



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년06월17일  
(11) 등록번호 10-2266091  
(24) 등록일자 2021년06월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/48 (2006.01) A61K 31/198 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/50 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 9/4808 (2013.01)  
A61K 31/198 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2016-7011939  
(22) 출원일자(국제) 2014년10월07일  
심사청구일자 2019년09월23일  
(85) 번역문제출일자 2016년05월04일  
(65) 공개번호 10-2016-0065970  
(43) 공개일자 2016년06월09일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/059554  
(87) 국제공개번호 WO 2015/054302  
국제공개일자 2015년04월16일  
(30) 우선권주장  
61/887,762 2013년10월07일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
JP2011507956 A\*  
W02012136816 A2\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
임팩스 라보라토리즈, 인코포레이티드  
미국, 캘리포니아 94544, 헤이워드, 헌터우드 에비뉴 30831  
(72) 발명자  
슈, 앤  
미국, 캘리포니아 94544, 헤이워드, 헌터우드 에비뉴 30831, 임팩스 라보라토리즈, 인코포레이티드  
동, 리앙, 씨.  
미국, 캘리포니아 94544, 헤이워드, 헌터우드 에비뉴 30831, 임팩스 라보라토리즈, 인코포레이티드  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
강명구, 이경민

전체 청구항 수 : 총 28 항

심사관 : 강덕희

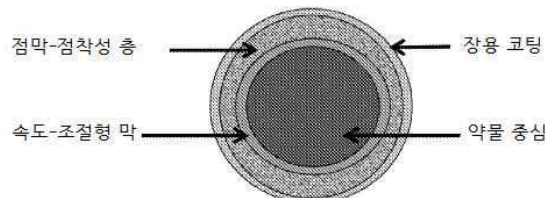
(54) 발명의 명칭 레보도파 및/또는 레보도파의 에스테르의 점막-점착성, 제어 방출형 제제 그리고 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 (a) 레보도파 및/또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염을 포함하는 중심을 포함한 제어 방출형 성분, 여기서 중심은 점막-점착성 중합체의 층으로 코팅되고 외부적으로는 장용 코팅 중합체의 층으로 코팅됨; 그리고 (b) 데카르복실라아제 저해제 성분을 포함한 제어 방출형 경구 고형 제제를 제공한다.

대표도 - 도1

장용-코팅된, 점막-점착성 다입자의 도식적인 구성



(52) CPC특허분류

*A61K 9/1652* (2013.01)

*A61K 9/5026* (2013.01)

*A61K 9/5042* (2013.01)

*A61K 9/5073* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

당, 에이미

미국, 캘리포니아 94544, 헤이워드, 헌트우드 에비  
뉴 30831, 임팩스 라보라토리즈, 인코포레이티드

굽타, 수닐

미국, 캘리포니아 94544, 헤이워드, 헌트우드 에비  
뉴 30831, 임팩스 라보라토리즈, 인코포레이티드

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

다음을 포함하는 제어 방출형 경구 고형 제제:

(a) 레보도파 또는 그의 염을 포함하는 중심을 포함한 제어 방출형 성분, 여기서 중심은 아미노 메타크릴레이트 공중합체를 포함하는 점막-점착성 중합체의 층으로 코팅되고 외부적으로는 장용 코팅 중합체의 층으로 코팅됨; 그리고

(b) 레보도파 또는 그의 염을 포함하는 즉시 방출형 성분.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 제어 방출형 성분 내에 점막-점착성 중합체 아래에서 코팅하는(undercoat) 속도-조절형 중합체를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 제어 방출형 성분 (a)는 소형-정제, 비드 또는 과립으로서 조제되는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 제어 방출형 비드는 12, 14, 또는 16 메쉬(mesh) 스크린을 통과하지만 18, 24 또는 25 메쉬 스크린 상에서 보유될 수 있는 크기임을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 제어 방출형 비드는 14 메쉬 스크린을 통과하지만 18 또는 24 메쉬 스크린 상에서 보유될 수 있는 크기임을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 즉시 방출형 성분 (b)는 소형-정제, 비드, 또는 과립으로서 조제되는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 카르비도파를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제제는 캡슐에 캡슐화되는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 아미노 메타크릴레이트 공중합체는 폴리(부틸 메타크릴레이트-코-(2-디메틸아미노에틸) 메타크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2:1인 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 점막-점착성 중합체는 층은 또한 폴리카르보필, 카르보머, 셀룰로오스 물질(cellulosics), 키토산, 디에틸아미노텍스트란, 디에틸아미노에틸텍스트란, 폴리갈락토사민,

폴리리신, 폴리오미틴, 프롤라민, 폴리이민, 히알루론산, 소듐 알기네이트, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 (소듐 CMC) 및 알기네이트 또는 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 추가 중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 11

제2항에 있어서, 속도-조절형 중합체는 셀룰로오스 아세테이트 또는 에틸셀룰로오스를 포함하는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 12

제2항에 있어서, 속도-조절형 중합체는 셀룰로오스 아세테이트 또는 코포비돈을 포함하는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅 중합체는 메타크릴산 공중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 14

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 방출형 성분 대 즉시 방출형 성분의 레보도파의 무게 비는 적어도 3:1인 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 15

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 방출형 성분 대 즉시 방출형 성분의 레보도파의 무게 비는 적어도 2:1인 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 16

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 즉시 방출 성분에는 카르비도파를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 카르비도파 대 레보도파의 무게 비는 1:4인 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 18

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제어 방출형 성분 (a)는 2시간 이내에 pH 1.0에서 레보도파의 20% 미만 방출의 시험관내 용해 프로파일을 갖는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 제어 방출형 성분 (a)는 2시간 이내에 pH 1.0에서 레보도파의 10% 미만 방출의 시험관내 용해 프로파일을 갖는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 20

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상에게 경구 제형의 제제의 투여 후 다음을 포함하는 생체내 레보도파 혈장 프로파일을 갖는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제:

- (a) 투여 시간;
- (b) 제형의 투여 후 6시간 이내에 발생하는 최대 레보도파 혈장 농도 (C<sub>max</sub>)에 상응하는 레보도파 혈장 농도;
- (c) 1시간 미만의 50% C<sub>max</sub>에 도달 시간; 그리고
- (d) 여기서 레보도파의 생체내 혈장 수준은 적어도 5.0 시간 동안 50% C<sub>max</sub> 이상에서 유지됨.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 레보도파의 생체내 혈장 수준은 적어도 5.5시간 동안 50% C<sub>max</sub> 이상에서 유지되는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 제제.

#### 청구항 22

제20항에 있어서, 레보도파의 생체내 혈장 수준은 적어도 6.0시간 동안 50% C<sub>max</sub> 이상에서 유지되는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 제제.

#### 청구항 23

제20항에 있어서, 레보도파의 생체내 혈장 수준은 적어도 6.5시간 동안 50% C<sub>max</sub> 이상에서 유지되는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 제제.

#### 청구항 24

제20항에 있어서, 레보도파의 생체내 혈장 수준은 적어도 7.0시간 동안 50% C<sub>max</sub> 이상에서 유지되는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 제제.

#### 청구항 25

제20항에 있어서, 레보도파의 생체내 혈장 수준은 공복 조건 하에 적어도 5.0시간 동안 50% C<sub>max</sub> 이상에서 유지되는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 제제.

#### 청구항 26

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 25 내지 750 mg의 레보도파를 포함하는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 10 내지 150 mg의 카르비도파를 포함하는 것을 특징으로 하는 제어 방출형 경구 고형 제제.

#### 청구항 28

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 유효량의 제어 방출형 경구 고형 제제를 인간을 제외한 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨병 또는 일차성 파킨슨증의 치료 방법.

#### 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

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 출원을 통해 다양한 공개공보가 참조된다. 본 발명이 속하는 최신 기술을 더욱 충분히 설명하기 위하여 이들 공개공보의 개시는 이들 전부로 본 명세서에서 참조로서 본 출원에 편입된다.

[0002] **발명 분야**

[0003] 본 발명은 증진된 약물 전달 속성을 얻기 위해, 점막-점착성 중합체 및 장용 코팅 중합체 그리고 선택적으로 속도-조절형 중합체로 조제된, 레보도파 (LD) 및 레보도파의 에스테르 또는 이의 염의 제어 방출형 제약학적 조성물에 관한 것이다. 이들 제제는 감소되거나 손상된 도파민 수준과 연관된 신경 질환과 같은 상태의 치료에 유용하다.

## 배경 기술

[0004]

### 발명의 배경

[0005]

파킨슨병 (PD)으로 고통받는 환자는 흔히, 그들의 운동성이 어려워지고, 이는 종종 운동 불능을 야기한다. 도파민은 골격근계의 조절 및 운동성에 영향을 미치는 신경전달물질이고, 비정상적으로 낮은 수준의 도파민은 일반적으로, PD 환자에서 이들 운동 증상의 주요 원인인 것으로 간주된다. 하지만, 도파민의 투여는 파킨슨병의 운동 증상을 치료하는 데에 효과적이지 않은데, 그 이유는 도파민은 혈액-뇌 장벽을 가로지르지 않기 때문이다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여, PD 환자에게 도파민의 대사 전구체인, 레보도파가 투여되지만, 레보도파가 이의 문제점이 없는 것은 아니다.

[0006]

시간이 지남에 따라, LD로 치료된 환자는 "소실(wearing off)" 증상을 나타내고, 여기서 단일 용량의 레보도파는 더이상 초기 레보도파 테라피 (레보도파 테라피 시작 후 대개 5-10년)에서 만큼 지속되지 않는다. 이러한 환자에서 약효 지속 시간이 끝나기 전에 악화되는 현상(end-of-dose failure), 피크 용량 이상운동증(dyskinesia), 및 무동증(akinesia)으로 특징지어지는, 운동 기복이 발생할 수 있다. 후기 형태의 운동 기복 (일반적으로 '온-오프(on-off)' 현상으로도 언급됨)은 운동성에서 부동성으로의 예측불가한 변화로 특징지어진다. 이들 운동 기복의 원인이 완전하게 이해되지 않음에도 불구하고, 후기 환자는 일반적으로, 안정한 혈장 수준의 LD를 생성하는 치료 요법으로부터, 가령 LD의 장내 주입을 통해 이익을 얻는데, 이러한 전달 방법이 주로, 긴장성 내생 도파민을 모방할 수 있기 때문이다. 하지만, LD의 장내 주입은 제한적이고, 침습성이며 번거롭다. LD의 경구 전달이 바람직하지만, 혈장 농도 수준은 경구 전달을 통해 조절하기 힘든 것으로 남아있다.

[0007]

파킨슨병 (PD)을 치료하기 위한 레보도파 (LD) 및 데카르복실라아제 저해제 (전형적으로 카르비도파 (CD))의 조합은 제약 기술에서 공지된다. 현재, LD 및 CD의 조합물을 함유한 여러 가지 제제, 가령 SINEMET<sup>®</sup>, SINEMET<sup>®</sup> CR, STALEVO<sup>®</sup>, PARCOPA<sup>®</sup>, 및 이들의 상응하는 무상표 제품 (generic product)이 상업적으로 이용가능하다. 추가로, 미국 밖에서 사용을 승인받은 데카르복실라아제 저해제는 벤세르아지드이고, 이는 레보도파와 조합하여 제공될 수 있다.

[0008]

그래도 아직까지는, 일일 투약 동안, '최고점에서 최저점(peak-to-trough)으로'의 최소 변동을 갖는 경구 LD 제제의 더 안정한 혈장 농도를 제공하고 상업적으로 이용가능한 경구 제형의 LD보다 더 기간의 효과를 야기하는 경구 LD 제제가 필요하다. 추가로, 경구 LD 제제의 경우 빠르게 치료학적 혈중 수준의 LD를 제공하고 그렇게 함으로써 이를 필요로 하는 PD 환자에게 신속한 "on"을 제공하는 것이 바람직하다.

## 발명의 내용

[0009]

### 발명의 요약

[0010]

본 발명은 파킨슨병 및 도파민 결핍 장애의 치료를 위해 레보도파 및/또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염을 포함한 제어 방출형/연장 흡수형 경구 제형을 제공한다. 더욱 구체적으로, 몇몇 구체예에서, 제형은 두 가지 유형의 성분을 제공하는데, 일차 성분은 즉시 방출형 레보도파 및/또는 이의 에스테르 또는 이의 염이고, 이차 성분은 점막-점착성 중합체로 코팅되고 외부적으로는 장용 코팅 중합체로 코팅되고, 선택적으로, 점막-점착성 중합체 아래에서 코팅하는(undercoat) 속도-조절형 중합체로 코팅되는, 레보도파 및/또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염을 함유한 중심을 포함한다. 이차 성분은 연장된 흡수를 제공하는 데에 있어 필수적이고, 그렇게 함으로써 지속되고 안정한 치료학적 범위를 제공한다. 제형은 추가적으로 데카르복실라아제 저해제, 가령 카르비도파를 포함할 수 있다.

## 도면의 간단한 설명

[0011]

### 도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 장용-코팅된, 점막-점착성 제어 방출형 다입자의 도식적인 구성을 보여준다.

도 2는 IPX203 다입자 제제 IPX203-C0004, IPX203-C0005 및 IPX203-C0006의 시험관내 용해 프로파일을 보여주는 선 그래프이다.

도 3은 Sinemet<sup>®</sup> CR과 비교하여 IPX203 다입자 제제 IPX203-C0004, IPX203-C0005 및 IPX203-C0006에 대한 혈장 프로파일을 보여준다.

도 4는 IPX203-B13-01에 대한 검사 요법 A-D의 시험관내 방출 프로파일을 보여주는 선 그래프이다.

도 5는 공복 조건 하에 약 6시간보다 더 길게  $\frac{1}{2}$  Cmax 이상으로 유지되는 레보도파 수준을 갖는 혈장 프로파일을 제공하는 IPX203 제제의 생체내 레보도파 혈장 프로파일을 보여주는 선 그래프이다.

도 6은 IPX203-C0023, -C0024, -C0025 및 -C0026 제제의 시험관내 방출 프로파일을 보여준다.

도 7은 공복 조건 하에 IPX203-B14-01 PK 연구에서 검사된 제제에 대한 생체내 레보도파 혈장 프로파일을 보여준다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### [0012] 발명의 상세한 설명

[0013] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 해당 분야의 통상의 기술자에게 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 다음 용어는 다음 의미를 갖는다:

[0014] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 그리고 첨부된 청구범위에서, 단수형 "a," "an," 및 "the"는 달리 문맥에서 명확히 명시되지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다는 점에 주의해야 한다. 따라서, 예를 들어 "제제"에 대한 언급은 다수의 화합물을 포함한다.

[0015] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 범위를 비롯하여 숫자로 나타낸 명시, 가령 온도, 시간, 양, 농도 등등 앞에서 사용 될 때, ( + ) 또는 ( - ) 10 %, 5 % 또는 1 % 만큼 변화할 수 있는 근사치를 나타낸다.

### [0016] 발명의 조성물

[0017] 본 발명은 지속되는 기간의 시간에 걸쳐 상대적으로 안정한 레보도파 혈장 또는 혈청 농도 프로파일을 제공하고 대상의 위장관에서 활성제의 흡수를 증진시키는 레보도파 및/또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염의 제어 방출형 경구 고형 제제를 제공한다. 어느 하나의 이론에 제한되는 것 없이, 본 발명의 제어 방출형 성분의 중합체 층은 다음과 같이 작동하는 것으로 간주된다. 바깥쪽 장용 막은 제형이 위를 통해 소장으로 통과할 때까지 활성제의 방출을 지연시킨다. 소장에서, 점막-점착성 중합체는 장 점막으로의 부착을 촉진시키고, 이는 장을 통하는 제형의 통과를 지연시킨다. 레보도파가 가장 효율적으로 흡수되는 소장 내에서 제형을 유지시키는 것이 바람직하다. 바람직한 구체예에서, 제3 속도-조절형 중합체는 제형으로부터 활성제의 방출을 추가로 늦추고, 그렇게 함으로써 레보도파의 방출과 흡수를 추가로 연장시킨다. 바람직한 제제는 빠른 레보도파 방출과 흡수를 제공하기 위해 즉시 방출형 성분을 포함하고, 이는 빠른 "온"을 필요로 하는 PD 환자에게 중요하다. 결과로서, 본 발명의 제제는 지속되는 기간의 시간 동안 빠르게 상승하고 연장되는 레보도파 혈장 수준을 제공할 수 있다.

