(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0157365
(43) 공개일자 2023년11월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1647 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7032096
(22) 출원일자(국제) 2022년02월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/070807
(87) 국제공개번호 WO 2022/183196
국제공개일자 2022년09월01일
(30) 우선권주장
63/152,943 2021년02월24일 미국(US)
63/267,403 2022년02월01일 미국(US)

(71) 출원인
오크우드 레버러토리즈, 엘엘씨
미국, 오하이오 44146, 오크우드 빌리지, 스위트 A, 7670 퍼스트 플레이스
(72) 발명자
스펜서 콜린
미국 44146 오하이오주 오크우드 빌리지 퍼스트 플레이스 7670 스위트 에이
베이어 그리핀
미국 44146 오하이오주 오크우드 빌리지 퍼스트 플레이스 7670 스위트 에이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

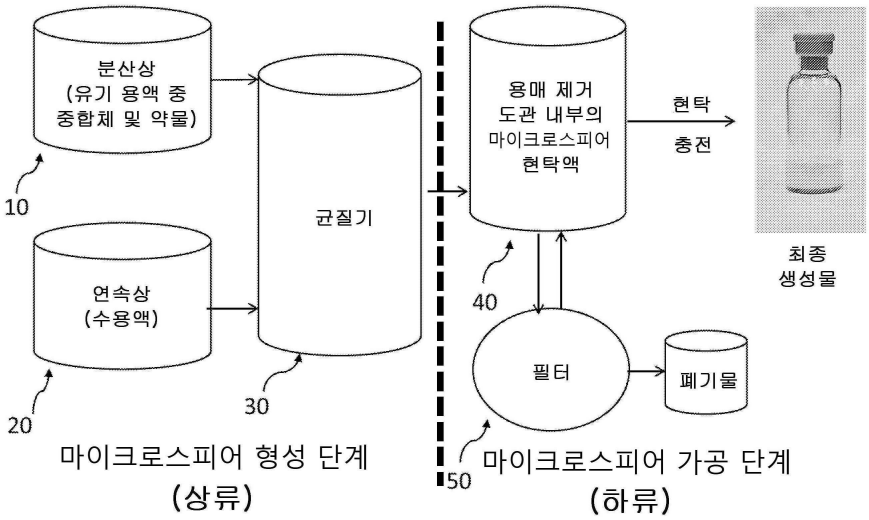
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **루라시돈을 포함하는 마이크로스피어 제제 및 이의 제조 및 사용 방법**

(57) 요 약

루라시돈을 포함하는 연장 방출 마이크로스피어 제제가 제공된다. 일 양상에서, 마이크로스피어 제제는 루라시돈이 약 30일의 기간에 걸쳐 인간에서 생체내로 방출되는 것을 특징으로 한다. 제제를 제조하고 사용하는 방법이 또한 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 9/1682 (2013.01)
A61P 25/18 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)
(72) 발명자
리치 트레시
미국 44240 오하이오주 켄트 먼로 폴스 켄트 로드 1086
스미스 마크
미국 44146 오하이오주 오크우드 빌리지 퍼스트 플레이스 7670 스위트 에이
데루시아 니콜라스
미국 44146 오하이오주 오크우드 빌리지 퍼스트 플레이스 7670 스위트 에이

명 세 서

청구범위

청구항 1

중합체 마이크로스피어를 포함하는 마이크로스피어 제제로서:

각각의 중합체 마이크로스피어는

루라시돈(lurasidone); 및

생분해성 중합체

를 포함하고,

각각의 중합체 마이크로스피어는 중합체 마이크로스피어의 55 중량% 초과의 루라시돈의 약물 부하를 포함하고,

중합체 마이크로스피어는 25 μm(D_{50}) 미만의 평균 입자 크기를 갖는, 마이크로스피어 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 루라시돈은 루라시돈 HCl을 포함하는, 마이크로스피어 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 생분해성 중합체는 산 말단 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드)를 포함하는, 마이크로스피어 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 생분해성 중합체는 약 75 : 약 25의 락티드 : 글리콜리드를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드)를 포함하는, 마이크로스피어 제제.

청구항 5

제1항에 있어서, 각각의 중합체 마이크로스피어는 중합체 마이크로스피어의 55 중량% 내지 약 70 중량%의 루라시돈 약물 부하를 갖는, 마이크로스피어 제제.

청구항 6

제1항에 있어서, 중합체 마이크로스피어는 방사선 조사된 것인, 마이크로스피어 제제.

청구항 7

제1항의 마이크로스피어 제제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 정신분열증 및/또는 우울증의 치료에 사용하기 위한, 마이크로스피어 제제.

청구항 9

제1항에 있어서, 루라시돈의 약 75% 내지 100%가 대상체로의 주사 약 30일의 기간에 걸쳐 방출되지만, 루라시돈의 약 20% 이하는 대상체로의 주사 약 24시간 이내에 방출되는 것을 특징으로 하는, 마이크로스피어 제제.

청구항 10

제1항의 마이크로스피어 제제를 제조하는 방법으로서, 방법은

(i) 약 2 대 약 1의 용매 비의 디클로로메탄 및 벤질 알코올을 포함하는 유기 용매 시스템의 존재 하에 루라시돈을 약 75 대 약 25의 공단량체 비를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드)를 포함하는 생분해성 중합

체와 접촉시켜 분산상을 형성하는 단계;

(ii) 분산상을 균질기에서 물 및 계면활성제를 포함하는 연속상과 조합하여 에멀젼을 형성하는 단계;

(iii) 에멀젼으로부터 유기 용매를 제거하여 유기 용매를 본질적으로 함유하지 않는 마이크로스피어 제제를 형성하는 단계; 및

(iv) 실질적으로 유기 용매를 함유하지 않는 마이크로스피어 제제를 냉동-건조시키는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 계면활성제는 폴리비닐 알코올을 포함하는, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 계면활성제는 폴리비닐 알코올을 포함하고, 조합 전 수성 상 중의 폴리비닐 알코올 농도는 약 0.35 중량%인, 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 연속상은 완충제를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 연속상은 완충제를 추가로 포함하고, 완충제는 약 7 내지 약 8의 pH를 갖는 인산염 완충제인, 방법.

청구항 15

중합체 마이크로스피어를 포함하는 키트로서,

각각의 중합체 마이크로스피어는

(i) 루라시돈; 및

(ii) 생분해성 중합체

를 포함하고,

각각의 중합체 마이크로스피어는 중합체 마이크로스피어의 55 중량% 초과의 루라시돈의 약물 부하를 포함하고, 중합체 마이크로스피어는 25 ㎛(D_{50}) 미만의 평균 입자 크기를 갖는, 키트.

청구항 16

제15항에 있어서, 생분해성 중합체는 약 75 : 약 25의 락티드 : 글리콜리드를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드)를 포함하는, 키트.

청구항 17

제15항에 있어서, 각각의 중합체 마이크로스피어는 중합체 마이크로스피어의 55 중량% 내지 약 70 중량%의 루라시돈 약물 부하를 갖는, 키트.

청구항 18

제15항에 있어서, 중합체 마이크로스피어는 방사선 조사된 것인, 키트.

