



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년11월05일

(11) 등록번호 10-1458728

(24) 등록일자 2014년10월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/48 (2006.01) *A61K 38/31* (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7004517(분할)
(22) 출원일자(국제) 2006년12월20일
심사청구일자 2013년03월25일
(85) 번역문제출일자 2013년02월22일
(65) 공개번호 10-2013-0024986
(43) 공개일자 2013년03월08일
(62) 원출원 특허 10-2008-7014985
원출원일자(국제) 2006년12월20일
심사청구일자 2011년12월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/012313
(87) 국제공개번호 WO 2007/071395
국제공개일자 2007년06월28일
(30) 우선권주장
0526247.2 2005년12월22일 영국(GB)
06119086.4 2006년08월17일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
KR100466637 B1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
페터센, 홀거
독일 79591 아이멜딩겐 아카친베크 1
알하임, 마르쿠스
독일 79219 슈타우펜 게베르베스트라쎄 9
(74) 대리인
양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 옥트레오티드 및 2종 이상의 폴리락티드-코-글리콜리드 중합체를 포함하는 서방형 제제

(57) 요약

본 발명은 활성 성분으로서의 옥트레오티드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 2종 이상의 상이한 폴리락티드-코-글리콜리드 중합체 (PLGA)를 포함하는 서방형 제제에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

(i) (ia) 유기 용매 또는 용매 혼합물 중에 2종의 폴리락티드-코-글리콜리드 중합체(PLGA)를 용해시키는 단계,

(ib) 단계 (ia)에서 얻은 중합체 용액에 옥트레오티드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 수 용액을 용해/현탁/유화시키는 단계

를 포함하는 내부 유기 상의 제조 단계;

(ii) 안정화제를 함유하는 외부 수상의 제조 단계;

(iii) 내부 유기상을 외부 수상과 혼합하여 에멀전을 형성하는 단계; 및

(iv) 용매 증발 또는 용매 추출에 의해 마이크로입자를 경화시키고, 마이크로입자를 세척하고, 마이크로입자를 건조하는 단계

를 포함하며, 상기 PLGA는 락티드:글리콜리드 단량체 비율이 100:0 내지 40:60이고, PLGA의 고유 점도 (inherent viscosity)가 클로로포름 중에서 0.9 dl/g 미만이며, PLGA가 중합체 블렌드로서 존재하는, 마이크로입자의 제조 방법.

청구항 2

(i) (ia) 유기 용매 또는 용매 혼합물 중에 하나의 폴리락티드-코-글리콜리드 중합체(PLGA)를 용해시키는 단계,

(ib) 단계 (ia)에서 얻은 중합체 용액에 옥트레오티드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 수 용액을 용해/현탁/유화시키는 단계

를 포함하는 내부 유기 상의 제조 단계;

(ii) 안정화제를 함유하는 외부 수상의 제조 단계;

(iii) 내부 유기상을 외부 수상과 혼합하여 에멀전을 형성하는 단계;

(iv) 용매 증발 또는 용매 추출에 의해 마이크로입자를 경화시키고, 마이크로입자를 세척하고, 마이크로입자를 건조하는 단계; 및

(v) 수득한 마이크로입자를, 단계 (i)부터 (iv)까지의 공정에 의하되 단계 (i)부터 (iv)에서와는 다른 PLGA 중합체를 사용하여 얻어진 다른 마이크로입자와 혼합하는 단계

를 포함하며, 상기 PLGA는 락티드:글리콜리드 단량체 비율이 100:0 내지 40:60이고, PLGA의 고유 점도 (inherent viscosity)가 클로로포름 중에서 0.9 dl/g 미만이며, PLGA가 데포의 혼합물로 존재하는, 마이크로입자의 제조 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, PLGA의 락티드:글리콜리드 단량체 비율이 90:10 내지 40:60인 제조 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, PLGA의 락티드:글리콜리드 단량체 비율이 85:15 내지 65:35인 제조 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, PLGA의 고유 점도(inherent viscosity)가 클로로포름 중에서 0.8 dl/g 미만인 제조 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, PLGA가 직쇄인 제조 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 옥트레오티드가 파모에이트 염의 형태인 제조 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 감마선 조사하여 멸균하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 9

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 활성 성분으로서의 옥트레오티드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 2종 이상의 상이한 폴리락티드-코-글리콜리드 중합체 (PLGA)를 포함하는 서방형 제제에 관한 것이다.

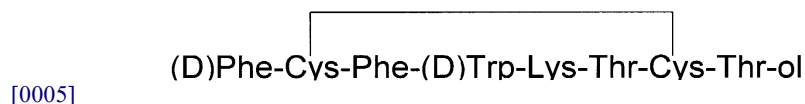
배경기술

[0002] 본 발명에 따른 제약 조성물은, 특히 말단비대증 환자의 장기간 유지 요법, 및 악성 카르시노이드 종양 및 혈관 작용성 장 펩티드(vasoactive intestinal peptide) 종양 (VIP종(vipoma) 종양)과 관련된 심한 설사와 홍조의 치료를 위해 처방된다.

[0003] 펩티드 약물은 통상 전신적으로, 예를 들어 비경구로 투여된다. 그러나, 비경구 투여는 통증이 있고, 특히 매일 반복 투여해야 하기 때문에 불편감을 일으킬 수 있다. 환자에게 주사하는 횟수를 최소화하기 위해서, 약물 물질은 데포(depot) 제제로 투여되어야 한다. 주사가능한 데포 제제가 갖는 통상적인 결점은, 전체 방출 기간 동안 0에 가까운 혈장 수준과 높은 피크 수준과 같은 혈장 수준의 변동이다.