[0018] 레보도파의 데카르복실화를 저해하고, 그렇게 함으로써 레보도파 생체이용률을 증가시키기 위하여 데카르복실라아제 저해제, 가령 카르비도파가 종종 레보도파 제제와 함께 제공된다. 본 발명의 제제에서, 데카르복실라아제 저해제는 즉시 방출형 성분 및 제어 방출형 성분 모두에 포함될 수 있다. 바람직하게, 데카르복실라아제 저해제는 카르비도파이고 즉시 방출형 성분에서만 포함된다.

[0019] 본 발명의 한 가지 구체예에서, 제어 방출형 경구 고형 제제는 (1) 레보도파 및/또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염을 포함하는 제어 방출형 성분 그리고 (2) 레보도파 및/또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염 및 데카르복실라아제 저해제를 포함하는 즉시 방출형 성분을 함유한다. 즉시 방출형 성분은 소형-정제, 비드 또는 과립으로서 조제될 수 있다. 제어 방출형 성분은 점막-점착성 중합체의 층으로 코팅되고 장용 코팅 중합체의 층으로 바깥쪽이 추가로 코팅되는 레보도파 및/또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염의 중심을 포함한다. 바람직하게, 약물-함유 중심은 점막-점착성 중합체 층 아래에서 코팅하는, 추가적인 속도-조절 중합체로 코팅된다. 바람직한 구체예에서, 즉시 방출형 성분은 과립의 형태로 있다.

[0020] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 제어 방출형 경구 고형 제제는 (1) 레보도파 및/또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염을 포함하는 제어 방출형 성분, 및 (2) 데카르복실라아제 저해제 성분을 함유한다. 데카르복실라아제 저해제 성분은 소형-정제, 비드 또는 과립으로서 조제될 수 있다. 이 구체예에서, 제어 방출형 성분은 점막-점착성 중합체의 층으로 코팅되고 장용 코팅 중합체의 층으로 바깥쪽이 추가로 코팅되는 약물-함유 중심을 포함한다. 바람직하게, 약물-함유 중심은 점막-점착성 중합체 층 아래에서 코팅하는 추가적인 속도-조절형 중합체로 코팅된다. 바람직하게, 데카르복실라아제 저해제는 카르비도파이다. 제어 방출형 성분은 레보도파 및/또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염 그리고 데카르복실라아제 저해제 둘 모두를 함유한 약물-함유 중심을 포함할



수 있고, 또는 레보도파 및/또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염은 데카르복실라아제 저해제를 함유한 것과 분리된 제어 방출형 성분으로 될 수 있다. 본 발명의 한 가지 구체예에서, 제어 방출형 성분은 데카르복실라아제 저해제 가령 카르비도파가 없는 레보도파-함유 중심을 포함한다. 바람직하게, 제제는 레보도파 및/또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염 그리고 데카르복실라아제 저해제를 포함한 즉시 방출형 성분을 추가로 포함한다.

[0021] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 제어 방출형 경구 고형 제제는 (1) 레보도파를 포함한 제어 방출형 성분 그리고 (2) 레보도파 및 카르비도파를 포함한 즉시 방출형 성분을 함유한다. 본 구체예에서, 제어 방출형 성분은 속도-조절형 중합체의 제1 층, 점막-점착성 중합체의 제2 층으로 코팅되고 그리고 장용 코팅 중합체의 제3 층으로 바깥쪽이 추가로 코팅되는 약물-함유 중심을 포함한다 (가령, 도 1을 참고).

[0022] 본 발명의 실시예 따르면, 본 발명의 제제는 제약 분야에서 잘 알려진 바와 같은, 습식-과립화, 유동층(fluid bed) 과립화 또는 건식 과립화를 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 과립화 공정에 의해 얻을 수 있다. 제어 방출형 성분 및/또는 즉시 방출형 성분은 윤활제, 가령 활석을 추가로 함유할 수 있다.

[0023] 본 발명의 구체예에서, 제어 방출형 및/또는 즉시 방출형 성분은 캡슐화된 다입자이다. 다입자는 용이한 소화를 위해 식품 또는 액체 상에 바로 살포할 수 있는 형태일 수 있다.

[0024] 활성제, 가령 데카르복실라아제 저해제, 레보도파 및/또는 레보도파 에틸 에스테르는 조합될 수 있고 그리고 약물-함유 중심 전체에 걸쳐 분산될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 활성제는 약물-함유 중심의 중앙에 존재할 수 있거나 또는 구형 당(sugar sphere) 상에서 층을 이룰 수 있다.

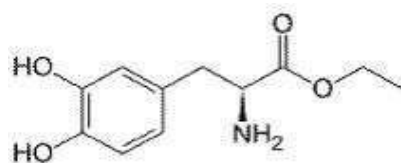
[0025] 본 발명의 구체예에서, 레보도파 또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염의 제어 방출형 경구 고형 제제는 상이한 속도로 레보도파 또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염을 방출하는 두 가지 제어 방출형 성분을 포함할 수 있다.

[0026] 이 구체예에서, 레보도파 또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염의 제어 방출형 경구 고형 제제는 속도-조절형 중합체, 점막-점착성 중합체 및 장용-코팅 중합체를 이용한 코팅의 유형, 수, 두께 및/또는 조성에서 차이가 있는 두 가지 제어 방출형 성분을 포함할 수 있다.

[0027] 레보도파의 예시는 레보도파, L-DOPA, L-3,4-디하이드록시페닐알라닌, 및 (S)-2-아미노-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로피온산을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0028] 데카르복실라아제 저해제의 예시는 카르비도파를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 추가적인 데카르복실라아제 저해제는 알파 메틸도파, 벤세르아지드 (Ro4-4602), 및 알파-디플루오로 메틸-DOPA (DFMD) 또는 이의 염을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 데카르복실라아제 저해제는 카르비도파이다.

[0029] 레보도파의 에스테르의 예시는 레보도파 에틸 에스테르 (LDEE; 에틸 (2S)-2-아미노-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로파노에이트; CAS 번호: 37178-37-3)이고 그리고 다음 구조를 갖는다:

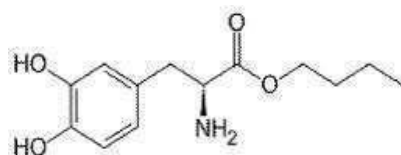


[0030]

(레보도파 에틸 에스테르; CAS 번호 37178-37-3).

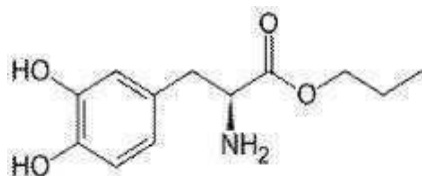
[0032] 레보도파의 에스테르의 추가적인 예시는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:

[0033] 다음 구조를 갖는 레보도파 부틸 에스테르 (부틸 (2S)-2-아미노-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로파노에이트; CAS 번호: 39638-52-3):



[0034]

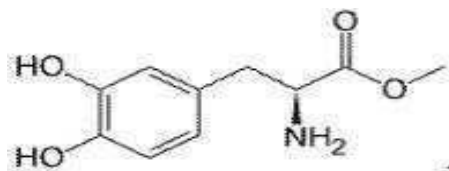
[0035] 다음 구조를 갖는 레보도파 프로필 에스테르; 레보도파 프로필 에스테르 (프로필 (2S)-2-아미노-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로파노에이트; CAS 번호: 39638-51-2):



[0036]

[0037]

그리고 다음 구조를 갖는 레보도파 메틸 에스테르 (메틸 (2S)-2-아미노-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로파노에이트; CAS 번호: 7101-51-1):



[0038]

[0039]

레보도파의 에스테르는 예를 들어 수화된 염을 비롯한, 염일 수 있다. 레보도파 에스테르의 염은 옥타노에이트 염, 미리스테이트 염, 석시네이트 염, 석시네이트 디하이드레이트 염, 푸마레이트 염, 푸마레이트 디하이드레이트 염, 메실레이트 염, 타르트레이트 염, 및 하이드로클로라이드 염 중 임의의 것을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0040]

예를 들어, 레보도파의 에스테르의 석시네이트 염 또는 석시네이트 디하이드레이트 염은 레보도파 에틸 에스테르 석시네이트 (LDEE-S) 또는 레보도파 에틸 에스테르 석시네이트 디하이드레이트 (LDEE-S-디하이드레이트 또는 LDEE-S(d))일 수 있다.

[0041]

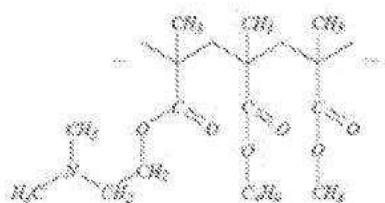
본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "레보도파 등량" 또는 "LD 등량"은 무게 등량에 기반하여, 동일한 양의 레보도파를 함유한 레보도파 에스테르 또는 이의 염의 양을 의미한다. 예를 들어, 분자량에 기반하여, 306 mg의 레보도파 에틸 에스테르 석시네이트-디하이드레이트 (LDEE-S-디하이드레이트)는 228 mg의 레보도파 에틸 에스테르 (LDEE) 및 200 mg 레보도파 (LD)와 대등하다.

[0042]

점막-점착성 중합체는 동질, 즉 단일 유형의 중합체일 수 있고, 또는 다수 유형의 점막-점착성 중합체를 포함할 수 있다. 점막-점착성 중합체는 친수성, 소수성, 양이온성, 음이온성 및/또는 생체적합성과 같은 특정한 특징을 보유할 수 있고 그리고 점막 표면에 부착을 위한 다중 수소 결합기, 소수성 표면, 양으로 하전된 기 및/또는 음으로 하전된 기를 포함하여 활성제, 가령 레보도파의 존재가 흡수 부위에서 지속될 수 있고 생체이용률을 증가시킨다. 추가로, 점막-점착성 중합체는 천연, 합성일 수 있고 또는 생물학적 공급원으로부터 유래될 수 있다. 추가로, 점막-점착성 중합체는 단일 중합체 또는 2개 이상의 상이한 중합체의 조합으로 구성될 수 있다. 한 가지 구체예에서, 중합체는 크기의 범위가 10,000 달톤 내지 1,000,000 달톤일 수 있고 더욱 바람직하게는 20,000 달톤 내지 200,000 달톤일 수 있다.

[0043]

점막-점착성 중합체의 예시는 염기성 메타크릴레이트 공중합체, 가령 아미노 메타크릴레이트 공중합체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 메타크릴레이트 공중합체의 바람직한 예시는 염기성 부틸화 메타크릴레이트 공중합체, 아미노 메타크릴레이트 공중합체, 또는 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 가령 Eudragit<sup>®</sup> E100

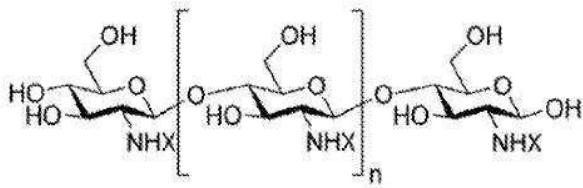


[0044]

[0045]

(폴리(부틸 메타크릴레이트-코-(2- 디메틸아미노에틸) 메타크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2:1; CAS 번호: 24938-16-7; Evonik Industries)이다. EUDRAGIT<sup>®</sup> E100은 2:1:1의 비로 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 및 메틸 메타크릴레이트에 기반한 양이온성 공중합체이다. 단량체는 공중합체 사슬과 함께 무작위로 분포된다. 바람직한 구체예에서, EUDRAGIT<sup>®</sup> E100의 평균 분자량은 대략 150,000 g/몰이다.

[0046] 점막-점착성 중합체의 다른 예시는 글리세라이드, 스테로이드성 세제, 폴리카르보필 (CAS 번호 9003-97-8; Noveon<sup>®</sup> AA-1; Lubrizol Corp.), 카르보머, 셀룰로오스 물질(cellulosics), 키토산



여기서 X = 수소 (H-) 또는 아세틸 ( $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$ ) 기  
 $n$  = D-글루코사민 및 N-아세틸-D-글루코사민 단위

[0047]

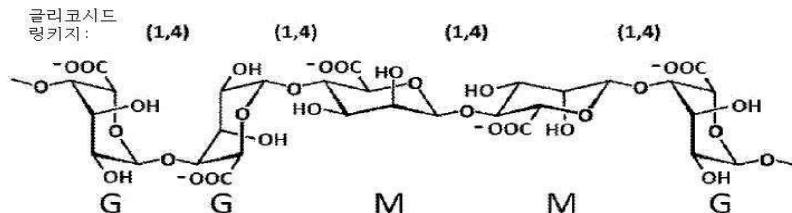
[0048] (50,000 내지 1,000,000 달톤의 분자량 범위를 갖는 CAS 번호: 9012-76-4; Chitopharm<sup>®</sup> S), 디에틸아미노텍스트란, 디에틸아미노에틸텍스트란, 폴리갈락토사민, 폴리리신, 폴리오미틴, 프플라민, 폴리이민, 히알루론산, 소듐 알기네이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC), 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 (소듐 CMC) 및 알기네이트 (CAS 번호: 9005-32-7) 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 알기네이트는  $\beta$ -D-만누로네이트 (M) 단량체,  $\alpha$ -L-글루로네이트 (G) 단량체:



$\beta$ -D- 만누로네이트 (M)

$\alpha$ -L- 글루로네이트 (G)

또는 (1→4) 또는 (1,4)-글리코시드 결합을 통해 연결된,  $\beta$ -D-만누로네이트 및  $\alpha$ -L-글루로네이트 단량체의 혼합으로 구성된 동중중합체 또는 이종중합체이다. 알기네이트에 존재하는 (1,4)-글리코시드 링키지는 아래에서 볼 수 있는 바와 같이,  $\beta$ -D-만누로네이트-(1,4)- $\beta$ -D-만누로네이트 (MM),  $\beta$ -D-만누로네이트-(1,4)- $\alpha$ -L-글루로네이트 (MG),  $\alpha$ -L-글루로네이트-(1,4)- $\beta$ -D-만누로네이트 (GM) 및  $\alpha$ -L-글루로네이트-(1,4)- $\alpha$ -L-글루로네이트 (GG)이다:



[0049]

[0050] 알기네이트는 다가 음이온의 형태 또는 알긴산과 같은 산의 형태일 수 있다. 추가로, 알기네이트는 소듐 알기네이트, 포타슘 알기네이트, 암모늄 알기네이트, 트리에탄올아민 알기네이트, 마그네슘 알기네이트 또는 칼슘 알기네이트와 같은, 알긴산의 염의 형태일 수 있다. 대안으로, 알기네이트는 프로필렌 글리콜 알기네이트와 같은 알긴산의 에스테르의 형태일 수 있다.

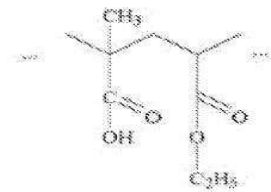
[0051] 점막-점착성 중합체는 제어 방출형 성분의 질량 중 2%-50%, 바람직하게는 제어 방출형 성분의 질량 중 3%-15%, 더욱 바람직하게는 제어 방출형 성분의 질량 중 약 5.0%-7.5%를 구성할 수 있다. 바람직하게도, 점막-점착성 중합체는 Eudragit E 100이다. 상기 명시된 질량의 점막-점착성 중합체 백분율은 0.8 내지 1.2 mm의 비드 크기를 갖는 다입자에 기반한다. 비드 크기가 0.8 내지 1.2 mm보다 더 크거나 더 작다면, 해당 분야의 통상의 기술자는 상기 설명된 질량 백분율이 크기에 따라 조정되어야 한다는 점을 이해할 것이다.

[0052] 장용 코팅 중합체가 해당 분야에 공지된다. 일반적으로, 장용 코팅 중합체는 낮은 pH 환경의 위에서 경구 고형 제형으로부터 약물 방출을 방지하고, 그렇게 함으로써 제형이 소장 에 도달할 때까지 약물 방출을 지연시키도록 설계된다. 따라서, 본 발명의 제어 방출형 성분은 pH 1.0에서 활성제의 최소 방출의 시험관내 방출 프로파일을 갖는다. 본 발명의 제어 방출형 제제에서, 바깥쪽 장용 코팅 중합체 층은 제어 방출형 성분의 응집을 방지하는 데에서 추가적인 이익을 제공한다는 것으로 간주된다. 즉, 장용 코팅 중합체 층은 낮은 pH 환경의 위에서 제어 방출형 비드가 서로 달라붙는 것을 방지한다.

