



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0005496
(43) 공개일자 2008년01월14일

(51) Int. Cl.

A61K 9/50 (2006.01) A61K 9/22 (2006.01)
A61K 38/08 (2006.01) A61F 2/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7023359

(22) 출원일자 2007년10월11일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년10월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/008891

국제출원일자 2006년03월10일

(87) 국제공개번호 WO 2006/099288

국제공개일자 2006년09월21일

(30) 우선권주장

60/660,930 2005년03월11일 미국(US)

(71) 출원인

인테뷰스 파마슈티칼스, 인코포레이티드

미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 하이덴 애브뉴 33

(72) 발명자

쿠즈마 페트르

미국 뉴 저지주 08540 프린스턴 브룩 드라이브 이스트 4

데커 스테파니

미국 뉴 저지주 08540 프린스턴 앤도버 서클 2오디

(74) 대리인

장훈

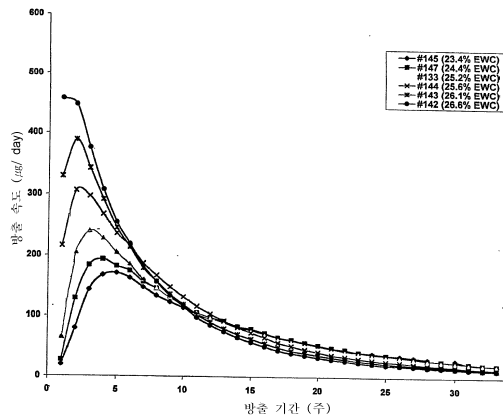
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 옥트레오타이드의 방출 조절형 제형

(57) 요약

본 발명은 옥트레오타이드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제형에 관한 것으로, 당해 제형은 적어도 약 2개월 이상에 걸쳐 치료학적 유효량의 옥트레오타이드의 조절된 방출을 제공한다. 옥트레오타이드의 방출 조절형 제형의 투여를 통한 말단비대증의 치료방법, 성장 호르몬의 감소방법, IGF-1의 감소방법 및 카르시노이드 종양 및 VIP-분비 종양과 관련된 상태의 치료방법이 제공된다.

대표도 - 도4



특허청구의 범위

청구항 1

생체내 평균 C_{ss} (정상 상태에서의 플라즈마 농도)(plasma concentration at steady state)가 옥트레오타이드 약 0.1 내지 약 9ng/ml를 환자에게 제공하며, 옥트레오타이드를 포함하는 방출 조절형 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 옥트레오타이드를 약 20 내지 약 150mg 함유하는 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 옥트레오타이드를 약 40 내지 약 90mg 함유하는 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 옥트레오타이드가 옥트레오타이드 아세테이트인 제형.

청구항 5

제4항에 있어서, 옥트레오타이드 아세테이트를 약 50mg 함유하는 제형.

청구항 6

제4항에 있어서, 옥트레오타이드 아세테이트를 약 80mg 함유하는 제형.

청구항 7

제1항에 있어서, 이식물인 제형.

청구항 8

제1항에 있어서, 환자의 생체내 평균 C_s 가 옥트레오타이드 약 1 내지 약 2ng/ml인 제형.

청구항 9

제1항에 있어서, 치료학적 유효량의 옥트레오타이드를 약 2개월 내지 약 2년에 걸쳐 방출하는 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, 치료학적 유효량의 옥트레오타이드를 약 6개월에 걸쳐 방출하는 제형.

청구항 11

제1항에 있어서, 친수성 공중합체를 추가로 포함하는 제형.

청구항 12

제11항에 있어서, 친수성 공중합체가 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트 및 하이드록시프로필 메타크릴레이트의 혼합물을 포함하는 제형.

청구항 13

제12항에 있어서, 친수성 공중합체가 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트 약 20% 및 하이드록시프로필메타크릴레이트 약 80%를 포함하는 제형.

청구항 14

제13항에 있어서, 스테아르산 마그네슘을 추가로 포함하는 제형.

청구항 15

제13항에 있어서, 하이드록시프로필셀룰로오스를 추가로 포함하는 제형.

청구항 16

제1항에 있어서, 폴리우레탄계 중합체를 추가로 포함하는 제형.

청구항 17

옥트레오타이드를 약 40 내지 약 90mg 포함하는 하나 이상의 하이드로겔 이식물을 투여하는 단계를 포함하는, 말단비대증 또는 말단비대증과 관련된 증상의 치료방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 하나 이상의 하이드로겔 이식물이 옥트레오타이드를 약 50mg 포함하는 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 하나 이상의 하이드로겔 이식물이 옥트레오타이드를 약 80mg 포함하는 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, 2개 이상의 하이드로겔 이식물이 투여되는 방법.

청구항 21

제17항에 있어서, 하이드로겔 이식물이 약 6개월에 한번씩 투여되는 방법.

청구항 22

옥트레오타이드가 약 30 내지 약 250 μ g/day의 속도로 약 6개월에 걸쳐 시험관내 방출되는 데 효과적인 친수성 중합체 중에 옥트레오타이드를 포함하는, 옥트레오타이드를 포함하는 이식용 방출 조절형 제형.

청구항 23

제22항에 있어서, 옥트레오타이드가 평균 약 100 μ g/day의 속도로 시험관내 방출되는 제형.

명세서

<1> [관련 특허들에 대한 상호참조]

<2> 본 출원은 2005년 3월 11일자로 출원되고 발명의 명칭이 "옥트레오타이드의 방출 조절형 제형"인 미국 가특허원 제60/660,930호에 대한 우선권을 주장하며, 당해 문헌의 전체 내용은 본원에 참조 문헌으로서 인용된다.

기술분야

<3> 일반적으로 본 발명은 호르몬 질환을 앓는 개체의 치료에 사용할 수 있는 옥트레오타이드 약제학적 조성물에 관한 것이다. 바람직하게는 본 발명은 방출 조절형 제형으로서 계획된다.

<4> 말단비대증(acromegaly)은 뇌하수체가 과량의 성장 호르몬(GH)을 생성시키는 경우에 발생하는 호르몬 질환이다. 이는 가장 일반적으로는 중년의 성인에게 영향을 끼치며, 심각한 병 및 조기 사망으로 귀결될 수 있다. 인지되기만 하면, 말단비대증은 대부분의 환자가 치료될 수 있지만, 발병이 느리고 종종 잠행성이기 때문에, 종종 정확하게 진단되지 않는다.

<5> 본 발명은 말단비대증 및 거인증을 포함하는 각종 호르몬 질환의 치료에 사용될 수 있다. 당해 질환의 가장 일반적인 증상 중의 하나는 손과 발의 비정상적인 성장이다. 점차로, 뼈가 변화되어 환자의 안면 특성이 변하는데, 눈썹과 아래턱이 튀어나오고 코뼈가 확장되고 치아의 간격이 커진다. 뼈와 연골조직의 과대성장은 종종 관절염을 유발시킨다. 조직이 두꺼워지면, 조직은 신경을 가둘 수 있어(trap), 손이 저리고 쇠약해지는 것이 특징인 수근관 증후군을 일으킨다. 말단비대증의 다른 증상으로는 두껍고 거칠고 유분이 있는 피부; 피부 꼬리(skin tag); 확장된 입술, 코 및 혀; 공동과 성대의 확장으로 인하여 낮아진 목소리; 상층 기도 폐색으로 인한 코골이; 과도한 발한 및 피부 냄새; 피로 및 쇠약; 두통; 시력 손상; 월경 주기의 이상 및 가끔 분비되는 여성의 유방 분비물; 및 남성의 발기 부전이 포함된다. 간, 비장, 신장 및 심장을 포함하는 신체 조직의 확장이 존

제할 수 있다.

- <6> 말단비대증의 가장 심각한 건강상의 결과로는 당뇨병, 고혈압, 및 심혈관 질환 위험성의 증가가 있다. 또한, 말단비대증을 앓는 환자는 암으로 발전할 수 있는 결장의 폴립(polyp)의 위험성이 증가한다.
- <7> GH-제조 종양이 아동기때 발병하는 경우, 그 결과 발생하는 질환은 말단비대증이라기보단 거인증이라고 불리운다. 장골(long bone)의 성장판의 융합(fusion)은 사춘기 이후에 발생하여, 성인의 과도한 GH 제조의 발달은 키의 증가로 귀결되지 않는다. 성장판의 융합 이전의 과도한 GH에 대한 장기간 노출 결과, 장골의 성장이 증가하고 키가 커진다.
- <8> 말단비대증은 뇌하수체에 의한 GH의 장기간 과잉생산에 의한 것이다. 뇌하수체는 뇌의 기저부에 위치하는 작은 분비기관으로, 성장 및 발달, 생식 및 대사와 같은 신체 작용을 조절하기 위한 여러 중요한 호르몬을 생성시킨다. GH는, 이름이 포함하고 있는 바와 같이, 신체의 물리적 성장을 통제하는 호르몬의 연쇄반응(cascade)의 일부이다. 당해 연쇄반응은 뇌하수체를 통제하는 호르몬을 생성시키는, 시상하부라고 불리는 뇌의 일부에서 시작한다. 이들 중에서, 성장 호르몬 방출 호르몬(GHRH)은 뇌하수체를 자극하여 GH를 제조한다. 또 다른 시상하부 호르몬인 소마토스타틴은 GH 제조 및 방출을 억제한다. 뇌하수체로 인한 GH의 혈류로의 분비에 의해, 인슐린형 성장 인자 1(IGF-1)으로 불리는 또 다른 호르몬이 간에서 제조된다. IGF-1은 골 및 신체의 다른 조직을 실질적으로 성장시키는 인자이다. 이어서, IGF-1은 뇌하수체에 GH 제조를 감소시키도록 신호를 보낸다. GHRH, 소마토스타틴, GH 및 IGF-1의 체내 수치는 서로에 의해, 및 수면, 운동, 스트레스, 음식물 섭취 및 혈당 수치에 의해 엄격하게 통제된다. 뇌하수체가, 정상적인 통제 메커니즘과는 독립적으로, GH를 계속 생성시키는 경우, IGF-1의 수치는 계속 상승하여, 골 성장 및 기관 확장을 유발시킨다. 또한, 과량의 GH는 당 및 지질 대사의 변화를 일으키며, 당뇨병을 일으킬 수 있다.
- <9> 말단비대증 환자의 90% 이상에서, GH의 과잉생산은 선종(adenoma)이라고 불리는, 뇌하수체의 양성 종양에 의해 유발된다. 당해 종양은 과량의 GH를 제조하며, 확장됨에 따라, 시신경과 같은 주위 뇌 조직을 압박한다. 이와 같은 확장은 두통 및 시각 장애를 유발시키며, 이들은 말단비대증에서 종종 나타나는 증상이다. 또한, 주위의 정상적인 뇌하수체 조직의 압박은 다른 호르몬의 제조를 변화시킬 수 있으며, 여성의 월경 및 유방 분비물의 변화 및 남성의 발기 부전을 일으킨다.
- <10> 몇몇 환자에게 있어서, 말단비대증은 뇌하수체 종양에 의해서가 아니라 췌장, 폐 및 부신의 종양에 의해 유발된다. 이들 종양은 과량의 GH를 생성시키기도 하는데, 그 이유는, GH를 스스로 제조하기 때문이거나, 더욱 빈번하게는, 뇌하수체가 GH를 생성시키도록 자극하는 호르몬인 GHRH를 제조하기 때문이다. 이들 환자에서, 과량의 GHRH는 혈액 중에서 측정할 수 있으며, 말단비대증의 유발은 뇌하수체 결함때문이 아님을 성립시킨다. 이들 비(non)-뇌하수체 종양이 수술에 의해 제거되는 경우, GH 수치가 떨어지며 말단비대증의 증상이 개선된다.
- <11> 치료 요법은, 뇌하수체 종양의 성장이 주위 뇌 부위에 영향을 끼치는 압력을 경감시키기 위해, 정상적인 뇌하수체 기능을 보전하기 위해, 및 말단비대증의 증상을 역전시키거나 개선시키기 위해 GH 제조의 정상 수치로의 감소를 포함한다. 현재, 선택할 수 있는 치료 방법으로는 수술에 의한 종양 제거, 약물 치료, 및 뇌하수체의 방사선 치료가 포함된다.
- <12> [발명의 요약]
- <13> 옥트레오타이드는 말단비대증의 치료에 사용되는 약물이다. 옥트레오타이드는, 천연 호르몬 소마토스타틴의 약물학적 작용과 유사한 약물학적 작용을 일으킨다. 옥트레오타이드는 GH 및 IGF-1 수치를 감소시키고, 글루카곤 및 인슐린을 감소시킨다. 또한, 옥트레오타이드는 성선자극호르몬 분비 호르몬(GnRH)에 대한 황체 형성 호르몬(LH) 반응을 억제시키고, 내장의 혈액 유동을 감소시키고, 세로토닌, 가스트린, 혈관에 작용하는 장 펩티드, 세크레틴, 모틸린 및 췌장 폴리펩티드의 방출을 억제한다. 다수의 환자에 있어서, 옥트레오타이드를 주사한 후에 GH 수치가 1시간 이내에 떨어지고 두통이 수 분 이내에 개선된다. 여러 연구 결과, 옥트레오타이드가 장기간 치료에 효과적인 것으로 알려져 있다. 또한, 옥트레오타이드는 비(non)-뇌하수체 종양에 의한 말단비대증을 앓고 있는 환자의 치료에 성공적으로 사용되고 있다. 이미 당뇨병을 앓고 있는 몇몇 말단비대증 환자에게 있어서, 옥트레오타이드는 인슐린에 대한 필요성을 감소시킬 수 있으며 혈당 수치를 개선시킬 수 있다.
- <14> 옥트레오타이드는 현재 Sandostat in LAR®Depot으로 구입할 수 있으며, 이는, 재구성하에, 옥트레오타이드 아세테이트를 함유하는 미소구체(microsphere)의 현탁액이다. Sandostat in LAR®Depot은 말단비대증 환자의 장기간 유지 치료를 위한 유일한 약물이다. 또한, 심한 설사, 및 전이성 카르시노이드 종양과 관련된 홍조 반응(flushing episode), 및 VIP-분비 종양과 연관된 다량의 물설사의 장기간 치료를 위한 것이기도 하다.

Sandostat in LAR®Depot은 근육내 주사를 통해 4주마다 투여되고, 이어서 적정(titration) 기간 동안 투여된다. 또한, 옥트레오타이드 아세테이트는 속방형 제형인 Sandostat in®주사 용액에서 사용되어 왔으며, 1일 3회 주사하여 투여하도록 요구되었다.

