명세서

발명의 명칭: 레보도파 유발 이상 운동증의 치료 또는 진행 억제용 약학 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 레보도파 유발 이상 운동증의 치료 또는 진행 억제용 약학 조성물 및 상기 약학 조성물로 레보도파 유발 이상 운동증을 치료 또는 진행 억제하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] 파킨슨병(Parkinson's disease, PD)은 대뇌 기저핵의 선조체-흑질의 도파민 신경계(dopaminergic neuron)의 퇴행으로 인한 신경질환으로, 행동의 느림, 몸의 경직, 떨림 그리고 자세 불안정과 같은 행동 장애의 증상을 동반하는 질환이다(Fahn, 2003). 파킨슨병의 약물요법은 일차적으로 도파민 효능제 또는 도파민의 전구체인 L-3,4-디하이드록시페닐알라닌(L-DOPA) 요법이 주로 선택되어 시행되고 있다(Olanow et al., 2001). 그러나 파킨슨병 동물 모델에서 장기간의 L-DOPA 요법은 활성산소종(reactive oxygen species, ROS) 형성 및 downstream gene/protein 발현 변화에 의하여 신경독성이 발생하고 있으며, 파킨슨병 환자에서 L-DOPA의 장기투여는 약물효능의 감소뿐 아니라 이상 운동증(dyskinesia), 운동동요(motor fluctuation) 및 다른 합병증을 유발한다(Jankovic, 2005).

[3] 이상 운동증(dyskinesia)은 운동 근육에서의 역류성 파동에 의한 혼동을 초래하여 비정상적인 움직임을 나타내는 부작용으로, L-DOPA 치료를 시작한지 4-5년이 된 환자의 40%, 9-15년이 된 환자의 90%에서 증상이 나타난다는 것으로 보고되고 있다(Nutt, 1990; Quinn, 1995). 이러한 이상 운동증은 뇌중의 L-DOPA 농도가 가장 높을 때 반응하여 나타나므로 peak-dose dyskinesia로 불리고 있다(Olanow et al., 2004).

[4] 레보도파 유발 이상 운동증(Levodopa-Induced Dyskinesia, LID)의 기전에 관해서는 정확히 알려진 것이 없지만, 도파민 감소에 따른 선조체의 도파민 D1 및 D2 수용체 민감성 증가의 결과를 하나의 원인으로 제시하고 있다. 이러한 도파민 D1 및 D2 수용체 민감성 증가는 도파민 농도의 급격한 변화를 일으킨다. 도파민 D1 및 D2 효능제(agonist)를 장기간 투여하면 파킨슨병 동물 모델에서 이상 운동증이 발현되고 있다(Berke et al., 1998).

[5] 또한 레보도파 유발 이상 운동증은 도파민 신경이 파괴된 선조체에서 유전자와 단백질의 발현과 관련이 있으며 특히, 여러 연구에서 선조체의 ΔFosB 단백질 발현과 세포외 신호조절인산화효소 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)의 인산화가 관련이 크다고 보고되었다(Andersson et al., 2001; Pavσn N. et al.,2006).

[6] 6-하이드록시도파민(6-OHDA)을 이용한 파킨슨병 동물 모델에 L-DOPA를 장기간 투여하게 되면 ΔFosB 단백질 발현과 함께 이상 운동증이 나타난다는 연구가 보고되었다(Andersson et al., 1999). 최근에는 ERK1/2의 인산화가 이상 운동증으로 인한 ΔFosB 단백질 발현의 증가와 관련이 있다는 연구가 보고되었으며(Pavσn N.et al., 2006), 6-OHDA-유도 파킨슨병 동물 모델에 생리식염수(saline) 투여는 ERK1/2 인산화에 영향을 주지 않으므로, L-DOPA 투여에 의한 ERK1/2 인산화는 이상 운동증의 심화정도를 나타내는 AIMs(Abnormal involuntary movements, AIMs)의 발현과 관련이 있다는 것이 보고되었다(Westin et al., 2007).

[7] 한편, GLP-1 수용체는 설치류 뇌(Jin et al., 1988; Shughrue et al., 1996; Jia et al., 2015) 및 인간 뇌(Wei, Mojsov 1995; Satoh et al., 2000) 모두에 존재한다. 분포의 화학 구조는 시상하부(hypothalamus), 시상(thalamus), 뇌간(brainstem), 측두엽(lateral septum), 뇌활밑기관(subfornical organ) 및 일반적으로 대다수의 펩티드 수용체가 위치하고 있는 모든 뇌실주위 기관(circumventricular areas)인 맨 아래 구역(area postrema)에 주로 국한되어 있는 것으로 나타난다.

[8] 더불어, 더 낮은 밀도이긴 하지만 GLP-1에 대한 특이적 결합 부위는 미상(caudate), 피각(putamen), 대뇌 피질(cerebral cortex) 및 소뇌(cerebellum) 전반에 걸쳐 검출이 되었다(Campos et al., 1994; Calvo et al., 1995; Goke et al., 1995). 선행문헌에서는, GLP-1 수용체가 페럿(Mustela putorius furo)의 편도체(amygdala), 소뇌, 전두 피질(frontal cortex), 해마, 시상하부, 중뇌, 수질(medulla), 뇌교(pons), 선조체, 시상(thalamus) 및 측두 피질(temporal cortex)에서 발현된다는 것을 입증하였다(Lu et al., 2014). 뇌에서의 GLP-1 수용체의 발현 수준은 노화에 영향을 받지 않는다.

[9] 또한, GLP-1은 인지 및 행동과 관련이 있는 것으로 나타났다(During et al., 2003). 다수의 연구에서 GLP-1 수용체 작용제를 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅톤병, 외상성 뇌 손상, 뇌졸중 및 말초 신경증을 포함하는 퇴행성 뇌질환에 대한 새로운 치료제로 제안하였다. 그러나, 상기와 같은 퇴행성 뇌질환의 치료에 있어서 실질적인 장애물은 혈액-뇌 장벽(blood-cerebral barrier, BBB)을 가로질러 중추 신경계로 약물을 전달하는 것이다.