청구항 19

양극성 장애를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 정신분열증 및/또는 우울증을 치료하기 위한 방법으로서, 방법은

관절내, 근육내, 또는 피하 주사에 의해 대상체에게 약 30일마다의 투약 일정으로 마이크로스피어 제제를 투여

하는 단계를 포함하고,

마이크로스피어 제제는 중합체 마이크로스피어를 포함하고,

각각의 중합체 마이크로스피어는

(1) 루라시돈; 및

(2) 생분해성 중합체

를 포함하고,

각각의 중합체 마이크로스피어는 중합체 마이크로스피어의 55 중량% 초과의 루라시돈의 약물 부하를 포함하고,

중합체 마이크로스피어는 25 μm(D_{50}) 미만의 평균 입자 크기를 갖는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서,

생분해성 중합체는 약 75 : 약 25의 락티드 : 글리콜리드를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드)를 포함하고;

각각의 중합체 마이크로스피어는 중합체 마이크로스피어의 55 중량% 내지 약 70 중량%의 루라시돈 약물 부하를 갖는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

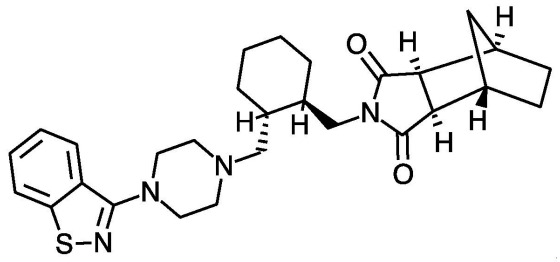
배 경 기 술

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2022년 2월 1일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 제63/267,403호 및 2021년 2월 24일에 출원된 미국 가특허 출원 제63/152,943호로부터 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 배경기술

[0004] 하기 일반 구조를 특징으로 하는 루라시돈(lurasidone)(화학식 $C_{28}H_{36}N_4O_2S$; CAS 번호 367514-87-2)은 양극성 장애가 있는 사람들의 정신분열증 및 우울증을 치료하는 데 사용되는 공지된 항정신병 약물이다:

[0005] 

[0006] 루라시돈은 현재 정제(상표명 Latuda®로 상업적으로 입수 가능)로 경구 투여된다. 그러나, 이러한 경로를 통한 장기 유지 치료는 각 용량 후 혈장 중 약물 농도의 급격한 상승 및 하락으로 인해 금단 증상을 일으키기 때문에 문제가 된다. 환자 순응도 및 남용의 가능성은 또한 이러한 치료 방법의 단점이다.

[0007] 정신분열증의 치료를 위한 기존 제품인 Risperdal® Consta®는 리스페리돈이 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드), 75:25로 미세-캡슐화되는 2-주 방출 마이크로스피어 제제다. 그러나, 일부 환자는 Risperdal® Consta® 사용으로 인한 부작용을 경험하고, 또 다른 치료 옵션을 필요로 할 수 있다.

[0008] 따라서, 연장 방출 루라시돈-캡슐화 마이크로스피어 제제, 특히 높은 약물 부하, 작은 입자 크기, 및 낮은 초기

버스트 방출을 갖는 마이크로스피어 제제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0009] 개요

[0010] 루라시돈을 포함하는 마이크로스피어 제제가 제공된다. 마이크로스피어 제제는 중합체 마이크로스피어를 포함하며, 각각의 중합체 마이크로스피어는 (i) 루라시돈; 및 (ii) 생분해성 중합체를 포함하고, 여기서 각각의 중합체 마이크로스피어는 중합체 마이크로스피어의 55 중량% 초과의 루라시돈의 약물 부하를 포함하고, 중합체 마이크로스피어는 25 μm(D_{50}) 미만의 평균 입자 크기를 갖는다. 일 양상에서, 마이크로스피어 제제는 루라시돈의 적어도 50%가 대상체로의 주사 약 30일(즉, 30일의 ±10% 또는 27일 내지 33일)의 기간에 걸쳐 방출되는 것을 특징으로 한다. 또 다른 양상에서, 마이크로스피어 제제는 이들이 낮은 초기 버스트 방출을 갖는 것, 즉, 루라시돈의 20% 이하가 대상체로의 주사 약 24시간 이내에 방출되는 것을 특징으로 한다. 또 다른 양상에서, 마이크로스피어 제제는 방사선 조사에 의해 멸균된다.

[0011] 일 양상에서, 마이크로스피어 제제는 방법에 의해 제조될 수 있고, 방법은 (A) (i) 생분해성 중합체; (ii) 일차 용매; (iii) 루라시돈; 및 (iv) 공용매를 혼합하여 분산상을 형성하는 단계; (B) (i) 물; (ii) 계면활성제; 및, 선택적으로, (iii) 완충제를 혼합하여 연속상을 형성하는 단계; 및 (C) 균질기에서 분산상을 연속상과 조합하는 단계를 포함한다. 또 다른 양상에서, 방법은 방사선 조사에 의해 마이크로스피어 제제를 멸균하는 단계를 추가로 포함한다.

[0012] 일 양상에서, 양극성 장애를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 정신분열증 및/또는 우울증을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 방법은 관절내, 근육내, 또는 피하 주사에 의해 본원에 기재된 방법에 따라 제조된 마이크로스피어 제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 제제는 약 30일마다의 투약 일정으로 환자에게 투여된다.

[0013] 또 다른 양상에서, 양극성 장애를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 정신분열증 및/또는 우울증의 치료를 위한 의약의 제조에서 중합체 마이크로스피어를 포함하는 마이크로스피어 제제의 용도가 개시되며, 각각의 중합체 마이크로스피어는 (i) 루라시돈; 및 (ii) 생분해성 중합체를 포함하고, 여기서 각각의 중합체 마이크로스피어는 중합체 마이크로스피어의 55 중량% 초과의 루라시돈의 약물 부하를 포함하고, 중합체 마이크로스피어는 25 μm(D_{50}) 미만의 평균 입자 크기를 갖는다.

[0014] 또 다른 양상에서, 양극성 장애를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 정신분열증 및/또는 우울증의 치료를 위한 의약으로서 사용하기 위한 중합체 마이크로스피어를 포함하는 마이크로스피어 제제가 개시되며, 각각의 중합체 마이크로스피어는 (i) 루라시돈; 및 (ii) 생분해성 중합체를 포함하고, 여기서 각각의 중합체 마이크로스피어는 중합체 마이크로스피어의 55 중량% 초과의 루라시돈의 약물 부하를 포함하고, 중합체 마이크로스피어는 25 μm(D_{50}) 미만의 평균 입자 크기를 갖는다.

[0015] 또 다른 양상에서, 키트가 제공되며, 키트는 중합체 마이크로스피어를 포함하고, 각각의 중합체 마이크로스피어는 (i) 루라시돈; 및 (ii) 생분해성 중합체를 포함하고, 여기서 각각의 중합체 마이크로스피어는 중합체 마이크로스피어의 55 중량% 초과의 루라시돈의 약물 부하를 포함하고, 중합체 마이크로스피어는 25 μm(D_{50}) 미만의 평균 입자 크기를 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어를 제조하기 위한 방법을 도시하는 개략도이다.

도 2는 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어의 현미경 이미지이다.

도 3은 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 나타내는 그래프이다.

도 4는 방사선 비조사된 및 방사선 조사된 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 나타내는 그래프이다.

도 5는 방사선 비조사된 및 방사선 조사된 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 나타내는 그래프이다.

도 6은 방사선 비조사된 및 방사선 조사된 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 나타내는 그래프이다.

도 7은 방사선 비조사된 및 방사선 조사된 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 나타내는 그래프이다.

도 8은 방사선 비조사된 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 나타내는 그래프이다.

도 9는 방사선 조사된 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 나타내는 그래프이다.

도 10은 방사선 비조사된 및 방사선 조사된 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어를 사용한 개에서의 약동학 연구의 결과를 나타내는 그래프이다.

도 11은 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 상세한 설명

[0018] 루라시돈을 포함하는 마이크로스피어 제제가 제공된다. 일 양상에서, 마이크로스피어 제제는 중합체 마이크로스피어를 포함하며, 각각의 중합체 마이크로스피어는 (i) 루라시돈; 및 (ii) 생분해성 중합체를 포함하고, 여기서 각각의 중합체 마이크로스피어는 중합체 마이크로스피어의 55 중량% 초과의 루라시돈의 약물 부하를 포함하고, 중합체 마이크로스피어는 25 μm(D_{50}) 미만의 평균 입자 크기를 갖는다. 일 양상에서, 마이크로스피어 제제는 루라시돈이 약 30일의 기간에 걸쳐 방출되는 것을 특징으로 한다.

