



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월29일

(11) 등록번호 10-2209353

(24) 등록일자 2021년01월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/121* (2006.01) *A61K 31/198* (2006.01)  
*A61K 31/277* (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/121* (2013.01)  
*A61K 31/198* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7028984
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월13일  
 심사청구일자 2019년03월07일
- (85) 번역문제출일자 2015년10월13일
- (65) 공개번호 10-2015-0131230
- (43) 공개일자 2015년11월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/IL2014/050261
- (87) 국제공개번호 WO 2014/141261  
 국제공개일자 2014년09월18일
- (30) 우선권주장  
 61/779,357 2013년03월13일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
 European Journal of Neurology, 19(6),  
 820-826, 2012.  
 WO2012066538 A1  
 US20100298428 A1
- (73) 특허권자  
 뉴로덤 엘티디  
 이스라엘 7670212 레호보트 페케리스 스트리트 3
- (72) 발명자  
 야코비-제에비, 오론  
 이스라엘 비트사론 60946 하날키스심 스트리트  
 204
- (74) 대리인  
 박원미

전체 청구항 수 : 총 16 항

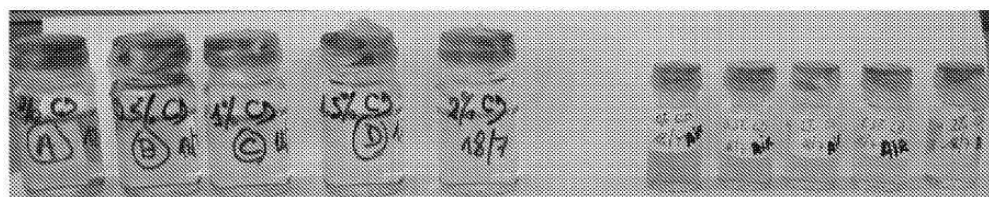
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 파킨슨 병 치료 방법

### (57) 요약

본원은 신경 또는 운동성 질환 예를 들면 파킨슨 병의 치료가 필요한 대상체에게 카르비도파 및 레보도파를 포함하는 약학적 조성물을 비경구투여하고, 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 (COMT) 억제제 예를 들면 엔타카폰 또는 톨카폰을 경구 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 파킨슨 병을 치료하는 방법을 개시한다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

*A61K 31/277* (2013.01)

*A61K 9/0019* (2013.01)

*A61K 9/0021* (2013.01)

*A61K 9/0043* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

실질적으로 연속적인 피하 투여를 위한 단독의 비경구용 조성물로 제형화된 카르비도파 및 레보도파; 및 경구 투여를 위한 경구용 조성물로 제형화된 엔타카폰 또는 톨카폰으로부터 선택되는 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 (COMT) 억제제를 포함하는 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 비경구용 조성물은 알지닌을 추가로 포함하는 것인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 비경구용 조성물은 상기 카르비도파 및 레보도파의 알지닌에 대한 몰비가 1:2 내지 1:3.5인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 비경구용 조성물은 (i) 알지닌, 0.1 중량 % 내지 2 중량%의 카르비도파, 및 4 중량% 내지 8 중량%의 레보도파; 또는 (ii) 알지닌, 0.6 중량% 내지 1.5 중량%의 카르비도파, 및 6 중량%의 레보도파를 포함하는 것인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 비경구용 조성물은 0.1 내지 1000  $\mu$ l/h/부위의 속도로 투여되거나; 또는 2 내지 10ml/24h/부위의 부피로 투여되거나; 또는 80 내지 800 mg 레보도파/일의 투여량 및 20 내지 200mg 카르비도파/일의 투여량으로 투여되거나; 또는 240 내지 360mg 레보도파 및 60 내지 90mg 카르비도파/일/부위의 속도로 투여되는 것인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 비경구용 조성물은 4 내지 6ml/24h/부위의 부피로 투여되는 것인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 7

제 3 항에 있어서,

상기 비경구용 조성물은 (i) 알지닌, 1 중량 % 내지 4 중량%의 카르비도파, 및 6 중량% 내지 16 중량%의 레보도파; 또는 (ii) 알지닌, 1.5 중량% 내지 2.5 중량%의 카르비도파, 및 12 중량%의 레보도파를 포함하는 것인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 비경구용 조성물은 0.2 내지 2000  $\mu$ l/h/부위의 속도로 투여되거나; 또는 10 내지 24 ml/24h/부위의 부피로 투여되거나; 또는 600 내지 4000 mg 레보도파/일 및 60 내지 500mg 카르비도파/일의 투여량으로 투여되거나; 또는 800 내지 1600 mg 레보도파 및 200 내지 400 카르비도파/일/부위의 속도로 투여되는 것인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 비경구용 조성물은 12 내지 16 ml/24h/부위의 부피로 투여되는 것인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 COMT 억제제는 200mg 내지 600 mg 투여량의 엔타카폰이고, 상기 경구용 조성물은 하루에 2회 또는 3회 투여되는 것인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 엔타카폰의 투여량은 400mg인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 12

제 10 항에 있어서,

상기 경구용 조성물은 하루 2회 투여되는 것인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 13

제 1 항에 있어서,

상기 COMT 억제제는 50mg 내지 200mg의 투여량의 톨카폰이고, 그리고, 상기 경구용 조성물은 하루 1회, 2회 또는 3회 투여되는 것인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 톨카폰의 투여량은 100mg인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 15

제 13 항에 있어서,

상기 경구용 조성물은 하루 2회 투여되는 것인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제는 파킨슨 질환을 갖는 대상체에서 혈액의 레보도파의 농도의 실질적 변동없이 혈액의 레보도파 농도를 증가시키는 것인, 파킨슨 병 치료용 약제.

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

삭제

#### 청구항 24

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은, 엔타카폰 및 톨카폰과 같은 COMT 저해제를 경구투여함과 동시에 레보도파 및 카르비도파를 비경구투여함으로써 파킨슨 병과 같은 신경 또는 운동 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

### 배경 기술

[0002] 파킨슨 병은 뇌에서 신경전달물질인 도파민의 농도가 감소되는 특징이 있는 퇴행성 증상이다. 레보도파(L-도파 또는 L-3,4-디하이드록시페닐알라닌)은 도파민의 즉각적 대사 전구체로서, 도파민과는 달리, 혈관-뇌 장벽을 통과

할 수 있어, 뇌에서 도파민 농도를 회복시키는데 가장 흔히 사용된다. 지난 40년 동안, 레보도파는 파킨슨 병의 치료에 가장 유효한 치료제로 사용되어왔다.

[0003] 그러나 레보도파는 혈장 내 반감기가 짧아, 현재 가장 일반적인 치료 방법에서조차도, 박동성(pulsatile)의 도파민 자극이 생긴다. 따라서 장기간 치료는 일부 환자들에게는 심각한 질환의 원인이기도 한 동작 변동 및 운동 질환으로 인해 복잡하게 된다. 궁극적으로 더욱 지속적이고 생리학적으로 적합한 방식으로 뇌에 레보도파/도파민을 전달할 수 있는 치료 전략은 동작 부작용을 감소시켜 표준 레보도파의 장점을 제공할 것이고, 파킨슨 병 및 다른 신경 또는 운동 질환을 겪는 환자들에게 많은 도움이 될 것이다(Olanow, Mov. Dis., 2008, 23(Suppl. 3), S613-S622). 서방형(sustained-release) 경구용 레보도파 제형이 개발되었지만, 그러나 기껏해야 이러한 제제는 표준 정제보다 더 효과적이지 않은 것으로 밝혀졌다. 십이지장내 투여 또는 주입(infusion)을 통해 레보도파를 연속투여하는 것 또한 외래 펌프(ambulatory pump) 또는 패치를 사용하여 시도되어 왔다. 이러한 치료, 특히 십이지장내 투여는 극히 침습적이어서 불편하다.

[0004] 레보도파가 도파민으로 대사 전환되는 것은, 소장 점막, 간, 뇌 및 뇌 모세혈관에 특히 고농도로 있는 흔한(ubiquitous) 효소인 방향족 L-아미노산 데카르복실라아제 효소에 의해 촉매된다. 레보도파의 뇌외(extracerebral) 대사 가능성때문에 레보도파를 고농도로 투여하게 되고, 이로 인해 도파민의 뇌외 농도가 높아지게되어 특정 환자들에게 원치않는 부작용을 일으키게 된다. 따라서, 통상 카르비도파 또는 벤세라지드와 같은 도파 데카르복실라아제 저해제를 경구투여하는 것과 동시에 레보도파를 투여하는데, 이는 임상적 반응을 나타내는데 필요한 레보도파 용량을 60-80%로 감소시키고 따라서 뇌 바깥에서 레보도파가 도파민으로 전환되는 것을 저해함으로써 특정 부작용을 막아준다.

[0005] 레보도파의 추가적 뇌외 대사경로를 보면, 모노아민 옥시다아제(MAO), 또는 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT)를 통해서 레보도파를 3-메틸-4-하이드록시-L-페닐알라닌(3-O-메틸도파, 3-OMD)로 전환되는데, 상기 대사는 혈관-뇌 장벽을 통과할 때 레보도파와 경쟁한다. 따라서, 예를 들어 모클로베마이드, 라사길린, 세레길린 또는 사피나마이드에 의한 MAO 저해, 또는 예를 들어 엔타카폰, 또는 톨카폰에 의한 COMT 저해에 의하여 레보도파의 효율이 증가된다. 엔타카폰은 약 0.4 내지 약 0.7시간의  $\beta$ -상 반감기 및 약 2.4시간의  $\gamma$ -상 반감기를 가지므로 짧은 이중 배설(biphasic elimination)을 나타내며, 따라서 통상 하루에 6 내지 8회 투여된다. 톨카폰은 말초 및 중추신경계 둘다에서 레보도파를 포함한 다른 세 개의 카테콜아민보다 더 높은 친화력으로 COMT의 촉매 중심에 결합하며, 그로 인해 COMT에 의한 레보도파의 3-O-메틸화가 저해된다. 따라서 톨카폰은 레보도파의, 결과적으로 중추신경계에서의 도파민의 생체이용률을 증가시키고 소실(clearance)를 감소시킨다.

[0006] 레보도파의 대사경로 저해제가 효율적이라는 것은, 레보도파를 동시에 투여하였을 때 혈액에서 레보도파의 레벨이 증가된다는 것으로 잘 알려져 있으며, 상기 저해제가 같이 포함된 레보도파의 다양한 제형이 알려져 있다. 예를 들어 현재 구입가능한 경구 의약품에는, 레보도파 및 벤세라지드를 포함하는 마도파<sup>®</sup>(MADOPAR<sup>®</sup>) 뿐만 아니라 레보도파 및 카르비도파를 함유하는 시네멧<sup>®</sup>(SINEMET<sup>®</sup>) 및 서방형 시네멧<sup>®</sup>(SINEMET<sup>®</sup>) CR 정제가 있다. 경피용, 바람직하게는 연속 투여용의 레보도파 및 카르비도파의 추가 제형이 국제공개번호 제2010/134074호 및 제2012/066538호에 개시되어 있으며, 이들 각각의 모든 내용은 본 명세서에 참고문헌으로 첨가되어 본 명세서에 전부 개시되어 있다.

[0007] 추가적으로, 경구 의약품으로 레보도파, 카르비도파 및 엔타카폰을 포함하는 스타레보<sup>®</sup>(STALEVO<sup>®</sup>) 정제가 있으며, 이들 성분의 제형, 예를 들어 경구투여용은 상기 제2012/066538호에 개시되어 있으며, 나아가 시네멧<sup>®</sup>의 경구 투여 및 엔타카폰 또는 엔타카폰 및 카르비도파 중 어느 하나를 동시에 연속적으로 경피 투여하는 것이 개시되어 있다.

[0008] 니홀름(Nyholm) 등(European Journal of Neurology, 2012, 19, 820-826)은 200mg의 엔타카폰을 경구 투여하면서 동시에, 환자의 최적 용량의 80%에 동등한 용량의 레보도파 및 카르비도파를 장내주입(intraintestinal infusion)하면, 엔타카폰없이 레보도파 및 카르비도파의 최적 용량을 투여하여 얻는 것과 동일한 레보도파의 혈액 레벨을 유지할 수 있다는 것을 보여준다. 달리 말하면, 니홀름 등은 엔타카폰을 경구투여하면 레보도파 및 카르비도파의 초기 용량을 20% 감소시키면서도 여전히 레보도파의 원하는 혈액레벨을 유지할 수 있다는 것을 보여준다.

