



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월04일
(11) 등록번호 10-2186704
(24) 등록일자 2020년11월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 38/08 (2019.01)
A61K 38/09 (2019.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01) A61K 47/22 (2017.01)
A61K 47/24 (2017.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 38/08 (2019.01)
(21) 출원번호 10-2019-0018619
(22) 출원일자 2019년02월18일
심사청구일자 2019년09월20일
(65) 공개번호 10-2020-0100392
(43) 공개일자 2020년08월26일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140086722 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
(주)아이엠디팜
경기도 수원시 영통구 대학4로 17, 307호(이의동, 에이스광고타워지식산업센터)
(72) 발명자
박영준
서울특별시 서초구 동광로27길 91, 202호
전상원
경기도 수원시 팔달구 중부대로239번길 21-6, 504호
최수
서울특별시 서초구 동광로27길 91, 202호
(74) 대리인
오국진

전체 청구항 수 : 총 11 항

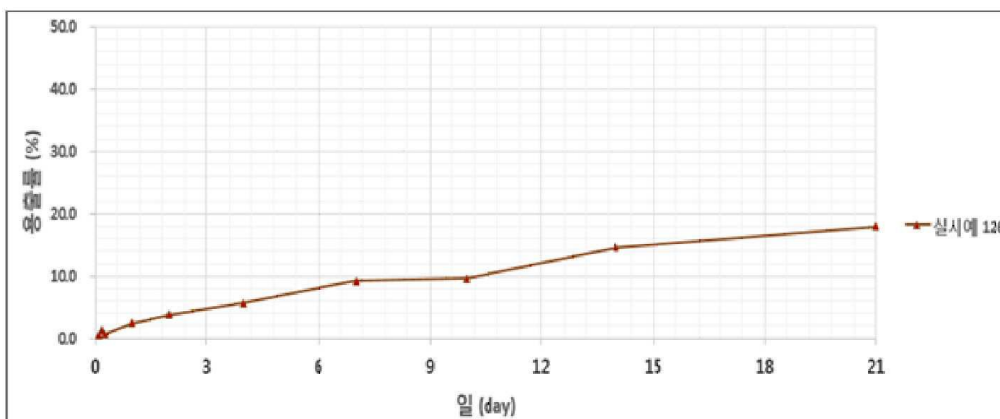
심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 서방성 지질 전구 제제 및 이를 포함하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)의 불포화지방산; 인지질; 및 α-토코페롤 아세테이트를 포함하는 지질 용액 형태의 서방성 지질 전구 제제로서, 디아실 글리세롤 및 솔비탄 불포화지방산 에스테르를 포함하지 않고; 수성 매질 중에서 액상 결정을 형성하는 전구 제제를 제공한다. 또한, 본 발명은 상기 전구 제제 및 약리학 적 활성물질을 포함하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물로서, 디아실 글리세롤 및 솔비탄 불포화 지방산 에스테르를 포함하지 않는 약학 조성물을 제공한다.

대표도 - 도6



(52) CPC특허분류

- A61K 38/09 (2013.01)
- A61K 47/12 (2013.01)
- A61K 47/14 (2013.01)
- A61K 47/22 (2013.01)
- A61K 47/24 (2013.01)
- A61K 9/08 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1415168818
과제번호	20009614
부처명	산업통상자원부
과제관리(전문)기관명	한국산업기술평가관리원
연구사업명	바이오산업핵심기술개발(R&D)
연구과제명	생체반응성 나노 지질결합체 기술을 활용한 비만치료용 고밀도 지속성 주사제 개발
기여율	1/1
과제수행기관명	(주)아이엠티팜
연구기간	2020.04.01 ~ 2020.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄~C₂₀)의 불포화지방산; 인지질; α-토코페롤 아세테이트; 및 생체적합성 용매로 구성된 지질 용액 형태의 서방성 지질 전구 제제로서,

디아실 글리세롤 및 솔비탄 불포화지방산 에스테르를 포함하지 않고; 수성 매질 중에서 액상 결정을 형성하고, 상기 생체적합성 용매가 에탄올, 프로필렌글리콜, N-메틸피롤리돈, 및 벤질알코올로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 유기용매 또는 상기 유기용매의 수용액인 전구 제제.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 생체적합성 용매가 총 중량에 대하여 5 ~ 10 중량%의 범위로 존재하는 것을 특징으로 하는 전구 제제.

청구항 7

제5항에 있어서, 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄~C₂₀)의 불포화지방산 30 ~ 65 중량%; 인지질 25 ~ 50 중량%; α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%; 및 생체적합성 용매 5 ~ 10 중량%로 구성된 전구 제제.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄~C₂₀)의 불포화지방산; 인지질; α-토코페롤 아세테이트; 생체적합성 용매; 및 중쇄 트리글리세라이드로 구성된 지질 용액 형태의 서방성 지질 전구 제제로서,

디아실 글리세롤 및 솔비탄 불포화지방산 에스테르를 포함하지 않고; 수성 매질 중에서 액상 결정을 형성하고, 상기 생체적합성 용매가 에탄올, 프로필렌글리콜, N-메틸피롤리돈, 및 벤질알코올로 이루어진 군으로부터 1종

이상 선택된 유기용매 또는 상기 유기용매의 수용액인 전구 제제.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 중쇄 트리글리세라이드가 총 중량에 대하여 1 ~ 5 중량%의 범위로 존재하는 것을 특징으로 하는 전구 제제.

청구항 13

제11항에 있어서, 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄~C₂₀)의 불포화지방산 30 ~ 55 중량%; 인지질 25 ~ 45 중량%; α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%; 중쇄 트리글리세라이드 1 ~ 5 중량%; 및 생체적합성 용매 5 ~ 10 중량%로 구성된 전구 제제.

청구항 14

약리학적 활성물질; 및 제5항 내지 제7항 및 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 전구 제제로 구성된 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물로서, 디아실 글리세롤 및 솔비탄 불포화지방산 에스테르를 포함하지 않는 약학 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 약리학적 활성물질이 상기 전구 제제에 대하여 0.1 mg/ml 이상의 용해도를 갖는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 약리학적 활성물질이 루프로라이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 고세렐린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 엔테카비어 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 옥트레오타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 란레오타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 파시레오타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 엑세나타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 리라글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 알비글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 리시세나타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 두타스테리드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 도네패질 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 아리피프라졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 팔리페리돈 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 리스페리돈 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

제14항에 있어서, 약리학적 활성물질 0.1 ~ 10 중량%; 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)로 구성된 불포화 지방산 30 ~ 60 중량%; 인지질 25 ~ 45 중량%; α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%; 및 생체적합성 용매 5 ~ 10 중량%로 구성된 약학 조성물.

청구항 19

제14항에 있어서, 약리학적 활성물질 0.1 ~ 10 중량%; 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)로 구성된 불포화 지방산 30 ~ 55 중량%; 인지질 25 ~ 45 중량%; α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%; 중쇄 트리글리세라이드 1 ~ 5 중량%; 및 생체적합성 용매 5 ~ 10 중량%로 구성된 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 서방성 지질 전구 제제 및 이를 포함하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)로 구성된 불포화지방산; 인지질; 및 α-

[0001]

토코페롤 아세테이트의 조합을 포함하는 서방성 지질 전구 제제 및 이를 포함하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 저분자 합성 화합물을 비롯하여 펩타이드, 단백질, 핵산, 바이러스 등 거대분자의 바이오 의약품을 포함하는 많은 약리학적 활성물질, 특히 짧은 생체 유지시간을 갖는 약리학적 활성물질은 치료학적 유효 농도를 유지하기 위해서 짧은 시간 내에 약물을 반복적으로 투여해야 한다. 이러한 반복투여는 환자의 복약순응도 저하, 반복투여로 인한 최고 혈중농도 상승과 그에 따른 부작용 증가, 부적절한 치료 효과 등의 결과로 이어질 수 있다. 이러한 문제점의 개선을 위해 약리학적 활성물질의 지속적인 방출을 위한, 경구 및 비경구 투여형태로 적용가능한 다양한 방법들이 연구되어 왔다. 예를 들어 경구용 제제로는 고분자를 이용한 서방성 정제, 위체류 정제 등이 제안된 바 있으며, 비경구용 제제로는 피부를 통한 지속성 제제인 경피 패치제, 주사제형인 피하 이식정, 리포솜, 마이크로스피어 등이 제안되어 왔다.