[0019] 일 양상에서, 마이크로스피어 제제는 방법에 의해 제조될 수 있고, 방법은 (A) (i) 생분해성 중합체; (ii) 일차 용매; (iii) 루라시돈; 및 (iv) 공용매를 혼합하여 분산상을 형성하는 단계; (B) (i) 물; (ii) 계면활성제; 및, 선택적으로, (iii) 완충제를 혼합하여 연속상을 형성하는 단계; 및 (C) 균질기에서 분산상을 연속상과 조합하는 단계를 포함한다.

[0020] 루라시돈

[0021] 일 양상에서, 루라시돈은 로그 P_{ow} = 5.6(25℃에서)의 특정 소수성, pKa = 7.6, 8.5, 0.224 mg/mL의 수용해도, 24.43 mg/g의 디클로로메탄 중 용해도, 및 69.19 mg/g의 벤질 알코올 중 용해도를 갖는, Procos S.p.A에 의해 공급된 루라시돈 HCl이다.

[0022] 생분해성 중합체

[0023] 일 양상에서, 분산상은 생분해성 중합체, 예컨대, 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드)("PLGA"), 폴리(L-락티드)("PLA"), 또는 폴리(D,L-락티드)("PLDA")를 포함할 수 있지만, 다른 적합한 생분해성 중합체가 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 생분해성 중합체는 소수성 또는 친수성일 수 있다. 일 양상에서, 생분해성 중합체는 소수성이다. 또 다른 양상에서, 생분해성 중합체는 약 0.14 dL/g 내지 약 0.56 dL/g, 예컨대, 약 0.14 dL/g 내지 약 0.29 dL/g, 및, 예컨대, 0.19 dL/g, 0.20 dL/g, 0.21 dL/g, 0.29 dL/g, 및 0.56 dL/g의 고유 점도를 갖는다. 일 양상에서, 생분해성 중합체는 IV = 0.19를 갖는, Ashland에 의해 제조된, 락티드:글리콜리드 75:25의 산 말단 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드), Viatel™ DLG 7502A("7502A")를 포함한다. 일 양상에서, 생분해성 중합체는 IV = 0.29를 갖는, Ashland에 의해 제조된, 락티드:글리콜리드 75:25의 산 말단 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드), Viatel™ DLG 7503A("7503A")를 포함한다. 일 양상에서, 생분해성 중합체는 IV = 0.21 dL/g를 갖는, Evonik Rohm GmbH에 의해 제조된, 락티드:글리콜리드 75:25의 산 말단 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드), Resomer® RG 752 H("752 H")를 포함한다. 일 양상에서, 생분해성 중합체는 IV = 0.56을 갖는, Ashland에 의해 제조된, 락티드:글리콜리드 75:25의 산 말단 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드), Viatel™ DLG 7507A("7507A")를 포함한다.

[0024] 분산상

[0025] 일 양상에서, 분산상은 일차 용매를 포함한다. 일 양상에서, 일차 용매는 디클로로메탄(DCM)을 포함한다. 분산

상은 또한 일차 용매 중 루라시돈의 용해도를 최적화할 수 있는 최대 약 50 중량%의 공용매를 포함할 수 있다. 일 양상에서, 공용매는 벤질 알코올(BA), 디메틸 설폭사이드, 디메틸 포름아미드, 디메틸 아세트아미드, 아세토니트릴, 에탄올, N-메틸 피롤리돈, 에틸 아세테이트, 또는 DCM을 함유하는 분산상 중 루라시돈의 용해도를 증가시키는 임의의 다른 용매일 수 있다. 일 양상에서, 일차 용매는 DCM을 포함하고, 공용매는 BA를 포함한다. 일 양상에서, DCM 대 BA의 비는 약 2 : 약 1이다. 유기 용매는 이들의 제조 동안 마이크로스피어로부터 제거된다. 마이크로스피어가 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 문헌["ICH Harmonised Guideline, Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R8), Current Step 4 version dated 22 April 2021,"]에 기재된 표준을 충족한다면 마이크로스피어는 유기 용매를 "본질적으로 함유하지 않는다".

[0026] 연속상

[0027] 분산상은 물, 및 선택적으로 완충제, 계면활성제, 또는 이 둘 모두를 포함하는 수성 연속상과 조합될 수 있다.

[0028] 일 양상에서, 완충제는 용액의 pH를 약 7.0 내지 약 8.0으로 유지하기 위해 연속상에 첨가될 수 있다. 일 양상에서, 완충제는 인산염 완충제 또는 탄산염 완충제일 수 있다. 일 양상에서, 완충제는 10 mM 인산염 또는 탄산염 완충제 용액일 수 있고, 약 7.6의 시스템 pH 수준을 야기하고 유지하는 데 사용될 수 있다.

[0029] 계면활성제 성분은 물 중 약 0.35 중량% 내지 약 1.0 중량%의 양으로 연속상에 존재할 수 있다. 일 양상에서, 계면활성제 성분은 물 중 0.35 중량%의 농도로 폴리비닐 알코올("PVA")을 포함한다.

[0030] 일부 양상에서, 균질기로의 분산상 유량은 약 10 mL/분 내지 약 30 mL/분, 예컨대, 약 20 mL/분 및 약 25 mL/분일 수 있다. 일부 양상에서, 균질기로의 연속상 유량은 약 2 L/분일 수 있다. 따라서, 일 양상에서, 연속상:분산상 비는 약 66:1 내지 약 200:1, 예컨대, 약 100:1 및 약 80:1일 수 있다.

[0031] 연속상은 실온 또는 실온 초과 또는 미만에서 제공될 수 있다. 일부 양상에서, 연속상은 약 40℃, 약 37℃, 약 35℃, 약 30℃, 약 25℃, 약 20℃, 약 15℃, 약 10℃, 약 5℃, 약 0℃, 및 임의의 이들 값 사이의 임의의 범위 또는 값으로 제공될 수 있다.

[0032] 균질기

[0033] 간략화를 위해, 그리고 방법들은 어느 것에도 동일하게 적용될 수 있기 때문에, "균질기"라는 어구는 분산상 및 연속상을 균질화하거나, 분산상 및 연속상, 또는 이 둘 모두를 에멀젼화할 수 있는 시스템 또는 장치를 고려하며, 이러한 시스템 및 장치는 당 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 일 양상에서, 균질기는 인-라인 Silverson 균질기(영국 워터사이드 소재의 Silverson Machines로부터 상업적으로 입수 가능), 또는, 예를 들어, 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제11,167,256호에 기재된 바와 같이 사용되는 Levitronix® BPS-i100 통합 펌프 시스템이다. 일 양상에서, 균질기는 멤브레인 에멀젼화기이다. 일 양상에서, 균질기는 약 1,000 내지 약 4,000 분당 회전수(RPM), 예컨대, 약 1,600 RPM, 약 2,500 RPM, 및 약 3,500 RPM의 임펠러 속도로 작동한다.

[0034] 약물 부하

[0035] 백분율로 표현되는, 약물 대 중합체 비율에서 각각의 중합체 마이크로스피어의 약물 부하는 55 wt/wt% 초과 내지 약 70 wt/wt%, 약 60 wt/wt% 내지 약 70 wt/wt%, 약 60 wt/wt% 내지 약 65 wt/wt%, 약 65 wt/wt% 내지 약 70 wt/wt%, 55 wt/wt% 초과, 및 60 wt/wt% 초과의 범위일 수 있다.

[0036] 입자 크기

[0037] 일 양상에서, 중합체 마이크로스피어는 10 μm(D_{50}) 내지 30 μm(D_{50}), 약 20 μm(D_{50}) 미만, 25 μm(D_{50}) 미만, 및 14 μm(D_{50}) 내지 25 μm(D_{50})의 평균 입자 크기를 가질 수 있다.

