



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0121161
(43) 공개일자 2024년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 51/08 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/22 (2017.01)
A61K 51/04 (2006.01) A61K 51/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 51/083 (2013.01)
A61K 47/02 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7010574

(22) 출원일자(국제) 2021년08월27일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년03월27일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/000589

(87) 국제공개번호 WO 2022/043754

국제공개일자 2022년03월03일

(30) 우선권주장

63/071,138 2020년08월27일 미국(US)

(71) 출원인

센터 포 프로브 디벨롭먼트 앤드 커머셜라이제이션
캐나다, 엘8에스 4케이1 온타리오주, 해밀턴, 엔
알비-에이302, 메인 스트리트 웨스트 1280

(72) 발명자

맥칸 조

캐나다, 온 엠4티 2에스3, 토론토, 슈트 1201, 클
레이 에비뉴 이스트 22 스트리트

켈리 저스티나

캐나다, 온 엔1에스 0비3, 케임브리지, 프레이저
우드 코트 56

빌윈 폴

캐나다, 온 엘9에이치 3알2, 던다스, 올드 앤캐스
터 로드 100

(74) 대리인

양영준, 김영

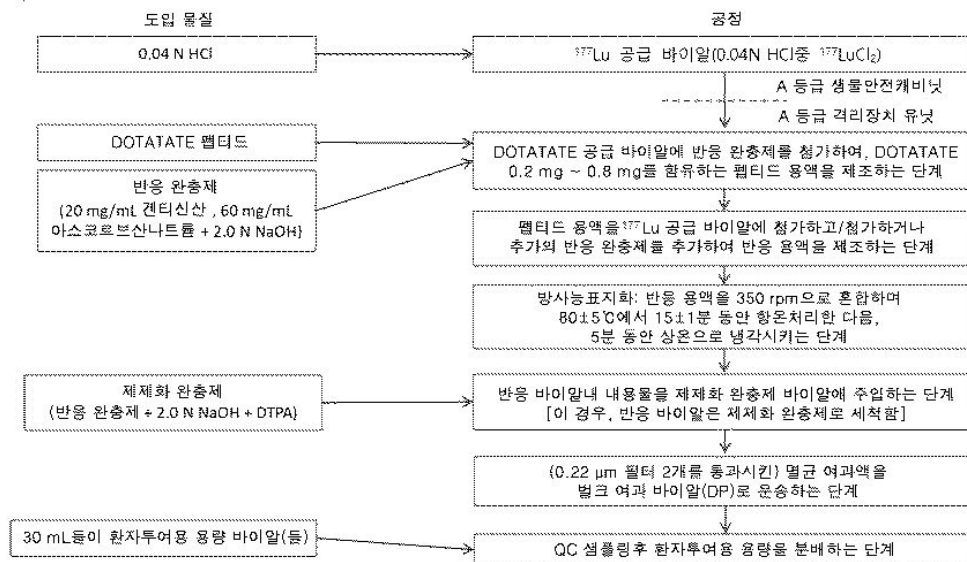
전체 청구항 수 : 총 128 항

(54) 발명의 명칭 방사성 의약 및 방법

(57) 요약

방사성의약 ^{177}Lu -DOTATATE 화합물, 조성물 및 키트가 제공된다. ^{177}Lu -DOTATATE 화합물 합성 방법 및 이 ^{177}Lu -DOTATATE 화합물을 포함하는 치료 방법이 추가로 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 47/12 (2013.01)

A61K 47/22 (2013.01)

A61K 51/0482 (2013.01)

A61K 51/088 (2020.05)

A61K 51/121 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체; 및
(b) 농도 적어도 25 mg/mL의 안정화제 화합물 1개 이상
을 포함하는 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체는 적어도 5 mCi/mL의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체는 적어도 10 mCi/mL의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 안정화제 2개 이상을 포함하는 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 겐티신산염 화합물 1개 이상을 포함하는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 아스코르브산염 화합물 적어도 1개 및 겐티신산염 화합물 적어도 1개를 포함하는 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 화합물 적어도 1개는 30 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 화합물 적어도 1개는 40 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 10

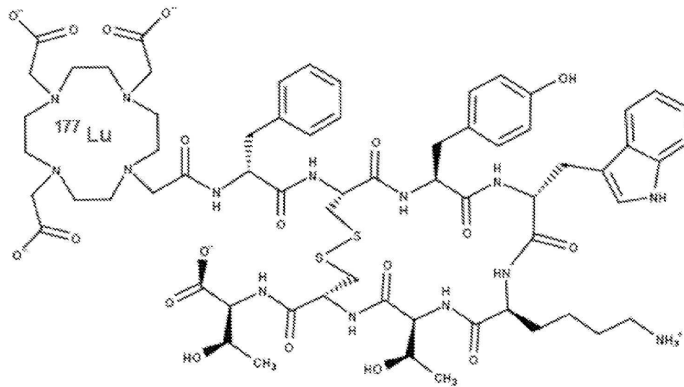
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 화합물 적어도 1개는 50 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 수성 제제인 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체는 이하 화학식, 즉



의 구조에 대응하는 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 방사 화학 순도는 HPLC 분석에 따르면 3일 동안 95% 이상인 약학 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 방사 화학 순도는 HPLC 분석에 따르면 5일 동안 95% 이상인 약학 조성물.

청구항 15

¹⁷⁷Lu-DOTATATE를 제조하기 위한 방법으로서,

안정화제 화합물 1개 이상의 존재하에 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)를 혼합하는 단계, 및

이로써 ¹⁷⁷Lu 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 제조하는 단계를 포함하되,

단 상기 안정화제 화합물 1개 이상은 10 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)를 포함하는 수성 제제는 상기 루테튬-177과 혼합되는 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 안정화제 화합물 1개 이상은 20 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 화합물 1개 이상은 30 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 19

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 화합물 1개 이상은 40 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 20

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 화합물 1개 이상은 50 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 화합물 1개 이상은 각각 10 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 22

제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 방법.

청구항 23

제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 겐티신산염 화합물 1개 이상을 포함하는 방법.

청구항 24

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 적어도 10 mg/mL의 양만큼의 겐티신산염 화합물 1개 이상 및 적어도 30 mg/mL의 양만큼의 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 방법.

청구항 25

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 적어도 15 mg/mL의 양만큼의 겐티신산염 화합물 1개 이상 및 적어도 40 mg/mL의 양만큼의 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 방법.

청구항 26

제15항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 혼합물은 가열되는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 혼합물은 60분 이하 동안 가열되는 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 혼합물은 50분 이하 동안 가열되는 방법.

청구항 29

제26항에 있어서, 상기 혼합물은 40분 이하 동안 가열되는 방법.

청구항 30

제26항에 있어서, 상기 혼합물은 30분 이하 동안 가열되는 방법.

청구항 31

제26항에 있어서, 상기 혼합물은 20분 이하 동안 가열되는 방법.

청구항 32

제26항에 있어서, 상기 혼합물은 15분 이하 동안 가열되는 방법.

청구항 33

제15항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 혼합물은 약 $80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ 에서 가열되는 방법.

청구항 34

제15항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 혼합물은 약 $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 가열되는 방법.

청구항 35

제15항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 가열후 상기 혼합물을 냉각시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 36

제15항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합후 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체는 제제 조성물과 혼합되는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 제제 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 포함하는 수성 조성물인 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 제제 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 10 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 39

제37항에 있어서, 상기 제제 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 20 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 40

제37항에 있어서, 상기 제제 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 30 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 41

제37항에 있어서, 상기 제제 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 40 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 42

제37항에 있어서, 상기 제제 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 50 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 43

제36항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제 조성물은 금속이온붕쇄제 1개 이상을 추가로 포함하는 방법.

청구항 44

제15항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 상기 루테튬-177의 혼입은 98 몰% 이상의 ^{177}Lu -DOTATATE를 제공하는 방법.

청구항 45

제15항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트

(DOTATATE)와 상기 루테튬-177의 혼입은 99 몰% 이상의 ^{177}Lu -DOTATATE를 제공하는 방법.

청구항 46

제15항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 루테튬-177의 산성이자 수성인 제제는 상기 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 혼합되는 방법.

청구항 47

제15항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 루테튬-177의 수소 할로젠화물 또는 산성의 할로젠화물 수성 제제는 상기 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 혼합되는 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 루테튬-177의 염화수소산 수성 제제는 상기 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 혼합되는 방법.

청구항 49

^{177}Lu -DOTATATE를 제조하기 위한 방법으로서,

아스코르브산염 화합물 1개 이상의 존재하에 루테튬-177과, 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)를 포함하는 수성 제제를 혼합하는 단계, 및

이로써 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 제조하는 단계

를 포함하되,

단 상기 아스코르브산염 화합물 1개 이상은 30 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 50

^{177}Lu -DOTATATE를 제조하기 위한 방법으로서,

젠티신산염 화합물 1개 이상의 존재하에 루테튬-177과, 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)를 포함하는 수성 제제를 혼합하는 단계, 및

이로써 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 제조하는 단계

를 포함하되,

단 상기 젠티신산염 화합물 1개 이상은 10 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 51

^{177}Lu -DOTATATE를 제조하기 위한 방법으로서,

아스코르브산염 화합물 1개 이상 및 젠티신산염 화합물 1개 이상으로부터 선택되는 안정화제 화합물 1개 이상의 존재하에 루테튬-177과, 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)를 포함하는 수성 제제를 혼합하는 단계, 및

이로써 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 제조하는 단계

를 포함하되,

단 상기 안정화제 화합물 1개 이상은 10 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 안정화제 화합물 1개 이상은 20 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 53

제51항에 있어서, 상기 안정화제 화합물 1개 이상은 25 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 54

제51항에 있어서, 상기 안정화제 화합물 1개 이상은 30 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 55

제51항에 있어서, 상기 안정화제 화합물 1개 이상은 40 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 56

제51항에 있어서, 상기 안정화제 화합물 1개 이상은 50 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 57

제51항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 겐티신산염 화합물 1개 이상은 10 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 58

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 적어도 10 mg/mL의 양만큼의 겐티신산염 화합물 1개 이상 및 적어도 30 mg/mL의 양만큼의 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 방법.

청구항 59

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 적어도 15 mg/mL의 양만큼의 겐티신산염 화합물 1개 이상 및 적어도 40 mg/mL의 양만큼의 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 방법.

청구항 60

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 혼합물은 가열되는 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 혼합물은 40분 이하동안 가열되는 방법.

청구항 62

제60항에 있어서, 상기 혼합물은 30분 이하동안 가열되는 방법.

청구항 63

제60항에 있어서, 상기 혼합물은 20분 이하동안 가열되는 방법.

청구항 64

제51항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 혼합물은 약 $80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ 에서 가열되는 방법.

청구항 65

제51항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 가열후 상기 혼합물을 냉각시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 66

제51항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합후 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체는 제제 조성물과 혼합되는 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 제제 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 포함하는 수성 조성물인 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 제제 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 10 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 69

제67항에 있어서, 상기 제제 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 20 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 70

제67항에 있어서, 상기 제제 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 30 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 71

제67항에 있어서, 상기 제제 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 40 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 72

제67항에 있어서, 상기 제제 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 50 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 73

제66항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제 조성물은 금속이온붕쇄제 1개 이상을 추가로 포함하는 방법.

청구항 74

제51항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 상기 루테튬-177의 혼입은 98 몰% 이상의 ^{177}Lu -DOTATATE를 제공하는 방법.

청구항 75

제51항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 상기 루테튬-177의 혼입은 99 몰% 이상의 ^{177}Lu -DOTATATE를 제공하는 방법.

청구항 76

제51항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 루테튬-177의 수소 할로겐화물 또는 산성의 할로겐화물 수성 제제는 상기 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 혼합되는 방법.

청구항 77

제51항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 루테튬-177의 염화수소산 수성 제제는 상기 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 혼합되는 방법.

청구항 78

제51항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 1) 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체; 및 2) 농도 적어도 25 mg/mL의 안정화제 화합물 1개 이상을 포함하는 조성물이 제공되는 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 30 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 80

제78항에 있어서, 상기 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 40 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 81

제78항에 있어서, 상기 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 50 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 82

제51항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 적어도 5 mCi/mL의 양으로 존재하는 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 포함하는 방법.

청구항 83

제51항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 적어도 10 mCi/mL의 양으로 존재하는 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 포함하는 방법.

청구항 84

제51항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 안정화제를 2개 이상 포함하는 방법.

청구항 85

제51항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 방법.

청구항 86

제51항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 겐티신산염 화합물 1개 이상을 포함하는 방법.

청구항 87

제15항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 포함하는 조성물을, 이의 투여를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 88

암을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 방법으로서,

a) 아스코르브산염 화합물 1개 이상 및 겐티신산염 화합물 1개 이상으로부터 선택되는 안정화제 화합물 1개 이상의 존재하에 루테튬-177과, 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)를 포함하는 수성 제제를 혼합함으로써, 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 제조하는 단계, 및

b) 상기 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계

를 포함하되,

단 상기 조성물은 1) 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체; 및 2) 농도 적어도 25 mg/mL의 안정화제 화합물 1개 이상을 포함하도록 제공되는 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, 상기 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 30 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 90

제88항에 있어서, 상기 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 40 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 91

제88항에 있어서, 상기 조성물은 상기 안정화제 화합물 1개 이상을 50 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 방법.

청구항 92

제88항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 적어도 5 mCi/mL의 양으로 존재하는 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 포함하는 조성물.

청구항 93

제88항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 적어도 10 mCi/mL의 양으로 존재하는 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 포함하는 조성물.

청구항 94

제88항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 안정화제를 2개 이상 포함하는 방법.

청구항 95

제88항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 방법.

청구항 96

제88항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 겐티신산염 화합물 1개 이상을 포함하는 방법.

청구항 97

제15항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아스코르브산염 화합물과, 상기 루테튬-177 및/또는 상기 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE) 및/또는 상기 루테튬-177 및/또는 상기 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 혼합하기 이전에 아스코르브산염 화합물 순도를 확정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 상기 아스코르브산염 화합물이 상기 혼입 반응에서 유효한지 확정하는 단계와, 이처럼 유효한 아스코르브산염 화합물과 상기 루테튬-177 및/또는 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE) 및/또는 상기 루테튬-177 및/또는 상기 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 혼합하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 99

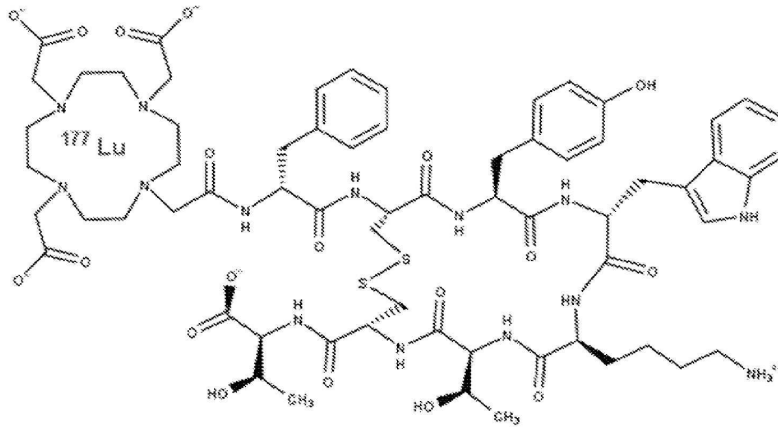
제97항 또는 제98항에 있어서, 상기 아스코르브산염 화합물은 아스코르브산염과 같은 염인 방법.

청구항 100

제97항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아스코르브산염 화합물은 아스코르브산나트륨인 방법.

청구항 101

제15항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체는 이하 화학식, 즉



의 구조에 대응하는 방법.

청구항 102

제1항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체는 ^{177}Lu -DOTATATE(^{177}Lu -옥트레오테이트)인 방법 또는 조성물.

청구항 103

제15항 내지 제102항 중 어느 한 항에 의한 방법에 의해 수득 가능한 ^{177}Lu -DOTATATE.

청구항 104

제15항 내지 제102항 중 어느 한 항에 의한 방법에 의해 수득된 ^{177}Lu -DOTATATE.

청구항 105

제103항 또는 제104항 중 어느 한 항에 의한 ^{177}Lu -DOTATATE를 포함하는 약학 조성물.

청구항 106

제105항에 있어서, 상기 조성물의 방사 화학 순도는 25℃에서 3일 이상동안 95% 이상인 약학 조성물.