[0003] 지속적 약물 방출을 위한 주사제의 경우, 일반적으로 근육이나 피하로 투여 가능한 제제가 주로 연구되고 있다. 지속성 약물 방출 주사제는 단일 투여로 수일 ~수주 또는 수개월 동안 생리활성 물질을 지속적으로 방출함으로써, 장기간 동안 약물의 치료학적 유효 농도를 유지시키고, 반복투여로 인한 부작용을 방지할 수 있다. 약물의 방출이 수일이상 지속되는 지속성 주사제들의 대부분은 체내에서 약물의 저장소(데포, depot)를 형성하여 약물을 서서히 전신 순환계로 방출하도록 설계된 제형이다. 대표적으로는, 생분해성 고분자인 PLGA 로 제조된 마이크로스피어에 약리학적 활성물질을 봉입하고, 생체 내에서 마이크로스피어가 점진적으로 락트산과 글리콜산으로 분해되어 활성물질을 서서히 방출하는 제제가 제안된 바 있다. 마이크로스피어 제조에 사용되는 생분해성 고분자로는 PLGA 이외에도 폴리시안아미드 등도 사용되고 있다. 생분해성 고분자로 제조된 지속 방출형 마이크로스피어 제제는 약물의 지속적 방출을 유도하여 약효를 지속화할 수 있지만, 생분해된 고분자 입자 등에 의해 주사부위의 염증이 발생하기도 하며, 주사를 위해 필요한 무균제제로 만드는 과정에서 가장 산업적으로 간편하고 보편적으로 사용되는 무균 여과법을 사용하기 어렵고, 특별한 제조 장치와 무균처리를 위해 무균 밀폐공간에서 제조해야 하는 단점을 가지고 있다.

[0004] 생분해성 고분자 기반 제제의 단점을 회피할 수 있는 제제로서, WO 2005/117830는 적어도 하나의 중성 디아실 리피드(예를 들어, 글리세릴 디올레이트와 같은 디아실 글리세롤) 및/또는 적어도 하나의 토크페롤; 적어도 하나의 인지질; 및 적어도 하나의 생체적합성의 산소를 포함하는 저점도 유기용매를 포함하는 액상 데포 제제(liquid depot formulation)를 개시한 바 있다. 그러나, 글리세릴 디올레이트와 같은 중성 디아실 리피드를 함유하는 제제는 낮은 생분해성의 문제를 가지고 있으며, 생체 유래물질이 아니므로 생체친화성에 한계가 있고, 염증을 유발할 가능성이 높다.

[0005] 대한민국 특허등록 제10-1494594호는 솔비탄 불포화지방산 에스테르; 포스파티딜콜린 등의 포스포리피드; 및 카르복실기 또는 아민기의 이온화기를 가지지 않고 소수성 부분은 탄소수가 15개 내지 40개의 트리아실기를 가지거나 탄소링 구조를 가지는 액상결정 강화제를 포함하는 서방성 지질 초기 제제(pre-concentrate)를 개시한 바 있다. 또한, 대한민국 특허등록 제10-1586789호는 솔비탄 불포화지방산 에스테르; 포스파티딜콜린 등의 포스포리피드; 트리글리세라이드, 토크페롤 아세테이트 등의 액상결정 강화제; 및 팔미트산 등의 음이온성 정착제를 포함하는 서방성 지질 초기 제제(pre-concentrate)를 개시한 바 있다. 그러나, 솔비탄 모노올레이트는 높은 점도(약 1000 mPa.s, 25℃)를 가지고 있으므로, 이를 사용하여 얻어진 제제 또한 높은 점도를 가지게 되어 낮은 주사능(injectability)을 나타내는 문제가 있고, 생체 내 구성성분 또는 유래물질이 아니므로 투여부위에서 염증반응 등을 일으켜 안전성 문제를 야기할 수 있다.

[0006] 따라서, 1주 이상의 지속성 약물 주사 제제로서, 초기 약물방출 현상을 방지할 수 있고, 우수한 생분해성, 생체친화성 및 주사능을 갖는 서방성 주사용 약학 조성물을 개발할 필요성이 당업계에 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명자들은 우수한 생분해성, 생체친화성 및 주사능을 갖는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 개발하기 위하여 다양한 연구를 수행하였다. 그 결과, 디아실 글리세롤 및/또는 솔비탄 불포화지방산 에스테르 대신에, 생체 내에 존재 또는 유래하고, 효과적으로 생분해되는 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)의 불포화 지방산을 인지질 및 α-토크페롤 아세테이트와 조합하여 전구 제제(즉, pre-concentrate)를 제조하고, 이를 약

리학적 활성물질과 함께 제제화할 경우, 우수한 주사능, 생체친화성 및 생분해성을 갖는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 얻을 수 있다는 것을 발견하였다.

[0008] 따라서, 본 발명은 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)의 불포화지방산; 인지질; 및 α-토코페롤 아세테이트의 조합을 포함하는, 지질 용액 형태의 서방성 지질 전구 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0009] 또한, 본 발명은 약리학적 활성물질; 및 상기 전구 제제를 포함하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명의 일 태양에 따라, 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄~C₂₀)의 불포화지방산; 인지질; 및 α-토코페롤 아세테이트를 포함하는 지질 용액 형태의 서방성 지질 전구 제제로서, 디아실 글리세롤 및 솔비탄 불포화지방산 에스테르를 포함하지 않고; 수성 매질 중에서 액상 결정을 형성하는 전구 제제가 제공된다.

[0011] 본 발명의 전구 제제에 있어서, 상기 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)의 불포화지방산, 인지질 및 α-토코페롤 아세테이트는, 제제 총 중량에 대하여, 30 ~ 70 중량%, 25 ~ 50 중량% 및 5 ~ 20 중량%의 범위로 각각 존재할 수 있다.

[0012] 본 발명의 전구 제제는 생체적합성 용매로서 에탄올, 프로필렌글리콜, N-메틸피롤리돈, 및 벤질알코올로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 유기용매 또는 상기 유기용매의 수용액을 추가로 포함할 수 있다. 상기 생체적합성 용매는 총 중량에 대하여 5 ~ 10 중량%의 범위로 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 전구 제제는 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄~C₂₀)의 불포화지방산 30 ~ 65 중량%; 인지질 25 ~ 50 중량%; α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%; 및 생체적합성 용매 5 ~ 10 중량%를 포함할 수 있다.

[0013] 본 발명의 전구 제제는 중쇄 트리글리세라이드를 추가로 포함할 수 있으며, 상기 중쇄 트리글리세라이드는 제제 총 중량에 대하여 1 ~ 5 중량%의 범위로 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 전구 제제는 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄~C₂₀)의 불포화지방산 30 ~ 65 중량%; 인지질 25 ~ 50 중량%; α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%; 및 중쇄 트리글리세라이드 1 ~ 5 중량%를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 본 발명의 전구 제제는 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄~C₂₀)의 불포화지방산 30 ~ 55 중량%; 인지질 25 ~ 45 중량%; α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%; 중쇄 트리글리세라이드 1 ~ 5 중량%; 및 생체적합성 용매 5 ~ 10 중량%를 포함할 수 있다.

[0014] 본 발명의 다른 태양에 따라, 약리학적 활성물질; 및 상기 전구 제제를 포함하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물로서, 디아실 글리세롤 및 솔비탄 불포화지방산 에스테르를 포함하지 않는 약학 조성물이 제공된다.