[10] 예를 들어, GLP-1은 1~2분의 짧은 반감기를 가지며, GLP-1의 불활성화에 내성을 부여하여 GLP-1의 반감기를 대략 2일까지 증가시키도록 생성된 GLP-1-트랜스페린 융합 단백질(GLP-1-Tf)은 BBB를 넘어갈 수 없다(Kim et al., 2010; Martin et al., 2012).

[11] 엑센딘-4는 GLP-1-Tf와 비교해 로타로드 성능을 개선하는 것으로 나타났으며(Martin et al., 2012), 진입 속도가 제한적이지만 혈액으로부터 뇌로 진입하는 것으로 알려져 있다(Kastin AJ et al., 2003). 또한, 엑센딘-4는 치료 후 7일 동안 매일 제공된 경우에도, 파킨슨병에 대한 MPTP 마우스 모델에서 신경보호를 제공하는 데 효과적이지 않은 것으로 나타났다(Liu et al., 2015).

[12] 따라서 파킨슨병 치료시 장기간의 L-DOPA 요법이 유발하는 비자발적 이상 운동증을 치료, 진행 억제 또는 개선시키기 위해 보다 많은 연구가 필요하다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[13] 본 발명은 레보도파 유발 이상 운동증의 치료 또는 예방용 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[14] 본 발명은 레보도파 유발 이상 운동증의 치료 또는 예방 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

[15] 본 발명은 GLP-1 수용체 작용제 또는 그의 방출 제어형 제제를 포함하는 레보도파 유발 이상 운동증의 치료 또는 예방용 약학 조성물을 제공한다.

[16] 본 발명의 GLP-1 수용체 작용제(Glucagon-like peptide-1 receptor agonist)는 GLP-1 유사체(analogue)가 포함되며, 보다 구체적으로는 엑센딘-4, 엑세나타이드, 리라글루타이드, 세마글루타이드, 릭시세나타이드, 두라글루타이드, 알비글루타이드, 에페글레나타이드 또는 이들의 조합이 포함될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[17] 본 발명의 방출 제어형 제제는 GLP-1 수용체 작용제와 생분해성 고분자를 포함하는 코어; 및 이 코어의 코팅층을 포함하여 구성될 수 있다.

[18] 본 발명의 생분해성 고분자는 폴리락타이드, 폴리글라이콜라이드, 락타이드와 글라이콜라이드의 공중합체인 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드), 폴리오르토에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리하이드록시부티르산, 폴리카프로락톤 및 폴리알킬카보네이트로 이루어진 군에서 선택된 고분자이거나, 상기 고분자들 중 2종 이상의 공중합체 또는 혼합물, 상기 고분자와 폴리에틸렌글리콜과의 공중합체, 및 상기 고분자 또는 공중합체와 당이 결합된 고분자-당 복합체로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.

[19] 본 발명에서 치료는 레보도파 유발 이상 운동증의 증상이 개선되거나 증상이 더 이상 악화되지 않는 것을 포함하는 개념이다.

[20] 본 발명에서 예방은 레보도파의 투여에도 불구하고 레보도파 유발 이상 운동증이 발병되지 않거나 지연 발병되도록 하는 것을 포함하는 개념이다.

[21] 본 발명의 약학 조성물은 비자발적 이상 운동증(abnormal involuntary movements, AIMs)을 개선하는 효과가 있으며, 또한 본 발명의 약학 조성물은 레보도파와 병용투여시 레보도파의 장기 복용에 따른 부작용을 감소시키는 효과가 있다.

[22] 본 발명은 레보도파 유발 이상 운동증 환자에게 치료적으로 유효한 양의 GLP-1 수용체 작용제 또는 그의 방출 제어형 제제를 투여하는 단계를 포함하는 레보도파 유발 이상 운동증의 치료 방법을 제공한다.

[23] 본 발명은 레보도파 유발 이상 운동증이 발병하지 않은 파킨슨병 환자에게

예방적으로 유효한 양의 GLP-1 수용체 작용제 또는 그의 방출 제어형 제제를 투여하는 단계를 포함하는 레보도파 유발 이상 운동증의 예방 방법을 제공한다.

[24] 본 발명의 치료 또는 예방 방법에서 레보도파 유발 이상 운동증 환자 및 레보도파 유발 이상 운동증이 발병하지 않은 파킨슨병 환자는 모두 레보도파를 투여하고 있는 환자일 수 있다.

[25] 본 발명의 치료 또는 예방 방법에서 GLP-1 수용체 작용제 또는 그의 방출 제어형 제제는 레보도파와 동시 또는 레보도파 투여 후에 투여될 수 있다.

[26] 본 발명의 치료 방법에서 유효성분의 치료적으로 유효한 양은 0.01㎍/kg/day 내지 100㎍/kg/day일 수 있다.

[27] 본 발명의 예방 방법에서 유효성분의 예방적으로 유효한 양은 0.01㎍/kg/day 내지 100㎍/kg/day일 수 있다.

[28] 본 발명의 치료 또는 예방 방법에서 GLP-1 수용체 작용제는 GLP-1 유사체가 포함되며, 보다 구체적으로는 엑센딘-4, 엑세나타이드, 리라글루타이드, 세마글루타이드, 릭시세나타이드, 두라글루타이드, 알비글루타이드, 에페글레나타이드 또는 이들의 조합이 포함될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[29] 본 발명의 치료 또는 예방 방법에서 방출 제어형 제제는 상기 GLP-1 수용체 작용제와 생분해성 고분자를 포함하는 코어; 및 코어의 코팅층을 포함하여 구성될 수 있다.

