



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년10월04일
(11) 등록번호 10-1892496
(24) 등록일자 2018년08월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
(21) 출원번호 10-2014-7036778
(22) 출원일자(국제) 2013년05월31일
심사청구일자 2017년01월25일
(85) 번역문제출일자 2014년12월29일
(65) 공개번호 10-2015-0015020
(43) 공개일자 2015년02월09일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/061319
(87) 국제공개번호 WO 2013/178811
국제공개일자 2013년12월05일
(30) 우선권주장
12170366.4 2012년05월31일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
W02011151355 A1*
W02011151356 A2*
KR1020130118742 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
라보라토리오스 파마슈티코스 로비, 에스.아.
스페인, 이-28037 마드리드, 35, 칼레 줄리안 카
마릴로
(72) 발명자
구티에로 아두리스 이본
스페인 이-28037 마드리드 칼레 훌리안 카마릴로
35
프랑코 로드리게스 기예르모
스페인 이-28037 마드리드 칼레 훌리안 카마릴로
35
(74) 대리인
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 13 항

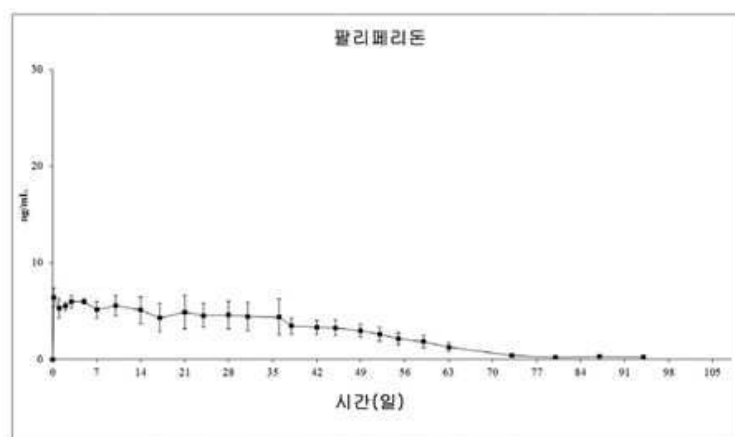
심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 팔리페리돈 임플란트 제형

(57) 요약

팔리페리돈 및/또는 임의 조합의 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 약물, 50:50의 락트산 대 글리콜산의 단량체 비율을 갖는 락트산과 글리콜산에 기반한 생체적합성 공중합체 및 DMSO 용매를 포함하는, 체내에서 in situ 고형 임플란트를 형성시키기에 적합한 주사용 근육 내 데포 조성물(injectable intramuscular depot composition)로서, 상기 조성물은 상기 약물을 작용의 즉시 개시로 8주 이상 지속적으로 방출하고, 상기 조성물은 8주마다 또는 그보다 긴 기간마다 투여되는 제형에 적합한 생체 내 약동학적 프로파일을 갖는다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

팔리페리돈 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 조합인 약물, 45:55 내지 55:45 범위의 락트산 대 글리콜산의 단량체 비율을 갖는 락트산과 글리콜산에 기반한 생체적합성 공중합체 및 용매인 DMSO를 포함하는, 체내에서 인 시투(in situ) 고형 임플란트를 형성시키기에 적합한 주사용 근육 내 데포 조성물(injectable intramuscular depot composition)로서, 상기 조성물은 상기 약물을 작용의 즉시 개시로 8주 이상 지속적으로 방출하고, 상기 조성물은 8주마다 또는 그보다 긴 기간마다 투여되는 제형에 적합한 생체 내 약동학적 프로파일을 가지며, 상기 생체적합성 공중합체가 31 내지 43 kDa 범위의 분자량과 0.27 내지 0.31 dL/g $\pm$ 10% 범위의 고유점도를 갖는 것을 특징으로 하는 주사용 근육 내 데포 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 생체적합성 공중합체에 -40℃ 내지 +35℃ 범위의 온도에서 측정된 10 내지 30 kGy의 투여량 범위의 감마 또는 베타 방사선을 조사하여 그의 분자량을 31 내지 43 kDa의 범위로, 그의 고유점도가 0.27 내지 0.31 dL/g $\pm$ 10% 범위로 조정하는 것인 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 약물의 입자 크기 분포는:

- 10 마이크론보다 작은 입자가 10% 미만이고;
- 225 마이크론보다 큰 입자가 10% 미만이며;
- d0.5 값의 범위가 40 내지 90 마이크론인 것인 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 약물/(공중합체+약물) 질량비가 33%인 것인 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 약물의 함량이 전체 제형의 13% w/w이고, 공중합체와 DMSO를 포함하는 용액의 점도가 1.5 내지 2.5 Pa.s 범위인 것인 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 인체에서 정신분열병(schizophrenia) 또는 양극성 장애(bipolar disorder)의 치료를 위한 것인 조성물.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는, 체내에서 생분해성 임플란트를 인 시투(in situ) 형성시키기에 적합한 약제학적 키트로서, 상기 약물과 상기 생체적합성 공중합체는 제1 용기에 담기고, 상기 용매는 별도의 제2 용기에 담기는 것인 약제학적 키트.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 제1 및 제2 용기 중 하나 이상은 일회용이거나 일회용이 아닌, 주사기, 바이알(vial), 장치 또는 카트리지(cartridge)인 것인 약제학적 키트.

청구항 9

근육 내 데포 조성물에 대해 요구되는 분자량보다 더 큰 초기 중합체 중량을 갖는 생체적합성 공중합체를 제공하는 단계, -40℃ 내지 +35℃의 온도에서 측정된 10 내지 30 kGy의 투여량 범위의 감마 또는 베타 방사선을 조

사하여 그의 분자량을 31 내지 43 kDa의 범위로, 그의 고유점도를 0.27 내지 0.31 dl/g의 범위로 조정하는 단계를 포함하는, 청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 따른 조성물의 제조 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 공중합체에 조사되는 투여량은 8℃의 온도에서 측정된, 16 내지 25 kGy의 범위인 것인 방법.

청구항 11

청구항 9에 있어서, 상기 생체적합성 공중합체가 50 kDa의 초기 분자량을 갖는 경우, 16 kGy의 방사선 투여량을 조사하여 그의 분자량을 31 내지 43 kDa로 감소시키는 것인 방법.

청구항 12

청구항 9에 있어서, 상기 생체적합성 공중합체가 54 kDa의 초기 분자량을 갖는 경우, 25 kGy의 방사선 투여량을 조사하여 그의 분자량을 31 내지 43 kDa로 감소시키는 것인 방법.

청구항 13

청구항 9에 있어서, 상기 생체적합성 공중합체가 63 kDa의 초기 분자량을 갖는 경우, 30 kGy의 방사선 투여량을 조사하여 그의 분자량을 31 내지 43 kDa로 감소시키는 것인 방법.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 약물 팔리페리돈 및/또는 그의 염을 포함하는 근육 내 주사용 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 상기 약물을 즉시 작용의 개시로, 8주 이상 지속적으로 방출하며, 또한 상기 조성물은 8주마다 또는 훨씬 더 긴 기간마다 투여하기에 적합하게 하는 생체 내 약동학적 프로파일(pharmacokinetic profile)을 갖는다. 구체적으로, 본 발명은 팔리페리돈을 포함하는 주사용 (injectable), 인 시투 형성(in-situ forming), 생분해성 임플란트 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 팔리페리돈은 벤지속사졸과 피페리딘 작용기를 갖는 비전형적 항정신병 약물로, 이는 강력한 도파민 길항제 및 선택적 세로토닌 수용체 길항제로서 작용한다. 팔리페리돈 투여 대상 환자가 보통 직면하는 본질적인 문제점 중 하나는 정신분열병 환자 중 일부가 치료를 중단하는 것이며, 더구나 치료가 일일 투약(daily medication)으로 이루어져 있을 때, 치료의 중단은 불규칙적이거나 일관성 없는 치료를 초래하고 정신병 위기의 출현을 유발한다. 더욱이, 이런 종류의 치료법은 환자에서 혈장 농도의 큰 차이 (Cmax와 Cmin간의 차이로 측정됨)를 유발하여, 보통 환자의 기분에 영향을 준다.

[0003] 그러므로, 팔리페리돈은 간병인(caregiver)이 일일 투약에 신경 쓸 필요 없이 1회 투여만으로 환자를 장시간 동안 관리하거나 치료하고자 할 경우, 및 환자의 더욱 균일한 혈장 농도가 필요한 경우, 지속형 전달 장치(sustained delivery device)에 포함시키기에 좋은 약물 후보들이다. 기타 적응증으로는 양극성 조증(bipolar mania) 및 분열정동장애(schizoaffective disorder)가 포함될 수 있으며, 자폐증(autism)과 아스퍼거 장애(Asperger's syndrome) 및 투렛 장애(Tourette's disorder)에 이를 사용하는 것이 환자에게 유리할 수 있다.

[0004] 이러한 정신질환을 갖고 있는 많은 환자들은 이용 가능한 경구용 정신병 치료제를 사용하여 증상을 안정화시키지만, 최대 75%가 일일 경구 치료 요법을 지키는 것의 어려움, 즉, 순응성 문제(compliance problem)를 겪는 것으로 추정된다. 지키지 못함에 따른 문제점은 흔히 증상의 악화, 차선의(suboptimal) 치료 반응, 빈번한 재발

및 재입원과, 재활 치료 및 심리사회적 치료의 혜택을 입지 못함 등을 초래한다.