[0015] 본 발명의 약학 조성물에 있어서, 상기 약리학적 활성물질은 상기 전구 제제에 대하여 0.1 mg/ml 이상의 용해도를 가질 수 있으며, 예를 들어, 루프로라이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 고세렐린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 엔테카비어 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 소마토스타틴 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP-1) 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 두타스테리드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 도네패질 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 아리피프라졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 팔리페리돈 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 리스페리돈 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

[0016] 일 구현예에서, 본 발명의 약학 조성물은 약리학적 활성물질 0.1 ~ 10 중량%; 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)로 구성된 불포화지방산 30 ~ 60 중량%; 인지질 25 ~ 50 중량%; 및 α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 약학 조성물은 약리학적 활성물질 0.1 ~ 10 중량%; 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)로 구성된 불포화지방산 30 ~ 60 중량%; 인지질 25 ~ 45 중량%; 및 α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%; 및 생체적합성 용매 5 ~ 10 중량%를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 본 발명의 약학 조성물은 약리학적 활성물질 0.1 ~ 10 중량%; 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)로 구성된 불포화지방산 30 ~ 55 중량%; 인지질 25 ~ 45 중량%; α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%; 중쇄 트리글리세라이드 1 ~ 5 중량%; 및 생체적합성 용매 5 ~ 10 중량%를 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0017] 본 발명에 따른 지질 용액 형태의 서방성 지질 전구 제제; 및 이를 포함하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물은 낮은 점도를 가짐으로써, 종래의 전구 제제 및 이를 포함한 서방성 약학 조성물에 비하여 우수한 주사능을 나타낸다. 특히, 본 발명에 따른 지질 용액 형태의 서방성 지질 전구 제제; 및 이를 포함하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물은, 디아실 글리세롤 및 솔비탄 불포화지방산 에스테르 대신에, 생체 내에 존재 또는 유래하며 또한 효과적으로 생분해되는 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)의 불포화지방산을 포함함으로써, 우수한 생체친화성 및 생분해성을 나타내어 서방성 주사제의 단점중에 하나인 주사부위에서 염증반응이 나타날 가능성을 근본적으로 회피할 수 있다. 따라서, 본 발명은 안전성이 확보된 지속성 주사제의 형태의 약학 조성물로서, 최소한 7일 이상의 지속성 방출이 가능한 약학 조성물을 제공할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 지질 용액 형태의 서방성 지질 전구 제제; 및 이를 포함하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물은 멸균 여과 등을 포함한 다양한 무균 처리 공정을 손쉽게 수행할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 실시예 14, 15, 및 비교예 3, 4, 7, 8에서 제조된 전구 제제의 점도를 측정하여 비교한 결과를 나타낸다.

도 2a 내지 도 2c는 실시예 10, 11, 14 및 15에서 제조한 전구 제제(도 2a), 비교예 1 내지 4(도 2b), 및 비교예 5 내지 8에서 제조한 전구 제제(도 2c)를 1 ml 주사기에 충전하고 26 게이지의 주사 바늘을 통하여 10 mL의 pH 7.4 인산염 완충액에 주입하였을 때의 성상을 나타낸다.

도 3은 실시예 15에서 제조한 전구 제제를 과량의 수상으로 주입하였을 때, 생성된 액상결정 내부를 편광현미경으로 분석한 결과(250 배율)를 나타낸다.

도 4는 실시예 120 내지 123에서 제조한 서방성 약학 조성물이 수상에 노출되었을 때, 외력에도 강건한 매트릭스를 형성할 수 있는 시기를 확인하기 위해 점도 측정 결과를 나타낸다.

도 5는 실시예 122 및 123에서 제조한 루프로라이드 아세테이트를 함유하는 서방성 약학 조성물에 대한 시험관 내 방출 시험 결과를 나타낸다.

도 6은 실시예 126에서 제조한 고세렐린 아세테이트를 함유하는 서방성 약학 조성물에 대한 시험관 내 방출 시험 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명은 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄~C₂₀)의 불포화지방산; 인지질; 및 α-토코페롤 아세테이트를 포함하는 지질 용액 형태의 서방성 지질 전구 제제로서, 디아실 글리세롤 및 솔비탄 불포화지방산 에스테르를 포함하지 않고; 수성 매질 중에서 액상 결정을 형성하는 전구 제제를 제공한다.

[0020] 본 명세서에서 전구 제제(pre-concentrate)라 함은 지질 용액(lipid solution) 형태를 가지며, 과량의 수성 매질(물, 생체액(biological fluid) 등을 포함)에 노출될 때 내부에 100 nm 이하, 바람직하게는 1 ~ 30 nm 범위의 포어(pore)를 다량 갖고 있는 다공성 액상 결정 매트릭스를 형성하는 제제를 말한다.

[0021] 본 발명의 전구 제제에 있어서, 상기 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)의 불포화지방산은 인체에 존재하는 성분 중 하나로서, 인지질과 함께, 수성 매질에서 나노미터 단위(100 nm 이하, 바람직하게는 1 ~ 30 nm 범위의 포어(pore)를 다량 갖고 있는 다공성 액상 결정 매트릭스를 형성하는 역할을 한다. 포화지방산은 수성 매질 내에서 액상 결정 매트릭스 형성능이 낮고, 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)의 포화지방산은 실온에서 그 성상이 고체(solid)로 전구 제제로 제조 시 높은 점성을 나타내어 낮은 주사능(injectability)을 나타낸다. 그러나, 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)의 불포화지방산은 실온에서 그 성상이 액체(liquid)이며 수성 매질 내에서 높은 액상 결정 매트릭스 형성능을 나타낸다는 것이 본 발명에 의해 밝혀졌다. 우수한 생체친화성과 액상 결정 형성능의 측면에서, 상기 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)의 불포화지방산은 바람직하게는 올레산, 리놀레산, 미리스톨레산, 팔미톨레산, 11-에이코센산(11-eicosenoic acid), 또는 이들의 혼합물일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 올레산, 리놀레산, 또는 이들의 혼합물일 수 있고, 더더욱 바람직하게는 올레산일 수 있다. 상기 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)의 불포화지방산은 이중결합을 1개, 2개를 갖는 불포화지방산으로 동

식물에 널리 존재는 생체 유래의 성분으로서, 우수한 생체친화성 및 생분해성을 갖는다. 올레산, 리놀레산, 미리스톨레산, 팔미톨레산, 11-에이코센산 등을 포함한 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)의 불포화지방산은 낮은 점도의 지질 용액을 신속히 형성함으로써 우수한 주사능(injectability)을 제공할 수 있다. 즉, 본 발명의 전구 제제는 과량의 수상과 접촉될 경우, 1시간 이내에, 바람직하게는 약 30분 이내에 강건한 액상결정 매트릭스를 형성할 수 있다. 또한, 본 발명의 전구 제제는 실온(약 25℃)에서 낮은 점도(예를 들어, 1500 mPa.s 이하, 바람직하게는 1000 mPa.s 이하)를 가짐으로써 24 내지 26 게이지의 주사기를 통해서 용이하게 생체내로 도입될 수 있다. 상기 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)의 불포화지방산은 제제 총 중량에 대하여 30 ~ 70 중량%의 범위로 존재할 수 있다. 불포화지방산이 제제 총 중량에 대하여 30 중량% 미만이거나 70 중량%를 초과할 경우에는 생체 내에 주입하였을 때 액상 결정의 형성능이 현저히 저하되고 활성성분의 지속 방출 능력이 떨어져 일주일 이상의 방출 제어 능력을 보여주지 못할 수 있다.

[0022] 상기 인지질은, 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)의 불포화지방산과 함께, 수성 매질에서 약물 저장소 역할을 할 수 있는 나노미터 단위위 포어(pore)를 갖는 액상 결정 매트릭스를 형성하는 역할을 하며, 또한 약리학적 활성물질의 가용화를 돕는 역할을 한다. 상기 인지질은 극성 머리 기(polar head group)와 2개의 비극성 꼬리기(nonpolar tail group)를 포함하며, 대두(soybean) 또는 난황(egg yolk) 유래의 인지질을 비롯한 다양한 유래 또는 합성된 인지질을 포함한다. 상기 인지질은 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜글리세린, 혹은 이들의 합성 유도체(예를 들면, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테아릴포스파티딜콜린 등)일 수 있으며, 이들의 1종 이상의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 상기 인지질은 난황이나 대두 유래 포스타티딜콜린일 수 있다. 상기 인지질은 제제 총 중량에 대하여 25 ~ 50 중량%의 범위로 존재할 수 있다. 상기 인지질의 함량이 제제 총 중량에 대하여 25 중량% 미만일 경우 체내주입 시 액상 결정의 형성이 어려울 수 있으며, 지속적인 방출 제어 능력이 저하될 수 있다. 상기 인지질의 함량이 제제 총 중량에 대하여 50 중량%를 초과하는 경우에도 액상 결정 형성능이 저하되고, 라멜라 형태의 구를 형성하여 약물의 방출 제어 능력이 떨어지는 현상을 나타낼 수 있다.

