



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년04월22일
 (11) 등록번호 10-0894465
 (24) 등록일자 2009년04월15일

(51) Int. Cl.

A61K 31/198 (2006.01) A61K 31/4458 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01) A61K 31/135 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7009822

(22) 출원일자 2006년05월19일

심사청구일자 2006년05월19일

번역문제출일자 2006년05월19일

(65) 공개번호 10-2007-0085032

(43) 공개일자 2007년08월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/034121

국제출원일자 2004년10월14일

(87) 국제공개번호 WO 2005/042101

국제공개일자 2005년05월12일

(30) 우선권주장

60/512,973 2003년10월20일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

The Annals of Pharmacotherapy (2002)*

Clinical Neuropharmacology (2001)*

US 제2002/34546호*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

테바 파마슈티컬 인더스트리즈 리미티드
이스라엘 파타크-티크바 49131 페.오.박스 3190
바젠 스트리트 5

(72) 발명자

플래시너-바라크, 모쉬
이스라엘 49313 페타크 티퀴바, 헤페츠 모르데카
이 15

러너, 이., 이츠하크

이스라엘 49541 페타크 티크바, 울프슨 32

로젠퍼거, 베레드

이스라엘 96410 예루살렘, 3 미스 랜다우 스트리
트

(74) 대리인

강승옥, 김진희

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 이선화

(54) 레보도파의 지속적 효과를 위한 조성물 및 제형

(57) 요약

본 발명은 치료적 유효량의 레보도파 또는 이의 대사 전구체, 및 도파민 분해를 감소시키기에 충분한 양의 하나 이상의 도파민 수송 저해제를 포함하는, 파키슨병 치료용 조성물로서, 도파민 수송 저해제는 운동장애를 회피하기 위해 투여되는 것인 조성물에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

치료적 유효량의 레보도파 또는 이의 대사 전구체; 및 도파민 제거를 감소시키기 위한 메틸페니데이트를 포함하는 파킨슨병 치료용 약학조성물로서, 상기 대사 전구체는 레보도파의 알킬 에스테르이며, 메틸페니데이트는 서방성 제제로 조제되고, 또 이 서방성 제제는 메틸페니데이트를 레보도파 또는 이의 대사 전구체의 방출 시점으로부터 2 시간 내지 7 시간 후에 방출하는 것인 파킨슨병 치료용 약학조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 메틸페니데이트가 3 mg 내지 60 mg의 양으로 존재하는 것인 파킨슨병 치료용 약학조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 레보도파 또는 이의 대사 전구체가 50 mg 내지 300 mg의 양으로 존재하는 것인 파킨슨병 치료용 약학조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 하나 이상의 디카르복실라아제 효소 저해제를 더 포함하는 것인 파킨슨병 치료용 약학조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 디카르복실라아제 효소 저해제가 카르비도파, 벤제라지드, 또는 이의 조합물인 것인 파킨슨병 치료용 약학조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 디카르복실라아제 효소 저해제가 10 mg 내지 100 mg의 양으로 존재하는 것인 파킨슨병 치료용 약학조성물.

청구항 8

레보도파 또는 이의 대사 전구체의 즉시 방출형 또는 지속 방출형 전달 제제 및 도파민 제거를 감소시키기 위한 메틸페니데이트를 포함하는, 파킨슨병의 치료, 예방 또는 개선용 약학 조성물로서, 레보도파 대사 전구체는 레보도파의 알킬 에스테르이며, 메틸페니데이트는 서방성 제제로 조제되고, 또 이 서방성 제제는 메틸페니데이트를 레보도파 또는 이의 대사 전구체의 방출 시점으로부터 2 시간 내지 7 시간 후에 방출하는 것인 파킨슨병의 치료, 예방 또는 개선용 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 디카르복실라아제 효소 저해제를 즉시 방출형 제제 또는 지속 방출형 전달 제제로 더 포함하는 것인 파킨슨병의 치료, 예방 또는 개선용 약학 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 지속 방출형 제제가 1 시간 내지 4 시간 동안에 방출되는 것인 파킨슨병의 치료, 예방 또는 개선용 약학 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 제제를 이중층 정제 또는 집형성(sheathed) 정제로 성형하는 것인 파킨슨병의 치료, 예방 또는 개선용 약학 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

제8항에 있어서, 메틸페니데이트가 3 mg 내지 60 mg의 양으로 투여되는 것인 파킨슨병의 치료, 예방 또는 개선용 약학 조성물.

청구항 14

제8항에 있어서, 레보도파 또는 이의 대사 전구체가 50 mg 내지 300 mg의 양으로 투여되는 것인 파킨슨병의 치료, 예방 또는 개선용 약학 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

제9항에 있어서, 디카르복실라아제 효소 저해제가 카르비도파, 벤제라지드, 또는 이의 조합물인 것인 파킨슨병의 치료, 예방 또는 개선용 약학 조성물.

청구항 17

제9항에 있어서, 디카르복실라아제 효소 저해제가 10 mg 내지 100 mg의 양으로 투여되는 것인 파킨슨병의 치료, 예방 또는 개선용 약학 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

명세서

기술분야

관련 출원의 상호 참조

<1>

<2> 본 출원은 가출원 제60/512,973호(2003. 10. 20. 출원)의 우선권을 주장한 것으로 이는 전체로 참고문헌으로 포함된다.

발명의 분야

<4> 본 발명은 레보도파의 즉시 방출형 및 지속 방출형 전달 제제에 관한 것으로, 도파민 수송이 저해되어 뇌의 도파민 존재를 연장시킨다. 보다 상세하게, 본 발명은 레보도파를 즉시 또는 지속 방출하는 방식으로 방출하며, 도파민 수송 저해제를 사용하여 도파민의 효과를 연장시키는 레보도파 조성물 및 제형에 관한 것이다.

배경기술

<5> 파킨슨병은 뇌의 기저핵 영역에서의 도파민 농도 감소와 연관된 퇴행성 질병이다. 이러한 결핍은 흑색질에 있는 도파민성 뉴런의 산화 분해에 의해 초래되는 것으로 여겨진다. 바람직한 치료 과정은 도파민의 대사 전구체인, 도파민파는 달리 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 있는 레보도파를 투여하여, 뇌의 도파민 농도를 회복시키는 것이다. 레보도파를 도파민으로 대사 변형시키는 것은 방향족 L-아미노산 디카르복실라아제 효소에 의해 촉매화된다. 이 효소는 위액과 장 점막을 비롯한 신체 부위에서 발견된다. 레보도파 단독 치료시 이 효소에 의한 뇌외(extracerebral) 대사로 인해 과량의 약물 투여가 요구된다. 이 결과 높은 농도의 뇌외 도파민은 일부 환자에서는 구역질을 유발한다. 이러한 문제를 해결하기 위해, 레보도파는 통상 카르비도파와 같은 방향족 L-아미노 디카르복실라아제 효소의 저해제와 함께 투여된다.

<6> 레보도파는 중추신경계에서 도파민 농도를 일시적으로 증가시켜 파킨슨병의 증상을 경감시키지만, 이를 치료하지는 못한다. 레보도파로 이 질병을 연장 치료하는 동안, 신체는 전형적으로 뇌의 레보도파 농도에 대해 덜 민감성을 가지게 된다. 신체는 멀림, 근경직, 표정 결여, 및 걸음걸이 변화와 같은 이 질병의 징후를 억제시키기 위해 좀 더 높은 빈도의 투여를 요구하게 된다. 혈장 농도가 떨어지면서, 소위 "오프 상태(off state)"인 질병의 징후를 회복하는 데에는 다른 투약량으로의 즉각적인 투여가 요구된다. 불행하게도, 레보도파의 섭취와 이 질병의 증상을 "온 상태(on state)" 억제를 회복시키는 것 사이에는 시간이 걸리게 된다. 경직이나 무운동과 같은 오프 상태의 증상을 완화시키기 위해 레보도파를 공격적으로 투여하는 경우, 불수의(不隨意, involuntary) 운동을 무능력하게 할 수 있다(소위, 운동장애를 초래할 수 있다).

<7> 따라서, 환자에서 레보도파의 혈장 수치를 안정화시킬 수 있는 지속 방출형 경구 제형으로 레보도파를 투여하는 것이 바람직할 것이라는 점이 이해될 것이다. 레보도파/카르비도파는 서서히 부식되어 활성물질을 방출시키는 SINEMET® CR 조절 방출형 정제(DuPont Pharma)로 현재 판매중이다. [Physician's Desk Reference, 54th ed.]에 따르면, 정제는 중합체계 약물 전달 시스템을 사용한다. 이러한 정제로 질병 징후를 자연 억제하는 것은 위장관으로부터의 레보도파의 흡수 메카니즘에 의해 제한된다. 레보도파는 소장의 십이지장 영역에서 가장 활성이 있는 아미노산의 능동 수송 메카니즘에 의해 흡수된다. 따라서, 지속 방출은 위와 십이지장을 통한 제형의 통과 시간에 의해 제한되며, 이는 개인마다 상당히 다르며 영양 상태에 의존하는데, 전형적으로 약 3 내지 4 시간 정도만이 걸린다. 3-4 시간의 치료 시기가 경과한 후 방출되는 레보도파는 생체 이용가능성이 없다. SINEMET® CR 카르비도파-레보도파 조절 방출형 정제는 SINEMET® 카르비도파-레보도파 종래 방출형 정제의 생체 이용가능성의 약 75%를 가진다. Physicians Desk Reference, p. 979 (54th edition, Medical Economics Co., publisher, 2000).

<8> 따라서, 빈번한 투약 섭생에 의지하지 않고, 빈번한 투약으로 발생하는 혈장 레보도파 수치의 변동을 피하면서, 현재 가능한 기간보다 더 장기간에 걸쳐 환자의 혈류에 레보도파를 전달할 수 있는, 조절 방출형 레보도파 경구 제형이 요구된다. 또한, 레보도파의 생체 이용가능성을 개선시키고 투약 빈도를 낮추는 조절 방출형에 대한 개선이 요구된다.

<9> 개선된 조절 방출형 레보도파 전달 비히클과 관련될 수 있는 다른 문제점은 파킨슨病 환자가 수면을 취하는 동안 일어나는 혈장 레보도파 농도의 감소이다. 파킨슨病 환자는 통상 아침에 오프 상태로 깨어나며, 이들이 안정적으로 생활하기 전에 레보도파의 아침 투약량을 복용 받아야만 한다. 따라서, 레보도파를 저녁에 복용하고 이전의 투약 치료 효과하에서 아침에 질병의 징후 없이 깨어날 수 있다면 상당히 바람직할 것이다. 이러한 목적을 위해, 약물 전달 비히클이 시간에 걸쳐 레보도파의 방출을 자연시킬 뿐만 아니라, 환자가 깨기 전 이른 아침 시간까지 레보도파의 방출이 지연될 수 있으면, 환자는 복용된 약물의 치료 효과가 거의 최대에 도달하였을 때 깨게 될 것이다.

