



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0041782
(43) 공개일자 2022년04월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01) A61K 31/566 (2006.01)
A61K 38/09 (2019.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/22 (2017.01) A61K 47/34 (2017.01)
A61P 15/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0024 (2013.01)
A61K 31/138 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7042734
(22) 출원일자(국제) 2020년05월26일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년12월27일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/054984
(87) 국제공개번호 WO 2020/240417
국제공개일자 2020년12월03일
- (30) 우선권주장
62/853,153 2019년05월27일 미국(US)
- (71) 출원인
톨마 인터내셔널 리미티드
아일랜드 디02 티380 더블린 2 얼스포트 테라스 10
- (72) 발명자
미들턴 존
미국 80525 콜로라도주 포트콜린스 디-1 맥머레이
에비뉴 4920
난기아 아비나시
미국 80538 콜로라도주 포트 콜린스 폴 하비스트
웨이 6238
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
유미특허법인

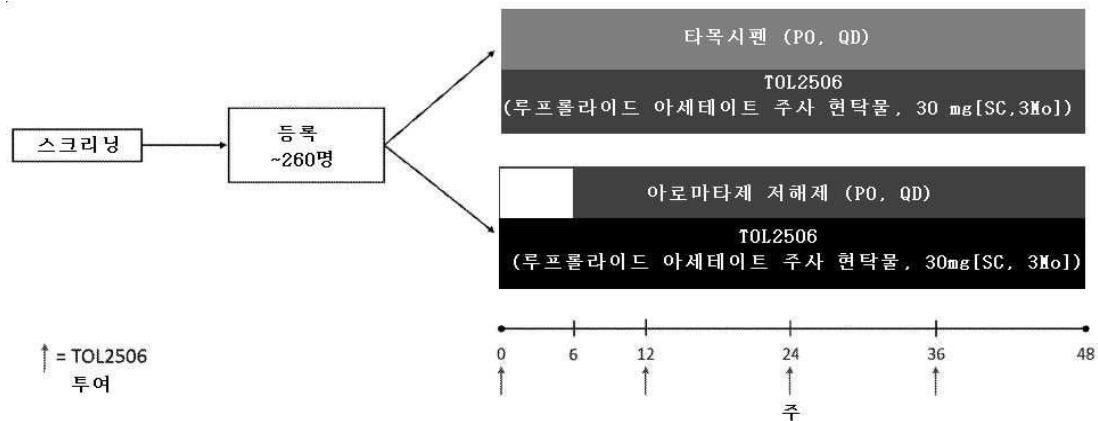
전체 청구항 수 : 총 112 항

(54) 발명의 명칭 루프롤라이드 아세테이트 조성물 및 유방암 치료에 이용하는 방법

(57) 요약

호르몬 수용체-양성 유방암 개체에서 난소 기능을 억제하기 위한 조성물 및 방법.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61K 31/4196 (2013.01)
A61K 31/566 (2013.01)
A61K 38/09 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/34 (2013.01)
A61P 15/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

맥레인 존 아서

미국 02532 매사추세츠주 버저드 베이 타라 테라스
48

모튼 테리 엘.

미국 80537 콜로라도주 러브랜드 에어로우헤드 드
라이브 441

명세서

청구범위

청구항 1

호르몬 수용체-양성 유방암 개체에서 난소 기능을 억제하는 방법으로서,
 유동적인 연장-방출성 조성물을 치료학적 유효량으로 개체에 투여하는 것을 포함하고,
 상기 유동적인 연장-방출성 조성물이

- a. 유기 용매,
 - b. 루프플라이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체, 및
 - c. 폴리(락티드-co-글리콜라이드)(PLG)의 코폴리머 세그먼트를 포함하는 생분해성 폴리머로서, 락티드 : 글리콜라이드 모노머의 몰비가 70:30 내지 80:20이고, 생분해성 폴리머가 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 가지지 않으며, 생분해성 폴리머의 하나 이상의 원위 말단 기가 하이드록시로 종결되는, 생분해성 폴리머를 포함하고,
- 상기 유동적인 연장-방출성 조성물이 3개월마다 약 1회 간격으로 피하 주사용으로 제형화되고, 상기 유동적인 연장-방출성 조성물이 체액과 접촉시 유기 용매가 소멸되어 인 시주 고체 또는 반고체 데포가 형성되는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,
 상기 호르몬 수용체 양성 유방암이 에스트로겐 수용체 (ER) 및/또는 프로게스테론 수용체 (PgR) 양성 유방암인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,
 상기 호르몬 수용체 양성 유방암이 인간 상피 성장 인자 수용체 2 (HER2)-음성 유방암인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 개체는 폐경전 여성인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 개체는 폐경전후 (perimenopausal) 여성인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 개체는 18세 이상인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 개체는 55세 미만인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물은 유방암에 대한 치료학적 치료와 병용하여 투여되는, 방법.

청구항 9

제8에 있어서,

상기 치료학적 치료가 내분비 요법인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 내분비 요법이 선택적인 에스트로겐 수용체 모듈레이터 (SERM), 선택적인 에스트로겐 수용체 분해제 (SERD) 및 아로마타제 저해제 (AI) 중 하나 이상의 투여를 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 선택적인 에스트로겐 수용체 모듈레이터가 타목시펜 (tamoxifen)인, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 아로마타제 저해제가 레트로졸 (letrozole), 아나스트롤졸 (anastrozole) 및 엑세메스탄 (exemestane) 중 하나 이상인, 방법.

청구항 13

제8항에 있어서,

상기 치료학적 치료가 화학요법인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 화학요법이 비노렐빈 (vinorelbine), 카보플라틴 (carboplatin), 베박시주맵 (bevacizumab), 리소좁 독소 루비신, 시스플라틴 (cisplatin), 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide), 메토틱렉세이트 (methotrexate), 5-플루오로우라실, 사이클린-의존적인 키나제 (cyclin-dependent kinase, CDK) 저해제, 타산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 15

제8항에 있어서,

상기 치료학적 치료가 방사선 요법인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물은 대략 3개월마다 적어도 2회로 개체에 투여되는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물은 대략 3개월마다 적어도 4회로 개체에 투여되는, 방법.

청구항 18

제16항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물은 대략 3개월마다 적어도 8회로 개체에 투여되는, 방법.

청구항 19

제16항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물은 대략 3개월마다 적어도 12회로 개체에 투여되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물은 개체의 에스트라디올 수준을 억제하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물은 개체의 에스트라디올 수준을 약 20 pg/mL 미만으로 억제하는, 방법.

청구항 22

제20항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물은 개체의 에스트라디올 수준을 약 10 pg/mL 미만으로 억제하는, 방법.

청구항 23

제20항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물은 아로마타제 저해제와 병용하여 투여되며, 개체의 에스트라디올 수준을 약 2.7 pg/mL 미만으로 억제하는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물은 개체의 여포 자극 호르몬 (FSH) 수준을 약 40 IU/L 미만으로 억제하는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

락티드 : 글리콜라이드 모노머의 몰비가 75:25인, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 생분해성 폴리머는 중량 평균 분자량이 약 15 kDa 내지 약 45 kDa인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서,

상기 중량 평균 분자량이 약 17 kDa 내지 약 21 kDa인, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

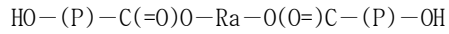
상기 생분해성 폴리머는 상기 유동적인 연장-방출성 조성물의 약 35 wt.% 내지 약 60 wt.% 함량으로 존재하는,

방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 생분해성 폴리머가 하기 식을 가지는, 방법:

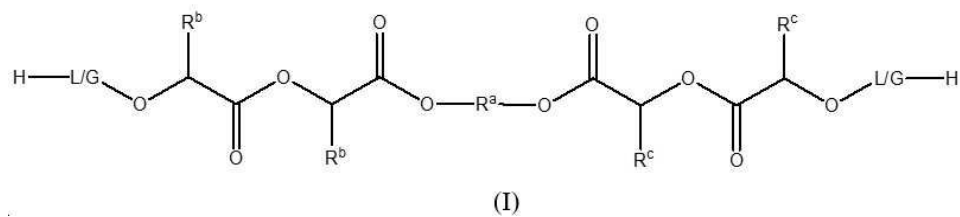


(상기 식에서, Ra는 탄소수 약 4-8의 알칸 다이라디칼이고, P는 락티드, 글리콜라이드 또는 (락티드-co-글리콜라이드)의 반복 단위를 포함하는 폴리머 세그먼트임).

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 생분해성 폴리머가 식 (I)의 화학 구조를 가지는, 방법:



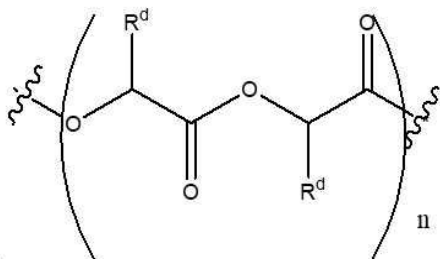
상기 식에서,

R^a는 알칸 다이라디칼이고;

R^b 기 2개는 수소 또는 메틸 기이며;

R^c 기 2개는 수소 또는 메틸 기이고;

각각의 L/G는 독립적으로 하기 구조를 가진 락티드 다이머와 글리콜라이드 다이머 유닛을 포함하는 락티드/글리콜라이드 코폴리머 세그먼트임:



(상기 식에서, 각각의 R^d 기는 독립적으로 수소 또는 메틸 기이되, 각각의 락티드 다이머 또는 글리콜라이드 다이머 유닛에서 R^d 기들은 서로 동일하고;

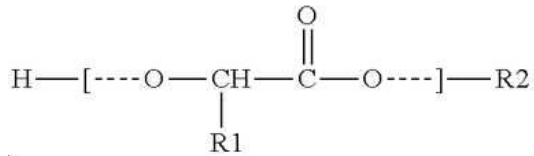
물결선은 락티드 다이머 유닛과 글리콜라이드 다이머 유닛 간의 부착점을 나타내며; 및

n은 각각의 락티드/글리콜라이드 코폴리머 세그먼트에 대해 약 20 내지 약 750의 정수임).

청구항 31

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 생분해성 폴리머가 하기 구조를 포함하는, 방법:



(상기 식에서, R1은 H 또는 CH₃이고; 및 R2는 알킬 기임).

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유기 용매가 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 아세톤, 킬레네, 부티로락톤, ε-카프로락톤, 카프로락탐, N-사이클로헥실-2-피롤리돈, 다이에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 다이메틸아세트아미드, N,N-다이메틸 포름아미드, 다이메틸 설펍사이드 (DMSO), 에틸 아세테이트, 에틸 락테이트, N-에틸-2-피롤리돈, 글리세롤 포말, 글리코푸롤, N-하이드록시에틸-2-피롤리돈, 이소프로필렌 글리세롤, 락트산, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 메톡시프로필렌글리콜, 메틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 메틸 락테이트, 벤질 벤조에이트 (BnBzO), 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 20, 폴리옥실 35, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리레이트, 벤질 알코올, n-프로판올, 이소프로판올, tert-부탄올, 프로필렌 카보네이트, 프로필렌 글리콜, 2-피롤리돈, α-토코페롤, 트리아세틴, 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리에틸 사이트레이트, 트리에틸 사이트레이트, 이들의 에스테르 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서,

상기 유기 용매가 N-메틸-2-피롤리돈인, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물이 루프플라이드 유리 염기 당량을 약 26 mg 내지 약 30 mg으로 포함하는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물이 루프플라이드 유리 염기 당량을 약 28 mg으로 포함하는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 루프플라이드의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체가 루프플라이드 아세테이트, 루프플라이드 모노아세테이트, 루프플라이드 올리레이트, 루프플라이드 팔미테이트, 루프플라이드 메실레이트, 루프플라이드 트리플루오르아세트산 (TFA), 루프플라이드 트리플루오르아세테이트, 루프플라이드 (5-9), (D-His2)-루프플라이드 트리플루오르아세트산 (TFA), 루프플라이드 염산 (HCL), 루프플라이드-D5 아세테이트 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서,

상기 루프플라이드의 약제학적으로 허용가능한 염이 루프플라이드 아세테이트인, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물이 루프롤라이드 아세테이트를 약 28 mg 내지 약 32 mg으로 포함하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물이 루프롤라이드 아세테이트를 약 30 mg으로 포함하는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서,

상기 인 시주 고체 또는 반고체 데포가 루프롤라이드 아세테이트를 약 10 mg/개월로 개체에서 방출하는, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인 시주 고체 또는 반고체 데포는 투여-후 혈장 농도 버스트 후 약 90일간에 걸쳐 개체에서 루프롤라이드 아세테이트의 대략 선형적인 방출을 구현하는, 방법.

청구항 42

제39항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물의 투여시, 약 10일 · ng/mL 내지 약 225일 · ng/mL의 루프롤라이드 아세테이트의 곡선하 면적 (AUC)이 달성되는, 방법.

청구항 43

제39항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물의 투여시, 개체에서 약 80일 동안에 걸쳐 약 75일 · ng/mL 내지 약 100일 · ng/mL의 루프롤라이드 아세테이트의 평균 곡선하 면적 (AUC)이 달성되는, 방법.

청구항 44

제39항에 있어서,

상기 유동성 연장-방출성 조성물의 투여시, 조성물에서 개체로의 루프롤라이드 아세테이트의 초기 버스트 방출이 이루어지는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물의 투여시, 개체에서 약 90일 · ng/mL 내지 약 370일 · ng/mL의 루프롤라이드 아세테이트의 곡선하 면적 (AUC)이 달성되는, 방법.

청구항 46

제44항에 있어서,

상기 유동적인 연장-방출성 조성물의 투여시, 개체에서 약 80일에 걸쳐 약 205일 · ng/mL 내지 약 210일 · ng/mL의 루프롤라이드 아세테이트의 평균 곡선하 면적 (AUC)이 달성되는, 방법.

청구항 47

제조 물품 (article of manufacture)으로서,

a. 루프롤라이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체를 수용하며, 루프롤라이드의 유리 염기 당량의 함량이 약 26 mg 내지 약 30 mg인, 제1 용기;

b. 생분해성 폴리머 및 유기 용매를 수용하는 제2 용기로서, 상기 생분해성 폴리머는 폴리(락티드-co-글리콜라이드)(PLG)의 코폴리머 세그먼트를 포함하고, 락티드 : 글리콜라이드 모노머의 몰비가 70:30이고, 적정가능한 카르복시산기를 실질적으로 포함하지 않는, 제2 용기; 및

c. 호르몬 수용체-양성 유방암 개체에서 난소 기능 억제를 위한 사용 설명서

를 포함하고,

제1 용기의 내용물과 제2 용기의 내용물을 혼합할 경우, 수득되는 조성물은 개체에서 난소 기능을 억제하기 위해 약 3개월마다 1회로 개체에 투여하기 위한 유동성 조성물인, 제조 물품.

청구항 48

제47항에 있어서,

상기 락티드 : 글리콜라이드 모노머의 몰비가 75:25인, 제조 물품.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서,

상기 루프롤라이드의 유기 염기 당량의 함량이 약 28 mg인, 제조 물품.

청구항 50

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 루프롤라이드의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체가 루프롤라이드 아세테이트, 루프롤라이드 모노아세테이트, 루프롤라이드 올리에이트, 루프롤라이드 팔미테이트, 루프롤라이드 메실레이트, 루프롤라이드 트리플루오르아세트산 (TFA), 루프롤라이드 트리플루오르아세테이트, 루프롤라이드 (5-9), (D-His2)-루프롤라이드 트리플루오르아세트산 (TFA), 루프롤라이드 염산 (HCL), 루프롤라이드-D5 아세테이트 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 물품.

청구항 51

제50항에 있어서,

상기 루프롤라이드의 약제학적으로 허용가능한 염이 루프롤라이드 아세테이트인, 제조 물품.

청구항 52

제51항에 있어서,

상기 루프롤라이드 아세테이트의 함량이 약 30 mg인, 제조 물품.

청구항 53

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 루프롤라이드의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체가 동결건조된, 제조 물품.

청구항 54

제47항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용기 및 제2 용기가 이중 챔버 주사기의 제1 챔버 및 제2 챔버인, 제조 물품.

청구항 55

제54항에 있어서,

상기 루프롤라이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체는 제2 챔버의 내용물을 제1 챔버에 투입하거나 또는 그 반대로 수행한 다음 혼합하여 유동성 조성물을 제조함으로써, 생분해성 폴리머 및 유기 용매와 혼합하는, 제조 물품.

청구항 56

제47항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 용기가 제1 주사기이고, 제2 용기가 제2 주사기인, 제조 물품.

청구항 57

제56항에 있어서,
상기 루프플라이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체는, 제1 주사기와 제2 주사기를 서로 연결하고 내용물이 서로 혼합되어 유동성 조성물이 형성될 때까지 주사기 2개 간에 왕복 이동시켜 제1 주사기의 내용물과 제2 주사기의 내용물을 합침으로써, 생분해성 폴리머 및 유기 용매와 혼합되는, 제조 물품.

청구항 58

제47항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 생분해성 폴리머는 중량 평균 분자량이 약 15 kDa 내지 약 45 kDa인, 제조 물품.

청구항 59

제58항에 있어서,
상기 중량 평균 분자량이 약 17 kDa 내지 약 21 kDa인, 제조 물품.

청구항 60

제47항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 생분해성 폴리머가 상기 유동성 조성물의 약 35 wt.% 내지 약 60 wt.% 함량으로 존재하는, 제조 물품.

청구항 61

제47항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 제2 용기는 생분해성 폴리머 및 유기 용매의 용액 약 0.30 mL 내지 약 0.50 mL을 수용하는, 제조 물품.

청구항 62

제47항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 유기 용매가 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 아세톤, 킬레네, 부티로락톤, ϵ -카프로락톤, 카프로락탐, N-사이클로헥실-2-피롤리돈, 다이에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 다이메틸아세트아미드, N,N-다이메틸 포름아미드, 다이메틸 설펍사이드 (DMSO), 에틸 아세테이트, 에틸 락테이트, N-에틸-2-피롤리돈, 글리세롤 포말, 글리코푸롤, N-하이드록시에틸-2-피롤리돈, 이소프로필리덴 글리세롤, 락트산, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 메톡시프로필렌글리콜, 메틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 메틸 락테이트, 벤질 벤조에이트 (BnBzO), 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 20, 폴리옥실 35, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리레이트, 벤질 알코올, n-프로판올, 이소프로판올, tert-부탄올, 프로필렌 카보네이트, 프로필렌 글리콜, 2-피롤리돈, α -토코페롤, 트리아세틴, 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리에틸 사이트레이트, 트리에틸 사이트레이트, 이들의 에스테르 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 물품.

청구항 63

제62항에 있어서,
상기 유기 용매가 N-메틸-2-피롤리돈인, 제조 물품.

청구항 64

제47항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

유동성 조성물을 개체에 피하 투여하기 위해 유동성 조성물이 수용된 주사기에 장착할 수 있는 바늘을 더 포함하는, 제조 물품.

청구항 65

제47항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 호르몬 수용체 양성 유방암이 인간 상피 성장 인자 수용체 2 (HER2)-음성 유방암인, 제조 물품.

청구항 66

제47항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서,

패키지 인서트 (package insert)를 더 포함하고,

상기 패키지 인서트는 호르몬 수용체-양성 유방암 개체에서 난소 기능을 억제하기 위한 루프롤라이드의 사용에 대한 효능 및/또는 안전성 데이터를 제공하는, 제조 물품.

청구항 67

제47항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

호르몬 수용체-양성 유방암 개체에서 난소 기능을 억제하는데 사용하기 위한 것인, 제조 물품.

청구항 68

HR-양성 유방암 개체에서 난소 기능을 억제하는데 사용하기 위한 연장-방출성 조성물로서,

a. 유기 용매;

b. 루프롤라이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체; 및

c. 폴리(락티드-co-글리콜라이드) (PLG)의 코폴리머 세그먼트를 포함하는 생분해성 폴리머로서, 락티드 : 글리콜라이드 모노머의 몰비가 70:30 내지 80:20 범위이고, 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 포함하지 않으며, 폴리머의 하나 이상의 원위 말단 기가 하이드록시로 종결되는, 생분해성 폴리머

를 포함하고,

상기 연장-방출성 조성물은 대략 3개월마다 1회로 피하 주사하기 위한 용도로 제형화되고, 연장-방출성 조성물이 체액과 접촉시 유기 용매가 소멸되어 인 시추 고체 또는 반고체 데포가 형성되는, 연장-방출성 조성물.

청구항 69

제68항에 있어서,

상기 락티드 : 글리콜라이드 모노머의 몰비가 75:25인, 연장-방출성 조성물

청구항 70

제68항 또는 제69항에 있어서,

상기 생분해성 폴리머는 중량 평균 분자량이 약 15 kDa 내지 약 45 kDa인, 연장-방출성 조성물

청구항 71

제70항에 있어서,

상기 중량 평균 분자량이 약 17 kDa 내지 약 21 kDa인, 연장-방출성 조성물

청구항 72

제68항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 생분해성 폴리머가 상기 연장-방출성 조성물의 약 35 wt.% 내지 약 60 wt.% 함량으로 존재하는, 연장-방출

성 조성물.

청구항 73

제68항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유기 용매가 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 아세톤, 키레네, 부티로락톤, ϵ -카프로락톤, 카프로락탐, N-사이클로헥실-2-피롤리돈, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 다이메틸아세트아미드, N,N-다이메틸 포름아미드, 다이메틸 설펍사이드 (DMSO), 에틸 아세테이트, 에틸 락테이트, N-에틸-2-피롤리돈, 글리세롤 포말, 글리코푸롤, N-하이드록시에틸-2-피롤리돈, 이소프로필렌 글리세롤, 락트산, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 메톡시프로필렌글리콜, 메틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 메틸 락테이트, 벤질 벤조에이트 (BnBzO), 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 20, 폴리옥실 35, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 벤질 알코올, n-프로판올, 이소프로판올, tert-부탄올, 프로필렌 카보네이트, 프로필렌 글리콜, 2-피롤리돈, α -토코페롤, 트리아세틴, 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리에틸 사이트레이트, 트리에틸 사이트레이트, 이들의 에스테르 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 연장-방출성 조성물.

청구항 74

제73항에 있어서,

상기 유기 용매가 N-메틸-2-피롤리돈인, 연장-방출성 조성물.

청구항 75

제68항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물이 루프플라이드 유리 염기 당량을 약 26 mg 내지 약 30 mg으로 포함하는, 연장-방출성 조성물.

청구항 76

제75항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물이 루프플라이드 유리 염기 당량을 약 28 mg으로 포함하는, 연장-방출성 조성물.

청구항 77

제68항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 루프플라이드의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체가 루프플라이드 아세테이트, 루프플라이드 모노아세테이트, 루프플라이드 올리에이트, 루프플라이드 팔미테이트, 루프플라이드 메실레이트, 루프플라이드 트리플루오르아세트산 (TFA), 루프플라이드 트리플루오르아세테이트, 루프플라이드 (5-9), (D-His2)-루프플라이드 트리플루오르아세트산 (TFA), 루프플라이드 염산 (HCL), 루프플라이드-D5 아세테이트 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 연장-방출성 조성물.

청구항 78

제77항에 있어서,

상기 루프플라이드의 약제학적으로 허용가능한 염이 루프플라이드 아세테이트인, 연장-방출성 조성물.

청구항 79

제78항에 있어서,

상기 루프플라이드 아세테이트의 함량이 약 28 mg 내지 약 32 mg인, 연장-방출성 조성물.