[0023] 상기 α-토코페롤 아세테이트는 액상 결정의 내부 구조를 강건하게 유지(stiffening)하는데 도움을 주며, 약리학적 활성물질의 방출속도를 지연시키는 역할을 한다. 상기 α-토코페롤 아세테이트는 D-α 토코페롤 아세테이트, DL-α 토코페롤 아세테이트 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 상기 α-토코페롤 아세테이트는 제제 총 중량에 대하여 5 ~ 20 중량%의 범위로 존재할 수 있다.

[0024] 본 발명의 전구 제제는, 필요에 따라, 생체적합성 용매를 추가로 포함할 수 있다. 상기 생체적합성 용매는 주사제의 형태로 인체에 도입될 수 있는 용매를 포함하며, 예를 들어 에탄올, 프로필렌글리콜, N-메틸피롤리돈, 및 벤질알코올로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 유기용매이거나 또는 상기 유기용매의 수용액일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는, 상기 생체적합성 용매는 에탄올 또는 에탄올 수용액일 수 있다. 생체적합성 용매는 주성분의 용해나 주사능을 향상시키는 역할을 한다. 생체적합성 용매를 포함하는 전구 제제를 생체내에 주사할 경우, 지속방출 데포 형태의 액상 결정이 생성되는 과정에서 생체액에 의해 희석되어 제거되게 된다. 상기 생체적합성 용매는 제제 총 중량에 대하여 5 ~ 10 중량%의 범위로 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 전구 제제는 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄~C₂₀)의 불포화지방산 30 ~ 65 중량%; 인지질 25 ~ 50 중량%; α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%; 및 생체적합성 용매 5 ~ 10 중량%를 포함할 수 있다.

[0025] 본 발명의 전구 제제는, 필요에 따라, 중쇄 트리글리세라이드(medium-chain triglyceride)를 추가로 포함할 수 있다. 상기 중쇄 트리글리세라이드는 액상 결정의 내부 구조를 유지하는데 도움을 주며 또한, 전구 제제 및 이를 포함하는 약학 조성물의 점도를 더욱 낮추는 역할을 한다. 상기 중쇄 트리글리세라이드는 탄소수 6개 또는 12개 지방산 3분자와 글리세롤 1분자로 구성되며, 예를 들어 트리카프로인(tricaproin), 트리카프릴린(tricaprylin), 트리카프린(tricaprin), 트리라우린(trilaurin), 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 중쇄 트리글리세라이드는 제제 총 중량에 대하여 1 ~ 5 중량%의 범위로 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 전구 제제는 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄~C₂₀)의 불포화지방산 30 ~ 65 중량%; 인지질 25 ~ 50 중량%; α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%; 및 중쇄 트리글리세라이드 1 ~ 5 중량%를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 전구 제제는 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄~C₂₀)의 불포화지방산 30 ~ 55 중량%; 인지질 25 ~ 45 중량%; α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%; 중쇄 트리글리세라이드 1 ~ 5 중량%; 및 생체적합성 용매 5 ~ 10 중량%를 포함할 수 있다.

[0026] 본 발명의 전구 제제는 디아실 글리세롤 및 솔비탄 불포화지방산 에스테르를 포함하지 않는다. 상기 디아실 글

리세롤의 예는 글리세릴 디팔미테이트(glyceryl dipalmitate), 글리세릴 디피타노에이트(glyceryl phytanoate), 글리세릴 팔미톨레이트(glyceryl palmitoleate), 글리세릴 디스테아레이트(glyceryl distearate), 글리세릴 디올레이트(glyceryl dioleate), 글리세릴 디엘라이드에이트(glyceryl dielaidiate), 글리세릴 디리놀레이트(glyceryl dilinoleate) 등을 포함한다. 상기 솔비탄 불포화지방산 에스테르(sorbitan unsaturated fatty acid ester)의 예는 솔비탄 모노올레이트(sorbitan monooleate), 솔비탄 모노리놀레이트(sorbitan monolinoleate), 솔비탄 모노팔미톨레이트(sorbitan monopalmitoleate), 솔비탄 모노미리스톨레이트(sorbitan monomyristoleate), 솔비탄 세스퀴올레이트(sorbitan sesquioleate), 솔비탄 세스퀴리놀레이트(sorbitan sesquilinoleate), 솔비탄 세스퀴팔미톨레이트(sorbitan sesquipalmitoleate), 솔비탄 세스퀴미리스톨레이트(sorbitan sesquimyristoleate), 솔비탄 디올레이트(sorbitan dioleate), 솔비탄 디리놀레이트(sorbitan dilinoleate), 솔비탄 디팔미톨레이트(sorbitan dipalmitoleate), 솔비탄 디미리스톨레이트(sorbitan dimyristoleate) 등을 포함한다. 본 발명의 전구 제제는 상기한 디아실 글리세롤 및 솔비탄 불포화지방산 에스테르의 어느 것도 포함하지 않는다.

[0027] 본 발명은 또한 약리학적 활성물질; 및 상기 전구 제제를 포함하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물로서, 디아실 글리세롤 및 솔비탄 불포화지방산 에스테르를 포함하지 않는 약학 조성물을 제공한다.

[0028] 본 발명의 약학 조성물에 있어서, 약리학적 활성물질(active pharmaceutical ingredient)은 상기 전구 제제에 대하여 0.1 mg/ml 이상의 용해도를 갖는 약물일 수 있다. 상기 전구 제제에 0.1 mg/ml 미만의 용해도를 갖는 약리학적 활성물질은 서방성 주사제형으로 주입 용량이 많아져서 주사 통증이 크고, 서방성 제제로 제조에 어려움이 있다. 전구 제제에 대하여 0.1 mg/ml 이상의 용해도를 갖는 약리학적 활성물질의 예는 루프로라이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(예를 들어, 루프로라이드 아세테이트); 고세렐린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(예를 들어, 고세렐린 아세테이트); 엔테카비어(이의 일수화물을 포함) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 혹은 소마토스타틴 유사체(예를 들어, 옥트레오타이드, 란레오타이드 및 파시레오타이드) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP-1) 유사체(예를 들어, 엑세나타이드, 리라글루타이드, 알비글루타이드, 리시세나타이드 및 세마글루타이드) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 두타스테리드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 도네패질 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 아리피프라졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 팔리페리돈 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 리스페리돈 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일 구현예에서, 상기 약리학적 활성물질은 GnRH (gonadotropin-releasing hormone) 유도체, 예를 들어 루프로라이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(예를 들어, 루프로라이드 아세테이트); 혹은 고세렐린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(예를 들어, 고세렐린 아세테이트)일 수 있다. 상기 약리학적 활성물질은 치료학적 유효량(therapeutically effective amount)으로 본 발명의 약학 조성물에 함유될 수 있다. 예를 들어, 상기 약리학적 활성물질은 조성물 총 중량에 대하여 0.1 ~ 10 중량%, 바람직하게는 0.9 ~ 7 중량%의 범위로 함유될 수 있다.

[0029] 일 구현예에서, 본 발명의 약학 조성물은 약리학적 활성물질 0.1 ~ 10 중량%; 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)로 구성된 불포화지방산 30 ~ 60 중량%; 인지질 25 ~ 50 중량%; 및 α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 약학 조성물은 약리학적 활성물질 0.1 ~ 10 중량%; 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)로 구성된 불포화지방산 30 ~ 60 중량%; 인지질 25 ~ 45 중량%; 및 α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%; 및 생체적합성 용매 5 ~ 10 중량%를 포함한다. 또다른 구현예에서, 본 발명의 약학 조성물은 약리학적 활성물질 0.1 ~ 10 중량%; 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)로 구성된 불포화지방산 30 ~ 55 중량%; 인지질 25 ~ 45 중량%; α-토코페롤 아세테이트 5 ~ 20 중량%; 중쇄 트리글리세라이드 1 ~ 5 중량%; 및 생체적합성 용매 5 ~ 10 중량%를 포함한다.

[0030] 본 발명에 따른 지질 용액 형태의 서방성 지질 전구 제제; 및 이를 포함하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물은 통상의 무균 처리 공정, 예를 들어 멤브레인 필터를 사용한 멸균 여과 공정을 수행할 수 있다.