[30] 본 발명의 치료 또는 예방 방법에서 생분해성 고분자는 폴리락타이드, 폴리글라이콜라이드, 락타이드와 글라이콜라이드의 공중합체인 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드), 폴리오르토에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리하이드록시부티르산, 폴리카프로락톤 및 폴리알킬카보네이트로 이루어진 군에서 선택된 고분자, 상기 고분자들 중 2종 이상의 공중합체 또는 혼합물, 상기 고분자와 폴리에틸렌글리콜과의 공중합체, 및 상기 고분자 또는 공중합체와 당이 결합된 고분자-당 복합체로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.

[31]

[32] 본 발명은 레보도파 유발 이상 운동증의 치료제 제조에 있어서 GLP-1 수용체 작용제 또는 그의 방출 제어형 제제의 용도를 제공한다.

발명의 효과

[33] 본 발명은 레보도파 유발 이상 운동증의 치료 또는 예방용 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 GLP-1 수용체 작용제 또는 그의 방출 제어형 제제는 레보도파와 병용투여시 레보도파의 장기 복용에 따른 심각한 부작용을 감소시키는 효과가 있으며, 레보도파에 의한 비자발적 이상 운동증을 감소시키는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[34] 도 1은 본 발명의 일 예에 따른 GLP-1 수용체 작용제의 방출 제어형

제제(PT320)에 대한 약물처리일정을 시간에 따라 나타낸 그림이다.

[35] 도 2는 6-OHDA로 병변이 유도된 랫드에서 본 발명의 일 예에 따른 GLP-1 수용체 작용제의 방출 제어형 제제(PT320) 처리에 의한 AIMs 감소 효과를 확인한 그래프이다.

[36] 도 3은 선조체 내에서 본 발명의 일 예에 따른 GLP-1 수용체 작용제의 방출 제어형 제제(PT320) 처리에 의해 정상화된 도파민(DA)의 교체율(turnover)을 확인한 그래프이다.

[37] 도 4는 LID가 유발된 랫드에서 본 발명의 일 예에 따른 GLP-1 수용체 작용제의 방출 제어형 제제(PT320) 처리에 의해 시간 의존적으로 AIMs 감소 효과를 확인한 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

[38] 본 발명은 GLP-1 수용체 작용제 또는 그의 방출 제어형 제제를 포함하는 레보도파 유발 이상 운동증의 치료 또는 예방용 약학 조성물을 제공한다.

[39] 상기 GLP-1 수용체 작용제(Glucagon-like peptide-1 receptor agonist)는 GLP-1 유사체(analogue)가 포함되며, 보다 구체적으로는 엑센딘-4, 엑세나타이드, 리라글루타이드, 세마글루타이드, 릭시세나타이드, 두라글루타이드, 알비글루타이드, 에페글레나타이드 또는 이들의 조합이 포함될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[40] 상기 방출 제어형 제제는 GLP-1 수용체 작용제의 초기 방출량을 효과적으로 제어하여 약물의 지속적이고 충분한 방출이 가능하게 하여 생체이용률이 우수한 제제를 의미한다.

[41] 상기 레보도파 유발 이상 운동증은 레보도파에 의해 유발되는 비자발적인 이상 운동증으로, 사지나 체간에서 발생하는 무도성 무정위운동(choreoathetosis)의 형태나 근긴장이상증(dystonia)의 양상을 나타낸다. 상기와 같은 증상은 오랜 기간 레보도파를 사용한 환자에서 흔히 발생하고 심하면 일상 생활에 심각한 장애를 초래하는 부작용을 의미한다.

[42] 상기 용어 "치료"는 레보도파 유발 이상 운동증의 증상이 개선되거나 증상이 더 이상 악화되지 않는 것을 포함하는 모든 행위를 말한다.

[43] 상기 용어 "예방"은 레보도파의 투여에도 불구하고 레보도파 유발 이상 운동증이 발병되지 않거나 지연 발병되도록 하는 것을 포함하는 모든 행위를 말한다.

[44] 상기 용어 "투여"란 적절한 방법으로 개체에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, "개체"란 레보도파를 투여함에 따라 레보도파 유발 운동 이상증이 발병하였거나 발병할 수 있는 인간을 포함한 쥐, 생쥐, 가축 등의 모든 동물을 의미한다. 구체적인 예로, 인간을 포함한 포유동물일 수 있다.

[45] 본 발명 약학 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태일 수 있으며, 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제

및 주사제의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[46] 본 발명 약학 조성물의 제형은 약학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있으며, 예를 들어, 경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조될 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조될 수 있다. 또한, 본 발명 약학 조성물의 제형은 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제조될 수 있다.

[47] 본 발명 약학 조성물은 유효성분을 단독으로 포함하거나, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.

[48] 약학적으로 허용 가능한 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활탁제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등일 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다.

[49] 제제화를 위한 담체, 부형제 및 희석제는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 광물유, 충진제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 또는 방부제 등일 수 있다.

[50] 본 발명 약학 조성물의 투여 경로는 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장일 수 있으며, 이에 제한되지 않는다.

[51] 본 발명 본 발명 약학 조성물은 경구 또는 비경구로 투여될 수 있으며, 바람직하게는 비경구 경로로 투여하는 것이 좋다. 비경구 투여 시 피부 외용 또는 복강내주사, 직장내주사, 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부내 주사 주입방식이 선택될 수 있다.

[52] 본 발명의 약학 조성물의 투여량은 환자의 연령, 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 본 발명 약학 조성물은 1일 0.0001mg 내지 1000mg/kg 또는 0.001mg 내지 500mg/kg으로 투여하며, 유효 성분 양을 기준으로 0.01 내지 100㎍/kg/day, 바람직하게는 0.1 내지 10㎍/kg/day가 되도록 투여할 수 있다.

[53] 본 발명 약학 조성물의 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고, 수 회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[54] 본 발명의 방출 제어형 제제는 GLP-1 수용체 작용제와 생분해성 고분자를 포함하는 코어; 및 상기 코어의 코팅층을 포함하는 것인 약학 조성물을 의미한다.

