(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월19일
(11) 등록번호 10-2696721
(24) 등록일자 2024년08월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/568* (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01) *A61K 9/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0024 (2013.01)
A61K 31/568 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7005376
(22) 출원일자(국제) 2016년08월03일
심사청구일자 2021년08월02일
(85) 번역문제출일자 2018년02월23일
(65) 공개번호 10-2018-0030413
(43) 공개일자 2018년03월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/045334
(87) 국제공개번호 WO 2017/024027
국제공개일자 2017년02월09일
(30) 우선권주장
62/200,198 2015년08월03일 미국(US)
62/275,407 2016년01월06일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20090181068 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
톨마 인터내셔날 리미티드
아일랜드 디02 티380 더블린 2 얼스포트 테라스 10
(72) 발명자
다우닝 존 밀턴
미국 80521 콜로라도주 포트콜린스 레이크사이드 에비뉴 1508
사세나 비핀
미국 60188 일리노이주 캐롤 스트림 시버리 서클 1341
미들턴 존
미국 80525 콜로라도주 포트콜린스 디-1 맥머레이 에비뉴 4920
(74) 대리인
유미특허법인

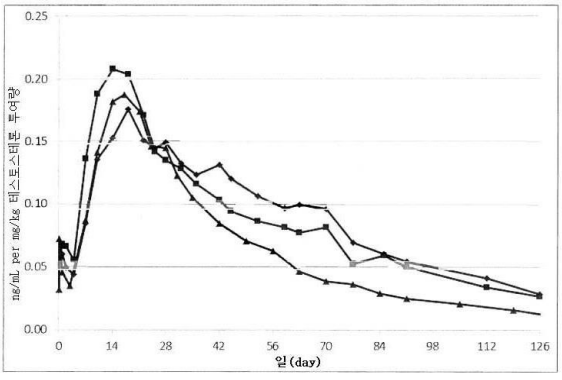
전체 청구항 수 : 총 14 항 심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **약물의 장기간 지속적인 투여를 위한 액체 폴리머 전달 시스템**

(57) 요 약

카르복시산 말단 기를 가진 생분해성 약체 폴리에스테르, 생체적합한 용매 및 활성 약제 물질을 포함하는 액체 폴리머 약학적 조성물은 약물의 장기간 지속적인 방출을 제공하기 위해 체내 투여용으로 유용하다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/34 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간의 신체에 투여하기 위한 액체 폴리머 조성물로서,

a. 생분해성 액체 폴리에스테르로서, 하나 이상의 카르복시산 말단 기를 포함하고, 75:25 내지 50:50 몰비의 DL-락티드:ε-카프로락톤 단량체의 공중합체인, 생분해성 액체 폴리에스테르;

b. 생체적합한 유기 용매로서, N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 2-피롤리돈, N-에틸-2-피롤리돈, N-사이클로헥실-2-피롤리돈, N-하이드록시에틸-2-피롤리돈, 다이메틸 아세트아미드, 다이메틸 포름아미드, 아세트산, 락트산, 에탄올, 프로판올, 메틸 락테이트, 에틸 락테이트, 메틸 아세테이트, 다이에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 글리코푸롤 (glycofurol), 글리세롤 포말 (glycerol formal), 이소프로필리덴 글리세롤, 다이메틸 설폭사이드, ε-카프로락톤, 부티로락톤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 1,3-부틸렌글리콜, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 메톡시프로필렌 글리콜, 아세톤, 메틸 에틸 케톤 및 테트라하이드로푸란으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유기 용매를 포함하는, 생체적합한 유기 용매; 및

c. 활성 약제

를 포함하고,

상기 생분해성 액체 폴리에스테르는 5 kDa 내지 40 kDa의 중량-평균 분자량을 갖는,

액체 폴리머 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 생분해성 액체 폴리에스테르가 락티드 잔기를 75중량%의 함량으로 포함하는, 액체 폴리머 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 생분해성 액체 폴리에스테르가 75:25 몰비의 DL-락티드:ε-카프로락톤 단량체의 공중합체인, 액체 폴리머 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 카르복시산 말단 기가 GABA (γ-아미노부티르산), GHB (γ-하이드록시부티르산), 락트산, 글리콜산, 시트르산 및 운데실렌산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 개시제로부터 형성되는, 액체 폴리머 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 생분해성 액체 폴리에스테르가 8 kDa 내지 25 kDa의 중량-평균 분자량을 갖는, 액체 폴리머 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 활성 약제가 소수성 소형 분자 약물 및 폴리머 약물로 이루어진 군에서 선택되는, 액체 폴리머 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 활성 약제가 테스토스테론, 프레드니손 (prednisone), 트리암시놀론 (triamcinolone), 프레드니솔론 (prednisolone), 베클로메타손 (beclomethasone), 플루티카손 (fluticasone), 메틸프레드니손 (prednisone), 클로베타솔 (clobetasol,) 할로베타솔 (halobetasol), 덱사메타손 (dexamethasone), 메트로니다졸 (metronidazole), 플루코나졸 (fluconazole), 케토코나졸 (ketoconazole), 이트라코나졸 (itraconazole), 미코나졸 (miconazole), 디메트리다졸 (dimetridazole), 세크니다졸 (secnidazole), 오르니다졸 (ornidazole), 티니다졸 (tinidazole), 카르니다졸 (carnidazole), 파니다졸 (panidazole), 에스트로겐, 프로게스틴, 아토르바스타틴 (atorvastatin), 심바스타틴 (simvastatin), 플루바스타틴 (fluvastatin), 로바스타틴 (lovastatin), 피타바스타틴 (pitavastatin), 프라바스타틴 (pravastatin), 로수바스타틴 (rosuvastatin), 아비라테론 (abiraterone), 갈레테론 (galeterone), 오르테로넬 (orteronel), 엔잘루타미드 (enzalutamide), 데가렐릭스 (degarelix), 아발로파라티드 (abaloparatide), 루프롤라이드 (leuprolide (루프로렐린 (leuprorelin))), 엑세나티드 (exenatide), 리가글루티드 (liraglutide), 알비글루티드 (albiglutide), 둘라글루티드 (dulaglutide), 기저 인슐린 (basal insulin), 옥트레오티드 (octreotide), 고세렐린 (goserelin), 트립토렐린 (triptorelin), 나파렐린 (nafarelin), 부세렐린 (buserelin), 히스트렐린 (histrelin), 데슬로렐린 (deslorelin), 가니렐릭스 (ganirelix), 아바렐릭스 (abarelix), 세트로렐릭스 (cetrorelix), 테베렐릭스 (teverelix), 란레오티드 (lanreotide), 카르필조밉 (carfilzomib), 및 이들의 염, 에스테르, 착물, 및 프로드럭으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 액체 폴리머 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 활성 약제가 조성물의 중량의 0.1 내지 60중량%의 양으로 존재하는, 액체 폴리머 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 조성물이 생분해성 액체 폴리에스테르 20 내지 40중량%, 및 생체적합한 유기 용매 40 내지 60중량%를 포함하는, 액체 폴리머 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

투여 후, 생체적합한 유기 용매는 체내에서 소멸되고, 생분해성 액체 폴리에스테르는 체내에서 생분해성, 비-고체 임플란트를 인 시추 (*in situ*) 형성하는, 액체 폴리머 조성물.

청구항 13

제1항, 제2항, 제4항 내지 제6항, 및 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 활성 약제를 개체의 체내로 전달하는 방법에 사용하기 위한 것이고, 활성 약제는 적어도 3일 동안 체내에서 방출되는 것을 특징으로 하는,

액체 폴리머 조성물.

청구항 14

액체 폴리머 약학적 조성물을 투여하기 위한 전달 시스템으로서,

a. 시린지 요소;

b. 생분해성 액체 폴리에스테르 및 생체적합한 유기 용매

를 포함하는, 제형 요소로서,

상기 생분해성 액체 폴리에스테르는 하나 이상의 카르복시산 말단 기를 포함하고, 75:25 내지 50:50 몰비의 DL-락티드:ε-카프로락톤 단량체의 공중합체이며,

상기 생체적합한 유기 용매는 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 2-피롤리돈, N-에틸-2-피롤리돈, N-사이클로헥실-2-피롤리돈, N-하이드록시에틸-2-피롤리돈, 다이메틸 아세트아미드, 다이메틸 포름아미드, 아세트산, 락트산, 에탄올, 프로판올, 메틸 락테이트, 에틸 락테이트, 메틸 아세테이트, 다이에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 글리코푸롤 (glycofurol), 글리세롤 포말 (glycerol formal), 이소프로필리덴 글리세롤, 다이메틸 설폭사이드, ε-카프로락톤, 부티로락톤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 1,3-부틸렌글리콜, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 메톡시프로필렌 글리콜, 아세톤, 메틸 에틸 케톤 및 테트라하이드로푸란으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유기 용매를 포함하는,

제형 요소; 및

c. 활성 약제

를 포함하고,

상기 제형 요소 및 상기 활성 약제는 상기 시린지 요소 안에 수용되며,

상기 생분해성 액체 폴리에스테르는 5 kDa 내지 40 kDa의 중량-평균 분자량을 갖는,

액체 폴리머 약학적 조성물을 투여하기 위한 전달 시스템.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 시린지 요소가 상기 제형 요소와 상기 활성 약제가 수용된 단일 시린지인, 전달 시스템.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서,

상기 시린지 요소가, 제1 시린지에 상기 제형 요소가 수용되고, 제2 시린지에 상기 활성 약제 물질이 수용되는, 2개의 시린지 시스템 (two syringe system)인, 전달 시스템.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. §119(e)에 의거하여 2015년 8월 3일자 미국 가출원번호 62/200,198 및 2016년 1월 6일자 미국 가출원번호 62/275,407에 대한 우선권의 혜택을 주장하며, 이들 문헌은 그 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0003] 발명의 기술 분야

[0004] 본 발명은 시린지 또는 바늘을 사용해 체내 투여될 수 있으며 장기간 지속적으로 약물을 체내에 전달하기 위해 이용될 수 있는 생분해성 액체 폴리머 조성물 분야에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 생분해성 폴리머는 봉합사, 외과 클립, 스테이플, 임플란트 및 약물 전달 시스템과 같은 생의학적 응용분야에서 그 용도가 잘 알려져 있다. 이러한 폴리머로는 폴리글리콜라이드, 폴리락티드, 폴리카프로락톤, 폴리무수물, 폴리오르토에스테르, 폴리다이옥사논, 폴리아세탈, 폴리에스테르아미드, 폴리아미드, 폴리우레탄, 폴리카보네이트, 폴리(아미노산), 폴리포스파젠, 폴리케탈, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리하이드록시발레레이트 및 폴리알킬렌 옥살레이트 등이 있다.

[0006] 초기에는, 생분해성 폴리머는 봉합사, 스테이플, 외과 클립, 임플란트 또는 마이크로캡셀 및 미세입자와 같은 고체 물품을 제조하는데 사용되는 고체 물질이었다. 폴리머는 고체이기 때문에, 생의학 분야에서 사용하는 모든 경우에, 폴리머 구조를 신체 외부에서 구축한 다음 이를 이용하기 위해 체내로 삽입하여야 했다.

[0007] Dunn 등의 미국 특허 5,278,201 ("'201 특허")은 생체적합한 용매에 고체 생분해성 폴리머를 용해한 다음 이 용액을 표준 시린지 및 바늘을 사용해 체내 주입하여, 용액내 폴리머가 수성 체액과 접촉시 석출 또는 응고되어 고체 임플란트 매트릭스를 형성시킴으로써, 고체 임플란트가 가진 투여 문제를 해결하였다. '201 특허에 기술된 전달 시스템은, 폴리머 용액의 제조 용이성, 투여 직전에 폴리머 용액에 약물을 투입함으로써 약물과 폴리머의 안정성 향상 뿐만 아니라 제조 공정 중의 약물 소실 방지 및 폴리머 용액과 약물을 완전히 살균할 수 있는 살균성 등의, 여러가지 이점을 제공하였다. 그러나, 이러한 인 시추 (*in situ*)로 형성되는 폴리머 시스템에는 몇가지 문제들이 남아있다. 사용되는 폴리머가 비교적 고 분자량을 가진 고체이기 때문에, 고체 폴리머와 생체적합한 용매의 조합물로부터 형성되는 폴리머 용액은 점도가 매우 높다. 높은 점도로 인해, 투여를 위해서는 대구경인 18-21 게이지의 바늘이 필요하였으며, 주입하는데 상당한 힘이 필요하였다. 또한, 점성 용액은 근육 조직으로 쉽게 주입되지 않으며, 이들 폴리머 용액으로부터 형성되는 고체 임플란트는 근육 조직에 국소 자극을 유발하는 경향이 있었다. 이런 이유로, 이 폴리머 용액을 정상적으로 피하 주사하면, 이들 물질은 매우 뚜렷하게 눈에 띄는 돌출부를 형성하게 된다.

[0008] Dunn의 미국 특허 8,187,640 ("'640 특허")은 '201 특허의 고체 임플란트의 문제들을 해결하였다. '640 특허는, 액체 폴리머/용매 조성물이 체내 배치되었을 때 액체가 없어져 필름, 코팅, 플러그 또는 기타 덩어리 형태로 점성의 액체 폴리머 물질이 형성되는, 생분해성 액체 폴리머와 생체적합한 유기 용매의 조합인 액체 조성물을 개

시하였다. 점성의 액체 폴리머 물질은 체내 주입시 고체화되지 않고, 오히려 점성의 액체 형태로 인 시추로 남아있게 되며, 약물과 조합되면 약물의 초기 파열 방출 (initial burst)과 장기 지속적인 방출을 제공하게 된다.

[0009] 더 나아가, '640 특허는 인 시추 점성 액체 물질로부터 약물의 방출 속도가, 생분해성 폴리머의 조성을 조정함으로써 조절될 수 있다고 언급하였다. 액체 폴리머의 조성, 즉, 사용되는 모노머의 타입 또는 코폴리머 또는 터폴리머에서 모노머의 비율, 폴리머 체인의 말단 기 및 폴리머의 분자량이 폴리머 물질의 친수성 또는 지질친화성 뿐만 아니라 액체 폴리머 임플란트의 분해 시간을 결정한다. 더 빠른 방출 속도와 짧은 방출 기간, 예를 들어 1-3일간의 방출 기간을 위해서는, 친수성이 높은 폴리머가 사용될 수 있다. 반면, 약물의 보다 느린 방출과 보다 긴 방출 기간, 예를 들어 7-90일간의 방출 기간을 위해서는, 소수성이 더 높은 폴리머가 사용될 수 있다.

[0010] '640 특허는 폴리머 체인의 말단 기의 적합한 변형 예들을 언급하지 않았다. 그러나, 이 특허의 실시예에서, 폴리머 체인의 말단에 하이드록시 기를 삽입하게 되는 개시제로서 알코올, 즉 도데카놀의 사용을 기술하고 있다.

[0011] 보다 상세하게 후술한 바와 같이, 본 발명의 발명자들은 약물-탑재된 전달 시스템을 피하 투여한 후 약물의 방출 속도와 기간을 확인하기 위해 '640 특허에 개시된 저 점성의 액체 폴리머 전달 시스템을 제조하였다. 약물들은 투여 후 처음 24시간 동안 폭발적으로 방출된 후, 14일 동안 보다 느린 방출이 지속되는 것으로 확인되었다. 14일 이후에는, 약물이 유의한 양으로는 방출되지 않았다. 따라서, '640 특허의 전달 시스템이 장기간 지속적인 약물 전달에는 적합하지 않은 것으로 확인되었다.

발명의 내용

[0012] 본 발명의 일 측면은 동물의 신체에 투여하기 위한 액체 폴리머 조성물을 제공하는 것이다. 액체 폴리머 조성물은 하나 이상의 카르복시산 말단 기를 가진 생분해성 액체 폴리에스테르 및 생체적합한 유기 용매를 포함한다. 생분해성 액체 폴리에스테르에서 모노머 단위와 카르복시산 말단 기의 비율은 약 5:1 내지 약 90:1이다.

[0013] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 폴리락티드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리다이옥사논, 이들의 코폴리머, 이들의 터폴리머 또는 이들의 임의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0014] 일부 구현예에서, 카르복시산은 GABA (γ-아미노부티르산), GHB (γ-하이드록시부티르산), 락트산, 글리콜산, 시트르산 및 운데실렌산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0015] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 락티드 잔기를 약 50% 이상 포함할 수 있다.

[0016] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르 락티드 잔기를 약 75%로 포함할 수 있다.

[0017] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 카프로락톤, 트리메틸렌 카보네이트 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 모노머 잔기를 약 50% 미만의 함량으로 포함할 수 있다.

