



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0085809
(43) 공개일자 2020년07월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/10 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/24 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61K 47/32 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/10 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7015889
(22) 출원일자(국제) 2018년11월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년06월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/059906
(87) 국제공개번호 WO 2019/094650
국제공개일자 2019년05월16일
(30) 우선권주장
62/583,403 2017년11월08일 미국(US)
- (71) 출원인
이글 파마슈티컬즈 인코포레이티드
미국 07677 뉴저지 우드클리프 레이크 스위트 315
타이스 블러바드 50
- (72) 발명자
천, 평-경
미국 92603 캘리포니아주 어바인 브리그모어 아일
30
크릴, 스티븐, 엘.
미국 07432 뉴저지주 미들랜드 파크 이 페인 애비
뉴 209
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

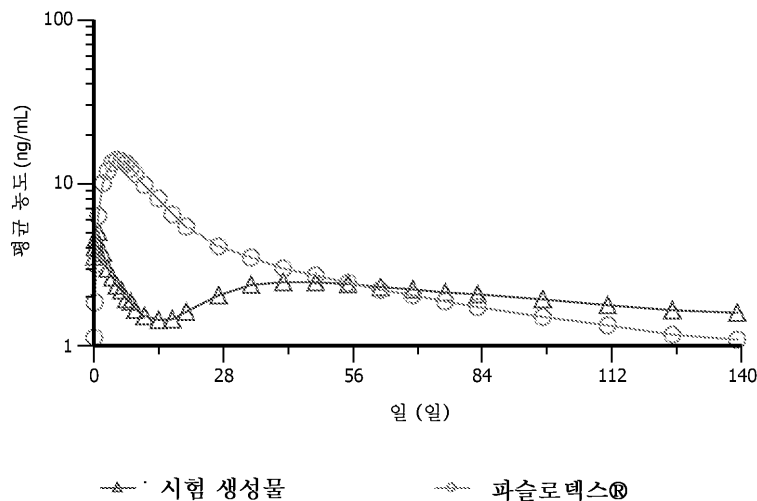
전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 폴베스트란트 제제 및 그의 사용 방법

(57) 요약

본 개시내용은 가용화된 폴베스트란트, 약 1.5 마이크로미터 내지 약 2.1 마이크로미터의 LD Dv(10), 약 5.5 마이크로미터 내지 약 9.0 마이크로미터의 LD Dv(50), 및 약 15 마이크로미터 내지 약 35 마이크로미터의 LD Dv(90) 중 하나 이상을 갖는 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자를 포함하는 수성 현탁액을 투여하는 것을 포함하는, 유방암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 수성 현탁액은 계면활성제, 폴리비닐피롤리돈, 및 당 알콜, 및 수용성 부형제를 추가로 포함한다. 수용성 부형제는 아릴-Ci-6알킬-OH, Ci-6알킬-OH, 완충 염, 폴리소르베이트, 폴리알킬렌 글리콜, Ci-i2알킬렌 글리콜, 포스파티딜콜린, 또는 그의 조합물일 수 있다.

대표도 - 도7



(52) CPC특허분류

A61K 31/565 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/24 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 47/32 (2013.01)

A61K 9/0021 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

샤메이스, 라마 아부

미국 08876 뉴저지주 브랜치버그 버팔로 할로우 로드 13

헤프너, 아드리안

미국 07466 뉴저지주 램지 킬리안 코트 29

웨스코트, 찰스

미국 07677 뉴저지주 우드클리프 레이크 타이스 블러바드 50 이글 파마슈티컬즈 인코포레이티드 내

자스코브스키, 타라

미국 07677 뉴저지주 우드클리프 레이크 스위트 315 타이스 블러바드 50 이글 파마슈티컬즈 인코포레이티드 내

조이스, 마이클

미국 07677 뉴저지주 우드클리프 레이크 스위트 315 타이스 블러바드 50 이글 파마슈티컬즈 인코포레이티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에게

가용화된 폴베스트란트;

약 1.5 마이크로미터 내지 약 2.1 마이크로미터의 LD Dv(10),

약 5.5 마이크로미터 내지 약 9.0 마이크로미터의 LD Dv(50), 및

약 15 마이크로미터 내지 약 35 마이크로미터의 LD Dv(90)

중 하나 이상을 갖는 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자;

계면활성제;

폴리비닐피롤리돈; 및

당 알콜; 및

아릴-C₁₋₆알크-OH,

C₁₋₆알킬-OH,

완충 염,

폴리소르베이트,

폴리알킬렌 글리콜,

C₁₋₁₂알킬렌 글리콜,

포스파티딜콜린,

또는 그의 조합물

인 수용성 부형제

를 포함하는 수성 현탁액을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 유방암을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 유방암이 호르몬 수용체 (HR)-양성 유방암인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 항에스트로겐 요법 이후 질환 진행이 있는 폐경후 인간 여성인 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 유방암이 HR-양성, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (HER2)-음성 진행성 또는 전이성 유방암인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 내분비 요법 이후 질환 진행이 있는 인간 여성인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 단일 근육내 주사로서 수행되는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 단일 근육내 주사가 둔부의 복면 부위 또는 둔부의 배면 부위에 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 2회 근육내 주사로서 수행되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 단일 피하 주사로서 수행되는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 2회 피하 주사로서 수행되는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 추가의 치료제가 팔보시클립인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 현탁액이 약 0.1% 내지 약 5% (w/w), 약 0.5% 내지 약 5% (w/w), 약 0.5% 내지 약 2.5% (w/w), 약 0.9% 내지 약 1.5% (w/w), 약 4% (w/w), 또는 약 1% (w/w)의 아릴-C₁₋₆알크-OH를 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 아릴-C₁₋₆알크-OH가 벤질 알콜인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 현탁액이 약 1% 내지 약 10% (w/w), 약 5% 내지 약 10% (w/w), 약 2% 내지 약 4% (w/w), 약 2% (w/w), 약 4% (w/w), 약 5% (w/w), 또는 약 8% (w/w)의 C₁₋₆알킬-OH를 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, C₁₋₆알킬-OH가 에탄올인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 완충 염이 NaH₂PO₄, K₂HPO₄, KH₂PO₄, 시트르산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 트로메탄 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 현탁액이 약 0.1% 내지 약 2% (w/w), 약 0.25% 내지 약 1.80% (w/w), 또는 약 0.75% (w/w)의, 폴리소르베이트를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리소르베이트가 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 또는 그의 조합물인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 현탁액이 약 1% 내지 약 10% (w/w), 약 0.5% 내지 약 8% (w/w), 또는 약 5% (w/w)의 폴리알킬렌 글리콜을 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리알킬렌 글리콜이 폴리에틸렌 글리콜인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 현탁액이 약 0.1% 내지 약 5% (w/w), 약 0.5% 내지 약 4% (w/w), 또는 약 2.5% (w/w)의 C₁₋₁₂알킬렌 글리콜을 포함하는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, C₁₋₁₂알킬렌 글리콜이 프로필렌 글리콜인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 현탁액이 약 0.1% 내지 약 5% (w/w), 약 0.1% 내지 약 2% (w/w), 또는 약 0.3% (w/w)의 포스파티딜콜린을 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 포스파티딜콜린이 레시틴인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 수용성 부형제가 아틸-C₁₋₆알크-OH, C₁₋₆알킬-OH, 폴리소르베이트, 또는 완충 염, 또는 그의 조합물인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 현탁액이 약 6.0 내지 약 8.0, 약 7, 또는 약 7.5의 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 당 알콜이 만니톨, 크실리톨, 말티톨, 락티톨, 말토트라이톨, 소르비톨, 글리세롤, 또는 그의 혼합물인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 현탁액 중의 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자가
 약 1.0 마이크로미터 내지 약 1.2 마이크로미터의 초음파처리된 LD Dv(10);
 약 3.0 마이크로미터 내지 약 4.0 마이크로미터의 초음파처리된 LD Dv(50); 및
 약 6 마이크로미터 내지 약 9 마이크로미터의 초음파처리된 LD Dv(90)
 중 하나 이상을 갖는 것인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 현탁액 중의 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자가
 약 3.0 마이크로미터 내지 약 6.0 마이크로미터의 CE Dv(10);
 약 7.0 마이크로미터 내지 약 16.0 마이크로미터의 CE Dv(50); 및
 약 20 마이크로미터 내지 약 90 마이크로미터의 CE Dv(90)
 중 하나 이상을 갖는 것인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 근육내 주사로 대상체에게 수성 현탁액의 투여시, 폴베스트란트의 상대 평균 AUC(0-t) 및 AUC(0-∞)의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 2회 5 mL 주사로 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 AUC(0-t) 및 AUC(0-∞)의 80% 내지 125% 내에 포함되는 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 근육내 주사로 대상체에게 수성 현탁액의 투여시, 폴베스트란트의 상대 평균 AUC(0-t) 및 AUC(0-∞)의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 2회 5 mL 주사로 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 AUC(0-t) 및 AUC(0-∞)의 90% 내지 110% 내에 포함되는 것인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 근육내 주사로 대상체에게 수성 현탁액의 투여시, 폴베스트란트의 상대 평균 Cmax의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 2회 5 mL 주사로 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 Cmax의 40% 내지 80% 내에 포함되는 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 2회 근육내 주사로 대상체에게 수성 현탁액의 투여시, 폴베스트란트의 상대 평균 AUC(0-t) 및 AUC(0-∞)의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 2회 5 mL 주사로 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 AUC(0-t) 및 AUC(0-∞)의 80% 내지 125% 내에 포함되는 것인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 2회 근육내 주사로 대상체에게 수성 현탁액의 투여시, 폴베스트란트의 상대 평균 AUC(0-t) 및 AUC(0-∞)의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 2회 5 mL 주사로 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 AUC(0-t) 및 AUC(0-∞)의 90% 내지 110% 내에 포함되는 것인 방법.

청구항 36

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 2회 근육내 주사로 대상체에게 수성 현탁액의 투여시, 폴베스트란트의 상대 평균 Cmax의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 2회 5 mL 주사로 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 Cmax의 40% 내지 80% 내에 포함되는 것인 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 현탁액이 약 3.0 mL 내지 약 6.0 mL 또는 약 5 mL의 부피를 갖는 것인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 현탁액이 약 8.0 mL 내지 약 12.0 mL 또는 약 10.0 mL의 부피를 갖는 것인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 현탁액 중의 가용화된 폴베스트란트 및 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자로부터의 폴베스트란트의 총량이 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 투여하는 것이

제1-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제1 용량을 제1일에;

제2-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제2 용량을 제1 용량에 후속하는 제1 기간 후에; 및

제3-용량 폴베스트란트 양을 갖는 하나 이상의 추가 용량을 제2 용량에 후속하는 제2 기간 후에 그리고 제3 기간당 1회 용량의 빈도로 반복하여

투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 제1-용량 폴베스트란트 양이 약 500 mg 내지 약 3000 mg, 약 500 mg 내지 약 1500 mg, 약 750 mg 내지 약 1500 mg, 약 750 mg 내지 약 1250 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1200 mg, 약 850 mg 내지 약 1150 mg, 약 900 mg 내지 약 1100 mg, 또는 약 950 mg 내지 약 1050 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 또는 약 1500 mg의 폴베스트란트를 포함하는 것인 방법.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 제2-용량 폴베스트란트 양이 약 500 mg 내지 약 3000 mg, 약 500 mg 내지 약 1500 mg, 약 750 mg 내지 약 1500 mg, 약 750 mg 내지 약 1250 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1200 mg, 약 850 mg 내지 약 1150 mg, 약 900 mg 내지 약 1100 mg, 또는 약 950 mg 내지 약 1050 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 또는 약 1500 mg의 폴베스트란트를 포함하는 것인 방법.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 제3-용량 폴베스트란트 양이 약 500 mg 내지 약 3000 mg, 약 500 mg 내지 약 1500 mg, 약 750 mg 내지 약 1500 mg, 약 750 mg 내지 약 1250 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1200 mg, 약 850 mg 내지 약 1150 mg, 약 900 mg 내지 약 1100 mg, 약 950 mg 내지 약 1050 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 또는 약 1500 mg의 폴베스트란트를 포함하는 것인 방법.

청구항 44

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간이 약 1일 내지 약 30일, 약 5일 내지 약 25일, 약 10일 내지 약 20일, 약 10일 내지 약 15일, 약 12일 내지 약 16일, 약 13일 내지 약 15일, 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 21일, 약 22일, 약 23일, 약 24일, 약 25일, 약 26일, 약 27일, 약 28일, 약 29일, 또는 약 30일을 포함하는 것인 방법.

청구항 45

제40항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 기간이 약 1일 내지 약 30일, 약 5일 내지 약 25일, 약 10일 내지 약 20일, 약 10일 내지 약 15일, 약 12일 내지 약 16일, 약 13일 내지 약 15일, 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 21일, 약 22일, 약 23일, 약 24일, 약 25일, 약 26일, 약 27일, 약 28일, 약 29일, 또는 약 30일을 포함하는 것인 방법.

청구항 46

제40항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 제3 기간이 약 1일 내지 약 90일, 약 60일 내지 약 90일, 약 75일 내지 약 90일, 약 30일 내지 약 60일, 약 45일 내지 약 60일, 약 45일 내지 약 75일, 약 50일 내지 약 70일, 약 55일 내지 약 65일, 약 10일 내지 약 50일, 약 15일 내지 약 45일, 약 20일 내지 약 40일, 약 25일 내지 약 35일, 약 5일 내지 약 35일, 약 10일 내지 약 30일, 약 15일 내지 약 25일, 약 1주 내지 약 12주, 약 6주 내지

약 12주, 약 7주 내지 약 12주, 약 8주 내지 약 12주, 약 9주 내지 약 12주, 약 10주 내지 약 12주, 약 11주 내지 약 12주, 약 4주 내지 약 10주, 약 5주 내지 약 10주, 약 6주 내지 약 10주, 약 7주 내지 약 10주, 약 8주 내지 약 10주, 약 9주 내지 약 10주, 약 2주 내지 약 8주, 약 3주 내지 약 8주, 약 4주 내지 약 8주, 약 5주 내지 약 8주, 약 6주 내지 약 8주, 약 7주 내지 약 8주, 약 1주 내지 약 6주, 약 2주 내지 약 6주, 약 3주 내지 약 6주, 약 4주 내지 약 6주, 약 5주 내지 약 6주, 약 1주 내지 약 4주, 약 2주 내지 약 4주, 약 3주 내지 약 4주, 약 1주 내지 약 3주, 약 2주 내지 약 3주, 약 1개월 내지 약 3개월, 약 2개월 내지 약 3개월, 약 1.5개월 내지 2.5개월, 약 1.5 개월 내지 3.5개월, 약 2.0개월 내지 약 3.5개월, 약 2.0개월 내지 약 2.5개월, 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 21일, 약 22일, 약 23일, 약 24일, 약 25일, 약 26일, 약 27일, 약 28일, 약 29일, 약 30일, 약 31일, 약 32일, 약 33일, 약 34일, 약 35일, 약 36일, 약 37일, 약 38일, 약 39일, 약 40일, 약 41일, 약 42일, 약 43일, 약 44일, 약 45일, 약 46일, 약 47일, 약 48일, 약 49일, 약 50일, 약 51일, 약 52일, 약 53일, 약 54일, 약 55일, 약 56일, 약 57일, 약 58일, 약 59일, 약 60일, 약 61일, 약 62일, 약 63일, 약 64일, 약 65일, 약 66일, 약 67일, 약 68일, 약 69일, 약 70일, 약 71일, 약 72일, 약 73일, 약 74일, 약 75일, 약 76일, 약 77일, 약 78일, 약 79일, 약 80일, 약 81일, 약 82일, 약 83일, 약 84일, 약 85일, 약 86일, 약 87일, 약 88일, 약 89일, 약 90일, 약 1개월, 약 1.5개월, 약 2개월, 약 2.5개월, 약 3개월, 또는 약 3.5개월을 포함하는 것인 방법.

청구항 47

제40항에 있어서,

제1-용량 폴베스트란트 양이 약 750 mg 내지 약 1250 mg의 폴베스트란트를 포함하고;

제2-용량 폴베스트란트 양이 약 750 mg 내지 약 1250 mg의 폴베스트란트를 포함하고;

제1 기간이 약 14일이고;

제3-용량 폴베스트란트 양이 약 500 mg의 폴베스트란트를 포함하고;

제2 기간이 약 14일이고;

제3 기간이 약 2개월인 방법.

청구항 48

제40항에 있어서,

제1-용량 폴베스트란트 양이 약 750 mg 내지 약 1250 mg의 폴베스트란트를 포함하고;

제2-용량 폴베스트란트 양이 약 750 mg 내지 약 1250 mg의 폴베스트란트를 포함하고;

제1 기간이 약 14일이고;

제3-용량 폴베스트란트 양이 약 500 mg의 폴베스트란트를 포함하고;

제2 기간이 약 14일이고;

제3 기간이 약 1개월인 방법.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 제1-용량 폴베스트란트 양이 약 750 mg 내지 약 1000 mg의 폴베스트란트를 포함하는 것인 방법.

청구항 50

제47항 또는 제48항에 있어서, 제2-용량 폴베스트란트 양이 약 750 mg 내지 약 1000 mg의 폴베스트란트를 포함하는 것인 방법.

청구항 51

제47항 또는 제48항에 있어서, 제1-용량 폴베스트란트 양이 약 1000 mg의 폴베스트란트를 포함하는 것인 방법.

청구항 52

제47항 또는 제48항에 있어서, 제2-용량 폴베스트란트 양이 약 1000 mg의 폴베스트란트를 포함하는 것인 방법.

청구항 53

제47항 또는 제48항에 있어서, 제1-용량 폴베스트란트 양이 약 1500 mg의 폴베스트란트를 포함하는 것인 방법.

청구항 54

제47항 또는 제48항에 있어서, 제2-용량 폴베스트란트 양이 약 1500 mg의 폴베스트란트를 포함하는 것인 방법.

청구항 55

제47항 또는 제48항에 있어서, 제1-용량 폴베스트란트 양이 약 2000 mg의 폴베스트란트를 포함하는 것인 방법.

청구항 56

제47항 또는 제48항에 있어서, 제2-용량 폴베스트란트 양이 약 2000 mg의 폴베스트란트를 포함하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

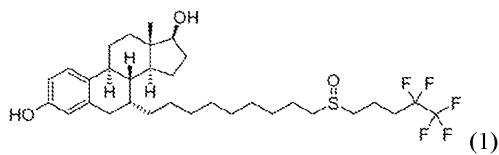
[0002] 본 출원은 2017년 11월 8일에 출원된 미국 가출원 번호 62/583,403을 우선권 주장하며, 이 가출원의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 개시내용은 폴베스트란트-함유 제제 및 질환의 치료에서의 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 폴베스트란트, 또는 7-(9-(4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸술피닐)노닐)에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17-디올은 화학식 (1)의 구조를 갖는다:



[0006]

[0007] 폴베스트란트는 항에스트로겐 요법 이후 질환 진행이 있는 폐경후 여성의 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암의 치료를 위해 권고되는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제 (SERD)이다.

[0008] 다른 스테로이드-유사 화합물과 마찬가지로, 폴베스트란트는 수성 현탁액의 제조를 어렵게 하는 물리적 특성을 갖는다. 폴베스트란트는, 심지어 다른 스테로이드성 화합물과 비교하여도 특히 친지성 분자이며, 그의 수용해도가 극도로 낮다.

[0009] 폴베스트란트의 불량한 용해도 및 경구 생체이용률 때문에, 상기 약물은 현재 오일-기재 폴베스트란트 제제의 근육내 주사를 통해 투여되고 있다. 현재 시판되는 폴베스트란트 제제인, 파슬로덱스(FASLODEX)®는 500 mg로 투여되며, 50 mg/mL 폴베스트란트 제제의 2회 5 mL 주사가 근육내로 투여되어야 한다. 각각의 5 mL 주사는 공-용매로서 10% w/v 알콜, 10% w/v 벤질 알콜, 및 15% w/v 벤질 벤조에이트를 함유하며, 추가의 공-용매 및 방출 속도 조절제로서 피마자 오일을 사용하여 100% w/v까지 채워진다. 제제의 투여는 폴베스트란트를 가용화시키는 데 사용된 점성 오일-기재 비히클로 인해, 느리며 (주사당 1-2분) 통증이 있다. 파슬로덱스® 라벨에는 통증성 주사, 좌골신경통, 신경병증성 통증, 및 말초 신경병증에 관한 경고가 추가되어 있다.

