명세서

발명의 명칭: 날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물 및 이의 제조 방법

기술분야

[1] 본 발명은 날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] 알코올 의존증(alcohol dependence)이란 알코올 결여 시의 불쾌감을 피하기 위하여 지속적 또는 주기적으로 음주하고 싶다는 강박적 욕구가 항상 있고 알코올 과잉 반복섭취의 결과 여러 종류의 정신적, 신체적 및 사회적 장애를 일으키는 것을 말한다.

[3] 한국보건사회연구원에 의하면 2001년 우리나라 남자 26.1%, 여자 10.5%, 성인 전체의 20.9%가 알코올 의존상태라고 한다. 이것은 성인 5명 중 1명이 알코올 의존 상태라는 것으로 이로 인한 사회적 문제와 소요비용이 증가하고 있다.

[4] 날트렉손(naltrexone)은 오피오이드(opioid) 수용체의 길항제로써 1984년부터 미국 식품의약안전처(FDA)의 승인을 받아 알코올중독증의 치료제로써 사용되어 왔다.

[5] 일반적인 용량용법(50mg/인/일)에서 날트렉손은 오피오이드 수용체와 결합하여 차단함으로써 알코올의 오피오이드 분비 증가를 통한 양성강화효과를 감소시키는 작용을 하는 것으로 알려져 있으며, 장기복용 시에는 간세포 손상의 위험성이 증가시킬 수 있다.

[6] 이러한 부작용에 대한 우려로 날트렉손의 용량용법을 감소하여 투약하더라도, 알코올 의존증 치료에 효과적이라는 것이 보고되고 있다.

[7] 다만, 일반적인 용량용법과 저용량 날트렉손의 투약의 경우에도, 모두 매일 경구 복용하는 방식으로, 기존에 매일 경구 복용하는 날트렉손 정제의 경우에는 알코올 중독 환자들이 매일 약품 복용과 알코올 섭취를 고민하게 되어, 알코올 섭취에 대한 유혹에서 쉽게 벗어나지 못하는 문제가 있다.

[8] 이러한 문제점을 극복하고자 날트렉손을 장기지속형 주사제로 개발하여 1회 투여로 1개월 동안 효과가 지속되도록 한 제형이 개발되었으나, 혈중 유효약물 농도 유지를 위해 과도한 양의 약물을 투여하고 이로 인한 초기 과도 방출(initial burst)로 인한 부작용이 문제될 수 있다.

[9] 상기와 같은 문제를 해결하기 위해, 1회 주사로 복용의 편의성을 높이고 방출제어를 통해 C_{max}를 낮추면서도 1개월동안 약물이 유효농도 이상을 유지할 수 있는 날트렉손을 포함하는 서방성 제형의 개발이 필요하다.

[10] [선행기술문헌]

[11] [특허문헌]

[12] (특허문헌1) KR 10-2018-0129909 A1

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[13] 본 발명의 목적은 날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물 및 이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[14] 본 발명의 다른 목적은 표적 부위에서 날트렉손의 방출 속도를 조절하여, 초기 과방출을 방지하며, 날트렉손을 1개월 동안 지속적으로 방출하여, 날트렉손에 의한 효과를 나타내기에 충분한 혈중 농도를 유지할 수 있는 날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물 제공하는 것이다.

[15] 본 발명의 다른 목적은 마이크로 입자가 균질하고 우수한 품질을 가지면서도, 난용성 약물인 날트렉손의 봉입률이 높은 마이크로 입자를 제조할 수 있는 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[16] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물에 관한 것으로, 마이크로 입자를 포함하며, 상기 마이크로 입자는 날트렉손 및 생분해성 고분자를 포함하며, 하기 식 1에 의한 값이 120 내지 320일 수 있다:

[17] [식 1]

[18] AUC_{inf}/C_{max}

[19] 여기서,

[20] AUC_{inf}(ng*hr/ml)는 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 비글견에 주사제로 투여하고, 날트렉손의 혈중 농도를 측정한 결과에 따른 혈중농도-시간 곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve) 값이며,

[21] Cmax(ng/ml)는 상기 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 비글견에 주사제로 투여한 후, 날트렉손의 최대 혈중 농도 값이다.