발명의 내용

[0004] 본 발명은 활성 성분 (약물 물질)으로서의 옥트레오티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 서방형 제제를 개시한다. 옥트레오티드 (US 4,395,403)는 하기 구조를 갖는 소마토스타틴 유사체이다.



[0006] 활성 성분은 옥트레오티드의 제약상 허용되는 염의 형태, 예를 들어 무기산, 중합체성 산 또는 유기산 (예를 들어, 염산, 아세트산, 락트산, 시트르산, 푸마르산, 말론산, 말레산, 타르타르산, 아스파르트산, 벤조산, 숙신산 또는 파모산 (엠본산))과의 산 부가염의 형태일 수 있다. 산 부가염은 1가 또는 2가 염 (예를 들어, 1 또는 2 산 당량을 첨가하느냐에 따라 달라짐)으로 존재할 수 있다. 옥트레오티드의 파모에이트 1가 염이 바람직하다.

[0007] 약물 물질의 입자 크기 분포는 데포 형태로부터 약물의 방출 프로파일에 영향을 미친다. 데포 제제를 제조하기 위해 사용되는 약물 물질은 결정질이거나 무정형 분말의 형태이다. 약 0.1 μm 내지 약 15 μm (99% > 0.1 μm , 99% < 15 μm), 바람직하게는 1에서 약 10 μm 미만 (90% > 1 μm , 90% < 10 μm)의 입자 크기를 갖는 무정형 분말이 바람직하다. 약물 물질은 우선적으로 마이크로화(micronization)를 거쳐 원하는 입자 크기 분포를 제공한다.

[0008] 추가로, 본 발명은, 폴리(락티드-코-글리콜리드) (PLGA)의 블렌드 또는 혼합물에 혼입된 활성 성분으로서의 옥트레오티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 예를 들어 마이크로입자, 임플란트(implant) 또는 반고체 제제의 형태인 서방형 제약 조성물 (데포)을 제공한다.

[0009] 본 발명의 다른 국면에서, 제약 조성물은 PLGA의 블렌드 대신, 활성 성분을 함유하는 PLGA 중합체의 혼합물을 포함하는데, 즉 활성 성분은 1종 이상의 PLGA에 마이크로입자, 임플란트 또는 반고체 제제의 형태로 혼입될 수 있고, 이어서 활성 성분과 1종 이상의 PLGA를 포함하는 다른 마이크로입자 또는 임플란트 또는 반고체 제제와 혼합된다.

- [0010] 본 발명에 따른 제약 조성물은 3개월 초과와 기간, 바람직하게는 3개월 내지 6개월에 걸쳐 활성 성분을 지속적으로 방출시킨다. 활성 성분이 방출되는 동안에 옥트레오티드의 혈장 수준은 치료적 범위 내에 있다. 옥트레오티드의 정확한 투여량은 치료되는 질병, 치료되는 질병의 중증도, 대상체의 체중 및 요법의 기간을 비롯한 다수의 인자에 따라 달라질 것임을 이해해야 한다.
- [0011] 놀랍게도, 혈장 수준의 변동은 본 발명에 따른 제약 조성물에서 2종 이상의 상이한 PLGA의 적합한 조합물을 사용함으로써 유의하게 감소될 수 있다.
- [0012] 약물 물질은 2종 이상의 상이한 폴리락티드-코-글리콜리드 중합체 (PLGA)로 이루어진 생체분해성 중합체 매트릭스에 혼입된다. PLGA의 락티드:글리콜리드 단량체 비율은 100:0 내지 40:60, 바람직하게는 90:10 내지 40:60, 보다 바람직하게는 85:15 내지 65:35이다. 락티드:글리콜리드 단량체 비율이 100:0인 PLGA (즉, 글리콜리드 단량체를 함유하지 않음)는 폴리락티드 (PLA)이며, 이는 또한 본 발명에 따른 PLGA의 정의에 포함된다.
- [0013] 본 발명에 따른 PLGA의 분자량 (Mw) 범위는 1,000 내지 500,000 Da, 바람직하게는 5,000 내지 100,000 Da이다. 중합체의 구조는 상기 구성 성분으로 이루어진 직쇄, 분지쇄, 초분지쇄(hyperbranched), 빗-형(comb-like) 분지쇄, 덴드리머-형(dendrimer-like) 분지쇄, T-형 또는 별-형 중합체일 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물 중 2종 이상의 PLGA는 직쇄이다.
- [0014] 별형 중합체의 예로는 폴리(락티드-코-글리콜리드) 쇄로 전환되는, 3개 이상의 히드록시 기를 함유하는 폴리올의 에스테르가 있다. 폴리올은 바람직하게는 사카라이드, 가장 바람직하게는 글루코스이다.
- [0015] 본 발명에 따른 PLGA의 고유 점도(inherent viscosity (IV))는 클로로포름 중에서 0.9 dl/g 미만, 바람직하게는 클로로포름 중에서 0.8 dl/g 미만이다. 고유 점도는 통상적인 유동 시간 측정 방법에 의해, 예를 들어 문헌 ["Pharmacopoeie Europeenne", 1997, 페이지 17-18 (모세관법)]에 기재된 바와 같이 측정될 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 이러한 점도는 25℃에서 클로로포름 중에서 0.5% 농도로 측정되거나, 또는 30℃에서 헥사이스플루오로프로판올 중에서 0.5% 농도로 측정되었다.
- [0016] 본 발명에 따른 PLGA의 말단 기는 히드록시, 카르복실, 에스테르 등일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0017] 데포 제제의 약물 물질 함유량 (부하량)은 1% 내지 30%, 바람직하게는 10% 내지 25%, 보다 바람직하게는 15% 내지 20%의 범위이다. 부하량은 PLGA 제제의 총 질량에 대한 유리 염기로서의 약물 물질의 중량비로 정의된다.
- [0018] 적합한 중합체는, 베링거 인겔하임 파마 게엠베하 운트 코. 카게(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG; 독일 인겔하임 소재)의 레소머(RESOMER)(등록상표), 업소버블 폴리머스 인터내셔널(Absorbable Polymers International (API); 미국 알라바마주 펠햄 소재)/듀렉트 코퍼레이션(DURECT Corp.; 미국 캘리포니아주 쿠퍼티노 소재)의 락텔(LACTEL)(등록상표), 앨커메스 인코퍼레이티드 (Alkermes Inc.; 미국 메사추세츠주 캠브리지 소재)의 메디소브 (MEDISORB)(등록상표), 퓨락 바이오켐 비브이(PURAC biochem BV; 네덜란드 호런험 소재)의 퓨라소브(PURASORB)(등록상표)와 같이 상업적으로 이용가능한 것들이 통상적으로 공지되어 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 중합체의 예가 하기 표 1에 열거되어 있다.