[0018] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 카프로락톤, 트리메틸렌 카보네이트 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 모노머 잔기를 약 25%로 포함할 수 있다.

[0019] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 75:25 락티드:카프로락톤 및 75:25 락티드:트리메틸렌 카보네이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0020] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 약 15 kDa 내지 약 30 kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다.

[0021] 일부 구현예에서, 생체적합한 유기 용매는 적어도 부분적으로 아미드, 산, 알코올, 일염기산 에스테르 (ester of monobasic acid), 에테르 알코올, 설폭사이드, 락톤, 폴리하이드록시 알코올, 폴리하이드록시 알코올의 에스테르, 케톤 및 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유기 용매로 구성될 수 있다.

[0022] 일부 구현예에서, 생체적합한 유기 용매는 적어도 부분적으로 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 2-피롤리돈, N-에틸-2-피롤리돈, N-사이클로헥실-2-피롤리돈, N-하이드록시에틸-2-피롤리돈, 다이메틸 아세트아미드, 다이메틸 포름아미드, 아세트산, 락트산, 에탄올, 프로판올, 메틸 락테이트, 에틸 락테이트, 메틸 아세테이트, 다이에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 글리코푸롤 (glycofurol), 글리세롤 포말 (glycerol formal), 이소프로필리덴 글리세롤, 다이메틸 설폭사이드, ε-카프로락톤, 부티로락톤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 1,3-부틸렌 글리콜, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 메톡시프로필렌 글리콜, 아세톤, 메틸 에틸 케톤 및 테트라하이드로푸란으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유기 용매로 구성될 수 있다.

[0023] 일부 구현예에서, 조성물은 약 20 wt% 내지 약 40 wt%의 생분해성 액체 폴리에스테르 및 약 40 wt% 내지 약 60

wt%의 생체적합한 유기 용매일 수 있다.

[0024] 일부 구현예에서, 동물은 인간일 수 있다.

[0025] 본 발명의 다른 측면은 동물 신체에 투여하기 위한 액체 폴리머 약학적 조성물을 제공한다. 액체 폴리머 약학적 조성물은 하나 이상의 카르복시산 말단 기를 가진 생분해성 액체 폴리에스테르, 생체적합한 유기 용매 및 활성 약제 물질을 포함한다. 생분해성 액체 폴리에스테르에서 모노머 단위와 카르복시산 말단 기의 비율은 약 5:1 내지 약 90:1이다.

[0026] 일부 구현예에서, 활성 약제 물질은 3일 보다 긴 기간 동안 유효 용량으로 제공될 수 있다.

[0027] 일부 구현예에서, 활성 약제 물질은 1주일 보다 긴 기간 동안 유효 용량으로 제공될 수 있다.

[0028] 일부 구현예에서, 활성 약제 물질은 1개월 보다 긴 기간 동안 유효 용량으로 제공될 수 있다.

[0029] 일부 구현예에서, 활성 약제 물질은 조성물에 대해 0.1 중량% 내지 60 중량%의 함량으로 존재할 수 있다.

[0030] 일부 구현예에서, 약물은 소수성의 소형 분자 약물일 수 있다. 소수성 소형 분자 약물은 코르티코스테로이드, 아졸계 약물, 성 스테로이드, 스타틴 약물 및 항-안드로겐제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 소수성 소형 분자 약물은 또한 테스토스테론, 프레드니손 (prednisone), 트리암시놀론 (triamcinolone), 프레드니솔론 (prednisolone), beclomethasone, 플루티카손, 메틸프레드니손 (prednisone), 클로베타솔 (clobetasol) 할로베타솔 (halobetasol), 덱사메타손 (dexamethasone), 메트로니다졸 (metronidazole), 플루코나졸 (fluconazole), 케토코나졸 (ketoconazole), 이트라코나졸 (itraconazole), 미코나졸 (miconazole), 디메트리다졸 (dimetridazole), 세크니다졸 (secnidazole), 오르니다졸 (ornidazole), 티니다졸 (tinidazole), 카르니다졸 (carnidazole), 파니다졸 (panidazole), 에스트로겐, 프로게스틴, 이의 에스테르, 아토르바스타틴 (atorvastatin), 심바스타틴 (simvastatin), 플루바스타틴 (fluvastatin), 로바스타틴 (lovastatin), 피타바스타틴 (pitavastatin), 프라바스타틴 (pravastatin), 로수바스타틴 (rosuvastatin), 아비라테론 (abiraterone), 갈레테론 (galeterone), 오르테로넬 (orteronel), 엔잘루타미드 (enzalutamide), 및 이들의 염, 에스테르, 착물, 프로드럭 및 유사체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0031] 일부 구현예에서, 약물은 폴리머 약물일 수 있다. 폴리머 약물은 데가렐릭스 (degarelix), 아발로파라티드 (abaloparatide), 루프롤라이드 (leuprolide (루프로렐린 (leuprorelin))), 엑세나티드 (exenatide), 리가글루티드 (liraglutide), 알비글루티드 (albiglutide), 둘라글루티드 (dulaglutide), 기저 인슐린 (basal insulin), 옥트레오티드 (octreotide), 고세렐린 (goserelin), 트립토렐린 (triptorelin), 나파렐린 (nafarelin), 부세렐린 (buserelin), 히스트렐린 (histrelin), 데슬로렐린 (deslorelin), 가니렐릭스 (ganirelix), 아바렐릭스 (abarelix), 세트로렐릭스 (cetrorelix), 테베렐릭스 (teverelix), 란레오티드 (lanreotide), 카르필조밉 (carfilzomib), 인간 성장 호르몬, 인터페론-alpha, 인터페론-beta, 인터페론-gamma, 인터루킨, 칼시토닌, 성장 호르몬 분비성 펩타이드, 글루카곤-유사 펩타이드, 과립구-콜로니 자극 인자, 신경 성장인자, 혈소판-유래 성장인자, 인슐린-유사 성장인자, 혈관 내피 성장인자, 섬유모세포 성장인자, 뼈 형성 단백질, 에리트로포이에틴, 폴리-L-락트산 (PLLA), 및 이들의 염, 에스테르, 착물, 프로드럭 및 유사체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리머 약물은 또한 데가렐릭스, 아발로파라티드, 루프롤라이드 (루프로렐린), 엑세나티드, 리가글루티드, 알비글루티드, 둘라글루티드, 기저 인슐린, 옥트레오티드, 고세렐린, 트립토렐린, 나파렐린, 부세렐린, 히스트렐린, 데슬로렐린, 가니렐릭스, 아바렐릭스, 세트로렐릭스, 테베렐릭스, 란레오티드, 카르필조밉 및 이들의 염, 에스테르, 착물, 프로드럭 및 유사체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0032] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 폴리락티드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 이들의 코폴리머, 이들의 터폴리머 또는 이들의 임의 조합물으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0033] 일부 구현예에서, 카르복시산은 GABA (ɣ-아미노부티르산), GHB (ɣ-하이드록시부티르산), 락트산, 글리콜산, 시트르산 및 운데실렌산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0034] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 락티드 잔기를 약 50% 이상 포함할 수 있다.

[0035] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 락티드 잔기를 약 75% 포함할 수 있다.

[0036] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 카프로락톤, 트리메틸렌 카보네이트 및 이들의 조합으로 이루

어진 군으로부터 선택되는 모노머 잔기를 약 50% 미만의 함량으로 포함할 수 있다.

[0037] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 카프로락톤, 트리메틸렌 카보네이트 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 모노머 잔기를 약 25%로 포함할 수 있다.

[0038] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 75:25 락티드:카프로락톤 및 75:25 락티드:트리메틸렌 카보네이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0039] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 약 15 kDa 내지 약 30 kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다.

[0040] 일부 구현예에서, 생체적합한 유기 용매는 적어도 부분적으로 수중 수 용해성이 10 중량% 이상인 하나 이상의 생체적합한 유기 용매로 구성될 수 있다.

[0041] 일부 구현예에서, 생체적합한 유기 용매는 적어도 부분적으로 아미드, 산, 알코올, 일염기산 에스테르, 에테르 알코올, 설폭사이드, 락톤, 폴리하이드록시 알코올, 폴리하이드록시 알코올의 에스테르, 케톤 및 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유기 용매로 구성될 수 있다.

[0042] 일부 구현예에서, 생체적합한 유기 용매는 적어도 부분적으로 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 2-피롤리돈, N-에틸-2-피롤리돈, N-사이클로헥실-2-피롤리돈, N-하이드록시에틸-2-피롤리돈, 다이메틸 아세트아미드, 다이메틸 포름아미드, 아세트산, 락트산, 에탄올, 프로판올, 메틸 락테이트, 에틸 락테이트, 메틸 아세테이트, 다이에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 글리코푸롤, 글리세롤 포말, 이소프로필리덴 글리세롤, 다이메틸 설폭사이드, ε-카프로락톤, 부티로락톤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 1,3-부틸렌글리콜, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 메톡시프로필렌 글리콜, 아세톤, 메틸 에틸 케톤 및 테트라하이드로푸란으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유기 용매로 구성될 수 있다.

[0043] 일부 구현예에서, 조성물은 약 20 wt% 내지 약 40 wt%의 생분해성 액체 폴리에스테르, 약 40 wt% 내지 약 60 wt%의 생체적합한 유기 용매 및 약 10 wt% 내지 약 30 wt%의 활성 약제 물질일 수 있다.

[0044] 일부 구현예에서, 동물은 인간일 수 있다.

[0045] 본 발명의 다른 측면은 체내에서 생분해성 비-고체 임플란트를 인 시추 형성하는 방법을 제공하는 것이다. 본 방법은 액체 폴리머 조성물을 신체에 주입하는 단계를 포함한다. 액체 폴리머 조성물은 하나 이상의 카르복시산 말단 기를 가진 생분해성 액체 폴리에스테르 및 생체적합한 유기 용매를 포함한다. 생분해성 액체 폴리에스테르에서 모노머 단위와 카르복시산 말단 기의 비율은 약 5:1 내지 약 90:1이다.

[0046] 본 발명의 다른 측면은 활성 약제 물질을 신체에 전달하는 방법을 제공하는 것이다. 이 방법은 액체 폴리머 약학적 조성물을 신체에 주입하는 단계를 포함한다. 액체 폴리머 조성물은 하나 이상의 카르복시산 말단 기를 가진 생분해성 액체 폴리에스테르, 생체적합한 유기 용매 및 활성 약제 물질을 포함한다. 생분해성 액체 폴리에스테르에서 모노머 단위와 카르복시산 말단 기의 비율은 약 5:1 내지 약 90:1이다. 활성 약제 물질은 적어도 3일 동안 체내에서 방출된다.

[0047] 본 발명의 다른 측면은 동물 신체에 투여하기 위한 액체 폴리머 약학적 조성물을 제공하는 것이다. 액체 폴리머 약학적 조성물은 생분해성 액체 폴리에스테르, 생체적합한 유기 용매 및 활성 약제 물질을 포함한다. 폴리에스테르는 카르복시산 말단 기를 가진 폴리(DL-락티드-co-카프로락톤)이다. 활성 약제 물질은 테스토스테론, 데가렐릭스, 아발로파라티드, 루프롤라이드, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 및 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0048] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 락티드 잔기를 약 50% 이상 포함할 수 있다.

[0049] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 카르포락톤 잔기를 약 50% 미만으로 포함할 수 있다.

[0050] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 75:25 락티드:카프로락톤일 수 있다.

[0051] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 약 15 kDa 내지 약 30 kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다.

[0052] 일부 구현예에서, 생분해성 액체 폴리에스테르는 약 20 kDa 내지 약 25 kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다.

[0053] 일부 구현예에서, 생체적합한 유기 용매는 적어도 부분적으로 N-메틸-2-피롤리돈으로 구성될 수 있다.

[0054] 일부 구현예에서, 활성 약제 물질은 테스토스테론 운데카노에이트일 수 있다.

[0055] 일부 구현예에서, 활성 약제 물질은 데가렐릭스 및 데가렐릭스 아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있

다.

[0056] 일부 구현예에서, 활성 약제 물질은 아발로파라티드일 수 있다.

[0057] 일부 구현예에서, 활성 약제 물질은 루프롤라이드 아세테이트일 수 있다.

[0058] 일부 구현예에서, 조성물은 약 20 wt% 내지 약 40 wt%의 생분해성 액체 폴리에스테르, 약 40 wt% 내지 약 60 wt%의 생체적합한 유기 용매 및 약 10 wt% 내지 약 30 wt%의 활성 약제 물질일 수 있다.

[0059] 일부 구현예에서, 동물은 인간일 수 있다.

[0060] 본 발명의 다른 측면은 액체 폴리머 약학적 조성물을 투여하기 위한 전달 시스템을 제공하는 것이다. 전달 시스템은 시린지 요소, 하나 이상의 카르복시산 말단 기를 가진 생분해성 액체 폴리에스테르를 포함하는 제형 요소 및 활성 약제 물질을 포함한다. 생분해성 액체 폴리에스테르에서 모노머 단위와 카르복시산 말단 기의 비율은 약 5:1 내지 약 90:1이다. 제형 요소 및 활성 약제 물질은 시린지 요소 안에 수용된다.

[0061] 일부 구현예에서, 시린지 요소는 제형 요소와 활성 약제 물질이 수용된 하나의 시린지일 수 있다.

[0062] 일부 구현예에서, 시린지 요소는 제형 요소를 수용하는 제1 시린지와 활성 약제 물질을 수용하는 제2 시린지로 된 2개의 시린지 시스템일 수 있다.

[0063] 본 발명의 다른 측면은 동물 또는 인간의 신체에 투여하기 위한 액체 폴리머 조성물을 제공한다. 액체 폴리머 조성물은 카르복시산 말단 기를 가진 생분해성 액체 폴리머, 생체적합한 유기 용매 및 치료학적인 유효량의 약물을 포함한다.

[0064] 본 발명의 다른 측면은 액체 폴리머 약학적 조성물을 제공하는 것이다. 액체 폴리머 약학적 조성물은 하나 이상의 카르복시산 말단 기를 가진 생분해성 액체 폴리에스테르, 생체적합한 유기 용매, 및 안드로겐 결핍증을 치료하는데 사용하기 위한, 테스토스테론 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성 약제 물질을 포함한다. 모노머 단위 : 카르복시산 말단 기의 비율은 약 5:1 내지 약 90:1이다.

도면의 간단한 설명

[0065] 도 1은 도데카놀로 개시된 50% DL-락티드 및 50% ε-카프로락톤 및 용매 (N-메틸-2-피롤리돈 (NMP))를 포함하며 테스토스테론이 조합된 종래의 액체 폴리머 전달 시스템으로 피하 주사된 랫에서, 경시적인 혈중 테스토스테론 (ng/ml) 농도를 나타낸 그래프이다. 기호: 대조군 조성물, 테스토스테론이 결핍된 액체 폴리머 전달 시스템 (◆), 35% 종래의 액체 폴리머, 25% 용매 및 40% 테스토스테론으로 제조된 시험 조성물 1 (■), 40% 종래의 액체 폴리머, 40% 용매 및 20% 테스토스테론으로 제조된 시험 조성물 2 (▲), 35% 종래의 액체 폴리머, 25% 용매 및 40% 테스토스테론으로 제조된 시험 조성물 3 (x), 40% 종래의 액체 폴리머, 40% 용매 및 20% 테스토스테론으로 제조된 시험 조성물 4 (-), 40% 종래의 액체 폴리머 (75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤), 20% 용매 및 40% 테스토스테론으로 제조된 시험 조성물 5 (●).

도 2는 테스토스테론, 글리콜산으로 개시된 75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤의 액체 폴리머 및 용매를 포함하는 시험 조성물 3종 중 하나로 피하 주사된 랫에서, 경시적인 혈중 테스토스테론 (ng/ml) 농도를 나타낸 그래프이다. 기호: 분자량 8 kDa의 액체 폴리머 30%, 용매 NMP 30% 및 테스토스테론 40%로 제조된 시험 조성물 A (■), 분자량 22 kDa의 액체 폴리머 30%, 용매 NMP 30% 및 테스토스테론 40%로 제조된 시험 조성물 B (◆), 분자량 15 kDa의 액체 폴리머 30%, 용매 (30% NMP + 70% 벤질 벤조에이트) 30% 및 테스토스테론 40%로 제조된 시험 조성물 C (▲).