[0010] 수성 현탁액 형태도의 폴베스트란트의 근육내 주사가 사용하기에 적합하지 않았다는 것은 이전에 보고된 바 있

다 (아스트라제네카(AstraZeneca)의 US 6,774,122). 그러한 현탁액은 주사 부위에서의 광범위한 국부 조직 자극뿐만 아니라 폴베스트란트가 고체 입자 형태로 존재함으로 인해 불량한 방출 프로파일을 결과하였다. 더욱이, 폴베스트란트 방출 속도는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 보고되었다.

[0011] 개선된 투여 특성을 갖는 폴베스트란트 제제의 필요성이 있다. 본 개시내용은 이들 및 다른 중요한 필요성에 관한 것이다.

발명의 내용

[0012] 본 개시내용은 가용화된 폴베스트란트, 약 1.5 마이크로미터 내지 약 2.1 마이크로미터의 LD Dv(10), 약 5.5 마이크로미터 내지 약 9.0 마이크로미터의 LD Dv(50), 및 약 15 마이크로미터 내지 약 35 마이크로미터의 LD Dv(90) 중 하나 이상을 갖는 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자를 포함하는 수성 현탁액을 제공하며, 상기 수성 현탁액은 계면활성제, 폴리비닐피롤리돈, 및 당 알콜, 및 수용성 부형제를 추가로 포함한다. 수용성 부형제는 아릴-C₁₋₆알킬-OH, C₁₋₆알킬-OH, 완충 염, 폴리소르베이트, 폴리알킬렌 글리콜, C₁₋₁₂알킬렌 글리콜, 포스파티딜 콜린, 또는 그의 조합물일 수 있다.

[0013] 본 개시내용은 대상체에게 본 개시내용의 수성 현탁액을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 유방암은 호르몬 수용체 (HR)-양성 유방암일 수 있다.

[0014] 본원에 기재된 생성물을 제조 및 사용하는 방법이 또한 기재되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0015] 발명의 내용, 뿐만 아니라 하기 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 정독하면 더욱 잘 이해된다. 본 개시내용을 설명하려는 목적으로, 본 개시내용의 예시적 실시양태가 도면에 제시되어 있지만; 본 개시내용은 개시된 구체적 방법, 조성물, 및 장치로 제한되지 않는다. 도면에서:

도 1은 시판되는 폴베스트란트 제제 (파슬로텍스®) 및 본 개시내용의 일부 예시적 수성 현탁액의 래트에 대한 투여의 약물동태학적 데이터를 도시한다.

도 2는 시판되는 폴베스트란트 제제 (파슬로텍스®) 및 본 개시내용의 예시적 수성 현탁액의 인간에 대한 투여의 약물동태학적 데이터를 도시한다.

도 3은 시판되는 폴베스트란트 제제 (파슬로텍스®) 및 본 개시내용의 예시적 수성 현탁액의 인간에 대한 투여의 약물동태학적 데이터를 도시한다.

도 4는 시판되는 폴베스트란트 제제 (파슬로텍스®) 및 본 개시내용의 예시적 수성 현탁액의 인간에 대한 투여의 약물동태학적 데이터를 도시한다.

도 5는 시판되는 폴베스트란트 제제 (파슬로텍스®) 및 본 개시내용의 예시적 수성 현탁액의 인간에 대한 투여의 약물동태학적 데이터를 도시한다.

도 6은 시판되는 폴베스트란트 제제 (파슬로텍스®) 및 본 개시내용의 예시적 수성 현탁액의 인간에 대한 투여의 약물동태학적 데이터를 도시한다.

도 7은 시판되는 폴베스트란트 제제 (파슬로텍스®) 및 본 개시내용의 예시적 수성 현탁액의 인간에 대한 투여의 약물동태학적 데이터를 도시한다.

도면의 모든 콜아웃 및 주석은 이로써 본원에 충분히 제시된 것처럼 본 기재내용에 포함된다

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 개시내용은 본 개시내용의 일부를 형성하는, 첨부 도면 및 실시예와 관련하여 취해진 하기 상세한 설명을 참조함으로써 보다 용이하게 이해될 수 있다. 본 개시내용이 본원에 기재된 및/또는 나타난 구체적 장치, 방법, 적용, 조건 또는 파라미터로 제한되지 않으며, 본원에 사용된 용어는 특정한 실시양태를 단지 예로서 기재하기 위한 것으로, 청구된 개시내용을 제한하려는 의도가 아니라는 것이 이해되어야 한다.

[0017] 첨부된 청구범위를 포함하여 본 명세서에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 복수도 포함하며, 특정한 수치 값을 언급하는 것은, 문맥이 달리 명백하게 명시하지 않는 한, 적어도 그 특정한 값을 포함한다.

- [0018] 값의 범위가 표현되는 경우, 또 다른 실시양태는 하나의 특정한 값부터 및/또는 다른 특정한 값까지 포함한다. 모든 범위는 포괄적이며 조합가능하다. 추가로, 값을 범위로 명시하여 언급하는 것은 그 범위 내의 각각의 및 모든 값을 포함한다. 값이 선행사 "약"의 사용에 의해 근사치로서 표현되는 경우, 특정한 값은 또 다른 실시양태를 형성한다는 것이 이해될 것이다. 측정가능한 값, 예컨대 양, 시간상의 지속기간 등을 언급할 때 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약"은 값의 합리적인 차이, 예컨대, 예를 들어, 명시된 값의 $\pm 10\%$ 를 포괄시키고자 한다. 예를 들어, 어구 "약 50%"는 50의 $\pm 10\%$, 또는 45% 내지 55%를 포함할 수 있다.
- [0019] 명확하게 하기 위해 별개의 실시양태의 맥락으로 본원에 기재된 본 개시내용의 특정 특색이 단일 실시양태로 조합되어 또한 제공될 수 있다는 것이 인지되어야 한다. 반대로, 간결하게 하기 위해 단일 실시양태의 맥락으로 기재된 본 개시내용의 다양한 특색이 별개로 또는 임의의 하위조합으로 또한 제공될 수 있다.
- [0020] 용어
- [0021] 본원에 사용된 바와 같이, 단독이든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께이든, 어구 "치료하는 방법" 및 "치료 방법"은, 특정한 질환의 "치료에서 사용하기 위한"이라는 어구와 상호교환가능하게 사용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.
- [0022] 본원에 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는"은, 단독이든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께이든, 지정된 물질 예컨대, 예를 들어, 예로서, 제약상 허용되는 부형제가 일반적으로 제제 중의 다른 성분과 화학적으로 및/또는 물리적으로 상용성이고/거나, 일반적으로 그의 수용자와 생리학상 적합하다는 것을 나타낸다.
- [0023] 본원에 사용된 바와 같이, 단독이든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께이든, "대상체(들)", "개체(들)" 및 "환자(들)"는, 인간을 포함한 포유동물을 지칭한다. 용어 인간(들)은 소아, 청소년 또는 성인을 지칭하며 이들을 포함한다.
- [0024] 본원에 사용된 바와 같이, 단독이든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께이든, "치료한다", "치료하는", "치료된" 및 "치료"는, 개선적, 완화적 및/또는 치유적 사용 및 결과, 또는 그의 임의의 조합을 지칭하며 이들을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 예방적으로 사용될 수 있다. "예방" 또는 예방적 사용 또는 결과가 절대적 또는 완전한 방지 (즉, 100% 방지적 또는 보호적 사용 또는 결과)를 지칭하는 것도 아니며 필요로 하는 것도 아니라는 것이 이해되어야 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 예방 또는 예방적 사용 또는 결과는 화합물 또는 제제의 투여가 본원에 기재된 특정한 병태, 증상, 장애 또는 질환의 중증도를 저하 또는 감소시키거나; 본원에 기재된 특정한 병태, 증상, 장애 또는 질환을 경험할 가능성을 저하 또는 감소시키거나; 또는 본원에 기재된 특정한 병태, 증상, 장애 또는 질환의 발병 또는 재발 (재발생)을 지연시키는 사용 및 결과; 또는 전술한 것의 임의의 조합을 지칭한다.
- [0025] 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 사용되든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께 사용되든, "치료적" 및 "치료 유효량"은, (a) 본원에 기재된 특정한 병태, 증상, 장애 또는 질환을 치료하고; (b) 본원에 기재된 특정한 병태, 장애 또는 질환의 1종 이상의 증상을 약화, 개선 또는 제거하고; (c) 본원에 기재된 특정한 병태, 증상, 장애 또는 질환의 발병 또는 재발 (재발생)을 지연시키는 화합물 또는 제제의 양을 지칭한다. 용어 "치료적" 및 "치료 유효"는 상기 언급된 효과 (a)-(c) 중 어느 하나를, 단독으로 또는 다른 (a)-(c) 중 임의의 것과 조합하여 포괄한다는 것이 이해되어야 한다.
- [0026] 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 사용되든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께 사용되든, "치료제"는, 질환, 병태, 또는 장애 또는 동반이환 (즉, 유방암과 동시에 존재하는 질환, 병태, 또는 장애)의 치료에서 유용한, 제제에 포함되는 임의의 물질을 지칭하며, 플라스티란트는 아니다.
- [0027] 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 사용되든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께 사용되든, "현탁액"은 액체 비히클에 분산된 고체 입자를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 사용되든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께 사용되든, "수성 현탁액"은 액체 비히클이 적어도 약 50% w/w 물을 포함하는 현탁액을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 사용되든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께 사용되든, "비히클"은 현탁 매질, 바람직하게는 제약상 허용되는 현탁 매질이다.
- [0028] 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께든, "용량" 및 "투여량"은 수성 현탁액 중 플라스티란트의 양을 지칭한다.
- [0029] 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께든, "아릴"은 단독으로 또는 치환기의 일부로서 사용되는 경우 고리에 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 모노-또는 비시클릭- 방향족 탄화수소 고

리 구조를 지칭한다. 바람직한 아릴 모이어티는 페닐 및 나프틸을 포함한다.

- [0030] 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께든, " C_1-C_6 알킬"은 단독으로 또는 치환기의 일부로서 사용되는 경우 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 지방족 링커를 지칭하고, 예를 들어, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, 및 $-C(CH_3)_2-$ 를 포함한다. 용어 " $-C_0$ 알킬-"는 결합을 지칭한다.
- [0031] 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께든, "알킬"은 단독으로 또는 치환기의 일부로서 사용되는 경우, 기에서, 1 내지 12개의 탄소 원자 (" C_1-C_{12} "), 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자 (" C_1-C_6 ")를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me, C_1 알킬), 에틸 (Et, C_2 알킬), n-프로필 (C_3 알킬), 이소프로필 (C_3 알킬), 부틸 (C_4 알킬), 이소부틸 (C_4 알킬), sec-부틸 (C_4 알킬), tert-부틸 (C_4 알킬), 펜틸 (C_5 알킬), 이소펜틸 (C_5 알킬), tert-펜틸 (C_5 알킬), 헥실 (C_6 알킬), 이소헥실 (C_6 알킬) 등을 포함한다.
- [0032] 탄소 원자의 범위, 예를 들어 C_1-C_6 이 본원에서 사용되는 경우, 모든 범위, 뿐만 아니라 개별 탄소 원자 수가 포괄된다. 예를 들어, " C_1-C_3 "은 C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_2-C_3 , C_1 , C_2 , 및 C_3 을 포함한다.
- [0033] 본원에 사용된 바와 같이 " $D_v(10)$ ", " $D_v(50)$ " 및 " $D_v(90)$ "은 각각 측정시 입자의 누적 10%, 50% 또는 90% v/v가 그 이하의 직경을 갖는, 부피 가중 입자 직경으로서 정의된다. 예를 들어, 입자 집단이 약 25 마이크로미터의 $D_v(50)$ 을 갖는 경우, 입자의 부피 기준 50%가 약 25 마이크로미터 이하의 직경을 갖는다.
- [0034] 본원에 사용된 바와 같이, " $D_n(10)$ ", " $D_n(50)$ " 및 " $D_n(90)$ "은 각각 측정시 입자의 누적 10%, 50% 또는 90%가 그 이하의 직경을 갖는, 수 가중 입자 직경으로서 정의된다. 예를 들어, 입자 집단이 약 25 마이크로미터의 $D_n(50)$ 을 갖는 경우, 입자의 수 기준 50%가 약 25 마이크로미터 이하의 직경을 갖는다.
- [0035] 입자 크기 및 입자 크기 분포는 레이저 회절을 통한 측정에 의해 결정될 수 있다. 레이저 회절 방법에 의한 입자 크기 분석은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [ISO 13320:2009(E), "Particle size analysis - Laser diffraction methods," International Organization for Standardization]에 보다 충분히 설명되어 있다. 레이저 회절에 의해 결정된 입자 크기는 광 산란의 미 (Mie) 이론에 의해 결정된 바와 같은, 입자 부피와 등가의 부피를 갖는 구체의 직경으로서 나타내어진다. 레이저 회절을 통한 측정은 "있는 그대로" 및 "초음파처리"하여 수득될 수 있다. 레이저 회절을 통해 측정된 값 "있는 그대로"는 표에 그와 같이 명시되거나, 본원에서 "레이저 회절 $D_v(##)$ ", "LD $D_v(##)$ ", "레이저 회절 직경" 또는 "LD 직경"이라 지칭된다. ISO 13320:2009(E)에 보다 충분히 기재되어 있는 바와 같이, "초음파처리된" 샘플에 대한 데이터는 측정 샘플이 분석 직전 응집체를 분산시키기 위해 초음파처리에 적용되었다는 것을 나타낸다. 초음파에 적용된 샘플의 경우 레이저 회절을 통해 측정된 값은 본원에서 "초음파처리된 레이저 회절 $D_v(##)$ ", 초음파처리된 "LD $D_v(##)$ ", "초음파처리된 레이저 회절 직경" 또는 "초음파처리된 LD 직경"이라 구체적으로 지칭된다. 표 3 내지 표 6은 본 발명의 일부 예시적 실시양태에 대한 레이저 회절 입자 크기 및 입자 크기 분포 ("PSD") 데이터를 제공한다.
- [0036] 입자 크기 및 입자 크기 분포는 또한 현미경검사 영상 캡처 및 분석에 의해 결정될 수 있다. 현미경검사 영상 캡처 및 분석은 3D 입자의 2차원 (2D) 영상을 캡처하고, 2D 영상으로부터 다양한 크기 및 형상 파라미터를 계산한다. 현미경검사 영상 캡처 및 분석에 의해 결정된 입자 크기는 입자의 2D 영상과 등가의 면적을 갖는 원의 직경으로서 나타내어지며, 이는 본원에서 원 등가 또는 "CE" 직경으로 지칭된다. 현미경검사 영상 캡처 및 분석에 의한 입자 크기 분석은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [ISO 13322-1:2014, "Particle size analysis -- Image analysis methods -- Part 1: Static image analysis methods," International Organization for Standardization]에 보다 충분히 설명되어 있다. 현미경검사 영상 캡처 및 분석에 의해 측정된 값은 본원에서 "원 등가 직경", "CE 직경", "원 등가 $D_v(##)$ ", "CE $D_v(##)$ " 또는 "CE $D_n(##)$ "이라 지칭된다. 표 6은 본 발명의 일부 예시적 실시양태에 대한 현미경검사 영상 캡처 및 분석 입자 크기 및 입자 크기 분포 데이터를 제공한다.
- [0037] **수성 현탁액**
- [0038] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용은 가용화된 폴베스트란트 및 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자를 포함하는 수성 현탁액에 관한 것이다. 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 본원에 다른 곳에서 보다 충분히 기재된 바와 같이 상이한 입자 크기 분포를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 수성 현탁액은, 그 사이의

모든 범위 및 하위범위를 포함하여, 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL의, 가용화된 폴베스트란트 및 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자로부터의 폴베스트란트의 총 농도를 가질 수 있다. 다른 실시양태에서, 폴베스트란트의 총 농도는 약 75 mg/mL 내지 약 125 mg/mL이다. 특정한 실시양태에서, 폴베스트란트의 총 농도는 약 75 mg/mL, 약 80 mg/mL, 약 85 mg/mL, 약 90 mg/mL, 약 95 mg/mL, 약 100 mg/mL, 약 105 mg/mL, 약 110 mg/mL, 약 115 mg/mL, 약 120 mg/mL, 약 125 mg/mL, 약 130 mg/mL, 약 135 mg/mL, 약 140 mg/mL, 약 145 mg/mL, 약 150 mg/mL, 약 155 mg/mL, 약 160 mg/mL, 약 165 mg/mL, 또는 약 170 mg/mL이다. 또 다른 실시양태에서, 폴베스트란트의 총 농도는 약 100 mg/mL이다.

[0039] 본 개시내용의 수성 현탁액은 가용화 폴베스트란트, 즉, 비-미립자 형태로 존재하고 현탁액의 수성 매질에 가용화된 폴베스트란트를 포함한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 0.01 mg/mL 내지 약 0.10 mg/mL, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.10 mg/mL, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.08 mg/mL, 또는 약 0.06 mg/mL의 가용화된 폴베스트란트를 가질 수 있다. 예를 들어, 수성 현탁액은 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 또는 0.1 mg/mL의 가용화된 폴베스트란트를 가질 수 있다.

[0040] 본 발명의 특정 실시양태에서, 가용화된 폴베스트란트 및 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자를 포함하는 수성 현탁액은 계면활성제, 폴리비닐피롤리돈, 당 알콜, 및 수용성 부형제를 또한 포함한다.

[0041] 본 발명의 일부 실시양태에서, 계면활성제는 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO), PEO 유도체, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 폴록사머 188 (바스프 코포레이션 (BASF Corp) (미국 미시간주 와이언도트)에 의해 판매되는 플루로닉(PLURONIC)® F-68 폴록사머를 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 폴록사머 124 (바스프 코포레이션 (미국 미시간주 와이언도트)에 의해 판매되는 플루로닉® L44 폴록사머를 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 폴록사머 407 (바스프 코포레이션 (미국 미시간주 와이언도트)에 의해 판매되는 플루로닉® F127 폴록사머를 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 폴리옥실화된 식물성 오일, 폴리옥실화된 피마자 오일 (바스프 코포레이션 (미국 미시간주 와이언도트)에 의해 판매되는, 이전에는 크레모포르(CREMOPHOR)® EL로서 공지된 콜리포르(KOLLIPHOR)® EL을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 소르비탄 팔미테이트 (크로다 인터내셔널 피엘씨(Croda International Plc)에 의해 판매되는 스펀(SPAN)™ 40을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 레시틴, 폴리(비닐알콜) ("PVA"), 인간 혈청 알부민, 및 그의 혼합물일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0042] 본 발명의 일부 실시양태에서, 폴리비닐피롤리돈은 포비돈 K12, 포비돈 K17, 플라스돈(PLASDONE)™ C-12 포비돈 (애쉬랜드, 인크.(Ashland, Inc.), 미국 켄터키주 커빙턴), 플라스돈™ C-17 포비돈 (애쉬랜드, 인크., 미국 켄터키주 커빙턴), 플라스돈™ C-30 포비돈 (애쉬랜드, 인크., 미국 켄터키주 커빙턴), 및 그의 혼합물일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 폴리비닐피롤리돈은 플라스돈™ C-12 포비돈이고, 이는 10.2-13.8의 K 값 및 4,000 달톤의 공칭 분자량을 갖는다.

[0043] 본 발명의 일부 실시양태에서, 당 알콜은 텍스트로스, 글리세롤, 만니톨, 에리스리톨, 트라이톨, 아라비톨, 크실리톨, 리비톨, 소르비톨, 갈락티톨, 푸시톨, 이디톨, 이노시톨, 볼레미톨, 이소말트, 말티톨, 락티톨, 말토트리이톨, 말토테트라이톨, 폴리글리시톨, 및 그의 혼합물일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 당 알콜은 만니톨, 크실리톨, 말티톨, 락티톨, 말토트리이톨, 소르비톨, 글리세롤, 또는 그의 혼합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 당 알콜은 만니톨이다.