[55] 상기 생분해성 고분자는 체내에 투여 시 서서히 분해되고 배출되어 인체에

무해한 고분자를 총칭하는 것으로, 폴리락타이드 (Polylactide, PLA), 폴리글라이콜라이드 (Polyglycolide, PGA), 락타이드와 글라이콜라이드의 공중합체인 폴리 (락타이드-코-글라이콜라이드) (Polylactide-co-glycolide, PLGA), 폴리오르토에스테르 (Polyorthoester), 폴리안하이드라이드 (Polyanhydride), 폴리하이드록시부티르산 (Polyhydroxybutyric acid), 폴리카프로락톤 (Polycaprolactone), 및 폴리알킬카보네이트 (Polyalkylcarbonate)로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 고분자, 및 상기 고분자와 폴리에틸렌글리콜(Polyethylenglycol, PEG)과의 공중합체를 포함하며, 상기 1종 이상의 고분자는 공중합체 또는 단순 혼합물 형태일 수 있다.

[56] 상기 생분해성 고분자중에서 특히, PLA, PGA, PLGA 등의 폴리에스테르 계열은 체내에서 가수분해되어 인체에 무해한 락트산과 글리콜산으로 대사되어 생체 적합성과 안정성이 인정된 물질이고, 생체 분해 속도도 고분자의 분자량, 두 단량체의 비율, 수친화성 등에 따라 짧게는 1-2주에서 길게는 1-2년까지 다양하게 조절할 수 있으며, 이미 미국 FDA를 비롯하여 수십개국에서 허가되어 상용화되고 있는 고분자 물질로서, 본 발명에 바람직하게 사용될 수 있다. 특히, PLGA와 PLA 등의 폴리에스테르 계열의 고분자가 본 발명에 더욱 바람직하게 사용될 수 있다.

[57] 또 다른 측면에 있어서, 상기 생분해성 고분자는 폴리락타이드 (Polylactide, PLA), 폴리글라이콜라이드 (Polyglycolide, PGA), 락타이드와 글라이콜라이드의 공중합체인 폴리 (락타이드-코-글라이콜라이 드) (Polylactide-co-glycolide, PLGA), 폴리오르토에스테르 (Polyorthoester), 폴리안하이드라이드 (Polyanhydride), 폴리하이드록시부티르산 (Polyhydroxybutyric acid), 폴리카프로락톤 (Polycaprolactone) 및 폴리알킬카보네이트 (Polyalkylcarbonate)로 이루어진 군 중에서 선택된 1종의 고분자 또는 2종 이상의 공중합체, 및 상기 고분자와 폴리에틸렌글리콜 (Polyethylenglycol, PEG)과의 공중합체로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 고분자와 당과의 복합체 (이하, '고분자-당 복합체')일 수 있다.

[58] 본 발명에 있어서의 고분자-당 복합체는 상기와 같은 고분자가 당의 하이드록시기 위치에 치환되어 있는 형태를 의미한다. 상기 당은, 하나 이상, 바람직하게는 1개 내지 8개의 사카라이드 단위를 포함하며, 각 사카라이드 단위는 3 내지 6개의 하이드록시기를 갖는 것인, 모노사카라이드 또는 폴리사카라이드이거나, 또는 직쇄구조를 갖고 3 내지 6개의 하이드록시기를 포함하는 분자량 20,000 이하의 당알코올류일 수 있다. 상기 당알코올류는 만니톨, 펜타에리트리톨, 소르비톨, 리비톨 및 크실리톨 등을 포함할 수 있다. 고분자는 상기 당에 존재하는 하이드록시기 중 3 개 이상에 결합한다.

[59] 또한 상기 생분해성 고분자는 점도의 제한없이 사용할 수 있으나, 점도가 너무 낮으면 약물을 효과적으로 보호하지 못하여 약물의 초기 방출량이 많아지게 되고, 점도가 너무 높으면 약물의 전체적인 방출량이 낮아 생체 이용률이

낮아지게 되므로, 고유점도가 0.1 내지 0.5dL/g인 것이 바람직하다.

[60] 상기 코팅 물질은 초기 약물의 과도한 방출을 막아주며 생체이용률을 증가시킬 목적으로 사용되며, 본 발명에 따른 방출 제어형 제제에서는 외부에 형성된 코팅층 형태로 존재한다.

[61] 상기 코팅 물질은 염기성 아미노산, 폴리펩타이드 및 유기질소화합물로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 것일 수 있다. 상기 염기성 아미노산은 아르기닌, 리신, 히스티딘 및 이들의 유도체를 포함하며, 상기 폴리펩타이드는 아르기닌, 리신 및 히스티딘으로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상을 포함하는 아미노산 2 내지 10개, 바람직하게는 2개 내지 5개의 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 폴리펩타이드는 전체 아미노산 개수 중, 산성 아미노산의 수에 비하여 염기성 아미노산의 수가 많아서 염기성을 나타내는 것일 수 있다.

[62] 본 발명의 방출 제어형 제제는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있으며, 미립구의 제조 과정 도중 또는 제조 후 코팅 물질 수용액에 현탁시켜 미립구 표면을 코팅 물질로 코팅함으로써 본 발명의 서방성 미립구를 제조할 수 있다. 본 발명에 따른 미립구 제조 방법은 이중유화증발법(W/O/W 법), 단일유화증발법(O/W 법), 상분리법, 분무건조법 등을 사용하는 것일 수 있다.