도 3은 테스토스테론의 에스테르 (테스토스테론 시피오네이트), 글리콜산으로 개시된 75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤의 액체 폴리머 및 용매를 포함하는 시험 조성물 3종 중 하나로 피하 주사된 랫에서, 경시적인 혈중 테스토스테론 (ng/ml) 농도를 나타낸 그래프이다. 기호: 분자량 22 kDa의 액체 폴리머 30%, 용매 NMP 50% 및 테스토스테론 시피오네이트 20%로 제조된 시험 조성물 D (■), 분자량 25 kDa의 액체 폴리머 30%, 용매 NMP 45% 및 테스토스테론 시피오네이트 25%로 제조된 시험 조성물 E (◆), 분자량 25 kDa의 액체 폴리머 30%, 용매 NMP 50% 및 테스토스테론 시피오네이트 20%로 제조된 시험 조성물 F (▲).

도 4는 테스토스테론의 에스테르 (테스토스테론 운데카노에이트), 글리콜산으로 개시된 75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤의 액체 폴리머 및 용매를 포함하는 시험 조성물 4종 중 하나로 피하 주사된 랫에서, 경시적인 혈중 테스토스테론 (ng/ml) 농도를 나타낸 그래프이다. 기호: 분자량 8 kDa의 액체 폴리머 20%, 용매 NMP 60% 및 테스토스테론 운데카노에이트 20%로 제조된 시험 조성물 G (■), 분자량 8 kDa의 액체 폴리머 30%, 용매 NMP

50% 및 테스토스테론 운데카노에이트 20%로 제조된 시험 조성물 H (◆), 분자량 22 kDa의 액체 폴리머 20%, 용매 NMP 60% 및 테스토스테론 운데카노에이트 20%로 제조된 시험 조성물 I (▲) 및 분자량 22 kDa의 액체 폴리머 30%, 용매 NMP 50% 및 테스토스테론 운데카노에이트 20%로 제조된 시험 조성물 J (●).

도 5는 액체 폴리머가 도데카놀로 개시된 액체 폴리머 조성물 (◆) 및 동액한 액체 폴리머가 글리콜산으로 개시된 액체 폴리머 조성물 (■)에서 폴리머 약물의 방출을 비교한 그래프이다.

도 6은 액체 폴리머가 글리콜산으로 개시된 액체 폴리머 조성물에서의 폴리머 약물의 방출을 도시한 그래프이다. 기호: 분자량 14 kDa의 액체 폴리머 30%, 용매 NMP 58% 및 루프롤라이드 아세테이트 12%를 포함하는 조성물 K (◆); 분자량 14 kDa의 액체 폴리머 35%, 용매 NMP 53% 및 루프롤라이드 아세테이트 12%를 포함하는 조성물 L (■); 및 분자량 14 kDa의 액체 폴리머 40%, 용매 NMP 48% 및 루프롤라이드 아세테이트 12%를 포함하는 조성물 M (▲).

도 7은 액체 폴리머가 글리콜산으로 개시된 액체 폴리머 조성물에서의 폴리머 약물의 방출을 도시한 그래프이다. 분자량 8 kDa의 액체 폴리머 30%, 용매 NMP 58% 및 루프롤라이드 아세테이트 12%를 포함하는 조성물 N (■); 분자량 8 kDa의 액체 폴리머 35%, 용매 NMP 53% 및 루프롤라이드 아세테이트 12%를 포함하는 조성물 O (▲); 및 분자량 8 kDa의 액체 폴리머 40%, 용매 NMP 48% 및 루프롤라이드 아세테이트 12%를 포함하는 조성물 P (●).

도 8A 및 8B는 조성물 Q (■), 조성물 R (◆) 및 대조군 제형 (▲)을 피하 주사한 랫에서 경시적인 테스토스테론 방출을 보여주는 비-표준화된 및 표준화된 (용량 및 체중) pK 데이터를 각각 도시한 그래프이다. 조성물 Q (■)는 테스토스테론 운데카노에이트 20%, 75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤으로 구성되며 분자량이 22 kDa인 락트산-개시된 액체 폴리머 30% 및 NMP 50%를 포함한다. 조성물 R (◆)은 테스토스테론 운데카노에이트 20%, 75% DL-락티드 및 25% 트리메틸렌 카보네이트로 구성되며 분자량이 22 kDa인 글리콜산-개시된 액체 폴리머 30% 및 NMP 50%를 포함한다. 대조군 제형 (▲)은 테스토스테론 운데카노에이트 20%, 75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤으로 구성되며 분자량이 22 kDa인 글리콜산-개시된 액체 폴리머 30% 및 NMP 50%를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] 예상치 못하게도, 미국 특허 제 8,187,640에 기술된 바와 같은 생분해성 액체폴리머를 생체적합한 유기 용매와 조합하여 포함하는 액체 폴리머 전달 시스템에, 본원에 기술된 카르복시산 말단 기를 가진 폴리머를 이용하면 놀랍게도 약물의 서방출 (extended release)이 현저하게 개선된다는 것을 발견하게 되었다.

[0067] 이러한 발견은, 액체 폴리머의 친수성 증가에 따라 더 빠른 방출 속도와 보다 짧은 방출 기간이 달성된다는 '640 특허의 개시 내용에 비추어, 특히 놀라운 일이었다. 당해 기술 분야의 당업자들의 예상과는 대조적으로, 친수성이 높은 카르복시산 말단 기의 사용은 약물의 현저하게 긴 방출 기간을 제공해준다.

[0068] 본원에서, 용어 "동물"은 동물계의 모든 유기체를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "동물"의 예로는, 비-제한적으로, 인간 (호모 사피엔스); 반려 동물, 예를 들어, 개, 고양이 및 말; 및 가축, 예를 들어, 소, 염소, 양 및 돼지 등이 있다.

[0069] 본원에서, 용어 "생체적합한"은 "살아있는 조직에 유해하지 않는"의 의미이다.

[0070] 본원에서, 용어 "생분해성"은 생리학적 조건에서 임의의 특이적인 분해 기전 또는 공정을 막론하고 하나 이상의 수용성 물질로 변환되는 임의의 수-불용성 물질을 지칭한다.

[0071] 본원에서, 용어 "액체"는 조성물이 전단 응력하에 지속적인 변형을 겪는 성질을 지칭한다. 본 발명에 따른 액체 폴리머 조성물 및 액체 폴리머는 주변 온도 및 체온에서 액체 물리 상태를 가진다. 액체 폴리머 조성물 및 액체 폴리머는 정해진 부피를 가지지만, 정해진 형태가 없는 무정형의 비-결정형 물질이다. 또한, 본 발명에 따른 액체 폴리머는 체액 또는 물에 용해되지 않으며, 따라서 신체 주입 후 용매의 소거로 신체에 주입되었을 때 스스로 현저하게 소실되지 않고 응집력있는 덩어리로 남아있게 된다. 또한, 이들 액체 폴리머 조성물은 표준 시린지를 사용해 낮은 내지 보통 수준의 주입력으로 표준 게이지 또는 소형 게이지 바늘 (예, 18-26 게이지)를 통해 조성물을 전달할 수 있는 점도, 밀도 및 유동성을 가질 수 있다. 본 발명의 액체 폴리머는 신체에 주입되었을 때 액체 폴리머 및 생체적합한 용매를 포함하는 지속 방출 (sustained release)형 약물 전달 시스템의 일부로서, 체내 인 시추로 고체 임플란트를 형성하지 않는 것을 추가적인 특징으로 할 수 있다. 본 발명의 액체 폴리머는 비-결정형, 무정형, 비-열가소성, 비-열경화성 및/또는 비-고체성인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0072] 본원에서, 용어 "분자량" 및 "평균 분자량"은 달리 언급되지 않은 한 폴리스티렌 표준 물질과 용매로서 테트라하이드로푸란 (THF)을 이용한 통상적인 겔 투과 크로마토그래피 (GPC) 장치 (예, an Agilent 1260 Infinity QuaternaryLC with Agilent G1362A Refractive Index Detector)에 의해 측정되는, 중량-평균 분자량을 의미한다.

[0073] 본원에서, 용어 "환자" 및 "개체"는 상호 호환적으로 사용되며, 본 발명의 조성물 또는 제형이 투여되거나 또는 투여되어야 하는 동물을 일반적으로 지칭한다.

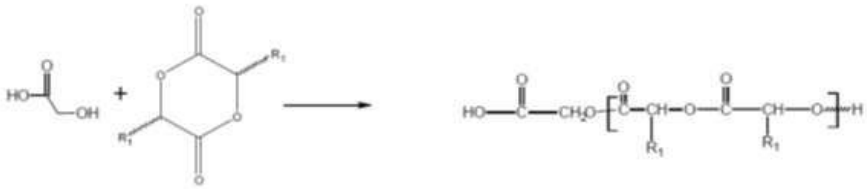
[0074] 본원에서, 용어 "폴리머"는 일반적으로 선형, 분지형, 그래프트형 및/또는 별-형상의 폴리머, 코폴리머 및/또는 터폴리머를 지칭한다. 폴리머의 예로는 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질 및 핵산 등이 있다.

[0075] 본원에서, 용어 "소형 분자"는 분자량이 900 달톤 미만인 유기 화합물을 의미한다.

[0076] 달리 언급되지 않은 한, 본원에 언급된 코폴리머에서 모노머 간의 모든 비율은 몰비이다.

[0077] 본 발명의 액체 폴리머 조성물은 생분해성 액체 폴리에스테르와 생체적합한 유기 용매를 포함하며, 액체 폴리머(들)와 유기 용매(들)를 함께 혼합 또는 블렌딩함으로써 제조되며, 이는 실온에서 균질적인 유동성 액체를 만들기 위해 적절한 디바이스를 사용해 약 10-50℃ (예, 약 25℃) 범위의 온도에서 임의 방법에 의해 수행될 수 있다. 상기한 디바이스의 예로는 기계 교반기, 믹서 또는 롤러 밀 등이 있다. 폴리머 및 용매 둘다 액체이기 때문에, 이들은 쉽게 혼합되어 균질한 용액 또는 현탁액으로 제조된다.

[0078] 글리콜산 말단 기 등의 카르복시산 말단 기를 가진 폴리머는, 표준 체인-성장 중합 기법에 의해, 하나 이상의 알켄 또는 지환식 모노머를 카르복시산 또는 물, 바람직하게는 하이드록시산과, 주석 등의 적정 촉매의 존재 하에, 예를 들어 옥타노에이트 제1 주석 (stannous octanoate) 형태의 촉매의 존재 하에 조합함으로써, 제조될 수 있다. 적합한 카르복시산은, 알킬 체인, 친핵체를 포함하며, 폴리머를 제조하기 위해 사용되는 모노머 또는 모노머 및 용매의 조합물에 용해성인 물질이다. 적절한 개시제의 예로는, 비-제한적으로, GABA (γ-아미노부티르산), GHB (γ-하이드록시부티르산), 락트산, 글리콜산, 시트르산 및 물 등이 있다. 전형적으로, 산 말단 기를 가진 생분해성 폴리머는, 락티드 및/또는 카프로락톤 등의 모노머의 고리 개환 중합 반응에 의해 만들어지며, 이는 물 또는 식 Nu-R-COOH의 카르복시산 화합물 (Nu는 친핵성 모이어티, 예를 들어 아민 또는 하이드록시이고, R은 임의의 유기 모이어티이고, -COOH는 카르복시산 관능기임)에 의해 개시된다. 분자의 친핵성 모이어티는 촉매 및 열 존재 하에 고리 개환 중합 반응을 개시하도록 작용하여, 카르복시산 관능기를 한쪽 말단에 가진 폴리머를 제조한다. 대표적인 중합 등식은 아래 식 A에 나타낸다.



[0079]

[0080] 식 A

[0081] 다른 예로, 카르복시산 말단 기는 중합-후 수정에 의해 폴리머 체인의 말단에 형성될 수 있다.

[0082] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 액체 폴리머는 생분해성이며, 실온 (예, 약 25℃) 내지 최대 체온 (예, 약 37℃)에서 액체 (유동성) 상태이다. 액체이게 하는 특징은 폴리머 분자량과 모노머의 선택 및 비율을 조절함으로써 달성된다. 또한, 액체 폴리머는 조성물을 쉽게 투여할 수 있게 하며, 일부 구현예에서, 이식된 물질로부터 생물학적 활성 물질의 원하는 조절 방출 프로파일을 제공하는데 효과적인, 주입 전 체적 점성 (bulk viscosity)을 가질 수 있다. 액체 폴리머는 실온에서 액체이므로, 고체 폴리머로 제조된 폴리머/용매 조성물과 비교해, 주사가능한 제형을 제공하기 위해 조성물에 사용되는 생체적합한 용매를 저 농도로 사용할 수 있다.

[0083] 본원에서 사용될 수 있는 적절한 액체 폴리머의 예로는 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락티드 (DL-락티드, D-락티드, L-락티드), 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 폴리무수물, 폴리아미드, 폴리우레탄, 폴리에스테르아미드, 폴리오르토에스테르, 폴리다이옥사논, 폴리아세탈, 폴리케탈, 폴리카보네이트, 폴리포스파젠, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리하이드록시발레레이트, 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리알킬렌 숙시네이트, 폴리(말산), 폴리에틸렌 글리콜, 히알루론산, 키틴 및 키토산, 및 이들 물질의 코폴리머, 터폴리머 및 조합물 또는 혼합물 등이 있다. 일 구현예에서, 액체 폴리머는 폴리락티드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 폴리(트리메틸렌 카보네

이트), 폴리다이옥사논, 이들의 코폴리머, 이들의 터폴리머 또는 이들의 임의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 물질은, 결정도 및 후속적인 고체화를 제한하기 위해 저 분자량과 무정형 영역 (amorphous region)을 가진, 락티드, 글리콜라이드, 카프로락톤, p-다이옥사논, 트리메틸렌 카보네이트, 1,5-다이옥세판-2-온, 1,4-다이옥세판-2-온, 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드, 세바식 무수물, 다이케텐 아세탈/다이올 및 저 분자량의 락트산으로 제조된 폴리머, 코폴리머 또는 터폴리머이다.

[0084] 본 발명에 따른 적합한 액체 폴리머에 대한 비-제한적인 예로는, 특히, 락티드/카프로락톤의 몰비가 약 75/25 내지 약 50/50 범위이고, 선택적으로 25℃에서 헥사플루오로이소프로판올 (HFIP) 0.10 g/dL 용액 중에 측정시 약 0.06 내지 약 0.38 dL/g의 고유 점도 (inherent viscosity)를 가지는, DL-락티드와 ε-카프로락톤의 코폴리머; 몰비가 약 70/30 내지 약 40/60이고, 선택적으로 고유 점도가 약 0.08 내지 약 0.24 dL/g인 카프로락톤과 1,4-다이옥사논의 코폴리머; 락티드 및 트리메틸렌 카보네이트 코폴리머, 예를 들어, 75/25 폴리(DL-락티드-co-트리메틸렌 카보네이트); 몰비가 약 90/10 내지 약 50/50이고, 선택적으로 고유 점도가 약 0.09 내지 약 0.25 dL/g인, 카프로락톤과 트리메틸렌 카보네이트의 코폴리머; 및 선택적으로 고유 점도가 약 0.06 dL/g인 폴리(L-락트산) 등이 있다. 일반적으로, 본 발명의 액체 폴리머 및 액체 폴리머 조성물은 25℃에서 헥사플루오로이소프로판올 0.10 g/dL 용액 중에 측정시 약 0.05 내지 약 0.50 dL/g의 고유 점도를 가질 수 있다.

[0085] 본 발명의 구현예들에서, 생분해성 액체 폴리머는 약 75/25 내지 약 25/75, 바람직하게는 약 50/50의 몰비와 약 5,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 바람직하게는 약 15,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 더 바람직하게는 약 20,000 내지 약 25,000 달톤의 평균 분자량을 가지는 2종의 모노머로 된 코폴리머이다. 생분해성 액체 폴리머의 분자량은 후술한 실시예에서 예시된 바와 같이 약 8,000 달톤, 약 14,000 달톤, 약 15,000 달톤, 약 22,000 달톤 또는 약 25,000 달톤일 수 있다.

[0086] 본 발명에 적합한 액체 폴리머에 대한 또 다른 예로는, 락티드 (DL-락티드 등) 잔기가 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상 또는 약 75% 이상인, 생분해성 액체 폴리에스테르 등이 있다. 본 발명의 적합한 액체 폴리머에 대한 그외 예로는, 카프로락톤, 트리메틸렌 카보네이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 코모노머 잔기의 함량이 약 5% 초과 내지 약 50% 미만, 약 45% 미만, 약 40% 미만, 약 35% 미만, 약 30% 미만 또는 약 25% 미만인, 생분해성 액체 폴리에스테르 등이 있다. 또 다른 구현예로는 약 75:25 DL-락티드:ε-카프로락톤의 액체 폴리에스테르 및 75:25 DL-락티드:트리메틸렌 카보네이트의 액체 폴리에스테르 등이 있다.