[0044] 본 개시내용에 따르면, 수성 현탁액은 아릴-C₁₋₆알코-OH, C₁₋₆알킬-OH, 완충 염, 폴리소르베이트, 폴리알킬렌 글리콜, C₁₋₁₂알킬렌 글리콜, 포스파티딜콜린, 또는 그의 조합물일 수 있는 수용성 부형제를 포함한다.

[0045] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 수성 현탁액은 약 0.1% 내지 약 5% (w/w), 약 0.5% 내지 약 5% (w/w), 약 0.5% 내지 약 2.5% (w/w), 약 0.9% 내지 약 1.5% (w/w), 약 4% (w/w), 또는 약 1% (w/w)의 아릴-C₁₋₆알코-OH를 포함한다. 예를 들어, 수성 현탁액은 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 또는 5% (w/w)의 아릴-C₁₋₆알코-OH를 포함할 수 있다. 아릴-C₁₋₆알코-OH는 바람직하게는 페닐-C₁₋₆알코-OH, 예를 들어, 페닐-C₁₋₂-OH이다. 추가 실시양태에서, 아릴-C₁₋₆알코-OH는 벤질 알콜 (페닐-CH₂-OH)이다.

[0046] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1% 내지 약 10% (w/w), 약 5% 내지 약 10% (w/w), 약 2% 내지 약 4% (w/w), 약 2% (w/w), 약 4% (w/w), 약 5% (w/w), 또는 약 8% (w/w)의 C₁₋₆알킬-OH를 포함한다. 예를 들어, 수성 현탁액은 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 또는 10%

(w/w)의 C₁₋₆알킬-OH를 포함할 수 있다. 바람직한 C₁₋₆알킬-OH는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, s-부탄올, t-부탄올, 및 그의 조합물을 포함한다. 추가 실시양태에서, C₁₋₆알킬-OH는 에탄올이다.

[0047] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 수성 현탁액은 1종 이상의 완충 염을 포함하며, 이 완충 염은 수성 현탁액에 첨가되었을 때, pH 변화에 저항하거나 pH의 변화를 결과하는 수성 현탁액을 결과하는 작용제일 수 있다. 본 개시내용에 따르면, 주위 온도, 예를 들어 20℃ 내지 25℃, 바람직하게는 23℃에서 통상적인 기기장치를 사용하여 pH를 언급한다. 완충 염은, 예를 들어, 인산나트륨 염 (예를 들어, NaH₂PO₄ · H₂O, NaH₂PO₄ · 2H₂O, 무수 NaH₂PO₄), 인산칼륨 염 (예를 들어, 이염기성 인산칼륨 (K₂HPO₄), 일염기성 인산칼륨 (KH₂PO₄)), 시트르산 또는 그의 염 (예를 들어, 시트르산나트륨), 트로메탄 (트리스(히드록시메틸)아미노메탄, "Tris"), 또는 그의 혼합물일 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 완충 염을 약 1 mM 내지 20 mM, 및 그 사이의 모든 범위 및 하위범위로 포함한다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 수성 현탁액은 1종 이상의 완충 염을 약 1 내지 2 mM, 1 내지 3 mM, 1 내지 5 mM, 2 내지 8 mM, 5 내지 6 mM, 5 내지 10 mM, 8 내지 12 mM, 10 내지 15 mM, 또는 15 내지 20 mM, 및 그 사이의 모든 범위 및 하위범위로 포함한다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1 mM, 2 mM, 3mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 또는 20 mM의 1종 이상의 완충 염을 포함한다.

[0048] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 0.1% 내지 약 2% (w/w), 약 0.25% 내지 약 1.80% (w/w), 또는 약 0.75% (w/w)의, 폴리소르베이트를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 수성 현탁액은 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.75, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 또는 약 2% (w/w)의 폴리소르베이트를 포함할 수 있다. 폴리소르베이트는 지방산으로 에스테르화된 에톡실화된 소르비탄으로부터 유래된 화합물 부류로서 관련 기술분야에 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80 또는 그의 조합물일 수 있다.

[0049] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1% 내지 약 10% (w/w), 약 0.5% 내지 약 8% (w/w), 또는 약 5% (w/w)의 폴리알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다. 예를 들어, 수성 현탁액은 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 약 10% (w/w)의 폴리알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다. 폴리알킬렌 글리콜은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 바람직한 폴리알킬렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 개시내용에서 유용한 폴리에틸렌 글리콜은 PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 540, PEG 600, PEG 1000, PEG 1450, PEG 1540, PEG 3350, PEG 3500, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, 또는 그의 조합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 약 300 g/mol 내지 약 10,000 g/mol의 분자량을 가질 것이다.

[0050] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 수성 현탁액은 약 0.1% 내지 약 5% (w/w), 약 0.5% 내지 약 4% (w/w), 또는 약 2.5% (w/w)의 C₁₋₁₂알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다. 예를 들어, 수성 현탁액은 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 또는 약 5% (w/w)의 C₁₋₁₂알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "C₁₋₁₂알킬렌 글리콜"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개의 탄소 원자를 갖는 지방족 글리콜을 지칭한다. 예시적 C₁₋₁₂알킬렌 글리콜은, 예를 들어, 프로필렌 글리콜 및 에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, C₁₋₁₂알킬렌 글리콜은 프로필렌 글리콜이다.

[0051] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 수성 현탁액은 약 0.1% 내지 약 5% (w/w), 약 0.1% 내지 약 2% (w/w), 또는 약 0.3% (w/w)의 포스파티딜콜린을 포함한다. 예를 들어, 수성 현탁액은 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 또는 약 5% (w/w)의 포스파티딜콜린을 포함할 수 있다. 포스파티딜콜린은 관련 기술분야에 알려진 헤드기를 포함하는 인지질의 부류로서 공지되어 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 포스파티딜콜린은 레시틴이다.

[0052] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 1종 이상의 추가의 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 제약상 허용되는 부형제는 일반적으로 수성 현탁액 중의 다른 성분과 화학적으로 및/또는 물리적으로 상용성이고/거나 일반적으로 그의 대상체 수용자와 생리학상 적합하다. 일부 실시양태에서, 1

중 이상의 추가의 제약상 허용되는 부형제는 보존제, 항산화제, 소염제 또는 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 추가의 제약상 허용되는 부형제는 보존제 예컨대, 그러나 이에 제한되지는 않는, 페놀, 크레졸, p-히드록시벤조산 에스테르, 클로로부탄올, 또는 그의 혼합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 추가의 제약상 허용되는 부형제는 항산화제 예컨대, 그러나 이에 제한되지는 않는, 아스코르브산, 피로아황산나트륨, 팔미트산, 부틸화된 히드록시아니솔, 부틸화된 히드록시톨루엔, 토코페롤, 또는 그의 혼합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 추가의 제약상 허용되는 부형제는 소포제, 예컨대, 그러나 이에 제한되지는 않는, 디메티콘, 시메티콘, 또는 그의 혼합물이다.

[0053] 본 발명의 일부 실시양태에서, 수성 현탁액은 아릴-C₁₋₆알크-OH, C₁₋₆알킬-OH, 폴리소르베이트, 또는 완충 염, 또는 그의 조합물인 수용성 부형제를 포함할 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수용성 부형제는 아릴-C₁₋₆알크-OH (예를 들어, 벤질 알콜), C₁₋₆알킬-OH (예를 들어, 에탄올), 및 폴리소르베이트이다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 수용성 부형제는 C₁₋₆알킬-OH (예를 들어, 에탄올) 및 폴리소르베이트이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 수용성 부형제는 아릴-C₁₋₆알크-OH (예를 들어, 벤질 알콜)이다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 수용성 부형제는 아릴-C₁₋₆알크-OH (예를 들어, 벤질 알콜) 및 폴리소르베이트이다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 수용성 부형제는 아릴-C₁₋₆알크-OH (예를 들어, 벤질 알콜), 폴리소르베이트, 및 1종 이상의 완충 염이다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 수용성 부형제는 C₁₋₆알킬-OH (예를 들어, 에탄올), 폴리소르베이트, 및 1종 이상의 완충 염이다.

[0054] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 100 mg/mL 폴베스트란트, 약 0.5% (w/w) 폴리소르베이트 80, 약 5.0% (w/w) 만니톨, 약 0.16% (w/w) 플라스돈™ C-12, 약 1.2% (w/w) 벤질 알콜, 약 0.75% (w/w) 폴리소르베이트 20, 및 5 mM의 완충 염을 포함한다.

[0055] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 폴베스트란트 (약 100 mg/mL, 폴리소르베이트 80 (약 0.5% (w/w)), 만니톨 (약 5.0% (w/w)), 플라스돈™ C-12 (약 0.16% (w/w)), 에탄올 (약 4% (w/w)), 및 폴리소르베이트 20 (약 0.75% (w/w))을 포함한다.

[0056] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 폴베스트란트 (약 100 mg/mL), 폴리소르베이트 80 (약 0.5% (w/w)), 만니톨 (약 5.0% (w/w)), 플라스돈™ C-12 (약 0.16% (w/w)), 에탄올 (약 2% (w/w)), 폴리소르베이트 20 (약 0.25% (w/w)), 및 5 mM의 완충 염을 포함한다.

[0057] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 폴베스트란트 (약 100 mg/mL), 폴리소르베이트 80 (약 0.5% (w/w)), 만니톨 (약 5.0% (w/w)), 플라스돈™ C-12 (약 0.16% (w/w)), 벤질 알콜 (약 2% (w/w)), 폴리소르베이트 20 (약 1.5% (w/w)), 및 10 mM의 완충 염을 포함한다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 완충 염은 일염기성 인산칼륨 (KH₂PO₄) (약 0.24% (w/w))을 포함한다.

[0058] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 폴베스트란트 (약 100 mg/mL), 폴리소르베이트 80 (약 0.5% (w/w)), 만니톨 (약 5.0% (w/w)), 플라스돈™ C-12 (약 0.16% (w/w)), 벤질 알콜 (약 1.2% (w/w)), 폴리소르베이트 20 (약 0.75% (w/w)), 및 15 mM의 완충 염을 포함한다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 완충 염은 일염기성 인산칼륨 (KH₂PO₄) (약 0.36% (w/w))을 포함한다.

[0059] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 폴베스트란트 (약 100 mg/mL), 폴리소르베이트 80 (약 0.5% (w/w)), 만니톨 (약 5.0% (w/w)), 플라스돈™ C-12 (약 0.16% (w/w)), 벤질 알콜 (약 2% (w/w)), 폴리소르베이트 20 (약 1.5% (w/w)), 및 10 mM의 완충 염을 포함한다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 완충 염은 일염기성 인산칼륨 (KH₂PO₄) (약 0.24% (w/w))을 포함한다.

[0060] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 폴베스트란트 (약 100 mg/mL), 폴리소르베이트 80 (약 0.5% (w/w)), 만니톨 (약 5.0% (w/w)), 플라스돈™ C-12 (약 0.16% (w/w)), 벤질 알콜 (약 1.6% (w/w)), 폴리소르베이트 20 (약 1.2% (w/w)), 및 5 mM의 완충 염을 포함한다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 완충 염은 일염기성 인산칼륨 (KH₂PO₄) (약 0.12% (w/w))을 포함한다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 수성 현탁액은 염화나트륨 (약 0.9% (w/w))을 추가로 포함할 수 있다.

[0061] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 폴베스트란트 (약 100 mg/mL), 폴리소르베이트 80 (약 0.5% (w/w)), 만니톨 (약 5.0% (w/w)), 플라스돈™ C-12 (약 0.16% (w/w)), 벤질 알콜 (약 1.2% (w/w)), 폴리소르베

이트 20 (약 1.5% (w/w)), 및 5 mM의 완충 염을 포함한다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 완충 염은 일염기성 인산칼륨 (KH_2PO_4) (약 0.12% (w/w))을 포함한다.

[0062] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 3-10, 예를 들어, 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 약 10의 pH를 갖는다. 본 개시내용에 따르면, 주위 온도, 예를 들어 20℃ 내지 25℃, 바람직하게는 23℃에서 통상적인 기장치를 사용하여 pH를 언급한다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 5-8의 pH를 갖는다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 6-8의 pH를 갖는다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 3-7의 pH를 갖는다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 6.0 내지 8.0의 pH를 갖는다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 6.0 내지 7.0, 6.5 내지 7.0, 6.5 내지 7.5, 6.7 내지 7.2, 7.0 내지 7.2, 7.0 내지 7.5, 또는 7.0 내지 8.0의 pH를 갖는다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 7.0의 pH를 갖는다.

[0063] 수성 현탁액을 형성시키는 방법

[0064] 본 발명의 일부 실시양태에서, 수성 현탁액을 형성시키는 방법은 수성 매질과 계면활성제, 폴리비닐피롤리돈, 당 알콜, 및 수용성 부형제 중 적어도 1종을 혼합하여 현탁 비히클을 형성시키는 것, 소정량의 폴베스트란트를 현탁 비히클에 첨가하는 것, 및 폴베스트란트를 현탁 비히클에 분산시켜 수성 현탁액을 형성시키는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 이들 방법은 수성 현탁액을 균질화하는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 균질화 단계가 있거나 또는 없는 방법은 수성 현탁액을 상 분리하고 상청액의 일부를 제거함으로써, 수성 현탁액을 농축시키는 것을 추가로 포함할 수 있다. 특정한 추가 실시양태에서, 농축 단계 후에 방법은 균질화된 수성 폴베스트란트 현탁액에 1종 이상의 계면활성제, 폴리비닐피롤리돈, 당 알콜, 및 수용성 부형제를 첨가하는 것 및 1종 이상의 계면활성제, 폴리비닐피롤리돈, 당 알콜, 및 수용성 부형제를 현탁액 중으로 혼합하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 방법은 고전단 혼합을 사용하여 수행되는 분산 단계, 고압 균질화를 사용하여 수행되는 균질화 단계, 또는 고전단 혼합을 사용하여 수행되는 분산 단계 및 고압 균질화를 사용하여 수행되는 균질화 단계 둘 다를 포함한다.

[0065] 1종 이상의 계면활성제, 폴리비닐피롤리돈, 당 알콜, 및 수용성 부형제를 포함하는 본 발명의 추가 실시양태에서, 1종 이상의 계면활성제, 폴리비닐피롤리돈, 당 알콜, 및 수용성 부형제는 수성 현탁액을 형성시키는 방법의 1개 이상의 단계에서 제제에 혼입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 수성 현탁액의 계면활성제, 폴리비닐피롤리돈, 당 알콜, 및 수용성 부형제의 적어도 일부 또는 모두는 임의의 혼합, 균질화, 또는 상청액-제거 단계의 일부 또는 모두 전에 소정량의 폴베스트란트와 함께 수성 매질에 첨가된다. 또 다른 실시양태에서, 수성 현탁액의 1종 이상의 계면활성제, 폴리비닐피롤리돈, 당 알콜, 및 수용성 부형제의 적어도 일부 또는 모두는 임의의 혼합, 균질화, 또는 상청액-제거 단계의 일부 또는 모두가 완료된 후에 폴베스트란트 현탁액에 첨가된다. 추가 실시양태에서, 수성 현탁액의 계면활성제, 폴리비닐피롤리돈, 및 수용성 부형제의 적어도 일부 또는 모두는 임의의 혼합, 균질화, 또는 상청액-제거 단계의 일부 또는 모두 전에 수성 매질 및 폴베스트란트와 조합되고, 당 알콜 및 수용성 부형제의 적어도 일부 또는 모두는 임의의 혼합, 균질화, 또는 상청액-제거 단계의 일부 또는 모두 후에 수성 현탁액에 첨가된다.

[0066] 본원에 기재된 폴베스트란트 입자는 폴베스트란트 입자를 액체 현탁 매질에 분산시키는 단계 및 분쇄 매질의 존재 하에 기계적 수단을 적용하여 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 크기를 목적하는 크기로 감소시키는 단계를 포함하는 방법으로 제조될 수 있다.

[0067] 본 발명의 추가 실시양태에서, 수성 현탁액에 존재하는 1종 이상의 용매, 예컨대 물 또는 알콜 또는 그의 조합물은 관련 기술분야에 공지된 적절한 기술, 예컨대 동결건조 또는 분무 건조에 의해 부분적으로 또는 완전히 제거되어, 건조된 제약 조성물을 형성할 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 건조된 제약 조성물은 1종 이상의 용매의 약 1%, 약 2%, 약 5% 또는 약 10% 이하를 포함할 수 있다. 동결건조에 의해 형성된 건조된 제약 조성물은 동결건조된 케이크의 형태일 수 있다.

[0068] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 건조된 제약 조성물 (예를 들어, 동결건조된 케이크)을 재구성함으로써 형성될 수 있다. 재구성은 적절한 희석제로 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 희석제는 주사용수 (WFI)일 수 있다. 추가 실시양태에서, 희석제는 염화나트륨을 갖는 WFI일 수 있으며, 약 0.01% 내지 약 1.8% w/w의 양, 예컨대, 이에 제한되지는 않는 0.9% w/w 염화나트륨을 갖는 생리식염수일 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 폴베스트란트 이외의 부형제의 적어도 일부는 수성 현탁액에서 생략되며, 최종 제제에 이르기 위한 희석제에 의한 건조된 제약 조성물의 재구성시 희석제 파트로서 혼입되고 수성 현탁액으로 도입될 수 있다. 추가 실시양태에서, 희석제는 WFI 및 본원의 다른 곳에 기재된 수용성 부형제 중 1종 이상일 수 있다. 또 다른

실시양태에서, 희석제는 WFI, 본원의 다른 곳에 기재된 1종 이상의 수용성 부형제, 및 본원의 다른 곳에 기재된 계면 활성제, 폴리비닐피롤리돈, 및 당 알콜 중 1종 이상일 수 있다. 추가 실시양태에서, 수성 현탁액은 투여를 위한 수성 현탁액 중에서 목적하는 것보다 더 높거나 또는 더 낮은 농도의 구성성분 요소로 제조되고, 건조된 제약 조성물로 형성되고, 투여를 위한 목적하는 수성 현탁액을 형성시키기 위한 적절한 희석제로의 차후 재구성을 위해 바이알당 폴베스트란트의 표적 용량의 양을 달성하기 위한 건조된 제약 조성물의 적절한 양으로 바이알 내로 배치될 수 있다.

[0069] **약물동태학**

[0070] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 시판되는 제약 조성물인 파슬로텍스®의 생물학적 등가물이다. 파슬로텍스®를 500 mg 용량으로 근육내로 투여하고 제15일에 추가의 용량을 갖는 폐경후 진행성 유방암 환자의 단일 용량 PK 파라미터는, 기하 평균 및 변동 계수 (%)로, C_{max} 25.1 (35.3) ng/mL, C_{min} 16.3 (25.9) ng/mL, 및 AUC 11,400 (33.4) ng · hr/mL로서 보고된다.

[0071] 본 발명의 추가 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 공복 상태에서, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 섭식 상태에서, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다.

[0072] 본 발명의 다른 실시양태에서, 100 mg/mL의 폴베스트란트 농도를 갖는 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 공복 상태에서, 100 mg/mL의 폴베스트란트 농도를 갖는 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 섭식 상태에서, 100 mg/mL의 폴베스트란트 농도를 갖는 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다.