[0031] 이하, 실시예 및 시험예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0032] **실시예 1 내지 119. 서방성 지질 전구 제제의 제조**

[0033] 하기 표 1 내지 표 7의 성분 및 함량에 따라, 서방성 지질 전구 제제를 제조하였다. 표 1 내지 표 7의 함량은 서방성 지질 전구 제제 중의 각 성분의 중량%를 나타낸다. 구체적으로, 유리 바이알에 대두(soybean) 유래의 포스파티딜콜린 또는 포스파티딜에탄올아민, 탄소수 14개 내지 20개 (C₁₄ 내지 C₂₀)의 불포화지방산(올레산, 리놀레

산, 미리스톨레산, 팔미톨레산, 또는 11-에이코센산), DL- α -토코페롤 아세테이트, 중쇄 트리글리세라이드 [Kollisolv™ MCT 70 (트리카프릴린 및 트리카프린의 혼합물, 중량비 약 68:32), BASF] 및/또는 생체적합성 용매(에탄올, 프로필렌글리콜, 또는 N-메틸피롤리돈)를 첨가한 후, 실온에서 마그네틱 교반기로 교반하면서 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 호모게나이저(POLYTRON PT1200E, KINEMATICA)로 약 5,000 rpm 조건하에서 약 5분간 균질화한 뒤, 실온에서 약 3 시간 동안 방치하여 각각의 서방성 지질 전구 제제를 제조하였다. 총 배지 규모는 제제당 20g씩으로 제조하였다.

표 1

[0034]

	실시예																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
올레산	30	40	55	65	70	30	40	55	65	30	40	55	65	35	35	45	45	55	55	55
포스파티딜콜린	50	45	35	30	25	50	45	35	25	50	45	35	25	45	45	35	35	35	35	35
DL- α -토코페롤 아세테이트	20	15	10	5	5	15	10	5	5	15	10	5	5	10	8	10	8	4	2.5	1
중쇄 트리글리세라이드						5	5	5	5					5	2	5	2	1	2.5	4
에탄올										5	5	5	5	5	5	10	5	10	5	5

표 2

[0036]

	실시예													
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
올레산	35	35	45	45	55	55	55	35	35	45	45	55	55	55
포스파티딜콜린	45	45	35	35	35	35	35	45	45	35	35	35	35	35
DL- α -토코페롤 아세테이트	10	8	10	8	4	2.5	1	10	8	10	8	4	2.5	1
중쇄 트리글리세라이드	5	2	5	2	1	2.5	4	5	2	5	2	1	2.5	4
프로필렌글리콜	5	10	5	10	5	5	5							
N-메틸피롤리돈								5	10	5	10	5	5	5

표 3

[0037]

	실시예																
	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51
리놀레산	30	40	55	65	70	30	40	55	65	30	40	55	65	35	35	45	45
포스파티딜콜린	50	45	35	30	25	50	45	35	25	50	45	35	25	45	45	35	35
DL- α -토코페롤 아세테이트	20	15	10	5	5	15	10	5	5	15	10	5	5	10	8	10	8
중쇄 트리글리세라이드						5	5	5	5					5	2	5	2
에탄올											5	5	5	5	5	10	5

표 4

[0038]

	실시예																
	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68
미리스톨레산	30	40	55	65	70	30	40	55	65	30	40	55	65	35	35	45	45
포스파티딜콜린	50	45	35	30	25	50	45	35	25	50	45	35	25	45	45	35	35
DL- α -토코페롤 아세테이트	20	15	10	5	5	15	10	5	5	15	10	5	5	10	8	10	8
중쇄 트리글리세라이드						5	5	5	5					5	2	5	2
에탄올											5	5	5	5	5	10	5

표 5

[0040]

	실시예																
	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85
팔미톨레산	30	40	55	65	70	30	40	55	65	30	40	55	65	35	35	45	45
포스파티딜콜린	50	45	35	30	25	50	45	35	25	50	45	35	25	45	45	35	35
DL- α -토코페롤 아세테이트	20	15	10	5	5	15	10	5	5	15	10	5	5	10	8	10	8
중쇄 트리글리세라이드						5	5	5	5					5	2	5	2
에탄올										5	5	5	5	5	10	5	10

표 6

[0042]

	실시예																
	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102
11-에이코센산	30	40	55	65	70	30	40	55	65	30	40	55	65	35	35	45	45
포스파티딜콜린	50	45	35	30	25	50	45	35	25	50	45	35	25	45	45	35	35
DL- α -토코페롤 아세테이트	20	15	10	5	5	15	10	5	5	15	10	5	5	10	8	10	8
중쇄 트리글리세라이드						5	5	5	5					5	2	5	2
에탄올										5	5	5	5	5	10	5	10

표 7

[0044]

	실시예																
	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119
올레산	30	40	55	65	70	30	40	55	65	30	40	55	65	35	35	45	45
포스파티딜에탄올아민	50	45	35	30	25	50	45	35	25	50	45	35	25	45	45	35	35
DL- α -토코페롤 아세테이트	20	15	10	5	5	15	10	5	5	15	10	5	5	10	8	10	8
중쇄 트리글리세라이드						5	5	5	5					5	2	5	2
에탄올										5	5	5	5	5	10	5	10

[0046]

실시예 120 내지 123. 루프로라이드 아세테이트를 함유하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물의 제조

[0047]

하기 표 8의 성분 및 함량에 따라, 루프로라이드 아세테이트를 함유하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 제조하였다. 표 8의 함량은 약학 조성물 중의 각 성분의 중량%를 나타낸다. 구체적으로, 유리 바이알에 포스파티딜콜린, 올레산, DL- α -토코페롤 아세테이트, 중쇄 트리글리세라이드[KollisolvTM MCT 70 (트리카프릴린 및 트리카프린의 혼합물, 중량비 약 68:32), BASF], 및/또는 에탄올 수용액(에탄올 : 3차 정제수 = 4.81mg : 2.89mg)을 첨가한 후, 실온에서 마그네틱 교반기로 교반하면서 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 호모게나이저(POLYTRON PT1200E, KINEMATICA)로 약 5,000 rpm으로 약 5분간 균질화한 뒤, 루프로라이드 아세테이트(leuprolide aceate)를 첨가하고 실온에서 호모게나이저로 약 3,000 rpm 조건하에서 약 10분간 균질화한 뒤, 실온에서 약 3시간 동안 방치하여 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 제조하였다.

표 8

[0048]

	실시예			
	120	121	122	123
올레산	40.54	36.04	36.04	31.53
포스파티딜콜린	41.58	41.58	41.58	41.58
DL- α -토코페롤 아세테이트	6.43	9.01	10.93	15.44
중쇄 트리글리세라이드		1.92		
에탄올	4.81	4.81	4.81	4.81
3차 정제수	2.89	2.89	2.89	2.89

루프로라이드 아세테이트	3.75	3.75	3.75	3.75
--------------	------	------	------	------

[0050] 실시예 124 내지 126. 고세렐린 아세테이트를 함유하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물의 제조 및 평가

[0051] 하기 표 9의 성분 및 함량에 따라, 고세렐린 아세테이트를 함유하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 제조하였다. 표 9의 함량은 약학 조성물 중의 각 성분의 중량%를 나타낸다. 구체적으로, 유리 바이알에 포스파티딜콜린, 올레산, DL- α -토코페롤 아세테이트, 중쇄 트리글리세라이드[Kollisolv™ MCT 70 (트리카프릴린 및 트리카프린의 혼합물, 중량비 약 68:32), BASF], 및/또는 에탄올 수용액(에탄올 : 3차 정제수 = 5.56mg : 4.00mg 혹은 5.76mg : 4.14mg)을 첨가한 후, 실온에서 마그네틱 교반기로 교반하면서 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 호모게나이저(POLYTRON PT1200E, KINEMATICA)로 약 5,000 rpm으로 약 5분간 균질화한 뒤, 고세렐린 아세테이트(goserelin aceate)를 첨가하고 실온에서 호모게나이저로 약 3,000 rpm 조건하에서 약 10분간 균질화한 뒤, 실온에서 약 3시간 동안 방치하여 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 제조하였다.