[0087] 또한, 본 발명의 생분해성 액체 폴리에스테르는 하나 이상의 카르복시산 말단 기를 가지는 것을 특징으로 한다. 또한, 폴리에스테르는 약 5:1 내지 약 90:1, 약 10:1 내지 약 90:1, 약 15:1 내지 약 90:1, 약 20:1 내지 약 90:1, 약 30:1 내지 약 80:1, 약 40:1 내지 약 70:1, 약 50:1 내지 약 60:1 또는 약 55:1의 모노머 단위 : 카르복시산 말단 기 비율을 가진다. 다른 예로, 모노머 단위 : 카르복시산 말단 기의 비율은 약 90:1 미만, 약 80:1 미만, 약 70:1 미만, 약 60:1 또는 약 55:1 미만일 수 있다. 모노머 단위 : 카르복시산 말단 기의 비율은 약 5:1 내지 약 90:1 범위내에서 임의의 자연수 (whole number) 비율 내지 임의의 다른 자연수 비율의 범위일 수 있다.

[0088] 본 발명의 액체 폴리머는 액체 특징을 달성하는데 적합한 분자량을 가진다. 특히, 폴리머의 분자량은 약 5,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 약 10,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 약 8,000 달톤 내지 약 25,000 달톤, 약 15,000 달톤 내지 약 30,000 달톤 또는 약 20,000 내지 약 25,000 달톤일 수 있다. 폴리머의 분자량은 또한 약 5,000 달톤 내지 약 11,000 달톤, 약 6,000 달톤 내지 약 10,000 달톤, 약 7,000 달톤 내지 약 9,000 달톤 또는 약 8,000 달톤일 수 있다. 생분해성 액체 폴리머의 분자량은 후술한 실시예에서 예시된 바와 같이 약 8,000 달톤, 약 14,000 달톤, 약 15,000 달톤, 약 22,000 달톤 또는 약 25,000 달톤일 수 있다. 폴리머의 분자량은 약 5,000 달톤 내지 약 40,000 달톤 범위내에서 임의 달톤 수치 내지 임의의 다른 달톤 수치 범위일 수 있다. 또한, 본 발명의 액체 폴리머는 약 1.30 내지 약 2.50, 약 1.35 내지 약 2.25 또는 약 1.40 내지 약 2.00의 다분산 지수를 가질 수 있다.

[0089] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 용매는, 무독성이며, 친수성 또는 소수성 용매일 수 있거나, 또는 폴리머의 원하는 방출 프로파일과 용해도 및/또는 폴리머/용매 조성물내 생물학적 활성 물질에 따라, 친수성 용매, 소수성 용매 또는 친수성 용매와 소수성 용매의 조합물일 수 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 적절한 친수성 생체적합한 유기 용매는 용매의 수중 수 용해도가 10 중량% 이상이다. 친수성의 생체적합한 유기 용매의 예로는, N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 2-피롤리돈, N-에틸-2-피롤리돈, N-사이클로헥실-2-피롤리돈, N-하이드록시에틸-2-피롤리돈, 다이메틸 아세트아미드 및 다이메틸 포름아미드 등의 아미드; 아세트산 및 락트산 등의 산; 에탄올 및 프

로판올 등의 알코올; 메틸 락테이트, 에틸 락테이트 및 메틸 아세테이트 등의 일염기산 에스테르 (ester of monobasic acid); 다이에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 글리코푸롤 (glycofurol), 글리세롤 포말 (glycerol formal) 및 이소프로필리덴 글리세롤 (Solketal) 등의 에테르 알코올; 다이메틸 설폭사이드 등의 설폭사이드; ε-카프로락톤 및 부티로락톤 등의 락톤; 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 및 1,3-부틸렌글리콜 등의 폴리하이드록시 알코올; 메톡시폴리에틸렌 글리콜 및 메톡시프로필렌 글리콜 등의 폴리하이드록시 알코올의 에스테르; 아세톤 및 메틸 에틸 케톤 등의 케톤; 및 테트라하이드로푸란 등의 에테르가 있다.

[0090] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 적절한 소수성의 생체적합한 유기 용매는 용매의 수중 수 용해도가 10 중량% 미만이다. 소수성의 생체적합한 유기 용매의 예로는 모노-, 다이- 및 트리카르복시산의 에스테르, 예를 들어 에틸 아세테이트, 에틸 부티레이트, 에틸 올리에이트, 이소프로필 팔미테이트, 에틸 팔미테이트, 메틸 팔미테이트, 이소프로필 미리스테이트, 다이에틸 말로네이트, 다이에틸 숙시네이트, 다이메틸 아디페이트, 다이메틸 숙시네이트, 다이부틸 세바케이트, 트리아세틴, 트리에틸 사이트레이트, 트리부티린, 아세틸 트리에틸 사이트레이트, 아세틸 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리헥실 사이트레이트, 부티릴 트리헥실 사이트레이트 및 트리부틸 사이트레이트; 글리세롤 또는 알킬렌 글리콜을 가진 카프릴 및/또는 카프릭산의 에스테르, 예를 들어 MIGLYOL 810 또는 812 (SASOL GERMANY GMBH) (카프릴/카프릭 트리글리세라이드), MIGLYOL 818 (카프릴/카프릭/리놀레익 트리글리세라이드), MIGLYOL 829 (카프릴/카프릭/숙신 트리글리세라이드) 및 MIGLYOL 840 (프로필렌 글리콜 다이카프릴레이트/카프레이트); 방향족 알코올, 예를 들어 벤질 알코올; 방향족 산의 에스테르, 예를 들어 에틸 벤조에이트 및 벤질 벤조에이트; 탄산의 에스테르, 예를 들어 프로필렌 카보네이트 및 다이메틸 카보네이트; 아미드, 예를 들어 N,N-다이에틸-톨루아미드, N-도데실-2-피롤리돈, N-옥틸-2-피롤리돈, N-메틸-2-카프로락탐 및 N-도데실-카프로락탐; 지방산, 예를 들어 헥타노익산 및 올레산; 및 오일, 예를 들어 참깨 오일, 땅콩 오일 및 캐스터 오일 등이 있다.

[0091] 유기 용매는 전형적으로 조성물의 총 중량에 대해 약 10 중량% 내지 약 70 중량%, 약 15 중량% 내지 약 65 중량%, 약 20 중량% 내지 약 60 중량%, 약 25 중량% 내지 약 55 중량%, 약 25 중량% 내지 약 50 중량%, 약 25 중량% 내지 약 45 중량%, 약 25 중량% 내지 약 40 중량% 또는 약 25 중량% 내지 약 35 중량% 범위의 함량으로 조성물에 첨가된다. 다른 구현예들에서, 본 발명의 조성물내 용매의 함량은 약 10 중량% 내지 약 70 중량% 범위내에서 임의의 자연수% 내지 임의의 다른 자연수% 범위일 수 있다. 이러한 용매 농도는, 조성물내 액체 폴리머의 농도가 전체 조성물에 대해 약 10 중량% 내지 약 90 중량%, 약 15 중량% 내지 약 85 중량%, 약 20 중량% 내지 약 80 중량%, 약 25 중량% 내지 약 75 중량%, 약 30 중량% 내지 약 70 중량%, 약 35 중량% 내지 약 65 중량%, 약 40 중량% 내지 약 60 중량%, 약 45 중량% 내지 약 55 중량% 범위이게 할 수 있다. 다른 구현예들에서, 본 발명의 조성물내 액체 폴리머의 함량은 약 10 중량% 내지 약 90 중량% 범위내에서 임의의 자연수% 내지 임의의 다른 자연수% 범위일 수 있다. 일 구현예에서, 액체 폴리머 조성물은 약 20 wt% 내지 약 40 wt%의 생분해성 액체 폴리에스테르, 약 40 wt% 내지 약 60 wt%의 생체적합한 유기 용매 및 선택적으로 약 10 wt% 내지 약 30 wt%의 활성 약제 물질을 포함한다. 액체 폴리머/용매 농도는 액체 폴리머/용매 조성물이 표준 시린지와 작은 게이지의 바늘 (예, 약 18-26 게이지)로 쉽게 주입가능하게 한다. 본 발명의 조성물은 사람 또는 개, 고양이, 말, 소, 염소, 양 또는 돼지 등의 기타 동물의 신체에 투여될 수 있다.

[0092] 활성 약제 물질이 첨가된 액체 폴리머 및 유기 용매 조성물은 개체의 신체에 또는 물체 (예, 메쉬, 카테터, 스크류, 플레이트, 압정 (tack), 핀, 스테이플, 스폰지 등)에 시린지 또는 바늘 등의 디바이스를 이용해 적용 또는 주입될 수 있다. 조성물이 탑재된 디바이스는 개체의 체내에 배치될 수 있다. 적합한 주입 경로는, 비-제한적으로, 임의의 비경구, 예를 들어 피하, 근육내 및 진피내 경로를 포함한다. 그외 투여 경로로는, 비-제한적으로, 국소 투여 또는 설하 투여 (예, 필름 또는 유사 시스템 상에)를 포함한다. 주입 또는 사용 후, 유기 용매는 없어지고 폴리머 및 활성 약제 물질로 된 액체 볼루스만 남게된다. 본 발명의 이식된 폴리머/용매 조성물의 액체 폴리머 성분은 흘러, 유기 용매가 이식된 물질로부터 사라짐에 따라 남겨진 공동을 채우게 될 것이다. 이식된 액체 폴리머 물질은 변동 (유동성) 일관성 (fluctuant consistency)을 가진 액체로 잔류하여, 개체 체내에서 이동가능하고, 압착가능한 채로 유지되며, 경시적으로 점진적으로 생분해된다. 액체 폴리머는 체액 또는 물에 용해성이 아니므로, 신체 조직내 볼루스는 체액에서의 용해에 의해 없어지지 않고, 응집력있는 덩어리로 남게 된다.

[0093] 액체 폴리머/용매 조성물은, 신체에 주입 또는 기타 경로에 의해 투여되기 전에 약물 또는 기타 생물학적 활성 물질을 액체 폴리머/용매 조성물에 첨가하여 액체 폴리머 약학적 조성물을 제조하는, 전달 시스템을 제공하기 위한, 조절 방출형 조성물로서 사용될 수 있다. 유기 용매는, 체액에 노출되면, 수성 조직액에 용해 또는 소멸되어, 캡슐화된 또는 포획된 활성 물질을 방출하기 위한 점성이 더 강한 액체 폴리머를 남기게 된다. 본 발명의

조성물로부터 용매의 용해 또는 소멸에 의해 형성되는 액체 폴리머 임플란트를 이용해, 약물 초기 방출은 감소되고 장기 방출이 달성되도록 생물학적 활성 물질의 방출을 조절할 수 있다.

[0094] 본 발명의 액체 폴리머 약학적 조성물은 환자에서 매우 장기간 동안 약물을 방출하고, 약물의 매우 많은 총량을 방출하며, 필요에 따라 높거나 낮은 초기 방출을 달성하도록 초기 방출 프로파일을 조절할 수 있는 것으로 확인되었다. 다양한 구현예들에서, 본 발명의 액체 폴리머 약학적 조성물내 활성 약제 물질은 예를 들어 환자의 혈청내 물질 농도를 측정함으로써 확인되는 바와 같이 환자에서 3일 보다 긴, 1주일 보다 긴, 2주일 보다 긴, 3주일 보다 긴, 4주일 보다 긴, 1개월 보다 긴, 2개월 보다 긴, 3개월 보다 긴, 4개월 보다 긴, 5개월 보다 긴, 6개월 보다 긴, 9개월 보다 긴, 또는 1년 보다 긴 기간 동안 환자에서 방출된다. 이러한 물질의 농도는 약리학적 또는 치료학적 효과를 가지는 농도일 수 있다.

[0095] 본 발명의 구현예는 본원의 도처에 상세하게 기술된 바와 같이 활성 약제 물질을 포함하는 액체 폴리머 약학적 조성물을 투여함으로써 질환, 장애 또는 기타 질병을 치료, 요법을 제공, 치유 또는 예방하는 방법이다. 이들 방법을 이용해, 미생물 감염 또는 병원체에 의한 임의의 기타 감염, 자가면역 장애, 알레르기, 염증, 암, 내분비 장애, 대사 장애, 신경 장애, 정신 장애, 심혈관 장애 또는 본원에 기술된 활성 약제 물질에 의해 치료되는 임의의 그외 질환, 장애 또는 기타 질병을 치료, 요법을 제공, 치유 또는 예방할 수 있다.

[0096] 본 발명의 용도에 적합한 활성 약제 물질 (예, 약물)은, 질환, 장애 또는 기타 질병의 치료, 요법, 치유 및/또는 예방 측면에서 국소 또는 전신적으로 작용하는 생물학적 효과를 제공하는, 생물 활성 물질이다. 약물의 예로는, 비-제한적으로, 항-미생물제, 항-감염제, 구충제, 예를 들어, 아버멕틴 (avermectin), 항원, 항-알레르기제, 스테로이드계 항-염증제, 비-스테로이드계 항-염증제, 항-종양제, 항-암제, 소염제, 축동제 (miotic), 항-콜린젠 (anti-cholinergic), 교감신경흥분제, 진정제, 최면제, 정신 자극제 (psychic energizer), 정신 안정제, 내분비/대사 물질, 호르몬, GLP-1 작용제, 안드로겐성 스테로이드, 에스트로겐, 프로게스테론제, LHRH 작용제와 길항제, 소마토트로핀, 마약 길항제 (narcotic antagonist), 체액성 작용제 (humoral agents), 프로스타글란딘, 진통제, 진경제, 항-말라리아제, 항-히스타민제, 심장작용제 (cardioactive agent), 항-파킨슨제, 항-고혈압제, 백신, 항-바이러스제, 항-정신병제, 면역억제제, 마취제, 항-진균제, 항-증식제, 항-응고제, 해열제, 진경제, 성장인자, 세포 부착 인자, 사이토카인, 생물 반응 개변제 및 영양 물질 등이 있다.

[0097] 약물은, 예를 들어, 소형 분자 유기 화합물 또는 폴리머, 예컨대 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, DNA 또는 RNA 물질일 수 있다. 소형 분자 약물은 소수성 약물, 예를 들어, 코르티코스테로이드, 예로 프레드니손 (prednisone), 프레드니솔론 (prednisolone), 베클로메타손 (beclomethasone), 플루티카손, 메틸프레드니손 (prednisone), 트리암시놀론 (triamcinolone), 클로베타솔 (clobetasol,) 할로베타솔 (halobetasol) 및 덱사메타손 (dexamethasone); 아졸계 약물, 예로 메트로니다졸 (metronidazole), 플루코나졸 (fluconazole), 케토코나졸 (ketoconazole), 이트라코나졸 (itraconazole), 미코나졸 (miconazole), 디메트리다졸 (dimetridazole), 세크니다졸 (secnidazole), 오르니다졸 (ornidazole), 티니다졸 (tinidazole), 카르니다졸 (carnidazole) 및 파니다졸 (panidazole); 성 스테로이드, 예로 테스토스테론, 에스트로겐, 예로 에스트라디올, 및 프로게스틴, 이의 에스테르; 스타틴 약물, 예로 아토르바스타틴 (atorvastatin), 심바스타틴 (simvastatin), 플루바스타틴 (fluvastatin), 로바스타틴 (lovastatin), 피타바스타틴 (pitavastatin), 프라바스타틴 (pravastatin) 및 로수바스타틴 (rosuvastatin); 및 항-안드로겐제, 예로 아비라테론 (abiraterone), 갈레테론 (galeterone), 오르테로넬 (orteronel) 및 엔잘루타미드 (enzalutamide), 및 이들의 염, 에스테르, 착물, 프로드럭 및 유사체 등이 있다.

[0098] 본 발명의 용도로 적합한 펩타이드 및 폴리머 약물의 예로는 데가렐릭스, 아발로파라티드 (abaloparatide), 루프롤라이드 (leuprolide (루프로렐린)), 엑세나티드 (exenatide), 리가글루티드 (liraglutide), 알비글루티드 (albiglutide), 둘라글루티드 (dulaglutide), 기저 인슐린 (basal insulin), 옥트레오티드 (octreotide), 고세렐린 (goserelin), 트립토렐린 (triptorelin), 나파렐린 (nafarelin), 부세렐린 (buserelin), 히스트렐린 (histrelin), 데슬로렐린 (deslorelin), 가니렐릭스 (ganirelix), 아바렐릭스 (abarelix), 세트로렐릭스 (cetrorelix), 테베렐릭스 (teverelix), 란레오티드 (lanreotide), 카르필조밉 (carfilzomib), 인간 성장 호르몬, 인터페론-alpha, 인터페론-beta, 인터페론-gamma, 인터루킨, 칼시토닌, 성장 호르몬 분비성 펩타이드, 글루카곤-유사 펩타이드, 과립구-콜로니 자극 인자, 신경 성장인자, 혈소판-유래 성장인자, 인슐린-유사 성장인자, 혈관 내피 성장인자, 섬유모세포 성장인자, 뼈 형성 단백질, 에리트로포이에틴, 폴리-L-락트산 (PLLA) 및 이들의 염, 착물, 프로드럭 및 유사체 등이 있다.