표 1

적합한 중합체의 예

번호	제품명	중합체	고유 점도 [dL/g]	생산자 공급자
1	D,L-POLYM/ D-GLUCOSE	별형-분지쇄(Star-branched) 폴리(D,L-락티드-코- 글리콜리드) 50:50 / D-글루코스	0.29 – 0.35	노바티스 (Novartis)
2	레소머(등록상표) R 202 H	직쇄 폴리(D,L-락티드) 유리 카르복실산 말단 기	0.16 – 0.24 ¹⁾	베링거
3	레소머(등록상표) R 202 S	직쇄 폴리(D,L-락티드)	0.16 – 0.24 ¹⁾	베링거
4	레소머(등록상표) R 203 S	직쇄 폴리(D,L-락티드)	0.25 – 0.35 ¹⁾	베링거
5	레소머(등록상표) RG 752 H	직쇄 폴리(D,L-락티드-코- 글리콜리드) 75:25 유리 카르복실산 말단 기	0.14 – 0.22 ¹⁾	베링거
5a	레소머(등록상표) RG 752 S	직쇄 폴리(D,L-락티드-코- 글리콜리드) 75:25	0.16 – 0.24 ¹⁾	베링거
6	레소머(등록상표) CR RG 75:25 또는 레소머(등록상표) RG 유형 75:25 S / 레소머 (등록상표) RG 753 S	직쇄 폴리(D,L-락티드-코- 글리콜리드) 75:25	0.32 – 0.44 ¹⁾	베링거
7	락텔(등록상표) 100D020A	직쇄 폴리(D,L-락티드) 유리 카르복실산 말단 기	0.15 – 0.25 ²⁾	API/듀렉트
8	락텔(등록상표) 100D040A	직쇄 폴리(D,L-락티드) 유리 카르복실산 말단 기	0.26 – 0.54 ²⁾	API/듀렉트
9	락텔(등록상표) 100D040	직쇄 폴리(D,L-락티드)	0.26 – 0.54 ²⁾	API/듀렉트
10	락텔(등록상표) 100D065	직쇄 폴리(D,L-락티드)	0.55 – 0.75 ²⁾	API/듀렉트
11	락텔(등록상표) 85DG040	직쇄 폴리(D,L-락티드-코- 글리콜리드) 85:15	0.26 - 0.54 ²⁾	API/듀렉트
12	락텔(등록상표) 85DG065	직쇄 폴리(D,L-락티드-코- 글리콜리드) 85:15	0.55 – 0.75 ²⁾	API/듀렉트

[0019]

번호	제품명	중합체	고유 점도 [dL/g]	생산자 공급자
13	락텔(등록상표) 75DG065	직쇄 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드) 75:25	0.55 – 0.75 ²⁾	API/듀렉트
14	락텔(등록상표) 65DG065	직쇄 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드) 65:35	0.55 – 0.75 ³⁾	API/듀렉트
15	락텔(등록상표) 50DG065	직쇄 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드) 50:50	0.55 – 0.75 ³⁾	API/듀렉트
16	메디소브(등록상표) 100 DL HIGH IV	직쇄 폴리(D,L-락티드)	0.66 – 0.80	엘커메스
17	메디소브(등록상표) 100 DL LOW IV	직쇄 폴리(D,L-락티드)	0.50 – 0.65	엘커메스
18	메디소브(등록상표) 8515 DL HIGH IV	직쇄 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드) 85:15	0.66 – 0.80	엘커메스
19	메디소브(등록상표) 8515 DL LOW IV	직쇄 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드) 85:15	0.50 – 0.65	엘커메스
20	메디소브(등록상표) 7525 DL HIGH IV	직쇄 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드) 75:25	0.66 – 0.80	엘커메스
21	메디소브(등록상표) 7525 DL LOW IV	직쇄 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드) 75:25	0.50 – 0.65	엘커메스
22	메디소브(등록상표) 6535 DL HIGH IV	직쇄 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드) 65:35	0.66 – 0.80	엘커메스
23	메디소브(등록상표) 6535 DL LOW IV	직쇄 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드) 65:35	0.50 – 0.65	엘커메스
24	메디소브(등록상표) 5050 DL HIGH IV	직쇄 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드) 50:50	0.66 – 0.80	엘커메스
25	메디소브(등록상표) 5050 DL LOW IV	직쇄 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드) 50:50	0.50 – 0.65	엘커메스

- 1) 고유 점도는 25°C에서 클로로포름 중 0.1%의 농도로 측정됨.
- 2) 고유 점도는 30°C에서 클로로포름 중 0.5 g / dL의 농도로 측정됨.
- 3) 고유 점도는 30°C에서 헥사플루오로이소프로판올 중 0.5 g / dL의 농도로 측정됨.