[0009] 그러나 상기에서 개시된 다양한 제형은 여전히 상대적으로 높은 수준의 부작용과 레보도파 혈액 수준의 박동성이 있어, 파킨슨 병에 대한 최적의 치료방법이 되지는 않는다. 따라서 일정한 혈액 레보도파 레벨을 유지시며

뇌에서 일정한 도파민 자극을 줄 수 있고, 동시에 고용량의 레보도파 투여에 기인한 말초 신경에서의 고농도의 레보도파에 기인한 부작용을 제한시킬 수 있는, 파킨슨과 같은 운동 질환을 치료하는 방법에 대한 요구는 여전히 필요하며 시급하다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

#### 과제의 해결 수단

[0010] 한 양태에서 본원은 카르비도파 및 레보도파, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 파킨슨 병의 치료가 필요한 대상체에게 비경구 투여하고; 엔타카폰 또는 톨카폰과 같은 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제(COMT) 저해제를 경구투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 파킨슨 병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0011] 다른 양태에서, 본 발명은 카르비도파 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 레보도파 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 COMT 저해제를 조합하여 파킨슨 병의 치료에 사용하는 것에 관한 것으로, 상기에서 카르비도파 및 레보도파(또는 이들의 염)은 단독의 비경구 조성물로 제형화되고 상기 COMT 저해제는 경구 조성물로 제형화된다.

#### 도면의 간단한 설명

[0012] 도 1A-1B는 인비트로 및 엑스 비보에서 레보도파의 안정성에 대한 카르비도파의 효과를 나타낸다. 1A. 6 중량% 레보도파, 및 다양한 농도 (2, 1.5, 1, 0.5 중량%)의 카르비도파가 존재 또는 부존재하는, 알지닌 용액의 물리적 안정성을 인비트로에서 테스트하였다. 카르비도파는 공기존재하에서 진노란색 형성을 용량의존방식으로 저해하였고(오른쪽편 작은 바이알), 공기 부재(빈 공간에는  $N_2$ 가 있는)시에 상기 색 형성을 저해하는데 0.5 중량% 카르비도파로도 충분하였다(상기 도면의 왼쪽편에 있는 큰 바이알). 1B. 7 중량%의 레보도파, 및 2 중량%의 카르비도파 존재 또는 부존재의 알지닌 용액을, 5 x 5 cm 건강한 전층(full-thickness) 돼지 피부의 피하 조직에 연속적으로 투여하였다. 오른쪽은 카르비도파를 포함한 레보도파 제형을 사용함으로써 산화가 저해된다는 것을 나타낸다.

도 2는 돼지에서 레보도파 용액에 1 중량% 카르비도파가 존재하면, 레보도파에 의한 피하 독성의 심각성 및 정도(extent)가 감소된다는 것을 나타낸다.

도 3A-3C는 돼지에서 레보도파의 약물동태학에 대한 카르비도파의 효과를 나타낸다. 3A: 다양한 양의 카르비도파와 함께 6 중량% 레보도파를 연속 피하 투여한 후의 레보도파의 혈장 농도. 3B: 레보도파/카르비도파 제형 및 카르비도파 농도 제형의 연속 경피 투여 후에 얻은, 혈장 정상상태(steady state) 농도의 레보도파 사이의 상관관계. 3C. 레보도파/카르비도파 제형 및 카르비도파 농도 제형의 연속 경피 투여 후에 얻은, 혈장 정상상태(steady state) 농도의 카르비도파 사이의 상관관계.

도 4A-4B는 돼지에서 시네멧(100/25 레보도파/카르비도파)의 경구투여 후의 레보도파(LD, ng/ml)의 혈장 농도에 대한, 연속 경피 투여한(SC) 엔타카폰(E) 및/또는 카르비도파(CD) (40mg/24h) 투여의 효과(4A); 및 돼지에서 시네멧의 경구투여 후의 LD 혈장 농도에 대한, 연속 SC CD(40mg/24h) 및/또는 LD(140 mg/24h)의 효과(4B)를 나타낸다.

도 5는 돼지에서 0.16ml/h 속도로 24h 연속 경피 투여한 후의 레보도파의 국소 경피 독성에 대한 카르비도파의 효과를 나타낸다.

도 6은 인간 지원자에서 레보도파(360mg/24h) 및 카르비도파(90mg/24h)를 연속 SC 투여하는 동안의 레보도파(LD), 카르비도파(CD) 및 3-O-메틸도파(3-OMD)의 혈장 농도에 대한, 엔타카폰(매 2시간마다 200mg)투여의 효과를 나타낸다.

#### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 상기에서 언급한 바와 같이, 레보도파 및 레보도파의 대사 경로를 저해할 수 있는 활성 물질을 동시에 투여하는 것은 잘 알려져 있으며, 파킨슨 병 치료에 사용되는 상업적으로 구입가능한 약물 중 하나는 실제 레보도파, 카



르비도파 및 엔타카폰의 조합을 포함하는 스테레오<sup>®</sup>이다. 그러나 상기 세 성분을 함께 경구투여하는 것과 관련된 장점에도 불구하고, 경구 투여에 의해 혈액 레벨에서의 레보도파에 의해 박동성이 야기되고; 엔타카폰이 카르비도파와 하나의 용액 내에 존재하게 될 때, 예를 들어 위장관 내에서 정제가 용해되고 난 후에, 카르비도파의 생체이용률이 감소되기 때문에 이런 특정 투여 경로는 몇몇 문제점을 가지고 있다. 이는 아틸라(Ahtila) 등 (*Clin Neuropharmacol.*, 1995, 18(1), 46-57)에서 분명히 나타나 있는데, 상기에는 고용량의 엔타카폰(400mg 및 800mg)을 레보도파 및 카르비도파와 함께 동시에 경구 투여하면 혈액 내 카르비도파의 총량이 감소되고 카르비도파가 혈중 최고 농도 도달 시간( $T_{max}$ )에 영향을 미치지 못한다는 것이 입증되어 있다. 아틸라 등은 또한 레보도파의 경구투여시에 엔타카폰을 첨가함으로써 레보도파 총량이 가장 높게 증가하였고 카르비도파는 약 33%(400mg 용량의 엔타카폰 첨가후)였다는 것을 보여준다.

[0014] 상기는, 카르비도파는 엔타카폰과 분리하여 투여하는 것, 예를 들어 서로 다른 투여 경로를 사용하거나 또는 환자의 몸 중 서로 다른 두개의 부위에 이들을 투여하는 것이 유익할 수 있다는 것을 의미한다. 실제 본 발명자에 의해 국제공개번호 제2012/066538호에 나타난 바와 같이, 시메넛<sup>®</sup>(레보도파/카르비도파, 100/25 mg)을 경구투여하며 동시에 엔타카폰 또는 엔타카폰 및 카르비도파(서로 다른 조성물로 제형화됨)의 조합 중 어느 하나를 경피 투여하면 레보도파의 혈중 레벨이 증가하였다는 것이 개시되어 있다. 특히, 엔타카폰 및 카르비도파는 시메넛과 연속적으로 경피로 동시-투여되면, 레보도파의 혈장 약물동력학에 시너지 작용을 한다고 나타나있다.

[0015] 상기 니훔 등이 개시한 또다른 방법에서는, 레보도파 및 카르비도파의 조합이 장내 주입을 통해 동시에 투여될 때 엔타카폰을 경구투여하였는데, 상기에 나타난 바와 같이 엔타카폰을 경구투여하면 레보도파의 바람직한 혈액 레벨을 유지하면서 레보도파 및 카르비도파 초기 투여 용량을 20%까지 감소시킬 수 있다. 니훔 등이 개시한 투여 경로에 의해 레보도파의 레벨을 33%까지 증가시킬 수 있게 되었다.

[0016] 본 발명에 따르면, 파킨슨 환자에게 레보도파 및 카르비도파 둘다를 포함하는 조성물을 연속 경피투여하고 동시에 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라아제 저해제, 특히 엔타카폰을 경구 투여하면, 예상외로 레보도파의 혈액 레벨이 40% 이상, 더욱 상세하게는 약 420ng/ml 내지 약 620ng/ml까지 증가하나, 반면 실질적으로 박동성이 없이 레보도파의 혈중 레벨이 일정하게 유지되었고, 따라서 파킨슨 환자에게 투여하는 레보도파 초기 용량을 상당히 감소시킬 수 있어 결과적으로 상기 약물의 부작용을 감소시킬 수 있다는 것이 밝혀졌다. 게다가, 본원에서 제공된 실험 데이터에 의하면 레보도파 및 카르비도파를 포함하는 하나의 조성물을 경피 투여하면, 카르비도파를 함께 투여할 때 레보도파에 의한 국소 부작용이 감소되기 때문에, 이들의 분리하여 투여하는 것과 비교하여 추가의 장점을 가지고 있다.

[0017] 이러한 발견은, COMT 저해제를 경구투여하면서 동시에 레보도파 및 카르비도파와 같은 도파 데카르복실라아제 저해제를 비경구, 예를 들어 경피 투여, 특히 연속 비경구 투여하면, 레보도파 혈중 레벨이 다른 투여 방법을 사용한 선행 기술에 나타난 어느 것보다도 더 현저히 높다는 것은, 본원에 나타난 투여 방법에 의하면 저해제 둘다의 저해 능력을 가장 많이 활용할 수 있다는 것을 의미한다.

[0018] 따라서 본 발명은 COMT 저해제를 경구 투여하면서 동시에, 레보도파 및 도파 데카르복실라아제 저해제, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 조합을 비경구(예를 들어, 연속) 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨 병과 같은 신경 또는 운동 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 전략은 레보도파 혈장 레벨을 높임으로써 실질적으로 뇌에서 도파민 시스템을 연속적으로 자극하게 하며, COMT 저해제 경구 투여를 5-8회/일에서 2-3회/일로 감소시키거나, 및/또는 레보도파 및/또는 COMT 저해제의 일일 용량을 감소시키게 할 수 있다.

[0019] 신경 질환은 신체의 신경 시스템의 질환이며, 본원에서 사용된 용어 "운동 질환"는 비정상적 자발적 또는 비자발적 움직임을 야기하거나, 또는 느리고 감소된 움직임을 야기하는 신경 시스템 상태를 말한다.

[0020] 본원에 개시된 치료 방법에 따라 치료가능한 신경 또는 운동 질환은, 이에 제한되지는 않지만, 파킨슨 병, 이차 파킨슨증, 하지불안 증후군, 헌팅톤 병, 샤이-드래거 증후군, 및 근육긴장이상(dystonia) 뿐만 아니라 예를 들어, 이에 제한되지는 않지만, 일산화 탄소 또는 망간 중독과 같은 뇌 손상에 기인한 다양한 질환도 포함한다.

[0021] 본원에 사용된 용어 "도파 데카르복실라아제 저해제"는, 카르비도파 및 벤세라지드와 같은 방향족 L-아미노산 데카르복실라아제로서 레보도파가 도파민으로 말초에서 대사되는 것을 저해할 수 있는 물질을 말한다. 본원의 일 실시예에서, 본원에 개시된 치료 방법에 따라 사용된 도파 데카르복실라아제 저해제는 카르비도파 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0022] 본원에 사용된 용어 "카테콜-O-메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 저해제"는 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라아제가 레보도파



를 3-O-메틸도파(3-OMD)로 분해하는 것을 저해할 수 있고 따라서 혈액 내에서의 레보도파의 반감기를 늘릴 수 있는 물질을 말한다. COMT 저해제의 예에는, 이에 제한되지는 않지만, 말초에서만 활성인 엔타카폰 뿐만 아니라 말초 및 중추 신경계 둘다에서 활성인 톨카폰 및 니테카폰이 포함된다. 본원에 개시된 치료 방법에 따라 투여되는 바람직한 COMT 저해제는 엔타카폰 및 톨카폰이다. 상기 COMT 저해제 투여용량은 투여됨에 따라 COMT 활성을 실질적으로 일정하게 저해할 수 있도록 결정되며, 따라서 투여된 레보도파의 반감기를 증가시키고 실질적으로 혈장 레보도파의 저점 레벨을 피하면서 혈장 레벨의 레보도파의 막동성을 감소시킨다.

[0023] 본원에 개시된 치료 방법에 따라, 치료받는 대상체에게 비경구 투여되는 레보도파 및 도파 데카르복실라아제 저해제, 예를 들어 카르비도파의 조합은, 조성물 중 하나에는 레보도파 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 포함되고, 상기 조성물 중 또다른 하나에는 상기 도파 데카르복실라아제 저해제 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이 포함된, 두 개로 분리된 약학적 조성물(본원에서 "비경구용 조성물")로 제형화되거나; 또는 활성 물질 둘다를 포함하는 단독의 약학적 조성물(본원에서 "비경구용 조성물")로 제형화될 수 있다. 일 실시예에서 레보도파 및 도파 데카르복실라아제 저해제의 조합은 치료받는 개체에게 비경구로 투여되는 단일 조성물로 제형화되고; 그리고 상기 COMT 저해제, 예를 들어 엔타카폰 또는 톨카폰은 상기 개체에서 경구로 투여되는 약학적 조성물(본원에서 "경구용 조성물")로 제형화된다.