[0099] 이용될 수 있는 구체적인 부가적인 약물의 예로는, 소수성의 소형 분자 약물 및 친수성의 소형 분자 약물, 예를 들어, 리바스티그민 타르트레이트 (rivastigmine tartrate), 시스플라틴 (cisplatin), 카보플라틴 (carboplatin), 파클리탁셀, 라파마이신 (rapamycin), 타크롤리무스 (tacrolimus) (푸지마이신 (fujimycin)), 보르테조밉 (bortezomib), 트라메티닙 (trametinib), 메토트렉세이트 (methotrexate), 리오시구아트 (riociguat), 메시텐탄 (macitentan), 수마트립탄 (sumatriptan), 아나스토졸 (anastozole), 풀베스트란트 (fulvestrant), 엑세메스탄 (exemestane), 미소프로스톨 (misoprostol), 여포 자극 호르몬, 액시티닙 (axitinib), 파리칼시톨 (paricalcitol), 포말리도미드 (pomalidomide), 두스타스테리드 (dustasteride), 독시사이클린 (doxycycline), 독소루비신, 시프로플록사신 (ciprofloxacin), 퀴놀론, 이버멕틴 (ivermectin), 에프리노멕틴 (eprinomectin), 도라멕틴 (doramectin), 레플루노마두 (leflunomide), 테리플루노미드 (teriflunomide), 할로페리돌 (haloperidol), 디아제팜 (diazepam), 리스페리돈, 올란자핀, 아미술프리드 (amisulpride), 아리피프라졸 (aripiprazole), 아세나핀 (asenapine), 클로파진 (clopazine), 일로페리돈 (iloperidone), 루라시돈 (lurasidone), 팔리페리돈 (paliperidone), 퀘티아핀 (quetiapine), 지프라시돈 (ziprasidone), 부피바카인 (bupivacaine), 리도카인, 로피바카인 (ropivacaine), 날트렉손 (naltrexone), 펜타닐 (fentanyl), 부프레노르핀 (buprenorphine), 부토르파놀 (butorphanol), 로페라미드 (loperamide), 아파멜라노티드 (afamelanotide) (melanotan I), 멜라노탄 II, 핀골리모드 (fingolimod), 및 이들의 염, 착물, 프로드럭 및 유사체 등이 있다.

[0100] 본 발명에서 이용될 수 있는 적합한 한가지 약물은 테스토스테론 또는 이의 에스테르이며, 비-제한적인 예로, 테스토스테론 운데카노에이트 (테스토스테론 운데실레이트라고도 함) 등이 있다. 테스토스테론 운데카노에이트는 남성 성선기능 저하증을 주로 치료하기 위한 안드로겐 대체 요법에 사용되는 호르몬 테스토스테론의 에스테르이다. 테스토스테론 운데카노에이트는 또한 남성 피임제로서 사용될 수 있다. 당해 기술 분야에서 기존에 공지되고 기술된 바와 같이, 테스토스테론 운데카노에이트는 18세 이상의 남성에게 처음에는 750 mg의 3 mL 근육내 용량으로 투여된 후, 4주 후 다시 750 mg의 3 mL 근육내 용량으로, 그후 10주 간격으로 다시 750 mg의 3 mL 근육내 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 또 다른 구현예는 테스토스테론 또는 테스토스테론 운데카노에이트의 액체 폴리머 약학적 조성물, 및 성선기능 저하증을 앓고 있는 남성 등의 안드로겐 결핍증을 가진 개체에게 전술한 함량 및 투여 스케줄로 본원에 도처에 언급된 투여 방식으로 투여함으로써, 안드로겐 결핍증, 특히 남성의 성선기능 저하증의 치료에 있어 이의 용도를 포함한다.

[0101] 본 발명에 이용될 수 있는 또 다른 적합한 약물은 호르몬 데가렐릭스 또는 이의 에스테르, 예를 들어 데가렐릭스 아세테이트이다. 데가렐릭스 및 이의 에스테르는 전립선암의 호르몬 치료에 사용될 수 있다. 당해 기술 분야에서 이미 공지되고 개시된 바와 같이, 데가렐릭스는 120 mg 씩 2번 (즉, 총 240 mg) 전립선 투여하는 초기 세트로서 호르몬-의존적인 진행형 전립선을 앓고 있는 환자에게 투여된 후, 28일 간격으로 80 mg 피하 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 또 다른 구현예는 데가렐릭스 또는 이의 에스테르의 액체 폴리머 약학적 조성물, 및 필요한 환자에게 전술한 함량 및 투여 스케줄로 본원의 도처에 기술된 투여 경로로 투여함으로써 암 (전립선암 및 유방암 등), 자궁내막증, 자궁섬유종 또는 성조숙증 (CPP)을 치료하는데 있어 이의 용도를 포함한다. 예를 들어, 데가렐릭스를 포함하는 액체 폴리머 조성물을 사용해, 호르몬-의존적인 진행형 전립선 암종을 앓고 있는 남성에게 투여함으로서 전립선암을 치료할 수 있다.

[0102] 본 발명에 이용될 수 있는 또 다른 적합한 약물은 아발로파라티드이다. 아발로파라티드는 강력한 골다공증 치료제로서 매력적인 부갑상선 호르몬-관련 단백질 (PTHrP) 유사체 약물이다. 비스포스포네이트와는 다르지만, 관련 약물 테리파라티드와 마찬가지로, 아발로파라티드는 아나볼릭 (즉, 뼈-증식) 물질이다. 당해 기술 분야에 이미 공지 및 개시된 바와 같이, 아발로파라티드의 경피 및 피하 주사 제형들은 현재 임상 개발 중에 있다. 본 발명의 또 다른 구현예들은 아발로파라티드의 액체 폴리머 약학 조성물과, 골다공증 환자에게 본원의 도처에 기술된 함량 및 투여 스케줄로 투여 경로에 따라 투여함으로써 골다공증을 치료하는데 있어 이의 용도를 포함한다.

[0103] 본 발명에 이용될 수 있는 또 다른 적합한 약물은 고나도트로핀-방출 호르몬 유사체 (또한, 황체형성 호르몬-방출 호르몬 (LHRH) 작용제라고도 함) 루프롤라이드 (루프로렐린이라고도 함)의 염인 루프롤라이드 아세테이트이다. 루프롤라이드 아세테이트는 다양한 형태의 암, 특히 전립선암 및 유방암 뿐만 아니라 자궁내막증, 자궁 섬유증 및 CPP를 치료하는데 있어 그 용도가 확인된 바 있다. 당해 기술 분야에서 이미 공지 및 기술된 바와 같이, 루프롤라이드 아세테이트를 이용한 진행형 전립선암의 치료는 매달 투여되는 근육내 투여량 7.5 mg, 3개월 간격으로 투여되는 근육내 투여량 22.5 mg 또는 6개월 간격으로 투여되는 근육내 투여량 45 gm으로 구성될 수 있다. 당해 기술 분야에서 이미 공지 및 기술된 바와 같이, 루프롤라이드 아세테이트를 이용한 자궁내막증 치료는 최대 6개월간 매달 투여되는 근육내 투여량 3.75 mg 또는 3달 간격으로 투여되는 2번의 11.25 mg 투여량

으로 구성될 수 있다. 당해 기술 분야에서 이미 공지 및 기술된 바와 같이, 루프롤라이드 아세테이트를 이용한 자궁섬유증 치료는 최대 3개월간 매달 투여되는 근육내 투여량 3.75 mg 또는 근육내 투여량 11.25 mg 1회로 구성될 수 있다. 본 발명의 다른 구현예는 루프롤라이드 또는 이의 에스테르의 액체 폴리머 약학적 조성물과, 필요한 환자에게 전술한 함량 및 투여 스케줄로 본원에 도처에 기술된 투여 경로에 의해 투여함으로써 암 (전립선암 및 유방암 포함), 자궁내막증, 자궁섬유증 또는 CPP를 치료하는데 있어 이의 용도를 포함한다.

[0104] 본 발명의 조성물에서 활성 약제 물질의 농도는 조성물에 포함되는 약물에 따라 결정되며, 조성물의 0.1% 내지 60 중량% 범위일 수 있다. 전형적으로, 조성물내 상기 물질의 농도는 조성물의 10% 내지 50 중량%, 예를 들어, 조성물의 20% 내지 40 중량%이다. 다른 구현예들에서, 본 발명의 조성물내 활성 약제 물질의 함량은 약 1 중량% 내지 약 60 중량%의 범위내에서 임의의 자연수 수치 %에서 또 다른 자연수 수치 % 범위일 수 있다.

[0105] 본원에 기술된 조성물의 유익한 특징이 활성 약제 물질의 개선된 장기 방출이므로, 활성 약제 물질의 양은 본원에 언급된 시간 프래임에 따라 약제 물질로 장기간 치료하기에 적합할 것이다. 본 발명의 일 구현예는 본원에 기술된 액체 폴리머 조성물과 장기 방출에 적합한 함량의 활성 약제 물질을 포함하는 액체 폴리머 약학적 조성물의 단일 투약 제형 (single dosage formulation)을 포함한다. 예를 들어, 이러한 단일 투약 형태는 3일 보다 긴, 1주일 보다 긴, 2주일 보다 긴, 3주일 보다 긴, 4주일 보다 긴, 1개월 보다 긴, 2개월 보다 긴, 3개월 보다 긴, 4개월 보다 긴, 5개월 보다 긴, 6개월 보다 긴, 9개월 보다 긴, 1년 보다 긴 기간 동안 환자를 치료하는데 충분한 활성 약제 물질을 포함할 수 있다. 조성물은 필요에 따라 반복적으로 투여될 수 있다 (예, 1개월 간격, 3개월 간격 또는 6개월 간격 등).

[0106] 활성 약제 물질은 액체 폴리머/용매 조성물에 용해 또는 분산된 미분화된 고체 또는 액체 형태일 수 있다. 활성 약제 물질은 원하는 치료학적 효과, 원하는 방출 프로파일 및 원하는 방출 기간을 달성하는데 충분한 함량으로, 조성물에 투여된다. 용액이 표준 또는 작은 게이지의 시린지 바늘 (예, 18-26 게이지)을 통해 주사가능한 유체 점성을 가지는 한, 액체 폴리머/용매 용액에 분산 또는 용해되는 물질의 함량에는 임계 상한이 없다. 액체 폴리머/용매 용액에 투입되는 약제 물질의 함량에 대한 하한은 물질의 활성, 원하는 치료학적 농도를 달성하기 위해 필요한 방출 속도 및 치료 기간에 따라 결정된다. 용해성 및 불용성 활성 약제 물질 둘다 액체 폴리머/용매 시스템에 투입될 수 있다.

[0107] 본 발명에 따른 활성 약제 물질을 포함하는 액체 폴리머/용매 조성물은 적절하게는 용매 중의 활성 약제 물질의 "용액" 또는 "현탁액"일 수 있다. 구체적으로, 액체 폴리머는 용매에 용해되지만, 활성 약제 물질은 용매 (용액에서처럼)에 용해되거나 또는 불균질한 혼합물 (현탁액)의 일부로서 현탁 및 침강하기에 충분히 큰 고체 입자를 형성하는 것으로 이해된다.

[0108] 본 조성물은 다양한 보강제 또는 첨가제, 예를 들어, 착색제, 희석제, 담체, 부형제 및 안정화제를 포함할 수 있다.

[0109] 본 발명의 다른 구현예는 시린지 요소, 제형 요소 및 활성 약제 물질을 포함하는 액체 폴리머 약학적 조성물을 동물에게 투여하기 위한 전달 시스템이다. 제형 요소는 모노머 단위 : 카르복시산 말단 기의 비율이 약 5:1 내지 약 90:1인 하나 이상의 카르복시산 말단 기를 포함하는 생분해성 액체 폴리에스테르와 생체적합한 유기 용매를 포함한다. 이 구현예에서, 제형 요소와 활성 약제 물질은 시린지 요소 안에 수용된다. 시린지 요소는 제형 요소와 활성 약제 물질이 수용된 단일 시린지일 수 있으며, 비-제한적인 예로, 개체에게 투여하기 전에 각 챔버에 수용된 구성 성분 (예, 제형 요소 및 활성 약제 물질)을 혼합하도록 구성된 믹싱 시린지 또는 듀얼-챔버형 시린지 등이 있다. 다른 예로, 시린지 요소는 시린지 시스템 2개 중 제1 시린지에는 제형 요소가, 2개 중 제2 시린지에는 활성 약제 물질이 수용된, 2 시린지 시스템일 수 있다. 이런 구현예에서, 투여 전에, 제1 시린지와 제2 시린지가 협력하여 주입에 의해 환자에게 추후 투여될 수 있는 제형 요소와 활성 약제 물질의 혼합물을 준비한다.

[0110] 본 발명의 다른 구현예는, 예를 들어, 활성 약제 물질이 테스토스테론, 데가렐릭스, 아발로파라티드, 루프롤라이드 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 및 에스테르로부터 선택되는, 조성물내 활성 약제 물질에 의해 치료가능한 것으로 본원에 기술된 병태를 치료하는데 사용하기 위한, 본원에 기술된 액체 폴리머 약학적 조성물을 포함한다.

[0111] 본 발명에 이용하기 적합한 액체 폴리머 약학적 조성물은 동물에게 특히 인간에게 투여하기 위해 최종적으로 살균 처리될 수 있다. 최종 살균 처리는, 비-제한적인 예로, 전자 빔 살균 또는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기타 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0112] 본 발명자들은, 카르복시산 말단 기를 가진 생분해성 액체 폴리머를 생체적합한 유기 용매와 조합하여 포함하는 액체 폴리머 전달 시스템을 함유한 조성물에서의 약물의 방출 속도가 전달 시스템의 동물 체내 투여 후 약물의 장기 방출을 현저하게 개선한다는 것을 발견하였다. 실시예에서 후술한 바와 같이, 방출 기간은, 생분해성 액체 폴리머의 개시제 말단 기에 차이가 있는 유사한 액체 폴리머 전달 시스템을 이용하는 경우 달성되는 것 이상으로, 현저하게 연장된다.

[0113] 본 발명은 아래 비-제한적인 실시예들을 들어 예시된다.

[0114] 실시예 1: 기존 시험 조성물

[0115] 미국 특허 제 8,187,640의 실시예 1에 기술된 바와 같이 50/50 DL-락티드/카프로락톤 액체 폴리머를 제조하였다. 폴리머는 개시제로서 도데카놀을 사용해 제조하였다. 이 폴리머를 용매 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP)(예, '640 특허의 실시예 3, 4 또는 5 참조)과 동일한 농도로 조합하여, 이하 실험에서 대조군으로 사용되는 약물-무첨가 조성물로 제조하였다.

[0116] 실질적으로 전술한 바와 같이, 시험 약물로서 테스토스테론을 사용해 5종의 시험 조성물을 제조하였다. 먼저, 4종의 시험 조성물 (각각 시험 조성물 1 - 4)은 액체 폴리머, 용매 및 약물의 비율에 차이를 두었다. 시험 조성물 1은 40% 테스토스테론, 35% 액체 폴리머 및 25% NMP 용매를 포함하였다. 조성물 2는 20% 테스토스테론, 40% 액체 폴리머 및 40% NMP 용매를 포함하였다. 조성물 3는 40% 테스토스테론, 35% 액체 폴리머 및 25% NMP 용매를 포함하였다. 조성물 4는 20% 테스토스테론, 40% 액체 폴리머 및 40% NMP 용매를 포함하였다. 시험 조성물 5는 액체 폴리머의 조성에 차이가 있었다. 즉, 대조군 조성물과 시험 조성물 1-4는 50% DL-락티드 및 50% ε-카프로락톤인 액체 폴리머를 사용한 대신, 시험 조성물 5는 75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤이며 도데카놀로 개시된 액체 폴리머를 포함하였다. 시험 조성물 5는 40% 테스토스테론, 40% 액체 폴리머 및 20% NMP 용매를 포함하였다.