[0020]

[0021]

본 발명에 따른 제약 조성물로만 3개월 초과 기간, 바람직하게는 3개월 내지 6개월에 걸쳐 변화도가 낮은 혈장 수준을 달성할 수 있었으나, 상기 표로부터의 단일 중합체만을 함유하는 제제로는 그러한 혈장 수준을 달성할 수 없다.

[0022]

또한, 본 발명에 따른 제약 조성물은 무균적으로 제조되거나, 또는 비-무균적으로 제조된 후에 최종적으로 감마선 조사에 의해 멸균될 수 있다. 가능한 한 가장 높은 멸균 보장성으로 제품을 생성하는 감마선 조사에 의한 최종 멸균이 바람직하다.

[0023]

또한, 본 발명에 따른 제약 조성물은, 방출 거동을 조절하는 1종 이상의 제약 부형제를 0.1% 내지 50%의 양으로 함유할 수 있다. 이러한 작용제의 예로는 폴리(비닐피롤리돈), 카르복시메틸 셀룰로스 나트륨 (CMC-Na), 텍스트린, 폴리(에틸렌글리콜), 적합한 계면활성제, 예컨대 폴록사머 (폴리(옥시에틸렌-블록-옥시프로필렌)으로도 알려짐), 폴리(옥시에틸렌)-소르비탄-지방산 에스테르 [상표명 트윈(TWEEN)(등록상표)으로 공지 및 시판됨 (예를 들어, 트윈 20, 트윈 40, 트윈 60, 트윈 80, 트윈 65, 트윈 85, 트윈 21, 트윈 61, 트윈 81)], 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 상표명 스팸(SPAN)으로 공지 및 시판되는 유형의 것), 레시틴, 무기 염, 예컨대 탄산아연, 수산화마그네슘, 탄산마그네슘, 또는 프로타민, 예를 들어 인간 프로타민 또는 연어 프로타민, 또는 아민-잔기를 갖는 천연 또는 합성 중합체, 예컨대 폴리리신이 있다.

[0024]

본 발명에 따른 제약 조성물은 데포 혼합물이거나, 또는 조성, 분자량 및/또는 중합체 구조의 관점에서 상이한

중합체의 중합체 블렌드일 수 있다. 본원에서, 중합체 블렌드는 하나의 임플란트 또는 마이크로입자 중 2종 이상의 상이한 중합체의 고용체 또는 현탁액으로 정의된다. 대조적으로, 데포의 혼합물은 본원에서 각 데포에 1종 이상의 PLGA를 갖는 상이한 조성의 임플란트, 마이크로입자 또는 반고체 제제와 같은 2종 이상의 데포의 혼합물로 정의된다. PLGA가 중합체 블렌드로 존재하는 제약 조성물이 바람직하다.

- [0025] 본 발명에 따른 제약 조성물은 임플란트, 반고체 (겔), 일단 주사되면 제자리에서 응고되는 액체 용액 또는 현탁액, 또는 마이크로입자의 형태일 수 있다. 마이크로입자가 바람직하다. 옥트레오티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 마이크로입자의 제조 방법은 공지되어 있으며, 예를 들어 US5,445,832 또는 US5,538,739에 개시되어 있다.
- [0026] 본 발명의 하기 부분은 중합체 마이크로입자에 초점을 맞추나, 기재사항은 또한 임플란트, 반고체 및 액체에도 적용가능하다.
- [0027] 본 발명에 따른 마이크로입자는 수 μm 이하에서부터 수 mm까지, 예를 들어 약 0.01 μm 내지 약 2 mm, 예를 들어 약 0.1 μm 내지 약 500 μm 의 직경을 가질 수 있다. 제약 마이크로입자의 직경은 최대 약 250 μm , 예를 들어 10 내지 200 μm , 바람직하게는 10 내지 130 μm , 보다 바람직하게는 10 내지 90 μm 이다.
- [0028] 본 발명에 따른 마이크로입자는 항-응집제(anti-agglomerating agent)와 혼합되거나, 항-응집제로 코팅되거나, 항-응집제의 층으로 덮힌, 예를 들어 프리필드(prefilled) 주사기 또는 바이알일 수 있다. 적합한 항-응집제에는, 예를 들어 만니톨, 글루코스, 텍스트로스, 수크로스, 염화나트륨, 또는 수용성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 상기된 특성을 가짐)이 있다.
- [0029] 본 발명에 따른 건조한 상태의 마이크로입자를 위한 항-응집제는 바람직하게는 마이크로입자의 약 0.1 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 3 중량% 내지 5 중량%, 예를 들어 약 4 중량%의 양으로 존재한다. 이와 관련하여 바람직한 항-응집제는 만니톨이다.
- [0030] 별법으로, 항-응집제는 마이크로입자의 제조 공정 도중에 마이크로입자에 적용될 수 있다. 예를 들어, 마이크로입자의 여과/세척 단계에서, 이를 항-응집제의 수용액으로 추가로 세정할 수 있다. 이로써, 항-응집제의 층이 마이크로입자의 표면에 형성된다. 바람직하게는, 항-응집제는 마이크로입자의 10 중량% 미만, 보다 바람직하게는 2 중량% 미만, 가장 바람직하게는 0.5 중량% 미만의 양으로 마이크로입자에 존재한다. 이와 관련하여 바람직한 항-응집제는 만니톨이다.
- [0031] 본 발명의 데포 제제의 제조 공정은 마이크로입자에 대해 보다 상세히 기재되어 있다.
- [0032] 마이크로입자는 당업계에 공지된 몇가지 방법에 의해, 예를 들어 코아세르베이션 또는 상분리, 분무 건조, 유-중-수 (W/O) 또는 수-중-유-중-수 (W/O/W) 또는 수-중-유-중-고체 (S/O/W) 유화/현탁 방법에 이어, 용매 추출 또는 용매 증발에 의해 제조될 수 있다. 유화/현탁 방법이 바람직한 방법이며, 이 방법은
- [0033] (i) (ia) 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물 중에 중합체 또는 중합체들을 용해시키고, 임의로 적합한 첨가제를 용해/분산시키는 단계,
- [0034] (ib) 단계 (ia)에서 수득된 중합체 용액에 약물 물질 또는 약물 물질의 수용액을 용해/현탁/유화시키는 단계
- [0035] 를 포함하는 내부 유기 상의 제조 단계;
- [0036] (ii) 안정화제와 임의로, 그러나 바람직하게는 완충 염을 함유하는 외부 수상의 제조 단계;
- [0037] (iii) 내부 유기상을 외부 수상과 혼합하여, 예를 들어 고전단력을 생성하는 장치 (예를 들어, 터빈 또는 고정식 혼합기)로 혼합하여 에멀전을 형성하는 단계; 및
- [0038] (iv) 용매 증발 또는 용매 추출에 의해 마이크로입자를 경화시키고; 마이크로입자를, 예를 들어 물로 세척하고; 임의로, 마이크로입자를 항-응집제 (예를 들어, 만니톨)의 수용액으로 세정하고; 마이크로입자를 수집하여, 건조 (예를 들어, 동결-건조 또는 진공 하 건조)시키고; 마이크로입자를 140 μm 의 체를 통해 체질(sieving)하는 단계
- [0039] 를 포함한다.
- [0040] 중합체에 대한 적합한 유기 용매에는, 예를 들어 에틸 아세테이트, 아세톤, THF, 아세토니트릴, 또는 할로젠화 탄화수소, 예를 들어 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 헥사플루오로이소프로판올이 포함된다.