[0073] 본 발명의 특정한 실시양태에서, 수성 현탁액은 표 1 및 표 2에 나타난 단일 용량 및 다중 용량 약물동태학적 파라미터를 갖는다. 표 1은 본 개시내용의 수성 현탁액의 500 mg 투여량에 대한 약물동태학적 파라미터를 나타낸다. 표 1에서 "단일 용량"이라 표시된 데이터의 경우, 500 mg 초기 용량과 제15일에 주어진 추가의 500 mg 용량에 대한 폴베스트란트 혈장 농도 데이터를 나타냈다. 표 1에서 "다중 용량 정상 상태"라 표시된 데이터의 경우, 제1일, 제15일, 제20일에, 그리고 그 후에는 매월 1회의 500 mg 투여량 후에, 3개월째에 측정된 폴베스트란트 혈장 농도 데이터를 나타냈다. 표 2는 본 개시내용의 수성 현탁액의 단일 250 mg 투여량에 대한 약물동태학적 파라미터를 나타낸다. 표 2에서, 데이터는 괄호 안에 명시된 범위를 갖는 중앙값으로서 나타낸 T_{max} 를 제외하고는, 기하 평균 (CV%)으로 표현된다.

[0074] <표 1>

	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC (ng.hr/mL)
단일 용량	20.08-31.375	13.04-20.375	9,120-14,250
다중 용량 정상 상태	22.4-35.0	9.76-15.25	10,480-16,375

[0075]

[0076] <표 2>

	I	II	III	IV	V	VI	VII
C _{max} (μg/L)	8.20 (63.8)	4.76 (68.1)	8.2	4-8.5	11.8 (6.6)	8.3 (8.8)	8-12
C _{min} (μg/L)	2.62 (33.4)	2.38 (47.7)	2.6	2.0-3.0			
T _{max} (일)	6.97 (1.86- 7.95)	8.8 (6.97- 12.0)	7	6-9	4.2 (8.3)	4.6 (11.2)	4-5
AUC ₂₈ (μg·일/L)	148 (45.3)	88.4 (47.3)	148	80-150	369 (4.1)	333 (3.0)	325-375

[0077]

[0078] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 약 500 mg의 용량은 시판되는 제약 조성물인 파슬로텍스®의 500 mg과 생물학적 동가이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 500 mg 미만의 용량은 시판되는 제약 조성물인 파슬로텍스®의 500 mg과 생물학적 동가이다. 추가 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 약 400 내지 450 mg의 용량은 시판되는 제약 조성물인 파슬로텍스®의 500 mg과 생물학적 동가이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 약 350 내지 400 mg의 용량은 시판되는 제약 조성물인 파슬로텍스®의 500 mg과 생물학적 동가이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 약 300 내지 350 mg의 용량은 시판되는 제약 조성물인 파슬로텍스®의 500 mg과 생물학적 동가이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 약 250 내지 300 mg의 용량은 시판되는 제약 조성물인 파슬로텍스®의 500 mg과 생물학적 동가이다.

[0079] 본 발명의 다른 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 500 mg 용량은 파슬로텍스®의 500 mg 용량의 상대 평균 C_{max}, AUC_(0-t) 및 AUC_(0-∞)의 80% 내지 125% 내에 각각 포함되는 상대 평균 C_{max}, AUC_(0-t) 및 AUC_(0-∞)의 90% 신뢰 구간 (CI)을 제공한다.

[0080] 본 발명의 다른 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 500 mg 미만의 용량은 파슬로텍스®의 500 mg 용량의 상대 평균 C_{max}, AUC_(0-t) 및 AUC_(0-∞)의 80% 내지 125% 내에 각각 포함되는 상대 평균 C_{max}, AUC_(0-t) 및 AUC_(0-∞)의 90% 신뢰 구간 (CI)을 제공한다.

[0081] 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여될 수 있으며, 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max}, AUC_(0-t) 및 AUC_(0-∞)의 90% 신뢰 구간 (CI)이 각각 2회 5 mL 주사로서 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max}, AUC_(0-t) 및 AUC_(0-∞)의 80% 내지 125% 내에 포함된다. 추가 실시양태에서, 단일 근육내 주사로서 투여되는 이러한 수성 현탁액은 폴베스트란트의 약 500 mg의 용량을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 단일 근육내 주사로서 투여되는 이러한 수성 현탁액은 약 3.0 mL 내지 약 6.0 mL, 약 3.0 mL 내지 약 5.0 mL, 약 4.5 mL 내지 약 5.5 mL, 약 3.5 mL 내지 약 4.5 mL, 약 3.0 mL, 약 3.5 mL, 약 4.0 mL, 약 4.5 mL, 또는 약 5.0 mL의 주사 부피 중에 폴베스트란트의 약 500 mg의 용량을 포함한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액은 단일 피하 주사로서 투여될 수 있으며, 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max}, AUC_(0-t) 및 AUC_(0-∞)의 90% 신뢰 구간 (CI)이 각각 2회 5 mL 주사로서 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max}, AUC_(0-t) 및 AUC_(0-∞)의 80% 내지 125% 내에 포함된다. 추가 실시양태에서, 단일 피하 주사로서 투여되는 이러한 수성 현탁액은 폴베스트란트의 약 500 mg의 용량을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 단일 피하 주사로서 투여되는 이러한 수성 현탁액은 약 3.0 mL 내지 약 6.0 mL, 약 3.0 mL 내지 약 5.0 mL, 약 4.5 mL 내지 약 5.5 mL, 약 3.5 mL 내지 약 4.5 mL, 약 3.0 mL, 약 3.5 mL, 약 4.0 mL, 약 4.5 mL, 또는 약 5.0 mL의 주사 부피 중에 폴베스트란트의 약 500 mg의 용량을 포함한다.

[0082] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 AUC_(0-t), 상대 평균 AUC_(0-∞), 또는 이들 둘의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 AUC_(0-t) 및 상대 평균 AUC_(0-∞)의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max}는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max}의 80% 미만이다. 이러한 실시양태는 파슬로텍스®의 1회 이상의 투여로부터 치료 유효량의 폴베스트란트 노출을 수용하고 있는 대상체가

경험하는 부작용 또는 독성 정도와 비교하여, 1종 이상의 Cmax-유래 부작용 또는 독성 정도를 감소시키면서 대상체에게 치료 유효량의 폴베스트란트 노출을 제공함으로써 이익을 제공할 수 있는 것으로 생각된다.

[0083] 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 Cmax는 파슬로텍스®의 상대 평균 Cmax의 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 또는 40% 미만이다. 추가 실시양태에서, 이러한 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여되며, 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도로 폴베스트란트의 약 500 mg의 용량을 포함한다.

[0084] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 공복 상태에서, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 Cmax는 파슬로텍스®의 상대 평균 Cmax의 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 또는 40% 미만이다. 추가 실시양태에서, 이러한 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여되며, 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도로 폴베스트란트의 약 500 mg의 용량을 포함한다.

[0085] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 섭식 상태에서, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 Cmax는 파슬로텍스®의 상대 평균 Cmax의 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 또는 40% 미만이다. 추가 실시양태에서, 이러한 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여되며, 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도로 폴베스트란트의 약 500 mg의 용량을 포함한다.

[0086] 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 Cmax는 파슬로텍스®의 상대 평균 Cmax의 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%이거나, 약 45% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 또는 약 70% 내지 약 80% 내에 포함된다. 추가 실시양태에서, 이러한 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여되며, 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도로 폴베스트란트의 약 500 mg의 용량을 포함한다. 추가 실시양태에서, 이러한 수성 현탁액은 단일 피하 주사로서 투여되며, 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도로 폴베스트란트의 약 500 mg의 용량을 포함한다.

[0087] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 공복 상태에서, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 Cmax는 파슬로텍스®의 상대 평균 Cmax의 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%이거나, 약 45% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 또는 약 70% 내지 약 80% 내에 포함된다. 추가 실시양태에서, 이러한 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여되며, 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도로 폴베스트란트의 약 500 mg의 용량을 포함한다. 추가 실시양태에서, 이러한 수성 현탁액은 단일 피하 주사로서 투여되며, 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도로 폴베스트란트의 약 500 mg의 용량을 포함한다.

[0088] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 섭식 상태에서, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 Cmax는 파슬로텍스®의 상대 평균 Cmax의 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%이거나, 약 45% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 또는 약 70% 내지 약 80% 내에 포함된다. 추가 실시양태에서, 이러한 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여되며, 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도로 폴베스트란트의 약 500 mg의 용량을 포함한다. 추가 실시양태에서,

이러한 수성 현탁액은 단일 피하 주사로서 투여되며, 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도로 폴베스트란트의 약 500 mg의 용량을 포함한다.

[0089] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 용량은 시판되는 제약 조성물인 파슬로텍스®의 500 mg과 생물학적 동가이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 약 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg의 용량은 시판되는 제약 조성물인 파슬로텍스®의 500 mg과 생물학적 동가이다. 추가 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 약 500 내지 1000 mg의 용량은 시판되는 제약 조성물인 파슬로텍스®의 500 mg과 생물학적 동가이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 약 1000 내지 2000 mg의 용량은 시판되는 제약 조성물인 파슬로텍스®의 500 mg과 생물학적 동가이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 약 2000 내지 3000 mg의 용량은 시판되는 제약 조성물인 파슬로텍스®의 500 mg과 생물학적 동가이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 약 750 내지 1000 mg의 용량은 시판되는 제약 조성물인 파슬로텍스®의 500 mg과 생물학적 동가이다.

[0090] 본 발명의 다른 실시양태에서, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 용량은 파슬로텍스®의 500 mg 용량의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 각각 포함되는 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 수성 현탁액 중 폴베스트란트의 약 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg의 용량은 파슬로텍스®의 500 mg 용량의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 각각 포함되는 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)을 제공한다.

[0091] 본 발명의 일부 실시양태에서, 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 폴베스트란트를 포함하는 본 발명의 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여될 수 있으며, 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)이 각각 2회 5 mL 주사로서 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다. 예를 들어, 약 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg의 폴베스트란트를 포함하는 본 발명의 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여될 수 있으며, 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)이 각각 2회 5 mL 주사로서 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다.

[0092] 또 다른 실시양태에서, 단일 근육내 주사로서 투여되는 이러한 수성 현탁액은 약 3.0 mL 내지 약 6.0 mL, 약 3.0 mL 내지 약 5.0 mL, 약 4.5 mL 내지 약 5.5 mL, 약 3.5 mL 내지 약 4.5 mL, 약 3.0 mL, 약 3.5 mL, 약 4.0 mL, 약 4.5 mL, 또는 약 5.0 mL의 주사 부피 중에 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 폴베스트란트의 약 3000 mg 이하의 용량을 포함한다. 예를 들어, 단일 근육내 주사로서 투여되는 본 발명의 수성 현탁액은 약 3.0 mL 내지 약 6.0 mL, 약 3.0 mL 내지 약 5.0 mL, 약 4.5 mL 내지 약 5.5 mL, 약 3.5 mL 내지 약 4.5 mL, 약 3.0 mL, 약 3.5 mL, 약 4.0 mL, 약 4.5 mL, 또는 약 5.0 mL의 주사 부피 중에 약 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg의 폴베스트란트를 포함한다.

[0093] 본 발명의 일부 실시양태에서, 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 폴베스트란트를 포함하는 본 발명의 수성 현탁액은 단일 피하 주사로서 투여될 수 있으며, 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)이 각각 2회 5 mL 주사로서 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다. 추가 실시양태에서, 단일 피하 주사로서 투여되는 이러한 수성 현탁액은 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg의 용량을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 단일 피하 주사로서 투여되는 이러한 수성 현탁액은 약 3.0 mL 내지 약 6.0 mL, 약 3.0 mL 내지 약 5.0 mL, 약 4.5 mL 내지 약 5.5 mL, 약 3.5 mL 내지 약 4.5 mL, 약 3.0 mL, 약 3.5 mL, 약 4.0 mL, 약 4.5 mL, 또는 약

5.0 mL의 주사 부피 중에 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 용량을 포함한다.

[0094] 본 발명의 일부 실시양태에서, 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 또는 40% 미만이다.

[0095] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 공복 상태에서, 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 또는 40% 미만이다.

[0096] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 섭식 상태에서, 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 또는 40% 미만이다.

[0097] 본 발명의 일부 실시양태에서, 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%이거나, 약 45% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 또는 약 70% 내지 약 80% 내에 포함된다.

[0098] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 공복 상태에서, 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%이거나, 약 45% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 또는 약 70% 내지 약 80% 내에 포함된다.

[0099] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 섭식 상태에서, 수성 현탁액은 단일 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400,

1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%이거나, 약 45% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 또는 약 70% 내지 약 80% 내에 포함된다.

[0100] 본 발명의 일부 실시양태에서, 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 폴베스트란트를 포함하는 본 발명의 수성 현탁액은 2회 근육내 주사로서 투여될 수 있으며, 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)이 각각 2회 5 mL 주사로서 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다. 예를 들어, 약 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg의 폴베스트란트를 포함하는 본 발명의 수성 현탁액은 2회 근육내 주사로서 투여될 수 있으며, 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)이 각각 2회 5 mL 주사로서 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다.

[0101] 또 다른 실시양태에서, 2회 근육내 주사로서 투여되는 이러한 수성 현탁액은 약 3.0 mL 내지 약 6.0 mL, 약 3.0 mL 내지 약 5.0 mL, 약 4.5 mL 내지 약 5.5 mL, 약 3.5 mL 내지 약 4.5 mL, 약 3.0 mL, 약 3.5 mL, 약 4.0 mL, 약 4.5 mL, 또는 약 5.0 mL의 각각의 주사에 대한 주사 부피 중에 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 폴베스트란트의 약 3000 mg 이하의 용량을 포함한다. 예를 들어, 2회 근육내 주사로서 투여되는 본 발명의 수성 현탁액은 약 3.0 mL 내지 약 6.0 mL, 약 3.0 mL 내지 약 5.0 mL, 약 4.5 mL 내지 약 5.5 mL, 약 3.5 mL 내지 약 4.5 mL, 약 3.0 mL, 약 3.5 mL, 약 4.0 mL, 약 4.5 mL, 또는 약 5.0 mL의 각각의 주사에 대한 주사 부피 중에 약 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg의 폴베스트란트를 포함한다.

[0102] 본 발명의 일부 실시양태에서, 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 폴베스트란트를 포함하는 본 발명의 수성 현탁액은 2회 피하 주사로서 투여될 수 있으며, 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)이 각각 2회 5 mL 주사로서 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다. 추가 실시양태에서, 2회 피하 주사로서 투여되는 이러한 수성 현탁액은 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg의 용량을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 2회 피하 주사로서 투여되는 이러한 수성 현탁액은 약 3.0 mL 내지 약 6.0 mL, 약 3.0 mL 내지 약 5.0 mL, 약 4.5 mL 내지 약 5.5 mL, 약 3.5 mL 내지 약 4.5 mL, 약 3.0 mL, 약 3.5 mL, 약 4.0 mL, 약 4.5 mL, 또는 약 5.0 mL의 각각의 주사에 대한 주사 부피 중에 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 용량을 포함한다.

[0103] 본 발명의 일부 실시양태에서, 수성 현탁액은 2회 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 또는 40% 미만이다.

[0104] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 공복 상태에서, 수성 현탁액은 2회 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000

mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 또는 40% 미만이다.

[0105] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 섭식 상태에서, 수성 현탁액은 2회 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 또는 40% 미만이다.

[0106] 본 발명의 일부 실시양태에서, 수성 현탁액은 2회 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%이거나, 약 45% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 또는 약 70% 내지 약 80% 내에 포함된다.

[0107] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 공복 상태에서, 수성 현탁액은 2회 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%이거나, 약 45% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 또는 약 70% 내지 약 80% 내에 포함된다.

[0108] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 섭식 상태에서, 수성 현탁액은 2회 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%이거나, 약 45% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 또는 약 70% 내지 약 80% 내에 포함된다.

[0109] 본 발명의 일부 실시양태에서, 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 폴베스트란트를 포함하는 본 발명의 수성 현탁액은 3회 이상의 근육내 주사로서 투여될 수 있으며, 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC(0-t)$ 및 $AUC(0-\infty)$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)이 각각 2회 5 mL 주사로서 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC(0-t)$ 및 $AUC(0-\infty)$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다. 예를 들어, 약 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg의 폴베스트란트를 포함하는 본 발명의 수성 현탁액은 3회 이상의 근육내 주사로서 투여될 수 있으며, 폴베스트란

트의 상대 평균 C_{max} , $AUC(0-t)$ 및 $AUC(0-\infty)$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)이 각각 2회 5 mL 주사로서 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC(0-t)$ 및 $AUC(0-\infty)$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다.

[0110] 또 다른 실시양태에서, 3회 이상의 근육내 주사로서 투여되는 이러한 수성 현탁액은 약 3.0 mL 내지 약 6.0 mL, 약 3.0 mL 내지 약 5.0 mL, 약 4.5 mL 내지 약 5.5 mL, 약 3.5 mL 내지 약 4.5 mL, 약 3.0 mL, 약 3.5 mL, 약 4.0 mL, 약 4.5 mL, 또는 약 5.0 mL의 각각의 주사에 대한 주사 부피 중에 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 폴베스트란트의 약 3000 mg 이하의 용량을 포함한다. 예를 들어, 3회 이상의 근육내 주사로서 투여되는 본 발명의 수성 현탁액은 약 3.0 mL 내지 약 6.0 mL, 약 3.0 mL 내지 약 5.0 mL, 약 4.5 mL 내지 약 5.5 mL, 약 3.5 mL 내지 약 4.5 mL, 약 3.0 mL, 약 3.5 mL, 약 4.0 mL, 약 4.5 mL, 또는 약 5.0 mL의 각각의 주사에 대한 주사 부피 중에 약 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg의 폴베스트란트를 포함한다.

[0111] 본 발명의 일부 실시양태에서, 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 폴베스트란트를 포함하는 본 발명의 수성 현탁액은 3회 이상의 피하 주사로서 투여될 수 있으며, 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC(0-t)$ 및 $AUC(0-\infty)$ 의 90% 신뢰 구간 (CI)이 각각 2회 5 mL 주사로서 근육내로 투여되는 파슬로텍스® 형태의 500 mg의 폴베스트란트의 투여 후 폴베스트란트의 상대 평균 C_{max} , $AUC(0-t)$ 및 $AUC(0-\infty)$ 의 80% 내지 125% 내에 포함된다. 추가 실시양태에서, 3회 이상의 피하 주사로서 투여되는 이러한 수성 현탁액은 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg의 용량을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 3회 이상의 피하 주사로서 투여되는 이러한 수성 현탁액은 약 3.0 mL 내지 약 6.0 mL, 약 3.0 mL 내지 약 5.0 mL, 약 4.5 mL 내지 약 5.5 mL, 약 3.5 mL 내지 약 4.5 mL, 약 3.0 mL, 약 3.5 mL, 약 4.0 mL, 약 4.5 mL, 또는 약 5.0 mL의 각각의 주사에 대한 주사 부피 중에 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 용량을 포함한다.

[0112] 본 발명의 일부 실시양태에서, 수성 현탁액은 3회 이상의 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC(0-t)$, 상대 평균 $AUC(0-\infty)$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC(0-t)$ 및 상대 평균 $AUC(0-\infty)$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 또는 40% 미만이다.

[0113] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 공복 상태에서, 수성 현탁액은 3회 이상의 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC(0-t)$, 상대 평균 $AUC(0-\infty)$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC(0-t)$ 및 상대 평균 $AUC(0-\infty)$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 또는 40% 미만이다.

[0114] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 섭식 상태에서, 수성 현탁액은 3회 이상의 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC(0-t)$, 상대 평균 $AUC(0-\infty)$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC(0-t)$ 및 상대 평균 $AUC(0-\infty)$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 또는 40% 미만이다.

[0115] 본 발명의 일부 실시양태에서, 수성 현탁액은 3회 이상의 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%이거나, 약 45% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 또는 약 70% 내지 약 80% 내에 포함된다.

[0116] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 공복 상태에서, 수성 현탁액은 3회 이상의 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%이거나, 약 45% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 또는 약 70% 내지 약 80% 내에 포함된다.

[0117] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 섭식 상태에서, 수성 현탁액은 3회 이상의 근육내 주사로서 투여되고 약 80 mg/mL 내지 약 170 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도에서 폴베스트란트의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하 (예를 들어, 폴베스트란트의 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg)의 용량을 포함하고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$, 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$, 또는 이들 둘 다의 90% 신뢰 구간 (CI)은 각각 파슬로텍스®의 상대 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 상대 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 80% 내지 125% 내에 포함되고, 본 발명의 수성 현탁액의 상대 평균 C_{max} 는 파슬로텍스®의 상대 평균 C_{max} 의 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%이거나, 약 45% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 또는 약 70% 내지 약 80% 내에 포함된다.