청구항 80

제79항에 있어서,

루프플라이드 아세테이트의 함량이 약 30 mg인, 연장-방출성 조성물.

청구항 81

제80항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물이 인 시주 고체 또는 반고체 테포로부터 루프플라이드 아세테이트를 약 10 mg/개월로 개체에 방출하는, 연장-방출성 조성물.

청구항 82

제68항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물은 개체에 투여시 개체의 에스트라디올 수준을 억제하는, 연장-방출성 조성물.

청구항 83

제82항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물은 개체의 에스트라디올 수준을 약 20 pg/mL 미만으로 억제하는, 연장-방출성 조성물.

청구항 84

제83항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물은 개체의 에스트라디올 수준을 약 10 pg/mL 미만으로 억제하는, 연장-방출성 조성물.

청구항 85

제82항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물은 아로마타제 저해제와 병용하여 개체에 투여시 개체의 에스트라디올 수준을 약 2.7 pg/mL 미만으로 억제하는, 연장-방출성 조성물.

청구항 86

제68항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물은 개체에 투여시 개체의 여포 자극 호르몬 (FSH) 수준을 약 40 IU/L 미만으로 억제하는, 연장-방출성 조성물.

청구항 87

제68항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 생분해성 폴리머는 하기 식을 가지는, 연장-방출성 조성물:



(상기 식에서, Ra는 탄소수 약 4-8의 알칸 다이라이칼이고, P는 락티드, 글리콜라이드 또는 (락티드-co-글리콜라이드)의 반복 유닛의 폴리머 세그먼트임).

청구항 88

HR-양성 유방암 개체에서 난소 기능을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어 연장-방출성 조성물의 용도로서,

상기 조성물은

- 유기 용매;
- 루프플라이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체; 및
- 폴리(락티드-co-글리콜라이드)(PLG)의 코폴리머 세그먼트를 포함하는 생분해성 폴리머로서, 락티드 : 글리콜라이드 모노머의 몰비가 70:30 내지 80:20이고, 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 포함하지 않으며, 폴리머의 하나 이상의 원위 말단 기가 하이드록시로 종결되는, 생분해성 폴리머

를 포함하고,

상기 연장-방출성 조성물은 대략 3개월마다 1회로 피하 주사하기 위한 용도로 제형화되고, 연장-방출성 조성물이 체액과 접촉시 유기 용매가 소멸되어 인 시추 고체 또는 반고체 데포가 형성되는, 용도.

청구항 89

HR-양성 유방암 개체에서 난소 기능을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어 제품의 용도로서,

상기 제품은

a. 유기 용매;

b. 루프올라이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체; 및

c. 폴리(락티드-co-글리콜라이드) (PLG)의 코폴리머 세그먼트를 포함하는 생분해성 폴리머로서, 락티드 : 글리콜라이드 모노머의 몰비가 70:30 내지 80:20이고, 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 포함하지 않으며, 폴리머의 하나 이상의 원위 말단 기가 하이드록시로 종결되는, 생분해성 폴리머

를 포함하고,

상기 연장-방출성 조성물은 대략 3개월마다 1회로 피하 주사하기 위한 용도로 제형화되고, 연장-방출성 조성물이 체액과 접촉시 유기 용매가 소멸되어 인 시추 고체 또는 반고체 데포가 형성되는, 용도.

청구항 90

제88항 또는 제89항에 있어서,

상기 락티드 : 글리콜라이드 모노머의 몰비가 75:25인, 용도.

청구항 91

제88항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 생분해성 폴리머는 중량 평균 분자량이 약 15 kDa 내지 약 45 kDa인, 용도.

청구항 92

제91항에 있어서,

상기 중량 평균 분자량이 약 17 kDa 내지 약 21 kDa인, 용도.

청구항 93

제88항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 생분해성 폴리머가 연장-방출성 조성물의 약 35 wt.% 내지 약 60 wt.%의 함량으로 존재하는, 용도.

청구항 94

제88항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유기 용매가 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 아세톤, 킬레네, 부티로락톤, ε-카프로락톤, 카프로락탐, N-사이클로헥실-2-피롤리돈, 다이에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 다이메틸아세트아미드, N,N-다이메틸 포름아미드, 다이메틸 설펍사이드 (DMSO), 에틸 아세테이트, 에틸 락테이트, N-에틸-2-피롤리돈, 글리세롤 포말, 글리코푸롤, N-하이드록시에틸-2-피롤리돈, 이소프로필렌 글리세롤, 락트산, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 메톡시프로필렌글리콜, 메틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 메틸 락테이트, 벤질 벤조에이트 (BnBzO), 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 20, 폴리옥실 35, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리레이트, 벤질 알코올, n-프로판올, 이소프로판올, tert-부탄올, 프로필렌 카보네이트, 프로필렌 글리콜, 2-피롤리돈, α-토코페롤, 트리아세틴, 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리에틸 사이트레이트, 트리에틸 사이트레이트, 이들의 에스테르 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 95

제94항에 있어서,

상기 유기 용매가 N-메틸-2-피롤리돈인, 용도.

청구항 96

제67항 내지 제74항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물이 루프플라이드 유리 염기 당량을 약 26 mg 내지 약 30 mg으로 포함하는, 용도.

청구항 97

제96항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물이 루프플라이드 유리 염기 당량을 약 28 mg으로 포함하는, 용도.

청구항 98

제88항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 루프플라이드의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체가 루프플라이드 아세테이트, 루프플라이드 모노아세테이트, 루프플라이드 올리에이트, 루프플라이드 팔미테이트, 루프플라이드 메실레이트, 루프플라이드 트리플루오르아세트산 (TFA), 루프플라이드 트리플루오로아세테이트, 루프플라이드 (5-9), (D-His2)-루프플라이드 트리플루오르아세트산 (TFA), 루프플라이드 염산 (HCL), 루프플라이드-D5 아세테이트 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 99

제98항에 있어서,

상기 루프플라이드의 약제학적으로 허용가능한 염이 루프플라이드 아세테이트인, 용도.

청구항 100

제99항에 있어서,

상기 루프플라이드 아세테이트의 함량이 약 28 mg 내지 약 32 mg인, 용도.

청구항 101

제100항에 있어서,

상기 루프플라이드 아세테이트의 함량이 약 30 mg인, 용도.

청구항 102

제101항에 있어서,

상기 인 시추 고체 또는 반고체 데포가 루프플라이드 아세테이트를 개체에서 약 10 mg/개월로 방출하는, 용도.

청구항 103

제88항 내지 제102항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물이 유방암에 대한 치료학적 치료와 병용하여 투여되는, 용도.

청구항 104

제103항에 있어서,

상기 치료학적 치료가 내분비 요법인, 용도.

청구항 105

제104항에 있어서,

상기 내분비 요법이 선택적인 에스트로겐 수용체 모듈레이터 (SERM), 선택적인 에스트로겐 수용체 분해제 (SERD) 및 아로마타제 저해제 (AI) 중 하나 이상의 투여를 포함하는, 용도.

청구항 106

제105항에 있어서,

상기 선택적인 에스트로겐 수용체 모듈레이터가 타목시펜인, 용도.

청구항 107

제105항에 있어서,

상기 아로마타제 저해제가 레트로졸, 아나스트롤졸 및 엑세메스탄 중 하나인, 용도.

청구항 108

제88항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물이 개체의 에스트라디올 수준을 약 20 pg/mL 미만으로 억제하는, 용도.

청구항 109

제108항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물이 개체의 에스트라디올 수준을 약 10 pg/mL 미만으로 억제하는, 용도.

청구항 110

제108항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물이 아로마타제 저해제와의 병용 투여시 개체의 에스트라디올 수준을 약 2.7 pg/mL 미만으로 억제하는, 용도.

청구항 111

제88항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 연장-방출성 조성물은 개체의 여포 자극 호르몬 (FSH) 수준을 약 40 IU/L 미만으로 억제하는, 용도.

청구항 112

제88항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 생분해성 폴리머가 하기 식을 가지는, 용도:



(상기 식에서, Ra는 탄소수 약 4-8의 알칸 다이라디칼이고, P는 락티드, 글리콜라이드 또는 (락티드-co-글리콜라이드)의 반복 유닛의 폴리머 세그먼트임).

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 종양 분야에 관한 것이다. 본 발명은 특히 난소 기능 억제 및 호르몬 수용체-양성 유방암의 치료 방법에 유용한 루프올라이드 조성물을 개시한다.

배경 기술

[0002] 유방암은 가장 흔한 암 형태로, 전세계 여성의 주요 암 사망 요인이다. 전체 유방암의 대략 80%가 에스트로겐 수용체 (ER)를 발현하며, 종양 증식 및 진행에 이에 의존적이다. 호르몬 활성화 및/또는 합성의 조절, 특히 에스

트로겐의 조절은 호르몬 수용체-양성 (HR-양성) 유방암을 가진 여성에서 치료학적인 접근의 핵심이다. 난소 억제제는 (아로마타제 저해제 [AI] 등의) 내분비 요법을 시술 중인 중-위험 또는 고-위험, HR-양성, 인간 상피 성장인자 수용체 2 (HER2)-음성 질환을 가진 폐경전/폐경전후 (pre/perimenopausal) 환자에서 에스트로겐 수준을 추가로 낮추기 위한, 요법의 중요한 요소이다.

[0003] 미국 임상 중앙 학회 및 국립 종합 암 네트워크® 가이드라인에 준한 임상 실무에서, 고나도트로핀-방출 호르몬 (GnRH) 작용제는 재발 중-위험 내지 고-위험 유방암을 가진 폐경전/폐경전후 환자에서 난소 기능을 억제하기 위해 미국 (US)에서 사용되고 있다. GnRH 작용제는 HR-양성 유방암 환자의 치료에서 단일요법으로 투여되진 않는다. 현행 치료 전략은 선택적인 에스트로겐 수용체 모듈레이터 (SERM), 선택적인 에스트로겐 수용체 분해제 (degrader)(SERD) 및 내인성 비-난소 에스트로겐의 방출을 감소시키는 기타 약물 (예, 아로마타제 저해제 [AI])과 같은 보조적인 내분비 요법의 사용을 수반한다.

[0004] HR-양성 유방암 환자에서 보조 내분비 요법 및 기타 유방암 요법과 병용하여 사용될 연장된 기간 동안 효과적이고 지속적으로 난소 기능 억제를 달성하는 약물 제형이 요구되고 있다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 루프롤라이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체를 포함하는 연장-방출성 (extended release) 생분해성 폴리머의 투여에 의한, 유방암 환자에서 난소 기능의 억제 방법 및 호르몬 수용체-양성 (HR-양성) 유방암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0006] 이에, 일 측면에서, 본 발명은 유기 용매, 루프롤라이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체, 및 생분해성 폴리머를 포함하는 유동적인 연장-방출성 조성물을 치료학적 유효량으로 치료가 필요한 HR-양성 유방암 환자에게 투여함으로써 HR-양성 유방암 환자에서 난소 기능을 억제하는 방법을 제공한다. 개체에 유동적인 연장-방출성 조성물의 주사 및 체액 접촉시, 유동적인 연장-방출성 조성물의 유기 용매는 소멸되고, 인 시추 고체 또는 반고체 데포가 형성된다.

[0007] 이러한 방법에서, 생분해성 폴리머는 락티드 및 글리콜라이드 모노머를 포괄적으로 약 70:30 내지 약 80:20 또는 일 측면에서 포괄적으로 최대 약 85:15까지의 몰비로 포함하는 폴리(락티드-co-글리콜라이드)(PLG) 코폴리머이며, 여기서 폴리머에는 적정가능한 (titratable) 카르복시산 기가 실질적으로 없으며, 폴리머의 하나 이상의 원위 말단 기는 하이드록시로 종결된다. 이러한 방법들에서, 생분해성 폴리머는 바람직하게는 락티드 및 글리콜라이드 모노머를 75:25의 몰비로 포함하는 폴리(락티드-co-글리콜라이드)코폴리머일 수 있으며, 여기서 폴리머는 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 가지지 않으며, 폴리머의 하나 이상의 원위 말단 기는 하이드록시로 종결된다. 이러한 방법들에서, 생분해성 폴리머는 중량 평균 분자량이 약 15 kDa 내지 약 45 kDa, 또는 약 15 kDa 내지 약 26 kDa, 또는 약 17 kDa 내지 약 21 kDa일 수 있다. 이러한 방법들에서, 생분해성 폴리머는 유동적인 연장-방출성 조성물에 약 35 wt.% 내지 약 60 wt.%의 함량으로 존재할 수 있다.

[0008] 이러한 방법들에서, 유기 용매는 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 아세톤, 키레네 (cyrene), 부티로락톤, ϵ -카프로락톤, 카프로락탐, N-사이클로헥실-2-피롤리돈, 다이에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 다이메틸아세트아미드, N,N-다이메틸 포름아미드, 다이메틸 설펍사이드 (DMSO), 에틸 아세테이트, 에틸 락테이트, N-에틸-2-피롤리돈, 글리세롤 포말, 글리코푸롤, N-하이드록시에틸-2-피롤리돈, 이소프로필렌 글리세롤, 락트산, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 메톡시프로필렌글리콜, 메틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 메틸 락테이트, 벤질 벤조에이트 (BnBzO), 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 20, 폴리옥실 35, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 수소첨가 피마자유 (hydrogenated castor oil), 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 벤질 알코올, n-프로판올, 이소프로판올, tert-부탄올, 프로필렌 카보네이트, 프로필렌 글리콜, 2-피롤리돈, α -토코페롤, 트리아세틴, 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리에틸 사이트레이트, 트리에틸 사이트레이트, 이들의 에스테르 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 이러한 방법들에서, 유기 용매는 바람직하게는 N-메틸-2-피롤리돈이다.

[0009] 이러한 방법들에서, 루프롤라이드의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체는 루프롤라이드 아세테이트, 루프롤라이드 모노아세테이트, 루프롤라이드 올리에이트, 루프롤라이드 팔미테이트, 루프롤라이드 메실레이트, 루프롤라이드 트리플루오르아세트산 (TFA), 루프롤라이드 트리플루오르아세테이트, 루프롤라이드 (5-9), (D-His2)-루프롤라이드 트리플루오르아세트산 (TFA), 루프롤라이드 염산 (HCL), 루프롤라이드-D5 아세테이트, 루프롤라이드 (L-Leu) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 이러한 방법들에서, 루프롤라이드의 약제학적으로 허용가능한 염은 바람직하게는 루프롤라이드 아세테이트이다. 이러한 방법들에서, 조성물은 루

루프롤라이드 유리 염기 당량 (leuprolide free base equivalent)을 약 26 mg 내지 약 30 mg으로 함유할 수 있으며, 예를 들어, 유동성 연장-방출성 조성물은 루프롤라이드 유리 염기 당량을 약 28 mg 내지 약 32 mg으로 함유할 수 있다. 이러한 방법들에서, 조성물은 바람직하게는 루프롤라이드 유리 염기 당량을 약 28 mg으로 함유할 수 있으며, 예를 들어, 유동적인 연장-방출성 조성물은 루프롤라이드 아세테이트를 약 30 mg으로 함유할 수 있다.

[0010] 이러한 방법들에서, HR-양성 유방암은 에스트로겐 수용체 (ER) 및/또는 프로게스테론 수용체 (PgR) 양성 유방암일 수 있다. 이러한 방법들에서, 유방암은 HR-양성, 인간 상피 성장 인자 수용체 2 (HER2)-음성 유방암일 수 있다.

[0011] 이러한 방법들에서, 개체는 폐경전 또는 폐경전후 여성일 수 있다. 이러한 방법들에서, 개체는 적어도 18세일 수 있다. 이러한 방법들에서, 개체는 18세 이상 및 40세 미만, 또는 18세 이상 및 45세 미만, 또는 18세 이상 및 55세 미만일 수 있다.

[0012] 이러한 방법들에서, 유동성 연장-방출성 조성물은, 비-제한적으로, 내분비 요법 등의 HR-양성 유방암에 대한 하나 이상의 치료학적 치료와 병용하여 투여할 수 있다. 이러한 방법들에서, 유동적인 연장-방출성 조성물은 항-호르몬제 및/또는 아로마타제 저해제와 병용하여 투여할 수 있다. 이러한 방법들에서, 유동성 연장-방출성 조성물은 타목시펜 (tamoxifen), 레트로졸 (letrozole), 아나스트로졸 (anastrozole) 및 엑세메스탄 (exemestane) 중 하나 이상과 병용하여 투여할 수 있다. 대안적으로 또는 부가적으로, 유동적인 연장-방출성 조성물은 화학요법 및/또는 방사선 요법과 병용하여 투여할 수 있다.

[0013] 이러한 방법들에서, 유동성 연장-방출성 조성물은 개체에게 피하 투여할 수 있다. 이러한 방법들에서, 유동적인 연장-방출성 조성물은 개체에게 90일마다 약 1회 (즉, 3개월마다 약 1회)로 투여할 수 있다. 이러한 방법들에서, 유동적인 연장-방출성 조성물은 개체에서 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 8회 이상, 12회 이상, 16회 이상, 20회 이상 또는 그 이상의 횟수로 투여할 수 있다.

[0014] 이러한 방법들에서, 유동성 연장-방출성 조성물의 투여는 인 시주 고체 또는 반고체 데포 제형으로부터 개체로 루프롤라이드 아세테이트를 약 10 mg/개월로 생체내 방출할 수 있다. 이러한 방법들에서, 유동적인 연장-방출성 조성물의 투여는 개체에서 투여-후 혈장 농도 버스트 후 약 90일 (즉, 약 3개월)에 걸쳐 루프롤라이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체 (예를 들어, 루프롤라이드 아세테이트)의 대략 선형적인 방출을 달성할 수 있다.

[0015] 이러한 방법들에서, 유동적인 연장-방출성 조성물의 투여는 약 10일 · ng/mL 내지 약 225일 · ng/mL의 루프롤라이드 아세테이트의 곡선하 면적 (AUC)을 달성할 수 있다. 이러한 방법들에서, 유동적인 연장-방출성 조성물은 약 80일에 걸쳐 개체에서 약 75일 · ng/mL 내지 약 100일 · ng/mL의 루프롤라이드 아세테이트의 평균 곡선하 면적 (AUC)을 달성할 수 있다. 이러한 방법들에서, 유동적인 연장-방출성 조성물의 투여시 조성물로부터 개체로의 루프롤라이드 아세테이트의 초기 버스트 방출이 발생하며, 유동적인 연장-방출성 조성물의 투여는 개체에서 약 90일 · ng/mL 내지 약 370일 · ng/mL의 루프롤라이드 아세테이트의 곡선하 면적 (AUC) 또는 개체에서 약 205일 · ng/mL 내지 약 210일 · ng/mL의 루프롤라이드 아세테이트의 평균 곡선하 면적 (AUC)을 달성할 수 있다.

[0016] 이러한 방법들에서, 유동적인 연장-방출성 조성물의 단독 투여, 또는 비-제한적으로, 항-호르몬제 및 아로마타제 저해제와 같은 내분비 요법 등의 HR-양성 유방암에 대한 하나 이상의 치료학적 치료와의 병용 투여는, 에스트라디올 (E2) 생산을 폐경후 수준 (< 20 pg/mL)으로 낮출 수 있다. 이러한 방법들에서, 유동적인 연장-방출성 조성물의 단독 투여 또는 항-호르몬제 및/또는 아로마타제 저해제 중 하나 이상과의 병용 투여는, 개체의 에스트라디올을 약 20 pg/mL 이하 또는 약 10 pg/mL 이하로 낮출 수 있다. 이러한 방법들에서, 유동적인 연장-방출성 조성물과 아로마타제 저해제와의 병용 투여는 개체의 에스트라디올을 약 2.7 pg/mL 이하로 낮출 수 있다. 이러한 방법들에서, 유동적인 연장-방출성 조성물의 단독 투여 또는 항-호르몬제 및/또는 아로마타제 저해제 중 하나 이상과의 병용 투여는 개체의 여포 자극 호르몬 (FSH) 수준을 약 40 IU/L 이하로 낮출 수 있다.

[0017] 다른 측면에서, 본 발명은 루프롤라이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체를 수용하는 제1 용기, 및 생분해성 폴리머와 유기 용매를 수용하는 제2 용기를 포함하는 제조 물품 (article of manufacture)을 제공한다. 이러한 물품은 이의 사용 설명서를 동봉할 수 있으며, 제1 용기의 내용물과 제2 용기의 내용물을 혼합하여 개체에 투여하기 위한 유동적인 연장-방출성 조성물을 제조하기 위한 설명서를 동봉할 수 있다. 이러한 물품에서, 제1 용기는 루프롤라이드 유리 염기 당량을 약 26 mg 내지 약 30 mg으로 수용할 수 있으며, 예를 들어 제1 용기는 루프롤라이드 아세테이트를 약 28 mg 내지 약 32 mg으로 수용할 수 있다. 이들 물품에서, 제1 용

기는 바람직하게는 루프콜라이드 유리 염기 당량 약 28 mg, 예를 들어 루프콜라이드 아세테이트 약 30 mg을 수용할 수 있다. 이들 물품에서, 제2 용기는 생분해성 폴리머/유기 용매 조성물을 1.0 mL 미만으로 수용할 수 있으며, 더 바람직하게는 제2 용기는 생분해성 폴리머/유기 용매 조성물을 약 0.30 mL 내지 약 0.50 mL로 수용할 수 있거나, 또는 바람직하게는 생분해성 폴리머/유기 용매 조성물 약 0.375 mL을 수용할 수 있다.

[0018] 이들 물품에서, 생분해성 폴리머는 락티드 : 글리콜라이드 모노머를 포괄적으로 약 70:30 내지 약 80:20 범위의 몰비, 또는 일 측면에서 포괄적으로 최대 약 85:15의 몰비로 포함하는 폴리(락티드-co-글리콜라이드) 코폴리머일 수 있으며, 여기서 폴리머는 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 가지지 않으며, 폴리머의 하나 이상의 원위 말단 기는 하이드록시로 종결된다. 이들 물품에서, 생분해성 폴리머는 바람직하게는 락티드 및 글리콜라이드 모노머를 75:25의 몰비로 포함하는 폴리(락티드-co-글리콜라이드) 코폴리머일 수 있으며, 여기서 폴리머는 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 가지지 않으며, 폴리머의 하나 이상의 원위 말단 기는 하이드록시로 종결된다. 이들 물품에서, 생분해성 폴리머는 중량 평균 분자량이 약 15 kDa 내지 약 45 kDa, 또는 약 15 kDa 내지 약 26 kDa, 또는 약 17 kDa 내지 약 21 kDa일 수 있다. 이들 물품에서, 생분해성 폴리머는 유동적인 연장-방출성 조성물을 약 35 wt.% 내지 약 60 wt.%로 포함할 수 있다.

[0019] 이들 물품에서, 유기 용매는 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 아세톤, 키레네, 부티로락톤, ϵ -카프로락톤, 카프로락탐, N-사이클로헥실-2-피롤리돈, 다이에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 다이메틸아세트아미드, N,N-다이메틸 포름아미드, 다이메틸 설펍사이드 (DMSO), 에틸 아세테이트, 에틸 락테이트, N-에틸-2-피롤리돈, 글리세롤 포말, 글리코푸롤, N-하이드록시에틸-2-피롤리돈, 이소프로필렌 글리세롤, 락트산, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 메톡시프로필렌글리콜, 메틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 메틸 락테이트, 벤질 벤조에이트 (BnBzO), 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 20, 폴리옥실 35, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 벤질 알코올, n-프로판올, 이소프로판올, tert-부탄올, 프로필렌 카보네이트, 프로필렌 글리콜, 2-피롤리돈, α -토코페롤, 트리아세틴, 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리에틸 사이트레이트, 트리에틸 사이트레이트, 이들의 에스테르 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 이들 물품에서, 유기 용매는 바람직하게는 N-메틸-2-피롤리돈이다.

