



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년11월16일
(11) 등록번호 10-1569604
(24) 등록일자 2015년11월10일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/22 (2006.01) A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/4458 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7024633(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2008년12월26일
심사청구일자 2013년10월18일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년09월17일</p> <p>(65) 공개번호 10-2013-0113533</p> <p>(43) 공개일자 2013년10월15일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2010-7016189
원출원일자(국제) 2008년12월26일
심사청구일자 2013년06월27일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2008/014080</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/085306
국제공개일자 2009년07월09일</p> <p>(30) 우선권주장 61/009,457 2007년12월28일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌 US20070148238 A1</p> | <p>(73) 특허권자
임팩스 라보라토리즈, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94544, 헤이워드, 헌터우드 에비뉴 30831</p> <p>(72) 발명자
수, 앤
미국, 캘리포니아 94022, 로스 알토스 힐스, 라 로마 드라이브 25309
코우, 짐, 에이치.
미국, 캘리포니아 95129, 산 조세, 라킨 에비뉴 1558
알라닌, 라만, 린
미국, 캘리포니아 94010, 힐스브로, 힐스브로 블레바드 413</p> <p>(74) 대리인
강명구, 이경민</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 신영신

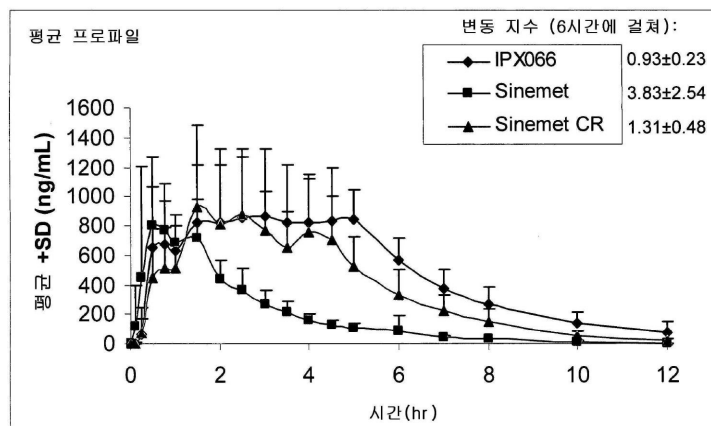
(54) 발명의 명칭 레보도파 방출 제어형 제제 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 레보도파, 데카르복실라제 저해제, 및 카르복실산을 포함하는 레보도파의 방출 제어형 경구 고형 제제를 제공한다. 또한, i) 레보도파, 데카르복실라제 저해제 그리고 속도 제어 부형제의 혼합물을 포함하는 방출 제어형 성분; ii) 카르복실산 성분; 그리고 iii) 레보도파 및 데카르복실라제 저해제의 혼합물을 포함하는 즉각 방출 성분을 포함하는 레보도파의 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제도 제공된다.

대표도

IPX066 혈장 프로파일
vs. IR 또는 CR



명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

하기를 포함하는 방출 제어형 경구 고형 제제:

- a. 레보도파, 카르비도파 및 하나 또는 그 이상의 속도 제어 부형제가 포함된 방출 제어형 비드 또는 과립을 포함하는 제 1 성분;
- b. 레보도파, 카르비도파 및 하나 또는 그 이상의 속도 제어 부형제가 포함된 방출 제어형 비드 또는 과립을 포함하는 제 2 성분;
- c. 카르복실산을 포함하는 제 3 성분, 이때 카르복실산은 타르타르산, 아디핀산, 숙신산, 구연산, 벤조산, 아세트산, 아스코르브산, 에데트산, 푸마르산, 락트산, 말산, 올레산, 소르브산, 스테아르산, 팔미트산 및 붕산 또는 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되고; 그리고
- d. 즉각 방출 형태로 카르비도파 및 레보도파를 포함하는 제 4 성분,

이때 하나 또는 그 이상의 속도 제어 부형제는 히드록시프로필 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이프로멜로오즈, Eudragit®S100, Eudragit®L100, Eudragit® S100-L100(2:1), 미소결정 셀룰로오스, 크로스카르멜로스 나트륨, 포비돈, 진분 글리콜레이트 나트륨 또는 이의 혼합물이 포함된 집단에서 선택되며; 그리고

이때 제 1 성분은 제2 성분이 레보도파와 카르비도파를 방출하는 속도보다 더 빠르게 레보도파와 카르비도파를 방출한다.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 제1성분, 제2성분, 제3성분 및 제4성분은 캡슐 안에 포함된 것을 특징으로 하는 방출

제어형 경구 고형 제제.

청구항 11

청구항 9에 있어서, 상기 제1성분, 제2성분, 제3성분 및 제4성분은 테블릿(tablet)으로 압착된 것을 특징으로 하는 방출 제어형 경구 고형 제제.

청구항 12

청구항 9에 있어서, 제1성분, 제2성분 및 제3성분의 속도 조절 부형제는 장용성 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 방출 제어형 경구 고형 제제.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 장용성 고분자는 Eudragit®S100, Eudragit® L100, 메타아크릴산 코폴리머 또는 이의 혼합물이 포함된 집단에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방출 제어형 경구 고형 제제.

청구항 14

청구항 9에 있어서, 카르복실산은 타르타르산인 것을 특징으로 하는 방출 제어형 경구 고형 제제.

청구항 15

청구항 9에 있어서, 카르비도파 대 레보도파의 몰 비율은 $\pm 10\%$ 변화 범위에서 1:1 내지 1:10의 비율로 제형내 존재하는 것을 특징으로 하는 방출 제어형 경구 고형 제제.

청구항 16

청구항 9에 있어서, 카르비도파 대 레보도파의 몰 비율은 $\pm 10\%$ 변화 범위에서 1:4인 것을 특징으로 하는 방출 제어형 경구 고형 제제.

청구항 17

청구항 9에 있어서, 카르비도파 대 레보도파의 몰 비율은 1:4 이상인 것을 특징으로 하는 방출 제어형 경구 고형 제제.

청구항 18

청구항 9에 있어서, 카르비도파 대 레보도파의 몰 비율은 3:2 미만인 것을 특징으로 하는 방출 제어형 경구 고형 제제.

청구항 19

청구항 9에 있어서, 카르비도파 대 레보도파의 몰 비율은 1:4 이상 그리고 3:2 미만인 것을 특징으로 하는 방출 제어형 경구 고형 제제.

청구항 20

청구항 9에 있어서, 레보도파:카르비도파:카르복실산 성분의 중량비는 다음중 하나인 것을 특징으로 하는 방출 제어형 경구 고형 제제:

- a. 245.00 mg:61.25 mg:132.53 mg;
- b. 195.00 mg:48.75 mg:105.48 mg;
- c. 190.00 mg:47.50 mg:88.52 mg;
- d. 180.00 mg:45.00 mg:82.20 mg;
- e. 180.00 mg:45.00 mg:54.80 mg;
- f. 120.00 mg:30.00 mg:103.20 mg; 또는

g. 150.00 mg:37.50 mg:134.50 mg;

여기서 각 값은 $\pm 10\%$ 범위에서 변할 수 있다.

청구항 21

청구항 9에 있어서, 카르복실산은 아디핀산, 숙신산, 푸마르산, 말산, 또는 이들의 혼합물로 구성된 집단에서 선택된 디카르복실산인 것을 특징으로 하는 방출 제어형 경구 고형 제제.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원을 통하여 다양한 출판물이 언급된다. 이 출판물의 내용은 전문을 본 출원에 참고 문헌으로 첨부하여 본 발명이 속하는 분야의 기술을 더 상세하게 설명한다.

[0002] **발명의 분야**

[0003] 본 발명은 강화된 약리학적 약동학적 속성을 얻기 위하여, 산과 데카르복실라제 저해제로 조제된 레보도파(LD)의 방출 제어형 약학 조성물에 관한 것이다. 이들 제제는 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 신경계 질환과 같은 이상의 치료에 유용하다.

배경 기술

[0004] 레보도파 (LD)와 데카르복실라제 저해제 (일반적으로, 카르비도파(Carbidopa: CD))의 복합물은 약리학적 분야에서 파킨슨 질환 (PD)을 치료하는 것으로 공지되어 있으며, 많은 사람들은 PD 증상의 최고표준(gold standard) 치료로 인식하고 있다. 현재, LD와 CD 복합물을 포함하는 몇 가지 제제가 시판되고 있는데, 가령, SINEMET®, STALEVO®, PARCOP A®, 및 ATAMET®이 이용가능하다. 그럼에도 불구하고, 일일 투약동안 고점-저점(peak-to-trough) 변동을 최소화시키면서 더 일정한 LD 혈장 농도를 제공하고, 현재 이용가능한 CO/LD 경구 약형보다 더 효과가 오래 지속되는 경구 LD 제제에 대한 요구는 여전히 있다.

[0005] PD를 앓고 있는 환자들은 움직임이 어렵고, 종종 전혀 움직일 수 없는 시기가 있다. PD 환자들에게 운동성에 영향을 주고, 골-근육계의 조절도 영향을 끼치는 신경전달물질인 도파민의 비정상적으로 낮은 수준이 이와 같은 운동 증상의 원인이 되는 것으로 흔히 간주된다. 그러나, 파킨슨 질환을 치료하기 위하여 도파민을 투여하는 것은 효과가 없는데, 그 이유는 도파민이 혈액-뇌 장벽을 통과하지 못하기 때문이다. 이 문제를 해결하기 위하여, PD 환자에게 도파민의 대사 전구물질인 레보도파가 투여되나, 레보도파도 문제가 없는 것은 아니다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 레보도파는 혈액-뇌 장벽을 통과하여 신속하게 도파민으로 전환되지만, LD는 뇌 이외의 다른 조직에서 신속한

데카르복실화로 인하여 문제가 된다. 따라서, LD만을 단독으로 투여하는 경우, 작은 일부만이 변화없이 뇌로 운반되기 때문에 상당한 약량이 요구된다. 더욱이, 레보도파가 경구로 투여되면, 뇌의 조직(extracerebral tissues)에서 신속하게 데카르복실화되어, 주어진 약량의 일부만이 변화되지 않은 상태로 중추신경계로 전달된다. 카르비도파는 말초 레보도파의 데카르복실화를 저해시키고, 혈액-뇌 장벽을 통과하지 못한다. 이의 데카르복실라제 저해 활성은 뇌의 조직에 국한되며, 카르비도파와 레보도파의 투여는 더 많은 레보도파를 뇌로의 운반에 이용하게 만들었다.

[0007] LD의 흡수와 연관된 이와 같은 곤란함에 추가하여, LD로 치료된 환자들에서 시간이 경과함에 따라 약 효능 작용 시간이 짧아지는(wearing off) 증상을 나타낸다. LD로 치료를 받은 PD 환자들은 실패를 특징으로 하는 운동성 변동, 이상운동증 무도병(peak dose dyskinesia), 그리고 무운동(akinesia)이 발생할 수 있다. 운동성 변동(흔히 온-오프 현상이라고 함)의 발전된 형태는 움직임사이에 예측불가능한 스윙이 특징이다. 이와 같은 운동성 변동의 원인은 완벽하게 이해되지는 않았지만, 일부 환자들은 LD의 혈장 수준을 일정하게 하는 치료 섭생에 의해 그 증상이 완화될 수도 있다. 따라서, 혈장 농도 수준을 제어하는 것이 어렵기 때문에 PD 환자의 LD 치료에 여전히 문제가 남아있다.

[0008] 현재 이용가능한 CD/LD의 방출 제어형 제제는 LD 혈장 수준을 엄격하게 유지하기 위한 시도에서 장시간에 걸쳐 약물의 지속적 방출을 허용한다. 그러나, 이와 같은 방출 제어형 약형은 많은 환자들이 전날 밤 또는 그날 복용한 약량의 효과가 짧아지는 현상(웨어링 오프)로 인하여 아침에 움직이지 못하거나 거의 움직이지 못한 상태로 깨어나는 문제점을 가진다. 기존의 약량이 사라지면, 이들 환자는 필요한 LD 혈장 수준을 운반하기 위하여 방출 제어형 약형에서 요구되는 연장된 시간동안 기다릴 수 없거나 기다리는 것을 꺼린다. LD의 즉각 방출 제제를 이용하면, 이와 같은 대기 시간은 줄일 수 있지만, LD의 즉각 방출 제제는 더 빈번하게 투약해야 하며, LD의 혈장 농도 변동이 더 심해진다. 미국 이외에서 승인된, 십이지장내 주입 요법제인 DUODOP A®는 운동 합병증을 상당히 감소시키고, “오프” 타임도 감소시킨다. DUODOP A®의 누적 노출과 실험적인 주입 연구에서, 표준 경구 제제와 비교하여, 혈장 LD 농도의 안정적인 유지 및 낮은 최저 수준을 피하기 위해 무능력한 운동불능없이 “오프” 타임을 줄이고, “온” 타임을 증가시키고, 심각한 운동 장애를 감소시키는데 효과가 있는 것으로 보인다. 그러나, 이와 같은 주입 요법은 환자에게는 상당히 불편하다.

[0009] DUODOP A®와 같은 주입 요법의 결과로 PD 증상의 완화를 최적화시키고, 오프 타임과 운동불능을 최소화시키기 위하여 일정한 또는 상대적으로 안정적인 LD 혈장 농도를 제공하는 LD 치료법의 개발이 상당히 타당하다는 것이다. 또한, LD의 혈장 농도 범위를 좁히고, 이는 다시, “오프타임”을 줄이고, “온 타임”을 연장시키고, “온” 상태로 가는 시간을 단축시키게 되는 결과를 가져오게 될 PD 환자의 LD 투여에 개선이 있는 경구 약형의 필요성이 여전히 남아있다. 본 발명은 원하는 약동학적 속성, 즉, 장시간 동안 더 안정적인 LD 혈장 농도를 제공하기 위하여, 데카르복실라제 저해제와 산으로 조제되어, 신규한 방출 제어형 LD 경구 고형 제제를 제공하여 이와 같은 무익한 문제를 해결한다.

과제의 해결 수단

[0010] **발명의 요약**

[0011] 본 발명은 레보도파, 데카르복실라제 저해제, 그리고 레보도파 또는 데카르복실라제 저해제가 아닌 카르복실산을 포함하는 레보도파의 방출 제어형 경구 고형제제를 제공한다. 또한, 본 발명은 다음을 포함하는 레보도파의 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제를 제공한다: i) 레보도파, 데카르복실라제 저해제 그리고 속도 제어 부형제를 포함하는 방출 제어형 성분; ii) 카르복실산 성분; 그리고 iii) 레보도파 및 데카르복실라제 저해제의 혼합물을 포함하는 즉각 방출 성분.

[0012] 본 발명은 장시간 동안 상대적으로 일정한 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일을 제공하는 레보도파의 방출 제어형 경구 고형 제제를 청구한다; 이와 같은 레보도파의 방출 제어형 경구 고형 제제는 다음의 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일을 가진다: a) 투여 시간; b) 제 1 농도; 그리고 c) 제2 농도 농도, 여기서 제 1 농도는 프로파일의 최대 농도와 동일하며; 제 2 농도는 제 1 농도보다는 나중에 그리고 투여 이후 약 6시간 이내 또는 6시간에 발생하는 최저 농도이며, 제 2 농도는 제 1 농도의 약 50%보다 더 크거나 동일하다.

발명의 효과

[0013] 더욱이, 본 발명은 본 발명의 약리학적 제제를 만들고, 이를 이용하는 방법도 제공한다. 파킨슨 질환을 앓고 있는 환자에서 운동성 변동을 감소시키고, 파킨슨 질환을 앓고 있는 환자에서 오프 타임을 감소시키고, 파킨슨

질환을 앓고 있는 환자에서 온 타임을 증가시키고, 파킨슨 질환을 앓고 있는 환자에서 온 타임까지의 시간을 감소시키거나, 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 질환을 앓고 있는 환자에서 도파민 수준을 강화시키는 방법들이 본 청구된 발명에서 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0014] 도 1은 IPX066 제제가 6시간이상 주입형 혈장 프로파일을 제공하는 그래프다.
- 도 2는 하기 실시예 1에서 설명된, 기준(Sinemet®)과 비교하여 IPX066-B-05-07 제제 A, B 그리고 C의 *in vivo* 혈장 농도 프로파일을 설명하는 그래프이다.
- 도 3는 하기 실시예 2에서 설명된, 기준(Sinemet®)과 비교하여 IPX066-B-06-02 제제 A, B, D 그리고 E의 *in vivo* 혈장 농도 프로파일을 설명하는 그래프이다.
- 도 4 는 하기 실시예 3에서 설명된, 기준(Sinemet®)과 비교하여 IPX066-B-07-01 제제 A, B 그리고 C의 *in vivo* 혈장 농도 프로파일을 설명하는 그래프이다.
- 도 5는 IPX066 제제의 *in vivo* 혈장 농도 프로파일을 설명하는 그래프이다.
- 도 6은 Sinemet®CR와 비교하여, IPX066 제제의 강력한 더 낮은 개체내 변동성을 보여주는 표다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] **발명의 상세한 설명**
- [0016] 본 발명은 신경계 질환 또는 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 질환의 치료를 위하여, LD, 데카르복실라제 저해제 그리고 카르복실산을 포함한 방출 제어형 약리학적 제제에 관한 것이다. 본 발명의 약리학적 제제는 PD 환자에서 일정한 또는 좀더 일관된 LD 혈장 농도를 제공하여, 운동성 변동을 감소시키고, 오프 타임을 감소시키고, 온 타임을 증가시키게 된다.
- [0017] **정의**
- [0018] 본 출원에 이용된 모든 과학적 그리고 기술적 용어들은 다른 언급이 없는 한 당 분야에 통상적으로 사용되는 의미를 가진다. 본 출원에서 이용된 바와 같이, 다음의 용어 또는 구절은 명시된 의미를 가진다.
- [0019] "산(acid)"는 화학적 화합물이 물에 용해되었을 때, pH가 7 미만인 용액을 제공하는 화합물을 지칭한다. "산"은 유기물일 수 있다. pKa 범위가 2-5일 수 있다. 본 발명에 적절한 산에는 타르타르산, 아디핀산, 숙신산, 구연산, 벤조산 아세트산, 아스코르브산, 에테트산, 푸마르산, 락트산, 말산, 올레산, 소르브산, 스테아르산, 팔미트산 및 붕산 또는 이의 혼합물이 포함되나 이에 국한되지는 않는다.
- [0020] "효과량"이란 원하는 치료요법적 효과를 얻기 위해 본 발명에 따른 화합물/조성물의 효과적 양을 의미한다.
- [0021] "테블릿(tablet)" 또는 "알약(pill)"은 약형으로 압착된 약리학적 제제를 말하는데, 이때 약형은 임의 모양, 가령, 둥글거나, 타원, 삼각 또는 기타 모양이 될 수 있다.
- [0022] "캡슐(capsule)"은 경질 또는 연질 가용성 용기에 포함된 약리학적 제제를 말한다. 용기는 젤라틴 또는 기타 물질이 될 수 있다.
- [0023] "변형된 방출(modified release)" (MR로도 공지됨)은 지연된 방출(DR) 과 방출 제어된((CR), 지속 방출(SR), 장기적 방출(PR) 또는 연장된 방출(ER))이 포함된다.
- [0024] "지연된 방출(delayed release)(DR)"은 지연 기간후에 활성 성분을 방출시키는 약리학적 제제 또는 성분을 지칭한다.
- [0025] "방출 제어형(controlled release)(CR)"은 연장된 시간 동안, 본 경우에는 1시간 이상, 하나 또는 그 이상의 약리학적 물질을 방출 또는 운반하는 약리학적 제제 또는 성분을 지칭한다.
- [0026] "즉각 방출(immediate release)(순간 방출 또는 IR)"은 하나 또는 그 이상의 약리학적 물질을 투여후 실질적으로 바로 방출 또는 운반하여 한 시간(또는 그 이내)안에 실질적으로 완전하게 용해시키는 약리학적 제제 또는 성분을 지칭한다.
- [0027] "방출 부형제" 또는 "속도 제어 부형제"는 호환되어 사용될 수 있다. 방출 부형제 또는 속도 제어 부형제에는

개체에 투여된 후 약리학적 물질, 가령, LD, CD 및 본 경우에 산의 방출을 조절하는 모든 부형제 및/또는 폴리머가 포함된다. 방출 부형제 또는 속도 제어 부형제에는 하이프로멜로즈, 하이드록시프로필 셀룰로오즈, 에틸 셀룰로오즈 그리고 프로프-2-에는 산이 포함되나 이에 국한되지 않는다. 방출 부형제 또는 속도 제어 부형제의 하위 군으로써, 지연 방출 폴리머는 개체에 투여된 후 약리학적 물질의 방출을 지연시키는데 이용된다. 지연 방출 폴리머의 예로는 장 폴리머 및/또는 중성 중성 메타아크릴 폴리머, 가령, Eudragit® L 100-55, Eudragit® S100 또는 Eudragit® FS30D (Rohm)이 포함되나 이에 국한되지 않는다.

[0028] "USP 패들 방법"은 United States Pharmacopoeia, Edition XXII (1990)에 설명된 Paddle 및 Basket 방법을 의미한다.