<10> 여러 종래의 자연 방출형 제형은 위장액에서 서서히 용해되는 코팅을 가진다. 활성물질의 방출은 위장액이 약물을 함유하는 제형의 코어와 접촉하여 코팅이 용해될 때까지 지연된다. 그러나, 레보도파의 위치 특이적 흡수로

인해, 코팅을 사용하는 것만으로는 레보도파의 방출을 자연시키는데 적합하지 않다. 방출의 개시 이전 기간 동안 위에서 보유되지 않는 자연 방출형 비히클은 십이지장을 통하여 될 것이며, 생체 이용가능성 시기를 놓치게 된다.

<11> [Hwang, Park 및 Park, "Gastric Retentive Drug-Delivery Systems," *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1998, 15, 243-284]에서 리뷰한 바와 같이, 약제의 크기, 형태, 밀도 및 표면 성질을 변화시켜 약제의 위 보유 시간을 조절하고자 하는 여러 시도들이 있어왔다.

<12> 레보도파는 위장관을 통해 진행하는 느린 방출형 제형을 장기화시켜줄 수 없다. 여러 시간동안 위에서 유지되는 제형이 이러한 문제점을 해결할 수 있으며, 개발된바 있으나(미국특허출원 제09/887,204호 참고), 아직까지 상업화되지 못했다. 현재, 레보도파의 짧은 반감기에도 충분한 약물이 뇌에 보유되도록 장기간 제공하기 위해서는 큰 피크의 레보도파 농도가 투여되어야 한다. 짧은 반감기로 인한 저점(底點, trough)까지의 큰 피크와 짧은 시간은 운동장애와 무운동 모두에 큰 변동을 초래한다.

<13> 뇌에서 일정한 도파민 수치를 달성하기 위한 다른 접근법은 뇌 생화학 분야에서의 연구이다. 뇌 혈액 장벽을 통한 레보도파의 전달에 의해 제공되거나 시냅스의 앞부분 뉴런에 의해 방출되는 뇌의 도파민은, 도파민 섭취 메카니즘을 통해 접합부에서 제거되어 정보 이송을 중지시킨다. 도파민 섭취의 부분적 차단은 뇌에서의 레보도파 프로파일을 변형시키지 않고도 뇌의 도파민 수치를 보다 일정하게 할 수 있다. 주의력결핍장애(ADD) 또는 주의력결핍과다행동장애(ADHD)를 겪는 어린이의 치료에 사용되는 비교적 안전한 약물인, 메틸페니데이트는 도파민 수송 저해제이다. 메틸페니데이트는 파킨슨병 환자에서 레보도파와 함께 사용되나, 환자에서 극심한 운동장애 및 기타 레보도파의 운동 효과를 초래하며, 이는 두 약물이 함께 투여되는 경우 더욱 그러하다. Camicioli, et al., "Methylphenidate Increases the Motor Effects of L-Dopa in Parkinson's Disease: a Pilot Study," *Clin. Neuropharmacol.* 24(4), 208-213(2001).

<14> 본 발명은 제제를 사용하여 중추 신경계의 도파민 결핍 질병을 겪고 있는 환자에서 레보도파의 지속 방출 및/또는 자연 방출을 달성시키고, 종래의 제제에 의해 유도되는 극심한 운동장애를 극복하는 레보도파의 효과를 연장시킨다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

<16> 본 발명은 치료적 유효량의 레보도파 또는 이의 대사 전구체, 및 운동장애 또는 기타 비바람직한 운동 효과를 초래하지 않으면서, 뇌로부터의 도파민 제거를 감소시키기에 충분한 양의 하나 이상의 도파민 수송 저해제를 포함하는 파킨슨병 치료용 조성물에 관한 것이다. 한 구체예에서, 조성물은 운동장애를 피하기 위한 방식으로 도파민 수송 저해제를 방출하도록 조정된다. 다른 구체예에서, 도파민 수송 저해제는 메틸페니데이트이며, 약 3 mg 내지 약 60 mg의 양으로 존재한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 레보도파 또는 이의 대사 전구체는 약 50 mg 내지 약 300 mg의 양으로 존재한다.

<17> 치료적 유효량의 레보도파 또는 이의 대사 전구체, 및 하나 이상의 도파민 수송 저해제를 포함하는 조성물은 하나 이상의 디카르복실라아제 효소 저해제를 더 포함할 수 있다. 디카르복실라아제 효소 저해제는 하나 이상의 카르비도파 또는 벤제라지드일 수 있다. 디카르복실라아제 효소 저해제는 약 10 mg 내지 약 100 mg의 양으로 존재할 수 있다.

<18> 본 발명은 또한 레보도파 또는 이의 대사 전구체의 즉시 방출형 또는 지속 방출형 전달 제제, 및 하나 이상의 도파민 수송 저해제의 제제를 포함하는, 파킨슨병의 치료, 예방 또는 개선용 약학 조성물로서, 도파민 수송 저해제가 약 2 시간 내지 약 7 시간의 자연 이후 즉시 방출되는 것인 약학 조성물에 관한 것이다.

<19> 본 발명의 한 구체예에서, 레보도파 또는 이의 대사 전구체의 즉시 방출형 또는 지속 방출형 전달 제제, 및 하나 이상의 도파민 수송 저해제의 제제를 포함하는 약학 조성물은 즉시 방출형 제제 또는 지속 방출형 전달 제제 내에 하나 이상의 디카르복실라아제 효소 저해제를 더 포함할 수 있다. 전형적으로, 지속 방출형 제제는 약 1 시간 내지 약 4 시간에 걸쳐 방출된다. 약학 조성물은 이중층 정제 또는 집형성(sheathed) 정제로 성형될 수 있다.

<20> 본 발명은 또한 레보도파 또는 이의 대사 전구체의 즉시 방출형 또는 지속 방출형 전달 제제, 및 하나 이상의 도파민 수송 저해제의 지속 방출형 전달 제제를 포함하는, 파킨슨병의 치료, 예방 또는 개선용 약학 조성물로서, 도파민 수송 저해제가 약 2 시간 내지 약 7 시간의 자연 이후 약 1 시간 내지 약 6 시간의 기간에

걸쳐 방출되는 것인 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 한 구체예에서, 레보도파 또는 이의 대사 전구체의 즉시 방출형 또는 지속 방출형 전달 제제, 및 하나 이상의 도파민 수송 저해제의 지속 방출형 전달 제제를 포함하는 약학 조성물은 즉시 방출형 또는 지속 방출형 전달 제제 내에 디카르복실라아제 효소 저해제를 더 포함할 수 있으며, 지속 방출형 전달 제제는 약 1 시간 내지 약 4 시간에 걸쳐 방출된다.

<21> 본 발명의 다른 구체예는 치료적 유효량의 레보도파 또는 이의 대사 전구체, 및 도파민 제거를 감소시키기에 충분한 양의 하나 이상의 도파민 수송 저해제를 투여하는 것을 포함하는, 파키슨병 치료 방법으로서, 도파민 수송 저해제는 운동장애를 회피하기 위해 투여되는 것인 방법에 관한 것이다. 다른 구체예에서, 도파민 수송 저해제는 메틸페니데이트일 수 있으며, 약 3 mg 내지 약 60 mg의 양으로 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 레보도파 또는 이의 대사 전구체는 약 50 mg 내지 약 300 mg의 양으로 투여될 수 있다. 파키슨병의 치료 방법은 또한 하나 이상의 디카르복실라아제 효소 저해제를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 디카르복실라아제 효소 저해제는 카르비도파, 벤제라지드, 또는 이의 조합물일 것이다. 본 발명의 다른 구체예에서, 디카르복실라아제 효소 저해제는 약 10 mg 내지 약 100 mg의 양으로 투여될 수 있다.

<22> 발명의 상세한 설명

<23> 레보도파를 뇌의 도파민 공급원으로 사용하는 경우 파키슨병의 치료를 개선하기 위해, 일정한 도파민의 뇌 수치를 제공하는 방법을 발견하는 것이 필수적이다. 최적으로, 통상 사용되는 치료법에 의해 얻을 수 있는 것보다 약물 농도 저점이 알고, 피크가 낮아야 한다. 혈액내 레보도파는 특히 파키슨병에 걸린 환자의 뇌에서는 도파민의 주공급원이기 때문에, 도파민 뇌 수치는 레보도파 혈액 수치를 따른다. 레보도파가 혈액 뇌 장벽을 따라 이동하면, 레보도파는 뇌 내에서 도파민으로 생체 전환된다. 일정한 레보도파 농도를 얻는 방법에는, 뇌 내에 도파민의 증가 속도를 조절하거나 도파민의 전달 속도를 조절하는 것이 포함된다. 그러나, 혈액 내에 레보도파를 거의 일정한 수치로 유지하는 것은 레보도파의 특정 성질로 인해 달성하기 어려운 목표임이 입증되었다.

<24> 혈액 내의 약물 수치의 지속 기간을 연장시키기 위해, 긴 제거 반감기를 가지는 약물이 바람직하다. 그러나, 레보도파는 카르비도파의 존재하에 약 한 시간 반의 짧은 반감기를 가지며, 카르비도파가 존재하지 않는 경우는 더욱 짧은 반감기를 가진다. 십이지장 내에서 제형의 체류 시간은 짧아서, 시간이 아닌 분으로 측정된다. 레보도파는 위에서 방출시 흡수되며, 십이지장에서는 능동 수송 메카니즘에 의해 흡수된다. 소장의 길이를 따라 흡수되며 결장에서는 흡수되지 않는 약물은 약 5시간(즉, 소장 통과 시간(3~4시간) + 위에서의 약물 체류 시간(약물 방출이 위에서 개시되는 경우))에 걸쳐 0차의 느린 방출 프로파일로 전달되도록 디자인될 수 있다. 소장과 결장에서 흡수되는 약물의 경우, 12 시간 이상의 0차 방출 프로파일이 바람직하다. 위와 십이지장에서의 총 체류 시간 이후 도파민을 방출하는 임의의 느린 방출 형태는 십이지장을 통과한 후 방출되는 양의 약물을 소비하여, 생체 이용가능성을 낮춘다.

<25> 적절한 약물 전달 섭생으로 투여된 경우, 본 발명자는 레보도파와 하나 이상의 도파민 수송 저해제의 동시 전달과 연관된 비바람직한 결과가 피해지고 바람직한 결과가 얻어짐을 밝혔다. 혈중 레보도파 방출 프로파일에서 도파민 수송 저해제가 너무 일찍 전달되면 뇌에서의 도파민의 높은 수치에 의해 초래되는 역 운동 효과를 증가시킨다. 그러나, 레보도파 투약량을 적절히 조정하고, 도파민 수송 저해제의 적절한 시기를 조정함으로써, 도파민 수송자인 레보도파를 차단하여, 뇌에서 도파민 수치를 일정하게 유지할 수 있다. 바람직하게, 도파민 수치가 감소하기 시작하면 도파민 수송 저해제를 투여한다.