- [0005] 최근에, 팔리페리돈은 삼투압 조절 방출 방식의 경구용 전달 시스템에 의해 성취되는, 첫 번째 서방형 경구용 비전형적 항정신병 약물로 판매 승인을 받았다. 팔리페리돈 ER (W02006/17537)은 Invega Sustenna®로 판매되고 있으며 그의 불포화 유도체가 W02008/128436에 기재되어 있다. 팔리페리돈에 대한 그 외 서방형 경구 투여 제형이 개발 중에 있다.
- [0006] 팔리페리돈은 2차 하이드록실기가 존재하기 때문에 프로드럭(prodrug)으로 제공될 수 있다. W02009/15828에는 위에서 가수분해되도록 의도된 팔리페리돈의 산 민감성(acid-labile) 저분자량 프로드럭이 상세하게 설명되어 있다.
- [0007] 따라서, 현재의 기술 상태를 고려할 때, 매우 장기간 작용하는, 주사용 리스페리돈 및/또는 팔리페리돈 데포(depot)를 개발하는 것은 흥미로운 일이다. 특히 정신분열병의 치료에 있어서 순응성(compliance) 요인을 개선할 필요성이 크다. 그러한 약물의 1주 1회 또는 훨씬 더 길게 작용하는 주사용 데포 제형을 개발하면 유효 투약의 지속적이고 안정적인 공급을 보장하는데 중요한 진전을 이룰 것이다.
- [0008] EP2234617에는 투여에 대한 순응성을 크게 증진시킬 수 있는, 월별 1회 투여하여 지속적인 혈장 농도의 팔리페리돈을 공급하기 위한 팔리페리돈의 에스테르-연결된 프로드럭이 기재되어 있다. 이 물질 팔리페리돈 팔미테이트는 정신분열병을 치료하고 그의 증상이 재발되는 것을 방지하기 위한 1개월 1회 투여 비전형적 항정신병 근육 주사제로서 승인되었다. 팔리페리돈 팔미테이트는 초미세결정형(submicrocrystalline)으로 제제화된다. 팔리페리돈 팔미테이트는 용해 속도가 제한적인 흡수성으로 인하여 겉보기 반감기(apparent half-life)가 흡수율 상수(absorption rate constant)에 의해 조절되는 플립-플롭(flip-flop) 동역학을 나타낸다. 추가로, 주사된 약물 제품의 용적도 겉보기 속도 상수에 영향을 준다. 또한, 삼각근(deltoid) 주사가 초기 혈장 농도를 더욱 신속하게 상승하게 하여, 잠재적 치료 농도가 신속하게 성취되도록 하는 것으로 밝혀졌다. 결과적으로, 환자가 팔리페리돈의 치료 농도를 신속하게 성취하도록 하기 위해서는, 삼각근에 초기 부하 용량(initial loading dose)의 팔리페리돈 팔미테이트를 제공하는 것이 바람직하다. 상기 부하 용량은 팔리페리돈 팔미테이트의 형태로 제공되는 팔리페리돈 약 100 mg-eq 내지 약 150 mg-eq 이어야 한다. 1차 부하 용량 주사 후 또는 더욱 바람직하게는 2차 부하 용량 주사 후 환자는 그들의 혈장 내 팔리페리돈의 항정 상태 농도(steady state concentration)에 도달하게 되며, 그 이후 삼각근 또는 둔근(gluteal muscle)에 주사할 수 있다. 그러나, 환자에게 둔근에 추가로 주사하는 것이 바람직하다. US2009/163519에는 팔미테이트 타입의 장기간 작용하는 주사용 팔리페리돈 에스테르에 대해 상응하는 투여 요법(dosing regimen)이 개략적으로 기술되어 있다.
- [0009] 다른 데포 제형이 국제 출원 W02011/42453에 기재되어 있다. 상기 명세서에는 팔리페리돈 화합물을 포함하는 피하 주사용 약제학적 조성물이 기재되어 있다. 특히 상기 조성물은 즉시 작용을 개시하는 팔리페리돈을 방출하며 연장된 방출 시간을 갖는다. 또한, 상기 명세서는 팔리페리돈 화합물을 특정 농도로 포함하는 피하 주사용 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0010] 마지막으로, 또 다른 항정신병 주사용 데포 조성물이 국제 출원 W02011/151355에 기재되어 있다. 이 출원은 첫째 날부터 치료 혈장 농도를 제공하는 서방형, 주사용, 인 시투 형성(injectable in-site forming), 생분해성 임플란트로서, 팔리페리돈과 같은, 리스페리돈의 항정신병 프로드럭을 전달하는데 사용할 수 있는 조성물에 관한 것이다. 이 조성물은 생분해성이고 생체적합성인 공중합체상의 약물 현탁액, 또는 액체 형태로 투여되는 수혼화성 용매를 사용하는 공중합체 용액의 형태로 존재한다. 이 조성물이 체액과 일단 접촉하게 되면, 중합체 매트릭스가 경화(harden)되어 약물이 포집되고, 연속적인 방식으로 약물을 방출하는 고형 또는 반고형 임플란트가 형성된다.
- [0011] 팔리페리돈은 W02011/151355에 기재된 바와 같이 임플란트로 제제화되었다. 그러나, 이 제제의 임상시험으로부터 데이터를 분석한 결과, 이들 주사로부터의 팔리페리돈의 흡수는 즉시 작용을 개시하는 약물의 8주 이상 계속되는 방출을 얻기 위하여 원래 고안되었던 것보다 훨씬 더 복잡한 것으로 밝혀졌다. 또한, 환자에서 팔리페리돈의 잠재적 치료 혈장 농도에 도달하는 것은 락트산 대 글리콜산의 단량체비를 갖는 락트산과 글리콜산에 기반한 생체적합성 중합체의 분자량에 의존적인 것으로 밝혀졌다. 팔리페리돈으로 환자를 치료하기 위한 최적의 혈장 농도-시간 프로파일을 보장하는 것이 어렵게 때문에, 치료가 필요한 환자에서 이런 목표를 달성하는 투여 요법(dosing regimen)의 개발이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 발명의 요약

[0013] 그러므로, 종래 기술(the state of the art)에 이미 기재되어 있는 조성물들은 정신질환용 팔리페리돈 조성물, 키트 및 치료법에 대한 기존의 요구 사항들을 다루고 있지 않기 때문에, 8주 이상의 연장된 기간 동안 리스페리돈 및/또는 팔리페리돈의 병용 치료 또는 초기 투여 없이 약물의 제어되고 일정한 방출을 가능하게 하는 조성물 및 장치에 대한 필요성은 여전히 존재한다.

[0014] 이러한 필요성에 대한 해법은 팔리페리돈인 약물, 락트산 대 글리콜산의 단량체비의 범위가 45:55 내지 55:45, 바람직하게는 약 50:50인 락트산과 글리콜산에 기반한 생체적합성 공중합체 및 DMSO 용매를 포함하는, 체내 인시투 고형 임플란트를 형성시키는데 적합한 근육 내 주사용 데포 조성물에 의해 제공되며, 상기 조성물은 약물을 즉시 작용의 개시로, 8주 이상 지속적으로 방출하고, 또한 상기 조성물은 약물의 급작스러운 방출(burst release)이 실질적으로 없는, 생체 내 약동학적 프로파일을 가지며, 상기 생체적합성 공중합체가 27 내지 47 kDa, 더욱 바람직하게는 31 내지 43 kDa, 더욱더 바람직하게는 31 내지 40 kDa의 분자량을 가지며 0.27 내지 0.31 dl/g $\pm$ 10% 범위의 고유점도를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0015] 본 발명의 일 양태에서, 지속적 방출(sustained release) 제형으로 제제화된 약 75 mg 내지 약 250 mg의 팔리페리돈의 제1 투여량을 치료 제1일에 근육 내로 투여하는 단계; 치료 약 56일차 내지 65일차에 지속적 방출 제형으로 제제화된 약 75 mg 내지 약 250 mg의 팔리페리돈의 다른 후속 투여량을 근육 내로 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 정신병 환자에게 팔리페리돈을 투여하기 위한 투여 요법(dosing regiment)이 제공된다.

과제의 해결 수단

[0016] 발명의 상세한 설명

[0017] 본 발명의 조성물은 적어도 1종의 중합체 또는 중합체 매트릭스, 용매 및 약물을 포함한다.

[0018] 본 발명의 하나의 중요한 양태는 팔리페리돈 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 염의 조합인 약물, 45:55 내지 55:45 범위, 바람직하게는 약 50:50의 락트산 대 글리콜산의 단량체비를 갖는, 락트산과 글리콜산에 기반한 생체적합성 공중합체 및 DMSO 용매를 포함하는, 체내 제자리에(인 시투) 고형 임플란트를 형성시키는데 적합한 주사용 근육 내 데포 조성물로, 상기 조성물은 약물을 즉각 작용의 개시로, 8주 이상 지속적으로 방출하고, 또한 상기 조성물은 선행 주사 후, 약 56일차 내지 65일차에 투여하기에 적합한 생체 내 약동학적 프로파일을 가지며, 상기 생체적합성 공중합체는 27 내지 47 kDa, 더욱 바람직하게는 31 내지 43 kDa, 훨씬 더 바람직하게는 31 내지 40 kDa의 분자량을 가지며, 0.27 내지 0.31 dl/g $\pm$ 10% 범위의 고유점도를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물이다.

[0019] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 상기 생체적합성 공중합체에 그의 분자량 범위를 27 내지 47 kDa, 더욱 바람직하게는 31 내지 43 kDa, 더욱더 바람직하게는 31 내지 40 kDa로, 및 그의 고유점도 범위를 0.27 내지 0.31 dl/g $\pm$ 10%로 조정하기 위하여 -40℃ 내지 +35℃ 사이의 온도에서 측정된 10 내지 30 kGy $\pm$ 10%의 투여량 범위로 감마 또는 베타 방사선을 조사한다.

[0020] 보다 바람직한 구체예에서, 상기 중합체에 8℃의 온도에서 측정된 15 내지 25 kGy $\pm$ 10%의 방사선을 조사한다.

[0021] 바람직한 조성물은 다음과 같은 약물의 입자 크기 분포를 갖는다:

- [0022] - 10 마이크론보다 작은 입자가 10% 미만;
- [0023] - 225 마이크론보다 크고, 바람직하게는 200 마이크론보다 큰 입자가 10% 미만; 및
- [0024] - d0.5 값의 범위가 40 내지 90 마이크론.

[0025] 달리 명시되지 않는 한, 상기 입자 크기 분포는 습식 방식으로 레이저 회절기(laser diffractor)를 사용하는 광산란 기법에 의해 측정되었다. 입자 크기 분포 결과는 고농축 계면활성제 및/또는 강력한 힘 에너지(와류(vortex), 음파파쇄(sonication) 등)의 사용과 같은 물질 처리의 함수로 변경될 수 있다고 알려져 있다. 그 외 다른 언급이 없으면, 약물은 처리되지 않으며 시료는 적당한 교반(2000 내지 3500 rpm)하에서 탱크에 직접 첨가함으로써 제조된다. 약물 입자 크기 분포를 측정하기 위하여 본 발명에 적용된 방법론은 제형의 수동식 재구성 프로세스에서는 시뮬레이션이 불가능한 고도의 분말 분해(disaggregation)를 달성하기 위하여, 시료에 힘 에너지(force energy)를 인가하고 및/또는 시료를 제조하기 위하여 고농축 계면활성제를 사용하는 방법보다 본 명세

서에 기재된 주사용 제형에서의 약물 분말의 행태를 더욱 충실한 방식으로 모방한다.