[0024] 본원에 사용된 용어 "약학적 조성물"은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 약학적으로 허용가능한 부형제와 같이 제형화된, 본원에 개시된 최소 하나의 활성 물질을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 담체" 및 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 일부 또는 모든 용매, 분산 매질, 보존제, 향산화제, 코팅제, 등장화제 및 흡수 지연제, 등등을 말하며 약학적 투여가 양립가능한 것을 말한다. 약학적 활성 물질에 이러한 매질 및 물질을 사용하는 것은 당해 기술분야에서 자명하다. 상기 조성물을 또한 보조의, 추가의 또는 향상된 치료능을 제공하는 다른 활성 화합물을 포함할 수 있다. "약학적으로 또는 약물학적으로 허용가능한"은, 필요에 따라 동물, 또는 인간에게 적절히 투여하였을 때 부작용, 알러지 또는 의도되지 않은 다른 반응을 일으키지 않는 조성물 및 분자체를 포함한다. 인간에게 투여할 때, 제제는, 예를 들어 미국 FDA 생물학적 기준에 요구되는 순도, 일반적 안전성, 발열원성 및 멸균성 기준에 부합하여야 한다.

[0025] 다른 양태에서, 본원은 따라서 카르비도파 및 레보도파, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 파킨슨 병의 치료가 필요한 대상체에게 비경구 투여하고; 그리고 COMT 저해제를 상기 대상체에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨 병과 같은 신경 또는 운동 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 방법에서, 이들의 조성물의 하나는 카르비도파 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며 상기 조성물의 또다른 하나는 레보도파 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 서로 다른 두 개의 약학적 조성물의 형태로 카르비도파 및 레보도파, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 비경구 투여한다.

[0026] 비경구용 조성물은, 예를 들어 피하, 경피, 피내, 정맥내, 근육내, 기관내(intratracheally), 비강내, 척수강내(intrathecaally), 위내 (intragastrially) 또는 십이지장내(intraduodenally)와 같은 비경구용 투여 경로로 그리고 대상체의 하나 또는 그 이상의 부위에 투여될 수 있다. 일 실시예에서, 비경구용 조성물은 상기 대상체에게 실질적으로 연속 투여, 예를 들어 실질적으로 연속 피하, 경피, 피내, 위내 또는 십이지장내 투여된다. 예를 들어 주입 펌프, 또는 피부 패치를 통해, 즉 피부 또는 점막을 통해 상기 조성물을 환자의 혈류로 전달할 수 있는, 비경구용 조성물을 경피 또는 경피 투여하기에 적당한 장치를 사용하여, 비경구용 조성물을 연속 투여하는 것이 수행될 수 있다. 본 발명의 방법에 따라 사용하기에 적당한 피부 패치는 투여될 비경구용 조성물 또는 조성물들을 하나 이상의 포함하는 컴파트먼트(compartment)를 가질 수 있고, 예를 들어 상기 국제공개번호 제 2012/066538호에 기재되어 있다.

[0027] 본 발명의 방법에 따라 투여되는 레보도파 및 도파 데카르복실라아제 저해제, 예를 들어 카르비도파 사이의 중량비는, 레보도파 및 도파 데카르복실라아제 저해제가 단독의 비경구용 조성물로 제형화되는지 또는 두 개의 분리된 조성물로 제형화되는지에 상관없이, 동시에 투여되는 COMT 저해제와 더불어 레보도파의 치료적 혈장 레벨을 유지하기에 충분한 중량비일 수 있다. 일 실시예에서, 상기 레보도파 : 카르비도파 중량비는 약 20:1에서 약 1:1의 범위내이다.

[0028] 일 구현예에서, 비경구용 조성물은 추가로 알지닌을 포함한다. 상기 일 구현예에 따라, 비경구용 조성물은 전체 물비 중 카르비도파 및 레보도파에 대한 알지닌을 약 1:2 내지 약 1:3.5로 포함한다. 종전에 본 발명자에 의하여 국제공개번호 제 2010/134074호 및 제2012/066538호에 개시된 바와 같이, 이러한 조성물은 알지닌이 사용되지 않은 조성물, 또는 알지닌과 다른 염기성 아미노산 예를 들어 리신 또는 히스티딘이 사용된 조성물보다 더 상당히 안정된다.

- [0029] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법에 따른 비경구용 조성물은 (i) 알지닌, 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량% 카르비도파, 및 약 4 중량% 내지 약 8 중량% 레보도파; 또는 (ii) 알지닌, 약 0.6 중량% 내지 약 1.5 중량% 카르비도파, 및 약 6 중량% 레보도파를 포함한다. 상기 조성물을 부위당 약 0.1 내지 약 1000  $\mu\text{l}/\text{h}$ 의 속도로 투여되거나; 또는 부위당 약 2 내지 약 10ml/24h, 예를 들어 약 4 내지 약 6 ml/24h의 부피로 투여되거나; 또는 약 80 내지 약 800 mg 레보도파/일 및 약 20 내지 약 200mg 카르비도파/일의 투여량으로; 또는 부위당 약 240 내지 약 360mg 레보도파/일 및 약 60 내지 약 90 mg 카르비도파/일의 속도로 투여될 수 있다. 더욱 상세하게는 이러한 비경구용 조성물은 피하, 경피, 피내, 정맥내, 근육내, 기관내, 비강내 또는 척수강내 투여된다.
- [0030] 다른 구현예에서, 비경구용 조성물은 (i) 알지닌, 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 카르비도파, 및 약 6 중량% 내지 약 16 중량% 레보도파; 또는 (ii) 알지닌, 약 1.5 중량% 내지 약 2.5 중량% 카르비도파, 및 약 12 중량% 레보도파를 포함한다. 상기 조성물은 부위당 약 0.2 내지 약 2000  $\mu\text{l}/\text{h}$ 의 속도로 투여되거나; 또는 부위당 약 10 내지 약 24ml/24h, 예를 들어 약 12 내지 약 16ml/24h의 부피로 투여되거나; 또는 약 600 내지 약 4000mg 레보도파/일 및 약 60 내지 500mg 카르비도파/일의 투여량으로; 또는 부위당 약 800 내지 약 1600mg 레보도파 및 약 200 내지 약 400mg 카르비도파/일의 속도로 투여될 수 있다. 더욱 상세하게는 이러한 비경구용 조성물은 위내 또는 십이지장내 투여될 수 있다.
- [0031] 일 구현예에서, 본 발명의 방법에 따른 비경구용 조성물은 알지닌, 레보도파, 및 카르비도파를 포함하며, 상기 비경구용 조성물은 레보도파 : 알지닌 물비가 약 1:1.5 내지 약 1:2.5이고, 그리고 25°C에서 약 8.5 내지 약 10, 예를 들어 약 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9 또는 10의 pH가 각각 선택된다. 상기 조성물은, 예를 들어 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 카르비도파, 바람직하게는 최소 약 1 중량%, 2 중량%, 4 중량% 또는 6 중량% 카르비도파; 또는 최소 약 1 중량%, 바람직하게는 약 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량% 또는 6 중량% 레보도파를 포함한다. 더욱 상세하게는 상기 조성물은 추가로 N-메틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 프로필렌 글리콜, 또는 이들의 조합과 같은 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하며, 추가로 물을 포함할 수 있다. 일 구현예에서 상기 비경구용 조성물의 약 8.5 내지 약 9.8의 pH를 25°C에서 가진다.
- [0032] 또다른 구현예에서, 본 발명의 방법에 따른 비경구용 조성물은 알지닌, 카르비도파, 최소 약 4% 중량 레보도파 및 선택적으로 메글루민을 포함하며, 상기에서 상기 경구용 조성물은 25°C에서 약 9.1 내지 약 9.8의 pH, 예를 들어 약 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7 또는 9.8의 pH를 가진다. 상기 조성물은 활성물질의 물비, 예를 들어 카르비도파 및 레보도파에 대하여 알지닌의 물비는 약 1:1.8 내지 약 1:3.5, 또는 1:2.2 내지 약 1:2.5이다. 더욱 상세하게는 상기 조성물은 약 4 중량% 내지 약 12 중량%, 또는 약 5 중량% 내지 약 30 중량% 레보도파, 및/또는 약 1 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 2 중량% 카르비도파를 포함한다.
- [0033] 일 실시예에서, 비경구용 조성물은 상기에서 정의된 바와 같이 알지닌, 카르비도파 및 최소 약 4 중량% 레보도파를 포함하며, 추가로 메글루민을 포함한다. 상세하게는 상기 조성물에서 상기 활성물질에 대한 알지닌의 물비는 약 1:1.1 내지 약 1:1.9, 및/또는 활성물질에 대한 메글루민의 물비는 약 1:0.3 내지 약 1:1.2, 약 1:0.3 내지 약 1:1.5, 약 1:0.4 내지 약 1:1.1이다. 더 상세하게는 상기 조성물은 약 2.0 중량% 내지 약 11 중량% 메글루민, 및/또는 10 중량% 내지 약 35 중량% 알지닌을 포함한다.
- [0034] 또다른 실시예에서, 비경구용 조성물은 상기 일 실시예 중 하나에서 정의된 바와 같이 알지닌, 카르비도파, 최소 4 중량% 레보도파, 및 선택적으로 메글루민을 포함하며, 추가로 산화 생성물의 형성을 저해할 수 있는 최소 하나의 물질, 예를 들어 아스코르빈산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 예를 들어 소듐 아스코르베이트, 칼슘 아스코르베이트, 포타슘 아스코르베이트, 아스코르빌 팔미테이트, 또는 아스코르빌 스테아레이트, L-시스테인, N-아세틸시스테인(NAC), 글루타치온(GSH),  $\text{Na}_2\text{-EDTA}$ ,  $\text{Na}_2\text{-EDTA-Ca}$  또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0035] 본 발명에 따라, 비경구용 조성물은 알지닌, 카르비도파, 최소 4% 중량 레보도파, 및 선택적으로 메글루민을 상기 실시예 중 어느 하나에 정의된 바와 같이 포함할 수 있으며, 추가로 소듐 비설파이트를 포함한다.
- [0036] 일 구현예에서, 본 발명의 방법에 따른 비경구용 조성물은 약 6 중량% 레보도파, 약 0.6 중량% 내지 약 1.4 중량% 카르비도파, 약 15 중량% 내지 약 16 중량% 알지닌, 및 약 0.5 중량% 아스코르브산을 포함하며; 나아가 0.4 중량% L-시스테인 및/또는 약 0.5 중량% NAC를 포함할 수 있으며; 및 약 9.4 내지 약 9.6의 pH를 가진다.
- [0037] 다른 일 구현예에서, 본 발명의 방법에 따른 비경구용 조성물은 약 12 중량% 내지 약 15 중량% 레보도파, 약 1.2 중량% 내지 약 4 중량% 카르비도파, 약 32 중량% 내지 약 42 중량%의 알지닌 또는 메글루민 중 어느 하나; 및 약 1.0 중량% 내지 약 1.3 중량% 소듐 아스코르베이트를 포함하며; 나아가 약 0.1 중량% 내지 약 0.5 중량%

% L-시스테인 및/또는 NAC 및/또는 시스테인-HCl을 포함할 수 있으며; 약 9.6 내지 약 9.8의 pH를 가진다.

