



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년09월24일  
(11) 등록번호 10-0983746  
(24) 등록일자 2010년09월15일

(51) Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01) A61K 38/31 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7018617

(22) 출원일자(국제출원일자) 2005년12월09일

심사청구일자 2007년08월14일

(85) 번역문제출일자 2007년08월14일

(65) 공개번호 10-2007-0104599

(43) 공개일자 2007년10월26일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2005/004748

(87) 국제공개번호 WO 2006/075124

국제공개일자 2006년07월20일

(30) 우선권주장

0500807.3 2005년01월14일 영국(GB)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

W0199713528 A1

US5807573 A

전체 청구항 수 : 총 29 항

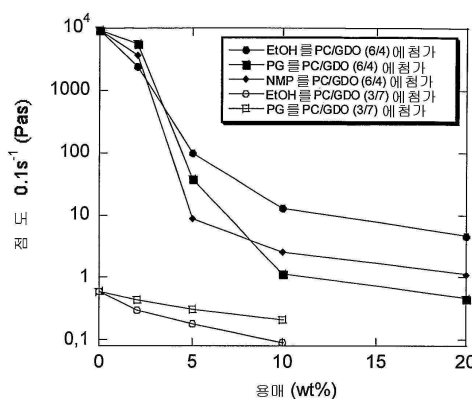
심사관 : 송건형

(54) 소마토스타틴 유사 제형

(57) 요약

본 발명은 a) 적어도 하나의 디아실 글리세롤; b) 적어도 하나의 포스파티딜 콜린; c) 적어도 하나의 산소 함유 유기 용매; d) 적어도 하나의 소마토스타틴 유사체를 포함하는 저점도 혼합물의 초기 제형에 관한 것이며, 여기에서 상기 초기 제형은 수성 유체와 접촉하여 적어도 하나의 액정상을 형성하거나 또는 형성할 수 있다. 상기 제형은 옥트레오티드와 같은 소마토스타틴 유사체의 방출 제어를 위한 데포 조성물을 생성하는데 유용하다. 사전 충전된 투여 기구 및 상기 제형을 포함하는 키트와 같은 이러한 제형의 투여를 포함하는 치료 방법 또한 제공한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

**놀린, 안드레아스**

스웨덴, 에스-223 70 룬트, 쾰베가탄 41, 감마 1,  
이데온, 카무러스 에이비

**티버그, 프레드릭**

스웨덴, 에스-223 70 룬트, 쾰베가탄 41, 감마 1,  
이데온, 카무러스 에이비

(30) 우선권주장

0507811.8 2005년04월18일 영국(GB)

0518878.4 2005년09월15일 영국(GB)

PCT/GB2005/002217 2005년06월06일 영국(GB)

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

- a) 디아실 글리세롤;  
b) 포스파티딜 콜린;  
c) 알콜, 케톤, (락톤을 포함하는) 에스테르, 에테르, 아마이드 및 술폰시드로부터 선택된 유기 용매;  
d) 14개 또는 더 적은 수의 아미노산을 포함하는 펩티드;

의 저점도 혼합물을 포함하며, 체액과 접촉하여 입방정 P, 입방정 D, 입방정 G, 육방정상 형태의 하나 또는 그 이상의 상 구조를 형성하거나 형성할 수 있고, 상기 저점도 혼합물의 점도 범위는 0.1 내지 5000mPas인 것을 특징으로 하는 초기 제형.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 제형은 하기의 표 1 또는 표 2에 나타낸 것과 같은 것임을 특징으로 하는 초기 제형.

[표 1]

중량비

제형	OCT	EtOH	PC	GDO
X1	2.4	10	36	54
X2	6	10	36	54
X3	0.5	10	36	54

[표 2]

중량%

제형	OCT	EtOH	PC	GDO1	GDO2	GDO3	TP	DOPG
E	2	10	35.2	-	-	52.8	-	-
F	2	10	35.2	52.8	-	-	-	-
G	2	10	35.2	-	52.8	-	-	-
H	2	10	26.4	-	-	-	61.6	-
I	1	10	35.6	53.4	-	-	-	-
J	2	5	37.2	-	-	55.8	-	-
K	3	5	36.8	-	-	55.2	-	-
L	6	5	35.6	-	-	53.5	-	-
M	3	5	35.8	-	-	55.2	-	1
N	3	5	33.8	-	-	55.2	-	3
O	3	5	30.8	-	-	55.2	-	6
P	3	5	46	-	-	46	-	-
Q	3	10	43.5	-	-	43.5	-	-
R	6	10	42	-	-	42	-	-
S	3	7	45	-	-	45	-	-
T	6	7	43.5	-	-	43.5	-	-

OCT는 옥트레오티드, EtOH는 에탄올, PC는 LIPOID S100 콩 포스파티딜콜린, GDO는 글리세롤 디올레이트, TP는 α-토코페롤, DOPG는 디올레오일 포스파티딜글리세롤이다.

GDO의 품질(AC에 따른)

	모노글리세라이드	디글리세라이드	트리글리세라이드
GDO1	10.9%	87.5%	1.4%

GDO2	4.2%	92.1%	3.5%
GDO3	0.5%	95.3%	4.0%

### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 성분 a)가 글리세롤 디올레이트(glycerol dioleate; GDO)를 포함하는 것을 특징으로 하는 초기 제형.

### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 성분 b)가

i) 콩 PC; 또는

ii) 달걀 PC

를 포함하는 것을 특징으로 하는 초기 제형.

### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 성분 c)가 에탄올을 포함하는 것을 특징으로 하는 초기 제형.

### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 초기 제형이 옥트레오티드, 란레오티드 및 바프레오티드로부터 선택되는 소마토스타틴 유사체를 포함하는 것을 특징으로 하는 초기 제형.

### 청구항 7

삭제

### 청구항 8

삭제

### 청구항 9

삭제

### 청구항 10

삭제

### 청구항 11

삭제

### 청구항 12

삭제

### 청구항 13

삭제

### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

삭제

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

- a) 디아실 글리세롤;
- b) 포스파티딜 콜린;
- c) 알콜, 케톤, (락톤을 포함하는) 에스테르, 에테르, 아마이드 및 술폰시드로부터 선택된 유기 용매;
- d) 주 성분으로서, 14개 또는 더 적은 수의 아미노산을 포함하는 펩티드;

로부터 생체 내(*in vivo*)에서 형성된 데포(depot)를 포함하고, 말단 비대증(acromegaly), 암(cancers), 암종(carcinomas), 흑색종(melanomas), 적어도 하나의 소마토스타틴 수용체를 발현하는 종양, sst(2)-양성 종양, sst(5)-양성 종양, 전립선암(prostate cancers), 위장체 신경 내분비(gastro-entero-pancreatic neuroendocrine; GEP NE) 종양, 카르시노이드 종양(carcinoid tumours), 인슐린종(insulinomas), 가스트린종(gastrinoma), 혈관작용 소장 펩티드(vasoactive intestinal peptide; VIP) 종양 및 글루카곤종(glucagonomas), 증가된 성장 호르몬(growth hormone; GH), 증가된 인슐린 유사 성장 인자 I(insulin-like growth factor I; IGF-I), 정맥류 출혈(variceal bleeding, 식도), 설사와 같은 위장문제에 의해 유도된 화학요법, 림프유출(lymphorrhea), 당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy), 갑상선 안병증(thyroid eye disease), 비만(obesity), 췌장염(pancreatitis) 및/또는 관련 질환의 치료를 위한, 혼합물의 점도 범위가 0.1 내지 5000mPas인 것을 특징으로 하는 저점도 초기 제형.

#### 청구항 19

제18항에 있어서,

상기 제형은 주 성분으로서 제2항에 나타난 것과 같은 제형을 포함하는 것을 특징으로 하는 초기 제형.

#### 청구항 20

제18항에 있어서,

상기 제형은 주 성분으로서 제1항에 청구된 제형을 포함하는 것을 특징으로 하는 초기 제형.

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

삭제

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

- a) 디아실 글리세롤;
- b) 포스파티딜 콜린;
- c) 알콜, 케톤, (락톤을 포함하는) 에스테르, 에테르, 아마이드 및 술폰시드로부터 선택된 유기 용매;
- d) 14개 또는 더 적은 수의 아미노산을 포함하는 펩티드;

의 저점도 혼합물을 포함하는 초기 제형의 1 내지 1000mg의 측정된 용량으로 미리 충전되고, 상기 저점도 혼합물의 점도 범위는 0.1 내지 5000mPas인 것을 특징으로 하는 일회용 투여 기구.

#### 청구항 26

제25항에 있어서,

상기 기구가 주사기 및 주사기 외통인 것을 특징으로 하는 일회용 투여 기구.

#### 청구항 27

제25항에 있어서,

상기 기구가 제2항에 나타난 것과 같은 제형을 포함하는 것을 특징으로 하는 일회용 투여 기구.

#### 청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기구가 제1항의 제형을 포함하는 것을 특징으로 하는 일회용 투여 기구.

#### 청구항 29

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기구가 19 게이지 보다 크지 않은 바늘을 포함하는 것을 특징으로 하는 일회용 투여 기구.

#### 청구항 30

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기구가 상기 14개 또는 더 적은 수의 아미노산을 포함하는 펩티드의 1 내지 500mg의 단일 용량을 포함하는 것을 특징으로 하는 일회용 투여 기구.

#### 청구항 31

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기구가 약 10 내지 180mg의 옥트레오티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 일회용 투여 기구.

#### 청구항 32

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기구가 예정된 투여 사이에 하루당 0.2 내지 3mg의 옥트레오티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 일회용 투여 기구.

#### 청구항 33

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기구가 5ml 미만의 총 투여량을 포함하는 것을 특징으로 하는 일회용 투여 기구.

#### 청구항 34

- a) 디아실 글리세롤;
- b) 포스파티딜 콜린;
- c) 알콜, 케톤, (락톤을 포함하는) 에스테르, 에테르, 아마이드 및 술폰시드로부터 선택된 유기 용매; 및
- d) 14개 또는 더 적은 수의 아미노산을 포함하는 펩티드;

의 저점도 혼합물을 포함하는 제형의 1 내지 1000mg의 측정된량을 함유하고, 상기 저점도 혼합물의 점도 범위는 0.1 내지 5000mPas인 것을 특징으로 하는 소마토스타틴 유사체의 투여를 위한 키트.

#### 청구항 35

제34항에 있어서,

상기 키트가 투여 기구를 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

#### 청구항 36

제34항에 있어서,

상기 키트가 제2항에 나타난 것과 같은 제형을 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

#### 청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 키트가 제1항의 제형을 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

#### 청구항 38

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 키트가 제25항의 사전 충전(prefilled)된 기구를 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

#### 청구항 39

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 키트가 29 게이지 보다 크지 않은 바늘을 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

#### 청구항 40

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 키트가 14개 또는 더 적은 수의 아미노산을 포함하는 펩티드의 1 내지 500mg의 단일 용량을 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

#### 청구항 41

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 키트가 10 내지 180mg의 옥트레오티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

#### 청구항 42

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 키트가 예정된 투여 사이에 하루당 약 0.2 내지 3mg의 옥트레오티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

#### 청구항 43

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 키트가 5ml 미만의 총 투여량을 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

#### 청구항 44

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

- i) 근육 내 주사;
- ii) 피하 주사;
- iii) 깊은 피하 주사;
- iv) 유리체 내 주사;
- v) 결막하 주사;
- vi) 또는 다른 비경구 투여 방법;

에 의한 투여에 대한 사용 설명서를 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

#### 청구항 45

삭제

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 소마토스타틴 유사체들(somatostatin analogues)의 방출 제어형(controlled release) 인시츄(*in situ*) 생성 조성물에 대한 제형 전구체(formulation precursors; 초기 제형(pre-formulation))에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 체액과 같은 수성 유체에 노출되어 상 변화(phase transition)가 일어나 방출 제어형 매트리스를 형성하는 비경구 투여용 소마토스타틴 유사체의 초기 제형에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 약물, 영양제, 비타민 등을 포함하는 많은 생물활성 제제(bioactive agents)들이 "기능 범위(functional window)"를 갖는다. 즉, 여기에는 이 제제들이 어떠한 생물학적 효과를 제공하기 위하여 측정될 수 있는 농도의 범위가 있다. 신체의 특정 부분(예를 들어, 국소적 또는 혈청 농도에 의해 증명되는 것과 같은 부분)에서 농도가 어떤 레벨 이하로 떨어지는 경우, 제제는 유익한 효과를 내지 못한다. 유사하게는, 일반적으로 농도를 증가시키므로써 얻어지는 이익이 더 이상 없는 더 높은 농도 레벨이 있다. 몇몇의 경우에 있어서, 특정 레벨 이상으로 농도를 증가시키는 것은 바람직하지 못하거나 더욱 위험한 효과를 초래한다.

[0003] 몇몇의 생물활성 제제는 긴 생물학적 반감기 및/또는 넓은 기능 범위를 가지며, 따라서 이따금씩 투여되어 실질적인 기간(예를 들어, 6시간 내지 수일간)에 걸쳐서 기능적 생물학적 농도를 유지할 수 있다. 다른 경우에 있어서, 제거 속도(rate of clearance)가 높고/높거나 기능 범위가 좁아서 이 범위 내에서 생물학적 농도를 유지하기 위하여 적은 양의 정기적인(또는 지속적인) 투여량이 요구된다. 이것은 비경구적인 투여 경로(예를 들어, 비경구 투여)가 바람직한 경우에 특히 어려운데, 자가 투여가 어렵기 때문에 불편함 및/또는 나쁜 순응도(poor compliance)를 야기하기 때문이다. 그러한 경우에 있어서, 활성이 요구되는 동안 전체 기간에 걸쳐 치료학적 레벨로 활성 성분을 제공해야만 하는 단일 투여가 유리할 것이다.

[0004] 소마토스타틴은 Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys의 서열을 가지는 14개의 잔기를 가지는 시클릭 펩티드 호르몬(cyclic peptide hormone)이며, 여기에서 두개의 시스틴 잔기는 주요 결합 서열인 Phe-Trp-Lys-Thr에서 타입 II 베타 턴(type II  $\beta$ -turn)을 생성하기 위하여 이황화 결합에 의해 연결된다. 소마토스타틴은 또한 성장 호르몬 방출 저해 인자(Growth Hormone Release Inhibiting Factor)로 알려진 천연 펩티드 호르몬이며, 소마토트로핀(인간 성장 호르몬)의 방출에서 인슐린, 글루코겐 및 어떤 다른 호르몬의 길항제로서의 역할을 한다. 천연 소마토스타틴의 생물학적 반감기는 매우 짧기 때문에(1-3분) 그것은 그 자체로서는 실용적인 치료제라고 할 수 없지만, 소마토스타틴 유사체의 수를 증가시키는 것은 생체 내(in vivo)에서 더욱 높은 활성 및/또는 더욱 긴 제거 시간을 갖게 하는데 알맞다.

[0005] 옥트레오티드(octreotide), 란레오티드(lanreotide), 바프레오티드(vapreotide) 및 관련 펩티드와 같은 소마토스타틴 유사체는 장기간 이상 국소적으로 투여될 경우 다양한 조건의 치료에 사용되거나 표시된다.