표 9

	실시예		
	124	125	126
올레산	36.04	36.04	36.15
포스파티딜콜린	41.58	41.58	41.90
DL- α -토코페롤 아세테이트	9.01	10.93	11.08
중쇄 트리글리세라이드	1.92		
에탄올	5.56	5.56	5.76
3차 정제수	4.00	4.00	4.14
고세렐린 아세테이트	1.89	1.89	0.97

[0054] 실시예 127 내지 130. 리라글루타이드를 함유하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물의 제조 및 평가

[0055] 하기 표 10의 성분 및 함량에 따라, 리라글루타이드를 함유하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 제조하였다. 표 10의 함량은 약학 조성물 중의 각 성분의 중량%를 나타낸다. 구체적으로, 유리 바이알에 포스파티딜콜린, 올레산, DL- α -토코페롤 아세테이트, 중쇄 트리글리세라이드[Kollisolv™ MCT 70 (트리카프릴린 및 트리카프린의 혼합물, 중량비 약 68:32), BASF], 및/또는 에탄올 수용액(에탄올 : 3차 정제수 = 4.65mg : 3.05mg)을 첨가한 후, 실온에서 마그네틱 교반기로 교반하면서 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 호모게나이저(POLYTRON PT1200E, KINEMATICA)로 약 5,000 rpm 으로 약 5분간 균질화한 뒤, 리라글루타이드(liraglutide)를 첨가하고 실온에서 호모게나이저로 약 3,000 rpm 조건하에서 약 10분간 균질화한 뒤, 실온에서 약 3시간 동안 방치하여 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 제조하였다.

표 10

	실시예			
	127	128	129	130
올레산	40.54	36.04	36.04	31.53
포스파티딜콜린	39.33	39.33	39.33	39.33
DL- α -토코페롤 아세테이트	6.43	9.01	10.93	15.44
중쇄 트리글리세라이드		1.92		
에탄올	4.65	4.65	4.65	4.65
3차 정제수	3.05	3.05	3.05	3.05
리라글루타이드	6.00	6.00	6.00	6.00

[0058] 실시예 131 내지 134. 두타스테리드를 함유하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물의 제조 및 평가

[0059] 하기 표 11의 성분 및 함량에 따라, 두타스테리드를 함유하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 제조하였다. 표 11의 함량은 약학 조성물 중의 각 성분의 중량%를 나타낸다. 구체적으로, 유리 바이알에 포스파티딜콜린, 올레산, DL- α -토코페롤 아세테이트, 중쇄 트리글리세라이드[Kollisolv™ MCT 70 (트리카프릴린 및 트

리카프린의 혼합물, 중량비 약 68:32), BASF], 및/또는 에탄올을 첨가한 후, 실온에서 마그네틱 교반기로 교반하면서 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 호모게나이저(POLYTRON PT1200E, KINEMATICA)로 약 5,000 rpm 으로 약 5분간 균질화한 뒤, 두타스테리드(dutasteride)를 첨가하고 실온에서 호모게나이저로 3,000 rpm 조건하에서 약 20분간 균질화한 뒤, 실온에서 약 3시간 동안 방치하여 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 제조하였다.

표 11

[0060]

	실시예			
	131	132	133	134
올레산	49.0	44.0	42.0	36.0
포스파티딜콜린	40.2	40.2	40.2	40.2
DL- α -토코페롤 아세테이트	5.0	8.0	12.0	18.0
중쇄 트리글리세라이드		2.0		
에탄올	5.0	5.0	5.0	5.0
두타스테리드	0.8	0.8	0.8	0.8

[0062]

실시예 135 내지 136. 팔리페리돈을 함유하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물의 제조 및 평가

[0063]

하기 표 12의 성분 및 함량에 따라, 팔리페리돈을 함유하는 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 제조하였다. 표 12의 함량은 약학 조성물 중의 각 성분의 중량%를 나타낸다. 구체적으로, 유리 바이알에 포스파티딜콜린, 올레산, DL- α -토코페롤 아세테이트, 중쇄 트리글리세라이드[KollisolTM MCT 70 (트리카프릴린 및 트리카프린의 혼합물, 중량비 약 68:32), BASF], 에탄올 및 벤질알코올을 첨가한 후, 실온에서 마그네틱 교반기로 교반하면서 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 호모게나이저(POLYTRON PT1200E, KINEMATICA)로 약 5,000 rpm 으로 약 5분간 균질화한 뒤, 팔리페리돈(paliperidone)을 첨가하고 실온에서 호모게나이저로 약 3,000 rpm 조건하에서 약 20분간 균질화한 뒤, 실온에서 약 3시간 동안 방치하여 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 제조하였다.

표 12

[0064]

	실시예	
	135	136
올레산	51.0	51.0
포스파티딜콜린	30.0	28.0
DL- α -토코페롤 아세테이트	5.0	5.0
중쇄 트리글리세라이드	1.0	1.0
에탄올	3.0	5.0
벤질 알코올	2.0	2.0
팔리페리돈	8.0	8.0

[0066]

비교예 1 내지 8. 서방성 지질 전구 제제의 제조

[0067]

하기 표 13 및 표 14의 성분 및 함량에 따라, 서방성 지질 전구 제제를 제조하였다. 표 13 및 표 14의 함량은 서방성 지질 전구 제제 중의 각 성분의 중량%를 나타낸다. 비교예 1 내지 4의 서방성 지질 전구 제제는, 표 13의 성분 및 함량에 따라, 올레산 대신 글리세릴 디올레이트를 사용하여 실시예 1 내지 20과 동일한 방법으로 제조하였다. 또한, 비교예 5 내지 8의 서방성 지질 전구 제제는, 표 14의 성분 및 함량에 따라, 올레산 대신 솔비탄 모노올레이트를 사용하여 실시예 1 내지 20과 동일한 방법으로 제조하였다.

표 13

[0068]

	비교예			
	1	2	3	4
글리세릴 디올레이트	35	45	35	35
포스파티딜콜린	45	35	45	45
DL- α -토코페롤 아세테이트	15	15	10	8
중쇄 트리글리세라이드			5	2

에탄올	5	5	5	10
-----	---	---	---	----

표 14

	비교예			
	5	6	7	8
솔비탄 모노올레이트	35	45	35	35
포스파티딜콜린	45	35	45	45
DL- α -토코페롤 아세테이트	15	15	10	8
중쇄 트리글리세라이드			5	2
에탄올	5	5	5	10

[0070]

[0072]

[0073]

[0075]

[0076]

[0078]

[0079]

[0081]

[0082]

시험예 1. 서방성 지질 전구 제제의 주사능(injectability) 평가

실시에 1 내지 20 및 비교예 1 내지 8에서 제조된 서방성 지질 전구 제제의 주사능(injectability)을 평가하기 위하여, 원추평판형 회전 점도계 (RM-100 touch, Ramy)를 사용하여 얻어진 서방성 지질 전구 제제의 점도를 측정하였으며, 이중 실시예 14 및 15, 비교예 3, 4, 7 및 8의 결과를 도 1에 나타내었다. 상기 결과로부터 확인할 수 있는 바와 같이, 올레산 또는 글리세릴 디올레이트를 함유하는 서방성 지질 전구 제제에 비하여, 솔비탄 모노올레이트를 함유하는 서방성 지질 전구 제제는 약 5 ~ 10배의 높은 점도를 나타냄으로써 현저하게 낮은 주사능을 나타내었다. 또한, 올레산을 함유하는 서방성 지질 전구 제제는 글리세릴 디올레이트를 함유하는 서방성 지질 전구 제제에 비하여 동일한 조건에서 더욱 낮은 점도를 나타내었으므로, 가장 우수한 주사능을 나타내었다.

시험예 2. 서방성 지질 전구 제제의 수상에서의 매트릭스 형성능 평가

실시에 10, 11, 14 및 15와 비교예 1 내지 8에서 제조한 서방성 지질 전구 제제를 1 ml 주사기에 충전하고 26 게이지(26 gauge)의 주사 바늘을 통하여 10 ml의 pH 7.4 인산염 완충액에 주입하였을 때의 성상을 도 2a 내지 도 2c에 나타내었다. 도 2의 결과로부터 확인할 수 있는 바와 같이, 서방성 지질 전구 제제들은 모두 수상으로 노출되기 전 실온에서 유동성이 있는 지질 액상의 형상을 나타내었으며, 수상으로 주입하였을 때 액상 결정 매트릭스를 형성하였다. 그러나, 글리세릴 디올레이트를 함유하는 서방성 지질 전구 제제(비교예 1 내지 4의 전구 제제)와는 달리, 올레산을 함유하는 서방성 지질 전구 제제(실시에 10, 11, 14 및 15의 전구 제제) 및 솔비탄 모노올레이트를 함유하는 서방성 지질 전구 제제(비교예 5 내지 8의 전구 제제)는 이상적인 구형의 액상결정 매트릭스를 형성함으로써, 우수한 매트릭스(액상결정) 형성능을 나타내었다.