- [0026] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 약물/(중합체+약물) 질량비가 약 33%이며, 약물의 함량은 전체 제형의 약 13% w/w이며, 중합체와 DMSO 간에 형성된 용액의 점도는 1.2 내지 2.5 Pa.s의 범위, 바람직하게는 1.5 내지 2.1 Pa.s의 범위, 더욱 바람직하게는 1.7 내지 1.8 Pa.s $\pm$ 10%의 범위이다.
- [0027] 또 다른 구체예에서, 상기 조성물이 형성될 때, 상기 약물은 DMSO 용매에서 약물의 용해도가 10 mg/ml 보다 낮아, 부분적으로 현탁되어 있다.
- [0028] 또 다른 구체예에서, 상기 조성물은 멸균 조성물이다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 상기 조성물은 멸균 조성물이며 인체에서 정신분열병 또는 양극성 장애의 치료에 적합하다.
- [0030] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 청구되는 조성물을 포함하는, 체내에서 생분해성 임플란트의 인 시투 형성에 적합한 약제학적 키트를 제공하며, 여기서 약물과 생체적합성 중합체는 제1 용기에 담기고, 용매는 별도의 제2 용기에 담긴다. 바람직하게는, 상기 제1 및 제2 용기 중 적어도 하나는 일회용이거나 일회용이 아닌, 주사기, 바이알, 장치 또는 카트리지이며 더욱 바람직하게는 제1 및 제2 용기 둘 다 일회용 주사기이다.
- [0031] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 근육 내 데포 조성물에 대해 요구되는 것보다 더 높은 초기 중합체 중량을 갖는 생체적합성 공중합체를 제공하는 단계 및 이어서 이를 -40°C 내지 $+35^{\circ}\text{C}\pm 10\%$ 사이의 온도에서 측정된 10 내지 30 kGy $\pm 10\%$ 의 투여량 범위의 감마 또는 베타 방사선을 조사함으로써 그의 분자량을 27 내지 47 kDa, 바람직하게는 31 내지 43 kDa, 더욱 바람직하게는 31 내지 40 kDa로, 및 그의 고유점도를 0.27 내지 0.31 dL/g 범위로 조정하는 단계를 포함하는, 상기 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0032] 바람직하게는, 상기 생체적합성 중합체가 약 50 kDa의 초기 분자량을 가질 때, 8°C 에서 측정된 약 16 kGy의 방사선 투여량을 조사하여 그의 분자량을 27 내지 47 kDa, 더욱 바람직하게는 31 내지 43 kDa, 훨씬 더 바람직하게는 31 내지 40 kDa로 감소시킨다.
- [0033] 바람직하게는, 상기 생체적합성 중합체가 약 54 kDa의 초기 분자량을 가질 때, 8°C 에서 측정된 약 25 kGy의 방사선 투여량을 조사하여 그의 분자량을 31 내지 43 kDa로 감소시킨다.
- [0034] 바람직하게는, 상기 생체적합성 중합체가 약 63 kDa의 초기 분자량을 가질 때, 8°C 에서 측정된 약 30 kGy의 방사선 투여량을 조사하여 그의 분자량을 30 내지 43 kDa, 바람직하게는 31 내지 36 kDa로 감소시킨다.
- [0035] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 정신병 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따르는 근육 내 주사용 데포 조성물을 투여하기 위한 투여 요법(dosing regimen method)을 제공하며, 이는:
- [0036] a) 선행 투여일로부터 계수하여 24일차 내지 35일차 사이의 시점에, 상기 주사용 데포 조성물 75 mg 내지 250 mg의 제1 투여량을 환자에게 근육 내로 투여하는 단계;
- [0037] b) 상기 제1 투여량의 투여 후 약 56일차 내지 약 65일차에 75 mg 내지 250 mg의 상기 주사용 데포 조성물의 후속 투여량을 투여하는 단계; 및
- [0038] c) 필요할 경우, 단계 b)를 반복하는 단계를 포함한다.
- [0039] 바람직하게는, 상기 제1 투여량이 약 100 mg 내지 약 200 mg이며 이 투여량은 다른 투여량과 등가이다.
- [0040] 바람직하게는, 상기 단계 a)와 b)를 필요에 따라 수회 반복한다.
- [0041] **중합체** 또는 중합체 매트릭스는 바람직하게는 생체적합성인 생분해성인 중합체 매트릭스이다. 투여 후 신체에 어떠한 심각한 손상도 일으키지 않기 위해서, 상기 바람직한 중합체는 생체적합성이고, 인체에 무독성이며, 발암성이 아니고, 뚜렷한 조직 염증을 유발하지 않는다. 중합체는 바람직하게는 체내 프로세스에 의해 자연적으로 분해되는 생분해성이어서, 신체에서 용이하게 처리될 수 있고 체내 축적되지 않는다. 본 발명의 실시에서 바람직한 중합체 매트릭스는 45:55 내지 55:45, 바람직하게는 약 50:50의 범위의 비율로 혼합되어 있으며, 평균 분자량 범위가 27 내지 47 kDa, 바람직하게는 31 내지 43 kDa, 더욱 바람직하게는 31 내지 40 kDa이고, 고유점도는 바람직하게는 0.27 내지 0.31 dL/g $\pm 10\%$ 범위인, 말단이 캡핑된 카르복실 종결(end-capped terminal carboxylic) 폴리-락타이드와 폴리-글리콜산 공중합체로부터 선택된다.
- [0042] 상기 요구되는 분자량을 갖는 상업적인 중합체는 확실하게 사용될 수 있다. 그러나, 본 발명자들은 그의 필수적인 분자량 범위가 31 내지 43 kDa, 바람직하게는 31 내지 40 kDa이라고 결정하였다. 또한, 본 발명자들은 내

부의 맞춤형 디자인에서 -40℃ 내지 +35℃ 사이의 온도에서 10 내지 30 kGy의 방사선 투여량을 이에 조사함으로써 중합체의 분자량이 변화될 수 있다고 결정했고, 이는 종래 기술을 고려했을 때 당업자에게 자명하지 않았던 것이다 (도 7 참조). 예를 들어, 상업적으로 확보 가능한 중합체의 특정 순간에서의 분자량은 평균값으로 50 kDa일 수 있다. 본 발명자들은 미리 계산할 수 있는 특정 투여량의 방사선을 중합체에 조사함으로써 그의 분자량을 변화시키는 방법을 결정하였다. 제어된 조건하에서 수행되는 경우, 중합체의 분자량이 방사선 투여량이 증가함에 따라 감소될 수 있다는 것을 나타내는 수학적 모델을 얻는 것이 가능하다.

[0043] 그러므로, 예를 들면:

[0044] - 분자량이 31 내지 43 kDa이고 고유점도 값의 범위가 0.27 내지 0.31 dl/g±10%인 PLGA 중합체를 사용할 필요가 있으며, 출발 중합체로서 평균 분자량이 54 kDa인 중합체를 갖고 있을 때, 본 발명자들은 그의 분자량을 31 내지 43 kDa, 더욱 바람직하게는 37 내지 43 kDa의 인용된 범위로 감소시키기 위해서는 25 kGy의 방사선 투여량이 필요하다고 결정하였다.

[0045] - 분자량이 31 내지 43 kDa, 바람직하게는 31 내지 40 kDa이고 고유점도 값의 범위가 0.27 내지 0.31 dl/g±10%인 PLGA 중합체를 사용할 필요가 있으며, 출발 중합체로서 평균 분자량이 50 kDa인 중합체를 갖고 있을 때, 본 발명자들은 그의 분자량을 31 내지 43 kDa, 더욱 바람직하게는 37 내지 43 kDa±10%의 인용된 범위로 감소시키기 위해서는 16 kGy의 방사선 투여량이 필요하다고 결정하였다.

[0046] - 분자량이 31 내지 43 kDa이고 고유점도 값의 범위가 0.27 내지 0.31 dl/g±10%인 PLGA 중합체를 사용할 필요가 있으며, 출발 중합체로서 평균 분자량이 50 kDa인 중합체를 갖고 있을 때, 본 발명자들은 그의 분자량을 31 내지 43 kDa, 더욱 바람직하게는 31 내지 37 kDa의 인용된 범위로 감소시키기 위해서는 25 kGy의 방사선 투여량이 필요하다고 결정하였다.

[0047] - 분자량이 31 내지 43 kDa, 바람직하게는 31 내지 40 kDa이고, 고유점도 값의 범위가 0.27 내지 0.31 dl/g±10%인 PLGA 중합체를 사용할 필요가 있으며, 출발 중합체로서 평균 분자량이 38 kDa인 중합체를 갖고 있을 때, 본 발명자들은 방사선 투여량을 사용하는 것이 필요하지 않다고 결정하였다.

[0048] - 분자량이 31 내지 43 kDa, 바람직하게는 31 내지 40 kDa이고, 고유점도 값의 범위가 0.27 내지 0.31 dl/g±10%인 PLGA 중합체를 사용할 필요가 있으며, 출발 중합체로서 평균 분자량이 63 kDa인 중합체를 갖고 있을 때, 본 발명자들은 그의 분자량을 31 내지 43 kDa의 인용된 범위, 더욱 바람직하게는 31 내지 40 kDa의 범위, 더욱 더 바람직하게는 31 내지 36 kDa의 범위로 감소시키기 위해서는 30 kGy의 방사선 투여량이 필요하다고 결정하였다.

[0049] 이러한 실험 테스트에서, 방사선 조사 중 중합체에 대한 온도 조건은 약 8℃ 였다. 다른 온도, 예를 들면, 35℃보다 낮은 온도, 또는 25℃보다 낮은 온도도 사용될 수 있으나, 이 경우 방사선 투여량과 그로 인한 분자량 사이의 관계는 달라질 수 있다.

[0050] 이러한 절차는 본 발명에 기재되어 있는 조성물의 제조에 특히 적합하다. 또한, 고체 중합체를 주사기에 충전한다는 것은 주사용 제형의 제조에서 실제적인 해결 과제를 의미한다. 비멸균 제품으로 제조된 중합체는 사람에게 주사될 수 있는 제형을 얻기 위하여 멸균 처리를 수행할 필요가 있다. 아마도 이런 기술적 이슈를 해결하기 위한 최선의 방법은 감마선 또는 베타선을 조사함으로써 중합체를 멸균 처리하는 것이다. 방사선 조사가 사슬을 더 작은 크기의 분획으로 파괴시킬 수 있기 때문에 생분해성 중합체를 사용할 때 방사선 조사는 매우 까다롭다. 중합체 분자량의 조절이 멸균 과정 후 생성물의 최종 특성을 조절하는데 있어서 중요한 파라미터임이 다시 확인되는 것이다.

[0051] 앞서 설명된 바와 같이, 원하는 것보다 더 높은 분자량을 갖는 원료 물질로 사용될 중합체의 최종 분자량을 예측하기 위하여 방사선 조사에 의한 사슬 크기 감소를 수학적으로 모델화하거나 조절할 수 있다. 그러므로, 일단 용기에 충전할 중합체의 충전 중량(fill weight) (예를 들어, 주사기 내 중합체의 충전 중량)과 원료 물질인 중합체에 존재하는 미생물 존재량(bio-burden)을 측정한 다음, (ISO 11137에 의해 명시된 바와 같이) 중합체를 멸균시키는데 필요한 방사선 투여량을 요구되는 충전 중량에 대해 선택한다. 이어서, 특정 중합체에 대한 분자량 손실 대 조사된 투여량을 기술하는 수학적 모델이 방사선 조사 프로세스 후 제형에 맞는 최종 분자량을 갖는 중합체를 얻는데 필요한 원료 물질로서 사용할 중합체의 초기 분자량을 확인할 수 있다. 특정 분자량을 갖는 중합체의 입수 가능성이 어느 정도 제한될 수 있기 때문에, 그 확인된 방사선 투여량에 따라 요구되는 것보다 더 높은 분자량을 갖는 입수 가능한 중합체를 대안적으로 선택한 다음, 요구되는 분자량을 갖는 멸균 중합체를 얻기 위하여 방사선 투여량을 더 높은 값으로 조정할 수 있다.