청구항 107

제105항에 있어서, 상기 조성물의 방사 화학 순도는 25℃에서 5일 이상동안 95% 이상인 약학 조성물.

청구항 108

제105항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 안정화제 화합물 1개 이상을 10 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 약학 조성물.

청구항 109

제105항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 안정화제 화합물 1개 이상을 20 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 약학 조성물.

청구항 110

제105항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 안정화제 화합물 1개 이상을 25 mg/mL 또는 이

이상의 양만큼 포함하는 약학 조성물.

청구항 111

제105항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 안정화제 화합물 1개 이상을 30 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 약학 조성물.

청구항 112

제105항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 안정화제 화합물 1개 이상을 40 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 약학 조성물.

청구항 113

제105항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 안정화제 화합물 1개 이상을 50 mg/mL 또는 이 이상의 양만큼 포함하는 약학 조성물.

청구항 114

제108항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 약학 조성물.

청구항 115

제108항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 겐티신산염 화합물 1개 이상을 포함하는 약학 조성물.

청구항 116

제108항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 적어도 10 mg/mL의 양만큼의 겐티신산염 화합물 1개 이상 및 적어도 30 mg/mL의 양만큼의 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 약학 조성물.

청구항 117

제108항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제 1개 이상은 적어도 15 mg/mL의 양만큼의 겐티신산염 화합물 1개 이상 및 적어도 40 mg/mL의 양만큼의 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 약학 조성물.

청구항 118

제108항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 30 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 약학 조성물.

청구항 119

제108항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 40 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 약학 조성물.

청구항 120

제108항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 10 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 겐티신산염 화합물 1개 이상을 포함하는 약학 조성물.

청구항 121

제1항 내지 제14항 및 제103항 내지 제119항 중 어느 한 항에 의한 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 또는 약학 조성물을 포함하는 단일 투여 키트.

청구항 122

제1항 내지 제14항 및 제103항 내지 제120항 중 어느 한 항에 의한 ^{177}Lu -DOTATATE 또는 약학 조성물을 포함하는 다수 회차 투여 키트.

청구항 123

제1항 내지 제14항 및 제103항 내지 제120항 중 어느 한 항에 의한 ^{177}Lu -DOTATATE 또는 약학 조성물을 포함하는 밀봉 용기.

청구항 124

암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제14항 및 제103항 내지 제123항 중 어느 한 항에 의한 ^{177}Lu -DOTATATE 또는 약학 조성물 유효량만큼을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 125

제124항에 있어서, 상기 대상체는 신경내분비종양을 앓고 있는 대상체인 방법.

청구항 126

제124항에 있어서, 상기 대상체는 앞창자, 뒤창자, 중간창자, 폐, 난소, 연수, 부신수질, 부신, 신장, 뇌하수체, 갑상선 또는 부신경절로부터 기원하는 신경내분비종양을 앓고 있는 대상체인 방법.

청구항 127

제125항 또는 제126항에 있어서, 상기 신경내분비종양이 소마토스타틴 수용체 양성인지 여부를 평가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 128

제127항에 있어서, 상기 신경내분비종양은 ^{68}Ga -DOTATATE 및 양전자방출단층촬영으로 소마토스타틴 수용체 양성임이 입증되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은, 본원에 전체로서 참고문헌으로 포함된 미국 가명세서 특허출원 제63/071138호(2020년 8월 27일 출원)의 우선권을 주장한다.

[0002] 분야

[0003] 방사성의약 ^{177}Lu -DOTATATE(^{177}Lu -옥트레오테이트) 및 이의 약학 조성물이 제공된다. ^{177}Lu -DOTATATE 화합물 및 이 ^{177}Lu -DOTATATE를 포함하는 약학 조성물을 제조하는 방법이 추가로 제공된다.

배경 기술

[0004] 방사성의약은 다양한 치료 및 진단 적응증에 대해 사용되어 왔다. 특히 방사능표지화된 분자는 다양한 악성 종양을 치료하는데 유용하였다.

[0005] 이러한 제제의 사용은 안정성 및 저장기간과 관련한 난관을 비롯하여 임의의 난관을 제시한다. 구체적으로 방사성핵종을 포함하는 치료 조성물에서는 제조 및 저장중 방사선분해가 진행될 수 있다. 방사선분해중 방사성핵종의 방사는 약학 제제의 기타 군과 반응하여, 이 제제의 분해뿐 아니라 원치않는 효과를 초래할 수도 있다.

[0006] 그러므로 추가의, 그리고 개선된 방사성의약 제제를 수득하는 것이 요망될 것이다.

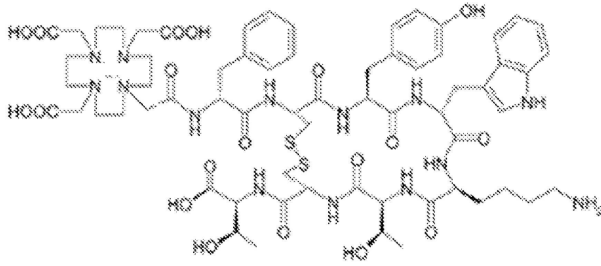
발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

- [0007] 지금부터 본 발명자들은 무엇보다도 방사성의약 ^{177}Lu -DOTATATE 화합물과, 이 화합물을 제조하는 방법, ^{177}Lu -DOTATATE를 포함하는 약학 조성물, 그리고 이 ^{177}Lu -DOTATATE가 관여하는 치료 방법을 제공하고자 한다.
- [0008] 지금부터 본 발명자들은 무엇보다도 1) ^{177}Lu 혼입 수준이 높고, 반응 온도가 그리 높지 않으며/높지 않거나 반응 시간이 감소한 것을 포함한 특징을 보이는, 고순도 ^{177}Lu -DOTATATE를 제조하기 위한 신규 방법과, 2) 제조후 연장된 저장 시간 동안 방사 화학 순도를 유지하는(예컨대 25℃에서 3일, 4일, 5일 또는 이 이상 동안 90% 초과 또는 95%를 유지하는) 신규 ^{177}Lu -DOTATATE 약학 조성물을 발견하였다. 예를 들어 이하 실시예의 결과를 참조한다.
- [0009] 바람직한 방법과 약학 조성물은 안정화제 1개 이상을 비교적 다량 포함하는데, 구체적으로 아스코르브산염 화합물 1개 이상 및/또는 겐티신산염 화합물 1개 이상을 다량 포함한다.
- [0010] 더욱 구체적으로 (a) 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체; 및 (b) 농도 적어도 25 mg/mL의 안정화제 화합물 1개 이상을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0011] 임의의 측면에서, 적합하게 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체는 적어도 5 mCi/mL, 10 mCi/mL, 15 mCi/mL, 20 mCi/mL, 25 mCi/mL 또는 30 mCi/mL의 양으로 존재한다.
- [0012] 임의의 측면에서, 안정화제 1개 이상은 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함한다.
- [0013] 임의의 측면에서, 안정화제 1개 이상은 겐티신산염 화합물 1개 이상을 포함한다.
- [0014] 임의의 바람직한 측면에서, 약학 조성물은 변별적 안정화제 2개 이상을 포함한다. 특히 바람직한 측면에서, 약학 조성물은 아스코르브산염 화합물 적어도 1개와 겐티신산염 화합물 적어도 1개를 포함하는 안정화제를 포함한다.
- [0015] 임의의 바람직한 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 약학 조성물중에 30 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재한다.
- [0016] 임의의 바람직한 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 약학 조성물중에 40 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재한다.
- [0017] 임의의 바람직한 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 약학 조성물중에 50 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재한다.
- [0018] 임의의 바람직한 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 약학 조성물중에 약 25 mg/mL, 약 30 mg/mL, 약 35 mg/mL 또는 약 40 mg/mL ~ 약 45 mg/mL, 약 50 mg/mL, 약 55 mg/mL, 약 60 mg/mL, 약 65 mg/mL, 약 70 mg/mL, 약 75 mg/mL 또는 약 80 mg/mL의 양으로 존재한다.
- [0019] 임의의 바람직한 측면에서, 약학 조성물은 변별적 안정화제 2개, 구체적으로 1) 아스코르브산염 화합물, 예컨대 아스코르브산염과 같은 염 및/또는 아스코르브산 및 2) 겐티신산염 화합물, 예컨대 겐티신산을 포함한다.
- [0020] 적합하게 본 약학 조성물은 수성 제제이다. 임의의 바람직한 측면에서, 약학 조성물은 알코올, 예컨대 에탄올 또는 기타 유기 용매를 함유하지 않는다. 임의의 바람직한 측면에서, 약학 조성물은 알코올, 예컨대 에탄올 또는 기타 유기 용매를 적어도 실질적으로 포함하지 않는다(즉 알코올, 예컨대 에탄올 또는 기타 유기 용매를 조성물 총 중량을 기준으로 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 또는 0.5 중량% 미만으로 포함한다).
- [0021] 화합물 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)는 이하 화학식 1의 구조를 가진다:

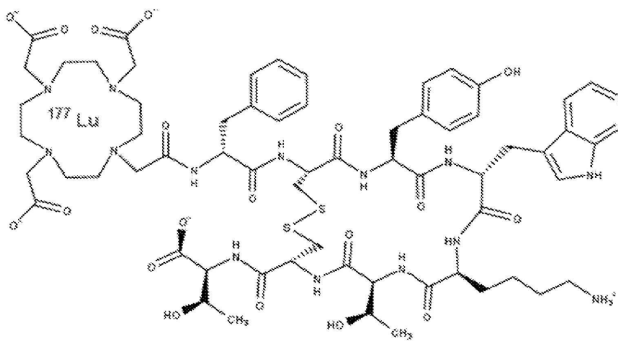
화학식 1



[0022]

[0023] ^{177}Lu -DOTATATE는 상기 화학식 1의 화합물과 루테튬-177의 착체로서, 이하 화학식 2의 구조로 표시될 수 있다:

화학식 2



[0024]

[0025] 한 측면에서, ^{177}Lu -DOTATATE(상기 화학식 2의 구조를 가지는 화합물)를 제조하기 위한 방법으로서, 안정화제 화합물 1개 이상의 존재하에 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE, 상기 화학식 1의 구조를 가지는 화합물)를 혼합하는 단계, 그리고 ^{177}Lu 및 DOTATATE의 착체를 제조하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. ^{177}Lu 및 DOTATATE 착체(예컨대 상기 화학식 2의 구조를 가지는 화합물을 포함하는 착체)를 제조하기 위한 반응으로서, ^{177}Lu 및 DOTATATE를 혼합하는 단계를 포함할 수 있는 이 반응은 종종 본원에서 "혼입 반응(incorporation reaction)"이라 지칭된다.

[0026] 안정화제 화합물 1개 이상은 적합하게 혼입 반응 및/또는 약학 조성물에 7 mg/mL 또는 이 이상, 예컨대 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 11 mg/mL, 12 mg/mL, 13 mg/mL, 14 mg/mL, 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 35 mg/mL, 40 mg/mL, 45 mg/mL 또는 50 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재한다.

[0027] 바람직한 측면에서, 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)는 루테튬-177과 수성 제제로서 혼합된다.

[0028] 추가의 바람직한 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 혼입 반응 및/또는 조성물중에 12 mg/mL, 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재한다. 임의의 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 혼입 반응 및/또는 약학 조성물에 30 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재한다. 추가의 측면에서, 안정화제 1개 이상은 혼입 반응 및/또는 약학 조성물에 40 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재한다. 또 다른 측면에서, 안정화제 1개 이상은 혼입 반응 및/또는 약학 조성물에 50 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재한다.

[0029] 임의의 바람직한 측면에서 2개 이상의 변별적 안정화제 화합물 각각은 혼입 반응 및/또는 약학 조성물에 10 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재한다.

[0030] 임의의 바람직한 측면에서, 혼입 반응 및/또는 약학 조성물에 존재하는 안정화제 1개 이상은 아스코르브산염 화

합물 1개 이상을 포함한다. 임의의 바람직한 측면에서, 혼입 반응 및/또는 약학 조성물에 존재하는 안정화제 1개 이상은 겐티신산염 화합물 1개 이상을 포함한다.

[0031] 임의의 바람직한 측면에서, 혼입 반응 및/또는 약학 조성물에 존재하는 안정화제 1개 이상은 적어도 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL 또는 10 mg/mL의 양의 겐티신산염 화합물 1개 이상, 적어도 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL 또는 30 mg/mL의 양의 아스코르브산염 화합물 1개 이상, 또는 적어도 15 mg/mL의 양의 겐티신산염 화합물 1개 이상, 그리고 적어도 40 mg/mL의 양의 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함한다.

[0032] 임의의 측면에서, 혼입 반응 및/또는 약학 조성물에 존재하는 안정화제 1개 이상은 아스코르브산염 화합물, 구체적으로 아스코르브산염과 같은 염, 예컨대 아스코르브산나트륨이다.

[0033] 바람직하게 약학 조성물을 제공하기 위한 혼입 반응 또는 ^{177}Lu -DOTATATE에의 첨가 이전에, 아스코르브산염 화합물, 예컨대 아스코르브산나트륨은 순도, 또는 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 혼입 반응을 억제할 수 있는 재료의 부재에 대해 평가된다. 예를 들어 다수의 아스코르브산염 화합물, 예컨대 아스코르브산염 금속 염, 예컨대 아스코르브산나트륨 유래 시료는, 예컨대 아스코르브산염 화합물 로트(lot)가 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체 제조 또는 제조된 착체의 경시적 방사 화학 안정성에 악영향을 미치지 않도록 보장하기 위해 테스트 규모(소규모)의 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE) 혼입 반응에서 테스트 될 수 있다.

[0034] 그러므로 아스코르브산염 화합물과, 루테튬-177 및/또는 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE) 및/또는 루테튬-177 및/또는 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 혼합하기 이전에 아스코르브산염 화합물 순도를 확인하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 적합하게 아스코르브산염 화합물은 혼입 반응에 유효함이 확정되고, 방법은 유효 아스코르브산염 화합물과, 루테튬-177 및/또는 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE) 및/또는 루테튬-177 및/또는 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 혼합하는 단계를 포함한다. 이러한 방법에서, 아스코르브산염 화합물은 아스코르브산염과 같은 염, 예컨대 아스코르브산나트륨일 수 있다.

[0035] 임의의 바람직한 측면에서, 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 혼합물은 가열된다. 특정 측면에서, 혼합물은 60분 이하, 50분 이하, 40분 이하, 30분 이하, 20분 이하 또는 15분 이하 동안 가열된다.

[0036] 임의의 바람직한 측면에서, 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 혼합물은 약 $80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$, 또는 약 $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 가열된다.

[0037] 임의의 바람직한 측면에서, 본 방법은 이 혼합물을 가열후 냉각하는 단계를 포함한다.

[0038] 임의의 바람직한 측면에서, 혼합후 루테튬-177 및 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체는 제제 조성물과 혼합된다. 바람직하게 제제 조성물은 안정화제 화합물 1개 이상을 포함하는 수성 조성물이다. 제제 조성물은, 적합하게 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL 또는 10 mg/mL 또는 이 이상의 양, 20 mg/mL 또는 이 이상의 양, 30 mg/mL 또는 이 이상의 양, 40 mg/mL 또는 이 이상의 양, 또는 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL 또는 90 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 안정화제 화합물 1개 이상을 포함한다.

[0039] 임의의 바람직한 구현예에서, 제제 조성물은 금속이온봉쇄제 1개 이상을 추가로 포함한다.

[0040] 임의의 바람직한 측면에서, ^{177}Lu -DOTATATE를 제공하기 위해, 루테튬-177을 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)에 혼입하는 양 또는 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 혼입되는 양은 혼입 반응에 사용된 루테튬-177의 몰 당량을 기준으로, 바람직하게 98 몰% 이상 또는 99 몰% 이상이다.

[0041] 임의의 바람직한 측면에서, 루테튬-177의 산성의 수성 제제는 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 혼합된다. 바람직하게 루테튬-177의 수소 할로겐화물 또는 산성의 할로겐화물 수성 제제는 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 혼합된다. 예를 들어 루테튬-177의 염화수소산의 수성 제제는 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 혼합된다.