- [0006] 예를 들어, 옥트레오티드는 D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol(2-7 이황화 결합)의 서열을 가지는 합성 옥타-펩티드(octa-peptide)이며, 아세트산 염(acetate salt)으로서 국소적으로 투여된다. 몇몇의 임상 연구는 또한 옥트레오티드 파모에이트(octreotide pamoate)를 나타낸다. 이 유도체는 천연 호르몬과는 대조적으로 주요 Phe-(D)Trp-Lys-Thr  $\beta$ -틴을 유지하지만, 약 1.7시간의 종말 반감기(terminal half-life)를 가진다. 옥트레오티드는 카르시노이드 종양(carcinoid tumours) 및 말단 비대증(acromegaly)을 포함하는 질환의 치료에 사용되며, 그 후 초기 용량은 1주 또는 더욱 일반적으로는 여러 달 또는 수년간의 지속기간 이상 국소적으로 주어진다. 게다가, 매우 다양한 종양들이 소마토스타틴 수용체를 발현한다는 것이 발견되었기 때문에, 소마토스타틴 유사체들은 많은 암의 치료에서 표시된다. 특히 흥미로운 것은 그것들이 "sst(2)" 및/또는 "sst(5)" 수용체를 발현한다는 것이다.
- [0007] 옥트레오티드의 가장 일반적인 "간단한(simple)" 제형은 노바티스(Novartis)로부터의 "산도스타틴(Sandostatin)"(RTM)이다. 이것은 피하주사용 용액이며, 100  $\mu$ g의 투약량은 주사 후 0.4시간에 5.2ng/ml의 최고 농도에 도달한다. 작용기간은 12시간 이상일 수 있으나, 피하 투약은 일반적으로 8시간 마다 수행된다. 분명히, 몇달간 또는 몇년간의 일일 3회의 피하 주사는 이상적인 투약 처방이 아니다.
- [0008] 옥트레오티드의 매일 다회 주사(multiple daily injections)의 필요성을 피하기 위하여, 그 이상의 제형인 노바티스로부터의 "산도스타틴 LAR"(RTM)을 이용할 수 있다. 이것은 제현탁 후 근육내 주사에 의해 투여될 수 있는 폴리락틱-글리콜릭산 공중합체 마이크로스피어(poly lactic co-glycolic acid microspheres) 상태의 옥트레오티드 제형이다.
- [0009] 카르시노이드 종양은 측분비 기능(paracrine functions)을 가진 분화 세포(APUD 세포)로부터 생기는 장 종양(intestinal tumors)이다. 원발종양(primary tumor)은 충수(appendix)에서 일반적이며, 임상적으로 양성이다. 2차적이며 전이성인 장 카르시노이드 종양은 세로토닌(serotonin), 브래디키닌(bradykinin), 히스타민(histamine), 프로스타글란딘(prostaglandins) 및 폴리펩티드 호르몬을 포함한 과량의 혈관작용 물질(vasoactive substances)을 분비한다. 임상 결과는 카르시노이드 증후군(관막성 심장질환(valvular heart disease) 및 덜 일반적으로는 천식(asthma) 및 관절증(arthropathy)을 가진 환자에서의 일시적 피부 홍조(episodic cutaneous flushing), 청색증(cyanosis), 복부경련(abdominal cramps) 및 설사(diarrhea) 증후군)이다. 이 종양들은 충수의 대략 90%와 위장관(및 폐)의 어디에서든 자랄 수 있다. 나머지는 회장(ileum), 위(stomach), 결장(colon) 또는 직장(rectum)에 생긴다. 일반적으로, 카르시노이드 신드롬의 치료는 정맥 볼루스 투여(i.v. bolus injection) 후 정맥 점적(i.v. infusion)으로 시작한다. 증상에 대해 충분한 효과가 나타나면, 폴리락틱-글리콜산(PLGA) 공중합체 마이크로스피어 상태로 제형화된 옥트레오티드 데포(depot) 제형을 사용한 치료를 시작하였다. 그러나, 데포 투여 후 처음 2주간 또는 그 이상의 기간 동안 옥트레오티드의 일일 피하 투여는 PLGA 스피어로부터의 지연 방출(slow release)을 보충하기 위하여 추천된다.
- [0010] 말단 비대증은 뇌하수체(pituitary gland)가 성장 호르몬(growth hormone; GH)을 과다하게 생산할 때 생기는 희귀한 만성(chronic) 및 잠행성(insidious)의 호르몬성 질환이다. 말단 비대증은 가장 일반적으로 중년에 영향을 미치며, 조기 사망(premature death)을 야기할 수 있다.
- [0011] 당뇨병(diabetes mellitus), 고혈압(hypertension) 및 혈관 질병의 증가된 위험성은 말단 비대증의 가장 심각한 건강 장애이다. 게다가, 말단 비대증 환자는 암화될 수 있는 결장 용종(colon polyps) 발생의 증가된 위험을 가진다. 말단 비대증의 유행률(prevalence)은 대략 100만명 당 60 사례이며, 발병률(incidence)은 대략 1년에 100만분의 3.3의 새로운 사례이다. 말단 비대증(acromegaly)이라는 단어는 이 질환의 가장 일반적인 증상 중의 하나가 손과 발의 비정상적 성장이기 때문에 그리스어 "사지(extremities)"(acro) 및 "위대한(great)"(megaly)으로부터 유래한다.
- [0012] 말단 비대증은 성장 호르몬(GH)의 장기간 과잉생산(prolonged overproduction) 및 인슐린 유사 성장 인자-I (insulin-like growth factor-I; IGF-I)의 과다 생산에 의해 야기된다. 98 퍼센트의 사례에서, 성장 호르몬의 과잉생산은 뇌하수체 선종(pituitary adenoma)에 의해 야기된다. 성장 호르몬 생산률 및 종양의 공격성(aggressiveness)은 환자에 따라 달라진다. 일반적으로, 더욱 공격적인 종양은 젊은 환자에서 나타난다.
- [0013] 말단 비대증은 종종 진단이 늦는 심각한 질병이다. 특히, 심혈관(cardiovascular), 뇌혈관(cerebrovascular) 및 호흡기 질환(respiratory disorders) 및 악성 종양(malignancies)과 관련되기 때문에 이환율 및 사망률(morbidity and mortality rate)이 높다.
- [0014] 말단 비대증의 치료는 하루 세번 피하 주사에 의해 시작된다(최적 일일 투약량 = 300  $\mu$ g 옥트레오티드). 최종

피하 투약 후에 적절한 효과를 제공한다는 것을 관찰하고, 그 후 폴리락틱-글리콜산 공중합체 마이크로스피어 상태로 제형화된 옥트레오티드 데포 제형으로 치료를 시작하였다. 투약량 조절은 전형적으로 약 3개월 후 생체 표지(HG 및 IGF-1)의 측정 후에 이루어진다.

- [0015] 현재의 옥트레오티드 서방성 제형은 널리 인정된 분해성-폴리머 타입의 데포 제형에 의존하고 있다. 전형적으로 이러한 제형들은 폴리유산(poly(lactic acid); PLA) 및/또는 폴리락틱-글리콜산 공중합체(PLGA)와 같은 생분해성 폴리머에 기초하고 있으며, 유기 용매, 개시제(initiator)와 혼합된 프리폴리머(pre-polymer), 피막화된 폴리머 입자 또는 폴리머 마이크로스피어(옥트레오티드의 경우에서와 같이) 내에서 용액의 형태일 수 있다.
- [0016] 상기 폴리머 또는 폴리머 입자는 활성 성분을 포함하며, 점진적 확산(slow diffusion)에 의해 성분을 방출 및/또는 매트릭스가 흡수됨으로써 점진적으로 분해된다. 이러한 시스템의 예는 US 4938763, US 5480656 및 US 6113943에 기재되어 있으며, 몇달 이상의 기간 이상으로 활성 성분의 운반을 가능하게 한다. 그러나, 이 시스템들은 제조의 복잡성 및 멸균의 어려움(특히, 마이크로스피어)을 포함하는 다수의 한계를 가진다. 주사 부위에 방출된 유산 및/또는 글리콜산에 의해 야기된 국소 자극(local irritation) 또한 눈에 띄는 결점이다. 또한, 여기에는 종종 분말 전구체로부터 주사 투약량을 제조하기 위한 매우 복잡한 공정이 있다.
- [0017] 공지의 PLGA 옥트레오티드 데포 시스템의 가장 현저한 결점 중의 하나는 투여자에 대한 제조의 복잡성이다. 데포는 옥트레오티드를 함유하는 마이크로스피어의 파우더 전구체에 이들을 균일하게 현탁시키기 위한 희석제를 더하여 제공된다. 투여를 위한 데포 시스템의 성공적인 제조는 파우더 전구체가 완전히 포화되고, 주사 전에 균일한 현탁액이 되게 하기 위하여 정확하게 수행되어야만 하는 다단계 방법을 필요로 한다. 데포 시스템은 그 후 깊은 둔근(deep gluteal) 근육내 주사 지점까지 균일한 분산을 유지하기 위하여 주사기를 지속적으로 흔드는 것을 포함하는 방법으로 즉시 투여되어야만 한다.
- [0018] 현재의 PLGA 옥트레오티드 데포 시스템의 또 다른 한계는 투약량을 각 환자에 적합하도록 쉽게 맞출 수 없다는 것이다. 혈장의 농도가 피험자의 체중에 의한 현저한 가변성을 보여주었기 때문에, 이 소마토스타틴 유사체의 투약량은 피험자의 체중에 비례하여야만 한다는 것이 최근에 제안되었다. 그러나 상당한 범위의 미리 측정된 투약량이 제공되지 않는 한, 주입 비히클 안에 불안정하게 현탁되어 있는 미리 칭량된(pre-weighted) 건조 파우더를 포함하는 데포 시스템은 그러한 제어를 허용하지 않는다. 현탁액은 입자가 균일하게 현탁되어 있지 않기 때문에 부분적으로 투여될 수 없다. 따라서, 투여시 투여량이 피험자 특이적으로 결정되는 것을 허용하는 균질한 데포 전구체를 가지는 것은 상당한 이점이 된다.
- [0019] 약물 운반의 관점에서, 폴리머 데포 조성물은 일반적으로 상대적으로 낮은 약물 충전(drug loads)만을 받아들이며 "버스트/래그(burst/lag)" 방출 프로필을 갖는다는 결점을 가진다. 천연의 고분자 매트릭스가 특히, 용액 또는 프리폴리머로서 사용될 때, 조성물이 처음으로 투여되는 경우 약물 방출의 초기 버스트를 야기한다. 그 뒤에는 지연 방출 단계와 동시에 매트릭스의 분해가 시작되고, 최종적으로 그 후에는 바람직한 지속 프로파일을 위하여 방출률이 증가된다. 이 버스트/래그 방출 프로필은 투여 후 즉시 기능 범위를 넘는 버스트에 대하여 활성 성분의 생체 내 농축을 야기할 수 있으며, 그 후 지속 기능 농도에 도달하기 전 래그 단계(lag period) 동안 기능 범위의 아래로 떨어진다. 분명히 기능 및 독성의 관점에서, 이 버스트/래그 방출 프로필은 바람직하지 못하며 위험할 수 있다. 그것은 또한 극점(peak point)에서 역효과(adverse effect)의 위험 때문에 제공될 수 있는 평형 농도를 제한할 수 있다.
- [0020] 옥트레오티드의 경우에 있어서, 기능 범위는 약 0.8 내지 20+ ng/ml이다. 최근의 임상 연구는 더욱 높은 값의 중장(mid-gut) 카르시노이드 종양 환자에게 효과적임을 나타내며, 고용량 치료는 진행성 중장 카르시노이드 종양 환자에 대한 현재의 치료 축적과 더불어 중요할 것이다(Welin et al, European Journal of Endocrinology 151(2004) 107-112). 비록 그렇다 하더라도, 상기에 나타난 것과 같이, PLGA 마이크로스피어의 사용은 "경막외강(top-up)" 주입을 해야만 하는 동안에 몇 주간의 지연을 야기한다. 분명히 그것은 더욱 빠르게 "플라토(plateau)" 레벨을 달성하는 데포 시스템을 제공하는 것은 이점이 될 것이다. PLGA 마이크로스피어 제품으로부터 토끼 내에서의 옥트레오티드의 방출은 예를 들어, 코메트 등에 의해서 연구되었으며(Comets et al., J. Controlled Release 59(1999) 197-05), 이것은 85% 이상의 활성 성분의 "제 3단계(third phase)" 방출이 투여 후 15일 이후에 시작되었음을 나타내었다.
- [0021] 고분자 데포 제품 뿐만 아니라 천연 마이크로입자의 낮은 충전량(loading capacity)은 투여시 부가적인 문제를 야기한다. 특히, 약 5ml의 상대적으로 많은 양이 마이크로입자 현탁액을 운반하기 위하여 주사되어야만 하며, 상기 현탁액은 주사 바늘을 쉽게 막히게 할 수 있기 때문에 상대적으로 넓은(예를 들어, 19-게이지) 바늘을 사용할 필요가 있다. 이 요인들 모두 뿐만 아니라 깊은 근육내 주사의 필요성에 의해 투여시 환자에게 상당한 불

패함을 준다. 만일 데포 시스템이 더욱 가는 게이지의 바늘을 통하여 투여 가능하고/가능하거나, 그러한 깊은 주입을 필요로 하지 않는 더욱 적은 량의 투여를 필요로 하는 것을 제공할 수 있다면 매우 큰 이점이 될 것이다.

[0022] PLGA 마이크로비즈의 제조는 소마토스타틴 유사체 데포 시스템의 경우에 부가적으로 상당한 어려움이 있다. 특히, 비즈가 미립자(particulate)이기 때문에 멸균-여과를 할 수 없으며, 게다가 PLGA 공중합체가 약 40℃에서 용해되기 때문에 멸균을 위한 열처리를 할 수 없다. 그 결과, 복합체 제조 공정은 모두 높은 멸균 조건 하에서 수행되어야만 한다.

### 발명의 상세한 설명

[0023] 본 발명의 발명자들은 현재 특정 양친매성 성분, 적어도 하나의 소마토스타틴 유사체 및 낮은 점성 상(viscosity phase)에서 생물학적으로 허용가능한 용매를 포함하는 초기 제형을 확립하였으며, 상기 초기 제형은 생성되어 종래의 소마토스타틴 유사 데포 제형의 많은 단점들을 처리할 수 있다. 특히, 초기 제형은 제조하기 쉬우며, 멸균-여과할 수 있으며, 낮은 점성을 가지고(국소적으로 가는 바늘을 통하여 쉽고 고통이 덜한 투여를 가능하게 함), 고농도의 생물활성제를 포함할 수 있게 하며(따라서, 더욱 적은량의 조성물을 사용할 수 있음), 더욱 얇은 주사를 필요로 하고/하거나 조절가능한 "버스트" 또는 "비-버스트(non-burst)" 방출 프로필을 가지는 생체 내에서 바람직한 비층상(non-lamellar) 데포 조성물을 형성한다. 상기 초기 제형은 우수한 저장성 및 장시간 작용하는(long-acting) 제품에 중요한 생체 내 안정성을 보인다. 상기 조성물은 또한 비독성, 생물학적으로 허용 가능하며 생분해가 가능한 물질로부터 형성된다.

[0024] 첫번째 양상에서, 본 발명은 따라서

[0025] a) 적어도 하나의 디아실 글리세롤;

[0026] b) 적어도 하나의 포스파티딜 콜린;

[0027] c) 적어도 하나의 산소 함유 유기 용매;

[0028] d) 적어도 하나의 소마토스타틴 유사체;

[0029] 의 저점도 혼합물을 포함하는 초기 제형을 제공하며, 여기에서 초기 제형은 수성 유체와 접촉하여 적어도 하나의 액정상(liquid crystal phase) 구조를 형성하거나 형성할 수 있다.

[0030] 일반적으로, 수성 유체는 체액, 특히 혈관외(extra-vascular) 체액, 세포외(extracellular) 체액/세포간(interstitial) 체액 또는 혈장일 수 있으며, 상기 초기 제형은 이러한 유체(예를 들어, 생체 내)와 접촉할 때 액정상 구조를 형성할 수 있다. 본 발명의 초기 제형은 일반적으로 투여 전에 어떠한 의미있는 양(significant quantity)의 물도 포함하지 않을 수 있다.