[0038] 연장 방출

[0039] 마이크로스피어 제제는 인간에서 약 30일의 생체내 방출 기간을 갖는 것을 특징으로 한다. 일 양상에서, 마이크로스피어 제제는 루라시돈의 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 100%, 및 임의의 이들 값 사이의 임의의 범위가 대상체로의 주사 약 30일의 기간에 걸쳐 방출되는 것을 특징으로 한다. 예를 들어, 일 양상에서, 마이크로스피어 제제는 루라시돈의 약 75% 내지 100%가 대상체로의 주사 약 30일의 기간에 걸쳐 방출되는 것을 특징으로 한다. 또 다른 양상에서, 마이크로스피어 제제는 이들이 낮은 초기 버스트 방출을 갖는 것, 즉, 루라시돈의 약 20% 이하가 대상체로의 주사 약 24시간 이내에 방출되는 것을 특징으로 한다.

[0040] 치료상의 이점

[0041] 루라시돈을 포함하는 루라시돈 마이크로스피어 제제를 사용하여 치료될 수 있는 가능한 병태는 양극성 장애가 있는 사람들의 정신분열증 및 우울증을 포함한다. 일 양상에서, 정신분열증 및 우울증은 루라시돈을 포함하는 마이크로스피어 제제를 사용하여 치료될 수 있으며, 여기서 마이크로스피어 제제는 약 30일마다 투여된다.

[0042] 일 양상에서, 양극성 장애를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 정신분열증 및/또는 우울증을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 방법은 관절내, 근육내, 또는 피하 주사에 의해 본원에 기재된 방법에 따라 제조된 마이크로스피어 제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 제제는 약 30일마다의 투약 일정으로 환자에게 투여된다.

[0043] 또 다른 양상에서, 양극성 장애를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 정신분열증 및/또는 우울증의 치료를 위한 의약의 제조에서 중합체 마이크로스피어를 포함하는 마이크로스피어 제제의 용도가 개시되며, 각각의 중합체 마이크로스피어는 (i) 루라시돈; 및 (ii) 생분해성 중합체를 포함하고, 여기서 각각의 중합체 마이크로스피어는 중합체 마이크로스피어의 55 중량% 초과의 루라시돈의 약물 부하를 포함하고, 중합체 마이크로스피어는 25 μm(D_{50}) 미만의 평균 입자 크기를 갖는다.

[0044] 또 다른 양상에서, 양극성 장애를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 정신분열증 및/또는 우울증의 치료를 위한 의약으로서 사용하기 위한 중합체 마이크로스피어를 포함하는 마이크로스피어 제제가 제공되며, 각각의 중합체 마이크로스피어는 (i) 루라시돈; 및 (ii) 생분해성 중합체를 포함하고, 여기서 각각의 중합체 마이크로스피어는 중합체 마이크로스피어의 55 중량% 초과의 루라시돈의 약물 부하를 포함하고, 중합체 마이크로스피어는 25 μm(D_{50}) 미만의 평균 입자 크기를 갖는다.

[0045] 또 다른 양상에서, 키트가 제공되며, 키트는 중합체 마이크로스피어를 포함하고, 각각의 중합체 마이크로스피어는 (i) 루라시돈; 및 (ii) 생분해성 중합체를 포함하고, 여기서 각각의 중합체 마이크로스피어는 중합체 마이크로스피어의 55 중량% 초과의 루라시돈의 약물 부하를 포함하고, 중합체 마이크로스피어는 25 μm(D_{50}) 미만의 평균 입자 크기를 갖는다.

[0046] 실시예

[0047] 실시예 1 - 루라시돈을 포함하는 중합체 마이크로스피어의 일반적인 제조

[0048] 마이크로스피어 제제화 단계. 도 1을 참조하면, 분산상("DP")(10)은 중합체 매트릭스(예컨대, PLGA 중합체)를 유기 용매 시스템(예컨대, DMC 또는 BA)에 용해시키고, 이어서 완전히 용해될 때까지 혼합하면서 루라시돈을 첨가함으로써 형성된다. DP(10)은 0.2 μm 멸균 PTFE 또는 PVDF 멤브레인 필터(예컨대, Pall 또는 SatoriousAG에서 상업적으로 입수 가능한 EMFLON)를 사용하여 여과되고 균질기(30), 예컨대, 인-라인 Silverson 균질기(영국 워터사이드 소재의 Silverson Machines로부터 상업적으로 입수 가능) 또는 Levitronix i100(미국 특허 제11,167,256호에 기재된 바와 같은)로 규정된 유량으로 펌핑된다. 물, 계면활성제, 및 완충제를 포함하는 연속상("CP")(20)이 또한 균질기(30)로 규정된 유량으로 펌핑된다. 균질기(30)의 속도는 일반적으로 원하는 중합체 마이크로스피어 크기 분포를 달성하도록 고정된다. 대표적인 연속 "상류" 마이크로스피어 형성 단계는 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제5,945,126호에 기재되어 있다.

[0049] 마이크로스피어 가공 단계. 형성된 또는 형성 중인 마이크로스피어는 균질기(30)에서 빠져나와 용매 제거 도관("SRV")(40)으로 들어간다. 물은 수성 매질 중의 용매 수준을 최소화하기 위해 마이크로스피어 형성 동안 SRV(40)에 첨가될 수 있다. DP(10)가 소진된 후, CP(20) 및 물 유량이 중단되고, 세척 단계가 개시된다. 용매 제거는 물 세척 및 중공 섬유 필터(Cytiva로부터 HFF로서 상업적으로 입수 가능)(50)을 사용하여 달성된다. 대표적인 "하류" 마이크로스피어 가공 단계는 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제6,270,802호에 기재되어 있다.

[0050] 세척된 마이크로스피어는 회수되고 동결건조기(Virtis)에서 냉동-건조되어 임의의 수분을 제거한다. 생성된 마이크로스피어는 자유-유동(free-flowing) 회백색 벌크 분말이다.

[0051] 실시예 2 - 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어 - 배치 No. 1의 제조

[0052] 실시예 1에 기재되고 도 1에 예시된 일반적인 절차에 따라, 400 g의 752 H 중합체(IV = 0.21 dL/g)를 4,000 g의 DCM 및 2,000 g의 BA(DCM/BA(2:1))에 용해시키고, 이어서 완전히 용해될 때까지 혼합하면서 루라시돈(600 g)을 첨가함으로써 DP를 형성시켰다. DP를 여과하고, 3,000 RPM에서 작동하는 Levitronix® BPS-i100 통합 펌

프 시스템으로 펌핑하였다. 0.35% PVA 및 인산염 완충제(pH = 7.6)를 포함하는 CP를 또한 규정된 유량으로 균질기로 펌핑하였다.

[0053] 형성된 또는 형성 중인 마이크로스피어는 균질기를 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈이온수를 SRV에 첨가하였다. 물 세척 및 중공 섬유 필터를 사용하여 용매 제거를 달성하였다. 벌크 현탁액을 여과를 통해 회수하고, 동결건조시켜 자유-유동 분말을 수득하였다. 생성된 마이크로스피어는 9.2(D_{50})의 평균 입자 크기 및 66.7%의 약물 부하를 가졌다.

[0054] 실시예 3 - 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어 - 배치 No. 2의 제조

[0055] 실시예 1에 기재되고 도 1에 예시된 일반적인 절차에 따라, 400 g의 752 H 중합체(IV = 0.21 dL/g)를 4,000 g의 DCM 및 2,000 g의 BA(DCM/BA(2:1))에 용해시키고, 이어서 완전히 용해될 때까지 혼합하면서 루라시돈(600 g)을 첨가함으로써 DP를 형성시켰다. DP를 여과하고, 4,000 RPM에서 작동하는 Levitronix® BPS-i100 통합 펌프 시스템으로 펌핑하였다. 0.35% PVA 및 인산염 완충제(pH = 7.6)를 포함하는 CP를 또한 규정된 유량으로 균질기로 펌핑하였다.