<26> 정상적인 뇌가 작동하는 동안, 도파민은 뉴런 세포에 의해 시냅스에서 방출되어 수송 단백질에 의해 제거된다. 수송 단백질을 저해하는 약물로의 공동 치료법은 도파민을 뇌에서 더 오래 체류하게 하여, 효과적인 약물 저점이 얕아지게 해준다. 부가적으로, 이 방법의 효과적인 사용은 레보도파 투약 수치를 낮추어주어 농도 피크를 낮추어 준다. 두 가지 약물로의 공동 치료법에서 적절한 시기를 선정하는 것이 필수적이다. 혈중 레보도파 프로파일에서 도파민 수송 저해제를 너무 일찍 투여하는 경우, 뇌 도파민의 피크 및 운동장애 문제를 초래한다. 혈중 레보도파 프로파일에서 도파민 수송 저해제를 너무 늦게 투여하는 경우, 뇌의 도파민 수치가 정상 제거 과정에 의해 이미 고갈되었기 때문에 바람직한 결과를 초래하지 못한다. 뇌 도파민 농도에서 예상되는 피크의 약간 이후로 수송 저해제 전달 시기를 적절히 조정하고, 일정 시간 동안 저해제를 유지하는 것은, 도파민의 효과적인 농도가 뇌에 존재하는 시간을 연장시킨다. 그러나, 수송 저해 시간을 너무 길게 연장시키는 경우 레보도파의 다음 투약시 너무 높은 도파민 농도를 초래할 수 있기 때문에 바람직하지 않은 영향을 줄 수 있다.

<27> 본 발명은 레보도파의 방출을 지연시키고, 및/또는 시냅스로보부터 레보도파가 제거되는 것을 지연시킴으로써, 시간에 걸쳐 십이지장의 상류에서 레보도파를 방출하는 지속 방출형 약학 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 레보도파 및 하나 이상의 도파민 수송 저해제를 포함하는 제형을 제공한다. 도파민 수송 저해제의 투여는 도파

민 농도 수치가 감소하기 시작하는 때 방출이 일어나도록 지연될 수 있다. 이 제제는 선택적으로 디카르복실라아제 효소 저해제를 포함할 수 있다. 미국특허 제5,840,756호의 레보도파 에틸 에스테르와 같은 레보도파 대사 전구체는 본 발명의 다양한 구체예의 레보도파를 대체할 수 있다. 미국특허 제5,840,756호는 본 발명에 참고문헌으로 포함된다. 전형적으로, 레보도파는 투약량 당 약 50 mg 내지 약 300 mg, 바람직하게는 약 100 mg 내지 약 200 mg의 양으로 존재하며, 보다 바람직하게는 약 100 mg 내지 약 150 mg의 양으로 존재한다.

<28> 도파민 수송 저해제는 도파민 수송자가 뇌로부터 도파민을 제거하는 것을 지연시킬 수 있는 화합물이다. 즉, 도파민 수송 저해제는 도파민 수송자에 의한 도파민의 제거 속도를 방해 또는 감소시켜, 뇌에서의 도파민 농도를 연기시킨다. 도파민 수송 저해제에는 메틸페니데이트가 포함되나, 이로 제한되지 않는다. 본 발명의 제제에서, 메틸페니데이트는 투약량 당 약 1 mg 내지 약 60 mg, 바람직하게는 1 mg 내지 약 15 mg, 보다 바람직하게는 약 5 mg 내지 약 10 mg의 양으로 존재할 수 있으며, 가장 바람직하게는 약 10 mg의 양으로 존재할 수 있다.

<29> 선택적으로, 제제는 카르비도파와 벤제라지드와 같은 디카르복실라아제 효소 저해제를 더 포함할 수 있다. 전형적으로, 디카르복실라아제 효소 저해제는 투약량 당 약 10 mg 내지 약 100 mg의 양으로, 바람직하게는 약 25 mg 내지 약 50 mg의 양으로 존재할 수 있다.

<30> 한 바람직한 구체예에서, 레보도파의 투약량 당 양은 약 150 mg이며, 디카르복실라아제 효소 저해제의 양은 50 mg이고, 메틸페니데이트의 양은 약 10 mg이다.

<31> 전술한 바와 같이, 본 발명의 조성물의 개별적인 성분의 투여 시기는 파키슨병 치료시 도파민 농도의 피크 및 저점의 바람직한 수치를 얻는데 있어 중요하다. 일반적으로, 레보도파, 및 선택적으로 디카르복실라아제 효소 저해제를 하나 이상의 도파민 수송 저해제 투여 이전에 투여하는 것이 바람직하다. 대안적으로, 조성물의 레보도파, 디카르복실라아제 효소 저해제, 및 도파민 수송 저해제는 단위 투약량으로 동시에 투여되거나 개별적인 투약량으로 공동 투여될 수 있다. 그러나, 각각의 성분은 시간 지연되어 또는 시간 지연 없이, 즉시 방출형 제제 또는 지속 방출형 제제로 제제화될 수 있다. 투여시, 레보도파는 즉시 방출형 제제 또는 지속 방출형 전달 제제로 투여될 수 있으며, 이때, 레보도파는 약 1 내지 약 4 시간에 걸쳐 방출된다. 디카르복실라아제 효소 저해제는 즉시 약물 전달 제제 또는 지속 방출형 전달 제제로 투약될 수 있으며, 이때, 디카르복실라아제 효소 저해제는 약 1 내지 약 4 시간에 걸쳐 방출된다. 전형적으로, 도파민 수송 저해제는 약 2 시간 내지 약 7 시간 지연 이후, 바람직하게는 약 3 내지 약 5 시간 지연 이후 방출되는 즉시 방출형 제제로 제제화된다. 대안적으로, 도파민 수송 저해제는 약 2 내지 약 7 시간 지연 이후 1 내지 6 시간에 걸쳐 방출되는 지속 방출형 전달 제제로 제제화될 수 있다.

<32> 예를 들어, 본 발명의 한 구체예에서, 제제는 2 내지 7 시간 지연 이후 방출되는 즉시 방출형 제제 중에 레보도파 및 하나 이상의 디카르복실라아제 효소 저해제 모두를 포함하며, 하나 이상의 도파민 수송 저해제를 포함한다. 본 별명의 다른 구체예에서, 레보도파 및 디카르복실라아제 효소 저해제는 약 1 내지 약 4 시간 전달이 연장된 지속 방출형 전달 제제 중에 제제화되며, 도파민 수송 저해제는 2 내지 7시간 지연, 바람직하게는 3 내지 5 시간 지연 이후 방출되는 즉시 방출형 제제 중에 제제화된다.

<33> 다른 구체예에서, 제제는 즉시 방출형 제제 중에 레보도파 및 디카르복실라아제 효소 저해제를 포함하며, 2 내지 7 시간 지연 이후 1 내지 6 시간에 걸쳐 방출되는 지속 방출형 제제 중에 도파민 수송 저해제를 포함한다. 다른 구체예에서, 제제는 약 1 내지 약 4 시간 전달이 연장된 지속 방출형 전달 제제 중에 레보도파 및 디카르복실라아제 효소 저해제를 포함하며, 2 내지 7시간 지연 이후 1 내지 6 시간에 걸쳐 방출되는 지속 방출형 제제 중에 도파민 수송 저해제를 포함한다.

<34> 다른 구체예에서, 레보도파는 약 1 내지 약 4 시간에 걸쳐 전달이 지속되는 지속 방출형 전달 제제 중에 제제화되며, 디카르복실라아제 효소 저해제는 즉시 방출형 제제로 제제화되고, 하나 이상의 도파민 수송 저해제는 2 내지 7 시간 지연 이후 방출되는 즉시 방출형 제제 중에 제제화된다. 다른 구체예에서, 레보도파는 약 1 내지 약 4 시간에 걸쳐 전달이 지속되는 지속 방출형 전달 제제 중에 제제화되며, 디카르복실라아제 효소 저해제는 즉시 방출형 제제로 제제화되고; 하나 이상의 도파민 수송 저해제는 2 내지 7시간 지연 이후 1 내지 6 시간에 걸쳐 방출되는 지속 방출형 제제로서 제제화된다.

<35> 보다 바람직한 구체예에서, 1 내지 4 시간에 걸쳐 방출되는 지속 방출형 전달 제제 중에 제제화된 레보도파의 양은 약 150 mg이며, 즉시 방출형 제제 중에 제제화된 디카르복실라아제 효소 저해제의 양은 50 mg이고, 2 내지 7시간 지연 이후 1 내지 6 시간에 걸쳐 방출되는 지속 방출형 전달 제제 중에 제제화된 메틸페니데이트는 약 10 mg이다. 다른 보다 바람직한 구체예에서, 3 시간에 걸쳐 방출되는 지속 방출형 전달 제제 중에 제제화된 레보도

파의 양은 약 150 mg이며, 즉시 방출형 제제 중에 제제화되거나 레보도파와 병행투여되는 디카르복실라아제 효소 저해제의 양은 50 mg이고, 3 내지 5 시간 지연 이후 3 시간에 걸쳐 방출되는 지속 방출형 전달 제제 중에 제제화되는 메틸페니데이트의 양은 약 10 mg이다.