[0031] 본 발명의 두번째 양상에서, 본 발명은 또한 인간 또는 비인간 동물(바람직하게는, 포유동물)의 신체에 소마토스타틴 유사체를 운반하는 방법을 제공하며, 이 방법은

[0032] a) 적어도 하나의 디아실 글리세롤;

[0033] b) 적어도 하나의 포스파티딜 콜린;

[0034] c) 적어도 하나의 산소 함유 유기 용매;

[0035] d) 적어도 하나의 소마토스타틴 유사체;

[0036] 의 저점도 혼합물을 포함하는 초기 제형을 비경구적으로 (예를 들어, 근육내 주사 또는 바람직하게는 피하 주사) 투여하고, 투여 후에 생체 내에서 수성 유체와 접촉하여 적어도 하나의 액정상 구조를 형성하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 이러한 방법으로 투여된 초기 제형은 본원에 기재된 것과 같은 본 발명의 초기 제형이다.

[0037] 본 발명의 세번째 양상에 있어서, 본 발명은 또한 인간 또는 비인간 동물(바람직하게는, 포유동물)의 신체에 소마토스타틴 유사체를 국소 운반하는 방법을 제공하며, 이 방법은

[0038] a) 적어도 하나의 디아실 글리세롤;

[0039] b) 적어도 하나의 포스파티딜 콜린;

- [0040] c) 적어도 하나의 산소 함유 유기 용매;
- [0041] d) 적어도 하나의 소마토스타틴 유사체;
- [0042] 의 저점도 혼합물을 포함하는 초기 제형을 환부에 근접투여(예를 들어, 원치 않는 전신적인 효과(systemic effects)가 나타날 경우 당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy)의 치료를 위하여 유리체내(intravitreal)로 운반하는 것)하고, 투여 후에 생체 내에서 수성 유체와 접촉하여 적어도 하나의 액정상 구조를 형성하는 것을 포함한다.
- [0043] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 또한
- [0044] a) 적어도 하나의 디아실 글리세롤;
- [0045] b) 적어도 하나의 포스파티딜 콜린;
- [0046] c) 적어도 하나의 산소 함유 유기 용매;
- [0047] d) 적어도 하나의 소마토스타틴 유사체;
- [0048] 의 저점도 혼합물을 포함하는 초기 제형을 생체 내에서 수성 유체에 노출시키는 것을 포함하는 액정상 데포 조성물의 제조를 위한 방법을 제공한다.
- [0049] 바람직하게는, 투여된 초기 제형은 본원에 기재된 것과 같은 본 발명의 초기 제형이다.
- [0050] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 피험자(바람직하게는, 포유동물)에 생물활성제의 투여에 적합한 초기 제형의 형성을 위한 공정을 제공하며, 상기 공정은
- [0051] a) 적어도 하나의 디아실 글리세롤;
- [0052] b) 적어도 하나의 포스파티딜 콜린;
- [0053] c) 적어도 하나의 산소 함유 유기 용매;
- [0054] 의 저점도 혼합물을 형성하고, 저점도 혼합물 또는 저점도 혼합물을 형성하기 전에 적어도 하나의 성분 a, b 또는 c에서 적어도 하나의 소마토스타틴 유사체를 용해시키거나 분산시키는 것을 포함한다. 바람직하게는 이렇게 형성된 상기 초기 제형은 본원에 기재된 것과 같은 본 발명의 제형이다.
- [0055] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 소마토스타틴 유사체의 지속 투여에 사용하기 위한 초기 제형의 제조에서
- [0056] a) 적어도 하나의 디아실 글리세롤;
- [0057] b) 적어도 하나의 포스파티딜 콜린;
- [0058] c) 적어도 하나의 산소 함유 유기 용매;
- [0059] d) 적어도 하나의 소마토스타틴 유사체;
- [0060] 의 저점도 혼합물의 용도를 제공하며, 여기에서 상기 초기 제형은 수성 유체와 접촉하여 적어도 하나의 액정상 구조를 형성할 수 있다.
- [0061] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 소마토스타틴 유사체를 사용하여 그것을 필요로 하는 인간 또는 비인간 포유류 피험자의 치료를 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0062] a) 적어도 하나의 디아실 글리세롤;
- [0063] b) 적어도 하나의 포스파티딜 콜린;
- [0064] c) 적어도 하나의 산소 함유 유기 용매;
- [0065] d) 적어도 하나의 소마토스타틴 유사체;
- [0066] 의 저점도 혼합물을 포함하는 초기 제형을 상기 피험자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0067] 바람직하게는, 상기 치료 방법은 말단 비대증, 암(암종(carcinomas) 및 흑색종(melanomas), 적어도 하나의 소마토스타틴 수용체를 발현하는 종양, sst(2)-양성 종양, sst(5)-양성 종양, 전립선암(prostate cancers), 위장궤 신경 내분비(gastro-entero-pancreatic neuroendocrine; GEP NE) 종양 및 특히 카르시노이드 종양, 인슐린종



(insullinomas), 가스트린종(gastrinoma), 혈관작용 소장 펩티드(vasoactive intestinal peptide; VIP) 종양 및 글루카곤종(glucagonomas)과 같은 암), 증가된 성장 호르몬, 증가된 인슐린 유사 성장 인자 I (IGF-I), 정맥류 출혈(variceal bleeding; 특히, 식도 출혈), 설사와 같은 위장문제에 의해 유도된 화학요법, 림프유출(lymphorrhea), 당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy), 갑상선 안병증(thyroid eye disease), 비만(obesity), 췌장염(pancreatitis) 및 관련 질환으로부터 선택되는 적어도 하나의 질환의 치료를 위한 방법이다.

[0068] 또 다른 양상에서, 본 발명은 말단 비대증, 암(암종(carcinomas) 및 흑색종(melanomas), 적어도 하나의 소마토스타틴 수용체를 발현하는 종양, sst(2)-양성 종양, sst(5)-양성 종양, 전립선암(prostate cancers), 위장췌장 신경 내분비(gastro-entero-pancreatic neuroendocrine; GEP NE) 종양 및 특히 카르시노이드 종양, 인슐린종(insullinomas), 가스트린종(gastrinoma), 혈관작용 소장 펩티드(vasoactive intestinal peptide; VIP) 종양 및 글루카곤종(glucagonomas)과 같은 암), 증가된 성장 호르몬, 증가된 인슐린 유사 성장 인자 I (IGF-I), 정맥류 출혈(variceal bleeding; 특히, 식도 출혈), 설사와 같은 위장문제에 의해 유도된 화학요법, 림프유출(lymphorrhea), 당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy), 갑상선 안병증(thyroid eye disease), 비만(obesity), 췌장염(pancreatitis) 및 관련 질환의 치료를 위한 데포의 생체 내 형성에 사용하기 위한 저점도 초기 제형 약제의 제조에서

[0069] a) 적어도 하나의 디아실 글리세롤;

[0070] b) 적어도 하나의 포스파티딜 콜린;

[0071] c) 적어도 하나의 산소 함유 유기 용매;

[0072] d) 적어도 하나의 소마토스타틴 유사체;

[0073] 의 용도를 제공한다.

[0074] 본 발명의 초기 제형은 그것의 최종적인 "즉시 투여가능한(administration ready)" 형태로 장기 저장에 안정하다는 점에서 매우 유용하다. 그 결과, 의료 종사자에 의하거나, 충분히 숙달된 의료 종사자일 필요가 없고 복잡한 조제품을 만들기 위한 경험 또는 기술을 가지지 않은 환자 또는 그들의 보호자에 의하여 투여를 위해 즉시 공급될 수 있다.

[0075] 또 다른 양상에서, 본 발명은 적절한 양의 본 발명의 초기 제형으로 미리 충전된(pre-loaded) 1회용 투여 기구(기구의 구성 요소를 포함)를 제공한다. 이러한 기구는 전형적으로 투여준비가 된 단일 투여제를 포함할 수 있으며, 일반적으로 투여할 때까지 기구 안에 준비된 조성물과 같이 멸균포장 될 수 있다. 적당한 기구는 카트리리지(cartridges), 앰플(ampoules) 및 특히 주사기 및 주사기 외통(syringe barrels), 적절한 1회용 바늘을 사용하기 위하여 개조된 내부 바늘(integral needles)이나 표준(예를 들어, 루어(luer)) 기구를 포함할 수 있다.

[0076] 본 발명의 사전 충전된(pre-filled) 기구는 또한 본 발명의 다른 양상을 형성하는 투여 키트 안에 적절하게 포함될 수 있다. 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 따라서 적어도 하나의 소마토스타틴 유사체의 투여를 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는 본 발명의 적절한 양의 제형 및 선택적으로 투여 기구 또는 그들의 구성 요소를 포함한다. 바람직하게는, 상기 용량은 근육내 주사 또는 바람직하게는 피하 주사에 알맞은 기구 또는 구성요소 안에 담길 수 있다. 상기 키트는 바늘, 면봉(swabs) 등과 같은 부가적인 투여 구성요소 및 바람직하게는 선택적으로 투여를 위한 사용 설명서를 포함할 수 있다. 이러한 사용 설명서는 전형적으로 본원에 기재된 것과 같은 방법 및/또는 상기에 나타낸 질병의 치료에 관한 것일 수 있다.

[0077] 본 발명의 제형은 투여 후에 비층상 액정상을 생성한다. 생물활성제의 운반에서 액정상과 같은 비층상 구조의 사용은 현재 상대적으로 잘 확립되어 있다. 양친매성 물질은 극성(polar) 및 무극성(apolar) 영역을 형성하기 위한 클러스터인 극성 및 무극성기를 가지기 때문에, 양친매성 성분이 용매에 노출될 때 이러한 구조가 형성된다. 이 영역들은 극성 및 무극성 화합물 모두에 효과적으로 가용화될 수 있다. 게다가, 극성 및/또는 무극성 용매에서 양친매성 물질에 의해 형성된 많은 구조들은 다른 양친매성 화합물들이 흡착되고 고정될 수 있는 매우 많은 부위의 극성/무극성 경계를 가진다. 양친매성 물질들은 또한 효소를 포함하는 공격적인 생물학적 환경으로부터 적어도 어느 정도까지는 활성 성분을 보호하기 위하여 제형화될 수 있으며, 그것에 의하여 활성 성분의 안정성 및 방출에 대한 유리한 제어를 제공한다.

[0078] 양친매성물질/물, 양친매성물질/오일 및 양친매성물질/오일/물의 상태도(phase diagram)에서 비층상 부분의 형성은 잘 알려져 있는 현상이다. 이러한 상은 분자 수준에서는 유동성이지만 현저한 장거리 질서(long-range order)를 나타내는 입방정 P, 입방정 D, 입방정 G 및 육방정상(hexagonal phases)과 같은 액정상 및 비층상이지

만 액정상의 장거리 질서가 결여된 이중층 시트(bilayer sheets)의 다중 연결된 불연속 네트워크(multiply interconnected bicontinuous network)를 포함하는 L3 상을 포함한다. 양친매성물질 시트의 곡률(curvature)에 따라서, 이 상들은 정상(무극성 부위를 향한 곡률을 의미함) 또는 역상(극성 부위를 향한 곡률을 의미함)과 같이 묘사될 수 있다.

[0079] 비층상의 액정상 및 L3상은 열역학적으로 안정한 시스템이다. 즉, 그것들은 층(layers), 판(lamellar) 상 등으로 분리 및/또는 재형성될 수 있는 단순한 준안정 상태(meta-stable state)가 아니라, 지질(liquid)/용매 혼합물의 안정한 열역학적 형태이다.

[0080] 본 발명의 초기 제형은 벌크(bulk) 액정상이 일반적으로 점성이 높기 때문에 투여 전에는 액정이 아니라는 점이 중요하다. 따라서, 초기 제형은 투여시에 액정의 덩어리(mass)를 형성하는 상 변형을 일으키는 저점도, 비액정 제형이다. 특히 저점도 혼합물의 바람직한 예는 분자 용액 및/또는 L2 및/또는 L3 상과 같은 등방상(isotropic phases)이다. 상기에 기재한 것과 같이, 상기 L3는 어떠한 상 구조를 가지지만 액정상의 장거리 질서가 결여된 비층상(non-lamellar phase)의 상호연결된 시트이다. 일반적으로 점도가 높은 액정상과는 달리, L3 상은 더 낮은 점도를 가진다. 분명히 L3 상과 분자 용액의 혼합물 및/또는 하나 이상의 성분을 가지는 벌크 분자 용액에 현탁된 L3 상의 입자는 또한 알맞다. L2 상은 소위 "역상 교질입자(reversed micellar)" 상 또는 마이크로에멀전이다. 가장 바람직한 저점도 혼합물은 분자 용액, L3 상 및 그들의 혼합물이다. L2 상은 하기에 기재된 것과 같은 팽창된(swollen) L2 상의 경우를 제외하고는 덜 바람직하다.

[0081] 본원에서 사용된 것으로서, 용어 "저점도 혼합물(low viscosity mixture)"은 피험자에게 즉시 투여, 특히 표준 주사기 및 바늘로 구성된 수단에 의해 즉시 투여될 수 있는 혼합물을 나타내기 위하여 사용되었다. 이것은 예를 들어, 작은 게이지의 바늘을 통하여 1ml의 1회용 주사기로부터 투여될 수 있음을 나타낼 수 있다. 바람직하게는, 상기 저점도 혼합물은 용수압(manual pressure)으로 19 awg, 바람직하게는 19 게이지 보다 더 작고, 더욱 바람직하게는 23 awg(또는 가장 바람직하게는 27 게이지)의 바늘을 통하여 투여될 수 있다. 특히 바람직한 실시예에서, 저점도 혼합물은 0.22  $\mu$ m 주사기 필터와 같은 표준 멸균 여과막을 통과할 수 있는 혼합물이어야 한다. 적절한 점도의 대표적인 범위는 예를 들어, 20°C에서 0.1 내지 5000mPas, 바람직하게는 1 내지 1000mPas 일 수 있다.

[0082] 본원에 나타난 것과 같이, 적은량의 저점도 용매의 첨가에 의하여 점도에 매우 현저한 변화를 줄 수 있다. 도 1에 나타난 것과 같이, 예를 들어 액체 혼합물에 단지 5%의 용매만을 첨가해도 점도를 100배 감소시킬 수 있고, 10%의 첨가는 점도를 10,000배 이상 감소시킬 수 있다. 낮은 점도에서 이 비선형의 상승효과를 얻기 위해서는, 알맞은 저 점도 및 적합한 극성의 용매를 사용하는 것이 중요하다. 이러한 용매들은 본원에서 아래에 기재한 것들을 포함한다.

[0083] 본 발명은 본원에 나타난 것과 같이 성분 a, b, c 및 적어도 하나의 소마토스타틴 유사체를 포함하는 초기 제형을 제공한다. 이 성분들의 양은 전형적으로 0.1 내지 10%로 존재하는 소마토스타틴 유사체와 함께 40-70%의 a), 30-60%의 b) 및 0.1-10%의 c)의 범위일 수 있다. 별도로 언급하지 않는 한, 모든 %는 본원 전체에서 중량에 의한 것이다. 상기 제형은 본질적으로 단지 이 성분들만으로 구성될 수 있으며, 하나의 양상은 전적으로 이러한 성분들로 이루어져 있다. 성분 a)의 바람직한 범위는 43-60%, 바람직하게는 45-55%이며, 성분 b)의 바람직한 범위는 35-55%, 바람직하게는 40-50%이다.

[0084] a:b의 비는 전형적으로 40:60 내지 70:30, 바람직하게는 45:55 내지 60:40 및 더욱 바람직하게는 48:52 내지 55:45이다. 약 50:50의 비가 매우 효과적이다.