- [0042] 한 측면에서, 본원에 기재된 방법에 의해 수득 가능하거나 수득된 ^{177}Lu -DOTATATE가 제공된다.
- [0043] 한 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 ^{177}Lu -DOTATATE를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 바람직하게 본 조성물의 방사 화학 순도는 25°C에서 3일 이상 동안 95% 이상, 또는 25°C에서 4일 이상 동안 95% 이상, 또는 25°C에서 5일 이상 동안 95% 이상이다. 본원에 언급된 바와 같이, 방사 화학 순도는, 바람직하게 HPLC 분석을 통해 평가된다.
- [0044] 한 측면에서, 본원에 기재된 ^{177}Lu -DOTATATE 또는 약학 조성물을 포함하는 단일 투여용 키트가 제공된다. 더욱이, 본원에 기재된 ^{177}Lu -DOTATATE 또는 약학 조성물을 포함하는 다수 회차 투여를 위한 키트가 제공된다.
- [0045] 한 측면에서, 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 본 방법은 본원에 기재된 ^{177}Lu -DOTATATE 또는 약학 조성물 유효량만큼을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0046] 임의의 측면에서, 대상체는 신경내분비종양을 앓고 있는 대상체이다. 임의의 측면에서, 대상체는 앞창자, 뒤창자, 중간창자, 폐, 난소, 연수, 부신수질, 부신, 신장, 뇌하수체, 갑상선 또는 부신경절로부터 기원하는 신경내분비종양을 앓고 있는 대상체이다.
- [0047] 임의의 측면에서, 대상체는 위소장체장신경내분비종양(GEP-NET), 앞창자, 중간창자 및 뒤창자 신경내분비종양을 앓고 있는 대상체이다.
- [0048] 임의의 측면에서, 대상체는 절제불가능하거나 전이성인 신경내분비종양(들)을 앓고 있는 대상체이다.
- [0049] 임의의 측면에서, 본 방법은 치료를 위해, 예컨대 ^{68}Ga -DOTATATE 및 양전자방출단층촬영으로 환자의 신경내분비종양이 소마토스타틴 수용체 양성인지 여부를 평가함으로써 환자를 동정하는 단계를 포함한다.
- [0050] 본원에 개시된 바와 같은 어떤 질환 또는 장애를 치료하기 위한, ^{177}Lu -DOTATATE 화합물 및 조성물의 용도도 또한 제공된다.
- [0051] ^{177}Lu -DOTATATE 화합물 및 조성물을 포함하는, 본원에 개시된 바와 같은 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약품을 제작하기 위한 방법이 추가로 제공된다.
- [0052] 이하 본 발명의 기타 측면들이 개시되어 있다.

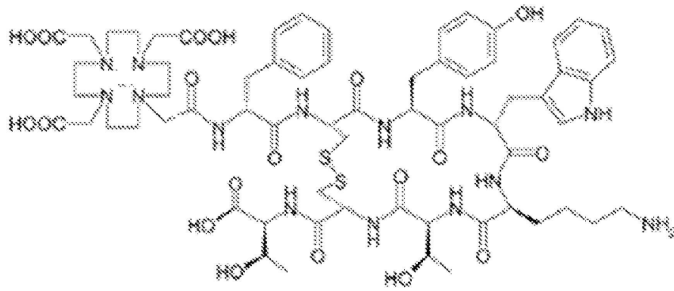
도면의 간단한 설명

- [0053] 도 1은, ^{177}Lu -DOTATATE를 제작하기 위한 예시적 방법을 보여준다.
- 도 2는, 실시예 1의 예시적 제작 방법에 대한 흐름도를 보여준다.
- 도 3은, 실시예 3에 개시된 바와 같은 Lu-177의 혼입%에 대한, 반응 시간, 온도 및 pH의 영향을 보여준다.
- 도 4는, 실시예 3에 개시된 바와 같은 Lu-177의 혼입%에 대한, 아스코르브산나트륨 및 겐티신산의 영향을 보여준다.
- 도 5: 시료 2 분석의 방사능-HPLC 크로마토그램(실시예 3). UV(220 nm)와 방사선 검출장치 트레이스의 오버레이. 실시예 3에 개시된 바와 같은, $t_R = 10.2$ 분에 용리된 ^{177}Lu -DOTATATE 및 $t_R = 11.4$ 분에 용리된 전구체 펩티드.
- 도 6(도 6a 및 도 6b 포함): 도 6a: 다양한 양의 겐티신산과의 반응에 있어 화학 불순물에 대한 HPLC 분석. 도 6b: 상이한 온도에서 가열된 반응에 있어 화학 불순물에 대한 HPLC 분석. $t_R = 10.2$ 분에 용리된 ^{177}Lu -DOTATATE 및 $t_R = 11.4$ 분에 용리된 전구체 펩티드.
- 도 7은, 이하 실시예 3에 개시된 바와 같은 제제 스크리닝 시료의 5일차 방사능-HPLC 스펙트럼을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 전술된 바와 같이, ^{177}Lu -DOTATATE는 하기 화학식 1, 즉

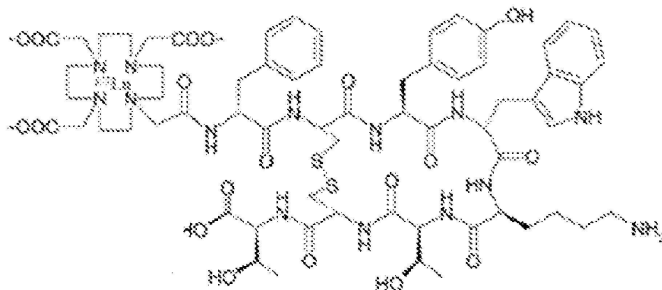
[화학식 1]



[0056]

[0057] 의 화합물과 루테튬-177($^{177}\text{Lu}^{3+}$)의 착체로서, 하기 화학식 2, 즉

[화학식 2]



[0059]

[0060] 로 표시될 수 있다.

[0061] ^{177}Lu -DOTATATE는 또한 화학(IUPAC) 명칭 ^{177}Lu -테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트 또는 ^{177}Lu -4,7,10-트리카복시메틸-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일-아세틸-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH로도 표시된다. ^{177}Lu -DOTATATE는 분자식 $\text{C}_{65}\text{H}_{90}[\text{}^{177}\text{Lu}]\text{N}_{14}\text{O}_{19}\text{S}_2$ 이고, 분자량(평균 분자량)은 1610.61 g/mol이다.

[0062] 화합물, 방법 및 약학 조성물/제제를 포함하는 본 발명은 편의상 이하에 제시된 이하 정의들을 참조하여 기재될 것이다. 달리 명시되지 않는 한, 이하 본원에 사용된 용어들은 이하와 같이 정의된다.

[0063] **정의**

[0064] 본원에 사용된 바와 같은, 본 발명의 문맥에서 사용된 용어 "한(a)", "하나의(an)", "본(the)" 및 유사한 용어들은 (특히 청구항들의 문맥에서) 본원에 달리 명시되거나 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한, 단수 및 복수 모두를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.

[0065] 어구 "및/또는"은, 항목들의 조합을 기술하는 "및"이라는 표현과 항목들을 대안적 형태로 기술하는 "또는"이라는 표현을 나타내는 속기 표기법으로서 본원에서 사용되었다.

[0066] 달리 진술되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 해당 구조의 모든 입체화학적 형태, 즉 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 입체배열을 포함함을 의미한다. 그러므로 본 화합물의 단일 입체화학적 이성체뿐 아니라, 거울 이성체 및 부분입체이성체의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0067] 본원에 사용된 바와 같은 "약"이라는 용어는, 특정 값에 대한 허용 가능한 오차 한계를 의미하며, 이는 부분적으로 해당 값이 어떻게 측정 또는 결정되는지에 의존한다. 임의의 측면에서, 본원에 사용된 "약"은 특정 용어 의 $\pm 20\%$ 까지를 의미하는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다. 추가의 측면에서, 본원에 사용된 바와 같은 "약"이란, 특정 용어의 $\pm 10\%$ 까지를 의미하는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0068] 본원에 사용된 바와 같이, "실질적으로 순수한"이란 용어는, 표준적 분석 방법, 예컨대 박층 크로마토그래피(TLC), 겔 전기영동, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 핵자기공명법(NMR) 및 질량분광분석법(MS)에 의해 확정되었을 때 용이하게 검출될 수 있는 불순물이 나타나지 않을 정도로 충분히 균질함을 의미하거나, 또는 추가의 정제가 어떤 물질의 물리적 및 화학적 특성, 또는 생물학적 및 약리학적 특성, 예컨대 효소 활성 및 생물 활성을 검출 가능하게 변경하지 않을 정도로 충분히 순수함을 의미한다. 임의의 측면에서, "실질적으로 순수한"이란, 표준적 분석 방법에 의해 확정되는 바에 따르면, 분자 집합에 있어 분자의 적어도 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 약 98.5%, 약 99%, 약 99.5% 또는 약 99.9% 또는 이 이상만큼이, 단일 화합물(해당 화합물의 라세미 혼합물 또는 단일 입체이성체 포함)인 경우를 지칭한다.

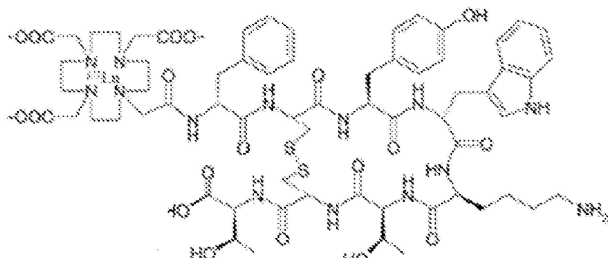
[0069] 본원에 사용된 바와 같으며, 달리 명시되지 않는 한, "치료하다", "치료하는 것" 및 "치료"란 용어들은, 어떤 질환, 장애 또는 병태, 또는 해당 질환, 장애 또는 병태와 연관된 증상 1개 이상을 없애거나 경감시키는 것을 지칭한다. 임의의 측면에서, 이 용어는 본 발명의 제제를 어떤 질환, 장애 또는 병태가 발생한 환자에게 투여함으로써 해당 질환, 장애 또는 병태의 진전 또는 악화를 최소화하는 것을 지칭한다. 몇몇 측면에서, 이 용어는, 특정 질환, 장애 또는 병태의 증상이 발생한 후 본원에 제공된 제제를 투여하는 것을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 "치료하다", "치료하는 것" 및 "치료" 등의 용어는, 대상체, 예컨대 포유동물에서 어떤 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 것을 포괄하고, (i) 어떤 질환, 장애 또는 병태를 억제하는 것, 즉 그 진전을 부분적으로나 완전히 멈추게 하는 것; (ii) 어떤 질환, 장애 또는 병태를 완화하는 것, 즉 어떤 질환, 장애 또는 병태의 증상을 퇴행시키거나 어떤 질환, 장애 또는 병태의 증상을 경감하는 것; 그리고 (iii) 어떤 질환, 장애 또는 병태를 역전 또는 퇴행시키는 것, 바람직하게 어떤 질환, 장애 또는 병태를 없애거나 치유하는 것 중 적어도 1개를 포함한다. 특정의 구현예에서, "치료하다", "치료하는 것" 또는 "치료" 등의 용어는, 포유동물, 예컨대 영장류, 예컨대 인간에서 어떤 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 것을 포괄하고, 상기 (i), (ii) 및 (iii)중 적어도 1개를 포함한다. 당 분야에 공지된 바와 같이, 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 성별, 식습관, 투여 시간, 약물 상호작용, 그리고 병태의 중증도를 조정하는 것이 필요할 수 있고, 본원에 기재된 본 발명을 기반으로 당업자에 의한 일상적 실험을 통해 확인 가능할 것이다.

[0070] 본원에 사용된 바와 같은 "대상체" 및 "환자"란 용어는 호환되어 사용된다. "대상체" 및 "환자"란 용어는, 동물, 예컨대 포유동물, 예컨대 영장류 이외의 포유동물(예컨대 소, 돼지, 말, 양, 토끼, 기니아피그, 래트, 고양이, 개 및 마우스) 및 영장류(예컨대 원숭이, 침팬지 및 인간)을 지칭한다. 특정 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0071] 합성

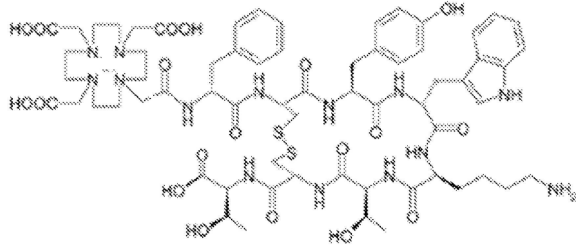
[0072] 한 측면에서, (화학식 2의 구조를 가지는 화합물을 포함하여) ^{177}Lu -DOTATATE는 ^{177}Lu (루테튬 177) 또는 이의 할로젠화물, 예컨대 $^{177}\text{LuCl}_3$ 를 (하기 화학식 1의 구조를 가지는 화합물을 포함하여) DOTATATE와 착화하거나 여기에 혼입함으로써 제조될 수 있다:

[0073] [화학식 2]



[0074]

[0075] [화학식 1]



[0076]

[0077] 화학식 1의 화합물 DOTATATE는, 적합하게, 예컨대 문헌[Raheem et al. *Bioconjugate Chem.* 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.0c00325>]에 앞서 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 1의 화합물 DOTATATE는 또한 상업상 입수 가능하다.

[0078]

본원에 언급된 바와 같은 ^{177}Lu -DOTATATE는 상기 화학식 2의 구조를 가지는 화합물뿐 아니라 ^{177}Lu -DOTATATE의 기타 착체를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어 ^{177}Lu -DOTATATE에 대한 본원의 언급대상은, 일반적으로 화학식 2의 구조에 대응하는 화합물을 포함하는데, 이 경우 ^{177}Lu 는 상기 화학식 2로 도식된 화합물보다는 DOTATATE 분자의 기타 부분 또는 기(예컨대 기타 질소 1개 이상)와 실질적으로 착화한다. ^{177}Lu -DOTATATE에 대한 언급대상은 또한 상기 화학식 1 및 화학식 2에 보인 화합물보다는 기타 입체이성체들을 포함할 수 있지만, 화학식 1 및 화학식 2에 도식된 것들의 입체이성체가 바람직하다.

[0079]

^{177}Lu -DOTATATE를 합성하기 위해, 루테튬-177(^{177}Lu)의 염 형태는 혼입반응에서 DOTATATE와 혼합될 수 있다. ^{177}Lu 은, 적합하게 담체 첨가 루테튬-177일 수 있거나, 더욱 바람직하게 담체 미첨가(n.c.a.) 루테튬-177일 수 있다. 루테튬-177과 DOTATATE 화합물의 혼입(예컨대 킬레이트화를 포함하는 착화)을 촉진하기 위해, 바람직하게 이 화합물들의 혼합물은 안정화제 화합물 1개 이상과 함께 존재한다.

[0080]

한 측면에서, ^{177}Lu -DOTATATE를 제조하는 방법은 안정화제 화합물 1개 이상의 존재하에 루테튬-177과, 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)를 혼합하는 단계; 및 루테튬-177과 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체를 제조하는 단계를 포함한다.

[0081]

바람직하게 논의된 바와 같이, 혼입 반응에서 안정화제 화합물 1개 이상은 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL 또는 10 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재한다. 임의의 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 혼입 반응에 20 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재한다. 임의의 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 혼입 반응에 30 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재한다. 임의의 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 혼입 반응에 40 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재한다. 임의의 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 혼입 반응에 50 mg/mL, 60 mg/mL 또는 70 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재한다.

[0082]

바람직하게 안정화제 1개 이상은 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함한다. 예를 들어 아스코르브산염 화합물은 아스코르브산염과 같은 염, 예컨대 아스코르브산나트륨을 포함할 수 있다.

[0083]

바람직하게 안정화제 1개 이상은 겐티신산염 화합물 1개 이상을 포함한다. 예를 들어 겐티신산염 화합물은 겐티신산을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0084]

바람직하게 혼입 반응중 안정화제 1개 이상은 적어도 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL 또는 10 mg/mL의 양의 겐티신산염 화합물 1개 이상과, 적어도 10 mg/mL, 20 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL 또는 50 mg/mL의 양의 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함한다. 임의의 측면에서, 혼입 반응중 안정화제 1개 이상은 적어도 15 mg/mL의 양의 겐티신산염 화합물 1개 이상과, 적어도 40 mg/mL의 양의 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함한다.

[0085]

바람직하게 루테튬-177과 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 혼합물은 가열된다. 임의의 측면에서, 혼합물은 20분 이하 동안 가열된다. 임의의 측면에서, 혼합물은 15분 이하 동안 가열된다.