[0029] "최고점 대비 최저점(peak-to-trough ratio) 비율"은 설정된 시간 동안 활성 물질의 최고 혈장 수준(즉, 선 그래프에서 최고점)의 값과 최저 수준(선 그래프에서 최저점)의 값의 비교를 말한다. 예를 들면, 4시간에 걸쳐 200 ng/ml(최저)에 비교하여 400 ng/ml(최고) 범위를 가지는 혈장 LD 값을 가지는 선 그래프에서, 그 시간동안 최고점 대비 최저점 비율은 2이다. 1이상의 최고점 대비 최저점 비율은 그래프에서 설명될 것이다.

[0030] 비율과 연계하여 사용된 "약"은 +/-1%를 의미한다.

[0031] 여기에서 사용된 바와 같이, 물질(가령, LD 또는 CD)의 "평균 혈장 농도"는 혈장 다중 시료에서 볼 수 있는 물질의 평균 농도를 말한다. 평균 혈장 농도는 혈장 시료에서 찾은 물질의 농도를 더하여, 이 합을 혈장 시료 수로 나누면 된다.

[0032] "상부 소장(upper small intestine)"은 위장에 가장 근접한 부분을 말하는데, 십이지장(duodenum)과 공장(jejunum)이 포함된다.

[0033] "외측 피복(outer coat)"은 약리학적 제제 또는 이의 성분에 제공되는 커버 또는 장벽을 말하는데, 이는 장용 피일 수도 있다.

[0034] 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 질환에는 신경계 또는 운동성 질환, 가령, 하지 불안 증후군, 알츠하이머 질환, 긴장이상(dystonia), 정신분열증, 파킨슨 질환 그리고 속발성 파킨슨질환, 헌팅턴 질환, 주의력결핍 과잉행동장애 (ADHD), 샤이·드레이가 증후군 그리고 일산화탄소 또는 망간 중독을 포함한 뇌손상으로 인한 상태가 포함된다.

[0035] 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 질환의 "치료"는 본 발명의 약리학적 제제로 질환을 관리하는 것을 의미한다. 치료는 질환의 증상 감소, 질환의 심각성 감소, 질환 진행 과정의 변경, 신경계 또는 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 질환을 개선 또는 치료하는 것이다.

[0036] **본 발명의 조성물**

[0037] 본 발명의 중요한 측면은 LD 흡수 조절에서 예상하지 못한 카르복실산의 효과를 발견하여, 생성된 제제에 관계하는데, "견고한", 가령, 더 일정한 LD 혈장 농도를 제공하는 것에 관계한다.

[0038] 본 발명은 레보도파, 데카르복실라제 저해제, 그리고 카르복실산을 포함하는 레보도파의 방출 제어형 경구 고형 제제를 제공한다. 본 발명의 한 구체예에서, 카르복실산은 레보도파 또는 데카르복실라제 저해제가 아니다. 본 발명의 구체예에서, 카르복실산은 레보도파 및 데카르복실라제 저해제로부터 물리적으로 분리될 수 있다. 약리학적 제제는 단일 산 또는 산 혼합물을 포함할 수 있다.

[0039] 한 구체예에서, 카르복실산은 폴리카르복실산이 될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 카르복실산은 디카르복실산일 수도 있다. 적합한 카르복실산의 예로는 타르타르산, 아디핀산, 숙신산, 구연산, 벤조산 아세트산, 아스코르브산, 에데트산, 푸마르산, 락트산, 말산, 올레산, 소르브산, 스테아르산, 팔미트산 및 붕산 또는 이의 혼합물이 포함되나 이에 국한되지 않는다. 특정 구체예에서, 디카르복실산은 타르타르산이다.

[0040] 데카르복실라제 저해제의 적절한 예는 카르비도파를 포함하나 이에 국한되지 않는다.

[0041] 본 발명에 따르면, 제제는 태블릿 또는 캐플릿이 될 수 있다. 태블릿 또는 캐플릿은 단층 또는 다층일 수 있다. 태블릿 또는 캐플릿은 매트릭스 태블릿 또는 캐플릿일 수도 있다.

[0042] 본 발명의 실시예 따르면, 제제는 다중미립자형의 제제일 수 있다. 본 발명에 따르면, 다중미립자형은 포집된다. 또 다른 구체예에서, 다중미립자형은 포집되지 않는다. 다중미립자형은 태블릿으로 압착될 수 있다. 대안으로, 다중미립자형은 용이한 복용을 위하여 음식물 또는 액체에 바로 뿌려질 수 있는 스프링클 형태가 될

수도 있다.

- [0043] 본 발명의 구체예에서, 제제는 레보도파 흡수에서 개체내 가변성(intrasubject variability)을 감소시킨다. 개체내 가변성은 최소 12명의 개체에 걸쳐 각 개체에게 단일 약량의 제제를 투여한 후 약 0.5시간 내지 약 6시간 범위에 걸쳐 측정된 레보도파 농도의 평균 농도로 레보도파 농도를 나눈 표준 편차로 계산될 수 있는데; 약 0.40보다 적거나 이와 동일하다.
- [0044] 본 발명의 방출 제어형 경구 고형 제제에서 카르비도파와 레보도파의 비율이 약 1 : 1 내지 약 1 : 10을 포함한다. 한 구체예에서, 카르비도파와 레보도파의 비율은 약 1 : 4이다.
- [0045] 본 발명의 방출 제어형 경구 고형 제제는 디카르복실산에 대한 레보도파의 몰 비율이 4:1 미만일 수 있다. 한 구체예에서, 디카르복실산에 대한 레보도파의 몰 비율이 1:4 이상이고 3:2 미만이다. 또 다른 구체예에서, 디카르복실산에 대한 레보도파의 몰 비율은 1 : 2 이상이고 4:3 미만이다. 또 다른 구체예에서, 디카르복실산에 대한 레보도파의 몰 비율은 2:3 이상이고 5:4 미만이다. 추가 구체예에서, 디카르복실산에 대한 레보도파의 몰 비율은 1 : 1 이상이고 4:3 미만이다.
- [0046] 본 발명의 방출 제어형 경구 고형 제제는 약 25 mg 내지 약 2000 mg의 레보도파를 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 제제는 약 50 내지 600 mg의 레보도파를 포함한다.
- [0047] 본 발명의 방출 제어형 경구 고형 제제는 약 10 mg 내지 약 300 mg의 카르비도파를 포함할 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 방출 제어형 경구 고형 제제는 약 10 내지 80 mg의 카르비도파를 포함한다.
- [0048] 또한, 본 발명은 레보도파의 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제를 제공한다. 본 발명의 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제는 다음을 포함한다: 1) 레보도파 및 디카르복실라제 저해제의 혼합물 그리고 속도 제어 부형제를 포함하는 방출 제어형 성분; 2) 카르복실산 성분; 그리고 3) 레보도파 및 디카르복실라제 저해제의 혼합물을 포함하는 즉각 방출 성분. 본 발명의 구체예에서, 디카르복실라제 저해제는 카르비도파이다. 본 발명의 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제는 레보도파 흡수에서 개체내 가변성을 감소시킬 수 있다.
- [0049] 본 발명에 따르면, 방출 제어형 성분은 별개의 성분(카르복실산과 즉각 방출 성분과는 분리되는)이 될 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 카르복실산 성분은 별개의 성분(가령, 방출 제어형 및 즉각 방출 성분과는 분리되는)일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 즉각 방출 성분은 별개의 성분(가령, 방출 제어형 및 카르복실산 성분과는 분리되는)일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 방출 제어형 성분, 즉각 방출 성분 그리고 카르복실산 성분은 각각 별개로, 분리가능한 비드로 만들어진다.
- [0050] 본 발명의 구체예에서, 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제의 모든 성분(말하자면, 방출 제어형 성분, 카르복실산, 그리고 즉각 방출 성분)은 단일 성분으로 공동 제조될 수 있다.
- [0051] 본 발명의 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제는 카르복실산 및 속도 제어 부형제를 포함하는 하나 또는 그 이상의 방출 제어형 카르복실산 성분을 더 포함한다. 적합한 카르복실산에는 타르타르산, 아디핀산, 숙신산, 구연산, 벤조산 아세트산, 아스코르브산, 에데트산, 푸마르산, 락트산, 말산, 올레산, 소르브산, 스테아르산, 팔미트산 및 붕산 또는 이의 혼합물이 포함되나 이에 국한되지는 않는다. 특정 구체예에서, 카르복실산은 타르타르산이다. 더욱이, 방출 제어형 카르복실산 성분은 하나 또는 그 이상의 장용피(enteric) 폴리머로 피복된 카르복실산 코어를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제는 상이한 속도로 카르복실산을 방출시키는 최소 두 가지 방출 제어형 카르복실산 성분을 가진다.
- [0052] 본 발명의 실시예에 따르면, 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제의 속도 제어 부형제는 장용피 폴리머 또는 한 가지 타입이상의 장용피 폴리머 혼합물일 수 있다. 한 구체예에서, 속도 제어 부형제는 중성 메타아크릴 폴리머이다.
- [0053] 본 발명의 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제의 구체예에서, 방출 제어형 성분은 카르복실산을 더 포함한다. 카르복실산은 디카르복실산일 수 있다.
- [0054] 본 발명의 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제의 구체예에서, 방출 제어형 성분은 하나 또는 그 이상의 장용피 폴리머로 피복된 레보도파 및 디카르복실라제 저해물질 코어를 포함한다.
- [0055] 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제는 카르비도파와 레보도파가 약 1:1 내지 약 1 : 10의 비율로 존재하는 구체예를 제공한다. 한 구체예에서, 카르비도파에 대한 레보도파의 비율은 1 : 4 이다.

- [0056] 본 발명의 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제는 카르복실산에 대한 레보도파의 비율이 4:1 미만인 구체예를 제공한다. 한 구체예에서, 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제는 카르복실산에 대한 레보도파의 몰 비율이 1 : 4 이상, 3:2 미만이다. 또 다른 구체예에서, 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제는 카르복실산에 대한 레보도파의 몰 비율이 1 :2이상 그리고 4:3 미만이다. 또 다른 구체예에서, 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제는 카르복실산에 대한 레보도파의 몰 비율이 2:3 이상 그리고 4:3 미만이다. 추가 구체예에서, 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제는 디카르복실산에 대한 레보도파의 몰 비율이 1 :1 이상 그리고 4:3 미만이다.
- [0057] 본 발명의 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제는 약 25 mg 내지 약 1200 mg의 레보도파 구체예를 제공한다. 한 구체예에서, 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제는 약 50 내지 약 600 mg의 레보도파를 포함한다.
- [0058] 본 발명의 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제는 약 10 mg 내지 약 300 mg의 카르비도파를 포함하는 구체예를 제공한다. 한 구체예에서, 다중미립자형의, 방출 제어형 경구 고형 제제는 20 mg 내지 약 80 mg의 카르비도파를 포함한다.
- [0059] 본 발명의 약리학적 제제는 계면활성제(이온성 및 비-이온성), 친지성 비이클 및 소수성 비이클을 포함하나 이에 국한되지 않는 부형제를 더 포함한다.
- [0060] 본 발명에 따르면, 속도 제어 부형제의 예로는 하이드록시프로필 셀룰로오즈, 하이프로멜로즈, 에틸셀룰로오즈, 그리고 프로프-2-에논 산이 포함되나 이에 국한되지 않는다. 프로프-2-에논 산의 한 가지 적절한 예는 Carbopol®(Noveon or Dow Chemical Co.)이다. 지연 방출 폴리머의 예로는 중성 메타아크릴 폴리머 가령, Eudragit®FS30D, Eudragit®S100, Eudragit®L100-55 및/또는 이의 임의 혼합물 또는 복합물이 포함된다. (Rohm). Eudragit®L100-55는 pH가 5.5 이상인 상부 소장에서 약물 방출을 표적으로 하는 피복된 약형에 이용되는 장용피 폴리머다. Eudragit®S100는 하부 소장내 표적화된 약물을 pH 7.0 이상인 결장으로 방출시키는데 이용될 수 있다. 본 발명의 제제의 변형된 방출 성분들은 원하는 LD 혈장 농도 프로파일을 얻기 위하여 상기 폴리머 및/또는 이의 혼합물과 함께 제조될 수 있다. 본 발명에 이용될 수 있는 폴리머는 Eudragit®, 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 아세테이트 숙시네이트 LF, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 아세테이트 숙시네이트 HF, 그리고 기타 것들이 포함되나 이에 국한되지 않는 것들이 포함된다.
- [0061] 본 발명의 약리학적 제제는 당분야에 통상적으로 공지되고 당업자에 의해 사용되는 기타 부형제를 더 포함하는데, 예를 들면, 가스제 (가령, 트리에틸 시트레이트), 윤활제 (예를 들면, 활석 및 스테아레이트 마그네슘), 그리고 붕해제 (예를 들면, 크로스카르멜로즈 나트륨 및 크로스포비돈), 또는 이의 임의 조합물을 포함한다.
- [0062] 본 발명은 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일을 가지는 또는 나타내는 레보도파의 방출 제어형 경구 고형 제제를 제공하는데, 이 프로파일은 투여 시간, 제 1 농도 그리고 제 2 농도를 포함한다. 레보도파의 방출 제어형 경구 고형 제제는 최소 한 가지 카르복실산, 예를 들면, 타르타르산을 더 포함할 수 있다.
- [0063] 본 발명의 실시예에 따르면, 제 1 농도는 프로파일의 최대 레보도파 혈장 또는 혈청 농도와 동일할 수 있고, 제 2 농도는 제 1 농도보다는 늦게 그리고 투여후 약 6시간 보다는 빠르거나 6시간에 발생하는 최저 농도다. 제 2 농도는 제 1 농도의 약 50%보다 더 크거나 이와 동일할 수 있다.
- [0064] 제제의 한 구체예에서, 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일은 레보도파 혈장 또는 혈청 중간 농도 프로파일이다. 또 다른 구체예에서, 레보도파 농도 프로파일은 레보도파 혈장 또는 혈청 평균 농도 프로파일이다.
- [0065] 추가 구체예에서, 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일은 제 3 농도를 더 포함할 수 있다. 제 3 농도에서 레보도파 프로파일은 제 1 농도의 50%이상이거나 이에 동일할 수 있다. 더욱이, 제 3 농도는 제 1 농도보다 더 빠르게 그리고 투여 시간의 약 90분이내에 발생할 수 있다. 특정 구체예에서, 제 3 농도의 레보도파는 제 1 농도의 60%이상이거나 60%에 동일할 수 있고, 제 2 농도는 제 1 농도의 60% 이상이거나 60%에 동일할 수 있다.
- [0066] 본 발명의 실시예에 따르면, 제 2 농도는 투여후 1시간 내지 제 2 투여시간 사이에 발생하는 최저 농도일 수 있다. 한 구체예에서, 제 1 농도는 380 mg 약량의 레보도파의 경우 825 내지 1505 ng/mL이다.
- [0067] 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일은 제제에서 레보도파의 양에 대한 평균 AUC(ng h/mL 단위로 측정된)의 비율을 가지며, 이때 레보도파의 양은 mg으로 측정되고, 이 비율은 11:1 내지 25:1 이다. 한 구체예에서, 비율은 14:1 내지 19:1 이다. 추가적으로, 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일은 제제에서 제 1 농도에 대한 평

균 AUC(ng h/mL 단위로 측정된)의 비율을 가지며, 이때 농도는 ng/mL 단위로 측정되고, 이 비율은 9:2 내지 6:1 이다.

[0068] 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일은 380 mg 약량의 레보도파의 경우 4330 내지 8000 ng h/mL의 평균 AUC를 가진다. 한 구체예에서, 평균 AUC는 380 mg 약량의 레보도파의 경우 5000 내지 7000 ng h/mL이다.

[0069] 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일은 제제에서 레보도파의 양에 대한 평균 AUC(ng h/mL 단위로 측정된)의 비율을 가지며, 이때 레보도파의 양은 mg으로 측정되고, 이 비율은 3:1 내지 5:1 이다. 한 구체예에서, 비율은 5:2 내지 7:2이다. 한 구체예에서, 비율은 약 3:1이상이거나 이와 동일하다.

[0070] 한 구체예에서, 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일은 투여 시간, 투여후 1시간 이내에 발생하는 제 1 시간에서의 제 1 농도; 제1시간이후 발생하는 제2시간에서의 제 2 농도; 그리고 제 2 시간후 최소 4시간에 발생하는 제 3 시간의 제 3 농도를 포함한다. 제 2 농도는 프로파일의 레보도파의 최대 농도와 동일할 수 있고; 제 1 농도는 제 2 농도의 약 50%와 동일할 수 있으며; 제 3 농도는 제 2 농도의 약 50%에 동일할 수 있다.

[0071] 또 다른 구체예에서, 방출 제어형 경구 고형 제제는 380 mg 약량의 레보도파의 경우, 도 1에서 레보도파 제제 IPX066와 실질적으로 동일한 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일을 가지거나, 380 mg 약량 이외의 약량의 레보도파의 경우, 도 1의 제제에 실질적으로 비례하는 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일을 가진다.

[0072] 또 다른 구체예에서, 방출 제어형 경구 고형 제제는 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일을 가지는데, 프로파일의 최대 농도에 대한 제제의 투여후 1시간 내지 7시간 사이 임의 시간에서의 농도 비율은 4:1 미만이거나 4:1이 된다.

[0073] 추가 구체예에서, 레보도파의 방출 제어형 경구 고형 제제는 다음으로 구성된 레보도파 혈장 또는 혈청 중간(median) 농도 프로파일을 가지는데: 제 1 시간에서의 제 1 농도; 제1시간 이후 1시간 이내 발생하는 제2시간에서의 제 2 농도; 그리고 제 2 시간후 최소 4시간에 발생하는 제 3 시간의 제 3 농도; 그리고 최대 농도. 제 2 농도는 프로파일의 최대 농도와 동일할 수 있고, 제 1 농도는 제 2 농도의 약 50%와 동일할 수 있으며; 제 3 농도는 제 2 농도의 약 50%에 동일할 수 있다.

[0074] **약리학적 제제의 코팅**

[0075] 본 발명의 또 다른 측면은 산, 가령, 타르타르 산을 포함하는 장용피 코팅된 제제를 준비하는 방법에 관한 것이다. 산은 느리고, 가변적인 약물 방출 속도의 원인이 된다. 장기화된 그리고 느린 약물 방출 속도는 코어내 산이 존재함으로써 영향을 받는 장용피 용해 간섭때문일 것이다. 코팅의 pH를 증가시키기 위하여 코팅 제제에 염기(가령, NH₃ 또는 NH₄OH)를 첨가시킴으로써 코팅의 장용피를 부분적으로 중화시키면 간섭은 상당히 감소될 것이다. 중화 기술은 Eudragit®L100, S100, 및 FS100을 포함하나 이에 국한되지 않은 상이한 장용피 폴리머에 동등하게 효과를 가질 것이다.

[0076] **발명의 방법**

[0077] 본 발명은 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 질환을 앓고 있는 환자에서 도파민 수준을 향상시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 본 발명의 약리학적 제제의 효과량을 개체에 투여하여, 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 질환을 앓고 있는 환자에서 도파민 수준을 강화시키는 것을 포함한다.

[0078] 본 발명은 또한 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 질환을 앓고 있는 환자에서 도파민 수준을 강화 또는 유지시키는 방법도 제공하는데, 본 발명의 약리학적 제제의 효과량을 개체에 투여하여, 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 질환을 앓고 있는 환자에서 도파민 수준을 강화 또는 유지시키는 것을 포함한다.

[0079] 개체에서 도파민 수준을 강화 또는 유지시키면 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 질환을 앓고 있는 환자를 치료할 수 있다. 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 질환의 예로는 알츠하이머 질환, 긴장이상, 정신분열증, 그리고 파킨슨 질환이 포함되나 이에 국한되지 않는다.

[0080] 본 발명은 또한, 파킨슨 질환을 앓고 있는 환자에서 운동성 변동을 감소시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 본 발명의 제제의 효과량을 환자에 투여하여, 환자에서 운동성 변동을 감소시키는데 효과적인 레보도파의 혈장 농도를 제공하는 것을 포함한다. 본 발명의 한 구체예에서, 제제는 6시간 간격으로 투여된다.

[0081] 추가적으로, 파킨슨 질환을 앓고 있는 환자에서 오프 타임을 감소시키는 방법도 제공되는데, 이 방법은 본 발명의 제제의 효과량을 환자에 투여하여, 환자에서 오프 타임을 감소시키는데 효과적인 레보도파의 혈장 또는 혈청

농도를 제공하는 것을 포함한다.