- [0052] 본 발명의 조성물 중 중합체 성분의 농도는 바람직하게는 24 내지 50% (제형의 전체 중량을 기준으로 한 중합체 중량의 퍼센트로 표현함), 더욱 바람직하게는 25 내지 27%이다.
- [0053] 본 발명의 목적을 위해, 본 명세서 전체에서 중합체의 내재(intrinsic) 또는 고유(inherent) 점도(η_{inh})는 중합체의 질량 농도 c 에 대한 상대점도 η_r 의 자연로그의 비율, 즉:
- [0054]
$$\eta_{inh} = (\ln \eta_r) / c$$
- [0055] 로 정의되며, 상대점도(η_r)는 용매의 점도 η_s 에 대한 용액의 점도 η 의 비율, 즉:
- [0056]
$$\eta_r = \eta / \eta_s$$
- [0057] 이다.
- [0058] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 전체에서 고유점도와 분자량 값은 실시예 1에 설명되어 있는 방법으로 측정된 것으로 이해되어야 한다. 고유점도의 값은 본 명세서에서, 당해 분야에서 통상적으로 허용되는 바와 같이, 중합체 분자량의 간접적인 지표(indicator)로서 고려된다. 이러한 방식으로, 특정 용매 중 주어진 농도로 측정된, 동일한 단량체 조성과 종결 말단기(terminal end group)를 갖는, 중합체의 고유점도 감소는 중합체 분자량의 감소의 지표가 된다 (IUPAC. 중합체와 관련한 용어에 대한 기본 정의 1974. Pure Appl. Chem. 40, 477-491(1974)).
- [0059] 바람직한 **용매**는 무독성이고, 생체적합성이며, 비경구적 주사에 적합한 것이다. 독성을 유발할 수 있는 용매는 물질의 생체내 주사용으로 사용해서는 안 된다. 더욱 바람직하게는, 선택된 용매는 주사 부위에 어떠한 심각한 조직의 자극 또는 괴사를 일으키지 않도록 생체적합성인 것이다. 그러므로, 용매는 바람직하게는, ICH 가이드라인에 따른 클래스 II 또는 III, 더욱 바람직하게는 클래스 III으로 분류된다. 인 시투(in-situ) 임플란트의 형성에 있어서, 용매는 생리학적 유체에 노출되었을 때 중합체 용액으로부터 주변 조직으로 신속하게 확산되는 것이 바람직하다. 결과적으로, 용매는 DMSO인 것이 바람직하다.
- [0060] **약물**은 바람직하게는 팔리페리돈 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 이들의 조합물이다. 이 약물은 바람직하게는 용매에 적어도 부분적으로 현탁된다. 부분적으로 현탁(partially suspended)이란 DMSO 용매에서의 약물의 용해도가 바람직하게는 10 mg/ml보다 낮고, 제형 또는 임플란트가 형성될 경우, DMSO의 전체 부피 중 25 °C에서 계산하였을 때 10 mg/ml 미만인 것을 의미한다. 이 저용해도의 장점은 용매가 외부의 수성 매질로 확산될 때 약물의 급작스러운 방출(burst)이 크게 감소되는 것이다. 또한, 본 발명의 최종 조성물에서 상기 약물은 조성물의 총 중량에 대한 약물의 퍼센트로 표현할 때, 4 내지 16 중량% 사이의 바람직한 농도로 제공된다. 더욱 바람직하게는, 약물 함량은 조성물의 총 중량에 대해서 7 내지 15%, 가장 바람직하게는 약 13%이다.
- [0061] 본 발명의 조성물의 초기 방출을 조절하는데 기여하는 인자 중 하나는 중합체 용액의 점도이다. 중합체와 이를 용해하는 용매의 조합으로 정의되는 "중합체 용액(polymeric solution)"은 1.5 내지 2.5 Pa.s의 범위의 바람직한 점도, 더욱 바람직하게는 1.5 내지 2.3 Pa.s, 더욱더 바람직하게는 1.5 내지 2.1 Pa.s $\pm$ 10% 범위의 점도를 갖는다.
- [0062] 본 발명의 조성물의 초기 방출을 조절하는데 기여하는 두 번째 인자는 27 내지 47 kDa, 바람직하게는 31 내지 43 kDa, 더욱 바람직하게는 31 내지 40 kDa이어야 하는 생체적합성 공중합체 분자량이다. 이 조성물에서 용매에서의 약물 용해도와 임플란트 내 중합체의 분자량 간의 적합한 균형(이는 중합체 침전 프로세스와 임플란트의 최종적인 구조적 특성을 조절한다)은 근육 주사 후 용매 확산 기(solvent diffusion phase)에 방출될 수 있는 팔리페리돈 양을 제형이 제한할 수 있게 한다. 일단 제형이 근육 내 조직에 주입되면, DMSO가 주위의 수성 환경에 신속하게 용해된다. 용매 중 중합체 용해도 대비 DMSO 중 중합체 농도의 상대적 증가는 용매에 용해되지 않은 리스페리돈을 포획하는, 중합체 침전물의 형성을 초래한다. 지나치게 낮은 중량의 사슬은 적합한 범위의 중량을 갖는 사슬과 비교하여 지연된 침전 시간을 갖기 때문에, 중합체의 분자량은 이런 중요한 단계에 큰 영향을 준다. 이렇게 지연된 침전은 약물이 방출되는 주변의 유체와 약물과의 접촉을 증가시킨다.
- [0063] 그러므로, 저분자량 사슬은 주사 후 팔리페리돈을 과도하게 방출시켜 잠재적으로 주사 후 초기(first days)에 독성 혈장 농도에 이르게 하고/하거나 주사간 최소 8주를 커버할 수 없는 제형이 수득되게 한다. 또한 중합체의 분자량은 용매 확산 및 중합체 침전 후 근육 내에 주사된 임플란트로부터 약물의 방출에 영향을 줄 수 있다. 분자량이 명시된 범위를 넘으면 확산에 의한 팔리페리돈의 적절한 방출 속도를 유지할 수 없다. 또한, 근육 내 조직에서 사슬의 분자량이 크면 클수록 중합체 매트릭스에 포획되어 있는 약물을 방출시킬 수 있는 가용성 분획

을 제공하기 위한 가수분해 시간은 더 길어야 한다. 제형은 8주마다 또는 그 이상의 일수마다 사람에게 여러 번 주사하도록 되어 있기 때문에, 방출시킬 약물의 잔류 함량이 높을수록 차기 투여에 조금이라도 영향을 미칠 수 있는 활성 잔기 혈장 수치 또는 주사 후 60일 지난 후의 혈장 수치가 바람직하지 못할 정도로 높아진다.

[0064] 본 설명에서 사용된 바와 같은, 표현 "약 50:50"은 락트산과 글리콜산에 기반한 생체적합성 공중합체의 락트산 대 글리콜산의 단량체 비율을 의미하고, 이는 $\pm 10\%$ 의 표준 기술 오차를 갖는 단량체 비율 척도에 대해 본 발명의 내용에 적용된다.

[0065] 본 발명의 중요한 일 양태는 팔리페리돈 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 임의 조합인 약물, 45:55 내지 55:45 범위, 바람직하게는 약 50:50의 락트산 대 글리콜산의 단량체비를 갖는, 락트산과 글리콜산에 기반한 생체적합성 공중합체 및 DMSO 용매를 포함하는, 체내 제자리에(인 시투) 고정 임플란트를 형성시키는데 적합한 주사용 근육 내 데포 조성물로, 상기 조성물은 약물을 즉각 작용의 개시로, 8주 이상 지속적으로 방출하고, 또한 상기 조성물은 선행 주사 후, 약 56일차 내지 65일차에 투여하기에 적합한 생체 내 약동학적 프로파일을 가지며, 상기 생체적합성 공중합체는 31 내지 43, 바람직하게는 31 내지 40 kDa의 분자량을 가지며, 0.27 내지 0.31 dL/g $\pm 10\%$ 범위의 고유점도를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물이다.

[0066] 전술된 조성물에서, 중합체는 35°C보다 낮은, 더욱 바람직하게는 25°C보다 낮은, 더욱 바람직하게는 8°C보다 낮은 온도에서 방사선으로 조사된다.

[0067] 상기 조성물은 다음과 같이 바람직한 약물 입자 크기 분포를 갖는다:

[0068] - 10 마이크론보다 작은 입자가 10% 미만;

[0069] - 200 마이크론보다 크고, 바람직하게는 225 마이크론보다 큰 입자가 10% 미만; 및

[0070] - d0.5 값의 범위가 40 내지 90 마이크론.

[0071] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 약물/(중합체+약물) 질량비는 약 33%이며, 약물의 함량은 전체 제형의 약 13% w/w이고, 중합체와 DMSO 간 용액의 점도는 1.5 내지 2.5 Pa.s의 범위, 더욱 바람직하게는 1.5 내지 2.1 Pa.s의 범위, 더욱더 바람직하게는 1.7 내지 1.8 Pa.s 범위이다.

[0072] 또 다른 구체예에 따르면, 상기 조성물이 형성될 때, 상기 약물은 10 mg/mL보다 낮은, DMSO 용매 중 약물의 용해도로 부분적으로 현탁된다.

[0073] 또 다른 구체예에 따르면, 상기 조성물은 멸균 조성물이며 인체에서 정신분열병 또는 양극성 장애의 치료에 적합하다.

[0074] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 청구되는 조성물을 포함하는, 체내에서 생분해성 임플란트의 인 시투 형성에 적합한 약제학적 키트를 제공하며, 여기서 약물과 생체적합성 중합체는 제1 용기에 담기고, 용매는 별도의 제2 용기에 담긴다. 바람직하게는, 상기 제1 및 제2 용기 중 적어도 하나는 일회용이거나 일회용이 아닌, 주사기, 바이알, 장치 또는 카트리지이며 더욱 바람직하게는 제1 및 제2 용기 둘 다 일회용 주사기이다. 본 발명의 이 양태는 PLGA와 같은, 고체 형태인 중합체와 약물을 적절한 양으로 함유하는, 바람직하게는 모두 일회용이거나 일회용이 아닌, 주사기, 바이알, 장치 또는 카트리지인 제1 용기, 및 수산화성 용매를 함유하는, 마찬가지로 바람직하게는 모두 일회용이거나 일회용이 아닌, 주사기, 바이알, 장치 또는 카트리지인 제2 용기를 포함하는 키트에 관한 것이다. 필요할 경우, 두 용기의 내용물은 예를 들어 연결기(connector)를 통하여 또는 암수(male-female) 주사기를 사용하여 조합되고, 예를 들어 주사기의 플런저를 전진 및 후진시킴으로써 서로 혼합되어 본 발명에 따르는 조성물이 재구성된다. 예시적인 바람직한 구체예가 도 5(연결 장치를 통하여 연결된 주사기) 및 도 6 (다이렉트 나사(direct thread)를 통하여 연결된 주사기)에 표시된다.