[22] 상기 마이크로 입자는 하기 식 2에 의한 값이 0.8 내지 1.5일 수 있다:

[23] [식 2]

[24] $$\frac{D90-D50}{D50-D10}$$

[25] 여기서,

[26] D10은 입자의 누적분포에서 최대값에 대하여 10%에 해당하는 입자의 직경이며,

[27] D50은 입자의 누적분포에서 최대값에 대하여 50%에 해당하는 입자의 직경이며,

[28] D90은 입자의 누적분포에서 최대값에 대하여 90%에 해당하는 입자의 직경이다.

[29] 상기 조성물은 240mg 초과 내지 310 mg 미만으로 날트렉손을 포함할 수 있다.

[30] 상기 생분해성 고분자는 폴리락트산, 폴리락타이드, 폴리락틱-코-글리콜산, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[31] 상기 마이크로 입자는 날트렉손 및 생분해성 고분자를 1:1 내지 1: 10의 중량비율로 포함할 수 있다.

[32] 주사제로 투여 시, 표적 부위에서 날트렉손의 방출 속도가 조절되어 1개월 동안 날트렉손이 지속적으로 방출될 수 있다.

[33] 상기 주사용 조성물은 현탁 용제를 포함할 수 있다.

[34] 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물의 제조 방법은 1) 날트렉손 및 생분해성 고분자를 2종 이상의 유기 용매를 포함하는 혼합 용매에 용해시켜 유상 용액을 제조하는 단계; 2) 계면활성제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계; 3) 상기 유상 용액 및 상기 수상 용액을 이용하여 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 제조하는 단계; 및 4) 상기 마이크로 입자를 현탁 용제와 혼합하는 단계를 포함하며, 하기 식 1에 따른 값이 120 내지 320일 수 있다:

[35] [식 1]

[36] AUC_{inf}/C_{max}

[37] 여기서,

[38] AUC_{inf}(ng*hr/ml)는 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 비글견에 주사제로 투여하고, 날트렉손의 혈중 농도를 측정한 결과에 따른 혈중농도-시간 곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve) 값이며,

[39] Cmax(ng/ml)는 상기 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 비글견에 주사제로 투여한 후, 날트렉손의 최대 혈중 농도 값이다.

[40] 상기 혼합 용매는 제1 용매 및 공용매를 포함하며, 상기 제1 용매는 디클로로메탄일 수 있다.

[41] 상기 제1 용매 및 공용매는 1:0.5 내지 1:10의 중량비로 포함될 수 있다.

발명의 효과

[42] 본 발명은 표적 부위에서 날트렉손의 방출 속도를 조절하여, 초기 과방출을 방지하며, 날트렉손을 1개월 동안 지속적으로 방출하여, 날트렉손에 의한 효과를 나타내기에 충분한 혈중 농도를 유지할 수 있다.

[43] 또한, 마이크로 입자가 균질하고 우수한 품질을 가지면서도, 난용성 약물인 날트렉손의 봉입률이 높은 마이크로 입자를 제조할 수 있는 제조 방법에 관한 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[44] 본 발명은 날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물에 관한 것으로,

마이크로 입자를 포함하며, 상기 마이크로 입자는 날트렉손 및 생분해성 고분자를 포함하며, 하기 식 1에 의한 값이 120 내지 320일 수 있다:

[45] [식 1]

[46] AUC_{inf}/C_{max}

[47] 여기서,

[48] AUC_{inf}(ng*hr/ml)는 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 비글견에 주사제로 투여하고, 날트렉손의 혈중 농도를 측정한 결과에 따른 혈중농도-시간 곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve) 값이며,