[0053] 바람직한 장용 중합체는 셀락(shellac) (알레우리틱 산의 에스테르), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (CAP),

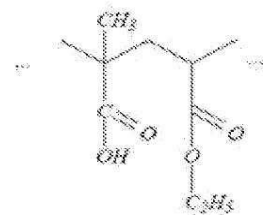
폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산-코-에틸 메타크릴레이트), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), 폴리(비닐 아세테이트 프탈레이트) (PVAP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 (HPMCP) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트이다. 바람직한 장용 중합체는 pH 5.5보다 더 크거나 이에 동일한 pH에서 방출한다. 예시는 Eudragit<sup>®</sup> L100 또는 Eudragit<sup>®</sup> L100-55를 포함한다. 장용 코팅 중합체는 제어 방출형 성분의 질량 중 2-20%, 바람직하게는 3-15%, 가장 바람직하게는 5-12%를 구성할 수 있다. 상기 명시된 장용-코팅된 중합체 백분율은 0.8-1.2 mm의 다입자 비드 크기에 기반한다. 비드 크기가 더 작거나 더 크다면, 해당 분야의 통상의 기술자는 상기 설명된 질량 백분율이 크기에 따라 조정되어야 한다는 점을 이해할 것이다.

[0054] 장용 코팅 중합체는 메타크릴산 공중합체 또는 다수 유형의 메타크릴산 공중합체를 포함할 수 있다. 메타크릴산 공중합체는 다음 중 임의의 것을 포함할 수 있다: Eudragit<sup>®</sup> L 30 D-55



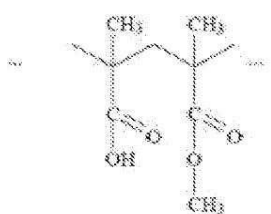
[0055]

[0056] (폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) 1:1; CAS 번호 25212-88-8; Evonik Industries), Eudragit<sup>®</sup> L 100-55



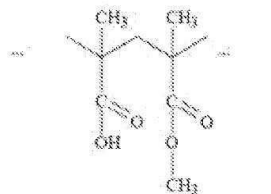
[0057]

[0058] (폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) 1:1; CAS 번호 25212-88-8; Evonik Industries), Eudragit<sup>®</sup> L 100



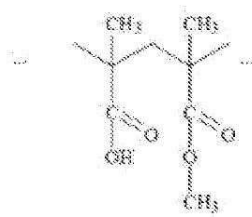
[0059]

[0060] (폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1; CAS 번호 25086-15-1; Evonik Industries), Eudragit<sup>®</sup> L 12,5



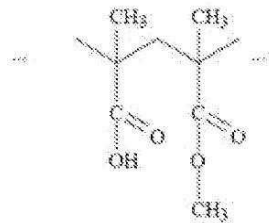
[0061]

[0062] (폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1; CAS 번호 25086-15-1; Evonik Industries); Eudragit<sup>®</sup> S 100



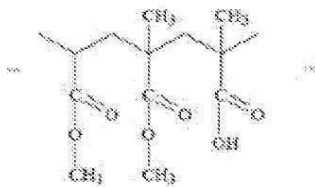
[0063]

[0064] (폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2; CAS 번호 25086-15-1; Evonik Industries), Eudragit<sup>®</sup> S 12,5



[0065]

[0066] (폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2; CAS 번호 25086-15-1; Evonik Industries), 및 Eudragit<sup>®</sup> FS 30 D



[0067]

[0068] (폴리(메틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-메타크릴산) 7:3:1; CAS 번호 26936-24-3; Evonik Industries) 또는 이들의 조합.

[0069] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 제어 방출형 성분은 점막-점착성 중합체 아래에서 코팅하여, 약물-함유 중심 전체를 덮는, 속도-조절형 중합체를 추가로 포함한다. 본 발명에서 유용한 속도-조절형 중합체의 예시는 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, Eudragit<sup>®</sup> E, Eudragit<sup>®</sup> RS, Eudragit<sup>®</sup> RL, 및 Eudragit<sup>®</sup> NE, 또는 이들의 혼합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게, 속도-조절형 중합체는 중성 pH의 물에서 용해되지 않는다. 바람직하게, 속도-조절형 중합체는 셀룰로오스 아세테이트이다. 속도-조절형 중합체는 방출 속도를 조정하기 위한 유동 인핸서를 또한 포함할 수 있다. 바람직하게도, 유동 인핸서는 코포비돈, PEG 3350, 또는 저분자량 HPMC이다.

[0070] 제약학적 제제에서 유용한 윤활제가 해당 분야에 공지된다. 적절한 윤활제의 예시는 스테아르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 지방산, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 징크 스테아레이트, 소듐 스테아레이트, Stear-O-Wet<sup>®</sup>, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 지방산의 염, 지방산의 금속염, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 트리베헤네이트, 글리세릴 디베헤네이트, Compritol<sup>®</sup> 888 AT0, 글리세라이드 에스테르, 소르비탄 모노스테아레이트, 수크로오스 모노팔미테이트, 당 에스테르, 지방산 에스테르, 활석, 수화된 마그네슘 실리케이트, PEG 4000, 붕산, Carbowax (PEG) 4000/6000, 소듐 올리에이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 라우릴 설페이트, 마그네슘 라우릴 설페이트, Sterotex, 왁스, 또는 이들의 혼합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0071] 본 발명의 실시예에 따르면, 소듐 라우릴 설페이트와 같은 계면활성제가 포함될 수 있다. 다른 계면활성제가 적합할 수도 있고 이는 해당 분야에 잘 알려져 있다.

[0072] 본 발명의 구체예에서, 카르비도파 및 레보도파 또는 레보도파 등가물은 약 1:1 내지 약 1:10, 바람직하게는 약 1:4의 무게 비로 본 발명의 제제에 존재한다.



- [0073] 예를 들어, 레보도파 또는 레보도파 등가물 및 카르비도파의 유용한 양은 (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; 또는 (i) 390 mg:97.5 mg을 포함하고; 여기서 각각의 값은  $\pm 10\%$  만큼 변화할 수 있다. 추가적인 예시는 다음과 같은 레보도파:카르비도파 또는 레보도파 등가물:카르비도파의 양을 포함하고: a) 95 mg:23.75 mg; (b) 145 mg:36.25 mg; (c) 195 mg:48.75 mg; 또는 (d) 245 mg:61.25 mg; 여기서 각각의 값은  $\pm 10\%$  만큼 변화할 수 있다.
- [0074] 본 발명의 구체예에서, 즉시 방출형 성분은 제어 방출형 성분보다 더 적은 레보도파 또는 레보도파 등가물 투여량을 포함할 수 있다. 예를 들어, 즉시 방출형 성분에서 레보도파 또는 레보도파 등가물 대 제어 방출형 성분에서 레보도파 또는 레보도파 등가물의 비는 0.15 내지 0.65의 범위에 있을 수 있다. 예를 들어, 제어 방출형 성분 : 즉시 방출형 성분에서 레보도파 등가물의 무게 비는 적어도 약 2:1, 가장 바람직하게는 3:1이다.
- [0075] 본 발명의 한 가지 구체예에서, 제어 방출형 성분은 12, 14, 또는 16 메쉬(mesh)를 통과하는 크기를 갖는 비드이지만, 18, 24 또는 25 메쉬 스크린 상에서 보유될 수도 있다. 더욱이, 비드는 14 메쉬를 통과하는 크기를 가질 수 있지만 18또는 24 메쉬 스크린 상에서 보유될 수도 있다.
- [0076] 제어 방출형 성분은 pH 1.0에서 레보도파 및/또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염의 최소 방출 그리고 거의 중성의 pH, 예를 들어 pH 7 또는 이에 가까운 값에서 레보도파의 에스테르 또는 이의 염의 연장된 방출을 보여주는 시험관내 용해 프로파일을 가질 것이다. 예를 들어, 최소 방출은 2시간 동안 모의 위액(Gastric Fluid) (pH 1.0, 효소 없음)에서 75 rpm의 휘젓는 속도로 USP I 용해 방법을 이용하여 레보도파의 20% 미만의 방출, 바람직하게는 10% 미만, 가장 바람직하게는 5% 미만의 방출을 수반할 수 있다. 더욱이, 연장된 방출은 75 rpm의 휘젓는 속도에서 USP I 용해 방법을 이용하여 모의 위액 (pH 1.0, 효소 없음)에서 처음 2시간 후 모의 장액(Intestinal Fluid) (pH 7.0, 효소 없음)으로 바꿀 때, pH 7에서 또는 이에 가까운 값에서 적어도 4시간에 걸친 그리고 최대 추가적인 8시간에 걸친 방출을 포함할 수 있다. 추가로, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, pH 7 또는 이에 가까운 값으로는 약 pH 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5 또는 7.6의 pH를 포함한다.
- [0077] 제어 방출형 성분으로부터 방출된 레보도파 및/또는 레보도파의 에스테르 또는 이의 염은 대상에게 투여 후 약 2시간 전까지는 발생하지 않는 피크를 포함한 생체내 레보도파 혈장 프로파일 (가령, 평균 생체내 레보도파 혈장 프로파일)을 생성할 수 있고 그리고 50% 초과 피크 농도 최대값 (Cmax)에서 레보도파 혈장 농도에 대해 적어도 3시간의 기간을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 혈장 프로파일에서, 피크는 대상에게 투여 후 약 1시간 반 후에 발생하고 50% 이상의 Cmax에서 레보도파 혈장 농도에 대해 적어도 4시간의 기간을 나타낸다. 예로서, 상기 프로파일은 공복 조건 하에 성취될 수 있다.
- [0078] 본 발명의 제제가 즉시 방출형 성분 및 제어 방출형 성분을 포함할 때, 대상에게 경구 제형의 제제의 투여 후 생체내 레보도파 혈장 프로파일은 경구 제형의 투여 시간; 제형의 투여 후 약 6시간 또는 7시간 내에 발생하는 Cmax에 상응하는 레보도파 혈장 농도; 투여 1시간 이내에, 더욱 바람직하게는 30분 이내에 50%의 Cmax에 도달하는 평균 시간을 포함할 수 있다. 50%의 Cmax까지의 시간은 1시간 미만이고 그리고 50% Cmax는 적어도 5.0시간 동안 유지된다. 최대 혈장 농도에 도달될 때 제형의 투여 후 시간 (Tmax)은 30분 내지 7시간이다. 바람직하게, LD 혈장 수준은 적어도 5.5 시간 동안, 더 바람직하게는 적어도 6.0 시간 동안, 더욱 바람직하게는 적어도 6.5 시간 동안, 그리고 가장 바람직하게는 적어도 7.0 시간 동안 50% 이상의 Cmax에서 유지된다.
- [0079] 한 가지 구체예에서, 본 발명의 제제는 상기 Cmax 대 레보도파 또는 레보도파 등가물의 질량의 비를 가질 수 있다. 농도는 제제내 레보도파 또는 레보도파 등가물의 질량에 대해 ng/mL의 단위로 측정될 수 있고, 여기서 상기 질량은 2:1 내지 6:1 비로 mg으로 측정된다. 비는 2.5:1 내지 5.5:1, 바람직하게는 약 3:1 이상일 수 있다.
- [0080] 본 발명의 즉시 방출형 성분 및 제어 방출형 성분의 조합은 LD 혈장 프로파일에서의 안정기에서 명백한 바와 같은 근접 주입-유사 프로파일을 제공한다 (가령 도 5를 참고). LD Cmax 자체는 임상적으로 관련이 없다. 임상적으로 관련되는 것은 치료학적 수준의 LD (가령, 50% Cmax의 LD 수준)에 도달하기까지의 시간 그리고 치료학적 수준 (가령, 50% Cmax) 이상에서 유지되는 시간이다. 치료학적 LD 수준에 도달하기까지 짧은 시간은 PD 환자에 대한 더 빠른 "온" 시간과 연관되고, 반면에 치료학적 수준 이상에서 지연된 기간은 바람직한 안정 "주입-유사" 프로파일을 제공한다.
- [0081] 5시간보다 더 긴 기간 동안 그리고 35% 미만, 바람직하게는 30% 미만의  $> 50\% C_{max}$ 에서 레보도파 혈장 농도의 평균 기간의 변동 계수 (CV) 퍼센트와 함께 더욱 지속적인 기간 동안 일관된 레보도파 혈장 농도를 제공하는 것이

본 발명의 이점이다.

- [0082] 해당 분야의 통상의 기술자는 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 질병을 치료하는 데에 충분하거나 효과적인 활성제의 양을 갖는 일일 투여량이 일반적으로, 약 5 mg 내지 약 1500 mg의 카르비도파와 조합하여 약 25 mg 내지 약 6000 mg의 레보도파 또는 레보도파 등가물을 함유할 수 있다는 점을 인식할 것이다.
- [0083] 제형은 25-750 mg의 레보도파 또는 레보도파 등가물을 함유할 수 있다. 추가로, 제형은 25-300 mg 범위의 카르비도파를 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 제어 방출형 경구 고형 제제는 약 25 mg 내지 약 1000 mg 레보도파 또는 레보도파 등가물을 포함할 수 있다. 추가로, 본 발명의 제어 방출형 경구 고형 제제는 약 10 mg 내지 약 300 mg 카르비도파를 포함할 수 있다. 추가로, 본 발명의 제어 방출형 경구 고형 제제는 약 10 mg 내지 약 150 mg 카르비도파를 포함할 수 있다.
- [0084] 예로서, 본 발명의 제제로부터 전체 일일 용량의 레보도파는 약 2500 mg 미만일 수 있다. 예를 들어, 전체 일일 레보도파 용량은 800 mg 내지 2500 mg일 수 있다. 추가적인 예시에서, 전체 일일 레보도파 용량은 약 855 mg, 1140 mg, 1170 mg, 1305 mg, 1755 mg, 2205 mg, 또는 2340 mg일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 전체 일일 카르비도파 용량은 약 292.5 mg일 수 있다.
- [0085] 투약 빈도는 대상의 필요에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 제제의 투약 빈도는 하루 3회일 수 있다. 또 다른 예시에서, 투약 빈도는 하루 최대 5회일 수 있다.
- [0086] 본 발명의 조성물에서 유효 성분의 실제 투약 수준은 특정한 조성물에 대한 바람직한 치료학적 반응을 얻는 데에 효과적인 유효 성분의 양을 얻기 위하여 변화될 수 있다. 본 발명의 제제는 단일 용량으로서 투여될 수 있고 더 짧은 기간의 시간 내에 투여되거나 소비되도록 다수의 더 작은 용량으로 구성될 수 있다. 정확한 투여량 및 치료 기간은 치료되는 질병의 상관 요소이고 공지된 실시를 이용하여 결정될 수 있다는 점이 이해된다. 투약량 값은 또한, 완화되어야 할 증상의 중증도에 따라 변할 수 있다는 점에 주목해야 한다. 임의의 특정한 대상에 대해, 특정 투약량 요법은 개체의 필요 그리고 투여하거나 본 발명의 제제의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 한다는 점, 그리고 본 명세서에서 제시된 농도 범위는 오로지 예시일 뿐이고 청구된 조성물의 범위 또는 실시제에 제한되는 것으로 의도되어서는 안된다는 점이 추가로 이해되어야 한다.
- [0087] 최적으로, 감소된 또는 손상된 도파민 수준과 연관된 질환으로부터 고통받는 환자에게 투여 후, 본 발명의 제어학적 제제는 연장된 시간량 동안 유의적인 감소 또는 변동 없이 안정하거나 거의 일정한 수준으로 환자의 혈장 내로 레보도파를 방출하고, 그렇게 함으로써 운동 기복을 감소시킨다.
- [0088] 본 발명은 또한, 파킨슨병 또는 일차성 파킨슨증을 가진 대상을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 상기 방법은 파킨슨병 또는 일차성 파킨슨증을 치료하기 위해 본 발명의 제어 방출형 경구 고형 제제 중 임의의 것의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 실시제에 따라, 대상은 인간일 수 있다.
- [0089] **실시예**
- [0090] **실시예 1**
- [0091] **I. IPX203-B12-01에 대한 LDEE-S 비드의 개발**
- [0092] **중심 LDEE-S 비드의 개발**
- [0093] **중심 비드의 제조**
- [0094] LDEE-S-디하이드레이트, 미결정 셀룰로오스, 푸마르산, 포비돈 K29-32, 에탄올 및 정제수의 요구량을 분배하였다. 알코올 및 정제수를 용기에 채우고 교반 막대를 이용하여 교반하였다. 포비돈을 에탄올/물 혼합된 용매에 천천히 첨가하였다. 포비돈이 완전히 용해될 때까지 계속 혼합하였고, 그리고 살포 펌프를 표적 과립화 살포율에 대하여 보정하였다.
- [0095] LDEE-S-디하이드레이트, 미결정 셀룰로오스, 푸마르산, 및 포비돈을 고전단 제립기에 채우고 75 rpm의 압축기 속도와 1000 rpm의 세단기 속도로 1-5분 동안 건식 혼합하였다. 과립화 통에 포비돈 용액을 살포하였고 필요에 따라 에탄올 또는 물을 이용하여 계속 과립화하였다. 살포하는 것이 완료된 후, 2분 동안 과립을 습식 혼합하였다.
- [0096] 0.8 mm의 구멍 크기 스크린을 갖춘 압출기 (MG 55 다중 제립기)를 이용하여 55 rpm의 압출기 속도로 습식 과립을 압출하였다. 이중 폴리에틸렌으로 안감을 댄 봉지에 압출물을 수집하였다. 수집된 압출물의 무게를 재고 로

드(load) 당 170-210 g의 범위의 양으로 조정하였다.