- [0082] 더욱이, 본 발명은 파킨슨 질환을 앓고 있는 환자에서 “온” 타임을 증가시키는 방법도 제공되는데, 이 방법은 본 발명의 제제의 효과량을 환자에 투여하여, 환자에서 온 타임을 증가시키는데 효과적인 레보도파의 혈장 또는 혈청 농도를 제공하는 것을 포함한다.
- [0083] 또한, 본 발명은 파킨슨 질환을 앓고 있는 환자에서 “온” 타임까지의 시간을 감소시키는(가령, 레보도파의 효과를 가속화시키는) 방법도 제공되는데, 이 방법은 본 발명의 제제의 효과량을 환자에 투여하여, 환자에서 “온” 타임까지의 시간을 감소시키는데 효과적인 레보도파의 혈장 또는 혈청 농도를 제공하는 것을 포함한다.
- [0084] “온”, “오프” 타임의 결정은 미국 파킨슨 질환 등급 측정(UPDRS) 운동 검사, 걷는 시간 및/또는 손가락 태핑 수(tapping number)와 같은 통상적인 변수에 기초될 수 있다. 근거하여, 이들 각 변수에서, “온”의 정의는 사전약량 측정(predose measure)의 변화에 기초할 수 있고, 결과는 표준 방식으로 분석되었다. 예를 들면, 태핑 수 측정의 경우, 사전약량 측정의 평균에서 약 10% 변화는 “온” 타임으로 정의될 수 있다. 걷는 시간의 경우, 약 15% 변화가 이용될 수 있다.
- [0085] 본 발명의 실시예에 따르면, 레보도파의 혈장 또는 혈청 농도는 다음을 포함한다: 레보도파의 방출 제어형 경구 고형 제제는 투여시간, 제1농도 및 제2농도를 포함하는 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일을 가진다. 이 방법의 한 구체예에서, 제 1 농도는 프로파일의 최대 농도와 동일하고; 제 2 농도는 제 1 농도보다 나중에 그리고, 투여후 약 6시간보다 빠르거나 6시간에 발생하는 최저 농도이며; 그리고 제 2 농도는 제 1 농도의 약 50%보다 크거나 동일하다. 또 다른 구체예에서, 제 2 농도는 투여 1시간후와 제 2 시간 사이에 발생하는 최저 농도다.
- [0086] 본 발명의 방법에서, 농도 프로파일은 혈장 또는 혈청 중간 농도 프로파일이다. 더욱이, 농도 프로파일은 혈장 또는 혈청 평균 농도 프로파일이다.
- [0087] 한 구체예에서, 농도 프로파일은 제 3 농도를 더 포함하는데, 제 3 농도는 제 1 농도의 50% 이상 또는 50%이며, 제 3 농도는 제 1 농도보다 이른 시간에, 그리고, 투여후 약 90분 이내에 발생된다. 또 다른 구체예에서, 제 3 농도는 제 1 농도의 60% 이상 또는 60%이며, 제 2 농도는 제 1 농도의 60% 이상 또는 60%이다.
- [0088] 본 발명의 실시예에 있어서, 질환에는 알츠하이머 질환, 긴장이상, 정신분열증 그리고 파킨슨 질환이 포함되나 이에 국한되지는 않는다.
- [0089] 본 발명은 또한, 개체에서 레보도파의 치료요법적으로 효과적이고, 안정적인 혈장 중간 및/또는 평균 수준을 제공하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 본 발명의 임의의 제제의 치료요법적 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 혈액 혈장 수준은 투여후 0.5시간과 투여후 6시간 사이에 40%이상 변동되지 않는다.
- [0090] **발명의 잇점**
- [0091] 최적으로, 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 질환을 앓고 있는 환자에 투여한 후, 본 발명의 약리학적 제제는 환자의 혈장으로 최고점 대비 최저점 비율이 낮게, 연장된 시간 동안에 임의 유의적인 감소 또는 변동없이 주입 투여를 닦은, LD 혈장 농도가 일정한 또는 거의 일정한 수준이 되도록 LD를 방출하여, 현재 이용가능한 경구형 CD/LD에 의한 혈장 LD 수준의 변동과 연관된 “온-오프” 효과 또는 운동성 변동이 감소된다.
- [0092] 본 발명의 약리학적 제제는 현재 이용가능한 경구 약리학적 제제보다 환자에게 우수한 혈장 LD 프로파일을 제공한다. 본 발명의 제제는 LD 혈장 농도의 최고점 대비 최저점 비율이 상당히 작는데(가령, 초기 최고점 후 LD의 혈액 혈장 범위가 좁아짐), 가령, Q6h, 투약(dosing). 추가로, 본 발명의 약리학적 제제의 일부 구체예는 LD의 혈장 수준을 증가시켜 개선시킨다. 본 발명의 약리학적 제제는 또한, 일부 환자에서 혈장 LD 수준의 높은 범위를 제공하여 “온-오프” 효과를 최소화시킨다. 본 발명의 지속된, 일정한 LD 혈장 프로파일은 우수하고 일관된 질환 제어를 제공하는 것으로 기대된다.
- [0093] 다음의 실시예는 본 발명을 설명하고, 당업자가 이를 만들고 이용하는 것을 지원하기 위하여 제공된다. 실시예는 어떠한 방식으로든 본원 발명의 범위를 제한시키지 않는다.
- [0094] **실시예 1: 카르비도파와 레보도파, 타르타르 산으로 구성된 태블릿**
- [0095] 본 발명의 50-200 mg의 CD-LD와 215 mg의 타르타르 산을 이용한 태블릿 제제의 생체 이용성/약동학 결과는

Sinemet®의 방출 제어형과 비교되었다.

[0096] **CD-LD과 타르타르 산의 태블릿(IPX066-B05-07) 준비**

[0097] CD, LD, 그리고 하이드록시프로필을 블렌드에 넣고, 균질하게 혼합시켰다. 분말 믹스는 고전단 과립화기에 넣고, 정제된 물을 이용하여 과립으로 만들었다. 60 ± 100°C의 오븐에서 하룻밤동안 과립을 건조시켰다. 건조된 과립을 25 메쉬 스크린을 통과시키고, 블렌드에 넣고 스테아레이트 마그네슘과 혼합시켰다.

[0098] 타르타르 산 최종 혼합물을 만들기 위하여, 과립 타르타르 산을 20 메쉬 스크린을 통과시켰다. 타르타르 산, 미소결정 셀룰로오즈, 그리고 하이프로멜로즈는 고전단 믹스에 넣고, 혼합하고, 에틸 알코올로 과립화시켰다. 생성된 과립은 55 ± 100°C에서 유동상 프로세서에서 건조되었다. 건조 과립을 25 메쉬 스크린을 통과시키고, 블렌드에 넣고, 스테아레이트 마그네슘과 혼합시켰다.

[0099] 최종 CD/LD 및타르타르 산 혼합물은 태블릿으로 압착되었다.

[0100] **인간에서 카르비도파-레보도파 50- 200 mg 제제의 약동학에 타르타르산의 효과**

표 1

생성물	강도(mg)	SGF에서 용해
IPX066 CD/LD 태블릿-타르타르산 포함	50-200	4시간에 걸쳐 방출
IPX066 CD/LD 태블릿-타르타르산 불포함	50-200	6시간에 걸쳐 방출
IPX066 CD/LD 태블릿-타르타르산 함유	50-200	6시간에 걸쳐 방출
Sinemet®CR 태블릿 ^a	50-200	3시간에 걸쳐 방출

[0102] a. Merck & Co., Inc., 만료일 Aug. 2007

[0103] 연구 약물의 *in vitro* 용해 프로파일은 하기에 열거하였다. 제제 태블릿 IPX066-B05-07 A, B 및 C의 제제 태블릿 제제는 본 실시예 끝 부분에 제시된다.

표 2

테스트 제제		타르타르산					
		(mg)					
A	이중층	215					
B	ER	0					
C	이중층	215					
		약물 방출(%): SGF, 50rpm, USP 장치 II w/바스켓 싱커					
테스트	화합물	30	60	120	180	240	360
A	CDP	16±1.8	30±3.5	55±6.2	73±7.8	86±7.5	97±3.0
	LDP	16±1.8	30±3.6	54±6.3	72±7.9	84±7.5	95±3.0
B	CDP	13±0.6	22±1.3	38±2.5	52±3.5	64±4.3	84±4.7
	LDP	13±0.7	22±1.5	39±2.9	53±4.1	66±5.0	87±5.2
C	CDP	12±0.9	21±2.1	39±4.6	55±6.3	68±6.7	86±5.3
	LDP	12±1.1	21±2.3	39±5.0	55±6.7	68±7.2	87±5.9

[0104]

- [0105] 결과 및 논의 : 도 2는 경구 투여후 Sinemet®와 비교하여, CD, LD 및 타르타르 산의 세가지 제제 (IPX066-B05-07 제제 A, B 및 C로 지칭됨)의 *in vivo* 혈장 농도 프로파일을 설명하는 그래프다.
- [0106] **IPX066 테스트 B 및 Sinemet®CR의 약동학**
- [0107] 하나의 IPX066 테스트 B 태블릿 투여 후, LD 혈장 프로파일에서 다수의 피크가 나타나는데, 최대 혈장 농도 (C_{max})는 투약후 약 2.5시간에 나타난다(도 2). 대조적으로, CD는 느리게 흡수되었고, 중간 C_{max} 는 투약후 약 4 시간 후에 나타났다. 연장된 용해 속도로 인하여, 참고물질 Sinemet®CR의 3시간 용해속도와 반대로 IPX066 테스트 B의 용해 속도는 6시간이며, LD의 C_{max} 는 46% 감소, LD의 AUC는 44% 감소, CD의 C_{max} 는 38% 감소, AUC는 41 % 감소되었다.
- [0108] **IPX066 테스트 C 및 IPX066 테스트 B의 약동학**
- [0109] 하나의 IPX066 테스트 C 태블릿 투여 후, LD 혈장 프로파일에서 다수의 피크가 나타나는데, 최대 혈장 농도 (C_{max})는 투약후 약 3시간에 나타난다(도 2). 대조적으로, CD는 느리게 흡수되었고, 중간 C_{max} 는 투약후 약 4.5 시간 후에 나타났다. 연장된 용해 속도와, 215mg 타르타르산이 첨가된 IPX066 테스트 C는, 타르타르산이 없는 IPX066 테스트 B와 비교하여, LD의 C_{max} 는 50%, AUC는 41% , C6h는 119%, C8h는 65%, CD의 C_{max} 는 32%, AUC는 35% 증가되었다.
- [0110] **IPX066 테스트 C 와 IPX066 테스트 A의 약동학**
- [0111] 하나의 IPX066 테스트 A 태블릿 투여 후, LD 혈장 프로파일에서 다수의 피크가 나타나는데, 최대 혈장 농도 (C_{max})는 투약후 약 2시간에 나타난다(도 2). 대조적으로, CD는 느리게 흡수되었고, 중간 C_{max} 는 투약후 약 4.5 시간 후에 나타났다. IPX066 테스트 A와 대조적으로, IPX066 테스트 C는 동량의 타르타르산이 포함되며, 약 2 시간 정도 용해 속도가 더 느리다. 그 결과, LD의 C_{max} , LD AUC, LD C6h, LD C8h, CD C_{max} , 및 CD AUC는 차례로 약 20%, 14%, 26%, 4%, 22%, 및 18% 감소되었다.
- [0112] **IPX066 테스트 A 와 Sinemet®CR의 약동학**
- [0113] 하나의 IPX066 테스트 A 태블릿 투여 후, LD 혈장 프로파일에서 다수의 피크가 나타나는데, 최대 혈장 농도 (C_{max})는 투약후 약 2시간에 나타난다(도 2). 대조적으로, CD는 느리게 흡수되었고, 중간 C_{max} 는 투약후 약 4.5 시간 후에 나타났다.
- [0114] BE 평가에서 4시간의 용해속도와 제제내에 타르타르산이 포함된 PX066 테스트 A는 LD와 CD의 C_{max} 와 AUC 값에 대해 용해속도가 3시간인 생물학적으로 동등하다는 것이 설명된다. 추가로, IPX066 테스트 A의 LD의 C6h와 C8h는 참고물질 Sinemet®CR보다 차례로 약 25% 및 4% 더 낮았다.
- [0115] 여기 데이터에서, 용해속도가 감소되면 LD와 CD의 노출이 감소되고, 그리고 타르타르 산의 추가로 LD와 CD의 C_{max} 및 AUC가 증가된다는 것이 설명된다.

[0116] IPX066-B05-07 제제 A

성분	한개 테블렛 기준	
	%(w/w)	Mg
카르비도파	16.8	54.0
레보도파	25.47	200.0
하이드록시프로필 셀룰로오즈(Klucel-LF)	12.63	99.2
타르타르산	27.38	215.0
미소결정 셀룰로오즈(Avicel PH101)	21.63	169.8
하이프로멜로즈(Methocel K100LV)	5.48	43.0
스테아레이트 마그네슘	0.53	4.2
총합	100	785.2

[0117]

[0118] 각주. 53.09mg CD, USP는 50.0 mg CD 무수물과 등가이다.

[0119] IPX066-B05-07 제제 B

성분	한개 테블렛 기준	
	%(w/w)	Mg
카르비도파	16.8	54.08
레보도파	62.2	200.00
하이드록시프로필 셀룰로오즈(Klucel-LF)	20.0	64.3
스테아레이트 마그네슘	1.0	3.2
정제수	-	-
총합	100.0	321.5

[0120]

[0121] IPX066-B05-07 제제 C

성분	한개 테블렛 기준	
	%(w/w)	mg
카르비도파	6.30	54.0
레보도파	23.34	200.00
하이드록시프로필 셀룰로오즈(Klucel-LF)	19.94	170.9
타르타르산	25.09	215.0
미소결정 셀룰로오즈(Avicel PH101)	17.82	152.7
하이프로멜로즈(Methocel K100LV)	7.03	60.2
스테아레이트 마그네슘	0.48	4.1
총합	100	856.9

[0122]

- [0123] **실시예 2**
- [0124] **IPX066-B06-02 제제 A와 B의 준비**
- [0125] CD와 LD를 포함하는 장용피된 펠렛을 준비하기 위하여 다음 단계들이 실시되었다.
- [0126] CD, LD, 및 미소결정 셀룰로오즈 (Avicel PH-101)를 넣고 균질하게 혼합하였다. 분말 믹스를 고전단 과립화기에 넣고, 정제수를 이용하여 과립으로 만들었다. 과립화된 젖은 물질은 1.0 mm 구멍 크기 스크린을 가진 압출기에서 압출되었다. 압출물은 3 mm 크로스-헤치 디스크가 갖추어진 스페로나이저에 넣고, 스페로나이저화된다. CD/LD 펠렛은 유체상 프로세서에서 $60 \pm 10^\circ\text{C}$ 에서 건조되었다. CD/LD 펠렛은 상이한 크기의 스크린을 통과되었다. 수득된 펠렛은 18 및 25 메쉬 스크린에 유지되었다.
- [0127] CD-LD 펠렛을 위한 장용피 용액을 준비하기 위하여 다음 단계들이 실행되었다.
- [0128] 제제 IPX066-B06-02 A의 경우, Eudragit®S100 및 Eudragit®L100 (2:1 비율) 및 트리에틸 시트레이트를 이소프로필 알코올 및 아세톤용액에 용해시켰다. 혼합물은 용해될 때까지 혼합되었다. 활석은 폴리머 용액에 분산되고, 코팅 프로세스를 통하여 지속적으로 혼합되었다.
- [0129] 제제 IPX066-B06-02 B의 경우, Eudragit®S100와 트리에틸 시트레이트는 이소프로필 알코올 및 아세톤용액에 용해되었다. 혼합물은 용해될 때까지 혼합되었다. 활석은 폴리머 용액에 분산되고, 코팅 프로세스를 통하여 지속적으로 혼합되었다.
- [0130] 두 제제의 경우, CD/LD 펠렛은 Glatt GPCG-I 피복기에서 준비된 코팅 분산액을 이용하여 분무-피복되었다. 피복된 펠렛은 건조되었다. 건조, 피복된 CD/LD 펠렛은 16 메쉬 스크린을 통하여 스크린되었다. 스크리닝된 CD/LD 펠렛은 믹서에 넣고, 활석과 혼합되었다.
- [0131] 타르타르 산 (TA)이 포함된 장용피 펠렛을 준비하기 위하여 다음 단계들이 실행되었다.
- [0132] TA를 20 메쉬 스크린으로 통과시켰다. 스크리닝된 TA 와 미소결정 셀룰로오즈 (Avicel PH101)를 고전단 믹스에 넣고, 정제수를 이용하여 과립으로 만들었다. 과립은 1.0 mm 구멍 크기 스크린을 가진 압출기를 통하여 압출되었다. 압출물은 3 mm 크로스-헤치 디스크가 갖추어진 스페로나이저에 넣고, 스페로나이저화된다. 씨드는 $60 \pm 10^\circ\text{C}$ 의 오븐에서 건조되었다. 건조된 펠렛은 16, 18 및 25 메쉬 스크린을 통과하였다. 유지된 펠렛은 18 및 25 메쉬 스크린상에서 수거되었다. 하이프로멜로즈 (Pharmacoat 606) 및 에틸셀룰로오즈를 알코올 용액에 충전하여 밀봉(seal) 피복 용액이 준비되었다. 혼합물은 용해될 때까지 혼합되었다. 건조된 TA 펠렛을 피복기에 넣고, 준비된 밀봉 피복 용액으로 분무-코팅시켰다. 밀봉 피복된 CD/LD 펠렛은 건조되고, 14 메쉬 스크린을 통과시켰다.
- [0133] TA 펠렛을 위한 장용피 용액을 준비하기 위하여 다음 단계가 실행되었다.
- [0134] 제제 IPX066-B06-02 A의 경우, Eudragit®S100 및 Eudragit®L100 (2:1의 비율) 및 트리에틸 시트레이트는 이소프로필 알코올 및 아세톤용액에 용해되었다. 혼합물은 용해될 때까지 혼합되었다. 활석은 폴리머 용액에 분산되고 그리고 코팅 프로세스를 통하여 지속적으로 혼합되었다.
- [0135] 제제 IPX066-B06-02 B의 경우, Eudragit®S100 및 트리에틸 시트레이트는 이소프로필 알코올 및 아세톤용액에 용해되었다. 혼합물은 용해될 때까지 혼합되었다. 활석은 폴리머 용액에 분산되고 그리고 코팅 프로세스를 통하여 지속적으로 혼합되었다.
- [0136] 두 제제의 경우, 밀봉 피복된 TA 펠렛을 Glatt GPCG-I 피복기에 넣고, 준비된 장용피 용액으로 분무-코팅되었다. 피복된 TA 펠렛은 건조되었다. 건조된 피복TA 펠렛을 12 메쉬 스크린을 통과시켰다. 피복된 TA 펠렛은 믹서에 넣고, 활석과 혼합시켰다.
- [0137] 장용피된 약물 펠렛과 장용피된 TA 펠렛을 포집시키기 위하여 다음 단계들이 실시되었다.
- [0138] 상기에서 설명된 것과 같이 준비된 피복된 CD/LD 펠렛과 상기에서 설명된 것과 같이 준비된 피복된 TA 펠렛은 경질 젤라틴 캡슐안에 포집되었다. 채워진 캡슐에는 50 mg 카르비도과 무수물, 200 mg LD 및 215 mg TA이 포함된다.

[0139] **IPX066-B06-02 제제 D 및 E**

[0140] 카르비도파 (CD) 및 레보도파 (LD) 최종 혼합을 준비하기 위하여 다음의 단계들이 시행되었다.

[0141] CD, LD, 미소결정 셀룰로오즈, 그리고 크로스카르멜로즈 나트륨은 믹서에서 균질하게 분말로 혼합된다. 옥수수 전분이 정제수에 분산되고, 15분간 교반된 후, 끓는 물로 옮겨진 후, 전분 반죽이 될 때까지 계속 교반된다. 전분 반죽을 이용하여 연동 펌프의 분무 속도가 입증되었다. 상기에서 준비된 분말 믹스를 고전단 과립기에 넣고 50 ~ 1000 g/min의 유동 속도에서 전분 반죽과 함께 과립화되었다. 과립은 LOD가 3.0% 미만이 될 때까지 60 ± 10°C 오븐에서 건조되었다. 건조된 과립을 25 메쉬 스크린을 통과시켰다. 스크리닝된 CD/LD 과립, 크로스포 비돈 그리고 스테아레이트 마그네슘을 믹스에 넣고 혼합시켰다.

[0142] TA 최종 혼합물을 준비하기 위하여, 과립 TA를 20 메쉬 스크린을 통과시켰다. TA 및 미소결정 셀룰로오즈는 고전단 믹스에 넣고 혼합시킨 후, 정제수를 이용하여 과립으로 만들었다. 생성된 과립은 수분 분석기로 측정하였을 때, L.O.D.가 2.0% 미만이 될 때까지 60 ± 10°C의 오븐에서 건조되었다. 24 메쉬 스크린이 갖추어진 Fitzmill에 건조 과립을 통과시켰다. 건조된 TA 과립 및 스테아레이트 마그네슘을 믹서에 넣고 혼합시켰다.

[0143] 최종 혼합물은 다음과 같이 코어 태블릿으로 압착되었다.

[0144] CD/LD 최종 혼합물과 TA 최종 혼합물의 무게를 달고, 혼합하여, 태블릿으로 압착시켰다. 태블릿에는 50 mg 카르비도파 무수물, 200 mg LD 그리고 215 mg TA가 포함되었다.