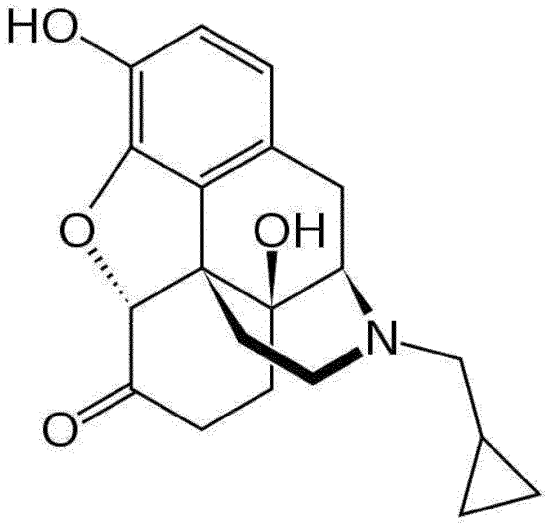
[49] Cmax(ng/ml)는 상기 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 비글견에 주사제로 투여한 후, 날트렉손의 최대 혈중 농도 값이다.

발명의 실시를 위한 형태

[50] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

[51] 본 발명에서 날트렉손은
N-시클로프로필-메틸노르옥시모르폰(N-Cyclopropyl-methylnoroxymorphone),
N-시클로프로필메틸-14-히드록시디히드로-모르피논(N-Cyclopropylmethyl-14-hydroxydihydro-morphinone),
17-(시클로프로필메틸)-4,5알파-에폭시-3,14-디히드록시모르피난-6-온(17-(Cyclopropylmethyl)-4,5α-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one), EN-1639A, 또는 UM-792로도 불릴 수 있다.

[52] 상기 날트렉손은 하기 화학식으로 나타내는 화합물일 수 있다:

[53] 

[54] 상기 본 발명의 날트렉손은 날트렉손의 용매화물, 입체이성질체, 프로드러그(prodrug), 대사체(예, 6β-naltrexol), 유도체(예를 들어, naloxone), 유리

염기(free base) 또는 이들의 조합 형태일 수 있다.

[55] 상기 입체이성질체(stereoisomer)는 분자식 및 구성원자의 연결 방법도 같으나 원자 사이의 공간적 배치가 다른 것을 말한다. 상기 용매화물(solvate)는 유기 또는 무기 용매에 용매화된 화합물을 말한다. 상기 용매화물은 예를 들어, 수화물이다. 상기 입체 이성질체는 부분 입체 이성질체(diastereomer) 또는 거울상 이성질체(enantiomer)일 수 있다. 상기 프로드러그는 화합물을 투여한 후 생체 내에서 표적 화합물로 변화되는 화합물일 수 있다. 상기 대사체는 화합물이 생체 내 대사과정을 통해 생성된 화합물일 수 있다. 상기 유도체(derivative)는 날트렉손의 구조 일부를 다른 원자나 원자단으로 치환하여 얻어지는 화합물을 말한다.

[56] 본 발명의 일 실시예에 따른 날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물은 마이크로 입자를 포함하며, 상기 마이크로 입자는 날트렉손 및 생분해성 고분자를 포함하며, 하기 식 1에 의한 값이 120 내지 320일 수 있다:

[57] [식 1]

[58] AUC_{inf}/C_{max}

[59] 여기서,

[60] AUC_{inf}(ng*hr/ml)는 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 비글견에 주사제로 투여하고, 날트렉손의 혈중 농도를 측정한 결과에 따른 혈중농도-시간 곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve) 값이며,

[61] Cmax(ng/ml)는 상기 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 비글견에 주사제로 투여한 후, 날트렉손의 최대 혈중 농도 값이다.

[62] 날트렉손은 μ-수용체에 대한 높은 친화력을 가진 경쟁 대항제로서 모르핀이나 헤로인 등과 같은 다른 완전 효능제와 경쟁할 수 있는 더 큰 효능을 가지고 있다.

[63] 날록손(naloxone)보다 두 배의 길항 효과를 가진 날트렉손 (naltrexone)은 Revia(경구 정제) 또는 Vivitrol(근육 주사)과 같이 몇 가지 복용방법으로 오피오이드 치료에 사용된다.