[0085] 초기 제형에서 용매 성분 c)의 양은 몇몇 특징에 의해 매우 큰 효과를 가질 수 있다. 특히, 점도 및 방출율(및 지속기간)은 용매 농도에 의해 현저하게 달라질 수 있다. 따라서, 용매의 양은 적어도 저점도 혼합물을 제공하기에 충분한 것일 수 있지만, 부가적으로 바람직한 방출율을 제공하기 위하여 결정될 것일 수 있다. 이것은 하기의 예시의 관점에서 일반적인 방법에 의해 결정될 수 있다. 전형적으로 0.1 내지 10% 용매의 수준이 알맞은 방출 및 점도 특성을 제공할 것이다. 용매의 정도는 바람직하게는 2 내지 8%이며, 약 5%의 양이 매우 효과적이다.

[0086] 제형에서 용매의 비율은 방출의 처음 몇일 동안의 활성 성분의 방출 프로필을 "조정(tune)"하기 위하여 사용될 수 있다는 것이 본 발명자들의 놀라운 발견이다. 특히, 비록 본 발명의 모든 제형이 놀랄만큼 낮은 "버스트/레그" 효과를 가지고(사실, 지연기를 전혀 가지지 않을 수도 있다), 주사 후 몇일 안에(예를 들어, 5일, 바람직하게는 3일, 더욱 바람직하게는 1일) 플라토 방출 레벨에 도달하며, 만일 처음 1-2일 안에 활성 성분의 제어된 "

버스트"/초기 방출이 필요하다면 그 후 상기 주어진 범위 보다 더 높은 범위로 용매 비율을 증가시킴으로써 제공될 수 있다. 그와는 대조적으로, 중간 내지 더 낮은 범위에서는 플라토 방출 레벨에 대하여 본질적으로 버스트 및 급격한 감소가 없는 데포를 제공하는 제형이 제공된다.

[0087] 따라서, 하나의 실시예에서, 본 발명은 약 0.1 내지 6 중량%의 성분 c)를 포함하며, 투여 후 첫째 날 동안 활성 화합물의 낮은 방출("비-버스트 프로파일(non-burst profile)")을 가지는 제형 및 데포를 제공한다. 대안적인 실시예에서, 본 발명은 약 6.5 내지 10 중량%의 성분 c)를 포함하며, 투여 후 첫째 날 동안 활성 화합물의 높은 초기 방출("버스트 프로파일(burst profile)")을 가지는 제형 및 데포를 제공한다.

[0088] 활성 성분의 낮은 초기 방출("비-버스트 프로파일")은 처음 24시간 동안의 곡선에서 시간에 대한 혈장 농도 아래에 있는 영역이 전체 곡선(0 내지 무한대의 시간 또는 0 내지 마지막 샘플링 시점으로부터 측정되거나 외삽됨)에 대하여 그 곡선 아래 영역의 15%, 더욱 바람직하게는 10%, 가장 바람직하게는 7%보다 작은 것으로 정의된다. 게다가, 플라토는 48시간, 바람직하게는 24시간 및 가장 바람직하게는 12시간 내에 도달되는 것과 같이 초기 피크(initial peak) 후에 플라토 혈장 농도 레벨로의 감소는 급격해야만 한다. 그와는 반대로, 높은 초기 방출("버스트 프로파일")은 활성 성분의 15% 이상이 24시간 내에 방출되고, 더욱 바람직하게는 20% 이상이 첫 24시간 동안에 방출된다. 플라토로의 감소는 36시간, 더욱 바람직하게는 48시간 및 가장 바람직하게는 72시간 후까지는 일어나지 않을 것이다. 각각의 이 프로파일들은 "플라토" 레벨로의 혈장 활성 성분 농도의 빠른 안정화(rapid settling)와 조합되는 것이 바람직하다. 예를 들어, 10일 후의 혈장 농도는 5 내지 20일의 평균 농도 보다 높거나 작거나 간에 50% 보다 크지 않아야 한다. 이것은 바람직하게는 30% 보다 크지 않아야 하고, 더욱 바람직하게는 20% 보다 크지 않아야 한다.

[0089] 상기에 나타난 바와 같이, 본 발명의 초기 제형에서 성분 c)의 양은 적어도 성분 a, b 및 c)의 저점도 혼합물(예를 들어, 분자 용액, 상기 참조)을 제공하는데 충분한 양일 수 있으며, 표준 방법에 의한 성분의 어떤 특정 조합으로 쉽게 결정될 수 있다. 상거동(phase behaviour) 그 자체는 용액, L2 또는 L3 상 또는 액정상을 찾기 위하여 편광 현미경(polarized light microscopy), 핵자기 공명(nuclear magnetic resonance) 및 초저온 전자현미경(cryotransmission electron microscopy; cryo-TEM)을 조합한 육안 관찰(visual observation)과 같은 기술에 의해 분석될 수 있다. 점도는 표준 방법에 의하여 즉시 측정될 수 있다. 상기에 기재한 바와 같이, 적절한 실제적인 점도는 효과적으로 주사될 수 있으며 각각 평균 여과될 수 있는 것이다. 이것은 본원에 나타난 것과 같이 쉽게 평가될 수 있다.

[0090] 본원에 나타난 것과 같은 성분 "a"는 적어도 하나의 디아실 글리세롤(DAG)이고, 두개의 비극성 "꼬리(tail)" 그룹을 가진다. 상기 두개의 무극성 그룹은 동일하거나 다른 갯수의 탄소 원자를 가질 수 있으며, 각각 독립적으로 포화되거나 불포화될 수 있다. 무극성 그룹의 예는 전형적으로 장쇄 카르복시산의 에스테르로서 존재하는 C<sub>6</sub>-C<sub>32</sub> 알킬 및 알케닐 그룹을 포함한다. 이것들은 종종 탄소 사슬에서 탄소 원자의 숫자 및 불포화지방산(unsaturation)의 숫자에 대하여 참고로 기재된다. 따라서, CX:Z는 X개의 탄소 원자 및 Z개의 불포화를 가지는 탄화수소 사슬을 나타낸다. 예는 각각 카프로일(C6:0), 카프틸로일(C8:0), 카프틸(C10:0), 라우로일(C12:0), 미리스토일(C14:0), 팔미토일(C16:0), 피타노일(C16:0), 팔미톨레오일(C16:1), 스테아로일(C18:0), 올레오일(C18:1), 엘라이도일(C18:1), 리놀레오일(C18:2), 리놀레노일(C18:3), 아라키도노일(C20:4), 베헤노일(C22:0) 및 리그노세로일(C24:9) 그룹을 포함한다. 따라서, 전형적인 무극성 사슬은 카프로산(caproic acid), 카프틸산(caprylic acid), 카프릭산(capric acid), 라우르산(lauric acid), 미리스트산(myristic acid), 팔미트산(palmitic acid), 피탄산(phytanic acid), 팔미톨산(palmitolic acid), 스테아르산(stearic acid), 올레익산(oleic acid), 엘라이드산(elaidic acid), 리놀레산(linoleic acid), 리놀렌산(linolenic acid), 아라키돈산(arachidonic acid), 베헨산(behenic acid) 또는 리그노세릭산(lignoceric acids) 또는 그에 상응하는 알콜을 포함하는 천연 에스테르 리피드의 지방산에 기초하고 있다.

[0091] 바람직하게는 무극성 사슬은 팔미트산, 스테아르산, 올레익산 및 리놀레산, 바람직하게는 올레익산이다.

[0092] 많은 디아실 리피드의 혼합물이 성분 a)로서 사용될 수 있다. 바람직하게는, 이 성분은 적어도 글리세롤 디올레이트(glycerol dioleate; GDO)의 일부를 포함할 수 있다. 매우 바람직한 예는 적어도 50%, 바람직하게는 적어도 80% 그리고 실질적으로 100%의 GDO를 포함하는 DAG이다.

[0093] GDO 및 다른 디아실 글리세롤이 천연원(natural sources)으로부터 유래된 제품이기 때문에, 일반적으로 다른 사슬 길이 등을 가지는 어떤 비율의 "오염된(contamination)" 리피드가 있다. 하나의 양상에서, 본원에서 사용되는 GDO는 따라서 불순물을 수반하는(concomitant impurities) 어떠한 상용 등급의 GDO(즉, 상용 순도의 GDO)를 나타내는 것으로 사용된다. 이 불순물들은 정제에 의하여 분리되고 제거될 수 있지만, 불순물의 정제, 분리가

드물게 필요하기 때문에 그러한 등급을 제공하는 것이 통상적이다. 그러나, 만일 필요하다면 "GDO"는 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85% 및 더욱 바람직하게는 적어도 90%의 순수한 GDO와 같은 본래 화학적으로 순수한 GDO일 수 있다.

[0094] 본 발명에서 성분 "b"는 적어도 하나의 포스파티딜 콜린(phosphatidyl choline; PC)이다. 성분 a와 더불어, 이 성분은 극성 머리 그룹(head group) 및 적어도 하나의 무극성 꼬리 그룹(tail group)을 포함한다. 성분 a 및 b 사이의 차이점은 주로 극성 그룹에 있다. 따라서, 무극성 부분은 지방산 또는 성분 a에 대하여 상기에서 고려된 그에 상응하는 알콜로부터 적당하게 유래될 수 있다. 성분 a)와 더불어, 상기 PC는 두개의 무극성 그룹을 포함할 수 있다.

[0095] 어떠한 디아실 글리세롤 부분 보다 훨씬 더 적절한 포스파티딜 콜린 부분은 천연원으로부터 유래될 수 있다. 포스포리피드의 적절한 소스(sources)는 달걀, 심장(예를 들어, 소과 동물), 뇌, 간(예를 들어, 소과 동물)을 포함하며, 식물원은 콩을 포함한다. 이러한 소스들은 포스포리피드의 혼합물이라면 어떤 것이라도 포함할 수 있는 하나 또는 그 이상의 성분 b의 구성요소를 제공할 수 있다. 단일 PC 또는 이들로부터 유래된 PCs의 혼합물 또는 다른 소스라면 어떠한 것이라도 사용될 수 있지만, 콩 PC 또는 달걀 PC를 포함하는 혼합물이 매우 적합하다. 적어도 50%, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 가장 바람직하게는 본질적으로 순수한 콩 PC가 바람직하며, 또한 비록 콩 & 달걀 PC의 혼합물이 동일한 비율이라 할지라도 매우 효과적이다.

[0096] 본 발명의 초기 제형은 소마토스타틴 유사체 활성 성분의 서방성을 위하여 피험자에게 투여되기 때문에, 성분이 생분해성이라는 것이 중요하다. 이에 관련하여, 본 발명의 초기 제형은 PC 및 DAGs가 모두 내약성이 좋으며 (well tolerated) 포유류의 신체에 천연으로 존재하는 성분으로 생체 내에서 분해되기 때문에 매우 유용하다.

[0097] 성분 a 및 b의 특히 선호되는 조합은 GDO와 PC, 특히 GDO와 콩 PC 및/또는 달걀 PC이다.

[0098] 본 발명의 초기 제형의 성분 "c"는 산소 함유 유기용매이다. 이 용매는 초기 제형이 투여 후(예를 들어, 생체 내에서) 수성 유체와 접촉하여 데포 조성물을 생성하기 위한 것이기 때문에, 피험자에게 내성있는 것이고, 수성 유체와 혼합가능하고 그리고/또는 수성 유체 안으로 초기 제형을 분산시키거나 용해시키는 것이 바람직하다. 따라서, 적어도 적당한 수용해도를 가지는 용매가 바람직하다.

[0099] 바람직한 변형에서, 상기 용매는 a 및 b를 포함하는 조성물에 대한 상대적으로 적은 양으로, 즉 바람직하게는 10% 미만으로 첨가되어 1차수의 크기 또는 그 이상의 큰 점도 감소를 제공하는 것이다. 본원에 기재한 것과 같이, 비록 그 조성물이 용매를 포함하지 않는 용액 또는 L<sub>2</sub> 상, 또는 물 또는 글리세롤과 같은 부적당한 용매라 할지라도, 10% 용매의 첨가는 용매를 첨가하지 않은 조성물에 비하여 점도에서 2, 3 또는 4차수 크기의 감소를 제공할 수 있다.

[0100] 성분 c로서 사용하기에 적절한 전형적인 용매는 알콜, 케톤, (락톤을 포함하는) 에스테르, 에테르, 아미드 및 술폭시드로부터 선택된 적어도 하나의 용매를 포함한다. 알콜은 특히 적절하며, 바람직한 등급의 용매를 형성한다. 적절한 알콜의 예는 에탄올, 이소프로판올 및 글리세롤 포르말을 포함한다. 에탄올이 가장 바람직하다. 모노올은 디올 및 폴리올 보다 바람직하다. 디올 또는 폴리올을 사용하는 경우에, 적어도 동량의 모노올 또는 다른 바람직한 용매와 조합하는 것이 바람직하다. 케톤의 예는 아세톤, n-메틸 피롤리돈(n-methyl pyrrolidone; NMP), 2-피롤리돈 및 프로필렌 카보네이트를 포함한다. 적절한 에테르는 디에틸에테르, 글리코퓨롤, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디메틸이소카바이드 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 적절한 에테르는 에틸 아세테이트 및 이소프로필 아세테이트를 포함하고, 디메틸 설파이드는 설파이드 용매로서 적절하다. 적절한 아미드 및 술폭시드는 각각 디메틸아세트아미드(dimethylacetamide; DMA) 및 디메틸술폭시드(dimethylsulphoxide; DMSO)이다.

[0101] 매우 바람직한 조합은 콩 PC, GDO 및 에탄올이다.

[0102] 할로겐 치환된 하이드로카본은 낮은 생체 적합성을 가지는 경향이 있기 때문에, 성분 c는 이를 거의 포함하지 않거나 포함하지 않는 것이 바람직하다. 디클로로메탄 또는 클로로포름과 같은 할로겐화된 용매의 일부가 필요한 경우, 이에 대한 비율은 일반적으로 최소화될 수 있다.

[0103] 본원에서 사용된 것과 같은 성분 c는 단일 용매 또는 적절한 용매의 혼합물일 수 있지만, 일반적으로는 저점도일 것이다. 본 발명의 주요한 양상 중의 하나는 저점도의 초기 제형을 제공하며 적절한 용매의 일차적인 역할이 이 점도를 감소시키기 위한 것이기 때문에 중요하다. 이 감소는 용매의 더 낮은 점도의 효과 및 용매와 지질 조성물 사이의 분자적 결합 효과의 조합일 수 있다. 본 발명자들의 발견 중의 하나는 본원에 기재된 저점도



의 산소 함유 용매가 매우 유용하며, 조성물의 리피드 부분과 함께 예기치 못한 분자적 결합에 의해 적은량의 용매를 첨가하여 점도에서 비선형 감소를 제공한다는 것이다.

[0104] "저점도(low viscosity)" 용매 성분 c(단일 용매 또는 혼합물)의 점도는 전형적으로 20℃에서 단지 18 mPas이다. 점도는 20℃에서 바람직하게는 단지 15 mPas, 더욱 바람직하게는 단지 10 mPas 및 가장 바람직하게는 단지 7 mPas이다.

[0105] 본 발명의 초기 제형의 또 다른 이점은 더 높은 농도의 생물활성제가 시스템 안에 포함될 수 있다는 것이다. 특히, 성분 a-c(특히 c)의 적절한 선택에 의해서 높은 농도의 활성제는 초기 제형에 용해되거나 또는 현탁될 수 있다. 이것은 투여 용량을 감소시키며, 따라서 피험자에 대한 불편감을 덜어준다.