[0145] Pan 피복기에서 이소프로필 알코올과 정제수 혼합물에 용해된 하이프로멜로즈로 코어 태블릿을 분무 코팅하여 코어 태블릿 제제에 밀봉 피복을 제공하였다. 태블릿은 L.O.D.가 3.0% 미만이 될 때까지 60 ± 10°C의 코팅 팬에서 건조되었다.

[0146] 장용피 용액은 다음과 같이 준비되었다.

[0147] 제제 IPX066-B06-02 제제 D의 경우, Eudragit®S100 및 Eudragit®L100 (2:1의 비율) 및 트리에틸 시트레이트는 이소프로필 알코올 및 아세톤용액에 용해되었다. 혼합물은 용해될 때까지 혼합되었다. 활석은 폴리머 용액에 분산되고 그리고 코팅 프로세스를 통하여 지속적으로 혼합되었다.

[0148] 제제 IPX066-B06-02 제제 E의 경우, Eudragit®S100 및 트리에틸 시트레이트는 이소프로필 알코올 및 아세톤용액에 용해되었다. 혼합물은 용해될 때까지 혼합되었다. 활석은 폴리머 용액에 분산되고 그리고 코팅 프로세스를 통하여 지속적으로 혼합되었다.

[0149] 밀봉 피복된 태블릿을 Pan 피복기에 넣고, 준비된 장용피 용액으로 분무 코팅시켰다. 피복된 태블릿은 최소 30분간 코팅 팬에서 40 ± 10°C의 온도에서 건조되었다.

[0150] **사람에서 카르비도파-레보도파 50-200 mg 제제의 약동학에 타르타르산 및 장용피 pH의 효과**

[0151] 본 연구는 CD 와 LD의 PK에 있어서 카르비도파 (CD)/레보도파 (LD) 50-200 mg 제제에 다양한 pH의 장용피와 산 첨가의 효과를 보여준다.

표 3

생성물	강도(mg)	장용피 pH
IPX066 CD/LD 캡슐-타르타르산 포함	50-200	6.5
IPX066 CD/LD 캡슐-타르타르산 포함	50-200	7.0
Sinemet®CR 태블릿 ^a	50-200	N/A
IPX066 CD/LD 태블릿-타르타르산 포함	50-200	6.5
IPX066 CD/LD 태블릿-타르타르산 포함	50-200	6.0

[0153] a. Merck & Co., Inc., 만료일 Aug. 2007

[0154] 연구 약물의 제제 정보는 하기에 나열된다. 본 실시예 끝에는 IPX066- B06-02 A, B, D 및 E의 제제 표가 제시된다.

표 4

[0155]

테스트	제제	입자 크기(μm)	타르타르산(mg)
A	캡슐	D(v,0.9)=36.22 D(v,0.9)=139.48	215
B	캡슐	D(v,0.9)=36.22 D(v,0.9)=139.48	215
D	태블릿	D(v,0.9)=36.22 D(v,0.9)=139.48	215
E	태블릿	D(v,0.9)=36.22 D(v,0.9)=139.48	215

[0156]

결과 및 논의 : 도 3은 경구 투여후, Sinemet®와 비교하여 CD, LD 및 TA 의 4가지 제제(IPX066-B06-02 제제 A, B, D 및 E로 지칭됨)의 *in vivo* 혈장 농도 프로파일을 설명하는 그래프를 보여준다.

[0157]

IPX066 테스트 A 와 Sinemet®CR의 약동학

[0158]

IPX066 테스트 A 캡슐 하나를 투여한 후, LD의 혈장 중간 농도 프로파일에서 한 개 피크가 나타났고, 투약후 약 5시간에 최대 혈장 농도 (C_{max})가 생성되었다. (도 3). 대조적으로, CD는 느리게 흡수되었고, 투약후 약 6.0시간에 중간 C_{max} 가 생성되었다. 지연된 용해 속도 (장용피화된 pH=6.5)로 인하여, IPX066 테스트 A의 경우 1시간 전에는 LD 농도가 관찰되지 않았으며, 5시간 내지 8시간 사이의 IPX066 테스트 A의 LD 농도는 중간 프로파일에 근거하여 참고물질 Sinemet®CR의 것보다 더 높았으며, 이로써, TA (215 mg)의 첨가로 내장의 뒷 부분에서 LD 흡수가 증가된다고 제시된다. IPX066 테스트 A의 LD AUC는 참고물질 Sinemet®CR의 58%에 불과하였다.

[0159]

IPX066 테스트 B 및 Sinemet®CR의 약동학

[0160]

IPX066 테스트 B 캡슐 하나를 투여한 후, LD의 혈장 중간 농도 프로파일에서 한 개 피크가 나타났고, 투약후 약 4.0 시간에 지연되고, 더 낮은 C_{max} 가 생성되었다. (도 3). 대조적으로, CD는 느리게 흡수되었고, 투약후 약 4.75시간에 중간 C_{max} 가 생성되었다. 지연된 용해 속도 (장용피화된 pH=6.5)로 인하여, IPX066 테스트 B의 경우 2시간 전에는 LD 농도가 관찰되지 않았다. TA (215 mg)의 첨가하여도, 5시간 내지 8시간 사이의 IPX066 테스트 B의 LD 농도는 참고물질 Sinemet®CR의 것보다 비교하여 더 높은 LD 농도를 가지지 않았다. 이는 LD보다는 TA의 용해 속도가 더 느리기 때문일 것이다. IPX066 테스트 B의 LD AUC는 참고물질 Sinemet®CR의 23%에 불과하였다.

[0161]

IPX066 테스트 D와 Sinemet®CR의 약동학

[0162]

IPX066 테스트 D 태블릿 하나를 투여한 후, LD 혈장의 중간 농도 프로파일에서 한 개 피크가 나타났고, 투약후 약 4.25 시간에 지연되고, 더 낮은 C_{max} 가 생성되었다. (도 3). 대조적으로, CD는 느리게 흡수되었고, 투약후 약 6.0시간에 중간 C_{max} 가 생성되었다. 지연된 용해 속도 (장용피화된 pH=6.5)로 인하여, IPX066 테스트 D의 경우 2시간 전에는 LD 농도가 관찰되지 않았다. TA (215 mg)의 첨가하여도, IPX066 테스트 B의 LD AUC는 참고물질 Sinemet®CR의 24%에 불과하였고, 5시간 내지 8시간사이의 LD 농도는 Sinemet®CR의 것보다 더 낮았다. 이는 LD와 비교하였을 때, TA의 방출 속도가 더 빠르고, *in vitro* 용해 프로파일이 상당히 가변적이기 때문이다.

[0163]

IPX066 테스트 E 및 Sinemet®CR

[0164]

IPX066 테스트 E 태블릿 하나를 투여한 후, LD의 혈장 중간 농도 프로파일에서 한 개 피크가 나타났고, 투약후 약 4.0 시간에 지연되고, 더 낮은 C_{max} 가 생성되었다. (도 3). 대조적으로, CD는 느리게 흡수되었고, 투약후 약 5.0시간에 중간 C_{max} 가 생성되었다. 지연된 용해 속도 (장용피화된 pH=6.5)로 인하여, IPX066 테스트 E의 경우 2시간 전에는 LD 농도가 관찰되지 않았다. TA (215 mg)의 첨가하여도, IPX066 테스트 B의 LD AUC는 참고물질

Sinemet®CR의 20%에 불과하였고, 5시간 내지 8시간사이의 LD 농도는 Sinemet®CR의 것보다 더 낮았다. 이는 LD와 비교하였을 때, TA의 방출 속도가 더 빠르고, *in vitro* 용해 프로파일이 상당히 가변적이기 때문이다.

[0165]

여기 데이터는 지연된 용해 속도는 LD 및 CD의 노출을 감소시키고, LD와 CD에 유사한 용해속도를 가지는 TA가 첨가되면 Sinemet®CR와 비교하였을 때, 5시간 내지 8시간 사이에 더 높은 LD 농도를 가진다는 것이 설명된다.

[0166]

IPX066-B06-02 제제 A

성분	%(w/w)	양(mg)
카르비도파	14.06	53.98
레보도파	52.10	200.0
미소결정 셀룰로오즈(Avicel PH101)	28.36	108.85
Eudragit®L100	1.14	4.39
Eudragit®S100	2.34	8.98
트리에틸 시트레이트	1.00	3.82
활석	1.00	3.82
총합	100.0	383.85

[0167]

타르타르산	57.6	215.0
미소결정 셀룰로오즈, NF(Avicel PH101)	14.4	53.8
에틸셀룰로오즈	6.6	24.8
하이프로멜로즈, 타입 2910	1.4	5.1
Eudragit®L100	4.6	17.2
Eudragit®S100	9.4	35.1
트리에틸 시트레이트	4.0	14.9
활석	2.0	7.5
총합	100.0	373.4

[0168]

[0169]

IPX066-B06-02 제제 B

성분	%(w/w)	양(mg)
카르비도파	12.92	53.98
레보도파	47.88	200.00
미소결정 셀룰로오즈(Avicel PH101)	26.06	108.85
Eudragit®S100	8.85	36.95
트리에틸 시트레이트	2.53	10.55
활석	1.76	7.37
총합	100.0	417.70

타르타르산	57.6	215.0
미소결정 셀룰로오즈, NF(Avicel PH101)	14.4	53.8
에틸셀룰로오즈	6.6	24.8
하이프로멜로즈, 타입 2910	1.4	5.1
Eudragit®L100	14.0	52.3
트리에틸 시트레이트	4.0	14.9
활석	2.0	7.5
총합	100.0	373.4

[0170]

[0171] IPX066-B06-02 제제 D

성분	%(w/w)	mg
카르비도파	8.57	53.98
레보도파	31.77	200.00
미소결정 셀룰로오즈(Avicel PH101)	15.17	95.5
옥수수 전분	1.43	8.98
크로스카르멜로즈 나트륨	1.43	8.98
크로스포비돈	0.93	5.88
스테아레이트 마그네슘	1.13	7.11
타르타르산	34.15	215.0
하이프로멜로즈, 타입 2910	2.93	18.42
Eudragit®L100	1.40	8.82
Eudragit®S100	0.35	2.20
트리에틸 시트레이트	0.50	3.15
활석	0.25	1.57
총합	100.0	629.59

[0172]

[0173] IPX066-B06-02 제제 E

성분	%(w/w)	mg
카르비도파	8.57	53.98
레보도파	31.77	200.0
Avicel PH101	15.17	95.5
옥수수 전분	1.43	8.98
크로스카르멜로즈 나트륨	1.43	8.98
크로스포비돈	0.93	5.88
스테아레이트 마그네슘	1.13	7.11
타르타르산	34.15	215.00
하이프로멜로즈, 타입 2910	2.93	18.42
Eudragit®L100	1.75	11.02
트리에틸 시트레이트	0.5	3.15
활석	0.25	1.57
총합	100.0	629.59

[0174]

[0175] 실시예 3

[0176] IPX066-B07-01 제제 A, B 및 C의 준비

[0177] 카르비도파-레보도파 (CD-LD)이 포함된 장용피 펠렛을 준비하기 위하여 다음의 단계들이 시행되었다.

[0178] CD, LD, 및 미소결정 셀룰로오즈(Avicel PH-101)가 함께 혼합되었다. 혼합물은 고전단 과립기에 넣고, 정제수를 이용하여 과립으로 만들었다. 과립으로 만들어진 젖은 물질은 1.0 mm 구멍 크기 스크린이 있는 압출기를 통하여 압출되었다. 압출물은 압출물은 3 mm 크로스-헤치 디스크가 갖추어진 스펜도나이저에 넣고, 스펜도나이저화된다. 스펜도나이저에서 수득된 구는 60 ± 10°C의 Glatt GVPG-1 피복기에서 건조되었다. Glatt GVPG-1에서 펠렛을 건조시키면, 펠렛의 탈락이 제거되고 또한 분해 산물 DHP의 양이 감소되었다. 약물-적하된 펠렛은 16, 18 및 25 메쉬 스크린으로 통과시키고, 수거된 펠렛은 18 및 25 메쉬 스크린상에서 유지되었다. 코어 펠렛은 Glatt GVPG-1 피복기에서 하이프로멜로즈 (Pharmacoat 606) 수용액으로 피복되었다. 피복된 펠렛은 Glatt GVPG-1에서 건조되고, 18 메쉬 스크린을 통과시켰다.

[0179] 장용피 용액은 다음 단계와 같이 준비되었다. 제제 IPX066-B07-01 A의 경우, Eudragit®S100 및 Eudragit®L100 (5:1의 비율)를 정제수 위에 분산시키고, 균질한 분산액이 될 때까지 혼합되었다. 활석은 폴리머 용액에 분산되고 그리고 코팅 프로세스를 통하여 지속적으로 혼합되었다. 1N NH₄OH 용액을 pH가 5.5가 될 때까지 이 두 용액에 점적하였다. 두 용액을 합치고, 완전하게 혼합시켰다. 활석 현탁액은 활석을 정제수내 트리에틸 시트레이트 용액에 분산시키고, 1시간 교반시켜 준비하였다. 상기 L100 및 S100의 혼합물을 활석 분산물과 복합시키고, 완전하게 혼합시켰다. 분산액은 코팅 프로세스를 시작하기 전에 140 메쉬 스크린을 통하여 스크리닝되었다. IPX066-B07-01 제제 B의 경우, 제제 A와 동일한 과정을 거치지만, 단 Eudragit®S100 폴리머만 이용되었다. IPX066-B07-01 제제 C의 경우, 제제 A와 동일한 과정을 거치지만, 단 Eudragit®FS30D 폴리머만 이용

되었다.

- [0180] 하이프로멜로즈 피복된 씨드는 장용피 분산 준비물을 이용하여 분무 피복되었다. 피복된 CD/LD 펠렛은 오븐에서 건조되었다. 건조된 CD/LD 펠렛은 14 메쉬 스크린을 통하여 통과되었다. 스크리닝된 CD/LD 펠렛에 활석을 혼합시켜 최종 혼합물이 준비되었다.
- [0181] TA를 포함하는 장용피 펠렛을 준비하기 위하여 다음의 단계들이 시행되었다. TA를 20 메쉬 스크린으로 통과시켰다. 스크리닝된 TA와 미소결정 셀룰로오즈 (Avicel PH101)를 고전단 믹스에 넣고, 정제수를 이용하여 과립으로 만들었다. 과립은 1.0 mm 구멍 크기 스크린을 가진 압출기를 통하여 압출되었다. 압출물은 3 mm 크로스-헤치 디스크가 갖추어진 스펀지 트레이에 넣고, 스펀지 트레이화된다. 씨드는 60 ± 10°C의 오븐에서 건조되었다. 건조된 펠렛은 16, 18 및 25 메쉬 스크린을 통과하였다. 유지된 펠렛은 18 및 25 메쉬 스크린상에서 수거되었다. 하이프로멜로즈 (Pharmacoat 606) 및 에틸셀룰로오즈를 알코올 용액에 용해시켜 밀봉(seal) 피복 용액이 준비되었다. Glatt GPCG-1 피복기에서 TA 펠렛에 밀봉 피복에 제공되었다. 펠렛은 GPCG-1에서 건조되고, 14 메쉬 스크린을 통과시켰다.
- [0182] TA 펠렛을 위한 장용피 용액을 준비하기 위하여 다음 단계가 실행되었다. 제제 IPX066-B07-01 제제 A의 경우, Eudragit®S100 및 Eudragit®L100 (5:1의 비율)를 별도로 정제수위에 분산시키고, 균질한 분산액이 될 때까지 혼합되었다. 1N NH₄OH 용액을 pH가 5.5가 될 때까지 이 두 용액에 점적하였다. 두 용액을 합치고, 완전하게 혼합시켰다. 활석을 정제수내 트리에틸 시트레이트 용액에 분산시키고, 1시간 교반시켜 활석 현탁액을 준비하였다. 상기 L100 및 S100의 혼합물을 활석 분산물과 복합시키고, 완전하게 혼합시켰다. 분산액은 코팅 프로세스를 시작하기 전에 140 메쉬 스크린을 통하여 스크리닝되었다. IPX066-B07-01 제제 B의 경우, 제제 A와 동일한 과정을 거치지만, 단 Eudragit®S100 폴리머만 이용되었다. IPX066-B07-01 제제 C의 경우, 제제 A와 동일한 과정을 거치지만, 단 Eudragit®FS30D 폴리머만 이용되었다. 스크리닝된 타르타르 산 펠렛을 Glatt GPCG-I 피복기에 넣고, 장용피 분산액으로 분무 피복시켰다. 피복된 씨드는 오븐에서 건조되었다. 건조된 피복된 펠렛은 14 메쉬 스크린을 통하여 통과되었다. 스크리닝된 펠렛과 활석을 혼합시켜 최종 혼합물이 준비되었다.
- [0183] 피복된 CD/LD 펠렛과 피복된 TA 펠렛은 경질 젤라틴 캡슐내에 포장되었다. 채워진 캡슐에는 50 mg 카르비도파 무수물, 200 mg LD 및 215 mg TA이 포함되어 있다.
- [0184] **인간에서 카르비도파-레보도파 50-200 mg 제제의 약동학에 타르타르산과 장용피 pH의 효과.**
- [0185] **목적:**
- [0186] 본 연구에서는 카르비도파 (CD)/레보도파 (LD) 50-200 mg 제제에 산 첨가 및 다양한 장용피(Eudragit®S100/L100=5, Eudragit®S100 및 Eudragit®FS 30D) pH의 효과를 테스트하였다.

표 5

생성물	강도(mg)	장용피 폴리머
IPX066 CD/LD 캡슐-타르타르산 포함	50-200	Eudragit® S100/L100=5
IPX066 CD/LD 캡슐-타르타르산 포함	50-200	Eudragit®S100
IPX066 CD/LD 캡슐-타르타르산 포함	50-200	Eudragit®FS 30D
Sinemet®CR 태블릿 ^a	50-200	N/A

[0188] a. Merck & Co., Inc., 만료일 2009년 2월

[0189] 연구의 제제 정보 및 *in vitro* 용해 프로파일은 하기에 나타내었다. IPX066-B07-01 A, B 및 C의 제제는 본 실시예 끝에 제시된다.

표 6

테스트	제제	입자 크기(μm)	타르타르산(mg)
A	캡슐	D(v,0.9)=36.22 D(v,0.9)=139.48	215
B	캡슐	D(v,0.9)=36.22 D(v,0.9)=139.48	215
C	캡슐	D(v,0.9)=36.22 D(v,0.9)=139.48	215

[0190]

[0191]

결과 및 논의: 도 4는 CD, LD 및 TA의 세 가지 제제(IPX066- B07-01 제제 A, B 및 C로 지칭됨)를 경구 투여후, Sinemet®와 비교하여 *in vivo* 혈장 농도 프로파일을 설명하는 그래프다.

[0192]

IPX066 테스트 A 및 Sinemet®CR의 약동학

[0193]

IPX066 테스트 A 캡슐 하나를 투여한 후, LD의 혈장 중간 농도 프로파일에서 한 개 피크가 나타났고, 투약후 약 2.75시간에 최대 혈장 농도 (C_{max})가 생성되었고(도 4), LD 농도는 2.0 내지 3.5 시간동안 동일한 수준으로 유지되었다. 대조적으로, CD는 느리게 흡수되었고, 투약후 약 4.0시간에 중간 C_{max} 가 생성되었다. 지연된 용해 속도 (Eudragit®S100/L100=5로 장용피화)로 인하여, IPX066 테스트 A로부터 LD 흡수는 Sinemet®CR과 비교하여 느렸고(혈장 프로파일의 상승 상), 5시간 내지 8시간 사이의 IPX066 테스트 A의 LD 농도는 중간 프로파일에 근거하여 참고물질 Sinemet®CR의 것보다 더 높았으며, 이로써, TA (215 mg)의 첨가로 내장의 하부에서 LD 흡수가 증가된다고 제시된다. IPX066 테스트 A의 LD AUC는 참고물질 Sinemet®CR의 87.72%에 불과하였다.

[0194]

IPX066 테스트 B 및 Sinemet®CR의 약동학

[0195]

IPX066 테스트 B 캡슐 하나를 투여한 후, LD 중간 혈장 프로파일에서 한 개 피크가 나타났고, 투약후 약 5.0시간에 최대 혈장 농도 (C_{max})가 생성되었다(도 4). 대조적으로, CD는 느리게 흡수되었고, 투약후 약 4.5시간에 중간 C_{max} 가 생성되었다. IPX066 테스트 B의 경우 0.75 시간전에 LD 농도는 관찰되지 않았다. 제제내 타르타르산(215mg) 때문에, 지연된 용해 속도 (Eudragit®S100/L100=5로 장용피화)로 인하여, 5시간 내지 8시간 사이의 IPX066 테스트 B의 LD 농도는 Sinemet®CR의 것보다 더 높았으며, 이로써, TA (215 mg)의 첨가로 내장의 하부에서 LD 흡수가 증가된다고 제시된다. 그러나, IPX066 테스트 B의 LD AUC는 참고물질 Sinemet®CR의 56.5%에 불과하였다.

[0196]

IPX066 테스트 C 및 Sinemet®CR의 약동학

[0197]

IPX066 테스트 C 태블릿 한 개 투여후, 4명의 개체에서만 감지가가능한 LD 농도가 나타났다(도 4). 이는 CD/LD 코어 씨드의 느린 *in vitro* 방출 프로파일 때문이다.

