



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0083645
(43) 공개일자 2019년07월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/127 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01) *A61K 47/22* (2017.01)
A61K 47/24 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/1274 (2013.01)
A61K 31/5575 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7008219
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월15일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년03월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/073359
- (87) 국제공개번호 WO 2018/050864
 국제공개일자 2018년03월22일
- (30) 우선권주장
 1615754.7 2016년09월15일 영국(GB)
 1621277.1 2016년12월14일 영국(GB)

- (71) 출원인
카무러스 에이비
 스웨덴 에스이-223 70 룬트 쾰베가탄 41 감마1 이
 데온
- (72) 발명자
티버그, 프레드릭
 스웨덴 에스이-223 70 룬트 쾰베가탄 41 감마1 이
 데온 카무러스 에이비
바라우스카스, 저스타스
 스웨덴 에스이-223 70 룬트 쾰베가탄 41 감마1 이
 데온 카무러스 에이비
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인뉴코리아

전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 **프로스타글란딘 유사체 제제**

(57) 요약

본 발명은 다음을 포함하는 주사가능한 예비제제에 관한 것이다:

- a) 모노-, 다이- 또는 트라이-아실 지질 중 최소한 하나 및/또는 토크페롤;
- b) 선택적으로 최소한 하나의 인지질;
- c) 최소한 하나의 생체적합성, 유기 용매; 및
- d) 최소한 하나의 프로스타글란딘 유사체 또는 이의 염;

이 때 상기 예비제제는 과량의 수성 유체와 접촉시 최소한 하나의 액정 상 구조를 형성하거나 형성할 수 있다. 이러한 조성물들은 극성 보조-용매들을 추가로 포함할 수 있다. 특히, 폐동맥 고혈압 (PAH), 중증 PAH, 레이노드 병, 허혈 및 관련 병태들의 관리를 위한 치료 방법, 뿐만 아니라 이러한 조성물의 상응하는 용도가 제공된다. 상기 제제를 포함하는 투여 장치 및 이러한 장치를 포함하는 키트 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/24 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 9/10 (2018.01)
A61P 9/12 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

니스토, 카탈린

스웨덴 에스이-223 70 룬트 질베가탄 41 감마1 이
데온 카무러스 에이비

존슨, 마커스

스웨덴 에스이-223 70 룬트 질베가탄 41 감마1 이
데온 카무러스 에이비

명세서

청구범위

청구항 1

다음을 포함하는 예비제제:

- a) 모노-, 다이- 또는 트라이-아실 지질 중 최소한 하나 및/또는 토크페롤;
- b) 선택적으로 최소한 하나의 인지질;
- c) 최소한 하나의 생체적합성, 유기 용매; 및
- d) 최소한 하나의 프로스타글란딘 유사체 또는 이의 염;

이 때 상기 예비제제는 과량의 수성 유체와 접촉시 최소한 하나의 액정 상 구조를 형성하거나 형성할 수 있음.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

성분 d)는 3,4-시스 융합된 사이클로펜테인 고리, 상기 사이클로펜테인 고리의 1-위치에 OH 그룹 및 사이클로펜테인 고리의 2-위치에 C1-10 그룹을 내포하는 프로스타글란딘 유사체를 포함하는 예비제제.

청구항 3

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프로스타글란딘 유사체는 500 g/mol 미만의 분자량을 가지며 폴리펩티드가 아닌 예비제제.

청구항 4

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

프로스타글란딘 유사체 유리산을 기준으로 0.1 내지 10%, 바람직하게는 0.2 내지 6%, 가령, 0.2 내지 5%, 특히, 0.2 내지 4%의 성분 d)를 포함하는 예비제제.

청구항 5

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

성분 d)는 트레프로스티닐 (TPN) 또는 이의 염, 바람직하게는 트레프로스티닐 소듐 염을 포함하거나 이들로 구성되는 예비제제.

청구항 6

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

성분 a)는 중성 디아실 및/또는 모노아실 지질, 바람직하게는 글리세롤 다이올레이트 (GDO) 또는 솔비탄 모노올레이트 (SMO)를 포함하거나 이들로 구성되는 예비제제.

청구항 7

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

성분 a)는 디아실 글리세롤, 바람직하게는 GDO를 포함하거나 이것으로 구성되는 예비제제.

청구항 8

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

성분 a)는 모노아실 헥시탄, 바람직하게는 솔비탄 모노올레이트 (SMO)를 포함하거나 이것으로 구성되는 예비제제.

청구항 9

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

20 내지 80 중량%, 바람직하게는 35 내지 55%, 특히, 38 내지 52%, 특히, 40 내지 50%의 성분 a)를 포함하는 예비제제.

청구항 10

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

성분 b)는 포스파티딜 콜린 (PC), 포스파티딜 에탄올아민 (PE) 또는 포스파티딜 이노시톨 (PI), 가장 바람직하게는 대두 PC를 포함하거나 이들로 구성되는 예비제제.

청구항 11

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

성분 b)는 다음으로 구성된 그룹에서 선택되는 합성 또는 고 정제 PC를 포함하거나, 이들로 구성되거나, 바람직하게는 이들로 구성되는 예비제제: DDPC, DEPC, DLOPC, DLPC, DMPC, DOPC, DPPC, DSPC, MPPC, MSPC, PMPC, POPC, PSPC, SMPc, SOPC, SPPC, 또는 이의 조합.

청구항 12

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

30 내지 60 중량%, 바람직하게는 35 내지 55%, 특히, 38 내지 52%, 특히, 40 내지 50%의 성분 b)를 포함하는 예비제제.

청구항 13

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

성분 c)는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 최소한 하나의 용매를 포함하거나 이들로 구성되는 예비제제: 알콜, 아민, 아마이드, 술폰사이드 및/또는 에스터.

청구항 14

청구항 13에 있어서,

성분 c)는 모노-알콜 용매, 바람직하게는 에탄올을 포함하거나 이것으로 구성되는 예비제제.

청구항 15

청구항 13에 있어서,

성분 c)는 에탄올, 프로판올, 아이소프로판올, 벤질 알콜 또는 이의 혼합물을 포함하거나 이들로 구성되는 예비제제.

청구항 16

청구항 13에 있어서,

성분 c)는 에탄올 또는 에탄올과 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하거나 이들로 구성되며, 바람직하게는 에탄올 대 PG의 비율은 1:1 내지 10:1, 더욱 바람직하게는 1.5:1 내지 8:1, 가장 바람직하게는 2:1 내지 5:1 (예컨대, 대략 3:1)인 예비제제.

청구항 17

청구항 13에 있어서,

성분 c)는 모노-알콜 용매와 술폰사이드, 바람직하게는 에탄올과 DMSO를 포함하거나 이들로 구성되는 예비제제.

청구항 18

청구항 13에 있어서,

성분 c)는 모노-알콜 용매와 아마이드, 바람직하게는 에탄올과 N-메틸-피롤리돈을 포함하거나 이들로 구성되는 예비제제.

청구항 19

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

성분 c)는 중량 기준 1 내지 30%, 바람직하게는 중량 기준 2 내지 20%, 특히, 중량 기준 5 내지 15% 수준으로 존재하는 예비제제.

청구항 20

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

성분 a:b 비율은 40:60 내지 60:40 범위, 특히, 45:55 내지 55:45 범위인 예비제제.

청구항 21

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 예비제제는 L₂ 상 구조를 가지는 예비제제.

청구항 22

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

25° C 및 60% RH에서, 3 개월 동안, 바람직하게는 6 개월 동안, 특히 12 개월 동안 보관 후 HPLC로 측정하여, 활성 물질 분석과 관련하여 최소한 96%, 바람직하게는 최소한 97%, 특히, 최소한 98%의 안정성을 가지는 예비제제.

청구항 23

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

40° C 및 75% RH에서, 1 개월 동안, 바람직하게는 3 개월 동안, 특히 6 개월 동안 보관 후 HLPC로 측정하여, 활성 물질 분석과 관련하여 최소한 96%, 바람직하게는 최소한 97%, 특히 최소한 98%의 안정성을 가지는 예비제제.

청구항 24

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

20 ° C에서 100 내지 700 mPas의 점성을 가지는 예비제제.

청구항 25

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서:

성분 a)는 대두 PC를 포함하거나 이것으로 구성되고;

성분 b)는 GDO를 포함하거나 이것으로 구성되고;

성분 c)는 에탄올을 포함하고; 그리고

성분 d)는 TPN 또는 이의 염을 포함하거나 이것으로 구성되는 예비제제.

청구항 26

청구항 25에 있어서,

PG, DMSO 또는 NMP로 구성된 그룹에서 선택된 보조-용매를 추가로 포함하고, 이 때 에탄올 : 보조-용매의 비율

은 30:70 내지 70:30 (w/w) 범위인 예비제제.

청구항 27

청구항 25 또는 26에 있어서,
성분 d)는 TPN(Na)를 포함하거나 이것으로 구성되는 예비제제.

청구항 28

청구항 1 내지 27 중 어느 한 항에 있어서,
최소한 하나의 PDE5 억제제를 추가로 포함하는 예비제제.

청구항 29

과량의 수성 유체와 청구항 1 내지 28 중 어느 한 항의 예비제제의 노출에 의해 형성되며, 액정 상 구조를 가지는 조성물.

청구항 30

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항의 예비제제의, 상기 프로스타글란딘 유사체의 서방형 투여에 있어서의 용도.

청구항 31

약물로서 사용하기 위한 청구항 1 내지 28 중 어느 한 항의 예비제제 또는 청구항 29의 조성물.

청구항 32

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항의 예비제제를 인간 또는 비-인간 포유동물 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 폐동맥 고혈압 (PAH), 중증 PAH, 레이노드 병, 허혈 및 관련 병태들에서 선택된 최소한 하나의 병태를 방지 (combat)하기 위하여, 필요로 하는 인간 또는 비-인간 포유동물 대상체를 치료하기 위한, 방법.

청구항 34

청구항 32 또는 청구항 33에 있어서, 투여 경로는 정맥내가 아닌, 방법.

청구항 35

청구항 32 내지 34 중 어느 한 항에 있어서,
투여 경로는 얇은 (shallow) 또는 심부 피하 주사, 국소 또는 경구내인, 방법.

청구항 36

청구항 32 내지 35 중 어느 한 항에 있어서,
매 1 내지 60 일, 바람직하게는 매 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 30, 또는 60 일 (예컨대 ± 1 일, ± 3 일, 또는, 임의의 경우에 $\pm 20\%$), 가장 바람직하게는 매 7 (± 1) 일 또는 매 14 (± 2) 일, 또는 매 30 (± 3) 일의 투여를 포함하는 방법.

청구항 37

청구항 32 내지 36 중 어느 한 항에 있어서,
상기 프로스타글란딘 유사체 또는 이의 염은 0.005 내지 2.5 mg/kg/주의 수준으로, 바람직하게는 0.01 내지 1 mg/kg/주, 특히 0.015 내지 0.7 mg/kg/주의 수준으로 투여되는 방법.

청구항 38

청구항 32 내지 37 중 어느 한 항의 방법에서 사용하기 위한, 청구항 1 내지 28 중 어느 한 항의 예비제제.

청구항 39

폐동맥 고혈압 (PAH), 중증 PAH, 레이노드 병, 허혈 및 관련 병태들에서 선택된 최소한 하나의 병태의 치료를 위한 데포의 생체내 형성에 사용하기 위한 약물의 제조에 있어서 청구항 1 내지 28 중 어느 한 항의 예비제제의 용도.

청구항 40

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항의 예비제제를 내포하는 예비-충전된 투여 장치.

청구항 41

청구항 40에 있어서,

23G 이하의 두께를 가지는 바늘을 포함하는 주사기를 포함하는, 예비-충전된 투여 장치.

청구항 42

청구항 40 또는 청구항 41에 있어서,

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항의 예비제제를 ≤ 1 mL, 바람직하게는 ≤ 0.5 mL 포함하는 예비-충전된 투여 장치.

청구항 43

청구항 40 내지 42 중 어느 한 항의 투여 장치를 포함하는 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 활성 물질들의 제어된 방출을 위한 조성물을 인시츄 생성하기 위한 제제 전구물질 (예비제제), 및 이러한 제제를 이용한 치료 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 양친성 성분들 및 최소한 하나의 프로스타글란딘 유사체의 예비제제에 관한 것이며, 이러한 제제는 수성 유체, 가령, 체액에 대한 노출시 상 전이를 거치고, 이에 의해 제어된 방출 조성물을 형성한다.

배경 기술

[0002] 약제, 영양소, 비타민 등을 비롯한 많은 생물활성 물질들은 "기능성 창"을 가지고 있다. 즉, 어느 정도 생물학적 효과를 제공하기 위해 이들 물질들을 관찰할 수 있는 일정 농도 범위가 존재한다고 말할 수 있다. (예컨대, 국부적으로 또는 혈청 농도로 나타내는) 적절한 신체 부분의 농도가 특정 수준 미만에 속할 경우, 상기 물질에 의한 유의한 효과가 전혀 없을 수 있다. 유사하게, 상기 농도를 증가시킴으로써 추가 이익이 전혀 유발되지 않는 그 보다 높은 농도 수준이 일반적으로 존재한다. 일부 경우들에서 상기 농도를 특정 수준 이상으로 증가시키는 것은 바람직하지 않은 또는 심지어 위험한 효과를 생성한다.

[0003] 일부 생물활성 물질들은 생물학적 반감기 및/또는 넓은 기능성 창을 가지므로, 가끔 투여되어, 실질적인 시기 (예컨대, 6시간 내지 수일)에 걸쳐 기능적인 생물학적 농도를 유지할 수 있다. 다른 경우들에서 청소율은 높고 및/또는 기능성 창은 좁으므로 소량의 규칙적 (또는 심지어 연속적) 투여로 생물학적 농도를 이러한 창 안에서 유지시키는 것이 필요하다. 이는 특히 비-경구 투여 경로 (예컨대, 비장관 투여)가 바람직하거나 필요한 경우 특히 어려울 수 있는데, 자가 투여가 어려워서 불편함 및/또는 좋지 않은 순응을 유발할 수 있기 때문이다. 이러한 경우에 활성이 요구되는 전 기간에 걸쳐 치료적 수준의 활성 물질을 1회 투여로 제공하는 것이 유리할 것이다.

[0004] 높은 청소율 및 짧은 반감기를 가지는 활성 물질들 중 한 가지 특정 분류는 프로스타글란딘 및 이의 유사체들이

다. 프로스타글란딘은 아이코사노이드 군의 내인성 구성원이며 혈소관 활성화, 혈관확장 및 혈압 조절을 비롯한 여러 과정들에 관여한다. 프로스타글란딘은 합성하여 유도된 물질로 언급되는 경우 에포프로스테놀로도 공지되어 있으며, 이들 용어들은 본 명세서에서 호환적으로 사용된다.

- [0005] 에포프로스테놀은 1995에 FDA에 의해 폐동맥 고혈압 (PAH) 치료용으로 승인되었다. PAH는 ≥ 25 mmHg의 평균 폐동맥압 (mPAP), 및 정상 폐동맥쇄기압 (PAWP) (≤ 15 mmHg)을 특징으로 하는 잠재적으로 치명적인 병태이다. 그러나, 에포프로스테놀 그 자체는 1분 미만의 생체내 반감기를 가지기 때문에, 이는 통상적으로 중심 정맥 카테터를 통한 지속적 투여를 필요로 한다. 정맥내 치료를 위한 에포프로스테놀 소듐은 Flolan® (GlaxoSmithKline사)으로 시판되고 있다. 2008년 이래 실온에서 안정한 에포프로스테놀 제제 (Veletri®, Actelion Pharmaceuticals사) 또한 구입가능해졌다. 추정하여 전세계적으로 100,000 내지 200,000명의 개체들이 PAH에 의해 영향을 받는 것으로 여겨진다.
- [0006] 일로프로스트 (Bayer사), 및 트레프로스티닐을 비롯하여, 보다 긴 반감기를 가지는 몇가지 프로스타글란딘 유사체들이 공지되어 있다. 트레프로스티닐은 2002년에 FDA의 승인을 받았으며 2.9 내지 4.6 시간의 혈장 반감기를 가진다. 에포프로스테놀에 비해 보다 긴 반감기에도 불구하고, 트레프로스티닐의 연속 i.v. 주입 또는 규칙적 s.c. 투여가 여전히 일반적으로 필요하다. IV 치료는 중심 정맥 카테터를 외과적으로 삽입하여야 하고, 감염 및 혈전증의 위험을 가져오며 자연적으로 환자에게 불편함을 준다. 에포프로스테놀은 또한 흡입 또는 경구 경로를 통해 투여될 수도 있다. 그러나, 이들 경로들은 IV 경로보다 적은 누적용량의 에포프로스테놀을 제공한다. 그러므로 이 경로들은 모든 환자들에게 적합하지 않을 수도 있다.
- [0007] Remodulin® (United Therapeutics Corporation사)는 IV 또는 연속 s.c. 주사용으로 고안된 트레프로스티닐 제제이다. 연속 s.c. 주사는 미량주입 펌프를 사용하여 이루어진다. 이는 부피가 큰 펌프 장치와 관련된 문제점들 중 일부를 해결하지만, 여전히 이상적이지는 않으며 더욱이 환자들이 백업 주입 펌프에 즉각적으로 접근할 것이 권장된다.
- [0008] 규칙적 s.c. 투여는 i.v. 또는 연속 s.c. 투여, 경구 또는 흡입 경로의 단점들을 어느 정도 해결하지만, 투여부위 통증이 대다수의 환자들에서 심각한 문제가 되며 (환자들 중 85%가 경험) 이상 사례로 인해 거의 모든 트레프로스티닐의 사용 중단이 이유가 된다 (장기간 연구 모집단 중 총 23%). 이는 지금까지 적절한 부위 선정에 의해 가능한 적절한 범위로 관리되어 왔다. 부위 통증은 부위 변화 후 처음 수일내 최고에 이르고, 일부 사례들에서 4주 이상 동안의 단일 부위 이용이 도움이 될 수 있으며 안전할 수 있다.
- [0009] 보관에 안정하고, 중심 정맥 카테터를 통한 연속 투여를 요하지 않고 또는 연속 s.c. 투여에 의해 투여될 수 있으며, 물리적 손상 위험에 취약하지 않으며 및/또는 기존의 s.c. 제제보다 더 적은 빈도로 투여되고 부위 통증을 덜 유발할 수 있는 프로스타글란딘 유사체(들)의 제제에 대한 수요가 명백히 존재한다. 본 발명은 이러한 결점들의 일부 또는 전부를 해결한다.
- [0010] PAH 치료중인 환자들은 전형적으로 상당 기간 동안 치료 용량을 유지할 것이 필요하고 전형적으로 수개월 또는 수년 동안 지속적인 치료를 필요로 한다. 그러므로 보다 장기간에 걸쳐 보다 많은 용량의 부하 및 제어된 방출을 가능하게 하는 데포 시스템은 종래의 전달 시스템 전반에 걸쳐 상당한 이점을 제공하게 될 것이다.
- [0011] 이와 관련하여, 트레프로스티닐을 함유하는 중합체 전달 시스템, 가령, 1상 임상 시험을 거친 TransCon Treprostinil (Ascendis Pharma사)이 개발되었다. TransCon Treprostinil은 일일 1회 자가 투여되는 트레프로스티닐의 s.c. 주사로 고안되었으며 중합체 전달 시스템, 특히, 폴리(옥사졸린) 또는 PEG-계 중합체에 기반한다. TransCon Treprostinil은 연속-주입식 프로스타글란딘 유사체와 동일한 효능을 제공하나, 현재의 비장관 투여 경로들과 관련된 부위 반응 및 혈류 감염 위험들을 감소시켜 보다 안전하고 보다 편리한 투여 경로를 제공한다.
- [0012] 통상적으로 서방형 제제를 분해하기 위해 사용되는 폴리-락테이트, 폴리-글리콜레이트 및 폴리-락테이트-코-글리콜레이트 폴리머는 또한 최소한 일부 환자들에게 어느 정도 자극 원인이 된다. 특히, 이들 중합체는 전형적으로 투여시 주사 부위를 자극하게 되는 산성 불순물, 가령, 락트산 및 글리콜산을 일정 부분 함유한다. 이후 중합체가 분해될 때, 락트산 및 글리콜산이 분해 생성물이므로 추가 자극이 유발된다.
- [0013] 환자의 편안함 및 어느정도 더 적은 빈도의 (일일 1회) 투여와 관련하여 TransCon Treprostinil에 의해 이점이 제공될 수 있음에도 불구하고, 심지어 산성 불순물로 분해되지 않는 중합체, 가령, PEG가 사용되는 경우에도, 중합체 시스템은 높은 점성이 되는 경향이 있어 결과적으로 넓은 바늘을 통한 주사를 필요로 하고 및/또는 꽤 짧은 기간의 생체물 만들 제공한다. 활성 물질, 가령, 트레프로스티닐에 대한 PEG-그래프트는 전형적으로 생물

학적 수명을 증가시키지만 결합을 방해할 수 있으며 주사 사이의 수일 동안 활성인 상태를 유지시키게 하는 생성물을 현재 제공할 수 없다. 넓은 바늘의 투여 및/또는 자극성 내용물이 조합된 효과의 결과로서, 투여 부위에서의 불편함 및 결합 흉터 조직의 형성은 종종 바람직한 것보다 크다. 이는 제시된 트레프로스티닐 제제의 경우에서 증가되는데, 왜냐하면 주사는 매주 또는 그보다 긴 주기이기 보다는 최소한 매일이기 때문이다. 결과적으로, 치료 기간이 길어지면, 다회의 자극물질 투여가 적은 수의 부위들에서 이루어져야 하거나 또는 보다 많은 수의 부위들이 이용되어야 하며, 그 결과 대상체에게 광범위한 불편함을 준다.