[0118] 치료 방법

[0119] 추가 실시양태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 수성 현탁액 중 어느 하나의 제약 유효량을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 관한 것이다. 특정한 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 수성 현탁액 중 어느 하나의 제약상 허용되는 양을 투여하는 것을 포함하는, 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 유방암은 호르몬 수용체 (HR)-양성 유방암이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 수성 현탁액 중 어느 하나의 제약 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 폐경후 여성의 호르몬 수용체 (HR)-양성 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 수성 현탁액 중 어느 하나의 제약 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 항에스트로겐 요법 이후 질환 진행이 있는 폐경후 여성의 호르몬 수용체 (HR)-양성 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 내분비 요법 이후 질환 진행이 있는 여성의 HR-양성, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (HER2)-음성 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 근육내 주사를 통해 둔부의 복면 부위(ventrogluteal site) 또는 둔부의 배면 부위(dorsogluteal site)로 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 관한 것이다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 피하 주사를 통해 본원에 기재된 수성 현탁액을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.

[0120] 본 발명의 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액은 제1일, 제15일, 제29일에, 그리고 그 후에는 매월 1회 투여된다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 용량은 제1일, 제15일, 제29일에, 그리고 그 후에는 매월 1회 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 250 mg 용량은 제1일, 제15일, 제29일에, 그리고 그 후에는 매월 1회 투여된다.

- [0121] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액은 단일 주사로서 투여된다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 용량은 단일 주사로서 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 용량은 단일 5 mL 주사로서 투여된다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 용량은 단일 4 mL 주사로서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 용량은 단일 3 mL 주사로서 투여된다.
- [0122] 본 발명의 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 양의 폴베스트란트의 총 용량이 투여된다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 임의의 수성 현탁액으로서 약 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg인 양의 폴베스트란트의 총 용량이 투여된다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액은 단일 주사로서 투여된다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 양의 폴베스트란트의 용량이 단일 주사로서 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 양의 폴베스트란트의 용량이 단일 5 mL 주사로서 투여된다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 용량, 예를 들어, 약 3000 mg 이하가 단일 4 mL 주사로서 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 양의 폴베스트란트의 용량이 단일 3 mL 주사로서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 양의 폴베스트란트의 용량이 단일 6 mL 주사로서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 양의 폴베스트란트의 용량이 약 5.5 mL, 약 6.0 mL, 약 6.5 mL, 약 7.0 mL, 또는 약 7.5 mL의 단일 주사로서 투여된다.
- [0123] 본 발명의 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액은 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 용량이 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 용량이 2회 5 mL 주사로서 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 용량이 2회 1.5 mL 주사, 2회 2 mL 주사, 2회 2.5 mL 주사, 2회 3 mL 주사, 2회 3.5 mL 주사, 또는 2회 4 mL 주사로서 투여된다.
- [0124] 본 발명의 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 양의 폴베스트란트의 용량이 2회 주사로서 투여된다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 임의의 수성 현탁액으로서 약 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg인 양의 폴베스트란트의 총 용량이 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 양의 폴베스트란트의 용량이 약 4.5 mL, 약 5.0 mL, 약 5.5 mL, 약 6.0 mL, 약 6.5 mL, 약 7.0 mL, 또는 약 7.5 mL의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 양의 폴베스트란트의 용량이 2회 5 mL 주사로서 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 양의 폴베스트란트의 용량이 2회 1.5 mL 주사, 2회 2 mL 주사, 2회 2.5 mL 주사, 2회 3 mL 주사, 2회 3.5 mL 주사, 또는 2회 4 mL 주사로서 투여된다.
- [0125] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1000 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 500 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각에서 약 500 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사는 각각 약 5.0 mL이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1100 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 550 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1200 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 600 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1300 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 650 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1400 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 700 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실

시양태에서, 수성 현탁액은 약 1500 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 750 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1600 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 800 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1700 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 850 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1800 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 900 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1900 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 950 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 2000 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 1000 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 2200 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 1100 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 2400 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 1200 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 2600 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 1300 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 2800 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 1400 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 3000 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 약 1500 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사로서 투여된다.

[0126] 본 발명의 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액은 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 용량이 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 용량이 3회 이상의 5 mL 주사로서 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 용량이 3회 이상의 1.5 mL 주사, 3회 이상의 2 mL 주사, 3회 이상의 2.5 mL 주사, 3회 이상의 3 mL 주사, 3회 이상의 3.5 mL 주사, 또는 3회 이상의 4 mL 주사로서 투여된다.

[0127] 본 발명의 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 양의 폴베스트란트의 용량이 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트를 갖는 3회 이상의 주사로서 투여된다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 임의의 수성 현탁액으로서 약 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 또는 약 3000 mg인 양의 폴베스트란트의 총 용량이 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 양의 폴베스트란트의 용량이 약 4.5 mL, 약 5.0 mL, 약 5.5 mL, 약 6.0 mL, 약 6.5 mL, 약 7.0 mL, 또는 약 7.5 mL의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 양의 폴베스트란트의 용량이 3회 이상의 5 mL 주사로서 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액 중 어느 하나의 500 mg 초과, 예를 들어, 약 3000 mg 이하의 양의 폴베스트란트의 용량이 3회 이상의 1.5 mL 주사, 3회 이상의 2 mL 주사, 3회 이상의 2.5 mL 주사, 3회 이상의 3 mL 주사, 3회 이상의 3.5 mL 주사, 또는 3회 이상의 4 mL 주사로서 투여된다.

[0128] 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1000 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각에서 약 500 mg 용량의 폴베스트란트의 2회 주사는 각각 약 5.0 mL이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1100 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1200 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1300 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1400 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1500 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1600 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1700 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1800 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 1900 mg

의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 2000 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 2200 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 2400 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 2600 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 2800 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 수성 현탁액은 약 3000 mg의 총 용량에 대해 각각의 주사에서 동일한 양의 폴베스트란트의 3회 이상의 주사로서 투여된다.

[0129] 본원에 기재된 수성 현탁액은 단독으로, 또는 본원에 정의된 바와 같은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. 추가의 치료제는 일반적으로 암과 또는 특히 유방암과 연관된 1종 이상의 핵심 증상 및/또는 동반이환을 치료하는데 사용될 수 있다. 한 측면에서, 폴베스트란트는 고정 용량으로서 적어도 1종의 치료제와 함께 제제화 (및 투여)된다. 또 다른 측면에서, 폴베스트란트는 치료제(들)와 별개로 제제화 (및 투여)된다.

[0130] 수성 현탁액과 조합되어 사용될 수 있는 치료제의 일부 예는, 예를 들어, EGFR 키나제 억제제, PDGFR 키나제 억제제, FGFR 키나제 억제제, 또는 임의의 다른 세포독성제, 화학요법제, 항호르몬제, 항혈관신생제, 항증식제, 아폽토시스 촉진제, HER2 억제제, 방사선 또는 방사성제약, 신호 전달 억제제, 또는 다른 항암제 또는 치료제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 수성 현탁액과 조합되어 사용될 수 있는 특정한 작용제의 예는 팔보시클립, 레트로졸, 아나스트로졸, 독소루비신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 비노렐빈, 및 5-플루오로우라실을 포함한다. 다른 실시양태에서, 수성 현탁액과 조합되어 사용될 수 있는 치료제는 통증, 오심, 구토, 안면 홍조, 변비, 및 어지럼증 중 1종 이상에 대한 작용제 또는 치료제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0131] 용량 투여 방법

[0132] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 수성 현탁액은 다중 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 제1-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제1 용량은 제1일에 투여될 수 있다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 제2-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제2 용량은 제1 용량에 후속하는 제1 기간 후에 투여될 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 제3-용량 폴베스트란트 양을 갖는 하나 이상의 추가 용량은 제2 용량에 후속하는 제2 기간 후에 투여될 수 있고 제3 기간당 1회 용량의 빈도로 반복될 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 다중 용량의 투여는 본 발명의 유방암 치료 방법에서 사용될 수 있다.

[0133] 본 발명의 일부 실시양태에서, 제1-용량 폴베스트란트 양은 약 500 mg 내지 약 3000 mg, 약 500 mg 내지 약 1500 mg, 약 750 mg 내지 약 1500 mg, 약 750 mg 내지 약 1250 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1200 mg, 약 850 mg 내지 약 1150 mg, 약 900 mg 내지 약 1100 mg, 또는 약 950 mg 내지 약 1050 mg일 수 있다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 제1-용량 폴베스트란트 양은 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 약 1500 mg, 약 1550 mg, 약 1600 mg, 약 1650 mg, 약 1700 mg, 약 1750 mg, 약 1800 mg, 약 1850 mg, 약 1900 mg, 약 1950 mg, 약 2000 mg, 약 2050 mg, 약 2100 mg, 약 2150 mg, 약 2200 mg, 약 2250 mg, 약 2300 mg, 약 2350 mg, 약 2400 mg, 약 2450 mg, 약 2500 mg, 약 2550 mg, 약 2600 mg, 약 2650 mg, 약 2700 mg, 약 2750 mg, 약 2800 mg, 약 2850 mg, 약 2900 mg, 약 2950 mg, 또는 약 3000 mg일 수 있다.

[0134] 본 발명의 일부 실시양태에서, 제2-용량 폴베스트란트 양은 약 500 mg 내지 약 3000 mg, 약 500 mg 내지 약 1500 mg, 약 750 mg 내지 약 1500 mg, 약 750 mg 내지 약 1250 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1200 mg, 약 850 mg 내지 약 1150 mg, 약 900 mg 내지 약 1100 mg, 또는 약 950 mg 내지 약 1050 mg일 수 있다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 제2-용량 폴베스트란트 양은 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 약 1500 mg, 약 1550 mg, 약 1600 mg, 약 1650 mg, 약 1700 mg, 약 1750 mg, 약 1800 mg, 약 1850 mg, 약 1900 mg, 약 1950 mg, 약 2000 mg, 약 2050 mg, 약 2100 mg, 약 2150 mg, 약 2200 mg, 약 2250 mg, 약 2300 mg, 약 2350 mg, 약 2400 mg, 약 2450 mg, 약 2500 mg, 약 2550 mg, 약 2600 mg, 약 2650 mg, 약 2700 mg, 약 2750 mg, 약 2800 mg, 약 2850 mg, 약 2900 mg, 약 2950 mg, 또는 약 3000 mg일 수 있다.

- [0135] 본 발명의 일부 실시양태에서, 제3-용량 폴베스트란트 양은 약 500 mg 내지 약 3000 mg, 약 500 mg 내지 약 1500 mg, 약 750 mg 내지 약 1500 mg, 약 750 mg 내지 약 1250 mg, 약 750 mg 내지 약 1000 mg, 약 800 mg 내지 약 1200 mg, 약 850 mg 내지 약 1150 mg, 약 900 mg 내지 약 1100 mg, 또는 약 950 mg 내지 약 1050 mg일 수 있다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 제3-용량 폴베스트란트 양은 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 약 1500 mg, 약 1550 mg, 약 1600 mg, 약 1650 mg, 약 1700 mg, 약 1750 mg, 약 1800 mg, 약 1850 mg, 약 1900 mg, 약 1950 mg, 약 2000 mg, 약 2050 mg, 약 2100 mg, 약 2150 mg, 약 2200 mg, 약 2250 mg, 약 2300 mg, 약 2350 mg, 약 2400 mg, 약 2450 mg, 약 2500 mg, 약 2550 mg, 약 2600 mg, 약 2650 mg, 약 2700 mg, 약 2750 mg, 약 2800 mg, 약 2850 mg, 약 2900 mg, 약 2950 mg, 또는 약 3000 mg일 수 있다.
- [0136] 본 발명의 특정 실시양태에서, 제2 용량이 투여될 수 있는 제1 용량에 후속하는 제1 기간은 약 1일 내지 약 30일, 약 5일 내지 약 25일, 약 10일 내지 약 20일, 약 10일 내지 약 15일, 약 12일 내지 약 16일, 또는 약 13일 내지 약 15일일 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 제2 용량이 투여될 수 있는 제1 용량에 후속하는 제1 기간은 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 21일, 약 22일, 약 23일, 약 24일, 약 25일, 약 26일, 약 27일, 약 28일, 약 29일, 또는 약 30일일 수 있다.
- [0137] 본 발명의 특정 실시양태에서, 하나 이상의 추가 용량 중 제1 용량이 투여될 수 있는 제2 용량에 후속하는 제2 기간은 약 1일 내지 약 30일, 약 5일 내지 약 25일, 약 10일 내지 약 20일, 약 10일 내지 약 15일, 약 12일 내지 약 16일, 또는 약 13일 내지 약 15일일 수 있다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 하나 이상의 추가 용량 중 제1 용량이 투여될 수 있는 제2 용량에 후속하는 제2 기간은 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 21일, 약 22일, 약 23일, 약 24일, 약 25일, 약 26일, 약 27일, 약 28일, 약 29일, 또는 약 30일일 수 있다.
- [0138] 본 발명의 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 용량은 약 1일 내지 약 180일, 약 1일 내지 약 150일, 약 1일 내지 약 120일, 약 1일 내지 약 90일, 약 60일 내지 약 90일, 약 75일 내지 약 90일, 약 30일 내지 약 60일, 약 45일 내지 약 60일, 약 45일 내지 약 75일, 약 50일 내지 약 70일, 약 55일 내지 약 65일, 약 10일 내지 약 50일, 약 15일 내지 약 45일, 약 20일 내지 약 40일, 약 25일 내지 약 35일, 약 5일 내지 약 35일, 약 10일 내지 약 30일, 약 15일 내지 약 25일, 약 1주 내지 약 12주, 약 6주 내지 약 12주, 약 7주 내지 약 12주, 약 8주 내지 약 12주, 약 9주 내지 약 12주, 약 10주 내지 약 12주, 약 11주 내지 약 12주, 약 4주 내지 약 10주, 약 5주 내지 약 10주, 약 6주 내지 약 10주, 약 7주 내지 약 10주, 약 8주 내지 약 10주, 약 9주 내지 약 10주, 약 2주 내지 약 8주, 약 3주 내지 약 8주, 약 4주 내지 약 8주, 약 5주 내지 약 8주, 약 6주 내지 약 8주, 약 7주 내지 약 8주, 약 1주 내지 약 6주, 약 2주 내지 약 6주, 약 3주 내지 약 6주, 약 4주 내지 약 6주, 약 5주 내지 약 6주, 약 1주 내지 약 4주, 약 2주 내지 약 4주, 약 3주 내지 약 4주, 약 1주 내지 약 3주, 약 2주 내지 약 3주, 약 1개월 내지 약 3개월, 약 2개월 내지 약 3개월, 약 1.5개월 내지 2.5개월, 약 1.5개월 내지 3.5개월, 약 2.0개월 내지 약 3.5개월, 또는 약 2.0개월 내지 약 2.5개월일 수 있는 제3 기간당 1회 용량의 빈도로 반복적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 하나 이상의 추가 용량은 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 21일, 약 22일, 약 23일, 약 24일, 약 25일, 약 26일, 약 27일, 약 28일, 약 29일, 약 30일, 약 31일, 약 32일, 약 33일, 약 34일, 약 35일, 약 36일, 약 37일, 약 38일, 약 39일, 약 40일, 약 41일, 약 42일, 약 43일, 약 44일, 약 45일, 약 46일, 약 47일, 약 48일, 약 49일, 약 50일, 약 51일, 약 52일, 약 53일, 약 54일, 약 55일, 약 56일, 약 57일, 약 58일, 약 59일, 약 60일, 약 61일, 약 62일, 약 63일, 약 64일, 약 65일, 약 66일, 약 67일, 약 68일, 약 69일, 약 70일, 약 71일, 약 72일, 약 73일, 약 74일, 약 75일, 약 76일, 약 77일, 약 78일, 약 79일, 약 80일, 약 81일, 약 82일, 약 83일, 약 84일, 약 85일, 약 86일, 약 87일, 약 88일, 약 89일, 약 90일, 약 1개월, 약 1.5개월, 약 2개월, 약 2.5개월, 약 3개월, 또는 약 3.5개월일 수 있는 제3 기간당 1회 용량의 빈도로 반복적으로 투여될 수 있다.
- [0139] 본 발명의 일부 실시양태에서, 제1-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제1 용량은 제1일에 투여될 수 있다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 제2-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제2 용량은 제1 용량에 후속하는 제1 기간 후에 투여될 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 제3-용량 폴베스트란트 양을 갖는 하나 이상의 추가 용량은 제2

용량에 후속하는 제2 기간 후에 투여될 수 있고 제3 기간당 1회 용량의 빈도로 반복될 수 있다.

- [illegible]

약 14일의 제2 기간 후에 투여될 수 있고 약 1개월의 제3 기간당 1회 용량의 빈도로 반복될 수 있다.

- [illegible]

약 14일의 제2 기간 후에 투여될 수 있고 약 6주의 제3 기간당 1회 용량의 빈도로 반복될 수 있다.

- [illegible]

약 14일의 제2 기간 후에 투여될 수 있고 약 8주의 제3 기간당 1회 용량의 빈도로 반복될 수 있다.

[0209] 본 발명의 일부 실시양태에서, 약 1000 mg의 제1-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제1 용량은 제1일에 투여될 수 있고, 약 1000 mg의 제2-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제2 용량은 제1 용량에 후속하는 약 14일의 제1 기간 후에 투여될 수 있고, 약 500 mg의 제3-용량 폴베스트란트 양을 갖는 하나 이상의 추가 용량은 제2 용량에 후속하는 약 14일의 제2 기간 후에 투여될 수 있고 약 8주의 제3 기간당 1회 용량의 빈도로 반복될 수 있다.

[0210] 본 발명의 일부 실시양태에서, 약 1050 mg의 제1-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제1 용량은 제1일에 투여될 수 있고, 약 1050 mg의 제2-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제2 용량은 제1 용량에 후속하는 약 14일의 제1 기간 후에 투여될 수 있고, 약 500 mg의 제3-용량 폴베스트란트 양을 갖는 하나 이상의 추가 용량은 제2 용량에 후속하는 약 14일의 제2 기간 후에 투여될 수 있고 약 8주의 제3 기간당 1회 용량의 빈도로 반복될 수 있다.

[0211] 본 발명의 일부 실시양태에서, 약 1100 mg의 제1-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제1 용량은 제1일에 투여될 수 있고, 약 1100 mg의 제2-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제2 용량은 제1 용량에 후속하는 약 14일의 제1 기간 후에 투여될 수 있고, 약 500 mg의 제3-용량 폴베스트란트 양을 갖는 하나 이상의 추가 용량은 제2 용량에 후속하는 약 14일의 제2 기간 후에 투여될 수 있고 약 8주의 제3 기간당 1회 용량의 빈도로 반복될 수 있다.

[0212] 본 발명의 일부 실시양태에서, 약 1150 mg의 제1-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제1 용량은 제1일에 투여될 수 있고, 약 1150 mg의 제2-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제2 용량은 제1 용량에 후속하는 약 14일의 제1 기간 후에 투여될 수 있고, 약 500 mg의 제3-용량 폴베스트란트 양을 갖는 하나 이상의 추가 용량은 제2 용량에 후속하는 약 14일의 제2 기간 후에 투여될 수 있고 약 8주의 제3 기간당 1회 용량의 빈도로 반복될 수 있다.

[0213] 본 발명의 일부 실시양태에서, 약 1200 mg의 제1-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제1 용량은 제1일에 투여될 수 있고, 약 1200 mg의 제2-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제2 용량은 제1 용량에 후속하는 약 14일의 제1 기간 후에 투여될 수 있고, 약 500 mg의 제3-용량 폴베스트란트 양을 갖는 하나 이상의 추가 용량은 제2 용량에 후속하는 약 14일의 제2 기간 후에 투여될 수 있고 약 8주의 제3 기간당 1회 용량의 빈도로 반복될 수 있다.