[0020] 이들 물품에서, 제1 용기와 제2 용기는 이중 챔버 주사기의 제1 챔버와 제2 챔버일 수 있으며, 제1 챔버와 제2 챔버의 내용물은 제2 챔버의 내용물을 제1 챔버에 투입하거나 또는 그 반대로 수행한 다음 혼합하여 유동적인 연장-방출성 조성물을 제조함으로써 혼합할 수 있다. 이들 물품에서, 제1 용기와 제2 용기는 제1 주사기 및 제2 주사기일 수 있으며, 제1 주사기와 제2 주사기의 내용물은 주사기를 서로 연결하여 내용물들이 효과적으로 혼합되어 유동적인 연장-방출성 조성물이 형성될 때까지 2개의 주사기 사이를 왕복 이동시킴으로써 혼합할 수 있다. 이들 물품에서, 유동적인 연장-방출성 조성물의 주사 부피는 약 1.0 mL 미만, 바람직하게는 약 0.5 mL 미만, 더 바람직하게는 약 0.375 mL일 수 있다.

[0021] 이들 물품은 또한 조성물을 개체에 피하 투여하기 위해 유동적인 연장-방출성 조성물이 수용된 주사기에 장착할 수 있는 바늘을 또한 포함할 수 있다. 이러한 물품은 또한, HR-양성 유방암을 가진 개체에서 난소 기능을 억제하는데 유동적인 연장-방출성 조성물을 사용하기 위한 효능 및/또는 안전성 데이터를 제공하는, 패키지 인서트 (package insert)를 또한 포함할 수 있다.

[0022] 본 발명의 바람직한 구현예는, N-메틸-2-피롤리돈을 포함하는 조성물 약 0.375 mL, 루프콜라이드 아세테이트 30 mg, 및 75:25 폴리(락티드-co-글리콜라이드) (PLG) 코폴리머 세그먼트를 포함하는 생분해성 폴리머를 포함하는, HR-양성 유방암 개체에서 난소 기능을 억제하기 위한 연장-방출성 조성물을 포함하며, 여기서 폴리머는 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 가지지 않으며, 폴리머의 하나 이상의 원위 말단 기는 하이드록시로 종결된다. 이러한 연장-방출성 조성물에서, 생분해성 열가소성 폴리머는 화학식: $\text{HO}-(\text{P})-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Ra}-\text{O}(\text{O})\text{C}-(\text{P})-\text{OH}$ 를 가질 수 있으며, 식에서 Ra는 탄소수 약 4-8의 알칸 다이라디칼이고, 알칸 다이올의 잔기이며, P는 락티드, 글리콜라이드 또는 (락티드-co-글리콜라이드)의 반복 유닛의 폴리머 세그먼트이다.

[0023] 전술한 본 발명의 내용은 본 발명의 전체 영역과 범위를 나타내는 것으로 의도되거나 또는 해석되어서는 안된다. 아울러, 본 명세서에서 "본원" 또는 이의 측면에서의 언급된 내용은 본 발명의 특정 구현예들을 의미하는 것으로 이해하여야 하며, 반드시 모든 구현예들이 특정 설명으로 한정되는 것으로 해석되어서는 안된다. 본원은 전술한 발명의 내용과 첨부된 도면 및 상세한 설명에서 다양한 수준으로 상세하게 기술되며, 본원의 범위에 대한 제한은 본 발명의 내용에서 요소, 구성성분 등의 포함 또는 비-포함에 의해 의도되지 않는다. 본 발명에 대한 추가적인 측면들은 상세한 설명으로부터, 특히 도면과 함께 숙지하였을 때 보다 쉽게 명확해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0024]

도 1은 3개월 간격으로 루프플라이드 아세테이트 30 mg의 2회 주사를 시뮬레이션한 선형적인 혈청내 루프플라이드 농도-시간 프로파일을 도시한 것이다.

도 2는 3개월 간격으로 루프플라이드 아세테이트 30 mg의 2회 주사를 시뮬레이션한 로그-선형적인 혈청내 루프플라이드 농도-시간 프로파일을 도시한 것이다.

도 3은 루프플라이드를 3 또는 4개월에 걸쳐 방출하는 생분해성 폴리머 중의 루프플라이드 아세테이트의 2회 투여를 시뮬레이션한 최대 혈장 농도 (C_{max})를 도시한 것이다.

도 4는 루프플라이드 아세테이트를 3개월에 걸쳐 10 mg/개월의 속도로 방출하도록 설계된 루프플라이드 아세테이트 현탁물 30 mg의 주사가 가능한 연장-방출성 데포 제형의 효능에 대한 인간 임상 실험의 개략도를 나타낸 것이다 ("TOL2506"). 화살표는 TOL2506의 투여량 투여를 표시한다 (약어: mo = 개월; QD = 매일; SC = 피하; PO = 경구 투여).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025]

본원에서 사용된 일부 약어 목록: 농도-시간 곡선하 면적 (AUC), 신퇴구간 (CI), 최대 농도 (C_{max}), 완전 반응 (CR), 용량 제한 독성 (DLT), 겔 투과 크로마토그래피 (GPC), 미토마이신, 시스플라틴 및 5-플루오로우라실 (MCF), 에스트로겐 수용체 (ER), 인간 상피 성장 인자 수용체 2 (HER2), 호르몬 수용체 (HR), 사이클로포스파미드, 메토타렉세이트, 에스트라디올 (E2), 에스트론 (E1), 에스트론 설페이트 (E1S), 여포-자극 호르몬 (FSH), 황체형성 호르몬 (LH), 황체형성 호르몬-방출 호르몬 (LHRH), 전이성 유방암 (MBC), 유의하지 않음 (NS), 전체 생존 (OS), 진행성 질환 (PD), 무진행 생존성 (PFS), 약동학 (PK), 부분 반응 (PR), 프로게스테론 수용체 (PgR), 중증 이상 반응 (SAE), 및 최대 혈장 농도에 도달하는데 소요되는 시간 (t_{max}).

[0026]

정의

[0027]

용어 "알킬"은 탄소수 1-24의 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 기, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 데실, 테트라데실, 헥사데실, 에이코실, 테트라코실 등을 지칭한다. "저급 알킬" 기는 탄소수 1-6의 포화된 분지형 또는 비분지형 탄화수소이다. 바람직한 알킬 기는 탄소 원자 1-4개를 가진다. 알킬 기는, 하나 이상의 수소 원자가 할로젠, 사이클로알킬, 알콕시, 아미노, 하이드록실, 아릴, 알케닐 또는 카르복실과 같은 치환기로 치환된 "치환된 알킬"일 수 있다. 예를 들어, 저급 알킬 또는 (C₁-C₆) 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, iso-부틸, sec-부틸, 펜틸, 3-펜틸 또는 헥실일 수 있으며; (C₃-C₆) 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실일 수 있으며; (C₃-C₆) 사이클로알킬(C₁-C₆) 알킬은 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 2-사이클로프로필에틸, 2-사이클로부틸에틸, 2-사이클로펜틸에틸 또는 2-사이클로헥실에틸일 수 있으며; (C₁-C₆) 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, iso-부톡시, sec-부톡시, 펜톡시, 3-펜톡시 또는 헥실옥시일 수 있으며; (C₂-C₆) 알케닐은 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐 또는 5-헥세닐일 수 있으며; (C₂-C₆) 알킬닐은 에틸닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐 또는 5-헥시닐일 수 있으며; (C₁-C₆) 알카노일은 아세틸, 프로파노일 또는 부타노일일 수 있으며; 할로(C₁-C₆) 알킬은 요오도메틸, 브로모메틸, 클로로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-클로로에틸, 2-플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 또는 펜타플루오로에틸일 수 있으며; 하이드록시(C₁-C₆) 알킬은 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시에틸, 1-하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 1-하이드록시부틸, 4-하이드록시부틸, 1-하이드록시펜틸, 5-하이드록시펜틸, 1-하이드록시헥실 또는 6-하이드록시헥실일 수 있으며; (C₁-C₆) 알콕시카르보닐은 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 펜톡시카르보닐 또는 헥실옥시카르보닐일 수 있으며; (C₁-C₆) 알킬티오는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, 이소부틸티오, 펜틸티오 또는 헥실티오일 수 있으며; (C₂-C₆) 알카노일옥시는 아세톡시, 프로파노

일옥시, 부타노일옥시, 이소부타노일옥시, 펜타노일옥시 또는 헥사닐옥시일 수 있다.

- [0028] 용어 "분자량" 및 "평균 분자량"은, 달리 언급되지 않은 한, 통상적인 겔 투과 크로마토그래피 (GPC) 장치 (예, Agilent 1260 Infinity Quaternary LC with Agilent G1362A Refractive Index Detector)에서 폴리스티렌 표준 물질과 용매로서 테트라하이드로퓨란 (THF)을 이용해 측정된, 중량-평균 분자량을 의미한다.
- [0029] 본원에서, 용어 "화학요법"은 본원에서 아래에서 정의되는 바와 같이 화학요법의 투여를 포함하는 치료를 의미한다.
- [0030] 본원에서, 유방암에 대한 용어 "내분비 요법" 또는 "호르몬 요법"은 유방암 세포에서 에스트로겐 및/또는 프로게스테론이 수용체에 결합하지 않도록 차단하는 처치(들)를 의미한다. 예시적인 내분비 요법 제제로는 선택적인 에스트로겐 수용체 모듈레이터 (SERM), 선택적인 에스트로겐 수용체 분해제 (SERD), 아로마타제 저해제 (AI) 등이 있으며, 난소 억제를 수행하는 제제 또는 치료제를 포함할 수 있다.
- [0031] "생존성"은 환자가 생존한 상태로 남아있는 것을 의미하며, 전체 생존 (overall survival)뿐만 아니라 무진행 생존을 포괄한다.
- [0032] "전체 생존" 또는 "OS"는 진단 또는 치료 시점으로부터 환자가 지정된 기간 동안, 예를 들어, 1년, 5년 등의 기간 동안 생존한 상태로 남아있는 것을 의미한다. 임상적인 유방암 치료 실험의 목적에서는, 전체 생존 (OS)은 환자 집단의 무작위 할당일로부터 임의의 원인으로 인한 사망 시점까지의 시간으로서 정의된다.
- [0033] "무진행 생존" 또는 "PFS"는 유방암이 진행 또는 악화되지 않고 환자가 생존을 유지하는 것을 의미한다. 임상 유방암 실험 목적에서는, 무진행 생존 (PFS)은 실험 집단을 무작위 할당한 시점부터 처음 나타난 진행성 질환 또는 관리할 수 없는 독성 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생한 현상에 이르기까지의 시간으로서 정의된다. 질환 진행은 방사선 분석에서 진행성 질환 (radiographical progressive disease) 등의 임의의 임상적으로 허용되는 방법으로 확인할 수 있다.
- [0034] "생존 연장"은 유방암 환자, 예를 들어 본 발명에 따라 치료받은 환자에서 비-치료 환자와 비교해 및/또는 본 발명에 따른 치료를 받지 않았지만 하나 이상의 승인된 항-종양제로 치료받은 환자와 비교해 전체 또는 무진행 생존이 연장되는 것을 의미한다.
- [0035] "객관적인 반응"은 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR) 등의 측정가능한 반응을 의미한다.
- [0036] "완전 반응" 또는 "CR"은 치료에 반응하여 암에 대한 모든 징후들이 없어지는 것으로서 의도된다. 이는 항상 암이 치료되었음을 의미하는 것은 아니다.
- [0037] "부분 반응" 또는 "PR"은 치료에 반응하여 신체에서 하나 이상의 종양 또는 병변의 크기, 또는 암의 규모에서의 감소를 의미한다.
- [0038] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 통제되지 않은 세포 증식을 특징으로 하는 포유류에서의 생리학적 병태를 의미하거나 또는 이를 나타낸다.
- [0039] "진행된 (advanced)" 유방암은 국소 침범 또는 전이에 의해 유방 외부로 퍼진 것이다. 이에, 용어 "진행된" 암은 국소 진행된 질환 및 전이성 질환 둘다를 포괄한다.
- [0040] "난치성" 암은 화학요법과 같은 항종양제가 유방암 환자에 투여 중이거나 또는 투여되었음에도 불구하고 진행되는 암이다. 난치성 암에 대한 일 예는 플래티늄 난치성 (platinum refractory) 암이다.
- [0041] "재발성 암"은 수술과 같은 초기 요법에 반응한 후 최초 부위 또는 먼 부위에서 다시 증식한 암이다.
- [0042] "국소 재발성" 암은 기존에 치료된 암과 동일한 위치에서 치료 후 다시 발생하는 암이다.
- [0043] "비-절제성" 또는 "절제가능하지 않은" 암은 수술에 의해 제거(절제)할 수 없다.
- [0044] "초기 단계 유방암"은 유방 또는 겨드랑이 림프절을 넘어 퍼지지 않은 유방암을 의미한다. 이러한 암은 일반적으로 신보조 (neoadjuvant) 요법 또는 보조 요법으로 치료한다.
- [0045] "신보조 요법"은 수술하기 전에 제공되는 전신 요법을 지칭한다.
- [0046] "보조 요법"은 수술한 이후에 제공되는 전신 요법을 지칭한다.
- [0047] "전이" 암은 암이 신체의 한 부위 (예, 유방)에서 신체의 다른 부위로 퍼진 것을 의미한다.

- [0048] 여기서, "환자" 또는 "개체"는 인간 환자이다. 환자는 여성 또는 남성 환자일 수 있다. 환자는 "암 환자", 즉 암, 특히 유방암의 한가지 이상의 증상을 앓고 있거나 또는 앓을 위험이 있는 환자일 수 있다.
- [0049] "환자 집단"은 암 환자 군을 지칭한다. 이러한 집단은 루프롤라이드와 같은 약물의 통계학적으로 유의한 효능 및/또는 안전성을 입증하는데 이용될 수 있다.
- [0050] "재발된" 환자는 관해 후 암 징후나 증상이 발생한 환자이다. 선택적으로, 환자는 보조 요법 또는 신보조 요법 후 재발한 환자이다.
- [0051] 용어 "폐경전후" 또는 "폐경 이행기 (menopausal transition)"는 여성의 신체가 영구적인 불임 (폐경)으로 자연적으로 이행되는 대략적인 폐경전후의 기간을 의미하는 것으로 이해된다. 여성은 다양한 나이에 폐경전후가 시작될 수 있으며, 40대 또는 심지어 30대 중반과 같이 일찍 생리불순과 같은 폐경으로 진행되는 징후가 나타날 수 있다. 폐경전후기 동안에, 에스트로겐 수치가 균일하지 않게 상승 및 하락할 수 있으며, 월경 주기가 길어지거나 또는 짧아질 수 있으며, 월경 주기가 난소에서 난자 배출(배란) 없이 개시될 수 있다.
- [0052] 용어 "폐경후 여성"은 폐경기를 겪고 있는 고령 여성뿐 아니라 자궁적출된 또는 일부 다른 이유로 에스트로겐 생산 억제된 여성, 예를 들어 코르티코스테로이드를 장기간 동안 투여받거나, 쿠싱 증후군을 앓고 있거나 또는 생식샘 발생 장애를 앓고 있는 여성을 포괄하는 것으로 이해된다.
- [0053] "항-종양제"는 암을 치료하기 위해 사용되는 약물을 의미한다.
- [0054] "치료"는 치료학적 치료 및 예방학적 또는 예방적 조치뿐 아니라 환자에게 추가적인 임상적인 이점을 제공하거나 및/또는 치료학적 치료 조치의 효능을 극대화하기 위해 치료학적 치료 조치와 병용하여 투여되는 부속 (adjunct)(추가) 용법을 의미한다. 치료가 필요한 개체는 이미 암에 걸린 개체뿐 아니라 암 예방이 필요한 개체를 포함한다. 그래서, 치료할 환자는 암을 가진 것으로 진단되었거나 또는 암 소인이 있거나 암에 취약할 수 있다.
- [0055] 용어 "유효량"은 난소 기능을 억제하고, 암을 치료하고, 및/또는 환자에서 암에 대한 치료학적 치료의 효능을 강화 또는 극대화하는 등의, 환자에게 다른 임상적인 혜택을 제공하는데 효과적인 약물 또는 약물 조성물의 양을 의미한다. 약물의 유효량은 암 세포의 수를 줄일 수 있으며; 종양 크기를 축소할 수 있으며; 말초 장기로의 암 세포의 침윤을 저해 (즉, 어느 정도 서행시키고, 바람직하게는 정지시킴)하고; 종양 전이를 저해 (즉, 어느 정도 서행시키고, 바람직하게는 정지시킴)하고; 난소 기능을 억제하고; 에스트라디올 수준을 억제하고; 여포 자극 호르몬 (FSH)의 수준을 억제하고; 및/또는 암과 관련된 한가지 이상의 증상을 어느 정도 완화할 수 있다. 약물이 기존 암 세포의 증식을 방지하거나 및/또는 사멸시킬 수 있는 한, 이는 세포증식 억제성 (cytostatic) 및/또는 세포독성일 수 있다.
- [0056] 본원에서, 용어 "세포독성제"는 세포의 기능을 저해 또는 방지하거나 및/또는 세포의 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. 이 용어는 방사성 동위원소 (예를 들어, ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi , ^{32}P 및 ^{177}Lu 의 방사성 동위원소), 화학치료제, 및 독소, 예를 들어, 소분자 독소 또는 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소학적으로 활성인 독소 및/또는 이의 변이체를 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0057] "화학요법"은 암의 치료에 이용가능한 화학적 화합물이다. 화학요법에 사용되는 화학치료제에 대한 예로는, 알킬화제, 예로 티오테파 (thiotepa) 및 CYTOXAN 사이클로포스파미드; 알킬 설폰에이트, 예로 부설판 (busulfan), 임프로설판 (improsulfan) 및 피포설판 (piposulfan); 아지리딘, 예로 벤조도파, 카르보쿠온 (carboquone), 메투레도파 (meturedopa), 및 우레도파 (uredopa); 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예로, 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸로멜라민; TLK 286 (TELCYTA); 아세토게닌 (특히 불라탁신 (bullatacin) 및 불라탁시논 (bullatacinone)); δ -9-테트라하이드로카나비놀 (드로나비놀 MARINOL); β -라파콘 (lapachone); 라파콜 (lapachol); 콜히친; 베틀린산 (betulinic acid); 캄프토테신 (camptothecin) (예, 합성 유사체 토폠테칸 (topotecan) (HYCAMTIN), CPT-11 (이리노테칸 (irinotecan), CAMPTOSAR), 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴 (scopolectin) 및 9-아미노캄프토테신); 브리오스타틴 (bryostatin); 칼리스타틴 (callystatin); CC-1065 (이의 아도젤레신 (adozelesin), 카르젤레신 (carzelesin) 및 바이젤레신 (bizelesin) 합성 유사체 포함); 포도필로톡신 (podophyllotoxin); 포도필린산 (podophyllinic acid); 테니포시드 (teniposide); 크립토피신 (cryptophycin) (예를 들어, 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴 (dolastatin); 두오카르마이신 (duocarmycin) (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘루테로빈 (eleutherobin); 판크라티스타틴 (pancratistatin); 사르코딕틴 (sarcodictyin); 스폰기스타틴 (spongistatin); 니트로젠 머스타드, 예로 클로람부실 (chlorambucil), 클로르나파진 (chlornaphazine), 에스

트라무스틴 (estramustine), 이포스파미드 (ifosfamide), 메클로르에타민 (mechlorethamine), 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란 (melphalan), 노베티빈 (novembichin), 펜에스테린 (phenesterine), 프레드무스틴 (prednimustine), 트로포스파미드 (trofosfamide) 및 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예를 들어 카르무스틴 (carmustine), 클로로조톡신 (chlorozotocin), 포테무스틴 (fotemustine), 로무스틴 (lomustine), 니무스틴 (nimustine) 및 라님누스틴 (ranimustine); 비스포스포네이트, 클로드로네이트 (clodronate); 항생제, 예를 들어 엔다이인 항생제 (enediye antibiotic) 및 안트라사이클린, 예를 들어 아나마이신 (annamycin), AD 32, 알카루비신 (alcarubicin), 다우노루비신 (daunorubicin), 엑스라조산 (dexrazoxane), DX-52-1, 에피루비신 (epirubicin), GPX-100, 이다루비신 (idarubicin), KRN5500, 메노가릴 (menogaril), 디네미신 (dynemicin), 예를 들어 디네미신 (dynemicin) A, 에스페라미신 (esperamicin), 네오카르지노스타틴 크로모포어 (neocarcinostatin chromophore) 및 관련 크로모프로테인 엔다이인 (chromoprotein enediye) 항생제 크로모포어 (antibiotic chromophores), 아클라시노마이신 (aclacinomycin), 액티노마이신 (actinomycin), 오탁라마이신 (authramycin), 아자세린 (azaserine), 블레오마이신 (bleomycin), 캣티노마이신 (cactinomycin), 카라비신 (carabycin), 카르미노마이신 (carminomycin), 카르지노필린 (carzinophilin), 크로모마이시니스 (chromomycinis), 닥티노마이신 (dactinomycin), 데토루비신 (detorubicin), 6-다이아조-5-옥소-L-노르루신, 독소루비신 (예, 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 리소좀 독소루비신 및 테옥시독소루비신 등), 에소루비신 (esorubicin), 마르셀로마이신 (marcellomycin), 미토마이신 (mitomycin), 예를 들어 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신 (nogalamycin), 올리보마이신 (olivomycin), 페플로마이신 (peplomycin), 포트피로마이신 (potfiromycin), 푸로마이신 (puromycin), 퀘라마이신 (quelamycin), 로도루비신 (rodorubicin), 스트렙토니그린 (streptonigrin), 스트렙토족신 (streptozocin), 투베르시딘 (tubercidin), 우베니멕스 (ubenimex), 지노스타틴 (zinostatin) 및 조루비신 (zorubicin); 엽산 유사체, 예를 들어 데노프테린 (denopterin), 프테로프테린 (pteropterin) 및 트리메트렉세이트 (trimetrexate); 퓨린 유사체, 예를 들어 플루다라빈 (fludarabine), 6-머캅토피린, 티아미프린 (thiamiprine) 및 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예를 들어 안시타빈 (ancitabine), 아자시타딘 (azacitidine), 6-아자우리딘, 카르모푸르 (carmofur), 시타라빈 (cytarabine), 다이테옥시우리딘, 독시플루리딘 (doxifluridine), 에노시타빈 (enocitabine) 및 플록스우리딘 (floxuridine); 안드로젠, 예를 들어 칼루스테론 (calusterone), 드로모스타놀론 프로피오네이트 (dromostanolone propionate), 에피티오스타놀 (epitiostanol), 메피티오스탄 (mepitiostane) 및 테스토락톤 (testolactone); 항-아드레날린제, 예를 들어 아미노글루테티미드, 미토탄 (mitotane) 및 트릴로스탄 (trilostane); 엽산 보충제, 폴린산 (루코보린 (leucovorin)); 아세글라톤 (aceglatone); 항-폴레이트 항-신생물 제제, 예를 들어 ALIMTA, LY231514 페메트렉세드 (pemetrexed), 다이하이드로폴레이트 리덕타제 저해제, 예를 들어 메토크레세이트 (methotrexate), 항-대사산물제, 예를 들어 5-플루오로우라실 (5-FU) 및 이의 프로드럭, 예를 들어 UFT, S-1 및 카페시타빈 (capecitabine), 및 티미딜레이트 신타제 저해제 및 글리신아미드 리보뉴클레오티드 포르밀트랜스퍼라제 저해제, 예를 들어 랄티트렉세드 (raltitrexed) (TOMUDEX, TDX); 다이하이드로피리미딘 테하이드로게나제의 저해제, 예를 들어 에닐우라실 (eniluracil); 알도포스파미드 글리코시드 (aldophosphamide glycoside); 아미노레불린산 (aminolevulinic acid); 암사크린 (amsacrine); 베스트라부실 (bestrabucil); 비스안트렌 (bisantrene); 에다트렉세이트 (edatrxate); 데포파민 (defofamine); 데메콜신 (demecolcine); 다이아지쿠온 (diaziquone); 엘포르니틴 (elfornithine); 엘립티늄 아세테이트 (elliptinium acetate); 에포틸론 (epothilone); 에토글루시드 (etoglucid); 갈륨 나이트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난 (lentinan); 로니다이닌 (lonidainine); 메이탄시노이드 (maytansinoid), 예를 들어 메이탄신 (maytansine) 및 안사미톡신 (ansamitocin); 미토구아존 (mitoguazone); 미톡산트론 (mitoxantrone); 모피단몰 (mopidanmol); 니트라에린 (nitraerine); 펜토스타틴 (pentostatin); 페나메트 (phenamet); 피라루비신 (pirarubicin); 로속산트론 (losoxantrone); 2-에틸하이드라지드; 프로카바진 (procarbazine); 라족산 (razoxane); 리족신 (rhizoxin); 시조피란 (sizofiran); 스피로게르마늄 (spirogermanium); 테누아존산 (tenuazonic acid); 트리아지쿠온 (triaziquone); 2,2',2''-트리클로로트리메틸아민; 트리코테센 (특히, T-2 독신, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘 (anguidine)); 우레탄; 빈데신 (vindesine) (ELDISINE, FILDESIN); 다카르바진 (dacarbazine); 만노무스틴 (mannomustine); 미토브로니톨 (mitobronitol); 미톨락톨 (mitolactol); 피포브로만 (pipobroman); 가시토신 (gacytosine); 아라비노사이드 ("Ara-C"); 탁산; 클로란부실 (chloranbucil); 겐시타빈 (gemcitabine) (GEMZAR); 6-티오구아닌; 머캅토피린; 플라티늄; 플라티늄 유사체 또는 플라티늄-계 유사체, 예를 들어 시스플라틴 (cisplatin), 옥살리플라틴 (oxaliplatin) 및 카보플라틴 (carboplatin); 빈블라스틴 (vinblastine) (VELBAN); 에토포시드 (etoposide) (VP-16); 이포스파미드 (ifosfamide); 미톡산트론 (mitoxantrone); 빈크리스틴 (vincristine) (ONCOVIN); 빈카알칼로이드; 비노렐빈 (vinorelbine) (NAVELBINE); 노반트론 (novantrone); 에다트렉세이트 (edatrexate); 다