[0014] 분명히, 낮은 점성의 시스템, 가령, 균질 용액, 미세 입자들의 분산액, 또는 L₂ 상을 제공하는 것이 유리할 것이며, 이는 좁은 바늘을 통해 용이하게 투여될 수 있으므로, 절차 중에 환자의 불편함을 감소시키고 부위 통증을 더 적어지게 한다. 이러한 투여의 용이성은 특히 환자들이 자가-투여 요법을 하게 되는 경우에 특히 중요하며, 이는 몇 가지 기존의 트레프로스티닐 치료제들과 마찬가지로 매일 수회 자가-투여 할 수 있다. 수일의 기간에 서방형 제제를 제공하지만, 이는 투여하기에 충분히 복잡하여 건강 전문가의 처치를 필요로 하므로, 일일 2회 또는 매일 자가-투여하는 모든 환자들에게는 이점이 되지 않을 것이며, 비용이 더 많이 들게 될 것이다. 투여를 위해 건강 전문가를 방문하는 것이 타당하게 하기에 충분히 긴 기간을 제공하는 제제 및/또는 용이하게 자가-투여할 수 있는 제제를 제공하는 것은 상당한 이점이 될 것이다. 실제 투여 이전에 건강 관리 전문가 또는 환자들의 준비 시간을 줄이는 것 또한 중요한 문제이다.

[0015] 약물 전달 관점에서, 중합체 데포 조성물은 또한 일반적으로 비교적 적은 약물 부하만을 허용하고 "급속/지연" 방출 프로파일을 가지는 단점을 가진다. 중합체 기질의 성질은, 특히, 용액 또는 예비-중합체로 이용될 경우, 조성물이 먼저 투여될 때 초기의 급속한 약물 방출을 유발한다. 이어서 적은 양의 방출 기간이 수반됨과 동시에 기질의 분해가 시작되고, 후속하여 최종적으로 원하는 유지 프로파일까지 방출 속도를 증가시킨다. 이러한 급속/지연 방출 프로파일은 투여 직후에는 활성 물질의 생체내 농도를 기능성 창 이상으로 급속하게 한 다음, 지연 기간 동안에는 기능성 창의 저점으로 다시 떨어지게 하고 그 후 일정 시기 동안은 지속 기능 농도에 도달하게 할 수 있다. 명백하게, 기능 및 독물학적 관점에서, 이러한 급속/지연 방출 프로파일은 바람직하지 않으며 위험할 수 있다. 이는 또한 평형 농도를 제한 할 수 있으며, 이는 "피크" 포인트에서 유해 효과 위험으로 인해 제공될 수 있다. 더군다나 지연 단계의 존재는 치료 용량을 유지하면서 데포로부터 제공되는 활성 농도가 하위 기능성이 되도록 하기 위해 데포 치료 시작 기간 동안 반복 주사를 이용한 보충 투약을 필요로 할 수 있다.

[0016] 방출 제어형 제제는 전형적으로 생체적합성 중합체로부터, 예를 들어, 임플란트 또는 주사가 가능한 비드의 형태로 생성된다. 중합체 미세구 제제는 일반적으로, 통상 20-게이지 또는 그 이상의 넓은 바늘을 이용하여 투여되어야 한다. 이는 통상 중합체 현탁액인, 사용되는 중합체 투약 시스템의 성질로 인해 필요하다. 낮은 점성의 시스템, 가령, 균질 용액, 미세 입자들의 분산액, 또는 L₂ 상을 제공하는 것이 유리할 것이며, 이는 좁은 바늘을 통해 용이하게 투여될 수 있으므로, 절차 중에 환자의 불편함을 감소시킨다. 투여의 용이성은 환자가 자가 투여하게 되는 경우 특히 중요하며 이는 환자들이 투여를 실시할 때 건강 전문가에 대한 짐을 덜어주기도 한다.

[0017] PLGA 미세비드 및 현탁액의 제조는 또한 기존의 특정 데포 시스템에 있어서는 상당히 어렵다. 특히, 비드는 미립자이기 때문에 일반적으로 무균-여과될 수 없으며, 더욱이, PLGA 공중합체는 상응된 온도에서 용융하기 때문에 무균성을 위해 열처리될 수 없다. 결과적으로, 복잡한 제조 공정이 무균적으로 수행되어야 한다.

[0018] 생분해성 중합체 미세구와 관련된 또 다른 문제점들에는 전달 시스템 및/또는 활성물질의 응집 및 분해 모두로 인한 제한된 보관 안정성 및 주사 전 복잡한 재구성이 포함된다.

[0019] 특정 펩티드에 대한 지질계의, 서방형 조성물이 설명된 바 있다. 예를 들어, W02006/131730은 GLP-1 및 이의 유사체에 대한 지질 데포 시스템을 개시한다. 이것은 매우 효과적인 제제이지만, 제제에 포함될 수 있는 활성 물질의 농도가 그 용해도에 의해 제한된다. 명백하게, 보다 높은 활성 물질의 농도는 보다 긴 지속기간의 데포 생성물, 보다 높은 전신 농도를 유지하는 생성물, 그리고 보다 적은 주사 부피를 가지는 생성물을 생성할 수 있게 하며, 이들 요인들 모두는 적절한 환경하에서 상당한 이점이 된다. 그러므로 보다 높은 농도의 활성 물질들을 지질계 데포 제제에 포함시킬 수 있는 방법을 만드는 것 그리고 부하, 안정성, 제조 및/또는 방출 제어의 관점에서 특히 효과적인 전달 시스템 및 활성 물질의 조합을 확인하는 것은 상당히 가치가 있을 것이다.

[0020] 본 발명의 발명자들은 이제 최소한 하나의 중성 모노-, 다이- 또는 트리아실 지질 및/또는 토크페롤, 선택적으로 최소한 하나의 인지질, 최소한 하나의 생체적합성 유기 모노-알콜 용매, 및 최소한 하나의 프로스타글란딘

유사체 또는 이의 염을 포함하는, 낮은 점성 상, 가령, 분자 용액 또는 L₂ (역 미셀) 상의 예비제제를 제공함으로써, 상기 예비제제가 공지된 트레프로스티닐 제제의 많은 한계점들을 해결할 수 있고, 프로스타글란딘 유사체의 방출 제어를 제공하기 위해 이용될 수 있음을 확고히 하였다. 특정 성분들을 신중하게 선택된 비율로 사용함으로써, 기존의 프로스타글란딘 유사체 제제 성능보다 우수한 조합 성질을 가지며, 공지된 트레프로스티닐 조성물들, 가령, Remodulin® 또는 TransCon Treprostinil 보다 나은 이점을 제공하는 데포 제제를 생성할 수 있다.

[0021] 특히, 상기 예비제제는 매우 유리한 방출 프로파일을 보여주며, 용이하게 제조되고, 무균-여과될 수 있으며, 낮은 점성을 가지며 (일반적으로 좁은 바늘을 통해 용이하게 그리고 덜 아프게 투여가능함), 높은 수준의 생물활성 물질이 혼입될 수 있게 하고 (그리하여 잠재적으로 조성물 및/또는 활성 물질을 보다 적은 양으로 사용할 수 있게 함), 얇은 주사를 필요로 하고 및/또는 생체내에서 "낮은-급속" 방출 프로파일을 가지는 바람직한 비-층상 데포 조성물을 형성한다. 조성물들은 또한 비-독성의, 생체내성 및 생분해성인 재료들로부터 형성되며, 중심 정맥 카테터 또는 연속 s.c. 주사 보다는 단회 i.m., 또는 s.c. 주사로 투여될 수 있으며 자가-투여에 적합하다. 예비제제는 추가적으로 주사시 매우 낮은 수준의 자극을 줄 수 있으며 바람직한 경우에 주사 부위에서 전혀 자극을 유발하지 않을 수 있다 (일시적 자극 포함). 예비제제는 제안된 "서방형" 제제 보다 적은 빈도로 투여되어, 환자가 보다 우수하게 순응하게 하고 및/또는 반복된 빈번한 투여로 인한 자극을 줄일 수 있다.

[0022] 본 발명의 제제는 투여 후 비-층상 액정 상을 생성한다. 생물활성 물질들의 전달에 있어서 비-층상 구조 (가령, 비-층상 액정 상)의 이용은 이제 비교적 잘 확립되어 있다. 가장 효과적인 지질 데포 시스템이 WO2005/117830에 기재되어 있으며, 매우 바람직한 지질 데포가 상기 문헌에 기재되어 있다. 그러나, 몇 가지 측면에서 개선된 성능을 가지는 데포 제제 구현 범위가 여전히 남아있으며, 특히, 놀라운 개선은 기존의 연구에서 개시된 일정 범위의 성분들 및 비율들의 신중한 선택 및 최적화에 의해 구현될 수 있다.

[0023] 중합체 제제, 가령, PLGA 미세구 보다 우수한 본 발명의 조성물들의 이점들은 활성 제제의 낮은 초기 방출 ("낮은-급속 프로파일")과 조합된 제조의 용이성 (무균화 포함), 취급 및 사용 성질을 포함한다. 이는 1주 투약 기간 중 처음 24시간 동안의 곡선에서 시간에 대한 혈장 농도 아래 면적이 전체 곡선에 대한 곡선아래 면적의 50% 미만 (시간 0으로부터 무한대까지 또는 시간 0으로부터 마지막 시료채취 시점까지 측정 또는 외삽), 더욱 바람직하게는 40% 미만 그리고 가장 바람직하게는 30% 미만이 되도록 정의될 수 있다. 더욱이, 예비제제 주사 후 활성 물질의 생체내 최대 혈장 농도 (C_{최대})는 치료 기간 중 평균 혈장 농도 (C_{평균})의 10배 이하, 바람직하게는 8배 이하, 그리고 가장 바람직하게는 5배 이하 (즉, C_{최대}/C_{평균} ≤ 10, 바람직하게는 ≤ 8, 더욱 바람직하게는 ≤ 5)로 정의될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0024] 본 발명은 지질 부형제, 유기 알콜 용매 및 프로스타글란딘 유사체 그리고 특정 선택 성분들의 적절한 조합을 포함하며, 상기 설명한 하나 이상의 필요성을 해결하기 위한 데포-전구물질 제제 (본 명세서에서 간결하게 예비제제로 지칭됨)로 사용될 수 있는 제약학적 제제를 제공한다. 발명자는 이들 성분들을 최적화함으로써, 매우 유익한 조합 성질을 가지는, 프로스타글란딘 유사체, 특히 트레프로스티닐, 및 상응하는 전구물질 제제의 데포 조성물을 생성할 수 있음을 확인하였다.

과제의 해결 수단

[0025] 첫번째 구체예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 예비제제를 제공한다:

[0026] a) 모노-, 다이- 또는 트라이-아실 지질 중 최소한 하나 및/또는 토크페롤;

[0027] b) 선택적으로 최소한 하나의 인지질;

[0028] c) 최소한 하나의 생체적합성, 유기 용매; 및

[0029] d) 최소한 하나의 프로스타글란딘 유사체 또는 이의 염;

[0030] 이 때 상기 예비제제는 선택적으로 그러나 바람직하게는 과량의 수성 유체와 접촉시 최소한 하나의 액정 상 구조를 형성하거나 형성할 수 있다.

[0031] 본 발명의 모든 양상들에 적용가능한 바람직한 한 구체예에서, 프로스타글란딘 유사체는 3,4-*cis* 융합된 사이클

로펜테인 고리, 상기 사이클로펜테인 고리의 1-위치에 OH 그룹 및 상기 사이클로펜테인 고리의 2-위치에 C1-10 그룹을 함유하며, 이들 구조들은 본 명세서에서 보다 상세히 정의된다. 프로스타글란딘 유사체는, 예를 들어, 본 명세서에 제시된 화학식 I, Ia, Ib 또는 Ic 일 수 있다.

- [0032] 본 발명에 따른 프로스타글란딘 유사체들은 전형적으로 상기 분자 내에 카르복시산 모이어티를 포함할 것이며 또는 이의 염이 될 수 있다. 그러나, 프로스타사이클린 유사체가 산 유닛을 함유하지 않아 염을 형성할 수 없는 경우, 본 명세서에서 사용되는 용어 "유리산"은 중성 분자 (예컨대, 중성 에스터)로 해석되어야 한다.
- [0033] 또 다른 바람직한 구체예에서 프로스타글란딘 유사체 (유리산)는 500 g/mol 미만의 분자량을 가지며 폴리펩티드가 아니다.
- [0034] 또 다른 바람직한 구체예에서 프로스타글란딘 유사체 (유리산)는 예비제제의 0.1 내지 10%, 바람직하게는 0.2 내지 6% 수준으로 존재한다. 한 구체예에서 프로스타글란딘 유사체 (유리산)는 가령, 0.2 내지 5%, 0.5 내지 5%, 특히, 0.2 내지 4% 또는 0.75 내지 4% 수준으로 존재한다.
- [0035] 또 다른 바람직한 구체예에서 프로스타글란딘 유사체는 트레프로스티닐 (TPN) 또는 이의 염, 바람직하게는 트레프로스티닐 소듐 염을 포함하거나 이들로 구성된다.
- [0036] 한 바람직한 구체예에서 성분 c)는 알콜, 아민, 아마이드, 술폰사이드 및/또는 에스터로 구성된 그룹에서 선택된 최소한 하나의 용매를 포함하거나 이들로 구성된다.
- [0037] 한 바람직한 구체예에서 c)는 에탄올 또는 에탄올과 프로필렌 글리콜의 혼합물을 포함하거나 이들로 구성되며, 바람직하게는 에탄올 대 PG의 비율은 1:1 내지 10:1, 더욱 바람직하게는 1.5:1 내지 8:1, 가장 바람직하게는 2:1 내지 5:1 (예컨대, 대략 3:1)이다.
- [0038] 또 다른 바람직한 구체예에서 예비제제는, 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 25° C 및 60% RH에서 HPLC로 측정된 활성 물질 분석과 관련하여, 3개월 후, 바람직하게는 6 개월 후, 특히, 12개월 후, 최소한 96%, 바람직하게는 최소한 97%, 특히, 최소한 98%의 안정성을 가진다.
- [0039] 또 다른 바람직한 구체예에서 예비제제는 40° C 및 75% RH에서 HPLC로 측정된 활성 물질 분석과 관련하여, 1개월 후, 바람직하게는 3 개월 후, 특히 6 개월 후, 최소한 96%, 바람직하게는 최소한 97%, 특히, 최소한 98%의 안정성을 가진다.
- [0040] 특히 바람직한 한 구체예에서
- [0041] 성분 a)는 GDO를 포함하거나 이것으로 구성되고,
- [0042] 성분 b)는 대두 PC를 포함하거나 이것으로 구성되고;
- [0043] 성분 c)는 에탄올 및 선택적으로 프로필렌 글리콜을 포함하고; 그리고
- [0044] 성분 d)는 트레프로스티닐 또는 이의 염 (예컨대, 소듐)을 포함하거나 이것으로 구성된다.
- [0045] 두 번째 양상에서, 본 발명은 프로스타글란딘 유사체의 지속 투여에 있어서 본 명세서에서 정의된 예비제제의 사용에 관한 것이다.
- [0046] 또 다른 양상에서, 본 발명은 약물로 사용하기 위한 (예컨대, 본 명세서에 기재된 병태들의 치료에 사용하기 위한) 상기 첫번째 구체예에 따른 예비제제 또는 상기 예비제제를 과량의 수성 유체에 노출시킴으로써 유도되는 조성물을 제공한다.
- [0047] 또 다른 양상에서 본 발명은 본 명세서에 정의된 예비제제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 비-인간 포유동물 대상체의 치료 방법을 제공한다.
- [0048] 한 구체예에서, 치료 방법 (뿐만 아니라 이에 상응하는 사용 및 다른 양상들)은 인간 또는 비-인간 포유동물 대상체 (특히 이를 필요로 하는 대상체)의 치료 방법이다. 한 추가 구체예에서, 치료 방법 (뿐만 아니라 이에 상응하는 사용 및 다른 양상들)은 폐동맥 고혈압 (PAH), PAH-관련 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 중증 레이노드 병, 허혈 및 관련 병태들에서 선택된 최소한 하나의 병태의 치료 방법이다.
- [0049] 한 구체예에서 상기 치료 방법은 본 출원에 정의된 예비제제를 1 내지 60일마다, 바람직하게는 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 30, 또는 60일 마다 (예컨대, ± 3일, 또는 임의의 경우 20%), 가장 바람직하게는 7 (± 1)일 마다 또는 14 (±2)일 마다, 또는 30 (±3)일 마다 투여하는 것을 포함한다.

- [0050] 한 구체예에서 상기 치료 방법은 상기 프로스타글란딘 유사체 또는 이의 염을 0.005 내지 2.5 mg/kg/주 수준으로, 바람직하게는 0.01 내지 1 mg/kg/주, 특히, 0.015 내지 0.7 mg/kg/주 수준으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0051] 또 다른 양상에서 본 발명은 본 명세서에 기재된 치료 방법 (본 명세서에 기재된 모든 질병, 병태, 투약, 방법 또는 투여 및 투여 프로토콜 포함)에서 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 예비제제에 관한 것이다.
- [0052] 또 다른 양상에서 본 발명은 폐동맥 고혈압 (PAH), PAH-관련 COPD, 레이노드 병, 허혈 및 관련 병태들에서 선택된 최소한 하나의 병태 치료를 위한 데포의 생체내 형성에 사용하기 위한 약물의 제조에 있어서 본 명세서에 정의된 예비제제의 용도에 관한 것이다.
- [0053] 또 다른 양상에서 본 발명은 본 명세서에 정의된 예비제제를 함유하는 예비-충전된 투여 장치를 제공한다.
- [0054] 또 다른 양상에서 본 발명은 본 명세서에 정의된 투여 장치를 포함하는, 바람직하게는 자동 주사기, 카트리지와 및/또는 펜을 포함하는 키트에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0055] 도 1. 시간 (a) 및 시간의 제곱근 (b)의 함수로서, 표 1로부터 선택된 제제의 시험관내 방출 프로파일.
- 도 2. 제제 B1 및 B2를 사용하는 예비 연구 투약 동안 쥐의 체중 변화 결과 (실시에 2 및 표 2 참고).
- 도 3. 선택된 제제 L-AA의 점성 (실시에 3 및 표 6 참고)
- 도 4. 제제 N, P, Q, R 및 S의 시험관내 방출 프로파일 (누적 백분율 방출) (a) 및 확대도에서 0-20% 방출 영역 (b).
- 도 5. 수성 매질에서의 평형 후 25° C, 37° C 및 42° C에서의 제제 L-S의 X-선 회절도.
- 도 6. 수성 매질에서의 평형 후 25° C, 37° C 및 42° C에서의 제제 T-AA의 X-선 회절도.
- 도 7. 제제 EE, FF, GG 또는 HH 투여 후 쥐에서 TPN의 평균 혈장 농도.
- 도 8. 제제 FF, EE, X 및 HH의 시험관내 방출 프로파일 (누적 백분율 방출).
- 도 9. 수컷 및 암컷 비글 개에 대한 3, 15, 22.5 및 30 mg TPN의 예비제제 단회 피하 주사 후 평균 트레프로스티닐 혈장 농도-시간 프로파일.
- 도 10. 수컷 및 암컷 비글 개에 대한 3, 15, 22.5 및 30 mg TPN의 예비제제 단회 피하 주사 후 평균 트레프로스티닐 AUC_{0-168hr} 값.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0056] 본 발명의 제제는 투여 후 비-충상 액정 상을 생성한다. 생물활성 물질들의 전달에 있어서 비-충상 구조 (가령, 액정 상)의 이용은 이제 비교적 잘 확립되어 있다. 일반적인 사용에 가장 효과적인 지질 데포 시스템은 W02005/117830에 기재되어 있으며, 본 발명에서 사용하기에 적합한 지질 기질은 상기 문헌에 일반적인 용어들로 기재되어 있으며, 상기 문헌의 전문은 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다. 이러한 제제의 가장 선호되는 상 구조에 관한 설명에 관하여, W02005/117830의 논의내용, 특히, 이 문헌의 29페이지에 주목하라.
- [0057] 달리 언급이 없는 한, 모든 %는 본 명세서 전반에서 중량 기준으로 특정된다. 더욱이, 중량 기준으로 나타낸 %는 내용상 허락하는 한 본 명세서에 제시된 성분들 모두를 포함하는 전체 예비제제의 %이다. 프로스타글란딘 유사체의 중량 백분율은 산 또는 이의 염이 사용되는지 여부와 관계없이 유리산 중량을 기준으로 계산될 것이다. 예비제제는 선택적으로 본 명세서에 제시된 성분들만 (본 명세서의 이하에서 그리고 첨부된 청구범위에서 제시된 적절한 추가적인 선택 성분들을 포함)으로 구성될 수 있으며 한 양상에서 전적으로 이러한 성분들로 구성된다. 제제가 본 명세서에서 특정 성분들로 "본질적으로 구성되는" 것으로 제시되는 경우는, 특정된 성분들이 해당 제제의 본질적 성질을 제공할 때, 가령, 특정된 성분들이 제제의 최소한 95%, 바람직하게는 최소한 98%를 구성할 때이다.
- [0058] 바람직하게는 본 발명에 따른 예비제제는 분자 용액이며 (투여 전) L₂ 상 구조를 가진다. 상기 예비제제는 투여 후 비-충상 (예컨대, 액정) 상을 형성한다. 이러한 상 변화는 전형적으로 본 명세서에서 제시된 바와 같은 생리학적 환경으로부터 수성 유체 흡수에 의해 발생한다. W02012/160213에서 신중하게 제어된 양의 물이 모노-알

콜 용매가 존재하는 한 내성일 수 있음이 이미 잘 확인되어 있으나, 투여시 예비제제는 다량의 수성 유체에 노출됨이 이해될 것이다. 전형적으로 예비제제는 최소한 동일한 부피양의 수성 유체와 접촉시 비-층상을 형성하게 될 것이다.

[0059] 본 발명의 발명자들은 이제 놀랍게도 프로스타글란딘 유사체 및 생체적합성 유기 용매와 더불어 지질 성분들의 적절한 유형, 절대량 및 비율을 선택함에 의해, 본 발명의 예비제제로부터 형성된 데포 조성물의 방출 성질을 매우 유익하고 기존의 트레프로스티닐 데포 제제보다 우수하게 만들 수 있음을 확인하였다. 특히, 프로스타글란딘 유사체의 단위 투여의 방출 지속기간이 기존의 트레프로스티닐 데포 보다 훨씬 긴 경우, 투약 기간 동안 생체내 최대 혈장 농도는 평균 또는 심지어 최소 농도의 소수배에 불과하다.