- <15> 본 발명은 치료학적 유효량의 옥트레오타이드를 장기간에 걸쳐, 바람직하게는 약 2개월 이상, 더욱 바람직하게는 약 6개월 이상 및 약 2년 이하에 걸쳐 제공한다. 또한, 본 발명은 약 2개월 이상, 바람직하게는 약 6개월 이상 및 약 2년 이하에 걸쳐 옥트레오타이드의 방출을 조절하는 조성물을 제공한다.
- <16> 본 발명의 양태는 옥트레오타이드 또는 이의 염, 이의 전구약물 또는 이의 유도체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 말단비대증, 당뇨병, 심한 설사, 및 카르시노이드 종양과 관련된 홍조 반응, 및 VIP-분비 종양과 관련된 물설사를 비제한적으로 포함하는 각종 질병 및 상태를 효과적으로 치료하는 데 사용할 수 있다.
- <17> 본 발명의 하나의 양태에서, 하이드로겔과 옥트레오타이드를 포함하는 조성물이 제공된다. 옥트레오타이드는 유리 염기, 염 또는 착물 형태로 존재할 수 있다. 당해 조성물을 환자에게 투여하여, 치료 대상 상태를 위한, 옥트레오타이드의 목적하는 약물동력학적 프로파일을 제공할 수 있다.
- <18> 본 발명의 또 다른 양태는, 환자에게 이식하기 위한, 옥트레오타이드를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 하나의 양태에서, 이식형(이식 가능한) 조성물은 하이드로겔을 추가로 포함할 수 있으며, 이는 환자에게 피하 이식하면, 옥트레오타이드의 일관되고 예정되며 조절된 방출을 제공한다. 바람직하게는 하이드로겔은 메타크릴레이트계 중합체 및 폴리우레탄계 중합체를 포함한다.
- <19> 본 발명의 또 다른 양태는, 치료학적 유효량의 옥트레오타이드를 이식물(implant)에 포함하는 안정한 약제학적 조성물에 관한 것으로, 당해 이식물은 장기간에 걸쳐 목적하는 C_{ss} (정상 상태에서의 플라즈마 농도)(plasma concentration at steady state)를 갖는 환자에게 옥트레오타이드의 약물동력학적 프로파일을 제공한다. 당해 조성물은 치료학적 유효량의 옥트레오타이드를 환자에게 성립시키고/시키거나 유지하는 데 사용할 수 있다. 바람직하게는 옥트레오타이드는 시간이 지남에 따라 방출되어, 치료학적 유효량의 옥트레오타이드는 적어도 약 2개월, 더욱 바람직하게는 약 6개월 이상에 걸쳐 환자에게 수득될 수 있다. 더욱 바람직한 양태에서, 옥트레오타이드의 방출 과정에서 목적하지 않는 스파이크(spike) 또는 피크(peak)는 제외된다. 바람직한 양태에서, 당해 약제학적 조성물은 옥트레오타이드, 더욱 바람직하게는 하이드로겔 중에 함유된 옥트레오타이드 아세테이트를 포함한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 당해 약제학적 조성물은 옥트레오타이드, 더욱 바람직하게는 폴리우레탄계 중합체 및 메타크릴레이트계 중합체 중에 함유된 옥트레오타이드 아세테이트를 포함한다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 하나 이상 포함할 수 있다.
- <20> 본 발명의 또 다른 양태는, 옥트레오타이드의 약물동력학적 프로파일을 환자의 혈류에 약 2개월 이상, 더욱 바람직하게는 약 6개월 이상 제공하는 중합체 저장소에 함유된 옥트레오타이드를 치료학적 유효량으로 함유하는 조성물로 이루어진, 안정한 방출 조절형 이식용 제형에 관한 것이다.
- <21> 바람직하게는, 조성물의 이식용 제형은 본 발명의 친수성 단량체를 중합시켜 제조한 이식물이다. 바람직한 양태에서, 이식용 제형으로는 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트(HEMA) 및 하이드록시프로필 메타크릴레이트(HPM A)와 같은 친수성 공중합체 중에 함유된 치료학적 유효량의 옥트레오타이드, 예를 들면, 옥트레오타이드 아세테이트로 이루어진 친수성 이식물이 포함된다. 또한, 본 발명의 이식물 형태는 약제학적으로 허용되는 부형제를 하나 이상 포함할 수 있다. 추가의 양태에서, 당해 조성물의 이식용 제형은 폴리우레탄계 중합체로부터 제조된 이식물이다.
- <22> 본 발명의 옥트레오타이드 제형은, 조절된 방출 프로파일을 제공하면서, 조성물에 화학적 물리적 안정성을 부여한다. 이와 같은 향상된 안정성은 본 발명의 조성물 및 투여 형태에서 가장 뚜렷하게 관찰되며, 이 경우, 목적하는 방출 조절 프로파일을 유지하면서, 옥트레오타이드의 안정성이 달성된다. 특히, 본 발명의 이식용 제형은 옥트레오타이드의 방출 프로파일을 제공하면서 수분 흡수에 대한 우수한 내성을 나타내며, 장기간에 걸쳐, 바람직하게는 2개월 이상, 더욱 바람직하게는 약 6개월 이상 내지 약 2년 이하에 걸쳐 옥트레오타이드를 치료학적으로 유효한 농도로 제공한다.
- <23> 본 발명의 하나의 양태에서, 환자에게 생체내 평균 C_{ss} 를 옥트레오타이드 약 0.1 내지 약 9ng/ml, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 2ng/ml 제공하는, 옥트레오타이드를 포함하는 방출 조절형 제형이 제공한다. 하나의 양태에서, 당해 제형은 옥트레오타이드를 약 20 내지 약 150mg, 더욱 바람직하게는, 약 40 내지 약 90mg 함유한다. 당해 제형은 이식물, 펌프, 또는 다른 유사한 방출 조절형 장치(device)로부터 선택될 수 있다. 바람직한 양태

에서, 당해 제형은 치료학적 유효량의 옥트레오타이드를 약 2개월 내지 약 2년, 더욱 바람직하게는 약 6개월 내지 약 1년, 더욱 바람직하게는 약 6개월의 기간에 걸쳐 방출한다.

- <24> 추가의 양태에서, 옥트레오타이드의 방출 조절형 제형은 친수성 공중합체를 포함할 수 있다. 바람직한 친수성 공중합체로는 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트 및 하이드록시프로필 메타크릴레이트가 포함된다. 하나의 양태에서, 당해 공중합체는 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트 약 20% 및 하이드록시프로필메타크릴레이트 약 80%를 포함한다. 당해 제형은 스테아르산 마그네슘을 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 당해 제형은 하이드록시프로필셀룰로오스를 추가로 포함할 수 있다.
- <25> 또 다른 양태에서, 옥트레오타이드의 방출 조절형 제형은 폴리우레탄계 중합체를 포함할 수 있다.
- <26> 또 다른 양태에서, 옥트레오타이드의 방출 조절형 제형을 투여함을 포함하는 환자의 치료방법이 제공된다. 한 가지 바람직한 양태에서, 방출 조절형 제형은 이를 필요로 하는 환자에 대해 생체내 평균 C_{ss} 를 옥트레오타이드 약 0.1 내지 약 9ng/ml로 유지시킨다.
- <27> 본 발명의 또 다른 양태는, 옥트레오타이드의 방출 조절형 제형을 투여함을 포함하는, 말단비대증 또는 말단비대증과 관련된 증상의 치료방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 방출 조절형 제형은 장기간에 걸쳐 옥트레오타이드의 C_{max} 평균을 약 0.1 내지 약 4ng/ml로 유지시킬 수 있다. 바람직하게는, 장기간은 약 2개월 내지 약 2년, 더욱 바람직하게는 약 6개월이다.
- <28> 추가의 양태에서, 옥트레오타이드를 약 40 내지 약 90mg, 더욱 바람직하게는 약 50mg, 더욱 바람직하게는 약 83mg 포함하는 하나 이상의 하이드로겔 이식물을 투여함을 포함하는, 말단비대증 또는 말단비대증과 관련된 증상의 치료방법이 제공된다. 특정 방법에서, 하나의 하이드로겔 이식물을 투여할 수 있으며, 다른 방법에서는 2개 이상의 하이드로겔 이식물을 투여할 수 있다. 하이드로겔 이식물(들)은 약 2개월 내지 약 2년 간격으로, 바람직하게는 약 6개월 간격으로 투여할 수 있다.
- <29> 본 발명의 추가의 양태는 친수성 공중합체 및 옥트레오타이드를 포함하는 치료학적 조성물이다. 하나의 양태에서, 옥트레오타이드는, 적어도 2 내지 약 24개월에 걸쳐 C_{ss} 를 약 0.1 내지 약 9ng/ml로 유지시킬 정도의 속도로 방출될 수 있다. 하나의 양태에서 친수성 공중합체는 에틸렌성 불포화 친수성 단량체 A와 에틸렌성 불포화 친수성 단량체 B의 혼합물을 포함한다. 한 가지 바람직한 단량체 A는 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트이다. 하나의 양태에서, 친수성 공중합체는 친수성 공중합체를 약 15 내지 약 70%, 더욱 바람직하게는 약 20% 포함할 수 있다. 한 가지 바람직한 단량체 B는 하이드록시프로필메타크릴레이트이다. 하나의 양태에서, 친수성 공중합체는 친수성 공중합체를 약 80% 포함할 수 있다. 이와 같은 치료학적 조성물은, 적어도 2 내지 약 24개월에 걸쳐 옥트레오타이드의 C_{ss} 를 약 1 내지 약 2ng/ml로 유지시킬 정도의 속도로 방출될 수 있다.
- <30> 본 발명의 양태 추가의 양태는 옥트레오타이드를 포함하는 이식용 약물 전달 장치를 제공하며, 당해 장치는 치료학적 유효량의 옥트레오타이드를 적어도 약 2 내지 약 24개월에 걸쳐 전달한다. 하나의 양태에서, 옥트레오타이드의 치료학적 유효량은 약 20 내지 약 800 μ g/day이다. 또 다른 양태에서, 옥트레오타이드의 치료학적 유효량은 약 30 내지 약 300 μ g/day이다.
- <31> 본 발명의 또 다른 양태는 옥트레오타이드를 포함하는 이식용 방출 조절형 제형이며, 당해 제형은 옥트레오타이드를 약 6개월에 걸쳐 약 30 내지 약 250 μ g/day의 속도로, 더욱 바람직하게는 평균 약 100 μ g/day의 속도로 시험관내 방출하기에 효과적인 친수성 중합체 중에 옥트레오타이드를 포함한다.
- <32> 옥트레오타이드를 포함하는 이식용 방출 조절형 제형은 시험관내에 방출하기에 효과적인 친수성 중합체 중에 옥트레오타이드를 포함하는데, 약 6주 후에 당해 제형으로부터 옥트레오타이드의 약 20% 이하를 방출하고, 약 6개월 후에 당해 제형으로부터 옥트레오타이드의 약 60%를 방출한다.
- <33> 본 발명의 또 다른 양태에서, 옥트레오타이드, HEMA, HPMA를 포함하는 이식물이 제공된다. 당해 이식물은, 예를 들면, 하이드록시프로필셀룰로오스 및/또는 스테아르산 마그네슘을 포함하는 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.
- <34> 본 발명의 조성물은, 옥트레오타이드를 필요로 하는 환자에게 옥트레오타이드를 치료학적 유효 농도로 투여함을 포함하는, 환자의 상태의 치료에 사용할 수 있다. 당해 조성물은, 조성물을 약 6개월마다 투여, 바람직하게는 이식시킴으로써, 환자에게 옥트레오타이드를 치료학적 유효 농도로 성립시키고/시키거나 유지시키는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물은 옥트레오타이드의 최초 방출에서의 큰 피크(large peak)를 방지하기 위해 제형화

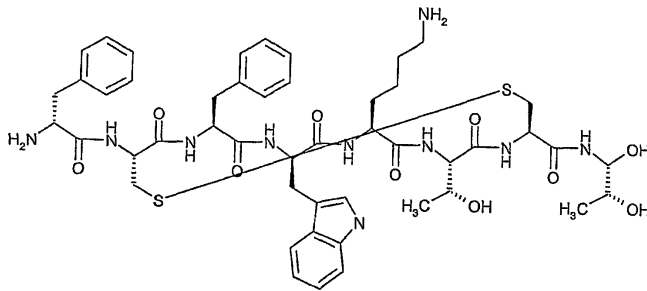
될 수 있다. 본 발명의 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여되는 경우, 본 발명의 조성물은 GH 또는 IGF-1의 수치의 증가를 특징으로 하는 호르몬 질환의 치료를 위해 제공된다. 또한, 발명의 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여되는 경우, 본 발명의 조성물은 카르시노이드 종양 및 VIP-분비 종양과 관련된 증상의 치료를 위해 제공된다. 바람직하게는, 당해 조성물은 하이드로겔, 바람직하게는 메타크릴레이트 또는 폴리우레탄계 중합체 중의 치료학적 유효량의 옥트레오티드를 함유하는 안정한 방출 조절형 이식물이며, 환자의 옥트레오티드의 치료학적으로 유효한 혈장 수치는, 적어도 약 2개월, 바람직하게는 적어도 약 6개월, 더욱 바람직하게는 약 12개월 내지 2년 이하의 기간 동안 유지된다.

발명의 상세한 설명

- <47> 본 발명의 조성물 및 방법을 기술하기 전에, 본원에 기술된 특정한 분자, 조성물, 방법 또는 프로토콜은 가변적일 수 있기 때문에, 본 발명은 이들 특정한 분자, 조성물, 방법 또는 프로토콜에 한정되지 않음을 이해해야 한다. 또한, 본원에 사용된 전문 용어는 특정한 설명 또는 양태만을 기술하기 위한 것이며, 특허청구의 범위에 의해서만 한정되는 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것은 아님을 이해해야 한다. 본원에 사용된 용어들은 당해 기술분야의 숙련가들이 인지하여 알고 있는 의미를 갖지만, 편의 및 완전함을 위해, 특정한 용어들 및 이들의 의미를 아래에 기술한다.
- <48> 본원 및 특허청구의 범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태인 "하나의" 및 "당해"는 명세서에 별도의 언급이 없는 한 복수형을 포함함을 인지해야 한다. 별도로 정의하지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 당해 기술분야의 숙련가들에게 일반적으로 알려진 의미와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 바와 유사하거나 동일한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 양태의 실행 및 교시에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법, 장치 및 물질은 다음과 같다. 본원에 언급된 모든 출판물들은 참조로 인용되어 본 발명을 뒷받침한다. 본원에서는, 선행 기술에 의해 본원의 기재사항들을 예측하는 것이 본 발명에 허용되지 않는 것이 승인에 의해, 본원의 기재사항이 해석되지 않는다.
- <49> 본원에 사용된 바와 같이, "약"은 사용되는 수치 값의 +/- 10%를 의미한다. 예를 들면, 약 50%는 45 내지 55%의 범위를 의미한다.
- <50> "방출 조절형 제형"은 소정의 치료학적 유효량의 약물 또는 다른 활성 제제, 예를 들면, 폴리펩티드 또는 합성 화합물을 장기간에 걸쳐 일정하게 방출하도록 고안된 제형을 의미하며, 이는 목적하는 치료학적 효과를 달성하는 데 필요한 치료방법의 개수를 줄이는 결과를 동반한다. 본 발명에서, 조절된 제형은, 성장 호르몬 수치의 감소 또는 IGF-1 수치의 감소, 또는 비정상적인 성장을 비제한적으로 포함하는 말단비대증과 관련된 증상의 개선 측면에서, 목적하는 효과를 달성하는 데 필요한 치료방법의 개수를 줄일 수 있다. 본 발명의 방출 조절형 제형은 개체의 목적하는 약물동력학적 프로파일을 달성하며, 바람직하게는 전달 환경에 놓인 후 사실상 즉시 활성 제제의 방출이 개시되고 활성 제제의 일관된 방출, 서방형 방출, 바람직하게는 0차 또는 거의 0차 방출을 달성한다.
- <51> "환자" 및 "개체"는 사람을 포함하는 모든 동물을 의미한다. 환자 또는 개체의 예로는 사람, 소, 개, 고양이, 염소, 양 및 돼지가 포함된다.
- <52> 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 아미드 및 전구약물"은, 정상적인 의학적 판단의 범주하에 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 환자의 조직과 접촉하기에 적합하고; 적절한 유익성/위험성 비율에 부합하며; 의도학 용도에 효과적인 본 발명의 화합물의 카복실레이트 염, 아미노산 부가 염, 에스테르, 아미드 및 전구약물을 의미하며, 필요한 경우, 본 발명의 화합물의 쯔비터이온 형태를 의미한다.
- <53> "전구약물"은 생체내에서 신속히 변형되어, 예를 들면, 혈액 중에서의 가수분해에 의해, 상기한 화학식의 화합물을 수득하는 화합물을 의미한다. 이에 관한 사항이 본원에 참조로 인용된 문헌[참조: T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있다.
- <54> 또한, 본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 형태로 존재하거나, 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는, 본 발명의 목적을 위해 용매화되지 않은 형태와 동등한 것으로 간주된다.
- <55> "염"은 화합물 비교적 무독성인 본 발명의 화합물의 무기산 및 유기산 부가 염을 의미한다. 이들 염은 화합물

의 최종 분리 및 정제 과정에서 동일 반응계에서 제조하거나, 정제된 화합물을 이의 유리 염기 형태에서 적합한 유기산 또는 무기산으로 별도로 반응시킨 후에 형성된 염을 분리시켜 제조할 수 있다. 대표적인 염으로는 아세트산염, 브롬화수소산염, 염산염, 황산염, 중황산염, 질산염, 아세트산염, 옥살산염, 발레르산염, 올레산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우르산염, 붕산염, 벤조산염, 락트산염, 인산염, 토실산염, 시트르산염, 말레산염, 푸마르산염, 석신산염, 타르타르산염, 나프틸레이트 메실레이트, 글루코헵토산염(glucoheptonate), 락토비오네이트(lactobionate) 및 라우릴설포산염 등이 포함된다. 이들은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등과 같은 알칼리 금속 및 알칼리 토금속, 및 무독성 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 기본으로 하는 양이온을 포함할 수 있으며[참조: S.M. Barge et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19], 당해 문헌은 본원에 참조로 인용된다.