[0106] 본 발명의 초기 제형은 전형적으로 다량의 물을 포함하지 않는다. 리피드 조성물로부터 물의 모든 흔적을 제거하는 것은 본질적으로 불가능하기 때문에, 이것은 쉽게 제거할 수 없을 만큼 존재하는 물의 최소한의 흔적만을 나타내는 것으로 받아들일 수 있다. 이러한 양은 일반적으로 초기 제형의 1 중량% 미만, 바람직하게는 0.5 중량% 미만이다. 하나의 바람직한 양상에서, 본 발명의 초기 제형은 글리세롤, 에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜을 포함하지 않으며, 방금 기재한 것과 같이 단지 물의 흔적만을 포함한다.

[0107] 본 발명의 초기 제형은 하나 또는 그 이상의 소마토스타틴 유사체(본원에서 "활성 성분(active agents)"에 대한 어떤 참고로서 의도됨)를 포함한다. 소마토스타틴은 펩티드 호르몬이기 때문에 전형적인 소마토스타틴 유사체는 펩티드, 특히 14개 또는 더 적은 수의 아미노산일 수 있다. 바람직하게는, 이러한 펩티드들은 시클릭 및/또는 적어도 하나의 분자내 교차 결합을 가짐으로써 구조적으로 제한될 수 있다. 아마이드, 에스테르 또는 특히 디설파이드 교차결합이 매우 적절하다. 바람직하게는 제한된 펩티드는 타입-2 베타 턴을 나타낼 수 있다. 이러한 턴(turn)은 소마토스타틴의 주요 영역 안에 존재한다. 펩티드들은 단지 유전암호로 나타낸 20개의 α-아미노산으로부터 선택되는 아미노산만을 포함할 수 있고, 또는 더욱 바람직하게는 그들의 이성체 및 다른 천연물 및 비천연 아미노산(일반적으로 α, β 또는 γ 아미노산) 및 그들의 유사체 및 유도체를 포함할 수 있다.

[0108] 본원에서 언급한 용어 "소마토스타틴 유사체(somatostatin analogues)", "옥트레오티드(octreotide)", "란레오티드(lanreotide)" 및 다른 활성 물질은 분명히 약제학적으로 허용가능한 염 및 그들의 유도체를 포함한다. 전형적으로, 예를 들면, 본원에서 언급한 "옥트레오티드"는 가장 일반적인 염, 옥트레오티드 아세테이트일 수 있지만, 자유 분자(free molecule) 또는 하이드로클로라이드, 파모에이트, 시트레이트 등과 같은 다른 어떤 다른 생물학적으로 허용가능한 염은 또한 문맥상으로 방해가 되지 않는 한 상기 용어에 포함된다.

[0109] 아미노산 유도체들은 말단 아미노 그룹 또는 카르복시산염 그룹이 하이드록시, 알콕시, 카복시, 에스테르, 아마이드, 티오, 아미노, 알킬아미노, 디 또는 트리 알킬 아미노, 알킬(본원 전체에서 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, iso, sec 또는 t-부틸 등을 의미함), 아릴(예를 들어, 페닐, 벤질, 나프틸 등) 또는 바람직하게는 적어도 하나의 헤테로원자 및 바람직하게는 전체에서 단지 10개의 원자, 더욱 바람직하게는 단지 6개의 원자만을 가지는 다른 기능 그룹과 같은 어떤 다른 기능 그룹에 의하여/또는 기능 그룹을 사용하여 치환될 수 있는 경우, 펩티드의 말단에서 특히 유용하다.

[0110] 특히 바람직한 소마토스타틴 유사체는 6 내지 10 알파 아미노산의 제한된 펩티드이며, 특정 예는 옥트레오티드, 란레오티드(NH<sub>2</sub>-(D)Naph-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-Thr-CONH<sub>2</sub> 서열을 가지며, Cys-Cys 분자내 디설파이드 교차결합을 모두 가지는 NH<sub>2</sub>-(D)Naph-Cys-Tyr-(D)Phe-Lys-Val-Cys-Thr-CONH<sub>2</sub>의 서열을 가지는 그것의 시클릭 유사체) 및 바프레오티드이다. 가장 바람직한 것은 옥트레오티드이다.

[0111] 상기 소마토스타틴 유사체는 일반적으로 총 제형의 0.1 내지 10 중량%로 제형화될 수 있다. 전형적인 수치는 1 내지 8%, 바람직하게는 2 내지 6% 및 더욱 바람직하게는 2.5 내지 5%일 수 있다. 약 3%의 소마토스타틴 유사체 함량이 가장 바람직하다.

[0112] 따라서, 제형에서 봉입(inclusion)에 적절한 소마토스타틴 유사체의 용량과 사용된 제형의 부피는 방출율(예를 들어, 용매 타입 및 사용량에 의해 제어된 것) 및 방출 지속 기간 뿐만 아니라 바람직한 치료 농도, 활성 및 선택된 특정 활성의 제거율에 의존한다. 전형적으로 1회용량 당 1 내지 1000mg(예를 들어 1 내지 500mg)의 양이 7 및 180일 사이(예를 들어, 7 및 90일 사이)에 치료학적 농도를 제공하는데 적절할 수 있다. 상기 양은 바람직하게는 5 내지 300mg일 수 있다. 옥트레오티드에 대하여, 상기 레벨은 전형적으로 약 10 내지 180mg(예를 들어, 30 내지 90 일 동안)일 수 있다. 바람직하게는, 옥트레오티드의 양은 주사 사이에 하루에 약 0.2 내지 3mg 일 수 있다. 따라서, 매 30일마다 투여되는 데포는 6 내지 90mg의 옥트레오티드를 포함할 수 있거나, 90일마다

투여되는 데포는 18 내지 270mg의 옥트레오티드를 포함한다. 어떠한 상황, 특히 진행성 종양이 존재하는 경우에 있어서, 1주에 약 40 내지 160mg의 옥트레오티드와 동일한 고용량(예를 들어, 4주 동안 160 내지 640mg의 데포)이 적절할 수 있다. 이러한 데포는 전형적으로 매 2-8주에 한번, 바람직하게는 매 4-6주에 한번 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0113] 본 발명의 초기 제형은 비경구적으로 투여되도록 제형화되었다. 이 투여는 일반적으로는 혈관내 방법은 아니지만, 바람직하게는 피하, 안구내(예를 들어, 유리체내 또는 결막하(subconjunctival)) 또는 근육내 방법일 수 있다. 전형적으로 상기 투여는 바늘, 카테터 또는 바늘없는 주사기에 의한 것과 같이 제형이 피부를 통과하는 어떠한 방법을 나타내기 위하여 본원에서 사용된 용어인 주사에 의한 것일 수 있다.

[0114] 바람직한 비경구적 투여는 근육내 또는 피하 주사, 가장 바람직하게는 깊은 피하 주사에 의한 것이다. 이것은 현재의 옥트레오티드 데포에 사용되는 (깊은) 근육내 주사보다 피험자에게 덜 깊고 덜 고통스러운 이점을 가지며, 피부 부작용의 낮은 위험성과 주사의 용이성을 결합시킴으로써 현재의 사례에 있어서 기술적으로 가장 적합하다.

[0115] 본 발명의 초기 제형은 특히 생체 내에서 수성 유체에 노출되어 비층상 액정 데포 조성물을 제공한다. 본원에서 사용되는 것으로서, 용어 "비층상(non-lamellar)"은 정상 또는 역상의 액정상(입방정 또는 육방정상과 같은) 또는 L3 상 또는 그들의 어떠한 조합을 나타내기 위하여 사용된다. 상기 용어 액정은 모든 육방정, 모든 입방정 액정상 및/또는 그들의 모든 혼합물을 나타낸다. 본원에서 사용된 것과 같은 육방정은 "정상" 또는 "역상" 육방정(바람직하게는 역상)을 나타내며, "입방정"은 만약 특정되지 않는 한 어떠한 입방 액정상을 나타낸다.

[0116] 리피드의 많은 조합에 대하여, 단지 어떤 비층상만이 존재하거나 또는 어떤 안정한 상태로 존재한다. 본원에 기재된 것과 같은 조성물이 종종 성분들의 많은 다른 조합에서는 존재하지 않는 비층상을 나타낸다는 것이 본 발명의 놀라운 특징이다. 따라서, 하나의 특히 유용한 실시예에서, 본 발명은 수성 유체로 희석되었을 때 I<sub>2</sub> 및 /또는 L<sub>2</sub> 상 부위(region)로 존재는 성분들의 조합을 가지는 조성물에 관한 것이다. 이러한 부위의 존재 또는 부재는 수성 유체와 조성물의 간단한 희석에 의한 어떤 특정 조합으로 쉽게 테스트될 수 있고, 상기 방법에 의해 생성된 상 구조의 연구를 본원에 기재하였다.

[0117] 매우 유용한 실시예에서, 본 발명의 조성물은 I<sub>2</sub> 상 또는 물과 접촉하여 I<sub>2</sub> 상을 포함하는 혼합된 상을 형성할 수 있다. 상기 I<sub>2</sub> 상은 불연속 수성 부위를 가지는 역상의 입방 액정상이다. 이 상은 불연속 극성 도메인이 활성물질의 빠른 확산을 방지하기 때문에, 서방성 활성 성분 특히 수용성 활성 물질과 같은 극성 활성 성분과 연동하여 특히 유용한 것이다. L<sub>2</sub>에서 데포 전구체는 I<sub>2</sub> 상 데포 형성과 결합하여 매우 효과적이다. 이는 L<sub>2</sub> 상이 불연속의 극성 코어 주변에 연속적인 소수성 부위를 가지는 소위 "역상 교질입자" 상이기 때문이다. 따라서, L<sub>2</sub>는 친수성 활성물질과 유사한 이점을 갖는다. 체액과의 접촉 후 일시적인 단계에서, 특히 내부 데포의 상당한 크기의 투여와 함께 초기 표면상(surface phase)의 형성이 데포의 코어 안으로 용매의 통과를 지연시킬 수 있기 때문에 조성물은 다중상(multiple phases)을 포함할 수 있다. 이론에 의한 제한 없이, 이 표면상(특히, 액정 표면상)의 일시적 형성은 조성물과 주변환경 사이의 교환율(rate of exchange)을 즉시 제한함에 의하여 본 발명의 조성물의 "버스트/레그" 프로파일의 놀라운만한 감소를 제공한다. 일시적인 상은 일반적으로 바깥쪽으로부터 데포의 중심 쪽으로 향하는 순서로 H<sub>II</sub> 또는 L<sub>a</sub>, I<sub>2</sub>, L<sub>2</sub> 및 액체(용액)를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 생리학적 온도에서 물과 접촉한 후 일시적인 단계에서 동시에 적어도 두개 및 더욱 바람직하게는 적어도 세개의 이 상들을 형성할 수 있는 것이 매우 바람직하다. 특히, 적어도 일시적으로 형성된 상 중 하나가 I<sub>2</sub> 상인 것이 매우 바람직하다.

[0118] 본 발명의 초기 제형이 저점도라는 것을 인식하는 것이 중요하다. 그 결과, 모든 액정상들은 주사기 또는 스프레이형 디스펜서(spray dispenser)에 의해 투여될 수 있는 것보다 더 현저하게 높은 점도를 가지기 때문에, 이 초기 제형들은 벌크 액정상으로서 있어서는 안된다. 따라서, 본 발명의 초기 제형은 용액, L<sub>2</sub> 또는 L<sub>3</sub> 상, 특히 용액 또는 L2와 같은 비액정 상태일 것이다. 본원 전체에서 사용된 것과 같은 L<sub>2</sub> 상은 바람직하게는 점도를 감소시키는 효과를 가지는 10 중량% 이상의 용매(성분 c)를 포함하는 "팽창된(swollen)" L<sub>2</sub> 상이다. 이것은 용매를 포함하지 않거나 또는 더욱 적은량의 용매를 포함하거나 또는 산소를 함유하는 본원에서 상술한 저점도 용매와 관련된 점도의 감소를 제공하지 않는 용매(또는 혼합물)를 포함하는 "농축된(concentrated)" 또는 "비팽창(unswollen)된" L<sub>2</sub> 상과는 대조적이다.

- [0119] 투여에 의해서, 본 발명의 초기 제형은 일반적으로 저점도 혼합물로부터 조직 점착성의 고점도 데포 조성물로 상구조 변화를 일으킨다. 일반적으로 이것은 분자 혼합물, 팽창된  $L_2$  및/또는  $L_3$  상으로부터 정상 또는 역상 육방 또는 입방 액정상 또는 그들의 혼합물과 같은 하나 또는 그 이상의 (고점도) 액정상으로의 변화일 것이다. 또한, 상기에 나타난 바와 같이 투여 후에 또 다른 상 변화가 일어날 수 있다. 분명히, 완벽한 상 변화는 본 발명의 기능에 필요하지는 않지만 적어도 투여된 혼합물의 표면 층은 액정 구조를 형성할 것이다. 일반적으로 이 변화는 최소한 투여된 제형의 표면 부위(공기, 신체표면 및/또는 체액과 직접적으로 접촉하는 부위)에서 빨라질 것이다. 이 변화는 몇분 또는 몇초(예를 들어, 30분 이하, 바람직하게는 10분 이하, 가장 바람직하게는 5분 미만)만에 끝나는 것이 가장 바람직하다. 조성물의 잔여물은 확산 및/또는 표면 부위 분산과 같은 것에 의하여 더욱 느리게 액정상으로 상을 변화시킬 수 있다.
- [0120] 하나의 바람직한 실시예에서, 본 발명은 따라서 수성 유체와 접촉하여 육방 액정상을 형성하는 적어도 하나의 부분을 가지는 본원에 기재된 것과 같은 초기 제형을 제공한다. 이렇게 형성된 육방정상은 점차적으로 분산 및/또는 분해되어 활성 성분을 방출할 수 있고, 또는 그 후 차례로 점차 분산되는 입방 액정상으로 전환될 수 있다. 상기 육방정상은 입방정상 구조, 특히  $I_2$  및  $L_2$  상보다 활성 성분, 특히 친수성 활성 성분의 더욱 빠른 방출을 제공할 수 있다고 믿어진다. 따라서, 입방정상 이전에 육방정상이 형성되는 경우에는, 빠르게 효과적인 레벨 이상의 농도에 이르도록 활성 성분의 초기 방출을 야기할 수 있으며, 그 후 입방정상 분해로서 "유지 용량(maintenance dose)"의 점진적인 방출을 야기한다. 이러한 방법으로 방출 프로필이 조절될 수 있다.
- [0121] 이론에 의한 제한 없이, 예를 들어, 체액에의 노출시에 본 발명의 초기 제형은 예를 들어, 분산에 의하여 거기에 포함된 유기 용매의 일부 또는 전부를 잃고, 신체상의 환경(예를 들어, 생체 내 환경)으로부터 수성 유체를 흡수하여 최소한 한 부분의 제형이 비층상, 특히 액정상 구조를 생성시킨다. 대부분의 경우에 있어서, 이 비층상 구조들은 매우 점도가 높으며 생체 내 환경에 쉽게 용해되거나 분산되지 않는다. 그 결과 단지 체액에 노출된 제한된 영역으로 생체 내에서 모노리식(monolithic) "데포"가 생성된다. 게다가, 비층상 구조는 큰 극성, 무극성 및 경계 영역을 가지기 때문에, 펩티드와 같은 활성 성분의 용해도를 높이고 안정화시키는데 매우 효과적이며 분해 메카니즘으로부터 이들을 보호하는데도 매우 효과적이다. 초기 제형으로부터 형성된 데포 조성물이 일일, 1주 또는 한달에 걸쳐 점차적으로 분해되기 때문에, 상기 활성 성분은 조성물로부터 점차적으로 방출 및/또는 분산된다. 데포 조성물 안의 환경이 상대적으로 보호되기 때문에, 본 발명의 초기 제형은 상대적으로 낮은 생물학적 반감기(상기 참조)를 가지는 활성 성분에 매우 적절하다.
- [0122] 본 발명의 제형에 의하여 형성된 데포 시스템은 분해로부터 활성 성분을 보호하는데 매우 효과적이기 때문에 확장 방출(extended release)을 가능하게 한다. 공지의 PLGA 서방형 제품과 GDO, 콩 PC, 에탄올 및 옥트레오티드를 포함하는 본 발명의 제형의 비교 실험을 수행하였다. 이 실험은 본 발명의 제형이 모의 생체 내 환경 하에서 PLGA 마이크로 스피어를 포함한 옥트레오티드의 공지의 조성물보다 덜 분해됨을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 제형은 매 20 내지 90일, 바람직하게는 30 내지 60일, 더욱 바람직하게는 35 내지 48일에 단지 한번의 투여만을 요구하는 소마토스타틴 아날로그의 생체 내 데포를 제공할 수 있다. 분명히, 더욱 길고 안정한 방출기는 환자의 편안함 및 순응 뿐만 아니라 의료 종사자들의 시간을 보다 줄이는데 바람직하다.
- [0123] 본 발명의 데포 전구체의 중요한 이점은 그들이 안정한 균질상(homogeneous phase)라는 점이다. 즉, 그들은 상의 분리 없이 오랜 기간(바람직하게는, 최소 6개월) 저장될 수 있다. 이것은 유용한 저장성을 제공할 뿐만 아니라, 선택된 용량을 주사함으로써 종(species), 연령, 성별, 체중 및/또는 개개의 피험자의 물리적 환경을 참고하여 선택되는 소마토스타틴 유사체의 투약을 가능하게 한다.
- [0124] 게다가, 본 발명의 발명자는 놀랍게도 활성 성분의 초기 방출량( $C_{max}$ 로 측정됨)이 샘플량의 주사에서 적어도 10배 범위에서는 1회 투약량에는 비례하지 않지만(하기의 실시예 및 도면을 참조), 총 약물 노출(AUC 또는 평균 플라토 혈장 농도로 측정됨)은 주사량에 비례한다는 것을 발견하였다. 이에 반하여,  $C_{max}$ 는 주사된 1회 투약량의 표면적과 서로 관련될 수 있음을 나타내었다. 즉,  $C_{max}$ 는 주사된 1회 투약량의 2/3 제곱(two-third power)에 비례한다. 1회 투약량을 10 배수 증가시키는 것으로  $C_{max}$ 를 10배 증가시킬 수는 없으며, 따라서  $C_{max}$ 와 총 약물 노출(AUC 또는 평균 플라토 혈장 농도 레벨)간의 상관은 1회 투약량이 증가함에 따라 감소될 수 있다. 비록 총 투약량이 현저하게 증가할지라도, 이 특성은 잠재적으로 독성의 혈장 약물 농도에 도달하는 위험을 감소시키기 때문에 매우 유용하다. 그것은 또한 독립적인 제어의 정도가 제형 및 주사량에서 활성 농도를 바꿈으로써 플라토 농도 및 피크 농도에 대하여 발휘되도록 허용한다. 이 경우에서도 투약이 즉시 주사량에 비례하지는 않지만, 데포 전구체의 균질한 특성은 미리 측정된 투약량의 부분 투여를 고려하는 것이 중요하며, 이 투여는