우노마이신 (daunomycin); 아미노프테린 (aminopterin); 젤로다 (xeloda); 이반드로네이트 (ibandronate); 토 포이소머라제 저해제 RFS 2000; 다이플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예를 들어 레티노익산; 전술한 임의의 것에 대한 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐 아니라 상기한 물질들 2종 이상의 조합, 예를 들어 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니솔론으로 이루어진 조합 요법의 약칭인 CHOP, 및 옥살리플라틴 (ELOXATINTM)을 5-FU 및 루코보빈과 조합하는 치료 요법의 약칭인 FOLFOX를 포함한다.

[0058] 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 저해하거나 및/또는 난소 기능을 억제하도록 작용하는 항-호르몬제로는, 항-에스트로겐 및 선택적인 에스트로겐 수용체 모듈레이터 (SERM), 예를 들어, 타목시펜 (NOLVADEX), 랄록시펜 (raloxifene), 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜 (trioxifene), 케옥시펜 (keoxifene), LY117018, 오나프리스 톤 (onapristone) 및 FARESTON 토레미펜; 아로마타제 저해제; 및 항-안드로젠제, 예를 들어 플루타미드, 닐루타 미드, 바이칼루타미드, 루프롤라이드 및 고세렐린; 아울러, 트록사시타빈 (1,3-다이옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 비정상적인 세포 증식과 관련된 신호전달 경로에서 유전자의 발현 을 저해하는 물질, 예를 들어 PKC- α , Raf, H-Ras, 및 상피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신, 예를 들어 유 전자 요법 백신, 예를 들어, ALLOVECTIN 백신, LEUVECTIN 백신 및 VAXID 백신; PROLEUKIN rIL-2; LURTOTECAN 토포이소머라제 1 저해제; ABARELIX rmRH; 및 전술한 임의의 물질에 대한 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 이러한 방법들에서, 항-호르몬제는 타목시펜일 수 있다.

[0059] "탁산"은 유사분열을 저해하여 미세소관을 방해하는 화학요법이다. 탁산의 예로는 파클리탁셀 (TAXOL); 크레모 포르-프리 (Cremophor-free), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형 또는 nab-파클리탁셀 (ABRAXANE); 및 도세탁셀 (TAXOTERE) 등이 있다.

[0060] "안트라사이클린"은 진균 스트렙토코커스 푸세티우스 (Streptococcus peucetius)로 유래된 항생제 타입으로, 예 를 들어 다우노루비신, 독소루비신 및 에피루비신 등이 있다. "안트라사이클린-기반의 화학요법"은 하나 이상의 안트라사이클린으로 구성되거나 또는 이를 함유한 화학요법을 의미한다. 그 예로는 5-FU, 에피루비신 및 사이클 로포스파미드 (FEC); 5-FU, 독소루비신, 및 사이클로포스파미드 (FAC); 독소루비신 및 사이클로포스파미드 (AC); 에피루비신 및 사이클로포스파미드 (EC) 등이 있다.

[0061] 본 발명의 목적에서, "카보플라틴 (carboplatin)-기반의 화학요법"은 하나 이상의 카르보플라틴으로 구성되거나 또는 이를 함유한 화학요법을 의미한다. 그 예는 TCH (도세탁셀/탁셀, 카르보플라틴, 및 트라스투주맙/헤르셉틴)이다.

[0062] "아로마타제 저해제"는 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 저해한다. 아로마타제 저해제 의 예로는 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE 메게스트롤 아세테이트, AROMASIN 엑세메스탄, 포르메스 타니, 파드로졸 (fadrozole), RIVISOR 보로졸, FEMARA 레트로졸 및 ARIMIDEX 아나스트로졸 등이 있다. 이러한 방법들에서, 아로마타제 저해제는 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄 중 하나 이상일 수 있다.

[0063] "사이클린-의존적인 키나제 4 및 6 저해제"는 또한 "CDK4/6 저해제"라고도 하며, CDK4 효소와 CDK6 효소를 저해 한다. CDK4/6 저해제에 대한 예로는 아베마시클립 (abemaciclib), 팔보시클립 (palbociclib) 및 리보시클립 (ribociclib) 등이 있다

[0064] "포스포이노시티드 3-키나제 저해제"는 "PI3K 저해제"로도 지칭되며, PI3K/AKT/mTOR 경로의 일부인 하나 이상의 포스포이노시티드 3-키나제 효소를 저해한다. PI3K 저해제에 대한 예로는 알펠리십 (alpelisib), 이델랄리십 (idelalisib) 및 부파를리십 (buparlisib) 등이 있다.

[0065] "라파마이신의 포유류 타겟 저해제 (mammalian target of rapamycin inhibitor)"는 "mTOR 저해제"로도 지칭되 며, 포스포티딜이노시톨-3 키나제 (PI3K) 관련 (PIKK)의 패밀리에 속하는 세린/트레오닌-특이적인 단백질 키나 제인 포유류의 라파마이신 타겟 (mTOR)을 저해한다. mTOR 저해제에 대한 예로는 템시롤리무스, 시롤리무스, 에 베롤리무스 및 리다포롤리무스 등이 있다.

[0066] "항-대사산물 화학요법"은 구조적으로 대사산물과 비슷하지만 생산 방식에서 신체에서 이용가능하지 않은 물질 을 이용하는 것이다. 다수의 항-대사산물 화학요법들이 핵산, DNA 및 RNA의 합성을 간섭한다. 항-대사산물 화학 요법제에 대한 예로는 겐시타빈 (GEMZAR), 5-플루오로우라실 (5-FU), 카페시타빈 (XELODA.TM.), 6-머캅토피린, 메토트렉세이트, 6-티오구아닌, 페메트렉세드, 라티트렉세드, 아라비노실시토신 ARA-C 시타라빈 (CYTOSAR-U), 다카르바진 (DTIC-DOME), 아조시토신, 데옥시시토신, 피리드미덴 (pyridmidene), 플루다라빈 (FLUDARA), 클라 드라빈, 2-데옥시-D-글루코스 등이 있다.

[0067] "화학요법-내성" 암은 암 환자가 화학요법을 시술하는 중에 진행되거나 (즉, 환자는 "화학요법 난치성"), 또는

화학요법 완료 후 12개월 (예를 들어 6개월)이내에 진행되는 것을 의미한다.

- [0068] 본원에서, 용어 "플라틴"은, 비-제한적으로, 시스플라틴, 카보플라틴 및 옥살리플라틴 등의, 플라티늄-기반의 화학요법을 지칭한다.
- [0069] 본원에서, 용어 "플루오로피리미딘"은, 비-제한적으로, 카페시타빈, 플록스우리딘 및 플루오로우라실 (5-FU) 등의 항-대사산물 화학요법을 지칭하기 위해 사용된다.
- [0070] 본원에서 치료학적 물질의 "고정된" 또는 "플랫 (flat)" 투여량은 환자의 체중 (WT) 또는 체표면적 (BSA)과 무관하게 인간 환자에게 투여되는 투여량을 의미한다. 고정된 또는 플랫 투여량은 따라서 치료학적 물질을 mg/kg 또는 mg/m^2 의 투여량으로 나타내지 않고, 절대적인 양으로 표시한다.
- [0071] "부하 (loading)" 투여량은 일반적으로 환자에게 투여되는 치료학적 물질의 초기 투여량을 포함하며, 하나 이상의 유지 투여량(들)이 후속된다. 일반적으로, 단일한 부하 투여량이 투여되지만, 복수의 부하 투여량들도 본원에서 고려된다. 통상적으로, 치료학적 물질의 원하는 항정-상태 (steady-state) 농도를 유지 투여량(들)으로 달성되는 것보다 더 빨리 달성하기 위해, 투여되는 부하 투여량(들)의 함량은 투여되는 유지 투여량(들)의 양을 초과하거나 및/또는 부하 투여량(들)은 유지 투여량(들)보다 더 빈번하게 투여된다.
- [0072] 본원에서 "유지" 투여량은 치료 기간 동안 환자에게 투여되는 치료학적 물질의 하나 이상의 투여량을 지칭한다. 일반적으로, 유지 투여량은 대략 매달, 대략 2개월 간격, 대략적으로 3개월 간격 또는 대략적으로 4개월 간격, 바람직하게는 3개월 간격과 같은 이격된 치료 간격 동안 환자에게 투여되는 치료학적 물질의 하나 이상의 투여량을 지칭한다.
- [0073] "주입" 또는 "주입하는"은 치료학적 목적으로 약물-함유 용액을 정맥을 통해 체내 도입하는 것을 의미한다. 일반적으로, 이는 정맥내 (IV) 백을 통해 달성된다.
- [0074] "패키지 인서트"는 식의약청 (FDA) 또는 기타 규제 기관의 명령에 따라 모든 처방 약물의 패키지 안에 동봉하여야 하는 전단지 (leaflet)이다. 전단지는 일반적으로 약물의 상표, 일반명 및 이의 작용 기전을 수록하며; 적응증, 금기 사항, 경고, 예방 조치, 부작용 및 투약 형태를 표시하고; 권고 용량, 투여 시간 및 투여 경로에 대한 지침을 기재한다.
- [0075] 표현 "안전성 데이터"는 약물에 대한 유해 반응을 모니터링하고 방지하는 방법에 대한 안내를 포함하여, 약물의 안전성에 대하여 사용자에게 부작용의 유형 및 중증성을 보여주는 통제된 임상 실험에서 수득한 데이터에 관한 것이다.
- [0076] "효능 데이터"는, 약물이 만족스러운 비율의 개체들에서 특정 약동학 엔드포인트 달성과 같이 일차 임상 엔드포인트를 (예, 에스트라디올 수치의 억제) 충족시키거나 또는 일부 예에서 암과 같은 질환을 치료함을 보여주는 통제된 임상 실험에서 수득한 데이터를 지칭한다.
- [0077] 2종 이상의 약물의 혼합물을 지칭하는 경우에 "안정한 혼합물"은, 혼합물의 각 약물이 하나 이상의 분석 방법으로 평가하였을 때 혼합물 형태에서 물리적 및 화학적인 안정성을 가지는 것을 의미한다. 이러한 목적의 분석 방법에 대한 예로는 색, 외양 및 투명도 (CAC), 농도 및 탁도 분석, 미립자 분석, 크기 배제 크로마토그래피 (SEC), 이온-교환 크로마토그래피 (IEC), 모세관 구역 전기영동 (capillary zone electrophoresis, CZE), 이미지 모세관 등전점 포커싱 (image capillary isoelectric focusing, iCIEF) 및 효력 분석 등이 있다.
- [0078] "단일요법"은 특정 질환 또는 병태를 치료하기 위해 방사선 요법 또는 수술 단독과 같은 한가지 유형의 치료를 사용하는 요법이거나, 또는 약물 요법의 경우, 질환 또는 병태를 치료하기 위해 한가지 약제 또는 양식 (modality)을 사용하는 것을 의미한다.
- [0079] "조합 요법"은 특정 질환 또는 병태를 치료하기 위해 방사선 요법 또는 수술과 같은 2가지 이상의 유형의 치료를 사용하는 요법이거나, 또는 약물 요법의 경우, 특정 질환 또는 병태를 치료하기 위해 2가지 이상의 약제 또는 양식을 사용하는 것을 의미한다.
- [0080] 다른 유형의 치료 또는 한가지 이상의 다른 약물과 "병용" 투여되는 약물은, 환자에게 치료 주기 동안에 2가지 약물 및/또는 요법의 효과를 제공하도록, 다른 치료제 또는 약물과 동일한 치료 주기 동안에 투여한다. 본 발명의 방법에서, 유방암 환자의 치료 주기는 3개월 길이일 수 있으며, 본 발명의 루프플라이드 제형과 병용 투여되는 약물 및/또는 요법은, 비-제한적으로, 한가지 이상의 내분비 요법, 예를 들어 선택적인 에스트로겐 수용체 모듈레이터 (SERM; 예, 타모시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 오스페미펜 및 바제독시펜), 선택적인 에스트로겐 수용

체 분해제 (SERD; 예, 폴베스트란트), 아로마타제 저해제 (AI; 예, 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄, 보로졸, 포르메스탄 및 파드로졸); 라파마이신의 포유류 타겟 (mTOR) 저해제; 예, 템시롤리무스, 시롤리무스, 에베롤리무스 및 라다포롤리무스); 포스포티딜이노시톨 3-키나제 저해제 (PI-3 키나제 또는 PI3K; 예, 알펠리십 (alpelisib), 이델랄리십 (idelalisib) 및 부파를리십 (buparlisib)); 사이클린-의존적인 키나제 4 및 6 저해제 (CDK4/6 저해제; 예, 아베마시클립 (abemaciclib), 팔보시클립 (palbociclib) 및 리보시클립 (ribociclib)); 화학요법; 면역요법, 유전자 요법, 방사선 요법; 및 수술을 포함할 수 있다.

[0081] **루프롤라이드 조성물**

[0082] 루프롤라이드는 합성 노나캡타이드로서, 미국 및 기타 국가에서 전립선암, 자궁내막증, 자궁 섬유증, 중추성 성조숙증 (central precocious puberty) 및 시험관내 수정 기법에 대한 고식적 치료 (palliative treatment)용으로 허가된 강력한 고나도트로핀-방출 호르몬 수용체 (GnRHR) 작용제 (LHRH 작용제 유사체)이다. 이의 기본 기전으로서, 루프롤라이드는 황체형성 호르몬과 여포-자극 호르몬의 성선자극물질 (gonadotrope)의 분비를 억제하여, 이후 생식샘 성 스테로이드 생산을 억제한다. 계속 사용하면, 루프롤라이드는 뇌하수체 둔감화 및 하향-조절을 유발하여 뇌하수체-생식샘 축에 작용하게 되며, 따라서 황체형성 호르몬과 성 호르몬의 순환성 수준의 억제로 이어진다. 한가지 병태에서 루프롤라이드 제품의 사용이, 이 동일한 활성 성분, 전달 시스템 또는 투여량이 다른 병태에도 효과적인 것이거나, 또는 이것이 비슷한 이점을 전혀 제공하지 않을 것임을 의미하는 것은 아니다. 임상적 특징 병태의 특정 환자 집단에 적용가능한 지정된 결과들에서 긍정적인 이점을 제공할 경우에, 치료는 유효한 것으로 간주된다.

[0083] 생분해성 폴리머는 약물 전달 장치 등의 여러가지 의료용 어플리케이션에서 사용되어 왔다. 약물은 일반적으로 폴리머 조성물내에 통합되어, 신체 외부에서 원하는 형태로 제조된다. 그런 다음, 이 고체 임플란트는 전형적으로 절개를 통해 개체 신체로 삽입된다. 대안적으로, 이들 폴리머로 구성된 작은 개별 입자 (미소구)를 주사기를 사용해 체내 주사할 수 있다. 이들 폴리머 일부는 인 시추 고체 또는 반고체 임플란트를 형성하는 유동성 폴리머 조성물로서 주사기를 통해 주사할 수 있다. 남성 환자에서 전립선암을 치료하기 위해 혈청 테스토스테론 수준을 낮추기 위한 루프롤라이드의 폴리머 조성물에 대한 예가 2016년 2월 9일에 등록된 미국 특허 9,254,307에 상세히 기술되어 있으며, 이 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0084] 루프롤라이드 미소구 제품은 제조하기 어렵고, 미소구들이 모두 환자에게 적절히 투여되도록 유체를 다량 사용해 심부 근육내 (i.m.) 주사하여야 한다. 이러한 주사는 종종 상당한 통증을 동반하고, 조직 손상을 유발한다.

[0085] 현재, 약 3개월마다 단 1회 투여만 요하거나 및/또는 매달 최대 10 mg/mL 수준으로 루프롤라이드의 투여를 제공하는, 호르몬 수용체-양성 유방암을 가진 인간 개체에서 사용하도록 허가된 루프롤라이드-기반의 연장-방출성 제형은 없는 실정이다. 본 발명의 제품에 대한 3개월 투여 기간은, (보조 내분비 요법이 5년 동안 권장되는 것을 고려하면) 주사 빈도를 현저하게 줄이고 에스트라디올 (E2)을 효과적으로 억제할 것이라는 신뢰성을 높이므로, 환자와 의사 모두에게 유익할 것이다. 또한, 더 높은 활성 약물 투여량을 3개월 간격의 폴리머 전달 시스템과 조합한 본 발명은 유방암 환자에게 이미 이용가능한 약물을 더 강하게 노출시키게 될 것으로 예상되며, 따라서 투여 기간 내내 E2가 폐경후 수준보다 높게 이탈할 가능성이 줄어든다. 마지막으로, 본 발명의 루프롤라이드-기반의 연장-방출성 제형의 피하 전달 경로는 다량의 심부 근육내 주사에 의해 제공되는 미소구 제형으로 사용되는 GnRH 작용제의 현행 이용성과 비교해, 환자 관용성/순응성을 개선하고, 주사 부위에 대한 유연성을 높일 것이다.

[0086] 본 발명의 방법에 이용하기에 적합한 유동적인 연장-방출성 조성물은, 또한 제어 방출형 조성물로도 언급할 수 있으며, 개체에서 생분해성 또는 생체침식성 (bioerodible) 및 미세다공성의 인 시추 형성된 임플란트 또는 데포를 제공하기 위해 이용할 수 있다. 유동성 조성물은 적합한 유기 용매와 조합하여 생분해성 열가소성 폴리머 또는 코폴리머로 구성된다. 생분해성 열가소성 폴리에스테르 또는 코폴리머는 물과 체액에 실질적으로 불용성이며, 개체의 체내에서 생체적합하거나, 생분해성이거나 및/또는 생체침식성이다. 유동성 조성물은 용매 소멸시 고체 또는 반고체 임플란트가 인 시추 형성되는 액체 또는 겔로서 투여된다. 조성물은 생체적합하며, 폴리머 매트릭스는 임플란트 삽입 부위에 실질적인 조직 자극 또는 괴사를 초래하지 않는다. 이렇게 형성된 임플란트는 최적으로 사용하여 루프롤라이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체 (예, 루프롤라이드 아세테이트)를 제어된 또는 연장된 방출 방식으로 약 30일 내지 약 120일, 바람직하게는 약 90일 동안의 기간에 걸쳐 개체에 전달한다.

[0087] 유동적인 연장-방출성 조성물은 환자 (예를 들어, 인간)에게 주입하기 적합한 액체 또는 겔일 수 있다. 본원에서, "유동성"은 조성물을 환자의 체내로 매체 (예, 주사기)를 통해 주사할 수 있는 것을 의미한다. 예를 들어,

조성물은 주사기를 사용해 환자의 피부 아래에 (즉, 피하) 주사할 수 있다. 조성물을 환자에게 주사하는 주사성은 전형적으로 조성물의 점도에 따라 결정될 것이다. 따라서, 조성물이 매체 (예, 주사기)를 통해 환자의 체내로 밀어낼 수 있도록, 조성물은 주사하기 전에 적절한 점도를 가질 것이다. 조성물은 6-32 또는 그보다 큰 게이지의 바늘, 바람직하게는 18-30 게이지의 바늘을 사용해 주사기로 주사함으로써 투여할 수 있거나, 또는 다른 경우에, 자동주사장치를 사용해 주사함으로써 투여할 수 있다. 본원에서, "액체"는 전단 응력 하에 계속적으로 변형되는 물질이다.

[0088] 본 발명의 방법에서 이용가능한 유동적인 연장-방출성 조성물은, 고체, 생분해성 폴리에스테르 및 루프롤라이드 아세테이트를 생체적합한 극성 비양성자성 용매에 용해하여 유동성 조성물을 형성한 다음 이후 주사기 및 바늘을 통해 투여할 수 있는, 열가소성 조성물이다. 생분해성 열가소성 폴리에스테르가 수성 매질 또는 체액에 적어도 실질적으로 불용성인 한, 임의의 적절한 생분해성 열가소성 폴리에스테르를 사용할 수 있다. 적절한 생분해성 열가소성 폴리에스테르는, 예를 들어, 미국 특허 5,324,519; 4,938,763; 5,702,716; 5,744,153; 및 5,990,194에 기술되어 있으며, 적절한 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 열가소성 폴리머로서 기술되어 있다. 적절한 생분해성 열가소성 폴리에스테르에 대한 예로는 폴리락티드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 이들의 코폴리머, 터폴리머 및 이들의 임의 조합 등이 있다. 바람직하게는, 적절한 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 폴리락티드, 폴리글리콜라이드, 이의 코폴리머, 터폴리머 또는 이들의 조합이다.