- [0038] 본 발명에 따라, 상기에 정의된 다양한 조성물 중 어느 하나의 비경구용 조성물은 COMT 저해제를 포함하는 경구용 조성물과 동시에 투여된다. 상기 COMT 저해제는 예를 들어 일일 약 10 내지 약 1600mg, 일일 약 50 내지 약 400mg, 일일 약 100 내지 약 600mg, 일일 약 400 내지 약 1200mg, 일일 약 1000 내지 약 1400mg, 또는 일일 약 1200mg 내지 약 1600mg의 용량으로 투여될 수 있다. 경구용 조성물은 하루에 1, 2, 3, 4, 또는 5회 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 COMT 저해제는 현재 추천되는 것보다 낮은 빈도로, 예를 들어 하루 2 내지 3회, 또는 더 낮은 일일 용량으로 투여될 수 있다.
- [0039] 일 구현예에서, 경구용 조성물은 엔타카폰을 포함하며, 약 200mg 내지 600mg, 예를 들어 약 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 또는 600mg의 용량으로 하루 두 번 또는 세 번, 비경구용 조성물과 같이 추가적으로 투여된다. 더욱 상세하게는 상기 구현예에서, 경구용 조성물은 약 350 내지 약 450mg, 예를 들어 약 400mg의 용량으로 하루 두 번 투여된다.
- [0040] 다른 실시예에서, 경구용 조성물은 톨카폰을 포함하며, 약 50mg 내지 약 200mg의 용량, 예를 들어 약 50, 75, 100, 125, 150, 175 또는 200 mg 용량으로 하루 한 번, 두 번 또는 세 번, 비경구용 조성물과 같이 추가적으로 투여된다. 더욱 상세하게는 상기 구현예에서 상기 경구용 조성물은 약 75 내지 125mg, 예를 들어 약 100mg의 용량으로 하루 두 번 투여된다.
- [0041] 상기 COMT 저해제의 경구용 조성물은 적당한 형태의 하나 일 수 있다. 예를 들어, 경구용 조성물은 알약(pill), 경질 또는 연질 캡슐, 정제, 트로키, 로젠지(logenge), 수상 또는 유상 서스펜션, 분산성 분말 또는 그 래눌, 에멀전, 시럽 또는 엘릭실로 제형화될 수 있다. 경구용 제형은 제제마다 예를 들어, 약 200mg 내지 약 600mg, 약 50mg 내지 약 200mg, 또는 100 mg의 상기 COMT 저해제를 포함할 수 있다. 어떤 경우에는 경구용 제형은 방출 조절 제형, 예를 들어 상기 COMT 저해제를 조절(서방(sustained), 방출확장(extended), 또는 방출지연(prolonged)) 또는 지연 방출 제형으로 제형화할 수 있다.
- [0042] 본 발명의 방법에 따라 사용되는 다양한 약학적 조성물은 통상의 기술 예를 들어 레밍턴(The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> Ed., 1995)에 기재되어 있는 바에 따라 제조될 수 있다. 상기 조성물은 예를 들어 균일하게(uniformly) 그리고 직접적으로(intimately) 활성 물질/물질들을 액체 담체, 미세하게 나뉜(finely divided) 고체 담체, 또는 이들 둘다에 담지하고, 그 후, 만일 필요하다면, 상기 생성물을 바람직한 제형으로 형태를 만들 수 있다. 상기 조성물은 액체, 고체 또는 반고체 형태일 수 있으며 나아가 약학적으로 허용가능한 충전제, 담체, 희석제 또는 보조제(adjutant) 및 다른 불활성 성분 및 부형제를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 본발명의 약학적 조성물은 나노입자로 제형화된다.
- [0043] 본 발명에 사용된 비경구용 조성물은, 분말 혼합물을 만들기 위하여, 레보도타 및 도파 데카르복실라아제 저해제, 예를 들어 카르비도파, 선택적으로 알지닌 및/또는 메글루민 및/또는 하나 이상의 항산화제와 함께, 상기에 기재된 양으로 혼합시켜 제조될 수 있다. 상기 혼합물에 물을 첨가하여 서스펜션을 만들 수 있다. 상기 서스펜션은, 용액을 형성시키기 위하여 미리 가열한 물을 첨가하거나 및/또는 상기 혼합물을 뜨거운(예를 들어 72±5℃) 수조에 충분한 시간동안 예를 들어 약 3분, 약 5분, 약 10분 이상, 선택적으로 교반하면서 놓고, 예를 들어 약 60-90℃로, 더욱 상세하게는 약 72±5℃로 가열할 수 있고, 상기 용액을 식혀 상기조성물을 형성시킬 수 있다. 용기의 윗부분을 N<sub>2</sub>로 충전할 수 있다. 예를 들어, 상기 혼합물을 따뜻한 수조에서 꺼내어 실온으로 식히고, 그후 N<sub>2</sub>기류 하에서 항산화제를 첨가하고 연속하여 교반할 수 있다. 상기 제제는, 예를 들어, 리보도파, 카르비도파 및 알지닌을 함께 혼합하여 처음에는 파우더로, 그다음 물과 섞어 서스펜션을 형성시킨 것과 비교하여, 상기과 같이 개별적으로 수상 서스펜션을 단계별로 제조한 후 조합한 것을 포함한 제제와 비교하여, 더 안정된 용액을 얻을 수 있다.
- [0044] 비경구용 조성물은, 예를 들어 나일론 또는 폴리비닐리덴 디플루오라이드(PVDF) 멤브레인을 가진 필터와 같은 0.2 μm 필터를 사용하여 멸균될 수 있다. 일 구현예에서, 카르비도파 및 레보도파가 동시에 존재할 때, 그리고 특정 항산화물, 예를 들어 소듐 비셀파이트와 같은 다른 항산화제보다는 아스코르브산 또는 이들의 염을 사용하여 제조할 때, 상기 조성물에 바람직하지 않은 부산물, 예를 들어 독성 부산물, 또는 오염물질, 예를 들어 히드라진이 거의 없다. 다른 구현예에서, 상기 조성물은 상기에 기재한 바와 같이 미리 가열된 물을 첨가할 때에, 미리 가열된 물을 첨가하지 않고 제조된 제형과 비교하여, 바람직하지 않은 부산물을 거의 가지지 않는다. 나아가 또다른 구현예에서 상기에 기재된 제조 절차가 사용되지 않으면 레보도파 및/또는 카르비도파는 용해되지 않을 수 있다. 뜨거운 물을 첨가하지 않거나 가열하지 않고 제조된 제형과 비교하여, 상기에 기재된 이러한 제제

방법은 더 안정된 제형을 제공할 수 있다.

- [0045] 상기 COMT 저해제의 경구용 조성물은 약학적 조성물 제조에 대한 당해 기술 분야에서 자명한 방법에 따라 제조될 수 있고 나아가 약학적으로 명쾌하고(elegant) 용인되는(palatable) 제형을 제공하기 위하여, 감미제, 방향제, 착색제 및 보존제에서 선택된 하나 이상의 성분요소를 포함할 수 있다. 정제(tablet)는, 예를 들어, 상기 COMT 저해제를, 정제로 제조하기에 적합한, 약학적으로 허용가능한 비독성 부형제와 함께 혼합한 활성 성분을 포함한다. 상기 부형제는 예를 들면, 칼슘 카보네이트, 소듐 카보네이트, 락토오스, 칼슘 포스페이트, 또는 소듐 포스페이트와 같은 불활성 희석제; 콘스타치 또는 알긴산과 같은 과립제 또는 봉해제; 스타치, 젤라틴 또는 아카시아 같은 결합제; 및 마그네슘 스테아레이트, 스테아릭산, 또는 탈크와 같은 활택제일 수 있다. 상기 정제는 코팅되지 않거나 또는, 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시킴으로써 더 긴 기간동안 서서히 활성을 제공할 수 있도록 당해 기술분야에서 자명한 방법으로 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 연장 물질이 사용될 수 있다. 이들은 또한 미국 특허번호 제4,256,108호, 제4,166,452호 및 제4,265,874호에 기재된 방법을 사용하여 코팅되어 방출제어를 위한 삼투성 치료 정제를 형성시킬 수 있다. 상기 경구용 조성물은 또한 수중유형 에멀전의 형태일 수 있다.
- [0046] 상기 경구용 조성물은 COMT 저해제를 즉각 방출 또는 방출 조절형으로 제형화될 수 있다. 이러한 방출 조절 조성물은, 용해 액체(인 비트로) 또는 위장관 액(인 비보)과 접촉하여 친수성 폴리머가 팽창하게 되고 그다음에 형성되는 겔을 통해 활발히 확산하게 됨으로써 용해성 활성 물질의 방출이 조절되는 방출조절 매트릭스 정제와 같은 방출-조절 매트릭스로 제형화할 수 있다. 많은 폴리머 예를 들어 셀룰로오스 유도체, 특히 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 또는 메틸 하이드록시프로필 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 에테르가 이러한 겔을 형성할 수 있는 것으로 알려져 있으며, 이들 에테르는 서로다른 상업적 등급의 에테르 중에서 상당히 높은 점성(viscosity)을 보여주는 것들이다. 다른 일 구현예에서, 상기 조성물은, 소적(small droplet)의 상기 COMT 저해제가 코팅제 또는 멤브레인으로 둘러싸여 몇 마이크로미터 내지 몇 밀리미터 범위의 입자로 형성된 마이크로캡슐화된 제형의 방출 조절용으로 제형화된 활성 성분을 포함한다.
- [0047] 또다른 고안된 제형은 데포트(depot) 시스템으로 생분해성 폴리머에 근거하고 있으며, 상기 조성물은 분해됨에 따라 활성 성분이 서서히 방출되는 것이다. 생분해성 폴리머 중 가장 흔한 부류(class)는 젯산, 글리콜산 또는 이들 두 분자의 조합으로 제조되는, 가수분해되기 쉬운 폴리에스테르이다. 이들 개별 모노머로부터 제조되는 폴리머에는 폴리(D,L-락타이드)(PLA), 폴리(글리콜라이드)(PGA), 및 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드)(PLG)의 코폴리머가 포함된다.
- [0048] 본원에 개시된 치료 방법은, 레보도파 및 카르비도파와 같은 도파 데카르복실라아제 저해제를 동시-투여하여 실질적으로 일정하게 COMT 활성을 저해하므로 투여된 레보도파의 반감기를 증가시켜 실질적으로 이의 혈장 레벨의 박동성을 감소시키고, 그럼으로써 치료받는 대상체에게 일정한 혈장 레보도파 레벨을 제공하여 뇌에서 일정한 도파민 자극을 일으키고, 동시에 고용량의 레보도파 투여에 기인한 고 혈장 레보도파 레벨에 의해 야기되는 부작용을 감소시키고자 한다. 본 발명의 방법에 따라 고안된 레보도파, 도파 데카르복실라아제 저해제, 및 COMT 저해제 투여는 환자의 상태에 따라, 그리고 의사(practitioner)가 적절히 고안한 정해진 시간동안, 예를 들어 몇일, 몇주, 몇달 및 심지어 몇 년동안 수행될 수 있다.
- [0049] 다른 양태에서, 본 발명은 도파 데카르복실라아제 저해제 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 레보도파 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 COMT 저해제, 예를 들어 엔타카폰 또는 톨카폰을 조합하여 신경 또는 운동 질환의 치료에 사용하는 용도에 관한 것으로, 상기에서 도파 데카르복실라아제 저해제 및 레보도파, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 서로 분리되거나 또는 조합되어 비경구용 조성물로 제형화되고, 그리고 상기 COMT 저해제는 경구용 조성물로 제형화된다.
- [0050] 또다른 한 양태에서, 본 발명은 파킨슨병 치료에 조합되어 사용되는 카르비도파, 레보도파, 및 COMT 저해제, 보다 바람직하게는 엔타카폰 또는 톨카폰에 관한 것으로, 상기에서 상기 카르비도파 및 상기 레보도파는 상기에 기재된 바와 같이 단일의 비경구용 조성물로, 상기 COMT 저해제는 상기에 기재된 바와 같이 경구용 조성물로 제형화된다.
- [0051] 일 실시예에서, 비경구용 조성물은 경피용, 경피용, 피내용, 정맥내용, 근육내용, 기관내용, 비강내용, 척수강내용, 위내용 또는 십이지장내용 조성물로 제형화된다. 특히 상기 비경구용 조성물은 실질적으로 연속 투여에 적합하다.
- [0052] 또한 본원은, (i)도파 데카르복실라아제 저해제, 예를 들어 카르비도파, 및 레보도파 또는 이의 약학적으로 허



용가능한 염, 예를 들어 이들의 메글루민 또는 알지닌 염을 포함하는, 상기에 정의된 바와 같은 비경구용 조성물, 즉 비경구용, 예를 들어 경피, 피내 또는 피하 투여, 바람직하게는 연속 비경구 투여용으로 제형화된 조성물; (ii) COMT 저해제, 예를 들어 엔타카폰, 또는 톨카폰을 포함하는, 상기에 기재된 바와 같은 경구용 조성물, 즉 경구 투여용으로 제형화된 약학적 조성물; 및 (iii) 파킨슨병과 같은 신경 및 운동 질환을 치료하기 위하여 상기 약학적 조성물을 동시에 투여하는데 필요한 지침서(instruction)를 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0053] 상기에 개시된 키트에 포함된 비경구용 조성물은 액체 제형으로 재구성(reconstitute)될 수 있는 액체 또는 동결건조된(lyophilized) 파우더일 수 있고, 또는 피부 패치의 일부분을 형성할 수 있고, 및/또는 경피, 정맥내, 피하, 피내, 근육내, 위내 또는 십이지장내와 같은 적당한 비경구용 투여 경로로 연속 투여하도록 고안될 수 있다. 상기 키트에 포함된 경구용 조성물은 상기에 기재된 바와 같이 COMT 저해제를 즉각 방출용이나 방출조절용으로 제형화될 수 있으며, 상기에 기재된 제형 중 어느 하나 일 수 있다.

[0054] 일 실시예에서, 개시된 키트에 포함된 비경구용 또는 경구용 조성물 중 어느 하나, 또는 둘다는 환자 또는 내과 의사가 사용하기에 적합하도록 용기(container) 내에, 즉 미리-충진된 카트리지 내에 존재하여 제공될 수 있다. 예를 들어, 본원에서는 카르비도파, 레보도파 및 알지닌을 포함하는 비경구용 액체 조성물; 및 엔타카폰 또는 톨카폰과 같은 COMT 저해제의, 하나 이상의 정제 또는 알약과 같은 경구용 조성물; 및 선택적으로 사용 지침서를 포함하는 키트가 제공된다.