[63] 보다 상세하게, 본 발명의 엑세나타이드 함유 서방성 미립구 제조 방법은 엑세나타이드와 생분해성 고분자를 혼합하여 W/O형 에멀젼 또는 균질 혼합물을 생성시키는 단계; 및 상기 에멀젼 또는 균질 혼합물을 코팅 물질 수용액에 적용하여 에멀젼화시켜, 코팅층을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

[64] 보다 구체적으로, 이중유화증발법을 사용하는 경우, 본 발명의 제조 방법은, 엑세나타이드 수용액과 생분해성 고분자가 용해된 유기용매를 혼합하여 에멀젼화하여 일차 에멀젼(W/O)을 형성하는 단계; 상기 에멀젼을 코팅 물질 수용액에 현탁시켜, W/O/W 에멀젼을 형성시키고, 이를 가온하여 유기용매를 제거하고 경화시키는 단계, 및 상기 경화된 미립구를 회수하여 수세하고, 동결건조하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 유기용매는 상기 생분해성 고분자를 용해시키고 수용액과 혼합되어 에멀젼을 형성할 수 있는 모든 유기용매를 사용할 수 있으며, 예컨대, 초산, 클로로포름, 에틸아세테이트, 메틸렌클로라이드 및 메틸에틸케톤으로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상일 수 있다.

[65] 이 경우, 코팅 물질은 2차 수상 (W/O/W 에멀젼의 외부 수상)에 포함되어, 유기용매가 제거되고 건조되면, 엑세나타이드와 생분해성 고분자 외부에 코팅층을 형성하게 된다. 또한, 단일유화증발법을 사용하는 경우, 본 발명의 제조 방법은, 생분해성 고분자와 엑세나타이드를 유기용매에 용해시켜 균일 혼합물을 제조하는 단계; 상기 균일 혼합물에 코팅 물질 수용액을 첨가하여 에멀젼을 제조하고, 가온하여 유기용매를 제거하고 경화시키는 단계; 및 상기 경화된 미립구를 회수하고 수세하여, 동결건조하는 단계를 포함할 수 있다.

[66] 상기 유기 용매는 생분해성 고분자와 엑세나타이드를 균일하게 혼합시킬 수

있으며, 수용액과 혼합되어 에멀젼을 형성할 수 있는 모든 유기용매를 사용할 수 있으며, 예컨대, 탄소수 1 내지 5의 알코올, 빙초산, 개미산, 다이메틸설폭시드, 및 n-메틸피롤리돈로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 용매와 클로로포름, 에칠아세테이트, 메칠에칠케톤, 및 메틸렌클로라이드로 이어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 용매와의 혼합 용매, 더욱 바람직하게는 메탄올과 메틸렌클로라이드의 혼합용매를 사용하는 것이 좋다. 이 경우, 상기 생분해성 고분자와 엑세나타이드 균일 혼합물을 에멀젼화시키고 유기용매를 제거하기 위한 수용액에 코팅 물질을 첨가함으로써, 최종 얻어지는 미립구 표면에 코팅층이 형성되게 된다.

[67] 또한, 단일유화증발법을 사용하는 경우, 본 발명의 제조 방법은, 생분해성 고분자와 엑세나타이드를 유기용매에 용해시켜 균일 혼합물을 제조하는 단계; 상기 균일 혼합물에 코팅 물질 수용액을 첨가하여 에멀젼을 제조하고, 가온하여 유기용매를 제거하고 경화시키는 단계; 및 상기 경화된 미립구를 회수하고 수세하여, 동결건조하는 단계를 포함할 수 있다.

[68] 상기 유기 용매는 생분해성 고분자와 엑세나타이드를 균일하게 혼합시킬 수 있으며, 수용액과 혼합되어 에멀젼을 형성할 수 있는 모든 유기용매를 사용할 수 있으며, 예컨대, 탄소수 1 내지 5의 알코올, 빙초산, 개미산, 다이메틸설폭시드, 및 n-메틸피롤리돈로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 용매와 클로로포름, 에칠아세테이트, 메칠에칠케톤, 및 메틸렌클로라이드로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 용매와의 혼합 용매를 사용하는 것이 좋다. 이 경우, 상기 생분해성 고분자와 엑세나타이드 균일 혼합물을 에멀젼화시키고 유기용매를 제거하기 위한 수용액에 코팅 물질을 첨가함으로써, 최종 얻어지는 미립구 표면에 코팅층이 형성되게 된다. 또 다른 측면에 있어서, 본 발명의 엑세나타이드 함유 서방성 미립구 제조방법은 엑세나타이드와 생분해성 고분자를 혼합하여 에멀젼 또는 균질 혼합물을 생성시키는 단계; 상기에서 얻어진 에멀젼 또는 균질 혼합물을 분말화하여 1차 미립구를 제조하는 단계; 및 상기 얻어진 1차 미립구를 코팅 물질 수용액에 현탁시켜, 코팅층을 형성시키는 단계를 포함한다. 상기 분말화 방법에는 제한이 없으며, 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 모든 분말화 방법을 사용 가능하며, 예컨대, 상분리법 또는 분무 건조법을 사용할 수 있다.

[69] 보다 구체적으로, 상기 분말화에 상분리법을 사용하는 경우, 본 발명의 제조 방법은 엑세나타이드 수용액과 고분자가 용해된 유기용매를 혼합하여 에멀젼을 만드는 단계 또는 엑세나타이드와 고분자를 혼합용매와 혼합하여 균일 혼합액을 만드는 단계; 여기에 실리콘 오일 등의 오일을 가하여 1차 미립구를 만드는 단계; 상기 1차 미립구를 생분해성 고분자의 비용매, 예컨대 탄소수 1 내지 5의 알코올과 탄소수 1 내지 12의 알칸의 혼합 용매, 바람직하게는 에탄올과 헵탄의 혼합 용매를 가하여 상기 미립구에서 유기용매를 제거하고 경화시키는 단계; 얻어진 미립구를 코팅 물질 수용액에 현탁시켜 코팅층을

형성시키는 단계; 및 상기 코팅층이 형성된 미립구를 회수하여 세척, 동결건조하는 단계를 포함할 수 있다.