[0075] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 근육 내 데포 조성물에 대해 요구되는 것보다 더 높은 중합체 중량을 갖는 생체적합성 공중합체를 제공하는 단계 및 이어서 이를 -40°C 내지 +35°C의 온도에서 측정된 10 내지 30 kGy의 투여량 범위로 감마 또는 베타 방사선을 조사함으로써 그의 분자량을 31 내지 43 kDa, 바람직하게는 31 내지 40 kDa으로, 및 그의 고유점도를 0.27 내지 0.31 dL/g의 범위로 조정하는 단계를 포함하는, 청구된 조성물의 제조 방법을 제공한다.

[0076] 바람직하게는, 상기 생체적합성 중합체가 약 54 kDa의 초기 분자량을 가질 때, 약 25 kGy의 방사선 투여량을 조사하여 그의 분자량을 31 내지 43 kDa, 더욱 바람직하게는 37 내지 43 kDa로 감소시킨다.

[0077] 바람직하게는, 상기 생체적합성 중합체가 약 50 kDa의 초기 분자량을 가질 때, 약 16 kGy의 방사선 투여량을 조

사하여 그의 분자량을 35 내지 43 kDa, 바람직하게는 37 내지 43 kDa로 감소시킨다.

- [0078] 바람직하게는, 상기 생체적합성 중합체가 약 50 kDa의 초기 분자량을 가질 때, 약 25 kGy의 방사선 투여량을 조사하여 그의 분자량을 31 내지 37 kDa로 감소시킨다.
- [0079] 바람직하게는, 상기 생체적합성 중합체가 약 63 kDa의 초기 분자량을 가질 때, 약 30 kGy의 방사선 투여량을 조사하여 그의 분자량을 31 내지 43 kDa, 더욱 바람직하게는 30 내지 36 kDa로 감소시킨다.
- [0080] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 정신병 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따르는 주사용 근육 내 데포 조성물을 투여하기 위한 청구된 조성물의 제조 방법을 제공하며, 이는:
- [0081] a) 선행 투여일(previous administration day)부터 계속하여 24일차 내지 35일차 사이의 시점에, 상기 주사용 데포 조성물 75 mg 내지 250 mg의 제1 투여량을 환자에게 근육 내로 투여하는 단계;
- [0082] b) 상기 제1 투여량의 투여 후 약 56일차 내지 약 65일차에 75 mg 내지 250 mg의 상기 주사용 데포 조성물의 후속 투여량을 투여하는 단계; 및
- [0083] c) 필요할 경우, 단계 b)를 반복하는 단계를 포함한다.
- [0084] 바람직하게는, 상기 1차 투여량은 약 100 mg 내지 약 200 mg이며 이 투여량은 다른 투여량과 증가이다.
- [0085] 바람직한 구체예에서, 상기 주사용 데포 조성물은 완제품으로서 멸균 상태이다. 다른 바람직한 구체예에서, 무균 충전 프로세스에 선행하여 상기 생체적합한 중합체에 바람직하게는 15 내지 30 kGy 범위의 방사선을 조사하여 멸균시킨다.
- [0086] 본 발명의 의미에서, 제한없이 또한 실시예와 관련하여, 모든 기술적 파라미터는 $\pm 10\%$ 의 표준 기술 측정 오차를 갖는다.
- [0087] 본 발명의 의미 내에서, 제한 없이 및 실시예와 관련하여, 8주 간격 투여 계획(8 weekly dosing regimen)을 개시하기 전에 원하는 혈장 농도의 수득을 가속화시키기 위하여 개시 요법(starting regimen)을 사용하는 것이 필요할 수도 있음을 설명하는 것이 중요하다. 이 개시 요법은 예를 들어 청구항 15에 또는 하기에 기술된 바와 같은 것일 수 있지만 이들로 제한되는 것은 아니다:
- [0088] 0일 차에 75 내지 250 mg의 투여량으로 제형을 1차 근육 내 투여한 다음, 75 내지 250 mg의 투여량으로 5 내지 10일차 사이에 2차 투여하고, 이어서 1차 투여 후 28일 내지 35일차에 75 내지 250 mg 범위의 투여량으로 3차 투여한 다음, 상기 제형을 8주마다 투여한다.
- [0089] - 0일 차에 75 내지 250 mg의 투여량으로 제형을 1차 근육 내 투여한 다음, 75 내지 250 mg의 투여량으로 28 내지 35일차에 2차 투여하고, 이어서 1차 투여 후 56일 내지 65일차에 75 내지 250 mg 범위의 투여량으로 3차 투여한 다음, 상기 제형을 8주마다 투여한다.
- [0090] - 8주 간격 투여를 개시하는데 필요한 혈장 농도를 얻는데 필요한 강도와 간격(interval)의 임의의 다른 조합.

도면의 간단한 설명

- [0091] 도 1: 실시예 1에 기술된 팔리페리돈 제형을 비글(Beagle) 개 (n=3)에게 투여 후 개에서의 팔리페리돈 농도 프로파일. 투여량은 2.5 mg/kg이다. 결과는 팔리페리돈의 ng/ml 혈장 수치 대 시간으로 나타낸다. 표는 팔리페리돈 혈장 농도의 곡선하면적(Area Under the Curve: AUC) 대 시간을 기술한다. AUC 모두(AUC_{all}) 뿐만 아니라 AUC 대 3개의 상이한 시간 프레임도 포함되어 있다. 단위는 h*ng/ml이다.
- 도 2: 실시예 2에 기술된 팔리페리돈 제형을 2개의 비글 개 집단 (각 집단 n=6)에게 투여 후 개에서의 팔리페리돈 농도 프로파일. 투여량은 2.5 및 5 mg/kg이었다. 결과는 팔리페리돈의 ng/ml 혈장 수치 대 시간으로 나타낸다. 표는 팔리페리돈 혈장 농도의 곡선하면적(AUC) 대 시간을 기술한다. AUC 모두(AUC_{all}) 뿐만 아니라 AUC 대 3개의 상이한 시간 프레임도 포함되어 있다. 단위는 h*ng/ml이다.
- 도 3: 실시예 3에 기술된 팔리페리돈 제형을 비글 개 (n=3)에게 투여 후 개에서의 팔리페리돈 농도 프로파일. 투여량은 7.5 mg/kg이다. 결과는 팔리페리돈의 ng/ml 혈장 수치 대 시간으로 나타낸다. 표는 팔리페리돈 혈장 농도의 곡선하면적(AUC) 대 시간을 기술한다. AUC 모두(AUC_{all}) 뿐만 아니라 AUC 대 3개의 상이한 시간 프레임도 포함되어 있다. 단위는 h*ng/ml이다.

도 4: 실시예 3에 기술된 팔리페리돈 제형을 비글 개 (n=3)에게 투여 후 개에서의 팔리페리돈 농도 프로파일. 투여량은 2.5 mg/kg이다. 결과는 팔리페리돈의 ng/ml 혈장 수치 대 시간으로 나타낸다. 표는 팔리페리돈 혈장 농도의 곡선하면적(AUC) 대 시간을 기술한다. AUC 모두(AUC_{all}) 뿐만 아니라 AUC 대 3개의 상이한 시간 프레임도 포함되어 있다. 단위는 h*ng/ml이다.

도 5: 연결기에 의해 연결된 2개의 수(male) 주사기를 포함하는, 팔리페리돈 조성물의 제조에 적합한 키트의 도면. 중합체+팔리페리돈이 하나의 주사기에 포함되어 있으며, 두번째 주사기에는 DMSO가 충전되어 있다.

도 6: 수(male) 주사기에 연결되어 있는 암(female) 주사기를 포함하는, 팔리페리돈 조성물의 제조에 적합한 키트의 도면. 중합체+팔리페리돈이 하나의 주사기에 포함되어 있으며, 두번째 주사기에는 DMSO가 충전되어 있다. 바람직하게는 암 주사기에 중합체+팔리페리돈이 고체로 담겨 있으며 수 주사기에는 DMSO가 충전되어 있다.

도 7: 맞춤형 디자인(custom design)에서 분자량 손실 퍼센트. 중합체의 분자량은 특정의 방사선 투여량을 조사하여 변화시킬 수 있다. 표에는 중합체 중량 손실 퍼센트 대 방사선 투여량이 기술되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0092] 다음 실시예는 본 발명을 예시하며 그의 제한적 의미로 간주되어서는 안 된다.

[0093] 본 발명의 의미 내에서, 제한 없이 및 생체 내 실시예와 관련하여, "초기의 급작스러운 방출(Initial Burst)" 또는 초기 방출의 경우, 주사 순간으로부터 투여 후 3일차까지, 팔리페리돈의 혈장 농도의 증가를 의미한다. 유사한 방식으로, "적합한 혈장 농도 프로파일(adequate plasma level profile)"은 주사 순간부터 21일까지 사이에 발생하는 팔리페리돈의 AUC의 45% 이하, 21일부터 49일차 사이에 발생하는 팔리페리돈의 AUC의 35%와 45% 사이, 및 49일 후 발생하는 팔리페리돈의 AUC의 45% 이하로 간주된다. 이러한 퍼센트는 각 주사 사이의 기간 동안 목적하는 평균 팔리페리돈 혈장 농도를 얻을 수 있고, 독성 또는 효능의 결여를 유발할 수도 있는 팔리페리돈의 최고-최저(peak-valley) 혈장 수치 차가 감소되어, 주사 첫째 날 이후 사람에서 치료적 혈장 농도의 팔리페리돈을 얻을 수 있도록 8주마다 또는 60일마다 주사될 제형을 갖기 위한, 팔리페리돈이 임플란트로부터 방출되는 상이한 기간 간의 적합한 균형을 나타낸다. 또한, 본 발명의 의미에서, 제한없이 또한 실시예와 관련하여, 초기의 급작스러운 방출기(initial burst phase) 동안 팔리페리돈의 허용 가능한 혈장 농도는 팔리페리돈 2.5 mg/kg 투약시 비글 개에서 75 ng/ml 미만이다.