- [0041] 단계 (iib)에 대한 안정화제의 적합한 예로는, 0.1 내지 5% 양의 폴리(비닐알코올) (PVA), 총량 0.01 내지 5%의 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC) 및/또는 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 폴리(비닐 피롤리돈), 젤라틴, 바람직하게는 돼지 또는 어류 젤라틴이 있다.
- [0042] 건조한 마이크로입자 조성물은 임의로 벌크로, 또는 최종 용기에 충전한 후 감마선 조사 (과잉 멸균)에 의해 최종적으로 멸균시킴으로써 가능한 한 가장 높은 멸균 보장성을 초래할 수 있다. 별법으로, 벌크로 멸균된 마이크로입자를 적합한 비히클에 재현탁시키고, 적합한 장치 (예컨대, 이중 챔버 주사기)에 현탁액으로 충전하고, 후속적으로 동결 건조시킬 수 있다.
- [0043] 또한, 마이크로입자를 함유하는 본 발명에 따른 제약 조성물은 재구성용 용이하게 하는 비히클을 함유할 수 있다.
- [0044] 투여 전에, 마이크로입자를 주사용으로 적합한 비히클에 현탁시킨다. 바람직하게는, 상기 비히클은 등장성을 보장하고 마이크로입자의 습윤성 및 침강 특성을 개선하기 위한, 만니톨, 염화나트륨, 글루코스, 텍스트로스, 수크로스, 또는 글리세린, 비-이온성 계면활성제 (예를 들어, 폴록사머, 폴리(옥시에틸렌)-소르비탄-지방산 에스테르), 카르복시메틸 셀룰로스 나트륨 (CMC-Na), 소르비톨, 폴리(비닐피롤리돈), 또는 알루미늄 모노스테아레이트와 같은 제약 부형제를 함유하는 수성 비히클이다. 습윤성 및 점성 증진제는 0.01 내지 2%의 양으로 존재할 수 있고; 등장성 주사 현탁액을 보장하기 위해 적합한 양의 등장화제를 첨가한다.
- [0045] 현탁용 액체 비히클의 양은 바람직하게는 투여량 당 약 1 내지 5 ml, 예를 들어 2 내지 2.5 ml이다. 원하는 경우, 건조한 형태의 마이크로입자와 재구성을 위한 수성 비히클은 이중 챔버 주사기에 분리하여 수용될 수 있다.
- [0046] 추가로, 본 발명은 특히 말단비대증 환자의 장기간 유지 요법, 및 악성 카르시노이드 종양 및 혈관작용성 장 펩티드 종양 (VIP종 종양)과 관련된 심한 설사와 홍조의 치료를 위한 본 발명에 따른 제약 조성물의 용도를 제공한다.
- [0047] 본 발명에 따른 제약 조성물의 유용성은 표준 임상 연구 또는 동물 연구로 입증될 수 있다.
- [0048] 추가로, 본 발명은 임의로 트랜스퍼 세트(transfer set)가 장착된 바이알 중의 데포 제제를 앰플, 바이알 또는 프리필드 주사기 중의 수성 비히클과 함께 포함하거나, 또는 마이크로입자로서의 상기 데포 제제와 비히클을 이중 챔버 주사기에 분리시켜 포함하는 키트를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0049] [실시예]
- [0050] 하기 실시예는 예시적이며, 본원에 기술된 본 발명의 범위를 제한하기 위함이 아니다. 실시예는 본 발명을 실시하는 방법을 제안하는 것으로만 의도된다.
- [0051] **실시예 1: 마이크로입자 제조**
- [0052] 적절한 양의 PLGA 중합체를 적절한 양의 디클로로메탄에 용해시켜, 표 2의 "PLGA 농도" 열에 언급된 바와 같은 적절한 중합체 농도를 수득하였다. 적절한 양의 약물 물질을 칭량하여 유리 비이커에 넣고, 중합체 용액을 약물 물질 상에 부어, 생성된 마이크로입자가 "약물 부하율" 열에 언급된 바와 같은 약물 부하율을 갖도록 하였다.
- [0053] 예를 들어, 약물 부하율이 20%이고, 중합체 농도가 20%인 마이크로입자에 대한 수치는 다음과 같았다: PLGA 중합체 3.547 g을 디클로로메탄 17.7 ml에 용해시켜 20% (w/v)의 중합체 용액을 수득하였다. 옥트레오티드 파모에이트 1.453 g (1.00 g에 상응 = 20% 옥트레오티드 유리 염기)를 칭량하여 유리 비이커에 넣고, 중합체 용액을 약물 물질 상에 부었다.
- [0054] 현탁액을 얼음/물 혼합물로 냉각시키면서 울트라-투락스(Ultra-Turrax) 회전자-고정자 믹서로 20,000 rpm에서 1분 동안 균질화시켰다. 상기 현탁액을 S/O 현탁액으로 지칭하였다.
- [0055] 폴리비닐알코올 PVA 18-88 10.00 g, KH₂PO₄ 3.62 g 및 Na₂HPO₄ 15.14 g을 탈이온수 2.00 L에 용해시켜, pH 7.4로 완충된 0.5% PVA 18-88 용액을 형성하였다.
- [0056] 가요성 튜브 펌프 (퍼펙스(Perpex), 바이톤 튜브(Viton tube))의 도움으로 10 ml/분의 속도로 S/O 현탁액을 터빈으로 펌핑하고, 기어 펌프 (펌핑 헤드 P140이 장착된 이스마텍(Ismatec) MV-Z/B)로 200 ml/분의 속도로 수용