- [0097] 무게를 쟀 1 로드의 압출물을 3mm 망상선 디스크(cross hatch disc)를 갖춘 스페로나이저(spheronizer)에 채웠다. 1-10분 동안 1400 rpm의 구형화 속도로 압출물을 구형화하였다. 이중 폴리에틸렌 봉지 내로 구형화된 비드를 배출시켰다. 모든 이중 폴리에틸렌-안감을 댄 봉지가 채워질 때까지 남아있는 압출물을 구형화하였다.
- [0098] 건조시 손실이 5.0%보다 크지 않을 때까지  $35 \pm 10^{\circ}\text{C}$ 의 주입구 온도로 유동층 건조기 (Glatt GPCP-1) 안에서 습식 비드를 건조시켰다. 추가적인 하위 로드가 가공처리될 때까지 상기 단계를 반복하였다.
- [0099] 하부에 24-MG 메쉬 스크린, 중간에 18-MG 메쉬 스크린, 그리고 상부에 16-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건식 비드를 통과시켰다. 18-US 메쉬 및 24-MG 메쉬 스크린 상에 남아있는 비드를 이중 폴리에틸렌으로 안감을 댄 봉지에 수집하였다.
- [0100] **점막-점착성/속도-조절형 하위-층 코팅**
- [0101] 배치(batch) 수득률을 결정하였다. 아미노 메타크릴레이트 공중합체 (Eudragit<sup>®</sup> E100) 및 활석의 요구량을 계산하고 분배하였다. 정제수, 아세톤 및 로이소프로필 알코올을 스테인리스 강철 용기 내로 분배하고 교반 막대를 이용하여 교반하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 혼합 용매 내로 아미노 메타크릴레이트 공중합체 (Eudragit<sup>®</sup> E100)를 천천히 첨가하였다. 공중합체가 완전히 용해될 때까지 계속 혼합하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 용액 내로 활석을 천천히 분산시켰다. 물질이 완전히 분산될 때까지 계속 혼합하였다. 코팅 과정 내내 현탁액을 계속 교반하였다.
- [0102] 상기 현탁액 용액을 이용하여 살포 펌프를 연동 펌프의 표적 코팅 살포율에 대하여 보정하였다.  $35 \pm 10^{\circ}\text{C}$ 의 주입구 공기 온도, 1.0-2.0 bar의 원자화 기압, 그리고 15-30 mm의 Wurster 분할 높이의 Wurster 삽입물을 갖춘 Glatt GPCG 1을 이용하여 중심 비드를 코팅하였다. 코팅하는 동안, 주입구 공기 온도, 배기 플랩(exhaust flap), 그리고 살포율을 조정하여 배기 공기 온도를  $30 \pm 5^{\circ}\text{C}$  사이로 유지하였다.
- [0103] 표적량의 코팅 용액을 살포한 후, 코팅된 비드를 90분 동안  $40 \pm 10^{\circ}\text{C}$ 의 주입구 공기 온도에서 건조시켰다. 하부에 팬(pan), 중간에 14-MG 메쉬 스크린, 그리고 상부에 12-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건조된 비드를 통과시켰다. 팬과 14-MG 메쉬 스크린에 남아있는 비드를 이중 폴리에틸렌으로 안감을 댄 봉지에 수집하였다.
- [0104] **장용 코팅**
- [0105] 배치 수득률을 결정하였다. 배치 수득률에 기반하여, 트리에틸 시트레이트, 활석 및 장용 공중합체, IPX203-C0006의 경우 1/2 무게 비의 메타크릴산 공중합체, 유형 A, (Eudragit<sup>®</sup> L100)/메타크릴산 공중합체, 유형 B (Eudragit<sup>®</sup> S) 또는 IPX203-C0004 및 IPX203-C0005의 경우 Eudragit<sup>®</sup> L100-55의 요구량을 계산하고 분배하였다. IPX203-C0006의 경우 아세톤 및 이소프로필 알코올 또는 IPX203-C0004 및 IPX203-C0005의 경우 아세톤, 이소프로필 알코올 및 정제수를 스테인리스 강철 용기에 분배하였고 교반 막대를 이용하여 교반하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 혼합 용매 내로 장용 공중합체 및 트리에틸 시트레이트를 천천히 첨가하였다. 공중합체가 완전히 용해될 때까지 계속 혼합하였다.
- [0106] 교반하는 동시에, 와동하는 용액 내로 활석을 천천히 첨가하였다. 물질이 완전히 분산될 때까지 계속 혼합하였다. 코팅 과정 내내 현탁액을 계속 교반하였다. 살포 펌프를 현탁액 용액을 이용하여 연동 펌프의 표적 코팅 살포율에 대하여 보정하였다.
- [0107]  $35 \pm 10^{\circ}\text{C}$ 의 주입구 공기 온도, 1.0-2.0 bar의 원자화 기압, 그리고 15-30 mm의 Wurster 분할 높이의 Wurster 삽입물을 갖춘 Glatt GPCG 1을 이용하여 장용 조성물로 Eudragit<sup>®</sup> E-코팅 비드를 코팅하였다. 코팅하는 동안, 주입구 공기 온도, 배기 플랩, 그리고 살포율을 조정하여 배기 공기 온도를  $30 \pm 5^{\circ}\text{C}$  사이로 유지하였다.
- [0108] 표적량의 코팅 용액을 살포한 후, 장용-코팅 비드를 120분 동안  $40 \pm 10^{\circ}\text{C}$ 의 주입구 공기 온도에서 건조시켰다. 하부에 팬, 중간에 14-MG 메쉬 스크린, 그리고 상부에 12-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건조된 비드를 통과시켰다. 팬과 14-MG 메쉬 스크린에 남아있는 비드를 이중 폴리에틸렌으로 안감을 댄 봉지에 수집하였다.
- [0109] **캡슐화**



- [0110] 배치 수득물을 결정하였다. 배치 수득물에 기반하여, 장용 코팅 비드 (또한, 바깥쪽 장용 코팅 중합체 층을 가진 비드로도 본 명세서에서 언급됨) 및 활석의 요구량을 계산하고 분배하였다. 장용 코팅 비드 및 활석을 적절한 크기의 비닐 봉지에 넣었고 그리고 10분 동안 비드 및 활석이 들어있는 비닐 봉지를 흔들며 수동으로 블렌딩하였다. 각각, IPX203-C0004, IPX203-C0005 및 IPX203-C0006의 경우 482mg, 537mg 및 472 mg의 표적 충전 무게 (target fill weight)로 MG Flexalab 봉인제(Encapsulator)를 이용하여, 00 크기 젤라틴 캡슐로 블렌드(blend)를 캡슐화하였고, 그 결과 표적 LDEE 용량/2 캡슐은 200mg의 LD 용량과 대등한, 228mg이었다.
- [0111] **제제에서 성분 및 코팅의 이론적 해석**
- [0112] 충전제로서 미결정 셀룰로오스 (MCC)를 활용하여 중심 비드 제제를 개발하였는데, 그 이유는 습식 MCC가 바람직한 유동학적 특성, 응집성, 및 강한 비드를 수득하기 위한 가소성을 가지기 때문이다. 30%의 MCC 수준을 선별하였고 그리고 이는 허용가능한 구형(sphericity)을 갖는 비드를 제공하고 탄탄한 제작 과정을 뒷받침하는 것으로 밝혀졌다. LDEE-S가 산성 환경에서 더욱 안정하기 때문에, 장기 방출 기간 동안 비드 안쪽에서 LDEE 분해를 감소시키기 위하여, 제제에 5% 푸마르산을 첨가하여 미세 환경 pH를 낮추었다. 더욱 탄탄한 압출 과정을 제공할 목적으로 1% 수준에서의 추가 결합제 포비돈을 또한 제제에 첨가한다. 중심 비드의 용해 프로파일은 빠르며, 여기서 완전한 방출은 pH 7 인산 완충액에서 75 rpm의 바스켓 속도를 갖는 USP 기기 1에서 측정된 바와 같이, 30분 이내이다.
- [0113] LDEE-S의 방출을 제어하기 위하여, 중심 LDEE-S 비드를 상이한 방출 중합체로 코팅한다. Eudragit<sup>®</sup> E100은 pH 5 초과에서 팽창가능해지고 침투가능해진다. 이는 안쪽 코팅으로서 장 pH에서 약물을 천천히 방출하는 데에 이용된다. 따라서, Eudragit<sup>®</sup> E100 코팅의 용도는 LDEE-S의 제어 방출을 야기한다. 추가적으로, 더욱 알칼리성인 영역 (즉, 위 영역이 아닌 장 영역)으로 LDEE-S의 방출을 지시하기 위한 것뿐만 아니라 Eudragit<sup>®</sup> E 층을 보호하기 위해, 바깥쪽 막으로서 장용 코팅을 적용한다.
- [0114] Eudragit<sup>®</sup> E100 코팅된 LDEE-S 비드의 개발
- [0115] pH 7 인산 완충 용액에서 시험관 내 용해 프로파일에 기반하여 상이한 Eudragit<sup>®</sup> E100 코팅 함량을 갖는 원형 (prototype) 제제를 개발하고 평가하였다. LDEE 방출에 미치는 코팅 두께의 효과의 분석은 코팅 수준을 증가시키는 것이 활성 제약 성분의 시험관내 방출을 감소시키고 그리고 중합체가 지속-방출 효과를 가짐에도 불구하고, 이의 침투성은 상대적으로 크며, 따라서 더 긴 방출 기간 (T90 > 5 시간)을 갖는 제제를 제조하기 위해서는 두꺼운 코팅이 요구된다는 점을 나타낸다.
- [0116] 최종 중합체 코팅 제제에, 윤활제로서 활석을 첨가하여 10/1의 Eudragit<sup>®</sup> E100/활석의 비로 유동층 코팅 과정을 촉진시켰다.
- [0117] Eudragit<sup>®</sup> E100 코팅된 LDEE-S 비드의 장용 코팅의 개발
- [0118] 초기에, 개발 단계에서 선택된 장용 코팅은 2:1의 비의 Eudragit<sup>®</sup> S100 및 L100이었고, 중합체와 다른 성분 간의 비는 7:2:1의 Eudragit<sup>®</sup> 중합체:트리에틸 시트레이트 (TEC):활석이었다.
- [0119] 상이한 수준의 장용 필름으로 코팅된 원형 장용 코팅 비드 (65% w/w의 코팅 수준에서 Eudragit<sup>®</sup> E100으로 이미 코팅됨)의 시험관내 용해 프로파일. 23%의 코팅 수준이 산성 배지에서 방출된 5% 미만의 LDEE로 적절한 산 보호를 제공한다는 결과를 보여주었다. 추가로, 더 적은 장용 코팅 수준 ( $\leq 10\%$ )인 경우, 산성 배지에서 방출된 LDEE가 ~20% 이고, 그리고 5% 또는 10%로 코팅될 때 약물 방출 프로파일에서 어떠한 유의적인 차이는 없다.
- [0120] 2시간 동안 pH 1 용액에서 용해가 이루어졌고 이후 pH 7 완충액으로 바꾸었을 때, 심지어 바깥쪽 장용 코팅 층을 가지고도, 안쪽 Eudragit<sup>®</sup> E100 층의 침투성은 pH 1.0 배지에서 2시간 후에 증가할 수 있는데, 그 이유는 T90이 Eudragit<sup>®</sup> E 코팅 비드의 경우 pH 7 완충액에서 약 6.5시간이었지만, 용해 배지의 전환 후 장용 코팅 비드의 경우 pH 7 완충액에서 ~ 4.5 시간으로 짧아졌기 때문이다.
- [0121] IPX203-B 12-01의 경우, 더 낮은 pH에서 용해될 수 있는 장용 중합체 코팅을 또한 개발하였고, 여기서 Eudragit<sup>®</sup> L100-55 (pH 5.5 초과에서 용해)가 Eudragit<sup>®</sup> S100 및 L100 대신에 이용되었다. 코팅 제제에서 중합체와 다

른 성분 간의 비는 6:1:3의 Eudragit<sup>®</sup> L100-55:TEC:활석이었다.

[0122] 장용 코팅 비드로부터의 LDEE 방출에 미치는 용해 배지 pH 효과

[0123] Eudragit<sup>®</sup> E (65% w/w) 및 장용 막 (2/1의 Eudragit<sup>®</sup> S100/L100)으로 코팅된 LDEE-S 중심 비드로부터의 LDEE 방출에 미치는 pH 효과는 2시간 동안 pH 1.0 용액에서 그리고 이후 pH 6.6, 6.8, 7.0 완충 용액으로 바꾸어 수행되었다.

[0124] 더 적은 장용 층 코팅 (10%) 또는 더 얇은 바깥쪽 장용 코팅의 경우, 약물 방출이 더 일찍 일어났고, 반대로, 더 두꺼운 바깥쪽 장용 코팅 (23%)의 경우, 더 얇은 바깥쪽 장용 코팅 LDEE-S 중심 비드와 비교하여 약물 방출이 모든 pH에서 지연되었다는 결과를 나타내었다. 추가로, 더 적은 또는 더 얇은 바깥쪽 장용 코팅의 경우, pH가 6.6에서 6.8로 바뀌었을 때 약물 방출에 미치는 어떠한 효과도 없었고, pH가 7.0으로 바뀌었을 때 약물 방출은 더 느렸다. 하지만, 더 두꺼운 장용 막 층이 적용될 때에는 (23%), pH가 6.8에서 7.0으로 바뀌었을 때 약물 방출에 어떠한 효과도 미치지 않았지만, pH가 6.6으로 바뀌었을 때 약물 방출은 훨씬 더 느렸다. 추가적으로, 용해 배지에서 pH 값은 장용 코팅 층 용해 및 Eudragit<sup>®</sup> E 층 침투성 모두에 미치는 이의 효과를 통해 약물 방출 프로파일에 영향을 줄 수 있다. 장용 막 층이 얇을 때, 이의 용해는 빠르고 Eudragit<sup>®</sup> E에 미치는 pH 효과는 더욱 속도-제한 요인이다. Eudragit<sup>®</sup> E 침투성은 pH가 증가하면서 감소되기 때문에, pH 7.0 배지에서 더 느린 방출이 관찰되었다. 하지만, 더 두꺼운 장용 막인 경우, 장용 층의 용해는 훨씬 더 느리고 속도-제한 단계가 된다. 2/1의 비로 Eudragit<sup>®</sup> S100 및 L100의 조합의 경우, 더 낮은 pH (pH 6.6)에서 이의 용해는 6.8 초과의 pH보다 훨씬 더 느리다. 따라서 약물 방출은 더 두꺼운 장용 코팅을 갖는 pH 6.6 배지에서 훨씬 더 느리다.