- <36> 이전 구체예는 단순히 예시적인 것이므로, 당업자라면 본 명세서에 공개된 변수를 사용하여 본 발명에 의해 이해되는 바대로, 약물 제제, 양, 및 투여의 다른 조합을 용이하게 결정할 수 있을 것이다.
- <37> 본 발명은 또한 본 명세서에 서술한 하나 이상의 제제를 치료적 유효량으로 이러한 치료법을 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 파키슨병을 치료, 예방 및 개선시키는 방법에 관한 것이다. 포유동물에서의 파키슨병의 치료, 예방 및 개선 방법은 이하 서술할 투약 섭생을 포함할 수 있다.
- <38> 파키슨병의 한 치료 방법은 레보도파 및 하나 이상의 도파민 수송 저해제를 투여하는 것을 포함한다. 도파민 수송 저해제의 투여는 도파민 농도가 감소하기 시작하는 때 방출되도록 지연될 수 있다. 이 방법은 선택적으로 디카르복실라아제 효소 저해제를 투여하는 것을 포함한다. 미국특허 제5,840,756호의 레보도파 에틸 에스테르와 같은 레보도파 대사 전구체는 본 발명의 다양한 구체예의 레보도파를 대체할 수 있다. 이 방법에서, 전형적으로 레보도파는 약 50 mg 내지 약 300 mg, 바람직하게는 약 100 mg 내지 약 200 mg의 양으로 투여되며, 보다 바람직하게는 약 150 mg의 양으로 투여된다.
- <39> 이 방법에서 도파민 수송 저해제에는 메틸페니데이트가 포함되나, 이로 제한되지 않는다. 메틸페니데이트는 투약량 당 약 1 mg 내지 약 60 mg, 바람직하게는 1 mg 내지 약 15 mg, 보다 바람직하게는 약 5 mg 내지 약 10 mg의 양으로 투여될 수 있으며, 가장 바람직하게는 약 10 mg의 양으로 투여될 수 있다.
- <40> 선택적으로, 파키슨병이 치료 방법은 카르비도파 또는 벤제라지드와 같은 디카르복실라아제 효소 저해제를 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 전형적으로, 디카르복실라아제 효소 저해제는 투약량 당 약 10 mg 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 50 mg의 양으로 투여될 수 있다.
- <41> 한 바람직한 구체예에서, 파키슨병은 150 mg의 레보도파, 50 mg의 디카르복실라아제 효소 저해제, 및 10 mg의 메틸페니데이트를 투여하여 치료된다. 다른 바람직한 구체예에서, 파키슨병은 100 mg의 레보도파, 25 mg의 카르비도파, 및 10 mg의 메틸페니데이트를 투여하여 치료된다.
- <42> 레보도파, 디카르복실라아제 효소 저해제, 및 도파민 수송 저해제는 하나의 단위로 동시에 투여되거나 공동 투여될 수 있다. 그러나, 각각의 성분은 시간 지연되거나 시간 지연없이 즉시 방출형 제제 또는 지속 방출형 제제로 투여될 수 있다. 레보도파는 즉시 방출형 제제로 투여될 수 있거나, 레보도파는 약 1 내지 약 4 시간의 기간에 걸쳐 방출될 수 있다. 디카르복실라아제 효소 저해제는 즉시 투여되거나 약 1 내지 약 4 시간의 지속 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 전형적으로, 도파민 수송 저해제는 약 2 시간 내지 약 7 시간 지연 이후, 바람직하게는 약 3 내지 약 5 시간 지연 이후 즉시 투여된다. 대안적으로, 도파민 수송 저해제는 약 2 내지 약 7 시간 지연 이후 1 내지 6 시간에 걸쳐 투여될 수 있다.
- <43> 예를 들어, 본 발명의 한 구체예에서, 파키슨병의 치료법은 즉시 방출형 제제 중 레보도파 및 하나 이상의 디카르복실라아제 효소 저해제, 및 2 내지 7 시간 지연 이후 방출되는 즉시 방출형 제제 중 하나 이상의 도파민 수송 저해제를 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 레보도파 및 디카르복실라아제 효소 저해제는 지속 방출형 전달 제제로 투여되며(이때, 레보도파 및 디카르복실라아제 효소 저해제는 약 1 내지 약 4 시간의 기간에 걸쳐 전달됨), 도파민 수송 저해제는 2 내지 7 시간 지연 이후, 바람직하게는 3 내지 5 시간 지연 이후 방출되는 즉시 방출형 제제로 투여된다.
- <44> 다른 구체예에서, 파키슨병 치료법은 즉시 방출형 제제로 레보도파 및 디카르복실라아제 효소 저해제를 투여하는 것을 포함하며, 도파민 수송 저해제는 약 2 내지 7 시간 지연 이후 약 1 내지 6 시간의 기간에 걸쳐 투여된다. 다른 구체예에서, 파키슨병 치료법은 레보도파 및 디카르복실라아제 효소 저해제를 약 1 내지 약 4 시간에 걸쳐 투여하는 것을 포함하며, 도파민 수송 저해제는 약 2 내지 약 7 시간 지연 이후 1 내지 6 시간에 걸쳐 투여된다.
- <45> 다른 구체예에서, 파키슨병 치료법은 레보도파를 약 1 내지 약 4 시간에 걸쳐 투여하는 것을 포함하며, 디카르복실라아제 효소 저해제는 즉시, 하나 이상의 도파민 수송 저해제는 2 내지 7 시간 지연 이후 즉시 투여된다. 다른 구체예에서, 레보도파는 약 1 내지 약 4 시간의 기간에 걸쳐 투여되며, 디카르복실라아제 효소 저해제는 즉시 투여되고, 하나 이상의 도파민 수송 저해제는 약 2 내지 약 7 시간 지연 이후 1 내지 6 시간에 걸쳐 투여된다.

- <46> 보다 바람직한 구체예에서, 파키슨병 치료법은 약 150 mg의 레보도파를 1 내지 4 시간에 걸쳐, 50 mg의 디카르복실라아제 효소 저해제를 즉시, 10 mg의 메틸페니데이트를 2 내지 7 시간 지연 이후 1 내지 6 시간에 걸쳐 투여하는 것을 포함한다. 다른 보다 바람직한 구체예에서, 150 mg의 레보도파를 3 시간에 걸쳐 투여하며, 50 mg의 디카르복실라아제 효소 저해제를 레보도파와 동시에 즉시 투여하고, 10 mg의 메틸페니데이트를 3 내지 5 시간 지연 이후 3 시간에 걸쳐 투여한다.
- <47> 3가지 이상의 약물을 2가지 또는 3가지의 상이한 속도에서, 미리 결정된 지연으로 방출할 수 있는 제형을 제조하기 위해, 특정 제형을 사용한다. 레보도파와 카르비도파가 동시에 방출되도록 디자인된 본 발명의 구체예에서, 약물은 이중층 정제로 제제화될 수 있다. 대안적으로, 레보도파 및 카르비도파는 정제 내의 정제로 제제화될 수 있다. 외부 정제는 즉시 방출형 전달 패턴이나 지속 방출형 전달 패턴으로 함께 방출되도록 디자인된 레보도파 카르비도파 조합물을 함유할 수 있다. 내부 정제는 외부 정제가 제제를 방출한 후에 방출되도록 제제화될 수 있다. 선택적으로, 내부 정제는 코팅층과 함께 제제화되어 소정의 지연된 시간을 달성하게 된다.
- <48> 바람직한 구체예에서, 약물은 약물 재료의 환형 고리 내에 오목한 형상으로 존재하는 코어 정제로 제제화될 수 있다. 이러한 제형에 대해서는 미국특허출원 제10/419,536호(발명의 명칭 "Dosage Form with a Core Tablet of Active Ingredient Sheathed in a Compressed Angular Body of Powder or Granular Material, and Process and Tooling for Producing It," 2003. 4. 21. 출원) 및 제10/379,338호(발명의 명칭 "Controlled Release Dosage Forms," 2003. 3. 3. 출원)에 서술되어 있으며, 이들 특허출원은 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다. 외부 환형 고리는 레보도파 및 디카르복실라아제 효소 저해제와 함께 제제화되며, 소정의 시간 동안의 즉시 방출형 또는 지속 방출형 전달을 위해 제제화된다. 제형의 내부 코어는 소정의 방출 프로파일로 제제화될 수 있는 지연 이후 방출되는 도파민 수송 저해제를 함유한다.
- <49> 본 발명의 다른 바람직한 구체예는 미국특허출원 제10/191,298호(발명의 명칭 "Drug Delivery System for Zero Order, Zero-Order Biphasic, Ascending or Descending Drug Delivery," 2002. 7. 10. 출원, 본 명세서에 참고문헌으로 포함)에 서술된 제형을 사용한다. 도파민 수송 저해제는 정제 외피 내에 제제화될 수 있으며, 지연 이후 소정의 속도로 방출된다. 레보도파 및 디카르복실라아제 효소 저해제는 연장 플러그 내에 제제화될 수 있으며, 위로 들어가 소정의 속도로 방출된다. 본 발명의 다른 구체예는 적용시 그 고유의 방출 프로파일 및 지연 정도를 가지는 각각의 펠렛으로 각각의 약물을 제제화하고, 캡슐 내에 이 3가지의 펠렛의 혼합물을 당업계에 통상 알려진 방법을 사용하여 전달함으로써 얻어질 수 있다.
- <50> 각각의 약물이 상이한 속도에서 방출될 수 있는 본 발명의 구체예는 삼중층 정제로 제제화될 수 있다. 정제의 각각의 층은 구별되는 방출 프로파일을 가질 수 있다. 예를 들어, 즉시 방출형 코팅을 가지는 정제 내의 정제에서, 가장 내부의 정제는 도파민 수송 저해제와 함께 제제화되며, 정제의 바깥 부분은 레보도파와 함께 제제화되고, 외부 코팅은 디카르복실라아제 효소 저해제와 함께 제제화된다. 다른 바람직한 구체예에서, 약물은 약물 재료의 환형 고리 내에 오목한 형상으로 존재하는 정제로 제제화될 수 있다. 오목한 코어는 소정의 방출 프로파일로 도파민 수송 저해제를 지연 방출하도록 제제화될 수 있으며, 환형 고리는 레보도파의 소정의 방출 프로파일(즉시 방출형 및 지속 방출형 전달)을 내도록 제제화될 수 있고, 가장 바깥의 코팅 층은 디카르복실라아제 효소 저해제를 즉시 방출하도록 할 수 있다.
- <51> 다른 바람직한 구체예는 미국특허출원 제10/191,298호에 서술된 전달 시스템을 이용하여 달성될 수 있으며, 이 때, 도파민 수송 저해제는 외피 내에 제제화되고, 연장 플러그가 이중층 정제이다. 지속 방출형 전달을 위해 제제화된 레보도파를 포함하는 이중층 정제의 한 층과, 소정의 속도로 방출되도록 제제화된 디카르복실라아제 효소 저해제를 포함하는 다른 층으로 구성된다. 또한, 본 발명의 다른 구체예는 적용시 그 고유의 방출 프로파일 및 지연 정도를 가지는 각각의 펠렛으로 각각의 약물을 제제화하고, 캡슐 내에 이 3가지의 펠렛의 혼합물을 당업계에 통상 알려진 방법을 사용하여 전달함으로써 얻어질 수 있다.
- <52> 본 발명에서 레보도파는 레보도파의 약학적으로 적합한 임의의 에스테르, 예를 들어(이로 제한되지 않음), 레보도파의 메틸, 에틸, 또는 프로필 에스테르, 또는 이의 조합을 비롯한, 레보도파의 적절한 프로드리그로 대체될 수 있음을 알아두어야 한다.
- <53> 본 발명을 특정 바람직한 구체예로 설명하였지만, 본 명세서를 고려할 때 당업자에게 다른 구체예들도 자명할 것이다. 본 발명을 이용하는 방법 및 조성물의 제조 방법에 대해 이하 실시예를 참고로 하여 본 발명을 상세히 추가적으로 설명하기로 한다. 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 여러 변형(재료 및 방법)이 수행될 수 있다는 사실은 당업자에게 명백할 것이다.