[70] 상기 유기용매는 클로로포름, 에칠아세테이트, 메틸렌클로라이드, 및 메칠에칠케톤으로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 것일 수 있으며, 바람직하게는 메틸렌클로라이드일 수 있다. 또한, 상기 혼합용매는 탄소 수 1 내지 5의 알코올, 빙초산, 개미산, 다이메틸설폭시드, 및 n-메틸피롤리돈로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 용매와 클로로포름, 에칠아세테이트, 메칠에칠케톤, 및 메틸렌클로라이드로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상과의 혼합 용매일 수 있으며, 바람직하게는 메탄올과 메틸렌클로라이드의 혼합용매일 수 있다.

[71] 또한, 분무건조법을 사용하는 경우, 본 발명의 제조 방법은, 엑세나타이드 수용액과 고분자가 용해된 유기용매를 혼합하여 에멀젼을 만드는 단계 또는 엑세나타이드와 고분자를 단일용매 또는 혼합용매와 혼합하여 균일한 용액을 제조하는 단계; 상기 용액 또는 에멀젼을 분무건조시켜 1차 미립구를 제조하는 단계; 상기 얻어진 1차 미립구를 코팅 물질 수용액에 현탁시켜 코팅층을 형성시키는 단계, 및 얻어진 코팅 미립구를 수세 및 동결건조하는 단계를 포함할 수 있다.

[72] 상기 유기용매는 클로로포름, 에칠아세테이트, 메틸렌클로라이드, 및 메칠에칠케톤으로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 것일 수 있으며, 바람직하게는 메틸렌클로라이드일 수 있다. 또한, 상기 단일용매는 빙초산 또는 개미산으로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 것이고, 상기 혼합용매는 탄소 수 1 내지 5의 알콜, 빙초산, 개미산, 다이메틸설폭시드, 및 n-메틸피롤리돈로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 용매와 클로로포름, 에칠아세테이트, 메칠에칠케톤, 및 메틸렌클로라이드로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상과의 혼합 용매일 수 있다.

[73] 본 발명의 제조 방법은 통상의 방법으로 보호콜로이드 물질을 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있으며, 구체예에 있어서, 상기 보호 콜로이드 물질은 미립구에 코팅물질 코팅 시에 첨가될 수 있다. 본 발명에 따른 제조 방법에 사용된 상기 수상에 용해된 코팅 물질 또는 코팅 물질 수용액은 0.01 M 내지 1 M의 농도로 사용하며, 보다 바람직하게는 0.1 M 내지 0.5 M의 농도로 사용할 수 있다. 코팅 물질 수용액의 농도가 상기 범위보다 낮으면 미립구 표면에 코팅 물질이 충분히 코팅되지 못하며, 상기 범위보다 높으면, 코팅 물질의 과포화 용액이 되며, 포화 상태 용액에서의 초기방출 억제 효과 보다 더 개선되지는 않으므로, 본 발명의 미립구 제조에 사용되는 코팅 물질의 농도는 상기 범위로 하는 것이 좋다.

[74]

[75] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명하기 위해 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다.

[76]

[77] **실시예 1. SR-엑세나타이드(PT320)의 제조**

[78] 본 발명의 엑세나타이드 함유 방출 제어형 제제(PT320)는 이중 유화법(W/O/W 방법), 단일 유화법(O/W 방법), 상 분리법, 분무 건조법 등(한국등록특허 제 10-0805208호 및 국제공개특허 PCT/US2017/057606 참고) 등을 통해 제조 가능하며, 본 실시예에서는 분무 건조법을 통한 엑세나타이드 함유 방출 제어형 제제(PT320)를 제조하였다.

[79] 생분해성 고분자인 RG502H 4.850g과 엑세나타이드 아세테이트 (Polypeptide Laboratory,USA) 0.150g을 빙초산 97㎖에 균일하게 용해하였다. 제조된 용액을 피스톤 펌프를 이용하여 초음파노즐(Sono-tek, 120 kHz)이 장착된 분무건조기 (SODEVA, France)에 1.5㎖/min의 유속으로 공급하면서 180℃의 건조 공기를 공급하여 미립구를 얻었다. 이를 각각 보호콜로이드로서 1%(W/V) 폴리비닐알콜 (Polyvinyl alcohol,Gohsenol, EG-50)을 함유하는 0.5M 라이신 수용액에 현탁하여 3시간 동안 교반한 후 회수하여 증류수로 세척 동결건조하여 제형을 얻었다.

[80] 상기 과정을 통해 얻은 분말 상태의 PT320 125mg에 1.25㎖ 희석제(0.5% 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 5.0% D-만니톨 및 0.1% Tween 80 (pH 6.66) 포함)를 첨가하여 PT320 희석액(diluent)을 얻었고, 이를 사용하여 실험 동물 모델에 투여하였다.

[81]

[82] **실시예 2. 레보도파 유발 이상 운동증 진행 억제 효과 확인**

[83] 본 실시예에서는 SR-엑세나타이드(PT320)가 레보도파 유발 이상 운동증을 진행 억제하는 효능이 있는지 확인하였다.

[84]

[85] **실시예 2-1. SR-엑세나타이드(PT320) 및 L-DOPA의 투여경로 및 투여량**

[86] PT320 및 L-DOPA 약물처리일정은 도 1에 나타내었다. 이를 참고하면, 먼저 6-OHDA를 10분 동안 0.25㎕/분으로 우측 안쪽앞뇌다발(medial forebrain bundle)에 주사하여 병변을 유도한 다음, 이후 22일 동안 L-DOPA 또는 L-DOPA+PT320을 처리하였다.

[87] L-DOPA는 벤세라자이드(15mg/kg)와 함께 식염수에 용해시켜 복강내 주사(i.p.)로 6mg/kg/day 투여하였고, PT320(100mg/kg, containing 2mg/kg Exenatide)은 L-DOPA 투여 1시간 전에 주 1회(총 3번) 피하 주사(s.c.) 하여 약물처리에 따른 레보도파 유발 이상 운동증 진행 억제 효능을 확인하였다.