[0060] 성분 a) - 아실 지질 / 토크페롤

[0061] 성분 a)에 대한 바람직한 범위는 15-85 중량%, 바람직하게는 20-80%, 바람직하게는 30-60 중량%, 바람직하게는 35-55%, 가령, 38-52%, 특히, 38 내지 52%이다. 일부 구체예들에서 대략 43% (예컨대, 41 내지 45%) 수준이 특히 바람직하다.

[0062] 성분 b)에 대한 바람직한 범위는 15-85 중량%, 바람직하게는 20-80%, 바람직하게는 30-60 중량%, 바람직하게는 35-55%, 가령, 38-52%, 특히, 38 내지 52%이다. 일부 구체예들에서 대략 43% (예컨대, 41 내지 45%) 수준이 특히 바람직하다.

[0063] a:b의 비율은 전형적으로 40:60 내지 60:40, 바람직하게는 45:55 내지 55:45 그리고 더욱 바람직하게는 47:53 내지 53:47이다. 대략 50:50의 비율 (예컨대, ±2)이 매우 효과적이다.

[0064] 본 명세서에 기재된 성분 "a"는 하나 이상의 모노- 또는 다이-아실 지질 및/또는 토크페롤을 포함한다. 가장 바람직하게는 성분 a)는 모노- 또는 다이아실 지질을 포함하거나 이들로 구성되므로 1 또는 2개의 비-극성 "꼬리" 그룹을 가진다. 본 발명에서 사용하기 위한 아실 글리세롤 (예컨대, 모노- 또는 다이-아실 글리세롤)은 일반적으로 25° C의 물에서 순수한 화합물로서의 비-층상 액정 상 구조를 형성하지 않을 것이다.

[0065] 한 구체예에서 성분 a)는 모노-아실 지질일 수 있다. 모노-아실 지질들은 극성 "머리" 그룹 및 하나의 비-극성 "꼬리 그룹"을 함유한다. "머리" 그룹은 글리세롤, 다이글리세롤, 당 모이어티 (가령, 이노시톨 및 글루코실계 모이어티); 및 폴리올의 에스터, 가령, 아세테이트 또는 숙시네이트 에스터일 수 있다. 바람직한 모노-아실 지질 분류는 헥시탄, 가령, 솔비탄의 에스터이다. 이러한 전문용어에서 "헥시탄"은 1 당량의 물을 잃음으로써 고리화되어 5 또는 6원 고리, 바람직하게는 5원 푸라노스 고리를 형성하는 화학식 HOCH₂(CHOH)₄CH₂OH의 헥시톨을 나타낸다. 솔비탄은 특히 바람직한 머리 그룹이다. 머리 그룹은 바람직하게는 에스터 결합을 통해 꼬리 그룹에 연결된다. 적합한 꼬리 그룹은 하기 논의된다.

[0066] 특히 바람직한 한 구체예에서, 성분 a)는 최소한 하나의 다이아실 지질, 바람직하게는 다이아실 글리세롤 (DAG)을 포함하거나 이들로 구성된다. 다이아실 지질은 상기 기재된 극성 머리 그룹, 그리고, 바람직하게는 에스터 결합을 통해 극성 머리 그룹에 연결된 2개의 비극성 꼬리 그룹을 포함한다. 다이아실 지질에서 가장 바람직한 극성 머리 그룹은 글리세롤이다.

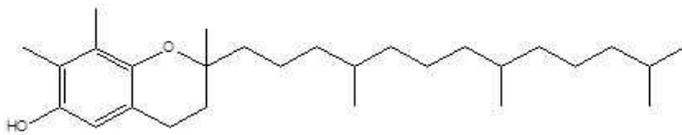
[0067] 비극성 그룹(들)은 동일하거나 상이한 탄소 원자수를 가질 수 있으며 각각 독립적으로 포화 또는 불포화될 수 있다. 비극성 그룹들의 예에는 C₆-C₃₂ 알킬 및 알케닐 그룹이 포함되며, 이는 전형적으로 장쇄 카르복시산의 에스터로 존재한다. 이들은 종종 탄소 원자수 및 탄소 사슬의 불포화 수를 참고하여 설명된다. 그러므로, CX:Z는 X개의 탄소 원자 및 Z개의 불포화를 가지는 탄화수소 사슬을 나타낸다. 예들에는 특히 라우로일 (C12:0), 미리스토일 (C14:0), 팔미토일 (C16:0), 팔미타노일 (C16:0), 팔미톨레오일 (C16:1), 스테아로일 (C18:0), 아이소-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) 그룹이 포함된다. 그러므로, 전형적인 비극성 사슬들은 카프로, 카프릴, 카프르, 라우르, 미리스트, 팔미트, 파이탄, 팔미톨, 스테아르, 올레, 엘라이드, 리놀레, 리놀렌, 아라키돈, 베헨 또는 리그노세르산, 또는 이에 상응하는 알콜을 비롯한 천연 에스터 지질의 지방산에 기초한다. 바람직한 비극성 사슬들은 팔미트, 스테아르, 올레 및 리놀레산, 특히 올레산이다.

[0068] 임의의 수의 모노- 또는 다이아실 지질들의 혼합물이 성분 a)로 사용될 수 있다. 바람직하게는 이러한 성분은 C18 지질 (예컨대, 하나 이상의 (즉, 1 또는 2개) C18:0, C18:1, C18:2 또는 C18:3 비극성 그룹을 가지는 DAG), 가령, 솔비탄 모노올레이트 (SMO), 글리세롤 다이올레이트 (GDO) 및/또는 글리세롤 다이리놀레이트 (GD L)를 최소한 일부 포함할 것이다. 매우 바람직한 예는 최소한 50%, 바람직하게는 최소한 80%, 그리고 심지어

실질적으로 100% GDO를 포함하는 DAG이다.

[0069] GDO 및 다른 모노- 및 다이-아실 글리세롤은 천연 원료로부터 유래한 생성물이기 때문에, 일반적으로 다른 사슬 길이 등을 가지는 "오염물질" 지질이 일정 부분 존재한다. 한 양상에서, 그러므로 본 명세서에서 사용되는 GDO는 불순물을 수반하는 임의의 시판 등급의 GDO (즉, 시판 순도의 GDO)를 나타내기 위해 사용된다. 이들 불순물들은 분리되고 정제하여 제거될 수 있으나 이와 일치하는 등급을 제공하는 것은 거의 필요하지 않다. 그러나, 필요한 경우, "GDO"는 본질적으로 화학적으로 순수한 GDO, 가령, 최소한 80% 순도, 바람직하게는 최소한 85% 순도 그리고 더욱 바람직하게는 최소한 90% 순도의 GDO 일 수 있다.

[0070] 성분 a) 모두 또는 일부로 사용하기 위한 다른 또는 추가적인 바람직한 화합물 분류는 토크페롤이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "토크페롤"은 종종 비타민 E로 공지되어 있는 비-이온성 지질 토크페롤, 및/또는 임의의 적합한 이의 염 및/또는 유사체를 나타내기 위해 사용된다. 적합한 유사체들은 수성 유체에 노출시 상-거동, 독성이 없음, 및 상 변화를 제공하는 유사체들이 될 것이며, 이들은 본 발명의 조성물을 특징짓는다. 이러한 유사체들은 일반적으로 25° C의 물에서 비-층상 액정 상 구조를 순수한 화합물로 형성하지 않을 것이다. 가장 바람직한 토크페롤은 하기 구조를 가지는 토크페롤 그 자체이다. 명백하게, 특히, 천연 원료로부터 정제되는 경우, 적은 비율의 비-토크페롤 "오염물질"이 존재할 수 있으나, 유익한 상-거동 또는 독성 없음을 변화시키기에 충분하지 않을 것이다. 전형적으로, 토크페롤은 중량으로 10% 이하, 바람직하게는 5% 이하 그리고 가장 바람직하게는 2% 이하의 비-토크페롤-유사체 화합물을 함유할 것이다.



[0071]
[0072] 토크페롤

[0073] 본 발명의 한 구체예에서, 성분 a)는 본질적으로 토크페롤, 특히 상기 도시한 토크페롤로 구성된다.

[0074] 성분 a)에 관한 구성성분들의 바람직한 조합은 최소한 하나의 다이아실 글리세롤 (DAG - 예컨대, 최소한 하나의 C16 내지 C18 DAG, 가령, GDO)과 최소한 하나의 토크페롤의 혼합물이다. 이러한 혼합물은 중량 기준으로 2:98 내지 98:2의 토크페롤:DAG, 예컨대, 10:90 내지 90:10의 토크페롤:DAG 그리고 특히 20:80 내지 80:20의 이들 화합물들을 포함한다. 토크페롤과 다른 아실 글리세롤의 유사 혼합물, 가령, 본 명세서에서 논의된 임의의 혼합물 또한 적합하다.

[0075] **성분 b) - 인지질**

[0076] 본 발명의 바람직한 지질 기질에서 선택 성분 "b"는 최소한 하나의 인지질이다. 성분 a)와 관련하여, 이 성분은 극성 머리 그룹 및 최소한 하나의 비극성 꼬리 그룹을 포함한다. 성분 a)와 b) 간의 차이점은 주로 극성 그룹에 존재한다. 그러므로 비극성 부분들은 적합하게는 성분 a)에 대해 상기 고려된 지방산 또는 상응하는 알콜로부터 유도될 수 있다. 인지질 (예컨대, PC)은 2개의 비극성 그룹들을 내포할 것이다. 또한, C18 그룹들이 바람직하며 임의의 다른 적합한 비극성 그룹, 특히 C16 그룹들과 조합될 수 있다. 본 발명에서 사용하기 위한 인지질은 25° C의 물에서 비-층상 액정 상 구조를 순수 화합물로 형성하지 않는 것들 일 수 있다. 대안적으로, 본 발명에서 사용하기 위한 인지질은 25° C의 물에서 비-층상 액정 상 구조, 예컨대, 육방 액정 상을 형성하는 것들 일 수 있다.

[0077] 인지질 부분은, 임의의 다이아실 글리세롤 부분 보다 더더욱 적합하게는, 천연 원료로부터 유도될 수 있다. 적합한 인지질 원료들에는 달걀, 심장 (예컨대, 소), 뇌, 간 (예컨대 소) 및 대두를 비롯한 식물 원료가 포함된다. 이러한 원료들은 성분 b)의 하나 이상의 구성성분들을 제공할 수 있으며, 이는 임의의 인지질 혼합물을 포함할 수 있다.

[0078] 성분 b)에 적합한 극성 머리 그룹에는 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린 및 포스파티딜이노시톨이 포함된다. 포스파티딜콜린 (PC) 및/또는 포스파티딜에탄올아민 (PE)이 가장 바람직하다. W02013/038460 및 W02013/083459에서 중량으로 전체 인지질 양의 최소한 50% PE 사용은 테포 강건성을 개선시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0079] W02016/066655로부터 트라이아실 지질 기반의 지질 서방형 기질은 수성 유체에 노출시 인지질 성분이 존재할 필

요 없이 데포 조성물을 형성할 수 있음이 알려져 있으나, 인지질은 또한 존재할 수도 있다. 그러므로 한 구체예에서 성분 a)는 트라이아실 지질(들)을 포함하거나, 이것으로 구성되거나 또는 본질적으로 이것으로 구성되며 성분 b)는 선택적이다. 그러나, 또 다른 구체예에서, 성분 a)가 모노-아실 또는 다이아실 지질, 또는 최소한 하나의 토크페롤, 또는 임의의 이들 성분들의 혼합물을 50% 이상 포함하는 경우, 인지질 성분 b)는 바람직하게는 존재할 것이다. 한 구체예에서, 성분 a)는 50% 미만 (예컨대 0 내지 49% 또는 0.1 내지 45%)의 트라이아실 지질 (성분 a)의 총량 기준)을 포함하며 성분 b)는 (예컨대, 예비제제의 20 내지 80 중량%로 또는 본 명세서의 다양한 구체예들에서 제시된 다른 양으로) 존재한다.

[0080] 본 발명에서 성분 b)가 하나 이상의 PC를 포함하거나 이들로 구성되는 것이 특히 바람직하다. 예를 들어, 성분 b)의 머리 그룹 중 최소한 50%는 PC, 바람직하게는 머리 그룹의 65% 이상, 특히, 85% 이상 또는 90% 이상이 PC 이어야 한다. 이들 또는 다른 원료들로부터 어느 하나의 PC 또는 PC들의 혼합물이 사용될 수 있으나, 대두 PC 또는 달걀 PC를 포함하는 혼합물이 매우 적합하다. PC 성분은 바람직하게는 최소한 50% 대두 PC 또는 달걀 PC, 더욱 바람직하게는 최소한 75%의 대두 PC 또는 달걀 PC 그리고 가장 바람직하게는 본질적으로 순수한 대두 PC 또는 달걀 PC를 함유한다.

[0081] 본 발명의 모든 양상들에 적용가능한 한 구체예에서, 성분 b)는 PC를 포함하거나 이것으로 구성된다. 바람직하게는 PC는 대두로부터 유도된다. 바람직하게는 PC는 1차 지방산 성분으로 18:2 지방산을, 2차 지방산 성분들로 16:0 및/또는 18:1의 지방산을 포함한다. 이들은 바람직하게는 1.5:1 내지 6:1의 비율로 PC에 존재한다. 대략 60-65%의 18:2, 10 내지 20%의 16:0, 5-15%의 18:1을 가지며, 잔부는 주로 다른 16개 탄소 및 18개 탄소 지방산인 PC가 바람직하며 통상적으로 대두 PC이다.

[0082] 대안적이지만 균등한, 또한 본 발명의 모든 양상들에 적용가능한 바람직한 한 구체예에서, PC 성분은 합성 다이올레오일 PC (DOPC)를 포함할 수 있다. 이는 증가된 안정성을 제공할 것으로 생각되므로 장기간 보관에 대해 안정할 것을 필요로 하는, 및/또는 생체내에서 긴 방출 기간을 가지는 조성물이 특히 바람직할 것이다. 본 구체예에서, PC 성분은 바람직하게는 최소한 50%의 합성 다이올레오일 PC, 더욱 바람직하게는 최소한 75%의 합성 다이올레오일 PC 그리고 가장 바람직하게는 본질적으로 순수한 합성 다이올레오일 PC를 함유한다. 임의의 잔부 PC는 바람직하게는 상기와 같은 대두 또는 달걀 PC이다.

[0083] 한 구체예에서, 본 발명의 전구물질 제제는 최소한 부분적으로 합성 DOPC (즉, 최소한 95%의 PC 머리 그룹 및 최소한 90%의 올레오일 (C18:1) 아실 그룹을 가지는 PC)로 구성되며 최소한 6 개월, 더욱 바람직하게는 최소한 12 개월 그리고 가장 바람직하게는 최소한 24 개월 후 HPLC로 분석하여 15-25°C에서의 보관에 대해 5% 미만의 활성 물질 분해로 정의되는 안정성을 가진다.

[0084] 본 발명의 예비제제는 프로스타글란딘 유사체의 방출 제어를 위하여 대상체에 투여되는 것이기 때문에, 상기 성분들이 생체적합성인 것이 중요하다. 이와 관련하여, 본 발명의 예비제제에 사용하기에 바람직한 지질 기질들은, PC 및 DAG 모두가 내성이 우수하고 생체내에서 포유동물 몸체에 자연적으로 존재하는 성분들로 분해되기 때문에 매우 유익하다.

[0085] 합성 또는 고도로 정제된 PC, 가령, 다이올레오일 포스파티딜콜린 (DOPC) 및 팔미토일 올레오일 포스파티딜콜린 (POPC), 뿐만 아니라 본 명세서에 기재된 다른 다양한 고순도 PC는 성분 b)의 전부 또는 일부로 매우 적절하다.

[0086] 매우 바람직한 한 구체예에서, 성분 b)는 최소한 95%의 포스파티딜 콜린을 포함하는 극성 머리 그룹을 가지는 인지질, 및, 각각 독립적으로 16 내지 20개 탄소를 가지는 2개의 아실 사슬로 구성된 "고순도" PC이며, 이 때 최소한 하나의 아실 사슬은 상기 탄소 사슬에 최소한 하나의 불포화를 가지며, 2개의 탄소 사슬들 전반에 4개 이하의 불포화가 존재한다.

[0087] 전형적으로, 이것은 최소한 95%의 PC 머리 그룹 및 최소한 95%의, 0 내지 3개 불포화를 가지는 C16 내지 C20 아실 사슬들을 보유하는 PC 일 수 있다.

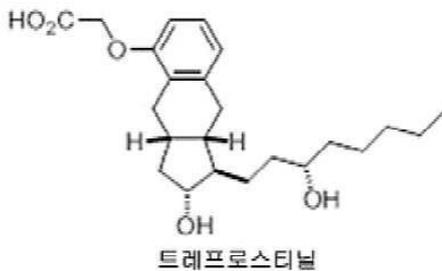
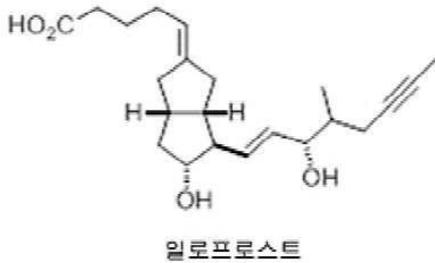
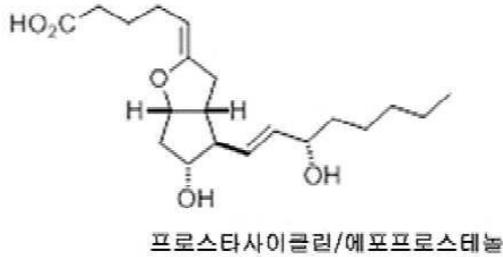
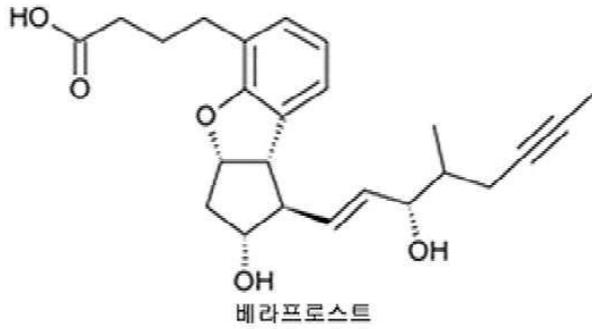
[0088] 합성 다이올레오일 PC는 가장 바람직하게는 1,2-다이올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린이며, 다른 합성 PC 성분들에는 DDPG (1,2-다이테카노일-sn-글리세로-3-포스포콜린); DEPC(1,2-다이에루코실-sn-글리세로-3-포스포콜린); DLOPC(1,2-다이어리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린); DLPC(1,2-다이라우로일-sn-글리세로-3-포스포콜린); DMPC(1,2-다이미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린); DOPC(1,2-다이올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린); DPPC(1,2-다이팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린); DSPC(1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린); MPCC(1-미리스토일-2-팔미토일-sn-글리세로 3-포스포콜린); MSPC(1-미리스토일-2-스테아로일-sn-글리세로-3-포

스포콜린); PMPC(1-팔미토일-2-미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린); POPC(1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린); PSPC(1-팔미토일-2-스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린); SMPC(1-스테아로일-2-미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린); SOPC(1-스테아로일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린); 및 SPPC(1-스테아로일-2-팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린), 또는 이의 임의의 조합이 포함된다.