몇몇 또는 모든 관련 피험자의 변수를 고려할 수 있는 투약표, 차트, 계산 소프트웨어 등을 참고하여 투여될 수 있다.

[0125] 따라서, 본 발명은 개개의, 특히 피험자의 중량 또는 체표면적(body surface area)에 의한 특정 투약량의 선별을 포함하는 방법을 제공한다. 이 1회 투약량의 선별은 투여량을 의미하는 것이다.

[0126] 본 발명자들은 초기 제형이 활성제 방출 프로파일에서 매우 적은 "버스트" 효과를 가지는 데포 조성물을 만든다는 예상치 못한 발견을 하였다. 전-조성물(pre-composition)의 저점도 혼합물(특히, 용액일 경우)은 물에 노출되어 활성제를 빠르게 잃을 수 있다는 것을 예상할 수 있기 때문에 이것은 예상치 못한 것이었다. 사실, 본 발명의 초기 제형은 표면 결합(surface-bound) 활성제의 초기 "워시 오프(wash off)"를 가지는 경향이 있는 종래의 공지된 폴리머계(polymer-base) 데포 조성물보다 상당히 적은 초기 "버스트"를 나타낸다. 이것을 하기의 실시예 및 본원에 첨부한 도면에 나타내었다. 한 실시예에서, 본 발명은 따라서 주사가능한 초기 제형 및 결과 데포 조성물을 제공하며, 여기에서 투여 후 활성의 가장 높은 혈장 농도는 투여 후 24시간 및 5일 사이의 평균 농도의 10배 미만이다. 이 비율은 바람직하게는 평균 농도의 8배 미만, 가장 바람직하게는 5배 미만이다.

[0127] 본 발명의 조성물은 또한 투여 후에 매우 적은 "래그" 효과를 가지는 데포 조성물의 생성을 가능하게 한다. 또 다른 실시예에서, 본 발명은 따라서 주사가능한 초기 제형 및 결과 데포 조성물을 제공하며, 여기에서 단일 투여 후 7일째의 활성 혈장 농도는 투여 후 21일째의 활성 혈장 농도 보다 더 낮지 않다. 유사하게는, 활성 농도는 투여 후 30일로부터의 어떠한 농도보다도 처음의 21일째에서의 농도가 언제나 더 높아야만 한다. 소마토스 타틴 유사제 제형의 이 점진적인 분해 방출 프로파일은 이전에 증명된 적이 없다.

[0128] PLGA계 데포를 능가하는 본 발명의 초기 제형에 의하여 형성된 데포 조성물의 또 다른 중요한 이점은 본 발명의 조성물이 주사 부위에 더욱 적은 손상을 준다는 점이다. PLGA는 분해되어 젖산 및 글리콜산을 생성하는 생분해성 폴리머이기 때문에, 활성제 방출 전체 기간(및 어쩌면 더 긴 기간 동안) 동안 이러한 자극성 부산물을 방출한다. 이는 "캡슐(capsule)" 형성 및 투여 후 긴 시간동안 남아있을 수 있는 반흔조직(scar tissue)의 생성을 초래할 수 있다. 이와는 대조적으로, 본 발명의 조성물은 어떠한 산성 부산물도 생성하지 않으며, 일반적으로 주사 부위에 단지 경미하며(minor) 가역적인(reversible) 효과를 야기할 뿐이다. 이것은 동물에서 부검시 육안 검사에 의해 명백히 관찰되었다. 데포의 모든 흔적은 예를 들어, 근육내 또는 피하 주사 후 8-12주째에 사라진다. 게다가, 제형의 비자극성 특성 때문에 안구의 직접 투여가 가능하며, 토끼 동물 모델에서 어떠한 자극도 야기하지 않음을 관찰하였다.

[0129] 하기의 내용은 옥트레오티드 제형의 특정 실시예들이다. 본 발명의 한 실시예에서, 그와 같은 초기 제형들은 하기의 표에 나타난 것들 중의 하나가 아니다. 대안적인 실시예에서, 이것들은 본 발명의 조성물의 매우 바람직한 실시예 및 특히 사전 충전된 제품(pre-filled articles), 키트와 같은 본 발명의 양상에서의 용도, 의학적 치료의 방법 및 약물의 제조에서 조성물의 용도를 구성한다.

## 표 1

[0130] 중량비

제형	OCT	EtOH	PC	GDO
X1	2.4	10	36	54
X2	6	10	36	54
X3	0.5	10	36	54

## 표 2

[0131] 중량%

제형	OCT	EtOH	PC	GD01	GD02	GD03	TP	DOPG
E	2	10	35.2	-	-	52.8	-	-
F	2	10	35.2	52.8	-	-	-	-
G	2	10	35.2	-	52.8	-	-	-
H	2	10	26.4	-	-	-	61.6	-
I	1	10	35.6	53.4	-	-	-	-
J	2	5	37.2	-	-	55.8	-	-



K	3	5	36.8	-	-	55.2	-	-
L	6	5	35.6	-	-	53.5	-	-
M	3	5	35.8	-	-	55.2	-	1
N	3	5	33.8	-	-	55.2	-	3
O	3	5	30.8	-	-	55.2	-	6
P	3	5	46	-	-	46	-	-
Q	3	10	43.5	-	-	43.5	-	-
R	6	10	42	-	-	42	-	-
S	3	7	45	-	-	45	-	-
T	6	7	43.5	-	-	43.5	-	-

[0132] OCT는 옥트레오티드, EtOH는 에탄올, PC는 LIPOID S100 콩 포스파티딜콜린, GDO는 글리세롤 디올레이트, TP는  $\alpha$ -토코페롤, DOPG는 디올레오일 포스파티딜글리세롤이다.

[0133] GDO의 품질(AC에 따른)

	모노글리세라이드	디글리세라이드	트리글리세라이드
GDO1	10.9%	87.5%	1.4%
GDO2	4.2%	92.1%	3.5%
GDO3	0.5%	95.3%	4.0%

[0135] 본원에 나타난 특성 및 바람직한 특성의 조합에 있어서, 본 발명의 초기 제형은 하나 또는 그 이상의 하기의 바람직한 특성을 독립적으로 또는 조합하여 가질 수 있다.

[0136] 그것들은 표 1 또는 2에 나타난 것과 같은 제형이 아니다;

[0137] 그것들은 표 1 또는 2에 나타난 것과 같은 조성물이다.

[0138] 성분 a)는 필수적으로 또는 바람직하게는 GDO로 이루어지는 것을 포함한다;

[0139] 성분 b)는 필수적으로 또는 바람직하게는 콩 PC로 이루어지는 것을 포함한다;

[0140] 성분 c)는 필수적으로 또는 바람직하게는 1,2,3 또는 4 탄소 알콜, 바람직하게는 이소프로판올 또는 더욱 바람직하게는 에탄올로 이루어지는 것을 포함한다;

[0141] 상기 제형은 본원에 나타난 것들로부터 선택되는 적어도 하나의 소마토스타틴 유사체, 바람직하게는 옥트레오티드, 란레오티드 또는 바프레오티드를 포함한다;

[0142] 상기 제형은 본원에 나타난 것과 같이 저점도를 갖는다;

[0143] 상기 제형은 생체 내 투여로 본원에서 나타난 것과 같은 액정상을 형성한다;

[0144] 상기 제형은 최소 30일, 바람직하게는 최소 40일, 더욱 바람직하게는 최소 60일의 기간 이상 치료학적 농도로 적어도 하나의 소마토스타틴 유사체를 방출하는 생체 내 투여에 따른 데포를 생성한다;

[0145] 본원에 나타난 특성 및 바람직한 특성의 조합에 있어서, 본 발명의 치료 방법은 하나 또는 그 이상의 하기의 바람직한 특성을 독립적으로 또는 조합하여 가질 수 있다;

[0146] 상기 방법은 적어도 하나의 표 1 또는 2에 나타난 것과 같은 제형의 투여를 포함한다;

[0147] 상기 방법은 적어도 하나의 상기에 나타난 것과 같은 하나 또는 그 이상의 바람직한 특성을 가진 제형의 투여를 포함한다;

[0148] 상기 방법은 근육내, 피하 또는 바람직하게는 깊은 피하 주사에 의한 적어도 하나의 본원에 나타난 것과 같은 제형의 투여를 포함한다;

[0149] 상기 방법은 본원에 나타난 것과 같은 사전 충전된 투여 기구를 사용한 투여를 포함한다;

[0150] 상기 방법은 19 게이지보다 크지 않은, 바람직하게는 19 게이지보다 더 작은, 더욱 바람직하게는 23 게이지인 바늘을 통한 투여를 포함한다;

[0151] 상기 방법은 매 20일 내지 90일, 바람직하게는 30일 내지 60일, 더욱 바람직하게는 35일 내지 48일의 단일 투여

를 포함한다;

- [0152] 본원에 나타난 특성 및 바람직한 특성의 조합에 있어서, 약물의 제조에서 본원에 나타난 초기 제형의 용도는 하나 또는 그 이상의 하기의 바람직한 특성을 독립적으로 또는 조합하여 가질 수 있다;
- [0153] 상기 용도는 적어도 하나의 표 1 또는 2에 나타난 것과 같은 제형의 용도를 포함한다;
- [0154] 상기 용도는 적어도 하나의 상기에 나타난 것과 같은 하나 또는 그 이상의 바람직한 특성을 가진 제형의 용도를 포함한다;
- [0155] 상기 용도는 근육내, 피하 또는 바람직하게는 깊은 피하 주사에 의하여 적어도 하나의 본원에 나타난 것과 같은 제형의 투여를 위한 약물의 제조를 포함한다;
- [0156] 상기 용도는 본원에 나타난 것과 같은 사전 충전된 투여 기구를 사용한 투여를 위한 약물의 제조를 포함한다;
- [0157] 상기 용도는 19 게이지 보다 크지 않은, 바람직하게는 19 게이지 보다 작은, 가장 바람직하게는 23 게이지 또는 그보다 작은 바늘을 통한 투여를 위한 약물의 제조를 포함한다;
- [0158] 상기 용도는 매 20일 내지 90일, 바람직하게는 30일 내지 60일, 더욱 바람직하게는 35일 내지 48일에 한번 투여하기 위한 약물의 제조를 포함한다;
- [0159] 본원에 나타난 특성 및 바람직한 특성의 조합에 있어서, 본 발명의 사전 충전된 기구는 하나 또는 그 이상의 하기의 바람직한 특성을 독립적으로 또는 조합하여 가질 수 있다;
- [0160] 그것들은 적어도 하나의 표 1 또는 2에 나타난 것과 같은 제형을 포함한다;
- [0161] 그것들은 본원에 나타난 것과 같은 바람직한 제형을 포함한다;
- [0162] 그것들은 19 게이지 보다 작은, 바람직하게는 23 게이지 보다 크지 않은 바늘을 포함한다;
- [0163] 그것들은 1 내지 500mg, 바람직하게는 5 내지 300mg의 소마토스타틴 유사체의 단일 투약량을 포함한다;
- [0164] 그것들은 약 10 내지 180mg의 옥트레오티드를 포함한다;
- [0165] 그것들은 예정된 투여 사이 하루에 약 0.2 내지 3mg의 옥트레오티드를 포함한다;
- [0166] 그것들은 5ml 미만, 바람직하게는 3ml 미만, 더욱 바람직하게는 2ml 미만의 총 투여량을 포함한다;
- [0167] 본원에 나타난 특성 및 바람직한 특성의 조합에 있어서, 본 발명의 키트는 하나 또는 그 이상의 하기의 바람직한 특성을 독립적으로 또는 조합하여 가질 수 있다;
- [0168] 그것들은 적어도 하나의 표 1 또는 2에 나타난 것과 같은 제형을 포함한다;
- [0169] 그것들은 본원에 나타난 것과 같은 바람직한 제형을 포함한다;
- [0170] 그것들은 본원에 나타난 것과 같은 사전 충전된 기구를 포함한다;
- [0171] 그것들은 19 게이지 보다 크지 않은, 바람직하게는 23 게이지 보다 크지 않은 바늘을 포함한다;
- [0172] 그것들은 1 내지 500mg, 바람직하게는 5 내지 300mg의 소마토스타틴 유사체의 단일 투약량을 포함한다;
- [0173] 그것들은 약 10 내지 180mg의 옥트레오티드를 포함한다;
- [0174] 그것들은 예정된 투여 사이 하루에 약 0.2 내지 3mg의 옥트레오티드를 포함할 수 있다;
- [0175] 그것들은 5ml 미만, 바람직하게는 3ml 미만, 더욱 바람직하게는 2ml 미만의 총 투여량을 포함한다;
- [0176] 그것들은 본원에 나타난 것과 같은 방법 및/또는 빈도로 투여하기 위한 사용 설명서를 포함한다;
- [0177] 그것들은 본원에 나타난 것과 같은 치료 방법으로 사용하기 위하여 투여에 대한 사용 설명서를 포함한다;
- [0178] 본 발명은 하기의 제한이 없는 실시예 및 첨부된 도면을 참고로 하여 더 설명할 것이다.