실시예

<59> 실시예 1: 레보도파 및 카르비도파의 환형 외피로 장 코팅된 메틸페니데이트

<60> 정제 형태인 내부 코어를 이하 서술할 바와 같이 환형 외피로 둘러쌌다. 내부 코어는 장 코팅된 메틸페니데이트이며, 환형 외피는 레보도파와 카르비도파를 포함한다.

<61> 내부 코어는 메틸페니데이트의 과립을 제조하고, 정제를 형성한 후, 정제를 코팅하여 제조된다.

<62> 메틸페니데이트 과립:

<63> 메틸페니데이트(150 g), 무수 락토즈(420 g), 및 히드록시프로필셀룰로즈(Klucel LFTM, 30 g)를 Diosna P 1/6 고응력 과립기에서 380 rpm으로 5분 동안 혼합하였다. 정제수(60 g)를 5분에 걸쳐 첨가하여 380 rpm에서 과립화를 계속하였다. 그 후, 과립을 10초 동안 동일한 속도에서 모았다. 형성된 과립을 30분 동안 Diosna Mini Lab 유동층 건조기에서, 50°C의 주입 온도, 40%의 팬 조정점에서 휘발성 물질이 2% 미만이 되도록 건조시켰다. 휘발성 물질의 함량은 105°C에서 Sartorius MA 30 LOD 테스터를 사용하여 테스트하였다. 건조 과립의 수율은 586.9 g 이었다(98.4%). 건조된 과립을 0.8 mm의 스크린을 가지는 Erweka 마쇄기로 마쇄하였다. 마쇄된 과립의 수율은 583.5 g이었다(99.4%).

<64> 정제화 혼합물:

<65> 마쇄된, 건조 메틸페니데이트 과립(502.5 g)을 건조한 상태로 MicroceLac® 100 USP(178.6 g) 및 히드록시프로필메틸셀룰로즈(Methocel K15MTM, 193.6 g)와, 5 리터 V 혼합기에서 5분 동안 혼합하였다. 스테아르산마그네슘 NF/EP(5.3 g)을 첨가하고, V 혼합기를 30초 동안 추가적으로 작동시켰다. 분말 건조 믹스의 수율은 875.2 g이었다.

<66> 정제 형성:

<67> 건조 믹스 분말을 Kilian RTS 20 정제 압착기 상에서 5 mm 평면 편치를 사용하여 정제로 압착하였다. 평균 71.8 mg(디자인 70 ± 3.5 mg)으로 측량된 정제는 4 Kp(디자인 3-6 Kp)의 경도 및 2.65 mm(디자인 2.4-2.7 mm)의 정제 두께를 가졌다. 제조된 정제의 중량은 676.9 g이었다.

<68> 장 코팅:

<69> 정제수(522 g)를 혼합 용기에 두었다. 활석(19.2 g) 및 트리에틸시트레이트(38.4 g)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 자기 교반기로 교반하였다. Eudragit L-30 D55TM(639.6 g)을 첨가하고, 혼합물을 온화하게 혼합하였다. 코팅 혼합물을 150 μ 스크린에 통과시키고, 연속적으로 온화하게 혼합하였다.

<70> 메틸페니데이트 코어 정제(676.9 g)를 Hi 코터(coater), 천공 팬 코터의 드럼에 두고, 드럼이 7 rpm에서 도는 동안 30°C 내지 32°C로 가열하였다. 정제당 장 코트 평균 8 mg이 정제에 첨가될 때까지, 코팅 혼합물을 12 rpm에서 도는 천공 팬 코터에서 정제에 분무하였으며, 이때, 정제층은 30°C 내지 32°C로 유지하고, 내부 공기 온도는 44°C로 설정하였다. 분무가 정지된 후 정제를 5분 동안 드럼내에서 공기로 건조하고, 그 후 40°C로 설정된 건조 오븐 내 알루미늄 트레이에서 24시간 동안 건조하였다. 장 코팅된 정제의 수율은 729.3 g이었다.

<71> 환형 외피는 메틸페니데이트 정제에 대한 외부 외피로서 카르비도파와 레보도파 과립으로 제조하였다.

<72> 카르비도파/레보도파 과립:

<73> 카르비도파(191.7 g), 레보도파(708.3 g), 및 폴리비닐피롤리돈(Povidone K-30TM, 100 g)을 Diosna P 1/6 고응력 과립기에 첨가하고, 260 rpm으로 5분 동안 혼합하였다. 다음 5분 동안, 덩어리를 260 rpm에서 혼합시키면서, 에탄올(95%, 120 g)을 과립화 용매로 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 520 rpm에서 45초 동안 모았다. 습윤 과립을 Erweka 마쇄기에서 2.5 mm 스크린을 통해 마쇄한 후, 35분 동안 Diosna Mini Lab 유동층 건조기에서, 50°C의 주입 온도, 55%의 팬 조정점에서 휘발성 물질이 2.5% 미만이 되도록 건조시켰다. 휘발성 물질의 함량은 105°C에서 Sartorius MA 30 LOD 테스터를 사용하여 테스트하였다. 건조 과립의 수율은 851.8 g이었다(85.2%). 건조 과립을 다시 한번 Quadro Comil에서 1143 μ 스크린을 통해 마쇄하여, 건조 마쇄된 과립을 820.2 g 수득하였다.

<74> 정제화 혼합물:

<75> 마쇄된, 건조 카르비도파/레보도파 과립(612 g)을 5 리터 V 혼합기에 위치시켰다. MicroceLac® 100 USP(427.5

g), 폴리에틸렌 옥시드(Polyox WSR-N-750TM, 300 g) 및 폴리비닐파롤리돈(Povidone K-30TM, 150 g)을 첨가하여, V 혼합기에서 5분 동안 혼합하였다. 스테아르산마그네슘 NF/EP(10.5 g)을 첨가하고, V 혼합기를 5분 동안 추가적으로 작동시켰다. 분말 건조 믹스의 수율은 1493.5 g이었다.

<76> 환형 외피 정제 형성:

<77> 환형 외피 정제를 제조하기 위해, 장 코팅된 메틸페니데이트 내부 코어를 정제 공급기에 첨가하고, 카르비도파/레보도파 정제화 혼합물을 특별한 스프링이 하직된 코어 로드 장비를 이용하여 Manesty LP39 압착기의 분말 공급기에 첨가하였다. 하부 편치는 11 mm 직경으로 평평하게 경사지며, 내부 구멍(코어 로드용)은 5.5 mm 직경이다. 상부 편치는 1.2 mm 길이와 5.5 mm 직경의 끝이 다소 가늘어지는 돌출부를 가지는 11 mm 직경으로 평평하게 경사지게 된다. 이렇게 형성된 최종 정제는 평균 526.9 mg(디자인 530 ± 26 mg)의 중량을 가지며, 4.4 Kp(디자인 3-8 Kp)의 경도 및 5.9 mm(디자인 5.8-6.0 mm)의 정제 두께를 가졌다. 제조된 정제의 중량은 810.2 g이었다. 각각의 정제는 외부 환형 외피 내에 130 mg의 레보도파와 35 mg의 카르비도파를 함유하며, 장 코팅된 내부 코어 내에 10 mg의 메틸페니데이트를 함유하였다.

<78> 실시예 2: 실시예 1의 정제의 약물 프로파일

<79> 실시예 1의 정제를 테스트하여 약물 프로파일을 결정하였다. 약물 방출은 USP Apparatus II에서, 900 ml의 0.1N HCl, 37°C, 50 rpm에서 3 시간 동안 테스트 한 후, pH = 6.8 인산 버퍼에서 4 시간 동안 테스트 하였다. 한 시간 간격으로, 메틸페니데이트, 레보도파 및 카르비도파의 농도를 HPLC 분석으로 측정하였다. 이 결과를 표 1에 요약하였으며, 실시예 1의 정제에 대한 약물 방출 프로파일에 대해서는 도 1에 나타내었다. 이 데이터는 산 버퍼 중 시스템에서 장 코팅이 메틸페니데이트가 3 시간 동안 방출되지 못하도록 해줌을 보여준다. 처음 3 시간 동안, 레보도파(97.8%) 및 카르비도파(97.7%)의 대부분이 방출되었다. 대조적으로, 메틸페니데이트는 처음 3 시간 동안 방출되지 않았다. 그러나, 정제를 중성 버퍼로 옮긴 경우, 메틸페니데이트는 다음 4 시간 동안 방출되어, 실험 7 시간 때에는 89.9%의 최대 방출을 나타내었다. 표 1을 참고하길 바란다.

표 1

메틸페니데이트, 레보도파 및 카르비도파의 누적 방출			
시간 (hr)	메틸페니데이트(%)	레보도파(%)	카르비도파(%)
1	0	40.3	40.0
2	0	78.1	77.8
3	0	97.8	97.7
4	43.3	n.m.	n.m.
5	74.0	n.m.	n.m.
6	86.7	n.m.	n.m.
7	89.9	n.m.	n.m.

n.m. = 비측정

<80>

<81> 실시예 3: 생체내 약물 방출 실험

<82> 단일-센터, 무작위, 오픈-라벨, 2 치료법, 2 순서, 2 기간, 교차 약동학적 실험을 수행하여 정제의 생체내 약물 방출 프로파일을 결정하였다. 이 실험은 다음과 같이 계획 및 수행되었다.

<83> "1일"은 약물 치료법이 투여된 날로 하였다. 각 실험에서, 1일 전 이틀인, "-2일"과 "-1일", 경구 예비 치료법 섭생으로 50 mg(2 x 25 mg)의 카르비도파(Lodosyn®, 25 mg; Merck & Co., Inc.)를 하루에 3번 투여하였다. 각각의 피험체는 약물 투여 실험일인 1일 이전 이틀 동안 150 mg/일 카르비도파의 총 투약량을 투여받았다. 예비 치료 투여는 일시적이었다.

<84> 본 실험에서 2가지의 치료법이 투여되었으며, 본 발명의 단일 테스트 제제는 3가지의 별개의 약물이 하나의 정제(레보도파, 카르비도파, 및 메틸페니데이트)로 조합된 것이며, 2가지의 상이한 정제로 구성된 대조군은 상이한 시간에 투여된다. 레보도파/카르비도파를 함유하는 대조군의 한 정제는 0 시간에 투여되며, 메틸페니데이트를 함유하는 두번째 정제는 3 시간 이후에 투여된다. 각 실험 기간 중 적어도 10시간 금식한 이후 1일에서, 피험체는 무작위 코드에 따른 치료법들 중 하나를 받게된다.

<85> 투여된 치료법은 다음과 같이 요약된다:

<86> 치료법 1: 실시예 1에 서술된 정제 형태 중 1 x 130 mg 레보도파, 35 mg 카르비도파, 및 10 mg 메틸페니데이트

정제.

치료법 2: (a) $1 \times 100 \text{ mg}$ 레보도파 + 25 mg 카르비도파(Sinemet-CR®, Merck & Co., Inc.로 투여); 및

(b) 1 x 10 mg 메틸페니데이트(Sinemet-CR®의 투약 3시간 후에 투여, Ritalin®, Novartis로 투여).