- [0089] 특히 선호되는 성분 a) 및 b)의 조합은 SMO와 PC, GDO와 PC, 특히, GDO와 대두 PC 및/또는 "고순도" PC이다. 상기 조합에 적합한 각 성분의 적절한 양들은 임의의 조합에서 개개 성분들에 대해 본 명세서에 제시된 양들이다. 이는 또한 내용이 허락하는 한, 본 명세서에 제시된 성분들의 임의의 조합에도 적용된다.
- [0090] 성분 a:b의 비율은 40:60 내지 60:40 범위이다. 바람직하게는 a:b 비율은 45:55 내지 55:45, 더욱 바람직하게는 47:53 내지 53:47 범위이다. 가장 바람직하게는 a:b 비율은 대략 50:50, 가령, 48:52 내지 52:48이다.
- [0091] 한 구체예에서, 성분 a)의 절대량은 40 내지 47%가 될 것이며, 성분 b)의 절대량은 40 내지 47%가 될 것이고, a:b의 비율은 48:52 내지 52:48이 될 것이고, 성분 c)의 양은 5 내지 20%, 바람직하게는 8 내지 12%가 될 것이며, 이 때 성분 c)는 2.5:1 내지 3.5:1 비율의 에탄올 및 프로필렌 글리콜로 구성되며, 성분 d)는 2.5 내지 50 mg/ml (유리산 기준), 가령, 5 내지 50 mg/mL (유리산 기준)의 트레프로스티닐 소듐이 될 것이다.
- [0092] **성분 c) - 생체적합성 유기 용매**
- [0093] 본 발명의 예비제제의 성분 c)는 생체적합성 유기 용매이다. 예비제제는 투여 후 (예컨대 *생체내*) 데포 조성물을 생성하게 되기 때문에, 전형적으로 수성 유체와 접촉시, 이 용매는 대상체에 내성이고 수성 유체와 혼합될 수 있고, 및/또는 예비제제를 수성 유체 내부에 확산 또는 용해시킬 수 있는 것이 바람직하다. 그러므로 최소한 중간 정도의 수용해도를 가지는 용매가 바람직하다.
- [0094] 성분 c)는 모노-알콜 용매 그리고 다이- 및 폴리알콜 용매를 비롯한 알콜, 아민, 아마이드, 술폰사이드 또는 에스터로 구성된 그룹에서 선택된 생체적합성 유기 용매를 포함하거나 이것으로 구성된다. 성분 c)는 모노-알콜 용매를 포함하거나 이것으로 구성되는 것이 특히 바람직하다.
- [0095] 성분 c)는 상기 용매들의 목록 중 둘 이상의 성분들, 특히, 모노-알콜 용매 및 아마이드, 술폰사이드 또는 다이-알콜 용매에서 선택된 용매를 포함할 수 있다. 모노-알콜 용매가 아닌 임의의 용매(들)은 본 명세서에서 보조-용매로 지칭될 수 있다. 둘 이상의 용매들이 존재하는 경우 특히 바람직한 조합은 에탄올과 아마이드 (가령, 에탄올과 NMP), 에탄올과 술폰사이드 (가령, 에탄올과 DMSO), 또는 에탄올과 다이- 또는 폴리-알콜 용매 (가령, 에탄올과 PG)이다. 매우 바람직한 용매들의 조합은 에탄올과 PG이고, 특히 여기서 에탄올 대 PG의 비율은 1:5 내지 20:1, 바람직하게는 1:1 내지 10:1, 더욱 바람직하게는 1.5:1 내지 8:1, 가장 바람직하게는 2:1 내지 5:1 (예컨대 대략 3:1, 가령, 2.8:1 내지 3.2:1)이다. 성분 c)는 에탄올, 프로판올, 아이소-프로판올, 벤질 알콜 또는 이의 혼합물을 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. 가장 바람직하게는 성분 c)는 에탄올을 포함하거나 이것으로 구성된다.
- [0096] 예비제제에서 성분 c)의 양은 몇 가지 특징들에 대하여 상당한 영향을 줄 것이다. 특히, 점성 및 방출 속도 (및 지속기간)는 용매 수준에 따라 유의하게 변화할 것이다. 그러므로 용매의 양은 낮은 점성 혼합물을 제공하기에 최소한 충분한 것이나 원하는 방출 속도를 제공하도록 추가적으로 결정될 것이다. 이는 하기 실시예를 고려하여 관계적인 방법으로 결정될 수 있다. 전형적으로 1 내지 30%, 특히, 2 내지 25% 수준의 용매는 적합한 방출 및 점성 성질을 제공할 것이다. 이는 바람직하게는 2 내지 20%, 바람직하게는 5 내지 15%가 될 것이며 그리고 대략 10% (예컨대 10±3%)의 양이 매우 효과적이다. 이들 수준들은 상기 언급한 바와 같이 성분 c)의 일부로서 존재하는 임의의 보조-용매를 포함한다.
- [0097] 상기 제시된 바와 같이, 본 발명의 예비제제에서 성분 c)의 양은 최소한 성분들 a), b), c) 및 d)의 낮은 점성 혼합물 (예컨대, 분자 용액)을 제공하기에 충분할 것이며 표준적인 방법들에 의해 상기 성분들의 임의의 특정 조합을 용이하게 결정하게 될 것이다.
- [0098] 상 거동은 용액들, L₂ 또는 L₃ 상, 또는 액정 상 또는, cryoTEM의 경우, 이러한 상들의 분산된 단편들을 찾기 위해, 기술들, 가령, 편광 현미경검사법, X-선 산란 및 회절 기술들, 핵자기 공명, 및 초저온 투과 전자 현미경 검사법 (cryo-TEM)과 함께 육안 관찰로 분석할 수 있다. 점성은 표준적인 수단에 의해 직접 측정될 수 있다. 상기 설명한 바와 같이, 적절한 실제 점성은 효과적으로 주사되고 특히 무균 여과될 수 있는 점성이다. 이는 본 명세서에 제시된 바와 같이 용이하게 평가될 것이다.
- [0099] 성분 a), b) 및 c)의 매우 바람직한 조합은 GDO, 대두 PC 및/또는 "고순도 PC", 및 에탄올, 또는 SMO, 대두 PC

및 에탄올이다. 다른 바람직한 조합들에는 GDO/SPC/에탄올/DMSO, GDO/SPC/에탄올/NMP 및 GDO/SPC/에탄올/PG가 포함된다. 상기 제시된 바와 같이, 상기 조합에 적합한 각 성분의 적절한 양은 임의의 조합에서 개개 성분들에 대해 본 명세서에 제시된 양들이다.

- [0100] 본 명세서에서 사용되는 성분 c)는 단일 용매 또는 적합한 용매들의 혼합물일 수 있으나 일반적으로 낮은 점성일 것이다. 이는 본 발명의 중요한 양상들 중 하나가 낮은 점성인 예비제제를 제공하는 것이고 적합한 용매의 주요 역할이 이러한 점성을 감소시키는 것이기 때문에 중요하다. 이러한 감소는 용매의 보다 낮은 점성 효과와 용매와 지질 조성물 간의 분자적 상호작용들의 효과의 조합이 될 것이다. 본 발명의 발명자들의 하나의 관찰결과는 본 명세서에 기재된 낮은 점성의 산소-함유 용매들이 조성물의 지질 부분들과 매우 유익하고 예상치 못한 분자 상호작용을 가짐으로써, 적은 부피의 용매 추가시 점성의 비-선형 감소를 제공한다는 것이다.
- [0101] "낮은 점성" 용매 성분 c) (단일 용매 또는 혼합물)의 점성은 통상적으로 20° C에서 18 mPas 이하가 되어야 한다. 이는 20° C에서 바람직하게는 15 mPas 이하, 더욱 바람직하게는 10 mPas 이하 그리고 가장 바람직하게는 7 mPas 이하이다.
- [0102] WO2012/160213에서 "극성 용매" 또는 "보조-용매" 가령, 다이올 또는 물과 조합된 알콜 용매를 사용하면 특정 지질-계의 방출 제어형 조성물의 성능을 상당히 개선시킬 수 있음이 확인된 바 있다. 특히, 다이올 (가령, 프로필렌 글리콜) 또는 물의 추가는 방출 프로파일에 부정적으로 영향을 주지 않고 알콜 비율을 증가시킬 수 있고 및/또는 방출 프로파일을 개선시킬 수 있고 및/또는 활성 물질의 부하를 더 높일 수 있음이 관찰되었다.
- [0103] 전형적인 보조-용매들은 높은 극성에 상응하는 비교적 높은 유전 상수를 가질 것이다. 그러므로, 적합한 보조-용매들은 일반적으로 25° C에서 최소한 28, 더욱 바람직하게는 25° C에서 최소한 30의 유전 상수를 가질 것이다. 매우 적합한 예들은 물 (~80), 프로필렌 글리콜 (~32), 다이메틸술폰사이드 (~47) 및 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP, ~32)을 포함한다.
- [0104] 일부 구체예들에서 성분 c)에 대한 특히 적절한 용매들의 조합은 모노-알콜 용매 및 아마이드, 술폰사이드 또는 다이올로 구성된 그룹에서 선택된 보조-용매를 포함한다. 특히 바람직한 조합은 에탄올과 아마이드, 에탄올과 술폰사이드 또는 에탄올과 다이올이다. 특히 바람직한 조합들은 에탄올과 프로필렌 글리콜 (PG); 에탄올과 다이메틸술폰사이드 (DMSO); 및 에탄올과 N-메틸-피롤리돈 (NMP)이다.
- [0105] 존재하는 경우, 적합한 보조-용매의 양은 중량 기준으로 예비제제의 1% 이상, 예를 들어 2-15%, 특히 4-12%, 특히 4-10 중량%일 것이다. 성분 c)로서 모노-알콜 용매와 보조-용매의 조합은 본 발명의 조성물에서 잠재적인 이점을 가진다. 특히, 모노-알콜 성분과 혼화성인 일부 보조-용매들을 포함시킴으로써, 주사 부위에서 알콜 함량으로 인해 유발될 수 있는 약간의 감각이 실질적으로 제거될 수 있다. 그러므로, 한 구체예에서, 모노-알콜 성분 : 보조-용매의 비율은 30:70 내지 90:10, 더욱 바람직하게는 50:50 내지 80:20, 특히 60:40 내지 80:20 범위일 수 있다. 대략 동일한 양의 성분들 (w/w)이 매우 적절하다.
- [0106] **성분 d) - 프로스타글란딘 유사체**
- [0107] 본 발명의 예비제제는 최소한 하나의 프로스타글란딘 유사체 또는 이의 염을 함유한다. 프로스타글란딘 및 합성 유사체 베라프로스트, 에포프로스테놀, 일로프로스트 및 트레프로스티닐이 하기 도시되어 있다.



[0108]

[0109]

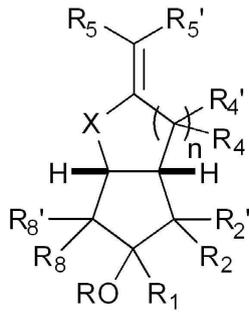
프로스타글란딘 유사체의 선택은, 원하는 치료 효과를 구현하고 예비제제의 상 거동에 유해한 영향을 주지 않는 한 본 발명에 그렇게 특히 중요한 것은 아니다.

[0110]

그러나 전형적으로, 프로스타글란딘 유사체 성분 d)는 하기 특징들 중 하나 이상을 가질 것이다. 첫째, 이것은 바람직하게는 합성 비-펩티드이다. 둘째, 이것은 바람직하게는 500 amu 미만, 바람직하게는 400 amu (유리산) 미만의 분자량을 가진다. 셋째, 이것은 바람직하게는 2- 위치에 1-하이드록시 치환기, C3-12 알킬, 알켄일 또는 알킨일 그룹, 그리고 3,4-시스 융합된 5- 또는 6- 원 고리를 가지는 사이클로펜테인 유닛을 포함한다. 사용된 넘버링은 상기 제공된 구조들을 참고하면 용이하게 이해될 것이다. 넷째, 프로스타글란딘 유사체는 바람직하게는 카르복시산 및/또는 에스터 유닛을 포함한다. 베라프로스트, 에포프로스테놀, 일로프로스트 및 트레프로스티닐의 구조로부터 알 수 있는 바와 같이, 프로스타글란딘 그리고 공지의 합성 유사체 베라프로스트, 일로프로스트 및 트레프로스티닐 간에 이러한 구조적 특징들을 공유한다.

[0111]

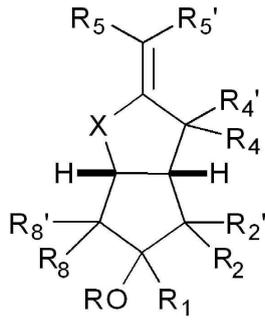
본 발명의 모든 양상들에서 사용하기 위한 프로스타글란딘 유사체는 특히 화학식 (I)의 프로스타글란딘 유사체를 포함할 수 있다:



(I)

- [0112]
- [0113] 이 때:
- [0114] n은 1 또는 2이고;
- [0115] X는 O, CH₂, CHF 또는 CF₂이고;
- [0116] R은 H, R10이거나, 또는 연결 유닛에 의해 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)에 부착되고;
- [0117] R1은 H, F 또는 C1-C10 치환 또는 비치환된 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0118] R2'은 H, F 또는 C1-C6 치환 또는 비치환된 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0119] R2는 포화 또는 불포화된 C1-12 치환 또는 비치환된 알킬, 알켄일 또는 알킨일 그룹, 바람직하게는 포화 또는 불포화 C1-10 그룹이고;
- [0120] R5는 X(CH₂)_aCO₂R9이고, 이 때 X는 O 또는 CH₂이고, a는 0 내지 4이고, 바람직하게는 1 또는 2이고, 그리고
- [0121] 이 때 R9는 H, C1-C6 치환 또는 비치환된 알킬, 알켄일 또는 알킨일 또는 생물학적으로 허용가능한 양이온이고;
- [0122] R8 및 R8'은 각각 독립적으로 H, F 또는 C1-C6 알킬, 알켄일 또는 알킨일, 바람직하게는 H이고;
- [0123] n은 1 또는 2이고;
- [0124] 그리고:
- [0125] 모든 R4 및 R4' 그룹은 각각 독립적으로 H, F 또는 C1-C6 치환 또는 비치환된 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고; 그리고
- [0126] R5'은 H, F 또는 C1-C6 치환 또는 비치환된 알킬, 알켄일 또는 알킨일 그룹, 바람직하게는 H이고;
- [0127] 또는:
- [0128] R5' 및 이웃한 R4 및/또는 R4' 그룹은 5, 6 또는 7원의 치환 또는 비치환된 고리, 바람직하게는 6-원 고리 그리고 가장 바람직하게는 치환 또는 비치환된 6-원 방향족 고리를 형성하고; 그리고
- [0129] 임의의 추가 R4 및/또는 R4' 그룹은 각각 독립적으로 H, F 또는 C1-C6 치환 또는 비치환된 알킬, 알켄일 또는 알킨일이다.
- [0130] R10은 보호성 또는 전구약물 모이어티 그룹이다. 적합한 보호성 및/또는 전구약물 모이어티에는 이어지는 섹션에서 정의되는 모이어티들을 비롯한 에스터가 포함된다.

[0131] 한 바람직한 구체예에서, n이 1이면, 상기 구조는 화학식 (I-a):



(I-a)

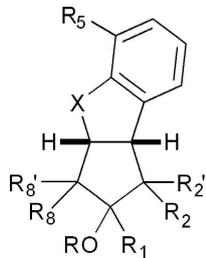
[0132]

[0133] 여기서 R4 및 R4'는 각각 독립적으로 H, F 또는 C1-C6 알킬, 바람직하게는 H이고; 그리고

[0134] R5'은 H, F 또는 C1-C6 알킬 그룹, 바람직하게는 H이고;

[0135] 나머지 치환기들은 화학식 (I)에 상기 정의된 바와 같고;

[0136] 또는 화학식 (I-b) 구조 중 하나이며:

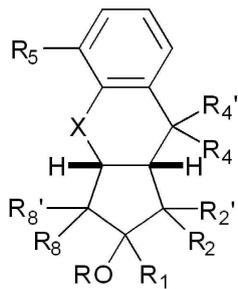


(I-b)

[0137]

[0138] 치환기들은 화학식 (I)에 상기 정의된 바와 같다.

[0139] 바람직한 추가 구체예에서, n이 2이면, 구조는 화학식 (I-c)이고



(I-c)

[0140]

[0141] 여기서 R4 및 R4'는 각각 독립적으로 H, F 또는 C1-C6 알킬, 바람직하게는 H이고;

[0142] 나머지 치환기들은 화학식 (I)에 상기 정의된 바와 같다.

[0143] 다음이 특히 바람직한 구체예들이다.

[0144] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 및 (Ic) 각각에 대해:

[0145] X는 바람직하게는 O 또는 CH₂이고;

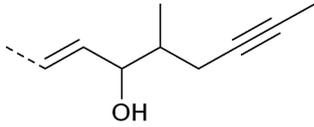
[0146] R1은 바람직하게는 H이고;

[0147] R2는 바람직하게는 사이클로펜테인 유닛의 R2의 3번째 탄소 원자에 부착된 OH 그룹을 포함하고;

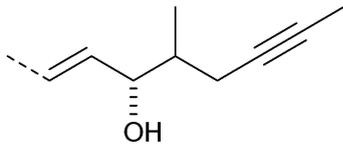
- [0148] R2'은 바람직하게는 H이고;
- [0149] R4 및 R4'은 모두 바람직하게는 H이거나 R5'와 페놀 고리를 형성하고;
- [0150] R8 및 R8'은 모두 바람직하게는 H이다.

[0151] 상기 바람직한 구체예들 이외에도, 화학식 (Ia)에 있어서:

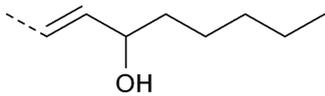
[0152] R2는 바람직하게는 불포화 C6-C12 그룹, 바람직하게는 불포화 C8-C10 그룹이고, 특히 사이클로펜테인 유닛의 R2의 3번째 탄소 원자에 부착된 OH 그룹을 포함한다. 또한 더욱 바람직하게는 R2는



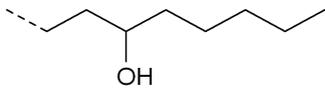
- [0153]
- [0154] 이고, 더욱 바람직하게는 R2는:



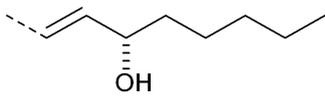
- [0155]
- [0156] 이고, 또는 R2는:



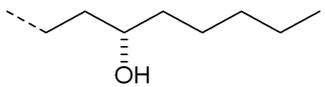
- [0157]
- [0158] 이고, 또는 R2는:



- [0160] 이고, 더욱 바람직하게는 R2는:



- [0161] 이고 또는 R2는:



- [0162]
- [0163] 이고, R5'은 바람직하게는 H이고;

[0164] X는 O 또는 CH₂이고;

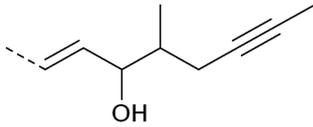
[0165] R5는 바람직하게는 CH₂CH₂CH₂CO₂R⁹이고, 이 때 R⁹은 상기 정의된 바와 같고, 특히 CH₂CH₂CH₂CO₂H이고;

[0166] R은 바람직하게는 H이다.

[0167] 한 구체예에서 프로스타글란딘 유사체는 일로프로스트일 수 있다.

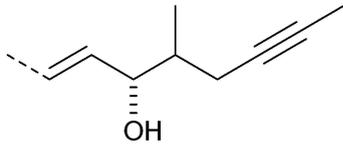
[0168] 화학식 (Ib)에 있어서:

[0169] R2는 바람직하게는 불포화 C6-C12 그룹, 바람직하게는 불포화 C8-C10 그룹이고, 특히 사이클로펜테인 유닛의 R2의 3번째 탄소 원자에 부착된 OH 그룹을 포함한다. 또한 더욱 바람직하게는 R2는



[0170]

[0171] 이고, 더더욱 바람직하게는 R2는:



[0172]

[0173] 이고, X는 바람직하게는 O이고;

[0174] R5는 바람직하게는 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^9$ 이고, 이 때 R^9 은 상기 정의된 바와 같고, 특히 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 이고;

[0175] R은 바람직하게는 H이다.

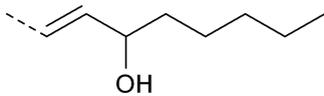
[0176] 한 구체예에서 프로스타글란딘 유사체는 베라프로스트일 수 있다.

[0177] 화학식 (Ic)에 있어서:

[0178] X는 바람직하게는 CH_2 이고;

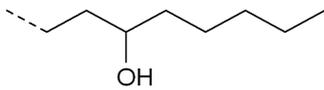
[0179] R은 바람직하게는 H이거나 연결 그룹을 통해 PEG에 부착되며;

[0180] R2는 바람직하게는 포화 C6-C10 그룹, 바람직하게는 포화 C8 그룹이고, 특히 사이클로펜테인 유닛의 R2의 3번째 탄소 원자에 부착된 OH 그룹을 포함한다. 또한 더욱 바람직하게는 R2는:



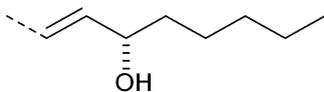
[0181]

[0182] 이고, 또는 R2는:



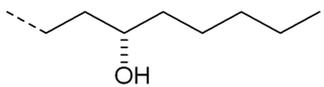
[0183]

[0184] 이고, 더더욱 바람직하게는 R2는:



[0185]

[0186] 이고, 또는 R2는:



[0187]

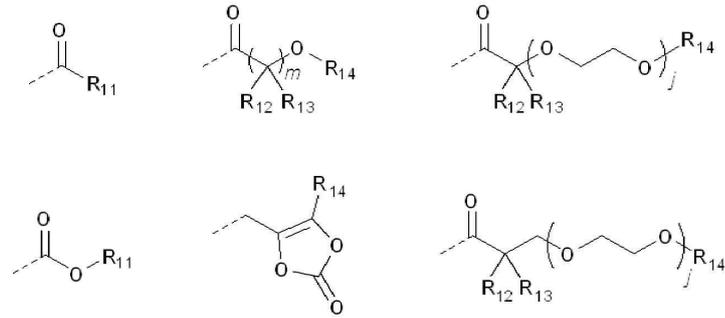
[0188] 이고, R5는 바람직하게는 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}^9$ 이고, 이 때 R^9 은 상기 정의된 바와 같고, 가장 바람직하게는 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 이다.

[0189] 한 구체예에서 프로스타글란딘 유사체는 트레프로스티닐일 수 있다.

[0190] 본 명세서에 제시된 임의의 화학식들에서, OH 그룹이 존재하는 경우 (특히 그룹 OR로서 또는 그룹 R2의 원소로서), 이러한 그룹은 전구약물로서 보호될 수 있다. 이러한 전구약물들은 전형적으로 생체내 가수분해되어 유리 -OH 모이어티를 재생성하며 에스터 및/또는 아세탈 그룹을 포함할 수 있다. 특히 적합한 전구약물은 본 명세서에 그 전문이 포함되는 US9394227에서 R1 및 R2 위치에 대해 기재된 바와 같다.