[0198]

여기에서 설명된 데이터에서, 지연된 용해 속도는 LD와 CD의 노출을 감소시키고, LD 및 CD 제제에 TA를 첨가시키면 Sinemet®CR와 비교하였을 때 5 내지 8시간 사이에 더 높은 LD 농도를 가진다는 것이 설명되었다.

[0199] IPX066-B07-01 제제 A

성분	%(w/w)	양(mg)
카르비도파	11.24	53.98
레보도파	41.65	200.0
미소결정 셀룰로오즈(Avicel PH101)	22.67	108.85
HPMC	3.98	19.10
Eudragit®L100	1.70	8.17
Eudragit®S100	8.51	40.85
트리에틸 시트레이트	7.13	34.26
활석	3.04	14.58
암모니아 용액	0.08	0.38
총합	100.0	480.17

[0200]

타르타르산	42.27	215.0
미소결정 셀룰로오즈(Avicel PH101)	10.58	53.8
에틸셀룰로오즈	4.88	24.8
HPMC	1.00	5.1
Eudragit®L100	3.48	17.7
Eudragit®S100	17.36	88.3
트리에틸 시트레이트	14.57	74.1
활석	5.70	29.0
암모니아 용액	0.16	0.8
총합	100.0	508.6

[0201]

[0202] IPX066-B07-01 제제 B

성분	%(w/w)	양(mg)
카르비도파	12.65	53.98
레보도파	46.87	200.0
미소결정 셀룰로오즈(Avicel PH101)	25.51	108.85
하이프로멜로즈, 타입 2910	4.48	19.10
Eudragit®S100	6.42	27.38
트리에틸 시트레이트	3.21	13.71
활석	0.80	3.40
암모니아 용액	0.06	0.27
총합	100.0	426.69
타르타르산	42.38	215.0
미소결정 셀룰로오즈(Avicel PH101)	10.61	53.8
에틸셀룰로오즈	4.89	24.8
하이프로멜로즈, 타입 2910	1.01	5.1
Eudragit®S100	26.01	131.95
트리에틸 시트레이트	13.01	65.98
활석	1.81	9.16
암모니아 용액	0.29	1.46
총합	100.0	507.25

[0203]

[0204] IPX066-B07-01 제제 C

성분	%(w/w)	양(mg)
카르비도파	8.57	53.98
레보도파	31.74	200.0
미소결정 셀룰로오즈(Avicel PH101)	17.28	108.85
하이프로멜로즈, 타입 2910	3.03	19.10
Eudragit®FS 30D	30.31	190.97
트리에틸 시트레이트	0.91	5.71
활석	8.07	50.86
암모니아 용액	0.10	0.63
총합	100.0	630.10

[0205]

타르타르산	38.60	215.0
미소결정 셀룰로오즈(Avicel PH101)	9.66	53.8
에틸셀룰로오즈	4.45	24.8
하이프로멜로즈, 타입 2910	0.92	5.1
Eudragit®FS 30D	35.75	199.1
트리에틸 시트레이트	1.08	6.0
활석	9.44	52.6
암모니아 용액	0.11	0.6
총합	100.0	557.0

[0206]

[0207] 실시예 4

[0208] 본 데이터는 50-200 mg의 CD-LD와 0-430 mg의 타르타르 산을 이용한 CD/LD 장용피 태블릿 제제를 방출 제어형 Sinemet®과 비교하여, 생체이용성/약동학 결과를 보여준다.

[0209] PK 변수에 대해 4가지 IPX-066-AH1 제제가 평가되었다. 연구 약물에 대한 정보는 하기 표 7에 제공된다.

[0210] 제제 A는 신속한 용해 프로파일을 나타내는 IR 비드가 포함된 캡슐이다.

[0211] 제제 B는 ER CD/LD 비드 및 ER TA 비드가 포함된 캡슐이다. ER CD/LD 비드는 IR 비드를 Eudragit®폴리머 (S100:L100 =2:1)로 코팅하여 만들었다. ER TA 비드는 밀봉된 피복과 CD/LD 비드과 유사한 용해 프로파일을 나타내는 Eudragit® 피복 (S100:L100= 2:1)으로 피복되었다.

[0212] 제제 C는 ER CD/LD 비드 및 ER TA 비드가 포함된 캡슐이다. ER CD/LD 비드는 IR 비드를 Eudragit®폴리머 (S100:L100= 5:1)로 코팅하여 만들었다. ER TA 비드는 밀봉된 피복과 CD/LD 비드과 유사한 용해 프로파일을 나타내는 Eudragit®피복 (S100:L100= 5:1)으로 피복되었다.

[0213] 제제 D는 제제 B와 동일하나, 단 TA 비드의 양이 제제 B의 두배이다.

[0214] 제제 E 는 참고물질, Sinemet®CR 200mg 태블릿이다.

표 7

[0215] IPX066-AH1 (A-D)

산물		CD-LD강도(mg)	장용피 pH
제제 A	IPX066 CD/LD IR 캡슐	50-200	--
제제 B	IPX066 CD/LD IR 캡슐+215mg TA	50-200	6.5(SL2) ^b
제제 C	IPX066 CD/LD IR 캡슐+215mg TA	50-200	6.5(SL5) ^b
제제 D	IPX066 CD/LD IR 캡슐+430mg TA	50-200	6.5(SL2) ^b
제제 E 참고물질	Sinemet®CR 태블릿 ^a	50-200	--

[0216] a. Merck & Co., Inc.; b: SL2: Eudragir S100/L100 = 2:1;

[0217] SL5: Eudragit®S100/L100=5:1.

[0218] 이들 제제에 정량적 그리고 정성적 조성물은 표 8에 요약되어 있다.

표 8

[0219] 제제에 정량적 그리고 정성적 조성물

	제제 A	제제 B	제제 C	제제 D
	(mg/캡슐)			
성분	성분 I	성분 II	성분 IV	성분 II
카르비도파, USP	27	27	27	27
레보도파, USP	100	100	100	100
미소결정 셀룰로오즈, NF(Avicel PH101)	18.4	18.4	18.4	18.4
락토즈 모노하이드레이트, NF	18.4	18.4	18.4	18.4
전분 글리콜레이트 나트륨, NF	9.2	9.2	9.2	9.2
라우릴 설페이트 나트륨, NF	9.2	9.2	9.2	9.2
포비돈, USP	1.84	1.85	1.85	1.85
활석, USP	1.95	1.95	4.2	1.95
메타아크릴산 코폴리머 타입 A, NF(Eufragit®L100)	---	2.25	2.15	2.25
메타아크릴산 코폴리머 타입 B, NF(Eufragit® S100)	---	4.55	10.75	4.55
트리에틸 시트레이트, NF	---	1.95	9.00	1.95
1N NH ₄ OH 용액	---	---	0.1	---
정제수, USP	---	---	N/A*	---
아세톤, NF	N/A*	N/A*	---	N/A*
이소프로필 알코올, USP	N/A*	N/A*	---	N/A*
	---	성분 III	성분 V	성분 III
타르타르산, NF	---	107.5	107.5	215
미소결정 셀룰로오즈, NF(Avicel PH101)	---	26.95	26.9	53.9
에틸셀룰로오즈, NF(이토셀 표준-10FP 프리미엄)	---	11.2	11.3	22.4
하이프로멜로즈, USP 타입 2910(Pharmacoat 606.6cps)	---	20.35	20.25	40.7
메타아크릴산 코폴리머 타입 A, NF(Eufragit® L100)	---	9.75	6.1	19.5
메타아크릴산 코폴리머 타입 B, NF(Eufragit® S100)	---	19.3	30.35	38.6
트리에틸 시트레이트, NF	---	8.3	25.55	16.6
활석, USP	---	5.2	10.3	10.4
1N NH ₄ OH 용액	---	---	0.3	---
정제수, USP	---	---	N/A*	---
아세톤, NF	N/A*	N/A*	---	N/A*
이소프로필 알코올, USP	N/A*	N/A*	---	N/A*
경질 젤라틴 캡슐	1 unit	1 unit	1 unit	1 unit
전체 캡슐 충전 중량	184.97	403.3	448.4	611.85

[0220] * 건조 과정에서 증발됨

[0221] IPX066-AH1 제제의 제조

[0222] 4가지 IPX066-AH1 제제

[0223] 성분 1의 제조 - CD-LD 신속 방출 비드

[0224] 카르비도파, 레보도파, 및 미소결정 셀룰로오즈, 락토즈 단일수화물, 전분 글리콜레이트 나트륨, 라우릴 설페이트 나트륨, 그리고 포비돈을 혼합하고, 고전단 과립화기에 넣고, 정제수를 이용하여 과립으로 만들었다. 과립화된 젖은 물질은 1.0 mm 구멍 크기 스크린이 있는 압출기에서 압출되었다. 압출물은 3 mm 크로스-헤치 디스크가

갖추어진 스페로나이저에 넣고, 스페로나이저화된다. 스페로나이저로부터 수득된 구는 건조되고, 약물 적하된 펠렛은 16, 18 및 25 메쉬 스크린을 통과하였다. 18 및 25 메쉬 스크린상에서 유지된 펠렛은 수거되었다. 스크리닝된 CD/LD 펠렛을 활석과 혼합시켜 최종 혼합물이 준비되었다.

[0225] **성분 II의 제조 - Eudragit®S100: L100 (2:1)로 피복된 CD-LD 신속 방출 비드**

[0226] CD/LD 코어 씨드(펠렛이라고도 함)는 성분 I 씨드와 동일하게 준비되지만, 단, 활석과 혼합되지 않았다. 장용 피 용액은 이소프로필 알코올과 아세톤용액내에서 Eudragit®S100 과 Eudragit®L100 2:1 중량비를 용해시켜 준비되었다. 그 다음 활석은 폴리머 용액에 분산되고, 코팅 프로세스를 통하여 지속적으로 혼합되었다. CD/LD 펠렛은 피복기내에서 코팅 분산액을 이용하여 분무 피복되었다. 피복된 펠렛은 건조되고, 16 메쉬 스크린을 통하여 스크리닝되었다. 스크리닝된 CD/LD 펠렛에 활석을 혼합하여 최종 혼합물을 만들었다.

[0227] **성분 III의 제조 - Eudragit®S100: L100 (2:1)으로 피복된 타르타르 산 신속 방출 비드**

[0228] 타르타르 산을 20 메쉬 스크린에 통과시켰다. 스크리닝된 타르타르 산과 미소결정 셀룰로오스를 고전단 믹스에서 넣고, 정제수를 이용하여 과립으로 만들었다. 과립화된 젖은 물질은 1.0 mm 구멍 크기 스크린이 있는 압출기에서 압출되었다. 압출물은 3 mm 크로스-헤치 디스크가 갖추어진 스페로나이저에 넣고, 스페로나이저화된다. 생성된 펠렛은 60±10°C의 오븐에서 건조되었다. 건조된 펠렛은 16, 18 및 25 메쉬 스크린을 통과하였고, 18 및 25 메쉬 스크린상에서 유지된 펠렛은 수거되었다.

[0229] 알코올 용액내에서 하이프로멜로즈 (Pharmacoat 606)와 에틸셀룰로오스를 용해시켜 밀봉 피복 용액이 준비되었다. 밀봉 피복 용액은 피복기내 타르타르 산 펠렛에 제공되었다. 펠렛은 건조되었고, 건조된 펠렛을 14 메쉬 스크린에 통과시켰다.

[0230] 알코올 용액내에서 하이프로멜로즈 (Pharmacoat 606)와 에틸셀룰로오스를 용해시켜 추가 밀봉 피복 용액이 준비되었다. 밀봉 피복 용액은 피복기내 타르타르 산 펠렛에 제공되었다. 펠렛은 GPCG-1에서 건조되었다. 건조된 펠렛을 14 메쉬 스크린을 통과시켰다.

[0231] 이소프로필 알코올 및 아세톤용액에서 Eudragit®S100과 Eudragit®L100(2:1 중량비)를 용해시켜, 장용피 용액이 준비되었다. 용해될 때까지 혼합되었다. 활석은 폴리머 용액에 분산되고, 코팅 프로세스를 통하여 지속적으로 혼합되었다. 스크리닝된 타르타르 산 펠렛을 피복기에 넣고, 장용피 분산액으로 분무 피복시켰다. 피복된 씨드는 건조되었고, 건조 피복된 펠렛은 14 메쉬 스크린을 통하여 스크리닝되었다. 스크리닝된 펠렛과 활석을 혼합하여 최종 혼합물이 준비되었다.

[0232] **성분 IV의 제조 - Eudragit®S100: L100 (5:1)으로 피복된 CD-LD 신속 방출 비드**

[0233] 이 성분을 제조하는 방법은 성분 II의 것과 동일하나 단, 장용피 분산액 준비만 변화되었다. 특히, 스테인레스 강 용기내 필요량의 정제수 제1부분을 넣어 장용피 분산액이 준비되었다. 교반시키면서, 이용액에 메타아크릴산 코폴리머, 타입 A, NF가 충전되고, 분산되어, 분산액이 만들어졌다. 1N NH₄OH 용액 필요량을 분산액에 점적시켰다.

[0234] 별도의 스테인레스 강 용기내 정제수 제2부분의 요구량을 충전시켰다. 교반시키면서, 메타아크릴 산 코폴리머, Type B, NF가 충전되고, 분산되었다. 1N NH₄OH 용액 필요량을 분산액에 점적시켰다.

[0235] 별도의 스테인레스 강 용기내 정제수 제3부분의 요구량을 충전시켰다. 트리에틸 시트레이트가 충전되고, 용해되었고, 활석이 용액에 첨가되었다.

[0236] 상기 제1 분산액이 제 2 분산액에 첨가 혼합되었고, 이에 상기 제3 분산액이 첨가되었다. 혼합된 용액은 140 메쉬 스크린을 통하여 스크리닝되었다.

[0237] **성분 V의 제조 - Eudragit®S100: L100(5:1)으로 피복된 TA 신속 방출 비드**

[0238] 성분 V 비드의 제조 방법은 성분 III 비드와 동일하나, 단, 장용피 분산액 준비만 변화되었다. 특히, 스테인레스 강 용기내 필요량의 정제수 제1부분을 넣어 장용피 분산액이 준비되었다. 교반시키면서, 이용액에 메타아크

릴 산 코폴리머, 타입 A, NF가 충전되고, 분산되어, 분산액이 만들어졌다. 1N NH₄OH 용액 필요량을 분산액에 점적시켰다.

[0239] 별도의 스테인레스 강 용기내 정제수 제2부분의 요구량을 충전시켰다. 교반시키면서, 메타아크릴 산 코폴리머, Type B, NF가 충전되고, 분산되었다. 1N NH₄OH 용액 필요량을 분산액에 점적시켰다.

[0240] 별도의 스테인레스 강 용기내 정제수 제3부분의 요구량을 충전시켰다. 트리에틸 시트레이트가 충전되고, 용해되었고, 활석이 용액에 첨가되었다.

[0241] 상기 제1 분산액이 제 2 분산액에 첨가 혼합되었고, 이에 상기 제3 분산액이 첨가되었다. 혼합된 용액은 140 메쉬 스크린를 통하여 스크리닝되었다.

[0242] **IPX066 캡슐의 제조**

[0243] 요구량의 성분 비드는 하기 표 9에 명시된 중량에 따라 경질 젤라틴 캡슐에 충전되었다. 제조과정에 있는 충전 중량은 표 9에 있는 목표량 ± 목표량의 10%에서 조절된다.

표 9

[0244] IPX066 캡슐 테스트 제제의 목표 충전량

성분	제제			
	IPX066-AH1(A) mg/캡슐	IPX066-AH1(B) mg/캡슐	IPX066-AH1(C) mg/캡슐	IPX066-AH1(D) mg/캡슐
성분 I 비드	184.97	---	---	---
성분 II 비드	---	194.75	---	194.75
성분 III 비드	---	208.55	---	417.1
성분 IV 비드	---	---	210.25	---
성분 V 비드	---	---	238.55	---
전체 캡슐 충전량		403.3	448.8	611.85

[0245] **IPX066-AH1의 바이오연구의 약동학 결과**

[0246] 경구 투여후, Sinemet®CR와 비교하여, 4가지 테스트 제제에서 CD 및 LD의 약동학적 변수는 표 10에 요약되었다.

표 10

Ln-변형된 C_{max}, 레보도파 및 카르비도파의 AUC의 평균 비율

	변수	테스트/참고물질	비율(%)
LD	Ln(C _{max})	A/E	192.54
	Ln(C _{max})	B/E	127.05
	Ln(C _{max})	C/E	123.22
	Ln(C _{max})	D/E	111.99
	Ln(AUC)	A/E	126.53
	Ln(AUC)	B/E	115.03
	Ln(AUC)	C/E	127.15
	Ln(AUC)	D/E	108.74
CD	Ln(C _{max})	A/E	144.73
	Ln(C _{max})	B/E	88.97
	Ln(C _{max})	C/E	124.35
	Ln(C _{max})	D/E	81.06
	Ln(AUC)	A/E	161.73
	Ln(AUC)	B/E	91.24
	Ln(AUC)	C/E	139.79
	Ln(AUC)	D/E	88.03

[0247]

[0248]

결과 및 논의

[0249]

여기에서 설명된 데이터에서, 락토즈와 같은 수용성 충전제와 라우릴 설페이트 나트륨과 같은 계면활성제가 포함된 제제 A는 30분에 t_{max}가 30분이며 신속한 LD 흡수를 보인다. 제제 B와 D의 PK 프로파일도 바람직하다. 이들 두 제제는 Sinemet®CR 태블릿과 비교하여 투여후 6시간에 상당히 더 높은 혈장 농도를 나타낸다. 제제 B와 D로부터 흡수도 또한 각각 차례로 115% 및 109%의 AUC로 나타난 바와 같이 유사하다. 제제 B와 D의 PK 프로파일이 유사하기 때문에, TA 비드의 양이 두배인 제제 D는 제제 B에 비교하여 임의의 추가적인 장점을 제시하지 않는다. Eudragit®S100:L100의 비율이 5:1로 구성된 코팅을 가지는 제제 C는 제제 C와 D에 대해 상대적으로 더 신속한 *in-vivo* 방출을 제시하는 PK 프로파일을 나타낸다. 이는 상부 GI 기관에서 LD가 신속하게 방출되고 흡수됨을 나타내는 Sinemet®CR 태블릿에 대해 127%의 AUC에 의해 뒷받침된다.

[0250]

실시예 5

[0251]

여기 데이터는 Sinemet®의 방출 제어형과 비교하여 0-270mg 타르타르산을 가진 50-300 mg의 CD-LD를 이용한 장용피된 CD/LD 제제의 생체이용성/약동학 결과를 보여준다. 연구 약물의 정보는 하기 표 11에 나타낸다.

[0252]

IPX066-AH2 제제 A (IPX066-AH2(A))는 5가지 상이한 성분 비드가 포함된 캡슐이다. 성분 I은 즉각-방출 CD/LD 비드 타입이다. 성분 II는 ER CD/LD 비드 타입으로, 신속 ER 방출 프로파일을 가진다. 성분 III은 ER CD/LD 비드 타입으로, 느린 ER 방출 프로파일을 가진다. 성분 IV는 성분 II와 유사한 방출 프로파일을 가지는 TA 비드 타입이다. 성분 V는 성분 III과 유사한 방출 프로파일을 가지는 TA 비드 타입이다.

[0253] IPX066-AH2 제제 B (IPX066-AH2(B))는 크레모포어(Cremophor) RH40 및 폴록사머(Poloxamer) 188로 제조된 ER CD/LD 비드가 포함된 캡슐이다. 이 제제에는 TA가 포함되지 않는다.

[0254] IPX066-AH2 제제 C (IPX066-AH2(C))는 크레모포어 RH40 및 폴록사머 188, 그리고 TA로 제조된 ER CD/LD 비드를 포함하는 캡슐이다.

[0255] IPX066-AH2 제제 D (IPX066-AH2(D))는 TA로 제조된 ER CD/LD를 포함하는 캡슐이다. 캡슐은 크레모포어 RH40 또는 폴록사머 188를 포함하지 않는다.

[0256] 참고물질 산물은 Sinemet®CR 태블릿 200 mg이다.

표 11

[0257] IPX066-AH2

산물		CD-LD강도(mg)	장용피 pH
A	IPX066 CD/LD 콤보 캡슐+270mg 타르타르산(IR+신속방출 코어+느린 방출 코어)	75-300	신속, 느린 방출코어 -6.5(SL2)
B	IPX066 CD/LD 계면활성제가 포함된 캡슐	50-200	6.5(SL2)
C	IPX066 CD/LD/TA 캡슐+270mg TA, 계면활성제	50-200	6.5(SL2)
D	IPX066 CD/LD/TA 캡슐+215mg TA	50-200	6.5(SL2)
E	Sinemet®CR 태블릿 ^a	50-200	---

[0258] a Merck & Co., Inc.

[0259] 이 제제에서 정량적 그리고 정성적 조성물은 하기 표 12와 표 13에 요약되어어있다.