[0089] 조성물에 존재하는 생분해성 열가소성 폴리에스테르의 타입, 분자량 및 함량은 전형적으로 연장-방출성 임플란트의 요망되는 특성에 따라 결정될 것이다. 예를 들어, 생분해성 열가소성 폴리에스테르의 타입, 분자량 및 함량은, 연장-방출성 임플란트로부터 루프롤라이드가 방출되는 시간 길이에 영향을 미칠 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 일 구현예는 루프롤라이드 아세테이트의 3개월 전달 시스템 (즉, 약 3개월마다 단 1회 투여하는 제형)이다. 이러한 구현예에서, 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 바람직하게는 카르복시산 종결 기가 없고; 락티드 : 글리콜라이드 모노머의 몰비 약 70:30 내지 약 80:20, 또는 85:15를 포함하는, 바람직하게는 락티드 : 글리콜라이드 모노머의 몰비 약 75:25를 포함하는, 폴리(DL-락티드-co-글리콜라이드)(PLG)일 수 있다. 생분해성 폴리머는 조성물의 약 35 wt.% 내지 약 60 wt.%로 존재할 수 있으며, 중량 평균 분자량은 포괄적으로 약 15 kDa 내지 약 45 kDa 또는 포괄적으로 약 15 kDa 내지 약 26 kDa 또는 포괄적으로 약 17 kDa 내지 약 21 kDa일 수 있다.

[0090] 이들 PLG 폴리머에서, 폴리(DL-락티드-co-글리콜라이드)의 종결 기는 중합 방법에 따라 하이드록실 또는 에스테르일 수 있다. 사이클릭 락티드 또는 글리콜라이드 모노머와 물, 락트산 또는 글리콜산의 개환 중합으로 동일한 종결 기를 가진 폴리머가 제공될 것이다. 그러나, 사이클릭 모노머와 메탄올, 에탄올 또는 1-도데카놀과 같은 모노-관능성 알코올의 개환 반응에서는 하이드록시 기 하나와 에스테르 종결 기 하나를 가진 폴리머가 제공될 것이다. 사이클릭 모노머와 1,6-헥산다이올 또는 폴리에틸렌 글리콜의 개환 중합에서는 하이드록시 종결 기만 가진 폴리머가 제공될 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 방법에서 사용되는 PLG 폴리머는 사이클릭 모노머와 1,6-헥산다이올의 개환 중합으로 제조되며, 따라서 하이드록시 종결 기만 가진다.

[0091] 용매가 수성 매질 또는 체액에 혼화 또는 분산가능한 한, 임의의 적절한 용매를 이용할 수 있다. 적절한 용매는, 예를 들어, Aldrich Handbook of Fine Chemicals and Laboratory Equipment, Milwaukee, Wis. (2000); 미국 특허 5,324,519; 4,938,763; 5,702,716; 5,744,153; 및 5,990,194에 기술되어 있다. 용매는, 유동성 조성물이 응집 또는 고체화 되도록 체액으로 분산될 수 있어야 한다. 용매는 폴리머를 용해하거나 또는 용해하지 않을 수 있다. 생분해성 폴리머에 대해 바람직한 용매는 무독성이며, 그렇지 않으면 생체적합한 것이다. 적절한 용매는 아미드, 산, 알코올, 모노베이직 산의 에스테르, 에테르 알코올, 설폰사이드, 락톤, 폴리하이드록시 알코올, 폴리하이드록시 알코올의 에스테르, 케톤 및 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 용매를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 용매는 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 아세톤, 키레네, 부티로락톤, ε-카프로락톤, 카프로락탐, N-사이클로헥실-2-피롤리돈, 다이메틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 다이메틸아세트아미드, N,N-다이메틸 포름아미드, 다이메틸 설폰사이드 (DMSO), 에틸 아세테이트, 에틸 락테이트, N-에틸-2-피롤리돈, 글리세롤 포말, 글리코푸롤, N-하이드록시에틸-2-피롤리돈, 이소프로필렌 글리세롤, 락트산, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 메톡시프로필렌글리콜, 메틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 메틸 락테이트, 벤질 벤조에이트 (BnBzO), 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 20, 폴리옥실 35, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리레이트, 벤질 알코올, n-프로판올, 이소프로판올, tert-부탄올, 프로필렌 카보네이트, 프로필렌 글리콜, 2-피롤리돈, α-토코페롤, 트리아세틴, 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리부틸 사이트레이트, 아세틸 트리에틸 사이트레이트, 트리에틸 사이트레이트, 이들의 에스테르 및 이들의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 유기 용매이다. 바람직하게는, 용매는 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP)이다.

[0092] 용매가 수성 매질 또는 체액에 혼화 또는 분산가능한 한, 용매는 임의의 적절한 양으로 존재할 수 있다. 조성물에 존재하는 용매의 타입과 양은 전형적으로 연장-방출성 임플란트의 원하는 특성에 따라 결정될 것이다. 예를 들어, 용매의 타입 및 양은 연장-방출성 임플란트로부터 루프올라이드가 방출되는 시간 길이에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 조성물을 사용해 루프올라이드 아세테이트의 3개월 폴리머 전달 시스템을 제형화할 수 있다. 이러한 시스템에서, 생체적합한 극성 비양성자성 용매, N-메틸-2-피롤리돈은 바람직하게는 조성물에 약 50 wt.% 내지 약 60 wt.%로 존재한다.

[0093] 따라서, 본 발명의 방법에 이용가능한 유동적인 연장-방출성 조성물은 유기 용매, 루프올라이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체, 및 생분해성 폴리머를 포함할 수 있다. 루프올라이드의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체는 루프올라이드 아세테이트, 루프올라이드 모노아세테이트, 루프올라이드 올리에이트, 루프올라이드 팔미테이트, 루프올라이드 메실레이트, 루프올라이드 트리플루오르아세트산 (TFA), 루프올라이드 트리플루오르아세테이트, 루프올라이드 (5-9), (D-His2)-루프올라이드 트리플루오르아세트산 (TFA), 루프올라이드 염산 (HCL), 루프올라이드-D5 아세테이트 또는 이들의 조합을 포함한다. 이들 임의의 루프올라이드 염의 배열 및 화학 구조는 용이하게 공지되어 있으며, 이용가능하다. 특히 바람직한 루프올라이드의 약제학적으로 허용가능한 염은 루프올라이드 아세테이트이다.

[0094] 일부 구현예에서, 생분해성 폴리머는, 락티드 : 글리콜라이드 모노머의 몰비가 약 70:30 내지 약 80:20이고; 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 가지지 않으며; 하나 이상의 원위 말단 기가 하이드록시로 종결되는, 폴리(락티드-co-글리콜라이드)(PLG) 코폴리머일 수 있다. 바람직하게는, 생분해성 폴리머는 75:25 폴리(락티드-co-글리콜라이드) 코폴리머 세그먼트를 포함하되, 폴리머는 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 가지지 않으며, 폴리머의 하나 이상의 원위 말단 기는 하이드록시로 종결된다. 생분해성 폴리머는 85:15 폴리(락티드-co-글리콜라이드) 코폴리머 세그먼트를 포함하되, 폴리머는 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 가지지 않으며, 폴리머의 하나 이상의 원위 말단 기는 하이드록시로 종결된다.

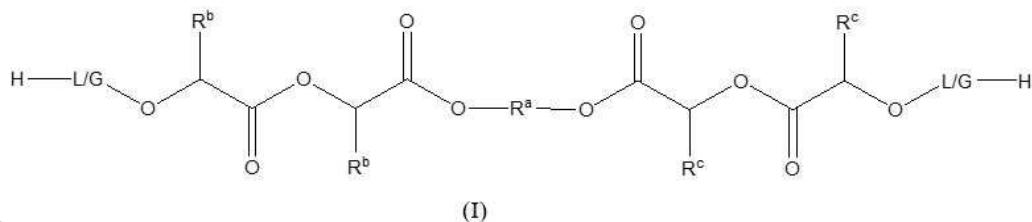
[0095] 생분해성 폴리머는 중량 평균 분자량이 약 12 kDa 내지 약 45 kDa일 수 있거나, 또는 중량 평균 분자량이 포괄적으로 약 15 kDa 내지 약 45 kDa, 약 15 kDa 내지 약 26 kDa, 약 15 kDa 내지 약 21 kDa, 약 19 kDa 내지 약 26 kDa, 또는 약 17 kDa 내지 약 21 kDa일 수 있다. 바람직하게는, 생분해성 폴리머는 중량 평균 분자량이 포괄적으로 약 12 kDa 내지 약 45 kDa 사이의 임의의 정수에서부터 임의의 다른 정수까지의 범위이다.

[0096] 폴리머는 하기 화학식을 가질 수 있다:

[0097] $\text{HO}-(\text{P})-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Ra}-\text{O}(\text{O}=\text{C})-(\text{P})-\text{OH}$,

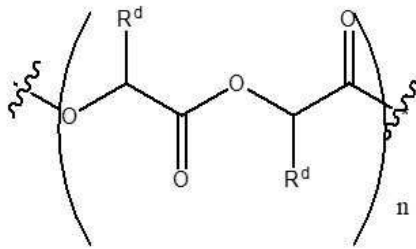
[0098] 상기 식에서, Ra는 탄소수 약 4-8의 알칸 다이라디칼이고, 알칸 다이올의 잔기이며, P는 락티드, 글리콜라이드 또는 co(락티드-글리콜라이드)의 반복 유닛의 폴리머 세그먼트이다.

[0099] 본 발명의 폴리머는 식 (I)의 화합물로 구조적으로 표시될 수 있다:



[0100] 상기 식에서, "L/G"는 PLG 코폴리머 세그먼트를 나타내고, 양쪽 말단의 H 원자는 하이드록시 종결 기에서 유래한 수소 원자이고, R^a는 알칸 다이라디칼이다. R^a 코어 모이어티의 양쪽에 표시된 R^b 및 R^c 기는 수소 또는 메틸일 수 있으며, 단, R^b 기 둘다 동시에 수소 또는 메틸이고, R^c 기 둘다 동시에 수소 또는 메틸이나, R^b와 R^c가 동일해야 하는 것은 아니다.

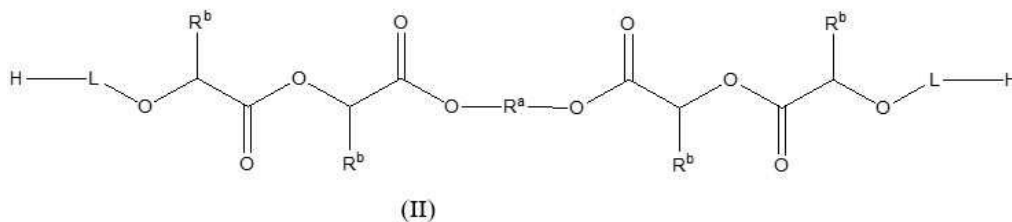
[0101] 식 (I)에서 "L/G"로 표시된 기들은 따라서 하기 구조의 락티드/글리콜라이드 코폴리머 세그먼트를 표시한다:



[0102]

[0103] 상기 식에서, R^d 기는 독립적으로 수소 또는 메틸이며, 단 전술한 바와 같이, 수소 치환기 또는 메틸 치환기는 일반적으로 락티드 다이머 또는 글리콜라이드 시약으로부터 반복 유닛으로서 쌍으로 병합되므로, 쌍으로 발견된다. R^d 기들이 쌍을 이루는 요건 이외에도, 메틸 기와 수소 기는 코폴리머 세그먼트 L/G 전체에 무작위로 배치되며, G-G 기의 높은 반응 속도로 인해, 보다 빈번하게 R^d 에 인접하게 발견되는 경향이 있을 것으로 파악된다. 물결선은 다른 라디칼, 예를 들어 원위 말단 (distal end) 위치에서 수소 원자 및 근위 말단 (proximal end) 위치에서 코어 알칸다이올 하이드록시 기에 대한 부착점을 표시한다. 반복 유닛의 개수 n 은, 폴리머의 중량 평균 분자량 약 6 kDa 내지 최대 약 200 kDa을 제공하는, 각 코폴리머 세그먼트에서 약 20 최대 약 750개 범위이다. L/G 코폴리머 세그먼트 2개는, 주어진 폴리머 분자에서 각 코폴리머 세그먼트의 배치 또는 분자량 측면에서, 동일해야 하는 것은 아니며, 동일하지 않을 수 있다. 아울러, 폴리머 샘플에서 각 분자의 구체적인 조성은 동일한 방식으로 다양하다.

[0104] 본 발명의 다른 폴리머는 구조적으로 식 (II)의 화합물로 표시될 수 있다:



[0105] 상기 식에서, L은 폴리락티드 또는 폴리락테이트 폴리머 세그먼트를 나타내고, 양쪽 원위 말단 위치에서 H 원자는 하이드록시 기에서 기원한 수소 원자이고, R^a 는 알칸 다이라디칼이다. R^a 코어 모이어티의 양쪽에 위치한 R^b 기는 모두 메틸이다.

[0106] 전술한 바와 같이, 식 (I) 및 (II)의 폴리머에서, 코폴리머 세그먼트의 원위 말단은 하이드록시 기를 포함한다. 따라서, 코폴리머 세그먼트의 원위 말단은, 코어 알칸다이올의 하이드록시 기와 에스테르 결합으로 연결된, 락티드 또는 글리콜라이드 반복 유닛의 반대쪽 말단에서 카르복시 모이어티를 포함한다. 이러한 구조 요소로 인해 본 발명의 폴리머에는 적정가능한 카르복시산 기가 존재하지 않으며, 생성물은 중성 폴리머가 된다.

[0107] 코어 알칸다이올은 코폴리머 세그먼트들이 1차 하이드록시 기 2개를 통해 결합된 α, ω -다이올일 수 있다. α, ω -다이올에 대한 구체적인 예로는 1,4-부탄다이올, 1,5-펜탄다이올, 1,6-헥산다이올, 1,7-헵탄다이올 및 1,8-옥탄다이올 등이 있다. 특히 바람직한 알칸다이올은 1,6-헥산다이올이다.

[0108] 식 (I)의 폴리머는 R^a 를 포함하는 코어 알칸다이올이 락티드와 글리콜라이드 반응제의 개환 중합의 개시제로서 사용되는 중합 반응을 통해 제조될 수 있다. 중합 반응에 존재하는 알칸다이올의 몰 %, 즉, 중량%는 제조되는 생분해성 폴리머의 분자량에 영향을 미친다. 중합 반응에서 알칸다이올의 %가 높을수록, 평균적으로, 알칸다이올 코어에 연결된 PL 또는 PLG 코폴리머 세그먼트가 상대적으로 짧은 저분자량의 폴리머가 만들어진다.

[0109] 본 발명에 따른 바람직한 구현에는, 알칸다이올, 글리콜라이드, 락티드 및 알칸다이올에서 시작되는 락티드와 글리콜라이드의 개환 중합을 촉매할 수 있는 촉매를 접촉시키는 것을 포함하는, 식 (I)의 폴리머의 제조 방법이다.

[0110] PLG 코폴리머 세그먼트를 포함하는 본 발명의 폴리머는 바람직하게는 락티드와 글리콜라이드의 개환 중합에 적합한 촉매를 사용해 제조된다. 촉매화된 개환 반응은 먼저 락티드 또는 글리콜라이드 반응제와 알칸다이올 코어 단위의 하이드록시 기 간에 발생해, 락티드 또는 글리콜라이드 유닛은 에스테르 결합을 형성하게 된다. 따라서, 중합의 제1 단계 후, 성장하는 폴리머 쇄 상의 하이드록시 기만 추가적인 락티드 또는 글리콜라이드 추가에 계

속 이용할 수 있다. 중합이 진행됨에 따라, 각 단계는 알칸다이에올에 부착된 하이드록시로 종결되는 코폴리머 세그먼트만 계속 만들어진다. 이러한 방식으로, 중합은 락티드 및 글리콜라이드 반응제의 공급이 소모될 때까지 이루어지며, 하이드록시 기로 종결되는 폴리머가 만들어진다. 본 발명의 PL 코폴리머 세그먼트를 포함하는 폴리머는 동일한 방식으로, 단 글리콜라이드 반응제만 생략해 만들 수 있다.

[0111] 알칸다이에올은 1,6-헥산다이에올과 같은 α, ω -다이에올일 수 있다. 알칸다이에올은 중합 반응 혼합물에 약 0.05 wt.% 내지 약 5.0 wt.%, 바람직하게는 약 0.5 wt.% 내지 약 2.0 wt.% 범위의 함량으로 존재할 수 있다.

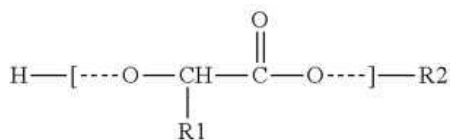
[0112] 촉매는 개환 중합에 적합한 임의의 촉매일 수 있지만, 바람직한 촉매는 유기산의 주석 염이다. 주석 염은 stannous (2가) 또는 stannic (4가) 형태일 수 있다. 특히 바람직한 촉매는 (제1)주석 옥타노에이트 (stannous octanoate)이다. 촉매는 중합 반응 혼합물에 임의의 적량으로, 전형적으로 약 0.01 wt.% 내지 1.0 wt.% 범위로 존재할 수 있다.

[0113] 중합 반응은 다양한 온도, 시간 및 용매 조건 하에 수행할 수 있다. 대안적으로, 용매는 생략할 수 있으며, 중합은 순 용융물 (neat melt)로 수행할 수 있다. 반응물이 지정된 중량 비율로 알칸다이에올 (예, 헥산-1,6-다이에올), 락티드 및 글리콜라이드와 (제1)주석 옥타노에이트를 포함하는 중합 반응은 바람직하게는 적어도 수시간 동안 승온된 온도에서 산소 부재 하에 순 용융물로 수행되며, 바람직하게는 반응은 질소와 같은 불활성 기체 분위기 또는 진공 하에 약 140℃에서 이루어진다.

[0114] 폴리머에서 락티드 또는 글리콜라이드 반복 유닛의 중량%, 즉 몰 %는 중합 반응 혼합물에 존재하는 2가지 반응제의 중량%를 달리함으로써 다양하게 바꿀 수 있다. 폴리머의 특성은 락티드 : 글리콜라이드 모노머 성분의 비율을 달리함으로써, 그리고 존재하는 알칸다이에올 개시제의 %에 의해 변경할 수 있다.

[0115] 구체적으로, 폴리머의 분자량 범위는 락티드 및 글리콜라이드의 양에 대한 중합 반응에 존재하는 코어 알칸다이에올의 양에 의해 조절할 수 있다. 중량%가 높을수록, 즉 중합 반응 혼합물에서 알칸다이에올의 몰 비율이 높을수록, 초기 하이드록시 기 당 락티드 또는 글리콜라이드 반응제 분자의 이용가능성이 감소되어 알칸다이에올 코어에 부착되는 폴리머의쇄 길이는 짧아진다.

[0116] 본 발명의 다른 폴리머는 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 가지지 않는 하기 화학 구조를 포함한다:



[0117]

[0118] 상기 식에서, R1은 H 또는 CH₃이고; R2는 알킬 기이다.

[0119] 본원에서, "적정가능한 카르복시산 기"는 유리 형태의 카르복시산 기, 즉 에스테르 또는 다른 유도체로서 결합되지 않은 카르복시산 기를 지칭하기 위해 사용될 수 있으며, 여기서 카르복시산 기는 수용액에서 해리(이온화)되어 카르복실레이트 음이온 및 양성자 (산)를 생성할 수 있는 유리 양성자를 보유할 수 있는 것이다. 따라서, 적정가능한 카르복시산 기가 없는 유기 폴리머는 산성 폴리머가 아니며, 폴리머의 모든 카르복실레이트 모이어티는 에스테르, 아마이드 또는 기타 비-산성 유도체로 결합된다.

[0120] 생분해성 열가소성 폴리에스테르의 다양한 용매에서의 용해성은 이의 조성물, 결정화도, 친수성, 수소-결합 및 분자량에 따라 달라질 것이다. 또한, 고 분자량 폴리머를 매우 고 농도로 함유한 용액이 때때로 농도가 낮은 용액보다 더 느리게 응집 또는 고체화되는 것으로 밝혀져 있다. 고농도의 폴리머는 폴리머 매트릭스 내부에서 용매의 확산을 방해하고, 따라서 물이 매트릭스로 침투되는 것을 막아 폴리머쇄를 침전시킬 수 있을 것으로 보인다. 따라서, 용매가 폴리머 용액 외부로 확산되고 물이 내부로 침투해 폴리머가 응집되는 최적 농도가 존재한다.

[0121] 본 발명의 방법에서 이용가능한 유동적인 연장-방출성 조성물에서, 루프플라이드의 다른 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유사체도 본 발명에 이용하기 위해 본원에 기술되고 명시적으로 고려되지만, 바람직하게는 루프플라이드는 아세테이트 염 (즉, 루프플라이드 아세테이트)로서 존재한다. 일부 구현예에서, 루프플라이드 염은 사용하기 전에 동결건조된다. 전형적으로, 루프플라이드 염을 수용액에 용해하고, 무균 여과한 후 주사기에서 동결 건조할 수 있다. 다른 주사기에 폴리머/용매 용액을 충전할 수 있다. 그런 후, 주사기 2개를 서로 연결하고, 폴리머/용매 용액과 루프플라이드 아세테이트가 서로 효과적으로 혼합되어 유동성 조성물이 만들어질 때까지 2개

의 주사기 간에 왕복 이동시킬 수 있다. 유동성 조성물을 하나의 주사기 안에 모을 수 있다. 그런 후, 주사기 2개를 분리할 수 있다. 대안적으로, 동결건조된 루프롤라이드 염 또는 루프롤라이드/용매 용액, 및 폴리머/용매 용액을 이중 챔버 주사기에 넣을 수 있으며, 챔버 2개의 내용물을 혼합해 유동성 조성물을 만든다. 유동성 조성물이 수용된 주사기에 바늘을 장착할 수 있다. 다른 대안으로, 폴리머, 용매 및 루프롤라이드 염을 하나의 주사기에서 제형화할 수 있다. 그런 후, 유동성 조성물을 바늘을 통해 체내 주사할 수 있다. 유동성 조성물은, 예를 들어, 미국 특허 5,324,519; 4,938,763; 5,702,716; 5,744,153; 및 5,990,194에 기술된 바와 같이 또는 본원에 기술된 바와 같이, 제형화하여, 환자에게 투여할 수 있다. 삽입되면, 용매는 소거되고, 나머지 폴리머는 고체화되어, 고체 또는 반고체 구조 또는 데포가 형성된다. 용매는 소거되고, 폴리머는 고체화되어, 고체 또는 반고체 매트릭스 내부에 루프롤라이드 염이 포획 또는 봉입된다.