- <56> "치료"는, 환자가 고통스러워 하는 경우 질병(infirmity or malady)을 예방(prophylaxis or prevention) 또는 처리하기 위해, 환자에게 약제를 투여하거나 의학적 과정을 수행하는 것을 의미한다.
- <57> "치료학적 유효량"은 의학적 상태와 관련된 증상의 감소, 예방 또는 개선에 충분한 양을 의미한다. 호르몬 치료 관점에서, 치료학적 유효량은 질환 또는 장애가 있는 신체 기능 또는 호르몬 수치의 정상화를 의미할 수도 있다. 예를 들면, 치료학적 유효량의 옥트레오타이드의 방출 조절형 제형은, 예를 들면, 환자의 성장 호르몬 또는 IGF-1 수치를 효과적으로 감소시키기 위해, 목적하는 효과를 달성하기 위해 계산된 소정의 양이다.
- <58> 옥트레오타이드는 L-시스테인아미드, D-페닐알라닐-L-시스테인-L-페닐알라닐-D-트립토판-L-리실-L-트레오닐-N-[2-하이드록시-1-(하이드록시메틸)프로필]-, 사이클릭(2→7)-디설파이드; [R-(R*,R*)]와 같은 아미노산 서열을 갖는 옥타펩티드이다. 옥트레오타이드의 구조는 다음과 같다.



- <59>
- <60> 화학식은 $C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2$ 이고, 분자량은 1019.3Da이다. 이의 치료학적 범주는 위의 분비억제제(gastric antisecretory agent)이다. 본 발명의 옥트레오타이드는, 예를 들면, 유리된 형태, 염 형태로 존재하거나 이의 착물 형태로 존재할 수 있다. 산 부가 염은, 예를 들면, 유기산, 중합체 산과 함께 유기산 중에서 형성될 수 있다. 산 부가 염으로는, 예를 들면, 염산염 및 아세트산염이 포함된다. 착물은, 예를 들면, 무기 물질, 예를 들면, Ca염 및 Zn염과 같은 무기 염 또는 수산화물의 첨가 및/또는 중합체성 유기 물질의 첨가하에 옥트레오타이드로부터 형성된다. 아세테이트 염은 본 발명의 제형에 바람직한 염이다.
- <61> 본 발명의 양태는, 치료학적 효과를 최대화시키고 원치않는 부작용을 최소화시키기 위한 조절된 방출 속도(0차 방출 속도); 치료를 종결시킬 필요가 있는 경우, 장치를 용이하게 회수하는 방법; 변수가 적고 1차 통과 대사(first pass metabolism)가 없는 생물학적 이용 가능성의 증가와 같은 목적을 달성할 수 있는 약물 전달 장치를 제공한다.
- <62> 본 발명의 한 가지 측면은, 방출 조절형 하이드로겔 장치 중에 옥트레오타이드 아세테이트를 포함하는 방출 조절형 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 환자에게 투여하면 적어도 2개월, 바람직하게는 적어도 약 6개월 이상, 약 2년 이하에 걸친 옥트레오타이드의 방출 프로파일을 제공할 수 있다. 바람직하게는, 옥트레오타이드는 하이드로겔 중에 함유되며, 당해 제형은 치료학적 유효량의 옥트레오타이드를 장기간에 걸쳐 방출한다. 바람직한 양태에서, 하이드로겔은 메타크릴레이트계 중합체, 폴리우레탄계 중합체 및 이들의 배합물로부터 선택되는 중합체를 포함한다. 치료학적 유효량은 환자 또는 개체에 투여되는 경우 말단비대증의 증상을 완화시키기 위한 옥트레오타이드, 바람직하게는 옥트레오타이드 아세테이트의 양이다. 바람직한 양태에서, 당해 제형은 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.
- <63> 본 발명의 조성물을 환자에게 투여하는 경우, 방출 시간에 걸친 환자의 혈장 중의 옥트레오타이드의 농도(방출 프로파일)는 적어도 2개월, 바람직하게는 약 6개월 및 약 2년 이하의 기간에 걸쳐 연장된다. 당해 조성물은 사

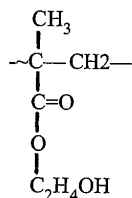
람 환자 중의 옥트레오타이드의 정상 상태에서 약 0.1 내지 약 9ng/ml, 바람직하게는 약 1 내지 약 2ng/ml, 더욱 바람직하게는 약 1.2 내지 약 1.6ng/ml의 혈장 농도를 제공할 수 있다. "정상 상태(steady state)"는, 투여 간격에 걸쳐 투여되는 약물의 양이 동일한 기간에 걸쳐 소거되는 약물의 양과 동일한 시점이다.

<64> 하이드로겔은 에틸렌성 불포화 단량체 A와 에틸렌성 불포화 단량체 B, 예를 들면, 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트(HEMA)와 하이드록시프로필 메타크릴레이트(HPMA)의 혼합물의 중합에 의해 형성된 소정의 평형 함수량(EWC: equilibrium water content) 값을 갖는 균질한 단독중합체 또는 공중합체일 수 있다. 소정의 EWC는, 친수성 단량체 A(단독중합체 A)의 하이드로겔 단독중합체 및 친수성 단량체 B(단독중합체 B)의 하이드로겔 단독중합체의 EWC 값을 측정하고; 공중합체 AB의 화학 조성물에 대한 균질한 공중합체 AB의 EWC 값의 관계를 측정하고; 표적 EWC 값을 선택하고, 표적 EWC 값을 갖는 공중합체 AB의 화학 조성물을 측정하고; 단량체 A와 단량체 B의 중합 가능한 혼합물을, 표적 EWC 값을 갖는 공중합체 AB를 수득하기에 충분한 양으로 제조하고; 중합 반응시켜, 표적 EWC 값을 갖는 것을 특징으로 하는 공중합체 AB를 수득함으로써 계산할 수 있다.

<65> "공중합체 AB" 또는 "단량체 A 단위와 단량체 B 단위로 필수적으로 이루어진 공중합체 AB"는, 단량체 A와 단량체 B의 부가 공중합이 이들 단량체의 중합 가능한 에틸렌성 결합을 통해 수행됨을 의미한다. 예를 들면, 단량체 A가 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트이고 단량체 B가 N-메틸아크릴아미드인 경우, 공중합체 AB는 반복(recurring) 단량체 A 단위 및 반복 단량체 B 단위를 함유한다.

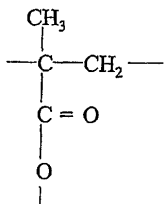
<66> 별도의 언급이 없는 한, "공중합체"는 2개 이상의 에틸렌성 불포화 단량체로 이루어진 혼합물을 중합시켜 수득하는 중합체를 포함한다.

<67> "HEMA 단위(들)"은 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트("HEMA") 함유 친수성 물질을 중합시켜 수득하는 중합체 중



에서 반복되는 화학식 의 구조를 갖는다.

<68> "HPMA 단위(들)"은 하이드록시프로필 메타크릴레이트("HPMA") 함유 친수성 물질을 중합시켜 수득하는 화학식



의 구조를 갖는다.

<69> 친수성 제품에 용이한 액체 중합 가능한 물질은 광범위한 중합 가능한 친수성 에틸렌성 불포화 화합물, 특히, 예를 들면, 에스테르화될 수 있는 하이드록실 그룹과 하나 이상의 추가의 하이드록실 그룹(예를 들면, 모노알킬렌 및 메타크릴산과 아크릴산의 폴리알킬렌 폴리올)을 갖는 폴리하이드록시 화합물을 갖는 아크릴산 또는 메타크릴산의 모노에스테르와 같은 친수성 단량체를 포함하며, 예를 들면, 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트 및 아크릴레이트, 디에틸렌 글리콜 메타크릴레이트 및 아크릴레이트, 프로필렌 글리콜 메타크릴레이트 및 아크릴레이트, 디프로필렌 글리콜 메타크릴레이트 및 아크릴레이트, 글리시딜 메타크릴레이트 및 아크릴레이트, 글리세릴 메타크릴레이트 및 아크릴레이트 등; 2-알칸아미드, 예를 들면, 아크릴아미드, 메타크릴아미드 등; N-알킬 및 N,N-디알킬 치환된 아크릴아미드 및 메타크릴아미드, 예를 들면, N-메틸메타크릴아미드, N,N-디메틸메타크릴아미드 등; N-비닐피롤리돈; 알킬-치환된 N-비닐피롤리돈, 예를 들면, 메틸 치환된 N-비닐피롤리돈; N-비닐카프로락탐; 알킬-치환된 N-비닐카프로락탐, 예를 들면, N-비닐-2-메틸카프로락탐, N-비닐-3,5-디메틸카프로락탐 등을 포함한다. 아크릴산과 메타크릴산이 이들 제형에서 유용할 수도 있다.

<70> 친수성 단량체들의 혼합물을 중합 반응에 사용할 수 있다. 단량체들의 유형 및 비율은, 수화시에 목적하는 분야 또는 용도를 위한 바람직한 EWC 값을 갖는 균질 중합체, 바람직하게는 가교결합된 균질 중합체를 수득하기 위해 선택된다. 상이한 단량체 비율을 사용하여, 예를 들면, 가변적인 비율의 HEMA와 HPMA의 혼합물을 사용하여 일련의 공중합체를 제조하고, 공중합체의 EWC 값을 확인하고, HPMA/HEMA 공중합체 중의 HPMA (또는 HEMA) 단위의 비율(%) 대 공중합체의 EWC 값(중량%)의 관계를 도시하여, EWC 값을 미리 계산할 수 있다(도 1 참조).

<71> 하나의 양태에서, 크세로겔(xerogel)로서의 친수성 이식물은 물을 쉽게 흡수한다. 수화 상태에서, 이는 하이드로겔로서 지칭된다. 다른 형태에서, 이는 숙주(host)에 대해 생흔화성 및 무독성이며 생분해성이지 않다. 물론, 이는 수팽윤성 및 수불용성이다. 하이드로겔이 최대의 수화 수준을 수득하는 경우, 하이드로겔의 함수량을 "평균 함수량"으로 표기한다. 하이드로겔의 함수량(%) (임의 상태의 수화)은 수학식 1로 표기한다.

수학식 1

$$\frac{\text{하이드로겔의 중량} - \text{무수 중합체(크세로겔)의 중량}}{\text{하이드로겔의 중량}} \times 100$$

<72>

<73> 몇몇 경우에 있어서, 특정한 친수성 단량체 혼합물의 중합은, 수성 매질에 다양한 양으로 용해되는 균질한 친수성 공중합체에서 수행될 수 있다. 이와 같은 경우, 공중합 가능한 폴리에틸렌성 불포화 가교결합체가 단량체 혼합물에 소량, 예를 들면, 3% 이하로 포함되어, 수불용성 및 수팽윤성의 균질한 가교결합된 공중합체를 수득할 수 있다. 약간 가교결합된 HEMA 단독중합체는 EWC 값이 약 38%이다. HEMA와 HPMA의 가교결합된 공중합체는 EWC 값이 38% 미만이다. 반면, HEMA와 아크릴아미드의 가교결합된 공중합체는 EWC 값이 38w/v%를 초과하고, 예를 들면, 약 75중량% 이상이다. 따라서, 특정 분야를 위한 하이드로겔 전달 시스템에서 요구되는 활성 화합물, 예를 들면, 약물의 유용한 또는 효과적인 용리 속도에 따라, 당해 기술분야의 숙련가는, 아래에 교시된 바에 따라, 약물을 요구되는 속도로 용리시키는 공중합체 하이드로겔 멤브레인을 제조할 수 있다. 바람직한 공중합체는 HEMA 단위 약 15 내지 약 70중량% 및 제2 에틸렌성 단량체 단위 약 85 내지 30중량%를 함유하며, 소정의 EWC 값이 약 20 내지 약 75%, 바람직하게는 약 25% 범위이다. 매우 바람직한 균질한 공중합체는 HPMA 약 80중량%와 HEMA 약 20중량%를 함유하는 친수성 단량체 혼합물로 제조된 공중합체이다. 추가의 양태에서, 당해 혼합물은 소량의 폴리에틸렌성 불포화 가교결합제, 예를 들면, 트리메틸올프로판 트리메타크릴레이트("TMPTMA")를 추가로 함유할 수 있다.

<74>

본 발명의 각종 양태는, 위에서 기술된 친수성 단량체들의 혼합물의 중합을 통해 형성되는 균질한 친수성 공중합체; 및 전달 시스템에서 균질 중합체 카트리지(cartridge)를 사용하는 약물 전달 장치를 포함한다. 친수성 단량체들과 소수성 단량체들의 혼합물의 중합 결과 불균질 중합체가 수득된다. 중합체에 소수성 부분이 존재하는 경우, 계면의 자유 에너지가 증가하여, 동물에 이식한 후에 단백질 흡수 및 광물화(mineralization)가 증대된다. 계면의 자유 에너지가 0에 가까워지도록 폴리HEMA의 하이드로겔을 측정한다. 계면의 자유 에너지 해석에 따라, 완전한 친수성 성분의 하이드로겔은 신체 조직과 매우 생체친화성일 것으로 보인다. 다소 가교결합된 폴리HEMA는, 비교적 고정된 특성 또는 값을 갖는 균질한 친수성 "단독중합체"(비교적 소량의 중합된 가교결합제는 무시한다)이다. "단독중합체" 폴리HEMA를 변경시켜 추가의 특징 또는 성질을 부여하는 기술은 어렵고 시간 소모적이며, 종종 의외의 성질 거동이 나타나기도 한다. 반면, HEMA 및 다양한 양의 다른 중합 가능한 친수성 공단량체(들)와의 혼합물이 중합하여, (소정의) 의도하는 성질을 갖는 예측 가능한 균질한 친수성 공중합체를 제공할 수 있다.

<75>

중합 가능한 반응 매질에 포함될 수 있는 유용한 가교결합제로는, 예를 들면, 2개 이상의 중합 가능한 에틸렌성 부위를 갖는 폴리에틸렌성 불포화 화합물, 예를 들면, 2, 3 및 4-에틸렌성 불포화 화합물, 특히, 2-불포화 가교결합 화합물을 갖거나 갖지 않는 3-불포화 가교결합제, 예를 들면, 디비닐벤젠, 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트 및 디아크릴레이트, 프로필렌 글리콜 디메타크릴레이트 및 디아크릴레이트; 및 트리에탄올아민, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 1,1,1-트리메틸올프로판 등과 같은 폴리올의 디아크릴레이트, 트리아크릴레이트 및 테트라아크릴레이트, 디메타크릴레이트, 트리메타크릴레이트 또는 테트라메타크릴레이트 에스테르가 포함된다.

<76>

당해 중합 반응은 벌크 중에서 또는 불활성 용매와 함께 수행할 수 있다. 적합한 용매로는 물; 수용성의 저급 지방족 1가 알코올 및 다가 알코올과 같은 유기 용매, 예를 들면, 글리콜, 글리세린, 디옥산 등; 및 이들의 혼합물이 포함된다.

<77>

중합 가능한 에틸렌성 불포화 화합물의 촉매 작용에서의 유용한 화합물로는 비닐 중합에 일반적으로 사용되는 유형의 자유 라디칼 화합물 및/또는 개시제, 예를 들면, 유기 과산화물, 과탄산염, 과산화수소 및 알칼리 금속 황산염이 포함된다. 이의 예로는 쿠멘 하이드로퍼옥사이드, t-부틸 하이드로퍼옥사이드, 벤조일 퍼옥사이드, 비스(4-t-부틸사이클로헥실) 퍼옥시디카보네이트, 과산화수소, 2,4-디클로로벤조일 퍼옥사이드, 아세틸 퍼옥사이드, 디-n-프로필 퍼옥시디카보네이트, 디-t-부틸 퍼옥사이드, 디-2급-부틸 퍼옥시디카보네이트, 황산암모늄, 황산칼륨 및 황산나트륨이 포함된다. 바람직한 촉매는 약 20 내지 80°C와 같이 비교적 저온에서 효과적인 촉매,

예를 들면, 3급-부틸 퍼옥토에이트, 벤조일 퍼옥사이드, 및 디(2급-부틸) 퍼옥시디카보네이트이다. 통상적인 산화환원 중합 촉매를 사용할 수도 있다. 바람직하게는, 에틸렌성 화합물의 중합은 복사(radiation), 예를 들면, UV, X-선, 감마 복사, 마이크로파 또는 다른 잘 알려진 복사 형태를 사용하여 수행할 수 있다. UV 경화용으로 바람직한 촉매는 벤조인 메틸 에테르이다. 촉매 및/또는 개시제 및/또는 복사를 촉매적으로 유효한 양으로 사용하여 중합 반응을 최적화시킨다.