[64] Vivitrol의 임상 용량($_{Cmax}$)은 380mg으로, 28 일 동안 날트렉손(즉, 50mg)을 일일 경구 투여하는 것의 3 ~ 4 배다.

[65] 또한, 날트렉손 염산염 및 기타 화합물의 조합을 포함하는 날트렉손 염산염의 다양한 제품들이 알려져 있다. 예를 들어 Contrave (경구 정제, 8mg naltrexone hydrochloride 및 90mg bupropion hydrochloride), Embeda (경구 캡슐, 25:1 비율의 naltrexone hydrochloride 및 morphine sulfate) 및 Troxyca ER (경구 캡슐, 1.2mg naltrexone hydrochloride 및 10mg oxycodone hydrochloride)이 있다.

[66] 상기와 같은 제품들은 비만치료에 사용되거나 강한 통증을 완화하기 위해 사용된다. 작용제 활성이 없는 비선택적 오피오이드 길항제로서 날트렉손은 오피오이드 완전 작용제(예를 들어 methadone) 또는 오피오이드 부분 작용제(예를 들어 buprenorphine)와 함께 사용되어 치료 과정에서 오피오이드의 남용을 줄인다.

[67] 상기와 같이, 종래 날트렉손의 장기 지속형 주사제로 판매되고 있는, Vivitrol의 임상 용량(C_{max})은 380mg으로, 한달 동안 지속적으로 날트렉손에 의한 치료 효과를 유지하기 위해 과량을 투여하고 있다. 즉, Vivitrol의 경우 투여 용량이 임상 용량 이하로 투여될 경우는 한달 동안 지속적인 날트렉손에 의한 치료 효과를 나타내지 못하는 문제가 있다.

[68] 후술하는 바와 같이, Vivitrol의 경우는 투여 용량에 맞춰, AUC_{inf}(혈중농도-시간 곡선하면적) 값이 크고, 투여 초기 과방출이 나타나는 것을 확인할 수 있다.

[69] 이에, 상기 식 1에 의한 값을 확인하면, 본 발명의 범위 값 미만으로 나타나는 것을 확인할 수 있다. 이러한 결과가 나타나는 것은, 투여 용량이 많아, 날트렉손의 총 방출량은 크지만, 대다수의 날트렉손이 투여 초기에 방출됨을 의미한다고 할 것이다.

[70] 구체적으로, 상기 식 1에서 AUC_{inf}는 날트렉손의 생체흡수율의 정도를 의미하는 것이며, Cmax(ng/ml)는 날트렉손의 최대 혈중 농도 값에 관한 것이다. 이에, 상기 식 1에 의한 값은 총 투여한 날트렉손의 생체흡수 정도와 최대 혈중 농도 값의 관계를 확인할 수 있는 것이다.

[71] 상기 식 1의 절대값이 커지기 위해선, C_{max}의 값이 작을수록 큰 값을 나타내거나, AUC_{inf}의 값이 큰 값을 나타내야 한다. 이에, C_{max}의 값이 작은 것은, 날트렉손의 과방출이 나타나지 않음을 의미한다. 다만, AUC_{inf}의 값이 큰 것은 날트렉손에 과다하게 노출되는 것을 의미하는 것으로, 이는 날트렉손에 의한 부작용의 문제가 발생할 수 있다.

[72] 반면, 식 1의 절대값이 작은 것은, C_{max}의 값이 커지거나, AUC_{inf}의 값이 작은 값을 나타내야 한다. 상기와 같이 C_{max}의 값이 큰 것은 날트렉손의 과방출을 의미하는 것으로 날트렉손에 의한 효과를 발휘하기 위한 적정 수준의 혈중 농도 수치를 넘어서는 것으로, 과방출에 의한 부작용이 문제될 수 있고, AUC_{inf}의 값이 작은 것은 날트렉손 투여량이 적어 한달 동안 지속적으로 약효가 발휘되지 않거나, 생체흡수율이 낮다는 것을 의미한다.