[0122] 본 발명의 방법에 이용가능한 예시적인 유동적인 연장-방출성 조성물을 제조하기 위해, 락티드 : 글리콜라이드 물비가 75:25인 폴리(DL-락티드-co-글리콜라이드)를 NMP에 용해하여, 45 중량%의 폴리머 용액을 제공할 수 있다. 이 용액을 male luer lock 피팅된 3.0 cc 폴리프로필렌 주사기에 충전하고, 마지막으로 감마 방사선에 23.2 - 24.6 kGy에서 노출시키거나 또는 e-빔 조사에 노출시켜 살균 처리할 수 있다. 방사선 조사 후 폴리머의 중량 평균 분자량은 15,094 달톤일 수 있다. 루프롤라이드 아세테이트를 물에 용해하고, 0.2 cm 필터를 통해 멸균 여과한 다음 male luer lock이 장착된 폴리프로필렌 또는 사이클릭 올레핀-기반의 주사기에 충전할 수 있다. 수용액은 냉동시킬 수 있으며, 진공 하에 물을 제거해 루프롤라이드의 동결건조된 케이크를 수득할 수 있다. 개체에 투여하기 직전에, 주사기 2개를 커플러를 사용해 서로 연결하고, 주사기 2개의 내용물을 주사기 2개 간에 왕복 이동시켜 혼합하여, 예를 들어 루프롤라이드 아세테이트 약 4-8 중량%의 재구성된 생산물을 수득한다. 그런 후, 이 생산물을 male luer lock과 개체에 주사, 바람직하게는 피하 주사하기 위한 1/2인치 20게이지의 바늘이 장착된 주사기에 넣을 수 있다.

[0123] 고체 또는 반고체 임플란트로부터 루프롤라이드 아세테이트의 방출은 모놀리식 폴리머 장치로부터 약물을 방출하는 동일한 일반 규칙을 따를 것이다. 루프롤라이드 아세테이트의 방출은 임플란트의 크기 및 형태, 임플란트 내 루프롤라이드 아세테이트의 부하, 루프롤라이드 아세테이트 및 특정 폴리머와 관련한 투과성 인자 및 폴리머의 분해에 영향을 받을 수 있다.

[0124] 유동성의 인 시추 고체 형성 임플란트에 병합되는 루프롤라이드 아세테이트의 양은 원하는 방출 프로파일, 원하는 생물학적 효과에 필요한 루프롤라이드 아세테이트의 농도 및 치료를 위해 루프롤라이드 아세테이트가 개체에 방출되는 시간 길이에 따라 결정된다. 주사기 바늘을 통해 주사하기 위한 허용가능한 용액 또는 분산물의 점도를 제외하고는, 폴리머 용액에 투입되는 루프롤라이드 아세테이트의 양에는 임계 상한이 없다. 전달 시스템에 투입되는 루프롤라이드 아세테이트의 하한은 단순히 루프롤라이드 아세테이트의 활성과 치료할 질환 및 치료에 필요한 기간에 따라 결정된다. 구체적으로, 본 발명의 예시적인 구현예에서, 조성물을 이용해, 루프롤라이드 아세테이트가 바람직하게는 조성물의 약 4 wt.% 내지 약 8 wt.%로 존재하거나, 또는 루프롤라이드 아세테이트의 총량, 또는 루프롤라이드 염기 당량이 약 22 mg 내지 약 40 mg일 수 있는, 루프롤라이드 아세테이트의 3개월 전달 시스템을 제형화할 수 있다. 바람직하게는, 루프롤라이드 아세테이트의 양은 약 28 mg 내지 약 32 mg 범위이고, 더 바람직하게는 약 30 mg이다. 유동성 조성물로부터 형성된 고체 또는 반고체 임플란트는 매트릭스 안에 함유된 루프롤라이드 아세테이트를 루프롤라이드 아세테이트가 효율적으로 고갈될 때까지 조절된 속도로 방출할 것이다.

[0125] 이들 조성물을 이용해, 유동성 조성물 포괄적으로 약 1.0 mL 이하, 바람직하게는 약 0.50 mL 이하, 바람직하게는 약 0.30 mL 내지 약 0.50 mL 또는 더 바람직하게는 약 0.375 mL을 단일 투여량으로서 개체에 바람직하게는 피하 투여할 수 있는, 루프롤라이드 아세테이트의 3개월 전달 시스템을 제형화할 수 있다.

[0126] 제조 물품

[0127] 또한, 본 발명은 전술한 폴리머 조성물과 혼합 및 투여 방법에 따른 제조 물품 (articles of manufacture) 또는 키트를 제공한다. 본 발명의 제조 물품의 예는 전술한 본 발명의 연장-방출성 루프롤라이드 조성물의 용기를 포함할 수 있다. 용기는 하나의 주사기일 수 있다. 이들 제조 물품에서, 주사기는 루프롤라이드 유리 염기 당량 약 26 mg 내지 약 30 mg, 바람직하게는 루프롤라이드 유리 염기 당량 약 28 mg (예를 들어, 루프롤라이드 아세테이트 약 28 mg 내지 약 32 mg, 바람직하게는 루프롤라이드 아세테이트 약 30 mg)을 수용할 수 있다. 이들 물품에서, 주사기는 연장-방출성 조성물 약 1.0 mL 미만, 바람직하게는 약 0.5 mL 미만, 바람직하게는 약 0.30 mL 내지 약 0.50 mL, 더 바람직하게는 약 0.375 mL을 수용할 수 있다. 이들 물품에서, 생분해성 폴리머는 약 70:30 내지 약 80:20의 락티드 : 글리콜라이드 모노머 물비를 포함하는 폴리(락티드-co-글리콜라이드) 코폴리머일 수

있으며, 여기서 폴리머는 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 가지지 않으며, 폴리머의 하나 이상의 원위 말단 기는 하이드록시로 종결된다. 이들 물품에서, 생분해성 폴리머는 바람직하게는 락티드 : 글리콜라이드 모노머 물비가 75:25이고; 폴리머가 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 가지지 않으며; 폴리머의 하나 이상의 원위 말단 기가 하이드록시로 종결되는, 폴리(락티드-co-글리콜라이드)일 수 있다. 이들 물품에서, 생분해성 폴리머는 바람직하게는 락티드 : 글리콜라이드 모노머 물비가 85:15이고; 폴리머가 적정가능한 카르복시산 기를 실질적으로 가지지 않으며; 폴리머의 하나 이상의 원위 말단 기가 하이드록시로 종결되는, 폴리(락티드-co-글리콜라이드)일 수 있다. 생분해성 폴리머는 조성물의 약 35 wt.% 내지 약 60 wt.%로 존재할 수 있으며, 중량 평균 분자량은 약 12 kDa 내지 약 45 kDa일 수 있다. 생분해성 폴리머는 중량 평균 분자량이 포괄적으로 약 15 kDa 내지 약 45 kDa, 약 15 kDa 내지 약 26 kDa, 약 15 kDa 내지 약 21 kDa, 약 19 kDa 내지 약 26 kDa, 또는 약 17 kDa 내지 약 21 kDa일 수 있다. 일부 구현예에서, 생분해성 폴리머는 포괄적으로 약 12 kDa 및 약 45 kDa 사이의 임의의 정수에서부터 임의의 다른 정수 범위까지의 중량 평균 분자량을 가진다. 유기 용매는 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP)일 수 있다.

[0128] 본 발명에 따른 다른 예시적인 제조 물품은 동결건조된 염 (예를 들어, 루프롤라이드 아세테이트) 또는 루프롤라이드/용매 용액을 포함하는 제1 용기와, 생분해성 폴리머 및 유기 용매를 포함하는 용액을 포함하는 제2 용기, 그리고 제1 용기와 제2 용기의 내용물을 조합 및/또는 혼합하여 개체에 투여하기 위한 유동적인 연장-방출성 조성물을 제조하기 위한 설명서를 포함할 수 있다. 이들 물품에서, 제1 용기와 제2 용기는 이중 챔버를 가진 단일 주사기 (dual chamber single syringe)의 제1 챔버와 제2 챔버일 수 있다. 제1 챔버와 내용물과 제2 챔버의 내용물은, 제2 챔버의 내용물을 제1 챔버에 투입한 다음 폴리머 용액과 루프롤라이드를 혼합하여 유동성 조성물을 제조함으로써, 주사기 안에서 조합할 수 있다. 대안적으로, 제1 챔버의 내용물을 제2 챔버에 넣은 다음 혼합하여 유동성 조성물을 제조할 수 있다. 이러한 제조 물품에서, 제1 챔버는 루프롤라이드 유리 염기 당량 약 26 mg 내지 약 30 mg, 바람직하게는 루프롤라이드 유리 염기 당량 약 28 mg (예를 들어, 루프롤라이드 아세테이트 약 28 mg 내지 약 32 mg, 바람직하게는 루프롤라이드 아세테이트 약 30 mg)을 수용할 수 있으며, 제2 챔버는 생분해성 폴리머/유기 용매 조성물 약 1.0 mL 미만, 바람직하게는 약 0.5 mL 미만, 바람직하게는 약 0.30 mL 내지 약 0.50 mL, 또는 더 바람직하게는 약 0.375 mL을 수용할 수 있다.

[0129] 이들 물품에서, 제1 용기와 제2 용기는 2-주사기 시스템의 각각의 제1 주사기 및 제2 주사기일 수 있다. 제1 주사기와 제2 주사기의 내용물은, 주사기를 서로 연결하고 폴리머/용매 용액과 루프롤라이드가 서로 효과적으로 혼합되어 유동성 조성물이 형성될 때까지 주사기 2개 사이로 왕복 이동시킴으로써, 조합할 수 있다. 이들 물품에서, 제1 주사기는 루프롤라이드 유리 염기 당량 약 26 mg 내지 약 30 mg, 바람직하게는 약 28 mg (예를 들어, 루프롤라이드 아세테이트 약 28 mg 내지 약 32 mg, 바람직하게는 약 30 mg)을 수용할 수 있다. 이들 제조 물품에서, 제2 주사기는 생분해성 폴리머/유기 용매 조성물 약 1.0 mL 미만, 바람직하게는 약 0.5 mL 미만, 바람직하게는 약 0.30 mL 내지 약 0.50 mL 미만, 더 바람직하게는 약 0.375 mL을 수용할 수 있다.

[0130] 이들 제조 물품은 유동성 루프롤라이드 조성물을 개체에 피하 투여하기 위해 유동성 루프롤라이드 조성물이 수용된 주사기에 장착할 수 있는 바늘을 더 포함할 수 있다. 선택적으로, 유동성 루프롤라이드 조성물은 25°C에서 적어도 또는 최대 30분 동안 안정적이다. 유동성 루프롤라이드 조성물의 안정성은 색, 외양 및 투명도 (CAC), 농도 및 탁도 분석, 미립자 분석, 크기 배제 크로마토그래피 (SEC), 이온-교환 크로마토그래피 (IEC), 모세관 구역 전기영동 (capillary zone electrophoresis, CZE), 이미지 모세관 등전점 포커싱 (image capillary isoelectric focusing, iCIEF) 및 효력 분석으로 이루어진 군으로부터 선택되는 한가지 이상의 분석으로 평가할 수 있다.

[0131] 이들 제조 물품은 HR-양성 유방암을 가진 개체에서 난소 기능을 억제하는데 사용하기 위한 설명서를 더 포함할 수 있다. 이들 제조 물품은 또한 현재 암에 대한 치료학적 치료를 받은 HR-양성 유방암을 가진 개체에서 난소 기능을 억제하기 위한 루프롤라이드의 사용에 대한 효능 및/또는 안전성 데이터를 제공하는 패키지 인서트를 포함할 수 있다.

[0132] 치료 방법

[0133] 유방암의 병기는 암이 림프절에서 발견된다면 종양의 크기, 및 암이 얼마나 전파되었는지와 같은, 다수의 인자들에 기초한다. 병기는 0, I, II, III 또는 IV로 지정되며, I 기가 가장 덜 진행된 상태이고, IV 기는 가장 진행된 상태이다. 0 기는 비-침습성 유방암으로 간주된다. I-II 기는 초기 유방암으로 간주된다. III 기는 국소 진행된 유방암으로 간주된다. IV 기는 전이성 유방암으로 간주된다. 이러한 설명은 유방암 병기들에 대한 광의적인 설명이며, 모든 가능성을 포괄하는 것은 아닐 수 있다. 본 발명의 방법은 0 기, I 기, II 기, III 기 또는

IV 기 및 이의 하위 병기 등의 임의 병기의 호르몬 수용체-양성 유방암을 가진 개체에서 난소 기능을 억제하기 위해 이용할 수 있다.

[0134] 병기 I, IIA 및 IIB (IIIA 기의 일부 암)는 초기 유방암으로 간주된다. 이들 병기에서, 암은 유방 이외 또는 (팔 아래) 겨드랑이 림프절을 넘어서까지 퍼지지 않은 상태이다.

[0135] 국소 진행된 유방암은 병기 IIIA, IIIB 및 IIIC를 포함한다. IIIA 기 유방암은, 종양 크기가 크진 않지만 암이 여러 개의 (팔 아래) 겨드랑이 림프절 또는 흉골 근처 림프절로 퍼진 경우를 포함한다. IIIA 기 유방암은 종양이 크고 거의 림프절 전파되지 않은 경우를 포함한다. 병기 IIIB는 종양이 흉벽 또는 유방 피부까지 퍼졌으며 림프절까지 퍼졌거나 또는 퍼지지 않을 수 있는 유방암을 나타낸다. 병기 IIIC는 쇄골 아래 또는 위쪽 림프절까지, 여러 개의 (팔 아래) 겨드랑이 림프절, 또는 흉골 근처 림프절까지 퍼진 암을 나타낸다. 종양은 임의 크기일 수 있다.

[0136] 병기 IV는, 암이 유방으로부터 신체의 다른 부위, 예를 들어 뼈, 간, 폐 또는 뇌 (내장 전이)로 전파된, 전이성 유방암을 나타낸다.

[0137] 폐경전 여성의 경우, 유방 종양의 대략 60%가 HR-양성이고, 수술, 방사선 또는 약리학적 수단에 의한 에스트로겐의 억제가 유익할 수 있다. 방사선 조사 또는 난소 절제술에 의한 난소 절제 또는 억제를 이용한 전통적인 의학 치료는 향후 임신 가능성을 영구적으로 제거한다. 대안적으로, 선택적인 에스트로겐 수용체 모듈레이터 (SERM), 선택적인 에스트로겐 수용체 분해제 (SERD) 및 내인성 비-난소 에스트로겐의 방출을 감소시키는 약물 (예, 아로마타제 저해제) 등의, 보조 내분비 요법 ("호르몬 요법"으로도 지칭됨)의 사용은, 에스트로겐 생산을 일시적으로 억제하여, 향후 임신 가능성을 보존한다. 이들 약물은, 난소 억제를 유도 및 유지하기 위해, 루프롤라이드와 같은 고나도트로핀-방출 호르몬 (GnRH) 작용제 또는 길항제와 조합할 수 있다. 고나도트로핀-방출 호르몬 (통상적으로 황체형성 호르몬-방출 호르몬 (LHRH)으로 지칭됨) 작용제는 뇌하수체로부터 고나도트로핀 여포-자극 호르몬 (FSH) 및 황체형성 호르몬 (LH)의 방출을 촉진함으로써 GnRH의 작용을 모방한다. 이들 호르몬은 난소 성 스테로이드의 생산을 자극하며, 뇌하수체가 GnRH 작용제에 계속 노출되면 GnRH 수용체가 하향 조절되고, 후속적으로 시상하부 뇌하수체 (HPG) 축이 저해되어, 난소에 의한 에스트로겐의 방출이 억제된다. 비-제한적으로, 내분비 요법 등의 유방암에 대한 치료학적 치료와 병용하여 투여된 GnRH 작용제의 지속 방출을 통한 에스트로겐의 억제는 폐경전 및 폐경전후 HR-양성 유방암 환자를 치료하는데 유익할 수 있다.

[0138] HR-양성 유방암을 가진 폐경전 및 폐경전후 여성에서 에스트로겐을 폐경후 수준으로 억제하기 위한, 본 발명의 루프롤라이드 아세테이트 주사용 3개월 연장-방출성 조성물은, HR-양성 유방암 환자에 대한 치료 용법에 포함될 다른 중요한 옵션을 제공할 것이다.

[0139] 본 발명은 루프롤라이드를 포함하는 본 발명의 유동적인 연장-방출성 조성물을 치료학적 유효량으로 투여함으로써 HR-양성 유방암 개체에서 난소 기능을 억제하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 본 발명의 유동적인 연장-방출성 조성물과 병용하여, HR-양성 유방암에 대한 치료학적 치료를 실시함으로써, 개체에서 HR-양성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 방법들에서, 유방암은 진행된 유방암일 수 있다. 이러한 방법들에서, 유방암은 전이성일 수 있거나 또는 국소 진행된 형태일 수 있다. 유방암은 에스트로겐 수용체 (ER)-양성 및/또는 프로게스테론 수용체 (PgR)-양성 유방암일 수 있다. 이러한 방법들에서, 유방암은 HR-양성, 인간 상피 성장 인자 수용체 2 (HER2)-음성 암일 수 있다.

[0140] 이러한 방법들에서, 개체는 HR-양성, HER2-음성 유방암 등의 병기 I, II, III 또는 IV HR-양성 유방암으로 검증 진단되었을 수 있다. 이러한 방법들에서, 개체는 난소 억제하는 내분비 요법의 후보이다. 이러한 방법들에서, 개체의 마지막 월경 기간이 본 발명의 루프롤라이드 조성물을 이용한 치료 전 12개월 이내이었을 수 있다. 이러한 방법들에서, 본 발명의 루프롤라이드 조성물을 이용한 치료 전, 개체는 베이스라인 에스트라디올 (E2) 농도가 30 pg/mL 초과, 및/또는 여포 자극 호르몬 (FSH) 농도가 40 IU/L 초과이었을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 HR-양성 유방암을 가진 남성일 수 있다. 이러한 방법들에서, 개체는 18세 이상일 수 있다. 이러한 방법들에서, 개체는 18세 이상 40세 미만, 또는 18세 이상 45세 미만, 또는 18세 이상 55세 미만일 수 있다.

[0141] 본 발명의 방법은 HR-양성 유방암에 대한 치료학적 치료와 병용하여 유동적인 연장-방출성 루프롤라이드 조성물을 피하 투여함으로써, HR-양성 유방암을 치료하는 조합 용법에서 이용할 수 있다. 이러한 방법들에서, 유동적인 연장-방출성 조성물은 개체에서 90일 간격으로 약 1회 (즉, 3개월마다 1회)로 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회, 적어도 6회, 적어도 7회, 적어도 8회, 적어도 9회, 적어도 10회, 적어도 11회, 적어도 12회, 적어도 13회, 적어도 14회, 적어도 15회, 적어도 16회, 적어도 17회, 적어도 18회, 적어도 19회, 적어도 20

회, 또는 임상적인 진행성 질환 또는 관리되지 않는 독성이 관찰될 때까지, 추가적인 투여 횟수로, 개체에 투여할 수 있다. 더 많은 횟수의 치료 주기 등의 더 긴 치료 기간도 고려된다.

[0142] 본 발명의 방법은 유동적인 연장-방출성 루프플라이드 조성물을 선택적인 에스트로겐 수용체 모듈레이터 (SERM), 선택적인 에스트로겐 수용체 분해제 (SERD), 내인성 비-난소 에스트로겐의 방출을 감소시키는 기타 약물 (예를 들어, 아로마타제 저해제; AI) 등의 하나 이상의 보조 내분비 요법과 병용하여 투여함으로써, HR-양성 유방암을 치료하는데 이용할 수 있다. 본 발명의 방법은 유동적인 연장-방출성 루프플라이드 조성물을 CDK4/6 저해제, PI3K 저해제 및/또는 mTOR 저해제 중 하나 이상과 병용 투여함으로써, HR-양성 유방암의 치료에 이용할 수 있다.

[0143] 이러한 방법들에서, 유동적인 연장-방출성 루프플라이드 조성물은 타목시펜과 병용하여 투여할 수 있다. 타목시펜은 유방 세포에서 에스트로겐 수용체에 경쟁적으로 결합함으로써 유방 조직에서 항-에스트로겐 효과를 발휘하는 트리페닐에틸렌 기반의 항-에스트로겐의 비스테로이드계 SERM이다. 타목시펜은 정제 또는 용액으로, 예를 들어 20 mg 매일 1회 또는 10 mg 매일 2회 또는 달리 처방된 바와 같이 경구 투여할 수 있다. 이러한 방법들에서, 유동적인 연장-방출성 루프플라이드 조성물은 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄 중 하나 이상과 병용하여 투여할 수 있다. 레트로졸 및 아나스트로졸은, 지방세포 조직에서 안드로겐의 방향족화를 통해 에스트로겐 생산을 담당하는 아로마타제 효소 (에스트로겐 신타제로 지칭됨)를 차단함으로써 에스트로겐 수준을 낮추는, 비-스테로이드계 아로마타제 저해제이다. 레트로졸은 정제, 예를 들어 매일 1회 경구 복용하는 1.2 mg 정제 또는 달리 처방된 바와 같이 경구로 투여할 수 있다. 아나스트로졸은 또한 정제, 예를 들어 매일 1회 경구 복용하는 1 mg 정제 1개로서 또는 달리 처방되는 바와 같이 경구 투여할 수 있다. 엑세메스탄은 정제, 예를 들어 매일 1회 경구 복용하는 25 mg 정제 1개로서 또는 달리 처방되는 바와 같이 경구 투여할 수 있다.

[0144] 본 발명의 방법은 안트라사이클린-기반의 화학요법 또는 카보플라틴-기반의 화학요법과 같은 화학요법과 병용하여 루프플라이드를 포함하는 유동적인 연장-방출성 조성물을 투여함으로써 HR-양성 유방암을 치료하는데 이용할 수 있다. 유방암에 대한 안트라사이클린-기반의 화학요법은 5-FU, 에피루비신 및 사이클로포스파미드 (FEC)를 포함할 수 있다. 카르보플라틴-기반의 화학요법은 탁산 (예를 들어, 도세탁셀), 카르보플라틴 및 트라스투주맵 (예를 들어, TCH 용법)을 포함할 수 있다. 본원에서 고려되는 HR-양성 유방암 요법은 신보조 요법 및 보조 요법을 포함할 수 있다.

[0145] 본 발명의 치료학적 방법은 개체의 에스트라디올 (E2) 생산을 폐경 후 수준 (< 20 pg/mL)까지 억제할 수 있다. 본 발명의 치료학적 방법은 루프플라이드 조성물을 투여한 후 약 6주 이상까지 개체의 에스트라디올 (E2) 수준을 약 20 pg/mL 미만으로 억제할 수 있다. 일부 경우에, 본 방법은 루프플라이드 조성물의 투여 후 약 12주 이상까지, 루프플라이드 조성물의 투여 후 약 24주 이상까지, 루프플라이드 조성물의 투여 후 약 36주 이상까지 또는 루프플라이드 조성물의 투여 후 약 48주 이상까지, 개체의 에스트라디올 수준을 약 20 pg/mL 미만으로 억제한다. 일부 경우에, 본 방법은 루프플라이드 조성물로 치료받은 환자들 중 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과 또는 약 100%에서, 또는 80% 내지 100% 사이의 임의 정수 %에서 임의의 다른 정수%까지의 범위에서, 개체의 에스트라디올을 약 20 pg/mL 미만으로 억제한다. 이러한 결과들은 연장-방출성 루프플라이드 조성물을 단독으로, 또는 타목시펜 또는 기타 항-호르몬제, 아로마타제 저해제, CDK4/6 저해제, PI3K 저해제 및/또는 mTOR 저해제와 병용하여 투여함으로써 달성할 수 있다.