[0214] 본 발명의 일부 실시양태에서, 약 1250 mg의 제1-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제1 용량은 제1일에 투여될 수 있고, 약 1250 mg의 제2-용량 폴베스트란트 양을 갖는 제2 용량은 제1 용량에 후속하는 약 14일의 제1 기간 후에 투여될 수 있고, 약 500 mg의 제3-용량 폴베스트란트 양을 갖는 하나 이상의 추가 용량은 제2 용량에 후속하는 약 14일의 제2 기간 후에 투여될 수 있고 약 8주의 제3 기간당 1회 용량의 빈도로 반복될 수 있다.

[0215] 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자

[0216] 본 발명의 특정 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 1 마이크로미터 이상의 레이저 회절에 의해 측정된 바와 같은 직경을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 적어도 일부는 약 1 마이크로미터 미만의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 2 마이크로미터 이상의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 적어도 일부는 약 2 마이크로미터 미만의 레이저 회절 직경을 갖는다.

[0217] 본 발명의 특정 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 0.5 마이크로미터 이상의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 적어도 일부는 약 0.5 마이크로미터 미만의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 1 마이크로미터 이상의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 적어도 일부는 약 1 마이크로미터 미만의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 1.5 마이크로미터 이상의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 적어도 일부는 약 1.5 마이크로미터 미만의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 2 마이크로미터 이상의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 적어도 일부는 약 2 마이크로미터 미만의 레이저 회절 직경을 갖는다.

[0218] 본 발명의 추가 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 약 98%는 약 0.5 마이크로미터 이상의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 약 98%는 약 1 마이크로미터 이상의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 약 98%는 약 1.5 마이크로미터 이상의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에

6 마이크로미터의 LD Dv(50), 및 약 2-3 마이크로미터의 LD Dv(10)을 가지며, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 1 마이크로미터 이상의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 입자는 약 9-14 마이크로미터의 LD Dv(90), 약 4-6 마이크로미터의 LD Dv(50), 및 약 2-3 마이크로미터의 LD Dv(10)을 가지며, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 적어도 일부는 약 1 마이크로미터 미만의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 30 마이크로미터 내지 약 110 마이크로미터의 LD Dv(90), 약 5 마이크로미터 내지 약 30 마이크로미터의 LD Dv(50), 및 약 1.5 마이크로미터 내지 약 3 마이크로미터의 LD Dv(10)을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 입자는 약 9-14 마이크로미터의 LD Dv(90), 약 4-6 마이크로미터의 LD Dv(50), 및 약 2-3 마이크로미터의 LD Dv(10)을 가지며, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 적어도 일부는 약 2 마이크로미터 미만의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 입자는 약 6-9 마이크로미터의 LD Dv(90), 약 2-4 마이크로미터의 LD Dv(50), 약 1-2 마이크로미터의 LD Dv(10)을 가지며, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 0.5 마이크로미터 이상의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 입자는 약 6-9 마이크로미터의 LD Dv(90), 약 2-4 마이크로미터의 LD Dv(50), 약 1-2 마이크로미터의 LD Dv(10)을 가지며, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 적어도 일부는 약 0.5 마이크로미터 미만의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 1 마이크로미터 이상의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 적어도 일부는 약 1 마이크로미터 미만의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 2 마이크로미터 이상의 레이저 회절 직경을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자의 적어도 일부는 약 2 마이크로미터 미만의 레이저 회절 직경을 갖는다.

[0228] 본 발명의 특정 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 15 마이크로미터 내지 약 35 마이크로미터의 LD Dv(90), 약 5.5 마이크로미터 내지 약 9.0 마이크로미터의 LD Dv(50), 및 약 1.5 마이크로미터 내지 약 2.1 마이크로미터의 LD Dv(10)을 갖는다.

[0229] 본 발명의 특정 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 0.9 마이크로미터 내지 약 1.5 마이크로미터, 약 1.0 마이크로미터 내지 약 1.2 마이크로미터, 또는 약 1.0 마이크로미터 내지 약 1.3 마이크로미터의 초음파처리된 LD Dv(10)을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 0.9 마이크로미터, 1.0 마이크로미터, 1.1 마이크로미터, 약 1.2 마이크로미터, 약 1.3 마이크로미터, 약 1.4 마이크로미터, 또는 약 1.5 마이크로미터와 동일한 초음파처리된 LD Dv(10)을 갖는다.

[0230] 본 발명의 특정 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 2.5 마이크로미터 내지 약 5.0 마이크로미터, 약 2.5 마이크로미터 내지 약 4.5 마이크로미터, 약 2.5 마이크로미터 내지 약 3.5 마이크로미터, 약 3.0 마이크로미터 내지 약 4.0 마이크로미터, 또는 약 3.0 마이크로미터 내지 약 3.5 마이크로미터의 초음파처리된 LD Dv(50)을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 2.5 마이크로미터, 2.6 마이크로미터, 2.7 마이크로미터, 약 2.8 마이크로미터, 약 2.9 마이크로미터, 약 3.0 마이크로미터, 약 3.1 마이크로미터, 약 3.2 마이크로미터, 약 3.3 마이크로미터, 약 3.4 마이크로미터, 약 3.5 마이크로미터, 약 3.6 마이크로미터, 약 3.7 마이크로미터, 약 3.8 마이크로미터, 약 3.9 마이크로미터, 약 4.0 마이크로미터, 약 4.1 마이크로미터, 약 4.2 마이크로미터, 약 4.3 마이크로미터, 약 4.4 마이크로미터, 약 4.5 마이크로미터, 또는 약 5.0 마이크로미터와 동일한 초음파처리된 LD Dv(50)을 갖는다.

[0231] 본 발명의 특정 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 6.0 마이크로미터 내지 약 10.0 마이크로미터, 약 6.5 마이크로미터 내지 약 9.0 마이크로미터, 약 6.0 마이크로미터 내지 약 9.0 마이크로미터, 약 6.5 마이크로미터 내지 약 7.5 마이크로미터, 또는 약 6.5 마이크로미터 내지 약 8.5 마이크로미터의 초음파처리된 LD Dv(90)을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 6.0 마이크로미터, 6.5 마이크로미터, 7.0 마이크로미터, 약 7.5 마이크로미터, 약 8.0 마이크로미터, 약 8.5 마이크로미터, 약 9.0 마이크로미터, 약 9.5 마이크로미터, 또는 약 10.0 마이크로미터와 동일한 초음파처리된 LD Dv(90)을 갖는다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.1, 8.2, 8.3, 또는 약 8.4 마이크로미터와 동일한 초음파처리된 LD Dv(90)을 갖는다.

[0232] 본 발명의 특정 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 1.0 마이크로미터 내지 약 1.2 마이크로미터의 초음파처리된 LD Dv(10), 약 3.0 마이크로미터 내지 약 4.0 마이크로미터의 초음파처리된 LD Dv(50),

및 약 6 마이크로미터 내지 약 9 마이크로미터의 초음파처리된 LD Dv(90)을 갖는다.

[0233] 본 발명의 특정 실시양태에서, 가용화되지 않은 풀베스트란트 입자는 약 1 마이크로미터 내지 약 25 마이크로미터, 약 2 마이크로미터 내지 약 25 마이크로미터, 약 3 마이크로미터 내지 약 7 마이크로미터, 약 4 마이크로미터 내지 약 15 마이크로미터, 약 4 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터, 약 4 마이크로미터 내지 약 8 마이크로미터, 약 6 마이크로미터 내지 약 8 마이크로미터, 약 6 마이크로미터 내지 약 7 마이크로미터, 또는 약 1 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터, 약 3 마이크로미터 내지 약 6 마이크로미터, 또는 약 3.5 마이크로미터 내지 약 5.2 마이크로미터의 CE Dv(10)을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 풀베스트란트 입자는 약 1 마이크로미터, 약 2 마이크로미터, 약 3 마이크로미터, 약 4 마이크로미터, 약 5 마이크로미터, 약 6 마이크로미터, 약 7 마이크로미터, 약 8 마이크로미터, 약 9 마이크로미터, 약 10 마이크로미터, 약 11 마이크로미터, 약 12 마이크로미터, 약 13 마이크로미터, 약 14 마이크로미터, 약 15 마이크로미터, 약 16 마이크로미터, 약 17 마이크로미터, 약 18 마이크로미터, 약 19 마이크로미터, 약 20 마이크로미터, 약 21 마이크로미터, 약 22 마이크로미터, 약 23 마이크로미터, 약 24 마이크로미터, 또는 약 25 마이크로미터와 동일한 CE Dv(10)을 갖는다.

[0234] 본 발명의 특정 실시양태에서, 가용화되지 않은 풀베스트란트 입자는 약 5 마이크로미터 내지 약 60 마이크로미터, 약 5 마이크로미터 내지 약 50 마이크로미터, 약 9 마이크로미터 내지 약 20 마이크로미터, 약 9 마이크로미터 내지 약 15 마이크로미터, 약 10 마이크로미터 내지 약 50 마이크로미터, 약 10 마이크로미터 내지 약 40 마이크로미터, 약 10 마이크로미터 내지 약 30 마이크로미터, 약 10 마이크로미터 내지 약 20 마이크로미터, 약 15 마이크로미터 내지 약 30 마이크로미터, 약 15 마이크로미터 내지 약 25 마이크로미터, 약 15 마이크로미터 내지 약 20 마이크로미터, 또는 약 10 마이크로미터 내지 약 15 마이크로미터, 약 8 마이크로미터 내지 약 15 마이크로미터, 약 7.0 마이크로미터 내지 약 16.0 마이크로미터, 또는 약 7.8 마이크로미터 내지 약 14.9 마이크로미터의 CE Dv(50)을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 풀베스트란트 입자는 약 5 마이크로미터, 약 6 마이크로미터, 약 7 마이크로미터, 약 8 마이크로미터, 약 9 마이크로미터, 약 10 마이크로미터, 약 11 마이크로미터, 약 12 마이크로미터, 약 13 마이크로미터, 약 14 마이크로미터, 약 15 마이크로미터, 약 16 마이크로미터, 약 17 마이크로미터, 약 18 마이크로미터, 약 19 마이크로미터, 약 20 마이크로미터, 약 21 마이크로미터, 약 22 마이크로미터, 약 23 마이크로미터, 약 24 마이크로미터, 약 25 마이크로미터, 약 30 마이크로미터, 약 35 마이크로미터, 약 40 마이크로미터, 약 45 마이크로미터, 약 50 마이크로미터, 약 55 마이크로미터, 또는 약 60 마이크로미터와 동일한 CE Dv(50)을 갖는다.

[0235] 본 발명의 특정 실시양태에서, 가용화되지 않은 풀베스트란트 입자는 약 10 마이크로미터 내지 약 200 마이크로미터, 약 25 마이크로미터 내지 약 150 마이크로미터, 약 25 마이크로미터 내지 약 125 마이크로미터, 약 25 마이크로미터 내지 약 100 마이크로미터, 약 20 마이크로미터 내지 약 90 마이크로미터, 약 23.3 내지 약 85.3 마이크로미터, 약 25 마이크로미터 내지 약 75 마이크로미터, 약 25 마이크로미터 내지 약 50 마이크로미터, 약 25 마이크로미터 내지 약 40 마이크로미터, 약 25 마이크로미터 내지 약 35 마이크로미터, 약 35 마이크로미터 내지 약 90 마이크로미터, 약 35 마이크로미터 내지 약 75 마이크로미터, 약 35 마이크로미터 내지 약 50 마이크로미터, 약 35 마이크로미터 내지 약 45 마이크로미터, 약 50 마이크로미터 내지 약 100 마이크로미터, 약 50 마이크로미터 내지 약 75 마이크로미터, 또는 약 20 마이크로미터 내지 약 40 마이크로미터의 CE Dv(90)을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 풀베스트란트 입자는 약 10 마이크로미터, 약 15 마이크로미터, 약 20 마이크로미터, 약 25 마이크로미터, 약 30 마이크로미터, 약 35 마이크로미터, 약 40 마이크로미터, 약 45 마이크로미터, 약 50 마이크로미터, 약 55 마이크로미터, 약 60 마이크로미터, 약 65 마이크로미터, 약 70 마이크로미터, 약 75 마이크로미터, 약 80 마이크로미터, 약 85 마이크로미터, 약 90 마이크로미터, 약 95 마이크로미터, 약 100 마이크로미터, 약 105 마이크로미터, 약 110 마이크로미터, 약 115 마이크로미터, 약 120 마이크로미터, 약 125 마이크로미터, 약 130 마이크로미터, 약 135 마이크로미터, 약 140 마이크로미터, 약 145 마이크로미터, 약 150 마이크로미터, 약 155 마이크로미터, 약 160 마이크로미터, 약 165 마이크로미터, 약 170 마이크로미터, 약 175 마이크로미터, 또는 약 200 마이크로미터와 동일한 CE Dv(90)을 갖는다.

[0236] 본 발명의 특정 실시양태에서, 가용화되지 않은 풀베스트란트 입자는 약 35 마이크로미터 내지 약 90 마이크로미터의 CE Dv(90), 약 10 마이크로미터 내지 약 35 마이크로미터의 CE Dv(50), 및 약 4 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터의 CE Dv(10)을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 풀베스트란트 입자는 약 25 마이크로미터 내지 약 60 마이크로미터의 CE Dv(90), 약 10 마이크로미터 내지 약 25 마이크로미터의 CE Dv(50), 및 약 4 마이크로미터 내지 약 8 마이크로미터의 CE Dv(10)을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서,

0.8 마이크로미터 내지 약 1.2 마이크로미터, 약 0.9 마이크로미터 내지 약 1.1 마이크로미터, 또는 약 0.5 마이크로미터 내지 약 1.0 마이크로미터의 CE Dn(10)을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 약 1.0, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 또는 약 2.0 마이크로미터와 동일한 CE Dn(10)을 갖는다.

[0240] 본 발명의 특정 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 4 마이크로미터 내지 약 20 마이크로미터의 CE Dn(90), 약 2.0 마이크로미터 내지 약 10.0 마이크로미터의 CE Dn(50), 및 약 0.5 마이크로미터 내지 약 2.0 마이크로미터의 CE Dn(10)을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 6 마이크로미터 내지 약 12 마이크로미터의 CE Dn(90), 약 2.0 마이크로미터 내지 약 6.0 마이크로미터의 CE Dn(50), 및 약 0.5 마이크로미터 내지 약 1.5 마이크로미터의 CE Dn(10)을 갖는다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 가용화되지 않은 폴베스트란트 입자는 약 8 마이크로미터 내지 약 1 마이크로미터의 CE Dn(90), 약 3.0 마이크로미터 내지 약 5.0 마이크로미터의 CE Dn(50), 및 약 0.8 마이크로미터 내지 약 1.2 마이크로미터의 CE Dn(10)을 갖는다.

[0241] 관련 기술분야의 통상의 기술자라면, 본 개시내용의 바람직한 실시양태에 대해 수많은 변화 및 변형이 이루어질 수 있으며, 이러한 변화 및 변형이 본 개시내용의 취지로부터 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다. 따라서, 하기 실시예 및 첨부된 청구범위는 본 개시내용의 진정한 취지 및 범주 내에 포함되는 모든 이러한 등가의 변경을 포함하는 것으로 의도된다.

[0242] 본 문서에 인용 또는 기재된 각각의 특허, 특허 출원 및 공개의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0243] 실시예

[0244] 실시예 1: 분석 방법

[0245] 일부 측면에서, 수성 현탁액 중 가용화된 폴베스트란트의 양을 HPLC 분석을 통해 측정하였다. 수성 현탁액을 0.2 마이크로미터 PVDF 25 mm 시린지 필터를 사용하여 여과하여 미립자를 제거하고 여과된 샘플을 분석을 위해 HPLC 장치에 직접 주입하였다. HPLC는 애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies) 애질런트 1260 인피니티 쿼터너리(Infinity Quaternary) LC 모듈 G1311B (애질런트 테크놀로지스, 캘리포니아주 산타 클라라)를 사용하여 수행하였다. 다른 HPLC 장치가 가용화된 폴베스트란트 농도를 분석하기 위해 또한 사용될 수 있다.

[0246] 일부 측면에서, 입자 크기 및 입자 크기 분포를 레이저 회절을 통해 말번 매스터사이저(Malvern Mastersizer) 3000 (말번 인스트루먼츠 리미티드(Malvern Instruments Ltd.), 영국 우스터셔주 말번)으로 분석하였다. 재구성 현탁액을 있는 그대로 분석하거나, 레이저 회절을 통한 분석 전에 인-라인 초음파처리 프로브를 갖는 부착된 샘플 분산 장치로 초음파처리하였다.

[0247] 일부 측면에서, 입자 크기 및 입자 크기 분포를 말번 모폴로지(Malvern Morphologi) G3 (말번 인스트루먼츠 리미티드, 영국 우스터셔주 말번)으로 분석하여, 현미경검사 영상 캡처 및 분석을 통해 원 등가 (CE) 직경을 결정하였다. CE 직경을 측정하고, 부피-가중 입자 크기 분포 파라미터를 결정하였다.

[0248] 실시예 2: 수성 폴베스트란트 현탁액의 시험관내 분석

[0249] 폴베스트란트, 500 mg; 폴리소르베이트 80, 25 mg; 만니톨, 250 mg; 및 플라스돈™ C-12 포비돈, 8.0 mg (폴베스트란트, USP 100 mg/mL, 폴리소르베이트 80, NF: 0.5% (w/w), 만니톨, USP: 5.0% (w/w), 플라스돈™ C-12, NF (평균 MW = 4000): 0.16% (w/w)를 포함하는 현탁액으로부터 동결건조됨)으로 이루어진 동결건조된 폴베스트란트 약물 제제의 시험 바이알을 제조하였다. 상이한 수성 희석제로 제조된 수성 현탁액에 대해 시험관내 분석을 수행하였다. 수성 현탁액은 수성 희석제를 시험 바이알에 서서히 주입하고 바이알을 5분 동안 손으로 온화하게 스윙링하여 현탁액을 혼합함으로써 제조하였다. 입자 크기, 입자 크기 분포, 및 폴베스트란트 용해도를 하기 표 3 내지 표 8에 나타난 바와 같이 분석하였다.