[73] 이에, 본 발명에서와 같이 상기 식 1에 의한 값이 120 내지 320이며, 150 내지 300이며, 170 내지 280이며, 190 내지 250이며, 200 내지 240일 수 있다. 상기 범위 내에서 서방성 주사용 조성물 내 포함된 날트렉손의 용량이 적정 수준으로 포함되어 1달 동안 지속적으로 효과를 발휘할 수 있고, 날트렉손의 과방출이 없음을 의미한다고 할 것이다.

[74] 상기 조성물 내 날트렉손의 용량이 240mg 초과 내지 310 mg 미만이며, 245 내지 305 mg일 수 있다. 상기 범위 내에서 서방성 주사용 조성물 내에 날트렉손이 포함되는 경우, 1개월 동안 날트렉손이 지속적으로 방출되어 효과를 발휘할 수 있다.

[75] 상기 마이크로 입자는 하기 식 2에 의한 값이 0.8 내지 1.5일 수 있다:

[76] [식 2]

[77] $$\frac{D90-D50}{D50-D10}$$

[78] 여기서,

[79] D10은 입자의 누적분포에서 최대값에 대하여 10%에 해당하는 입자의 직경이며,

[80] D50은 입자의 누적분포에서 최대값에 대하여 50%에 해당하는 입자의 직경이며,

[81] D90은 입자의 누적분포에서 최대값에 대하여 90%에 해당하는 입자의 직경이다.

[82] 상기 D10, D50 및 D90은 마이크로 입자에 대한 직경을 측정하고, 이에 대해 누적 분포 상에서 최대값에 대하여, 10%, 50% 및 90%에 해당되는 값을 의미하는 것이다.

[83] 상기 식 2는 (D90-D50) 과 (D50-D10)의 비율을 한정하는 것으로, 평균 입자 분포 내에서, 입자의 누적 분포 상 최대값에 대하여 90%에 해당되는 입자의 직경과 50%에 해당되는 입자의 직경 차와 50%에 해당되는 입자의 직경과 10%에 해당되는 입자의 직경 차이를 비율로 확인하여, 균일한 입자 분포 정도를 확인하는 것으로, 그 값이 1에 가까울수록 균일한 분포 폭을 의미하는 것입니다.

[84] 본 발명의 식 2는 마이크로 입자의 크기 분포를 보다 명확하게 확인하기 위한 것으로, 식 2에 의한 값이 0.8 내지 1.5이며, 0.8 내지 1.2이며, 0.8 내지 1.0이며, 0.8 내지 0.95일 수 있다. 상기 식 2에 의한 값을 만족함과 동시에, 마이크로 입자의 평균 직경(D50)이 30㎛ 초과 내지 90㎛ 미만이며, 33㎛ 내지 80㎛일 수 있다. 상기 식 2에 의한 값이 본 발명의 범위 내로 포함되는 것은, 마이크로 입자의 크기가 평균 직경 값에 근접하여 분포하는 것을 의미하는 것이다.

[85] 이는 균일한 크기의 마이크로 입자가 주사를 통해 체내로 주입되고, 균일한 크기를 갖는 마이크로 입자가 유사한 정도로 생분해되며, 상기 마이크로 입자의 생분해에 의해 날트렉손의 방출 효과를 나타낼 수 있다.

[86] 즉, 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자는, 체내에서 날트렉손의 방출 정도가 입자의 크기 및 비표면적과 연관성이 높고, 비표면적을 크게 하기 위해선 균일한 직경을 갖는 마이크로 입자를 이용하는 것이 필수적이다. 상기와 같이 입자의 크기가 매우 균일한 마이크로 입자를 이용함에 따라, 체내 주입 시, 초기 과방출을 방지할 수 있고, 장시간 지속적으로 날트렉손의 방출 효과를 나타낼 수 있어, 날트렉손에 의한 효과를 1개월 동안 발휘할 수 있다.

[87] 또한, 상기 마이크로 입자의 평균 직경(D50)이 90㎛ 이상인 경우, 주사기를 이용하여 투여 시 주사기 막힘 현상이 발생할 수 있다. 이는 마이크로 입자의 크기가 커서, 습윤성이 떨어지고 현탁 용액과 혼합 시, 일시적으로 빠르게 분산되지만 빠르게 침전되는 문제가 발생한다. 이러한 문제로 인해, 마이크로 입자와 현탁 용액간에 층분리가 발생하여 주사 시, 마이크로 입자가 니들(21G)을

통과하지 못하는 문제가 있다.