[0191] 이러한 경우에서 OH 모이어티가 전구약물로서 보호되는 경우, 임의의 -OH 그룹은 독립적으로 -O-R10 그룹으로

보호될 수 있으며, 이 때 각 경우에서 R10은 독립적으로 다음 중 하나이다:



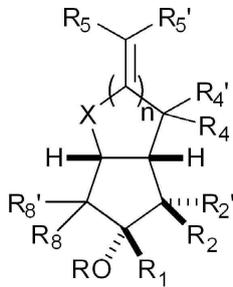
- [0192]
- [0193] 각 경우에서 R₁₁은 독립적으로 알킬, 알킬아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있고;
- [0194] 각 경우에 R₁₂ 및 R₁₃은 독립적으로 수소, C1-C6 알킬 또는 C3-C6 사이클로알킬이고, 또는 R₁₂ 및 R₁₃ 그리고 이들이 연결되는 탄소 원자는 C3-C6 사이클로알킬 고리를 형성하며;
- [0195] 각 경우에 R₁₄는 독립적으로 수소, R₁₁, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₁ 또는 -C(=O)NR₁₅R₁₆이고; 또는
- [0196] R₁₄ 및 R₁₂ 또는 R₁₃은, 이들이 연결되는 원자들과 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;
- [0197] 각 경우에 R₁₅ 및 R₁₆은 독립적으로 수소, 알킬, -알킬아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 또는
- [0198] R₁₅ 및 R₁₆ 그리고 이들이 연결되는 질소 원자는 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;
- [0199] 각 경우에 j는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고; 그리고
- [0200] 각 경우에 m은 독립적으로 1 내지 10의 정수이다.
- [0201] 특정 구체예들에서, 각 경우에 R₁₁은 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, 아이소-뷰틸, sec-뷰틸 또는 tert-뷰틸이고; 각 경우에 R₁₂ 및 R₁₃은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필 또는 아이소프로필이고; 각 경우에 R₁₄는 독립적으로 수소 또는 R₁₁이고; j는 0이고; 그리고 m은 1이다.
- [0202] -OH 그룹이 치환되는 경우, 이는 독립적으로 어느 하나의 -OH 그룹에서 치환될 수 있거나 바람직하게는 모든 유리 -OH 그룹들에서 치환될 것이다. 한 바람직한 구체예에서, OR로서 또는 그룹 R₂의 일부로서 존재하는 모든 -OH 그룹은 동일한 전구약물 -O-R₁₀ 그룹으로 보호될 것이다. 일부 구체예들에서 존재하는 -OH 그룹들 중 어느 하나 또는 각각은 에스터로 치환된다.
- [0203] "-OH" 그룹들을 치환하여 전구약물을 제공하기 위하여 사용될 수 있는 일부 특정 에스터의 예들에는 에틸, 아이소프로필 또는 숙시네이트 에스터가 포함된다.
- [0204] 프로스타글란딘 유사체 d)가 전구약물인 모든 구체예들에서 전구약물은 다음을 포함하는 예비제제로 제제화되는 것이 바람직하다:
- [0205] a) 모노-, 다이- 또는 트라이-아실 지질 중 최소한 하나 및/또는 토크페롤;
- [0206] b) 선택적으로 최소한 하나의 인지질; 및
- [0207] c) 최소한 하나의 생체적합성, 유기 용매; 및
- [0208] 그리고 이 때 상기 예비제제는 과량의 수성 유체와 접촉시 최소한 하나의 액정 상 구조를 형성하거나 형성할 수 있다.
- [0209] 특히, 프로스타글란딘 유사체 d)가 전구약물인 모든 구체예들에서 전구약물은 다음을 포함하는 예비제제로 제제화되는 것이 바람직하다:
- [0210] a) 다이아실 지질, 가장 바람직하게는 글리세롤 다이올레이트 (GDO);

[0211] b) 최소한 하나의 인지질, 바람직하게는 포스파티딜 콜린 (PC); 및

[0212] c) 최소한 하나의 생체적합성, 유기 용매; 및

[0213] 그리고 이 때 상기 예비제제는 과량의 수성 유체와 접촉시 최소한 하나의 액정 상 구조를 형성하거나 형성할 수 있다.

[0214] 모든 구체예들에서 화학식 (I)에 따른 고리계의 기하는 바람직하게는 다음과 같다:



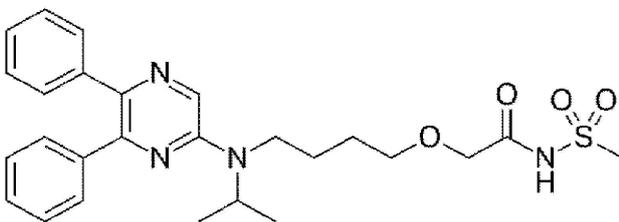
[0215]

[0216] 한 바람직한 구체예에서 프로스타글란딘 유사체는 500 g/mol 미만의 분자량을 가진다.

[0217] 가장 바람직하게는 성분 d)는 베라프로스트, 에포프로스테놀, 일로프로스트 또는 트레프로스티닐 (예컨대 에포프로스테놀, 일로프로스트 또는 트레프로스티닐), 가장 바람직하게는 트레프로스티닐을 포함하거나 이들로 구성된다. 프로스타글란딘 유사체의 임의의 생물학적으로 허용가능한 염 또한 사용될 수 있다. 성분 d)의 양이 중량 기준 백분율로 주어지는 경우, 내용상 달리 가능하지 않은 한, 유리산 기준의 중량을 의미한다. 특히 바람직한 한 구체예에서 성분 d)는 트레프로스티닐 유리산 (TPN) 또는 이의 염, 가장 바람직하게는 트레프로스티닐 소듐 염 (TPN(Na))을 포함하거나 이들로 구성된다. 에스터 유도체, 가령, 에틸 에스터 또는 다른 생물학적으로 내성인 알콜 (다이올 또는 폴리-하이드록시 알콜, 가령, 프로필렌 글리콜 또는 글리세롤 포함)의 에스터의 사용 또한 고려되며 프로스타글란딘 유사체의 방출 및/또는 이의 생물학적 반감기를 제어함에 유용할 수 있는 "전구약물" 효과를 제공할 수 있다.

[0218] 특히 화학식 (i)의 "R" 위치 또는 다른 구조 상의 상응 부위에서 "연결 유닛" 또는 "연결기"의 선택적 사용이 본 명세서에 제시된다. 이러한 연결기는, 예를 들어, 위치 R에서 에스터 결합을 형성할 수 있으며, 직쇄, 측쇄 및/또는 사이클릭 알킬 및/또는 알켄일 모이어티, 에스터 그룹, 아마이드 그룹, 아민 그룹, 에터 그룹, 싸이올, 싸이오에스터 및 사이클릭 모이어티, 가령, 피롤리딘 및 피롤리딘다이온 (예컨대 3-술폰닐-2,5-피롤리딘다이온) 그룹에 의해 보다 큰 모이어티, 가령, 펩티드, 단백질, PEG 그룹을 결합시킬 수 있고, 상기 그룹은 필요에 따라 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0219] 본 발명에 사용하기에 적합한 다른 프로스타글란딘 유사체들에는 모든 프로스타글란딘-수용체 작용제, 가령, 셀렉시팍 (Selexipag)이 포함된다.



[0220]

[0221] 셀렉시팍

[0222] 성분 d)는 프로스타글란딘 유사체 유리산 기준으로 0.1 내지 15%, 바람직하게는 0.1 내지 10%, 가령, 1 내지 12%, 특히 2 내지 8% 양으로 존재한다. 일부 구체예들에서 프로스타글란딘 유사체 수준은 4 내지 8% 일 수 있다. 트레프로스티닐에 있어서 이들 수준은 특히 적합하다.

[0223] 프로스타글란딘 유사체, 가령, 트레프로스티닐의 방출 지속시간은 활성 물질의 양과 용매 성분 c)의 성질 모두에 따라 매우 달라진다는 것이 본 발명의 발명자들의 놀라운 관찰결과이다. 따라서, 데포의 방출 성질은 이들 매개변수들 중 하나 이상을 달리하여 조절될 수 있다.

- [0224] 또한 프로스타글란딘 유사체, 가령, 트레프로스티닐의 방출은 제제 용매 및 용매 비율의 적절한 선택에 의해 효과적으로 제어될 수 있다는 것이 본 발명의 발명자들의 놀라운 관찰결과이다.
- [0225] 일반적으로 모노- 및/또는 다이아실 지질 (가령, GDO)과 인지질, 가령, 포스파티딜 콜린의 데포 제제에 있어서, 활성 물질의 방출은 주로 제제의 상 거동에 의해 제어되고, 그 결과 주로 지질 성분들의 성질 및 비율에 의해 제어된다. 그러나 본 발명의 경우, 발명자들은 방출 성질들, 특히, 투여 후 도달되는 최대 *생체내* 농도 (C최대)가 용매 및 용매 비율의 선택에 의해 유용하게 최적화될 수 있음을 확인하였다. 한 구체예에서, 예를 들어, 본 발명은 성분 c)가 에탄올과 프로필렌 글리콜을 포함하거나, 본질적으로 이들을 포함하거나, 또는 이들로 구성되는 본 발명의 전구물질 제제를 제공하며, 이 때 에탄올 대 PG의 비율은 1:1 내지 10:1, 더욱 바람직하게는 1.5:1 내지 8:1, 가장 바람직하게는 2:1 내지 5:1 (예컨대, 대략 3:1)이다. 특히, 에탄올과 PG (예컨대, 각각 최소한 0.5%) 모두를 가지며 에탄올의 양이 PG의 양보다 큰 제제는 PG와 비교하여 에탄올의 양이 동일하거나 보다 적은 경우의 제제 보다 낮은 C최대 (즉, 보다 낮은 "피크" *생체내* 농도)를 제공할 수 있다. 이러한 방출 성질들의 제어는 서방형 제제에 있어서 매우 중요하며 용매 비율의 선택에 의해 제공될 것으로 예상되지 않을 것이다.
- [0226] 성분 d) 수준과 관련하여, 도 4a는 GDO/PC/EtOH (45:45:10)의 기질에서 1.53 내지 7.76% TPN(Na)을 함유하는 제제로부터 TPN의 시험관내 방출을 도시한다. 7.76% TPN(Na) 부하시 제제는 "급속" 특성, 즉, 약 24 시간의 기간 후 TPN(Na)의 약 50%가 방출됨을 나타내며, 반면 6.17% 및 그 미만 수준에서는 TPN(Na)의 방출이 훨씬 더 점진적이다. 간단하게 성분들을 적절히 선택하여 급속 프로파일을 변화시킬 수 있다는 것은 잠재적으로 본 발명의 예비제제의 매우 유용한 특징이다. 한 구체예에서, 이들은 용매 및 용매 비율의 선택에 의해 영향을 받을 수 있다.
- [0227] 한 구체예에서, 특히 제제가 1 내지 3일에 걸친 단기간 방출을 제공하는 것이 바람직한 경우, 6.5%이상, 특히 6.7% 이상, 또는 7% 이상의 프로스타글란딘 유사체, 특히 TPN 또는 TPN(Na) 수준으로 조작하는 것이 바람직할 수 있다. 그러나, 일반적으로 프로스타글란딘 유사체 수준은 전형적으로 중량 기준 5% 이하, 바람직하게는 중량 기준 4% 이하 (예컨대, 중량 기준 0.5 내지 4%, 가령, 중량 기준 대략 1%, 대략 2% 또는 대략 3%)이 될 것이다.
- [0228] 1 내지 3일의 기간에 걸쳐 효과적인 방출을 제공하는 단기간 방출 데포는 오직 성분 c)로서 최소한 11%, 바람직하게는 최소한 12%, 특히 최소한 13% 수준의 에탄올을 사용하여 제제화될 수 있다. 대안적으로, 에탄올과 스펙사이드, 특히 에탄올과 DMSO의 혼합물은 20% 이하, 가령, 10 내지 20%, 특히 12 내지 18%의 양으로 성분 c)로서 사용될 수 있다. 이러한 구체예에서 에탄올:스펙사이드의 비율은 20:80 내지 60:40 (w:w) 범위, 특히 30:70 내지 50:50 범위이다.
- [0229] 예를 들어, 1주 길이 또는 격주로 또는 매월 지속기간의 데포를 위한 보다 점진적인 프로스타글란딘 유사체 방출을 제공하는 것이 바람직한 경우, 6.5% 미만, 가령, 6.2% 미만, 특히 5.5% 미만 또는 5% 미만의 d)의 수준으로 처리하는 것이 바람직할 수 있다. 상기 설명한 바와 같이, 프로스타글란딘 유사체의 수준은 전형적으로 중량 기준으로 5% 이하, 바람직하게는 4% 이하 (예컨대, 중량 기준 0.5 내지 4%, 가령, 중량 기준 대략 1%, 대략 2% 또는 대략 3%)가 될 것이다. 그러므로, 매주 1회 또는 격주 1회 투여를 위한 예비제제는 바람직하게는 1 내지 7%의 프로스타글란딘 유사체, 가령, 특히 TPN 또는 TPN(Na)의 1 내지 3%를 포함할 수 있다.
- [0230] 5일 이상의 기간, 가령, 매주 또는 격주의 기간에 걸쳐 효과적인 방출을 제공하는 장기간 방출 데포는 오직 성분 c)로서 11% 미만, 가령, 10% 이하 수준의 에탄올을 사용하여 제제화될 수 있다. 대안적으로, 에탄올과 다이- 또는 폴리알콜 용매, 특히 에탄올과 PG 또는 에탄올과 물의 혼합물은 5 내지 20%, 특히 5 내지 15%의 양으로 사용될 수 있으며, 에탄올:PG 또는 에탄올:물의 비율은 40:60 내지 60:40 (w:w) 범위이고, 약 50:50 수준이 특히 바람직하다. 대략 2.5% PG 및 대략 7.5% 에탄올의 양이 매우 효과적이다.
- [0231] 한 양상에서 본 명세서의 각 구체예들은 선택적으로 항미생물제 또는 미생물 정균제를 함유할 수 있으며, 여기에는 정균제 및 보존제가 포함된다. 이러한 제제들에는 벤잘코늄 클로라이드, m-크레졸, 벤질 알콜 또는 다른 페놀 보존제들이 포함된다. 해당 분야에 공지된 통상의 농도가 사용될 수 있다.
- [0232] 성분들 a) 내지 d)로 상기 언급된 추가 성분들은, 존재하는 경우, 바람직하게는 중량 기준 0 내지 5% (예컨대 0.01% 내지 5%), 바람직하게는 중량 기준 2% 이하 그리고 더욱 바람직하게는 중량 기준 1% 이하의 양으로 존재하게 될 것이다.
- [0233] 한 구체예에서, 성분들 a) 및 b) (이들 성분들의 성질에 고유한 임의의 불순물을 허용함)는 조성물의 지질 성분

들을 최소한 95% 구성한다. 바람직하게는 상기 예비제제의 총 지질 함량의 최소한 99%가 성분들 a) 및 b)로 구성된다. 바람직하게는 예비제제의 지질 성분은 본질적으로 성분들 a) 및 b)로 구성된다.

[0234] 투여

[0235] 본 발명의 예비제제는 일반적으로 비장관 투여되도록 제제화된다. 이러한 투여는 일반적으로 혈관내 방법이 아니라 바람직하게는 피하 (s.c.), 강내 또는 근육내 (i.m.)가 될 것이다. 중요하게는, 본 발명의 예비제제는 정맥내 또는 연속 s.c. 주사로 투여되어야 할 필요가 없는 이점을 가진다. 바람직하게는 상기 투여는 정맥내 또는 연속 s.c.가 아니다.

[0236] 전형적으로 투여는 주사에 의하게 될 것이며, 이 용어는 본 명세서에서 피부를 통해 제제를 통과시키는 임의의 방법, 가령, 바늘, 카테터 또는 바늘 없는 (무바늘) 주사기에 의한 방법을 나타내기 위해 사용된다. 바람직한 비장관 투여는 i.m 또는 s.c. 주사, 가장 바람직하게는 s.c. 주사에 의한다. 본 발명의 조성물의 중요한 하나의 특징은 i.m. 및 s.c.에 의해 그리고 독성 또는 유의한 국소 효과 없는, 특히 유의한 부위 통증을 유발하지 않는 다른 경로 모두로 투여될 수 있다는 것이다. 이 조성물은 또한 복강내 투여에도 적합하다. s.c. 주사는 (깊은) i.m. 주사보다 대상체에 깊이를 덜하게 그리고 덜 아프게 하는 이점을 가지며 주사의 용이성과 낮은 국소 부작용 위험 모두 가지기 때문에 본 발명의 경우에서 기술적으로 가장 적합하다. 상기 제제는 피하 주사에 의해 예측가능한 시기에 걸쳐 활성 물질의 서방형 방출을 제공하고, 프로스타글란딘 유사체들의 제제와 비교하여 본 발명의 제제에 의해 전형적으로 훨씬 더 긴 방출 지속기간이 가능해진다는 것이 본 발명의 발명자들의 놀라운 관찰결과이다.

[0237] 본 발명의 바람직한 지질 예비제제는 수성 유체에 대한 노출시, 특히 생체내에서 비-층상 액정 데포 조성물을 제공한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "비-층상"은 정상 또는 더욱 바람직하게는 역상 액정 상 (가령, 역상 입방 또는 육방 상) 또는 L3 상 또는 이의 임의의 조합을 나타내기 위해 사용된다. 용어 액정은 모든 육방, 모든 입방 액정 상 및/또는 이의 모든 혼합물들을 나타낸다. 본 명세서에서 사용되는 육방은 "정상" 또는 "역상" 육방 (바람직하게는 역상)을 나타내며 "입방"은 달리 특정되지 않는 한 임의의 입방 액정 상을 나타낸다. 숙련된 기술자 독자는 본 명세서에서 제공되는 상세한 설명 및 실시예 그리고 W02005/117830를 참고하여 적절한 상 거동을 가지는 조성물들을 확인함에 전혀 어려움이 없을 것이나, 상 거동에 가장 선호되는 조성물 영역은 성분 a:b의 비율이 상기 기재된 바와 같은 경우이다. 대략 50:50 (예컨대 ±2)의 비율이 대부분에 제제에 있어서 매우 바람직하며, 가장 바람직하게는 대략 50:50이다.

[0238] 본 발명의 예비제제는 낮은 점성임을 이해하는 것이 중요하다. 결과적으로, 이들 예비제제는 임의의 벌크 액정 상이어서는 안되는데, 왜냐하면 모든 액정 상들은 주사기 또는 유사한 주사 디스펜서에 의해 투여될 수 있는 것보다 상당히 높은 점성을 가지기 때문이다. 본 발명의 예비제제는 그러므로 비-액정 상태, 가령, 용액, L₂ 또는 L₃ 상, 특히, 용액 또는 L₂로 존재하게 될 것이다. 본 명세서 전반에 걸쳐 사용되는 L₂ 상은 바람직하게는 점성 감소 효과를 가지는 5 중량% 이상, 바람직하게는 7 % 이상, 그리고 가장 바람직하게는 9% 이상의 유기 용매 (성분 c)를 내포하는 "팽창된" L₂ 상이다. L₂ 상인 본 발명의 예비제제들은 하나의 바람직한 예비제제 세트를 형성한다.

[0239] 본 명세서에서 사용되는 용어 "낮은 점성 혼합물" 또는 "낮은 점성 예비제제"는 대상체에게 용이하게 투여될 수 있고 특히 표준 주사기 및 바늘을 준비하여 용이하게 투여될 수 있는 혼합물을 나타내기 위해 사용된다. 이는, 예를 들어, 작은 게이지의 바늘을 통해 1 ml 일회용 주사기로부터 제공될 수 있는 능력으로 나타낼 수 있다. 바람직하게는, 낮은 점성 혼합물들은 19 게이지의 바늘, 바람직하게는 19 게이지, 더욱 바람직하게는 23 게이지 (또는 가장 바람직하게는 심지어 27 게이지)보다 작은 바늘을 통해 수동 압력에 의해 제공될 수 있다. 특히 바람직한 한 구체예에서, 낮은 점성 혼합물은 표준 무균 여과막, 가령, 0.22 mm 주사기 필터를 통해 통과할 수 있는 혼합물이어야 한다. 적합한 점성의 전형적인 범위는 20° C에서, 예를 들어, 10 내지 1000 mPas, 더욱 바람직하게는 10 내지 800 mPas 그리고 가장 바람직하게는 200 내지 700 mPas이 될 것이다.

[0240] 투여 시, 바람직한 본 발명의 지질-계 예비제제는 낮은 점성 혼합물로부터 높은 점성 (일반적으로 조직 부착성) 데포 조성물로 상 구조 전이를 거친다. 일반적으로 이는 분자 혼합물, 팽창된 L₂ 및/또는 L₃ 상으로부터 하나 이상의 (높은 점성) 액정 상, 가령, 역상 육방 또는 입방 액정 상 또는 이의 혼합물로의 전이가 될 것이다. 투여 후 또 다른 상 전이들이 또한 발생할 수 있다. 명백하게, 본 발명의 기능을 위해 반드시 완전한 상 전이가 필요한 것은 아니지만 최소한 투여되는 혼합물의 표면층은 액정 구조를 형성할 것이다. 일반적으로 이러한 전이는 투여되는 제제의 최소한 표면 영역 (대기, 체표면 및/또는 체액과 직접 접촉하는 부분)에 있어서 신속할

것이다. 이는 가장 바람직하게는 수 초 또는 수 분 (예컨대, 1초 내지 30분, 바람직하게는 10분, 더욱 바람직하게는 5 분)이 될 것이다. 조성물의 잔부는 확산에 의해 및/또는 표면 영역 분산에 의해 상의 액정 상으로의 변화를 더욱 서서히 변화시킬 수 있다.