- <78> 본 발명은 생물학적 활성 화합물을 장기간에 걸쳐 조절된 속도로 전달하기 위한 이식 가능한 약물 장치를 제조하기 위한 폴리우레탄계 중합체, 열가소성 물질 또는 열경화성 물질의 용도에 주목하고 있다. 폴리우레탄 중합체는, 사용되는 폴리우레탄의 유형에 따라 압출, (반응) 사출 성형, 압축 성형 또는 스핀 캐스팅을 통하여, 바람직하게는 1 또는 2개의 개방된 말단을 갖는 원주형 중공 튜브 형태로 제조된다[참조: 전문이 본원에 참조로 인용되는 미국 특허 제5,266,325호 및 제5,292,515호].
- <79> 열가소성 폴리우레탄은 압출, 사출 성형 또는 압축 성형을 통해 가공할 수 있다. 열경화성 폴리우레탄은 반응 사출 성형, 압축 성형 또는 스핀 캐스팅을 통해 가공할 수 있다. 원주형 중공 튜브의 치수는 매우 중요하여, 되도록 정확해야 할 필요가 있다.
- <80> 폴리우레탄계 중합체는 다관능성 폴리올, 이소시아네이트 및쇄 연장제로부터 합성된다. 각각의 폴리우레탄의 특성은 이의 구조에 따를 수 있다.
- <81> 열가소성 폴리우레탄은 마크로디올(macrodial), 디이소시아네이트 및 2관능성쇄 연장제[참조: 전문이 본원에 참조로 인용되는 미국 특허 제4,523,005호 및 제5,254,662호]로부터 제조된다. 마크로디올은 연질 영역(soft domain)을 이룬다. 디이소시아네이트 및쇄 연장제는 경질 영역(hard domain)을 이룬다. 경질 영역은 당해 중합체에 물리적 가교결합 부위를 제공한다. 이들 2개 영역의 비율의 변화는, 폴리우레탄의 물리적 특성을 변화시킬 수 있다.
- <82> 열경화성 폴리우레탄은 다관능성(2관능성 이상) 폴리올 및/또는 이소시아네이트 및/또는쇄 연장제로부터 제조될 수 있다[참조: 전문이 본원에 참조로 인용되는 미국 특허 제4,386,039호 및 제4,131,604호]. 또한, 열경화성 폴리우레탄은, 불포화 결합을 중합체쇄 및 적절한 가교결합제 및/또는 개시제에 도입시켜 화학적 가교결합을 수행함으로써 제조할 수도 있다[참조: 전문이 본원에 참조로 인용되는 미국 특허 제4,751,133호]. 가교결합 부위의 양 및 분포 방법을 조절함으로써, 활성 물질의 방출 속도를 조절할 수 있다.
- <83> 목적하는 성질에 따라 폴리올의 주쇄를 변형시킴으로써, 상이한 관능성 그룹을 폴리우레탄 중합체쇄 중에 도입시킬 수 있다. 수용성 약물의 전달을 위해 장치를 사용하는 경우, 이온성, 카복실, 에테르 및 하이드록시 그룹과 같은 친수성 펜던트 그룹을 폴리올에 도입시켜 중합체의 소수성을 증가시킬 수 있다[참조: 전문이 본원에 참조로 인용되는 미국 특허 제4,743,673호 및 제5,354,835호]. 장치를 소수성 약물의 전달에 사용하는 경우, 알킬, 실록산 그룹과 같은 소수성 펜던트 그룹을 폴리올에 도입시켜 중합체의 친수성을 증시키킨다[참조: 전문이 본원에 참조로 인용되는 미국 특허 제6,313,254호]. 또한, 활성 물질의 방출 속도는 폴리우레탄 중합체의 소수성/친수성에 의해 조절할 수 있다.
- <84> 바람직한 양태에서, 소형의 원주형 이식물은 이의 코어 속에 옥트레오타이드, 바람직하게는 옥트레오타이드 아세테이트를 함유하고, 약제학적으로 허용되는 캐리어를 임의로 함유한다. 이식물의 (내부 표면과 외부 표면 사이의) 멤브레인 두께는 사실상 균일하며, 함유된 제제의 방출을 위한 속도 제한 장벽으로서 제공된다. 이와 같은 이식물은 가소 또는 수화될 수 있으며, 각종 의학적 용도에 사용하기 위해 다른 기하학적 형태의 제품으로 제성형될 수 있다.
- <85> 이식용 제형의 제조시, 여러 인자들이 고려된다. 방출 프로파일(지연 시간, 방출 속도 및 지속 기간)을 측정하고; 친수성 중합체 물질을 확인하고; (속도 제한 멤브레인으로서의) 이식물을 통한 활성 제제의 확산성을 측정한다. 제공된 활성 제제를 위한 속도 제한 멤브레인의 수화 프로파일은, 선택된 중합체의 필름을 제조한 후에 당해 기술분야에 잘 알려진 바와 같이 2구획 중방향 유리 셀을 사용하여 이에 대한 확산 연구를 수행함으로써 용이하게 측정할 수 있다.
- <86> 확산이 시작되는 시점(즉, 사실상 확산이 발생하지 않는 시점)의 확산 계수 및 함수량(이하, "% H₂O"로 표기한다)을 측정한다. 각종 중합체로부터 일련의 멤브레인을 제조한다. 당해 멤브레인을 이의 최대 용량까지 수화시켜 이의 평형 함수량을 측정한다. 완전 수화된 멤브레인을 2구획 중방향 유리 셀 속에 넣어, 각종 평형 함수량에서의 멤브레인 물질을 통한 거대분자 조성물의 확산을 측정하고 도시한다. 확산이 검출하지 않는(즉,

활성 제제가 수용 세포 확산되지 않는) 대부분 수화된 멤브레인의 평형 함수량은 시험 대상 시스템에 대한 %H_d이다. 이는 투과성 대 평형 함수량의 곡선을 도시하여 달성될 수 있다.

<87> 투과성 결과(확산 계수)는 수학적 2의 픽(Fick)의 확산 제1 법칙에 따라 수득한다.

수학적 2

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{APC_d}{1}$$

<88>

<89> 위의 수학적 2에서,

<90> dQ/dt는 멤브레인 물질을 통과하는 유량(μg/hr)이고, 이는 누적 운반 곡선의 선형 부분 대 시간의 기울기로서 측정되며,

<91> A는 멤브레인의 면적(cm²)이고,

<92> P는 멤브레인의 투과성 계수(cm²/hr) 또는 DK_d(여기서, D는 멤브레인의 확산도(cm²/hr)이고, K_d는 멤브레인/공여체 용액에 대한 분배 계수이다)이고,

<93> 1은 최종 실험시에 측정된 멤브레인 두께(cm)이고,

<94> C_d는 공여체 용액의 농도(μg/cm³)이다.

<95> 방출 지연 프로파일을 측정한다. 가교결합제 및 단량체의 양을 변화시켜, 또 다른 일련의 중합체 멤브레인을 제조할 수 있다. 이어서 이들 멤브레인은, 함수량이 %H_d 이하가 될 정도로, 일부만이 수화된다. 부분적으로 수화된 멤브레인을 2구획 중방향 유리 셀에 넣고 측정하여, 멤브레인을 통한 활성 화합물의 확산을 시간에 따라 도시한다. 공여체 및 수용체 셀에 대한 완충 용액은 부분적으로 수화된 멤브레인과 접촉하도록 선택할 수 있으며, 전달 환경하에 수화되는 속도와 거의 동일한 속도로 이들을 추가로 수화시킬 수 있다. 확산 연구의 개시 시점(즉, 활성 제제를 공여체 셀에 가하기 시작하는 시점) 및 약제학적으로 유효한 농도의 활성 제제를 수용체 셀에서 검출하는 시점 사이의 시간이, 중합체와 최초 수화 백분율과의 배합에 대한 방출 지연 시간이다.

<96> 원주형 장치의 물리적 치수를 측정하기 위해, 전달되어야 하는 활성 제제의 총량을 측정해야 한다. 측정 대상은, 목적하는 1일 투여량 및 전달 주기이다. 바람직한 양태에서, 전달 주기는 약 2개월 이상, 더욱 바람직하게는 약 6개월 이상 및 약 2년 이하이다. 목적하는 1일 투여량으로는, 옥트레오타이드의 양이, 예를 들면, 약 10 내지 약 1000μg/day, 바람직하게는 약 20 내지 약 800μg/day, 더욱 바람직하게는 약 30 내지 약 300μg/day이다.

<97> 원주형 장치의 원주형 저장소(코어)의 용적은 $\Pi r_i^2 h$ (여기서, r_i는 저장소의 반경이고, h는 저장소의 높이이다)이다. 실린더로부터의 정상 상태 방출을 위한 수학적식은 다음과 같다.

수학적 3

$$[dQ/dt] = [2\Pi hDK_dC_d]/[\ln(r_o/r_i)]$$

<98>

<99> 위의 수학적 3에서,

<100> r_o는 원주형 장치의 외부 반경이고,

<101> C_d는 공여체 용액, 즉 캐리어 중에서의 약물의 농도이다.

<102> C_d가 포화 상태로 유지되는 경우, 정상 상태 방출이 수득된다. 따라서, 목적하는 서방형에 필요한 멤브레인의 두께는 r_o - r_i이다.

<103> 사용되는 활성 제제의 양은 목적하는 1일 투여량 뿐만 아니라 당해 투여량이 유지되어야 하는 날짜에 좌우될 것이다. 당해 양을 경험적으로 계산할 수 있는 반면, 당해 장치에서 사용되는 경우, 실제 전달되는 투여량은 물질들과 캐리어 사이의 임의의 상호작용의 함수로서 나타낼 수도 있다.

<104> 적절한 폴리우레탄 중합체가 선택되면, 다음 단계는 원주형 이식물의 제조를 위한 최선의 방법을 찾는 것이다.

- <105> 열가소성 폴리우레탄에 있어서, 정확한 압출 및 사출 성형이, 일정한 물리적 치수를 갖는 말단 개방형 중공 튜브를 제조하는 바람직한 방법이다. 저장소는 활성제 및 캐리어를 함유하는 적절한 제형으로 자유롭게 부하될 수 있거나, 예비제조된 펠렛으로 충전되어 활성제의 부하를 최대화시킬 수 있다. 제형을 중공 튜브 속에 부하시키기 전에, 하나의 개방 말단이 우선적으로 밀봉될 필요가 있다. 2개의 개방 말단을 밀봉시키기 위해, 2개의 예비제조된 말단 플러그들을 사용할 수 있다. 밀봉 단계는 열 또는 용매 또는 말단을 밀봉시키는 기타 수단을 사용함으로써 바람직하게는 영구적으로 달성될 수 있다.
- <106> 열경화성 폴리우레탄에 있어서, 경화 메커니즘에 따라, 정확한 반응 사출 성형 또는 스핀 캐스팅이 바람직하다. 경화 메커니즘이 열을 통해 수행되는 경우, 반응 사출 성형을 사용하고, 경화 메커니즘이 광 및/또는 열을 통해 수행되는 경우, 스핀 캐스팅을 사용한다. 바람직하게는, 하나의 개방 말단을 갖는 중공 튜브는 스핀 캐스팅으로 제조한다. 바람직하게는, 2개의 개방 말단을 갖는 중공 튜브는 반응 사출 성형으로 제조한다. 저장소는 열가소성 폴리우레탄의 경우와 동일하게 부하될 수 있다.
- <107> 바람직하게는, 개방 말단을 밀봉하기 위해, 적절한 광-개시된 및/또는 열-개시된 열경화성 폴리우레탄 제형을 사용하여 개방 말단을 충전시키며, 이는 광 및/또는 열에 의해 경화된다. 더욱 바람직하게는, 적절한 광-개시된 및/또는 열-개시된 열경화성 폴리우레탄 제형을 예비제조된 말단 플러그와 개방 말단 사이의 계면 위에 가하고, 이를 광 및/또는 열 또는 말단을 밀봉시키는 기타 수단을 사용함으로써 바람직하게는 영구적으로 경화시킴으로써, 예비제조된 말단 플러그를 사용하여 말단을 밀봉할 수 있다.
- <108> 최종 공정은, 활성 물질에 요구되는 전달 속도를 달성하기 위한 이식물의 컨디셔닝 및 프라이밍을 포함한다. 활성 물질의 유형, 친수성 또는 소수성에 따라, 적절한 컨디셔닝 및 프라이밍 매질이 선택될 수 있다. 수계 매질이 친수성 활성 물질에 바람직하고, 유기 매질이 소수성 활성 물질에 바람직하다.
- <109> 장치의 형상을 되도록 정확하게 유지하기 위해, 바람직하게는 원주형 장치는, 열가소성 폴리우레탄 중합체를 위해 정확한 압출 또는 정확한 성형 공정을 통하여 제조할 수 있으며, 열경화성 폴리우레탄 중합체를 위해 반응 사출 성형 또는 스핀 캐스팅 공정을 통하여 제조할 수 있다.
- <110> 당해 카트리지는 하나의 개방 말단 또는 2개 말단 둘 다 폐쇄시켜 사용할 수 있다. 개방 말단은 예비 제조된 말단 플러그로 플러그되어, 유연한 말단과 고체형 밀봉을 확보할 수 있다. 고체형 활성 물질 및 캐리어를 펠렛 형태로 압축시켜, 활성 물질의 부하량을 최대화시켜야 한다.
- <111> 이식물의 위치를 확인하기 위해, 방사선 불투과성(radiopaque) 물질을 저장소 속에 삽입하거나 사용되는 말단 플러그 속에서 당해 물질을 카트리지를 밀봉하도록 하여, 방사선 불투과성 물질을 전달 장치 속에 혼입시킬 수 있다.
- <112> 각종 양태에서, 본 발명의 신규한 제형은, 현탁 매질, 용매, 수성 시스템 및 고체형 기재 또는 매트릭스를 비제한적으로 포함할 수 있는 약제학적으로 허용되는 캐리어를 함유할 수 있다.
- <113> 캐리어로서 사용되는 현탁 매질 및 용매로는, 예를 들면, 실리콘유(특히 의학 등급), 옥수수유, 피마자유, 땅콩유 및 참깨유와 같은 오일; 피마자유 및 에틸렌 옥사이드의 농축 제품; 저분자량 지방산의 액체 글리세릴 트리에스테르; 저급 알칸올; 글리콜; 및 폴리알킬렌 글리콜이 포함된다.
- <114> 수성 시스템으로는, 예를 들면, 멸균수, 염수, 텍스트로스, 또는 물 또는 염수 중의 텍스트로스 등이 포함된다. 수성 시스템 중에 전해액이 존재하는 것은, 이들 중의 거대분자 약물의 안정성을 낮추는 경향이 있을 수 있다.
- <115> 고체형 기재 또는 매트릭스로는, 예를 들면, 전분, 젤라틴, 당(예를 들면, 글루코오스), 천연 검(예를 들면, 아카시아, 알긴산나트륨, 카복시메틸 셀룰로오스) 등이 포함된다. 바람직한 양태에서, 약제학적 제형은 하이드록시프로필셀룰로오스 약 2 내지 약 20%, 더욱 바람직하게는 약 10%를 추가로 포함한다.
- <116> 캐리어는 보존제, 안정제, 습윤제 및 에멀전화제와 같은 보조제를 함유할 수도 있다.
- <117> 본 발명의 수행에 유용한 수화 액체로는 통상적으로 활성 화합물이 방출되는 환경을 조성하는 액체, 예를 들면, 체액, 멸균수, 눈물, 생리학적 식염수, 인산염 완충액 등이 있다. 물 이외의 액체가 수화 액체로서 사용되는 경우, 친수성 멤브레인이 수화되는 정도는 이의"함수량"으로 표기한다.
- <118> 충전된 저장소로 카트리지의 양쪽 말단이 밀봉되면, 카트리지는 적절한 기간 동안 컨디셔닝 및 프라이밍되어, 전달 속도가 일정해진다.
- <119> 약물 전달 장치의 프라이밍 및 컨디셔닝에는, 저장소를 둘러싸고 있는 중합체 속에 활성 물질(약물)을

부하시켜, 실제로 이식물을 사용하기 전에 활성 물질의 손실을 방지하는 것이 포함된다. 컨디셔닝 및 프라이밍 단계에 유용한 조건은 당해 단계가 수행되는 활성 물질, 온도 및 매질에 좌우된다. 컨디셔닝 및 프라이밍 조건은 몇몇 경우에 동일할 수 있다.