[0117] 실시예 2: 기존 조성물의 방출 프로파일

[0118] 거세된 수컷 랫을 6개의 군으로 나누고, 실시예 1에 기술된 바와 같은 대조군 조성물과 시험 조성물 1-5로 검사하였다. 보다 상세하게는, 각각의 랫에는 적정 조성물을 100 mg/kg 테스토스테론에 해당되는 당량으로 피하 주사하고; 대조군 동물에는 적정 조성물을 약 10 mg 투여하였다. 70일 동안 일정 간격으로 혈청내 테스토스테론 농도를 측정하였다. 그 결과는 도 1에 나타낸다.

[0119] 도 1에 나타낸 바와 같이, 테스토스테론이 첨가되지 않은 폴리머 및 용매로 구성된 대조군 조성물을 투여받은 랫에서는 혈청내 테스토스테론 농도를 검출할 수 없었다 (도 1 (◆)). 시험 조성물 5종의 경우 테스토스테론 농도가 실험 내내 비슷하였다 (도 1: 시험 조성물 1 (■), 시험 조성물 2 (▲), 시험 조성물 3 (x), 시험 조성물 4 (-) 및 시험 조성물 5 (●)). 시험군 각각에서는 주입 후 즉시 테스토스테론 농도의 초기 파열 방출 스파이크가 관찰되었으며, 14일 후 약물의 방출량은 21일까지 급격하게 감소하였고, 30일까지 테스토스테론은 기본적으로 검출되지 않았다.

[0120] 실시예 3: 테스토스테론을 함유한 본 발명의 조성물

[0121] 75/25 DL-락티드/카프로락톤 액체 폴리머 (75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤)를 미국 특허 8,187,640의 실시예 1에 기술된 방법과 실질적으로 동일한 방법으로 제조하고, 단 도데카놀 대신 폴리머 개시제로서 글리콜산을 사용하였으며, 이로써 '640 특허에 언급되지 않은 카르복시산 말단 기를 가진 폴리머를 수득하였다. 이 폴리머를 동일한 농도로 용매 (NMP)와 조합하여, 약물-무첨가 폴리머/용매 조성물을 제조하였다.

[0122] 간략하게는, 타겟 평균 분자량이 8 kDa, 15 kDa, 22 kDa 또는 25 kDa인, 본 실시예 3에 기술된 및/또는 후술한 실시예에 기술된 본 발명의 액체 폴리머를 제조하기 위해, 아래 공정을 이용하였다.

[0123] 질소 유입구, 진공성 교반 가이드 (vacuum-capable stir guide)를 갖춘 오버헤드 교반기 및 진공 트랩 및 진공 펌프로 이어지는 진공 배출구가 장착된 500 mL 2-파트 유리 반응조를 조립하여, 오일 조 안에 넣었다. 오일 조를 100℃로 설정하고, 반응조를 진공 하에 배치하여, 임의의 잔류 수분을 제거하였다.

[0124] 타겟 중량 평균 분자량 8 kDa의 액체 폴리머를 제조하기 위해, DL-락티드 316.46 gm (2.20 mol), ε-카프로락톤 83.54 gm (0.73 mol) 및 글리콜산 11.6 gm (0.1525 mol)을 칭량하였다. 타겟 평균 분자량 15 kDa의 액체 폴리머를 제조하기 위해, DL-락티드 395.6 gm (2.7 mol), ε-카프로락톤 52.2 gm (0.91 mol) 및 글리콜산 5.1 gm (0.07 mol)을 칭량하였다. 평균 분자량 22 kDa의 액체 폴리머를 제조하기 위해, DL-락티드 316.8 g (2.2 mol), ε-카프로락톤 83.4 g (0.73 mol) 및 글리콜산 5.8 g (0.08 mol)을 칭량하였다. 평균 분자량 25 kDa의 액체 폴

리머를 제조하기 위해, DL-락티드 395.3 g (2.7 mol), ε-카프로락톤 104.5 g (0.91 mol) 및 글리콜산 4.0 g (0.05 mol)을 칭량하였다. 본 실시예에 나타낸 폴리머 및 개시제의 양은 예에 불과하며, 실제 폴리머 및 개시제의 양은 사용되는 폴리머의 lot에 따라 약간 달라질 수 있음에 유념한다. 원하는 또는 목표한 평균 분자량을 달성하기 위해 사용된 계산은 당해 기술 분야의 당업자의 능력에 속한다.

[0125] 각 폴리머 조성물에 대해, 반응조의 진공을 질소로 해지하고, 반응조에 DL-락티드, 글리콜산 및 ε-카프로락톤을 유리 깔대기를 통해 투입하였다. 교반기를 10-50 rpm으로 회전시키고, 오일 조는 160℃로 설정하였으며, 시스템 진공을 퍼징하고 질소로 3회 역 플러싱하였다. 그런 후, 반응조를 약한 질소 퍼징 하에 두었다.

[0126] 촉매 용액은, tin(II) 2-에틸헥사노에이트 (옥토테이트 제1주석) 약 0.3 gm을 10 mL 정량 플라스크(volumetric flask)에서 칭량하고, 마크까지 무수 톨루엔으로 희석하여, 제조하였다. 8 kDa 폴리머의 경우, 모노머 중량을 기준으로 옥토에이트 제1주석을 0.03 wt%으로 첨가하는데 필요한 양은 0.12 g (4 mL)으로 계산되었다. 15 kDa 및 22 kDa 폴리머의 경우, 모노머 중량을 기준으로 옥토에이트 제1주석을 0.03 wt%으로 첨가하는데 필요한 양은 0.15 g (5 mL)으로 계산되었다. 원하는 또는 타겟 평균 분자량을 달성하기 위해 사용된 촉매 계산은 당해 기술 분야의 당업자의 능력에 속한다.

[0127] 본 실시예 및 이하 실시예에 기술된 모든 폴리머 조성물에서, 모노머가 용융되고 오일 조가 160℃에 도달하면, 6인치 블런트 팁의 20 g 바늘이 장착된 시린지를 통해 교반 하에 촉매를 주입하였다. 중합 반응을 16-18℃에서 지속하였다. 적정 반응 시간이 경과한 후, 진공 트랩을 얼음 조에 담구고, 질소 유입구를 폐쇄하였다. 교반된 반응 믹스에 4-6시간 동안 진공을 천천히 적용하였으며, 최종 진공은 -22 내지 -25 in. Hg.였다. 미반응 모노머는 진공 트랩에서 수집하였다. 적정 시간 경과 후, 진공을 중단하고, 반응조에 질소를 퍼징하고, 오일 조에서 꺼낸 다음 액체 폴리머를 유리 또는 PYREX® (저-열 팽장 플라스틱 보로실리케이트 글라스) 용기에 부어 냉각시켰다. 모든 폴리머 조성물의 수율은 약 85%였다.

[0128] 폴리머의 중량 평균 분자량을 굴절율 검출기와 기체 투과 크로마토그래피 (GPC) (예, Agilent 1260 Infinity Quaternary LC with Agilent G1362A Refractive Index Detector)를 사용해 측정하였다.

[0129] 폴리머, 용매 및 약물을 이용한 본 발명의 다양한 제형들을 제조하기 위해, 아래 공정을 일반적으로 사용하였다. 전술한 바와 같이 제조된 폴리머를 폴리프로필렌 병에 칭량하여 넣고, N-메틸-2-피롤리돈 (NMP) (또는 아래 조성물의 경우에는 NMP와 벤질 벤조에이트의 지정된 혼합물)을 액체 폴리머에 첨가하였다. 혼합물을 오븐에서 가열하여, 폴리머 중의 NMP의 용해 및/또는 분산을 보조하였다. 완전히 균질한 용해를 위해서는 SPEEDMIXER™ (즉, 고속 믹서; FlackTek, Landrum, SC) 또는 롤러 밀을 이용한 혼합이 필요하였다. 제조된 용액은 점성이 있었지만, 약물-무첨가 폴리머/용매 조성물에 비해 유동성이 높은 액체 폴리머였다. 활성 약제 성분 (약물) (예, 실시예 3 및 실시예 5, 7 및 13에도 언급된, 테스토스테론, 테스토스테론 시피오네이트, 테스토스테론 운데카노에이트)을 폴리머 용액에 첨가하여, 균질하게 분산될 때까지 혼합하였다.

[0130] 본 발명의 3종의 시험 조성물을 전술한 새로운 액체 폴리머와 시험 약물로서 테스토스테론을 사용해 제조하엿다. 시험 조성물 A는 분자량 8 kDa의 액체 폴리머를 포함하며, 30% 액체 폴리머, 30% NMP 용매 및 40% 테스토스테론의 조성을 가진다. 시험 조성물 B는 분자량 22 kDa의 액체 폴리머를 포함하며, 30% 액체 폴리머, 30% NMP 용매 및 40% 테스토스테론의 조성을 가진다. 시험 조성물 C는 분자량 15 kDa의 액체 폴리머를 포함하며, 30% 액체 폴리머, 40% 테스토스테론 및 30% 용매 (NMP과 벤질 벤조에이트의 30/70 혼합물)의 조성을 가진다.

[0131] 실시예 4: 테스토스테론을 포함하는 본 발명의 조성물의 방출 프로파일

[0132] 거세된 수컷 랫을 3가지 군으로 나누고, 실시예 3에 언급된 시험 조성물 A - C를 시험하였다. 각각의 랫에는 적정 조성물을 100 mg/kg 테스토스테론에 해당되는 당량으로 피하 주사하였다. 적어도 80일 동안 약 7일 간격으로 혈청내 테스토스테론 농도를 측정하였다. 간략하게는, 혈액 샘플을 수집하고, 투여 전, 투여 후 30분, 1시간, 3시간, 10시간, 1일, 3일, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 92, 108 및 120일에, 또는 후술한 실시예들에 지정된 일째에, 액체 크로마토그래피/질량 분광측정 (LC/MS)에 의한 혈청내 테스토스테론 농도 측정을 진행하였다. 실험 결과는 도 2에 나타낸다.

[0133] 도 2에 나타낸 바와 같이, 3종의 시험군 각각은 주입 후 즉각적인 테스토스테론 농도의 초기 파열 방출 스파이크를 나타낸 후 적어도 60일까지 약 5 ng 내지 약 20 ng의 테스토스테론 농도를 나타내었다 (시험 조성물 A (■), 시험 조성물 B (◆), 시험 조성물 C (▲)).

[0134] 본 발명의 시험 조성물들에서, 모두 테스토스테론 3 ng/ml 이상의 치료학적 농도가 60일간 유지되었는데, 이는 종래의 유사 조성물에서 달성된 21일과는 대조적이었다. 이 결과는, 본 발명의 시험 제형들이 폴리머 개시제로서 카르복시산 (즉, 글리콜산)을 이용하고, 이 개시제는 '640 특허에 언급된 도데카놀 개시제 보다 친수성이 현저하게 높기 때문에, 놀라운 점이었다. '640에 기술된 바와 같이 친수성이 더 높은 폴리머를 이용하면 더 빠른 방출율이 달성될 것으로 예상되었기 때문에, 당해 기술 분야의 당업자들은 카르복시산으로 개시된 본 발명의 폴리머 시스템의 사용이 현저하게 지속적인 방출 기간을 제공할 것이라고는 예상하지 못하였다.

[0135] 그러나, 실시예 1-4에 기술된 시험들에서, 카르복시산으로 개시된 폴리머를 함유한 전달 시스템이 놀랍게도 약물, 예를 들어, 테스토스테론 등의 스테로이드 약물과 같은 소수성 약물의 전례없는 장기간의 방출 기간을 제공한다는 것이, 확립되었다. 상기 실시예들에서 확인된 초기 파열 방출을 최소화하거나 또는 없애기 위한 시도로, 테스토스테론과 같은 소수성 약물을 소수성이 더 강한 이의 에스테르로 치환한 추가적인 실험을 수행하였다.

[0136] 실시예 5: 테스토스테론 에스테르를 함유한 본 발명의 조성물

[0137] 개시제로서 글리콜산을 이용해 상기 실시예 3에 기술된 바와 같이 75/25 DL-락티드/카프로락톤 액체 폴리머 (75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤)를 제조하였다. 이 폴리머는 실시예 3에 기술된 용매와 조합하여, 약물-무첨가 폴리머/용매 전달 시스템을 제조하였다.

[0138] 본 발명의 3가지 시험 조성물을 시험 약물로서 테스토스테론 시피오네이트를 사용해 실질적으로 전술한 바와 같이 제조하였다. 시험 조성물 D는 분자량 22 kDa의 액체 폴리머를 포함하며, 30% 액체 폴리머, 50% NMP 용매 및 20% 테스토스테론 시피오네이트의 조성을 가진다. 시험 조성물 E는 분자량 25 kDa의 액체 폴리머를 포함하며, 30% 액체 폴리머, 45% NMP 용매 및 25% 테스토스테론 시피오네이트의 조성을 가진다. 시험 조성물 F는 분자량 25 kDa의 액체 폴리머를 포함하며, 30% 액체 폴리머, 50 % NMP 용매 및 20% 테스토스테론 시피오네이트의 조성을 가진다.

[0139] 실시예 6: 본 발명의 테스토스테론 시피오네이트 조성물의 방출 프로파일

[0140] 거세된 수컷 랫을 3가지 군으로 나누고, 실시예 5에 언급된 D (도 3, (■)), E (도 3, (◆)) 또는 F (도 3, (▲))를 시험하였다. 각각의 랫에는 적정 조성물을 70 mg/kg 테스토스테론에 해당되는 당량으로 피하 주사하였다. 적어도 80일 동안 약 7일 간격으로 혈청내 테스토스테론 농도를 측정하였다. 결과는 도 3에 나타낸다.

[0141] 도 3에 나타낸 바와 같이, 액체 폴리머/용매/테스토스테론 에스테르 조성물을 주사한 3가지 군들에서, 주사 후 테스토스테론의 초기 파열 방출 스파이크는 어디에서도 관찰되지 않았다. 오히려, 이들 3가지 경우 모두에서 테스토스테론 농도는 주입 후 처음 수일간 빠르게 상승하여 약 18일에 피크에 도달한 다음 약 60일까지 감소하였다.

[0142] 실시예 7: 테스토스테론 에스테르를 함유한 본 발명의 조성물

[0143] 폴리머 개시제로서 글리콜산을 이용해 상기 실시예 3에 기술된 바와 같이 5/25 DL-락티드/카프로락톤 액체 폴리머 (75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤)를 제조하였다. 이 폴리머는 실시예 3에 기술된 용매와 조합하여, 약물-무첨가 폴리머/용매를 제조하였다.

[0144] 본 발명의 4가지 시험 조성물을 시험 약물로서 테스토스테론 운데카노에이트를 사용해 실질적으로 전술한 바와 같이 제조하였다. 시험 조성물 G는 분자량 8 kDa의 액체 폴리머를 포함하며, 20% 액체 폴리머, 60% NMP 용매 및 20% 테스토스테론 운데카노에이트의 조성을 가진다. 시험 조성물 H는 분자량 8 kDa의 액체 폴리머를 포함하며, 30% 액체 폴리머, 50% NMP 용매 및 20% 테스토스테론 운데카노에이트의 조성을 가진다. 시험 조성물 I는 분자량 22 kDa의 액체 폴리머를 포함하며, 20% 액체 폴리머, 60% NMP 용매 및 20% 테스토스테론 운데카노에이트의 조성을 가진다. 시험 조성물 J는 분자량 22 kDa의 액체 폴리머를 포함하며, 30% 액체 폴리머, 50% NMP 용매 및 20% 테스토스테론 운데카노에이트의 조성을 가진다.

[0145] 실시예 8: 본 발명의 테스토스테론 운데카노에이트 조성물의 방출 프로파일

[0146] 거세된 수컷 랫을 4가지 군으로 나누고, 실시예 7에 언급된 G, H, I 또는 J를 시험하였다. 각각의 랫에는 적정 조성물을 70 mg/kg 테스토스테론에 해당되는 당량으로 피하 주사하였다. 적어도 80일 동안 약 7일 간격으로 혈청내 테스토스테론 농도를 실시예 4에 기술된 바와 같이 측정하였다. 결과는 도 4에 나타낸다.

[0147] 도 4에 나타낸 바와 같이, 액체 폴리머/용매/테스토스테론 에스테르 조성물을 주사한 4가지 군들에서는 주사 후 테스토스테론의 초기 파열 방출 스파이크가 어디에서도 관찰되지 않았다 (시험 조성물 G (■), 시험 조성물 H

(◆), 시험 조성물 I (▲) 및 시험 조성물 J (●)). 오히려, 이들 모두에서 테스토스테론 농도는 주입 후 처음 수일간 빠르게 상승하여 약 18일에 피크에 도달한 다음 약 60일까지 감소하였다.