[88] 상기와 같은 문제를 해결하기 위해 주사기를 다른 종류(21G 이상)를 사용하는 것을 고려할 수 있으나, 통상적으로 사용되는 주사기에 비해 바늘이 직경이 커서 공포심 및 고통을 유발할 수 있는 문제가 있다.

[89] 상기 생분해성 고분자는 폴리락트산, 폴리락타이드, 폴리락틱-코-글리콜산, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA) 또는 폴리락타이드(PLA)이지만, 상기 예시에 국한되지 않는다.

[90] 상기 일 예시로, 폴리락티드-코-글리코리드는 락티드에 대한 글리콜리드의 몰비가 약 60:40 내지 약 90:10이며, 약 60:40 내지 약 85:15이며, 약 60:40 내지 약 80:20이며, 약 60:40 내지 약 75:25이며, 약 65:35 내지 약 90:10이며, 약 70:30 내지 약 90:10이며, 약 75:25 내지 약 90:10이며, 약 65:35 내지 약 85:15이며, 약 70:30 내지 약 80:20일 수 있으나, 상기 예시에 제한되는 것은 아니지만, 바람직하게는 폴리락티드-코-글리코리드에서 락티드에 대한 글리콜리드의 몰비는 약 75:25일 수 있다.

[91] 상기 생분해성 고분자는 1종 이상의 폴리락티드 및 1종 이상의 폴리락티드-코-글리코리드를 포함할 수 있다. 본 발명에서 생분해성 고분자는 예를 들어, 폴리락티드 2종, 폴리락티드 1종과 폴리락티드-코-글리코리드 1종, 폴리락티드-코-글리코리드 2종, 폴리락티드 3종, 폴리락티드 2종과 폴리락티드-코-글리코리드 1종, 폴리락티드 1종과 폴리락티드-코-글리코리드 2종 등의 조합을 포함할 수 있고, 특히, 폴리락티드 1종과 폴리락티드-코-글리코리드 1종, 또는 폴리락티드-코-글리코리드 2종을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[92] 상기 생분해성 고분자는 2종 이상의 폴리락티드-코-글리코리드를 포함할 수 있다.

[93] 상기 마이크로 입자는 날트렉손 및 생분해성 고분자를 1:1 내지 1: 10의 중량비율로 포함하며, 1:1 내지 1:5의 중량비율로 포함하며, 1:1 내지 1:4의 중량비율로 포함하며, 1:2의 중량비율로 포함될 수 있다. 상기 범위 내에서 주사용 조성물로 주사 가능한 용량 범위 내에서 1개월 동안 날트렉손을 지속적으로 방출하는 서방성 주사제로 제조할 수 있다. 즉, 생분해성 고분자 대비 날트렉손을 상기 범위 값 미만으로 포함하는 경우, 날트렉손을 주사제로 투여하기 위한 총 용량을 맞추기 위해서 주사용 조성물의 양이 증가하게 되고, 이는 사람에게 1회 투여 가능한 주사제의 양을 초과하는 문제가 발생하게 된다. 또한, 생분해성 고분자 대비 날트렉손을 상기 범위 값을 초과하여 포함하는 경우, 날트렉손이 균일하게 분포하는 마이크로 입자로의 제조가 용이하지 않다.

[94] 앞서 설명한 바와 같이 본 발명의 날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물은, 주사제로 투여 시, 표적 부위에서 날트렉손의 방출 속도가 조절되어 1개월 동안 날트렉손이 지속적으로 방출될 수 있다. 또한, 종래 서방성 주사제와 비교하여 초기 과방출을 방지할 수 있다.

[95] 일반적으로 날트렉손에 의한 부작용으로 취한 느낌을 호소하거나, 메스꺼움을 느끼는 등의 문제가 있다. 또한, 이러한 부작용은 일반적으로 날트렉손의 복용 후 처음 30일 이내에 나타나는 경우가 많다.