[0094] 실시예 1: Resomer®503을 사용한 데포 제형

[0095] 본 실시예에서는 다음과 같은 제형을 제조하였다:

표 1

암(female) 2.25 ml 주사기	성분	양 (mg)
	2종의 유기산 단량체의 각 함량은 50%이며 분자량은 32.5 KDa인 (N-캡핑) 락트산-co-글리콜산 공중합체.	50
	팔리페리돈	25
수(male) 2.25 ml 주사기	성분	양 (mg)
	디메틸 술포사이드	117

[0097] 팔리페리돈 입자 크기는 광산란법으로 그 특성을 분석하였으며 다음과 같은 입자 크기 분포가 제공되었다: d(0.1) = 17.41 μm, d(0.5) = 51.61 μm 및 d(0.9) = 175.32 μm.

[0098] 중합체는 다음 기법에 따라 그 분자량의 특성을 분석하였다:

[0099] 장치

[0100] 3중 검출기 (레이저 회절, 점도측정, 굴절률)가 있는 GPC 크로마토그래프

[0101] - Viscotek®GPCmax VE 2001 GPC SOLVENT/SAMPLE MODULE

[0102] - Viscotek®TDA 305 TRIPLE DETECTOR ARRAY

[0103] 시약

- [0104] - 부틸 하이드록실 톨루엔(BHT) 250 ppm으로 안정화시킨 테트라하이드로푸란(THF) 등급 GPC
- [0105] - 폴리스티렌 내로우 스탠다드(narrow standard) (바람직하게는 분자량이 약 90 또는 99 kDa이다)
- [0106] 시료 제조
- [0107] - 1 내지 2 mg/ml 표준 시료
- [0108] - 10 mg/ml 시험 시료: 시험할 각 중합체 당 3개의 시료
- [0109] 전처리(Pre-Conditioning)
- [0110] 1 ml/분의 작동 유속에 도달할 때까지 이동상(THF)을 사용하여 컬럼과 검출기를 정련시키고 안정화시킨 다음 점도 측정기와 굴절률 검출기를 퍼징(purging)시켜 모든 신호가 안정하고 적절한지 마지막에 체크한다.
- [0111] 크로마토그래피 조건:
- [0112] - 컬럼: 2개의 연속 컬럼(2 serial columns) i-MBMMW-3078 (CLM1012, Viscotek)
- [0113] - 지연 컬럼(delay column): 매질 지연 (CLM9002, Viscotek)
- [0114] - 컬럼 온도 30°C
- [0115] - 플럭스(flux) 속도 1 ml/분
- [0116] - 주입 부피: 100 μ l
- [0117] - 수행 시간(run time): 35분
- [0118] - 용리제: 안정화된 THF (100 rpm 교반하에서 30°C로 예비-가열시킴)
- [0119] 시스템 검증(system verification):
- [0120] - 용리제 100 μ l를 주입하고 분자량 측정과 관련한 신호에 반응이 없는지 체크한다.
- [0121] - 폴리스티렌 내로우 스탠다드 100 μ l를 주입하고 측정의 적정성을 체크한다. 2회 이상 반복한다.
- [0122] 허용 기준: 제조업자 표준 증명서에 명기된, 공칭(nominal) 분자량의 $\pm 5\%$ 및 고유점도 $\pm 3\%$.
- [0123] 보정(calibration)
- [0124] 시스템 검증에 따르면 선행 크로마토그래피 조건에 변화가 없는 경우 필수적인 것은 아니다.
- [0125] 다음 경우에는 보정이 요구된다:
- [0126] - 폴리스티렌 스탠다드 100 μ l를 2회 이상 주입하는 경우.
- [0127] - 새로운 다중검출기-단일중합체의 방법(multidetector-homopolymer's method)을 창안하여 3중 보정에 대한 첫 번째 시료의 데이터를 사용하는 경우.
- [0128] - MW, IV, dn/dc, dA/dc 및 용매의 굴절률의 표준 값과 같은 내부적 보정에 요구되는 데이터를 모두 상기 방법에 도입시키는 경우.
- [0129] - 장비가 새로운 방법을 특정하고, 저장하여, 시스템을 보정하는 경우.
- [0130] - 표준물질의 2차 주입에 대한 측정치의 적정성을 새로운 방법으로 체크하는 경우.
- [0131] 절차
- [0132] 시험 시료 100 μ l를 3중으로(by triplicate) 주입한다.
- [0133] 명시된 기법에 따라서 측정된 중합체 분자량은 32.5 kDa 이었다. 유사한 기법으로 상기 중합체의 고유점도를 측정하였고 0.27 dl/g 이었다. 고유점도 값은 기재된, 특히 사용된 온도 조건 및 용리제와 관련하여 기재된 기법을 이용하여 얻은 값과 일치한다는 것을 언급하는 것이 중요하다. 측정 조건에서의 임의의 변화는 이들에 직접적인 영향을 주기 때문에 상이한 값을 얻게 됨을 의미한다.
- [0134] 팔리페리돈 임플란트형(implantable) 제형은 암수 주사기를 연결한 후, 중합체의 용해가 완결되고 중합체 용해물에 팔리페리돈의 균질한 현탁액이 형성되었을 때 플런저를 전진 및 후진시켜 제조하였다.

[0135] 비글 개에게 근육 내 투여 후 생체 내 혈장 농도:

[0136] 본 실시예의 팔리페리돈 조성물을 체중이 평균 10 kg인 비글 개에게 근육 내 주사하였다. 주사된 양은 팔리페리돈 25 mg 상당량이었으며 상기 조성물은 20G 바늘이 있는 주사기를 사용하여 왼쪽 뒷다리에 근육 내 주사하였다. 개의 총 수는 3마리였다. 주사 후, 혈장 농도는 0, 4시간, 1일, 2일, 3일, 5일, 7일, 10일, 14일, 17일, 21일, 24일, 28일, 31일, 36일, 38일, 42일, 45일, 49일, 52일, 55일, 59일, 63일, 73일, 80일, 87일, 94일, 108일 및 118일에 측정하였다.

[0137] 팔리페리돈에 상응하는 혈장 농도의 동역학은 탠덤 질량 HPLC(tandem mass HPLC)로 평가하였다. 팔리페리돈의 혈장 농도 프로파일은 도 1에 제시되어 있다. 결과는 시간의 함수로서 팔리페리돈 농도(ng/ml)로 표시되어 있다. 이 도면에서 관찰할 수 있듯이, 팔리페리돈 25 mg과 등가량의 조성물을 비글 개에게 주사하면 초기의 급작스러운 방출의 매우 높은 제어, 및 뒤이어 느린 지속적 감소를 초래하여, 1일차부터 지속적 혈장 수준을 가져왔다. 전술한 바와 같이, 팔리페리돈의 혈장 농도 프로파일은 주사 직후 독성 혈장 농도를 가질 위험이 매우 낮기 때문에 적합한 것으로 간주될 수 있다. 기존 1개월 요법(monthly regimen)과 비교할 때, 주사 투여량이 높고, 따라서 이 단계에서 방출되는 약물 분획의 작은 변화로, 독성 혈장 농도에 도달할 위험성이 잠재적으로 매우 높기 때문에 이러한 특성은 적어도 8주마다 투여하고자 하는 제형에 있어서 중요하다. 이러한 제형에서는 중합체 침전 프로세스 중의 약물 방출이 용매 중 약물 용해도, 용매의 양(약물 대 용매의 비율) 및 중합체 농도와 분자량에 의해 조절된다.

[0138] 결과는 또한 약물의 최고 대 최저 혈장 농도 변동 감소로, 상기 제형이 2개월 이상의 기간에 걸쳐 연장된 방식으로 팔리페리돈을 방출할 수 있다는 것을 나타낸다. 약물 대 중합체 비와 중합체 분자량의 적절한 제어가 이 목표를 성취하는데 있어서 중요하다.

[0139] 일단 제형이 근육 내 조직에 주사되면, DMSO는 주위의 수성 환경에 신속하게 용해된다. 용매 중 중합체 용해도 대비 DMSO 중 중합체 농도의 상대적 증가는 용매에 용해되지 않은 팔리페리돈을 포획하는, 중합체 침전물의 형성을 초래한다. 지나치게 낮은 중량의 사슬은 적합한 범위의 중량을 갖는 사슬과 비교하여 지연된 침전 시간을 갖기 때문에, 중합체의 분자량은 이런 중요한 단계에 큰 영향을 준다. 이렇게 지연된 침전은 약물이 방출되는 주변의 유체와 약물과의 접촉을 증가시킨다. 그러므로, 저분자량 사슬은 주사 후 팔리페리돈을 과도하게 방출시켜 잠재적으로 주사 후 초기에 독성 혈장 농도에 이르게 한다. 중합체의 분자량은 또한 용매 확산 및 중합체 침전 후 근육 내로 주사된 임플란트로부터 약물의 방출에 영향을 줄 수 있다.

[0140] 분자량이 명시된 범위를 넘으면 확산에 의한 팔리페리돈의 적절한 방출 속도를 유지할 수 없다. 이러한 상태(phase)는 4주마다 투여하는 제형과 비교하여 2개월 제형(bimonthly formulation)에서 특히 연장되며, 중합체 분자량의 제어는 특히 중요해진다. 또한, 사슬의 분자량이 크면 클수록 요구되는 농도로 주사하기에 너무 점도(3.0 Pa.s 초과)가 높아서, 일단 근육 내 조직에 주사되면 중합체 매트릭스에 포획되어 있는 약물을 방출시킬 수 있는 가용성 분획을 제공하기 위해 가수분해 시간은 더 길어야만 한다. 방출될 약물의 잔류 함량이 높을수록 24일과 49일 사이에 팔리페리돈 혈장 값이 바람직하지 못할 정도로 낮아지고, 이로 인해 약물의 치료적 혈장 농도에 못미치는 수준이 얻어질 수도 있다.

표 2

	AUC 모두 (h*ng/ml)	AUC _{0-21일} (h*ng/ml)	AUC _{21-49일} (h*ng/ml)	AUC _{42+일} (h*ng/ml)
투여량 2.5mg/kg	5985.5	2615.9	2666.28	703.32

[0141]

[0142] 실시예 2: 16kGy의 방사선이 조사된 Resomer®504를 사용한 데포 제형. 2종의 투여량.

[0143] 생체 내에서 사용할 멸균 제형의 제조를 위해서는 방사선 조사와 같은 절차를 사용할 필요가 있는데, 이는 중합체 분자 구조에 잠재적으로 영향을 준다. 본 실시예는 중합체에 방사선을 조사할 때 발생하는 중합체 분자량 손실을 측정하고 이를 조절함으로써 원하는 특성을 갖는 멸균 중합체를 얻을 수 있고, 팔리페리돈의 적합한 혈장 농도 프로파일을 얻을 수 있음을 보여준다.

[0144] 본 실시예에서는, 2종의 유기산 단량체의 각 함량이 50%이며 분자량이 50 kDa인 락트산-co-글리콜산 공중합체를

온도 및 수분이 제어된 조건 하에서 16 kGy의 베타선을 조사하여 멸균시켰다. 생성된 중합체는 실시예 1에 기술된 방법에 따라서 그 분자량 특성을 분석하였다. 방사선 조사 프로세스 후 분자량은 40 kDa 이었다.