[0055] 이하 본 발명을 하기의 실시예를 참조로 하여 보다 용이하게 이해될 것이고, 보다 일반적으로 기술되며, 하기 실시예는 본원에 따른 구현예를 예시적으로 기재하는 것이지만 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

## [0056] 실시예

### [0057] 실시예 1. 피하 투여용 용액/제형의 제조

[0058] A. 2% 카르비도파 용액/제형은 미리 가열된 0.1% Na-바이설파이트 용액을 카르비도파 [ASSIA Ltd.]에 첨가하여 제조하였다. 알지닌 (Merck)을 추가하여 최종 물비가 1:1.2 CD (카르비도파):Arg(알지닌)의 용액을 수득하였다. 상기 혼합물은 60°C에서 완전히 녹을 때까지 저어주었다. 가열을 중단하고 실온에서 온도가 내려가도록 두었다; pH 8.5 용액을 멸균된 0.22 µM PVDF로 여과하였다.

[0059] B. 10% 톨카폰 용액/제형은 다음과 같이 제조하였다: 10% 톨카폰을 포함하는 용액에 톨카폰 (Synfine Research)에 상응하는 양의 물을 추가하고, 알지닌을 저어주면서 서서히 첨가하여 최종 물비가 1:1이 되도록 하여 제조하였다. 상기 혼합물은 완전히 녹을 때까지 저어주었다. 식힌 다음에 용액의 pH는 7.8 이었다.

[0060] C. 10% 엔타카폰을 포함하는 용액은 상술한 바와 같이 상응하는 양의 물을 엔타카폰 (Suven Life Sciences)에 30-35°C에서 저어주면서 첨가하고, 알지닌을 서서히 첨가하여 최종 물비가 1:1이 되도록 제조하였다. 상기 혼합물은 완전히 용해될 때까지 저어주었다. 이어 식힌 후 용액의 pH는 6.9 였다. 덜 농축된 6% 용액의 pH는 7.8 이었다. 제조 후, 상기 엔타카폰 용액은 2 중량%, 3 중량% 또는 4 중량% 제형으로 희석될 수 있다.

[0061] 엔타카폰(>1% 농도)은 기타 아미노산 예컨대 히스티딘 및 글루타민과 용해되지 않았으며, 다양한 pH의 완충액에서도 용해되지 않았다.

[0062] D. A 7% 레보도파/2% 카르비도파 용액은 미리 가열된 0.1% Na-바이설파이트 용액을 알지닌에 추가하여 제조하였다. 레보도파는 최종 물비 1:2 LD:Arg가 되도록 추가되었다. 상기 혼합물은 완전히 용해될 때까지 75-80°C에서 저어주었다. 60°C로 냉각 후에 카르비도파 및 알지닌을 최종 물비 1:1.2 CD(카르비도파):Arg(알지닌)이 되도록 추가하였다. 상기 혼합물은 완전히 용해될 때까지 60°C에서 저어주었다. 냉각 후, 약 12.5 % 알지닌을 상기 용액에 더 추가하였다. 용액의 pH는 약 9.2 였다.

[0063] E. 7 중량% 레보도파 용액은, 미리 가열된 0.1% Na-바이설파이트 용액에 알지닌을 추가하여 제조하였다. 레보도파는 최종 물비 1:2 LD:Arg이 되도록 추가하였다. 상기 혼합물은 완전히 용해될 때까지 75-80°C에서 저어주었다. 냉각 후, 용액의 pH는 약 9.4 였다.

[0064] F. 2% 또는 4% 엔타카폰 또는 톨카폰 용액은 1 당량의 메글루민을 포함하는 용액에 엔타카폰 또는 톨카폰을 pH 8.23에서 용해하여 제조하였다(엔타카폰/톨카폰:메글루민의 물비 1:1).

### [0065] 실시예 2. 제형 제조 방법

[0066] 레보도파 (LD) 및 카르비도파 (CD) 제형은 하기와 같이 제조될 수 있다. 그러나 표 A에 기재된 바와 같이, 제

조 방법은 그 결과로 얻은 조성물의 물리적 및 화학적 안정성에 지대한 영향을 미친다.

[0067] **방법 1 (L-Arg 용액).** L-Arg 및 Na-Bis (Na-비스설페이트)를 물에 용해하였다. 상기 용액을 LD 및 CD 분말에 추가하였다. 혼합물을 완전히 용해될 때까지 75℃에서 가열하면서 13분 동안 저어 주었다. LD/CD 용액은 실온에서 10분 동안 두어 냉각하였다.

[0068] **방법 2 (모든 분말을 함께).** 모든 분말 (LD, CD 및 L-Arg)의 무게를 재고 Na-Bis를 포함하는 물을 추가하였다. 현탁액을 완전히 용해될 때까지 75℃에서 가열하면서 13분 동안 저어 주었다. LD/CD 용액은 실온에서 10분 동안 두어 냉각하였다.

[0069] **방법 3 (2와 동일하나 Na-Bis 미리 가열 없음).** 모든 분말 (LD, CD 및 L-Arg)의 무게를 함께 측정하고 물을 추가하였다. 현탁액을 완전히 용해될 때까지 75℃에서 가열하면서 13분 동안 저어 주었다. LD/CD 용액은 실온에서 10분 동안 두어 냉각하였다.

[0070] **방법 4 (단계별 제조).** LD와 상응하는 양의 L-Arg 무게를 측정하였다; 물 및 Na-Bis 용액을 추가하였다. 상기 현탁액을 완전히 용해 될때까지 75℃에서 7분 동안 가열하고, 이어 실온에서 7분 동안 두었다. CD 및 상응하는 양의 L-Arg 의 무게를 측정하고, 60℃에서 완전히 용해될 때까지 LD/Arg 용액에 추가하였다. 최종적으로 추가의 L-Arg를 첨가하였다.

[0071] **방법 5 (4와 동일하나 Na-Bis 미리가열 없음).** LD 및 상응하는 양의 L-Arg의 무게를 측정하고; 물을 추가하였다. 상기 현탁액을 완전히 용해될 때까지 75℃에서 7분 동안 가열하고, 이어 실온에서 7분 동안 두었다. CD 및 상응하는 양의 L-Arg 의 무게를 측정하고, 60℃에서 완전히 용해될 때까지 LD/Arg 용액에 추가하였다. 최종적으로 추가의 L-Arg를 첨가하였다.

[0072] 냉각 후, 상기 방법의 모든 제형은 3개의 바이알로 나누었고, 각 바이알에 물, Na-Bis 용액 또는 Na-Bis-Arg 용액을 추가하였다. 물리적 및 화학적 안정성은 평가하였으며 표 A1 및 A2에 기재되어 있다.

[0073] **표 A1 물리적 안정성**

방법		1 차 테스트			2 차 테스트	
		24 시간	48 시간	72 시간	24 시간	48 시간
1	물	+++	NR	NR	++	NR
	Na-Bis 용액	+++			++	
	L-Arg 으로 적정화된 Na-Bis 용액	+++			++	
2	물	+	++	NR	-	+/-
	Na-Bis 용액	-	+		-	+/-
	L-Arg 으로 적정화된 Na-Bis 용액	-	+/-		-	+/-
3	물	-	-	+	-	바닥에 매우 소량의 입자
	Na-Bis 용액	-	-	+ (13,15 보다 많음)	-	
	L-Arg 으로 적정화된 Na-Bis 용액	-	-	+	-	
4	물	+	NR	NR	+	NR
	Na-Bis 용액	+			+	
	L-Arg 으로 적정화된 Na-Bis 용액	+/-			+	
5	물	++	NR	NR	+	NR
	Na-Bis 용액	++			+	
	L-Arg 으로 적정화된 Na-Bis 용액	++			+	

[0074]

[0075] -: 침전 없음. +: 침전 있음

[0076] 제조의 마지막에서 그리고 실온에서 5일 후에 HPLC 분석을 위해 제형에서 시료를 채취하였다. 실온에서 5일 후에 회수율을 계산하고 T=0과 비교하였다.

[0077] 결과는 표 A1 및 A2에 기재되어 있으며, 이에 나타나 있듯이 본 제형 제조 방법은 제형의 물리적 및 화학적 안정성에 상당한 영향을 미친다는 것을 나타낸다. 방법 3의 제형이 보다 유의적인 안정성을 나타냈다.

[0078] **표 A2 화학적 안정성**

방법		1 차 테스트		2 차 테스트	
		LD 5 일 후 회수율(%)	CD 5 일 후 회수율(%)	LD 5 일 후 회수율(%)	CD 5 일 후 회수율(%)
1	물	90.6	98.0	89.5	100.4
	Na-Bis 용액	90.6	98.6	87.0	101.3
	L-Arg 으로 적정화된 Na-Bis 용액	90.8	98.0	88.9	99.9
2	물	98.4	98.2	99.1	100.1
	Na-Bis 용액	98.2	98.1	99.4	100.5
	L-Arg 으로 적정화된 Na-Bis 용액	99.0	98.5	98.9	99.5
3	물	99.7	97.5	95.5 <sup>[a]</sup>	96.5
	Na-Bis 용액	99.2	97.7	97.7 <sup>[b]</sup>	99.1
	L-Arg 으로 적정화된 Na-Bis 용액	99.5	98.1	94.9 <sup>[b]</sup>	96.2
4	물	97.7	97.5	96.3	99.3
	Na-Bis 용액	96.0	95.8	94.9	97.6
	L-Arg 으로 적정화된 Na-Bis 용액	97.7	97.9	96.3	100.0
5	물	97.9	96.3	98.1	100.9
	Na-Bis 용액	98.2	98.0	98.2	102.2
	L-Arg 으로 적정화된 Na-Bis 용액	97.4	96.7	98.3	100.6

[0079]

[0080] <sup>[a]</sup> 회수율은 1차 테스트와 비교하여 2차 테스트보다 낮았다. 이는 시료채취 과정에서의 기술적인 문제로 인한 것이다. <sup>[b]</sup> 회수율은 1차 테스트와 비교하여 2차 테스트보다 낮았다. 이는 시료채취 과정에서의 기술적인 문제로 인한 것이다.

[0081] **실시예 3. 레보도파 및 레보도파/카르비도파 조성물의 장기간 안정성에 미치는 알지닌의 영향.**

[0082] 레보도파, 카르비도파 및 알지닌의 액상 제형은 실시예 2에 기재된 방법에 따라 제조되었고, 그리고 상이한 농도의 알지닌 및/또는 아미노 슈가 (e.g., 메글루민), 및/또는 슈가 (e.g. 텍스트로스), 및/또는 염기 (NaOH), 또는 다른 염기성 아미노산 (e.g., 라이신, 히스티딘)을 갖는 비교 제형을 제조하였다. 결과는 표 B에 기재되어 있다.



[0083] 표 B

LD/CD 농도 (%)	아미노산 (AA)			기타			용해	RT 에서 물리적 안정성
	명칭	농도 (%)	몰비 (APt:Arg)	명칭	농도 (%)	몰비 (APt:CI)		
10/0	Lys	8.5	1:2.5	-	-	-	No	NA
5/0	Lys	9.25	1:2.5	-	-	-	No	NA
3.3/0	Lys	6.2	1:2.5	-	-	-	No	NA
3/0	Lys	5.6	1:2.5	-	-	-	부분적	NA
2.5/0	Lys	4.6	1:2.5	-	-	-	Yes	2 일
5/0	His	9.8	1:2.5	-	-	-	No	NA
2.5/0	His	4.9	1:2.5	-	-	-	No	NA
1.25/0	His	2.5	1:2.5	-	-	-	Yes	14 일
9/0	Arg	8.2	1:1	-	-	-	No	NA
4.7/0	Arg	4.0	1:1	-	-	-	No	NA
9.5/0	Arg	15.9	1:1.9	-	-	-	Yes	2 일
4.8/1.4	Arg	11.0	1:2.0	-	-	-	Yes	≥2 개월
4.8/1.4	Arg	12.1	1:2.2	-	-	-	Yes	≥2 개월
4.8/1.4	Arg	12.7	1:2.4	-	-	-	Yes	≥2 개월
5.4/1.5	Arg	13.5	1:2.1	-	-	-	Yes	≥2 개월
5.4/1.5	Arg	14.8	1:2.3	-	-	-	Yes	≥2 개월
6/1.5	Arg	14.8	1:2.1	-	-	-	Yes	≥1 개월
6/1.5	Arg	16.0	1:2.3	-	-	-	Yes	≥2 개월
7/2	Arg	17.8	1:2.2	-	-	-	Yes	≥1 개월
7/1.5	Arg	14.1	1:1.8	Dex	5.0	-	Yes	변색
8/1.5	Arg	15.7	1:1.9	Dex	5.0	-	Yes	변색
10/1.5	Arg	19.2	1:1.9	Dex	5.0	-	Yes	변색
6/1.5	Arg	9.3	1:1.5	NaOH	4.6	1:0.5	Yes	≥3 개월
5/0	-	-	-	Meg	5.0	1:1	No	NA
5/0	-	-	-	Meg	5.9	1:1.2	No	NA
5/0	-	-	-	Meg	10.8	1:2.2	Yes	NA
8/1.5	Arg	15.7	1:1.9	Meg	3.2	1:0.4	Yes	≥4.5 개월
8/1.5	Arg	12.2	1:1.5	Meg	7.9	1:1	Yes	≥4.5 개월
10/1.5	Arg	19.2	1:1.9	Meg	4.0	1:0.4	Yes	≥4.5 개월
10/1.5	Arg	14.6	1:1.5	Meg	9.9	1:1	Yes	≥4.5 개월
7/1.5	Arg	14.1	1:1.9	Meg	2.8	1:0.4	Yes	≥4.5 개월
7/1.5	Arg	10.7	1:1.5	Meg	6.9	1:1	Yes	≥4.5 개월

[0084]

[0085] Lys-라이신; His- 히스티딘; Arg- 알지닌; Dex- 텍스트로스; Meg-메글루민; NA (not available): 없음

[0086] 표 B는 알지닌이 고농도의 레보도파 및 카르비도파 (>2.5%)와 <1:2.5 몰비에서 안정적 용액을 형성한다는 것을 나타내고, 반면에, 다른 염기성 아미노산 LD는 이러한 조건에서는 전혀 녹지 않는다는 것을 나타낸다. LD/CD 대 알지닌 몰비 1:<2에서, 상기 용액은 메글루민 또는 기타 카운터이온을 사용하지 않으면 장기간 안정하지 않는 것으로 나타났으며, 메글루민은 알지닌의 LD/CD에 대한 몰비를 감소시키는데 사용될 수 있다.