[96] 즉, 날트렉손에 의한 부작용 문제는 투여 초기 날트렉손에 과다하게 노출되는 경우 문제될 가능성이 큼을 의미한다고 할 것이다.

[97] 이러한 문제를 방지하기 위해, 본 발명에서는 후술하는 제조 방법에 의해 입자의 크기가 균일하며, 날트렉손이 고르게 분포한 마이크로 입자를 서방성 주사용 조성물에 포함하여, 초기 과방출을 방지할 수 있고, 1개월 동안 지속적으로 날트렉손을 방출할 수 있다.

[98] 즉, 본 발명에서는 날트렉손에 의한 효과를 발휘할 수 있는 정도의 유효혈중농도 이상으로 날트렉손이 방출되기는 하나, 부작용을 일으킬 정도로 과도하게 초기에 노출되는 것과, 1개월 동안 약효를 지속하기 위해 과도한 용량으로 날트렉손을 투여하는 것을 방지할 수 있다.

[99] 상기 주사용 조성물은 현탁 용제를 포함할 수 있고, 상기 현탁 용제는 등장화제, 현탁화제 및 용제를 포함한다.

[100] 보다 구체적으로, 상기 등장화제는 D-만니톨(D-Mannitol), 말티톨(Maltitol), 솔비톨(Sorbitol), 락티톨(Lactitol), 자일리톨(Xylitol), 염화나트륨(Sodium chloride) 및 이의 혼합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 바람직하게는 D-만니톨이지만, 상기 예시에 국한되지 않는다.

[101] 상기 현탁화제는 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(Soduim Carboxymethylcellulose), 폴리소르베이트80(Polysorbate 80), 녹말(starch), 녹말 유도체, 다가알콜류, 키토산(chitosan), 키토산 유도체, 셀룰로스(cellulose), 셀룰로스 유도체, 콜라겐(collagen), 젤라틴 (gelatin), 히알루론산(hyaluronic acid, HA), 알긴산(alginic acid), 알진(algin), 펙틴(pectin), 카라기난(carrageenan), 콘드로이틴(chondroitin), 콘드로이틴 설페이트(chondroitin sulfate), 덱스트란(dextran), 덱스트란 설페이트(dextran sulfate), 폴리라이신(polylysine), 티틴(titin), 피브린(fibrin), 아가로스 (agares), 플루란(fluran), 잔탄검(xanthan gum) 및 이의 혼합으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 및 폴리소르베이트 80이지만, 상기 예시에 국한되지 않는다.

[102] 상기 용제는 주사용수(Injection water)를 이용할 수 있으며, 주사용수로 사용가능한 용제는 제한 없이 모두 사용 가능하다.

[103] 본 발명의 일 실시예에 따른 날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물의 제조 방법은 1) 날트렉손 및 생분해성 고분자를 2종 이상의 유기 용매를

포함하는 혼합 용매에 용해시켜 유상 용액을 제조하는 단계; 2) 계면활성제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계; 3) 상기 유상 용액 및 상기 수상 용액을 이용하여 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 제조하는 단계; 및 4) 상기 마이크로 입자를 현탁 용제와 혼합하는 단계를 포함할 수 있다.

[104] 상기 날트렉손 및 생분해성 고분자를 용해시키기 위한, 혼합 용매는 제1 용매 및 공용매를 포함하며, 상기 제1 용매는 디클로로메탄일 수 있다.

[105] 일반적으로 유기 용매를 이용하여 마이크로 입자를 제조하기 위해, 약물 및 생분해성 고분자가 쉽게 용해되는 용매를 이용하며, 이때, 일반적으로 사용되는 용매는 디클로로메탄일 수 있다.

[106] 다만, 상기 디클로로메탄과 같은 유기 용매를 사용하는 경우에도, 일부 난용성 약물은 낮은 용해도를 갖고 있고, 이러한 문제를 해결하기 위해, 본 발명에서는 제1 용매 이외에 공용매를 추가로 포함하여, 날트렉손에 대한 용해도를 높이고, 추후, 유기 용매 제거 시에도 쉽게 제거가 가능하도록 한 것을 특징으로 한다.