[0056] 형성된 또는 형성 중인 마이크로스피어는 균질기를 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈이온수를 SRV에 첨가하였다. 물 세척 및 중공 섬유 필터를 사용하여 용매 제거를 달성하였다. 벌크 현탁액을 여과를 통해 회수하고, 동결건조시켜 자유-유동 분말을 수득하였다. 생성된 마이크로스피어는 14.8(D_{50})의 평균 입자 크기 및 65.5%의 약물 부하를 가졌다.

[0057] 도 2는 배치 No. 2로부터의 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어의 현미경 이미지이다.

[0058] 도 3은 배치 No. 1 대 배치 No. 2로부터의 시간 경과에 따른 루라시돈 누적 방출을 비교하는 그래프이다.

[0059] 실시예 4 - 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어 - 배치 No. 3 및 3I의 제조

[0060] 실시예 1에 기재되고 도 1에 예시된 일반적인 절차에 따라, 120 g의 7502A 중합체(IV = 0.20 dL/g)를 800 g의 DCM 및 400 g의 BA(DCM/BA(2:1))에 용해시키고, 이어서 완전히 용해될 때까지 혼합하면서 루라시돈(180 g)을 첨가함으로써 DP를 형성시켰다. DP를 여과하고, 2,500 RPM에서 작동하는 Levitronix® BPS-i100 통합 펌프 시스템으로 25 mL/분의 유량으로 펌핑하였다. 0.35% PVA 및 10 mM 인산염 완충제(pH = 7.6)를 포함하는 CP를 또한 2 L/분의 유량으로 균질기로 펌핑하였다(CP:DP = 80:1).

[0061] 형성된 또는 형성 중인 마이크로스피어는 균질기를 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈이온수를 SRV에 첨가하였다. 물 세척 및 중공 섬유 필터를 사용하여 용매 제거를 달성하였다. 벌크 현탁액을 여과를 통해 회수하고, 동결건조시켜 자유-유동 분말을 수득하였다.

[0062] 분말의 일부를 주위 온도 하에 25 kGy 감마선 조사하였다. 비조사된 부분(배치 No. 3)은 22 μm(D_{50})의 평균 입자 크기, 60.4 중량%의 약물 부하, 및 16.9 kDa의 분자량을 가졌다. 조사된 부분(배치 No. 3I)은 21 μm(D_{50})의 평균 입자 크기, 60.2 중량%의 약물 부하, 및 15.8 kDa의 분자량을 가졌다.

[0063] 도 4는 배치 No. 3 및 3I로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 비교하는 그래프이다. 도 4는 배치 No. 3 및 3I가 낮은 초기 버스트 방출을 갖고, 마이크로스피어 제제의 방출 프로파일이 방사선 조사를 통한 중합체 마이크로스피어의 멸균에 의해 악영향을 받지 않는다는 것을 입증한다.

[0064] 실시예 5 - 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어 - 배치 No. 4 및 4I의 제조

[0065] 실시예 1에 기재되고 도 1에 예시된 일반적인 절차에 따라, 120 g의 7502A 중합체(IV = 0.20 dL/g)를 800 g의 DCM 및 400 g의 BA(DCM/BA(2:1))에 용해시키고, 이어서 완전히 용해될 때까지 혼합하면서 루라시돈(180 g)을 첨가함으로써 DP를 형성시켰다. DP를 여과하고, 3,500 RPM에서 작동하는 Levitronix® BPS-i100 통합 펌프 시스템으로 25 mL/분의 유량으로 펌핑하였다. 0.35% PVA 및 10 mM 인산염 완충제(pH = 7.6)를 포함하는 CP를 또한 2 L/분의 유량으로 균질기로 펌핑하였다(CP:DP = 80:1).

[0066] 형성된 또는 형성 중인 마이크로스피어는 균질기를 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈이온수를 SRV에 첨가하였다. 물 세척 및 중공 섬유 필터를 사용하여 용매 제거를 달성하였다. 벌크 현탁액을 여과를 통해 회수하고, 동결건조시켜 자유-유동 분말을 수득하였다.

[0067] 분말의 일부를 주위 온도 하에 25 kGy 감마선 조사하였다. 비조사된 부분(배치 No. 4)은 15 μm(D_{50})의 평균 입

자 크기, 60.5 중량%의 약물 부하, 및 16.9 kDa의 분자량을 가졌다. 조사된 부분(배치 No. 4I)은 15 μm(D_{50})의 평균 입자 크기, 60.0 중량%의 약물 부하, 및 15.9 kDa의 분자량을 가졌다.

[0068] 도 5는 배치 No. 4 및 4I로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 비교하는 그래프이다. 도 5는 배치 No. 4 및 4I가 낮은 초기 버스트 방출을 갖고, 마이크로스피어 제제의 방출 프로파일이 방사선 조사를 통한 중합체 마이크로스피어의 멸균에 의해 악영향을 받지 않는다는 것을 입증한다.

[0069] 실시예 6 - 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어 - 배치 No. 5 및 5I의 제조

[0070] 실시예 1에 기재되고 도 1에 예시된 일반적인 절차에 따라, 120 g의 7503A 중합체(IV = 0.29 dL/g)를 800 g의 DCM 및 400 g의 BA(DCM/BA(2:1))에 용해시키고, 이어서 완전히 용해될 때까지 혼합하면서 루라시돈(180 g)을 첨가함으로써 DP를 형성시켰다. DP를 여과하고, 3,500 RPM에서 작동하는 Levitronix® BPS-i100 통합 펌프 시스템으로 25 mL/분의 유량으로 펌핑하였다. 0.35% PVA 및 10 mM 인산염 완충제(pH = 7.6)를 포함하는 CP를 또한 2 L/분의 유량으로 균질기로 펌핑하였다(CP:DP = 80:1).

[0071] 형성된 또는 형성 중인 마이크로스피어는 균질기를 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈이온수를 SRV에 첨가하였다. 물 세척 및 중공 섬유 필터를 사용하여 용매 제거를 달성하였다. 벌크 현탁액을 여과를 통해 회수하고, 동결건조시켜 자유-유동 분말을 수득하였다.

[0072] 분말의 일부를 주위 온도 하에 25 kGy 감마선 조사하였다. 비조사된 부분(배치 No. 5)은 18 μm(D_{50})의 평균 입자 크기, 58.7 중량%의 약물 부하, 및 29.9 kDa의 분자량을 가졌다. 조사된 부분(배치 No. 5I)은 18 μm(D_{50})의 평균 입자 크기, 58.8 중량%의 약물 부하, 및 27.2 kDa의 분자량을 가졌다.

[0073] 도 6은 배치 No. 5 및 5I로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 비교하는 그래프이다. 도 6은 배치 No. 5 및 5I가 낮은 초기 버스트 방출을 갖고, 마이크로스피어 제제의 방출 프로파일이 방사선 조사를 통한 중합체 마이크로스피어의 멸균에 의해 악영향을 받지 않는다는 것을 입증한다.

[0074] 실시예 7 - 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어 - 배치 No. 6 및 6I의 제조

[0075] 실시예 1에 기재되고 도 1에 예시된 일반적인 절차에 따라, 120 g의 752 H 중합체(IV = 0.21 dL/g)를 800 g의 DCM 및 400 g의 BA(DCM/BA(2:1))에 용해시키고, 이어서 완전히 용해될 때까지 혼합하면서 루라시돈(180 g)을 첨가함으로써 DP를 형성시켰다. DP를 여과하고, 3,500 RPM에서 작동하는 Levitronix® BPS-i100 통합 펌프 시스템으로 25 mL/분의 유량으로 펌핑하였다. 0.35% PVA 및 10 mM 인산염 완충제(pH = 7.6)를 포함하는 CP를 또한 2 L/분의 유량으로 균질기로 펌핑하였다(CP:DP = 80:1).

[0076] 형성된 또는 형성 중인 마이크로스피어는 균질기를 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈이온수를 SRV에 첨가하였다. 물 세척 및 중공 섬유 필터를 사용하여 용매 제거를 달성하였다. 벌크 현탁액을 여과를 통해 회수하고, 동결건조시켜 자유-유동 분말을 수득하였다.