- [0241] 특정 이론에 제한되지 않고, 과량의 수성 유체에 노출시, 본 발명의 예비제제는 (예컨대 확산에 의해) 예비제제 내에 포함되는 유기 용매의 일부 또는 전부를 잃고 신체 환경 (예컨대 생체내 환경)으로부터 수성 유체를 취하는 것으로 여겨진다. 지질 예비제제에 있어서, 상기 제제의 최소한 일부는 바람직하게는 비-층상, 특히, 액정 상 구조를 생성한다. 대부분의 경우에서 이들 비-층상 구조는 매우 점성이며 생체내 환경에 용이하게 용해 또는 분산되지 않는다. 그 결과 체액에 대한 제한된 노출 영역만을 가지는 일체형 (monolithic) "데포"가 생체내 생성된다. 더욱이, 비-층상 구조는 큰 극성, 비극성 및 경계 영역을 가지기 때문에, 지질 데포는 활성 물질들을 용해화 및 안정화시키고 이들을 분해 기전으로부터 보호함에 매우 효과적이다. 예비제제로부터 형성된 데포 조성물이 수 일, 수 주 또는 수 개월의 기간에 걸쳐 점진적으로 분해됨에 따라, 활성 물질이 점차 방출되고 및/또는 조성물로부터 확산되어 나간다. 데포 조성물 내 환경은 비교적 보호되므로, 본 발명의 예비제제는 비교적 짧은 생물학적 반감기를 가지는 활성 물질들에 매우 적합하다.
- [0242] 예비제제에 최소한 2% (예컨대, 최소한 5%)의 극성 보조-용매 (특히 최소한 5% PG, 물, NMP 또는 DMSO)를 혼합 시킴으로써, 주사된 예비제제 표면에서의 비-층상 (예컨대 액정) 상으로의 상 전이 속도는 실질적으로 물이 없는 유기 용매를 함유하는 조성물과 비교하여 개선될 수 있는 것으로 여겨진다. 그러므로 생성된 데포의 성능이 향상되고 또한 구현되는 활성 물질의 방출에 대한 추가 제어가 가능해진다.
- [0243] 본 발명의 제제에 의해 형성된 데포 시스템은 활성 물질을 분해로부터 보호함에 매우 효과적이므로 방출 기간 연장을 가능하게 한다. 그러므로 본 발명의 제제는 매 1 내지 60일에 1회의 투여만을 필요로 하는, 프로스타글란딘 유사체의 생체내 데포를 제공할 수 있다. 전형적인 투여 간격은, 예를 들어, 매 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 30, 또는 60 일이 될 것이며 체계적으로 또는 이따금씩 소량으로 변화될 수 있다 (예컨대, 임의의 적절한 경우에 ± 3 일 만큼, 또는 $\pm 20\%$ 만큼). 매우 바람직한 투여 빈도는 매 7 (± 1) 일 또는 매 14 (± 2) 일, 또는 매 30 (± 3) 일을 포함한다. 한 구체예에서, 비교적 낮은 수준의 프로스타글란딘 유사체 (예컨대, 0.5 내지 2.0%)를 함유하는 제제는 매주 1회, 격주 1회, 또는 매달 1회 투여될 수 있으며, 보다 높은 수준의 프로스타글란딘 유사체 (예컨대, 중량 기준 2.5% 내지 4% 또는 그 이상)를 가지는 제제는 매주 1회 또는 그 이상의 빈도로, 가령, 매 3일에 1회, 매 2일에 1회, 또는 매일 투여될 수 있다.
- [0244] 명백하게, 환자의 편안함 및 순응을 위해 보다 긴 안정한 방출 기간이 바람직하며, 뿐만 아니라 조성물이 자가-투여되지 않는 경우 보다 적은 건강 전문가들의 시간을 요구한다. 조성물이 자가-투여되는 경우, 환자 순응은 매주 (예컨대, 매 7일, 선택적으로 ± 1 일) 또는 매달 (예컨대, 매 28 또는 30일 (선택적으로 ± 7 일)) 투여에 의해 도움을 받으므로, 필요한 투여를 잊지 않을 수 있다. 또한 연속으로 또는 매일 1회 이상 투여가 필요하지 않았던 제제를 제공하는 것은 많은 사례에서 본 분야의 환자 복지를 상당히 향상시킬 것이다.
- [0245] 본 발명의 한 구체예에서, 모든 양상들에 적용가능 하지만, 특히 치료 방법 및 해당 사용, 투여 용량 및 빈도는 기저 질병 (가령, 본 명세서에서 제시된 임의의 질병들)의 진행에 상응하도록 점차 늘릴 수 있다. 그러므로, 프로스타글란딘 유사체 1 mg/주 또는 5 mg/주 용량은 초기 단계에서 대상체에게 충분할 수 있으며 이는 필요에 따라 매주, 격주 또는 매달 투여로 제공될 수 있다 (예컨대, 매 4주 10 mg/ml로 1.5 ml 주사는 3.75 mg/주의 평균 용량을 제공할 것이며 질병 초기 단계에 충분할 수 있다). 질병이 진행함에 따라, 투여량은 1 ml로 (10 mg/ml) 매 격주로, (5 mg/주), 0.75 ml 매주 (7.5 mg/주) 및 1.0 ml/주 (10 mg/주)로 증가될 수 있다. 이후 후속 증가는 매 격주로 보다 높은 제제 농도, 가령, 1.0ml의 30mg/ml 제제 (15 mg/주)로 구현될 수 있으며, 빈도 및 부피를, 예를 들어, 매주 1.0 ml (30 mg/주)로, 그리고 그 후 필요에 따라 1주 당 복수회 투여로 증가시킬 수 있다.
- [0246] 대략 1 내지 4 ng/kg/분의 연속 주입을 사용한 공지된 프로스타글란딘 유사체들의 초기 용량이 출발 주입 용량으로 통상적이며, 이는 특히, 에포프로스테놀 및 이의 염 (예컨대 소듐 염)에 대해 1주 당 대략 10 내지 40 μ g/kg에 상응한다. 이러한 용량은 본 발명의 제제에 대한 적합한 출발 용량을 형성하며, 그 후 적합한 효능/내약성 균형이 구현될 때까지 상향 조정될 수 있다. 트레프로스티닐 (및 염, 가령, 소듐 염)에 있어서, 적합한 출발 용량은 통상적으로 에포프로스테놀의 대략 절반이며, 이는 0.5 내지 2 ng/kg/분 (대략 1주 당 5 내지 20 μ g/kg)에 상응한다. 다시, 적합한 용량이 정해질 때까지, 상향-조정될 수 있다.
- [0247] 본 명세서에 기재된 전구물질 제제가 바람직하게는 최소한 7일 동안 프로스타글란딘 유사체의 방출 제어를 제공하게 되지만, 투여 빈도는 이보다 더 빠를 수 있다는 것이 본 발명의 투여 방법에 관한 중요한 양상이다. 그러

므로, 예를 들어, 본 발명의 예비제제의 1회 주사 후 7일차시 프로스타글란딘 유사체의 혈장 농도는 해당 투여 후 1일차 종료시 혈장 농도의 10^{-3} 이상, 바람직하게는 10^{-2} 이상 그리고 가장 바람직하게는 10^{-1} 이상으로 떨어질 수 있다. 이러한 방출 제어 성능은 7-일 지속기간의 질병의 초기 단계에서 7-일 지속기간의 산물을 위해 충분할 수 있으며 이와 관련하여 상당한 이점을 제공한다. 그러나, 상기 방출 성질들을 가지는 제품의 투여는 매 7일 보다 더 빈번하게 (예컨대, 주 2회, 매 3일, 매 2일 또는 매일) 반복될 수 있다. 이러한 투여는 첫 번째 투여효과가 그 효력을 상실하기 상당히 전에 일어날 것이다. 그러나 본 명세서에 기재된 긴-지속기간 산물의 복수회 주사 (예컨대, 복수의 부위들에서)는 훨씬 더 많은 단계 (levelling)의 프로스타글란딘 유사체 혈장 농도를 제공하며 대량의 주사 부피를 필요로 하지 않으면서도 매우 높은 용량을 가능하게 한다.

[0248] 그러므로, 예를 들어, 하나의 방출 "피크"가 이전 투여의 안정한 정점지속 수준에 상응하므로, 1.0 ml의 30 mg/ml 제제의 주 2회 주사는 대량 주사 없이도 그리고 매우 안정한 방출 프로파일로 60 mg/주를 제공할 것이다. 이러한 방식에서, 개념상 7-일 또는 그 이상의 지속기간 (예컨대, 상기 기재된 7-일 방출 프로파일)을 가지는 본 발명의 예비제제는 주 2회, 매 3일, 매 2일 또는 매일 사용되어, 질병의 진행이 이를 지시할 때 높고 안정한 프로스타글란딘 유사체 농도를 제공할 수 있다.

[0249] 본 발명의 데포 전구물질의 또 다른 상당한 이점은 안정한 균질 상이라는 것이다. 즉, 이들은 실온 또는 냉장 온도에서 상당 기간 (바람직하게는 최소한 6 개월, 특히, 최소한 12 개월) 동안 상 분리 없이 보관될 수 있다. 이는 이로운 보관 및 손쉬운 투여를 제공할 뿐만 아니라, 선택된 부피를 주사함으로써 개개 대상체의 중, 연령, 성별, 체중 및/또는 신체 조건을 고려하여 프로스타글란딘 유사체의 용량을 선택할 수 있게 한다.

[0250] 그러므로 본 발명은 개체에 특유한, 특히, 대상체 체중에 의한 투약량의 선택을 포함하는 방법을 제공한다. 이러한 용량 선택을 위한 수단은 투여 부피의 선택이다.

[0251] 본 발명의 예비제제는 최종 "투여 준비" 형태로 지속된 보관에 대해 안정하다는 점에서 매우 유익하다. 결과적으로, 이들은 건강 전문가에 의한 또는 환자 또는 환자를 돌보는 자에 의한 투여를 용이하게 제공할 수 있으며, 이들은 완전히 숙련된 건강 전문가일 필요가 없고 복잡한 준비를 실시하기 위한 경험 또는 기술을 가지지 않아도 될 수 있다. 이는 특히 긴-지속기간의, 서서히 효과를 나타내는 질병, 가령, 당뇨병에 매우 중요하다.

[0252] **PDE5 억제제**

[0253] 본 발명의 또 다른 양상에서, 본 발명의 전구물질 제제는 최소한 하나의 프로스타글란딘 또는 프로스타글란딘 유사체, 가령, 본 명세서에 기재된 것들을 포함하게 될 것이며, 추가적으로 최소한 하나의 PDE5 억제제를 포함할 수 있다.

[0254] PDE5 억제제는 전형적으로 발기 장애 (ED)의 즉각적 치료를 위해 투여되어 왔으며 신속하게 작용하는 제제를 유익하게 제공하여왔다. 그러나 적합한 용량의 PDE5 억제제가 폐동맥 고혈압 (PAH)을 비롯한 몇 가지 임상적으로 중요한 병태들의 장기간 치료에서 제시되고 및/또는 시험된 바 있다. 이와 같이, 이중 효과 치료를 제공하기 위하여 적합한 용량의 PDE5 억제제가 본 발명의 임의의 제제에 추가될 수 있다.

[0255] 적합한 PDE5 억제제에는, 공지의 억제제, 가령, 아바나필, 로데나필, 미로데나필, 실데나필, 타달라필, 바르데나필, 우데나필, 자프리나스트, 이카린 (및 이의 합성 유도체), 벤자미데나필, 다산타필, 이의 염, 전구약물 및 혼합물이 포함된다. 매우 적합한 PDE5 억제제에는 타달라필 (Cialis) 및 바르데나필 (Levitra)이 포함된다.

[0256] 주 1회 투여에 적합한 PDE5 억제제의 용량은 1 내지 75 mg 범위의 PDE5 억제제 (유리 염기 또는 비보호 약물 분자로 계산), 바람직하게는 1주 당 (즉, 투여 당) 2 내지 50 mg 그리고 가장 바람직하게는 1주 당 5 내지 25 mg 가 될 것이다.

[0257] 격주 1회 투여에 적합한 PDE5 억제제의 용량은 2 내지 150 mg 범위의 PDE5 억제제 (유리 염기 또는 비보호 약물 분자로 계산), 바람직하게는 격주 당 (즉, 투여 당) 5 내지 100 mg 그리고 가장 바람직하게는 격주 당 10 내지 50 mg가 될 것이다.

[0258] 월 1회 투여에 적합한 PDE5 억제제의 용량은 5 내지 300 mg 범위의 PDE5 억제제 (유리 염기 또는 비보호 약물 분자로 계산), 바람직하게는 1개월 당 (즉, 투여 당) 10 내지 200 mg 그리고 가장 바람직하게는 1개월 당 20 내지 100 mg가 될 것이다.

[0259] 대안적으로, 본 발명의 데포 전구물질은 최소한 하나의 PDE5 억제제를 포함하는 균등 제제와 공동으로 투여될 수 있다 (즉, 하나의 투여는 프로스타글란딘 유사체를 함유하는 예비제제이고 또 다른 투여는 PDE5 억제제를 함

유하는 예비제제임). 이러한 공동 투여는 유사한 지속기간을 가지는 데포 전구물질 제제 (예컨대 둘 모두 매달 또는 매주 제제)를 이용하여 동시에 또는 임의의 순서로 순차적일 수 있으나 전형적으로 동일한 일차에 투여될 것이다. 바람직하게는 유사한 방출 제어 기질들 (예컨대, 둘 모두 지질 또는 둘 모두 중합체, 가령, 본 명세서에 제시된 임의의 바람직한 시스템)을 포함하는 전구물질 제제들의 공동 투여가 될 것이며 가장 바람직하게는 둘 모두 지질 제제이고 동일한 또는 실질적으로 동일한 지질 성분들 (선택적으로 동일한 또는 실질적으로 동일한 용매 성분들과 함께)을 포함하는 전구물질 제제가 될 것이다. 가장 바람직한 성분들은 본 명세서에 기재된 DAG (예컨대 GDO) 및 인지질 (예컨대 PC)을 포함할 것이다.

[0260] **장치**

[0261] 또 다른 양상에서, 본 발명은 본 발명의 예비제제가 일정 측정 용량 예비-부하되어 있는 일회용 투여 장치 (이는 또한 장치 성분을 포함하여야 함)를 제공한다. 이러한 장치는 전형적으로 투여 준비가 된 단일 용량을 함유할 것이며, 조성물이 투여될 때까지 장치내 보관될 수 있도록 일반적으로 무균 포장될 것이다. 적합한 장치들은 카트리지, 앰플, 그리고 특히, 내장된 바늘 또는 적합한 일회용 바늘을 선택하도록 개작된 표준 (예컨대, 루어(luer)) 피팅을 구비한 주사기 및 주사기 배럴을 포함한다. 이와 유사한 적절한 장치들에는 바늘 없는 주사기, 예비 충전된 주사기와 조합된 다회 또는 일회용 자동 주사기, 카트리지, 선택적으로 다회용 펜 장치와 조합된, 또는 바이얼을 포함한다. 명백하게, 이러한 예비 충전된 주사기 및 카트리지는 임의의 적절한 주사 장치, 가령, 다회용 또는 일회용 주사기 또는 바늘 없는 주사 유닛이 될 수 있다.

[0262] 본 발명의 장치는 바람직하게는 본 발명의 예비제제를 함유할 수 있으며, 이 장치는 2 내지 50 mg/ml, 바람직하게는 5 내지 40 mg/ml, 가장 바람직하게는 7 내지 35 또는 10 내지 30 mg/ml 범위의 용량을 전달한다. 용량 부피는 전형적으로 2 ml 이하 (예컨대 0.1 내지 2 ml), 예를 들어, 0.25 내지 1.5 ml 또는 0.5 내지 1 ml가 될 것이다. 매주 또는 더 자주 투여되는 제제는 바람직하게는 부피로 1.2 ml 또는 1.0 ml 이하가 될 수 있으며, 격주로 또는 매달 투여를 위한 제제는 바람직하게는 부피로 2 ml 또는 1.5 ml 이하가 될 수 있다. 본 발명의 모든 양상들에 적용가능한 한 구체예에서, 본 발명의 장치는 1 내지 200 mg, 예를 들어, 2 내지 150 mg (예컨대 5 내지 120 mg)의 단회 용량의 프로스타글란딘 유사체를 함유할 수 있다.

[0263] 본 발명의 장치는 대략 0.005 내지 2.5 mg/kg/주, 바람직하게는 0.01 내지 1 mg/kg/주, 특히, 0.015 내지 0.7 mg/kg/주 수준의 프로스타글란딘 유사체를 함유할 수 있다. 50 kg, 70 kg 또는 80 kg 대상체, 뿐만 아니라 모든 다른 대상체들 또는 대상체 중량 범위에 대한 용량은 이에 상응하게 계산될 수 있다. 예를 들어, 70 kg 대상체를 위한 적합한 프로스타글란딘 유사체 용량은 0.35 내지 175 mg/주, 바람직하게는 0.7 내지 70 mg/주, 특히, 1 내지 50 mg/주 범위가 될 것이다.

[0264] 본 발명의 장치들은 2 ml 이하, 바람직하게는 1 ml 이하, 특히, 0.5 ml 이하의 총 투여 부피를 함유할 수 있다.

[0265] 본 발명의 예비-충전된 장치들은 또한 투여 키트에 적합하게 포함될 수 있으며, 이러한 키트 또한 본 발명의 추가 양상을 형성한다. 그러므로 또 다른 양상에서, 본 발명은 최소한 하나의 프로스타글란딘 유사체 투여를 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는 계량된 용량의 본 발명의 제제 그리고 선택적으로 투여 장치 또는 이의 구성요소를 내포한다. 바람직하게는 상기 용량은 장치 또는 구성요소 내에 지지될 것이며, i.m. 또는 바람직하게는 s.c. 투여에 적합할 것이다. 상기 키트는 추가 투여 성분들, 가령, 바늘, 면봉 등을 포함할 수 있으며 선택적으로 그리고 바람직하게는 투여를 위한 지시사항을 포함할 것이다. 이러한 지시사항들은 전형적으로 본 명세서에 기재된 경로에 의한 및/또는 상기 본 명세서에 제시된 질병의 치료를 위한 투여에 관한 것이 될 것이다.

[0266] **키트**

[0267] 본 발명은 본 명세서에 기재된 예비제제를 포함하는, 본 명세서에 제시된 예비-충전된 투여 장치 그리고 본 명세서에 제시된 키트를 제공한다. 적합한 키트들은 단회 또는 다회용 주사 장치, 가령, 자동 주사기를 포함할 수 있거나 이러한 장치들에 사용하기 위한 카트리지 또는 구성요소들을 포함할 수 있다.

[0268] 본 발명의 키트는 추가적으로 (선택적으로 그러나 바람직하게는) 다음 성분들 중 어느 하나를 포함할 것이다:

[0269] i) 주사 장치, 가령, 주사기 또는 자동 주사기

[0270] ii) 용량-측정 장치 (예컨대, 투여 부피 측정 또는 설정을 위한 눈금이 매겨진 장치)

[0271] iii) 매개변수들, 가령, 대상체 체중 및/또는 투여 빈도를 기준으로 투여 부피를 계산 및/또는 설정하기 위한 표, 도표 (chart), 휴대폰 앱 또는 전자 계산기. 이러한 계산에서, 요인들, 가령, 질병 진행 및/또는 프로스타

글란딘 유사체 농도는 명시적으로 또는 암시적으로 고려될 수 있다.

- [0272] iv) 요인들, 가령, 대상체 중량 및/또는 투여 빈도, 질병 진행 (예컨대 평균 폐동맥압) 및/또는 프로스타글란딘 유사체 농도에 따른 투여량에 관한 또는 투여량의 단계적상승에 관한 지시사항.
- [0273] **바람직한 특징 및 조합**
- [0274] 본 명세서에 제시된 특징들과 바람직한 특징들의 조합에 있어서, 본 발명의 예비제제는 독립적으로 또는 조합으로 다음 바람직한 특징들 중 하나 이상을 가질 수 있다:
- [0275] 본 명세서에 제시된 모든 비율들은 선택적으로 명시된 양의 최대 10% 만큼, 선택적으로 그리고 바람직하게는 최대 5% 만큼 달라질 수 있고;
- [0276] 성분 a)는 GDO를 포함하거나, 본질적으로 이것으로 구성되거나 또는 바람직하게는 이것으로 구성되며;
- [0277] 성분 b)는 대두 PC 및/또는 "고순도 PC" 가령, DOPC를 포함하거나, 본질적으로 이들로 구성되거나, 또는 바람직하게는 이들로 구성되고;
- [0278] 성분 c)는 1, 2, 3 또는 4개 탄소 알콜, 바람직하게는 아이소프로판올 또는 더욱 바람직하게는 에탄올을 포함하거나, 본질적으로 이들로 구성되거나, 또는 이들로 구성되고;
- [0279] 성분 c)는 극성 용매, 가령, 물, NMP, DMSO, 프로필렌 글리콜, 또는 이의 혼합물을 포함하고;
- [0280] 예비제제는 본 명세서에 제시된 바와 같이 낮은 점성을 가진다.
- [0281] 예비제제는 생체내 투여시 본 명세서에 제시된 액정 상을 형성한다.
- [0282] 예비제제는 생체내 투여 후 데포를 생성하며, 이러한 데포는 최소한 3일, 바람직하게는 최소한 5일, 더욱 바람직하게는 최소한 7일의 기간에 걸쳐 최소한 하나의 프로스타글란딘 유사체를 방출한다.
- [0283] 예비제제는 대상체에게 생체내 투여 후 데포를 생성하고, 이러한 데포는 최소한 하나의 프로스타글란딘 유사체를 방출하여, 투여 후 7일 종료시 상기 대상체에서 프로스타글란딘 유사체의 혈장 농도는, 투여 후 1일차 종료시 (즉, 투여 후 24시간 후) 상기 대상체의 프로스타글란딘 유사체 혈장 농도의, 10^{-4} , 또는 10^{-3} 배 이상, 바람직하게는 10^{-2} 배 이상, 더욱 바람직하게는 10^{-1} 배 이상이 된다.
- [0284] 본 명세서에 제시된 특징들과 바람직한 특징들의 조합에 있어서, 본 발명의 치료방법은 독립적으로 또는 조합으로 다음 바람직한 특징들 중 하나 이상을 가질 수 있다:
- [0285] 상기 방법은 상기 제시된 하나 이상의 바람직한 특징들을 가지는 최소한 하나의 제제의 투여를 포함하고;
- [0286] 상기 방법은 본 명세서에 제시된 최소한 하나의 제제의, i.m., s.c. 또는 바람직하게는 심부 s.c. 주사에 의한 투여를 포함하고;
- [0287] 상기 방법은 본 명세서에 제시된 예비-충전된 투여 장치를 이용한 투여를 포함하고;
- [0288] 상기 방법은 20 게이지 이하, 바람직하게는 20 게이지 보다 작은, 그리고 가장 바람직하게는 23 게이지 또는 그 보다 작은 바늘을 통한 투여를 포함하고;
- [0289] 상기 방법은 매 3 내지 10일, 바람직하게는 매 5 내지 8일의 단회 투여를 포함한다.
- [0290] 상기 방법은 질병 (본 명세서에 제시된 질병들)의 진행에 따른 용량 및 빈도의 단계적상승을 포함하므로, 이러한 빈도는 투여시 매주 이하로부터 매 3일 이상으로 단계적상승되고 용량은 10 또는 20 mg/주 이하로부터 30 또는 40 mg/주 이상으로 단계적상승된다.
- [0291] 본 명세서에 제시된 특징들 및 바람직한 특징들의 조합에 있어서, 약물의 제조에 있어서 본 명세서에 제시된 예비제제의 사용(들)은 독립적으로 또는 조합하여 다음과 같은 바람직한 특징들 중 하나 이상을 가질 수 있다:
- [0292] 상기 사용은 상기 제시된 하나 이상의 바람직한 특징들을 가지는 최소한 하나의 제제의 사용을 포함하고;
- [0293] 상기 사용은 본 명세서에 제시된 최소한 하나의 제제의, i.m., s.c. 또는 바람직하게는 심부 s.c. 주사에 의한 투여를 위한 약물의 제조를 포함하고;
- [0294] 상기 사용은 본 명세서에 제시된 예비-충전된 투여 장치를 이용한 투여를 위한 약물의 제조를 포함하고;