- <120> 약물 전달 장치의 제조방법에서, 컨디셔닝 및 프라이밍 단계를 수행하여 특정 약물의 예측된 방출 속도를 수득한다. 친수성 약물 함유 이식물의 컨디셔닝 및 프라이밍 단계는 바람직하게는 수성 매질, 더욱 바람직하게는 식염수 중에서 수행한다. 소수성 약물에 있어서, 매질은 사이클로덱스트린을 비제한적으로 포함하는 혈장형 매질일 수 있다. 컨디셔닝 및 프라이밍 단계는 온도, 매질 및 기간의 3가지 특정 인자를 조절함으로써 수행한다.
- <121> 당해 기술분야의 숙련가는 약물 전달 장치의 컨디셔닝 및 프라이밍 단계가 장치가 위치하는 매질에 의해 영향을 받음을 이해할 것이다. 예를 들면, 히스트렐린 및 날트렉손 이식물을 식염수 중에서 컨디셔닝 및 프라이밍하며, 더욱 특히, 나트륨 함량 0.9%의 식염수에서 컨디셔닝하고 염화나트륨 함량 1.8%의 식염수에서 프라이밍한다.
- <122> 약물 전달 장치의 컨디셔닝 및 프라이밍에 사용되는 온도는 광범위하게 가변적일 수 있으며, 예를 들면, 37°C가 바람직하게 사용된다.
- <123> 약물 전달 장치의 컨디셔닝 및 프라이밍에 소모되는 기간은 특정 이식물 또는 약물에 요구되는 방출 속도에 따라 1일 내지 수 주가 될 수 있다.
- <124> 당해 기술분야의 숙련가는 이식물의 컨디셔닝 및 프라이밍 단계가 이식물에 함유된 약물의 방출 속도를 최적화시키기 위한 것임을 이해할 것이다. 이와 같이, 더 단기간 동안 약물 전달 장치를 컨디셔닝 및 프라이밍시키면, 약물의 방출 속도가, 더 장기간 동안 컨디셔닝 및 프라이밍시킨 유사한 약물 전달 장치에 비해 더 느리다.
- <125> 컨디셔닝 및 프라이밍 단계의 온도는 방출 속도에 영향을 끼치는데, 온도가 더 낮으면, 더 높은 온도에서 처리된 유사한 약물 전달 장치에 비해 약물 전달 장치에 함유된 약물의 방출 속도가 더 느리다.
- <126> 유사하게는, 수용액의 경우, 바람직하게는 식염수의 경우, 당해 용액의 염화나트륨 함량은, 약물 전달 장치에 대해 어떠한 방출 속도 형태가 선택되는지를 결정할 것이다. 더욱 구체적으로는, 염화나트륨의 함량이 더 낮으면, 염화나트륨 함량이 더 높은 경우에 컨디셔닝 및 프라이밍 단계를 통과한 약물 전달 장치에 비해 약물의 방출 속도가 더 빨라진다.
- <127> 하나의 양태에서, 본 발명의 약제학적 제형은 HEMA 및 HPMA 공중합체의 혼합물, 바람직하게는 HEMA 약 20% 및 HPMA 약 80% 중에 옥트레오타이드 아세테이트의 제형을 포함한다. 바람직한 양태에서, 약제학적 제형은 옥트레오타이드를 약 20 내지 약 150mg, 바람직하게는 약 40 내지 약 90mg 포함한다. 당해 제형은 부형제를 약 2 내지 약 20% 추가로 포함할 수 있다. 하나의 바람직한 양태에서, 당해 제형은 바람직하게는 하이드록시프로필셀룰로오스를 약 10% 함유한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 당해 제형은 바람직하게는 스테아르산 마그네슘을 약 2% 함유한다.
- <128> 또 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적 제형은 HEMA 및 HPMA 공중합체의 혼합물, 바람직하게는 HEMA 약 20% 및 HPMA 약 80% 중에 옥트레오타이드 약 50mg으로 이루어진 제형을 포함한다. 추가의 양태에서, 당해 제형은 옥트레오타이드 아세테이트 중에 하이드록시프로필셀룰로오스 약 10% 및 스테아르산 마그네슘 2%를 추가로 포함한다.
- <129> 또 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적 제형은 HEMA 및 HPMA 공중합체의 혼합물, 바람직하게는 HEMA 약 40% 및 HPMA 약 60% 중에 옥트레오타이드 약 83mg으로 이루어진 제형을 포함한다. 추가의 양태에서, 당해 제형은 옥트레오타이드 아세테이트 중에 하이드록시프로필셀룰로오스 약 10% 및 스테아르산 마그네슘 2%를 추가로 포함한다.
- <130> 추가의 양태에서, 본 발명의 약제학적 제형은 폴리우레탄계 중합체 중에 옥트레오타이드 약 20 내지 약 150mg, 더욱 바람직하게는 약 40 내지 약 90mg으로 이루어진 제형을 포함한다.
- <131> 또한, 호르몬 질환과 관련된 질병의 치료 방법이 제공된다. 당해 방법은 옥트레오타이드의 투여 단계 및 옥트레오타이드의 정상 상태에서의 혈장 농도를 약 0.1 내지 약 9ng/ml로 장기간에 걸쳐, 바람직하게는 약 2개월 이상, 더욱 바람직하게는 약 6개월 이상 및 약 2년 이하에 걸쳐 유지시키는 단계를 포함한다. 바람직한 양태에서, 옥트레오타이드의 정상 상태에서의 혈장 농도를 장기간에 걸쳐 약 1 내지 약 2ng/ml, 더욱 바람직하

게는 약 1.2 내지 약 1.6ng/ml로 유지시킨다. 이와 같은 호르몬 질환으로는 말단비대증 등이 포함된다.

- <132> 하나의 양태는, 옥트레오타이드를 투여하고 옥트레오타이드의 정상 상태 혈장 농도를 약 0.1 내지 약 9ng/ml, 바람직하게는 약 1 내지 약 2ng/ml, 더욱 바람직하게는 약 1.2 내지 약 1.6ng/ml, 장기간에 걸쳐, 바람직하게는 약 2개월 이상, 더욱 바람직하게는 약 6개월 이상 및 약 2년 이하에 걸쳐 유지시킴으로써 GH 수치를 감소시키는 방법이다.
- <133> 또 다른 양태는 옥트레오타이드를 투여하고 옥트레오타이드의 혈장 농도를 약 0.1 내지 약 9ng/ml, 바람직하게는 약 1 내지 약 2ng/ml, 더욱 바람직하게는 약 1.2 내지 약 1.6ng/ml로 장기간에 걸쳐, 바람직하게는 약 2개월 이상, 더욱 바람직하게는 약 6개월 이상 및 약 2년 이하에 걸쳐 유지시킴으로써 IGF-1 수치를 감소시키는 방법이다.
- <134> 또 다른 양태는, 하나 이상의 본 발명의 이식물, 바람직하게는 2개의 본 발명의 이식물을 투여함을 포함하는, 말단비대증의 치료방법이다. 당해 방법에서, 투여되는 각각의 이식물은 옥트레오타이드를 약 20 내지 약 150mg, 바람직하게는 약 40 내지 약 90mg, 더욱 바람직하게는 약 50mg 함유할 수 있으며, 치료학적 유효량의 옥트레오타이드를 2개월 이상, 바람직하게는 약 6개월 이상 및 약 2년 이하의 기간에 걸쳐 방출할 수 있다.
- <135> 또 다른 양태는 카르시노이드 종양 및 VIP-분비 종양과 관련된 증상의 치료방법이다. 하나의 양태에서, 치료학적 유효량의 옥트레오타이드를 약 2개월 이상, 바람직하게는 약 6개월 이상 및 약 2년 이하에 걸쳐 방출하는, 옥트레오타이드로 이루어진 이식용 제형을 투여함으로써, 카르시노이드 종양과 관련된 심한 설사 및 홍조 반응을 치료하는 방법이다. 또 다른 양태에서, 치료학적 유효량의 옥트레오타이드를 약 2개월 이상, 바람직하게는 약 6개월 이상 및 약 2년 이하에 걸쳐 방출하는, 옥트레오타이드로 이루어진 이식용 제형을 투여함으로써, VIP-분비 종양과 관련된 물설사를 치료하는 방법이다.
- <136> 또 다른 측면은, 하이드로겔과 옥트레오타이드로 이루어진 치료학적 조성물에 관한 것이며, 이식되는 경우 C_{ss} 를 약 0.1 내지 약 9ng/ml, 바람직하게는 약 1 내지 약 2ng/ml, 더욱 바람직하게는 약 1.2 내지 약 1.6ng/ml로 제공 및 유지시키는 속도로 옥트레오타이드를 방출한다. 추가의 양태는, 하이드로겔과 옥트레오타이드로 이루어진 치료학적 조성물에 관한 것이며, 이식되는 경우 옥트레오타이드를 장기간에 걸쳐 약 10 내지 약 1000 μ g/day, 바람직하게는 약 20 내지 약 800 μ g, 더욱 바람직하게는 약 30 내지 약 300 μ g/day의 속도로 방출한다. 바람직한 양태에서, 옥트레오타이드는 약 2개월 이상, 더욱 바람직하게는 약 6개월 및 약 2년 이하에 걸쳐 방출된다. 하이드로겔은 메타크릴레이트계 중합체 또는 폴리우레탄계 중합체를 포함할 수 있다.
- <137> 또 다른 양태는 옥트레오타이드와 친수성 중합체를 포함하는 방출 조절형 제형에 관한 것이며, 옥트레오타이드는 약 2개월 이상, 더욱 바람직하게는 약 6개월 내지 약 2년에 걸쳐 약 30 내지 약 250 μ g/day의 속도로, 더욱 바람직하게는 약 100 내지 약 130 μ g/day의 속도로 시험관내 방출된다. 추가의 양태에서, 당해 제형의 친수성 중합체는 옥트레오타이드를 약 100 μ g/day의 속도로 시험관내 방출한다. 바람직하게는, 친수성 중합체는 폴리우레탄계 중합체 및 메타크릴레이트계 중합체로부터 선택된다.
- <138> 본 발명의 추가의 양태는 옥트레오타이드를 포함하는 이식용 방출 조절형 제형에 관한 것으로, 당해 제형은, 옥트레오타이드의 약 20% 이하가 약 6주 후에 제형으로부터 시험관내 방출되고 옥트레오타이드의 약 60%가 약 6개월 후에 제형으로부터 방출되기에 효과적도록, 친수성 중합체 중에 옥트레오타이드를 포함한다.
- <139> 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 옥트레오타이드, 이의 염, 이의 용매화물 또는 이의 전구약물의 양은 각종 인자, 예를 들면, 사용되는 특정 옥트레오타이드, 목적하는 투여 수준, 사용되는 하이드로겔의 유형 및 양, 조성물에 포함되는 추가 물질의 존재, 유형 및 양을 포함하는 각종 인자에 따라 가변적일 수 있다. 제형에 포함되는 옥트레오타이드 또는 이의 유도체의 양은 유효한 약물 전달을 위한 목적하는 투여량, 분자량 및 화합물의 활성에 따라 가변적이다. 사용되는 약물의 실제 양은 환자의 연령, 체중, 성별, 의학적 상태, 질환 또는 임의의 다른 기준에 좌우될 수 있다. 실제 약물의 양은 의도하는 의학적 용도에 따라 당해 기술분야에 알려진 기술에 의해 결정된다. 본 발명에 따라 제형화되는 약제학적 투여 형태는 주치의에 의해 6개월마다 약 1회 투여될 수 있다.
- <140> 통상적으로, 옥트레오타이드는, 옥트레오타이드가 약 20 내지 약 150mg, 바람직하게는 약 40 내지 약 90mg, 더욱 바람직하게는 약 50 내지 약 85mg의 양이 되도록, 이식물 또는 다른 약제학적 조성물 중에서 제형화된다. 성인의 경우, 말단비대증의 치료를 위한 1일 투여량은 통상적으로 속방형 옥트레오타이드 약 300 내지 약 600 μ g/day(Sandostatin®100 또는 200 μ g/1일 3회)이다. 바람직하게는, 조성물 중의 옥트레오타이드의 양은, 장기간에 걸쳐 약 10 내지 약 1000 μ g/day, 바람직하게는 약 20 내지 약 800 μ g/day, 더욱 바람직하게는 약 30 내지 약

300 μ g/day로 방출되도록 제형화된다. 이와 같은 방출 속도는, 환자의 혈액 중에서 장기간에 걸쳐 약 0.1 내지 약 9ng/ml에서 목적하는 치료학적 수치를 유지한다.

- <141> 옥트레오티드가 함유된 하이드로겔 장치는 옥트레오티드를 환자의 혈장 중에 조절된 방출을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물에 사용되는 옥트레오티드의 조절 방출에 적합한 하이드로겔은 HPMA, HEMA 등을 비제한적으로 포함하는 친수성 단량체의 중합체를 포함한다. 이와 같은 하이드로겔은 조성물로부터의 옥트레오티드의 열화 및 손실을 방지할 수도 있다.
- <142> 하나의 양태에서, 본 발명의 약제학적 제형은 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트 및 하이드록시프로필 메타크릴레이트의 친수성 공중합체를 함유하는 옥트레오티드 아세테이트를 포함한다. 바람직한 양태에서, 약제학적 제형의 공중합체는 HEMA 약 20% 및 HPMA 약 80%를 포함한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 약제학적 제형의 공중합체는 HEMA 약 40% 및 HPMA 약 60%를 포함한다.
- <143> 추가의 양태에서, 하이드로겔은 폴리우레탄계 중합체를 포함한다.
- <144> 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 하이드로겔의 양은, 예를 들면, 사용되는 특정 매트릭스, 이의 분자량, 이의 소수성, 사용되는 옥트레오티드의 유형 및 양, 조성물에 포함되는 부가 물질의 존재 여부, 유형 및 양을 포함하는 각종 인자에 따라 가변적일 것이다.
- <145> 이식물의 크기, 형태 및 표면을 변형시켜 옥트레오티드가 이식물로부터 방출되는 속도를 증가시키거나 감소시킬 수도 있다.
- <146> 본 발명의 제형은 부작용을 최소화시키면서 치료학적 효과를 극대화시키는 특정한 목적하는 방출 프로파일을 나타낸다. 목적하는 방출 프로파일은 약물 또는 활성 제제의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 약물 또는 활성 제제의 정상 상태에서의 혈장 농도(C_s)로 나타낼 수 있다.
- <147> 본 발명의 약제학적 조성물은 보조 제제 또는 부형제, 예를 들면, 활택제, 용해제, 표면활성제, 희석제, 저온용융 결합제를 포함하는 결합제, 봉해제 및/또는 윤활제를 포함할 수도 있다. 용해제 투여 제형으로부터의 옥트레오티드의 용해 속도를 증가시키며, 옥트레오티드의 용해도를 증가시킴으로써 작용할 수 있다. 적합한 용해제로는, 예를 들면, 시트르산, 푸마르산, 타르타르산, 석신산, 아스코르브산, 아세트산, 말산, 글루타르산 및 아디프산과 같은 유기산이 포함되며, 단독으로 사용하거나 배합하여 사용할 수 있다. 또한, 완충 시스템을 생성시키기 위해, 이들 제제는 산의 염과의 배합물, 예를 들면, 시트르산의 시트르산나트륨과의 배합물일 수 있다.
- <148> 옥트레오티드의 치료학적으로 유효한 혈장 농도 프로파일의 용해 및 확립시에, 미소서식환경의 pH를 변경시킬 수 있는 기타 제제로는 무기산의 염 및 수산화마그네슘이 포함된다. 사용할 수 있는 기타 제제로는 표면활성제 및 다른 가용화 물질이 있다. 본 발명의 약제학적 조성물에 사용하기 적합한 표면활성제로는, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리에틸렌 스테아레이트, 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 피마자 유 유도체, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 벤질 벤조에이트, 세트리미드, 세틸 알코올, 도큐세이트 나트륨, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 레시틴, 중쇄 트리글리세리드, 모노에탄올아민, 올레산, 폴록사머, 폴리비닐 알코올 및 소르비탄 지방산 에스테르가 포함된다.
- <149> 본 발명의 약제학적 조성물에 사용하기 적합한 희석제로는, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 불활성 충전제, 예를 들면, 미세결정질 셀룰로오스, 락토오스, 수크로오스, 과당, 글루코오스 텍스트로오스, 또는 다른 당, 2염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체, 카올린, 만니톨, 락티톨, 말티톨, 자일리톨, 소르비톨 또는 다른 당 알코올, 무수 전분, 사카라이드, 텍스트린, 말토텍스트린 또는 다른 다당류, 이노시톨 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 희석제는 바람직하게는 수용성 희석제이다. 바람직한 희석제의 예로는, 예를 들면: FMC 코퍼레이션(FMC Corporation)에서 시판중인 Avicel PH112, Avicel PH101 and Avicel PH102와 같은 미세결정질 셀룰로오스; 락토오스 일수화물, 락토오스 무수물 및 Pharmatose DCL 21과 같은 락토오스; 펜웨스트 파마슈티칼스(Penwest Pharmaceuticals)에서 시판중인 Emcompress와 같은 2염기성 인산칼슘; 만니톨; 전분; 소르비톨; 수크로오스; 및 글루코오스가 포함된다. 희석제는 압축 특성을 고려하여 특정 조성물과 부합되도록 조심스럽게 선택한다. 희석제는 바람직하게는 방출 조절형 조성물을 약 2 내지 약 80중량%, 바람직하게는 약 20 내지 약 50중량%의 양으로 사용한다.
- <150> 활택제는 가공 과정에서 물질의 유동 및 혼화성을 개선시키는 데 사용한다. 적합한 활택제로는, 예를 들면, 콜로이드성 이산화규소, 사업화규소와 같은 규소 화합물의 기상 가수분해에 의해 제조할 수 있는 서브마이크론 폼

드 실리카가 포함된다. 콜로이드성 이산화규소는 캐보트 코포레이션(Cabot Corporation)(상표명 Cab-O-Sil); 데구사, 인코포레이티드(Degussa, Inc.)(상표명 Aerosil) 및 E.I. 듀폰 앤드 캄파니(E.I. DuPont & Co.)와 같은 다수의 공급원으로부터 시판중인 서브마이크론 비결정질 분말이다. 콜로이드성 이산화규소는 콜로이드성 실리카, 폼드 실리카, 다소 무수물인 규산, 규산 무수물, 및 폼드 이산화규소로도 알려져 있다. 하나의 양태에서, 활택제는 Aerosil 200을 포함한다.