[0077] 분말의 일부를 주위 온도 하에 25 kGy 감마선 조사하였다. 비조사된 부분(배치 No. 6)은 16 μm(D_{50})의 평균 입자 크기, 59.4 중량%의 약물 부하, 및 15.6 kDa의 분자량을 가졌다. 조사된 부분(배치 No. 6I)은 16 μm(D_{50})의 평균 입자 크기, 60.1 중량%의 약물 부하, 및 14.9 kDa의 분자량을 가졌다.

[0078] 도 7은 배치 No. 6 및 6I로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 비교하는 그래프이다. 도 7은 배치 No. 6 및 6I가 낮은 초기 버스트 방출을 갖고, 마이크로스피어 제제의 방출 프로파일이 방사선 조사를 통한 중합체 마이크로스피어의 멸균에 의해 악영향을 받지 않는다는 것을 입증한다.

[0079] 도 8은 배치 No. 3, 4, 5, 및 6으로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 비교하는 그래프이다. 도 9는 배치 No. 3I, 4I, 5I, 및 6I로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 비교하는 그래프이다.

[0080] 실시예 8 - 배치 No. 3, 3I, 4, 4I, 5, 5I, 6, 및 6I의 개에서의 약동학 연구

[0081] 개에서 시간 방출 루라시돈 제제의 피하 주사 용량에 따른 루라시돈의 약동학적 프로파일을 연구하였다. 개는 100 mg/mL의 루라시돈 농도를 갖는, 표시된 배치 No.의 10 mg/kg 용량을 투여 받았다. 혈액 샘플을 1, 3, 6, 24, 48, 96, 168, 264, 360, 480, 600, 720, 840, 960, 1080, 1200, 1320, 1440, 1560, 및 1680 시간 시점에 채취하였다. 도 10은 배치 No. 3, 3I, 4, 4I, 5, 5I, 6, 및 6I에 대한 시간의 함수로서 루라시돈의 측정된 평균

혈중 농도(ng/mL)를 나타내는 그래프이다.

[0082] 실시예 9 - 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어 - 배치 No. 7의 제조

[0083] 실시예 1에 기재되고 도 1에 예시된 일반적인 절차에 따라, 15 g의 7502 A 중합체(IV = 0.19 dL/g)를 133.3 g의 DCM 및 66.70 g의 BA(DCM/BA(2:1))에 용해시키고, 이어서 완전히 용해될 때까지 혼합하면서 루라시돈(35 g)을 첨가함으로써 DP를 형성시켰다. DP를 여과하고, 3,500 RPM에서 작동하는 Levitronix® BPS-i100 통합 펌프 시스템으로 25 mL/분의 유량으로 펌핑하였다. 0.35% PVA(완충제 없음)를 포함하는 CP를 또한 2 L/분의 유량으로 균질기로 펌핑하였다(CP:DP = 80:1).

[0084] 형성된 또는 형성 중인 마이크로스피어는 균질기를 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈이온수를 SRV에 첨가하였다. 물 세척 및 중공 섬유 필터를 사용하여 용매 제거를 달성하였다. 벌크 현탁액을 여과를 통해 회수하고, 동결건조시켜 자유-유동 분말을 수득하였다.

[0085] 배치 No. 7은 16 μm(D_{50})의 평균 입자 크기, 63%의 약물 부하(캡슐화 효율 = 70%의 표적 약물 부하를 기준으로 91%), 및 16.6 kDa의 분자량을 가졌다. 도 11은 배치 No. 7로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 나타내는 그래프이다.

[0086] 실시예 10 - 루라시돈-캡슐화 중합체 마이크로스피어 - 배치 No. 8의 제조

[0087] 실시예 1에 기재되고 도 1에 예시된 일반적인 절차에 따라, 3.0 g의 7507 A 중합체(IV = 0.56 dL/g)를 26.67 g의 DCM 및 13.33 g의 BA(DCM/BA(2:1))에 용해시키고, 이어서 완전히 용해될 때까지 혼합하면서 루라시돈(7.0 g)을 첨가함으로써 DP를 형성시켰다. DP를 여과하고, 3,500 RPM에서 작동하는 Levitronix® BPS-i100 통합 펌프 시스템으로 25 mL/분의 유량으로 펌핑하였다. 0.35% PVA(완충제 없음)를 포함하는 CP를 또한 2 L/분의 유량으로 균질기로 펌핑하였다(CP:DP = 80:1).

[0088] 형성된 또는 형성 중인 마이크로스피어는 균질기를 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈이온수를 SRV에 첨가하였다. 물 세척 및 중공 섬유 필터를 사용하여 용매 제거를 달성하였다. 벌크 현탁액을 여과를 통해 회수하고, 동결건조시켜 자유-유동 분말을 수득하였다.

[0089] 배치 No. 8은 18 μm(D_{50})의 평균 입자 크기, 59%의 약물 부하(캡슐화 효율 = 70%의 표적 약물 부하를 기준으로 84%), 및 62.0 kDa의 분자량을 가졌다. 도 11은 배치 No. 8로부터의 시간 경과에 따른 시험관내 루라시돈 누적 방출을 나타내는 그래프이다.

[0090] 사용 시, 마이크로스피어는 투여(주사)를 위해 희석제에 현탁될 수 있다. 희석제는 일반적으로 증점제, 등장화제, 및 계면활성제를 함유할 수 있다. 증점제는 카르복시메틸 셀룰로스-나트륨(CMC-Na) 또는 다른 적합한 화합물을 포함할 수 있다. 적절한 점도 등급 및 적합한 농도의 CMC-Na는 희석제의 점도가 3 cps 이상이 되도록 선택될 수 있다. 일반적으로, 약 10 cps의 점도가 적합하지만; 현탁액에서 마이크로스피어의 침전을 최소화하기 위해 더 큰 마이크로스피어에 대해 더 높은 점도의 희석제가 바람직할 수 있다.

[0091] 입자 침전이 없는 균일한 마이크로스피어 현탁액은 주사에 의한 약물 투여 동안 일정한 전달 용량을 야기할 것이다. 생물학적 시스템에 더 가까운 희석제의 등장성을 갖기 위해, 약 290 밀리오스몰(mOsm)의 용질, 예컨대, 만니톨, 염화나트륨, 또는 임의의 다른 허용되는 염이 사용될 수 있다. 희석제는 또한 조성물의 pH를 유지하기 위해 완충제 염을 함유할 수 있다. 전형적으로, pH는 필요에 따라 완충제 함량을 조정함으로써 생리학적으로 적절한 pH 부근으로 유지된다(pH 약 7 내지 약 8).

[0092] 본원에 개시된 양상은 배타적이거나 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 당업자는 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않고 다른 양상 또는 본 양상에 대한 수정이 이루어질 수 있음을 인정할 것이다. 본원에 일반적으로 기재되고 도면에 예시된 바와 같이, 본 개시의 양상은 매우 다양한 여러 구성으로 배열, 대체, 조합, 분리 및 설계될 수 있으며, 이들 모두가 본원에서 고려된다.