[0148] 실시예 5-8에 나타낸 시험들을 통해, 카르복시산으로 개시된 폴리머를 함유한 액체 폴리머 전달 시스템이 놀랍게도 소수성 약물, 예를 들어, 테스토스테론 등의 스테로이드 약물의 에스테르에 대해 전례없는 장기간의 방출 기간을 제공하는 것으로, 확립되었다. 액체 폴리머 전달 시스템과 카르복시산 말단 기를 가진 폴리머와 소수성 약물의 에스테르 형태의 조합은, 유사한 장기간의 약물 방출을 제공하였으며, 전달 시스템으로부터 약물의 파열 방출은 발생하지 않았다.

[0149] 실시예 9: 펩타이드 약물을 이용한 본 발명과 종래 기술의 비교

[0150] 실시예 1의 종래 액체 폴리머 조성물과 실시예 3의 본 발명의 액체 폴리머 조성물의 펩타이드 약물 방출을 비교하기 위한 실험을 수행하였다. 구체적으로, 루프롤라이드 아세테이트 용액과, 실시예 1 (예를 들어, 실시예 1의 시험 조성물 5에서와 같이, 도데카놀로 개시된 75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤 조성의 액체 폴리머, 단, 실시예 9에서 약물은 펩타이드, 루프롤라이드 아세테이트임) 또는 실시예 3 (예를 들어, 실시예 3의 시험 조성물 A에서와 같이, 글리콜산으로 개시된 75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤 조성의 액체 폴리머, 단, 실시예 9에서 약물은 펩타이드, 루프롤라이드 아세테이트임)의 방법에 따라 제조된 75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤으로 구성된 액체 폴리머 용액을 혼합하고, 바이얼에 칭량하여 넣어, 30% 액체 폴리머, 58% w/w NMP 및 12% w/w 루프롤라이드 아세테이트로 구성된 조성물을 제조하였다.

[0151] 실온에서 포스페이트 완충화된 염수 (PBS)를 상기한 바이얼에 넣었다. 바이얼을 37℃ 및 125 rpm으로 설정된 오르비탈 인큐베이터 셰이커에 넣었다. 분석을 위해 지정된 시간에 PBS 1 mL을 취하고, 신선한 완충액으로 교체하였다. PBS pH 7.4에서 시험관내 방출 실험을 수행하였으며, 액체 폴리머 조성물로부터의 루프롤라이드 아세테이트 방출 %를 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 측정하였다. 그 결과는, 도데카놀로 개시된 종래의 액체 폴리머로부터 경시적인 약물 방출 (◆)을 글리콜산으로 개시된 본 발명의 액체 폴리머로부터의 경시적인 약물 방출 (■)과 비교한, 도 5에 나타낸다.

[0152] 도 5에 나타낸 바와 같이, 종래 조성물에서의 펩타이드 방출은 투여 후 첫날에 즉각적인 스파이크로 발생하였으며, 기본적으로 1차 스파이크 이후엔 더 이상 약물은 방출되지 않았다.

[0153] 이와는 대조적으로, 본 발명의 조성물에서는 스파이크 방출은 발생하지 않았다. 오히려, 펩타이드 약물의 안정적인 방출 (steady release)이 63일 (1512시간)간 달성되었고, 그 이후로는 약물 방출이 느려졌다.

[0154] 실시예 10: 루프롤라이드 아세테이트를 함유한 NMP 중의 14 kDa 액체 폴리머 용액의 제조

[0155] 75/25 DL-락티드/카프로락톤 액체 폴리머 (75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤)를 폴리머 개시제로서 글리콜산을 사용해 실시예 3에서와 같이 제조하였다. 이 폴리머를 실시예 3에 기술된 용매와 조합하여, 약물-무첨가 폴리머/용매 조성물을 제조하였다. 그런 후, 이 폴리머/용매 조성물을 펩타이드 약물 루프롤라이드 아세테이트 (LA) 용액과 조합하여, 본 실시예에 사용되는 조성물을 제조하였다.

[0156] 보다 구체적으로, 실시예 3에 일반적으로 기술된 방법을 이용해, 75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤 액체 폴리머 조성물을 제조하고, 이를 NMP 용매와 조합하였다. 또한, 실시예 3에 기술된 바와 같이, 폴리머의 중량 평균 분자량을 굴절율 검출기와 기체 투과 크로마토그래피 (GPC) (예, Agilent 1260 Infinity Quaternary LC with Agilent G1362A Refractive Index Detector)를 사용해 측정하였다. 본 실시예에서는, 중량 평균 분자량이 14 kDa인 액체 폴리머를 제조하였다.

[0157] 루프롤라이드 아세테이트 (LA) (4.5 g)를 NMP 5.5 g에 용해하였다 (45/55 w/w 루프롤라이드 아세테이트/NMP 용액). 완전한 용해를 위해 스피드 믹서 또는 롤러 밀을 이용한 실온에서 혼합이 필요하였다. 2가지 조성물 (폴리머/용매 및 약물/용매)을 사용 (예, 주입 또는 시험관내 방출 분석) 직전에, 예를 들어, 듀얼 챔버형 단독 시린지 또는 2개의 시린지를 이용해 혼합한 다음, 칭량하여 바이얼에 넣었다. 시험관내 방출 실험에서는, 실시예 9 및 하기 실시예 11에 기술된 바와 같이, 실온에서 PBS를 상기 바이얼에 첨가하였다. 바이얼을 37℃ 및 125 rpm으로 설정된 오르비탈 인큐베이터 셰이커에 넣었다. 분석을 위해 지정된 시간에 PBS 1 mL을 취하고, 신선한 완충액으로 교체하였다.

[0158] 루프롤라이드 아세테이트, 분자량 14 kDa의 액체 폴리머 및 용매 (NMP)를 포함하는 조성물 3종을 제조하였다. 각 조성물에는 루프롤라이드 아세테이트가 12% w/w의 농도로 포함되었다. 조성물 K는 폴리머를 30% 농도로, NMP를 58% 농도로 포함하였다. 조성물 L은 폴리머를 35% 농도로, NMP를 53% 농도로 포함하였다. 조성물 M은 폴리머

를 40% 농도로, NMP를 48% 농도로 포함하였다. 이들 조성물은, 실시예 3에서 수득한 일정량의 액체 폴리머 (글리콜산으로 개시되며, 75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤을 포함하는 액체 폴리머)를 전술한 바와 같이 적량의 용매와 조합한 다음 루프라이드 아세테이트를 조합하여 제조하였다.

[0159] 실시예 11: 루프롤라이드가 함유된 14 kDa 액체 폴리머 조성물에서의 방출 프로파일

[0160] 실시예 9에 기술된 바와 같은 시험관내 방출 실험을 수행하였다 (즉, 포스페이트 완충화된 염수 (PBS) pH 7.4에서 HPLC에 의해 측정). 이 시험에서, 실시예 10의 조성물 K, L 및 M을 대상으로 루프롤라이드 아세테이트의 시험관내 방출을 조사하였다. 그 결과는 도 6에 나타낸다. 도 6에 나타낸 바와 같이, 펩타이드 약물의 방출은 조사한 조성물들 모두 비슷하였다. 방출은 액체 폴리머 농도가 낮고 용매 농도가 높은 조성물에서 더 빠른 것으로 관찰되었다. 방출은 조성물 K (◆) (폴리머 농도 30% 및 NMP 농도 58%)가 가장 빠르고, 조성물 M (▲) (폴리머 농도 40% 및 NMP 농도 48%)이 가장 느렸으며, 1600시간 (66일)의 실험 동안 변함없이 지속되었다. 조성물 K (◆), L (■) 및 M (▲) 각각의 방출 패턴은 서로 비슷하였다.

[0161] 실시예 12: 루프롤라이드 아세테이트를 함유한 NMP 중의 8 kDa 액체 폴리머 용액

[0162] 75/25 DL-락티드/카프로락톤 액체 폴리머 (75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤)를 폴리머 개시제로서 글리콜산을 사용해 실시예 3에서와 같이 제조하였다. 이 폴리머를 실시예 3에 기술된 바와 같이 용매와 조합하여, 약물-무첨가 폴리머/용매 조성물을 제조하였다. 그런 후, 이 폴리머/용매 조성물을 실시예 10에 기술된 바와 같이 펩타이드 약물 루프롤라이드 아세테이트 (LA) 용액과 조합하여, 본 실시예에 사용되는 조성물을 제조하였다. 본 실시예에서, 액체 폴리머는 8 kDa의 중량 평균 분자량을 가진다.

[0163] 루프롤라이드 아세테이트, 분자량 8 kDa의 액체 폴리머 및 용매 (NMP)를 포함하는 조성물 3종을 제조하였다. 각 조성물에는 루프롤라이드 아세테이트가 12% w/w의 농도로 포함되었다. 조성물 N은 폴리머를 30% 농도로, NMP를 58% 농도로 포함하였다. 조성물 O는 폴리머를 35% 농도로, NMP를 53% 농도로 포함하였다. 조성물 P는 폴리머를 40% 농도로, NMP를 48% 농도로 포함하였다. 이들 조성물은, 실시예 3에서 수득한 일정량의 액체 폴리머 (글리콜산으로 개시되며, 75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤을 포함하는 액체 폴리머)를 전술한 바와 같이 적량의 용매와 조합한 다음 실시예 10에 일반적으로 기술된 바와 같이 루프라이드 아세테이트를 조합하여 제조하였다.

[0164] 실시예 13: 루프롤라이드가 함유된 8 kDa 액체 폴리머 조성물에서의 방출 프로파일

[0165] 실시예 9에 기술된 바와 같이 시험관내 방출 실험을 수행하였다. 이 시험에서, 실시예 12의 조성물 N, O, P를 대상으로 루프롤라이드 아세테이트의 시험관내 방출을 조사하였다. 그 결과는 도 7에 나타낸다.

[0166] 도 7에 나타낸 바와 같이, 펩타이드 약물의 방출은 조사한 조성물들 모두 비슷하였다. 방출은 액체 폴리머 농도가 낮고 용매 농도가 높은 조성물에서 약간 더 빠른 것으로 관찰되었다. 조성물들 모두 방출이 1600시간 (66일)의 실험 동안 일정하였다. 조성물 N (■), O (▲) 및 P (●) 각각의 방출 패턴은 서로 비슷하였다. 또한, 실시예 12의 조성물에서의 방출이 실시예 10의 조성물 보다 다소 빨랐다 (도 6 참조). 그러나, 이러한 차이는 유의한 것으로 보이진 않는다.

[0167] 실시예 14: 테스토스테론을 함유한 NMP 중의 22 kDa 액체 폴리머 용액

[0168] 본 실시예에서는 본 발명의 제형 및 방법에 대한 추가적인 입증으로서 또 다른 액체 폴리머 조성물과 또 다른 카르복시산 개시제의 사용을 평가하였다. 구체적으로, 75/25 DL-락티드/카프로락톤 액체 폴리머 (75% DL-락티드 및 25% ε-카프로락톤)를 실시예 3에서 기술된 바와 같이 제조하였으며, 단 락트산을 폴리머 개시제로 사용하였다. 또한, 폴리머 개시제로서 글리콜산을 이용해 75/25 DL-락티드/ 트리메틸렌 카보네이트 (TMC) 액체 폴리머 (75% DL-락티드/25% 트리메틸렌 카보네이트 (TMC) 폴리머)를 실시예 3에 일반적으로 기술된 방법에 따라 제조하였다. 이들 폴리머를 실시예 3에 기술된 바와 같이 용매 (NMP)와 조합하여, 약물-무첨가 폴리머/용매 조성물을 제조한 다음, 각각의 폴리머/용매 조성물을 실시예 3에 일반적으로 기술된 방법을 적용해 테스토스테론 운데카노에이트와 추가로 조합하였다.

[0169] 테스토스테론 운데카노에이트, 분자량 22 kDa의 액체 폴리머 및 용매 (NMP)를 포함하는 조성물 2종을 제조하였다. 각 조성물에는 테스토스테론 운데카노에이트가 20% w/w의 농도로 포함되었다. 조성물 Q는 락트산으로 개시된 75% DL-락티드/25% ε-카프로락톤 폴리머를 30% 농도로, NMP를 50% 농도로 포함하였다. 조성물 R은 글리콜산으로 개시된 75% DL-락티드/25% 트리메틸렌 카보네이트 (TMC) 폴리머를 30% 농도로, NMP를 50% 농도로 포함하였다. 대조군 제형은 글리콜산으로 개시된 75% DL-락티드/25% ε-카프로락톤 폴리머를 30 wt% 농도로, NMP를 50 wt% 농도로 포함하였다 (실시예 7의 조성물 J에 해당됨).

[0170] 실시예 15: 테스토스테론이 함유된 22 kDa 액체 폴리머 조성물의 방출 프로파일

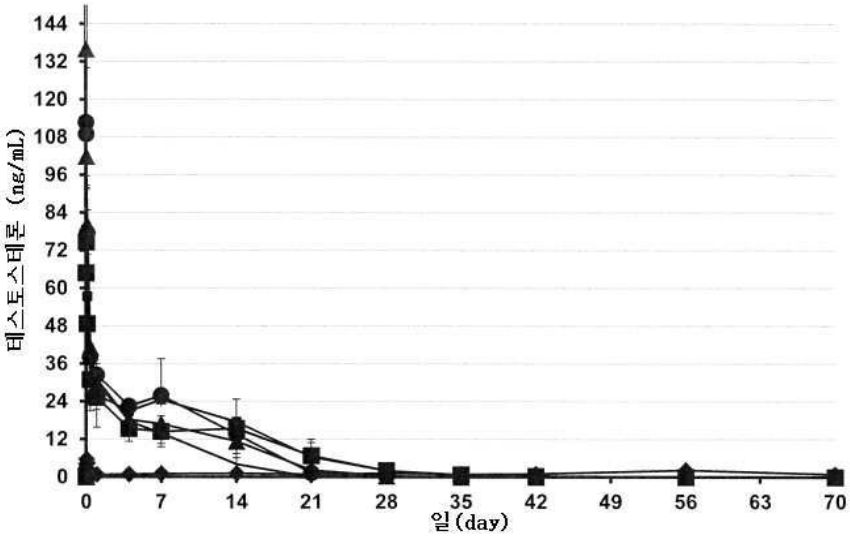
[0171] 거세된 수컷 Sprague Dawley 랫을 2가지 군으로 나누고, 각각 실시예 14에 기술된 시험 조성물 Q와 R을 실험하였다. 각 랫에는 적정 조성물을 피하 주사하여, 테스토스테론 운데카노에이트 타겟 용량 34 mg을 전달하였다. 120일 이상 약 7일 간격으로 혈청내 테스토스테론 농도를 측정하였다. 간략하게는, 혈액 샘플을 수집하고, 투여 전 그리고 투여 후 120일 이상의 기간 동안 일정 간격으로 액체 크로마토그래피/질량 분광측정 (LC/MS/MS)에 의한 혈청내 테스토스테론 농도 측정을 진행하였다. 이들 결과는 8a 및 8b (대조군 조성물 (실시예 7의 조성물 J) (▲); 시험 조성물 Q (■); 시험 조성물 R (◆))에 도시한다. 도 8a는 본 실험의 비-표준화된 데이터로서 테스토스테론 방출 (ng/mL)을 도시한 것이고, 도 8b는 개개 동물에 투여된 제형의 양 및 개개 동물 체중에 대해 표준화된 데이터로서 테스토스테론 방출 (ng/mL per mg/kg)을 도시한 것이다.

[0172] 도 8a 및 8b에 나타낸 바와 같이, 시험 조성물 Q 및 R로부터 테스토스테론의 방출은 대조군 조성물과 수준 및 패턴 측면에서 비슷하였다. 이들 모두에서, 테스토스테론 농도는 주입 후 처음 수일간 빠르게 상승하여 약 18일에 피크에 도달한 다음 장기간에 걸쳐 서서히 감소되었다. 시험 조성물 Q와 R은 126일 시점을 경과한 이후에도 테스토스테론을 계속적으로 방출하였다. 본 실시예는, 본 발명의 카르복시산 말단 기를 가진 액체 폴리머를 함유한 액체 폴리머 전달 시스템이 놀랍게도 테스토스테론 운데카노에이트와 같은 약물에 대해 생체내에서 예상치 못한 장기간의 방출 기간을 제공한다는 것을, 다시 입증해준다. 또한, 본 실시예는, 본 발명의 액체 폴리머 조성물이 DL-락티드 및 ε-카프로락톤으로부터 형성된 폴리머로 한정되지 않으며, 카르복시산 말단 기가 글리콜산 개시제에 의해 형성된 말단 기로 한정되지 않는다는 것을 (즉, 다양한 액체 폴리머와 카르복시산 말단 기를 부가하는 다양한 개시제들이 본 발명에 따라 사용가능함을) 보여준다.