[0086]

바람직하게 루테튬-177과 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 혼합물은 약 80

$^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 가열된다. 임의의 측면에서, 루테튬-177과 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 혼합물은 약 $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 가열된다.

- [0087] 본 방법은 가열후 루테튬-177과 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 혼합물을 냉각하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0088] 임의의 측면에서, 혼합후 루테튬-177과 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)의 착체는 제제 조성물과 혼합된다. 바람직하게 제제 조성물은 안정화제 화합물 1개 이상을 포함하는 수성 조성물이다. 임의의 측면에서, 제제 조성물은 안정화제 화합물 1개 이상을 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL 또는 10 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 포함한다. 임의의 측면에서, 제제 조성물은 안정화제 화합물 1개 이상을 20 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 포함한다. 임의의 측면에서, 제제 조성물은 30 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 안정화제 화합물 1개 이상을 포함한다. 임의의 측면에서, 제제 조성물은 40 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 안정화제 화합물 1개 이상을 포함한다. 임의의 측면에서, 제제 조성물은 50 mg/mL, 60 mg/mL 또는 70 mg/mL 또는 이 이상의 양으로 존재하는 안정화제 화합물 1개 이상을 포함한다.
- [0089] 임의의 측면에서, 제제 조성물은 금속이온붕쇄제 1개 이상을 추가로 포함한다.
- [0090] 바람직하게 ^{177}Lu -DOTATATE를 제공하기 위해, 루테튬-177이 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)에 혼입되는 양 또는 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 혼입되는 양은, 혼입 반응에 사용된 루테튬-177의 몰 당량을 기준으로 98 몰% 이상이다. 임의의 측면에서, ^{177}Lu -DOTATATE를 제공하기 위해, 루테튬-177이 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)에 혼입되는 양 또는 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 혼입되는 양은, 혼입 반응에 사용된 루테튬-177의 몰 당량을 기준으로 99 몰% 이상이다.
- [0091] 바람직하게 루테튬-177의 산성의 수성 제제는 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 혼합된다. 임의의 구현예에서, 루테튬-177의 수소 할로젠화물 또는 산성의 할로젠화물 수성 제제는 테트라아자사이클로도데칸테트라아세트산-옥트레오테이트(DOTATATE)와 혼합된다.
- [0092] ^{177}Lu -DOTATATE의 바람직한 제조는 이하 단계들중 1개 이상, 그리고 바람직하게는 이하 단계들 각각을 포함할 수 있다:
- [0093] 1. 반응 용기로 사용될 수 있는 바이알 또는 기타 용기에 루테튬-177을 제공하는 단계[단 루테튬-177은, 적합하게 산성의 수성 제제, 예컨대 HCl 제제중에 존재할 수 있다];
- [0094] 2. DOTATATE 펩티드와, 아스코르브산염 화합물(예컨대 아스코르브산나트륨) 1개 이상과, 선택적으로는 겐티신산염 화합물(예컨대 겐티신산) 1개 이상을 함유하는 수성 완충제 조성물(반응 완충제)를 혼합하는 단계;
- [0095] 3. 단계 2로부터 수득된 DOTATATE 펩티드와, 단계 1의 루테튬-177 조성물을 혼합하는 단계[예를 들어 단계 2로부터 수득된 DOTATATE 펩티드 조성물은 루테튬-177이 담겨있는 바이알에 첨가될 수 있음];
- [0096] 4. 그 다음, DOTATATE 펩티드 및 루테튬-177의 혼합물을, 바람직하게는 교반하며 가열하는 단계로서, 예를 들어 $70^{\circ}\text{C} \sim 90^{\circ}\text{C}$, 더욱 통상적으로 $75^{\circ}\text{C} \sim 85^{\circ}\text{C}$ 에서 6분, 7분, 8분, 9분, 10분, 11분, 12분, 13분, 14분, 15분, 16분, 17분, 18분, 19분 또는 20분 이하 동안 진탕 가열하는 단계;
- [0097] 5. 가열 처리가 종결된 후, 상기 단계 4로부터 수득된 혼합물이 약 0.1분, 약 0.25분, 약 0.5분, 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 약 5분, 약 6분 또는 약 7분 동안 실온(예컨대 25°C) 또는 그 이하로 냉각되도록 허용하는 단계[여기서 냉각은 아스코르브산염 화합물(예컨대 아스코르브산나트륨) 1개 이상, 그리고 선택적으로 겐티신산염 화합물(예컨대 겐티신산) 1개 이상을 함유하는 수성 조성물(제제 조성물)을, 단계 4의 혼합물이 담긴 바이알에 첨가함으로써 촉진될 수 있음. 이 혼합물에 첨가된 제제 조성물은 실온(예컨대 25°C) 또는 그 이하일 수 있음];
- [0098] 6. 그 다음, 단계 5로부터 유래하는 혼합물을, (단계 5에서 사용된 것과 동일한 제제 조성물일 수 있고) 아스코르브산염 화합물 1개 이상과, 임의의 시스템에서는 겐티신산염 화합물 1개 이상을 포함하는 수성 조성물이 담긴 용기에 운송하는 단계[단 혼합물은, 예컨대 1개 이상의 $0.22 \mu\text{m}$ 필터를 통해 멸균 여과된 다음, 용기, 예컨대 시린지, 바이알 또는 IV백으로 운송될 수 있음. 요망되는 투여량은, 바람직하게 단계 6 종결후, 예컨대 5일, 4일, 3일, 2일, 1일 또는 0.5일 이내에 환자에의 투여를 위해 분배될 수 있음].

- [0099] 임의의 측면에서, ^{177}Lu -DOTATATE의 제조는 도 1에 보인 예시적 방법을 포함한다. 예를 들어 ^{177}Lu 바이알은 0.04 N HCl중 $^{177}\text{LuCl}_3$ 을 담을 수 있다. 특히 바람직한 반응 완충제는, 적합하게 겐티신산 19 mg/mL, 아스코르브산나트륨 57.3 mg/mL, 그리고 NaOH 3.7 mg/mL를 포함할 수 있다. 특히 바람직한 제제 조성물은 겐티신산 18.7 mg/mL, 아스코르브산나트륨 56.1 mg/mL, 그리고 NaOH 5.3 mg/mL, 그리고 디에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA) 0.4 mg/mL를 포함할 수 있다.
- [0100] 실시예에 보인 기타 조성물이 본원에 포함된다.
- [0101] 약학 조성물
- [0102] 추가의 측면에서, 약학 조성물이 제공된다.
- [0103] 바람직한 약학 조성물은 1) 루테튬-177 및 DOTATATE의 착체; 및 2) 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 수성 조성물을 포함할 수 있다.
- [0104] 추가의 바람직한 약학 조성물은 1) 루테튬-177 및 DOTATATE의 착체; 및 2) 겐티신산염 화합물 1개 이상을 포함하는 수성 조성물을 포함할 수 있다.
- [0105] 또 다른 바람직한 약학 조성물은 1) 루테튬-177 및 DOTATATE의 착체; 2) 겐티신산염 화합물 1개 이상, 그리고 3) 아스코르브산염 화합물 1개 이상을 포함하는 수성 조성물을 포함할 수 있다.
- [0106] 또 다른 추가의 바람직한 약학 조성물은 1) 루테튬-177 및 DOTATATE의 착체; 2) 겐티신산염 화합물 1개 이상; 3) 아스코르브산염 화합물 1개 이상; 그리고 4) 금속이온봉쇄제 1개 이상을 포함하는 수성 조성물을 포함할 수 있다.
- [0107] 바람직하게 약학 조성물의 방사 화학 순도는 조성물 제조후 3일, 4일 또는 5일 또는 이 이상 동안 조성물이 25℃ 이하로 유지될 때 적어도 95%이다.
- [0108] 임의의 바람직한 측면에서, 본 약학 조성물은, 이 조성물이 25℃ 이하로 유지되고, 이러한 수준의 순도가 조성물 제조후 3일 이상 동안 보일 때, 킬레이트화되지 않은 루테튬-17을, 예컨대 (HPLC 방사 측정 검출을 포함하여) 방사 측정 검출에 의해 확정될 수 있는 바와 같이, 약학 조성물의 총 중량을 기준으로 2 중량%, 1.5 중량%, 1.0 중량% 또는 0.5 중량% 이하의 양으로 포함하지 않는다.
- [0109] 추가의 바람직한 측면에서, 본 약학 조성물은, 이 조성물이 25℃ 이하로 유지되고, 본 약학 조성물의 이러한 수준의 순도가 약학 조성물 제조후 3일 이상 동안 보일 때, 방사 화학 불순물을, 예컨대 (HPLC 방사 측정 검출을 포함하여) 방사 측정 검출에 의해 확정될 수 있는 바와 같이, 약학 조성물의 총 중량을 기준으로 5 중량%, 4 중량%, 3.5 중량%, 3 중량%, 2.5 중량%, 2 중량%, 1.5 중량%, 1 중량% 또는 0.5 중량% 이하의 양으로 포함하지 않는다.
- [0110] 또 다른 추가의 바람직한 측면에서, 본 약학 조성물은, 이 조성물이 25℃ 이하로 유지되고, 이러한 수준의 순도가 이 약학 조성물 제조후 3일, 4일, 5일 또는 그 이상동안 보일 때, 화학 불순물을, 예컨대 HPLC/UV 분석에 의해 확정될 수 있는 바와 같이, 약학 조성물의 총 중량을 기준으로 5 중량%, 4 중량%, 3.5 중량%, 3 중량%, 2.5 중량%, 2 중량%, 1.5 중량%, 1 중량% 또는 0.5 중량% 이하의 양으로 포함하지 않는다.
- [0111] 또 다른 추가의 바람직한 측면에서, 본 약학 조성물은, 이 조성물이 25℃ 이하로 유지되고, 이러한 수준의 순도가 이 약학 조성물 제조후 3일 이상 동안 보일 때, 1) 킬레이트화되지 않은 루테튬-177을 (예컨대 (HPLC 방사 측정 검출을 비롯하여) 방사 측정 검출에 의해 확정될 수 있는 바와 같이) 2 중량%, 1.5 중량%, 1.0 중량% 또는 0.5 중량% 이하의 양으로 포함하지 않고, 2) 방사 화학 불순물을 (예컨대 (HPLC 방사 측정 검출을 비롯하여) 방사 측정 검출에 의해 확정될 수 있는 바와 같이) 5 중량%, 4 중량%, 3.5 중량%, 3 중량%, 2.5 중량%, 2 중량%, 1.5 중량%, 1 중량% 또는 0.5 중량% 이하의 양으로 포함하지 않으며, 3) 화학 불순물을 (예컨대 HPLC/UV 분석에 의해 확정될 수 있는 바와 같이) 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량% 또는 0.5 중량% 이하의 양으로 포함하지 않는다[단 여기서 중량% 모두는 본 약학 조성물의 총 중량을 기준으로 함].
- [0112] 임의의 바람직한 측면에서, 본원에 언급된 바와 같은 방사 화학 순도를 포함한 순도의 수준은 방사능-HPLC를 비롯한 HPLC 분석에 의해 확정된다.
- [0113] 임의의 측면에서, 본 약학 조성물은 비경구 투여용, 예컨대 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 척추강내 또는 복막내 투여용으로 제제화된다. 예를 들어 본 약학 조성물은 정맥내, 근육내, 피하, 또는 피내 주사용으로 제제화된다.

바람직한 측면에서, 본 약학 조성물은 정맥내 투여용으로 제제화된다. 통상의 측면에서, 본 약학 조성물은 약학 수용액의 형태로 투여될 수 있다.

- [0114] 임의의 측면에서, 본 약학 조성물은, 예컨대 주사용 수용액, 분산액 또는 기타 혼합물이고, ^{177}Lu -DOTATATE와, 바람직하게는 1) 아스코르브산염 화합물 1개 이상 및/또는 2) 겐티신산염 화합물 1개 이상을 포함한다.
- [0115] 임의의 바람직한 측면에서, 1) 루테튬-177 및 DOTATATE의 착체; 및 2) 바람직하게 착체 제조후 저장중에 조성물의 방사선분해를 억제할 수 있는 안정화제 화합물 적어도 1개를 포함하는 약학 수용액, 분산액 또는 혼합물이 제공된다. ^{177}Lu -DOTATATE는, 적합하게 제조후 1일, 2일, 3일 또는 4일 이내에 적어도 100 MBq/mL, 바람직하게 적어도 250 MBq/mL, 또는 적어도 300 MBq/mL 또는 400 MBq/mL의 용적측정 방사능을 제공하는 농도로 존재한다. 임의의 측면에서, ^{177}Lu -DOTATATE는 제조후 1일, 2일, 3일 또는 4일 이내에 100 MBq/mL ~ 1000 MBq/mL, 바람직하게 250 MBq/mL ~ 800 MBq/mL의 용적측정 방사능을 제공하는 농도로 존재한다.
- [0116] 임의의 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 수성 약학 조성물중 적어도 5 mg/mL, 바람직하게 적어도 10 mg/mL, 20 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL 또는 100 mg/mL의 총 농도로 존재할 수 있다.
- [0117] 임의의 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 수성 약학 조성물중 적어도 10 mg/mL, 또는 적어도 20 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL 또는 70 mg/mL의 총 농도로 존재할 수 있다.
- [0118] 추가의 임의의 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 수성 약학 조성물중 적어도 20 mg/mL 또는 25 mg/mL, 또는 적어도 30 mg/mL, 40 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL 또는 70 mg/mL의 총 농도로 존재할 수 있다.
- [0119] 임의의 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 겐티신산(2,5-디하이드록시벤조산) 또는 이의 염, 아스코르브산(L-아스코르브산) 또는 이의 염(예컨대 아스코르브산나트륨), 메티오닌, N-아세틸-L-메티오닌, N-아세틸-L-시스테인, 히스티딘, 멜라토닌, 에탄올 또는 Se-메티오닌중 1개 이상, 바람직하게는 아스코르브산 또는 이의 염이다.
- [0120] 임의의 측면에서, 안정화제 화합물 1개 이상은 1) 겐티신산(2,5-디하이드록시벤조산) 또는 이의 염, 또는 2) 아스코르브산(L-아스코르브산) 또는 이의 염(예컨대 아스코르브산나트륨)중 1개 이상이다.
- [0121] 임의의 측면에서, 본 약학 수성 제제는 저장 기간이, 약 25°C 이하에서 적어도 24시간, 약 25°C 이하에서 적어도 48시간, 약 25°C 이하에서 적어도 72시간, 또는 약 25°C 이하에서 24시간 ~ 120시간, 약 25°C 이하에서 24시간 ~ 96시간, 약 25°C 이하에서 24시간 ~ 84시간, 약 25°C 이하에서 24시간 ~ 72시간이고, 구체적으로 저장 기간이 약 25°C 이하에서 72시간이다.
- [0122] 임의의 측면에서, 변별적 안정화제 화합물 1개, 2개 또는 3개는 루테튬-177 및 DOTATATE 착체 제조중, 바람직하게는 1개, 2개, 3개 또는 이 이상의 안정화제 화합물의 농도가 5 mg/mL 또는 이 이상이 되도록 만드는 양으로 존재한다. 논의된 바와 같이, 바람직하게 안정화제 화합물중 적어도 1개는 아스코르브산염 화합물일 것이다.
- [0123] 임의의 측면에서, 논의된 바와 같이, 안정화제 화합물 1개 이상은 루테튬-177 및 DOTATATE의 착체가 제조된 후, 예컨대 루테튬-177 및 DOTATATE의 혼합물 가열이 종결될 때 첨가될 수 있다. 논의된 바와 같이, 바람직하게 ^{177}Lu -DOTATATE 제조후 첨가된 안정화제 화합물들중 적어도 1개는 아스코르브산염 화합물일 것인데, 예를 들어 이러한 안정화제 화합물(들)은 가열 단계 마무리시에 온도가 감소할 때 첨가된다. 임의의 측면에서, 겐티신산염 화합물은 또한 ^{177}Lu DOTATATE 제조후에 첨가될 것인데, 예컨대 이러한 안정화제 화합물(들)은 가열 단계 마무리시에 온도가 감소할 때 첨가된다. 이와 관련하여, 가열이 종결된 후 즉시 안정화제 1개 이상을 함유하는 수성 제제의 첨가는, ^{177}Lu DOTATATE 반응 혼합물을 냉각시키는 작용을 할 수 있다.
- [0124] 임의의 측면에서, 약학 수용액은 금속이온봉쇄제, 예컨대 루테튬-177 및 DOTATATE의 착체가 제조된 이후에 첨가되는 것으로서, 적합하게는 착체 형성에 관여하지 않은 루테튬-177을 제거하기 위한 금속이온봉쇄제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 금속이온봉쇄제는, 예컨대 1개 이상의 아미노폴리카복시산, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 및 디에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA) 또는 이의 염을, 적합하게 수성 ^{177}Lu -DOTATATE 조성물중 0.01 mg/mL ~ 0.50 mg/mL의 농도가 되도록 만드는 양으로 포함할 수 있다.
- [0125] 특히 바람직한 측면에서, ^{177}Lu -DOTATATE는 정맥내 사용을 위한 멸균 용액으로서 제공된다. 단일 용량 바이알은,

적합하게 $3.6 \pm 10\%$ GBq ~ $11.1 \pm 10\%$ GBq 용량의 ^{177}Lu -DOTATATE를 함유할 것이다. 치료 주기당 1회 주사되는 것으로 하여 치료 주기 총 4회의 누적 용량은 $14.4 \pm 10\%$ GBq ~ $44.4 \pm 10\%$ GBq에 달하게 된다.