- [0295] 상기 사용은 20 페이지 이하, 바람직하게는 20 페이지 보다 작은, 그리고 가장 바람직하게는 23 페이지 또는 그 보다 작은 바늘을 통한 투여를 위한 약물의 제조를 포함하고;
- [0296] 상기 사용은 매일, 또는 매 2, 3, 7, 14, 21, 28, 30, 또는 60일에 1회 투여를 위한 약물의 제조를 포함하고 체계적으로 또는 이따금씩 소량으로 변화될 수 있다 (예컨대, 임의의 적절한 경우에 ± 3 일 만큼, 또는 $\pm 20\%$ 만큼).
- [0297] 본 명세서에 제시된 특징들과 바람직한 특징들의 조합에 있어서, 본 발명의 예비-충전된 장치는 독립적으로 또는 조합으로 다음 바람직한 특징들 중 하나 이상을 가질 수 있다:
- [0298] 이들 장치는 본 명세서에 제시된 바람직한 제제를 내포하고;
- [0299] 이들 장치는 20 페이지 보다 작은, 바람직하게는 23 페이지 이하의 바늘을 포함하고;
- [0300] 이들 장치는 2.5 내지 50 mg/ml 단위 용량의 프로스타글란딘 유사체 (유리산 기준), 가령, 5 내지 50 mg/mL (유리산 기준)를 내포한다.
- [0301] 이들 장치는 본 발명의 조성물의 균질 혼합물을 즉시 주사 가능 형태로 내포한다.
- [0302] 이들 장치는 프로스타글란딘 유사체와의 조합으로써 본 발명의 예비제제를 형성하기 위한 성분 a) 내지 c)의 제제를 내포한다.
- [0303] 이들 장치는 5 ml 이하, 바람직하게는 3 ml 이하, 예를 들어, 2 ml 이하, 더욱 바람직하게는 1.5 ml 이하의 총 투여 부피를 내포한다.
- [0304] 본 명세서에 제시된 특징들과 바람직한 특징들의 조합에 있어서, 본 발명의 키트는 독립적으로 또는 조합으로 다음 바람직한 특징들 중 하나 이상을 가질 수 있다:
- [0305] 이들 장치는 본 명세서에 제시된 바람직한 제제를 내포하고;
- [0306] 이들 장치는 본 명세서에 제시된 예비-충전된 장치를 내포하고;
- [0307] 이들 장치는 20 페이지 보다 작은, 바람직하게는 23 페이지 이하의 바늘을 내포하고;
- [0308] 이들 장치는 1 내지 100 mg 단위 용량의 (본 명세서에 기재된) 프로스타글란딘 유사체, 바람직하게는 2 내지 75 mg, 더욱 바람직하게는 3.5 내지 60 mg을 내포한다.
- [0309] 이들 장치는 본 발명의 지질 제제 및 프로스타글란딘 유사체를 각각 내포하는 최소한 2개의 용기를 포함하는 "2 구획 키트"를 내포한다.
- [0310] 이들 장치는 5 ml 이하, 바람직하게는 3 ml 이하, 예를 들어, 2 ml 이하, 더욱 바람직하게는 1.5 ml 이하의 총 투여 부피를 내포한다.
- [0311] 이들 장치는 본 명세서에 제시된 경로에 의해 및/또는 빈도로 투여하기 위한 지시사항들을 내포하고;
- [0312] 이들 장치는 본 명세서에 기재된 치료 방법에서 사용시 투여를 위한 지시사항들을 내포한다.
- [0313] 본 명세서에서 수치 또는 수치 범위와 관련하여 사용되는 용어 "약", "대략", "실질적으로" 또는 "대략"은 일반적으로 명시된 수치 또는 범위가 바람직하지만 이러한 수치가 관련 물질, 조성물 또는 유사 산물의 성질에 물질적으로 영향을 주지 않고 어느 정도까지 변화될 수 있음을 나타낼 것이다. 숙련된 기술자는 전형적으로 이러한 수치가 본 발명의 중요한 이점들을 침해하지 않고 달라질 수 있는 정도를 용이하게 설정할 수 있을 것이다. 일반적인 지침으로서, 이러한 수치 또는 이러한 수치 범위의 말단은 $\pm 10\%$, 바람직하게는 $\pm 5\%$ 그리고 더욱 바람직하게는 $\pm 1\%$ 만큼 변화될 수 있다. 상응하는 의미가 특정 성분들로 "본질적으로 구성되는" 조성물에도 적용될 수 있으며, 이러한 조성물은 명시된 성분들 이외의 다른 성분들을 최대 10%, 바람직하게는 최대 5% 그리고 가장 바람직하게는 최대 1% 포함할 수 있다. 화학적 그룹, 사슬 또는 다른 모이어티가 본 명세서에서 선택적으로 치환된 것으로 기재된 경우, 이러한 치환은 존재하지 않을 수도 있고 또는 해당 모이어티 내 하나 이상의 원자들 (전형적으로 하나 이상의 수소 및/또는 탄소)은 그룹, 가령, 할라이드 (예컨대 F, Cl, Br, I) 그룹, 산소계 모이어티, 가령, 에터, 알콜, 에스터 카르복시산 또는 에폭사이드, 질소계 그룹, 가령, 아민, 아마이드, 니트릴 또는 니트로 그룹, 또는 황-계 그룹, 가령, 싸이올, 다이설파이드, 싸이오에스터 등으로 치환될 수 있다. 내용상 허용되는 한, 최대 대략 10회의 이러한 치환들이 이루어질 수 있으나, 독립적으로 선택된 치환기 그룹으로, 전형적으로 3 또는 그 보다 적은 치환, 가령, 1, 2 또는 3회의 치환이 전형적일 것이다.

[0314] 본 발명은 이제 하기 비-제한적 실시예 및 첨부 도면을 참고하여 더욱 설명될 것이다.

[0315] **실시예**

[0316] **재료**

[0317] Sanofi사의 트레프로스티닐 소듐 염, TPN(Na); 대두 포스파티딜콜린, SPC, Lipoid사의 Lipoid S100; 글리세롤 다이올레이트, GDO, Croda사의 Cithrol GDO HP-SO-(LK); NOF사의 다이올레오일 포스파티딜콜린, DOPC; 에탄올, Solveco사의 EtOH (99.7% Ph. Eur); Fischer사의 프로필렌 글리콜, PG (Ph. Eur); N-메틸 피롤리돈, NMP, 및 Sigma-Aldrich사의 다이메틸술폭사이드, DMSO가 받은 상태로 사용되었다. 모든 다른 화학물질들은 분석용 등급의 순도였다.

[0318] **예비제제의 제조**

[0319] 적절한 양의 SPC, GDO 및 용매들을 무균 유리 바이얼에 계량하여 넣어 지질 스톱 혼합물들을 제조하였다. 그 후 밀봉 바이얼들을 맑은 균질의 액체 용액으로 완전히 혼합될 때까지 (<24 시간) 실온(RT)에서 롤러 믹서에 두었다. 새로운 유리 바이얼들에 있는 각각의 지질 위약 제제에 TPN(Na) 분말을 추가하였다. 그 후 바이얼들을 밀봉하여 맑은 균질 액체 용액으로 완전히 혼합될 때까지 (<24 시간) RT에서 롤러 믹서에 두었다. 제조된 제제들을 추가 실험시까지 RT의 암실에서 보관하였다. 탐색적 안정성 평가를 위해, 제제들을 무균 2R 유리 바이얼들에 나누었다 (1개 바이얼 당 1 g의 제제). 바이얼들을 밀봉하여 제어된 환경의 보관 캐비닛에 두었다. 예정되어 있는 시료채취 시점들에서 각 보관 캐비닛으로부터 2개 바이얼의 제제들을 채취하고, 1 시간 동안 실온에 두었으며 UV 탐지와 함께 기울기 HPLC를 사용하여 함량 및 순도를 분석하였다.

[0320] **실시예 1: TPN(Na) 용해도 및 시험관내 방출의 평가**

[0321] 각각의 지질 스톱 혼합물들에 TPN(Na)을 추가한 후 맑은 균질 액체 용액으로 완전히 혼합될 때까지 실온 (RT)의 롤러 믹서에서 혼합하여 용해도를 평가하였다. 제조 중에 시료들을 육안으로 검사하였다. 결과들은 TPN(Na)이 다양한 예비제제에서 우수한 용해도를 가지며 최소한 7 중량%의 약물 부하 (~ 78 mg TPN(0)/mL)가 실시가능함을 보여주었다. 표 1에서 보는 바와 같이, 측정된 제제의 점성은 보조-용매 유형, 농도 및 조성에 따라 185-628 mPas 범위이다.

[0322]

표 1

[0323] 7 중량% TPN(Na)을 내포하는 다양한 예비제제의 점성.

제제	조성 (중량%)	점성 (mPas)
A1	TPN(Na)/GDO/SPC/EtOH 7.0/41.5/41.5/10.0	390
A2	TPN(Na)/GDO/SPC/EtOH/PG 7.0/41.5/41.5/5.0/5.0	628
A3	TPN(Na)/GDO/SPC/EtOH/PG 7.0/39.0/39.0/7.5/7.5	364
A4	TPN(Na)/GDO/SPC/EtOH/DMSO 7.0/39.0/39.0/7.5/7.5	305
A5	TPN(Na)/GDO/SPC/EtOH/DMSO 7.0/39.0/39.0/5.0/10.0	397
A6	TPN(Na)/GDO/SPC/EtOH/NMP 7.0/39.0/39.0/7.5/7.5	309
A7	TPN(Na)/GDO/SPC/EtOH/NMP 7.0/39.0/39.0/5.0/10.0	371
A8	TPN(Na)/GDO/SPC/EtOH 7.0/40.5/40.5/12.0	185
A9	TPN(Na)/GDO/DOPC/EtOH/PG 7.0/39.0/39.0/7.5/7.5	392

[0324] 정량을 위한 UV/VIS 분광법에 기반한 간단한 분석법을 사용하여 TPN(Na)의 시험관내 방출 시험을 실시하였다.

상기 시험에서, 0.03-0.10 g (타겟 0.1 g)의 각 예비제제를 20R 유리 주사 바이얼들에 담긴 10 mL의 PBS (pH 7.4)에 주사함으로써 데포들을 준비하였다. 각 바이얼에 추가되는 제제의 정확한 양을 계량하여 결정하였다. 바이얼들을 고무 마개 및 알루미늄 크립프 캡으로 밀봉하고 37° C로 유지되는 배양기에서 진탕하였다. 방출 배지를 예정된 시점들에서 시료채취하고, 희석시키고 석영 큐벳에 옮겨, Perkin Elmer Lambda 25, 273 nm의 이중-빔, UV-VIS 분광광도계에서 분석하였다.

[0325] 시험관내 방출 측정치들로부터 얻은 결과를 도 1a에 도시한다. 상기 결과로부터 용매 양 및 조성 모두가 트레프 로스티닐의 초기 시험관내 방출에 영향을 준다는 것이 명백하다. 보조-용매로서 PG를 포함하는 제제는 DMSO를 가지는 제제보다 느린 초기 방출 (24 h)을 가진다. 또한, 오직 용매로 EtOH를 가지는 제제와 비교시, 초기 방출은 보다 높은 용매 함량에 있어서 더 빠르다. 도 1b는 또한 시험관내 방출이 2상이며, 용매와 약물이 공동으로 방출되는 초기 상 이후에, 방출은 일체형 데포 기질로부터의 확산-제어형 방출 기전에 의해 예상되는 바와 같이 시간의 제곱근에 비례함을 나타낸다.

[0326] **실시예 2: 쥐에서 TPN(Na)과 함께 예비제제의 투여: 제제 및 체중 변화**

[0327] 본 예비 연구의 주요 목적은 쥐에게 TPN(Na)을 가진 예비제제를 국소 및 전신 모두로 단회 피하 주사 후 TPN의 내약성을 평가하는 것이었다 (제제 조성들은 표 2에 주어진다). 본 연구는 용량 단계적 상승 연구로 설계되었으며, 투여 용량은 3, 9 및 27 mg/kg TPN 이었다 (표 3).

표 2

예비 쥐 연구에서 사용된 제제 조성.

제제	조성 (중량%)
B1	TPN(Na)/GDO/SPC/EtOH/PG 3.1/43.45/43.45/5.0/5.0
B2	GDO/SPC/EtOH/PG 45.0/45.0/5.0/5.0

표 3

예비 연구에서 사용된 치료 그룹 및 TPN의 용량.

치료 그룹	동물의 수	제제	투여 경로	TPN 용량 (mg/kg)	투여 부피 (mL/kg)
1	3	B1	s.c.	3	0.11
2	3	B1	s.c.	9	0.33
3	3	B1	s.c.	27	1.00
4	3	B2	s.c.	-	1.00

[0330] 도 2는 연구 동안 평균 상대 체중 변화를 보여준다. 제제 B1 및 B2는 예비 연구에서 주사 부위 홍반/부종에 관하여 다음과 같이 모니터링되었다:

점수 [♠]	분류 [♠]
0 [♠]	홍반/부종 없음 [♠]
1 [♠]	경도의 홍반/부종 (거의 인식불가) [♠]
2 [♠]	중등도, 잘 정의된 홍반/부종 [♠]
3 [♠]	중등도 홍반 내지 경도의 괴사까지 형성 / 중등도 부종 [♠]

[0331] [0332] 제제 B1 및 B2의 투여 후 홍반 및 부종 형성 정도를 아래 표 4에 나타낸다:

표 4

[0333]

예비 연구 동안 주사 부위들에서의 홍반 및 부종의 요약.

제제	동물 번호	홍반				
		1 시간	6 시간	1 일	2 일	5 일
B1 3 mg/kg	1	0	0	0	1	0
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
B1 9 mg/kg	5	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0
B1 27 mg/kg	9	0	0	0	0	0
	10	0	1	0	0	0
	11	0	0	0	0	0
B2	4	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0
	12	0	0	0	0	0
제제	동물 번호	부종				
		1 시간	6 시간	1 일	2 일	5 일
B1 3 mg/kg	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	2	1	1
	3	0	0	0	0	0
B1 9 mg/kg	5	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	1
	7	0	0	0	0	0
B1 27 mg/kg	9	0	0	0	2	2
	10	0	0	0	2	2
	11	0	0	1	2	2
B2 위약	4	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0
	12	0	0	0	0	0

[0334] 예비 연구에서 제제 B1 및 B2를 혈관형성 / 출혈에 대해 다음과 같이 모니터링하였다:

[0335] 혈관형성 수준은 다음과 같이 0 내지 3 범위로 정의되었다:

[0336] 혈관형성 없음은 0.

[0337] 약간의 혈관형성. 제한된 혈관 성장은 1.

[0338] 중간의 혈관형성. 확대된 혈관 성장은 2.

[0339] 다수의 혈관형성. 광범위한 혈관 성장은 3.

[0340] 출혈 수준은 다음과 같이 0 내지 3 범위로 정의되었다:

[0341] 출혈 없음은 0.

[0342] 소량의 출혈. 충혈 부위 또는 부위들이 확산은 1.

[0343] 중간의 출혈. 최소한 하나의 잘 정의된 충혈 부위는 2.

[0344] 다량의 출혈. 여러개의 잘 정의된 충혈 부위는 3.

[0345] 제제 B1 및 B2의 투여 후 혈관형성 및 출혈 정도를 아래 표 5에 나타낸다.

표 5

예비 연구에서 부검시 주사 부위 소견의 요약

제제	동물 번호	주변 조직에서의 소견	
		혈관형성	출혈
B1 3 mg/kg	1	2	1
	2	2	2
	3	2	0
B1 9 mg/kg	5	2	0
	6	3	3
	7	2	2
B1 27 mg/kg	9	3	2
	10	3	3
	11	3	3
B2	4	0	0
	8	1	0
	12	1	0

[0347] 실시예 3: 완전히 수화된 예비-제제의 나노 구조에 대한, 상이한 양의 TPN(Na)의 함수로서의 효과
 [0348] 아래 제제 L 내지 AA가 제조되었으며 이들의 조성 및 측정된 점성을 각각 표 6 및 도 3에 제공한다.

표 6

[0349] 나노구조 평가에 사용된 제제 코드 및 조성.

	SPC/GDO/EtOH (45:45:10)	SPC/GDO/EtOH/PG (42.5:42.5:7.5:7.5)
제제	TPN(Na) (중량%)	TPN(Na) (중량%)
L	0.00	-
M	0.78	-
N	1.53	-
O	2.33	-
P	3.13	-
Q	4.66	-
R	6.17	-
S	7.76	-
T	-	0.00
U	-	0.77
V	-	1.55
W	-	2.33
X	-	3.07
Y	-	4.63
Z	-	6.14
AA	-	7.74

[0350] 완전히 수화된 표 6의 제제의 나노구조를 소각 X-선 회절을 사용하여 평가하였다. 요약하면, 약 100 mg의 제제를 5 mL PBS 완충액에 주사하고 SAXD 측정 전 8일 동안 주위 RT에서 가만히 세워둔 바이얼에서 평형이 될 때까지 두었다. TPN(Na) 농도의 함수로서 완전히 수화된 제제의 나노구조를, 총 981 x 1043개의 픽셀을 내포하는 1M PILATUS 2D 탐지기 (Dectris)를 사용하는, MAX IV 실험실의 I911-4 빔라인에서 실시된 싱크로트론 SAXD 측정 (1.5 GeV에서 작동하는 Max II 전자 가속기, 룬드 대학, 스웨덴)을 이용하여 연구하였다. 시료들을 1919.5 mm의 시료 대 탐지기 거리에서 맞춤형 강철 시료 홀더의 얇은 폴리이미드 필름들 사이에 장착시켰다. 0.91Å의 X-선 파장 및 0.25 X 0.25 mm의 빔 횡단면 (반치전폭)을 사용하여 시료에서의 회절도를 기록하였다. 온도는 컴퓨터

제어 Lauda RE 420G 항온기 (Lauda-Brinkmann, LP)를 사용하여 제어하였다. 실험은 연속적으로 25, 37, 및 42 ° C에서 각 온도에서 60 s의 노출 시간으로 그리고 온도 단계들 사이 10분 대기로 실시되었다. 생성된 CCD 이미지들을 통합하였으며 ESRF사 (European Synchrotron Radiation Facility, 프랑스)가 제공하는 Fit2D 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 실버 베헤네이트 보정된 시료-대-탐지기 거리 및 탐지기 위치가 사용되었다.

[0351] 도 5 및 도 6은 완전히 수화된 지질/EtOH (90/10 중량%) 및 지질/EtOH/PG (85/7.5/7.5) 제제의 나노구조에 관한 수득된 SAXD 결과들을 TPN 농도 및 온도의 함수로서 보여준다. 도 5의 데이터는 37-42° C의 온도 영역에서 완전히 수화된 10% EtOH 계 제제들은 최대 3.1 중량%의 TPN에서 역상 육방 (H2) 및 역 미셀 입방 (Fd3m) 상들의 혼합물을 형성함을 보여준다. 4.65 및 6.2 중량%의 TPN에서 단일 H2가 형성되고, 훨씬 더 높은 농도의 TPN에서 불규칙 마이셀 용액 (L2)으로 변화하기 시작한다. 또한, TPN 농도가 증가함에 따라 Fd3m 상에 대한 격자 매개변수는 변화없이 유지되는 반면, H2 상에 있어서는 증가하기 시작한다. 4.65 중량%의 TPN(Na)에서 시작하는 격자 매개변수의 증가는 겔화 실험들에서 관찰되는 데포의 물리적 연성 증가와 관련될 가능성이 있다. 종합하면, TPN의 농도가 증가함에 따라 관찰된, Fd3m과 H2의 혼합물로부터 단일 H2로의 변환 그리고 H2와 L2 상들의 혼합물로 추가 변환은 수득된 시험관내 방출 결과들과 상관관계가 있으며, 방출된 TPN의 급격한 증가는 6.2 및 7.75 중량%의 TPN에서 발견된다 (도 4). 비교로, 도 6은 7.5/7.5 중량%의 EtOH/PG 혼합물에서 제조된 완전히 수화된 제제에 대하여 수득된 SAXD 결과를 보여준다. 여기서, 37-42° C의 온도 영역에서, Fd3m과 H2 상들의 명확하게 확인한 혼합물이 최대 1.55 중량%의 TPN에서만 형성된다. TPN 농도가 증가함에 따라 2.33 내지 6.2 중량% 사이의 TPN에서 L2 상과 H2 상 혼합물이 관찰된다. 더욱이, 7.75 중량%의 TPN에서 층상 (La)과 L2 상의 혼합물이 형성된다. 또한, 육방 상에 대한 격자 매개변수는 이미 3.10 중량%의 TPN(Na)에서 증가하기 시작한다. 이러한 결과들을 근거로, EtOH/PG 7.5/7.5를 사용하여 제조된 완전히 수화된 제제는 서방형 방출의 관점에서는 덜 바람직한 더욱 팽창된 액정 상들 (특히 La)로 변환되기 전에 더 적은 TPN을 수용할 수 있는 것으로 결론내릴 수 있다.

[0352] 제제 N, P, Q, R 및 S에 대한 시험관내 방출 프로파일들을 측정하고 이를 도 4a-b에 도시한다 (누적 % 방출).