액을 동일한 터빈으로 펌핑함으로써, S/O 현탁액을 0.5% PVA 18-88 용액과 혼합하였다. 두 용액을 터빈에서 4,500 rpm으로 혼합하였다. 균질화된 S/O/W 에멀전을, 완충된 PVA 용액 200 ml가 미리 채워진 2 L 유리 비이커에 수집하였다.

[0057] 이어서, S/O/W 에멀전을 3.5시간 내지 5시간에 52℃까지 가열하였다. 52℃의 온도를 추가로 30분 내지 120분 동안 유지시킨 후, 배치를 다시 실온으로 냉각시켰다. 이러한 공정 도중 휘발된 디클로로메탄을 진공에 의해 제거하고, 배치를 4날(4 blade)-프로펠러-교반기로 250 rpm에서 교반하였다.

[0058] 그 결과, S/O/W 에멀전으로부터 마이크로입자가 형성되었다. 마이크로입자를 여과 (5 μm)에 의해 수집하였다. 이를 물 200 ml로 5회 세척하고, 20℃ 및 0.030 mbar에서 36시간 동안 건조시켰다. 건조된 마이크로입자를 140 μm의 체를 통해 체질하고, 질소 하에 유리 바이알에 충전하였다. 이러한 방식으로 제조한 마이크로입자를 30 kGy의 조사량으로 감마선을 조사하여 멸균하였다.

[0059] 마이크로입자의 입자 크기를 레이저 광 회절에 의해 측정하였다. 마이크로입자를 초음파를 사용하여 백유 (white spirit)에 재현탁시켰다. 표 2에서는 초음파를 120초 동안 처리한 후의 직경 x_{90} (총 입자의 90%가 이 값보다 더 작음)을 나타내었다.

[0060] 마이크로입자 (활성 성분의 양)의 분석을, 마이크로입자를 초음파에 의해 아세트니트릴과 메탄올의 3:2 혼합물에 용해시키고, 추가로 아세트산나트륨 완충액 (pH 4)으로 1:1 희석한 후, HPLC에 의해 측정하였다. 원심분리에 의해 잔류 미립자 물질로부터 용액을 제거하였다.

표 2

실시에 1-1 내지 1-82: 1 개의 PLGA (참고 실시예), 2개의 PLGA의 블렌드에 의해 제조된 옥트레오티드 파모에이트 마이크로입자 및 1개의 PLGA만을 갖는 마이크로입자 배치에 의해 제조된 마이크로입자 혼합물.

실시예 배치	약물 부하율 (%)	PLGA 농도 (%)	A	B	C	D	E	F	G	방법 정보	입자 크기 x_{90} (μm)	분석 (%)
매트릭스 내 1개의 PLGA를 갖는 마이크로입자 (참고 실시예)												
1-1	20	20		100						7	46.7	18.6
1-2	20	20			100					7	44.1	18.5
1-3	20	20				100				4	85.7	16.9
1-4	20	20				100				7	73.0	18.6

[0061]