샘플 회석제	“있는 그대로” LD 측정			조음파처리된 LD 측정		
	Dv(10) (μm)	Dv(50) (μm)	Dv(90) (μm)	Dv(10) (μm)	Dv(50) (μm)	Dv(90) (μm)
주사용수 (WFI) 대조군	2.19	8.35	43.1	1.44	5.02	10.2
0.9% NaCl	1.94	9.26	54.5	1.31	4.61	9.52
주사용 정관수, USP (0.9% 벤질 알콜 함유)	2.33	8.81	25.4	1.44	5.38	18.7
정관 0.9% NaCl, USP (0.9% 벤질 알콜 함유)	1.79	7.5	27.8	1.19	4.43	9.37
PEG 300 5% 수성	2.34	9.15	41.4	1.37	4.87	9.98
프로펠렌 글리콜 2.5%	2.3	8.32	38.2	1.37	4.87	9.98
폴리소르베이트 20, 0.25% 수성	1.81	6.57	37.3	1.02	3.19	6.89
폴리소르베이트 80, 0.25% 수성	1.93	6.85	33.5	1.25	4.2	8.55
레시틴, 0.3% 수성	2.08	7.13	32.1	1.15	3.6	7.31
에탄올, 5% 수성	1.99	7.18	27.5	1.35	4.95	10.2
폴리소르베이트 20을 가진 Tris 완충제 (pH 7.5: 0.05M Tris/Tris-HCl, 0.138 M NaCl, 0.0027M KCl, 폴리소르베이트 20, 0.05%)	1.99	8.42	n/a	4.22	8.76	16.3

상
변

[0250]

[0251]

<표 4>

	벤질 알콜 %	에탄올 %	폴리소르베이트 20 %	인산염 완충제 mM	제구성 부피 mL	“있는 그대로” LD 측정			조음파처리된 LD 측정		
						Dv(10) (μm)	Dv(50) (μm)	Dv(90) (μm)	Dv(10) (μm)	Dv(50) (μm)	Dv(90) (μm)
희석제											
WFI	0	0	0	0	5	1.60	6.44	30.2	1.05	3.22	8.91
WFI	0	0	0	0	5	2.19	8.35	43.1	1.44	5.02	10.2
멸균 WFI	0.9	0	0	0	5	2.33	8.81	25.4	1.44	5.38	10.8
멸균 NaCl	0.9	0	0	0	5	1.94	9.26	54.5	1.31	4.61	9.52
7	2.0	0	0.50	0	5	2.72	8.45	16.6	1.14	3.86	7.96
8	2.5	0	0	0	5	2.52	7.81	15.7	1.21	4.64	9.67
10	1.2	0	0.75	5	5	2.04	8.60	23.0	1.04	3.52	7.34
22	0	8	0.75	0	5	1.96	6.96	24.1	1.13	3.72	7.59
23	0	4	0.75	0	5	1.80	6.03	23.6	1.04	3.28	6.79
24	0	2	0.25	5	5	1.75	6.06	23.0	1.22	4.09	8.38

[0252]

[0253]

50

[0254]

표 5										
회식제	계구성 부피 mL	폴리소르 베이트 20, %	에탄올, %	벤질 알콜, %	“있는 그대로” LD 측정			조음파처리된 LD 측정		
					Dv(10) (μm)	Dv(50) (μm)	Dv(90) (μm)	Dv(10) (μm)	Dv(50) (μm)	Dv(90) (μm)
회식제 A-1	3 mL	0.75	4	0	1.71	5.86	20.9	1.04	3.44	7.28
회식제 A-1	3 mL	0.75	4	0	1.73	5.84	21.4	1.11	3.70	7.62
회식제 A-2	3 mL	0.75	4	3.6	2.71	7.45	15.3	1.21	4.30	8.81
회식제 A-2	3 mL	0.75	4	3.6	2.76	7.48	14.7	1.22	4.44	9.13
회식제 A-5	3 mL	1.50	4	0	1.75	5.92	23.2	1.00	3.25	6.78
회식제 A-5	3 mL	1.50	4	0	1.76	6.03	22.1	0.98	3.15	6.67
회식제 A-6	3 mL	1.50	4	3.6	2.61	7.16	14	1.14	3.94	8.24
회식제 A-6	3 mL	1.50	4	3.6	2.54	7.26	14.3	1.19	4.14	8.50

[0255]

표 6

표 6									
CE 측정			“있는 그대로” LD 측정			초음파처리된 LD 측정			
회식 계	Dv(10) (μm)	Dv(50) (μm)	Dv(90) (μm)	Dv(10) (μm)	Dv(50) (μm)	Dv(90) (μm)	Dv(10) (μm)	Dv(50) (μm)	Dv(90) (μm)
10	5.24	14.22	34.33	1.43	4.91	16.9	0.94	2.73	5.7
10	3.49	9.44	85.29	1.39	5.52	40.6	0.92	2.72	5.85
10	3.47	7.82	23.33	1.25	4.70	18.7	0.85	2.46	11.2

[0258] <표 7>

표 7						
희석 제	재구 성 부피, mL	벤질 알콜, %	에탄올, %	폴리소르베이 트 20, %	인산염 완충제 , mM	WFI 에 대한 정규화된 가용화된 폴베스트란트, %
대조 군 (WFI)	5	0	0	0	0	100
1	5	1.2	0	0.50	0	151.2
2	5	0	0	0.75	0	489.3
3	4.5	0	0	0.50	0	354.8
4	5	2.0	0	0.25	5	171.4
5	4	1.2	0	0	0	44.0
6	4	0	0	0.50	0	353.6
7	4	2.0	0	0.50	0	133.3
8	5	2.5	0	0	0	20.2
9	4.5	2.5	0	0.25	0	47.6
10	5	1.2	0	0.75	5	342.9
11	4	2.5	0	0.75	0	184.5
12	4	2.0	0	0.25	5	188.1
13	5	0	8	0.50	0	676.2
14	5	0	0	0.75	0	483.3
15	4.5	0	0	0.50	0	366.7
16	5	0	2	0.25	0	185.7
17	4	0	8	0	0	86.9
18	4	0	0	0.50	0	326.2
19	4	0	2	0.50	0	371.4
20	5	0	4	0	5	198.8
21	4.5	0	4	0.25	5	477.4
22	5	0	8	0.75	0	558.3
23	4	0	4	0.75	0	563.1
24	4	0	2	0.25	5	486.9

[0259]

[0260] <표 8>

표 8					
희석제 명칭	재구성 부피	폴리소르베이트 20, %	에탄올, %	벤질 알콜, %	가용화된 폴베스트란트 (mg/mL) 검정
23A	3 mL	0.75	3	0	0.0455
23B	3 mL	0.25	3	0	0.0189
23C	3 mL	0.5	3	0	0.0255
23D	3 mL	0.5	4	0	0.0313
희석제 A-1	3 mL	0.75	4	0	0.0383
희석제 A-1	3 mL	0.75	4	0	0.0383
희석제 A-1	3 mL	0.75	4	0	0.0458
희석제 A-1	3 mL	0.75	4	0	0.0357
희석제 A-2	3 mL	0.75	4	3.6	0.0000
희석제 A-2	3 mL	0.75	4	3.6	0.0006
희석제 A-2	3 mL	0.75	4	3.6	0.0006
희석제 A-2	3 mL	0.75	4	3.6	0.0006
희석제 A-3	3 mL	0.75	10	0	0.0473
희석제 A-3	3 mL	0.75	10	0	0.0436
희석제 A-3	3 mL	0.75	10	0	0.0504
희석제 A-4	3 mL	0.75	10	3.6	0.0041
희석제 A-4	3 mL	0.75	10	3.6	0.0025
희석제 A-4	3 mL	0.75	10	3.6	0.0148
희석제 A-5	3 mL	1.5	4	0	0.0778
희석제 A-5	3 mL	1.5	4	0	0.0802
희석제 A-5	3 mL	1.5	4	0	0.0804
희석제 A-5	3 mL	1.5	4	0	0.0847

[0261]

희석제 A-6	3 mL	1.5	4	3.6	0.0242
희석제 A-6	3 mL	1.5	4	3.6	0.0194
희석제 A-6	3 mL	1.5	4	3.6	0.0238
희석제 A-6	3 mL	1.5	4	3.6	0.0225
희석제 A-7	3 mL	1.5	10	0	0.0633
희석제 A-7	3 mL	1.5	10	0	0.0553
희석제 A-7	3 mL	1.5	10	0	0.0808
희석제 A-8	3 mL	1.5	10	3.6	0.0472
희석제 A-8	3 mL	1.5	10	3.6	0.0444
희석제 A-8	3 mL	1.5	10	3.6	0.0284
WFI	3 mL	0	0	0	0.0104
WFI	3 mL	0	0	0	0.0147
WFI	3 mL	0	0	0	0.0188

[0262]

[0263]

실시예 3: 래트에 대한 근육내 투여의 약물동태학적 연구

[0264]

래트에서의 단일 용량 근육내 약물동태학적 연구를 폴베스트란트의 신규한 재구성 현탁액으로 수행하였다. 10 마리의 암컷 스프라그-다워리(Sprague-Dawley) [Cr1:CD[®](SD)] 래트/군은 각각의 래트의 좌측 뒷다리에 있는 큰 근육 덩어리에 폴베스트란트 또는 파슬로텍스® (참조 작용제)의 15 mg/kg의 신규한 재구성 현탁액의 단일 근육내 (IM) 볼루스 용량을 받았다. 신규한 재구성 현탁액의 용량 부피는 0.15 mL/kg이었다. 파슬로텍스®의 용량 부피는 0.3 mL/kg이었다. 체 표면적을 기준으로 하여, 15 mg/kg은 500 mg/사람/월의 권장 인간 용량의 대략 1/3이다. 래트는 적어도 10-13 주령이고 연구 제1일 (투여 일)에 체중이 233-282 g이었다. 폴베스트란트의 신규한 재구성 현탁액은, 표 9에 "시험 생성물"로서 언급된, 폴베스트란트, 500 mg; 폴리소르베이트 80, 25 mg; 만니톨, 250 mg; 및 플라스돈™ C-12 포비돈, 8.0 mg (폴베스트란트, USP 100 mg/mL, 폴리소르베이트 80, NF: 0.5% (w/w), 만니톨, USP: 5.0% (w/w), 플라스돈™ C-12, NF (평균 MW = 4000): 0.16% (w/w)를 포함하는 현탁액으로부터 동결건조됨)으로 이루어진 동결건조된 약물 생성물로부터 형성되었다. 동결건조된 약물 생성물 바 이알은 하기 표 9에 나타난 희석제로 투여하기 전에 재구성하였다. 상업적으로 입수가 가능한 파슬로텍스® 제제는 있는 그대로 사용하였고, 이는 10% w/v 알콜, USP; 10% w/v 벤질 알콜, NF; 및 15% w/v 벤질 벤조에이트, USP, (100% w/v로) 피마자 오일, USP를 함유하는 것으로 보고된다.

[0265] <표 9>

표 9								
군	치료	암컷의 수	제제	희석제	부피 (mL/마이알)	농도 (mg/mL)	용량 수준 (mg/kg)	용량 부피 (mL/kg)
1	비교 작용제 - 단일 용량	10	파슬로텍스 ®A	피마자 오일	적용되지 않음	50	15	0.30
2	시험 물품 1	10	시험 생성물	WFI	5	100	15	0.15
3	시험 물품 2	10	시험 생성물	WFI	5	100	15	0.15
4	비교 작용제 - 분할 용량	10	파슬로텍스 ®A	피마자 오일	적용되지 않음	50	15 ^C	0.30 ^C
5	시험 물품 3	10	시험 생성물	희석제 23: 4% EtOH, 0.75% 폴리소르베이트 20	5	100	15	0.15
6	시험 물품 4	10	시험 생성물	희석제 10: 벤질 알콜 NF:-12 mg/mL (1.2% w/w); 폴리소르베이트 20, NF: 7.5 mg/mL (0.75% w/w); 일염기성 인산칼륨, NF: 0.12 w/w%); 주사용수, USP 충분량.	5	100	15	0.15
7	시험 물품 5	10	시험 생성물	희석제 24: 2% EtOH, 0.25% 폴리소르베이트 20, 5mM 인산염 완충제	5	100	15	0.15
8	시험 물품 6	10	시험 생성물	주사용 정균수 (0.9% 벤질 알콜)	5	100	15	0.15
9	시험 물품 7	10	시험 생성물	희석제 23: 4% EtOH, 0.75% 폴리소르베이트 20	4	125	15	0.12
10	시험 물품 8	10	시험 생성물	주사용 정균수 (0.9% 벤질 알콜)	4	125	15	0.12
11	시험 물품 9	10	시험 생성물	희석제 23: 4% EtOH, 0.75% 폴리소르베이트 20	3	166.7	15	0.09

[0266]

표 9								
군	치료	암컷의 수	제제	희석제	부피 (mL/마이알)	농도 (mg/mL)	용량 수준 (mg/kg)	용량 부피 (mL/kg)
12	시험 물품 4	10	시험 생성물	희석제 10: 벤질 알콜 NF: 12 mg/mL (1.2% w/w); 폴리소르베이트 20, NF: 7.5 mg/mL (0.75% w/w); 일염기성 인산칼륨, NF: 0.12 mg/mL (0.012 w/w%); 이염기성 인산칼륨, USP: 0.71 mg/mL (0.071 w/w%); 주사용수, USP 충분량.	4	125	15	0.12
13	시험 물품 4	10	시험 생성물	희석제 10: 벤질 알콜 NF: 12 mg/mL (1.2% w/w); 폴리소르베이트 20, NF: 7.5 mg/mL (0.75% w/w); 일염기성 인산칼륨, NF: 0.12 mg/mL (0.012 w/w%); 이염기성 인산칼륨, USP: 0.71 mg/mL (0.071 w/w%); 주사용수, USP 충분량.	3	166.7	15	0.09
A 상업적으로 입수가 가능한 파슬로텍스® 제제를 사용하였다.								
C 군 4의 경우의 시험 물품은 2개의 용량 부위 (좌측 및 우측 사지)에 분할하였고 상기 군은 각각의 사지에서 7.5 mg/kg을 받았다 (총 용량 부피 0.30 mL/kg (0.15 mL/kg/사지) 및 총 용량 수준 15 mg/kg (7.5 mg/kg/사지)).								

[0267]

[0268]

모든 래트에 대한 혈액 수집 시점은 투여 전에 그리고 투여 후 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 120, 168, 216, 288, 360, 432, 576, 720, 888, 1056, 및 1224 시간이었다. 혈액 샘플로부터 혈장을 수득하고 적격 검정을 사용하여 폴베스트란트 농도에 대해 분석하였다. 제제 선택은 말단 제거 단계의 적당한 부분을 포획한 것에 기초하여 투여 후 720시간 (30일)을 통한 약물동태학적 데이터를 기초로 하였다. 약물동태학적 파라미터는 각각의 동물 및 각각의 군에 대한 모델-독립적 방법을 사용하여 계산되었고, 최대 관찰된 혈장 농도 (C_{max}), 최대 관찰된 혈장 농도의 시간 (T_{max}), 투여 시간으로부터 무한대로 외삽으로 추정된 평균 체류 시간 (MRT_{INF}), 조정된 R_{sq} (R^2), 및 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적 (AUC)을 포함하였다. 선형 사다리꼴 방법은 적어도 3개의 연속적인 정량 가능한 농도를 갖는 모든 동물에 사용되었다. 반감기 값 ($T_{1/2}$)은 말단 제거 단계에서 충분한 혈장 농도를 갖는 각각의 혈장 농도-시간 프로파일에 대해 보고되었다 (T_{max} 를 포함하지 않는 적어도 3개의 샘플). 추가 평가는 매일 임상 관찰 및 주간 체중을 포함하였다.

[0269]

군 6, 5 mL 부피의 희석제 10, 및 파슬로텍스®에 대한 평균 약물동태학적 파라미터를 하기 표 10에 나타냈다.

[0270]

<표 10>

표 10 래트에서 군 6, 희석제 10 (5 mL 부피), 또는 파슬로텍스®를 가진 수성 현탁액의 단일 IM 주사 후에 약물동태학적 파라미터에 대한 기하 평균 (± 표준 편차)						
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	T_{last} (hr)	AUC _{0-720hr} (hr*ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	MRT_{INF}^b (hr)
군 6: 희석제 10 (5 mL)	22.2 ± 19.8	1 - 24	720 - 720	4110 ± 1230	425 ± 267	609 ± 364
파슬로텍스®	13.4 ± 3.17	1 - 168	720 - 720	4050 ± 615	605 ± 723	884 ± 985
군 6: 희석제 10: 폴베스트란트의 % 로서 표현된 PK 파라미터	60.36%	NA	NA	98.5%	142.3%	145.2%

[0271]

[0272]

군 5-13에 대한 AUC 파라미터를 하기 표 11에 나타냈다.

[0273] <표 11>

표 11								
회석제	파슬로텍스® 단일-용량 AUC의 %				WFI 회석제 (5mL) AUC의 %			
	제1일	제9일	제18일	제30일	제1일	제9일	제18일	제30일
	24 hr	216hr	432hr	720hr	24hr	216hr	432hr	720hr
군 5: 회석제 23, 5 mL	58.08%	77.96%	81.19%	87.83%	113.50%	129.50%	120.60%	130.50%
군 6: 회석제 10, 5 mL	64.23%	91.94%	95.38%	98.54%	125.60%	152.70%	141.70%	146.40%
군 7: 회석제 24, 5 mL	59.62%	74.73%	85.15%	89.29%	116.50%	124.10%	126.50%	132.60%
군 8: 정균 WFI, 5 mL	60.00%	79.03%	81.52%	85.64%	117.30%	131.30%	121.10%	127.20%
군 9: 회석제 23, 4 mL	50.77%	65.59%	67.99%	72.26%	99.20%	108.90%	101.00%	107.30%
군 10: 정균 WFI, 4 mL	53.46%	62.90%	65.35%	70.07%	104.50%	104.50%	97.10%	104.10%
군 11: 회석제 23, 3 mL	53.85%	61.83%	66.34%	72.26%	105.30%	102.70%	98.50%	107.30%
군 12: 회석제 10, 4 mL	83.46%	84.11%	N/A	N/A	163.14%	139.74%	N/A	N/A
군 13: 회석제 10, 3 mL	69.62%	81.18%	N/A	N/A	136.14%	134.84%	N/A	N/A

[0274]

[0275] 군 1, 2, 3, 5, 6, 7, 및 8에 대한 혈장 농도를 도 1의 플롯에 도표로 나타냈다.

[0276] **실시예 4: 인간에서 근육내 투여에 대한 약물동태학적 연구**

[0277] 인간 대상체에서 단일 용량 근육내 약물동태학적 연구를 폴베스트란트의 신규한 재구성 현탁액으로 수행하였다. 600명의 건강한 여성 대상체는 폴베스트란트 또는 파슬로텍스® (참조 작용제)의 재구성 현탁액의 단일 근육내 (IM) 용량을 좌측 또는 우측 둔부의 배면 근육 부위로 받았고, 1:1 비로 치료 군으로 무작위배정되었다. 상기 연구는 18 kg/m² 내지 32 kg/m²의 체질량 지수, 및 스크리닝시 적어도 50 kg의 체중을 가진, 40세 내지 75세 연령의 건강한 폐경전후기(perimenopausal) 및 폐경후 여성 대상체에서 수행하였다. 대상체의 대략 절반은 폐경 전후기이고 절반은 폐경후였다. 무작위배정된 폐경후 대상체의 적어도 20%가 ≥65세 연령이었다.

[0278] 시험 생성물을 받고 있는 대상체에서, 500 mg (100 mg/mL) 폴베스트란트, 1 x 5 mL (500 mg)을 함유하는 재구성 현탁액을 제1일에 우측 또는 좌측 둔부의 배면 근육 부위로 1분에 걸쳐 주사하였다.¹ (¹ 다른 측면에서, 시험 생성물을 받고 있는 대상체에서, 500 mg 초과인 폴베스트란트, 예를 들어, 약 3000 mg 이하를 함유하는 재구성 현탁액을 제1일에 우측 또는 좌측 둔부의 배면 근육 부위로 주사한다.) 다른 대상체는 각각 2개의 미리 채워진 시린지를 함유하는 판지 상자에 공급되는 상업적으로 입수가능한 파슬로텍스® (250 mg/5 mL)를 받았으며, 이를 제1일에 2 x 5 mL (500 mg) 주사로 우측 및 좌측 복부의 배면 근육 부위로 1분 내지 2분에 걸쳐 서서히 주입하였다. 혈액 샘플을 투여 전에 (투여 전 60분 [min] 내에) 및 제1일, 및 제2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 18, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 98, 112, 126 및 140일에 투여 후 3, 6, 12 시간에, 폴베스트란트의 PK 분석을 위해 수집하였다. 제2일 내지 제10일로부터 수집된 모든 PK 샘플을 제1일에 투여 시간의 1시간 내에, 제12일 내지 제21일에 투여 시간의 3시간 내에, 제28일 내지 제84일, 및 ±1일에 투여 시간의 4시간 내에, 그러나 제98일 내지 제140일에 투여 시간의 6시간 내에 수득하였다. 혈장을 수확하고 검증된 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분석법 방법을 사용하여 폴베스트란트의 농도를 분석하였다.

[0279] 연구에서의 시험 생성물은 회석제로 재구성이 필요한 바이알에 제공되었다. 제공된 회석제 5 mL로 재구성하여

수성 현탁액 중 100 mg/mL의 폴베스트란트 농도를 획득한 후, 단일 5 mL (500 mg) 용량을 제1일에 우측 또는 좌측 둔부의 배면 근육 부위 (시험자의 선택)로 23-게이지 바늘 (1.5-인치 길이)로 근육내로 투여하였다.² (² 다른 측면에서, 제공된 희석제로 재구성하여 수성 현탁액 중 100 mg/mL의 폴베스트란트 농도를 획득한 후, 500 mg 초과와 폴베스트란트, 예를 들어, 3000 mg 이하의 폴베스트란트의 단일 용량을, 제1일에 우측 또는 좌측 둔부의 배면 근육 부위 (시험자의 선택)로 23-게이지 바늘 (1.5-인치 길이)로 근육내로 투여한다.) 재구성 생성물을 제조 2시간 내에 주사하였다. 시험 생성물을 냉장 보관하였다 (2-8 °C).