표 12

[0260] 제제 A (IPX066-AH2(A))

성분	제제 A mg/캡슐
성분 I	
카르비도파 USP	6.75
레보도파 USP	25
미소결정 셀룰로오즈 NF	4.6
락토즈 단수화물 NF	4.5
전분 글리콜레이트 나트륨 NF	2.3
라우릴 설페이트 나트륨 NF	2.3
포비돈 USP	0.46
활석 USP	0.23
정제수, USP	N/A*
성분 II	
카르비도파 USP	6.75
레보도파 USP	25
미소결정 셀룰로오즈 NF	4.6
락토즈 단수화물 NF	4.6
전분 글리콜레이트 나트륨 NF	2.3
라우릴 설페이트 나트륨 NF	2.3
포비돈 USP	0.46

메타아크릴산 코폴리머, 타입 A NF(Eudragt ®L100)	0.55
메타아크릴산 코폴리머, 타입 B NF(Eudragt ®S100)	1.15
트리에틸 시트레이트 NF	0.48
활석 USP	0.49
아세트 NF	N/A*
이소프로필 알코올 USP	N/A*
정제수, USP	N/A*
성분 III	
카르비도파	26.99
레보도파 USP	100
미소결정 셀룰로오스 NF	54.42
메타아크릴산 코폴리머, 타입 A NF(Eudragt ®L100)	2.18
메타아크릴산 코폴리머, 타입 B NF(Eudragt ®S100)	4.5
트리에틸 시트레이트 NF	1.91
활석 USP	1.91
아세트 NF	N/A*
이소프로필 알코올 USP	N/A*
정제수, USP	N/A*
성분 IV	
타르타르산 NF	27
미소결정 셀룰로오스 NF	6.79
에틸셀룰로오스 NF	2.81
하이퍼멜로즈, 타입 2910 USP	5.01
메타아크릴산 코폴리머, 타입 A NF(Eudragt ®L100)	2.44
메타아크릴산 코폴리머, 타입 A NF(Eudragt ®S100)	4.84
트리에틸 시트레이트 NF	2.08
활석 USP	1.31
아세트 NF	N/A*
이소프로필 알코올 USP	N/A*
정제수, USP	N/A*
성분 V	
타르타르산 NF	107.5
미소결정 셀룰로오스 NF	26.85
에틸셀룰로오스 NF	12.38
하이퍼멜로즈, 타입 2910 USP	2.63
메타아크릴산 코폴리머, 타입 A NF(Eudragt ®L100)	8.62
메타아크릴산 코폴리머, 타입 A NF(Eudragt ®S100)	17.5
트리에틸 시트레이트 NF	7.45
활석 USP	4.69
아세트 NF	N/A*
이소프로필 알코올 USP	N/A*
정제수, USP	N/A*
경질 젤라틴 캡슐	1 unit
전체 캡슐 충전 중량	526.63

[0261] * 건조 과정에서 증발됨

표 13

[0262] 제제 B, C 및 D (IPX066-AH2(B), IPX066-AH2(C), IPX066- AH2(D))

성분	제제B	제제C	제제D
	mg/캡슐	mg/캡슐	mg/캡슐
카르비도파 USP	26.99	26.99	26.99
레보도파 USP	100	100	100
미소결정 셀룰로오스 NF	118.75	65.00	30.00

락토즈 단수화물 NF	53.75	---	---
만니톨 USP	---	---	50.00
포비돈 USP	17.35	---	---
활석 USP	23.99	11.11	9.97
메타아크릴산 코폴리머, 타입 A NF(Eudragt®L100)	48.98	20.13	18.09
메타아크릴산 코폴리머, 타입 B NF(Eudragt®S100)	98.19	40.35	36.17
트리에틸 시트레이트, NF	42.18	17.32	15.55
폴옥사머 188, NF	33.5	33.5	---
폴리옥실 40 수소첨가된 카스트오일, NF (크레모포어 RH40)	17.5	17.5	---
타르타르산 NF	---	107.5	107.5
하이퍼멜로즈 USP 타입 2910	---	52.58	47.18
아세톤 NF	N/A*	N/A*	N/A*
이소프로필 알코올 USP	N/A*	N/A*	N/A*
정제수, USP	N/A*	N/A*	N/A*
경질 젤라틴 캡슐	1 unit	1 unit	1 unit
전체 캡슐 충전 중량	581.18	491.98	441.45

[0263]

* 건조 과정에서 증발됨

[0264]

제제 A (IPX066-AH2(A))의 제조

[0265]

성분 비드 I - CD/LD 신속 방출 비드의 제조

[0266]

이 성분 비드의 제법은 상기 실시예 4에서 논의된 바와 같이, IPX066-AH1에서 성분 I 비드의 것과 동일하다.

[0267]

성분 II - Eudragit S100.L100 (2:1) 피복된 CD-LD 신속 방출 비드의 제조

[0268]

이 성분 비드의 제법은 상기 실시예 4에서 논의된 바와 같이, IPX066-AH1에서 성분 II 비드의 것과 동일하다.

[0269]

성분 III - Eudragit S100.L100 (2:1) 피복된 CD-LD 느린 방출 비드의 제조

[0270]

이 성분 비드의 제법은 상기 실시예 2에서 논의된 바와 같이, IPX066-B06-02에서 장용피된 CD/LD 비드의 것과 동일하다.

[0271]

성분 IV - Eudragit S100.L100 (2:1) 피복된 TA 신속 방출 비드의 제조

[0272]

이 성분 비드의 제법은 상기 실시예 4에서 논의된 바와 같이, 바이오연구 IPX066-AH1의 성분 III 비드의 것과 동일하다.

[0273]

성분 V - Eudragit S100.L100 (2:1) 피복된 TA 느린 방출 비드의 제조

[0274]

*이 성분 비드의 제법은 상기 실시예 2에서 논의된 바와 같이, IPX066-B06-02에서 테스트된 제제 A의 장용피된 TA 비드의 것과 동일하다.

[0275]

제제 A의 IPX066 캡슐 제조

[0276]

성분 비드의 필요량을 명시된 목표 충전 용량 ± 10%에 따라 경질 젤라틴 캡슐에 채워넣었다.

표 14

[0277] IPX066 캡슐 테스트 제제의 목표 충전중량.

성분	IPX066-AH2(A) mg/캡슐
성분 I 비드	46.2
성분 II 비드	48.7
성분 III 비드	191.9
성분 IV 비드	52.1
성분 V 비드	187.7
전체 캡슐 충전중량	526.6

[0278] **테스트 제제 B (IPX066-AH2(B))의 제조**

[0279] 제제 B를 만들기 위하여, 적절한 양의 에탄올과 정제수를 혼합하고, 여기에 크레모포어 RH40를 용해시키고, 제 1 용액에 채워넣고; 그 다음 포비돈을 넣고, 이 용액에 혼합시킨다. 필요한 양의 정제수에 필요한 양의 포비돈을 용해시켜 별도의 과립화 유체를 준비하였다.

[0280] 적절한 양의 카르비도파, 레보도파, 미소결정 셀룰로오즈, 락토즈 단일수화물 및 폴옥사머를 적절한 과립화기에 넣고, 균질한 분말이 형성될 때까지 혼합하였다.

[0281] 혼합된 분말은 제 1 용액을 첨가하고, 상기 별도 준비된 과립화 유체를 첨가하여 젖은 물질이 생성되어 과립화되었다. 젖은 물질은 1.0 mm의 스크린이 있는 적합한 압출기를 통하여 압출되었다. 압출물은 적절한 속도에서 스페로나이저에서 스페로나이저화되고, 젖은 압출된 비드는 유동상 베드 건조기에서 건조되었다. 건조된 비드는 US #16 메쉬 스크린, US #18 메쉬 스크린, US #25 메쉬 스크린과 팬을 통과하였다. 18 메쉬는 통과하나 25 메쉬 스크린상에 남아있는 비드만 수거된다.

[0282] 장용피 분산액은 적절한 양의 아세트산과 이소프로필 알코올을 분산 및 혼합시켜 준비하였고, 이 용액을 혼합시키면서, 이 용액에 트리에틸 시트레이트를 충전시키고 용해시켰다. 물질이 충분히 용해될 때까지 혼합은 계속되었다. 혼합하면서, 메타아크릴 산 코폴리머, 타입 A, NF가 용액에 충전되었다. 물질이 충분히 용해될 때까지 용액을 혼합시키고, 다시 혼합하면서, 메타아크릴 산 코폴리머, Type B, NF를 이 용액에 충전시켰다. 물질이 충분히 용해될 때까지 혼합은 계속되었다. 혼합하면서, 활석을 이 용액에 충전시키고 분산시켰다. 코팅 프로세스 동안 혼합은 계속되었다.

[0283] 상기에서 수거된 비드는 Wurster 인서트(insert)가 구비된 적합한 유동상-피복기에 충전시키고, 상기의 장용피 분산액을 이용하여 분무 피복되었다. 피복된 비드는 건조되고, 건조된 비드는 US #14 메쉬 스크린을 통과하였다. 생성된 스크리닝된 물질을 적합한 혼합기에 충전시키고, 적절한 양의 활석을 첨가하고, 균질해질 때까지 혼합하였다.

[0284] **테스트 제제 C (IPX066-AH2(C))의 제조**

[0285] 적절한 양의 에탄올과 정제수를 스테인레스 강 용기에 분산시키고 혼합하고, 적절한 양의 크레모포어 RH40를 충전시키고 용해시키면 과립화 용액이 생성된다.

[0286] 적절한 양의 카르비도파, 레보도파, 타르타르 산, 미소결정 셀룰로오즈, 및 폴옥사머를 적합한 과립화기에 충전시키고, 균질해질 때까지 혼합하였다. 혼합된 분말은 상기의 과립화 용액으로 과립화시키면 젖은 물질이 생성되었다. 젖은 물질은 1.0 mm의 스크린이 있는 적합한 압출기를 통하여 압출되었고, 압출물은 적절한 속도에서 스페로나이저에서 스페로나이저화되었다.

[0287] 젖은 압출된 비드는 유동상 베드 건조기에서 건조되었다. 수분 분석기를 이용하여 LOD가 측정되었고, LOD 값이 목표치 3% 안될 때 건조 프로세스가 중단되었다. 건조된 비드는 US #16 메쉬 스크린, US #18 메쉬 스크린, US #25 메쉬 스크린 그리고 팬을 통과하였다. 18 메쉬와 25 메쉬 스크린에 유지된 비드만 수거되고 혼합되었다.

[0288] 밀봉 피복 용액은 다음과 같이 준비되었다. 필요한 양의 알코올, USP와 정제수를 스테인레스 강 용기에서 혼합하여 에탄올 용액이 준비되었다. 에탄올 용액에 적절한 양의 하이프로멜로즈가 에탄올 용액에 충전되고, 용해되었다.

[0289] 상기에서 18메쉬 및 25메쉬 스크린상에 유지된 수거된 비드는 Wurster 인서트(insert)가 구비된 적합한 유동상-

피복기에 충전시키고, 상기의 밀봉 피복 용액을 이용하여 분무 피복되었다. 피복된 비드는 유동화 상에서 건조되고, 건조된 비드는 US #14 메쉬 스크린을 통과하였다. 스크린을 통과한 비드를 수거하였다.

[0290] 장용피 분산액은 다음과 같이 준비하였다. 적절한 양의 메타아크릴 산 코폴리머, 타입 A, NF, 메타아크릴 산 코폴리머, 타입 B, NF, 트리에틸 시트레이트 그리고 활석이 분산되었다. 적절한 양의 아세톤과 이소프로필 알코올을 잘 혼합시키고, 혼합시키면서, 이용액에 트리에틸 시트레이트를 충전시키고 혼합시켰다. 메타아크릴 산 코폴리머, 타입 A, NF가 용액에 더 충전되었다. 물질이 충분히 용해될 때까지 용액을 혼합시키고, 다시 혼합하면서, 메타아크릴 산 코폴리머, Type B, NF를 이용액에 추가 충전시켰다. 물질이 충분히 용해될 때까지 혼합은 계속되었다. 혼합하면서, 활석을 이 용액에 충전시키고 분산시켰다. 코팅 프로세스 동안 혼합은 계속되었다.

[0291] 상기에서 수거된 비드는 다음과 같이 장용피로 피복되었다. 수거된 비드는 Wurster 인서트(insert)가 구비된 적합한 유동상-피복기에 충전시키고, 상기의 장용피 분산액을 이용하여 분무 피복되었다. 피복된 비드는 건조되고, 건조된 비드는 US #14 메쉬 스크린을 통과하였다. 스크리닝된 물질을 혼합기에서 혼합되고, 적절한 양의 활석과 함께 충전되었다.

[0292] **테스트 제제 D (IPX066-AH2(D))의 제조**

[0293] 에탄올과 정제수 용액에 폴리옥실을 용해시켜 과립화 용액이 준비되었다.

[0294] 적절한 양의 카르비도파, 레보도파, 스크리닝된 타르타르산, 미소결정 셀룰로오즈, 락토즈 단일수화물 및 폴옥사머를 과립화기에 넣고, 혼합하였다. 혼합된 물질은 과립화 용액으로 과립화시키면 젖은 물질이 생성되었다. 젖은 물질은 1.0 mm의 스크린이 있는 적합한 압출기를 통하여 압출되었다. 생성된 압출물은 적절한 속도에서 스펀노나이저에서 스펀노나이저화되었다. 젖은 압출된 비드는 유동상 베드 건조기에서 건조되었고, 수분 분석기를 이용하여 LOD가 측정되었다. LOD 값이 목표치 3% 안될 때 건조 프로세스가 중단되었다.

[0295] 건조된 비드는 US #16 메쉬 스크린, US #18 메쉬 스크린, US #25 메쉬 스크린 그리고 팬을 통과하였다. 18 메쉬와 25 메쉬 스크린에 유지된 비드만 수거되고 보유되었다.

[0296] 건조된 비드는 밀봉 피복으로 피복되었다. 밀봉 피복 용액은 다음과 같이 준비될 수 있다. 필요한 양의 알코올, USP와 정제수를 스테인레스 강 용기에서 혼합하여 에탄올 용액이 준비되었다. 건조된 비드는 Wurster 인서트(insert)가 구비된 적합한 유동상-피복기에 충전시키고, 밀봉 피복 용액을 이용하여 분무 피복되었다. 그 다음 피복된 비드는 유동상 베드에서 건조되고, 건조된 비드는 US #14 메쉬 스크린을 통과하였다. 이 스크린을 통과한 비드만 수거되었다.

[0297] 수거된 비드는 장용피 분산액으로 피복되었다. 장용피 분산액은 다음과 같이 준비하였다. 적절한 양의 메타아크릴 산 코폴리머, 타입 A, NF, 메타아크릴 산 코폴리머, 타입 B, NF, 트리에틸 시트레이트 그리고 활석이 분산되었다. 적절한 양의 아세톤과 이소프로필 알코올을 잘 혼합시켰다. 혼합시키면서, 이용액에 트리에틸 시트레이트를 충전시키고 혼합시켰다. 그 다음, 혼합시키면서, 메타아크릴 산 코폴리머, 타입 A, NF가 용액에 충전되었다. 물질이 충분히 용해될 때까지 용액을 혼합시켰다. 혼합하면서, 메타아크릴 산 코폴리머, Type B, NF를 이용액에 충전시켰다. 물질이 충분히 용해될 때까지 혼합은 계속되었다. 그 다음, 활석을 이 용액에 충전시키고 분산시켰다. 코팅 프로세스 동안 혼합은 계속되었다.

[0298] 밀봉, 피복된 비드는 Wurster 인서트(insert)가 구비된 적합한 유동상-피복기에 충전시키고, 상기의 장용피 분산액을 이용하여 분무 피복되었다. 생성된 피복된 비드는 건조되고, 건조된 비드는 US #14 메쉬 스크린을 통과하였다. 스크리닝된 물질을 혼합기에서 충전되고, 적절한 양의 활석과 함께 균질해질 때까지 혼합되었다.

[0299] **바이오연구 IPX066-AH2의 약동학 결과**

[0300] 경구 투여후 Sinemet®CR와 비교하여 테스트된 4가지 제제의 CD 및 LD의 약동학 변수를 표 15에 요약하였다.

표 15

Ln-변형된 C_{max} 레보도파 및 카르비도파의 AUC의 평균 비율

	변수	테스트/참고물질	비율(%)
LD	Ln(C _{max})	A/E	80.73
	Ln(C _{max})	B/E	16.19
	Ln(C _{max})	C/E	18.15
	Ln(C _{max})	D/E	16.55
	Ln(AUC)	A/E	108.65
	Ln(AUC)	B/E	10.54
	Ln(AUC)	C/E	15.08
	Ln(AUC)	D/E	15.79
CD	Ln(C _{max})	A/E	80.12
	Ln(C _{max})	B/E	7.03
	Ln(C _{max})	C/E	13.85
	Ln(C _{max})	D/E	14.41
	Ln(AUC)	A/E	94.93
	Ln(AUC)	B/E	2.69
	Ln(AUC)	C/E	12.54
	Ln(AUC)	D/E	11.06

[0301]

[0302]

결과 및 논의

[0303]

여기 데이터에서, 제제 A는 바람직한 *in vivo* 혈장 농도 프로파일을 가졌다는 것이 설명되었다. 두 가지 성분의 타르타르 산 비드 (신속 또는 느린 방출 코어상에 장용피에 의해)를 세 가지 성분의 CD/LD 약물 씨드/비드 (즉 각 방출 부분 및 신속 또는 느린 방출 코어에 장용피 피복된 부분)와 복합시킴으로써, 제제 A는 참고물질 약물 Sinemet®CR와 비교하여 더 낮은 C_{max} (80.7%)을 가지는 상당히 평편한 혈장 농도 프로파일과 필적할 정도의 AUC(109%)를 나타내었다.

[0304]

1일 3회(매 6시간) 투약 섭생으로 최고점 대비 최저점 혈장 농도(PT)를 계산 하기 위한, PK 모의 연구가 실행되었다. PT 비율은 투약 후 18시간의 안정상태(steady state) 혈정 농도로 정의된다. 모의 결과는 표 16에 요약되어 있는데, 제제 A는 Sinemet®CR의 3.4과 비교하여 상대적으로 상당히 낮은 1.7 PT를 가진다는 것을 보여준다.

[0305]

제제에 계면활성제의 추가로 LD 생체이용성이 상당히 감소되었다. 더욱이, 제제에 별도의 약물 및 타르타르산 씨드를 가지는 것이 더 유익하고, 동일 약물 씨드에 타르타르산 결합으로 LD 생체이용성이 상당히 감소되었다.

표 16

안정 상태의 혈장 농도, AUC, 및 최고점 대비 최저점 농도 비율의 모의 연구

제제	CD-LD 투약 (mg)	Css, max	Css, 18hr	최고점대비최저 혈장농도 비율
A(IPX066-AH2(A))	75-300	1030	591	1.7
E(참고물질)	50-200	1212	349	3.4

실시예 6

IPX-66용 계면활성제 씨드와 타르타르산 씨드를 포함하는 별도 CD/LD제제는 PK 변수에 대해 평가되었다.

IPX066-AH3

연구 약물 정보는 표 17에 나열되었다. 제제 A (IPX066- AH3(A))는 크레모포어 RH40 및 폴옥사머 188 그리고 ER TA 비드로 조제된 ER CD/LD 비드를 포함하는, 유사한 용해 프로파일을 가지는 캡슐이다.

표 17

IPX066-AH3

산물		CD-LD강도 (mg)	장용피 pH
A(IPX066-AH3(A))	IPX066 CD/LD-계면활성제 캡슐 +215mg TA	50-200	6.5(SL2)
B	Sinemet®CR 태블릿 ^a	50-200	--

a Merck & Co., Inc.

이들 제제의 정량적 그리고 정성적 조성물은 하기 표 18에 요약되어있다.

표 18

테스트 제제의 정량적 그리고 정성적 조성물

	제제 A (IPX066-AH3(A))
성분	mg/캡슐
	비드 I
카르비도파, USP	17.99
레보도파, USP	66.67
미소결정 셀룰로오즈, NA(Avicel PH-101)	79.17
락토스 단일수화물, NF	35.83
폴옥사머 188, NF(Lutro F-68, NF)	22.33
폴리옥실 40 수소첨가된 카스트 오일, NX(크레모포어 RH 40)	11.67
포비돈, USP	11.57
메타아크릴산 코폴리머, 타입 A, NF(Eudragit®L100)	32.65
메타아크릴산 코폴리머, 타입 B, NF(Eudragit®S100)	65.46
트리에틸 시트레이트, NF	28.12
활석, USP	15.99
아세톤, NF	N/A*
이소프로필 알코올 USP	N/A*
정제수, USP	N/A*

	비드 II
타르타르산, NF	71.67
미소결정 셀룰로오즈, NA(Avicel PH-101)	17.93
에틸셀룰로오즈, NF(에토셀 표준-10FP 프리미엄)	7.53
하이프로멜로즈, USP 타입 2910(Pharmacoat 606, 6 cps)	13.50
메타아크릴산 코폴리머, 타입 A, NF(Eudragit®L100)	14.77
메타아크릴산 코폴리머, 타입 B, NF(Eudragit®S100)	29.50
트리에틸 시트레이트, NF	12.63
활석, USP	7.20
아세톤, NF	N/A*
이소프로필 알코올 USP	N/A*
정제수, USP	N/A*
경질 젤라틴 캡슐	1 unit
전체 중량	562.18

[0315] * 건조 프로세스에서 증발됨.