실시에 배치	약물 부하율 (%)	PLGA 농도 (%)	A	B	C	D	E	F	G	방법 정보	입자 크기 x_{90} (μm)	분석 (%)
1-5	20	20					100			4/38	58.2	9.0
1-6	20	20					100			7	18.4	18.4
1-7	20	20						100		4	62.3	14.7
1-8	20	20						100		4	85.4	15.7
1-9	20	20						100		7	80.2	17.2
마이크로입자 혼합물: 매트릭스 내 1개의 PLGA를 갖는 마이크로입자의 분말 혼합물												
1-10	20	20		30	70					7		18.5
1-11	20	20		10	90					7		18.5
1-12	20	20		50				50		4/7		16.7
1-13	20	20				50		50		4		15.8
중합체 블렌드: 매트릭스 내 2개의 PLGA 중합체를 갖는 마이크로입자												
1-14	20	20	10	90						7	47.0	18.4
1-15	25	20	10	90						7	56.4	25.4
1-16	20	20	30	70						7	46.4	19.5
1-17	20	20	50	50						7	44.3	20.4
1-18	20	20	10		90					7	44.6	19.3
1-19	20	20	20		80					7	45.2	20.9
1-20	20	20	20			80				4	75.4	14.2
1-21	20	20	10					90		7	67.6	15.5
1-22	20	20	10					90		4	69.4	13.4
1-23	20	25	10					90		4	84.8	14.3
1-24	10	20	20					80		4	63.7	7.0
1-25	15	20	20					80		4	64.7	10.3
1-26	20	20	20					80		4	75.5	14.1
1-27	20	20	20					80		5	67.8	14.2
1-28	25	20	20					80		4	74.6	11.8
1-29	30	20	20					80		4	89.4	10.5
1-30	20	20	30					70		4	59.4	11.5
1-31	20	20		50	50					7	46.3	16.4
1-32	20	20		40	60					7	42.6	18.1
1-33	20	20		30	70					7	51.9	18.9
1-34	20	25		30	70					7/38	72.6	19.0
1-35	20	20		30	70					7/1:25	53.7	18.9
1-36	20	20		30	70					7/38	49.3	18.5

[0062]

실시예 배치	약물 부하율 (%)	PLGA 농도 (%)	A	B	C	D	E	F	G	방법 정보	입자 크기 x_{90} (μm)	분석 (%)
1-37	20	20		30	70					7/GP	59.6	18.6
1-38	20	20		30	70					7/38	52.3	17.9
1-39	15	20		30	70					7	36.2	14.4
1-40	22½	20		30	70					7/38	55.0	19.6
1-41	25	20		30	70					7/38	61.3	21.5
1-42	25	25		30	70					7/38/ 1:25	75.1	22.5
1-43	20	20		20	80					7	43.4	17.8
1-44	20	20		10	90					7	40.0	18.1
1-45	20	20		50		50				7	61.3	18.9
1-46	20	20		50		50				4	85.9	13.4
1-47	20	25		30		70				4	95.6	17.7
1-48	20	20		30		70				7	59.7	18.6
1-49	20	25		20		80				4	100.5	17.6
1-50	20	20		20		80				4	75.4	15.8
1-51	20	25		10		90				4	105.9	16.9
1-52	20	20		50				50		7	49.5	17.7
1-53	15	20		50				50		7	58.9	13.0
1-54	20	20		50				50		4	58.7	12.1
1-55	20	20		20				80		4	64.0	13.5
1-56	20	20		10				90		4	73.4	14.6
1-57	20	20			50		50			4/38	69.5	12.1
1-58	20	20			90		10			7/38	49.1	16.6
1-59	20	20			70		30			7/38	53.5	18.0
1-60	20	20			50		50			7	37.7	18.3
1-61	20	20			30		70			7/38	52.1	17.1
1-62	20	20				70	30			7	62.8	16.3
1-63	20	20				50	50			7	47.8	16.1
1-64	20	20				30	70			7	50.2	18.1
1-65	20	20			90			10		7/38	50.2	18.9
1-66	20	20			80			20		7	47.2	17.7
1-67	20	20			70			30		7/38	60.2	17.7
1-68	20	20			50			50		7	58.6	18.6
1-69	20	20			50			50		7/38	65.6	18.3
1-70	20	20			50			50		4	67.4	15.2
1-71	20	20			30			70		4	56.7	11.7

[0063]

실시에 배치	약물 부하율 (%)	PLGA 농도 (%)	A	B	C	D	E	F	G	방법 정보	입자 크기 X_{90} (μm)	분석 (%)
1-72	20	20			20			80		4	77.4	13.2
1-73	20	20			10			90		4	66.5	14.3
1-74	20	20				90		10		7	75.2	18.7
1-75	20	20				70		30		7	88.2	17.1
1-76	20	20				50		50		7	65.1	18.2
1-77	20	20				50		50		4	88.3	16.0
1-78	20	20				30		70		4	75.3	16.0
1-79	20	20				20		80		4	81.9	15.9
1-80	20	20				10		90		4	83.7	16.5
중합체 블렌드: 매트릭스 내 3개의 PLGA 중합체를 갖는 마이크로입자												
1-81	20	20	15	70					15	7	43.4	19.4
1-82	20	20	15		70				15	7	38.2	18.6

A: 별형-PLG-D-글루코스 50:50 에스테르 0.3 dL/g (%)

B: PLGA 65:35 에스테르 0.6 dL/g (%)

C: PLGA 75:25 에스테르 0.4 dL/g (%)

D: PLGA 75:25 에스테르 0.6 dL/g (%)

E: PLGA 85:15 에스테르 0.4 dL/g (%)

F: PLGA 85:15 에스테르 0.6 dL/g (%)

G: PLA 100:0 산 0.2 dL/g (%)

방법 정보 = 추가 방법 정보:

7: 66 mM PBS pH 7.4

5: 69 mM 시트레이트-포스페이트 완충액 pH 5.0

4: 69 mM 시트레이트-포스페이트 완충액 pH 4.0

38: 터빈 속도 3800 rpm (4500 rpm 대신)

1:25: 유속 비율 SO/W = 1:25 (1:20 대신)

GP: 기어 펌프 (연동 펌프 대신)

실시예 2: 비히클 조성 A 내지 G

표 3에 나타난 양의 CMC-Na, 만니톨 및 플루로닉(Pluronic) F68을, 자기 교반기로 격렬하게 교반하면서 약 90℃의 고온의 탈이온수 약 15 ml에 용해시켰다. 생성된 맑은 용액을 20℃로 냉각시키고, 탈이온수를 채워 20.0 ml가 되게 하였다.