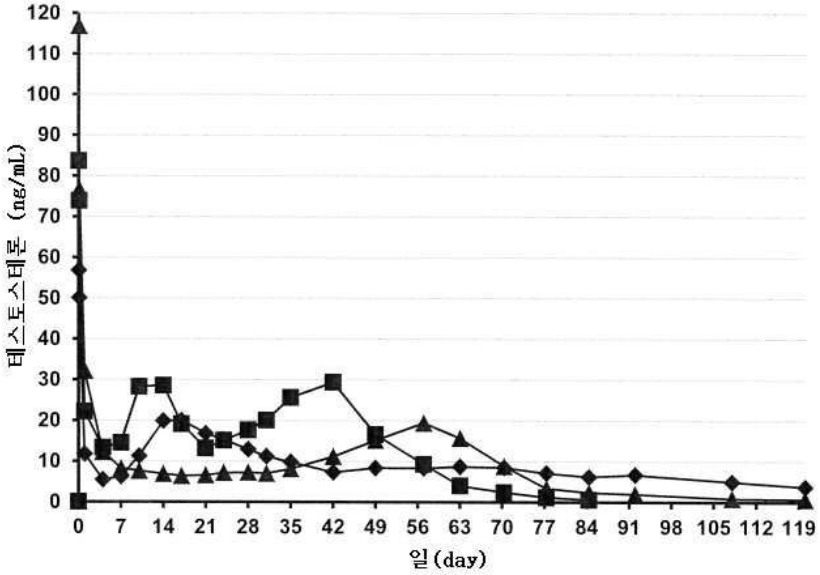
[0173] 전술한 본원에 대한 다양한 변형들이 당해 기술 분야의 당업자들에게 자명할 것이다. 이들 변형은 첨부된 청구항의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

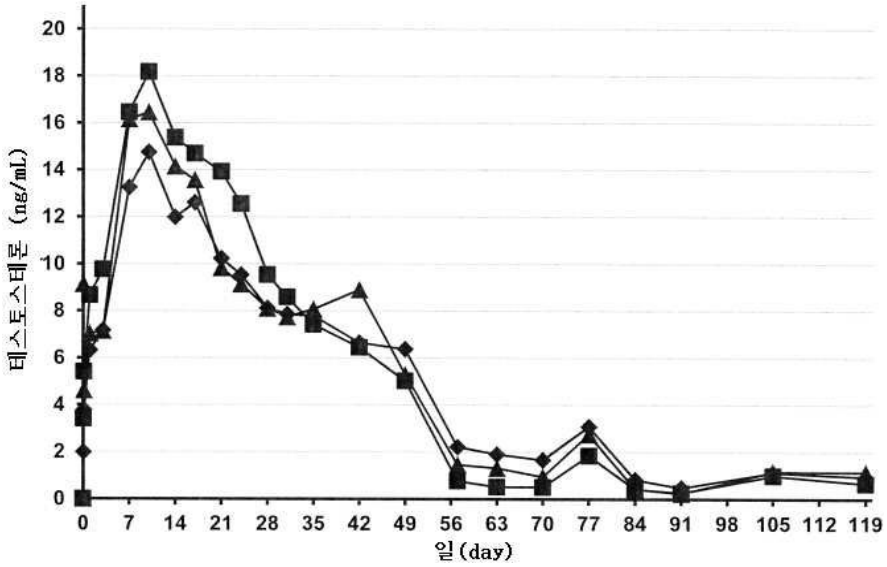
도면1



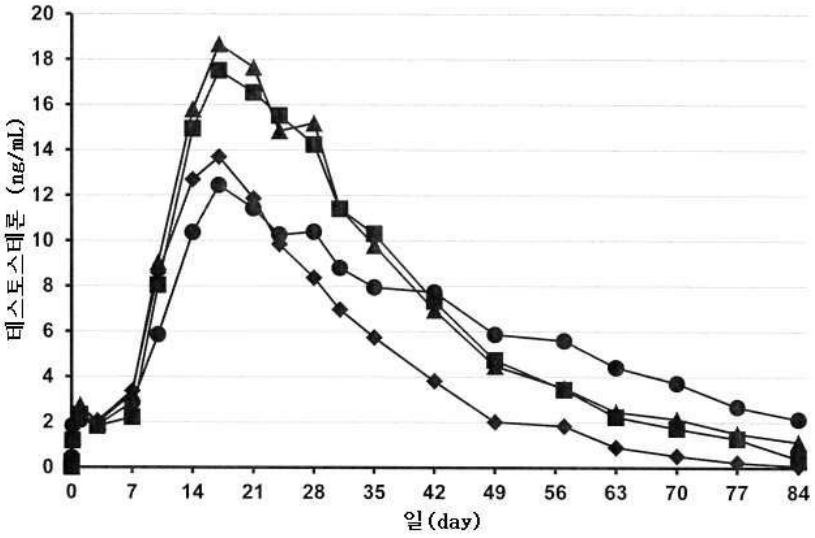
도면2


120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
테스도스테론 (ng/mL)
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91 98 105 112 119
일 (day)

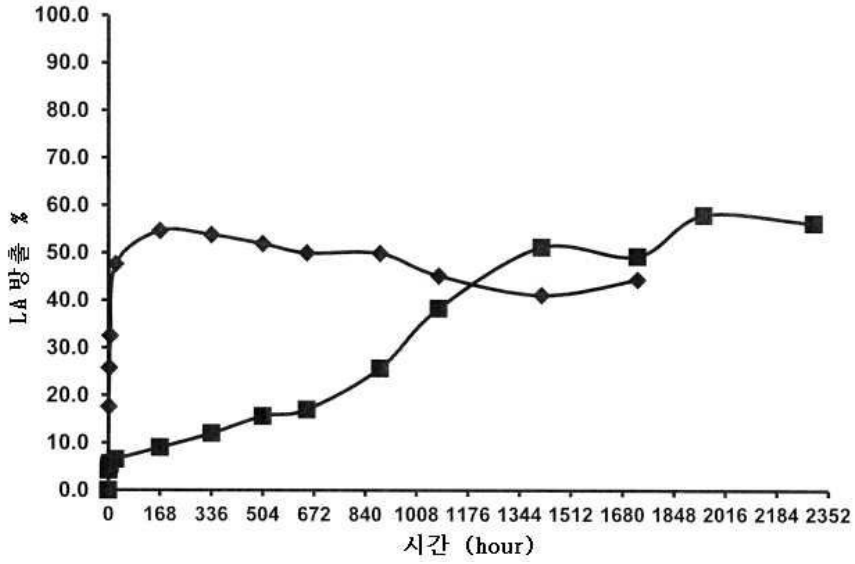
도면3


20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
테스도스테론 (ng/mL)
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91 98 105 112 119
일 (day)

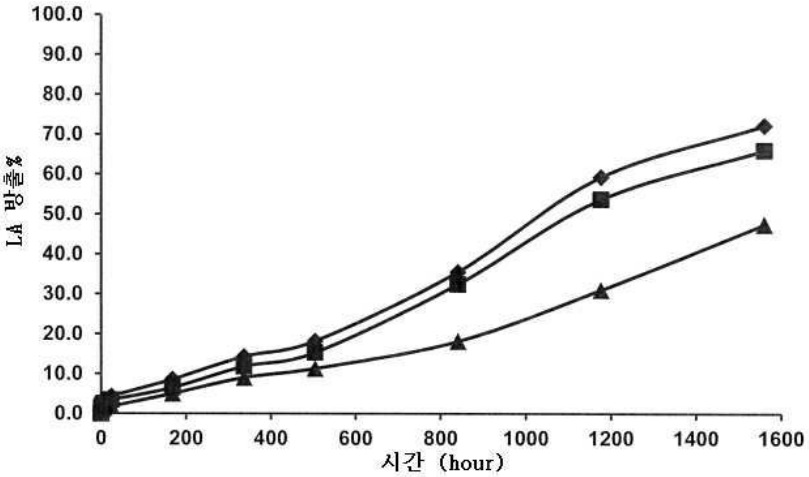
도면4


테스토스테론 (ng/mL)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84
일(day)

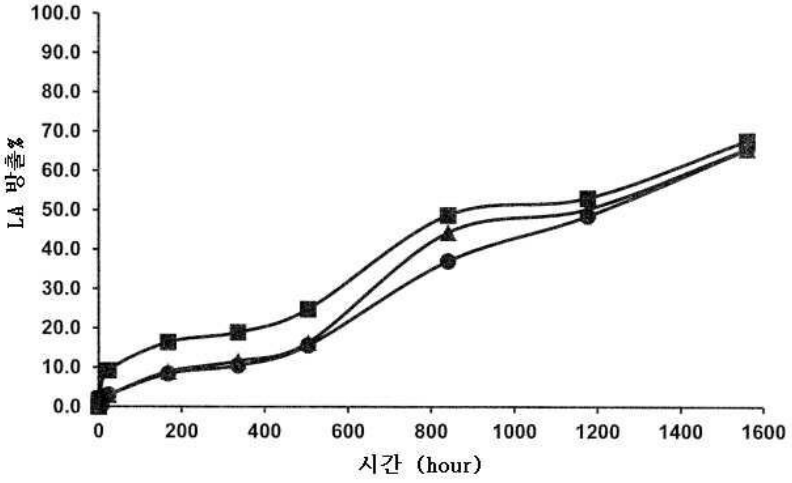
도면5


LA 방출 %
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
0 168 336 504 672 840 1008 1176 1344 1512 1680 1848 2016 2184 2352
시간 (hour)

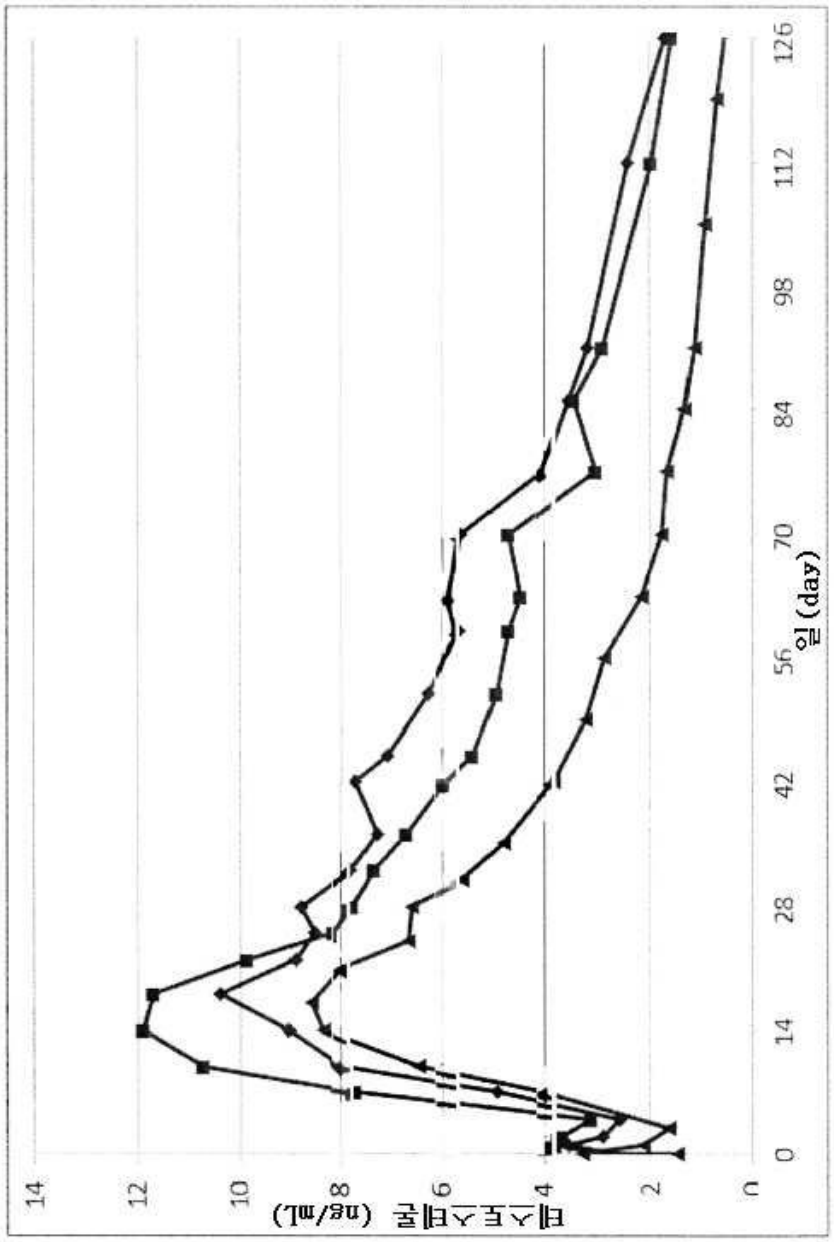
도면6


LA 방출%
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
0 200 400 600 800 1000 1200 1400 1600
시간 (hour)

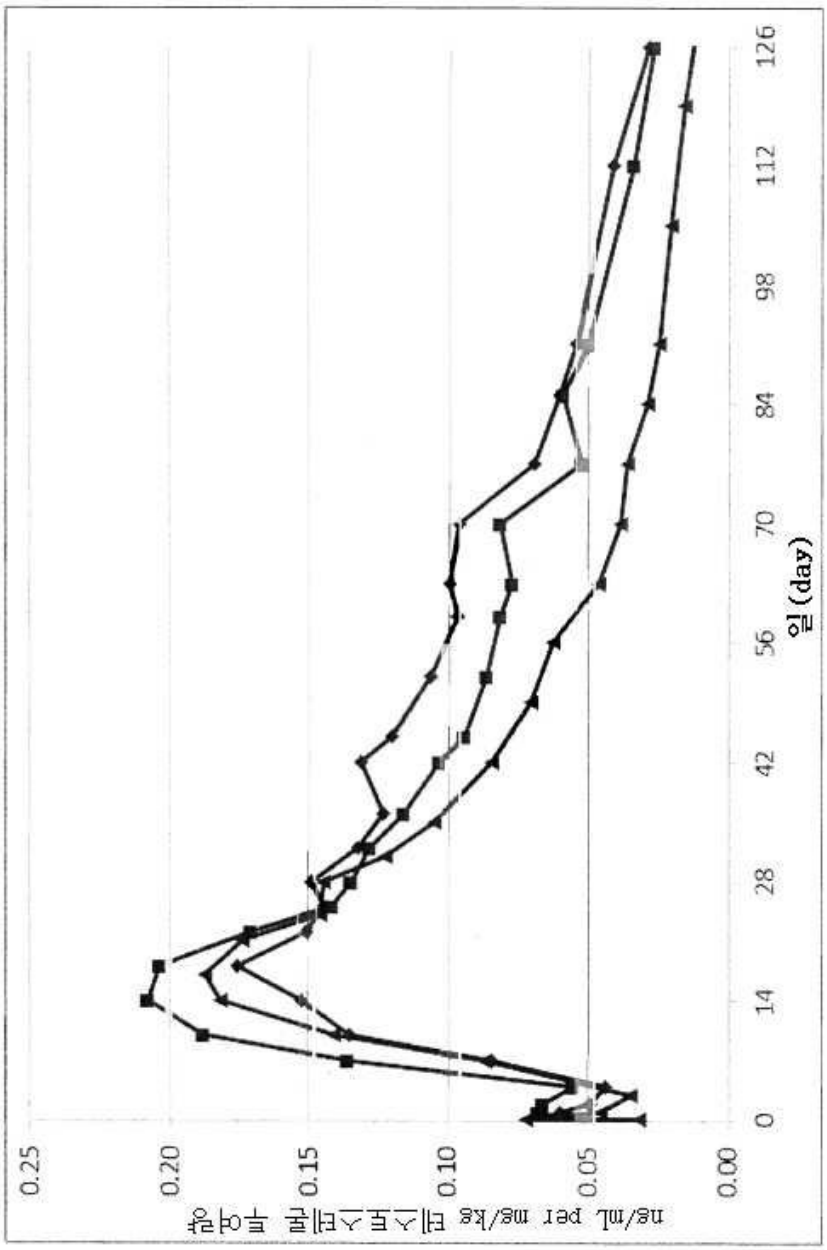
도면7


100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
LA 방출%
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
시간 (hour)

도면8a



도면8b


ng/mL per mg/kg 테스토스테론 투여량
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0
14
28
42
56
70
84
98
112
126
일 (day)