시험예 3. 서방성 지질 전구 제제의 수상에서의 매트릭스 내부 액상결정 구조 확인

실시에 15에서 제조한 서방성 지질 전구 제제 20 μ l를 취하여 슬라이드 글라스에 얇게 도포한 뒤 20 ml의 pH 7.4 인산염 완충액이 담긴 페트리 접시(petri dish)에 슬라이드 글라스 채로 넣어 실온에서 약 3시간 방치하였다. 수상에 노출되어 형성된 액상결정 구조를 확인하기 위하여, 슬라이드 글라스 위 물기를 조심스럽게 제거하고 기포가 발생하지 않도록 커버 글라스를 덮은 뒤, 편광현미경(S38, MIC)을 이용하여 250 배율로 관찰하였으며, 그 결과는 도 3과 같다. 도 3의 결과로부터, 본 발명에 따라 제조된 서방성 지질 전구 제제는 수상에 노출 시 약리활성 물질의 지속성 방출을 가능하게 하는 역전된 육각체 구조(reversed hexagonal phase)를 형성함을 확인할 수 있다.

시험예 4. 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물의 강건한 매트릭스 형성능 평가

실시에 120 내지 123에서 제조한 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 1 ml 주사기에 충전하고 26 게이지의 주사 바늘을 통하여 10 ml의 pH 7.4 인산염 완충액이 담긴 유리 바이알에 100 mg씩 주입하여 매트릭스를 형성시켰다. 각각의 유리 바이알들은 37 $^{\circ}$ C로 유지되는 오븐에 보관하였다. 측정 시기별로 바이알 내 매트릭스를 조심스럽게 꺼내어 표면의 물기를 제거한 뒤 원추평판형 회전 점도계 (RM-100 touch, Ramy)를 이용하여 매트릭스의 점도를 측정하였으며, 그 결과는 도 4와 같다. 도 4의 결과로부터, 30분(0.5 시간) 이내에 매트릭스의 점도가 급증하였으며, 이는 본 발명에 따라 얻어진 약학 조성물이 수상에 노출되었을 때 외부의 힘에도 형태를 유지할 수 있는 강건한 매트릭스를 30분 이내에 형성함을 나타낸다. 따라서, 본 발명에 따라 얻어진 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 생체 내에 주입할 때에도 매트릭스가 빠르게 형성되어 약리학적 활성물질의 초기의 급격한 방출(initial burst release) 현상을 효과적으로 회피할 수 있다.

[0084] **시험예 5. 루프로라이드 아세테이트의 시험관 내 방출 시험 (*in vitro* release tests)**

[0085] 실시예 122 및 123에서 제조한 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물에 대한 시험관 내 방출시험(*in vitro* release tests)를 수행하여 서방성 효과를 확인하였다. 구체적으로, 아크릴 관(내경 14mm, 높이 15mm)의 양쪽에 각각 16 mesh와 100 mesh의 체를 부착하여 약학 조성물을 로딩할 수 있는 검체 용기를 제작하였다. 또한, 폴리소르베이트 80 200 mg, 트리에틸아민 21 ml, 및 인산 11 ml을 포함하는 pH 7.0의 시험액을 조제하였다. 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 각각 100 mg씩 로딩한 검체 용기 및 상기 시험액을, 40 ml 시험 용기(외경 25mm, 높이 100mm)에 넣고, 수중 회전형 장치(BDSHWB-980R, 반디테크)에 장착하였다. 상기 장치를 37.5℃에서 25 rpm으로 교반하면서 28일 동안 샘플링한 후, 하기 조건하에서 HPLC로 분석하였다.

[0086] <HPLC 조건>

[0087] 컬럼: 100 x 4.6 mm, 3 μm packing L1 컬럼

[0088] 이동상: 5 %(w/v) 트리톤 X-100 을 포함하는 pH 3.0 트리에틸아민 용액 : 아세토나이트릴 : n-프로필알코올 = 80 : 12 : 8 (v/v/v)

[0089] 유속: 1.0 ml/분

[0090] 온도: 20℃

[0091] 주입량: 20 μl

[0092] 파장: 220 nm (자외부흡광광도계)

[0093] 상기와 같이 시험관 내 방출시험(*in vitro* release tests)를 수행하여 얻어진 결과는 도 5와 같다. 도 5의 결과로부터, 본 발명에 따라 얻어진 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물은 장기간 동안 효과적인 서방성 방출 패턴을 나타냄을 확인할 수 있다.

[0095] **시험예 6. 고세렐린 아세테이트의 시험관 내 방출 시험 (*in vitro* release tests)**

[0096] 실시예 126에서 제조한 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물에 대한 시험관 내 방출시험(*in vitro* release tests)를 수행하여 서방성 효과를 확인하였다. 구체적으로, 아크릴 관(내경 14mm, 높이 15mm)의 양쪽에 각각 16 mesh와 100 mesh의 체를 부착하여 서방성 지질 용액을 로딩할 수 있는 검체 용기를 제작하였다. 또한, 폴리소르베이트 80 200 mg을 포함하는 7.4 인산염 완충액을 시험액으로서 조제하였다. 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물을 200 mg 로딩한 검체 용기 및 상기 시험액을, 40 ml 시험 용기(외경 25mm, 높이 100mm)에 넣고, 수중 회전형 장치(BDSHWB-980R, 반디테크)에 장착하였다. 상기 장치를 37.5℃에서 25 rpm으로 교반하면서 21일 동안 샘플링한 후, 하기 조건하에서 HPLC로 분석하였다.

[0097] <HPLC 조건>

[0098] 컬럼: 150 x 4.6 mm, 5 μm packing L1 컬럼

[0099] 이동상: 5 %(w/v) 트리톤 X-100 을 포함하는 0.1% 트리플루오로아세트산 수용액 : 아세토나이트릴 = 75 : 25, v/v)

[0100] 유속: 1.4 ml/분

[0101] 온도: 40℃

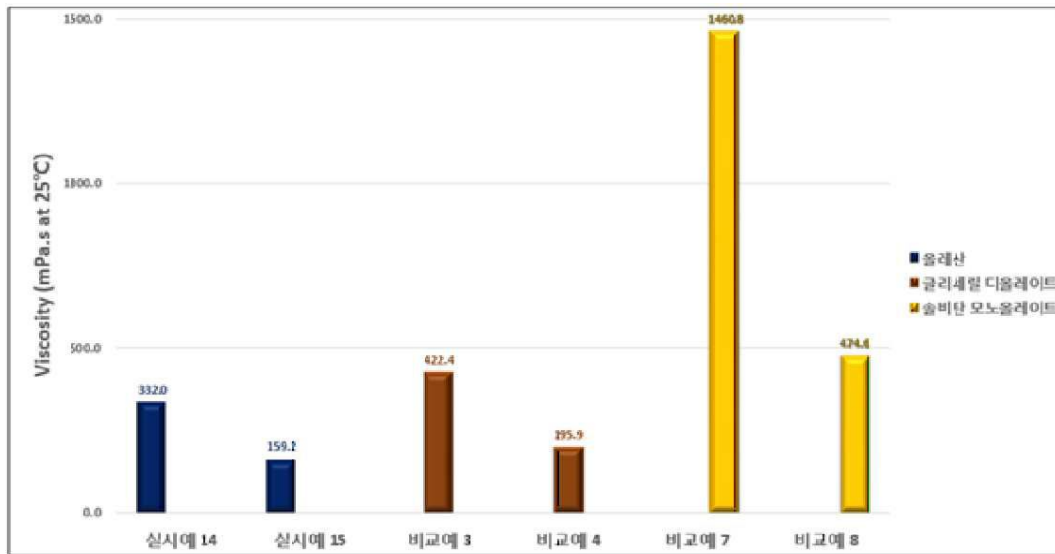
[0102] 주입량: 100 μl

[0103] 파장: 220 nm (자외부흡광광도계)

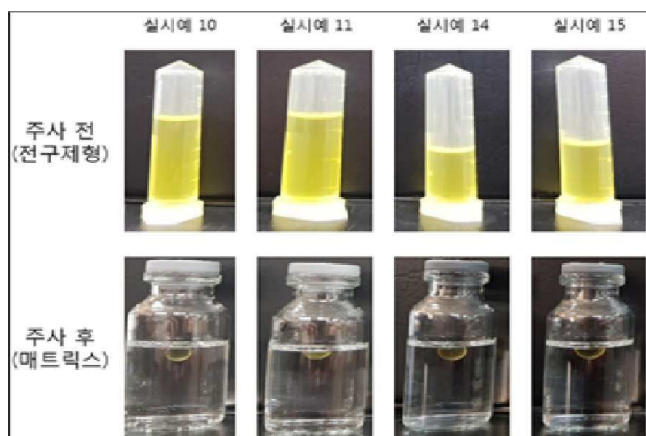
[0104] 상기와 같이 시험관 내 방출시험(*in vitro* release tests)를 수행하여 얻어진 결과는 도 6과 같다. 도 6의 결과로부터, 본 발명에 따라 얻어진 지질 용액 형태의 서방성 주사용 약학 조성물은 장기간 동안 효과적인 서방성 방출 패턴을 나타냄을 확인할 수 있다.