[0146] 본 발명의 치료학적 방법은 개체의 에스트라디올 (E2) 수준을 약 10 pg/mL 미만으로 억제할 수 있다. 본 발명의 치료학적 방법은 루프플라이드 조성물을 투여한 후 약 6주 이상까지 개체의 에스트라디올 (E2) 수준을 약 10 pg/mL 미만으로 억제할 수 있다. 일부 경우에, 본 방법은 루프플라이드 조성물을 투여한 후 약 12주 이상까지, 루프플라이드 조성물을 투여한 후 약 24주 이상까지, 루프플라이드 조성물을 투여한 후 약 36주 이상까지 또는 루프플라이드 조성물을 투여한 후 약 48주 이상까지, 개체의 에스트라디올 수준을 약 10 pg/mL 미만으로 억제한다. 일부 경우에, 본 방법은 루프플라이드 조성물로 치료받은 환자들 중 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과 또는 약 100%에서, 또는 80% 내지 100% 사이의 임의 정수 %에서 임의의 다른 정수%까지의 범위에서, 개체의 에스트라디올을 약 10 pg/mL 미만으로 억제한다. 이들 결과는 연장-방출성 루프플라이드 조성물을 단독으로 또는 타목시펜 또는 기타 항-호르몬제, 아로마타제 저해제, CDK4/6 저해제, PI3K 저해제 및/또는 mTOR 저해제와 병용하여 투여함으로써 달성할 수 있다.

[0147] 본 발명의 치료학적 방법은, 본 방법이 아로마타제 저해제 또는 유사한 치료학적 물질의 투여를 포함하는 경우, 개체의 에스트라디올 (E2) 수준을 약 2.7 pg/mL 미만으로 억제할 수 있다. 일부 경우에, 본 방법은 루프플라이드 조성물을 아로마타제 저해제와 같은 다른 요법과 병용하여 투여한 후 약 6주 이상까지 개체의 에스트라디올

수준을 약 2.7 pg/mL 미만으로 억제한다. 일부 경우에, 본 방법은 루프롤라이드 조성물을 아로마타제 저해제와 같은 다른 요법과 병용하여 투여한 후 약 12주 이상까지, 루프롤라이드 조성물을 아로마타제 저해제와 같은 다른 요법과 병용하여 투여한 후 약 24주 이상까지, 루프롤라이드 조성물을 아로마타제 저해제와 같은 다른 요법과 병용하여 투여한 후 약 36주 이상까지, 루프롤라이드 조성물을 아로마타제 저해제와 같은 다른 요법과 병용하여 투여한 후 약 48주 이상까지, 개체의 에스트라디올 수준을 약 2.7 pg/mL 미만으로 억제한다. 일부 경우에, 본 방법은 루프롤라이드 조성물로 치료받은 환자들 중 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과 또는 약 100%에서, 또는 80% 내지 100% 사이의 임의 정수 %에서 임의의 다른 정수%까지의 범위에서, 개체의 에스트라디올을 약 2.7 pg/mL 미만으로 억제한다. 이러한 결과는 연장-방출성 루프롤라이드 조성물을 레트로졸, 아나스트로졸, 엑세메스탄 및/또는 기타 아로마타제 저해제, 항-호르몬제, CDK4/6 저해제, PI3K 저해제, 및/또는 mTOR 저해제와 병용하여 투여함으로써 달성할 수 있다. 이들 결과는 연장-방출성 루프롤라이드 조성물을 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄 중 하나 이상과 병용하여 투여함으로써 달성할 수 있다.

[0148] 본 발명의 치료학적 방법은 개체의 여포 자극 호르몬 (FSH) 수준을 약 40 IU/L 미만으로 억제하는 결과를 달성할 수 있다. 일부 경우에, 본 방법은 루프롤라이드 조성물을 투여한 후 약 6주 이상까지 개체의 FSH 수준을 약 40 IU/L 미만으로 억제하는 결과를 달성한다. 일부 경우에, 본 방법은 루프롤라이드 조성물을 투여한 후 약 12주 이상까지, 루프롤라이드 조성물을 투여한 후 약 24주 이상까지, 루프롤라이드 조성물을 투여한 후 약 36주 이상까지 또는 루프롤라이드 조성물을 투여한 후 약 48주 이상까지, 개체의 FSH 수준을 약 40 IU/L 미만으로 억제한다. 일부 경우에, 본 방법은 루프롤라이드 조성물로 치료받은 환자들 중 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과 또는 약 100%에서, 또는 80% 내지 100% 사이의 임의 정수 %에서 임의의 다른 정수%까지의 범위에서 개체의 FSH 수준을 약 40 IU/L 미만으로 억제한다. 이들 결과는 연장-방출성 루프롤라이드 조성물을 단독으로 또는 타목시펜 또는 기타 항-호르몬제, 아로마타제 저해제, CDK4/6 저해제, PI3K 저해제 및/또는 mTOR 저해제와 병용하여 투여함으로써 달성할 수 있다.

[0149] 본 발명의 치료학적 방법은 개체의 월경 주기의 억제를 달성할 수 있다. 일부 경우에, 본 방법은 루프롤라이드 조성물을 투여한 후 약 6주 이상까지 월경을 중단시킨다. 일부 경우에, 본 방법은 루프롤라이드 조성물을 투여한 후 약 12주 이상까지, 루프롤라이드 조성물을 투여한 후 약 24주 이상까지, 루프롤라이드 조성물을 투여한 후 약 36주 이상까지 또는 루프롤라이드 조성물을 투여한 후 약 48주 이상까지 월경을 중단시킨다. 일부 경우에, 본 방법은 루프롤라이드 조성물로 치료받은 환자들 중 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과 또는 약 100%에서, 또는 80% 내지 100% 사이의 임의 정수 %에서 임의의 다른 정수%까지의 범위에서 월경을 중단시킨다. 이러한 결과는 연장-방출성 루프롤라이드 조성물을 단독으로 또는 타목시펜 또는 기타 항-호르몬제, 아로마타제 저해제, CDK4/6 저해제, PI3K 저해제 및/또는 mTOR 저해제와 병용하여 투여함으로써 달성할 수 있다.

[0150] 본 발명의 치료 방법에 대한 예시적인 구현예들에서, 본 발명의 유동적인 연장-방출성 조성물 약 0.375 mL 부피 중의 루프롤라이드 유리 염기 당량 (예를 들어, 약 30 mg of 루프롤라이드 아세테이트) 약 28 mg을 HR-양성 유방암 환자에게 피하 투여한다. 동일한 조성물의 유지 투여량 및 루프롤라이드 아세테이트의 양은 바람직하게는 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회, 적어도 6회, 적어도 7회, 적어도 8회, 적어도 9회, 적어도 10회, 적어도 11회, 적어도 12회, 적어도 13회, 적어도 14회, 적어도 15회, 적어도 16회, 적어도 17회, 적어도 18회, 적어도 19회, 적어도 20회, 또는 임상적인 진행성 질환 또는 관리되지 않는 독성이 관찰될 때까지, 추가적인 투여 횟수로 투여한다. 더 많은 횟수의 치료 주기 등의 더 긴 치료 기간도 고려된다.

[0151] HR-양성 유방암을 치료하는데 사용되는 본 발명의 루프롤라이드 아세테이트 조성물을 투여하는 투여량, 일정 및 방법은 아래 실시예들에 기술되지만, 다른 투여량, 일정 및 방법도 고려된다.

[0152] 모든 간행물, 특허 및 특허 문헌이 개별적으로 원용에 의해 포함되는 바와 같이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 이제 본 발명은 비-제한적인 실시예를 들어 예시될 것이다.

[0153] 실시예

[0154] 실시예 1

[0155] 약동학 시뮬레이션

[0156] 약동학 시뮬레이션은 루프롤라이드 아세테이트 30 mg을 3개월 간격으로 1회 주사하는 방식으로 2번 투여한 후, 혈청 루프롤라이드 농도 및 약동학 (PK) 파라미터를 해명하기 위해 준비하였다.

[0157] 시물레이션은, [ELIGARD® (주사가능한 현탁물로서 (루프롤라이드 아세테이트)), 3개월 간격으로 22.5 mg (7.5 mg/개월)]을 투여받은 진행된 전립선암 남성 개체에서 수득한 혈청 루프롤라이드 농도 데이터를 이용해 수행하였다. 3개월 제형의 루프롤라이드 30 mg 주사제를 2회 투여한 후 (10 mg/개월 달성) 루프롤라이드의 약동학적 거동을 예측하였다. 시물레이션은 Phoenix WinNonlin 소프트웨어 (v 6.4; Certara Corporation, Princeton, NJ)를 사용해 수행하였다.

[0158] 시물레이션한 혈장 루프롤라이드 농도-시간 곡선을 도 1(선형) 및 도 2 (로그-선형)에 도시한다. PK 파라미터는 각 투여 후 버스트 카이네틱스를 비롯한 2회 투여 간격 (3개월마다 1회)에 걸친 투여를 가정하여 추정하였다 (표 1). 또한, PK 파라미터는 2번의 버스트없이 추정하였다 (각 투여 후 1회; 표 2). 여러가지 투여량의 루프롤라이드 아세테이트에 대해 C_{max} 를 계산하였으며, 75:25 PLG 생분해성 폴리머성 조성물로부터 약물의 여러가지 시간 제어 방출형 프로파일을 수득하였다 (도 3).

표 1: 루프롤라이드 아세테이트 30 mg을 3개월 간격으로 1회로 2번 피하 주사하는 경우에 시물레이션한 PK 파라미터 추정: 모두 시물레이션 데이터

통계	T_{max} (일)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} 일 (일·ng/mL)	AUC_{0-168} 일 (일·ng/mL)	AUC_{τ} (일·ng/mL)	C_{avg} (ng/mL)	C_{last} (ng/mL)
N	23	23	23	23	23	23	23
평균	0.196	171.443	208.659	415.236	208.659	2.484	0.392
SD	0.064	52.148	64.911	62.666	64.911	0.773	0.24
CV%	32.8	30.4	31.1	30.3	31.1	31.1	61.3
Min	0.17	68.63	92.67	228.66	92.67	1.1	0.15
중앙값	0.17	171.57	204.47	382.88	204.47	2.43	0.34
Max	0.33	284.62	368.14	636.72	368.14	4.38	1.23

N - 값의 개수; SD - 표준 편차; CV% - 변동 계수 %; Min - 최소; Max - 최대; C_{max} - 관찰된 최고 혈장 농도; T_{max} - 시간; AUC_{x-y} 일 - 투여 간격 동안에 시물레이션한 농도-시간 곡선 하 면적; AUC_{τ} - 항정 상태에서 농도-시간 곡선 하 면적; C_{avg} - 항정 상태에서 평균 혈장 농도; C_{last} - 항정 상태에서 마지막으로 관찰된 혈장 농도.

[0159]

표 2: 루프롤라이드 아세테이트 30 mg을 3개월 간격으로 1회로 2번 피하 투여하는 경우에 시뮬레이션한 PK 파라미터 추정: (각 주사 후) 투여 후 혈장 농도 버스트가 발생하지 않는 경우 모두 시뮬레이션 데이터임
버스트 농도가 없는 시뮬레이션 데이터

통계	T_{max} (일)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-84일}$ (일·ng/mL)	$AUC_{0-168일}$ (일·ng/mL)	AUC_{τ} (일·ng/mL)	C_{avg} (ng/mL)	C_{last} (ng/mL)
N	23	23	23	23	23	23	23
평균	4.739	5.184	79.12	98.591	86.196	1.026	0.392
SD	5.61	2.179	39.302	44.362	39.226	0.467	0.24
CV%	118.4	42	49.7	45	45.5	45.5	61.3
Min	3	2.57	10.12	34.95	14.84	0.18	0.15
중앙값	3	4.91	63.08	87.23	70.48	0.84	0.34
Max	28	11.31	188.37	223.35	192.25	2.29	1.23

N - 값의 개수; SD - 표준 편차; CV% - 변동 계수 %; Min - 최소; Max - 최대; C_{max} - 관찰된 최고 혈장 농도; T_{max} - C_{max} 시간; $AUC_{0-y일}$ - 투여 간격 동안에 시뮬레이션한 농도-시간 곡선 하 면적; AUC_{τ} - 항정 상태에서 농도-시간 곡선 하 면적; C_{avg} - 항정 상태에서 평균 혈장 농도; C_{last} - 항정 상태에서 마지막으로 관찰된 혈장 농도.

실시예 2

인간 임상 실험

유방암 환자에서 루프롤라이드 아세테이트를 피하 투여한 후 난소 억제제를 평가하기 위해 인간 환자에서 임상 실험을 수행한다.

임상 실험의 1차 목표는 호르몬 수용체-양성 (HR-양성), 인간 상피 성장 인자 수용체 2 (HER2)-음성 유방암을 가진 폐경전 인간 여성 개체들에서 85%보다 높은 비율에서 본 발명의 루프롤라이드 아세테이트 폴리머 제형을 투여한 후 에스트라디올을 폐경 후 수준으로 억제하는지를 평가하는 것이다.

본 실험의 2차 목표는 HR-양성, HER2-음성 유방암을 가진 폐경전 개체에서 루프롤라이드 아세테이트 폴리머 제형의 안전성 및 관용성을 평가하고, HR-양성, HER2-음성 유방암을 가진 폐경전 개체에서 루프롤라이드 아세테이트 폴리머 제형을 투여한 후 루프롤라이드 아세테이트 폴리머 제형의 약동학 프로파일 및 약력학 (PD) 프로파일을 확인하는 것이다.

[0166] 본 실험은 HR-양성, HER2-음성의 초기 유방암을 가진 폐경전 여성에서 난소 기능을 억제하기 위해, 3개월의 투여 기간으로 루프플라이드 아세테이트를 10 mg/개월의 속도로 방출하도록 설계된 루프플라이드 아세테이트 30 mg 현탁물의 주사가 가능한 연장-방출 데포 제형 ("루프플라이드 실험 제형")의 효능을 평가하는, 3상 단일 부문 (single arm) 오픈-라벨 실험으로 수행한다.

[0167] 루프플라이드 실험 제형은 1회용 키트로 제공되는 피하 (SC) 주사용 루프플라이드 아세테이트 30 mg 현탁물이다. 키트는 2-주사기 혼합 시스템, 무균 바늘 (18게이지, 5/8인치), 수분 흡수를 방지하기 위한 실리카 겔 건조제 (desiccant) 파우치로 구성된다. 각 주사기는 개별 포장된다. 주사기 하나에는 폴리머 전달 시스템이 수용되고, 다른 주사기에는 동결건조된 루프플라이드 아세테이트 분말이 수용된다. 이를 재구성하여, 루프플라이드 아세테이트를 주사 부피가 0.5 mL 이하인 1회 투여로서 투여한다. 폴리머 전달 시스템은 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP)에 용해된 폴리-(DL-락티드-co-글리콜라이드 [PLG]) 또는 폴리(DL 락티드-co-글리콜라이드)-C00 (PLGH)로 구성된다. PLG 코폴리머는 DL-락티드 : 글리콜라이드 몰비가 75:25이다. PLG : NMP 비는 45:55 (% 중량/중량)이다. 폴리머 용액은 마지막으로 감마 방사선 조사하여 살균 처리한다. 재구성된 제품의 최종 조성은 아래 표에 제시한다.

표 1

구성성분	함량
전달되는 루프플라이드 아세테이트	30.0 mg ^a
전달되는 PLG	158.6 mg
전달되는 NMP	193.9 mg
주사 부피 ^b	0.375 mL
총 전달량 ^b	382.5 mg
약어: LA = 루프플라이드 아세테이트; NMP = N-메틸-2-피롤리돈; PLG = 폴리-(DL-락티드-co-글리콜라이드; w/w = 중량/중량.	
^a 루프플라이드 유리 염기 당량 약 28 mg의 결과.	
^b 총 주사 부피 및 양은 이론적인 수치이고, 기준 제품의 라벨 정보에 근거하여 재구성된 제품의 주사시 주사기와 바늘에서 혼합 및 정제 손실로 인해 더 적을 수 있음.	

[0169] 재구성 및 투여하기 적어도 30분 전에 2-주사기 혼합 시스템 키트를 실온에 둔다. 2-주사기의 내용물을 혼합하고, 30분 이내에 최종 제품을 투여한다.

[0170] 인간 개체는 최대 4주의 선별 기간, 48주의 치료 기간 및 마지막 치료 기간 방문 후 4주 이내의 마지막 실험 방문을 포함한 최대 56주 동안 실험에 참여한다. 적격 개체는 2개의 군 중 하나의 군이 치료 기간에 돌입하며; 루프플라이드 실험 제형을 병용하여 타목시펜을 투여하거나 또는 루프플라이드 실험 제형을 1차 투여한 후 6주차에 개시하는 아로마타제 저해제 (AI) (레트로졸, 아나스트로졸 또는 엑세메스탄) 요법을 착수한다. 실험 설계 개략도는 도 4에 나타낸다.

[0171] 도 4에 표시된 시간대에, 루프플라이드 실험 제형을 48주 동안 84 ± 2일 간격으로 (즉, 12주마다) 피하 주사로 투여한다. 타목시펜 또는 AI 요법은 이들 상업적으로 이용가능한 약물에 대한 제품 라벨에 따라 매일 경구 투여로서 투여한다. 치료 기간이 끝나면, 개체는 동정적 사용 (compassionate use)(동정적 사용 승인 계획)을 근거로 지속적인 치료에 적합하다.

[0172] 실험에 개체 약 260명이 등록하며, 적격 개체에 루프플라이드 실험 제형을 투여한다. 본 실험을 수행하는 연구 책임자는 개체와 상담하여, 개체에 루프플라이드 실험 제형과 병용하여 개시하는 타목시펜을 투여할 것인지, 또는 루프플라이드 실험 제형/mL을 1차 투여한 후 6주차에 개시하는 레트로졸, 아나스트로졸 또는 엑세메스탄을 이용한 치료를 실시할 것인지를 결정한다. 루프플라이드 실험 제형에 대한 투여량 조정은 허용하지 않는다. 타목시펜, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄의 투여량 조정 및/또는 타목시펜과 AI 간의 스위칭은 조사자의 재량에 따라 수행한다.

[0173] 적절한 경우, 개체는 실험을 조기 중단하고, 치료 방문의 종료 및 안전성에 대해 추적 관찰한 개체에 대해 계획한 바와 같이 모든 임상 및 실험 데이터를 수집하기 위한 시도를 실시하고, 조사자는 개체 치료 포기를 가능한 상세하게 기재 및 기록한다.

- [0174] 등록 개체는 다음과 같은 포함 기준들을 모두 충족한다:
- [0175] 1. 본 실험의 조사 특성을 이해하고, 실험에 참여하기 전 고지에 입각한 동의에 서명할 수 있는 자.
- [0176] 2. 18세부터 55세까지의 폐경전 여성.
- [0177] 3. 병기 I, II, III, IV의 HR-양성, HER2-음성 유방암으로 확정 진단된 자.
- [0178] 4. 내분비 요법 + 난소 억제에 대한 후보자.
- [0179] 5. 폐경전 상태는 하기 중 어느 하나에 의해 정의됨:
- [0180] a. 베이스라인 E2 > 30 pg/mL;
- [0181] b. 마지막 월경 기간이 지난 12개월 이내임; 및/또는
- [0182] c. 요법으로 인한 무월경의 경우, 혈장 에스트라디올 >30 pg/mL, 및/또는 FSH >40 IU/mL이어야 함.
- [0183] 등록 개체는 하기 어떠한 배제 기준에도 해당하지 않는다:
- [0184] 1. 체질량 지수 (BMI) < 15.00 kg/m².
- [0185] 2. 수유 중인 여성.
- [0186] 3. 기대 수명 < 12개월.
- [0187] 4. 활성 또는 진행 중인 비-유방 악성.
- [0188] 5. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 성능 상태 ≥3.
- [0189] 6. 유방암 진단받기 전 1년 이내에, 타목시펜, 기타 선택적인 에스트로겐-수용체 모듈레이터 (예를 들어, 탈록시펜) 또는 길항제 (예를 들어, 폴베스트란트), 아로마타제 저해제/활성제 (in-activator), mTOR 저해제 또는 호르몬 대체 요법을 받은 자.
- [0190] 7. 유방암 진단 후 신보조 요법 또는 보조 내분비 요법을 받은 자.
- [0191] 8. 연구자의 소견 상 실험 수행, 개체 안전성 또는 실험 결과의 해석을 방해할 수 있는 것으로 판단되는, 신체 검사, 실험 검사, 병력에서 임상적으로 유의한 결과가 존재하거나 또는 임의의 기타 의학적인 상태나 심각한 병발성 질환 (intercurrent illness)이 있는 자.
- [0192] 9. 유방암 진단 전 1년 이내에 이미 GnRH 유사체를 투여받았거나 및/또는 이미 투여 중인 자.
- [0193] 10. 실험 순응을 방해하는 정신 장애, 중독 또는 기타 장애.
- [0194] 11. 임의의 기분 전환 약물 (코카인, 암페타민, 바르비투레이트, 벤조다이아제핀 및 모르핀)을 사용하거나 또는 과거 6개월 이내에 약물 또는 알코올 남용 병력이 있거나, 또는 약물/알코올 스크리닝에서 양성 결과를 받은 자 (단일 재검사는 1차 결과로부터 2주 이내에 실시할 수 있음).
- [0195] 12. 비-제한적으로, 하기를 비롯해 약물의 PK 및 호르몬 평가에 영향을 미치거나 및/또는 개체 안전성에 영향을 줄 수 있는 약물 복용:
- [0196] a. 스크리닝하기 전 30일 이내에 경구 또는 경피 호르몬 요법;
- [0197] b. 스크리닝하기 전 30일 이내에 에스트로겐, 프로게스테론 또는 안드로겐 사용; 및/또는
- [0198] c. 스크리닝하기 전 30일 이내에 호르몬 피임제 사용.
- [0199] 13. GnRH, GnRH 작용제 유사체에 대해 또는 IP의 임의 구성성분에 대해 확인된 과민성, 특이성 또는 알레르기 반응.
- [0200] 14. 남성 파트너와 성 생활을 하며 실험 기간 동안 비-호르몬 피임법을 수행할 의향이 없는 자.
- [0201] 15. 스크리닝 당일 및/또는 0일에 혈청 임신 검사에서 양성인 가임기 여성.
- [0202] 16. 허용되지 않는 혈액학적 상태:
- [0203] a. 헤모글로빈 ≤ 9 g/dL;