[0126] 바람직하게 ^{177}Lu -DOTATATE 용액의 pH 범위는 4.5 ~ 8.5이다. 특히 바람직한 측면에서, ^{177}Lu -DOTATATE 용액의 pH 범위는 5 ~ 7이다.

[0127] 치료 방법

[0128] 논의된 바와 같이, (상기 화학식 2의 화합물을 포함하는) ^{177}Lu -DOTATATE의, 암, 예컨대 앞창자(예컨대 위 또는 십이지장), 뒤창자(예컨대 좌결장 또는 직장), 중간창자(예컨대 공장, 회장, 우결장 또는 충수), 폐, 췌장 및 기타 장기(예컨대 난소, 연수, 부신수질, 부신(크롬친화성세포종), 신장, 뇌하수체, 갑상선 또는 부신경절)로부터 기원하는 암을 치료하기 위한 용도가 제공된다.

[0129] 구체적으로(상기 화학식 2의 화합물을 포함하는) ^{177}Lu -DOTATATE는 신경내분비종양 크기를 감소시키는 것을 포함하여 신경내분비종양을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0130] 이러한 방법에서, (상기 화학식 2의 화합물을 포함하는) ^{177}Lu -DOTATATE는 대상체, 예컨대 인간에 암을 치료(예컨대 종양 크기를 감소)하기 유효한 양, 예컨대 치료 주기당 약 1 GBq 또는 약 2 GBq ~ 약 15 GBq 또는 약 20 GBq 또는 이 이상, 임의의 측면에서는 치료 주기당 3.6 GBq ~ 약 11.1 GBq의 용량으로 투여될 수 있으며, 바이알 또는 시린지내 단위 용량, 또는 지역 또는 중앙의 핵의학약제실에서나 cGMP를 철저히 지키는 제조절차(cGMP central manufacturing)를 통해 냉키트로부터 바이알 또는 시린지에 담겨 준비된 별키한 용액으로서 적합하게 투여될 수 있다. 4회의 치료 주기를 포함한 치료법에 투여된 총 용량은 약 14.4 GBq ~ 약 40.8 GBq 또는 약 44.4 GBq이다.

[0131] 환자에 투여된 ^{177}Lu -DOTATATE 방사성의약의 유효량은, 일반적으로 환자의기록을 고려하여 결정될 것이다. 그러나 유효량은, 적합하게 투여당 약 1 GBq 또는 약 2 GBq ~ 약 15 GBq 또는 약 20 GBq 또는 이 이상의 용량 범위에 있을 수 있고, 더욱 통상적으로는 투여당 약 3.6 GBq ~ 약 11.1 GBq, 예컨대 투여당 약 3.6 GBq, 약 4 GBq, 약 4.5 GBq, 약 5 GBq, 약 5.5 GBq, 약 6 GBq, 약 6.5 GBq, 약 7 GBq, 약 7.4 GBq, 약 8 GBq, 약 8.5 GBq, 약 9 GBq, 약 9.5 GBq, 약 10 GBq, 약 10.5 GBq, 약 11 GBq, 약 11.1 GBq이거나, 상기 값들중 2개의 값이 이루는 임의의 범위에 있을 수 있다. 용량은 바이알 또는 시린지내 단위 용량, 또는 지역 또는 중앙의 핵의학약제실에서나 cGMP를 철저히 지키는 제조절차를 통해 냉키트로부터 바이알 또는 시린지에 담겨 준비된 별키한 용액으로서 적합하게 투여될 수 있다.

[0132] 만일 필요하거나 요망된다면, 치료는 ^{177}Lu -DOTATATE 유효량의 1회를 초과하는 횟수의 투여를 포함할 수 있다. 일반적으로 7일 ~ 56일 이후, 예컨대 4주 ~ 8주 간격을 두고 대상체에 ^{177}Lu -DOTATATE를 투여하는 것을 반복하는 것이 유리하다.

[0133] 특히 바람직한 프로토콜에서, ^{177}Lu -DOTATATE 투여형은 정맥내 주사에 의해 투여되는 멸균 수용액이다. 투여 계획은 유효 투여량을 다수 회차 주입하는 것, 예컨대 4회 주입하는 것, 예컨대 매회 $3.6 \text{ GBq} \pm 10\% \sim 11.1 \text{ GBq} \pm 10\%$ 씩 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주 또는 약 8주의 간격을 두고 주입하는 것을 포함할 수 있다.

[0134] 임의의 측면에서, 본 방법은 ^{68}Ga -DOTATATE 및 양전자방출단층촬영으로 환자의 신경내분비종양이 소마토스타틴 수용체 양성인지 여부를 평가하는 단계를 포함한다.

[0135] 개인맞춤 투여

[0136] 추가의 측면에서, 투여 프로토콜은 환자의 특징들중 1가지 이상을 기반으로 특정 환자에 대한 투여량을 제공하도록 이용될 수 있다.

[0137] 구체적으로 ^{177}Lu -DOTATATE는 약량측정 평가를 기반으로 한 투여량으로 투여될 수 있다. 예를 들어 ^{177}Lu -DOTATATE 투여 이후, 환자는 개별화된 약량측정이 허용되도록 SPECT(예컨대 3D SPECT-CT 영상화) 및 평면 스캔 또는 기타 분석에 의해 평가될 수 있다. 예컨대 투여후 대략 4시간, 24시간 및 72시간 경과시, 또는 단일 시점에, 또는 기타 스케줄에 따라 스캔이 다수 회차 수행될 수 있다. 스캔은, 예컨대 환자의 종양, 신장 및 골수에 의해 흡수된 용량을 확정하는데 사용될 수 있다. 이러한 평가를 바탕으로, 환자에의 추가 투여는 효능 또는 안

전성을 향상하기 위해 수정(구체적으로 증가 또는 감소)될 수 있다.

- [0138] 또한 환자의 사구체여과율(GFR)도 또한, 통상 크레아틴(Cr) 청소율을 확정함으로써 평가될 수 있다.
- [0139] 바람직하게 ^{177}Lu -DOTATATE를 투여받은 환자는 약량측정 및 Cr 청소율/GFR 둘 다에 의해 평가될 것이다. 이처럼 조합된 평가에 의해 환자는 40 mL/분 및 30 mL/분만큼의 GFR로 ^{177}Lu -DOTATATE이 투여될 수 있다.
- [0140] 조합 치료
- [0141] (상기 화학식 2의 화합물을 포함하는) ^{177}Lu -DOTATATE는, 적합하게 기타 치료제 1개 이상, 구체적으로 기타 화학요법제 1개 이상과 연계되어, 또는 조합되어 대상체에 투여될 수 있다.
- [0142] 일 측면에서, 대상체는 ^{177}Lu -DOTATATE 치료를, 1개 이상의 소마토스타틴 화합물, 예컨대 옥트레오타이드(예컨대 산도스타틴) 또는 란레오타이드(예컨대 소마툴린 오토겔) 투여계획과 조합되어 받을 수 있다.
- [0143] 대상체는 또한 ^{177}Lu -DOTATATE 치료를, 1개 이상의 항암제, 예컨대 카페시타빈, 테모졸로마이드, 스텝토조토신, 5-플루로오우라실, 시스플라틴, 카보플라틴, 에토포시드 및/또는 독소루비신 투여계획과 조합되어 받을 수 있다.
- [0144] 본원에 사용된 바와 같이, 치료법을 대상체에 수행하는 것에 대한 맥락에서 "~와 조합되어"란 용어는, 치료적 이익을 위해 1가지 이상의 치료법을 적용하는 것을 지칭한다. 수행하는 것에 대한 맥락에서 "~와 조합되어"란 용어는 또한 적어도 1가지의 추가 치료법과 함께 사용될 때 대상체에 치료법을 예방적 차원에서 적용하는 것을 지칭할 수도 있다. "와 조합되어"란 용어의 사용은 치료법들(예컨대 1차 치료법 및 2차 치료법)이 대상체에 수행되는 순서를 제한하는 것은 아니다. 치료법은 본원에 개시된 바와 같은 치료를 필요로 하는 대상체에 2차 치료법을 수행하기 전(예컨대 1분, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전), 2차 치료법 수행과 동시에, 또는 2차 치료법 수행 후(예컨대 1분, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후)에 수행될 수 있다. 치료법은 대상체에 순차적으로, 그리고 치료법들간 함께 작용할 수 있는 시간 간격 이내에 수행된다. 특정의 구현예에서, 치료법들은 대상체에 순차적으로, 그리고 시간 간격 이내에 수행되고, 이로써 치료법들은 순차적으로, 그리고 시간 간격 이내에 수행되지 않을 때보다 증가한 이익을 제공하게 된다. 임의의 추가 치료법이 임의의 순서로 기타 추가 치료법과 함께 수행될 수 있다.
- [0145] 포장된 ^{177}Lu -DOTATATE 및 키트
- [0146] 상기 논의된 바와 같이, 예컨대 의료 시설, 예컨대 병원 실험실 또는 핵의학 약제과에서의 투여 직전에 ^{177}Lu -DOTATATE가 제조될 수 있을 때, 냉키트를 포함한 치료용 키트도 또한 제공된다. 이러한 키트에서, DOTATATE는 바이알 또는 기타 용기에 동결건조 형태 또는 기타 형태로 루테튬-177과 분리되어 제공될 수 있다. DOTATATE 및 루테튬-177은, 환자에게 신속하게 투여될 수 있는 ^{177}Lu -DOTATATE를 제공하기 위해 본원에 개시된 바와 같이 의료 시설에서 반응시킨다.
- [0147] 키트는 본원에 기재된 바와 같은 ^{177}Lu -DOTATATE 또는 약학 조성물을 포함하는 단일 투여 키트일 수 있다. 대안적으로 키트는 본원에 기재된 바와 같은 ^{177}Lu -DOTATATE 또는 약학 조성물을 포함하는 다수 회차 투여 키트일 수 있다.
- [0148] 추가의 측면에서, 포장된 ^{177}Lu -DOTATATE 제조물 또는 제품도 또한 제공된다. 포장된 제조물은 1) ^{177}Lu -DOTATATE, 그리고 선택적으로 2) 암, 예컨대 신경내분비종양 치료를 위해 ^{177}Lu -DOTATATE를 사용하는 것에 관한 지침을 포함할 수 있다. 바람직하게 포장된 제조물은 ^{177}Lu -DOTATATE를 치료적 유효량 포함할 것이다.
- [0149] 임의의 예시적 포장 제조물 또는 제품에 있어, ^{177}Lu -DOTATATE는, 예컨대 암, 예컨대 신경내분비종양을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 치료법으로서의 사용에 관하여 표지화된 적합한 용기에 포장될 수 있다. 용기는 본원에 개시된 바와 같이 적합한 안정화제 화합물중 1개 이상 및 ^{177}Lu -DOTATATE를 포함할 수 있다. 제품은 ^{177}Lu -

DOTATATE가 담긴 용기(예컨대 바이알 등)를 포함할 수 있다. 뿐만 아니라, 제작 물품 또는 키트는, 예컨대 표적화된 병태, 예컨대 신경내분비종양 또는 기타 암을 치료하기 위한 포장 재료, 사용에 관한 지침, 시린지, 전달 디바이스를 추가로 포함할 수 있다.

[0150] 포장된 시스템 또는 제품은 또한 범례(예컨대 제품의 사용에 관해 기술하는 인쇄 라벨, 또는 삽입물 또는 기타 매체(예컨대 오디오 또는 비디오 파일))를 포함할 수 있다. 범례는 용기와 결합될 수 있고(예컨대 용기에 부착될 수 있고), 용기에 담긴 조성물이 투여될 방식(예컨대 투여 횟수 및 경로), 조성물의 적응증 및 기타 용도를 기술할 수 있다. 본 조성물은 투여될 준비가 되어 있을 수 있으며(예컨대 용량 적합 단위로 존재할 수 있으며), 추가의 약학적으로 허용 가능한 애주반트, 담체 또는 기타 희석제 1개 이상을 포함할 수 있다.

[0151] 이하, 비제한적 실시예가 설명된다.

[0152] 실시예 1: ^{177}Lu -DOTATATE 제작

[0153] 표 1은, 제작 공정에 도입한 재료들을 기술하고 있다.

표 1

성분		회분당 품질
¹⁷⁷ LuCl ₃ (0.04 N HCl중)		≤ 88.4 GBq ¹
DOTATATE 펩티드		0.2 – 0.8 mg ²
0.04 N HCl 용액	1 N HCl	< 1 mL
	주사용 멸균수, USP	
반응 완충제 ³ (19 mg/mL 겐티신산, 57.3 mg/mL 아스코르브산나트륨, 3.7 mg/mL NaOH)		
겐티신산		0.6-2.4 mL, particularly 1.2 mL
아스코르브산나트륨, USP/EP		
주사용 멸균수, USP		
2.0 N NaOH		
제제화 완충제 (18.7 mg/mL 겐티신산, 56.1 mg/mL 아스코르브산나트륨, 5.3 mg/mL NaOH, 0.4 mg/mL DTPA)		
반응 완충제		6.95 – 115.6 mL
2.0 N NaOH		
디에틸렌트리아민 펜타아세트산(DTPA)		

¹합성 개시시
²회분당 투여 회차수에 의존
³제제화 완충제의 성분이기도 함

[0154]

[0155] 이하 표 2는, 제제화된 약물 제품에서 발견되는 성분들을 기술하고 있다.

표 2

성분	품질 ^{1,2}	제제화에서의 역할
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	~ 80.3 GBq ³	약물 물질
	≤ 0.96 GBq/mL ³	
겐티신산	16 - 19 mg/mL	방사선 보호제
아스코르브산나트륨, USP/EP	49 - 56 mg/mL	방사선 보호제 및 완충제
주사용 멸균수, USP	15.5 - 118 mL	희석제
DTPA	0.3 - 0.4 mg/mL	생리적 흡수를 최소화하기 위한 자유 [Lu-177]의 킬레이트화제
수산화나트륨, USP-NF	4.6 - 5.1 mg/mL	완충제 pH 조정
¹ 회분 총 용적 = 16 - 120 mL ² 범위는, 표적 방사능 농도를 획득하는데 필요한 회분 크기와 용적에 의존함 ³ 교정시(TOC), 제작일 07:00 ET로 규정		

[0156]

[0157] 제작 공정

[0158] 본 섹션에 기재된 단계 1은 A 등급 생물안전캐비닛에서 진행하였다. 본 섹션에 기재된 후속 단계 모두는 A 등급 차폐 격리장치에서 진행하였다. 반응 완충제와 제제화 완충제를 포함한 모든 용액은, C 등급 무균실에서 제조하였다. 요약하면, 혼입 반응에서 DOTATATE 펩티드를 반응 완충제 및 ¹⁷⁷LuCl₃와 혼합한 다음, 가열 및 진탕하여, 약물 복합체 물질을 제조하였다.

[0159] 가열장치/진탕장치를 사용하기 전에 설치, 작동 및 성능 인증을 실시하였다. 인증은, 혼입 반응(방사능표지화)에 필요한 온도 및 진탕 조건은 이하 단계 4에 기재된 바와 같이, 명시된 기간 동안 유지될 수 있음을 확인시켜 주었다.