[0087] 모든 분말 (LD, CD 및 L-Arg)의 무게를 측정하고 73±3℃로 미리 가열된 물을 추가하여 액상 제형을 제조하였다. 현탁액은 73±3 ℃ 수조에 넣고 완전히 용해될 때까지 10 분동안 저어 주었다. LD/CD 용액은 실온에서 10분간 두어 냉각하였다. 이어 아스코르브산을 추가하였다. 용액을 유리 바이알에 나누어 담고 지정된 시간동안 +25℃ 및 -20℃에 보관하였다. 분석 전에, 냉각된 바이알을 실온에 두어 완전히 해동하였다. 제형을 이어 혼합하고 안정성 분석을 수행하였다.

[0088] 표 C1-C6는 +25℃ 및 -20℃에서 장기간 물리적 및 화학적 안전성에 미치는 L-Arg의 영향을 나타낸다. 특히, 이들 표는 알지닌의 LD/CD 대한 몰비와 안정성간에 상관관계가 있음을 나타낸다. 여기에서 일반적으로 더 많은 양의 알지닌을 포함할수록, 장기간 안정한 것으로 나타났다: LD/CD:알지닌 용액 (1:≥2.1의 몰비)은 실온 및 -20 ±5℃에서 적어도 1달간 안정하다. 상기 용액은 매우 높은 농도(총 농도 > 45%)에서도 안정하다.

[0089] 표 C1

제형	L-Arg 농도 (%)	RT 에서 물리적 안정성	RT 에서 물리적 안정성 (% from T=0)			
			5 일		2 개월	
			LD	CD	LD	CD
6/1.5% LD/CD (1% Na-Asc)	13.5	6 일	100.0	97.5		
	14.2	적어도 7 일	100.8	96.7		
	14.8		99.6	96.6		
	16.0		99.5	96.6		
4.8/1.4% LD/CD (1% Na-Asc)	11.0	적어도 2 개월	99.4	97.3	100.1	93.7
	11.6		98.9	97.4	100.6	96.2
	12.1		99.1	97.0	100.3	94.3
	12.7		99.4	97.2	99.0	92.4

[0090]

[0091] 표 C2

제형	L-Arg 농도 (%)	물리적 안정성	-20±5°C 에서 2 주째 안정성 (% from T=0)			
			해동 직후		RT 에서 24 시간	
			LD	CD	LD	CD
6/1.5% LD/CD (1% Na-Asc) at -20°C	13.5	해동 후 적어도 24 시간	99.7	98.4	100.0	99.1
	14.2		99.8	98.1	101.0	99.4
	14.8		100.0	98.9	99.9	98.9
	16.0		99.9	98.8	100.3	99.3

[0092]

[0093] 표 C3

제형	L-Arg	물리적 안정성 (at RT)	
	농도 (%)	1% Na-Asc	1% Asc
6/1.5% LD/CD	14.8	적어도 3 주	적어도 3 일
	15.8		
	16.8		
5.4/1.5% LD/CD	12.3	적어도 3 일	
	13.5		
	14.8		

[0094]

[0095] 표 C4

제형	L-Arg 농도 (%)	물리적 안정성 (RT 에서 2 개월 후)	RT 에서 안정성 (% from T=0)					
			1 주		2 주		1 개월	
			LD	CD	LD	CD	LD	CD
5.4/1.5% LD/CD (1% Asc)	13.5	+	101.4	100.4	101.7	98.4	98.8	103.1
	14.8	+	101.4	101.4	102.0	100.1	99.0	104.2
6/1.5% LD/CD (1% Asc)	14.8	+	101.8	101.5	101.6	99.6	99.0	104.2
	16.0	-	101.1	100.4	102.8	100.6	99.4	104.2
7/2% LD/CD (1% Asc)	17.8	+	101.7	101.0	102.7	99.7	98.7	103.1
7/2% LD/CD (1% Na-Asc)		-	100.6	NA	101.9	99.2	98.4	103.6

[0096]

[0097] 표 C5

제형	L-Arg 농도 (%)	물리적 안정성 (해동 후 11 일)	해동 직후 -20±5°C 에서 안정성 (% from T=0) 2 주		해동 직후 -20±5°C 에서 안정성 (% from T=0) 5 주	
			LD	CD	LD	CD
5.4/1.5% LD/CD (1% Asc)	13.5	+	102.3	99.5	99.4	104.3
	14.8	-	102.7	101.3	99.6	104.6
6/1.5% LD/CD (1% Asc)	14.8	-	102.6	101.1	99.1	104.2
	16.0	-	103.2	100.9	99.2	104.3
7/2% LD/CD (1% Asc)	17.8	+	102.8	101.0	99.2	104.3
7/2% LD/CD (1% Na-Asc)		-	102.9	101.0	99.4	104.4

[0098]

[0099] 표 C6

LD/CD 농도	L-Arg 농도 (%)	25°C 에서 물리적 안정성
12/3%	24.4	5 일째 상당한 침전
	29.6	5 일째 약간의 침전
	32.1	7 일째 침전 없음

[0100]

[0101] 6/1.5% 및 5.4/1.5% LD/CD 및 다양한 농도의 L-Arg 을 포함하는 제형을 100% 아세트산 또는 85% 락트산으로 적정하여 pH 및 L-Arg 농도가 용액의 물리적 안전성에 미치는 영향을 연구하였다 (표 D).

[0102] 표 D

	L-알지닌 (%)	Asc/ Na-Asc	전 pH	락트산 (%)	락트산 후 pH	pH 드롭	4 시간	24 시간
6/1.5% LD/CD	14.8	Na-Asc	9.53	1.1	9.25	-0.28	OK	+
			9.53	1.7	9.16	-0.37	+	+
			9.53	2.3	9.02	-0.51	++	+
	14.8	Asc	9.41	0.85	9.24	-0.17	OK	+
			9.42	1.3	9.14	-0.28	+	+
			9.41	1.7	9.06	-0.35	+	+
	15.8	Na-Asc	9.52	1.1	9.33	-0.19	OK	OK
			9.50	1.7	9.21	-0.32	OK	+
			9.53	2.3	9.08	-0.45	+	+
	15.8	Asc	9.44	0.85	9.27	-0.17	OK	OK
			9.45	1.3	9.19	-0.26	OK	+
			9.45	1.7	9.11	-0.34	+	+
	16.8	Na-Asc	9.56	1.1	9.36	-0.20	OK	OK
			9.56	1.7	9.23	-0.33	OK	OK
			9.56	2.3	9.09	-0.47	OK	+
	16.8	Asc	9.46	0.85	9.30	-0.16	OK	OK
			9.46	1.3	9.20	-0.26	OK	OK
			9.47	1.7	9.11	-0.36	OK	+

	L-알지닌 (%)	Asc/ Na-Asc	전 pH	락트산 (%)	아세트산 (%)	후 pH	pH 드롭	2 일	3 일	10 일
5.4/1.5% LD/CD	12.3	Na-Asc	9.41	0.36	-	9.35	-0.06	OK	+	+
			9.43	1.0	-	9.18	-0.25	++	+	+
			9.43	-	0.35	9.29	-0.14	OK	+	+
	12.3	Asc	9.28	0.36	-	9.20	-0.08	++	+	+
			9.29	1.0	-	9.05	-0.24	++	++	++
			9.29	-	0.35	9.14	-0.15	++	++	++
	13.5	Na-Asc	9.50	0.36	-	9.38	-0.12	OK	OK	OK
			9.48	1.0	-	9.25	-0.23	+	+	+
			9.49	-	0.35	9.35	-0.14	OK	OK	OK
	13.5	Asc	9.32	0.36	-	9.25	-0.07	+	+	+
			9.33	1.0	-	9.11	-0.22	++	++	++
			9.34	-	0.35	9.20	-0.14	+	+	+
	14.8	Na-Asc	9.51	0.36	-	9.43	-0.08	OK	OK	OK
			9.51	1.0	-	9.28	-0.23	OK	OK	OK
			9.51	-	0.35	9.38	-0.13	OK	OK	OK
	14.8	Asc	9.36	0.36	-	9.29	-0.07	OK	OK	OK
			9.37	1.0	-	9.13	-0.24	+/-	+	+
			9.36	-	0.35	9.23	-0.13	OK	OK	OK

[0103]

[0104] \* OK- 침전 없음; +/-: 매우 적은 침전; +: 약간의 침전; ++: 상당한 침전

[0105] 표 D는 아스코르브산이 Na-아스코베이트와 비교하여 pH를 0.1-0.15 단위 정도 낮춘다는 것을 나타내고, 그리고 다른 유기산은 제형의 pH를 낮출 수 있다는 것을 나타낸다. 그러나 물리적 안정성 테스트 결과는 제형이 일반적으로 pH < 9.15 ± 0.5에서 안정하지 않다는 것을 나타낸다. Na-아스코베이트의 제형은 소정의 알지닌 농도에서 아스코르브산을 사용한 제형과 비교하여 보다 안정한 것으로 나타났다. 따라서, 과량의 산은 적절한 양의 L-Arg의 부재하에서 침전을 야기할 수 있음을 나타내는 것이다.

[0106] 표 E는 표 D의 안정성 테스트에 사용된 6/1.5/14.8% LD/CD/Arg 제형의 제조 3주 후에 물리적 및 화학적 안정성을 나타낸다.

[0107] 표 E

제형	Asc/Na-Asc (1%)	물리적 안정성 (at RT)	안정성 (% of T <sub>0</sub> )	
			LD	CD
6/1.5% LD/CD, 14.8% L-Arg	Asc	≥ 3 주	103.1	98.9
	Na-Asc		101.1	97.4

[0108]

[0109] 실시예 4: 인비트로 및 엑스 비보에서 카르비도파를 갖는 레보도파 제형의 안정성

[0110] 레보도파 제형에 미치는 카르비도파의 영향을 조사하였다. 레보도파 (LD) 제형은 0, 0.5, 1, 1.5 및 2 중량%의

카르비도파 (CD) 및 일정한 양의 알지닌으로 제조하였다. 물리적 및 화학적 안정성을 평가하였으며 표 F에 결과가 있다.

**표 F**

제형		N <sub>2</sub> +/-	물리적 안정성	안정성 (% from T=0)			
				3 일		15 일	
				LD	CD	LD	CD
7% LD	w/o CD	+	안정	99.2	NA	103.4	NA
		-	안정	98.1	NA	-	NA
	0.5% CD	+	안정	98.6	94.7	104.1	108.1
		-	안정	98.7	95.6	-	-
	1% CD	+	안정	98.9	95.2	102.5	104.4
		-	약간 침전	97.9	94.0	-	-
	1.5% CD	+	7 일	98.1	94.2	103.7	104.8
		-		99.6	96.0	-	-
	2% CD	+	4 일	98.9	94.5	102.9	103.3
		-		98.3	94.8	-	-

도 1A에 기재된 바와 같이, 카르비도파는 양에 의존적으로 공기의 존재 중에서 진한 노란색으로 변하는 것을 막았다. 공기가 없는 경우 (위 층에 N<sub>2</sub>)에는 0.5% 의 CD만으로 변색이 되는 것을 충분히 막았다. 이러한 결과는 CD가 인비트로에서 LD의 산화를 억제한다는 것을 나타낸다. 표 F의 실험결과는 카르비도파는 레보도파의 화학적 안정성에 유의적 효과를 갖지않음을 나타낸다. 또한 알지닌 및 총 활성 성분 사이의 물비가 침전 예방에 중요하다는 것을 나타낸다. 즉, 제형의 물리적 안정성은 알지닌의 상대적 농도에 의존한다.