[0125] IPX203-B12-01에 대한 LDEE-S 비드의 최종 제제

[0126] IPX203-B12-01에 대한 검사 제제는 표 1에 요약된다. LDEE-S 비드 (IPX203-C0004, IPX203-C0005 및 IPX203-C0006)의 제제의 조성은 표 2에 요약된다. 도 2는 이들 제제의 시험관내 용해 프로필을 보여준다. IPX203-C0006을 10% (w/w) 장용 막 (2/1의 Eudragit<sup>®</sup> S100/L100)으로 코팅하였고, 이는 pH 1.0 용액에서 처음 2시간 내에 ~20% 약물을 방출하였다. 용해 배지를 pH 7 완충액으로 바꾼 후, 약물은 T90 ~ 3시간의 기간에 걸쳐 제어 방출되었다. IPX203-0004 및 IPX203-C0005의 경우 그들의 더 두꺼운 장용 막 층 (25% w/w, Eudragit<sup>®</sup> L100-55)으로 인하여, 더 나은 산성 보호가 관찰되었다. 제제 IPX203-C0004는 IPX203-C0005와 비교하여 코팅의 더 얇은 Eudragit<sup>®</sup> E100 층을 가지고, 그리고 pH 7 완충액에서 T90 ~ 3시간을 가진다. IPX203-C0005는 더 긴 방출 기간을 제공하였다 (pH 7 완충액에서 T90 ~ 5시간).

### 표 1

단일 용량 상대적 생체이용률 (BA) 연구 IPX203-B12-01\*에서  
IPX203 원형 캡슐의 검사 제제

검사 제제	연구	LDEE (mg/2 캡슐)
IPX203-C0004	IPX203-B12-01	228
IPX203-C0005		228
IPX203-C0006		228

\*카르비도파는 다음 투약 요법을 갖는 상품 Lododyn<sup>®</sup> 25 mg/정제로서 투약되었다:  
T=0에 25 mg 그리고 T=4 hr에 6.25mg (1/4 정제).

[0127]

표 2

IPX203-B12-01에 대한 LDEE-S 비드의 최종 제제의 조성

성분	조성 (w/w%)		
	IPX203-C0004	IPX203-C0005	IPX203-C0006
레보도파 에틸 에스테르 석시네이트, 디하이드레이트	31.76	28.50	32.39
미세결정 셀룰로오스, NF	14.66	13.15	14.95
푸마르산, NF	2.44	2.19	2.49
포비돈, USP (플라스돈, K-29/32)	0.49	0.44	0.50
아미노 메타아크릴레이트 공중합체, NF (Eudragit® E100)	27.14	31.74	36.08
메타아크릴산 공중합체, 유형 C, NF (Eudragit® L100-55)	11.88	11.88	--
메타아크릴산 공중합체, 유형 A, NF (Eudragit® L 100)	--	--	2.10
메타아크릴산 공중합체, 유형 B, NF (Eudragit® S 100)	--	--	4.20
트리에틸 시트레이트, NF	1.98	1.98	1.80
활석, USP	9.64	10.12	5.50
전체	100.0	100.0	100.0

[0128]

[0129] II. IPX203-B12-01의 생체내 결과

[0130] 제조된 제제 IPX203-C0004, IPX203-C0005 및 IPX203-C0006의 생체내 성능을 IPX203-B12-01의 상대적 생체이용률 분석으로 건강한 지원자에서 평가하였다. 연구 설계는 15명의 정상적이고 건강한 지원자에서 공복 하에 무작위, 단일-용량, 교차 연구였다.

[0131] 도 3은 Sinemet® CR과 비교하여 다입자 제제 IPX203-C0004, IPX203-C0005 및 IPX203-C0006에 대한 혈장 프로파일을 보여준다. 모든 IPX 203 다입자 제제는 Eudragit® E 코팅을 포함한다. 상대적인 생체이용률 파라미터는 표 3에서 제공된다. 검사된 제제 대 참고 제품 Sinemet® CR의 LD 혈장 농도 프로파일의 비교는 IPX203-C0005 및 IPX203-C0006 모두, 충분한 AUC를 보여주지만 Sinemet® CR보다 더 연장된 효과를 보여주었다는 점을 나타낸다. 추가로, IPX203-C0004 및 IPX203-C0005 간의 Tmax 차이는 시험관내 용해 프로파일에서의 이들 차이와 잘 부합한다. 또한, pH 7 완충액으로 전환 후 IPX203-C0004 및 IPX203-C0006에 대한 시험관내 방출 프로파일이 유사한 T90 (~3시간)을 보여주었음에도 불구하고, IPX203-C0006은 생체 내에서 더욱 지연된 효과를 보여주었다. 추가적으로, IPX203-C0006이 Sinemet® CR의 것에 필적하는 Cmax 및 AUC를 갖는다는 결과를 보여준다.

표 3

IPX203-B12-01 (n= 15)의 생체이용률 분석에서 검사된 IPX203 캡슐의 상대적 LD 생체이용률 파라미터.

검사 제제	CD-LDEE (mg) <sup>a</sup>		검사/Sinemet <sup>®</sup> CR의 비율%		지속 LD 농도 >50% C <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>
	LDEE	CD	AUC <sub>0-24h</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 228 mg는 LD 200 mg과 대등하다. <sup>b</sup> Sinemet<sup>®</sup> CR 정제 t<sub>max</sub> = 2.5 시간

[0132]

[0133]

실시예 2

[0134]

I. IPX203 B13-01에 대한 레보도파 에틸 에스테르 석시네이트 (LDEE-S)/카르비도파 (CD) 캡슐을 위한 가공처리 절차

[0135]

IPX203-C0012, IPX203-C0013 및 IPX203-C0016에 대한 중심 비드의 제조

[0136]

LDEE-S-디하이드레이트, 미결정 셀룰로오스, 푸마르산, 포비돈 K29-32, 에탄올 및 정제수의 요구량을 분배하였다. 알코올 및 정제수를 용기에 채우고 교반 막대를 이용하여 교반하였고, 포비돈을 에탄올/물 혼합 용매에 천천히 첨가하였다. 포비돈이 완전히 용해될 때까지 계속 혼합하였고, 그리고 살포 펌프를 표적 과립화 살포율에 대하여 보정하였다.

[0137]

LDEE-S-디하이드레이트, 미결정 셀룰로오스, 푸마르산, 및 포비돈을 고전단 제립기에 채우고 75 rpm의 압축기 속도와 1000 rpm의 세단기 속도로 1-5분 동안 건식 혼합하였다. 과립화 통에 포비돈 용액을 살포하였고 필요에 따라 에탄올 또는 물을 이용하여 계속 과립화하였다. 살포하는 것이 완료된 후, 2분 동안 과립을 습식 혼합하였다.

[0138]

0.8 mm의 구멍 크기 스크린을 갖춘 압출기 (MG 55 다중 제립기)를 이용하여 55 rpm의 압출기 속도로 습식 과립을 압출하였다. 이중 폴리에틸렌-안감을 댄 봉지에 압출물을 수집하였다. 수집된 압출물의 무게를 재고 로드 당 180-240 g의 범위의 양으로 조정하였다.

[0139]

무게를 잰 1 로드의 압출물을 3mm 망상선 디스크를 갖춘 스펜도나이저 에 채웠다. 1-10분 동안 1400 rpm의 구형화 속도로 압출물을 구형화하였다. 이중 PE 봉지 내로 구형화된 비드를 배출시켰다. 모든 이중 폴리에틸렌-안감을 댄 봉지가 채워질 때까지 남아있는 압출물을 구형화하였다.

[0140]

건조시 손실이 5.0%보다 크지 않을 때까지 35 ± 10℃의 주입구 온도로 유동층 건조기 (Glatt GPCP-1) 안에서 습식 비드를 건조시켰다. 추가적인 하위 로드가 가공처리될 때까지 상기 단계를 반복하였다.

[0141]

하부에 24-MG 메쉬 스크린, 중간에 18-MG 메쉬 스크린, 그리고 상부에 16-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건식 비드를 통과시켰다. 18-US 메쉬 및 24-MG 메쉬 스크린 상에 남아있는 비드를 이중 폴리에틸렌-안감을 댄 봉지에 수집하였다.

[0142]

IPX203-C0012 및 IPX203-C0013에 대한 속도-조절형 막 코팅

[0143]

IPX203-C0012 비드

[0144]

배치 수득률을 결정하였다. 배치 수득률에 기반하여, 95/5 및 아세톤/정제수 (95/5 w/w)의 무게 비 (CA/PEG)로 셀룰로오스 아세테이트 (CA) 및 폴리에틸렌 글리콜 3350 (PEG3350)의 요구량을 계산하고 분배하였다. 아세톤을 스테인리스 강철 용기에 분배하였고 교반 막대를 이용하여 교반하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 용매 내로 셀룰로오스 아세테이트 (CA)를 천천히 첨가하였고 공중합체가 완전히 용해될 때까지 계속 혼합하였다.

[0145]

정제수를 또 다른 스테인리스 강철 용기에 분배하였고 교반 막대를 이용하여 교반하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 정제수 용매 내로 폴리에틸렌 글리콜 3350 (PEG3350)을 천천히 첨가하였고 용액이 투명해질 때까지 계속 혼합하였다. 교반하는 동시에, PEG 용액을 CA 용액 내로 빠르게 첨가하였고 용액이 투명해질 때까지 계속 혼합

하였다. 투명 용액을 이용하여 살포 펌프를 연동 펌프의 표적 코팅 살포율에 대하여 보정하였고 그리고  $33 \pm 10^\circ\text{C}$ 의 주입구 공기 온도, 1.0-2.0 bar의 원자화 기압, 그리고 20-40 mm의 Wurster 분할 높이의 Wurster 삽입물을 갖춘 Glatt GPCG 1을 이용하여 중심 비드를 코팅하였다. 코팅하는 동안, 주입구 공기 온도, 배기 플랩, 그리고 살포율을 조정하여 배기 공기 온도를  $30 \pm 5^\circ\text{C}$  사이로 유지하였다.

[0146] 표적량의 코팅 용액을 살포한 후, 코팅된 비드를 40-60분 동안  $35 \pm 10^\circ\text{C}$ 의 주입구 공기 온도에서 건조시켰다. 하부에 팬, 그리고 상부에 14-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건조된 비드를 통과시켰고 그리고 14-MG 메쉬 스크린을 통과한 비드를 이중 폴리 에틸렌-안감을 댄 봉지에 수집하였다. 14-MG 메쉬 스크린 상에 남아있는 과대 비드는 폐기하였다.

[0147] IPX203-C0013 비드

[0148] 코팅 용액과 코팅 조건을 준비하기 위한 절차는 IPX203-C0012 코팅의 경우 것과 동일하다. 하지만, 속도-조절형 중합체는 셀룰로오스 아세테이트 (CA)이고, 그리고 용매는 아세톤이다.

[0149] **IPX203-C0012, IPX203-C0013 및 IPX203-C0016에 대한 점막-점착성 코팅**

[0150] 배치 수득물을 결정하였다. 91/9의 무게 비로 아미노 메타크릴레이트 공중합체 (Eudragit<sup>®</sup> E100) 및 활석의 요구량을 계산하고 분배하였다. 12/68/20의 무게 비로 정제수, 아세톤 및 이소프로필 알코올을 스테인리스 강철 용기에 분배하였고 교반 막대를 이용하여 교반하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 혼합 용매 내로 아미노 메타크릴레이트 공중합체 (Eudragit<sup>®</sup> E100)를 천천히 첨가하였다. 공중합체가 완전히 용해될 때까지 계속 혼합하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 용액 내로 활석을 천천히 분산시켰다. 물질이 완전히 분산될 때까지 계속 혼합하였다. 코팅 과정 내내 현탁액을 계속 교반하였다.

[0151] 상기 현탁액 용액을 이용하여 살포 펌프를 연동 펌프의 표적 코팅 살포율에 대하여 보정하였다. IPX203-C0012 및 IPX203-C0013의 경우 속도-조절형 막-코팅 비드, 또는 IPX203-C0016의 경우 중심 비드를  $35 \pm 10^\circ\text{C}$ 의 주입구 공기 온도, 1.0-2.0 bar의 원자화 기압, 그리고 15-40 mm의 Wurster 분할 높이의 Wurster 삽입물을 갖춘 Glatt GPCG 1을 이용하여 점막-점착성 코팅 조성물로 코팅하였다. 코팅하는 동안, 주입구 공기 온도, 배기 플랩, 그리고 살포율을 조정하여 배기 공기 온도를  $30 \pm 10^\circ\text{C}$  사이로 유지하였다.

[0152] 표적량의 코팅 용액을 살포한 후, 코팅된 비드를 60-120분 동안  $40 \pm 10^\circ\text{C}$ 의 주입구 공기 온도에서 건조시켰다. 하부에 팬, 그리고 상부에 14-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건조된 비드를 통과시켰다. 14-MG 메쉬 스크린을 통과한 비드를 이중 폴리 에틸렌-안감을 댄 봉지에 수집하였고 14-MG 메쉬 스크린 상에 남아있는 과대 비드는 폐기하였다.

[0153] **IPX203-C0012, IPX203-C0013 및 IPX203-C0016에 대한 장용 코팅**

[0154] 배치 수득물을 결정하였다. 배치 수득물에 기반하여, 트리에틸 시트레이트, 활석 및 장용 공중합체, IPX203-C0012 및 IPX203-C0016의 경우 1/2 무게 비의 메타크릴산 공중합체, 유형 A, (Eudragit<sup>®</sup> L100)/메타크릴산 공중합체, 유형 B, (Eudragit<sup>®</sup> S) 또는 IPX203-C0013의 경우 Eudragit<sup>®</sup> L100의 요구량을 계산하고 분배하였다. 40/60의 무게 비로 아세톤 및 이소프로필 알코올을 스테인리스 강철 용기에 분배하였고 교반 막대를 이용하여 교반하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 혼합 용매 내로 장용 공중합체 및 트리에틸 시트레이트 (TEC)를 천천히 첨가하였고 장용 공중합체가 완전히 용해될 때까지 계속 혼합하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 용액 내로 활석을 천천히 분배하였고 물질이 완전히 분산될 때까지 계속 혼합하였다. 코팅 과정 내내 현탁액을 계속 교반하였다. 장용 공중합체/TEC/활석의 무게 비는 70/20/10이었다.

[0155] 용액을 이용하여 살포 펌프를 연동 펌프의 표적 코팅 살포율에 대하여 보정하였고, 그리고  $35 \pm 10^\circ\text{C}$ 의 주입구 공기 온도, 1.0-2.0 bar의 원자화 기압, 그리고 15-30 mm의 Wurster 분할 높이의 Wurster 삽입물을 갖춘 Glatt GPCG 1을 이용하여 Eudragit<sup>®</sup> E-코팅 비드를 코팅하였다. 코팅하는 동안, 주입구 공기 온도, 배기 플랩, 그리고 살포율을 조정하여 배기 공기 온도를  $30 \pm 5^\circ\text{C}$  사이로 유지하였다. 표적량의 코팅 용액을 살포한 후, 코팅된 비드를 60-120분 동안  $40 \pm 10^\circ\text{C}$ 의 주입구 공기 온도에서 건조시켰고 하부에 팬, 그리고 상부에 14-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건조된 비드를 통과시켰다. 14-MG 메쉬 스크린을 통과한 비드를 이중 폴리 에틸렌-안감을 댄 봉지에 수집하였고, 14-MG 메쉬 스크린 상에 남아있는 과대 비드는 폐기하였다

[0156] **즉시 방출형 과립 (CD/LDEE-S)**



[0157] 27% 카르비도파 USP, 49.9% 레보도파 에틸 에스테르 석시네이트-디하이드레이트, 12.2% 이염기성 칼슘 포스페이트 무수, 7.0% 하이드록시프로필 셀룰로오스 (Klucel-EXF), 및 2.0% 크로스카르멜로오스 소듐, (Ac-Di-Sol)의 요구량을 분배하고 고전단 제립기의 과립화 통에 채웠다. 150-250 rpm의 압축기 속도와 1000 rpm의 세단기 속도로 1-3분 동안 성분을 건식-혼합하였다. 일정한 습식 덩어리(wet mass)가 될 때까지 과립화 통 내에 정제수를 바람직한 유속으로 살포하였다. 물/건조 블렌드 분자비는 0.20-0.40이었다. 살포하는 것이 완료된 후, 추가 1-5분 동안 과립을 습식-혼합하였다. GPCG1의 상부 살포 제품 통 내에 습식 과립을 채우고 LOD가 6.0% 미만이 될 때까지 50 °C의 주입구 공기 온도에서 GPCG 1을 이용하여 건조시켰다. 주입구 기류를 조정하여 습식 과립의 유동화를 유지하였다. 통으로부터 건조 과립을 깨끗하고, 이중 폴리에틸렌-안감을 댄 용기로 옮겼고, 그리고 과립을 나이프 모드(Knife Mode)와 2000-3000 rpm의 속도로, 스테인리스 강철 #24 메쉬 스크린을 갖춘 Fitzmill에 통과시켰다. 분쇄된 과립의 무게와 즉시 방출형 과립의 2% 활석에 기반하여 활석의 요구량을 계산하였다. 분쇄된 과립과 활석을 Pharmatech 소형 블렌더에 채우고 5분 동안 블렌딩하였다. 깨끗하고, 이중 폴리에틸렌-안감을 댄 용기 내로 블렌드를 배출시켰다.