[0160] DOTATATE 펩티드의 사용량(단계 2)은, 교정시(TOC) ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 활성의 총량(이 자체는 환자에의 투여 횟수 및 타이밍을 기반으로 함)과, 방사능 농도 ≤ 0.96 GBq/mL를 달성하는데 필요한 용적을 기반으로 하였다. TOC는 제작일(DOM) 07:00 ET로서 규정된다.

[0161] 1. 필요한 ¹⁷⁷Lu 출발 활성의 양에 따라서, 적당한 용적의 0.04 N HCl을, 0.04 N HCl중 ¹⁷⁷LuCl₃이 담긴 공급 바이알에 첨가하여, 총 용적을

[0162] a. (DOTATATE 펩티드가 160 µg ~ 320 µg 사용되었으면) 1000 µL

[0163] b. (DOTATATE 펩티드가 480 µg ~ 640 µg 사용되었으면) 2000 µL

[0164] 로 만들었다.

[0165] 2. DOTATATE 펩티드 1x ~ 4x 750 µL 용적만큼을 반응 완충제중에 제조하였다. 용액을 가만히 진탕하여, 펩티드의 완전한 용해를 보장하였다. DOTATATE 펩티드 용액 750 µL만큼의 용적마다 DOTATATE 200 µg을 함유하였다.

[0166] 3. 만일 DOTATATE 용액의 단지 1x 또는 3x 750 µL 분취량만이 필요하면, 반응 완충제 추가 1x 600 µL 용적만큼을 제조하였다.

[0167] 4. 단계 2로부터 수득된 DOTATATE 용액(그리고 해당되는 경우, 단계 3의 반응 완충제) 600 µL 용적만큼을, (희석 ¹⁷⁷LuCl₃이 담긴) 단계 1의 공급 바이알에 첨가하여 반응 용액을 제조하였다. 반응 용액의 총 용적은 2.2 mL (펩티드 160 µg ~ 320 µg) 또는 4.4 mL(펩티드 480 µg ~ 640 µg)였다.

[0168] 5. 인증 및 예열한 가열장치/진탕장치를 사용하여 반응 용액을 15±1분 동안 80±5℃에서 가열하였고, 이때 350 rpm에서 진탕하였다.

[0169] 6. 원료 의약품이 담긴 반응 용액 바이알을 적어도 5분 동안 실온으로 냉각되도록 허용하였다.

- [0170] 후속 단계들은, (반응 완충제중) 원료 의약품을 직렬 배치된 0.22 μm 멸균 필터 2개를 통과시켜, 제제화 완충제가 담긴 100 mL들이 멸균 벌크 바이알로 운송하는 단계와, 최종 약물 제품을 최종 밀폐 용기에 무균 분배하는 단계로 이루어져 있다. 이 단계들은 다양한 배관, 시린지, 바이알 및 바늘이 부착되어 있어서, 약물 제품의 운송 및 분배를 촉진하는 일련의 정지 콕(stopcock)들로 이루어져 있는 분배 장치를 사용하여 달성하였다. 단계 7 ~ 10은 A 등급 차폐 격리장치에서 진행하였다.
- [0171] 7. ^{177}Lu -DOTATATE 원료 의약품을, 반응 바이알로부터 직렬 배치된 0.22 μm 멸균 필터 2개를 통과시켜, (반응후 바이알을 행구는) 제제화 완충제 6.95 mL ~ 115.6 mL가 담긴 100 mL들이 벌크 바이알로 바로 운송하였다. 이 단계는 약물 제품을 제조하는 단계로서, 합성의 종결(EOS)을 나타낸다.
- [0172] 8. 시료를 이 바이알로부터 분리하여, 멸균성 및 QC 테스트를 수행하였다.
- [0173] 9. 환자에의 용량을 30 mL들이 최종 밀폐 용기에 분배하였다.
- [0174] 전술된 단계 3 ~ 단계 7에 이르기까지의 총 합성 시간은 대략적으로 120분이었다.
- [0175] 도 2는 바람직한 예시적 제작 공정에 대한 흐름도를 보여준다.
- [0176] 실시예 2: 치료 프로토콜
- [0177] ^{68}Ga -DOTATATE 및 양전자방출단층촬영으로 신경내분비종양 인간 환자의 종양이 소마토스타틴 수용체 양성인 것으로 확인한 이후, 이를 치료하기 위해 신경내분비종양 인간 환자를 선택하였다.
- [0178] 상기 실시예 1의 표 2에 제시된 바와 같은, 멸균 수용액중 ^{177}Lu -DOTATATE를 정맥내 주사로 환자에게 투여하였다. $3.6 \pm 10\%$ GBq ~ $11.1 \pm 10\%$ GBq ^{177}Lu -DOTATATE가 담긴 단일 용량 바이알을 사용하였다. ^{177}Lu -DOTATATE를 4회차의 치료 주기에 걸쳐 투여하였는데, 이때 치료 주기당 1회 주사량은 총 4회의 누적 용량 14.4 GBq ~ 44.4 GBq를 제공하는 양이었다.
- [0179] 실시예 3
- [0180] 재료 및 방법
- [0181] Eppendorf 가열 혼합기 C, 96웰 Eppendorf 미세평판 및 ThermoFisher 96웰 평판 밀봉 테이프를 소규모 반응 스크리닝을 위해 사용하였다. 규모 확대 반응을 위해 VWR 가열 블록을 사용하였다. 방사능 검출장치 및 Acuity QDa 질량 검출장치가 장착된 Waters Acuity Arc UHPLC를, 분석을 위해 사용하였다. 크로마토그래피 분리를 위해 Thermo Scientific Acclaim 120 C18 컬럼($150 \times 3 \text{ mm}$, $120 \text{ \AA}$, $3 \mu\text{m}$)을 사용하였다. Eckert & Ziegler AR-2000 Radio-TLC 영상화 스캐너를 방사능-iTLC 분석을 위해 사용하였다.
- [0182] ABX Advanced Biochemical Compounds GmbH(Radeberg Germany)로부터 ^{nat}Lu -DOTATATE 참조 표준을 구입하였으며, DOTATATE 전구체는 Auspep Clinical Peptides로부터 구하였다.
- [0183] **방사능-iTLC 방법**
- [0184] 방사능-iTLC 분석을 위해 Agilent iTLC-SA 크로마토그래피 용지를 사용하였다. 크로마토그래피 분리를 위해 사용한 이동상은 0.1M 시트르산염 완충제중 20% CH_3OH 였다. 용지에 스팟팅(spotting)한 시료 용적은 1 μL 였다. 이동 거리는 9 cm였다.
- [0185] **장치 세팅**
- [0186] 컬럼 온도 40°C
- [0187] 이동상 A: $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ TFA
- [0188] B: $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1\%$ TFA
- [0189] 시스템 세척 및 밀봉제/바늘 세척 50% CH_3CN / H_2O
- [0190] 유량 0.6 mL/분
- [0191] 자동샘플링기 트레이 온도 상온

[0192]	UV 검출장치 매개변수 단일 $\lambda = 220 \text{ nm}$
[0193]	샘플링 속도 1 포인트/sec
[0194]	방사 측정 검출장치 매개변수 eSat in: 60 Hz,
[0195]	샘플링 속도: 2 포인트/sec,
[0196]	Scale Factor 1000
[0197]	Bioscan FC: 검출장치 PMT,
[0198]	적분 시간 1 sec, ERM: 12 CPM
[0199]	HPLC 이동상 구배
[0200]	시간A%B%구배 곡선
[0201]	0 85 15 6 (선형)
[0202]	17.0 68 32 6 (선형)
[0203]	17.5 40 60 6 (선형)
[0204]	20.5 40 60 6 (선형)
[0205]	21.0 85 15 재평형화
[0206]	28.0 85 15
[0207]	완충제 전개
[0208]	혼입 반응 혼합물 또는 최종 약물 복합체 제품 혼합물중 요망되는 pH에 도달하기 위한 1M NaOH 또는 1M HCl의 용적을 실험을 통해 결정하였다.
[0209]	혼입 반응 조건 스크리닝 실험
[0210]	비가변 매개변수
[0211]	혼입 반응 스크리닝 실험을 위해 이하의 성분들을 각각의 반응 웰에 첨가하였다:
[0212]	성분용적(μL)
[0213]	0.04N HCl중 $^{175/177}\text{LuCl}_3$ 45.5
[0214]	반응 완충제(이하 참조) + 전구체 펩티드(DOTATATE) 54.5
[0215]	반응 혼합물중 펩티드 농도는 $90.9 \mu\text{g/mL}$ 였다. 각각의 혼입(방사능표지화) 반응의 방사능 농도(RAC)는, 실험 개시시 $1 \mu\text{Ci/mL}$ 였다. $^{175}\text{LuCl}_3$ 를 반응물에 스파이킹(spiking)함으로써, $^{177}\text{LuCl}_3$ 를 사용하는 필적할만한 제작 공정에서 비활성(specific activity) $3.8 \text{ GBq}/\mu\text{g}$ 일 때의 Lu/전구체 물비에 도달하게 만들었다.
[0216]	가변 매개변수
[0217]	이하, 상기 언급된 바와 같고, 54.5μ 에서 사용한 바와 같은 반응 완충제의 반응 변인을 적용하여 혼입 반응 조건의 스크리닝을 수행하였다:
[0218]	반응 완충제 성분 값
[0219]	아스코르브산나트륨(mg/mL)** 100, 50, 10
[0220]	젠티신산(mg/mL)** 15, 7, 0
[0221]	반응 완충제 및 혼입 반응 매개변수값
[0222]	pH* 4, 5, 6
[0223]	혼입 반응 온도($^{\circ}\text{C}$) 45, 60

- [0224] 혼입 반응 시간(분) 10, 15, 30
- [0225] * 최종 혼입 반응(방사능표지화) 혼합물에서 테스트된 바와 같이 명시된 pH
- [0226] ** (0.04N HCl 중 $^{175/177}\text{LuCl}_3$ 첨가전) 혼입 반응 완충제에 대해 명시된 아스코르브산나트륨 및 겐티신산 농도
- [0227] **혼입 반응 조건 스크리닝의 제2 라운드에 대한 가변 매개변수**
- [0228] 이하 반응 변인을 적용하여 혼입 반응 조건 스크리닝의 제2 라운드를 수행하였다. 이러한 변인들의 순열 모두를 테스트한 것은 아니다.
- [0229] **반응 매개변수값**
- [0230] pH* 4.5, 5
- [0231] 아스코르브산나트륨(mg/mL)** 100, 75
- [0232] 겐티신산(mg/mL)** 15, 7, 0
- [0233] 반응 온도(℃) 45, 60
- [0234] 반응 시간(분) 30, 60
- [0235] * 최종 혼입 반응(방사능표지화) 혼합물에서 테스트된 바와 같이 명시된 pH
- [0236] ** (0.04N HCl 중 $^{175/177}\text{LuCl}_3$ 첨가전) 혼입 반응(방사능표지화) 완충제에 대해 명시된 아스코르브산나트륨 및 겐티신산 농도
- [0237] **혼입 반응 조건 스크리닝 실험의 평가**
- [0238] 초회 혼입 반응 조건 스크리닝 실험을 위해, 반응 직후 방사능-iTLC에 의해 각각의 실험을 평가하였다. 다양한 시점에 동일 반응 용적만큼을 샘플링하여, iTLC 용지에 스팟팅함으로써 반응을 급랭시켰다. 혼입 반응 실험의 제2 라운드를 위해 방사능-iTLC 및 방사능-HPLC 분석을 수행하였다.
- [0239] **제제화 조건 스크리닝 실험**
- [0240] **혼입 반응**
- [0241] 제제화 조건 스크리닝 실험을 위해 단일 혼입 반응을 수행하여, 상이한 제제화 완충제에 분액하였다. 이하 매개변수를 혼입 반응을 위해 적용하였다:
- [0242] **혼입 반응 혼합물 성분값**
- [0243] 전구체 펩티드(DOTATATE) 농도* 90.9 µg/mL
- [0244] 방사능(^{177}Lu) 농도* 3.36 GBq/mL
- [0245] 아스코르브산나트륨** 100 mg/mL
- [0246] 겐티신산** 0 mg/mL
- [0247] **혼입 반응 매개변수값**
- [0248] pH 5
- [0249] 반응 혼합물 용적 0.416 mL
- [0250] 반응 온도 60℃
- [0251] 반응 시간 30분
- [0252] * 최종 혼입 반응 혼합물에 명시된 매개변수
- [0253] ** (최종 혼입 반응 혼합물에 도달하기 위해 0.04N HCl 중 $^{175/177}\text{LuCl}_3$ 첨가전) 혼입 반응(방사능표지화) 완충제에 대해 명시된 매개변수

[0254]	비가변 제제화 매개변수
[0255]	제제화 조건 스크리닝 실험을 위해 이하 성분들을 각각의 반응 웰에 첨가하였다:
[0256]	성분 용적(μL)
[0257]	혼입 반응 혼합물 22.0
[0258]	제제화 완충제 59.0
[0259]	각각의 제제화 조건 테스트를 위해 이하 매개변수를 일정하게 유지하였다:
[0260]	매개변수값
[0261]	DTPA* 0.29 mg/Ml
[0262]	방사능 농도* 0.912 GBq/mL
[0263]	반응 혼합물 희석율 1:3.68(반응 혼합물 대 최종 제품 용적)
[0264]	* 최종 제품 혼합물중 명시된 매개변수
[0265]	가변 제제화 매개변수
[0266]	(¹⁷⁷ Lu-DOTATATE 약학 조성물을 제공하기 위해) 제제화 조건 스크리닝을 이하 반응 변인들에 따라 수행하였다:
[0267]	반응 매개변수*값
[0268]	pH 5, 6
[0269]	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE 약학 조성물의 성분값
[0270]	아스코르브산나트륨(mg/mL) 100, 75, 50
[0271]	젠티신산(mg/mL) 18, 11, 0
[0272]	* 최종 제품 혼합물중 테스트된 바와 같이 명시된 매개변수
[0273]	제제화 스크리닝 실험 평가
[0274]	당일, 1일차, 3일차 및 5일차에 방사능-iTLC에 의해 제제화 스크리닝 실험을 분석하였다. 5일차에는 시료를 방사능-HPLC에 의해 분석하였다.
[0275]	규모 확대 실험
[0276]	혼입 반응 매개변수
[0277]	2개의 혼입 반응을 수행하였다. 이하 성분들을 각각의 반응 용기에 첨가하였다:
[0278]	성분용적(μL)
[0279]	0.04N HCl 중 ¹⁷⁷ LuCl ₃ 500
[0280]	반응 완충제
[0281]	(이하 혼입 반응 #1(L1) 및 #2(L2) 값 참조)
[0282]	+ 전구체 펩티드(DOTATATE) 100 μg 600
[0283]	제제화 매개변수
[0284]	2개의 혼입 반응에 대하여 이하 성분 매개변수를 적용하였다:
[0285]	성분혼입 반응 #1(L1) 값혼입 반응#2(L2) 값
[0286]	방사능 농도 3.36 GBq/mL 3.36 GBq/mL
[0287]	아스코르브산나트륨* 100 mg/mL 100 mg/mL

- [0288] 겐티신산* 0 mg/mL
- [0289] **매개변수 혼입 반응 #1(L1) 값혼입 반응#2(L2) 값**
- [0290] pH 5 5
- [0291] 반응 시간 30분 60분
- [0292] 반응 온도 60℃ 45℃
- [0293] * (최종 혼입 반응 혼합물을 수득하기 위해 0.04N HCl 중 $^{177}\text{LuCl}_3$ 를 첨가하기 전) 혼입 반응 완충제에 대해 명시된 매개변수. 완충제중 100 mg/mL 아스코르브산나트륨은 혼입 반응중 54 mg/mL에 해당함.
- [0294] 2개의 혼입 반응(L1 및 L2) 각각에 대해 상이한 제제화 조건 2개를 적용하였다. 이하 성분들을 합하여, 4개의 상이한 최종 제품을 수득하였다:
- [0295] **성분 용적(μL)**
- [0296] 혼입 반응 혼합물(L1 및 L2) 500
- [0297] 제제화 완충제(F1 및 F2) 1360
- [0298] 2개의 상이한 제품 제제에 대해 이하 매개변수를 적용하였다:
- [0299] **성분제제화 #1(F1) 값제제화 #2(F2) 값**
- [0300] 방사능 농도 0.913 GBq/mL 0.913 GBq/mL
- [0301] 아스코르브산나트륨* 75 mg/mL 50 mg/mL
- [0302] 겐티신산* 15 mg/mL 15 g/mL
- [0303] **매개변수제제화 #1(F1) 값제제화 #2(F2) 값**
- [0304] pH 6 6
- [0305] DTPA 0.29 mg/mL 0.29 mg/mL
- [0306] 반응 혼합물 희석률 1 : 3.72 1 : 3.72
- [0307] *(최종 혼입 반응 혼합물을 수득하기 위해 0.04N HCl 중 $^{177}\text{LuCl}_3$ 를 첨가하기 전) 방사능표지화 완충제에 대해 명시된 매개변수.
- [0308] **규모 확대 실험 평가**
- [0309] 2개의 혼입 반응 혼합물 각각을 2개의 제제화 사양을 가지도록 제제화하여, 4개의 시료, 즉 L1F1, L2F2, L2F1 및 L2F2를 제조하였다. 당일, 1일차, 2일차 및 5일차에 방사능-iTLC 및 방사능-HPLC에 의해 4개의 제품을 테스트하였다. 5일간의 연구 과정 내내 제품들을 실온에 저장하였다.
- [0310] **결과 및 고찰**
- [0311] **혼입 반응 최적화**
- [0312] 혼입 반응 스크리닝을 수행하여 pH, 아스코르브산나트륨 농도, 겐티신산 농도, 반응 온도 및 반응 시간의, 라디오메탈(radiometal)(^{177}Lu) 혼입에 대한 효과를 평가하였다(표 3).