시험하려고 선택된 레보도파의 투여된 투약량은 저투약량의 Sinemet-CR®과 견줄만하며, 레보도파/메틸페니데일 조합 연구에서 환자에게 투여된 레보도파 주입 투약량(2 mg/kg)과 동등하다. [Camicioli R et al., "Methylphenidate increases the motor effects of L-Dopa in Parkinson's disease: a pilot study," *Clinical Neuropharmacology*, 24(4), 208-213(2001)]을 참고하길 바란다. 테스트 제제 중에 투여된 카르비도파의 양은 레보도파의 약 25%였으며, 카르비도파/레보도파를 1:4 비율로 유지하는 것이 바람직하다. [Sinemet-CR description, PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, pp. 1111-1113 (57th Ed., 2003)]을 참고하길 바란다.

테스트 정제 및 Sinemet-CR®을 전체로 물(240 ml)과 함께 삼켰다. 치료법 2를 받는 피험체는 Sinemet-CR® 정제를 추가적인 물(200 ml)과 함께 투여받은지 3시간 후에 Ritalin® 정제를 투여받았다. 치료법 1을 받는 피험체는 테스트 정제를 투여받은지 3 시간 후에 추가적인 물(200 ml)을 마시게 하였다. 첫 약물 투여 후, 피험체는 5 시간 동안 금식하였다. 테스트 정제 또는 Sinemet-CR®의 투여 기간 사이에 적어도 14일의 장 세척 기간을 주었으며, 즉, 카르비도파로의 두 번째 예비 치료 기간은 이러한 의약품 투여 후 적어도 12일 후에 시작하였다.

샘플링 방법은 다음과 같이 수행하였다. 각각의 실험 기간 동안, 약물 투여 후 12시간까지 17개의 일련의 혈액 샘플을 피험체마다 수집하였다. 샘플은 "0"시간(투약 전), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.25, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 10, 및 12 시간의 투약 후의 시간 간격으로 취하여, 실험 기간마다 총 17개의 혈액 샘플을 얻었다(실험 회기마다 총 약 190 ml). 각각의 혈액 샘플(10 ml)에 대해 레보도파와 카르비도파, 및 메틸페니데이트와 이의 대사산물인 리타닐산의 혈장 농도를 측정하였다. 레보도파 및 카르비도파의 존재와 양은 HPLC-ED 또는 LC-MS-MS을 사용하여 측정하고, 메틸페니데이트 및 리타닐산의 존재와 양의 측정은 LC-MS-MS를 사용하였다.

표 2 내지 5는 치료법 1 및 치료법 2에 대한, 레보도파, 카르비도파, 메틸페니데이트, 및 리타닐산 각각의 약동학적 변수를 요약한 것이다. 이 표는 각각의 변수, AUC($h \cdot ng/g$), AUC_{inf}($h \cdot ng/g$), $t_{1/2}$, T_{max} , 및 C_{max} 에 대한 평균 값을 제공한다.

五 2

레보도파의 악동학적 변수											
치료법 1					치료법 2						
Vol./sess.	AUC (h*ng/g)	AUCinf (h*ng/g)	t _{1/2}	T _{max} (h)	C _{max} (ng/g)	Vol./sess.	AUC (h*ng/g)	AUCinf (h*ng/g)	t _{1/2}	T _{max} (h)	C _{max} (ng/g)
1 - 1	3039.4	3039.4	1.3	1.0	1361.4	1 - 2	2006.0	2006.0	1.3	2.0	569.7
2 - 2	4142.2	4234.5	1.7	3.5	3063.6	2 - 1	2293.7	2293.7	1.6	3.0	619.9
3 - 1	3769.7	3769.7	1.6	2.0	1146.1	3 - 2	2770.7	2770.7	1.4	1.5	930.7
4 - 2	2244.9	2244.9	1.0	1.5	1023.2	4 - 1	1763.5	1763.5	1.2	1.5	904.4
5 - 2	1600.6	1600.6	1.4	1.0	816.8	5 - 1	1012.6	1012.6	1.0	1.0	461.0
6 - 2	3161.5	3161.5	1.4	2.0	2788.4	6 - 1	2025.1	2025.1	0.9	2.5	1263.5
7 - 1	2216.2	2216.2	1.7	2.5	1134.4	7 - 2	1553.8	1553.8	1.5	2.0	449.0
8 - 1	1904.5	1904.5	1.4	1.0	781.3	8 - 2	1890.8	1890.8	1.0	0.5	767.1
9 - 1	1489.4	1489.4	1.3	0.5	455.7	9 - 2	2110.6	2110.6	1.2	2.0	787.4
10-2	2134.9	2134.9	1.6	4.0	571.0	10-1	2927.7	2927.7	1.5	1.5	1030.0
11-1	3960.8	3960.8	1.8	1.5	2201.4	11-2	2684.7	2684.7	2.0	2.5	985.6
12-2	2857.2	2857.2	3.7	1.5	1221.8	12-1	2131.8	2131.8	1.2	2.5	721.5
Avg.	2710.1	2717.8	1.7	1.9	1380.4		2097.6	2097.6	1.3	1.9	790.8
Geom	2567.1	2571.8	1.6	1.6	1174.8		2026.3	2026.3	1.3	1.7	755.1
Stddev	916	930	0.7	1.1	850		537	537	0.3	0.7	245
Stdterr	264.5	268.3	0.2	0.3	245.3		154.9	154.9	0.1	0.2	70.7

표 2의 데이터는 치료법 1(본 발명의 정제)에서 레보도파에 대해 얻어진 평균 AUC가 130 mg의 투약량에 대해 2710(h*ng/g)이고, 치료법 2(참조 치료법)의 경우는 100 mg의 투약량에 대해 2098(h*ng/g)이었음을 보여준다. 치료법 2의 2098(h*ng/g)와 비교하기 위해, 100 mg으로 정규화하는 경우 치료법 1은 AUC가 2085(h*ng/g)이었다. 두 제제 유래의 레보도파의 생체 이용가능성은 동일한 투약량에 대해서는 동일하였다 (99%). 각각의 치료법에서 레보도파에 대해 측정된 평균 T_{max} 는 1.9 시간이었다. 치료법 1에 대해 측정된 평균 C_{max} 는 130 mg의 투약량에 대해 1380(ng/g)이었으며, 100 mg의 투약량으로 정규화하면 1062(ng/g)이다. 치료법 2의 경우는 100 mg의 투약량에 대해 C_{max} 가 791(ng/g)이었다. 최종 제거 반감기는 치료법 2보다 치료법 1이 다소 길었다. 두 제제는 혈액 중 레보도파의 농도의 평균 그래프를 시간에 대해 나타낸 것이다. 두 치료법 모두 약물 제

거가 그래프의 우세한 특성이 된 후 약 4 시간 동안 약물을 전달하였다.

표 3

카르비도파의 약동학적 변수											
치료법 1					치료법 2						
Vol./sess.	AUC (h*ng/g)	AUCinf (h*ng/g)	t _{1/2}	T _{max} (h)	C _{max} (ng/g)	Vol./sess.	AUC (h*ng/g)	AUCinf (h*ng/g)	t _{1/2}	T _{max} (h)	C _{max} (ng/g)
1 - 1	702.7	702.7	1.7	4.5	140.2	1 - 2	119.6			3.3	43.7
2 - 2	407.5	407.5	2.0	4.5	107.0	2 - 1	287.8	287.8	2.0	3.3	102.0
3 - 1	406.5	406.5	2.6	4.5	83.8	3 - 2	383.6	383.6	3.2	3.3	144.3
4 - 2	488.2	488.2	2.1	3.0	146.1	4 - 1	297.3	297.3	3.2	3.0	79.6
5 - 2	15.9			1.5	31.9	5 - 1	0.0				0.0
6 - 2	224.3	224.3	2.7	4.0	70.6	6 - 1	165.5	165.5	2.0	3.5	60.8
7 - 1	74.8			4.0	40.5	7 - 2	321.1	321.1	2.4	3.0	107.1
8 - 1	306.8	306.8	4.9	3.0	63.0	8 - 2	0.0				0.0
9 - 1	0.0					9 - 2	423.2	423.2	1.5	2.5	121.4
10 - 2	403.9	403.9	1.7	4.5	122.7	10 - 1	349.4	349.4	2.4	2.5	110.7
11 - 1	603.2	603.2	1.7	4.5	125.2	11 - 2	506.4	506.4	1.9	3.5	130.9
12 - 2	451.9	451.9	2.2	2.0	112.3	12 - 1	339.9	339.9	2.0	4.0	87.8
Avg.	340.5	443.9	2.4	3.5	94.8		266.1	341.6	2.3	3.2	82.4
Geom		422.7	2.3	3.4	85.6			328.4	2.2	3.1	
Stdev	224	144	1.0	1.1	39		161	95	0.6	0.5	48
Stderr	64.8	41.6	0.3	0.3	11.4		46.6	27.4	0.2	0.1	13.8

<95>

<96>

표 3의 데이터는 치료법 1(본 발명의 정제)에서 카르비도파에 대해 얻어진 평균 AUC가 35 mg의 투약량에 대해 340.5(h*ng/g)이었음을 보여주며, 이는 25 mg의 투약량에 대해 정규화하는 경우 243(h*ng/g)이다. 치료법 2(참조 치료법)의 경우는 266.1(h*ng/g)의 평균 AUC를 가졌다. 두 제제의 상대적인 생체 이용가능성은 동일한 투약량에 대해서는 유사하였다(91%). 측정된 평균 T_{max}는 두 치료법에 대해 실질적으로 동일하였으며, 즉, 치료법 1 및 치료법 2의 경우 각각 3.5 및 3.2 시간이었다. 얻어진 평균 제거 반감기는 두 치료법에 대해 각각 2.4 시간과 2.3 시간으로 매우 유사하였다. 치료법 1의 경우 측정된 평균 C_{max}는 35 mg 투약량에 대해 94.8(ng/g)이었으며, 투약량 25 mg에 대해서는 약 67.7(ng/g)이다. 치료법 2의 경우 82.4(ng/g) 값의 높은 C_{max}를 나타내었다. 도 3은 혈액 중 레보도파의 농도의 평균 그래프를 시간에 대해 나타낸 것이다. 두 치료법 모두 약물 제거가 그래프의 우세한 특성이 된 후 약 5-6 시간 동안 약물을 전달하였다. 프로파일은 형태가 유사하였다.