[88] **실시예 2-2. 비자발적 이상 운동증(Abnormal involuntary movements, AIMs) 평가**

[89] clear Perspex boxes(22㎝ x 34㎝ x 20㎝)에 모든 실험 동물을 위치시킨 다음, 각각의 랫드를 L-DOPA 투여 3시간 후(Off-medication 상태)부터 30분 간격으로 1분 동안, 하기 표 1의 4가지 유형에 대해 관찰하였다. 각각의 유형은 하기 표 1의 기준에 따라 1~4로 점수 평가(1 = 30초 미만 존재; 2 = 30초 이상 존재; 3 = 1분

내내 존재하나 외부 자극에 의해 억제됨; 4 = 1분 내내 존재하나 외부 자극에 의해 억제되지 않음)하여 도 2에 나타내었다. 이때 ALO 점수는 2~4번 항목의 합을 의미하며, ALO 누적 점수가 10보다 낮은 동물은 평가 제외하였다.

[90] [표1]

4가지 평가 대상 유형	
1) 운동 및 회전Locomotor (Lo)& rotation	병변과 상반되는 운동 증가Increased locomotion contraversive to the lesion
2) 사지Limb (Li)	병변과 상반되는 앞다리의 통제 불가능한 무작위 움직임Random uncontrollable movements of forelimb contralateral to the lesion
3) 입과 혀Orolingual (Ol)	과도한 씹기와 혀가 돌출된 턱의 움직임Excess chewing and jaw movements with protrusion of the tongue
4) 축Axial (Ax)	목과 상반신 반대쪽을 향한 근 긴장 이상Dystonic postures or choreiform twisting of the neck and upper body towards the contralateral side

[91] AIMs의 4가지 평가 대상 유형

[92] 도 2를 살펴보면, 6-OHDA로 병변이 유도된 랫드에 PT320을 처리하는 경우에는 L-DOPA 단독 처리군에 비해 4가지 행동 평가 점수가 모두 낮았다. 따라서, 본 발명 일 예에 따른 GLP-1 수용체 작용제의 방출 제어형 제제(PT320)는 AIMs를 감소시키는 조성물임을 확인할 수 있었다.

[93]

[94] **실시예 2-3. 도파민 변화량 측정**

[95] 선조체 내에서 본 발명의 일 예에 따른 GLP-1 수용체 작용제의 방출 제어형 제제(PT320) 처리에 의해 변화된 도파민(DA), 도파민 대사체(DA metabolites), 도파민 교체율(turnover)을 HPLC로 측정하였다.

[96] 상기 실시예 2-2에서 행동 평가가 끝난 랫드의 뇌를 이용하여, 병변부위 및 병변이 없는 부위의 조직을 0.1N 과염소산(HClO4)에서 균질화하였다. 이후, 4℃에서 13,000rpm으로 30분 동안 원심분리하여 상등액(50㎕)을 취한 다음, 과염소산(1:4, v/v)에 희석시켜 HPLC에 주입하였다. DA 및 DA 대사체의 조직 농도는 HPLC에 연결된 coulometric detection system에 의해 분석되었다. HPLC 이동상은 탈이온수에 메탄올(7%), 모노소듐포스페이트(NaH2PO4, 70mM), 트리에틸아민(100㎕/l), EDTA(0.1mM), 소듐옥틸설페이트(100mg/l)를 포함하여 오르토인산으로 pH 4.2가 되게 조절하여 사용하였다. 상기 이동상을 이용하여 1.2㎖/min의 유속으로 HPLC 컬럼(Hypersyl, C18, 15㎝ X 4.6㎜, particle size 5㎛)을 통해 분석하였다.

[97] 도 3에서 나타낸 바와 같이 6-OHDA로 병변이 유도된 랫드에 PT320을 처리하는 경우 선조체 내 DA 교체율은 6-OHDA 병변에 의해 향상되었으나, PT320은 DA 교체율이 정상화된 것을 확인할 수 있었다.

[98]

[99] **실시예 3. 레보도파 유발 이상 운동증 치료 효과 확인**

[100] 본 실시예에서는 SR-엑세나타이드(PT320)의 레보도파 유발 이상 운동증 치료 효능을 확인하고자, 비자발적 이상 운동증(Abnormal involuntary movements, AIMs)을 평가하였다.

[101]

[102] **실시예 3-1. 동물 모델 구축**

[103] AIMs 평가를 위한 실험 동물 모델은 다음과 같이 구축하였으며, 모든 실험 동물은 IACUC의 승인 및 KFDA 지침에 따라 수행하였다.

[104] 먼저, 6-7주령의 SD 랫드(수컷, Koatech, 한국, Total N = 30 (n=10 per group))를 온도 22±1℃, 습도 30-50%에서 일반적인 명암주기 (7:00-20:00) 조건에서 순응시켰다. 이후, SD 랫드에 파킨슨병을 유도하고자 마취후 Hamilton 주사기를 사용하여 10분 동안 0.25㎕/분으로 내부전뇌다발(medial forebrain bundle)에 6-하이드록시도파민(2.5㎕ at a concentration of 3㎍/㎕ dissolved in 0.1% ascorbic acid in sterile water)을 단독 주입하였다.

[105] 수술 후(1주 또는 2주차) 병변유도된 랫드를 아포모르핀 염산염(0.5 mg/kg, i.p.) 유도성 회전검사(apomorphine hydrochloride-induced rotation test)를 하였고, 다음 실험을 위해 비병변부 쪽으로 전신 회전율이 분당 7회(7 full body turns/min) 이상 나타내는 모든 동물에 대해 스크리닝하였다. 선택한 동물을 이용하여 1일 1회 10㎎/㎏ L-DOPA(i.p.) 및 15㎎/㎏ 벤세라자이드(i.p.)를 처리한 대조군, 대조군과 동일한 조건에 PT320을 실험군을 구축하였다. 특히 상기 실험군의 경우 PT320를 먼저 투여한 다음 1시간 뒤에 L-DOPA 및 벤세라자이드를 투여하였다.