추가 실험에서, 0, 0.5, 1 및 2% CD 및 상응하는 농도의 알지닌으로 LD 제형을 제조하였다. 물리적 및 화학적 안정성을 평가하였으며 결과는 표 G에 기재되어 있다.

**표 G**

제형	L-Arg (%)	RT 에서 화학적 안정성 (% of t <sub>0</sub> )				LD 해동 후 RT 에서 물리적 안정성
		3 일		해동 후 1개월		
		LD	CD	LD	CD	
6% LD / 0% CD	13.5	102.3	-	6%LD / 0%CD	13.5	102.3
6% LD / 0.5% CD	14.2	103.3	100.4	6%LD / 0.5%CD	14.2	103.3
6% LD / 1% CD	14.8	103.5	101.3	6%LD / 1%CD	14.8	103.5
6% LD / 2% CD	16.5	103.3	101.6	6%LD / 2%CD	16.5	103.3

적절한 농도의 L-알지닌의 존재 중에서, 모든 제형은 표 G에 기재된 바와 같이 해동 후에 엑스 비보에서 적어도 한달 동안 실온에서 안정하였다.

레보도파 제형에 미치는 카르비도파의 효과는 도 1 에 기재되어 있다. 2% CD 의 존재 또는 부재의 7% LD/알지닌 용액을 37℃에서 0.08 ml/h ×18h 속도로 5×5cm 후레쉬한 전층(full-thickness)의 돼지 피부에 연속적으로 투여하였다. 도 1의 오른쪽은 검은 부산물의 부재를 나타내고, 이는 CD가 엑스 비보에서 LD의 산화를 억제하고 또한 o-퀴논 및 멜라닌의 생성을 억제할 수 있음을 나타낸다.

#### 실시예 5. 레보도파를 갖는 카르비도파 제형의 안정성

카르비도파의 안정성에 미치는 레보도파의 효과를 조사하였다. 결과는 표 H에 기재되어 있다.

표 H는 CD가 LD 의 존재 중에서 산화 및 분해에 덜 민감하고 더 안정하다는 것을 나타낸다: 유지 시간(retention time) 4.82, 5.65, 12.7, 13.53 및 14.55에서 불순물 면적(area of impurities)은 LD의 부재하에서



산소 조건에서 상당히 증가하였다. R.T. 4.82 및 13.53에서 불순물 면적은 산소가 없는 조건에서도 증가하였다. 이는 LD가 CD가 분해되는 것을 막을 수 있다는 것을 나타낸다.

# 표 H

제형	T=0			25°C 에서 T=4 일		
	LD (mg/g)	CD (mg/g)		LD (mg/g)	CD (mg/g)	CD (% of t0) 회수율
6% LD / 2% CD	60.3	19.4	Air	63.2	18.9	97.4
			N <sub>2</sub>	62.9	19.0	97.9
2% CD	N/A	19.5	Air	N/A	15.9	81.5
			N <sub>2</sub>	N/A	19.0	97.4

T=0	보유 시간 (area of impurity)											
제형	3.38	3.54	4.2	4.85	5.2	5.52	5.77	12.10	13.35	13.60	14.60	
6% LD / 2% CD	NA	NA	1.08	3.15	1.67	0.34	0.86	NA	1.48	0.95	1.63	
2% CD	1.30	0.25	NA	1.79	NA	NA	0.95	0.35	NA	1.45	3.83	
CD vs. CD/LD				0.6			1.1			1.5	2.3	

25°C 에서 T=4 일		보유 시간 (area of impurity)										
		3.15	3.32	4.12	4.82	5.65	11.92	12.10	12.27	12.70	13.53	14.55
6% LD / 2% CD	Air	12.23	1.00	2.10	3.57	1.94	0.79	0.69	0.89	1.34	1.34	16.82
	N <sub>2</sub>	8.09	0.82	1.48	3.63	1.61	0.44	0.53	0.56	0.56	1.08	11.82
2% CD	Air	NA	1.59	NA	9.49	1.18	NA	NA	NA	7.54	24.04	70.22
	N <sub>2</sub>	NA	1.65	NA	6.63	1.07	0.23	NA	NA	0.50	3.62	25.45
CD vs. CD/LD	Air		1.6		2.7	0.6				5.6	17.9	4.2
	N <sub>2</sub>		2.0		1.8	0.7	0.5			0.9	3.4	2.2

## 실시예 6. 카르비도파를 갖는 레보도파 제형의 독성 및 약물동태학적 (pharmacokinetics) 분석

레보도파에 미치는 카르비도파의 영향, 국소 독성을 돼지에서 분석하였다: 상응하는 양의 알지닌 (각 13.5, 14.2 또는 14.8%)과 6% LD 및 0, 0.5 또는 1% CD 을 포함하는 용액을 돼지에게 0.16 ml/h ×24h 속도로 SC 연속투여 하였다. 각 제형은 두 마리의 돼지에게 투여하였다. 피부 시료를 이후 8±1 일째 수득하였다. 도 2에 기재된 바와 같이 1% 카르비도파가 인비보에서 레보도파 의존성 독성의 심각성 및 정도를 감소시켰다.

레보도파 및 카르비도파의 약물동태학에 미치는 카르비도파의 영향을 조사하였다. 상응하는 양의 알지닌 (각 13.5, 14.2, 14.8 또는 16.5%)과 6% LD 및 0, 0.5 또는 2% CD 을 포함하는 용액을 돼지에게 0.16 ml/h ×24h 속도로 SC 연속투여 하였다. 도 3 기재된 바와 같이 CD는 LD의 약동학에 유의적 영향을 갖는 것으로 나타났다. 효과는 용량 의존적이었으며 ±0.3 및 ±1.2% CD 선형 관계를 나타냈다.

## 실시예 7. 피하 투여 후 레보도파 혈장 농도

본 실시예에서는 카르비도파, 레보도파 또는 엔타카폰 및 이들 조합을 경구 LD/CD와 함께 돼지에 피하 투여 한 후 LD (레보도파)의 혈장 농도를 측정하였다.

몸무게가 22kg인 Landrace × Large 흰색 암컷 돼지에게 표 I에 기재된 바와 같이 1일째 15:00에 경구 LD/CD 100/25 및, 상술한 바와 같이 알지닌과 제형화된, 상응하는 카르비도파, 레보도파 또는 엔타카폰 및 그 조합을 포함하는 테스트 제형을 더말 패치 (Omnipod®)를 이용하여 0.08 ml/h 속도로 연속적으로 피하투여 하였다.

표 I는 각 그룹의 치료 프로토콜을 나타낸다. 제형은 실시예 1 및 2에 기재된 바와 같이 제조되었다.

표 I

치료 군	없음	CD	CD+E	E	LD+CD	LD
<i>n</i>	3	3	3	2	2	1
SC 투여경로	SC 치료 없음	2% 카르비도파	2% 카르비도파 + 10% 엔타카폰	10% 엔타카폰	7% 레보도파 + 2% 카르비도파	7% 레보도파
경구 투여	100/25 레보도파/카르비도파					

소정의 시간에 제 3 경구 투여 후에 혈액 시료를 수집하여, 레보도파, 카르비도파 및 3-OMD의 혈장 농도를 HPLC-ECD로 분석하였다.

도 4는 엔타카폰 (200 mg/24h) ±CD (40mg/24h)의 SC 연속 투여와 경구 시메넛(경구 100/25 LD/CD) 투여 후의 중위(mean) 레보도파 혈장 농도를 나타내며, 두 개의 개별적 조성물 (도 4A); 또는 돼지에서 LD (140 mg/24h) ±CD (40mg/24h) (도 4B) 이다 (모든 피하 제형은 상술한 바와 같이 알지닌 포함).

상기 결과는 엔타카폰 (200 mg/24h) 및 CD (40mg/24h) 사이에 함께 연속적으로 피하 투여된 경우에, CD 및 엔타카폰 각각을 단독으로 연속적으로 SC 투여 한 후에 LD의 혈장 농도를 더하여 수득한 계산된 LD 혈장 PK 값과 비교하여, 레보도파 (ng/ml) 혈장 약물동태학적으로 상승적인 효과가 있음을 나타낸다 (도 1A 및 표 2, C vs. B+D). 이러한 결과는 또한 레보도파 (140 mg/24h) 및 CD (40mg/24h) 사이에 함께 연속적으로 피하 투여된 경우에 레보도파 (ng/ml)의 혈장 PK에 미치는 부가적 효과가 있음을 나타내며, 이는 CD 및 LD 각각을 단독으로 연속적으로 SC 투여 한 후에 LD의 혈장 농도를 더하여 수득한 계산된 LD 혈장 PK 값과 비교한 것이다 (도 1B 및 표 2, E vs. D+F). 더욱이, 이러한 결과는 LD 및 CD의 연속적 SC 투여가 LD/CD의 경구 투여가 없이도 일정하고 연속적인 레보도파 혈장 농도를 유지하기에 충분할 수 있음을 나타낸다 (도 4B 점선 및 표 J 'E 마이너스 A'). 표 J 는 LD/CD 경구 투여 6½ 및 8시간 후의 혈장 레보도파 농도를 나타낸다.

표 J

SC 치료 시간(h)	None A	E B	E+CD C	CD D	LD+CD E	(LD+CD)-None calculated E-A	LD F	LD+CD calculated D+F	E+CD calculated B+D
6.5	51	179	1695	998	1226	1174	322	1320	1177
8	0	0	1474	868	1227	1227	413	1281	868

\* E- 엔타카폰; CD-카르비도파; LD- 레보도파; NA(not available): 없음

도 5는 레보도파-카르비도파 알지닌 조합 제형 및 레보도파/알지닌 제형을 투여한 부위의 조직 생검 결과이다. 레보도파-카르비도파 알지닌 제형에서 눈에 보이는 조직 자극 및 손상은 나타나지 않았다. 레보도파-알지닌 제형이 투여된 부위는 조직이 검게된 것으로 보였다. 이러한 이론으로 제한하는 것은 아니지만, 이는 레보도파(알지닌) 제형과 함께 카르비도파 및 알지닌이 레보도파의 국소조직 손상을 레보도파가 자극적인 부산물로 산화되는 것을 방지하여 보호하는 것으로 생각될 수 있으며, 카르비도파가 강력한 항산화제임을 나타낸다.

#### 실시예 8. 추가의 예시적 카르비도파 및 레보도파/카르비도파 제형

표 K 및 L에 추가의 제한없는 예시적 카르비도파 및 레보도파/카르비도파 제형이 제공되어 있다.



[0142] 표 K. 추가의 카르비도파 제형

특성		1	2	3
API 농도		2 & 4%	4%	0.6-20%
CD:알지닌 비		1:1.1-1.2	1:1.5	1: ≥1
부형제 농도	NMP	3.5%	0	0-15%
	Na-bisulfite	0.1%	0	0-0.2%
	아스코르브 산	0	0.75%	0-2% 또는 그 이상
	L 시스테인	0	0.1%	0-0.2% 또는 그 이상
	기타 항 산화제	-	-	0-2%
삼투압		650-750	300-400	SC 의 경우 200-1800; ID 는 한계 없음
pH		8.2-8.6	8.6-9.1	8-9.8
안정성	25°C	48-72 시간	≥21 일	2 주 - ≥2 년
	4°C	안정하지 않음	≥21 일	2 주 - ≥2 년
	-20°C	≥ 1 년	≥21 일	2 주 - ≥2 년
SC 인퓨전/24 시간		2 ml	2 ml	0.1-6 ml

[0143]

[0144] 표 L. 추가의 레보도파/카르비도파 제형

특성		4	5	6
API 농도	CD	0 또는 1 또는 2%	1-2%	0-4% 내지 8%
	LD	3-7%	5-7%	2.5-12% 내지 24%
비	LD 대 CD 비	6:1-6:3 또는 LD 단독	3.5-4:1	1:1-10:0.5
	CD:알지닌 비	1:1.2	1:9-14	1: ≥1
	LD:알지닌 비	1:1.8-2.2	1:2-3.5	1: ≥1.8
	API: 알지닌 비	[1:1.2 CD:Arg + 1:2 LD:Arg] +12.5% Arg	1:2.3-2.5	1: ≥1.8
부형제	NMP	0	0	0
	Na-bisulfite	0.075-0.15%	0	0-0.2%
	아스코르브 산	0	0.75	0-2% 또는 그 이상
	기타 항 산화제	-	-	0-2%
삼투압	9/1% LD/CD	1300-1500	-	SC 의 경우 200-1800; ID 는 한계 없음
	7/2 % LD/CD	950-1150	1200-1300	
	6/1.5 % LD/CD	800-850	940-980	
	5/1.25% LD/CD	NT	790-830	
pH		8.5-9.5	9.2-9.6	9.1-9.8
안정성	25°C	≥2 일	≥2 개월	≥2 일
	4°C	<2 일	≥2 일	≥2 일
	-20°C	≥2 일	≥2 개월	≥2 개월
SC 인퓨전/24 시간		2 ml	2-6 ml	0.1-10 ml/부위
십이지장내 투여/24 시간		--	--	4-24 ml
경막내투여		--	--	1-1000 µl/일

[0145]

[0146] 실시예 9. 카르비도파 및 레보도파 연속적 피하 투여 및 엔타카폰 경구 투여 후 레보도파, 카르비도파, 및 3-O-메틸도파 혈장 농도

[0147] 본 실시예에서는 인간 지원자에서 카르비도파 및 레보도파 연속적 피하 투여 및 엔타카폰 경구 투여 후 레보도파 (LD), 카르비도파(CD), 및 3-O-메틸도파(3-OMD) 혈장 농도를 측정하였다.