- [0204] b. 절대 호중구 카운트 ≤ 1500 세포/ μl ; 및/또는
- [0205] c. 혈소판 카운트 $\leq 75,000$ 세포/ μl .
- [0206] 17. 허용되지 않는 간 기능:
- [0207] a. 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) $\geq$ 정상 상한 (ULN)의 2X;
- [0208] b. 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) $\geq 2X$ ULN;
- [0209] c. 빌리루빈 $\geq 2X$ ULN; 및/또는
- [0210] d. 알칼라인 포스파타제 $\geq 2X$ ULN.
- [0211] 18. 허용되지 않는 신장 기능:
- [0212] a. 크레아티닌 $\geq 3X$ ULN; 및/또는
- [0213] b. 크레아티닌 소거율 ≤ 30 mL/분.
- [0214] 19. 조사자 또는 후원업체/DSMB의 재량에 따라 루프플라이드 실험 제형을 처음 투여하기 전 60일 이내에 임의의 조사 제제에 노출된 적 있는 자.
- [0215] 20. 루프플라이드 실험 제형의 1차 투여받기 전 90일 이내에 혈액 기증한 자 및/또는 출혈 (1 unit 또는 350 ml)한 적 있는 자.
- [0216] 하기 임의의 이유로 개체는 실험을 중단한다:
- [0217] 1. 개체의 동의 철회.
- [0218] 2. 조사자의 재량.
- [0219] 3. 개체의 임신.
- [0220] 4. 조사자의 판단에 따라 실험 약물을 이용한 추가적인 치료에 대해 허용불가하게 하는 개체의 상태 변화.
- [0221] 5. 중증 이상 반응(들)(AE) 또는 조사자의 판단에 따라 개체가 추가적인 실험 약물 치료에 허용불가하게 하는 AE.
- [0222] 6. 실험 프로토콜 비-준수 개체.
- [0223] 7. 후원업체, IRB (Institutional Review Board) 또는 IEC (Independent Ethics Committee) 또는 다른 규제 기관에 의한 실험 종료.
- [0224] 8. 개체는 6주 후 2번의 연속 방문시 에스트라디올이 폐경후 수준 (< 20 pg/mL)으로 억제되지 않음.
- [0225] 본 실험은 오픈 라벨 실험으로, 모든 등록 개체에 루프플라이드 실험 제형을 투여한다. 조사자는 개체와 상담하여 개체에 타목시펜, 레트로졸, 아나스트로졸 또는 엑세메스탄의 병용 치료 여부를 결정한다. 실험은 타목시펜 또는 레트로졸/아나스트로졸/엑세메스탄 치료에 대해 분류하지 않는다. 타목시펜 투여 환자에는 타목시펜을 정제 또는 용액으로 20 mg 매일 1회로 또는 10 mg 매일 2회로 경구 투여한다. 아로마타제 저해제 투여 환자에는 레트로졸을 매일 1회로 2.5 mg 정제 1개를 경구 투여하거나; 또는 아나스트로졸을 매일 1회로 1 mg 정제 1개를 경구 투여하거나; 또는 엑세메스탄을 매일 1회로 25 mg 정제 1개를 경구 투여한다.
- [0226] 루프플라이드 실험 제형은 피하 주사로서 투여한다. 루프플라이드 실험 제형을 주사하기 위해 선택한 구체적인 위치는 피하 조직이 충분히 연하거나 느슨한 영역 (예, 상복부 또는 중복부 영역)이다. 근육질 또는 섬유성 피하 조직이 있는 부위나 (예, 벨트나 옷의 허리 밴드에 의해) 문질러지거나 압박될 수 있는 위치는 피한다. 실험 약물 주사 부위를 "마취"하기 위한 국소 또는 국부 마취제는 허용하지만, 투여 시간을 비롯하여 병용 약물로서 기록한다.
- [0227] 스크리닝 기간에는, 개체에 고지에 입각한 동의서에 서명을 받고, 인구 통계학, 활력 징후 등의 신체 검사, ECOG 상태, 과거 병력/수술 이력, 약물 치료 이력, 심전도 (ECG) 및 실험실 조사 (베이스라인 에스트로겐 [E1], 에스트라디올, FSH 및 LH)를 토대로 스크리닝한다. 월경 상태를 스크리닝시와 각 방문시에 수집한다. BMI를 스크리닝시와 각 투여 방문시에 기록한다.
- [0228] 적격 개체는 2개의 군 중 하나에서 치료 기간에 돌입한다: 조사자의 재량에 따라, 루프플라이드 실험 제형과 병

용하여 타목시펜을 투여하거나 또는 루프플라이드 실험 제형을 1차 투여한 후 6주차에 레트로졸, 아나스트로졸 또는 엑세메스탄 요법을 개시한다. 양쪽 군에는 0일에 루프플라이드 실험 제형을 1차 투여한다. 이후, 84일 (12주), 168일 (24주) 및 252일 (36주)에 루프플라이드 실험 제형을 3번 투여한다. 루프플라이드 실험 제형의 투여에 대해 ± 3 일을 허용한다. 실험 개체는 이들 일자에 IP 투여하기 위해 임상 기관을 방문하고, 투여 후 8시간 동안 평가한다.

[0229] 개체는 2주, 4주 및 6주에 추가로 방문한다. PK 및 PD를 평가하기 위해 혈액 샘플을 베이스라인 (0일), 6주, 12주, 24주, 36주 및 48주 시점에 모든 개체에서 수집한다. 투여 방문일에 수집하는 샘플은 루프플라이드 실험 제형을 투여하기 30분 전에 수집한다. 0주 및 12주에 투여 방문시, 투여-전 혈액 샘플을 수집한 다음, 투여한 후 4시간 및 8시간 경과시 샘플을 수집한다.

[0230] 개체 20명으로 구성된 하위집단은 PK 샘플을 수집하기 위해 처음 24주 동안 추가 방문하여야 한다. 2주, 4주, 6주, 12주, 24주, 36주 및 48주에 수집한 샘플에 대해, 고 민감성의 검증된 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분광 측정 방법으로, 에스트라디올을 측정한다. E1, 에스트라디올, FSH, LH 및 프로게스테론을 측정하기 위해 각각 3 mL씩 혈액 샘플 15개를 지정된 시점에 K₂EDTA 항-응고제가 든 시험관에서 수집한다. 호르몬 분석 방법을 아래 표에 요약 기술된다.

[0231] 호르몬 분석

표 2

호르몬 (Unit)	분석 방법	정량 하한
E1 (pg/mL)	비-접합형 에스트론 LC/MS/MS	2.5
E2 (pg/mL)	LC/MS/MS	1
FSH (mIU/mL)	ELISA	1
LH (mIU/mL)	ELISA	1
프로게스테론 (pg/mL)	LC/MS/MS	20
약어: E1 = 에스트론; E2 = 에스트라디올; ELISA = 효소-연결된 면역흡착 분석; FSH = 여포 자극 호르몬; LC = 액체 크로마토그래피; LH = 황체형성 호르몬; MS = 질량 분광 측정.		

[0233] 개체는 치료 기간이 종료 후에도 동정적 사용 (접근 확대)으로 최대 4년 더 루프플라이드 실험 제형으로 계속 치료할 자격을 가진다.

[0234] 루프플라이드 수준의 항정 상태 및/또는 투여 전 농도는, 1차 투여한 후 적어도 1개월, 그리고 루프플라이드 실험 제형을 후속 투여하기 전, 각 평가 시점에 수집한 루프플라이드 농도들에 대한 통계적 기술이다. 각 투여 사이의 전신 루프플라이드 농도의 항정 상태에서 투여 간격 동안 및 전체 치료 기간 동안의 농도 곡선 하 면적 (곡선 하 면적, AUC_{tau ss})이 제공된다. 최대 혈장 루프플라이드 농도 (최고 농도 [C_{max}] 또는 항정 상태에서 최대 농도 [C_{max ss}]) 뿐 아니라 C_{max}까지의 시간 및 C_{max ss}까지의 시간 (각각 T_{max} 및 T_{max ss})을 각 투여 간격 동안에 결정한다. 항정 상태 평균 농도 및 항정 상태까지의 시간을 투여 전 (투여량을 투여하기 직전 농도) 농도로부터 추산한다.

[0235] 개체에서 AE 발생뿐 아니라 활력 징후 및 실험실 데이터에 대해 실험 참여하는 동안 계속 모니터링한다. 부인과 검사도 의학적으로 필요한 경우 조사자의 판단에 따라 수행할 수 있다.

[0236] 혈중 글루코스 수치, 당화된 헤모글로빈 및 전해질과 골 밀도를 스크리닝 시점에, 실험 진행 중에 주기적으로, 그리고 실험 방문 종료 시점에 측정할 수 있다.

[0237] 질환 분류 (암종의 조직학적 타입과 병기) 및 진단 영상 분석/질환 정도에 대한 데이터를 모든 실험 개체들에서 수집하고, TNM 분류 시스템을 이용해 질환의 정도에 대해 등급을 매긴다. 전체 인구 통계학 및 병력 정보는 첫 스크리닝 방문시 입수하고, 과거 60일간 모든 현재 의학적인 상태 및 임의의 유의한 의학적인 상태 (예, 입원, 수술, 과거 암 병력 등)를 수집한다. 그런 후, 불리한 현상에 대한 모든 정보와 기록을 이상 반응 (AE)으로서 수집한다. AE는 임상 실험에 등록한 후, 비-제한적인 예로, 약제학적 제품에 노출 후 또는 노출 중에, 제품과의 인과 관계 유무와 무관한, 부적절한 의학적인 상태의 발생 또는 기존 의학적인 상태의 악화이다. 임상 실험에서, AE는 베이스라인 또는 휴약 기간, 심지어 실험 치료를 투여하지 않을 경우 등의 임의 시점에서 발생한 부적절한

의학적인 상태를 포괄한다. 중증 이상 반응 (SAE)은 다음 중 한가지 이상에 해당하는 AE이다: 사망, 즉각적인 생명-위협, 개체 입원 (in-subject hospitalization) 또는 기존 입원 상태의 연장, 영구적이거나 또는 상당한 불능 또는 장애, 선천성 기형 또는 선천성 결함, 개체를 위험하게 만들거나 또는 어느 한가지 결과를 방지하기 위해 의학적인 개입을 요할 수 있는 중대한 의학적인 현상. 예상치 못한 유해 반응은 이용가능한 제품 정보와 일치하지 않은 임의 용량으로의 루프플라이드 실험 제형의 투여와 관련된 임의의 뜻밖의 의도치 않은 반응이다.

[0238] 실험 종료시까지 각 실험 개체가 참여하는 동안 투여되는 모든 병용 약물들을 기록한다. 각 실험 참가자에서 입수 및 기록한 활력 징후 측정 결과는 수축기 및 이완기 혈압, 심박수, 호흡 또는 심박수 및 체온을 포함한다 (혈압 및 심박수는 개체가 적어도 5분 동안 앉은 상태로 휴식을 취한 후 기록한다). 신체 검사 (PE)는 키 및 체중 등의 피부, 머리, 눈, 귀, 코 및 목, 림프절, 심장, 가슴, 폐, 복부, 사지 및 신경 검사를 비롯해 모든 실험 개체에서 수행한다. BMI는 각 투여 간격의 시작 시점과 종료 시점에 기록한다. 전체 PE는 스크리닝 시점에 수행한다. 이후, 조사자의 재량에 따라 전체 PE를 수행할 수 있지만, 약식 PE를 수행한다.

[0239] 12-lead ECG는 3세트로 취득하며, 심박수, PR 간격, QRS 지속 시간, QT 간격 및 보정된 QT (QTc) 간격을 포함한다 (ECG는 측정하기 전 적어도 10분간 바로 누운 자세로 휴식을 취한 후 측정한다). 정상 범위를 벗어난 모든 ECG 결과는 조사자의 재량에 따라 반복 실시한다. 임상적으로 유의한 것으로 간주되는 정상 범위를 벗어난 모든 결과는 이상 반응으로 기록한다. 골 밀도는 듀얼 에너지 X선 흡광광도분석 (DEXA) 스캔을 사용해 측정한다.

[0240] 혈액 및 임상 화학 실험 분석은 지역 실험실에서 각 실험 참가자들에 대해 수행하며, 전체 혈액 세포 수치, 백혈구 수치 및 뇨 분석을 포함한다.

[0241] 6주 방문 시점에 실험 참가자에서 수집한 혈액 샘플을 평가한 결과, 실험 개체의 85% 초과 비율에서 에스트라디올 수치는 20 pg/mL 미만이며, 이는 난소 억제제를 의미한다.

[0242] 루프플라이드 실험 제형 및 타목시펜으로 치료받은 실험 참가자들로부터 수집한 혈액 샘플에 대한 추가적인 평가 결과, 실험 12주, 24주, 36주 및 48주 중 한가지 이상의 시점에, 이들 실험 개체들 중 85% 초과 비율에서 에스트라디올 수치는 20 pg/mL 미만으로 확인된다.

[0243] 루프플라이드 실험 제형 및 레트로졸, 아나스트로졸 또는 엑세메스탄으로 치료한 실험 참가자들로부터 수집한 혈액 샘플에 대한 추가적인 평가 결과, 실험 12주, 24주, 36주 및 48주 중 한가지 이상의 시점에, 이들 실험 개체들 중 85% 초과 비율에서 에스트라디올 수치 2.7 pg/mL 미만이 확인된다.

[0244] 전체 실험 참가자들에서 수집한 혈액 샘플에 대한 추가적인 평가 결과, 실험 6주, 12주, 24주, 36주 및 48주 중 한가지 이상의 시점에, 이들 실험 개체들 중 85% 초과 비율에서 FSH 수치 40 IU/L 미만이 확인된다.

[0245] 실험 참가자 데이터에 대한 추가적인 평가에서, 참가자 대부분이 6주, 12주, 24주, 36주 및 48주 중 한가지 이상의 시점에 월경이 없는 것으로 확인된다.

[0246] 베이스라인 에스트라디올 및 FSH 수치에 대한 (루프플라이드 실험 제형을 1차 투여하기 전 각 실험 참가자로부터 수집한 "베이스라인 수준" 대비) 변화 %는 6주, 12주, 24주, 36주 및 48주에 수집한 실험 참가자 혈액 샘플을 분석함으로써 결정한다. 마찬가지로, 6주, 12주, 24주, 36주 및 48주에 (베이스라인 수준과 비교해) 임상적으로 유의한 억제된 평균 혈청 LH 수준을 보이는 실험 개체의 수 (%)를 확인한다. 마찬가지로, 6주, 12주, 24주, 36주 및 48주에 (베이스라인 수준과 비교해) 임상적으로 유의한 억제된 평균 혈청 FSH 수준을 보이는 실험 개체의 수 (%)를 확인한다. 마찬가지로, 6주, 12주, 24주, 36주 및 48주에 (베이스라인 수준과 비교해) 혈청 E1 및 프로그스테론 수준에 대한 통계학적인 변화를 확인한다.

[0247] 전술한 다양한 특징 및 프로세스들은 서로 독립적으로 이용할 수 있거나 또는 다양한 방식으로 조합할 수 있다. 모든 가능한 조합 및 하위 조합도 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 일부 구현에서 일부 방법 또는 프로세스 블록은 생략될 수 있다. 본원에 기술된 방법 및 프로세스는 임의의 특정한 순서로 제한되지 않으며, 이와 관련한 블록 또는 상황은 적절한 다른 순서로 수행할 수 있다. 예를 들어, 언급된 블록 또는 상황은 명시적으로 기술된 것 이외의 다른 순서로 수행할 수 있거나, 또는 복수의 블록 또는 상황들을 하나의 블록 또는 상황으로 조합할 수 있다. 예시적인 블록 또는 상황은 연속적으로, 병렬적으로 또는 일부 다른 방식으로 수행할 수 있다. 블록 또는 상황은 기술된 예시적인 구현예들에 추가되거나 또는 생략될 수도 있다. 본원에 기술된 예시적인 시스템 및 구성성분은 기술된 바와는 달리 구성될 수도 있다. 예를 들어, 기술된 예시적인 구현예들과 비교해 요소들이 추가, 생략 또는 재배열될 수 있다.

[0248] 그 중에서, "수 있다", "수 있었다", "할지도 모른다", "수도 있다", "예를 들어" 등과 같이 본원에 사용된 조

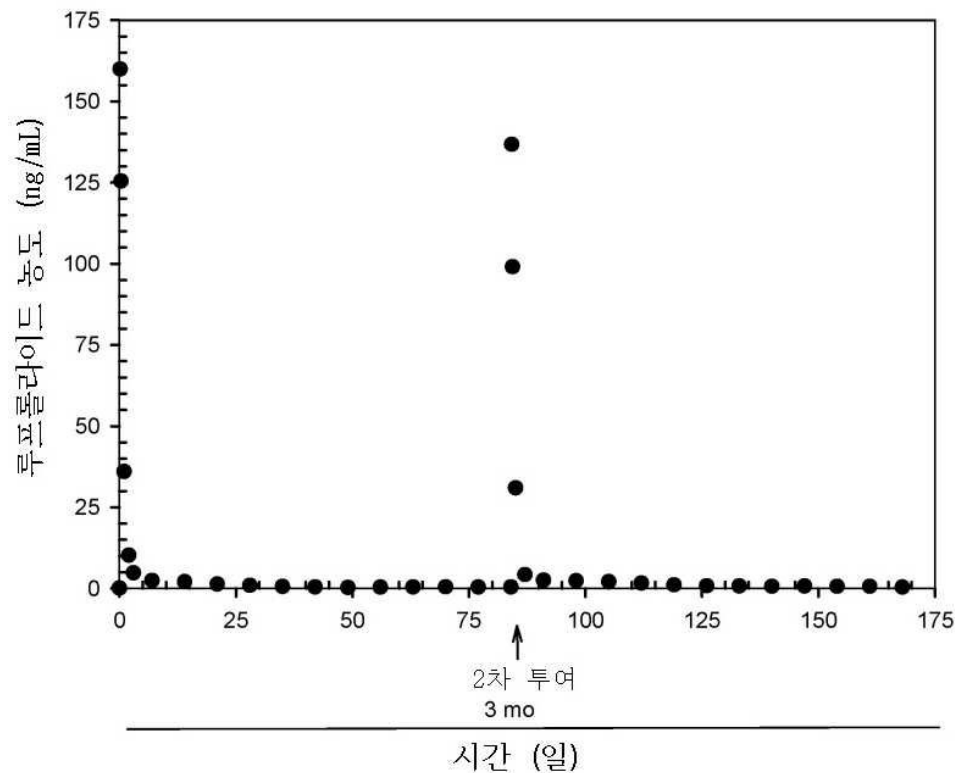
건부 표현은 구체적으로 달리 명시되지 않은 한 또는 문맥에서 달리 이해되지 않는 한, 일반적으로 일부 구현예들이 다른 구현예들에 포함하지 않는 특정 특징, 요소 및/또는 단계를 포함함을 전달하기 위한 의미이다. 따라서, 이러한 조건부 표현은 일반적으로 특징, 요소 및/또는 단계가 하나 이상의 구현예에서 어떠한 방식으로든 필수이거나, 또는 저자의 투입 또는 설득과 더불어 또는 없이 이들 특징, 요소 및/또는 단계가 임의의 특정 구현예에 포함되거나 또는 수행되어야 하는 지를 결정하기 위한 논리를 하나 이상의 구현예가 반드시 가진다는 것을 암시하는 것으로 의도하는 것은 아니다. "포함하는", "함유하는", "가지는" 등의 용어는 동의어이며, 포괄적으로, 열린 방식으로 사용되고, 부가적인 요소, 특징, 행위, 조작 등을 배제하지 않는다. 또한, 용어 "또는"은 포괄적인 의미로 사용되므로 (배타적인 의미로 사용되지 않음), 예를 들어 요소 목록들을 연결하기 위해 사용되는 경우에, 용어 "또는"은 목록의 요소들 중 하나, 그 일부 또는 그 전체를 의미한다.

[0249]

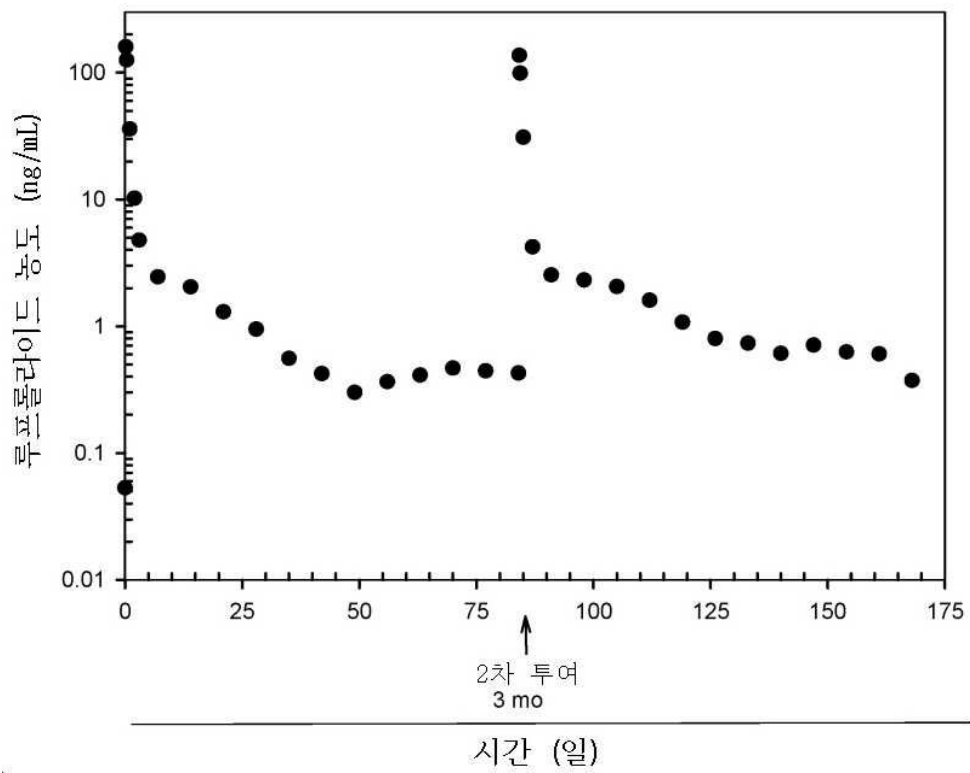
일부 예시적인 구현예들이 기술되었지만, 이들 구현예들은 단지 예로서 제시된 것일 뿐 본원에 개시된 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 첨부된 청구항 및 이의 균등물은 본원에 개시된 본 발명의 특정 범위와 사상에 속하는 바와 같이 그러한 형태 또는 수정을 포괄하는 것으로 의도된다.

도면

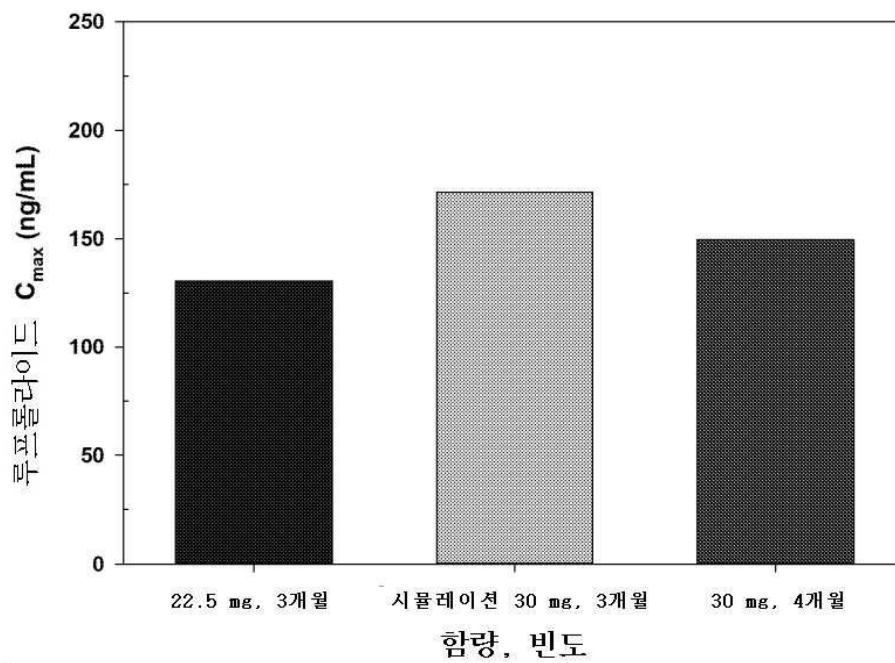
도면1



도면2



도면3



도면4