- <151> 사용할 수 있는 또 다른 제제로는 표면활성제, 용해제 및 다른 가용화 물질이 있다. 본 발명의 약제학적 조성물에 사용하기 적합한 표면활성제로는, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리에틸렌 스테아레이트, 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 벤질 벤조에이트, 세트리미드, 세틸 알코올, 도큐세이트 나트륨, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 레시틴, 중쇄 트리글리세리드, 모노에탄올아민, 올레산, 폴록사머, 폴리비닐 알코올 및 소르비탄 지방산 에스테르가 포함된다. 용해제는 옥트레오타이드의 용해 속도를 증가시키며, 옥트레오타이드의 용해도를 증가시킴으로써 작용한다. 적합한 용해제로는, 예를 들면, 시트르산, 푸마르산, 타르타르산, 석신산, 아스코르브산, 아세트산, 말산, 글루타르산 및 아디프산과 같은 유기산이 포함되며, 단독으로 사용하거나 배합하여 사용할 수 있다. 또한, 완충 시스템을 생성시키기 위해, 이들 제제는 산의 염과의 배합물, 예를 들면, 시트르산의 시트르산나트륨과의 배합물일 수 있다. 미소서식환경의 pH를 변경시킬 수 있는 기타 제제로는 무기산의 염 및 수산화마그네슘이 포함된다.
- <152> 본 발명의 약제학적 조성물에 사용하기 적합한 붕해제로는, 예를 들면, 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈, 크로스카멜로스, 미세결정질 셀룰로오스, 적게 치환된 하이드록시프로필 셀룰로오스, 펙틴, 칼륨 메타크릴레이트-디비닐벤젠 공중합체, 폴리(비닐 알코올), 틸아미드, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 전분 유도체, 텍스트린, 베타 사이클로덱스트린, 텍스트린 유도체, 산화마그네슘, 점토, 벤토나이트 및 이들의 혼합물이 포함된다.
- <153> 본 발명의 활성 물질은 약제학적으로 허용되고 활성 물질과 혼화성인 부형제와 혼합할 수 있으며, 본원에 기재된 치료학적 방법에서 사용하기에 적합한 양으로 존재한다. 각종 부형제는 당해 기술분야의 숙련자에게 알려진 바와 같이 본 발명의 옥트레오타이드와 균질하게 혼합될 수 있다. 예를 들면, 미세결정질 셀룰로오스, 콜로이드성 이산화규소, 락토오스, 전분, 소르비톨, 사이클로덱스트린 및 이들의 배합물을 비제한적으로 포함하는 부형제와 옥트레오타이드를 혼합 또는 배합할 수 있다.
- <154> 본 발명의 약제학적 조성물에 사용하기 적합한 윤활제로는 압축 대상 분말의 유동성에 작용하는 제제가 포함되며, Aerosil 200와 같은 이산화규소, 활석, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산칼슘, 수소화된 식물성 오일, 나트륨 벤조에이트, 염화나트륨, 류신 카보 왁스, 마그네슘 라우릴 설페이트 및 글리세릴 모노스테아레이트가 포함된다.
- <155> 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 효과적인 양의 옥트레오타이드를 하이드로겔 중에 포함하고, 환자에게 투여하거나 치료 요법의 일부로서 사용하는 경우 (옥트레오타이드의 치료학적으로 유효한 혈장 수치) 방출 프로파일을 약 2개월 이상, 바람직하게는 약 6개월 이상 및 약 2년 이하의 기간에 걸쳐 제공하는 안정한 방출 조절형 이식 가능한 투여 형태를 제공한다.
- <156> 본 발명의 투여 형태는 위에서 언급한 바와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제를 하나 이상 포함할 수도 있다. 바람직한 양태에서, 투여 형태는 옥트레오타이드 단위 투여 형태와 속도 조절 중합체 이외에도 희석제 및 윤활제를 함유할 수 있다. 특히 바람직한 부형제는 스테아르산 마그네슘이다. 이들 물질을 사용하는 경우, 스테아르산 마그네슘 성분은 바람직하게는 투여 형태를 약 0.5 내지 약 5%w/w, 더욱 바람직하게는 약 2%w/w 포함하며, 하이드로겔과 옥트레오타이드는 제형의 나머지를 포함한다.
- <157> 또 다른 바람직한 부형제는 하이드록시프로필셀룰로오스이다. 사용하는 경우, 하이드록시프로필셀룰로오스 성분은 바람직하게는 투여 형태를 약 0.5 내지 약 20%w/w, 더욱 바람직하게는 약 10%w/w 포함하며, 하이드로겔과 옥트레오타이드는 제형의 나머지를 포함한다.
- <158> 바람직한 양태에서, 당해 제형은 스테아르산 마그네슘과 하이드록시프로필셀룰로오스를 둘 다 포함하며, 바람직하게는 스테아르산 마그네슘 약 2% 및 하이드록시프로필셀룰로오스 약 10%를 포함하고 하이드로겔과 옥트레오타이드는 제형의 나머지를 포함한다.
- <159> 본원에 사용된 바와 같이, "방출 조절형"은, 활성 제제의 독성 수치 미만으로 치료학적으로 유익한 혈액 수준이 약 2개월 이상, 바람직하게는 약 6개월 이상에 걸쳐 유지되는 속도로, 활성 제제가 투여 형태로부터 미리 결정

된 방식으로 일정하게 방출되는 것을 포함한다. 바람직하게는, 약제학적 조성물을 적어도 약 2개월마다, 바람직하게는 약 6개월마다 및 약 2년 이하 동안 투여함으로써, 이식용 제형 중의 활성 제제의 양은 치료학적으로 유용한 혈장 농도를 규정짓는다.

- <160> 본 발명의 조성물은 본 발명의 이식용 제형을 환자에게 투여함으로써 GH 및 IGF-1의 수치가 증가함을 특징으로 하는 호르몬 질환의 치료에 사용될 수 있다. 바람직하게는, 당해 이식물을 약 6개월마다 투여하여, 치료학적 유효량의 옥트레오타이드, 바람직하게는 옥트레오타이드 아세테이트를 방출한다. 이식 가능한 조성물은, 호르몬 질환의 개선을 위한 최소한의 치료학적으로 유효한 수치에서 특정 농도의 옥트레오타이드를 환자에게 방출하는데, 당해 농도는 하루 중 환자에게 편안한 기간을 늘리기 위한 최대 농도보다는 비교적 낮다. 당해 조성물을, 개체가 임의의 부작용 없이 특정 투여량에 내성이 생기거나 활성 제제의 투여량이 증가하기에 충분한 기간 동안, 필요한 경우, 개체의 치료학적 투여량이 달성될 때까지 선택된 시간 간격으로, 특정 투여량으로 개체에 투여할 수 있다. 예를 들면, 바람직하게는 당해 활성 제제는 옥트레오타이드 약 10 내지 약 1000 μ g/day, 바람직하게는 약 20 내지 약 800 μ g/day, 더욱 바람직하게는 약 30 내지 약 300 μ g/day의 투여량으로 약 2개월 이상, 더욱 바람직하게는 약 6개월 및 약 2년 이하 동안 투여된다.
- <161> 옥트레오타이드가 옥트레오타이드 아세테이트인 본 발명의 조성물은 GH 및 IGF-1의 수치가 증가함을 특징으로 하는 호르몬 질환, 더욱 특히 말단비대증의 치료에 특히 적합하다. 본 발명에 따르는 옥트레오타이드 아세테이트 제제는 카르시노이드 증상 및 VIP-분비 증양과 관련된 증상의 치료에도 적합하다.
- <162> 위에서 논의된 바와 같이, 이식하기 전에, 이식용 제형을 소정의 시간 동안 수화 또는 "프라이밍"시킬 수 있다. 적합한 수화제로는 물 및 식염수 등을 비제한적으로 포함하는 다른 수계 용액을 비제한적으로 포함한다. 이식용 제형은 1일 미만 및 수 개월 이상 프라이밍시킬 수 있다. 프라이밍 단계는 이식물 중의 활성 물질의 방출에 영향을 끼치는 것으로 관찰되었다. 예를 들면, 프라이밍은, 이식물이 프라이밍되는 시간에 따라 이식하기 전에, 활성 물질이 하이드로겔의 벽을 침투 및 포화시키기 시작하고 하이드로겔로부터 추출이 잠재적으로 시작할 수 있도록 한다. 프라이밍된 이식물은 활성 물질을 사실상 이식물에서 방출하기 시작할 것이며, 이식 직후에 약물이 피크 방출될 수 있다. 반면, 프라이밍을 거의 하지 않거나 완전히 하지 않으면, 이식물이 수화되고 활성물질이 방출되기 시작할 때까지의 기간 동안 이식된 활성 물질이 사실상 방출되지 않을 수 있다.
- <163> 하나의 양태에서, 방출 조절형 옥트레오타이드 제형을 투여하는 방법은 본 발명의 옥트레오타이드 제형을 1개월 미만, 바람직하게는 1주 미만 동안 수화시키는 단계 및 환자에게 이식하는 단계를 포함한다.
- <164> 추가의 양태에서, 방출 조절형 옥트레오타이드 제형을 투여하는 방법은 탈수된 본 발명의 옥트레오타이드 제형을 환자에게 이식하는 단계를 포함한다.
- <165> 본 발명의 추가의 특징 및 양태는 실시예에 비제한적으로 예시되어 있다.

실시예

- <166> **실시예 1**
- <167> 시험관내 옥트레오타이드 방출 속도
- <168> 본 실시예는, 본 발명의 이식 가능한 옥트레오타이드 제형의 제조 및 옥트레오타이드의 시험관내 방출을 예시한다. 현재의 연구에서, 일련의 이식물들을 시험하여, 옥트레오타이드의 안정성 및 하이드로겔 제형으로부터의 약 22주(No. 146), 28 주(No. 136) 및 33주(모든 다른 제형들)에 걸친 시험관내 방출 특성을 측정하였다. 각각의 이식물은 옥트레오타이드 아세테이트 약 50mg 및 약 2% 스테아르산을 함유하지만, 중합체 카트리지는 HEMA 및 HPMA를 상이한 양으로 함유하기 때문에, 표 1에 나타낸 바와 같이 EWC(%)가 상이하였다.

표 1

제형 번호	HEMA (%)	HPMA (%)	EWC (%)	부형제/기타 물질
146	0	99.5	22.9	2% 스테아르산
145	10	89.5	23.4	2% 스테아르산
147	15	84.5	24.4	2% 스테아르산
133	20	79.5	25.2	2% 스테아르산
144	25	74.5	25.6	2% 스테아르산
143	30	69.5	26.1	2% 스테아르산
142	35	64.5	26.6	2% 스테아르산
136	40	59.5	27.6	2% 스테아르산

<169>
 <170> 도 2, 도 3 및 도 4는 위에서 제공된 각각의 제형에 대한 옥트레오타이드의 이식물로부터의 방출을 날짜(day)에 대하여 도시한 것이다. 도 2에 나타난 바와 같이, 제형 번호 136의 경우 최초 방출은 비교적 높고 비교적 빨리 떨어졌다. 도 3에 나타난 바와 같이, 제형 번호 146의 최초 방출 속도는 비교적 느렸다. 도 4는 제형 번호 145, 147, 133, 144, 143 및 142에 대한 방출 프로파일을 나타낸다. 도 4에 나타난 바와 같이, 최초 방출 속도는 EWC(%)와의 관계가 양호하며, 22.9 내지 27.6%의 EWC(%)에 대해서는 20 내지 450 μ g/day의 범위이다. 그러나, 이식물 속에서의 삼투압 차이 및 용리 매질에 관한 문제가 있었다. 따라서, 옥트레오타이드 제형을 안정화시키기 위해, "우선적인 수화(preferential hydration)" 원리를 기본으로 하여 더욱 양호한 안정성을 제공하는 부형제를 사용하는 다수의 실험을 고안하였다.

<171> **실시예 2**

<172> 송아지 혈청의 제형 연구

<173> 팽윤 문제와 관련하여 삼투압 효과를 측정하기 위해, 제형 번호 136 및 제형 번호 143에 상응하는 본 발명의 이식물 2개를 송아지 혈청에 용리시켰다. 특히, HEMA 약 40% 및 HPMA 60%로 이루어지고 옥트레오타이드 아세테이트를 2% 스테아르산과 함께 함유한 제형 번호 136 및 HEMA 약 30% 및 HPMA 70%로 이루어지고 20% PEG3300 및 80% 옥트레오타이드 아세테이트의 혼합물을 함유한 제형 번호 143을 시험하였다. 3개월 후에, 이식물은 정상적인 외관을 나타냈으며, 비교적 직선 형태이고 다소 팽윤되었다.

<174> **실시예 3**

<175> 제형 연구

<176> 삼투압 차이로 인하여, 실시예 1에 기재된 이식물은 상당히 팽윤되어 최종적으로 파열되었다. 당해 실시예는, 옥트레오타이드 이식물의 안정화에 유용한 차단제(screen agent)로 고안된 제형을 예시하고 있다. 본 연구에서, 일련의 이식물을 모니터링하여, 이식물 형태 및 내구성에 대한 부형제의 효과를 측정하였다. 각각의 중합체 카트리지는 HEMA 약 28%, HPMA 약 66.5% 및 글리세린 5%로 이루어졌다. 표 2에 나타난 바와 같이, 이들 성분은 각종 부형제와 함께 옥트레오타이드 아세테이트를 함유하였다.

표 2

샘플 번호	부형제/기타 물질
1	없음
2	20% PEG 3300
3	40% PEG 3300
4	2% 스테아르산 (대조군)
5	10% 글리콜산
6	20% 폴리(락트산)
7	10% 만니톨
8	10% MCC (미세결정질 셀룰로오스)
9	20% MCC
10	10% 참깨유

<177>
 <178> 참깨유 및 MCC와 같은 소수성 제제는 제형 중에서 분리되고, "우선적인 수화"를 제공하지 않으며, 본 발명에 따라 덜 바람직하였다. PEG 3300과 같은 친수성 제제는 삼투압 차이가 증가하고 팽윤성이 증가하였다. 만니톨 및 글리콜산과 같은 저분자량 첨가제는 안정화 효과를 제공하지 않았으며 인테그리티(integrity)가 감소하였다. 이들 제제는 옥트레오타이드 제형의 충분한 안정화를 제공하지 않았다. 따라서, 실시예 4에 기재한 바와 같은 제2 연구를 실시하였다.

<179> **실시예 4**

<180> 제형 연구 및 시험관내 옥트레오타이드 방출 속도

<181> 표 3에 나타낸 바와 같이, 당해 연구는 하이드로겔 이식물 중의 옥트레오타이드의 안정성을 각종 부형제를 사용하여 평가하기 위해 수행하였다. 부형제는 분자량이 크고 몇 가지 친수성 성질이 있도록 선택하였다. 각각의 이식물은 HEMA 약 20% 및 HPMA 약 80%로 이루어진 중합체 카트리지로부터 제조되었다. 식염수 중의 이식물의 외관을 모니터링하고, 9주에 걸쳐 순위를 표기하였다. 그 결과를 표 3에 나타낸다.