[0316] **테스트 제제의 제조**

[0317] **성분 비드 I - CD/ LD 비드의 제조**

[0318] 이 성분 비드의 제법은 상기 실시예 5에서 논의된 바와 같이, IPX066-AH2의 제제 B의 것과 동일하다.

[0319] **성분 비드 II- TA 비드의 제조**

[0320] 이 성분 비드의 제법은 상기 실시예 4에서 논의된 바와 같이, IPX066-AH1의 성분 III 비드의 것과 동일하나, 단, 제제내 장용피용 내용물이 더 많다.

[0321] **IPX066-AH3의 약동학 결과:**

[0322] Sinemet CR과 비교하여, 경구 투여후, 테스트된 제제에서 CD와 LD의 약동학 변수들을 표 19에 요약하였다.

표 19

Ln-변형된 C_{max}, 레보도파 및 카르비도파의 AUC의 평균 비율

	변수	테스트/참고물질	비율(%)
LD	Ln(C _{max})	A/B	14.89
	Ln(AUC)	A/B	9.88
CD	Ln(C _{max})	A/B	4.87
	Ln(AUC)	A/B	7.11

[0323]

[0324] **결과 및 논의**

[0325] 제제내 계면활성제의 추가로, 제제내에 별도의 약물 및 타르타르산 씨드가 포함되어도 LD 생체이용성을 상당히 감소시켰다.

[0326] **실시예 7**

[0327] IPX066-AH4용 제제

[0328] PK 변수에 대해 4가지 IPX-066 제제가 평가되었다. 연구 약물에 대한 정보는 표 20에 나열되어 있다.

표 20

IPX066-AH4

제제	CD-LD 투약(mg)	TA:LD 몰 비율	투약당 캡슐의 수
A(IPX066-AH4(A))	75-300	1.4:1	2
B(IPX066-AH4(B))	90-360	1.4:1	3
C(IPX066-AH4(C))	90-360	0.5:1	2
D(IPX066-AH4(D))	90-360	0.75:1	2
Sinemet®CR 태블릿 ^a	50-200	--	--

[0330] a Merck & Co., Ltd.

[0331] 이들 제제는 상이한 방출 특징을 가진 CD/LD 비드 및 LD 비드를 포함한다. IPX066-AH2의 제제 A와 유사하게, 이들 비드는 Eudragit®L100와 S100 폴리머가 1:2 비율로 피복된다. 각 비드 타입에서 CD/LD와 TA의 양을 표 20에 나타낸다.

[0332] 성분 I은 즉각-방출 용해 프로파일을 나타내는 CD/LD 비드 타입이다.

[0333] 성분 II는 더 신속한 연장된-방출 용해 프로파일을 나타내는 CD/LD 비드 타입이다.

[0334] 성분 III은 더 느린 연장된-방출 용해 프로파일을 나타내는 CD/LD 비드 타입이다.

[0335] 성분 IV는 성분 II의 것을 닮은 용해 프로파일을 나타내는 TA 비드 타입이다.

[0336] 성분 V는 성분 III의 것을 닮은 용해 프로파일을 나타내는 TA 비드 타입이다.

[0337] 성분 VI는 성분 II와 III 사이의 중간 용해 프로파일을 나타내는 TA 비드 타입이다.

[0338] 이들 제제의 정량적 그리고 정성적 조성물은 하기 표 21에 요약하였다.

표 21

제제의 정량적 그리고 정성적 조성물

	제제A IPX066-AH4(A)	제제B IPX066-AH4(B)	제제C IPX066-AH4(C)	제제D IPX066-AH4(D)
성분	mg/캡슐	mg/캡슐	mg/캡슐	mg/캡슐
성분 I				
카르비도파 USP	6.75	6.48	9.72	9.72
레보도파 USP	25	24	36	36
미소결정 셀룰로오즈 NF	4.6	4.42	6.62	6.62
락토즈 단일수화물 NF	4.6	4.42	6.62	6.62
전분 글리콜레이트 나트륨 NF	2.3	2.21	3.31	3.31
라우릴 설페이트 나트륨 NF	2.3	2.21	3.31	3.31
포비돈 USP	0.46	0.44	0.66	0.66
활석 USP	0.23	0.22	0.33	0.33
정제수 USP	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
성분 II				
카르비도파 USP	6.75	5.4	8.10	8.10
레보도파 USP	25	20	30	30

미소결정 셀룰로오즈 NF	4.6	3.68	5.52	5.52
락토즈 단일수화물 NF	4.6	3.68	5.52	5.52
진분 글리코레이트 나트륨 NF	2.3	1.84	2.76	2.76
라우릴 설페이트 나트륨 NF	2.3	1.84	2.76	2.76
포비돈 USP	0.46	0.37	0.55	0.55
메타아크릴산 코폴리머 타입 A NF(Eudragit®L100)	0.56	0.45	0.67	0.67
메타아크릴산 코폴리머 타입 B NF(Eudragit®S100)	1.14	0.91	1.36	1.36
트리에틸 시트레이트 NF	0.49	0.39	0.58	0.58
활석 USP	0.49	0.39	0.58	0.58
아세톤 NF	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
이소프로필 알코올 USP	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
정제수 USP	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
성분 III				
카르비도파 USP	26.99	20.51	30.77	30.77
레보도파 USP	100.00	76.00	114.00	114.00
미소결정 셀룰로오즈 NF	54.43	41.36	62.04	62.04
메타아크릴산 코폴리머 타입 A NF(Eudragit®L100)	2.19	1.67	2.50	2.50
메타아크릴산 코폴리머 타입 B NF(Eudragit®S100)	4.49	3.41	5.12	5.12
트리에틸 시트레이트 NF	1.91	1.45	2.18	2.18
활석 USP	1.92	1.46	2.18	2.18
아세톤 NF	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
이소프로필 알코올, USP	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
정제수, USP	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
성분 IV				
타르타르산 NF	27.00	21.50	11.40	-
미소결정 셀룰로오즈 NF	6.74	5.37	2.85	-
에틸셀룰로오즈 NF	2.81	2.24	1.19	-
하이프로멜로즈, 타입 2910, USP	0.94	0.75	0.40	-
메타아크릴산 코폴리머 타입 A NF(Eudragit®L100)	2.16	1.72	0.91	-
메타아크릴산 코폴리머 타입 B NF(Eudragit®S100)	4.41	3.51	1.86	-
트리에틸 시트레이트 NF	1.87	1.49	0.79	-
활석 USP	1.18	0.94	0.50	-
아세톤 NF	N/A*	N/A*	N/A*	-
이소프로필 알코올, USP	N/A*	N/A*	N/A*	-
정제수 USP	N/A*	N/A*	N/A*	-
성분 V				
타르타르산 NF	107.50	81.70	43.4	-
미소결정 셀룰로오즈 NF	26.90	20.44	10.86	-
에틸셀룰로오즈 NF	12.40	9.42	5.00	-
하이프로멜로즈, 타입 2910, USP	2.55	1.94	1.03	-
메타아크릴산 코폴리머 타입 A NF(Eudragit®L100)	8.60	6.54	3.47	-
메타아크릴산 코폴리머 타입 B NF(Eudragit®S100)	17.55	13.34	7.09	-
트리에틸 시트레이트 NF	7.45	5.66	3.01	-
활석 USP	4.70	3.57	1.90	-
아세톤 NF	N/A*	N/A*	N/A*	-
이소프로필 알코올, USP	N/A*	N/A*	N/A*	-
정제수 USP	N/A*	N/A*	N/A*	-
성분 VI				
타르타르산 NF	-	-	-	82.20
미소결정 셀룰로오즈 NF	-	-	-	20.57
에틸셀룰로오즈 NF	-	-	-	9.14

하이프로멜로즈, 타입 2910, USP	-	-	-	2.29
메타아크릴산 코폴리머 타입 A NF(Eudragit®L100)				6.58
메타아크릴산 코폴리머 타입 B NF(Eudragit®S100)	-	-	-	13.42
트리에틸 시트레이트 NF	-	-	-	5.70
활석 USP	-	-	-	3.59
아세톤 NF	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
이소프로필 알코올, USP	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
정제수 USP	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
경질 젤라틴 캡슐	1 unit	1 unit	1 unit	1 unit
전체 캡슐 충전 중량	521.62	409.34	439.41	487.25

[0340]

* 건조 프로세스에서 증발됨

[0341]

테스트 제제의 제조

[0342]

성분 I - CD-LD 신속 방출 비드의 제조

[0343]

이 성분 비드의 제법은 상기 실시예 5에서 논의된 바와 같이, IPX066-AH2에서 제제 A에 대한 성분 I 비드의 것과 동일하다.

[0344]

성분 II Eudragit S100-L100 (2:1)로 피복된 CD-LD 신속 방출 비드의 제조

[0345]

이 성분 비드의 제법은 상기 실시예 5에서 논의된 바와 같이, IPX066-AH2에서 제제 A에 대한 성분 II 비드의 것과 동일하다.

[0346]

성분 III - Eudragit®S100:L100 (2:1)로 피복된 CD-LD 느린 방출 비드의 제조

[0347]

이 성분 비드의 제법은 상기 실시예 5에서 논의된 바와 같이, IPX066-AH2에서 제제 A에 대한 성분 III 비드의 것과 동일하다.

[0348]

성분 IV - Eudragit®S100:L100 (2:1)로 피복된 TA 신속 방출 비드의 제조

[0349]

이 성분 비드의 제법은 상기 실시예 5에서 논의된 바와 같이, IPX066-AH2에서 제제 A에 대한 성분 IV 비드의 것과 동일하나, 단, 밀봉 피복 층과 장용피복층사이에 추가 밀봉 피복이 없다.

[0350]

성분 V - Eudragit®S100:L100 (2:1)로 피복된 TA 느린 방출 비드의 제조

[0351]

이 성분 비드의 제법은 상기 실시예 5에서 논의된 바와 같이, IPX066-AH2에서 제제 A에 대한 성분 V 비드의 것과 동일하다.

[0352]

성분 VI - Eudragit®S100:L100 (2:1)로 피복된 TA 중간 방출 비드의 제조

[0353]

이 성분 비드의 제법은 성분 V 비드의 것과 동일하나, 단, 밀봉 코팅에서 에틸셀룰로오즈/하이프로멜로즈의 비율은 5/1이 아닌 4/1이다.

[0354]

IPX066 캡슐의 제조

[0355]

필요량의 성분 비드를 하기 표 22의 명시된 충전 중량에 따라 경질 젤라틴 캡슐에 충전시켰다. 프로세스내 충전 중량은 표 22에 따라 목표 ± 목표 중량10%에서 조절된다.

[0356]

표 22

[0357]

IPX066 캡슐 테스트 제제의 목표 충전 중량

성분	제제 코드			
	IPX066-AH4(A) mg/캡슐	IPX066-AH4(B) mg/캡슐	IPX066-AH4(C) mg/캡슐	IPX066-AH4(D) mg/캡슐
성분 I 비드	46.24	44.4	66.57	66.57
성분 II 비드	48.69	38.95	58.40	58.40
성분 III 비드	191.93	145.86	218.79	218.79
성분 IV 비드	47.11	37.52	19.89	-
성분 V 비드	187.65	142.61	75.76	-
성분 VI 비드	-	-	-	143.49
전체캡슐충전량	521.62	409.34	439.41	487.25

[0358]

IPX066-AH4의 약동학 결과

[0359]

경구 투여후, Sinemet®CR와 비교하여 테스트된 4가지 제제의 CD 와 LD의 약동학 변수를 표 23에 요약하였다.

표 23

Ln-변형된 C_{max} , 레보도파 및 카르비도파의 AUC의 평균 비율

	변수	테스트/참고물질	비율(%)
LD	$Ln(C_{max})$	A/E	92.29
	$Ln(C_{max})$	B/E	119.02
	$Ln(C_{max})$	C/E	132.54
	$Ln(C_{max})$	D/E	133.78
	$Ln(AUC)$	A/E	105.14
	$Ln(AUC)$	B/E	136.15
	$Ln(AUC)$	C/E	143.73
	$Ln(AUC)$	D/E	154.34
CD	$Ln(C_{max})$	A/E	92.76
	$Ln(C_{max})$	B/E	116.37
	$Ln(C_{max})$	C/E	126.66
	$Ln(C_{max})$	D/E	135.66
	$Ln(AUC)$	A/E	111.12
	$Ln(AUC)$	B/E	149.98
	$Ln(AUC)$	C/E	145.70
	$Ln(AUC)$	D/E	164.13

[0360]

[0361]

결과 및 논의

[0362]

테스트 제제 A (IPX066-AH4(A))는 IPX066-AH2에서 제제 A(IPX066-AH2(A))의 혈장 농도 프로파일과 같이, 일관된 *in vivo* 혈장 농도 프로파일을 보여준다. 제제 IPX066-AH2(A)와 IPX066-AH4(A)는 이용된 충전제에서만 상이한데, 가령, IPX066-AH2(A)에서는 락토스가 이용되고, IPX066-AH4(A)에서는 만니톨이 이용된다. 제제 IPX066-AH2(A) 및 IPX066-AH4(A)의 상대적 AUC(Sinemet®CR 태블릿에 대해)는 차례로 109% 및 105%이다. 제제 IPX066-AH2(A) 및 IPX066-AH4(A)의 상대적 C_{max} (Sinemet®CR 태블릿에 대해)는 차례로 80.7% 및 92.3%이다. 따라서, 제제의 *in vivo* 성능 및 생체이용성은 재생성이 있으며, 일관적이다.

[0363]

모의 연구에 근거하여, 매일 3회, 매 6시간마다 투약할 경우 안정 상태(steady state) 최고점대비 최저점 혈장 농도(PT) 비율이 계산되었다. 표 24에서는 C_{max} 및 C_{ss} 의 비율로 정의된, 18시간으로 모의 PT 비율이 요약되어 있다. 이 결과에서, 제제 A (IPX066-AH4(A)), B (IPX066-AH4(B)), C (IPX066-AH4(C)), 그리고 D (IPX066-AH4(D))의 PT 비율은 차례로 1.8, 2.3, 2.8, 및 2.0이었다. Sinemet®CR 태블릿의 PT 비율은 3.9이다. 따라서, 모든 IPX066 테스트 제제는 참고물질, Sinemet®CR 태블릿보다 상대적으로 더 낮은 PT 비율을 가진다.

[0364]

여기에서 데이터는 제제 B, C, 및 D의 PT 비율을 비교할 때, TA:LD의 최적 물 비율은 0.75 임을 설명한다.

[0365]

PK 결과에서도 제제내에 TA 비드가 있는 신속 및 느린 방출 프로파일의 PA 는 PT 비율로 증명된 바와 같이 전반적인 *in vivo* LD 혈장 프로파일을 상당히 변화시키지 않음을 나타낸다.

표 24

[0366] 안정 상태(steady state) 혈장 농도, AUC, 및 최고점 대비 최저점 농도 비율의 모의 연구

제제	CD-LD투약mg	TA:LD 몰비율	Css max	Css, 18hr	AUSss, 24	최고점대비최저점 혈장 농도 비율
A	75-300	1.4	950	511	13215	1.8
B	90-360	1.4	1238	549	17048	2.3
C	90-360	0.5	1337	477	18204	2.8
D	90-360	0.75	1384	679	19848	2.0
E	50-200	0	984	254	12348	3.9
참고						

[0367] 실시예 8

[0368] IPX066-AH5(A) (47.5mg CD/190 mg LD)를 이용하여 Sinemet®CR (200 mg)을 참고물질로 한 세가지 방식 크로스 오버 PK 연구에서 PK 변수들을 평가하였다. 이 제제에 대한 정량적 그리고 정성적 조성물은 하기에 요약되었다.

표 25

[0369] 제제 IPX066-AH5(A)의 정량적 조성물

투약 강도	%	190mg
성분		mg/캡슐
카르비도파	10.21	51.29*
레보도파	37.84	190.00
타르타르산	17.63	88.52
미소결정 셀룰로오즈	19.23	96.55
만니톨	1.01	5.07
에틸셀룰로오즈	2.03	10.2
하이프로멜로즈, 타입 2910	0.43	2.16
전분 글리콜레이트 나트륨	0.50	2.53
라우릴 설페이트 나트륨	0.50	2.53
포비돈	0.34	1.73
활석	1.36	6.84
메타아크릴산 코폴리머, 타입 A(Eudragit®L100)	2.09	10.51
메타아크릴산 코폴리머, 타입 B(Eudragit®S100)	4.25	21.33
트리에틸 시트레이트	1.82	9.16
크로스카르멜로즈 나트륨	0.69	3.46
스테아레이트 마그네슘	0.05	0.25
정제수	N/A**	N/A**
이소프로필 알코올	N/A**	N/A**
아세톤	N/A**	N/A**
에틸 알코올	N/A**	N/A**
총합	100	502.13
경질 젤라틴 캡슐		1 unit(size 00)

[0370] * 카르비도파는 단일 수화물로 공급되며; 정량은 47.50 mg 카르비도파 무수물에 등가이다.

[0371] ** 건조 프로세스 동안 증발됨.

[0372] 제제의 제조

[0373] 제제 IPX066-AH5(A)용으로 네가지 상이한 성분 비드가 만들어졌다. 표 26에서는 각 성분 씨드의 정량적 그리고

정성적 조성이 요약되었다.

표 26

IPX066 캡슐 테스트 제제에서 4가지 성분 비드의 정량적 그리고 정성적 조성물.

[0374]

성분	제제
	제제코드
	IPX066-AH5(A) mg/캡슐
성분 I	
카르비도파 USP	9.45*
레보도파 USP	35.00
크로스카르멜로즈 나트륨	3.46
포비돈	1.23
스테아레이트 마그네슘	0.25
정제수, USP	N/A**
성분 II	
카르비도파 USP	7.43*
레보도파 USP	27.50
미소결정 셀룰로오즈 NF	5.07
만니톨 NF	5.07
전분 글리콜레이트 나트륨 NF	2.53
라우릴 설페이트 나트륨 NF	2.53
포비돈 USP	0.50
메타아크릴산 코폴리머 타입 A NF(Eudragit®L100)	0.62
메타아크릴산 코폴리머 타입 B NF(Eudragit®S100)	1.24
트리에틸 시트레이트 NF	0.53
활석 USP	0.54
아세톤 NF	N/A**
이소프로필 알코올 USP	N/A**
정제수 USP	N/A**
성분 III	
카르비도파 USP	34.41*
레보도파 USP	127.50
미소결정 셀룰로오즈 NF	69.39
메타아크릴산 코폴리머 타입 A NF(Eudragit®L100)	2.79
메타아크릴산 코폴리머 타입 B NF(Eudragit®S100)	5.72
트리에틸 시트레이트 NF	2.45
활석 USP	2.44
아세톤 NF	N/A**
이소프로필 알코올 USP	N/A**
정제수 USP	N/A**
성분 IV	
활석 NF	88.52
미소결정 셀룰로오즈 NF	22.09
에틸셀룰로오즈 NF	10.20
하이프로멜로즈 타입 2910 USP	2.16
메타아크릴산 코폴리머 타입 A NF(Eudragit®L100)	7.10
메타아크릴산 코폴리머 타입 B NF(Eudragit®S100)	14.37
트리에틸 시트레이트 NF	6.18
활석 USP	3.86
아세톤 NF	N/A**
이소프로필 알코올 USP	N/A**
정제수 USP	N/A**
경질 젤라틴 캡슐	1 unit
전체 캡슐 충전 중량	502.13

[0375] * 카르비도파는 단일 수화물로 공급되며; 정량은 성분 I, II, III에서 차례로 8.75, 6.88, 31.87 mg 카르비도파 무수물에 등가이다.

[0376] ** 건조 프로세스 동안 증발됨.

[0377] **성분 비드 I- CD/LD 초신속 방출 과립의 제조**

[0378] 필요량의 카르비도파, 레보도파, 크로스카르멜로스 나트륨, 및 포비돈을 고전단 과립화기에 충전시키고, 균질해질 때까지 혼합한다. 혼합된 분말은 정제수를 첨가하여 과립으로 만들었다. 과립을 오븐에 넣고, 60 ± 100℃에서 건조시켰다. 수준 분석기를 이용하여 LOD가 측정되었고, LOD 값이 표적 값이 되는 경우 건조 프로세스를 중단시켰다. 질구와 질구공이를 이용하여 과립을 눌러부서었다. 부서진 과립을 US #18 메쉬 스크린을 통과시켜, 18 메쉬 스크린 상을 통과하는 과립을 수거하였다. 수거된 과립에 스테아레이트 마그네슘을 혼합시켰다.

[0379] **성분 II - Eudragit®S100.L100 (2:1)피복된 CD-LD 신속 방출 비드의 제조**

[0380] 이 성분 비드의 제법 및 프로세스는 IPX066-AH4의 제제 A의 성분 2 비드와 동일하나, 단 만니톨은 락토스로 대체된다.