## 실시예

- [0187] 실시예 1 : 조성물의 선택에 의한 데포에서 다양한 액정상의 유용성
- [0188] 과량의 물과 데포 전구체 제형의 평형을 유지시킨 후 다양한 액정상이 이용될 수 있음을 보여주기 위하여, 용매

로서 EtOH를 사용하고 서로 다른 비율의 포스파티딜 콜린("PC" - Epikuron 200) 및 글리세롤 디올레이트(GDO)를 포함하는 주사가능한 제형을 제조하였다.

[0189] 적절한 양의 PC 및 EtOH를 유리 바이알 안에 칭량하고, 맑은 용액을 형성하도록 PC가 완전히 용해될 때까지 혼합물을 진탕기에 놓아두었다. 그 후, 주사가능한 균질한 용액을 형성하도록 GDO를 첨가하였다.

[0190] 각각의 제형을 바이알 안에 넣고 과량의 물을 사용하여 평형화시켰다. 상 거동을 25℃의 교차 편광사이에서 눈으로 측정하였다. 그 결과를 하기의 표에 나타내었다.

[0191]

제형	PC(wt%)	GDO(wt%)	EtOH(wt%)	H <sub>2</sub> O에서의 상
A	22.5	67.5	10.0	L <sub>2</sub>
B	28.8	61.2	10.0	I <sub>2</sub>
C	45.0	45.0	10.0	H <sub>II</sub>
D	63.0	27.0	10.0	H <sub>II</sub> /L <sub>α</sub>

[0192] L<sub>2</sub> = 역상 교질입자상

[0193] I<sub>2</sub> = 역상 입방 액정상

[0194] H<sub>II</sub> = 역상 육방 액정상

[0195] L<sub>α</sub> = 층상

[0196] 실시예 2 : 용매(EtOH, PG 및 NMP)의 첨가에 따른 PC/GDO(6:4) 또는 PC/GDO(3:7)에서의 점도

[0197] 실시예 1의 방법에 따라 PC/GDO/EtOH 혼합물을 제조하였다. 회전 증발기(진공, 40℃, 1시간)를 사용하여 혼합물로부터 모든 또는 거의 모든 EtOH를 제거하고, 그 결과 얻어진 고체 혼합물을 유리 바이알 안에 칭량한 후, 2, 5, 10 또는 20%의 용매(EtOH, 프로필렌 글리콜(PG) 또는 n-메틸 피롤리돈(NMP))를 첨가하였다. 상기 샘플들을 몇일간 평형화시키고, 25℃에서 피지카 UDS 200 유량계(Physica UDS 200 rheometer)를 사용하여 0.1s<sup>-1</sup>의 전단율(shear rate)로 점도를 측정하였다.

[0198] 이 실시예는 주사가능한 제형을 얻기 위하여 어떤 데포 전구체와 함께 용매가 필요함을 명확하게 나타낸다(도 1을 참조). 무용제(solvent-free) PC/GDO 혼합물의 점도는 PC의 비율이 증가함에 따라 증가한다. 낮은 PC/GDO 비를 가지는 시스템은 더욱 낮은 농도의 용매로 주사가능하다.

[0199] 실시예 3 : 펩티드 옥트레오티드를 포함하는 데포 조성물의 제조

[0200] 옥트레오티드는 전형적으로 아세트산염으로서 제공되는 합성 옥타-펩티드(octa-peptide)이며, 호르몬 소마토스 타틴과 유사하다. 옥트레오티드는 성장 호르몬, 인슐린 및 글루카곤과 같은 물질의 생산을 감소시킨다. 옥트레오티드는 말단 비대증의 치료, 대사성 악성 종양에 의해 유발되는 홍조 및 수성 설사(watery diarrhoea)(카르시노이드 신드롬) 또는 혈관 작용 소장 펩티드 종양(VIPomas)라고 불리는 종양의 감소를 위하여 사용된다.

[0201] 0.1g EtOH, 0.36g PC 및 0.54g GDO에 용해시킨 24mg 또는 60mg의 옥트레오티드를 그 후에 이 용액에 용해시켜 데포 제형 전구체를 얻었다. 상기 제형 전구체를 과량의 수상(aqueous phase) 안으로 주입하여(주사기 23G; 0.6mm x 30mm) 모노리식 액정상(I<sub>2</sub> 구조)을 형성하였다. 즉, 옥트레오티드(2.4% 또는 6.0%)는 모노리스(monolith)의 형성 및 수성 환경에 대한 노출 후에 상 거동을 변화시키지 않는다.

[0202] 저장하는 동안의 결정화에 대한 안정성에 대하여 이 실시예에서의 옥트레오티드 데포 전구체 제형을 실험하였다. 각각의 제형은 적어도 2주간 4-8℃에서 안정하였다.

[0203] 실시예 4 : 피하 주사된 옥트레오티드를 포함하는 데포 제형으로부터의 생체 내 방출 연구

[0204] 흰쥐 동물 모델의 생체 내에서, 28일 동안 옥트레오티드의 약물 방출을 연구하였다. 상기 흰쥐는 외과적으로 경정맥 안으로 실리콘 카테터를 삽입하여 제작하였다. 수술 후에, 상기 제형을 주사기를 사용하여(23G, 0.6mm x 25mm) 견갑골 약간 뒤쪽의 배측(dorsal region) 안으로 피하 투여하였다. 옥트레오티드의 투약량은 10mg/kg 이고, 부피 1ml/kg은 데포 제형 전구체(PC/GDO/EtOH(36/54/10))에서 1%의 옥트레오티드 약물 충전에 상응한다. 28일 동안 카테터를 통하여 혈액 샘플을 수집하고(도 2를 참조), EDTA를 사용하여 안정화시켰다. 수집하는 동

안 옥트레오티드의 효소적 분해를 방지하기 위하여 샘플에 아프로티닌(500KIE/ml 혈액), 프로테아제 저해제를 첨가하였다. 흰쥐 혈장에서 효소 결합 면역흡착제 검정(enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA)을 사용하여 옥트레오티드의 농도를 측정하였다.

[0205] 도 2에 연구된 제형은 본질적으로 버스트 효과를 가지지 않는 방출 프로파일(10% 보다 적은 OCT를 24시간 안에 방출함)을 제공함을 나타내었다.

[0206] 따라서 도 2는 10mg/kg의 옥트레오티드(1% 약물 충전)를 포함한 1ml/kg의 데포 제형 전구체(PC/GDO/EtOH(36/54/10))의 피하 투약 후, 흰쥐(n=3)에서의 시간에 대한 혈장 옥트레오티드를 나타낸다.

[0207] 혈장 옥트레오티드 농도는 빠르게 최대치에 도달하며, 그 후 몇일 안에 플라토 레벨에 도달하기 위하여 혈장 레벨은 느리게 감소한다. "버스트"(처음 24시간에 걸친 초기 방출)는 10% 미만이다. 데이터는 평균과 표준 편차(means±standard deviation)로서 나타내었다.

[0208] 실시예 5 : 흰쥐에서 데포 제형의 분해

[0209] 다양한 양(1, 2, 6ml/kg)의 데포 전구체(36%wt PC, 54%wt GDO 및 10%wt EtOH)를 흰쥐에 주사하고, 데포의 크기를 14일만에 걸쳐 슬라이드 캘리퍼(slide-calliper)를 사용하여 두개의 수직 방향으로 측정하였다. 데포의 크기는 피부의 두께에 대하여 보정된 사이즈로서 추측하였다. 기준 크기를 주사 후 3일 이내에 측정하고, 그 후 제형과 피하 조직을 안정화시켰다. 데포의 평균 지름은 14일에 걸쳐 약 20%로 감소하였으며, 이후에 상당량의 제형은 여전히 흰쥐의 피하에 존재하였다(하기의 표를 참고).

[0210] 데포 모노리스의 평균 지름

1일 투약량(ml/kg)	3일째 평균 지름(mm)	14일째 평균 지름(mm)
1(n=3)	15.8	12.5
2(n=3)	18.5	15.3
6(n=3)	23.3	19.3

[0212] 실시예 6 : 공용매의 첨가에 의한 PC/GDO 혼합물에서의 점도에 대한 추가예

[0213] 하기의 표에 나타난 비율로 실시예 1 및 실시예 2의 방법에 따라 PC/GDO 및 공용매의 혼합물을 제조하였다. 샘플들을 몇일간 평형화시키고, 점도 측정을 25℃에서 피지카 UDS 200 유량계를 사용하여 수행하였다.

샘플	PC/GDO (wt/wt)	EtOH/ wt%	글리세롤/ wt%	H <sub>2</sub> O/ wt%	점도/ mPas
1	50/50	3	-	-	1900
2	50/50	5	-	-	780
3	50/50	7	-	-	430
4	50/50	8	-	-	300
5	50/50	10	-	-	210
6	50/50	15	-	-	100
7	45/55	3	-	-	1350
8	45/55	5	-	-	540
9	45/55	7	-	-	320
10	45/55	8	-	-	250
11	45/55	10	-	-	150
12	45/55	15	-	-	85
13	40/60	3	-	-	740
14	40/60	5	-	-	400
15	40/60	7	-	-	240
16	40/60	8	-	-	200
17	40/60	10	-	-	130
18	40/60	15	-	-	57
19	40/60	-	10	-	8*10 <sup>6</sup>
20	40/60	-	-	3	2.5*10 <sup>8</sup>
21	40/60	-	-	5	4*10 <sup>7</sup>



[0215] 이 실시예는 주사가 가능한 제형을 얻기 위한 비율을 낮춘 점도를 가지는 공용매에의 필요성을 추가로 나타낸다. 글리세롤(샘플 19) 또는 물(샘플 20 및 21)을 포함하는 혼합물은 EtOH를 포함하는 샘플과 같은 용매 농도로 주사하기에는 너무 점도가 높다(샘플 13, 14 및 17에 비하여).

[0216] 실시예 7 : 옥트레오티드 제형 조성물

[0217] 제형을 하기의 비율(중량%)로 GDO(몇가지 순도 레벨 중 하나) 또는 토크페롤, PC, 에탄올 및 선택적으로 디올레오일 PG의 혼합물과 펩티드 활성 옥트레오티드를 혼합하여 실시예 1과 같이 제조하였다.

[0218]

제형	OCT	EtOH	PC	GDO1	GDO2	GDO3	TP	DOPG
E	2	10	35.2	-	-	52.8	-	-
F	2	10	35.2	52.8	-	-	-	-
G	2	10	35.2	-	52.8	-	-	-
H	2	10	26.4	-	-	-	61.6	-
I	1	10	35.6	53.4	-	-	-	-
J	2	5	37.2	-	-	55.8	-	-
K	3	5	36.8	-	-	55.2	-	-
L	6	5	35.6	-	-	53.5	-	-
M	3	5	35.8	-	-	55.2	-	1
N	3	5	33.8	-	-	55.2	-	3
O	3	5	30.8	-	-	55.2	-	6
P	3	5	46	-	-	46	-	-
Q	3	10	43.5	-	-	43.5	-	-
R	6	10	42	-	-	42	-	-
S	3	7	45	-	-	45	-	-
T	6	7	43.5	-	-	43.5	-	-

[0219] 여기에서, OCT는 옥트레오티드 아세테이트, EtOH는 에탄올, PC는 LIPOID S100 콩 포스파티딜콜린, GDO는 글리세롤 디올레이트, TP는  $\alpha$ -토크페롤, DOPG는 디올레오일 포스파티딜글리세롤이다.

[0220]

제형	OCT	EtOH	PC	GDO3
U	3.5	5	45.75	45.75
V	4.68	5	45.16	45.16
X	5	5	45	45
Y	5.84	5	44.58	44.58

[0221] 여기에서, OCT는 옥트레오티드 아세테이트, EtOH는 에탄올, PC는 LIPOID S100 콩 포스파티딜콜린, GDO는 글리세롤 디올레이트이다.

[0222]

제형	OCT	EtOH	PC	GDO3
Z	3.5	5	45.75	45.75
AA	4.68	5	45.16	45.16
BB	5	5	45	45
CC	5.84	5	44.58	44.58

[0223] 여기에서, OCT는 옥트레오티드 아세테이트, EtOH는 에탄올, PC는 LIPOID E80 달걀 포스파티딜콜린, GDO는 글리세롤 디올레이트이다.

[0224]

	모노글리세라이드	디글리세라이드	트리글리세라이드
GDO1	10.9%	87.5%	1.4%
GDO2	4.2%	92.1%	3.5%
GDO3	0.5%	95.3%	4.0%

[0225] 30mg/kg의 옥트레오티드에 반응하는 체중 1kg 당 1ml의 제형 레벨로 제형 P(상기 제형을 참조)를 흰쥐에 피하

주사로 투여하였다.