표 3

제형 번호	부형제/기타 물질	9 주에서의 이식물의 외관 (기호에 대한 설명은 아래에 있다)
133	20% 텍스트란	3
133	20% TPGS (비타민 E 유도체)	2
133	20% HEC (하이드록시에틸 셀룰로오스)	3
133	20% HPC (하이드록시프로필 셀룰로오스)	2
133	20% 알부민	2
133	20% 펙틴	2
133	20% AcDiSol	1.5
133	20% 카보폴	1
133	2% SA (스테아르산) - 대조군	4

- 0-직선 형태임, 팽윤되지 않음
- 1-직선 형태임, 다소 팽윤됨
- 2- 다소 구부러짐, 다소 팽윤됨
- 3- 구부러짐, 팽윤됨
- 4- 심하게 변형되어 구부러짐

<182>

<183> 도 5에 나타낸 바와 같이, 텍스트란을 함유한 제형이 용리 속도가 가장 높았다. 펙틴, AcDiSol 및 카보폴 (Carbopol)을 함유한 제형은 2주 동안의 수화 및 9주 동안의 용리 후에 덜 방출되었다. 따라서, 더욱 우수한 안정화 효과를 가지며 용리 및 외관이 양호하게 조합된 바람직한 양태는 하이드록시프로필셀룰로오스를 사용하여 수득되었다.

<184> **실시예 5**

<185> 건강한 개에 대한 1개월 동안의 이식 연구

<186> 당해 실시예는 본 발명의 제형의 제조 및 옥트레오타이드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 방출을 예시한다. 건강한 개에 본 발명의 옥트레오타이드 피하 이식물 1개를 이식하였다. 옥트레오타이드 피하 이식 제형은 물 함량이 26.6%이고, 옥트레오타이드 아세테이트를 44mg 함유하였다. 시험관내 방출 속도를 1주일 동안 약 500µg/day에서 평가하고, 4주 동안 약 300µg/day로 감소시켰으며, 연구 기간에 걸친 총 방출량은 옥트레오타이드 약 10mg이었다. 이식물은 이식한지 28일이 지난 후에 제거하였다. 당해 연구에 사용된 이식물의 길이는 약 3.5cm였다. 옥트레오타이드 아세테이트, IGF-1 및 GH로 이루어진 혈청 농도를 수득하기 위한 혈액 샘플(1.5 ml)을, 마취 및 절식 없이 목정맥 천공(jugular puncture)시켜, 0일, 1 내지 7일, 11일, 14일, 18일, 21일, 25일 및 28일에 수득하였다.

<187> 임상학적 관찰 결과로는, 옥트레오타이드 이식물 제형이 양호하게 견뎠으며, 음식물 섭취가 정상적이었으며, 비정상적 거동이 관찰되지 않았음이 포함되었다.

<188> 혈청 분석은 4일째 되는 날 옥트레오타이드 아세테이트 피크를 보였으며, 모든 간격에서 검출 가능한 양의 옥트레오타이드 아세테이트가 측정되었다. 이식 후 4일째 되는 날까지 IGF-1 농도가 감소하였으며, 25일째 되는 날까지 투여전(predose) 수치로 돌아왔다. 도 6에서 볼 수 있는 바와 같이, IGF-1 수치는 이식전 수치의 40 내지 90%로 감소하였다.

<189> **실시예 6**

<190> 건강한 개 6마리에 관한 6개월 동안의 이식 연구

<191> 본 실시예는 본 발명의 제형의 제조 및 옥트레오타이드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 방출을 예시한다. 건강한 개 6마리를 2개 그룹으로 나누고, 본 발명의 옥트레오타이드 피하 이식물 1 또는 2개를 각각 이식하였다. 옥트레오타이드 피하 이식물은 물 함량이 약 25.2%이고 옥트레오타이드 아세테이트를 약 60mg 함

유하였다. 당해 이식물은 이식한지 6개월이 지난 후에 제거하였다. 이식 후 최초 7일 동안 매일 샘플링하고, 3주 동안 1주 2회 샘플링하고, 6개월이 될 때까지 1주 1회 샘플링하여, 옥트레오타이드 아세테이트, IGF-1 및 GH의 혈청 농도를 측정하기 위한 혈액 샘플(10ml)을 측정하였다. 이식 전 4일 동안, 기준선의 혈청 샘플을 대조군으로서 취하였다.

<192> 그 결과, 이식물 1개를 갖는 개의 옥트레오타이드 혈청 수치는 200 내지 700pg/ml 범위이고, 이식물 2개를 갖는 개의 옥트레오타이드 혈청 수치는 400 내지 1000pg/ml 범위였다. 도 7 및 도 8에 나타난 바와 같이, 치료 그룹들 다에서 IGF-1 수치가 90% 정도로 크게 감소하였다. 연구 시작 후 최초 1개월 후에 혈청 GH 수치는 측정하지 않았는데, 그 이유는 건강한 동물의 수치가 추가의 감소를 검출하기에는 너무 낮기 때문이었다. 임상학적 관찰 결과로는, 옥트레오타이드 이식물 제형이 양호하게 견뎠으며, 음식물 섭취가 정상적이었으며, 비정상적 거동이 관찰되지 않았음이 포함되었다.

<193> **실시예 7**

<194> 사람에게 대한 6개월 동안의 이식 연구

<195> 본 실시예에는 본 발명의 제형의 제조 및 옥트레오타이드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 방출을 예시한다. 말단비대증 환자 11명을 대상으로 6개월 동안의 연구를 수행하였다. 시판중인 옥트레오타이드 LAR 제형으로 사전에 치료된 말단비대증으로 진단된 환자 11명에게 본 발명의 이식물 1 또는 2개를 피하 이식하였다. 기준선에서 및 6개월의 기간이 지난 후에 11개월째에 GH 및 IGF-1의 수치를 측정하였다. 각각의 이식물은 HEMA 20%와 HPMA 79.5%로 이루어진 공중합체 중에 옥트레오타이드 아세테이트 약 60mg을 함유하였으며, EWC가 약 25.2%였다. 당해 연구에서 사용된 이식물은 길이가 건조 상태에서 약 44mm이고 수화된 상태에서 50mm였다. 이식물의 직경은 건조 상태에서 약 2.8mm이고 수화된 상태에서 약 3.5 내지 약 3.6mm였다. 당해 이식물은 이식되기 전에 약 1주 동안 수화되었다.

<196> GH의 참조 범위는 2.5mg/l 미만이며, 연령과는 무관하였다. 표 4는 본 발명의 옥트레오타이드 이식물을 이식한 후 6개월에 걸친 GH의 기저 수치(mg/l)를 예시한다. 11번 환자는 선별 기준에 부합하지 않아, 연구에 참여시키지 않았다.

표 4

기저 GH 수치

환자 번호	연령	수령한 이식물 번호	GH 선별 (mg/L)	참가 1	참가 2	참가 3	참가 4	참가 5	참가 6	참가 7
				(이식물 삽입) 기저 GH (mg/L)	(1개월) 기저 GH (mg/L)	(2개월) 기저 GH (mg/L)	(3개월) 기저 GH (mg/L)	(4개월) 기저 GH (mg/L)	(5개월) 기저 GH (mg/L)	(6개월) 기저 GH (mg/L)
001	39	1	26	16.3	0.9	1.5	1.1	1.1	1.1	2.1
002	38	2	17.8	20.7	1.4	0.2	0.3	0.2	0.3	0.48
003	49	1	67	55	2.8	3.1	3.3	5.0	5.3	5.8
004	47	2	7.9	7	2.6	3.8	2.8	3.7	4.0	2.4
005	43	1	10.8	11	2.2	1.8	2.2	1.6	2.2	1.3
006	43	1	1.7	1.7	1.8	2.3	1.9	1.7	1.8	1.9
007	30	2	23.3	21.8	2.4	2.2	2.9	2.0	1.1	0.51
008	58	2	1.9	3.2	0.1	0.1	2.0	0.1	0.6	0.11
009	47	2	14.9	14.1	1.4	0.9	1.5	1.1	1.4	1.4
010	78	1	4	5.2	0.4	0.2	0.5	0.2	0.3	1.0
012	40	2	21.1	27.8	13.5	13.7	14	11.9	8.9	13.1
평균				16.7	2.7	2.7	3.0	2.6	2.7	2.7

<197>

<198> 표 4에 나타난 바와 같이, 6개월 동안 개체의 89%가 정상화된 성장 호르몬 수치를 나타내었다.

<199> 참고로, IGF-1 수치는 (i) 17 내지 24세는 약 180 내지 780ng/ml이고, (ii) 25 내지 39세는 약 114 내지 400ng/ml이고, (iii) 40 내지 54세는 약 90 내지 360ng/ml이고, (iv) 54세를 초과하면 약 70 내지 290ng/ml 범위이다. 표 5는 본 발명의 옥트레오타이드 이식물을 이식한 후 6개월에 걸친 IGF-1의 기저 수치(ng/ml)를 예시한다.

표 5

IGF-1의 혈청 수치

환자 번호	연령	수령한 이식물 번호	IGF-1 선별 (ng/mL)	참가1 (이식물 삽입) IGF-1 (ng/mL)	참가2 (1개월) IGF-1 (ng/mL)	참가3 (2개월) IGF-1 (ng/mL)	참가4 (3개월) IGF-1 (ng/mL)	참가5 (4개월) IGF-1 (ng/mL)	참가6 (5개월) IGF-1 (ng/mL)	참가7 (6개월) IGF-1 (ng/mL)
001	39	1	1500	1500	820	600	900	880	790	750
002	38	2	1700	1300	210	180	190	170	130	230
003	49	1	1100	1200	610	550	750	660	850	660
004	47	2	1700	1800	1100	1200	1200	1100	910	990
005	43	1	1100	1000	450	510	480	600	490	430
006	43	1	520	580	470	430	440	480	440	460
007	30	2	1900	1700	440	560	560	600	430	520
008	58	2	1700	1200	220	240	170	260	160	240
009	47	2	2200	1800	590	830	950	930	1100	1100
010	78	1	590	490	270	260	230	310	220	350
012	40	2	1600	1600	1300	1500	1400	1700	1500	1400
평균				1288	589	624	661	699	602	648

<200>

<201>

표 5에 나타난 바와 같이, 6개월 동안 개체의 22%가 정상화된 IGF-1 수치를 나타내었다.

<202>

도 9A 및 도 9B는 본 발명의 옥트레오타이드 이식물을 시판중인 옥트레오타이드 아세테이트의 제형과 비교하였으며, 당해 이식물의 효능은 적어도 시판중인 옥트레오타이드 LAR 제형의 효능만큼 양호한 것으로 나타났다. 이들 이식물의 치료학적 효과는 연구 기간인 6개월 전체에 걸쳐 성공적으로 지속되었다.

<203>

모든 환자의 IGF-1 수치가 감소하였고, 환자 2명은 정상화되었다. 이와 같은 감소는 치료한지 1개월이 지났을 때 이미 관찰되었으며, 평균 IGF-1 수치는 이후의 5개월 동안 안정하였다. 감소치와의 비교를 동일한 환자에 대해 사전에 관찰하였으며, 시판중인 옥트레오타이드 LAR 제형 치료가 환자 9명 중 8명에서 가능하였다. 환자 8명 중 6명에서, 이식 동안의 IGF-1의 감소율(%)은 시판중인 옥트레오타이드 LAR 제형 치료에서의 감소율보다 더 컸으며, 환자 2명은 이식 동안의 IGF-1의 감소율(%)이 더 적었다. 이식물을 사용하여 치료한지 6개월이 지난 후에, 환자 3명의 GH 수치는 1ng/ml 미만이고 또 다른 환자 5명의 GH 수치는 2.5ng/ml 미만이었다. 시판중인 옥트레오타이드 LAR 제형의 결과와 비교하면, 환자 2명만이 GH 수치가 1ng/ml 미만이고 또 다른 2명은 GH 수치가 2.5ng/ml 미만이었다.

<204>

또한, 환자의 혈청의 옥트레오타이드 수치를 측정하였으며, 이는 표 6에 나타난 바와 같다.

표 6

옥트레오타이드 혈청 수치

이식물 번호	기간 (개월)	1	2	3	4	5	6	7	성별
	환자 번호	참가 2	참가 3	참가 4	참가 5	참가 6	참가 7	참가 8	
1	환자 1	1181	874.5	738.0	894.3	699.2	722.3	169.0	F
2	환자 2	2686	2478	1625	1833	1388	1203	280	M
1	환자 3	2570	2351	1332	980.5	1131	775.2	173	F
2	환자 4	4268	3308	2582	2650	2455	1984	166	M
1	환자 5	1218	1022	610.0	783.2	709.4	545.8	144	F
1	환자 6	1899	1445	1427	1123	1148	747.7	206	F
2	환자 7	5524	2621	3656	3141	2205	1466	154	F
2	환자 8	8684	3387	4899	3336	3454	1765	170	F
2	환자 9	3850	860.6	2638	1766	1729	1510	203	M
1	환자 10	2055	1628	1192	863.9	1641	1231	1130	F
2	환자 12	2527	1366	2006	962.8	1484	1156	189	M

* 환자 10은 참가 7에서 제거된 이식물이 제공되지 않았다.

<205>

<206>

1개의 이식물을 사용하여 수득한 옥트레오타이드 수치 및 2개의 이식물을 사용하여 수득한 옥트레오타이드 수치를 비교한 것이 도 10의 그래프에 도시되어 있다.

<207> 전반적으로 본 실시예의 결과는, 말단비대증 환자의 GH 수치 및 IGF-1 수치의 감소에 있어서 본 발명의 옥트레오타이드 이식물이 적어도 시판중인 LAR 옥트레오타이드 아세테이트의 제형만큼 효과적임을 교시하였다.

<208> **실시예 8**

<209> 본 실시예는 본 발명의 제형의 제조 및 옥트레오타이드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 방출을 예시한다. 건강한 개 2마리에 본 발명의 옥트레오타이드 피하 이식물 1개를 이식하였다. 당해 이식물은 이식 전에 수화되지 않았다. 옥트레오타이드 피하 이식물은 HPMA 약 59.5% 및 HEMA 약 40%로 이루어지며, 평형 함유량이 약 27.6%였다. 당해 이식물은 옥트레오타이드 아세테이트 약 84mg, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 스테아르산 마그네슘을 함유하였다. 당해 이식물은 이식한지 6개월이 지난 후에 제거하였다. 이식 후 최초 4주 동안에는 1일 1회 샘플링하고 4주 동안은 1주 2회 샘플링한 다음에 6개월이 기간이 끝날 때 까지는 1주 1회 샘플링하여, 옥트레오타이드 아세테이트 및 IGF-1의 혈청 농도를 측정하기 위한 혈액 샘플(10ml)을 측정하였다. 이식 전 2일은 기준선 혈청 샘플을 대조군으로서 취하였다.

<210> 도 11은 개의 혈청의 옥트레오타이드 수치를 나타낸 것이고 도 12는 개의 IGF-1의 수치를 나타낸 것이다.

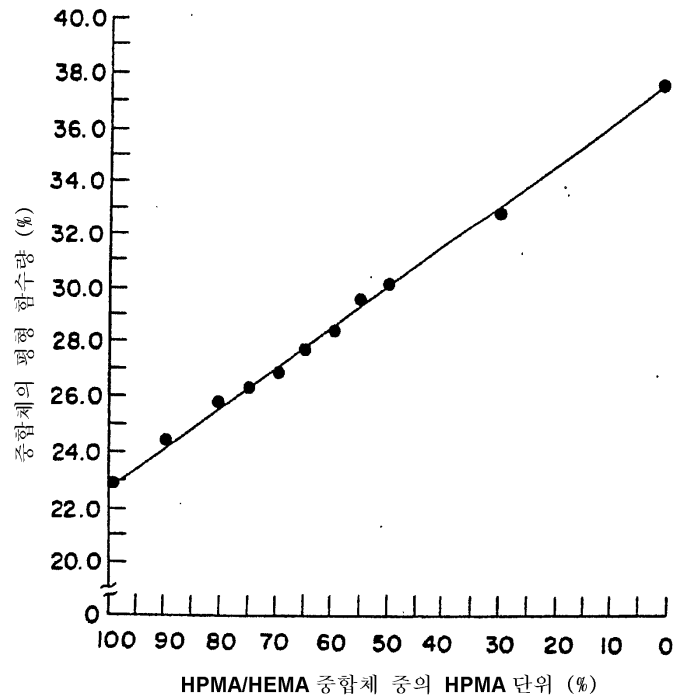
<211> 본 발명은 이의 특정한 바람직한 양태를 참조하여 상세하게 고려되어 기술될 수 있지만, 다른 변형 또한 가능하다. 따라서, 본 발명의 범주 및 청구의 범위는 당해 설명에 한정되지 않아야하며 바람직한 변형이 본 명세서에 포함된다.