[0148] 단일 센터, 이중맹검, 무작위, 플라시보 대조군 연구는 18-40세의 6명의 건강한 코케시안 남자 지원자를 대상으로 실시되었다. LD (6%) /CD (1.5%)를 240 µl/h 속도로 투여하였으며, 이는 24시간 당 360 mg의 LD 및 90 mg의 CD 에 해당하는 양이다. 엔타카폰 (200 mg)은 LD/CD 인퓨전 개시 15시간에 시작하여 매 2시간 마다 경구 투여하였다. 혈장 LD, CD, 및 3-OMD 농도는 소정의 시간에 측정되었다.

[0149] 도 6에 기재된 바와 같이 엔타카폰 경구 투여로 인해 엔타카폰 투여 개시 후 9시간 내에 연속적 SC LD/CD 투여로 얻을 수 있는 LD 혈장 농도가 50% 증가하였음을 나타낸다. LD의 혈장 농도는 LD/CD 인퓨전 개시 후 24시간 그리고 엔타카폰 투여 개시 후 9시간째 연구를 종료했을 때까지 스테디 스테이트에 도달하지 않았다. 3-OMD의 혈장 농도는 유의적으로 감소하였다. 이러한 결과는 LD/CD 경구 투여에 전형적으로 수반되는 200 mg의 엔타카폰을 매일 6-8 회 투여하기 보다는, 400mg의 엔타카폰을 예를 들면 매일 2회 또는 3회 투여할 수 있음을 나타내는 것이다.

[0150] 동등물

[0151] 본원을 구체적 구현예를 통해 설명하였으나, 상기 실시예는 단지 예시적인 것으로 본원을 한정하는 것이 아니다. 본 명세서의 기재가 근거로 당업자라면 본 발명의 다양한 변형이 가능하다는 것이 명백할 것이다. 본원의 온전한 범위는 청구항, 이의 동등체와 명세서 및 변형물을 고려하여 정해진다.

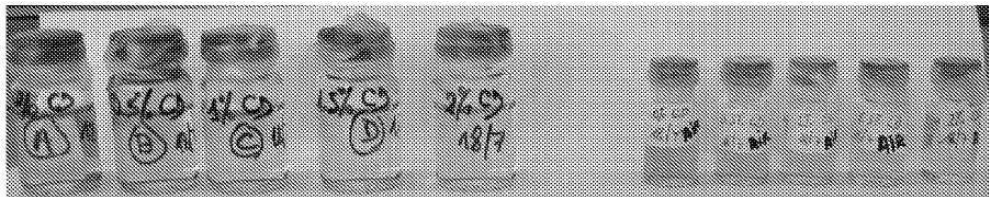
[0152] 달리 언급되지 않으면, 본원 명세서 및 청구항에 기재된 성분의 양, 반응 조건 등을 표시하는 모든 숫자는 "약"을 포함하는 것이다. 달리 언급되지 않으면 "약"은 예외 범위 예를 들면 제시된 특정 수치 5% 또는 10%까지의 범위를 포함하는 것이다.

[0153] 참조에 의한 포함

[0154] 본 명세서에 언급된 모든 특허, 공개된 특허 출원, 웹사이트 및 기타 참조문헌은 그 전문에 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

## 도면

### 도면1a

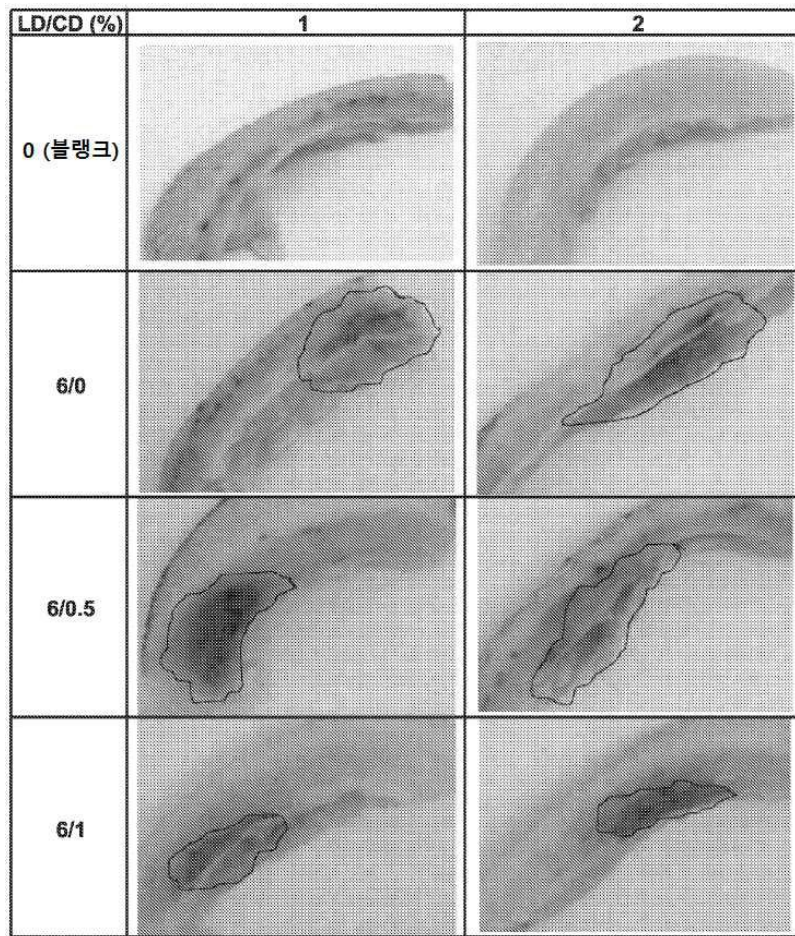


### 도면1b

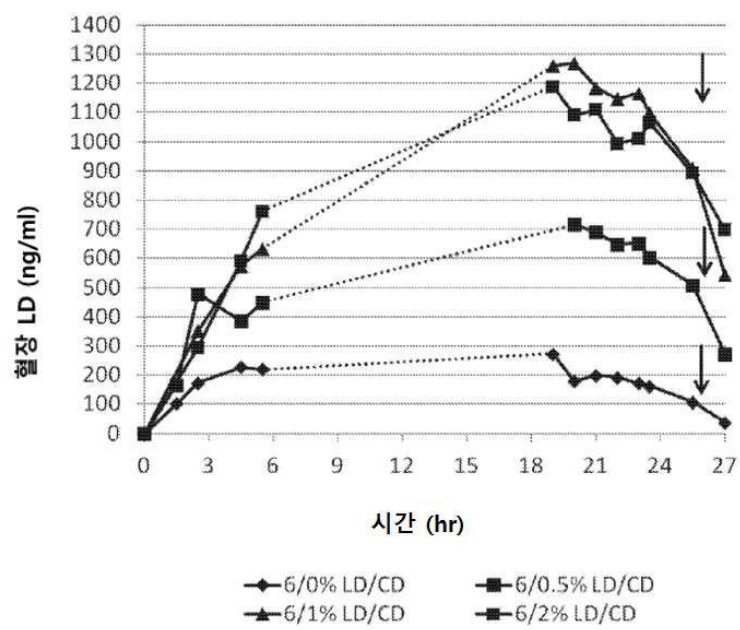
CD 처리없음	2% CD 처리



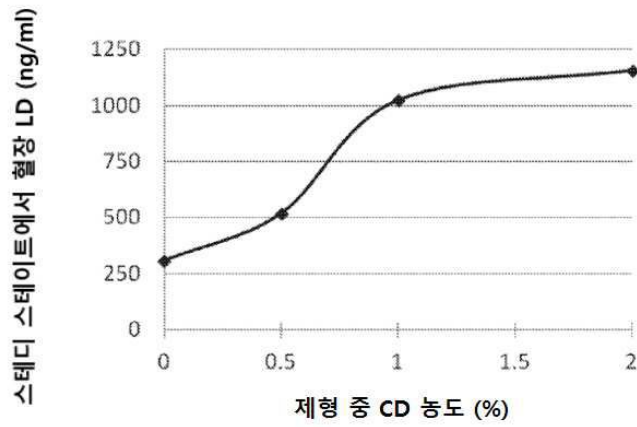
도면2



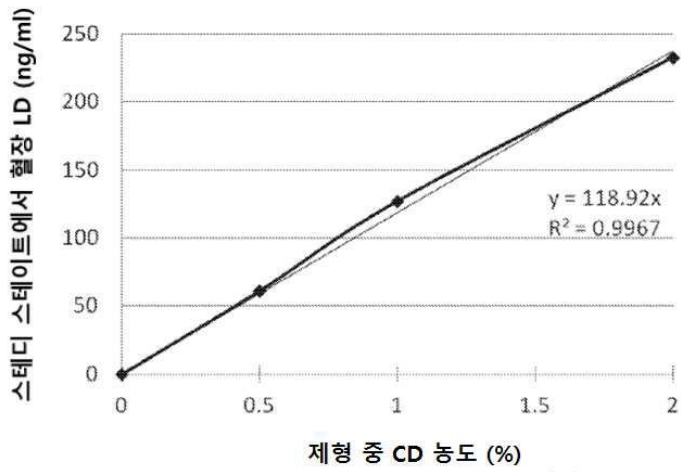
도면3a



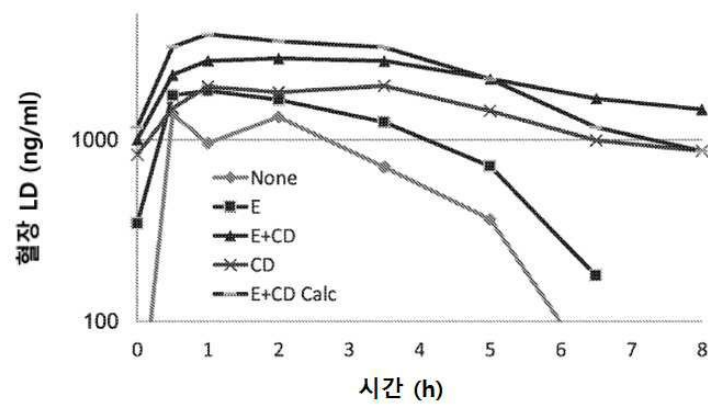
도면3b



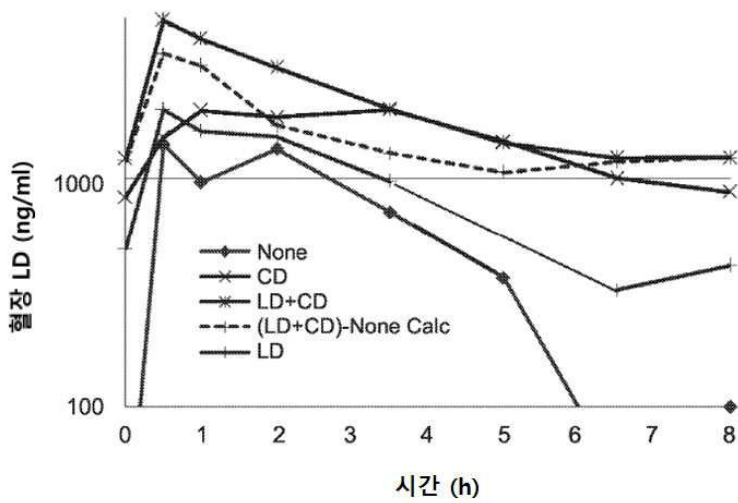
도면3c



도면4a



도면4b



도면5

투여	7%LD		2%CD		7%LD/2%CD	
동물 #	1	2	1	2	3	4
피부 생검						

도면6