표 3

마이크로입자에 대한 적합한 비히클 (g으로 나타난 양)

	A	B	C	D	E	F	G
CMC-Na	0	0	0.05	0.14	0.28	0.35	0.40
만니톨	0	1.04	0.99	0.90	0.76	0.74	0.68
플루로닉 F68	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04

실시예 3: 마이크로입자 현탁액

실시예 1-33의 마이크로입자 170 mg을 6 R 바이알 중에서 조성 D (표 3)의 비히클 1.0 ml에 현탁시켰다. 현탁액을 손으로 약 30초 동안 진탕시켜 균질화하였다. 재구성된 현탁액을 20 게이지 바늘을 이용하여 아무런 문제 없이 주사할 수 있었다.

[0070] **실시예 4: 마이크로입자의 동결건조**

[0071] 실시예 1-33의 마이크로입자 170 mg을 조성 F (표 3)의 비히클 1 ml에 재구성시키고, 1 내지 12시간 동안 교반하여 균질화한 다음, 동결건조기로 동결건조시켰다. 동결건조된 마이크로입자를 순수한 물 (주사용수) 1 ml로 재구성함으로써, 20 게이지 바늘을 이용하여 아무런 문제없이 주사할 수 있는 습윤성이 빠르고 우수한 마이크로입자를 생성하였다.

[0072] **실시예 5: 생체내 (토끼) 방출 프로파일**

[0073] 옥트레오티드를 함유하는 마이크로입자를 적합한 수성 비히클, 바람직하게는 비히클 D에 현탁시키고, 생성된 현탁액을 4 mg/kg의 투여량으로 수컷 뉴질랜드 화이트 바스타드(White bastard) 토끼에게 근육주사 (i.m.)하였다. 각 투여 형태 (시험군)마다 4마리의 동물을 사용하였다. 정해진 시간 (표 4에 나타냄) 후, 혈장 샘플을 채취하여 옥트레오티드 농도를 분석하였다.

표 4

혈장 수준 (투여량 보정 값); 농도 (ng/ml)

실시예 배치	투여 후 시간 (일)										
	0.021	0.042	0.083	0.167	0.250	1	2	3	5	8	12
1-10	9.653	9.245	4.201	1.159	0.402	0.000	0.000	0.205	0.888	1.216	0.954
1-33*	22.735	16.333	6.359	1.621	0.575	0.017	0.085	0.318	1.081	1.249	1.088
1-68	3.622	4.099	2.748	0.939	0.440	0.028	0.000	0.085	0.377	0.690	0.575
1-44	5.675	4.460	1.799	0.522	0.175	0.000	0.000	0.103	0.695	0.918	0.785
1-33	21.071	19.719	9.704	2.852	1.121	0.155	0.334	0.858	2.240	2.868	3.093
1-40	1.047	1.032	0.856	0.350	0.182	0.000	0.000	0.188	1.252	1.374	1.169
1-48	0.662	0.645	0.494	0.248	0.123	0.000	0.000	0.108	0.751	0.992	0.901
1-67	0.952	0.928	0.672	0.232	0.094	0.000	0.000	0.096	0.448	0.609	0.519
1-82	31.669	31.171	22.023	9.302	3.985	0.411	0.417	0.425	0.209	0.219	0.247
1-22	3.973	15.301	17.168	13.803	10.187	0.944	0.270	0.283	0.946	1.684	0.527
1-26	3.799	13.875	17.515	14.105	11.060	0.697	0.164	0.271	0.535	1.491	1.505

실시예 배치	투여 후 시간 (일)											
	19	27	33	40	47	54	61	68	75	82	89	96
1-10	0.911	0.513	0.343	0.222	0.600	0.706	0.578	0.705	0.622	0.623	0.219	0.054
1-33*	0.867	0.477	0.227	0.127	0.545	0.579	0.843	1.169	0.439	0.146	0.019	0.000
1-68	0.509	0.435	0.494	0.408	0.317	0.243	0.152	0.165	0.424	0.621	0.765	0.640
1-44	0.626	0.367	0.244	0.106	0.060	0.233	0.648	1.023	1.046	0.505	0.155	0.000
1-33	2.254	1.957	0.779	0.366	0.340	1.461	3.024	3.358	2.405	0.928	0.391	0.125
1-40	0.948	0.690	0.299	0.164	0.528	1.585	1.225	0.714	0.505	0.284	0.070	0.000
1-48	0.557	0.498	0.387	0.254	0.114	0.171	0.846	1.058	1.935	0.693	0.359	0.180
1-67	0.482	0.440	0.378	0.253	0.175	0.106	0.096	0.152	0.446	0.534	0.542	0.462
1-82	0.286	0.275	0.137	0.135	0.147	0.254	0.350	0.570	0.442	0.320	0.162	0.039
1-22	0.631	1.077	0.510	0.362	0.189	0.129	0.227	0.140	0.281	0.227	0.141	0.073
1-26	0.494	0.468	0.354	0.262	0.286	0.213	0.530	0.424	0.311	0.148	0.115	0.108

* 투여량 = 12 mg/kg

[0074]