[0353] **실시예 4: TPN(Na)를 내포하는 예비제제의 물리적 및 화학적 안정성**

[0354] 제제 BB, CC 및 DD (표 7 및 8)의 보관 안정성을 다음 조건하에서 HPLC로 연구하였다: ≤-25° C (동결 조건); 25° C/60% RH; 및 40° C/75% RH. 탐색적 안정성 시험에서 얻은 결과들은 용매로 10% EtOH를 그리고 EtOH/PG의 혼합물 모두를 사용하는 예비제제에서 TPN의 우수한 물리적, 뿐만 아니라 화학적 안정성을 나타낸다. TPN은 25° C/60% RH 및 40° C/75% RH에서 보관시 최소한 최대 3개월 동안 우수한 안정성을 보여준다 (표 9).

표 7

[0355] 물리적 및 화학적 안정성 평가에 사용된 제제 코드 및 조성.

제제	TPN(Na)/SPC/GDO/EtOH/PG (중량%)
BB	2.78/43.61/43.61/5.0/5.0
CC	2.78/43.61/43.61/10.0/0
DD	1.39/44.31/44.31/10.0/0

표 8

[0356] 물리적 및 화학적 안정성 평가에 사용된 제제 코드 및 점성.

제제	0시 (mPas)	1.5 개월 (mPas)	3 개월 (mPas)	보관 조건
BB	544	582	562	≤-25° C
CC	-	278	-	≤-25° C
BB	544	586	566	25° C, 60%RH
CC	-	300	-	25° C, 60%RH
BB	544	589	561	40° C, 75%RH
CC	-	296	-	40° C, 75%RH
DD	-	257	-	40° C, 75%RH

표 9

탐색적 안정성 연구에서 상이한 보관 조건에서 시간의 함수로 얻은 제제의 TPN 분석 결과 (HPLC).

[0357]

시료 ID 및 보관	타겟 농도 mg/g	용매	0시	1.5 개월	3 개월
			타겟의 %	타겟의 %	타겟의 %
BB, ≤-25° C	27.8	EtOH/PG 5/5 중량%	99	103	101
CC, ≤-25° C	27.8	EtOH 10 중량%	100	100	97
시료 ID	농도 mg/g	용매	0시	1.5 개월	3 개월
			타겟의 %	타겟의 %	타겟의 %
BB, 25° C/60%RH	27.8	EtOH/PG 5/5 중량%	99	102	100
CC, 25° C/60%RH	27.8	EtOH 10 중량%	100	102	99
시료 ID	농도 mg/g	용매	0시	1.5 개월	3 개월
			타겟의 %	타겟의 %	타겟의 %
BB, 40° C/75%RH	27.8	EtOH/PG 5/5 중량%	99	101	100
CC, 40° C/75%RH	27.8	EtOH 10 중량%	100	100	98
DD, 40° C/75%RH	13.9	EtOH 10 중량%	100	101	시험하지 않음

[0358]

실시예 5: 쥐에서 TPN(Na)을 가진 예비-제제의 투여

[0359]

제제 EE-HH를 상이한 용매 조성들을 사용하여 제조하였으며 (표 10) 이들을 24마리의 쥐 그룹에 투여하고 전술한 실시예들의 점수 시스템을 사용하여 흥반, 부종 혈관형성 및 출혈에 대해 모니터링하였다.

표 10

쥐 PK 연구에서 사용된 제제 조성 및 TPN 용량.

[0360]

제제	조성물 (중량%)	TPN 용량 (mg/kg)	투여 부피 (mL/kg)
EE	TPN(Na)/GDO/SPC/EtOH/PG 3.10/43.45/43.45/5.0/5.0	9.0	0.33
FF	TPN(Na)/GDO/SPC/EtOH 3.10/43.45/43.45/10.0	9.0	0.33
GG	TPN(Na)/GDO/SPC/EtOH 1.55/44.23/44.23/10.0	4.5	0.33
HH	TPN(Na)/GDO/SPC/EtOH/DMSO 3.10/43.45/43.45/5.0/5.0	18	0.66

표 11

제제 EE-HH 투여 후 흥반 정도.

시험 항목	치료 그룹	동물 번호	흥반						
			1 시간	6 시간	1 일	2 일	5 일	8 일	14 일

EE	1A	귀 01	0	0	0	0	0	0	0	NA
		귀 09	0	0	0	0	1*	0	0	NA
		귀 17	0	0	0	0	0	0	0	NA
	1B	귀 08	0	0	0	0	0	1	0	0
		귀 16	0	0	0	0	0	0	0	0
귀 24		0	0	0	0	0	0	0	0	
FF	2A	귀 02	0	0	0	1	0	0	0	NA
		귀 10	0	0	0	0	0	0	0	NA
		귀 18	0	0	0	0	0	0	0	NA
	2B	귀 07	0	0	0	0	0	0	0	0
		귀 15	0	0	0	1	0	0	0	0
귀 23		0	0	0	1*	0	0	0	0	
GG	3A	귀 03	0	0	0	0	0	0	0	NA
		귀 11	0	0	0	0	0	0	0	NA
		귀 19	0	0	0	0	0	0	0	NA
	3B	귀 06	0	0	0	0	0	0	0	0
		귀 14	0	0	0	1*	0	0	0	0
귀 22		0	0	0	0	0	0	0	0	
HH	4A	귀 04	0	0	0	0	0	0	0	NA
		귀 12	0	0	0	0	1*	0	0	NA
		귀 20	0	0	0	0	0	0	0	NA
	4B	귀 05	0	0	0	0	0	0	0	0
		귀 13	0	0	0	0	0	0	0	0
귀 21		0	0	0	0	0	0	0	0	

표 12

제제 EE-HH 투여 후 부종 정도.

[0362]

시험 항목	치료 그룹	동물 번호	부종*								
			1 시간	6 시간	1 일	2 일	5 일	8 일	14 일	28 일	
EE	1A	귀 01	0	0	0	0	0	0	0	0	NA
		귀 09	0	0	0	0	0	0	0	0	NA
		귀 17	0	0	1	0	0	0	0	0	NA
	1B	귀 08	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		귀 16	0	0	1	1	1	0	0	0	0
귀 24		0	0	0	0	0	0	0	0	0	
FF	2A	귀 02	0	0	0	0	0	0	0	0	NA
		귀 10	0	0	1	1	1	0	0	0	NA
		귀 18	0	0	0	0	0	0	0	0	NA
	2B	귀 07	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		귀 15	0	0	0	0	0	0	0	0	0
귀 23		0	0	0	0	1	1	0	0	0	
GG	3A	귀 03	0	0	1	0	0	0	0	0	NA
		귀 11	0	0	1	0	0	0	0	0	NA
		귀 19	0	0	1	0	0	0	0	0	NA
	3B	귀 06	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		귀 14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
귀 22		0	0	1	0	0	0	0	0	0	
HH	4A	귀 04	0	0	0	0	0	0	0	0	NA
		귀 12	0	0	1	0	0	0	0	0	NA
		귀 20	0	0	0	0	0	0	0	0	NA
	4B	귀 05	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		귀 13	0	0	1	1	1	0	0	0	0
귀 21		0	0	0	0	0	0	0	0	0	

표 13

제제 EE-HH 투여 후 부검시 주사 부위.

시험 항목	치료 그룹	동물 번호	주변 조직에서의 소견		
			혈관형성 ¹⁾	출혈 ²⁾	남아있는 데포 수
EE	1A	쥐 01	1	0	2
		쥐 09	2	0	2
		쥐 17	2	0	1
	1B	쥐 08	2	0	2
		쥐 16	1	0	1
		쥐 24	2	0	1
FF	2A	쥐 02	1 (+)	0	4
		쥐 10	2	0	2
		쥐 18	2	0	2
	2B	쥐 07	2	0	1
		쥐 15	1	0	1
		쥐 23	1	0	*
GG	3A	쥐 03	2	0	2
		쥐 11	2	0	3
		쥐 19	1	0	3
	3B	쥐 06	2	0	2
		쥐 14	2	0	1
		쥐 22	2	0	1
HH	4A	쥐 04	2	0	4
		쥐 12	1	0	1
		쥐 20	1	0	3
	4B	쥐 05	2	0	1
		쥐 13	1	0	2
		쥐 21	2	0	2

[0364] 실시예 6: TPN(Na)을 가진 예비-제제의 쥐 PK 데이터.

[0365] 쥐들에게 투여된 실시예 7의 제제 EE 내지 HH에 대한 14일에 걸친 약동학 데이터를 수집하였다. 이러한 데이터는 도 7에 그리고 상응하는 시험관내 방출 프로파일은 도 8에 그래프로 도시된다.

표 14

[0366] 쥐에서 제제 EE-HH에 대한 PK 매개변수들. 이러한 데이터는 도 10에 그리고 백분율 방출 프로파일은 도 11에 도시된다.

시험 항목	값	C _{최대} (ng/mL)	C _{최대} ((ng/mL)/(mg/kg))	t _{최대} (일)	AUC _{최종} (ng/mL*d)	AUC _{최종} ((ng/mL*d)/(mg/kg))	AUC _{24h} / AUC _{최종} (%)
EE	평균	41.6	4.52	0.042	104	11.4	20.9
	SD	11.4	1.15	-	18.0	1.90	6.27
FF	평균	43.1	4.79	0.042	108	12.1	23.9
	SD	11.7	1.25	-	12.9	1.33	7.59
GG	평균	27.4	6.00	0.042	48.0	10.5	24.6
	SD	4.44	1.01	-	12.3	2.80	3.49
HH	평균	57.4	3.26	0.042	160	9.16	21.1
	SD	11.1	0.64	-	90.7	5.31	5.41

[0367] 실시예 7: 개에서 TPN(Na)을 가진 예비제제의 피하 주사

[0368] 본 연구의 목적은 최대 내약 용량 독성 연구에서 TPN(Na)를 가지는 예비제제 (제제 코드 JJ, 조성 TPN(Na)/GDO/SPC/EtOH/PG 3.38/43.31/43.31/7.50/2.50 중량%)를 비글개에게 피하 주사 후 TPN에 대한 노출을

평가하는 것이었다. 개 연구에서 사용된 TPN 용량들 (TPN 산 형태로 계산)이 표 15에 제공된다. 수득된 용량 의 존성 PK 프로파일 및 노출 (AUC0-168h) 값들을 각각 도 9 및 도 10에 제시한다.

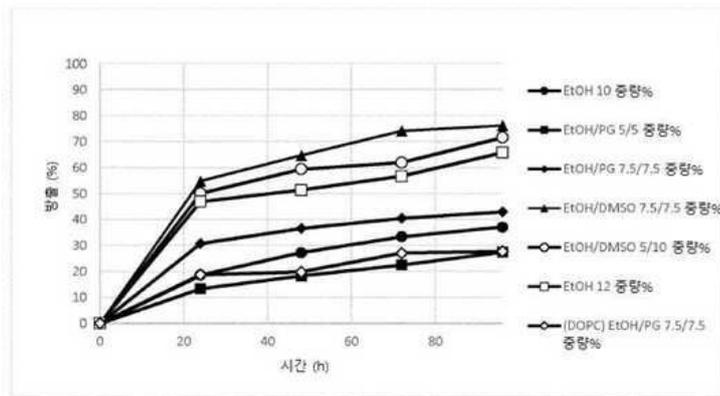
표 15

개 PK 연구에서 사용된 TPN 투여 수준 및 부피.

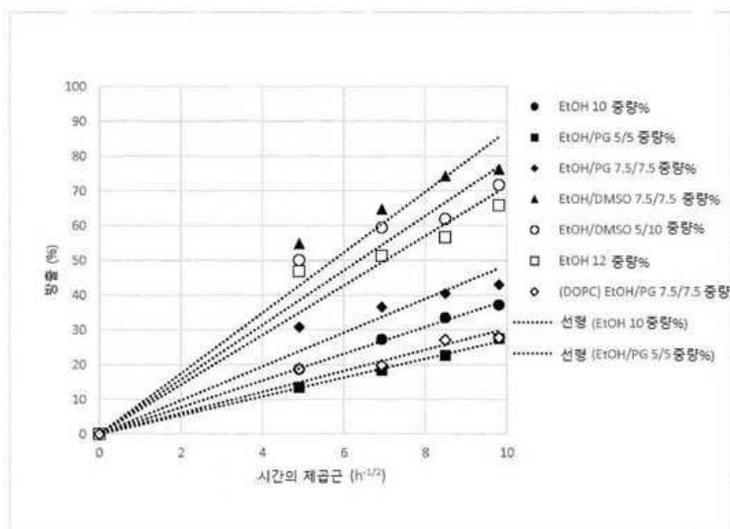
제제	투여 수준 (mg/투여)	투여 부피 (mL)
JJ	3	0.1
	15	0.5
	22.5	0.75
	30	1.0

도면

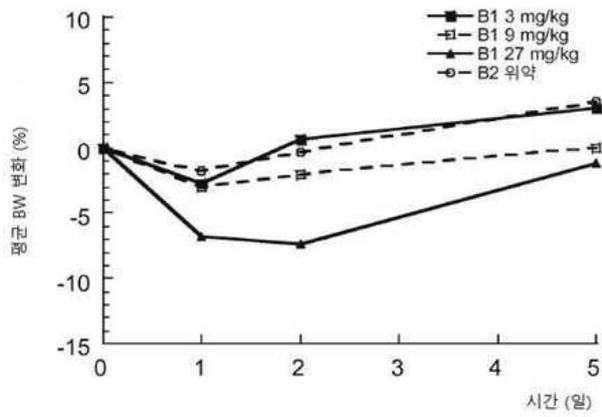
도면1a



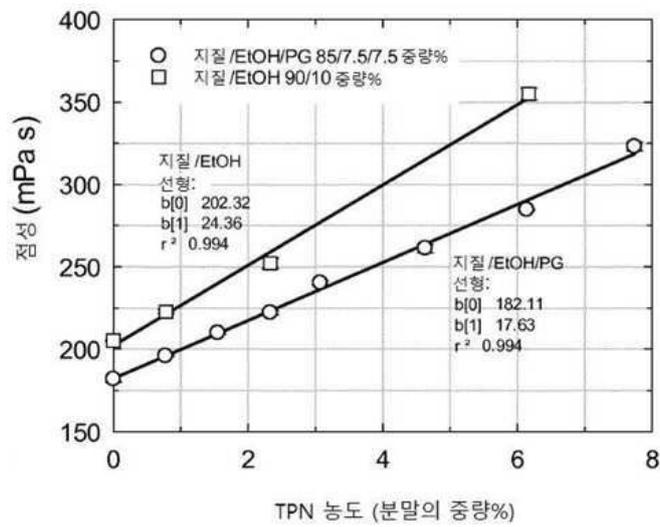
도면1b



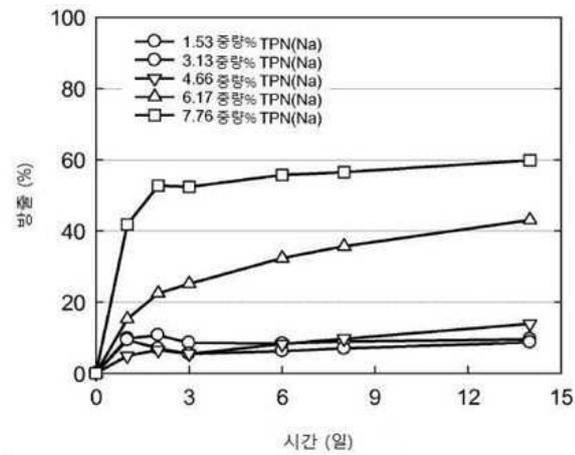
도면2



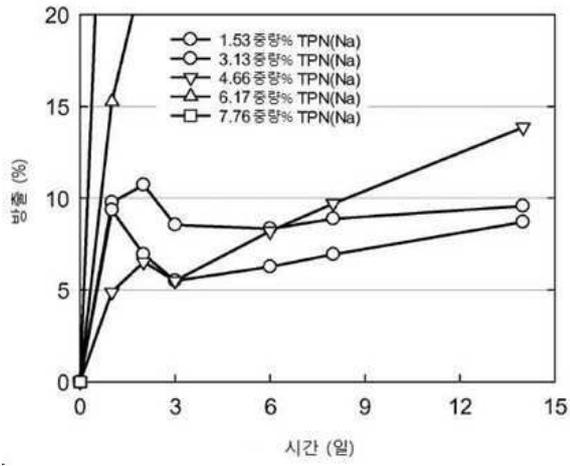
도면3



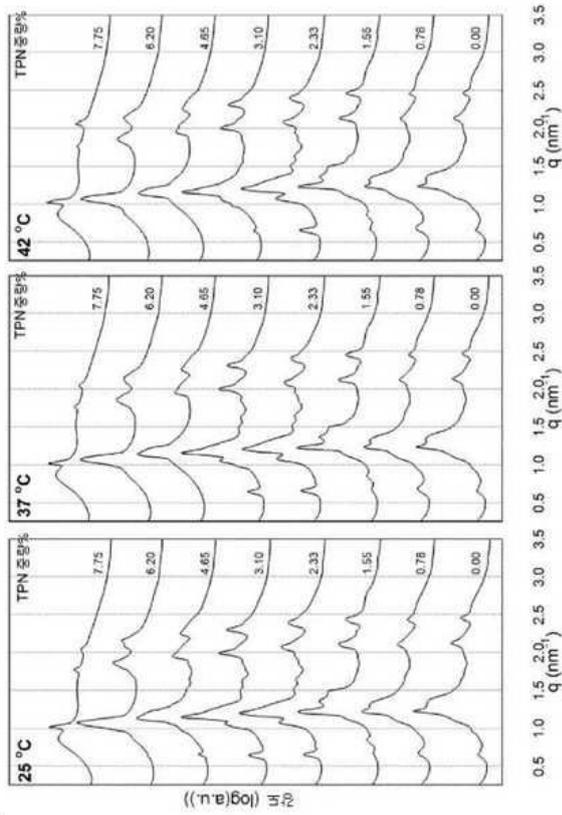
도면4a



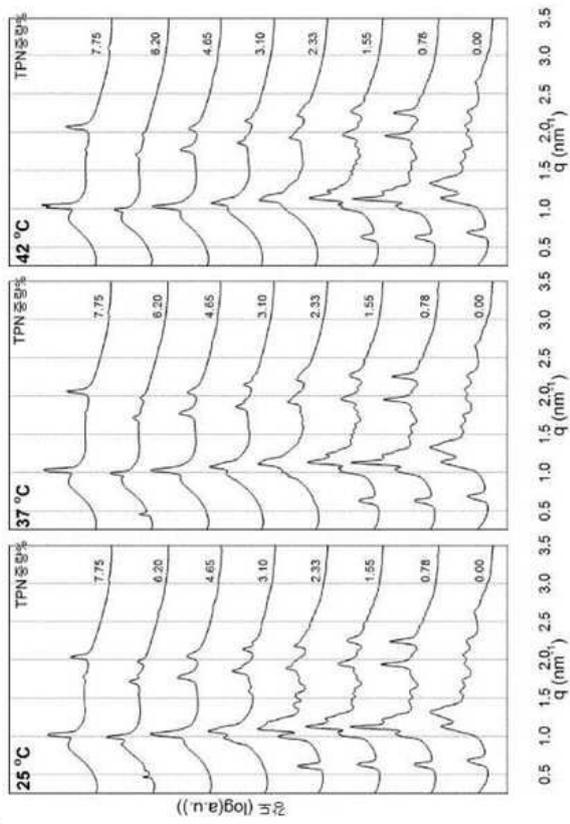
도면4b



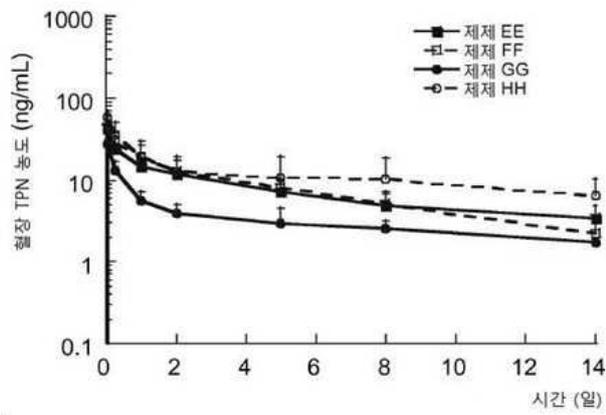
도면5



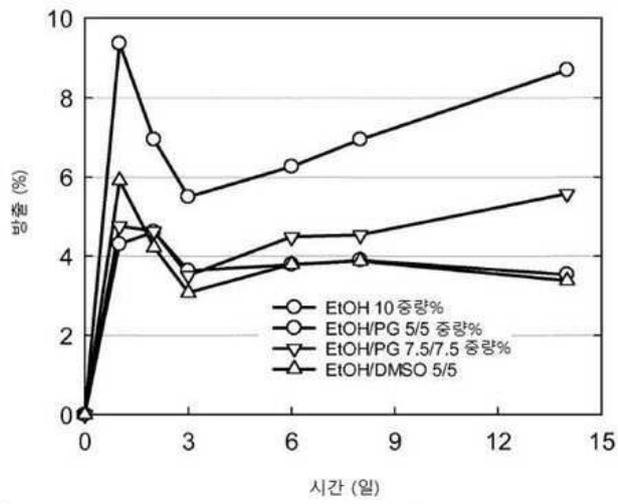
도면6



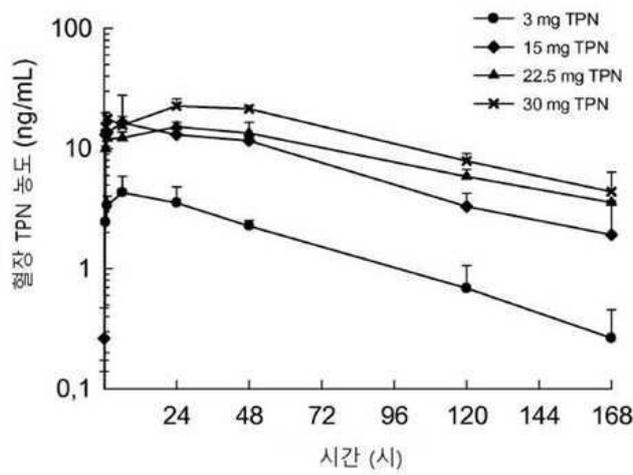
도면7



도면8



도면9



도면10