[0158] 캡슐화

[0159] 배치 수득물을 결정하였다. 배치 수득물에 기반하여, 장용 코팅 비드 및 활석 (99/1의 무게 비로)의 요구량을 계산하고 분배하였다. 장용 코팅 비드 및 활석을 적절한 크기의 비닐 봉지에 채웠고 그리고 10분 동안 비닐 봉지를 흔들어 수동으로 블렌딩하였다. MG Flexalab 봉인제를 이용하여, 00 크기 젤라틴 캡슐로 블렌드 및 즉시 방출형 과립 (CD/LDEE-S)을 캡슐화하였다. IPX203-C0016의 경우, 블렌드를 캡슐화하였지만 즉시 방출형 과립 (CD/LDEE-S)은 캡슐화하지 않았다. 표 4는 IPX203-C0012, IPX203-C0013 및 IPX203-C0016에 대한 표적 충전 무게를 보여주고 표 5는 IPX203-C0012, IPX203-C0013 및 IPX203-C0016의 조성을 열거한다.

표 4

IPX203-C0012, IPX203-C0013 및 IPX203-C0016의 표적 충전 무게

	표적 충전 무게(mg/캡슐)	
	장용-코팅 비드	즉시 방출형 과립
<b>IPX203-C0012</b>	389.5	200.0
<b>IPX203-C0013</b>	412.0	200.0
<b>IPX203-C0016</b>	252.6	N/A

[0160]

표 5

IPX203-C0012, IPX203-C0013 및 IPX203-C0016의 제제의 조성

성분	IPX203-C0012		IPX203-C0013		IPX203-C0016	
	양 (mg/캡슐)	% (w/w)	양 (mg/캡슐)	% (w/w)	양 (mg/캡슐)	% (w/w)
카르비도파, USP	54.0	9.2	54.0	8.8		
레보도파 에틸 에스테르 석시네이트, 디하이드레이트	306.4	52.0	306.4	50.1	81.8	32.4
미결정 셀룰로오스, NF	95.4	16.2	95.4	15.6	37.7	14.9
아미노 메타크릴레이트 공중합체 NF (Eudragit® E100)	33.1	5.6	33.4	5.5	91.1	36.1
푸마르산, NF (미세 과립)	15.9	2.7	15.9	2.6	6.3	2.5
셀룰로오스 아세세이트, NF (CA-398-10)	9.1	1.5	12.9	2.1	0.0	
활석, USP	13.1	2.2	15.2	2.5	13.9	5.5
메타크릴산 공중합체, 유형 B, NF (Eudragit® S100)	8.5	1.4			10.6	4.2
메타크릴산 공중합체, 유형 A, NF (Eudragit® L100)	4.3	0.7	25.9	4.2	5.3	2.1
트리에틸 시트레이트, NF	3.7	0.6	7.4	1.2	4.5	1.8
포비돈, USP (플라스돈, K-29/32)	3.2	0.5	3.2	0.5	1.3	0.5
폴리에틸렌 글리콜, NF	0.5	0.1				
이엽기 칼슘 포스페이트, 무수물	24.3	4.1	24.3	4.0		
하이드록시프로필 셀룰로오스, NF (Klucel-EXF)	14.0	2.4	14.0	2.3		
크로스카르멜로오스 소듐, NF (Ac-Di-Sol)	4.0	0.7	4.0	0.7		
전체	589.5	100.0	612.0	100.0	252.6	100.0

\*54mg의 카르비도파, USP는 50mg의 카르비도파 무수물과 대등하다.

\*\*306 mg의 레보도파 에틸 에스테르 석시네이트-디하이드레이트는 228 mg의 레보도파 에틸 에스테르 및 200 mg 레보도파와 대등하다.

[0161]

[0162] II. IPX203 B13-01에 대한 엔타카폰 캡슐을 제작하기 위한 가공처리 절차

[0163] IPX203-C0014 캡슐을 위한 중심 비드의 제조

[0164] 엔타카폰, 미결정 셀룰로오스, 포비돈 K29-32 및 정제수의 요구량을 분배하였다. 정제수를 용기에 채우고 교반 막대를 이용하여 교반하였고, 6/133.2의 포비돈/물 무게 비로 포비돈 (1.0%의 고형 블렌드)을 물에 천천히 첨가하고 포비돈이 완전히 용해될 때까지 계속 혼합하였다. 살포 펌프를 표적 과립화 살포율 (23 g/분)에 대하여 보정하였고, 84.0% 엔타카폰 및 15.0% 미결정 셀룰로오스를 고전단 과립기에 채우고 200-300 rpm의 압축기 속도와 1400-1600 rpm의 세단기 속도로 1-5분 동안 건식 건조시켰다. 모든 용액이 살포될 때까지 용액을 과립화 통에 살포하였고, 그리고 필요에 따라 정제수로 과립화를 계속 하였다. 살포하는 것이 완료된 후, 2분 동안 과립을 습식-혼합하였다. 이후, 0.8 mm의 구멍 크기 스크린을 갖춘 압출기 (MG 55 다중 제립기)를 이용하여 50 rpm의 압출기 속도로 습식 과립을 압출하였다. 이중 폴리에틸렌-안감을 댄 봉지에 압출물을 수집하였다. 추가로, 수집된 압출물의 무게를 재고 로드 당 200-210 g의 범위의 양으로 조정하였다.

[0165] 무게를 쟀 1 로드의 압출물을 3mm 망상선 디스크를 갖춘 스페로나이저에 채우고 1-2분 동안 1000 rpm의 구형화 속도로 압출물을 구형화하였다. 이중 PE 봉지 내로 구형화된 비드를 배출시켰다. 건조시 손실이 5.0%보다 크지 않을 때까지 35 ± 10℃의 주입구 온도로 유동층 건조기 (Glatt GPCP-1) 안에서 습식 비드를 건조시켰다. 하부에 팬, 중간에 24-MG 메쉬 스크린, 그리고 상부에 16-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건식 비드를 통과시켰다. 24-MG 메쉬 상에 남아있는 비드를 이중 폴리에틸렌-안감을 댄 봉지에 수집하였고, 그리고 팬과 16-MG 메쉬 스크린 상의 비드는 폐기하였다.

[0166] IPX203-C0014에 대한 장용 코팅

[0167] 트리에틸 시트레이트, 활석, 메타크릴산 공중합체 분산제, NF (Eudragit® L30D-55) 및 물의 요구량을 계산하고 분배하였다. 정제수를 스테인리스 강철 용기에 분배하고 교반 막대를 이용하여 교반하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 정제수 내로 활석 및 장용 공중합체 분산제를 천천히 첨가하였고, 물질이 완전히 분산될 때까지 계속 혼합하였다. 코팅 과정 내내 현탁액을 교반하였다. 장용 공중합체/활석/TEC의 무게 비는 63.0/30.7/6.3이었다.

[0168] 용액을 이용하여 살포 펌프를 연동 펌프의 표적 코팅 살포율에 대하여 보정하였고, 그리고  $35 \pm 10^\circ\text{C}$ 의 주입구 공기 온도, 1.0-2.0 bar의 원자화 기압, 그리고 15-30 mm의 Wurster 분할 높이의 Wurster 삽입물을 갖춘 Glatt GPCG 1을 이용하여 중심 비드를 코팅하였다. 코팅하는 동안, 주입구 공기 온도, 배기 플랩, 그리고 살포율을 조정하여 배기 공기 온도를  $30 \pm 5^\circ\text{C}$  사이로 유지하였다.

[0169] 표적량의 코팅 용액을 살포한 후, 수분 수준이 5% 아래가 될 때까지  $30 \pm 10^\circ\text{C}$ 의 주입구 공기 온도에서 건조시켰다. 하부에 팬 그리고 상부에 12-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건조된 비드를 통과시켰다. 12-MG 메쉬 스크린을 통과한 비드를 이중 폴리 에틸렌-안감을 댄 봉지에 수집하였고, 12-MG 메쉬 스크린 상에 남아있는 과대 비드는 폐기하였다.

[0170] IPX203-C0014에 대한 캡슐화

[0171] 장용 코팅 비드 및 활석 (99/1의 무게 비)의 요구량을 계산하고 분배하였고, 그리고 장용 코팅 비드 및 활석을 적절한 크기의 비닐 봉지에 채웠다. 적어도 5분 동안 비닐 봉지를 흔들어서 비드 및 활석을 수동으로 블렌딩하였다. MG Flexalab 봉인제를 이용하여, 00 크기 젤라틴 캡슐로 블렌드를 캡슐화하였다. 표적 충전 무게는 505mg이었다. 표 6은 IPX203-C0014의 조성을 열거한다.

표 6

엔타카폰 캡슐 (IPX203-C0014)의 제제의 조성

성분	% (w/w)	양 (mg/캡슐)
엔타카폰	79.2	400.0
미결정 셀룰로오스, NF (Avicel PH-101)	14.1	71.4
포비돈, USP (플라스돈, K-29/32)	1.0	4.8
메타크릴산 공중합체 분산제, NF (Eudragit® L30D-55)	3.0	15.0
활석, USP	2.4	12.3
트리에틸 시트레이트, NF	0.3	1.5
전체	100.0	505.0

[0172]

[0173] III. 약물동태학 (IPX203-B13-01)을 위한 최종 LDEE-S-디하이드레이트 제형의 시험관내 방출 프로파일

[0174] 표 7은 5-암(arm) 교차 PK 분석 (IPX203 B 13-01)을 위한 검사 요법을 열거한다.

표 7

IPX203 B13-01에 대한 투약 요법

요법	제형	CD/캡슐	LD/캡슐	엔타카폰/캡슐
요법 A	IPX203-C0012	50mg	200mg*	N/A
요법 B	IPX203-C0012 + IPX203-C0014	50mg	200mg*	400mg
요법 C	IPX203-C0013 + IPX203-C0014	50mg	200mg*	400mg
요법 D	IPX203-C0013 + IPX203-C0016 + IPX203-C0014	50mg	255.6mg*	400mg
요법 E	Stalevo® 150mg	37.5mg	150mg	200mg

\*제제내 전체량의 LDEE-S-디하이드레이트에 기반한 LD 등가량

[0175]

[0176] 처음 2시간 동안 모의 위액 (pH 1.0)에서 그 다음 모의 장액 (pH 7.0)에서 75 rpm의 휘젓는 속도로 USP I 용해 방법을 이용하여 요법 A-D의 시험관내 방출 프로파일을 측정하였다. 도 4는 이들 검사 요법의 방출 프로파일을 보여준다.

[0177] T90 (방출된 LDEE-S-디하이드레이트의 90%에 대한 지속 기간)은 각각, 요법 B, C 및 D에 대해 대략 3시간, 4.5 시간 및 6시간이었다. 요법 A와 요법 B 모두에서 LDEE-S-디하이드레이트 캡슐 (C0012)을 이용하였다.



[0178] IV. 생체내 평가 (IPX203-B13-01)

[0179] 제조된 제형 IPX203-C00012, IPX203-C00013과 IPX203-C00014 그리고 IPX203-C0016의 생체내 성능을 IPX203-B13-01의 상대적 생체이용률 분석으로 공복 조건 하에 12명의 건강한 지원자에서 평가하였다. 4가지 검사 처리는 다음과 같았다:

[0180] 요법 A: C0012

[0181] 요법 B: C0012+C0014

[0182] 요법 C: C0013+C0014

[0183] 요법 D: C0013+C0016+C0014

[0184] 요법 E: Stalevo 150 (참고)

[0185] 여기서

[0186] C0012는 T90-3시간을 갖는 228mg LDEE ER 비드 그리고 50mg CD를 함유함

[0187] C0013은 T90-5시간을 갖는 228mg LDEE ER 비드 그리고 50mg CD를 함유함

[0188] C0014는 400 mg 장용-코팅 엔타카폰을 함유함

[0189] C0016은 T90-12시간을 갖는 77 mg LDEE ER 비드를 함유함.

[0190] 도 5는 이들 요법 모두에 대한 레보도파 혈장 프로파일을 보여준다. 도 5에서 도시된 생체내 혈장 프로파일에 기반하여, 생체내 혈장 프로파일은 도 4에서 도시된 시험관내 용해 프로파일과 밀접하게 관련된다. 도 5는 요법 D가 최장 치료학적 범위와 일정한 혈장 프로파일을 갖는다는 점을 입증한다.

[0191] 실시예 3

[0192] 제조된 카르비도파 비드

[0193] 과립화-압출-구형화 기술에 기반하여 CD 비드의 중심 비드를 조제하였다. 핵심 중심 제제에서 30 w/w% MCC를 이용하였다. 어떠한 제어 방출형 코팅 층도 필요하지 않았다. 2:1의 비로 Eudragit<sup>®</sup> S100 및 L100을 포함하는 장용 코팅 제제를 이용하여 CD 중심 비드를 장용-코팅하였다. 장용 코팅 수준은 5%였다. 표 8은 CD 비드의 최종 제제의 조성을 요약하였다.

표 8

CD 비드의 제제의 조성

성분	조성 (w/w%)
카르비도파	66.44
미결정 셀룰로오스, NF	28.47
메타크릴산 공중합체, 유형 A, NF (Eudragit <sup>®</sup> L 100)	1.14
메타크릴산 공중합체, 유형 B, NF (Eudragit <sup>®</sup> S 100)	2.35
트리에틸 시트레이트, NF	1.00
활석, USP	0.60
전체	100.0

[0194]

[0195] 실시예 4

[0196] 코팅 조성을 제외하고, 실시예 1의 제조 절차를 이 실시예에서도 반복하였다. 우선 셀룰로오스 아세테이트 중합체 또는 하이프로멜로오스와 에틸셀룰로오스의 조합으로 중심 비드를 코팅하였다. 키토산 또는 폴리카르보필 또는 Eudragit<sup>®</sup> E100으로 코팅 비드를 추가 코팅하였다. 이차 층 코팅 후, Eudragit<sup>®</sup> L100-55로 비드를 추가 코팅하였다. 표 9는 네 가지 제제 IPX203-C0007, IPX203-C0008, IPX203-C0009 및 IPX203-C0010의 조성을 보여준다.

다.