표 3

[0145] 암(female) 2.25 ml 주사기	성분	양 (mg)
	2종의 유기산 단량체의 각 함량은 50%이며 분자량은 50 kDa인 (N-캡핑) 락트산-co-글리콜산 공중합체, 16 kGy의 베타선을 벌크로 조사하여 최종 분자량 40 kDa를 수득.	100
	팔리페리돈	50
수(male) 2.25 ml 주사기	성분	양 (mg)
	디메틸 술폰사이드	234

[0146] 팔리페리돈 입자 크기는 광산란법으로 그 특성을 분석하였으며 다음과 같은 입자 크기 분포가 제공되었다: $d(0.1) = 17.41 \mu\text{m}$, $d(0.5) = 51.61 \mu\text{m}$ 및 $d(0.9) = 175.32 \mu\text{m}$.

[0147] 실시예 1에 기재된 기법에 의해 계산된, 방사선이 조사된 중합체의 고유점도는 0.31 dL/g 이었다.

[0148] 팔리페리돈 임플란트형 제형은 암수 주사기를 연결한 후 중합체의 용해가 완결되고 중합체 용해물에 팔리페리돈의 균질한 현탁액이 형성되었을 때 플런저를 전진 및 후진시켜 제조하였다.

[0149] 비글 개에게 근육 내 투여 후 생체 내 혈장 농도:

[0150] 본 실시예의 팔리페리돈 조성물을 체중이 평균 10 kg인 2개 집단의 비글 개에게 근육 내 주사하였다. 주사된 양은 한 집단에서는 팔리페리돈 25 mg이고 두 번째 집단에서는 50 mg 이었다. 상기 조성물은 20G 바늘이 있는 주사기를 사용하여 왼쪽 뒷다리에 근육 내 주사하였다. 각 집단의 개의 총 수는 3마리였다. 주사 후, 혈장 농도는 0, 4시간, 1일, 2일, 3일, 5일, 7일, 10일, 14일, 17일, 21일, 24일, 28일, 31일, 36일, 38일, 42일, 45일, 49일, 52일, 55일, 59일, 63일, 73일, 80일, 87일, 94일, 108일 및 118일에 수득하였다.

[0151] 팔리페리돈에 상응하는 혈장 농도의 동역학은 탠덤 질량 HPLC로 평가하였다. 팔리페리돈의 혈장 농도 프로파일은 도 2에 제시되어 있다. 결과는 시간의 함수로서 팔리페리돈 농도(ng/mL)로 표시되어 있다. 이 도면에서 관찰할 수 있듯이, 팔리페리돈 25 mg과 등가량의 조성물을 비글 개에게 주사하면, 방사선 조사를 하지 않은 중합체에 관한 실시예 1에서 관찰된 것과 유사한 팔리페리돈 혈장 농도 프로파일이 초래되었다.

[0152] 본 실시예는 멸균 상태이고 제형에 원하는 방출 특성을 부여하는 중합체를 얻기 위하여 중합체 분자량을 멸균 프로세스에 의해 어떻게 조정할 수 있는지를 보여준다. 방사선 조사 프로세스 후 중합체의 말단 종결기 (terminal end group)에서의 가능한 변화는 명시된 범위에서는 생체 내 방출 특성에 유의한 변화가 없고, 이는 분자량이 본 조성물의 분해 프로세스를 제어하는 주요 인자임을 의미한다.

표 4

	AUC 모두	AUC _{0-21 일}	AUC _{21-49 일}	AUC _{42-ast}
(h*ng/ml)	(h*ng/ml)	(h*ng/ml)	(h*ng/ml)	(h*ng/ml)
투여량 5 mg/kg	14991.22	4842.82	5521.8	4626.6
투여량 2.5 mg/kg	7077.38	2503.94	2708.16	1865.28

[0153]

[0154] 실시예 3: 25kGy의 방사선이 조사된 Lakeshore Biomaterials® 5050 DLG 5E를 사용한 데포 제형

[0155] 생체 내에서 사용할 멸균 제형의 제조를 위해서는 방사선 조사와 같은 절차를 사용할 필요가 있는데, 이는 중합체 분자 구조에 잠재적으로 영향을 준다. 본 실시예는 중합체에 방사선을 조사할 때 발생하는 중합체 분자량 손실을 측정하고 이를 조절함으로써 원하는 특성을 갖는 멸균 중합체를 얻을 수 있고, 팔리페리돈의 적합한 혈장 농도 프로파일을 얻을 수 있음을 보여준다.

[0156] 본 실시예에서는, 2종의 유기산 단량체의 각 함량이 50%이며 분자량이 54 kDa인 락트산-co-글리콜산 공중합체를 온도 및 수분이 제어된 조건 하에서 25 kGy의 베타선을 조사하여 멸균시켰다. 생성된 중합체는 실시예 1에 기

술된 방법에 따라서 그 분자량 특성을 분석하였다. 방사선 조사 프로세스 후 분자량은 42 kDa 이었다.

표 5

암(female) 2.25 ml 주사기	성분	양 (mg)
	2종의 유기산 단량체의 각 함량은 50%이며 분자량은 54 KDa인 (N-캡핑) 락트산-co-글리콜산 공중합체, 25 kGy의 베타선을 벌크로 조사하여 최종 분자량 42 kDa를 수득.	100
	팔리페리돈	50
수(male) 2.25 ml 주사기	성분	양 (mg)
	디메틸 술포사이드	234

팔리페리돈 입자 크기는 광산란법으로 그 특성을 분석하였으며 다음과 같은 입자 크기 분포가 제공되었다: $d(0.1) = 17.41 \mu\text{m}$, $d(0.5) = 51.61 \mu\text{m}$ 및 $d(0.9) = 175.32 \mu\text{m}$.

실시에 1에 기재된 기술에 의해 계산된 바와 같은, 방사선이 조사된 중합체의 고유점도는 0.31 dl/g 이었다.

팔리페리돈 임플란트형 제형은 암수 주사기를 연결한 후, 중합체의 용해가 완결되고 중합체 용해물에 팔리페리돈의 균질한 현탁액이 형성되었을 때 플런저를 전진 및 후진시켜 제조하였다.

비글 개에게 근육 내 투여 후 생체 내 혈장 농도:

본 실시예의 팔리페리돈 조성물을 체중이 평균 10 kg인 비글 개에게 근육 내 주사하였다. 주사된 양은 팔리페리돈 75 mg 상당량이었다. 상기 조성물은 20G 바늘이 있는 주사기를 사용하여 왼쪽 뒷다리에 근육내 주사하였다. 개의 총 수는 3마리였다. 주사 후, 혈장 농도는 0, 4시간, 1일, 3일, 5일, 7일, 10일, 14일, 17일, 21일, 24일, 28일, 31일, 34일, 41일, 49일 및 56일에 수득하였다.

팔리페리돈에 상응하는 혈장 농도의 동역학은 탠덤 질량 HPLC로 평가하였다. 팔리페리돈의 혈장 농도 프로파일은 도 3에 제시되어 있다. 결과는 시간의 함수로서 팔리페리돈 농도(ng/ml)로 표시되어 있다. 이 도면에서 관찰할 수 있듯이, 팔리페리돈 75 mg과 등가량의 조성물을 비글 개에게 주사하면, 방사선 조사를 하지 않은 중합체에 관한 실시예 1 및 16 kGy의 방사선이 조사된 중합체에 관한 실시예 2에서 관찰된 것과 유사한 팔리페리돈 혈장 농도 프로파일이 초래되었다.

본 실시예는 멸균 상태이고 제형에 원하는 방출 특성을 부여하는 중합체를 얻기 위하여 중합체 분자량을 멸균 프로세스에 의해 어떻게 조정할 수 있는지를 보여준다. 방사선 조사 프로세스 후 중합체의 말단 종결기 (terminal end group)에서의 가능한 변화는 명시된 범위에서는 생체 내 방출 특성에 유의한 변화가 없고, 이는 분자량이 본 조성물의 분해 프로세스를 제어하는 주요 인자임을 의미한다.

표 6

	AUC 모두 (h*ng/ml)	AUC _{0-21 일} (h*ng/ml)	AUC _{21-49 일} (h*ng/ml)	AUC _{42-last} (h*ng/ml)
투여량 7.5 mg/kg	19537.55	8049.47	8750.54	2737.54

실시예 4: 25kGy의 방사선이 조사된 Resomer®504를 사용한 데포 제형

본 실시예는 중합체 분자량이 과도하게 감소되면 팔리페리돈 혈장 농도 프로파일의 지속기간을 단축시켜 제형을 8주마다 또는 그 이상 기간마다 투여하기에 적합하지 못한 것으로 만들 수 있음을 보여준다.

본 실시예에서는, 2종의 유기산 단량체의 각 함량이 50%이며 분자량이 38 kDa인 락트산-co-글리콜산 공중합체를 온도 및 수분이 제어되는 조건 하에서 25 kGy의 베타선을 조사하여 멸균시켰다. 생성된 중합체는 실시예 1에 기술된 방법에 따라서 그 분자량 특성을 분석하였다. 방사선 조사 프로세스 후 분자량은 29 kDa 이었다.

표 7

[0169]

암(female) 2.25 ml 주사기	성분	양 (mg)
	2종의 유기산 단량체의 각 함량은 50%이며 분자량은 38 KDa인 (N-캡핑) 락트산-co-글리콜산 공중합체, 25 kGy의 베타선을 벌크로 조사하여 최종 분자량 29 kDa를 수득.	50
	팔리페리돈	25
수(male) 2.25 ml 주사기	성분	양 (mg)
	디메틸 술폰사이드	117

[0170]

팔리페리돈 입자 크기는 광산란법으로 그 특성을 분석하였으며 다음과 같은 입자 크기 분포가 제공되었다: $d(0.1) = 17.41 \mu\text{m}$, $d(0.5) = 51.61 \mu\text{m}$ 및 $d(0.9) = 175.32 \mu\text{m}$.

[0171]

실시에 1에 기재된 기법에 의해 계산된, 방사선이 조사된 중합체의 고유점도는 0.31 dl/g 이었다.

[0172]

팔리페리돈 임플란트형 제형은 암수 주사기를 연결한 후, 중합체의 용해가 완결되고 중합체 용해물에 팔리페리돈의 균질한 현탁액이 형성되었을 때 플런저를 전진 및 후진시켜 제조하였다.

[0173]

비글 개에게 근육 내 투여 후 생체 내 혈장 농도:

[0174]

본 실시예의 팔리페리돈 조성물을 체중이 평균 10 kg인 비글 개에게 근육 내 주사하였다. 팔리페리돈 2.5 mg과 등가량의 제형을 20G 바늘이 있는 주사기를 사용하여 왼쪽 뒷다리 근육에 주사하였다. 개의 총 수는 3마리였다. 주사 후, 혈장 농도는 0, 4시간, 1일, 2일, 3일, 5일, 7일, 10일, 14일, 17일, 21일, 24일, 28일, 31일, 35일, 38일, 42일, 45일, 49일, 52일, 56일, 59일, 63일, 70일, 77일에 수득하였다.