- [0226] 어떠한 버스트 파일을 시험하기 위하여 투여 후 옥트레오티드의 혈장 레벨을 5일간 관찰하였다. 가장 높은 혈장 농도는 처음 5일에 대한 3배나 더 큰 평균 혈장 농도보다 더 작다는 것을 관찰하였다.
- [0227] 연구에 대한 결과를 도 3에 나타내었다.
- [0228] 실시예 8 : 개에서의 옥트레오티드 데포에 대한 6주간의 연구
- [0229] 이 연구의 목적은 옥트레오티드의 기초 약물동력학적 데이터를 평가하기 위한 것이다. 3마리의 수컷 및 3마리의 암컷 비글 강아지(대략 5개월)로 연구를 수행하였다. 옥트레오티드를 포함하는 제형(0.5mL의 투약량, mL 당 30mg의 옥트레오티드)을 강아지 목의 피하에 투약하였다.
- [0230] 42일 동안 분석을 위하여 양 경정맥(bijugular trunk)으로부터 혈액을 수집하고(총 20개의 샘플), EDTA로 안정화시켰다. 연구중에 옥트레오티드의 분해를 방지하기 위하여 아프로티닌(500 KIE/mL 혈액)을 샘플에 첨가하였다.
- [0231] 옥트레오티드(OCT)의 혈장 레벨 및 인슐린 유사 성장 인자 1(IGF-1)을 효소 결합 면역 흡착 검정법을 사용하여 각각의 시점에서 측정하고, 그 결과를 도 4 및 5에 나타내었다. 6주 전체에 걸친 실험에 대한 잠재적 치료 투약량을 나타내는 옥트레오티드 레벨이 연구의 종료일인 42일을 넘어서도 1ng/mL의 레벨 이상으로 남아있음을 관찰하였다. 1일째에 혈장 IGF-1 농도는 현저하게 감소하였고, 연구 전체 기간동안 감소된 채로 남아있었다.
- [0232] 따라서, 도 4는 비글 강아지에서의 15mg(대략 1.7mg/kg)의 옥트레오티드(3%의 약물 충전)를 포함하는 0.5mL의 P 데포 제형 전구체(PC/GDO/EtOH(47.5/47.5/5))의 피하 투약 후 시간에 대한 혈장 옥트레오티드를 나타낸다. 혈장 옥트레오티드 농도는 빠르게 최대치에 도달하였으며, 그 후 몇일 안에 플라토 레벨에 도달하기 위하여 혈장 레벨은 천천히 감소하였다. "버스트"(처음 24시간에 걸친 초기 방출)는 10% 미만이며, 플라토는 24시간 내에 도달하였다. 데이터를 평균과 표준 편차로서 나타내었다.
- [0233] 도 5는 비글 강아지(3마리의 수컷 + 3마리의 암컷)에서 15mg(대략 1.7mg/kg)의 옥트레오티드(3%의 약물 충전)를 포함하는 0.5mL의 P 데포 제형 전구체(PC/GDO/EtOH(47.5/47.5/5))의 피하 투약 후 시간에 대한 기준선의 %로서 혈장 IGF-1 농도를 나타낸다. IGF-1은 5일 안에 최저치에 도달하고, 그 후 이 호르몬의 합성/방출을 지속적으로 저하시키는 옥트레오티드를 나타내는 실험기간의 잔여물에 대하여 기초값 이하로 잔존하였다. 데이터를 평균과 표준 편차로 나타내었다.
- [0234] PLGA 제형과는 달리 주사 중에 지연기는 관찰되지 않았으며, 옥트레오티드 & IGF-1 레벨상의 효과가 관찰되었다. 초기 방출은 10% 미만이었으며, 옥트레오티드의 플라토 혈장 레벨은 24시간 이내에 도달하였다.
- [0235] 실시예 9 : "버스트" 프로파일의 변화
- [0236] 실시예 7에서 생성된 조성물 Q, S 및 P를 사용하여 세개의 그밖의 다른 데포 전구체의 초기 방출 프로파일을 시험하였다. 각각의 제형을 실시예 4에 기재한 프로토콜에 의하여 흰쥐 모델에 주사하였다. 상기 실험을 28일간 수행하였다.
- [0237] 세가지 제형으로부터의 방출은 처음 5일째에 현저하게 변하였으며, 이를 도 6에 나타내었다. 따라서, 이 도면은 흰쥐에서 30mg/kg의 옥트레오티드(3%의 약물 충전)를 포함한 1mL/kg의 P(PC/GDO/EtOH(47.5/47.5/5)), Q(PC/GDO/EtOH(45/45/10)) 및 S(PC/GDO/EtOH(46.5/46.5/7)) 제형 전구체를 각각 피하 투약한 후 시간에 대한 혈장 옥트레오티드를 나타낸다. 모든 그룹에서 N=6이다.
- [0238] 조성물, 특히 EtOH(성분 c)는 옥트레오티드의 초기 방출 프로파일을 조정하기 위하여 사용될 수 있다는 것을 발견하였다. P 제형(5% EtOH)에 대하여, 초기 방출은 10% 미만이며 플라토는 12시간 이내에 도달하였다. Q 및 S에 대하여, 초기 방출은 10% 초과이며, 플라토는 48시간 이후까지도 도달하지 못했다. 도면에서의 데이터는 평균과 표준 편차로 나타내었다.
- [0239] 상기 세가지 조성물은 연구의 5일 내지 종료일에 본질적으로 동일한 방출 프로파일을 나타내었다.
- [0240] 실시예 10 : 주사량의 변화
- [0241] 혈장 농도에 대한 1일 투약량의 관계를 연구하기 위하여 실시예 7에서 생성된 조성물 P를 세가지 투여량으로 투여하였다. 흰쥐 모델에서 투여를 위한 프로토콜은 실시예 4에서와 같고, 그 결과를 도 7에 나타내었다.
- [0242] 따라서, 도 7은 흰쥐에서 9, 30 및 90mg/kg의 옥트레오티드(3%의 약물 충전)를 포함한 0.3, 1 및 3mL/kg의 P

제형 전구체(PC/GDO/EtOH(47.5/47.5/5))를 각각 피하 투약한 후의 시간에 대한 혈장 옥트레오티드를 나타낸다. 모든 그룹에서 N=8이다.

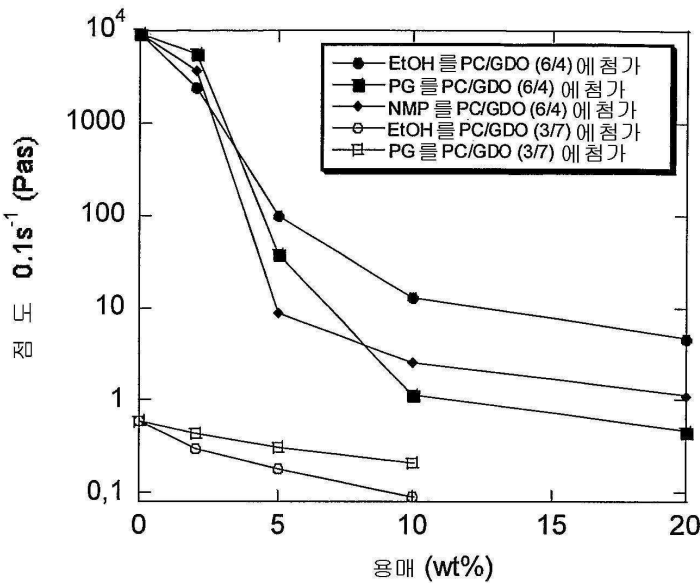
- [0243] 초기 방출은 10% 미만이며, 플라토는 모든 투약량에 대하여 48시간 안에 도달하였다. 투약량(1일 투약량)과 혈장 옥트레오티드 농도(및 시간 곡선 위의 혈장 농도 아래 영역)간에 관찰된 비율은 예상치 못한 것이었다. 도면에서의 데이터는 평균과 표준편차로 나타내었다.

### 도면의 간단한 설명

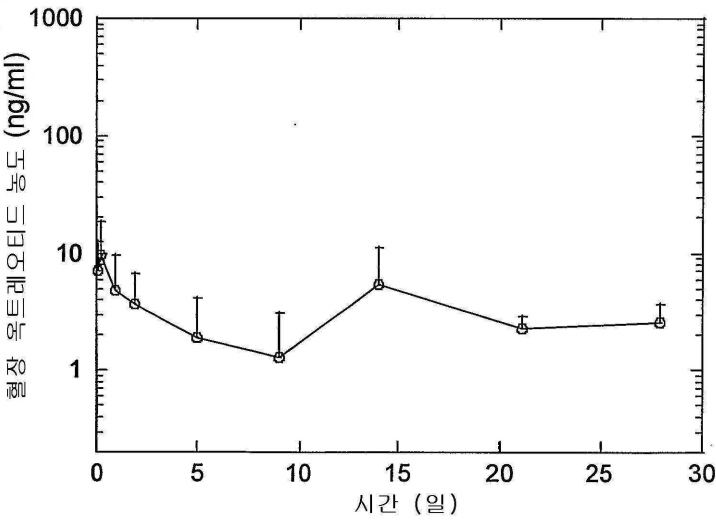
- [0179] 도 1은용매의 첨가에 대한 데포 전구체의 점도 감소 즉, N-메틸 피롤리디논(NMP) 및 EtOH의 첨가에 의한 초기 제형의 비선형 감소를 나타낸 것이다. PC/GDO(6/4)는 역상 육방정  $H_{II}$  상에 대한 전구체이며, PC/GDO(3/7)은 역상 입방  $I_2$  상에 대한 전구체이다.
- [0180] 도 2는 0.5%의 약물 충전에 상응하는 5mg OCT/g 제형을 함유하는 PC/GDO/EtOH(36/54/10 중량%)를 포함하는 데포 제형(1ml/kg 제형 J(1wt% OCT))의 피하 주사에 따라 28일 이후 흰쥐(n=3)에서의 옥트레오티드(OCT)의 혈장 농도를 나타낸다.
- [0181] 도 3은 3%의 약물 충전에 상응하는 30mg OCT/g 제형을 함유하는 PC/GDO/EtOH(47.5/47.5/5.0 중량%)를 포함하는 데포 제형(1ml/kg 제형 P(3wt% OCT))의 피하 주사에 따라 5일 이후 흰쥐(n=6)에서의 옥트레오티드(OCT)의 혈장 농도를 나타낸다.
- [0182] 도 4는 비글(beagle dogs)(n=6)에서 15mg(약 1.7mg/kg) 옥트레오티드(3% 약물 충전)를 포함한 0.5ml의 P 데포 제형 전구체(PC/GDO/EtOH (47.5/47.5/5))의 피하 투약 후 1시간 내지 42일의 사이에 초과된 혈장 옥트레오티드를 나타낸다.
- [0183] 도 5는 비글(n=6)에서 15mg(약 1.7mg) 옥트레오티드(3% 약물 충전)를 포함한 0.5ml의 P 데포 제형의 피하 투약 후 1시간 내지 42일 사이에 초과된 기준의 %로서 혈장 IGF-1 농도를 나타낸다.
- [0184] 도 6은 흰쥐에서 30mg/kg의 옥트레오티드를 포함한 1mg/kg의 P, Q 및 S의 피하 투약 후 5일 이후의 초과된 혈장 옥트레오티드를 나타낸다. 모든 제형은 3wt%의 OCT를 포함한다.
- [0185] 도 7은 흰쥐에서 9, 30 및 90mg/kg의 옥트레오티드를 포함한 0.3, 1 및 3ml/kg의 서로 다른 투약량으로 주어진 제형 P(3wt% OCT)의 피하 투약 후, 28일 이후의 혈장 옥트레오티드 농도를 나타낸 것이다. 모든 치료에서 N=6이다.
- [0186] 도 8은 강아지에서(n=6) 0.5mg 제형 P(3wt% OCT)의 피하 및 근육 내 투약 후, 6일 이후의 혈장 옥트레오티드 농도를 나타낸 것이다.

도면

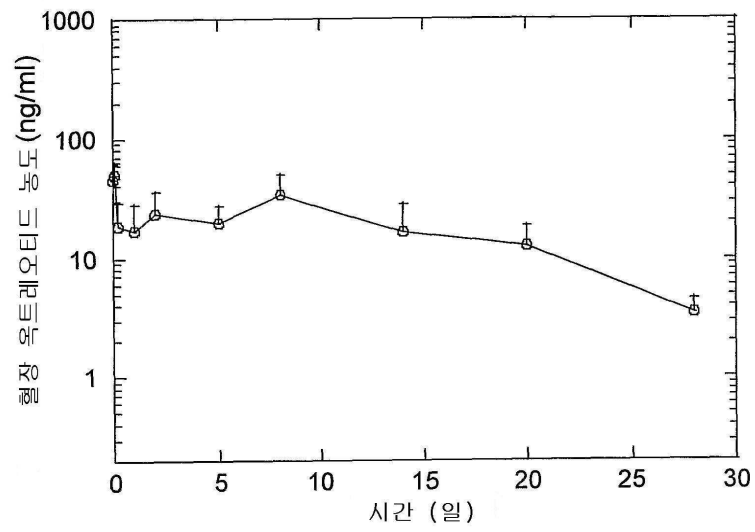
도면1



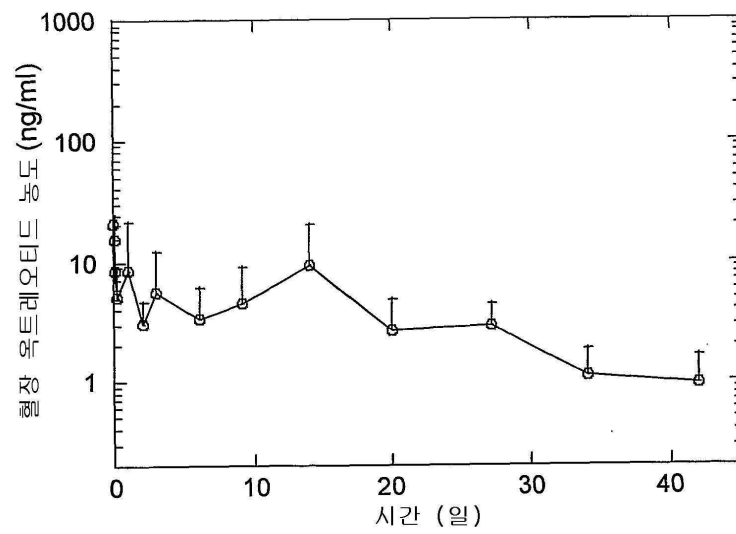
도면2



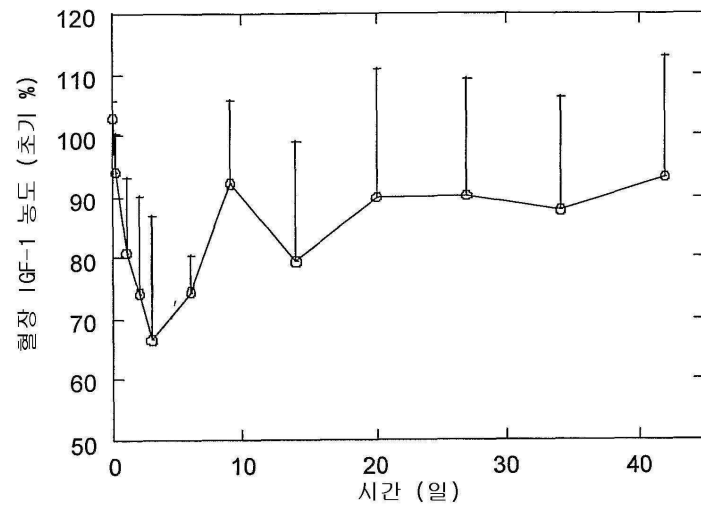
도면3



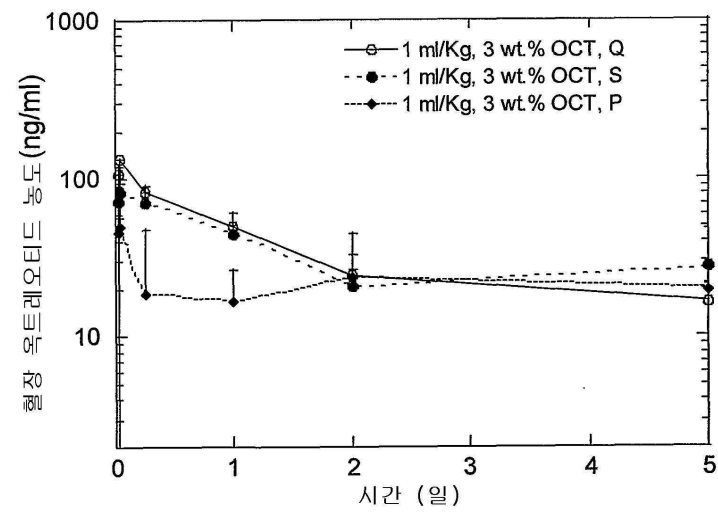
도면4



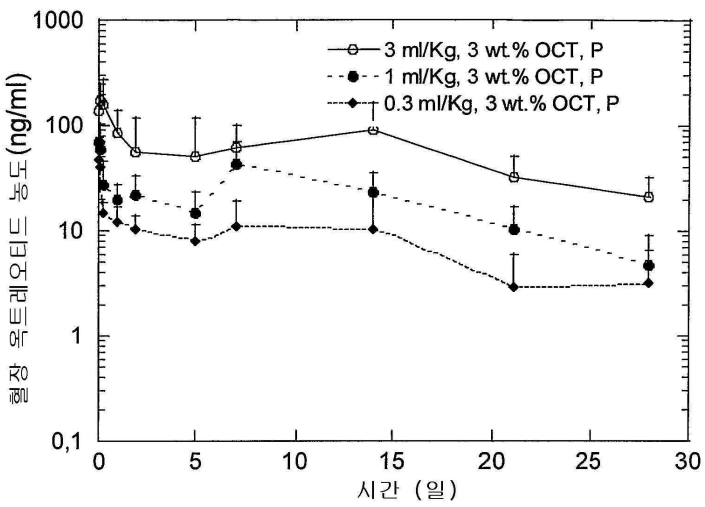
도면5



도면6



도면7



도면8