[106] [표2]

구분	조건
G1(L-Dopa control)	6OHDA lesion + L-DOPA (10mpk; IP) @ WK 2 + vehicle
G2(PT320 2wk)	6OHDA lesion + L-DOPA (10mpk; IP) @ WK 2 + PT320 2mpk @ WK2

[107] 그룹별 투여 용량 및 조건

[108] **실시예 3-2. 비자발적 이상 운동증(Abnormal involuntary movements, AIMs) 평가**

[109] AIMs는 PT320 처리 후 주 1회씩 실험이 끝나는 6주차까지 평가하였으며, 이는 실시예 2-2와 동일한 방법으로 평가하였다. 이러한 평가 방법에 따른 최종 AIMs

산출 결과는 도 4에 나타내었다.

[110] 도 4에서 확인되는 바와 같이 본 실험을 통해 SR-엑세나타이드(PT320)는 레보도파 유발 이상 운동증이 유도된 실험 동물 모델에서 시간 의존적으로 치료 효능을 나타내는 것임을 확인할 수 있었다.

청구범위

[청구항 1] GLP-1 수용체 작용제(Glucagon-like peptide-1 receptor agonist) 또는 그의 방출 제어형 제제를 포함하는 레보도파 유발 이상 운동증의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

[청구항 2] 청구항 1에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 GLP-1 유사체(analogue)인 약학 조성물.

[청구항 3] 청구항 2에 있어서, 상기 GLP-1 유사체는 엑센딘-4, 엑세나타이드, 리라글루타이드, 세마글루타이드, 릭시세나타이드, 두라글루타이드, 알비글루타이드, 에페글레나타이드 또는 이들의 조합인 약학 조성물.

[청구항 4] 청구항 1에 있어서, 상기 방출 제어형 제제는 상기 GLP-1 수용체 작용제와 생분해성 고분자를 포함하는 코어; 및 상기 코어의 코팅층을 포함하는 것인 약학 조성물.

[청구항 5] 청구항 4에 있어서, 상기 생분해성 고분자는 폴리락타이드, 폴리글라이콜라이드, 락타이드와 글라이콜라이드의 공중합체인 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드), 폴리오르토에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리하이드록시부티르산, 폴리카프로락톤 및 폴리알킬카보네이트로 이루어진 군에서 선택된 고분자, 상기 고분자 중 2종 이상의 공중합체 또는 혼합물, 상기 고분자와 폴리에틸렌글리콜과의 공중합체, 및 상기 고분자 또는 공중합체와 당이 결합된 고분자-당 복합체로 이루어진 군에서 선택된 것인 약학 조성물.

[청구항 6] 청구항 1에 있어서, 상기 치료는 상기 레보도파 유발 이상 운동증의 증상이 개선되거나 상기 증상이 악화되지 않는 것인, 약학 조성물.

[청구항 7] 청구항 1에 있어서, 상기 예방은 레보도파의 투여에도 불구하고 상기 레보도파 유발 이상 운동증이 발병되지 않거나 지연 발병되도록 하는 것인, 약학 조성물.

[청구항 8] 청구항 1에 있어서, 비자발적 이상 운동(abnormal involuntary movements, AIMs)을 개선하는 효과가 있는 약학 조성물.

[청구항 9] 청구항 1에 있어서, 레보도파와 병용투여가 가능한 약학 조성물.

[청구항 10] 레보도파 유발 이상 운동증 환자에게 치료적으로 유효한 양의 GLP-1 수용체 작용제 또는 그의 방출 제어형 제제를 투여하는 단계를 포함하는 레보도파 유발 이상 운동증의 치료 방법.

[청구항 11] 레보도파 유발 이상 운동증이 발병하지 않은 파킨슨병 환자에게 예방적으로 유효한 양의 GLP-1 수용체 작용제 또는 그의 방출 제어형 제제를 투여하는 단계를 포함하는 레보도파 유발 이상 운동증의 예방 방법.

[청구항 12] 청구항 10 또는 11에 있어서, 상기 환자는 레보도파를 투여하고 있는 환자인, 방법.

[청구항 13] 청구항 10 또는 11에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 작용제 또는 그의 방출 제어형 제제는 상기 레보도파와 동시 또는 상기 레보도파 투여 후에 투여되는, 방법.

[청구항 14] 청구항 10에 있어서, 상기 치료적으로 유효한 양은 0.01㎍/kg/day 내지 100㎍/kg/day인, 방법.

[청구항 15] 청구항 11에 있어서, 상기 예방적으로 유효한 양은 0.01㎍/kg/day 내지 100㎍/kg/day인, 방법.

[청구항 16] 청구항 10 또는 11에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 GLP-1 유사체인, 방법.

[청구항 17] 청구항 16에 있어서, 상기 GLP-1 유사체는 엑센딘-4, 엑세나타이드, 리라글루타이드, 세마글루타이드, 릭시세나타이드, 두라글루타이드, 알비글루타이드 또는 이들의 조합인, 방법.

[청구항 18] 청구항 10 또는 11에 있어서, 상기 방출 제어형 제제는 상기 GLP-1 수용체 작용제와 생분해성 고분자를 포함하는 코어; 및 상기 코어의 코팅층을 포함하는 것인, 방법.

[청구항 19] 청구항 18에 있어서, 상기 생분해성 고분자는 폴리락타이드, 폴리글라이콜라이드, 락타이드와 글라이콜라이드의 공중합체인 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드), 폴리오르토에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리하이드록시부티르산, 폴리카프로락톤 및 폴리알킬카보네이트로 이루어진 군에서 선택된 고분자, 상기 고분자 중 2종 이상의 공중합체 또는 혼합물, 상기 고분자와 폴리에틸렌글리콜과의 공중합체, 및 상기 고분자 또는 공중합체와 당이 결합된 고분자-당 복합체로 이루어진 군에서 선택된 것인, 방법.

[청구항 20] 레보도파 유발 이상 운동증의 치료제 제조에 있어서 GLP-1 수용체 작용제 또는 그의 방출 제어형 제제의 용도.