표 9

점막-점막성 중합체로서 키토산 또는 폴리카르보필을 이용한 LDDE-S 비드의 제제의 조성

성분	조성 (w/w%)			
	IPX203-C0007	IPX203-C0008	IPX203-C0009	IPX203-C0010
레보도파 에틸 에스테르 석시네이트, 디하이드레이트	39.45	45.18	31.14	45.30
미결정 셀룰로오스, NF	18.21	20.85	14.37	20.91
푸마르산, NF	3.03	3.48	2.40	3.48
포비돈, USP (플라스돈, K-29/32)	0.61	0.70	0.48	0.70
하이포멜로오스, 유형 2910, USP (Pharmacoat 606, 6cps)	2.82	--	2.23	4.22
에틸셀룰로오스, NF (에토셀, 표준-10 FP 프리미엄)	11.28	--	8.90	16.89
폴리카르보필, USP (Novecon® AA-1)	3.77	--	--	4.57
셀룰로오스 아세테이트, NF (CA-398-10 NF)	--	4.21	--	--
키토산, NF (ChitoPharm® S) (물질 #50222178)	--	3.74	--	--
빙초산, USP	--	1.01	--	--
아미노 메타크릴레이트 공중합체, NF (Eudragit® E100)	--	--	17.86	--
메타크릴산 공중합체, 유형 C, NF (Eudragit® L100-55)	11.91	11.91	11.90	1.76
트리에틸 시트레이트, NF (PG)	1.99	1.99	1.98	0.29
활석, USP	6.94	6.93	8.73	1.87
전체	100.0	100.0	100.0	100.0

실시예 5

I. IPX203-B14-01 바이오 연구를 위한 제제

네 가지 검사 제제를 바이오 연구 IPX203-B14-01에서 평가하였다. IPX203-C0023, -C0024, 및 -C0025 제제의 경우, 하나의 캡슐에 두 가지 성분이 있었다. IPX203-C0026의 경우, 하나의 캡슐에 세 가지 성분이 있었다. 아래 표 10은 각각의 산물에 대한 제제 정보를 보여주었고, 그리고 표 11-13은 각각의 성분에 대한 제제 조성을 보여주었다.

표 10

상대적 생체 이용률 연구 IPX203-B14-01을 위한 검사 제제

검 사 제제	성분 I: IR		성분 II: LD ER	엔타카폰 (ENT) 성분
	CD (mg)	LD (mg)	원형 /LD (mg)	ENT (mg)
IPX203-C0023	50	80	원형 I/280	0
IPX203-C0024			원형 III/280	
IPX203-C0025			원형 II/280	
IPX203-C0026			원형 II/280	200
Stalevo® 100 (참고)	CD/LD/ENT (25/100/200 mg)			

표 11

IPX203 성분 II의 원형 제제의 조성

성분	조성 (%)		
	원형 I	원형 II	원형 III
<b>중심 비드</b>			
레보도파	65.26	62.15	61.03
미결정 셀룰로오스	8.82	8.40	8.25
만니톨	8.82	8.40	8.25
소듐 라우릴 설페이트	4.41	4.20	4.12
포비돈	0.88	0.84	0.82
<b>CA/코포비돈 층 (1<sup>st</sup> 층)</b>			
셀룰로오스 아세테이트	--	1.89	1.85
코포비돈	--	2.31	2.27
<b>Eudragit® E100 층 (2<sup>nd</sup> 층)</b>			
Eudragit® E100	6.42	6.41	3.93
활석	0.63	0.65	0.40
<b>장용 층 (3<sup>rd</sup> 층)</b>			
Eudragit® L100	3.34	3.33	6.36
트리에틸 시트레이트	0.96	0.95	1.81
활석	0.47	0.48	0.91
전체	100.0	100.0	100.0

[0202]

표 12

성분 I 제제의 조성

성분	조성 (w/w%)
카르디보파	35.86
레보도파	53.14
크로스카르멜로오스 소듐	7.00
포비돈	3.00
마그네슘 스테아레이트	1.00
전체	100.0

[0203]

표 13

엔타카폰 성분의 제제 조성

성분	% (w/w)
엔타카폰	73.15
미결정 셀룰로오스, NF (Avicel PH-101)	14.25
포비돈, USP (플라스돈, K-29/32)	1.90
소듐 스타치 글리콜레이트	3.80
소듐 라우릴 설페이트, NF	1.90
메타아크릴산 공중합체, 유형 A, NF (Eudragit® L100)	3.50
활석, USP	0.50
트리에틸 시트레이트, NF	1.00
전체	100.0

[0204]

[0205] II. IPX203 B14-01 바이오 연구를 위한 IPX203 캡슐을 제작하기 위한 가공처리 절차

[0206] 성분 I의 제조

[0207] 포비돈을 정제수에서 완전히 용해시켰고, 이후 포비돈 용액의 살포 펌프를 표적 과립화 살포율 (40mL/분)에 대하여 보정하였다. CD, LD, 크로스카르멜로오스 소듐을 고전단 제립기에 채우고 150 rpm의 압축기 속도와 1800 rpm의 세단기 속도로 1-5분 동안 건식 혼합하였다. 계속 혼합하면서, 단계 1로부터의 용액을 과립화 통에 모든 용액이 살포될 때까지 살포하였고, 필요에 따라 정제수로 과립화를 계속 하였다. 과립을 수집하였고, 그리고 건조시 손실이 2.5%보다 크지 않을 때까지 65℃의 주입구 온도로 유동층 건조기 (Glatt GPCP-1) 안에서 습식 과립을 건조시켰다. 건조된 과립을 Fitzmill에 통과시켰고, 30 메쉬 스크린을 통과한 물질을 수집하였다. 수집된 물질을 마그네슘 스테아레이트와 블렌딩하였다.

[0208] 카르비도파-함유 과립 또는 비드의 대안적인 제조

[0209] 습식 과립 과정 동안 잠재적인 카르비도파 분해를 회피하기 위하여, 롤러 압밀(roller compaction)에 의한 건식 과립 과정을 개발하였다. 표 14에서 나타난 이 제제에서, 아래와 같이 절차가 설명된다.

[0210] 적절한 양의 카르비도파, 레보도파, 미결정 셀룰로오스, 및 크로스카르멜로오스를 적합한 혼합기에 채웠다. 적절한 시간 동안 물질을 건식 혼합하였고 이후 롤러 압밀 과정을 시작하기 위해 제어된 속도에서의 롤러 압밀기에 채웠다. 롤러 압밀 후, 수집된, 물질의 압밀 시트(sheet)를 적절한 시간 동안 콜로이드성 실리콘 디옥사이드와 블렌딩하였고, 이후 적합한 분쇄기를 이용하여 건조된 과립 내로 분쇄시켰다. 최종적으로, 분쇄된 과립을 블렌더에서 마그네슘 스테아레이트와 블렌딩하였다.

표 14

건식 과립화 방법에 의한 레보도파/카르비도파 IR 과립의 조성

성분	조성 (w/w%)
카르비도파	37.0
레보도파	35.0
미결정 셀룰로오스	20.0
크로스카르멜로오스 소듐	4.0
콜로이드성 실리콘 디옥사이드	3.0
마그네슘 스테아레이트	1.0
전체	100.0

[0211]

[0212] 건조된 과립 또는 비드의 성능이 절충되지 않는 한, 카르비도파 및 레보도파의 양과 비는 원하는 대로 조정할 수 있다.

[0213] 유사하게, 속도-조절형 부형제, 점막-점착성 중합체, 및/또는 장용 막의 내포를 통해 제공되는 바와 같은 건식 과립화 방법으로, 카르비도파를 함유한 제어 방출형 비드를 제조할 수 있다. 건식 과립화 방법으로도 엔타카폰-함유 비드 또는 과립을 또한 제조할 수 있다.

[0214] 성분 II의 제조

[0215] 성분 II에 대한 중심 비드의 제조

[0216] 포비돈을 정제수에서 완전히 용해시켰고, 이후 포비돈 용액의 살포 펌프를 표적 과립화 살포율 (18mL/분)에 대하여 보정하였다. LD, 미결정 셀룰로오스, 만니톨 및 소듐 라우릴 설페이트를 고전단 제립기에 채우고 250 rpm의 압축기 속도와 1800 rpm의 세단기 속도로 1-5분 동안 건식 혼합하였다. 단계 1로부터의 용액을 과립화 통에 모든 용액이 살포될 때까지 살포하였고, 필요에 따라 정제수로 과립화를 계속 하였다. 0.9 mm의 구멍 크기 스크린을 갖춘 압출기 (MG 55 다중 제립기)를 이용하여 75 rpm의 압출기 속도로 습식 과립을 압출하였다. 압출물을

수집하였고, 그리고 수집된 압출물을 3mm 망상선 디스크를 갖춘 스페로나이저에 채웠다. 1-2분 동안 800 rpm의 속도로 압출물을 구형화하였다. 건조시 손실이 2.5%보다 크지 않을 때까지  $65 \pm 10^{\circ}\text{C}$ 의 주입구 온도로 유동층 건조기 (Glatt GPCP-1) 안에서 습식 비드를 건조시켰다. 하부에 24-MG 메쉬 스크린, 그리고 상부에 16-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건식 비드를 통과시켰다. 24-MG 메쉬 스크린 상에 남아있는 비드를 이중 폴리 에틸렌-안감을 댄 봉지에 수집하였고, 그리고 과대 비드와 소형 비드는 폐기하였다.

[0217] CA/코포비돈 층 코팅 (성분 II에 대한 원형 II 및 III)

[0218] 아세톤 및 이소프로필 알코올 (IPA) 용액의 혼합물 (4/1의 무게 비의 아세톤/IPA) 내로 셀룰로오스 아세테이트 및 코포비돈 (Kollidon VA64)을 완전히 용해시켰다. 코팅을 위해 펌프를 15 g/분의 표적 살포율에 대하여 보정하고 셋팅하였다.  $35^{\circ}\text{C}$ 의 주입구 공기 온도, 2.0 bar의 원자화 기압, 그리고 30 mm의 Wurster 분할 높이의 Wurster 삽입물을 갖춘 Glatt GPCG 2를 이용하여 상기로부터의 중심 비드를 코팅하였다. 코팅하는 동안, 주입구 공기 온도 그리고 살포율을 조정하여 배기 공기 온도를  $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$  사이로 유지하였다. 표적량의 코팅 용액을 살포한 후, 코팅된 비드를 30분 동안  $35^{\circ}\text{C}$ 의 주입구 공기 온도에서 건조시켰다. 하부에 팬 그리고 상부에 14-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건조된 비드를 통과시켰다. 14-MG 메쉬 스크린을 통과한 비드를 수집하고 과대 비드는 폐기하였다.

[0219] Eudrasit<sup>®</sup> E100 층 코팅

[0220] 아세톤, IPA 및 정제수 (68/20/12의 아세톤/IPA/물 무게 비)를 스테인리스 강철 용기에 분배하고 교반 막대를 이용하여 교반을 시작하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 혼합 용매 내로 트리에틸 시트레이트, 아미노 메타크릴레이트 공중합체 (Eudragit<sup>®</sup> E100)를 천천히 첨가하였다. 공중합체가 완전히 용해될 때까지 계속 혼합하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 용액 내로 활석을 천천히 분산시켰다. 물질이 완전히 분산될 때까지 계속 혼합하였다. 코팅 과정 내내 현탁액을 교반하였다. 상기 용액을 이용하여 살포 펌프를 표적 코팅 살포율 (10 g/분)에 대하여 보정하였다.  $33^{\circ}\text{C}$ 의 주입구 공기 온도, 2.0 bar의 원자화 기압 그리고 30 mm의 Wurster 분할 높이의 Wurster 삽입물을 갖춘 Glatt GPCG 2를 이용하여 비드 (원형 I, 및 원형 II와 III으로부터)를 코팅하였다. 코팅하는 동안, 주입구 공기 온도 그리고 살포율을 조정하여 배기 공기 온도를  $26 \pm 5^{\circ}\text{C}$  사이로 유지하였다. 표적량의 코팅 용액을 살포한 후, 코팅된 비드를 30분 동안  $35^{\circ}\text{C}$ 의 주입구 공기 온도에서 건조시켰다. 하부에 팬 그리고 상부에 14-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건조된 비드를 통과시켰다. 14-MG 메쉬 스크린을 통과한 비드를 수집하고 과대 비드는 폐기하였다.

[0221] 장용 (Eudrasit<sup>®</sup> L100) 코팅

[0222] 40/60의 무게 비로 아세톤 및 이소프로필 알코올을 스테인리스 강철 용기에 분배하고 교반 막대를 이용하여 교반하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 혼합 용매 내로 장용 공중합체 Eudragit<sup>®</sup> L100 및 트리에틸 시트레이트 (TEC)를 천천히 첨가하였다. 장용 공중합체가 완전히 용해될 때까지 계속 혼합하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 용액 내로 활석을 천천히 분산시켰다. 물질이 완전히 분산될 때까지 계속 혼합하였다. 코팅 과정 내내 현탁액을 교반하였다. 상기 용액을 이용하여 살포 펌프를 표적 코팅 살포율 (9 g/분)에 대하여 보정하였다.  $35^{\circ}\text{C}$ 의 주입구 공기 온도, 2.0 bar의 원자화 기압 그리고 30 mm의 Wurster 분할 높이의 Wurster 삽입물을 갖춘 Glatt GPCG 2를 이용하여 Eudragit<sup>®</sup> E-코팅된 비드를 코팅하였다. 코팅하는 동안, 주입구 공기 온도 그리고 살포율을 조정하여 배기 공기 온도를  $27 \pm 5^{\circ}\text{C}$  사이로 유지하였다. 표적량의 코팅 용액을 살포한 후, 코팅된 비드를 30분 동안  $38^{\circ}\text{C}$ 의 주입구 공기 온도에서 건조시켰다. 하부에 팬 그리고 상부에 14-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건조된 비드를 통과시켰다. 14-MG 메쉬 스크린을 통과한 비드를 수집하고 과대 비드는 폐기하였다.

[0223] 엔타카폰 성분 (IPX203-C0026에 대한)의 제조

[0224] 포비돈을 정제수에서 완전히 용해시켰다. 엔타카폰, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소듐 라우릴 설페이트 및 미결정 셀룰로오스를 고전단 제립기에 채우고 200-300 rpm의 압축기 속도와 1400-1600 rpm의 세단기 속도로 1-5분 동안 건식 혼합하였다. 용액을 다 쓸 때까지 19 ml/분의 살포율로 용액을 과립화 통에 살포하였고, 그리고 필요에 따라 정제수로 과립화를 계속 하였다. 0.9 mm의 구멍 크기 스크린을 갖춘 압출기 (MG 55 다중 제립기)를 이용하여 55 rpm의 압출기 속도로 습식 과립을 압출하였다. 압출물을 수집하고, 그리고 3mm 망상선 디스크를 갖춘 스페로나이저에 채웠다. 2분 동안 650 rpm의 구형화 속도로 압출물을 구형화하였다. 건조시 손실이 5.0%보다 크지 않을 때까지  $40 \pm 10^{\circ}\text{C}$ 의 주입구 온도로 유동층 건조기 (Glatt GPCP-1) 안에서 습식 비드를 건조시켰다. 하



부에 팬, 중간에 24-MG 메쉬 스크린, 그리고 상부에 16-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건식 비드를 통과시켰다. 24-MG 메쉬 스크린 상에 남아있는 비드를 수집하였고, 그리고 팬과 16-MG 메쉬 스크린 상에 있는 비드는 폐기하였다. 40/60의 무게 비로 아세톤 및 이소프로필 알코올을 스테인리스 강철 용기에 분배하였고 교반 막대를 이용하여 교반하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 혼합 용매 내로 장용 공중합체 Eudragit® L100 및 TEC를 천천히 첨가하였다. 장용 공중합체가 완전히 용해될 때까지 계속 혼합하였다. 교반하는 동시에, 와동하는 용액 내로 활석을 천천히 분산시켰다. 물질이 완전히 분산될 때까지 계속 혼합하였다. 코팅 과정 내내 현탁액을 교반하였다. 용액을 이용하여 살포 펌프를 표적 코팅 살포율 (8 g/분)에 대하여 보정하였다. 35 ± 10 °C의 주입구 공기 온도, 1.5 bar의 원자화 기압, 그리고 15-30 mm의 Wurster 분할 높이의 Wurster 삽입물을 갖춘 Glatt GPCG 1을 이용하여 중심 비드를 코팅하였다. 코팅하는 동안, 주입구 공기 온도, 배기 플랩, 그리고 살포율을 조정하여 배기 공기 온도를 27 ± 10°C 사이로 유지하였다. 표적량의 코팅 용액을 살포한 후, 코팅된 비드를 20분 동안 40°C의 주입구 공기 온도에서 건조시켰다. 하부에 팬 그리고 상부에 14-MG 메쉬 스크린을 갖춘 기계적 체 (Vibroscreen)에 건조된 비드를 통과시켰다. 14-MG 메쉬 스크린을 통과한 비드를 수집하고 과대 비드는 폐기하였다.