표 4

메틸페니데이트의 약동학적 변수											
치료법 1					치료법 2						
Vol./sess.	AUC (h*pg/g)	AUCinf (h*pg/g)	t _{1/2}	T _{max} (h)	C _{max} (pg/g)	Vol./sess.	AUC (h*pg/g)	AUCinf (h*pg/g)	t _{1/2}	T _{max} (h)	C _{max} (pg/g)
1 - 1	23769.3	26292.1	2.4	3.5	4188.6	1 - 2	26343.2	30305.5	2.9	4.0	6538.0
2 - 2	17465.5	25380.8	3.9	6.0	4315.9	2 - 1	17444.4	20659.2	2.6	6.0	4315.2
3 - 1	20875.4	26629.1	3.3	6.0	4314.8	3 - 2	25504.1	29341.8	2.8	4.5	5890.1
4 - 2	16931.2	20103.4	3.2	5.0	2650.6	4 - 1	19049.1	21933.2	2.8	5.0	4116.4
5 - 2	15609.8	18409.7	3.6	4.5	2395.4	5 - 1	16960.0	20259.8	3.2	4.0	3628.9
6 - 2	11093.1	12466.1	2.7	4.5	1913.9	6 - 1	11357.3	13059.8	3.0	4.5	2826.8
7 - 1	34833.7	47815.5	3.7	6.0	8281.7	7 - 2	31413.1	41718.3	3.8	5.0	6276.1
8 - 1	17789.9	20961.4	3.1	4.5	2769.9	8 - 2	21160.5	25504.3	2.5	4.5	5499.2
9 - 1	15036.6	18556.6	3.3	6.0	2592.4	9 - 2	17072.3	21493.7	3.6	4.5	4413.8
10 - 2	15768.9	20524.2	3.9	6.0	2526.8	10 - 1	16704.1	19319.7	2.7	4.5	3778.1
11 - 1	20403.8	24970.7	3.3	6.0	3636.5	11 - 2	22813.7	27409.9	3.3	4.5	5504.6
12 - 2	18697.6	24205.9	3.5	6.0	3625.1	12 - 1	16834.4	18946.9	2.8	4.5	4667.6
Avg.	19022.9	23859.6	3.3	5.3	3600.9		20221.4	24162.7	3.0	4.6	4787.9
Geom	18314.7	22719.7	3.3	5.3	3332.7		19557.1	23211.7	3.0	4.6	4655.9
Stdev	5934	8594	0.5	0.9	1688		5480	7377	0.4	0.5	1150
Stderr	1712.9	2480.9	0.1	0.3	487.3		1581.8	2129.6	0.1	0.2	322.0

<97>

<98>

표 4의 데이터는 메틸페니데이트에 대해 치료법 1(본 발명의 정제)과 치료법 2(참조 치료법)에서 얻은 데이터를 보여준다. 치료법 1의 경우, 10 mg의 메틸페니데이트가 레보도파 및 카르비도파와 동일한 제형 내에 존재하며, 레보도파의 T_{max} 이후 지연을 제공하여 3 내지 4 시간에 걸쳐 조절된 방출 프로파일을 내도록 디자인되었다. 치료법 2의 경우, 메틸페니데이트는 레보도파와 카르비도파 투여 3 시간 후에 분리하여 투약되는, 즉시 방출형 10 mg 정제이었다. 치료법 1의 경우 측정된 평균 AUC는 19023(h*pg/g)이었으나, 치료법 2의 경우는 평균 AUC가 20221(h*pg/g)이었다. 치료법 1의 상대적인 생체 이용가능성은 94%이었다. 치료법 2의 경우 측정된 평균 T_{max}는 레보도파/카르비도파 투약 후 4.6 시간이었으며, 메틸페니데이트의 즉시 방출형 정제 투약 후에는 1.6 시간이었다. 치료법 1의 경우 측정된 평균 T_{max}는 5.3 시간이었다. 느린 방출형 산물을 즉시 방출형 산물과 비교시 예측

되는 바와 같이, 치료법 1의 경우 측정된 평균 C_{max} 는 치료법 2의 경우 측정된 평균 C_{max} 의 71%에 불과했다. 도 4는 2가지 치료법에서 혈중 메틸페니데이트의 농도에 대한 평균 그래프를 시간에 대해 나타낸 것이다. 치료법 2는 약물이 아직 투약되지 않았기 때문에 처음 3 시간 내에는 메틸페니데이트가 존재하지 않았다. 치료법 2에서의 약물 방출은 약 1.5 시간 이후에 실질적으로 완료되었다. 치료법 1의 경우 처음 2 시간 동안은 약물 방출이 거의 일어나지 않았으며, 다음 4-5 시간에 걸쳐 약물의 조절된 방출이 이루어졌다.

표 5

리타닐산의 약동학적 변수											
치료법 1				치료법 2							
Vol./sess.	AUC (h*pg/g)	AUCinf (h*pg/g)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (pg/g)	Vol./sess.	AUC (h*pg/g)	AUCinf (h*pg/g)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (pg/g)
1 - 1	794.2	1175.4	5.3	6.0	124.3	1 - 2	845.3	1202.6	4.9	5.0	168.9
2 - 2	510.3	1060.4	6.8	7.0	96.0	2 - 1	624.2	911.7	4.4	6.0	130.0
3 - 1	741.8	1189.6	5.8	6.0	158.0	3 - 2	874.7	1171.1	4.2	4.5	177.7
4 - 2	759.5	1028.3	4.3	4.5	131.4	4 - 1	767.4	1022.3	4.2	5.0	168.4
5 - 2	464.1	647.4	4.9	6.0	64.8	5 - 1	493.0	736.7	5.7	4.0	109.9
6 - 2	582.2	762.1	3.9	6.0	98.5	6 - 1	625.4	848.3	4.8	5.0	145.6
7 - 1	484.0	803.4	5.5	6.0	100.6	7 - 2	510.1	673.7	3.8	5.0	112.1
8 - 1	728.3	992.8	4.8	4.5	110.8	8 - 2	676.5	984.8	5.3	4.5	159.4
9 - 1	644.8	916.9	4.6	6.0	104.7	9 - 2	747.6	1051.2	4.8	4.5	171.6
10 - 2	648.7	931.2	4.3	6.0	108.5	10 - 1	754.5	1127.2	5.6	4.5	173.6
11 - 1	675.8	991.5	4.9	6.0	116.1	11 - 2	737.5	1097.5	5.1	4.5	131.1
12 - 2	684.1	998.6	4.4	6.0	130.6	12 - 1	770.4	1094.8	5.2	4.5	177.2
Avg.	643.1	958.1	5.0	5.3	112.0		702.2	993.5	4.8	4.8	152.1
Geom	633.8	945.0	4.9	5.8	109.7		692.1	979.0	4.8	4.7	150.0
Stddev	111	160	0.8	0.7	23		120	169	0.6	0.5	25
Stderr	32.0	46.2	0.2	0.2	6.7		34.7	48.8	0.2	0.1	7.3

<99>

표 5의 데이터는 메틸페니데이트의 대사산물인 리타닐산에 대해 치료법 1(본 발명의 정제) 및 치료법 2(참조 치료법)에서 얻은 데이터를 나타낸다. 치료법 1의 경우 측정된 평균 AUC는 643.1(h*ng/g)이었으나, 치료법 2의 경우 평균 AUC는 702.2(h*ng/g)이었다. 따라서, 치료법 1의 상대적인 생체 이용가능성은 ~92%이었다. 마지막 측정된 시간 지점에서 대사산물이 현저한 농도를 보였기 때문에, 무한대로 추정되는 AUC가 이 대사산물의 상대적인 생체 이용가능성에 대해 보다 정확한 측정치일 것이다. 치료법 1의 경우 AUC_{inf} 값은 958.1(h*ng/g)이었으며, 치료법 2의 경우 이 값은 993.5(h*ng/g), 상대적인 생체 이용가능성은 96%이었다. 치료법 2의 경우 측정된 평균 T_{max} 는 레보도파/카르비도파 투약 후 4.8 시간이었으며, 메틸페니데이트의 즉시 방출형 정제 투약 후에는 1.8 시간이었다. 치료법 1의 경우 특정된 평균 T_{max} 는 5.3 시간이며, 두 값은 모두 모 약물의 값을 따른다. 느린 방출형 산물을 즉시 방출형 산물과 비교시 예측되는 바와 같이, 치료법 1의 경우 측정된 평균 C_{max} 는 치료법 2의 경우 측정된 평균 C_{max} 의 74%에 불과하며, 모 약물에서 발견되는 값과 매우 유사하였다. 리타닐산에 대한 제거 반감기는 2가지 치료법에서 모두 약 5 시간이었으며, 모 메틸페니데이트의 경우 약 3 시간이었다. 도 5는 2가지 치료법에 대해 혈중 리타닐산의 농도에 대한 평균 그래프를 시간에 대해 나타낸 것이다. 그래프의 형태는 더 느린 제거 프로파일을 제외하고는 모 약물과 매우 유사하다.

도면의 간단한 설명

<54>

도 1은 지속 방출형 전달 제제에서 메틸페니데이트, 레보도파, 및 카르비도파의 누적 방출을 나타낸다.

<55>

도 2는 본 발명의 구체예를 이용한 치료시 시간에 따른 레보도파의 평균 혈장 농도로 레보도파의 방출 프로파일을 참조와 비교하여 나타낸다.

<56>

도 3은 본 발명의 구체예를 이용한 치료시 시간에 따른 카르비도파의 평균 혈장 농도로 카르비도파의 방출 프로파일을 참조와 비교하여 나타낸다.

<57>

도 4는 본 발명의 구체예를 이용한 치료시 시간에 따른 메틸페니데이트의 평균 혈장 농도로 메틸페니데이트의 방출 프로파일을 참조와 비교하여 나타낸다.