표 3

혼입 조건 스크리닝 변인	
혼입 반응 성분	값
아스코르브산나트륨(mg/mL)	100, 50, 10
젠티신산(mg/mL)	15, 7, 0
반응 매개변수	값
pH	4, 5, 6
반응 온도(°C)	45, 60
반응 시간(분)	10, 15, 30

[0313]

[0314]

pH 5, 반응 시간 30분 및 반응 온도 60°C에서 달성된 최적 혼입 반응

[0315]

방사능-iTLC에 의한 반응 분석은, 최적 혼입 반응(방사능표지화)이 pH 5에서 달성되었음을 나타내었다. pH 4에서 반응은 더욱 잘 일어나지 않았으며, pH 6에서는 눈에 띄게 진행이 되지 않았다(도 3). 고온에서, 그리고 더 오랜 지속기간 동안 반응을 수행하는 것은, Lu-177의 더욱 효율적인 혼입을 허용하였다.

[0316]

아스코르브산나트륨은 혼입 반응을 개선한다

[0317]

아스코르브산나트륨의 존재는, 테스트 반응에 있어 라디오메탈(¹⁷⁷Lu) 혼입에 유의미하게 유리한 효과를 발휘하였다. 반응 완충제중 아스코르브산나트륨 100 mg/mL(방사능표지화 혼합물중 54 mg/mL에 대응)와의 반응은, 방사능-iTLC에 의해 측정되는 바에 따르면 최고의 ¹⁷⁷Lu 혼입%를 보였다. 젠티신산은 테스트 농도 모두일 때 반응에서 잘 관용되었다. 도 4에 제시된 결과를 참조한다.

[0318]

혼입 반응(방사능표지화) 스크리닝 실험의 제2 라운드

[0319]

8개의 혼입 반응을 수행하고 나서, 방사능-iTLC 및 방사능-HPLC에 의해 평가하였다(이하 표 4 참조).

표 4

방사능표지화 스크리닝 실험의 제 2 라운드에서 테스트된 반응에 대한 혼입 반응 조건						
시료 #	pH	반응온도 (°C)	반응시간 (분)	아스코르브산 나트륨 (mg/mL)	젠티신산 (mg/mL)	방사능-iTLC (혼입% ± SD)
1	5	60	30	100	15	96.9 ± 0.4
2	5	60	30	100	7	99.1 ± 0.1
3	5	60	30	100	0	98.9 ± 0.1
4	4.5	60	30	100	7	98.8 ± 0.2
5	5	60	30	75	7	98.9 ± 0.1
6	4.5	60	30	100	0	96.1 ± 4.2
7	5	60	30	75	0	99.0 ± 0.2
8	5	45	60	100	7	98.1 ± 0.9

[0320]

[0321]

반응에 사용된 활성량은 미약(1 μCi/mL)하였으므로 말미암아 방사선 검출장치 시그널은 매우 낮았음에도 불구하고, 시료 모두에 있어 관찰된 유일한 방사능 피크는 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE였다(도 5). 매회 주사 이후에 상승하는 베이스라인과 함께 제품 피크의 유의미한 테일링(tailing)도 또한 관찰되었는데, 이 점은 매 시료 주사마다 더 많은 재료가 주사되는 것을 막았다. 이러한 문제는 후속 실험에도 이어졌으며, 이는 궁극적으로 방사선 검출장치내 유적선(fluid path line)(Waters)을 교체함으로써 해결되었다.

[0322]

시료 #1, #2 및 #3간 UV 트레이스 비교는, 더 많은 젠티신산을 함유하는 시료중에 화학 불순물이 증가하여 검출되었음을 나타내었다(도 6a 참조). HPLC에 의한 젠티신산 분석은, 이러한 피크들중 몇 개는 투입한 젠티신산 재료에 존재하는 불순물임을 나타내었다. 시료 #2 및 #8간 UV 트레이스 비교는, 더 높은 반응 온도가 적용될 때 화학 불순물의 양이 증가하였음을 보여주었다. 대조 실험은, 용액중 가열될 때 젠티신산 및/또는 이의 초기 불순물로부터 새로운 불순물이 생성되었음을 보여주었다.

[0323] 아스코르브산나트륨 농도가 더 높고(100 mg/mL) 겐티신산 농도가 더 낮을 때(0 mg/mL) 화학 순도가 증가함으로 말미암아, 제제 스크리닝 테스트에서 시료 #3 표지화 조건을 선택하여 추가의 관찰을 실시하였다.

[0324] 제제화 평가

[0325] pH, 아스코르브산나트륨 농도 및 겐티신산 농도의, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 안정성에 대한 영향을 평가하기 위해 제제 스크리닝을 수행하였다. 당일, 1일차, 3일차 및 5일차에 방사능-iTLC에 의해 각각의 시료를 테스트하였다(이하 표 5 ~ 7 참조).

표 5

아스코르브산나트륨 100 mg/mL를 함유하는 시료들에 대한 제제 스크리닝 iTLC 결과					
pH	겐티신산 (mg/mL)	아스코르브산나트륨 100 mg/mL 방사능-iTLC Lu 표지화%			
		당일	1 일차	3 일차	5 일차
5	25	97.9	98.2	95.6*	20.7*
5	15	97.4	98	99.1*	98.4*
5	0	99	97.5	98.8	97.5
6	25	98.8	98.3	98.7	98
6	15	98.4	98.6	98.5	97.1
6	0	98.6	98.7	98.7	98.7

* 3 일차에, A1, A2, B1 웰에 제한된 완충제가 관찰됨. 이는, 평판 상단 좌측 구석의 밀봉이 잘 되지 않으므로 말미암아 증발이 일어났기 때문일 것으로 추측됨

[0326]

표 6

아스코르브산나트륨 75 mg/mL를 함유하는 시료들에 대한 제제 스크리닝 iTLC 결과					
pH	겐티신산 (mg/mL)	아스코르브산나트륨-75 mg/mL 방사능-iTLC Lu 표지화%			
		당일	1 일차	3 일차	5 일차
5	25	96.9	98.2	97.5*	98.4*
5	15	99.1	98.2	98.1	97.9
5	0	98.1	98	98.1	97.4
6	25	98.6	98.2	98.4	98.1
6	15	98.7	98.2	98.9	97.9
6	0	98.5	98.3	99	98.2

* 3 일차에, A1, A2, B1 웰에 제한된 완충제가 관찰됨

[0327]

표 7

아스코르브산나트륨 75 mg/mL를 함유하는 시료들에 대한 제제 스크리닝 iTLC 결과					
pH	겐티신산 (mg/mL)	아스코르브산나트륨-50 mg/mL 방사능-iTLC Lu 표지화%			
		당일	1 일차	3 일차	5 일차
5	25	97.3	98.5	98.5	98.5
5	15	98.1	98.7	98	98
5	0	98.2	98.8	98.4	97.9
6	25	98.7	98.6	98.4	98.2
6	15	98.3	98.3	98.4	97.3
6	0	98.9	98.8	98.4	98.6

[0328]

[0329] 5일차에 모든 시료를 방사능-HPLC에 의해 분석하였다. 제품의 테일링이 관찰되었는데, 이는 방사선 검출장치 베이스라인의 상승을 초래하였다.

[0330] 제품 피크의 테일링 및 상승한 베이스라인은 시료 스펙트럼들의 해석을 복잡하게 만들었던 반면, 실험으로부터

일반적인 결론들 몇개가 내려질 수 있었다(도 7). 특히 제품의 pH가 6일 때인 5일차에 더 적은 불순물이 존재하였다. UV 검출장치 스펙트럼의 비교를 종결시켰지만, 주된 차이는 관찰되지 않았다. 규모 확대 테스트를 위해 제제화 조건 2개를 선택하였다: F1 - pH 6, 아스코르브산나트륨 75 mg/mL, 겐티신산 15 mg/mL, 및 F2 - pH 6, 아스코르브산나트륨 50 mg/mL, 겐티신산 15 mg/mL.

규모 확대 및 안정성 테스트

2개의 표지화 조건 및 2개의 제제화 조건을 선택하여 상이한 제품 4개를 만듦으로써 규모 확대 및 안정성 테스트를 실시하였다(표 8 ~ 7). 당일, 1일차, 2일차 및 5일차에 방사능-iTLC 및 방사능-HPLC로 모든 시료를 분석하였다(표 10 ~ 11). 유적(fluid path)을 방사선 검출장치로 교체한 이래 제품 피크의 테일링은 관찰되지 않았다. 제품 모두는 예상 체류 시간일 때, 제품 피크 이전과 이후 둘 다에서 용리되는 몇몇 불순물을 동반하는 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE에 대해 눈에 띄는 피크를 보였다. y축상 눈금을 더 세세하게 나누어 이러한 불순물을 시각화하였다(도 7).

표 8

규모 확대 및 안정성 테스트에 대한 표지화 조건

시료 #	pH	반응온도 (°C)	반응시간 (분)	아스코르브산	겐티신산 (mg/mL)
				나트륨 (mg/mL)	
L1	5	60	30	100	0
L2	5	45	60	100	0

표 9

규모 확대 및 안정성 테스트에 대한 제제화 조건

시료 #	pH	아스코르브산	겐티신산 (mg/mL)
		나트륨 (mg/mL)	
F1	6	75	15
F2	6	50	15

표 10

L1 규모 확대 및 안정성 테스트에 대한 방사능-iTLC 결과

시료	당일	L1 방사능-iTLC Lu 표지화%		
		1 일차	2 일차	5 일차
F1	98.2	98.9	98.1	98.8
F2	97.9	98.8	99.3	98.6

표 11

L2 규모 확대 및 안정성 테스트에 대한 방사능-iTLC 결과

시료	당일	L2 방사능-iTLC Lu 표지화%		
		1 일차	2 일차	5 일차
F1	96.7	97	97.9	96.3
F2	94.8	97.3	98.1	97.8

상기 결과들은, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 합성이 pH 5에서 유리하게 진행되고, 최고의 혼입 반응 테스트 온도(60°C)가 30

분 동안 적용될 때, 최고의 Lu-177 혼입도를 허용하였음을 보여준다. 혼입 반응 혼합물중 아스코르브산염 화합물 농도는 라디오메탈 혼입과 양의 상관관계에 있었다. 최고 테스트 농도(반응 완충제중 100 mg/mL = 방사능표지화 혼합물중 54 mg/mL)는 방사능-iTLC에 의한 최선의 결과를 달성하였다(도 4 참조).

[0338] 제제 스크리닝은, 제품이 모든 테스트 조건에서 안정적이었지만, pH 6에서의 제품은 pH 5에서의 제품보다 더 적은 불순물을 생성하였음을 나타내었다. 규모 확대 및 안정성 테스트는, 몇몇 불순물이 표지화 혼합물중에 생성되었고, 이 불순물 대부분은 일단 제품이 제제화되면 안정적이었지만, 일부는 실온에서 5일간 저장시 증가하였음을 보여주었다. 일반적으로 제품이 더 낮은 반응 온도가 적용되어 표지화되었을 때 더 적은 불순물이 관찰되었다.

[0339] 실시예 4: ^{177}Lu -DOTATATE(97mCi/3.59 GBq Lu-177 도입)의 단일 용량 회분의 조성

[0340] 상기 실시예 1 및 3에 제시된 절차에 따라 이하 조성을 마련하였다. 모든 용액에 있어서 밀도는 1g/mL인 것으로 가정하였다. 본원에 일반적으로 언급된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 반응 완충제(또는 유사 용어)는 혼입 반응에 사용된다. 본원에 일반적으로 언급된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 제제화 완충제(또는 유사 용어)는 혼입 반응 혼합물로부터 ^{177}Lu -DOTATATE 약학 조성물을 제조하는데 사용하였다.

[0341] 파트 1:

양				
2 N NaOH (pH 12-13)				
성분	양	단위	농도	
주사용 멸균수(SWFI)	93.30	ml	N/A	
NaOH	7.60	g	81.46	mg/mL
			2.04	N
반응 완충제				
성분	양	단위	농도	
주사용 멸균수(SWFI)	130.30	g	N/A	
L-아스코르브산나트륨	7.67	g	56.15	mg/mL
젠티신산	2.57	g	18.81	mg/mL
2 N NaOH	6.30	g	3.76	mg/mL
제제화 완충제				
성분	양	단위	농도	
반응 완충제	120.90	g	N/A	
DTPA	46.30	mg	0.38	mg/mL
2 N NaOH	2.50	g	5.33	mg/mL
L-아스코르브산나트륨		g	55.01	mg/mL
젠티신산		g	18.43	mg/mL

[0342]

[0343] 파트 2:

혼입 반응 조성	용적	mg	총 혼입 반응 용적 (mg/mL)
반응 완충제+중에 용해된 전구체(DOTATATE) 160 ug	0.60 mL		
반응 완충제중 아스코르브산염 양		33.69	21.06
반응 완충제중 젠티신산 양		11.29	7.06
반응 완충제중 NaOH 양		2.25	1.41
0.04 M HCl 중 Lu-177 용적	1.00 mL		
총 용적 =	1.60 mL		
* 파트 1 유래 반응 완충제			

[0344]

[0345] 파트 3:

파트 2 에서 제조된 약학 조성물의 조성	용적	mg	약학 조성물중 농도 (mg/mL)
제제화 완충제*	6.95 mL		
제제화 완충제중 아스코르브산염 양		382.33	44.72
제제화 완충제중 겐티신산 양		128.11	14.98
제제화 완충제중 DTPA 양		2.61	0.30
제제화 완충제중 NaOH 양		37.05	4.33
혼입 반응 용액**	1.60 mL		
혼입 반응 용액중 겐티신산 양		11.29	1.32
혼입 반응 용액중 아스코르브산염 양		33.69	3.94
혼입 반응 용액중 NaOH 양		2.25	0.26
총 용적 =	8.55 mL		
약학 조성물			
총 아스코르브산염 48.66 mg/mL			
총 겐티신산 16.30 mg/mL			
DTPA 0.30 mg/mL			
NaOH 4.60 mg/mL			
*파트 1 유래			
**파트 2 유래			

[0346]

[0347] 실시예 5: ^{177}Lu -DOTATATE(2389.2 mCi/88.4 GBq 인풋 ^{177}Lu -177)의 다수 회차 용량 희분의 조성

[0348] 상기 실시예 1, 3 및 4에 제시된 절차에 따라 이하 조성을 마련하였다. 모든 용액에 있어서 밀도는 1g/mL인 것으로 가정하였다.