[0280] 폴베스트란트의 재구성 현탁액은 유리 바이알에서 백색 내지 회백색의 동결건조된 분말로서 제공되는, 표 12에 나타낸 조성을 갖는 동결건조된 약물 생성물로부터 형성되었다.

[0281] <표 12>

성분	품질 표준	mg/바이알
폴베스트란트	USP/NF	568
폴리소르베이트 80	USP/NF	28.4
만니톨	USP/NF	284
포비돈	USP/NF	9.1
주사용수	USP/NF	0.6

[0282]

[0283] 동결건조된 약물 생성물 바이알을 표 13에 나타낸 5.0 mL 부피의 희석제로 투여 전에 재구성하였다. 유리 바이알의 온화한 스윙링 및 온화한 도치를 사용하여 손으로 혼합함으로써 재구성을 수행하였다.

[0284] <표 13>

성분	품질 표준	mg/바이알	mg/mL
벤질 알콜	USP/NF	66	12
폴리소르베이트 20	USP/NF	41.3	7.5
일염기성 인산칼륨	USP/NF	0.67	0.12
이염기성 인산칼륨	USP/NF	3.88	0.71
주사용수	USP/NF	충분량	충분량

[0285]

[0286] 재구성 현탁액은 표 14에 나타낸 바와 같은 조성을 가졌다. 재구성 현탁액의 pH는 대략 7.6이었다. 재구성 현탁액은 유백색의 외관을 가졌다.

[0287] <표 14>

성분	mg/mL
폴베스트란트	100
폴리소르베이트 80	5
만니톨	50
포비돈	1.6
벤질 알콜	10.6
폴리소르베이트 20	6.6
일염기성 인산칼륨	0.11
이염기성 인산칼륨	0.62
주사용수, USP	1 mL까지 충분량

[0288]

[0289]

상업적으로 입수가 가능한 파슬로텍스® 제제는 사용 시간까지 그의 원래 판지 상자에서 2℃ 내지 8℃ (36°F 내지 46°F)의 냉장고에 보관하였고, 있는 그대로 사용하였다. 파슬로텍스® 제제는 10% w/v 알콜, USP; 10% w/v 벤질 알콜, NF; 및 15% w/v 벤질 벤조에이트, USP, (100% w/v로) 피마자 오일, USP를 함유하는 것으로 보고된다.

[0290]

혈장은 혈액 샘플을 1800 g에서 10분 동안 원심분리하고, 폴베스트란트 수준의 결정을 위해 생체분석 실험실로 보내질 때까지 -20℃에 보관된 2 mL 냉동바이알로 1 ml의 상청액 혈장을 옮김으로써 분리해 냈다.

[0291]

연구 약물을 받고 적어도 하나의 PK 파라미터를 결정하기에 적당한 혈액 샘플링을 갖는 모든 대상체를 PK 분석에 포함시켰다. PK 집단의 자격을 주기 위해, 투여 후 최초 15일 동안 1개 이하의 혈액 샘플이 누락되었고, 제 18일부터 제140일까지 2개 이하의 연속된 혈액 샘플이 누락되었다.

[0292]

농도 데이터를 공칭 (프로토콜-특정됨) 샘플링 시간에 따라 요약하였다. 비 구획적 방법을 사용하여 PK 파라미터를 계산하고, 투여로부터 실제 경과 시간을 사용하여 개별 혈장 PK 파라미터를 추정하였다. 폴베스트란트의 전반적인 노출 (AUC_{last})은 분산 모델의 분석을 사용하여 2 가지 처리를 비교하였다. 일반 선형 모델 방법을 사용한 분산 분석은, 종속 변수 및 처리 군 (시험 또는 참조)으로서 로그-변환된 AUC_{last} 및 고정 효과로서 투여 코호트를 사용하여 수행하였다. 이차 PK 파라미터 C_{max} 는 기술 통계(descriptive statistics)에 의해 평가하였다. 시간 0으로부터 마지막 측정 가능한 농도까지의 곡선 하 면적 (AUC_{last})을 선형 사다리꼴 방법으로 계산하였다. 누락 샘플 값에 대한 어떤 농도 추정치도 제공되지 않았다. 누락 값을 갖는 임의의 샘플은 샘플이 수집 일정이 없었던 것처럼 처리하였다. 대상체가 그의 측정된 C_{max} 값의 5%보다 큰 즉시 투여 전 (0-시간 샘플) 수준을 갖는 경우, 대상체를 통계 분석에서 제외시켰다.

[0293]

AUC_{last} 는 분석 전에 로그-변환되었다. 알파 = 0.05에서의 처리 효과에 대한 가설 테스트와 함께 SAS의 일반 선형 모델 (GLM) 절차를 사용하여 분산 분석 (ANOVA)을 수행하였다. 통계 모델은 치료 및 투여 코호트의 주요 효과를 함유하였다. 모든 효과는 ANOVA로부터의 평균 제곱 오차 항(mean square error term)에 대해 시험되었다. 처리에 대한 최소 제곱 평균 (LSMEANS 제표(statement)), 이들 평균 간의 차이, 차이와 연관된 표준 오차 및 차이에 대한 90% 신뢰 구간은 SAS ESTIMATE 제표를 사용하여 수득하였다. 시험-대-참조의 기하 최소 제곱 평균의 비와 그 비에 대한 90% 신뢰 구간은 차이의 안티로그 및 그 차이에 대한 90% 신뢰 구간을 취함으로써 수득하였다. C_{max} 의 비교를 AUC_{last} 에 대해 기재된 바와 같은 동일한 방식으로 로그-변환된 데이터에 대해 수행하였다. 결과는 표 15에 나타났다. 표 15는 파슬로텍스®로 처리된 모든 대상체에 대해 로그-변환된 측정 값의 최소 제곱 평균을 지칭하는 "RefLSM", 파슬로텍스®로 처리된 모든 대상체에 대해 측정 값의 기하 최소 제곱 평균을 지칭하는 "RefGeoLSM", 제구성 폴베스트란트 현탁액 시험 생성물로 처리된 모든 대상체에 대한 로그-변환 측정 값의 최소 제곱 평균을 지칭하는 "TestLSM", 제구성 폴베스트란트 현탁액 시험 생성물로 처리된 모든 대상체에 대한 측정 값의 기하 최소 제곱 평균을 지칭하는 "TestGeoLSM"에 대한 계산된 값을 나타낸다. "Ln(C_{max})"로 표시된 행은 표시된 경우 열에 대해 로그-변환된 ng/mL의 C_{max} 값을 나타낸다. "Ln(AUC_{last})"로 표시된 행은 표시된 경우 열에 대해 로그-변환된 일*ng/mL의 AUC_{last} 값을 나타낸다. C_{max} 및 AUC_{last} 에 대한 산술 평균값 및

표준 편차는 시험 생성물로 처리된 대상체 (n = 291 대상체에 대해 포함된 데이터)에 대해 계산되었고, 여기서 평균 Cmax = 6.00 ng/mL (7.47 ng/mL의 SD를 가짐), 및 평균 AUClast = 286 일*ng/mL (101 일*ng/mL의 SD를 가짐)이었다.

<표 15>

피분석물	종속	Ref LSM	Ref GeoLSM			
폴베스트란트	Ln(Cmax)	2.6156	13.6754			
폴베스트란트	Ln(AUClast)	6.0573	427.2023			
피분석물	종속	Test LSM	Test GeoLSM			
폴베스트란트	Ln(Cmax)	1.6047	4.9764			
폴베스트란트	Ln(AUClast)	5.5952	269.1225			
피분석물	종속	비 % Ref	CI 90% 하한	CI 90% 상한	검정력	ANOVA CV%
폴베스트란트	Ln(Cmax)	36.39	34.13	38.80	1.0000	22.02
폴베스트란트	Ln(AUClast)	63.00	60.35	65.75	1.0000	9.86

도 2 내지 도 7은 시험 생성물 및 파슬로텍스®에 대한 폴베스트란트의 평균 혈장 농도의 선형 및 반-로그 그래프를 나타낸다. 도 2 내지 도 7에 사용된 평균 혈장 농도에 대한 데이터 포인트는 표 16에 나타났다.

<표 16>

투여 후 일수	평균 혈장 폴베스트란트 농도 (ng/mL)			
	시험 생성물	(n)	파슬로텍스	(n)
0.00	0.00	296	0.00	297
0.13	3.54	300	1.13	297
0.25	4.05	300	1.86	300
0.50	4.59	299	3.20	300
1.00	5.03	299	6.30	300
2.00	3.75	299	10.00	298
3.00	2.99	300	11.90	300
4.00	2.65	300	13.40	298
5.00	2.36	298	14.00	297
6.00	2.20	299	13.70	298
7.00	1.94	298	13.30	298
8.00	1.88	298	12.30	299
9.00	1.68	297	11.40	300
11.00	1.53	297	9.75	298
14.00	1.45	297	8.09	295
17.00	1.46	297	6.43	297
20.00	1.63	297	5.44	298
27.00	2.06	294	4.11	294
34.00	2.38	296	3.51	295
41.00	2.48	292	3.00	297
48.00	2.47	291	2.72	292
55.00	2.41	290	2.45	294
62.00	2.31	293	2.22	295
69.00	2.23	293	2.06	296
76.00	2.14	293	1.89	294
83.00	2.08	290	1.74	297
97.00	1.94	292	1.51	295
111.00	1.79	292	1.35	291
125.00	1.66	292	1.18	294
139.00	1.61	294	1.10	296

화학적 또는 물리적 특성, 예컨대 입자 크기 또는 입자 크기 분포, 제제 성분 농도, 또는 약물동태학적 특성에 대한 범위가 본원에 사용되는 경우, 그 안에 구체적 실시양태에 대한 범위의 모든 조합 및 하위조합이 포함되는

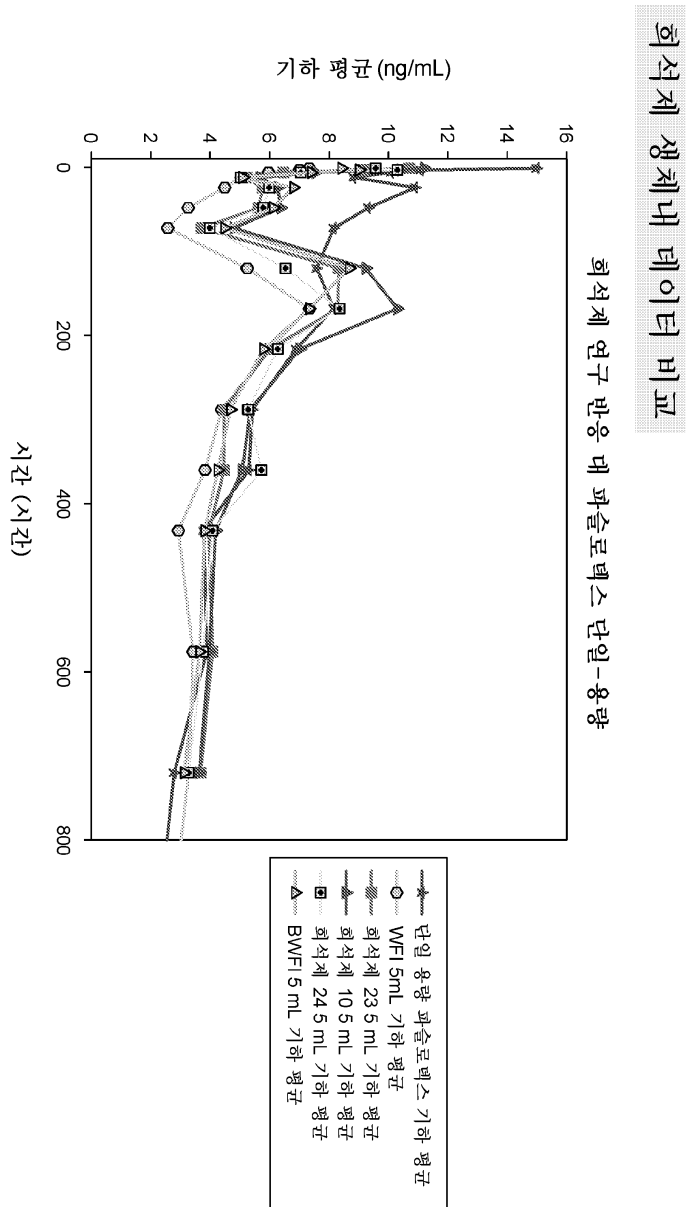
것으로 의도된다.

[0300] 본 문서에 인용 또는 기재된 각각의 특허, 특허 출원 및 공개의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

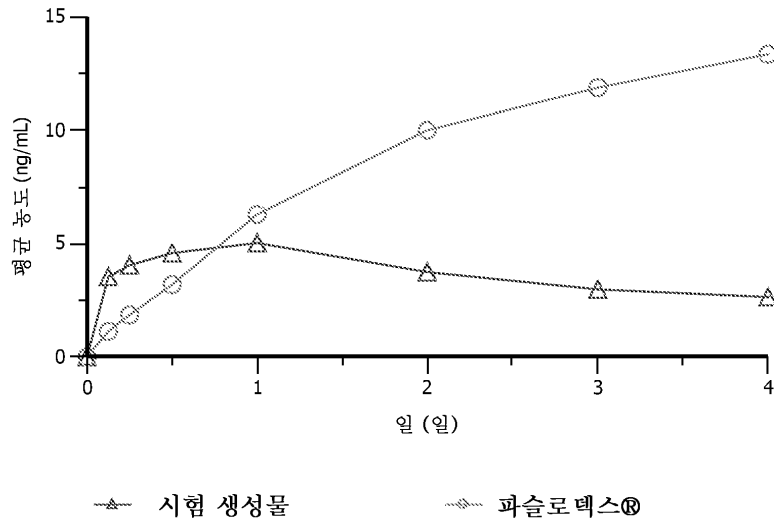
[0301] 관련 기술분야의 통상의 기술자라면, 본 발명의 바람직한 실시양태에 대해 수많은 변화 및 변형이 이루어질 수 있으며, 이러한 변화 및 변형이 본 개시내용의 취지로부터 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다. 따라서, 첨부된 청구범위는 본 발명의 진정한 취지 및 범주 내에 포함되는 모든 이러한 등가의 변경을 포함하는 것으로 의도된다.

도면

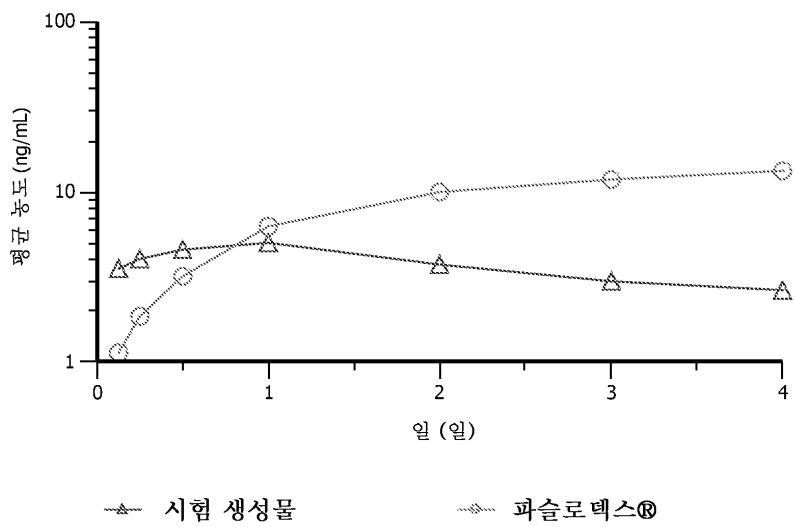
도면1



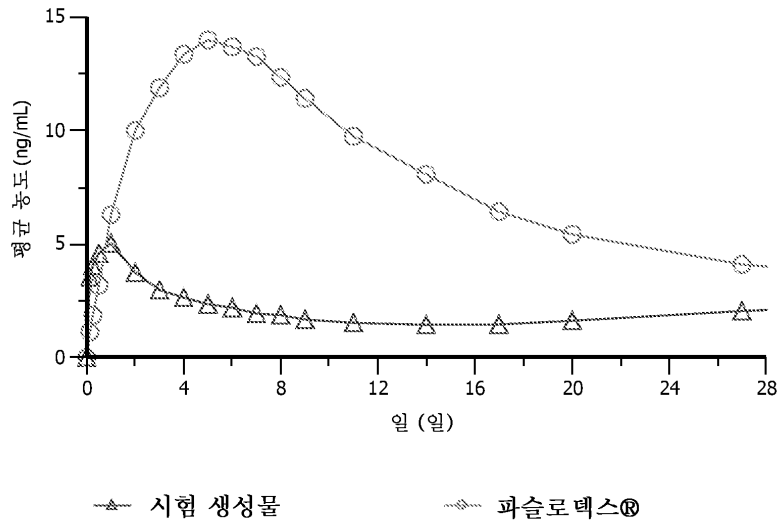
도면2



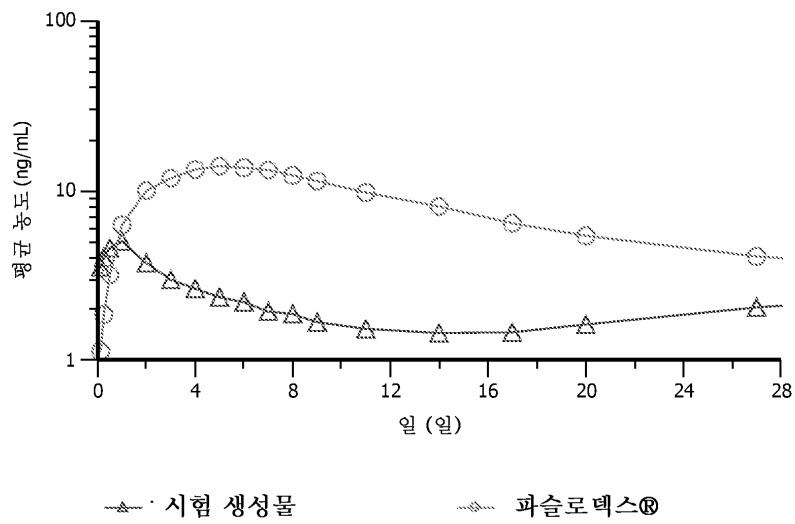
도면3



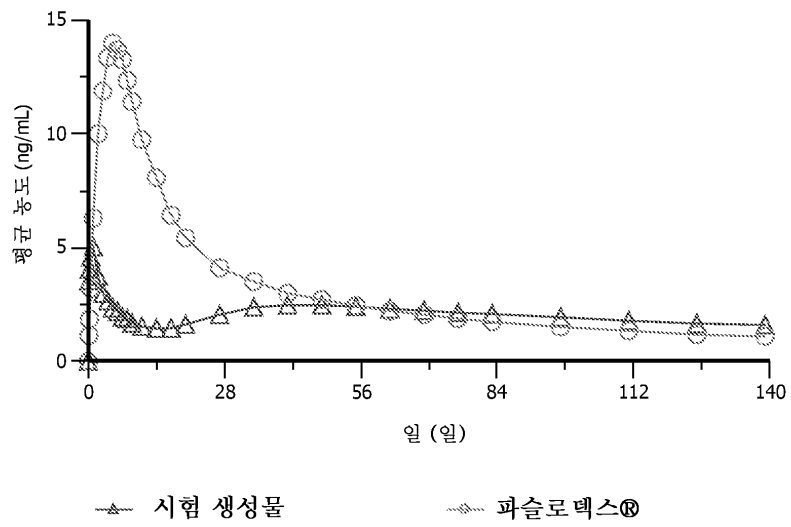
도면4



도면5



도면6



도면7