도면의 간단한 설명

- <35> 도 1은 "평형 함유량" 대 "최대 수화 상태에서의 가교결합된 HEMA/HPMA 중합체 중의 하이드록시프로필 메타크릴레이트(HPMA) 단위의 함량(중량%)의 선형 관계를 보여주는 그래프이다.
- <36> 도 2는 본 발명의 이식물 제형으로부터의 옥트레오타이드의 방출을 보여주는 그래프이다.
- <37> 도 3은 본 발명의 이식물 제형으로부터의 옥트레오타이드의 방출을 보여주는 그래프이다.
- <38> 도 4는 본 발명의 6가지 상이한 이식물 제형으로부터의 옥트레오타이드의 방출을 보여주는 그래프이다.
- <39> 도 5는 본 발명의 상이한 이식물 제형으로부터의 옥트레오타이드의 방출을 보여주는 그래프이다.
- <40> 도 6은 본 발명의 옥트레오타이드 제형을 이식한 건강한 개의 옥트레오타이드 및 IGF-1 혈청 수치를 보여주는 그래프이다.
- <41> 도 7은 하나의 본 발명의 옥트레오타이드 이식물 제형을 6개월에 걸쳐 이식한 건강한 개 3마리로 이루어진 그룹의 옥트레오타이드 및 IGF-1 혈청 수치를 보여주는 그래프이다.
- <42> 도 8은 2개의 본 발명의 옥트레오타이드 이식물 제형을 6개월에 걸쳐 이식한 건강한 개 3마리로 이루어진 그룹의 옥트레오타이드 및 IGF-1 혈청 수치를 보여주는 그래프이다.
- <43> 도 9A 및 도 9B는 본 발명의 옥트레오타이드 제형을 6개월에 걸쳐 이식한 말단비대증을 앓는 사람 개체 11명의 IGF-1 혈청 수치 및 백분율 변화를 도시한 그래프이다.
- <44> 도 10은 본 발명의 옥트레오타이드 제형을 6개월에 걸쳐 이식한 말단비대증을 앓는 사람 개체 11명의 옥트레오타이드 혈청 수치를 도시한 그래프이다.
- <45> 도 11은 본 발명의 옥트레오타이드 제형을 6개월에 걸쳐 이식한 개 2마리의 옥트레오타이드 혈청 수치를 도시한 그래프이다.
- <46> 도 12는 본 발명의 옥트레오타이드 제형을 6개월에 걸쳐 이식한 개 2마리의 IGF-1 혈청 수치를 도시한 그래프이다.

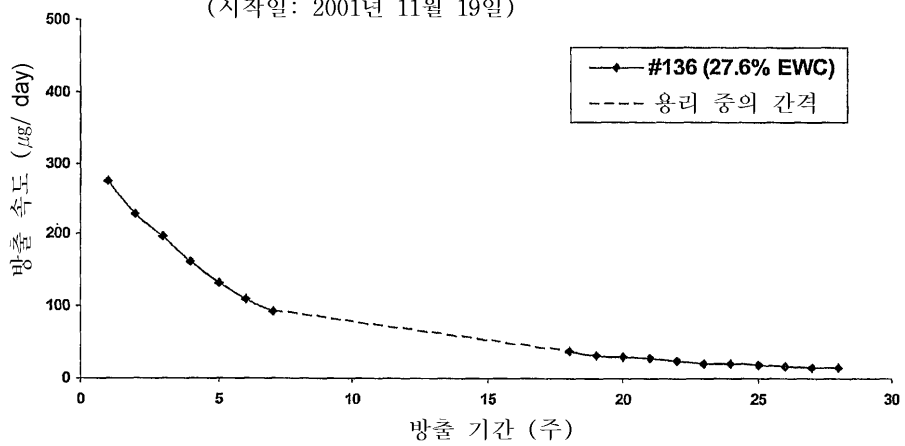
도면

도면1

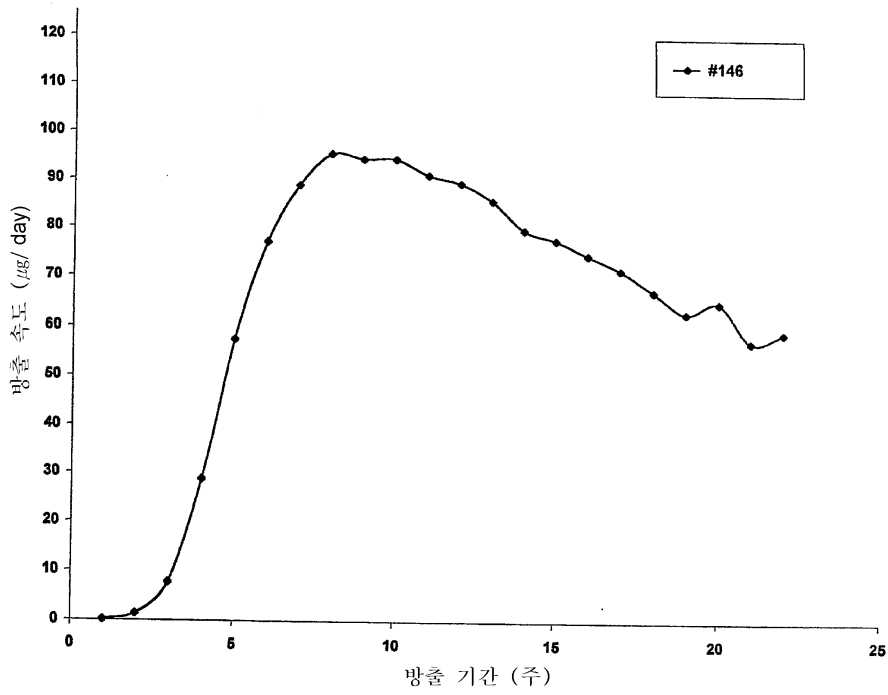


도면2

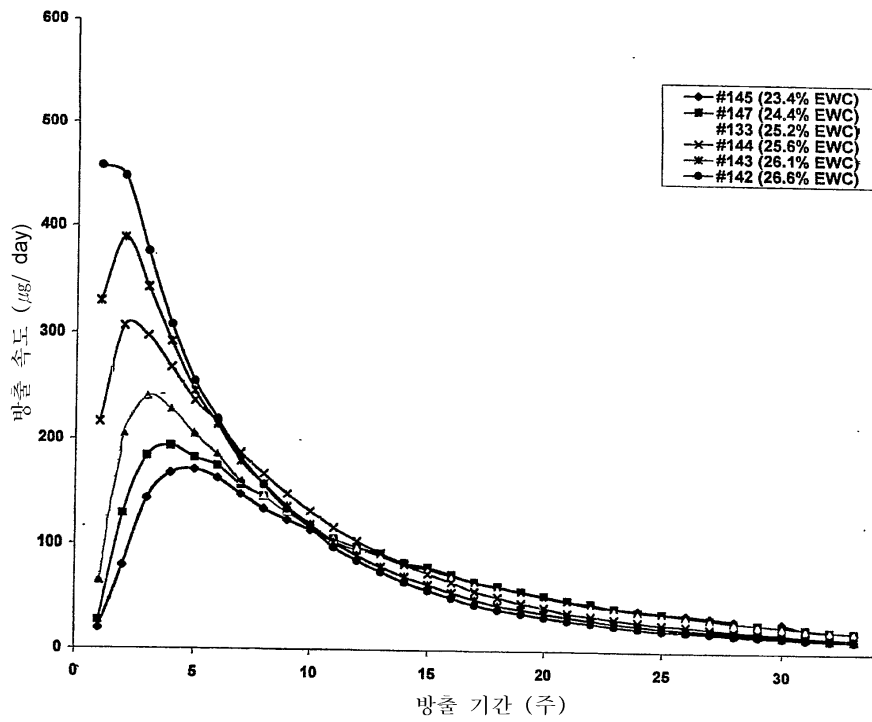
시험관내 연구에서의 옥트레오타이드 방출 속도
(시작일: 2001년 11월 19일)



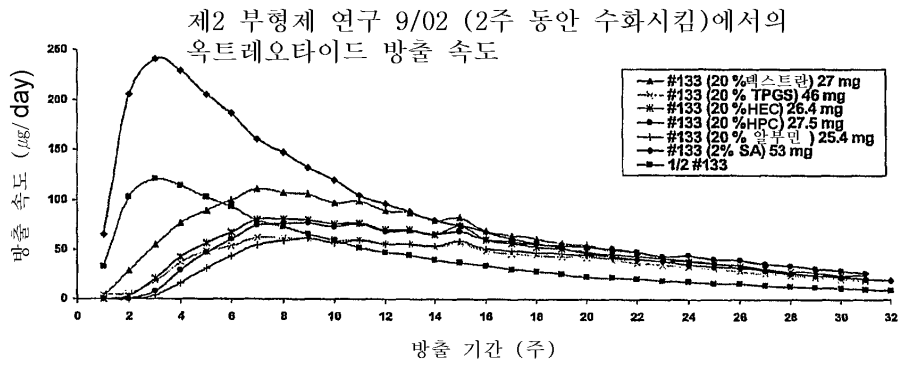
도면3



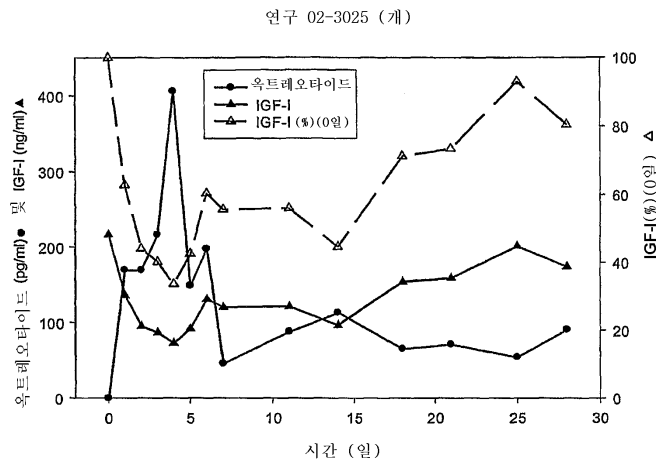
도면4



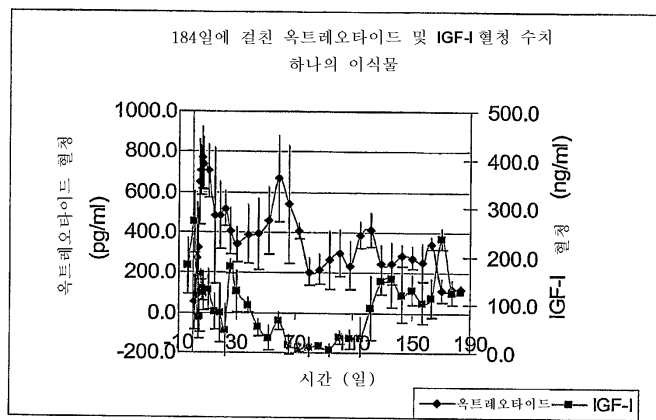
도면5



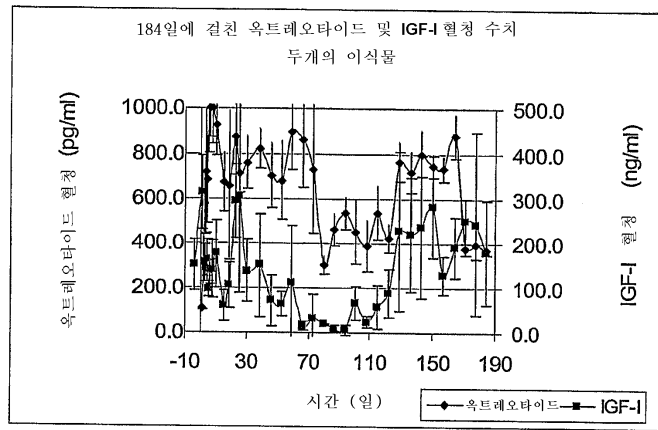
도면6



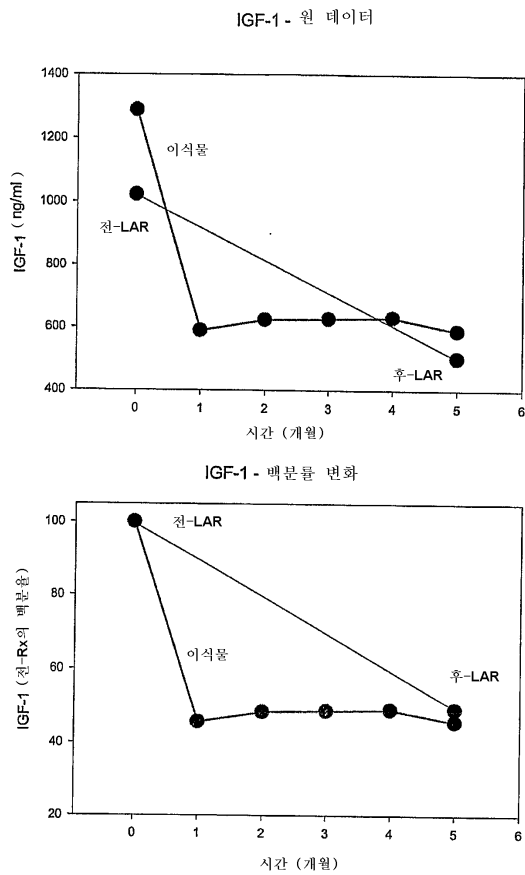
도면7



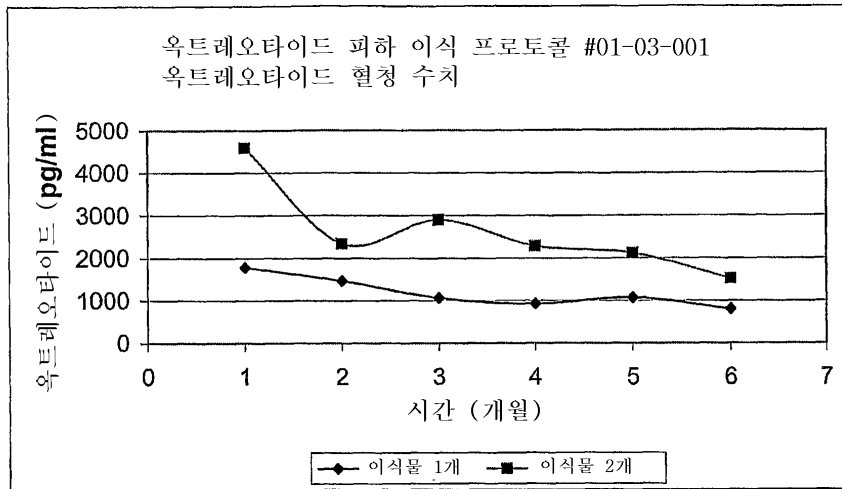
도면8



도면9

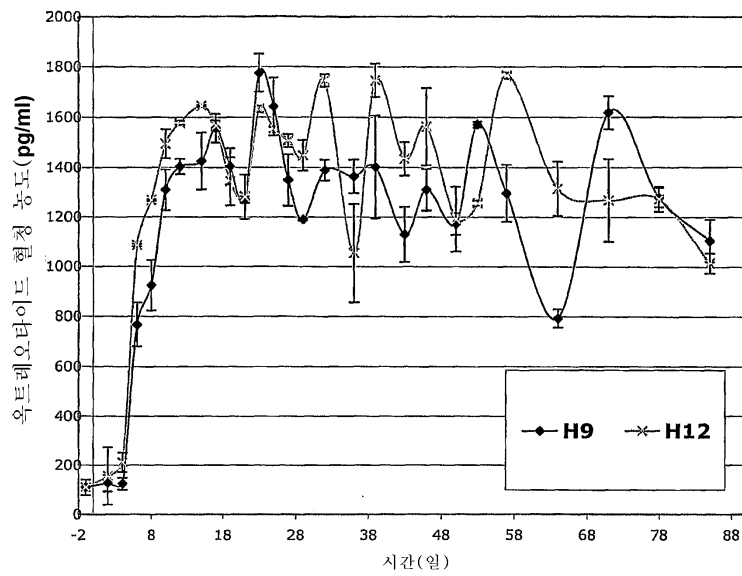


도면10



도면11

건조한 상태에 삽입된 직경이 큰 이식물에 대한
개의 옥트레오타이드 혈청 수치



도면12

건조한 상태에서 삼입된 개 이식물에서의 IGF-I 혈청 수치
(기간: 1 내지 78일)