[0381] **성분 III - Eudragit®S 100: L1 00 (2:1) 피복된 CD-LD 느린 방출 비드의 제조**

[0382] 이 성분 비드의 제법 및 프로세스는 IPX066-AH4의 제제 A의 성분 5 비드와 동일하다.

[0383] **성분 IV- Eudragit®S100.L100 (2:1)로 피복된 TA 느린 방출 비드의 제조**

[0384] 이 성분 비드의 제법 및 프로세스는 IPX066-AH4의 제제 A의 성분 5 비드와 동일하다.

[0385] **IPX066-AH5(A)용 IPX066 캡슐의 제조**

[0386] 필요량의 성분 비드를 명시된 표적 충전량 ± 10%에 따라 경질 젤라틴 캡슐에 채워넣었다.

표 27

[0387] IPX066 캡슐 테스트 제제의 표적 충전중량.

성분	IPX066-AH5(A) mg/캡슐
성분 I 비드	49.39
성분 II 비드	5356
성분 III 비드	244.70
성분 IV 비드	154.48
전체 캡슐 충전 중량	502.13

[0388] **실시예 9**

[0389] 본 실시예에서는 제제 IPX066-AH6(A), 및 IPX066-AH6(B)와 이를 만드는 방법을 설명한다.

표 28

제제	%	IPX066-AH6(A)	IPX066-AH6(B)
		투약 강도	투약 강도
성분		mg/캡슐	mg/캡슐
카르비도파	10.21	66.14*	52.64*

레보도파	37.84	245.00	195.00
타르타르산	17.63	132.53	105.48
미소결정 셀룰로오즈	19.23	124.63	99.20
만니톨	1.01	6.43	5.12
에틸셀룰로오즈	2.03	15.27	12.15
하이프로멜로즈, 타입 2910	0.43	3.23	2.57
전분 글리콜레이트 나트륨	0.50	3.21	2.55
라우릴 설페이트 나트륨	0.50	3.21	2.55
포비돈	0.34	2.52	2.01
활석	1.36	9.45	7.52
메타아크릴산 코폴리머, 타입A(Eudragit®L100)	2.09	14.84	11.81
메타아크릴산 코폴리머, 타입B(Eudragit®S100)	4.25	30.11	23.97
트라이틸 시트레이트	1.82	12.93	10.29
크로스카르멜로즈 나트륨	0.69	5.31	4.23
스테아레이트 마그네슘	0.05	0.38	0.30
정제수	N/A**	N/A**	N/A**
이소프로필 알코올	N/A**	N/A**	N/A**
아세톤	N/A**	N/A**	N/A**
에틸 알코올	N/A**	N/A**	N/A**
전체	100.00	675.19	537.39
경질 젤라틴 캡슐		1 unit(wize 00)	1 unit(size 00)

[0391] * 카르비도파는 단일 수화물로 공급되며; 정량은 차례로 61.25 mg, 48.75 mg 카르비도파 무수물에 증가이다.

[0392] ** 건조 프로세스 동안 증발됨.

[0393] 테스트 제제의 제조

[0394] 테스트 제제 IPX066-AH(6) 및 AH6(B)용으로 4가지 상이한 성분 비드가 제작되었다. 각 성분 씨드의 정량적 그리고 정성적 조성물은 표 29에 요약되어있다.

표 29

[0395] IPX066 캡슐 제제의 4가지 성분 비드의 정량적 그리고 정성적 조성물.

성분	IPX066-AH6(A)	IPX066-AH6(B)
	mg/캡슐	mg/캡슐
성분 I		
카르비도파 USP	14.50*	11.54*
레보도파 USP	53.71	42.75
크로스카르멜로즈 나트륨	5.31	4.23
포비돈	1.89	1.50
스테아레이트 마그네슘	0.38	0.30
정제수, USP	N/A**	N/A**
성분 II		
카르비도파 USP	9.42*	7.50*
레보도파 USP	34.87	27.75
미소결정 셀룰로오즈 NF	6.43	5.12
만니톨 NF	6.43	5.12
전분 글리콜레이트 나트륨 NF	3.21	2.55
라우릴 설페이트 나트륨 NF	3.21	2.55
포비돈 USP	0.63	0.51
메타아크릴산 코폴리머 타입 A NF(Eudragit®L100)	0.79	0.63
메타아크릴산 코폴리머 타입 B NF(Eudragit®S100)	1.57	1.25
트라이틸 시트레이트 NF	0.67	0.53

활석 USP	0.68	0.54
아세톤 NF	N/A**	N/A**
이소프로필 알코올 USP	N/A**	N/A**
정제수 USP	N/A**	N/A**
성분 III		
카르비도파 USP	42.22*	33.60*
레보도파 USP	156.42	124.50
미소결정 셀룰로오스 NF	85.13	67.76
메타아크릴산 코폴리머 타입 A NF(Eudragit®L100)	3.42	2.72
메타아크릴산 코폴리머 타입 B NF(Eudragit®S100)	7.02	5.59
트리에틸 시트레이트 NF	3.01	2.39
활석 USP	2.99	2.38
아세톤 NF	N/A**	N/A**
이소프로필 알코올 USP	N/A**	N/A**
정제수 USP	N/A**	N/A**
성분 IV		
타르타르산 NF	132.53	105.48
미소결정 셀룰로오스 NF	33.07	26.32
에틸셀룰로오스 NF	15.27	12.15
하이프로멜로즈 타입 2910 USP	3.23	2.57
메타아크릴산 코폴리머 타입 A NF(Eudragit®L100)	10.63	8.46
메타아크릴산 코폴리머 타입 B NF(Eudragit®S100)	21.52	17.13
트리에틸 시트레이트 NF	9.25	7.37
활석 USP	5.78	4.60
아세톤 NF	N/A**	N/A**
이소프로필 알코올 USP	N/A**	N/A**
정제수 USP	N/A**	N/A**
경질 젤라틴 캡슐	1 unit	1 unit
전체 캡슐 충전 중량	675.19	537.39

[0396]

* 카르비도파는 단일 수화물로 공급된다.

[0397]

**건조 프로세스동안 증발됨

[0398]

성분 비드 I- CD/LD 초신속 방출 과립의 제조

[0399]

본 성분 비드의 제법 및 프로세스 흐름은 IPX066-AH5의 제제 A 성분 I 비드의 것과 동일하나, 단 오븐 대신 GPCG-I에서 과립이 건조되며, 과립은 절구와 절구공을 이용하여 파쇄되지 않고, Fitzmill에 의해 뿔었다.

[0400]

성분 II - Eudragit®S100.L100 (2:1)으로 피복된 CD-LD 신속 방출의 제조

[0401]

본 성분 비드의 제법 및 프로세스 흐름은 IPX066-AH5의 제제 A 성분 2 비드의 것과 동일하다.

[0402]

[0403]

성분 III - Eudragit®S100:L100 (2:1)로 피복된 CD-LD 느린 방출 비드의 제조

[0404]

본 성분 비드의 제법 및 프로세스 흐름은 IPX066-AH5의 제제 A 성분 3 비드의 것과 동일하다.

[0405]

성분 IV- Eudragit®S100: L100(2:1)으로 피복된 TA 느린 방출 비드의 제조

[0406]

본 성분 비드의 제법 및 프로세스 흐름은 IPX066-AH5의 제제 A 성분 4 비드의 것과 동일하다.

[0407]

IPX066-AH6(A) 및 (B)용 IPX066 캡슐 제조

[0408] 필요량의 성분 비드를 명시된 표적 충전량 ± 10%에 따라 경질 젤라틴 캡슐에 채워넣었다.

표 30

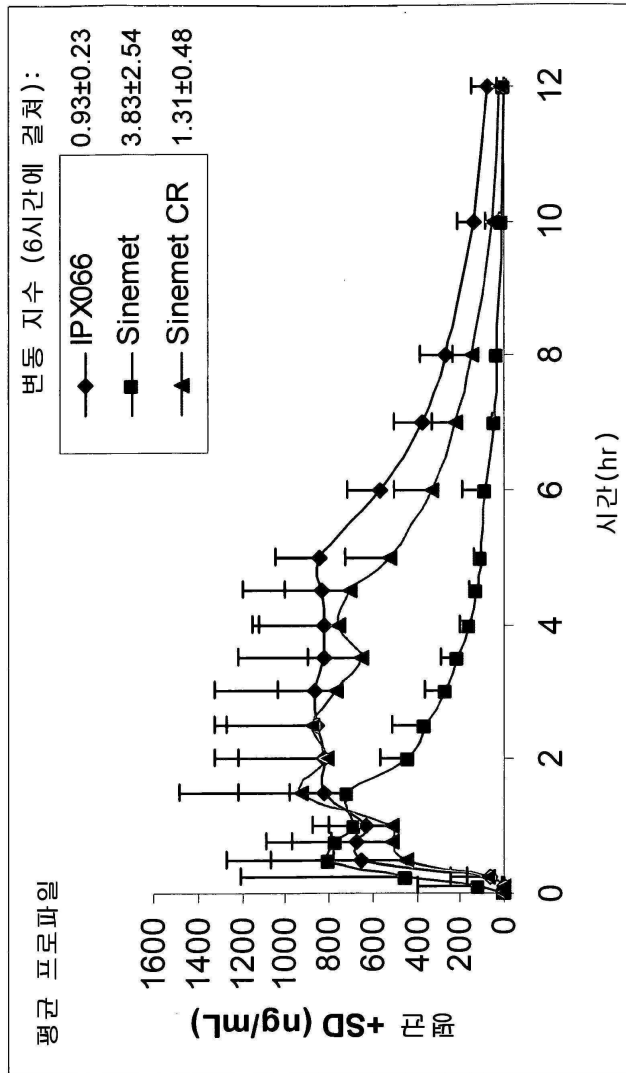
[0409] IPX066 캡슐 테스트 제제의 표적 충전중량.

성분	IPX066-AH6(A) mg/캡슐	IPX066-AH6(A) mg/캡슐
성분 I 비드	75.79	60.32
성분 II 비드	67.91	54.05
성분 III 비드	300.21	238.94
성분 IV 비드	231.28	184.08
전체 캡슐 충전 중량	675.19	537.39

도면

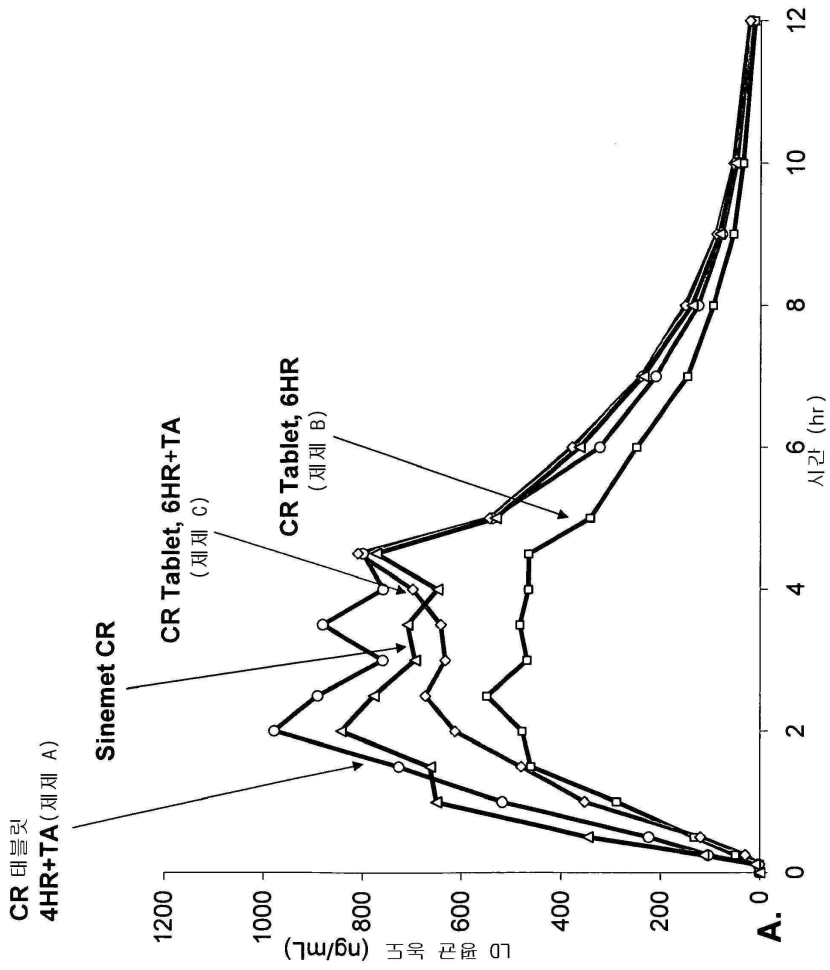
도면1

IPX066 혈장 프로파일
vs. IR 또는 CR



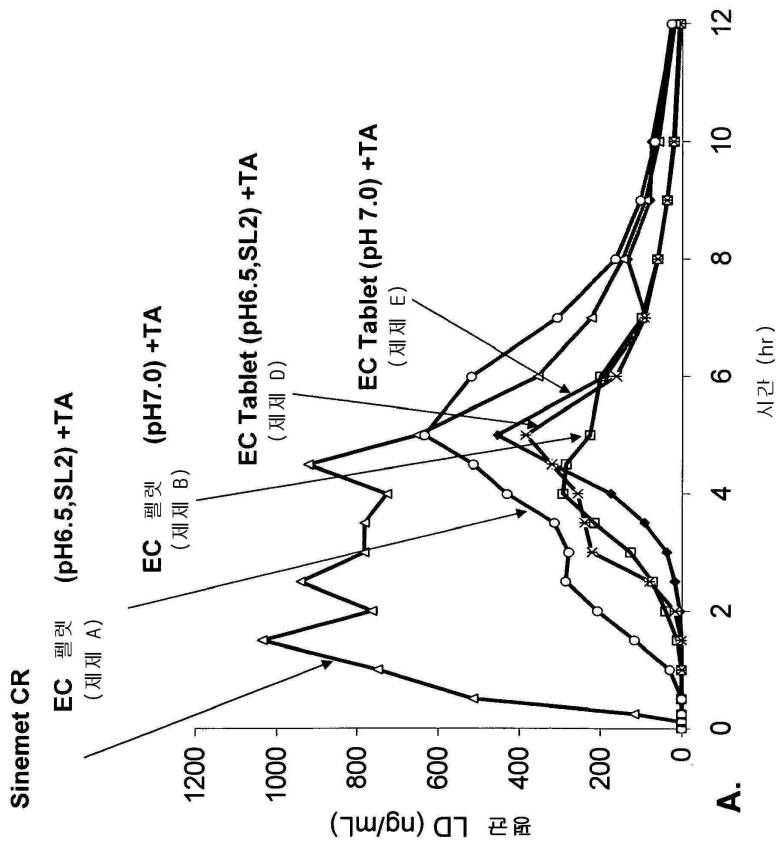
도면2

PK 연구 IPX066-B05-07의 in vivo 혈장 농도 프로파일



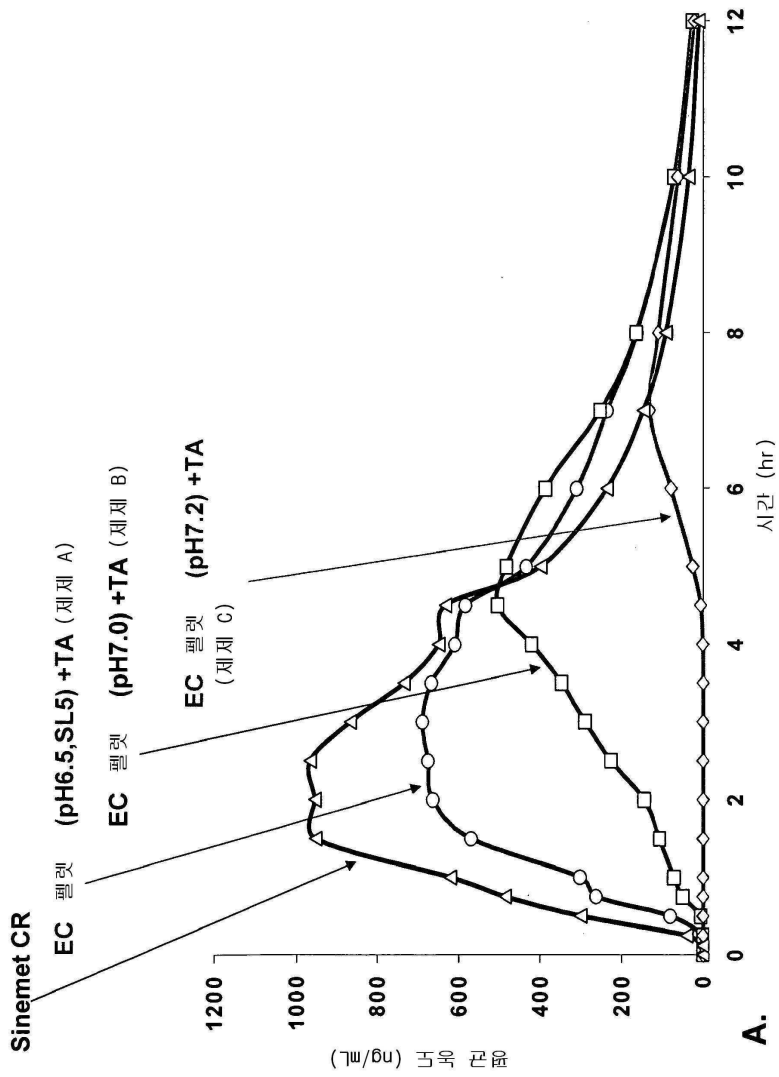
도면3

PK 연구 IPX066-B06-02의 in vivo 혈장 농도 프로파일
용해



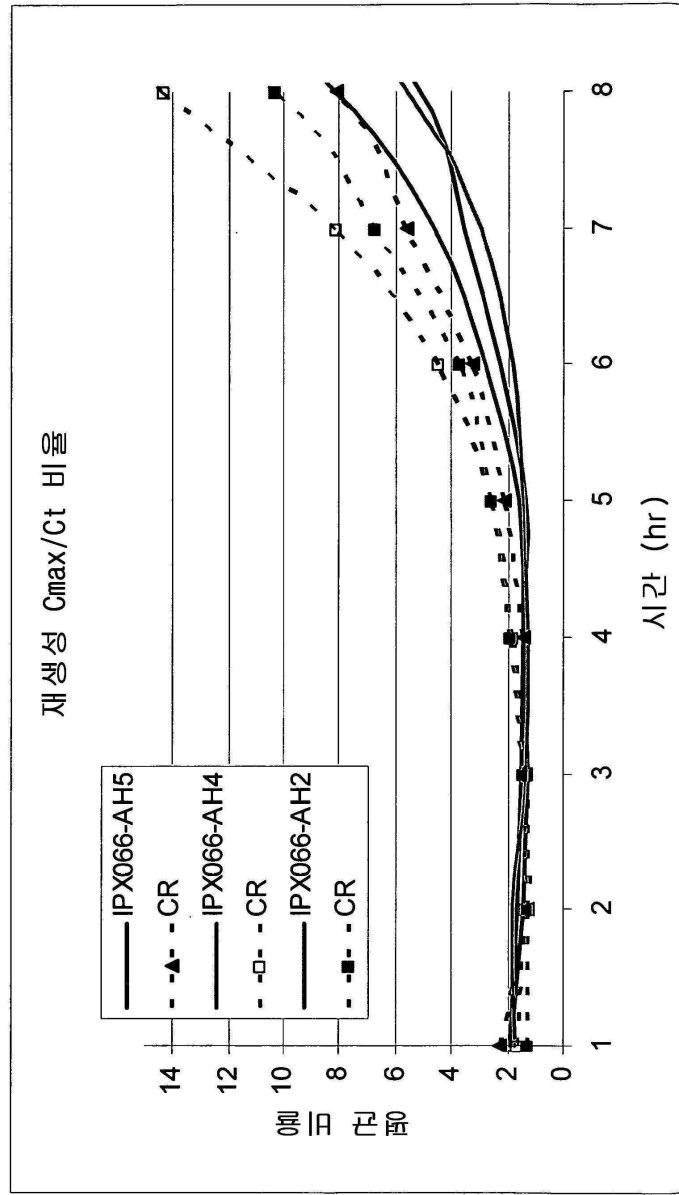
도면4

PK 연구 IPX066-B07-01의 in vivo 혈장 농도 프로파일
용해



도면5

세가지 066 연구에서 확실한 평평한 LD 프로파일
 (C_{max}/C_t 비율이 낮음)을 보여주었다



도면6

세가지 066 연구에서 Sinement CR보다 개체내 변동성이 낮다는 것을 보여주었다

연구	N	집단	주입	IR Q2-3hr	IPX066	CR
모라비안	14	환자	17%	47%		
IPX066-AH2	12	건강한 개체*			34%	47%
IPX066-AH4	13	건강한 개체*			35%	46%
IPX066-AH5	15	건강한 개체*			31%	46%

*개체내 변동성은 각 개별 개체에 단일 투약후 0.5시간 내지 6시간(원하는 투약 간격)에서 결정된 LD 농도의 %CV(표준 편차/평균)을 계산하여 취득된다. 보고된 값은 각 연구에서 연구 집단에 걸쳐 평균 변동성이다.