도면

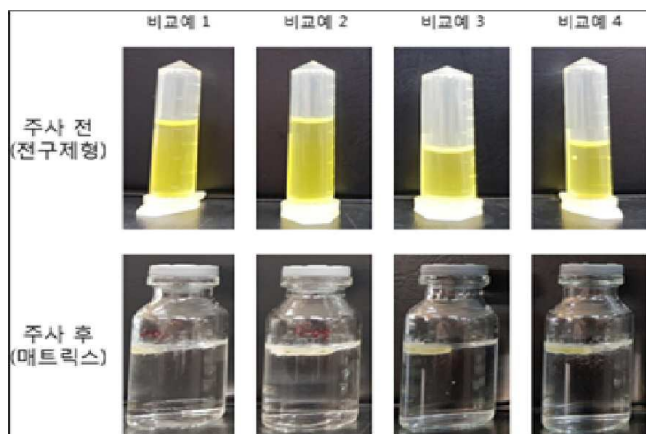
도면1



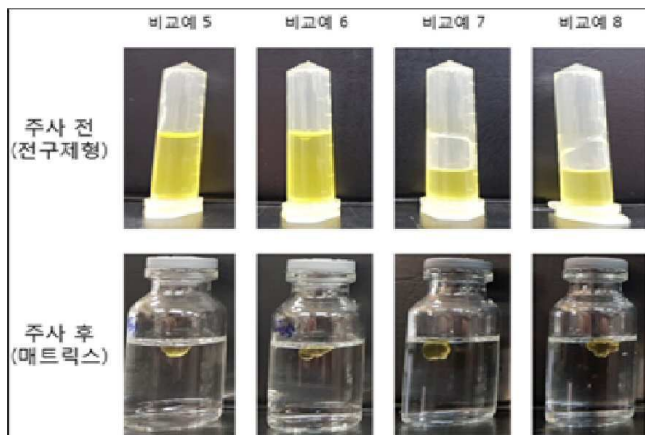
도면2a



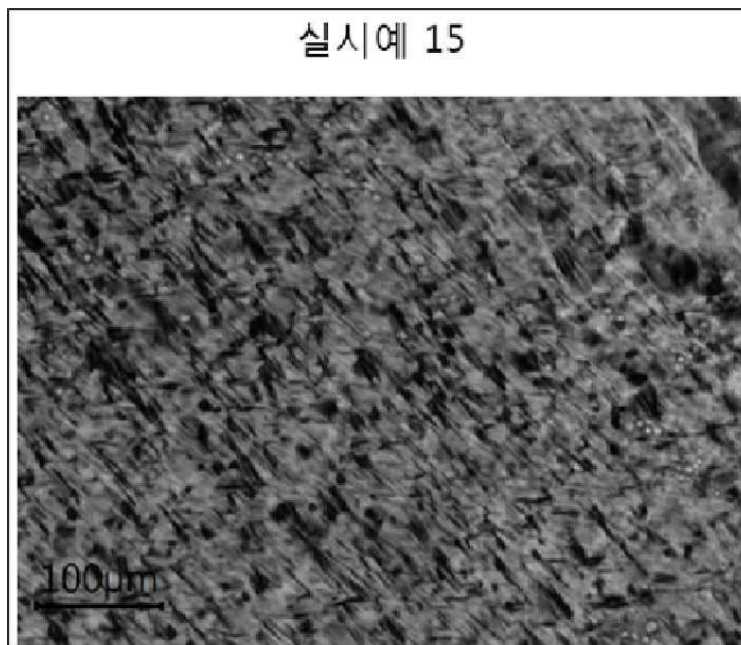
도면2b



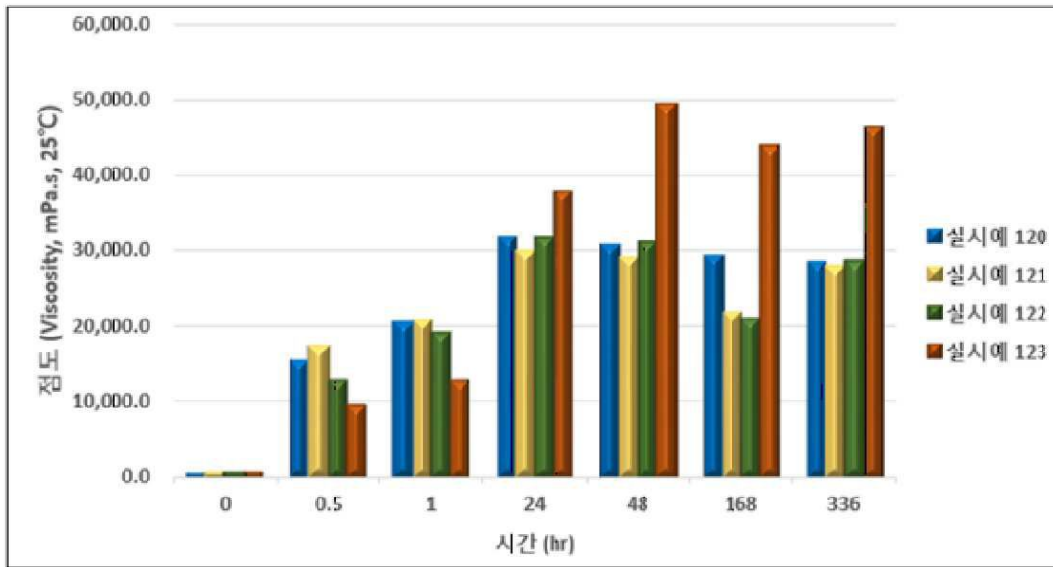
도면2c



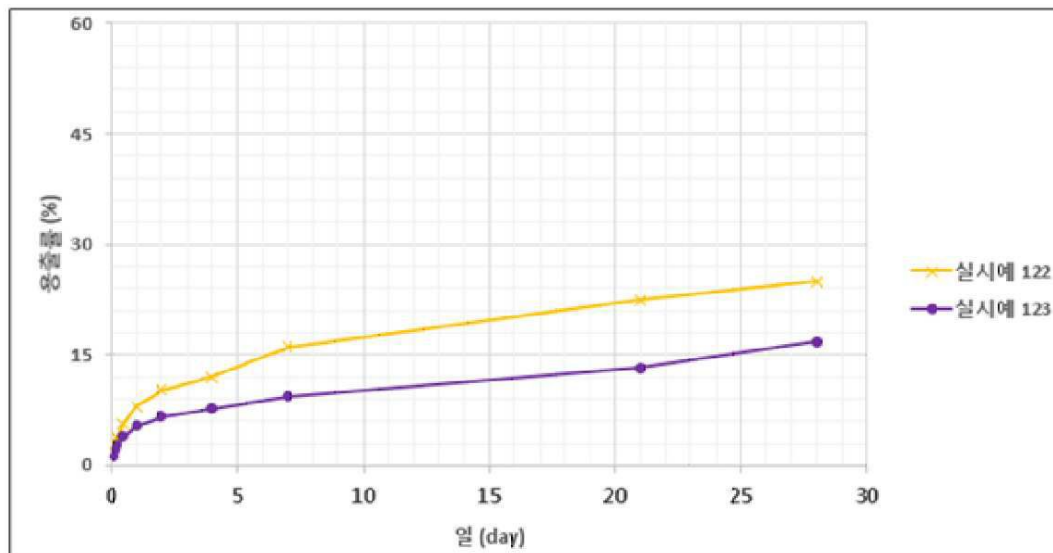
도면3



도면4



도면5



도면6