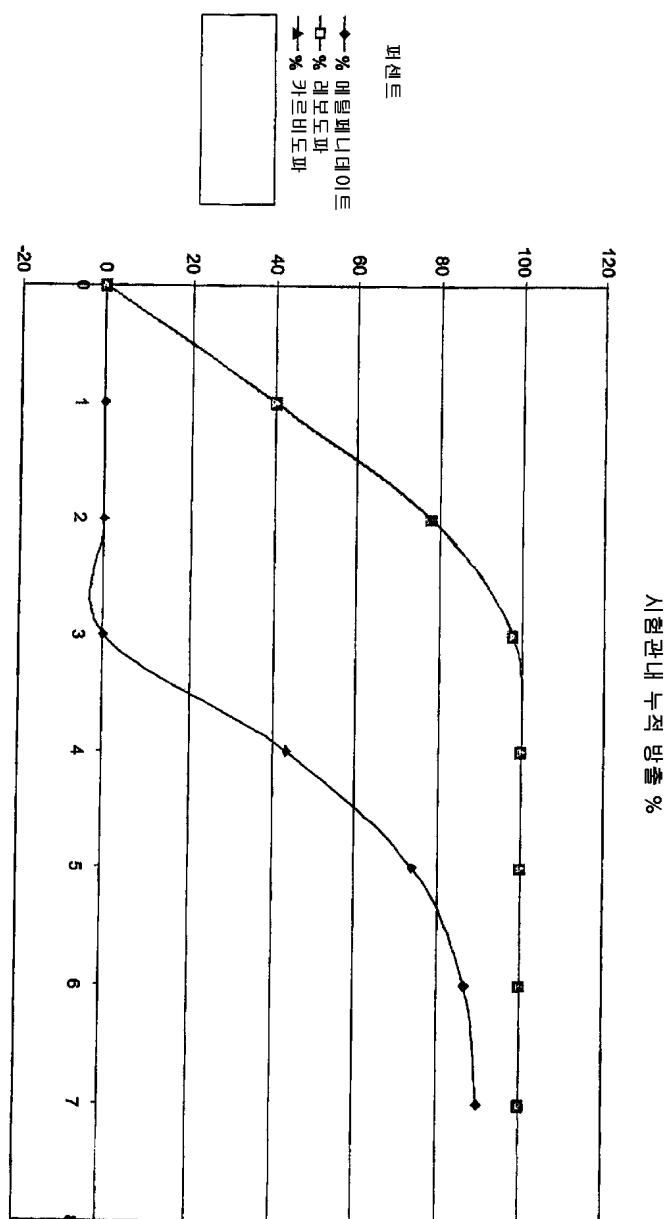
<58>

도 5는 본 발명의 구체예를 이용한 치료시 시간에 따른 리타닐산의 평균 혈장 농도로 리타닐산의 방출 프로파일을 참조와 비교하여 나타낸다.

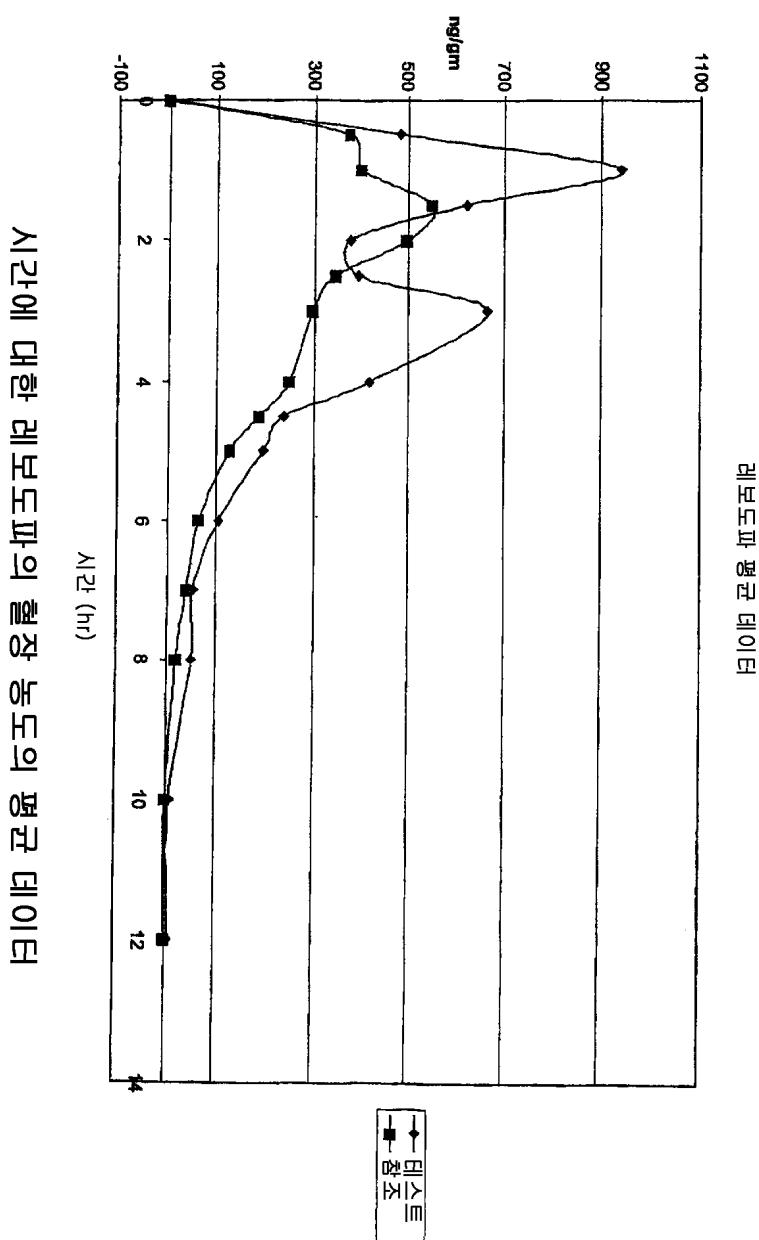
도면

도면1

메틸페니데이트, 레보도파 및 카르비도파의 누적 방출

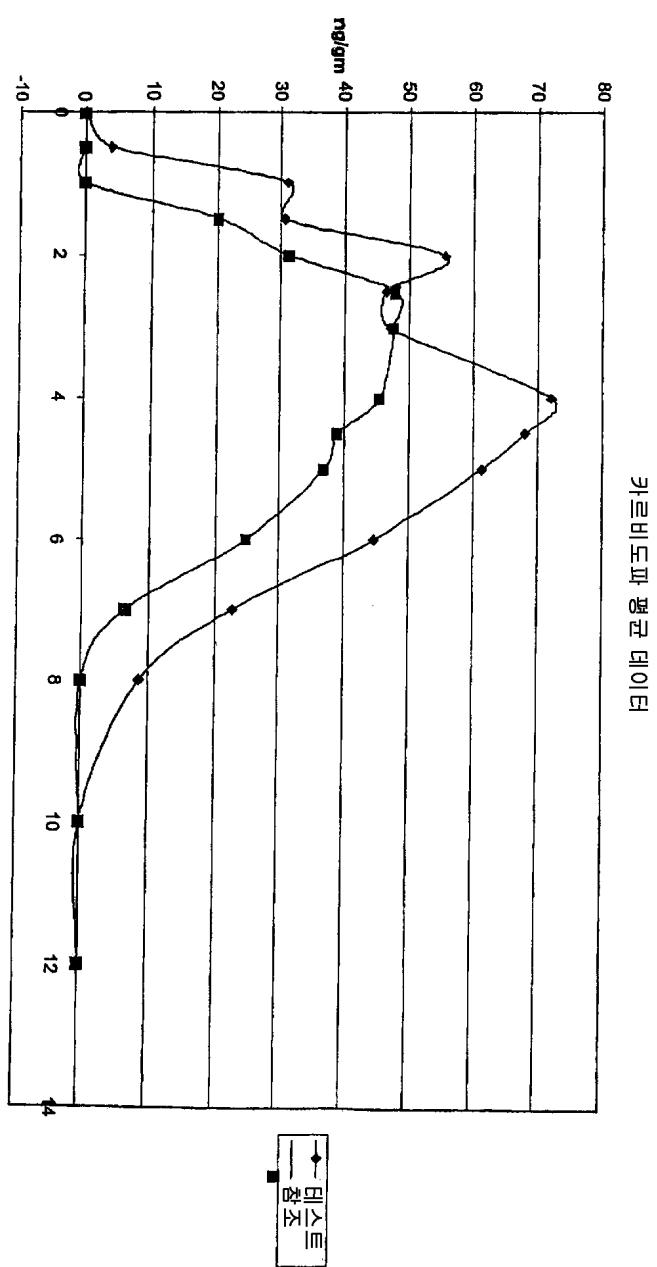


도면2

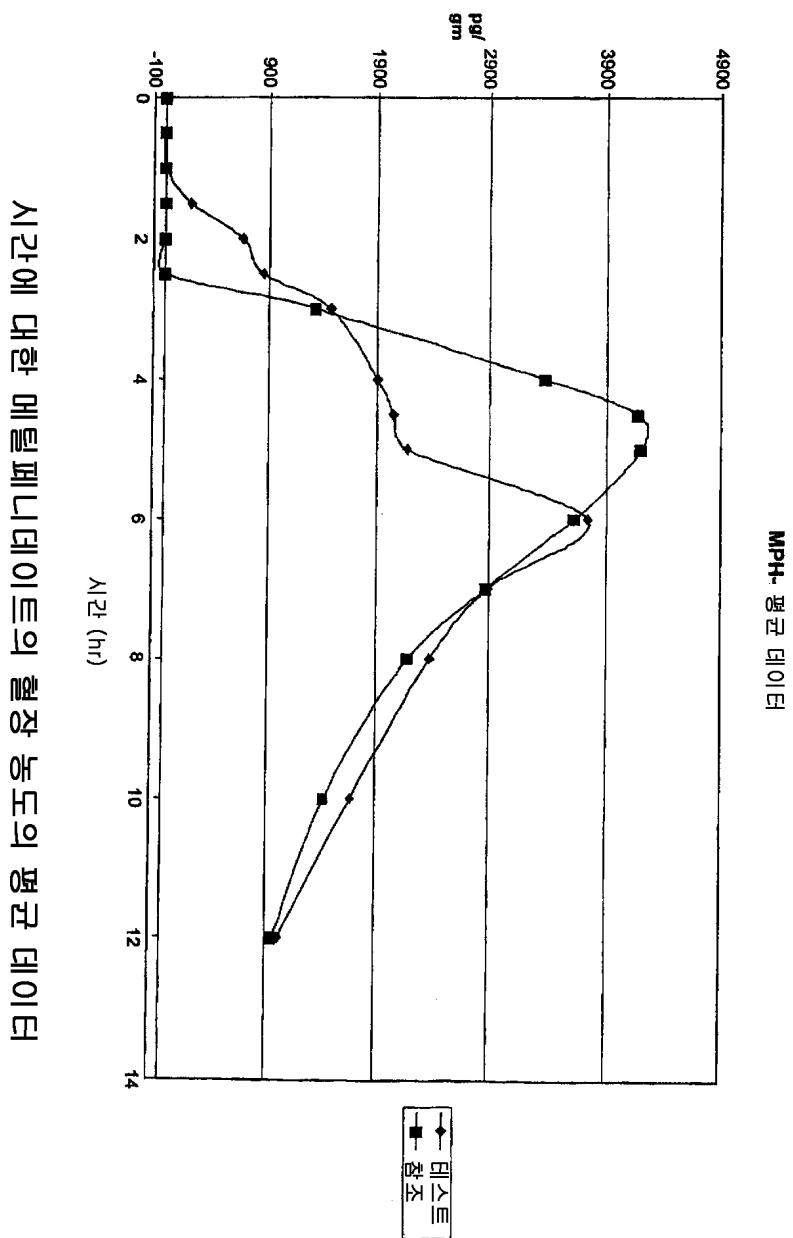


도면3

시간에 대한 카르비도파의 혈장 농도의 평균 데이터



도면4



시간에 대한 메틸페니데이트의 혈장 농도의 평균 데이터

도면5