[0093] 달리 명시되지 않는 한, 부정관사("a", "an"), 정관사("the"), "하나 이상의" 및 "적어도 하나"는 상호교환적으로 사용된다. 단수형 부정관사("a", "an") 및 정관사("the")는 이들의 복수형을 포함한다. 끝점에 의한 수 범위의 인용은 해당 범위 내에 포함된 모든 수를 포함한다(예를 들어, 1 내지 5는 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.80, 4, 5 등을 포함함). "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)"이라는 용어는 동등하고 제한이 없는 것으로 의도된다. "필수적으로 이루어지는"이라는 어구는 조성물 또는 방법이 추가 성분 및/또는 단계를, 추가 성분 및/또는 단계가 청구된 조성물 또는 방법의 기본적이고 신규한 특징을 실질적으로 변경하지 않는 경우에만, 포함

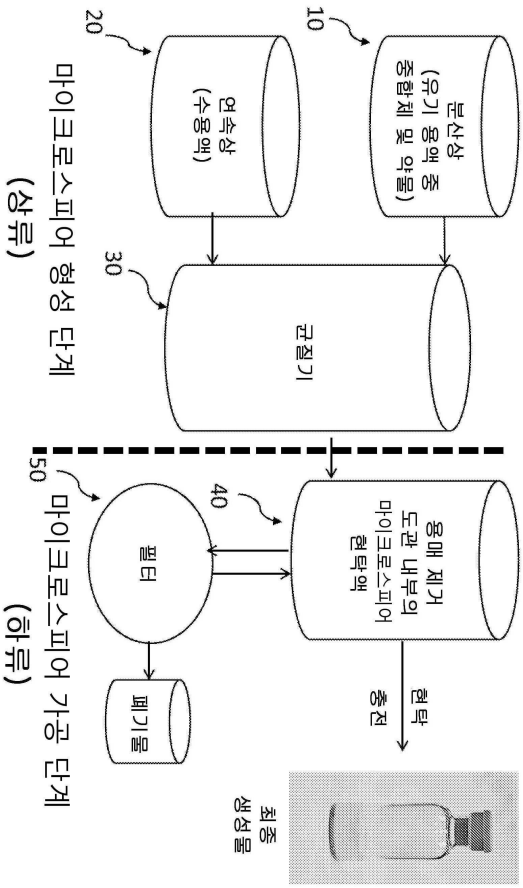
할 수 있음을 의미한다. "이루어지는 군으로부터 선택되는"이라는 어구는 열거된 군의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다.

[0094] "각각"이라는 용어가 언급될 경우, 이는 "예외 없이 각각 및 모든"을 의미하고자 의도된 것이 아니다. 예를 들어, 중합체 마이크로스피어를 포함하는 마이크로스피어 제제를 언급하고 "각각의 중합체 마이크로스피어"가 특정 API 함량을 갖는다고 하는 경우, 10개의 중합체 마이크로스피어가 있고 2개 이상의 중합체 마이크로스피어가 특정 API 함량을 갖는다면, 2개 이상의 중합체 마이크로스피어의 하위 집합이 제한을 충족하도록 의도된다.

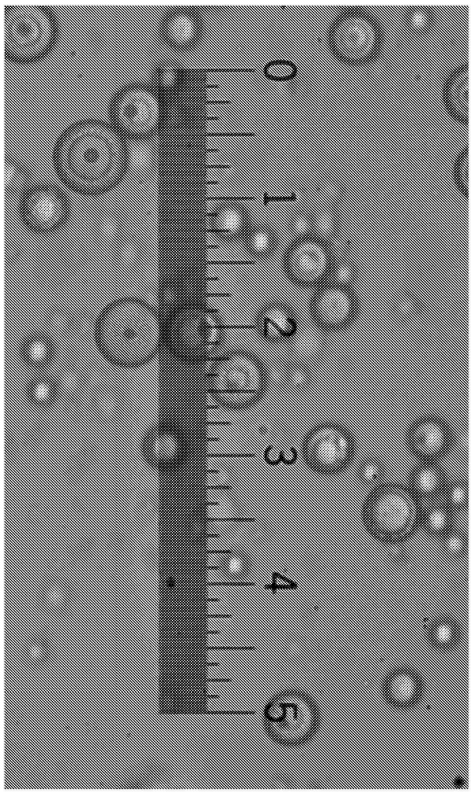
[0095] 수와 관련된 용어 "약"은 간단히 축약되고 수의 ±10%를 포함하도록 의도된다. 이는 "약"이 독립된 수를 수식하는 것인지 또는 수의 범위 중 어느 하나 또는 양 끝에 있는 수를 수식하는 것인지 여부와 관계없이 적용된다. 즉, "약 10"은 9 내지 11을 의미한다. 마찬가지로, "약 10 내지 약 20"은 9 내지 22 및 11 내지 18을 고려한다. "약"이라는 용어가 없다면 정확한 수가 의도된다. 다시 말해서, "10"은 10을 의미한다.