[0225] **캡슐화**

[0226] 성분 I, 및 성분 II 비드 및 활석의 요구량을 분배하였다. 제제 IPX203-C0026의 경우, 엔타카폰 성분 비드도 또한 분배하였다. 99/1의 비드/활석 무게 비로 활석의 무게를 측정하였고, 그리고 성분 II 비드 및 활석을 완전히 블렌딩하였다. IPX203-C0026 산물의 경우, 99/1의 ENT 비드/활석의 무게 비로 활석의 무게를 또한 측정하였고, 그리고 엔타카폰 비드 및 활석을 완전히 블렌딩하였다. IPX203 산물 IPX203-C0023, -C0024, 및 -C0025에 대한 표적 충전 무게로 MG Flexalab 봉인제를 이용하여, 크기 00 경화 젤라틴 캡슐로 성분 I 과립 및 성분 II 비드 (캡슐화 섹션으로부터)를 캡슐화하였다. IPX203 산물 IPX203-C0026에 대한 표적 충전 무게로 MG Flexalab 봉인제를 이용하여, 크기 00 경화 젤라틴 캡슐로 성분 I 과립, 성분 II 비드 (캡슐화 섹션으로부터), 그리고 엔타카폰 비드 (캡슐화 섹션으로부터)를 캡슐화하였다.

[0227] **III. 약물동태학 연구 (IPX203-B14-01)를 위한 네 가지 제제의 시험관내 LD 방출 프로파일**

[0228] 처음 2시간 동안 모의 위액 (pH 1.0, 효소 없음)에서 그 다음 모의 장액 (pH 7.0, 효소 없음)에서 75 rpm의 휘젓는 속도로 USP I 용해 방법을 이용하여 제제 IPX203-C0023, -C0024, -C0025, 및 -C0026의 시험관내 방출 프로파일을 측정하였다. 도 6은 이들 네 가지 제제의 방출 프로파일을 보여준다. 제제 IPX203-C0025 및 IPX203-C0026은 동일한 성분 II를 함유하고 따라서 동일한 용해 프로파일을 갖는다. T90 (방출된 LD의 90%에 대한 지속 시간)은 각각, -C0023, -C0025와 -C0026, 및 -C0024에 대해 대략 4시간, 5시간 및 7시간이다.

[0229] **IV. 생체내 평가 (바이오연구 IPX203-B14-01)**

[0230] 제조된 산물 IPX203-C0023, -C0024, -C0025, 및 -C0026의 생체내 성능을 상대적 생체이용률 연구 IPX203-B14-01로 19명의 건강한 지원자에서 평가하였다. IPX203-B14-01은 단일-중앙, 오픈-라벨, 무작위, 단일-용량, 5-순서, 5-치료 교차 연구였다. 각각의 치료 기간 동안, 대상은 단일 용량으로 배정된 연구 치료를 받았다. 치료 간에 최소 5일의 중단(washout)이 있었다. 혈장 농도 측정을 위해 투약 전 그리고 대략 12시간 동안 투약 후 혈액 샘플을 얻었다. 18.0 내지 30.0 kg/m<sup>2</sup>의 체질량 지수를 가지며 투약 시점에 18 내지 45세 연령인, 30명의 건강한 남성과 여성 대상을 등록하였다. 공복 상태의 대상에게 240 mL의 실온수(room-temperature water)와 함께 모든 치료를 시행하였다. 대상에게 연구 약물을 부수거나 씹지 않고 완전하게 삼키도록 지시하였다. 도 7은 이들 요법 모두에 대한 레보도파 혈장 프로파일을 보여주고, 그리고 표 15는 Stalevo®에 대비한 PK 파라미터를 보여준다.

표 15

IPX203 B13-01 연구 (n=19)에서 검사된 모든 요법의 PK 파라미터

제제	IPX203 검사 제제 / Stalevo <sup>®</sup> 의 %		IPX203 검사 제제 / Stalevo <sup>®</sup> 의 % (LD 용량으로 정상화됨)	
	AUC <sub>0-24</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

[0231]

[0232]

표 16은 IPX203-C0023, -C0024, -C0025 및 -C0026 그리고 기존 제제에 대한 50% 초과 C<sub>max</sub>의 지속 기간을 보여 준다.

표 16

IPX203-C0023, -C0024, -C0025 및 -C0026 그리고 기존 제제에 대한 50%초과 C<sub>max</sub>의 지속 기간

제제	N	중앙값	평균	변동 계수 % (SD/평균)
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

비교하도록 정상화된 C<sub>max</sub> 값

[0233]

[0234]

참고 제품 Stalevo<sup>®</sup>에 대한 검사 제제의 LD 혈장 농도 프로파일의 비교는 다음을 나타낸다:

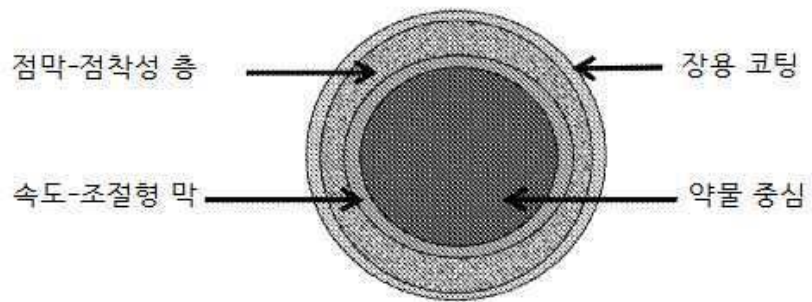
[0235]

(1) IPX203-C0023, -C0024, -C0025 및 -C0026 제제에 기반한, IPX203 요법은 Stalevo<sup>®</sup>보다 더욱 연장된 효과를 보여주었다 (표 16 및 도 7); 추가로, IPX203 제제는 Sinemet<sup>®</sup> 또는 Sinemet<sup>®</sup> CR보다 더욱 연장된 효과를 보여주었다 (표 16 및 도 3; Sinemet<sup>®</sup> CR (N = 11)의 경우, T>50% C<sub>max</sub>는 ~ 3.41 시간임); (2) IPX203 제제, 즉 IPX203-C0023, -C0024, -C0025 및 -C0026 제제는 Stalevo<sup>®</sup>과 비교하여 LD에 대해 상대적으로 균일한 혈장 프로파일을 보여주었다 (도 7); (3) 50%의 C<sub>max</sub> 내지 IPX203-C0023, -C0024, -C0025 및 -C0026 제제에 대한 C<sub>max</sub>의 지속 시간은 Stalevo<sup>®</sup>보다 훨씬 더 길다 (Stalevo<sup>®</sup>에 대한 2.3시간과 비교하여, 검사 제제의 경우 대략 4.1-5.2 시간); 그리고 (4) 50% C<sub>max</sub> 내지 IPX203-C0023, -C0024, -C0025 및 -C0026 제제에 대한 C<sub>max</sub>의 지속 시간의 변화는 Stalevo<sup>®</sup>보다 적다.

도면

도면1

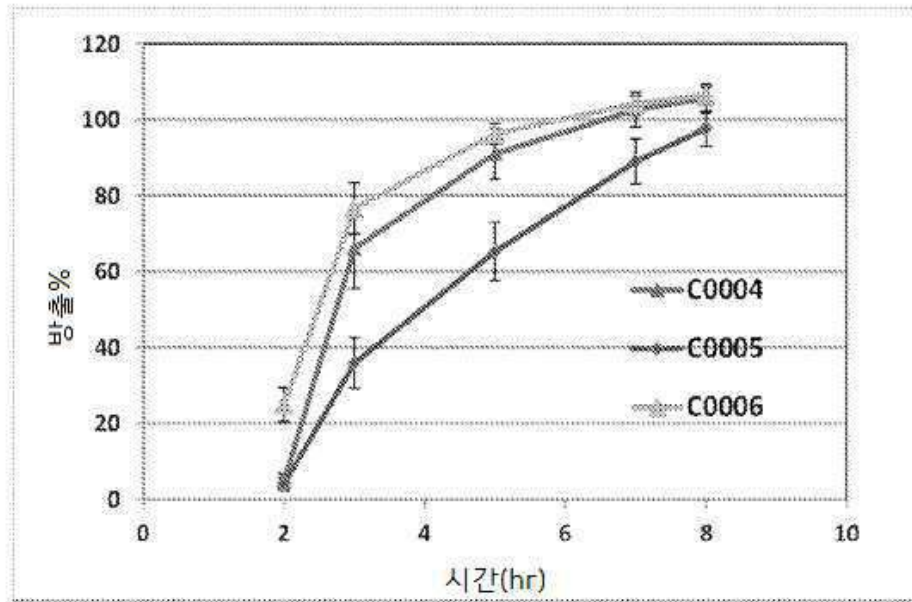
장용-코팅된, 점막-점착성 다임자의 도식적인 구성





도면2

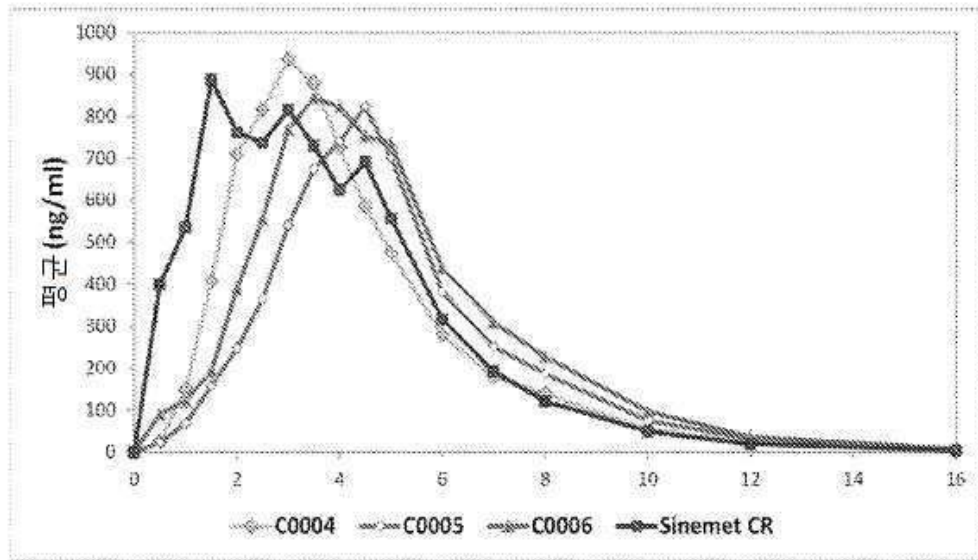
IPX203 LDEE-S 제제의 시험관 내 용해 프로그램



주의: 용해법은 120분동안 pH 1.0에서, 이후 pH 7 인산 완충액으로 바뀌  
75rpm의 바스켓 속도를 갖는 USP 기기 1이다

도면3

# IPX203 캡슐 및 Sinemet CR 정제의 LD 평균 혈장 농도 프로파일



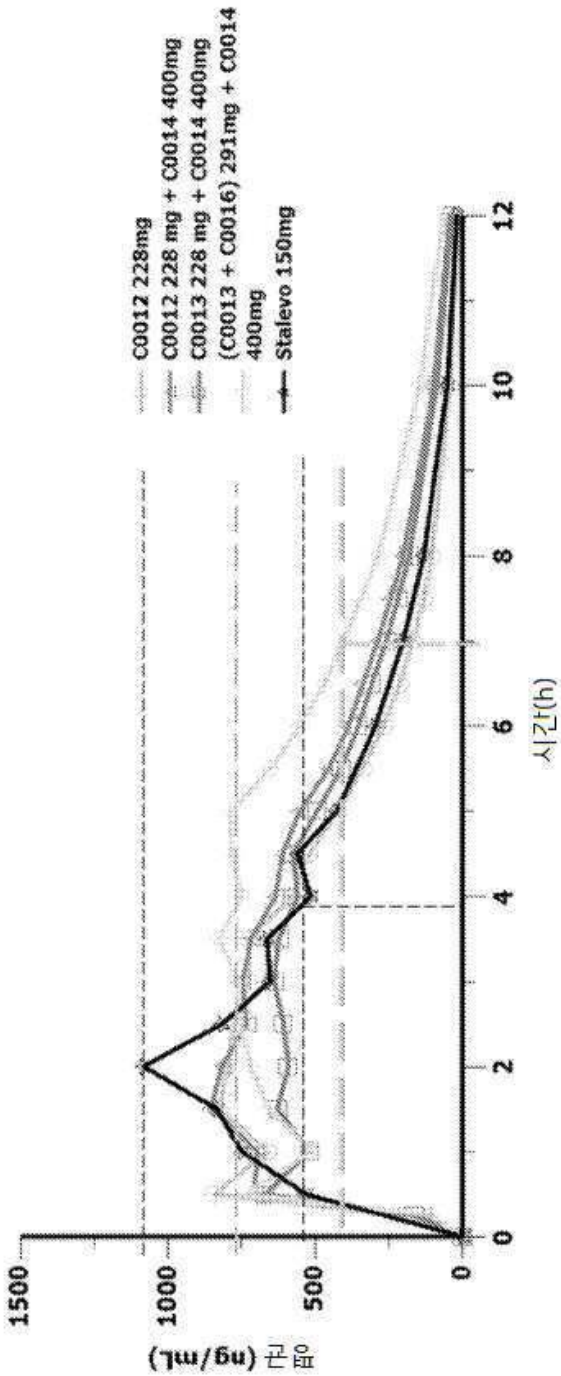


도면5

생체 내 레보도파 혈장 프로파일

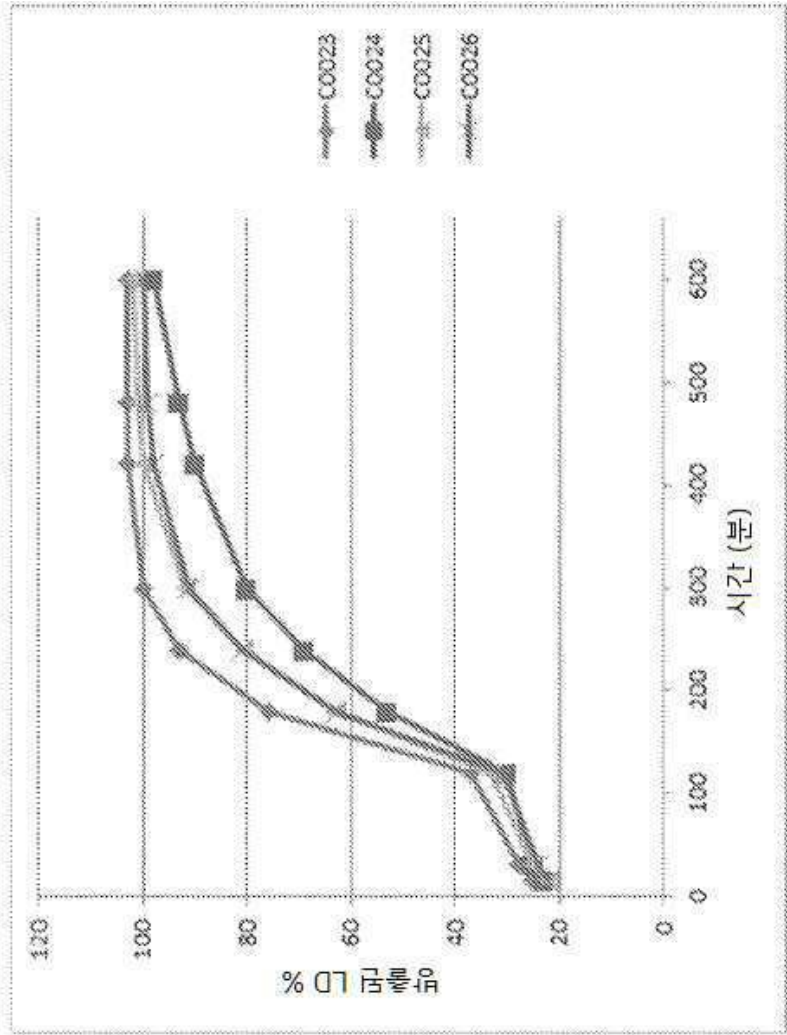
IPX203-B13-01 (N=12)

약물=레보도파



도면6

IPX203-C0023, -C0024, -C0025 및 -C0026 제제의  
시험관내 방출 프로파일



도면7

# IPX203-B14-01 PK 연구에서 모든 제제에 대한

생체내 레보도파 혈장 프로파일

IPX203-B14-01 평균 프로파일(n=19)

약물=레보도파