[0175]

팔리페리돈에 상응하는 혈장 농도의 동역학을 평가하였으며 도 4에 제시되어 있다. 결과는 시간의 함수로서 팔리페리돈 농도(ng/ml)로 표시되어 있다. 이 도면에서 관찰할 수 있듯이, 팔리페리돈 2.5 mg과 등가량의 조성물을 비글 개에게 주사하면 단축된 혈장 농도 프로파일이 생성되었다. 33 kDa에서 29 kDa로 4 kDa 감소하게 되면 중합체 매트릭스를 통한 약물의 확산을 유의성 있게 증가시켜, 주사한 지 30일 후에는 방출될 약물의 이용률(availability)이 감소된다.

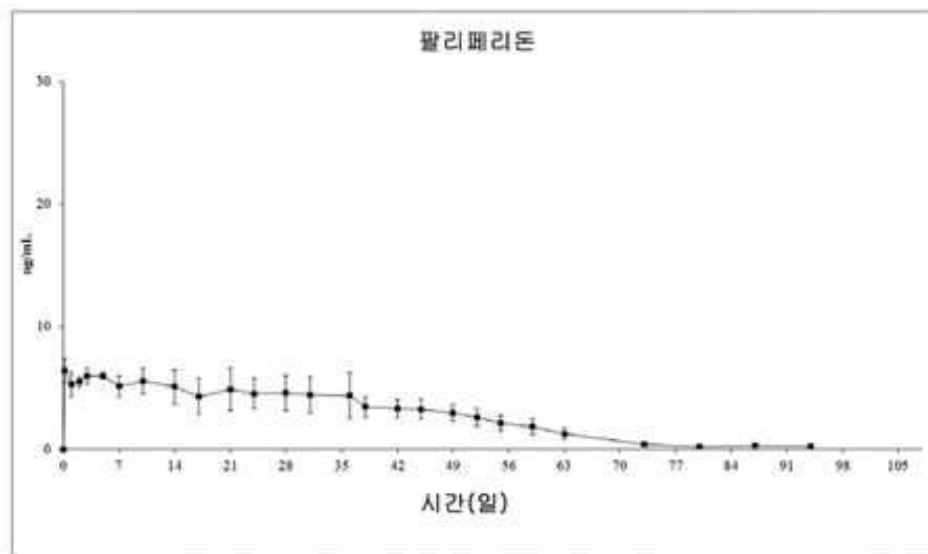
표 8

	AUC 모두 (h*ng/ml)	AUC _{0-21 일} (h*ng/ml)	AUC _{21-49 일} (h*ng/ml)	AUC _{42+일} (h*ng/ml)
투여량 2.5mg/kg	10542.26	7142.06	3128.04	272.16

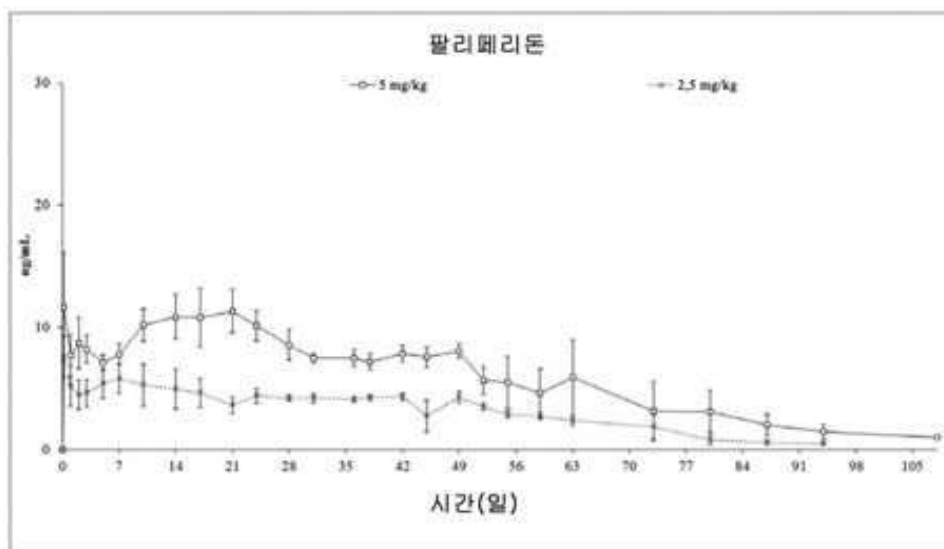
[0176]

도면

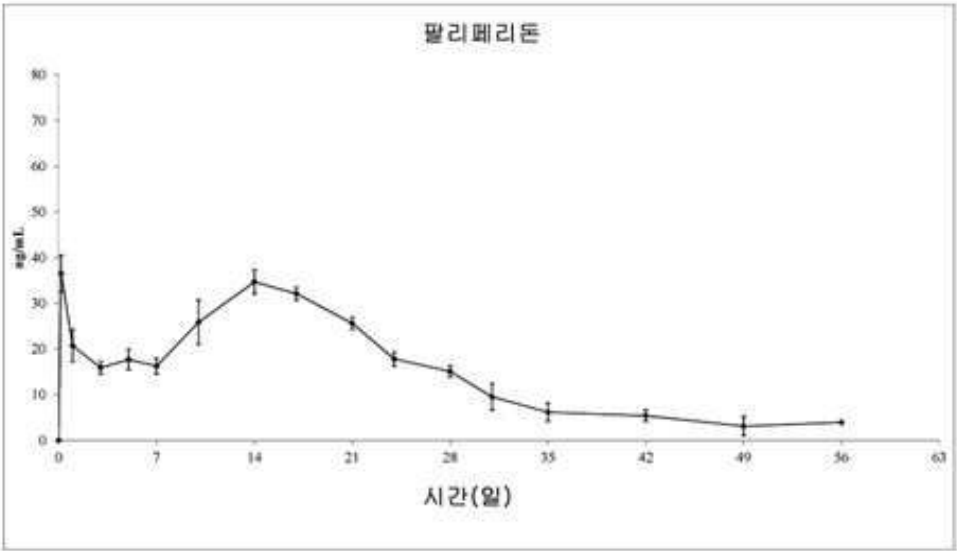
도면1



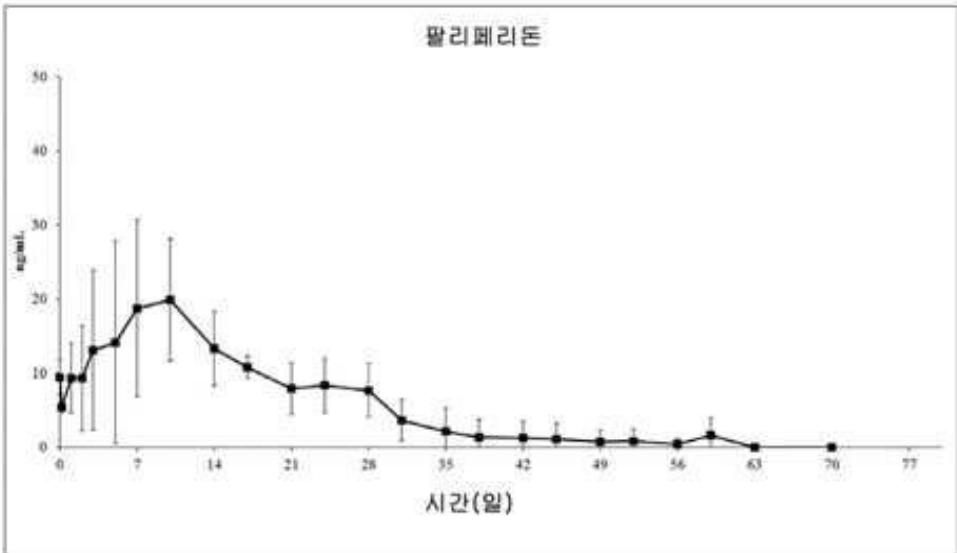
도면2



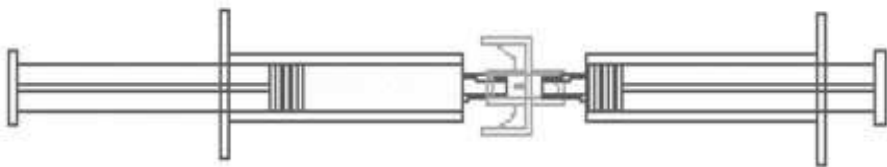
도면3



도면4



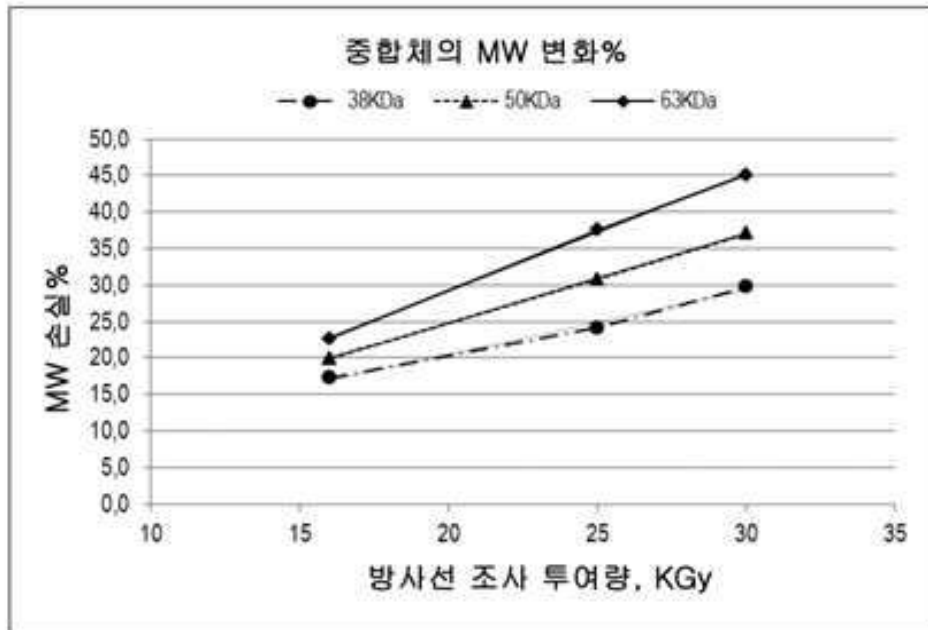
도면5



도면6



도면7



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 제4, 5, 7, 10-13항

【변경전】

중합체

【변경후】

공중합체

【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 제11항 내지 제13항

【변경전】

청구항 9 또는 10에 있어서,

【변경후】

청구항 9에 있어서,