[0349] 파트 1:

양				
2 N NaOH (pH 12-13)				
성분	양	단위	농도	
주사용 멸균수(SWFI)	102.70	ml	N/A	
NaOH	8.40	g	81.79	mg/mL
			2.04	N

반응 완충제				
성분	양	단위	농도	
주사용 멸균수(SWFI)	129.70	g	N/A	
L-아스코르브산나트륨	7.93	g	58.36	mg/mL
겐티신산	2.63	g	19.36	mg/mL
2 N NaOH	6.18	g	3.72	mg/mL

제제화 완충제				
성분	양	단위	농도	
반응 완충제	119.10	g	N/A	
DTPA	48.00	mg	0.40	mg/mL
2 N NaOH	2.30	g	5.20	mg/mL
L-아스코르브산나트륨		g	57.25	mg/mL
겐티신산		g	18.99	mg/mL

[0350]

[0351] 파트 2:

혼입 반응 조성	용적	mg	총 혼입 반응 용적 (mg/mL)
반응 완충제*에 용해된 전구체(DOTATATE) 640 ug	2.40 mL		
반응 완충제중 아스코르브산염 양		140.06	30.38
반응 완충제중 겐티신산 양		46.45	10.08
반응 완충제중 NaOH 양		8.93	1.94
0.04 M HCl 중 Lu-177 용적	2.21 mL		
총 용적 =	4.61 mL		
* 파트 1 유래 반응 완충제			

[0352]

[0353] 파트 3:

파트 2 에서 제조된 약학 조성물의 조성	용적	mg	약학 조성물중 농도 (mg/mL)
제제화 완충제*	105.30 mL		
제제화 완충제중 아스코르브산염 양		6028.91	54.85
제제화 완충제중 겐티신산 양		1999.50	18.19
제제화 완충제중 DTPA 양		41.63	0.38
제제화 완충제중 NaOH 양		547.47	4.98
혼입 반응 용액**	4.61 mL		
혼입 반응 용액중 겐티신산 양		46.45	0.42
혼입 반응 용액중 아스코르브산염 양		140.06	1.27
혼입 반응 용액중 NaOH 양		8.93	0.08
총 용적 =	109.91 mL		
약학 조성물 총 아스코르브산염 56.13 mg/mL 총 겐티신산 18.61 mg/mL DTPA 0.38 mg/mL NaOH 5.06 mg/mL			
* 파트 1 유래			
** 파트 2 유래			

[0354]

[0355] 실시예 6: 추가 조성

[0356] 상기 실시예 1, 3, 4 및 5에 제시된 절차에 따라 이하 조성을 마련하였다. 모든 용액에 있어서 밀도는 1g/mL인 것으로 가정하였다.

양				
2 N NaOH (pH 12-13)				
성분	양	단위	농도	
주사용 멸균수(SWFI)	98.00	ml	N/A	
NaOH	8.00	g	81.63	mg/mL
			2.04	N

(혼입 반응에 사용된) 반응 완충제				
성분	양	단위	농도	
주사용 멸균수(SWFI)	130.00	g	N/A	
L-아스코르브산나트륨	7.80	g	57.25	mg/mL
겐티신산	2.60	g	19.08	mg/mL
2 N NaOH	6.24	g	3.74	mg/mL

(혼입 반응 혼합물로부터 ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE 약학 조성물을 제조하는데 사용된) 제제화 완충제				
성분	양	단위	농도	
반응 완충제	120.00	g	N/A	
DTPA	47.10	mg	0.38	mg/mL
2 N NaOH	2.40	g	5.27	mg/mL
L-아스코르브산나트륨		g	56.13	mg/mL
겐티신산		g	18.71	mg/mL

[0357]

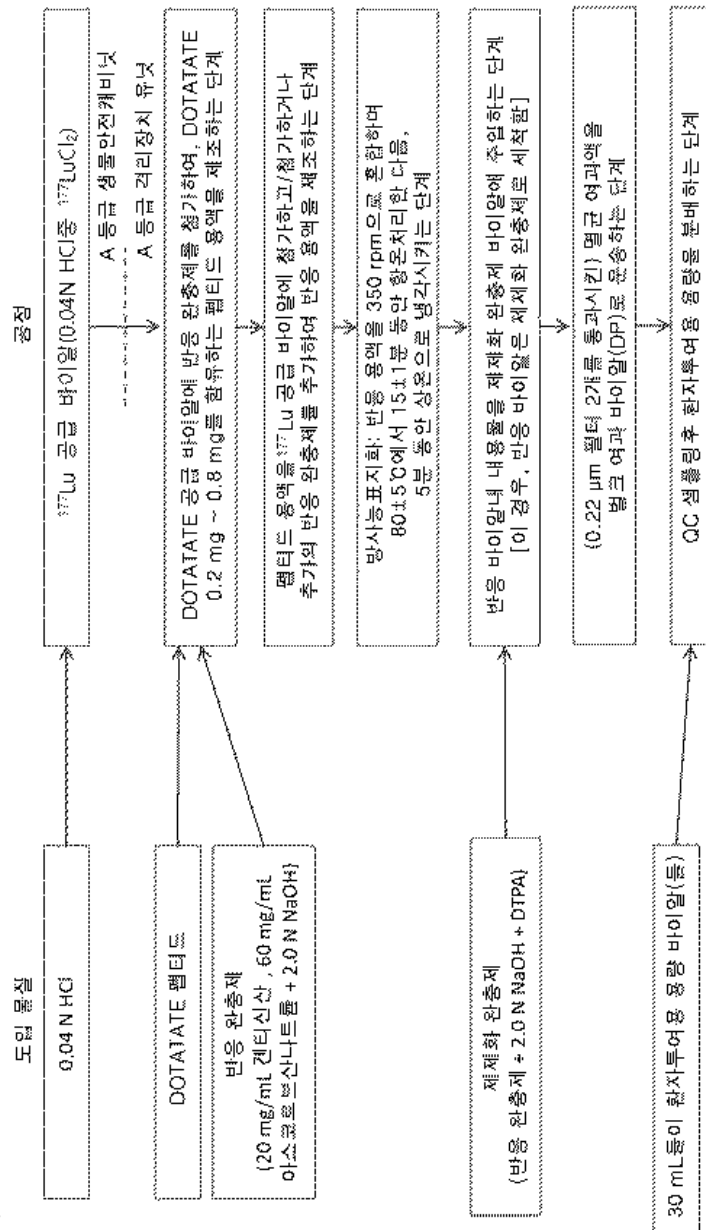
[0358] 참고문헌으로서의 포함

[0359]

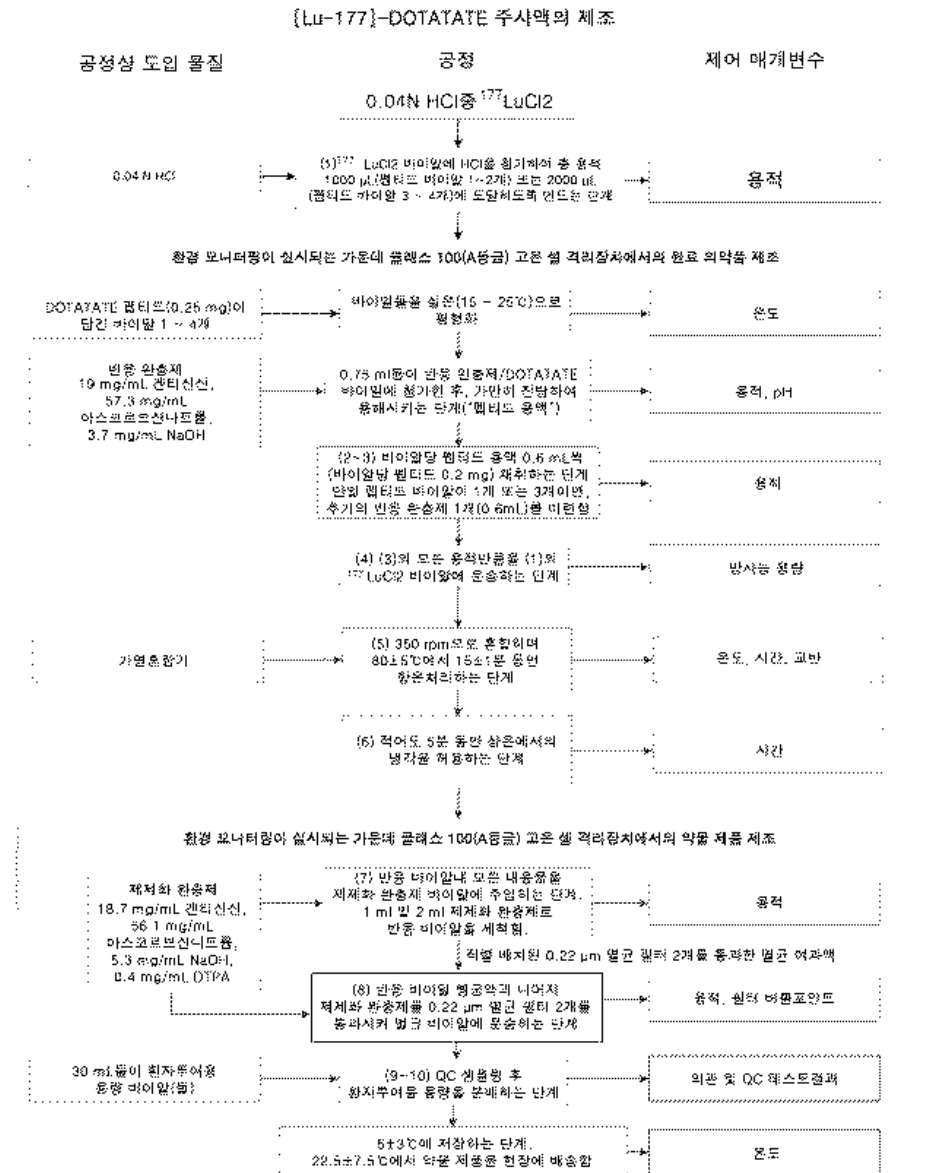
본원에 인용된 모든 특허, 공개된 특허 출원의 전체 내용 및 기타 개시내용은 전체로서 참조용으로 본 명세서에 명시적으로 포함되어 있다.

도면

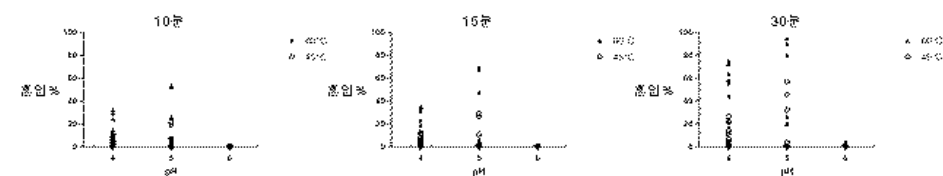
도면1



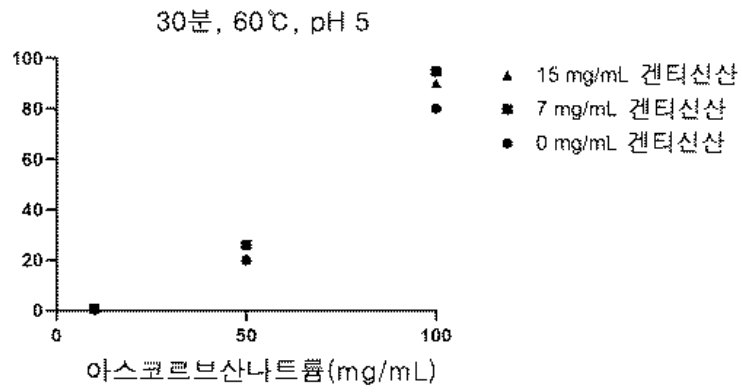
도면2



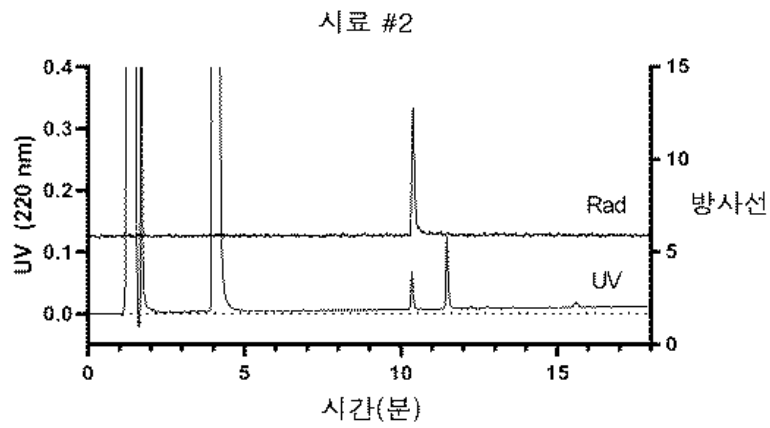
도면3



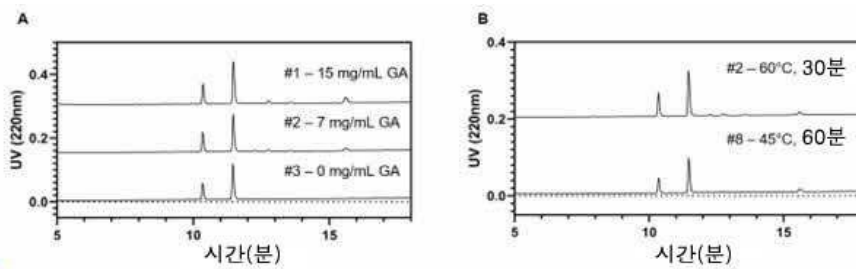
도면4



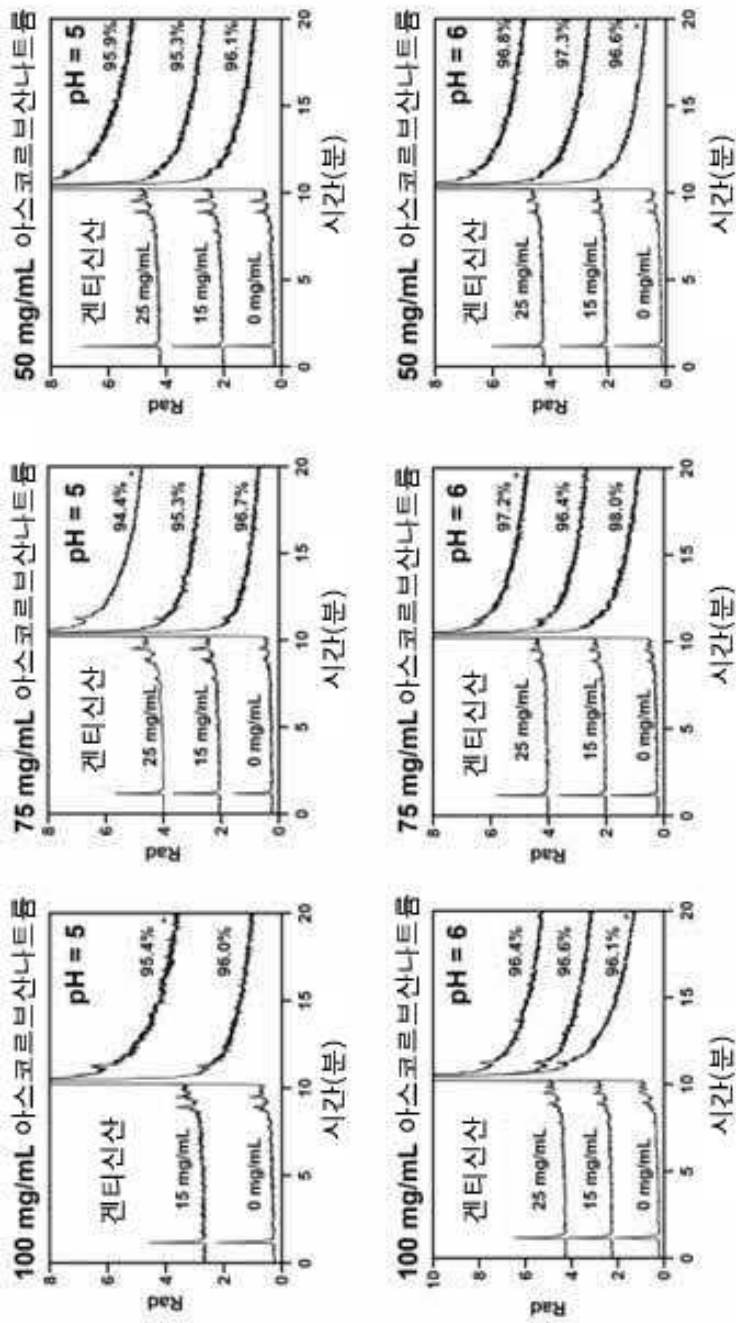
도면5



도면6



도면7



* 비교를 위해 그래프상 기타 샘플들에 대한 눈금과 유사한 크기의 눈금으로 나눈 스펙트럼