도면

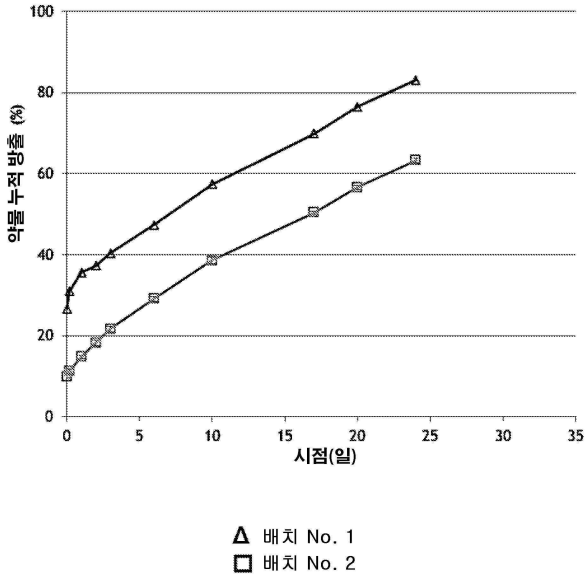
도면1



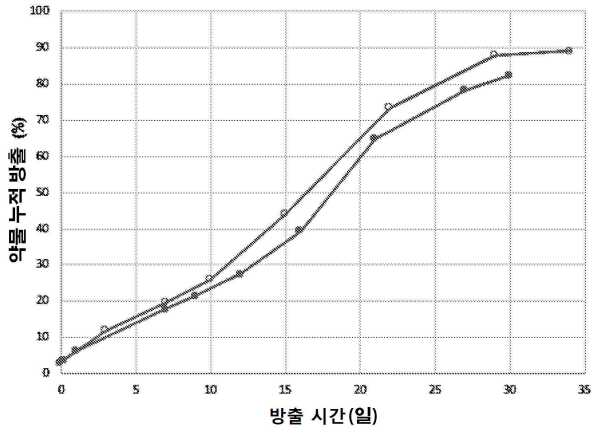
도면2


0
1
2
3
4
5

도면3

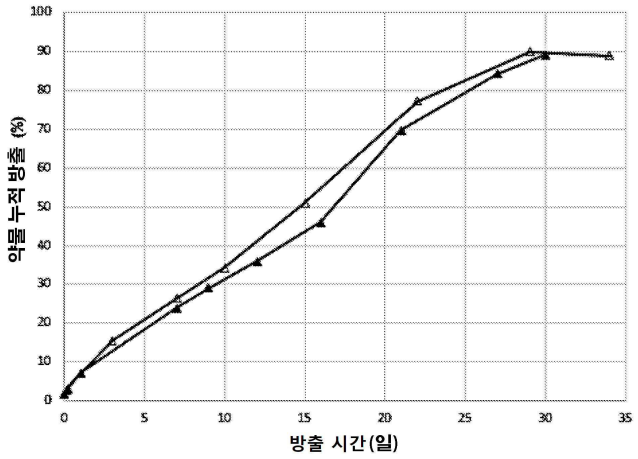

100
80
60
40
20
0
약물 누적 방출 (%)
0
5
10
15
20
25
30
35
시점(일)
배치 No. 1
배치 No. 2

도면4



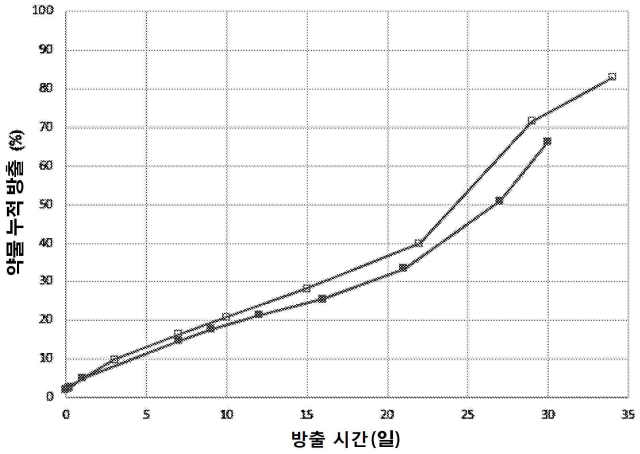
● 배치 No. 3
○ 배치 No. 3I

도면5

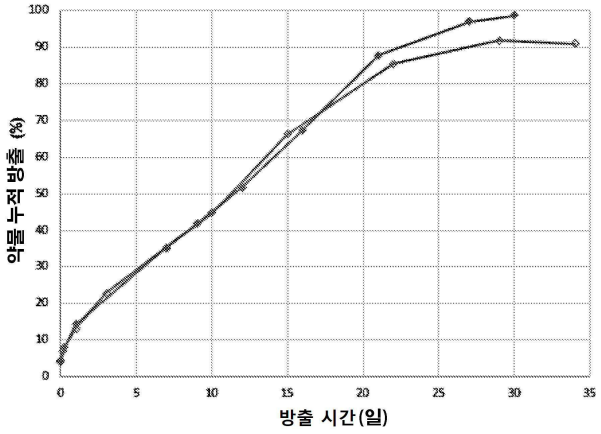


▲ 배치 No. 4
△ 배치 No. 4I

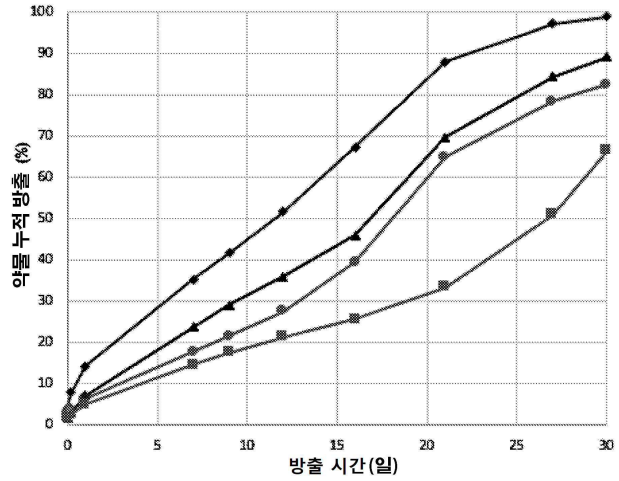
도면6



도면7

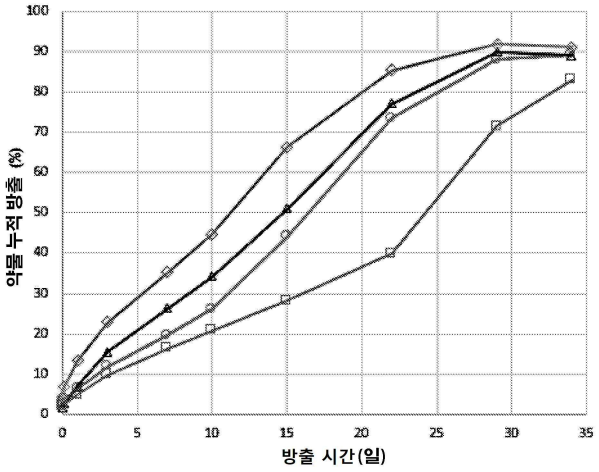


도면8



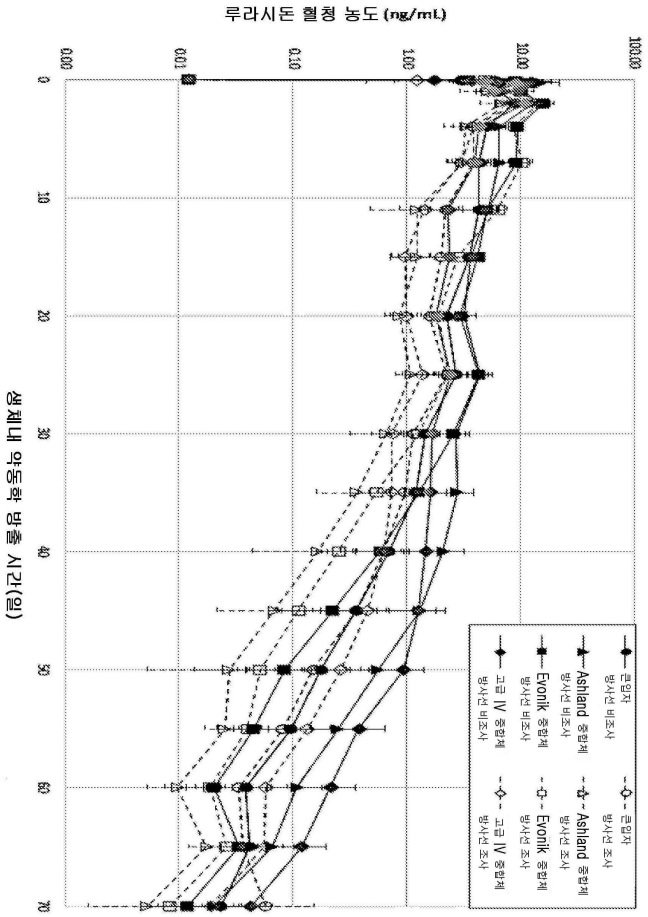
● 배치 No. 3
▲ 배치 No. 4
■ 배치 No. 5
◆ 배치 No. 6

도면9

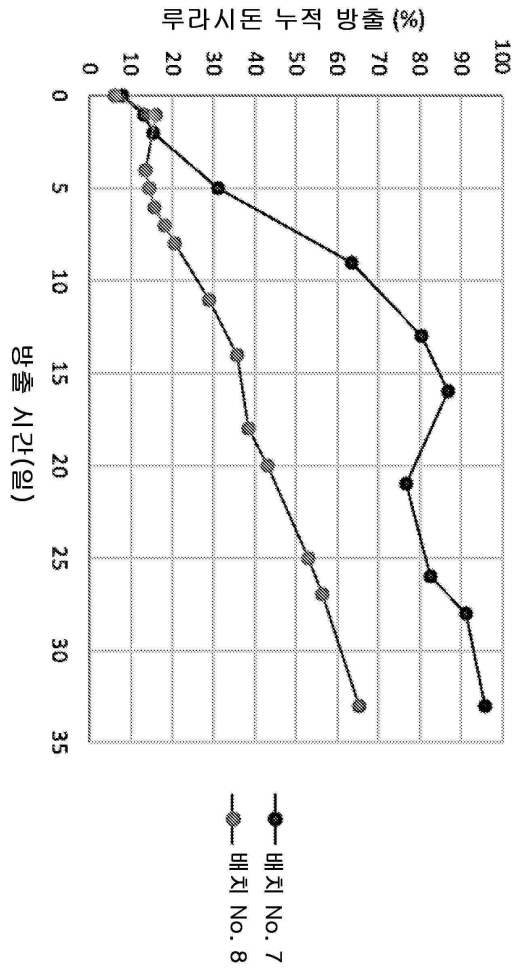


○ 배치 No. 3l
△ 배치 No. 4l
□ 배치 No. 5l
◇ 배치 No. 6l

도면10


루라시돈 혈청 농도 (ng/mL)
0.000
0.001
0.010
0.100
1.000
10.000
100.000
0
10
20
30
40
50
60
70
생체내 약동학 샘플 시간 (일)
클입자
방사선 비조사
Ashland 중합체
방사선 비조사
Evonik 중합체
방사선 비조사
고급 IV 중합체
방사선 비조사
클입자
방사선 조사
Ashland 중합체
방사선 조사
Evonik 중합체
방사선 조사
고급 IV 중합체
방사선 조사

도면11


루라시돈 누적 방출 (%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
방출 시간(일)
0
5
10
15
20
25
30
35
배치 No. 7
배치 No. 8