[107] 상기 공용매는 밀도가 1.3 g/cm^3 이하이거나, 극성(Polarity index)이 3 이하이거나, 끓는점이 50℃이하이거나, 수용해도가 2^{20} 내지 8^{20} g/100g water 일 수 있다. 구체적으로, 상기 공용매는 밀도가 1.3 g/cm^3 이하이며, 0.5 내지 1.3 g/cm^3 이며, 0.5 내지 1.0 g/cm^3 이며, 0.6 내지 0.9 g/cm^3 일 수 있다.

[108] 또한, 극성이 3 이하이며, 1 내지 3이며, 2 내지 3일 수 있다.

[109] 또한, 끓는 점이 50℃이하이며, 30℃ 내지 50℃이며, 30℃ 내지 40℃일 수 있다.

[110] 또한, 수용해도가 2^{20} 내지 8^{20} g/100g water이며, 3^{20} 내지 8^{20} g/100g water이며, 5^{20} 내지 8^{20} g/100g water일 수 있다.

[111] 상기 밀도 조건, 극성 조건, 끓는점 조건 또는 수용해도를 충족하는 공용매를 제1 용매와 혼합하여 사용하는 경우, 1차 용매를 도와 난용성 약물인 날트렉손의 용해도를 증가시키는 역할을 하며, 제조된 마이크로 입자 내에서 잔류 유기 용매를 제거할 때도, 공용매를 사용할 경우 공용매가 제1 용매인 디클로로메탄 보다 먼저 제거되면서, 약물이 수상 용액으로 빠져나가는 것을 방지하고, 유상 용액에 존재하는 생분해성 고분자의 농도 또는 점도를 상승시키고, 날트렉손과 생분해성 고분자 간의 결합을 더 강하게 만들어 날트렉손의 생분해성 고분자 내의 봉입률을 상승시킬 수 있다.

[112] 또한, 상기 공용매의 끓는 점이 50℃ 이하이기 때문에, 용매 제거 과정에서 가열하더라도 생분해성 중합체의 성질이 변하지 않게 되고, 마이크로 입자의 방출 패턴을 변화시키지 않을 수 있다. 더불어 상기 공용매는 낮은 밀도를 가지는 것이므로, 적은 양으로 사용하여도 유상 용액의 점도 또는 밀도를 낮출 수 있으며, 이에 따라 균일하고 우수한 품질을 가지는 마이크로 입자의 제조가 가능하다.

[113] 상기와 같은 공용매는 구체적으로 휘발성 유기 용매 또는 휘발성 비극성 유기 용매일 수 있다.

[114] 상기 휘발성 유기 용매는 아세톤, 아세토니트릴, 벤젠, 부틸알코올 카본

디설피드, 카본 테트라클로리드, 클로로포름, 시클로헥산, 1,1-디클로로에탄, 디메톡시에탄, 에탄올, 디에틸에테르, 에틸 아세테이트, 헵탄, 헥산, 메탄올, 메틸 아세테이트, 메틸 t-부틸 에테르, 펜탄, 프로필알코올, 테트라히드로퓨란 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[115] 또한, 상기 휘발성 비극성 유기 용매는 시클로헥산, 펜탄, 헥산, 헵탄, 카본 테트라클로리드, 카본디설피드, 벤젠, 디에틸에테르, 메틸 t-부틸 에테르, 테트라히드로퓨란, 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 클로로포름 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[116] 상기 공용매를 제1 용매와 혼합 용매로 이용하는 경우, 상기 공용매는 비록 그 자체로서는 날트렉손 또는 생분해성 중합체를 잘 용해시키지 못하는 것이더라도, 제1 용매인 디클로로메탄과 함께 작용할 경우 오히려 난용성 약물 또는 생분해성 중합체의 용해도를 상승시키며 유상 용액의 점도를 낮출 수 있다.

[117] 또한 앞서 설명한 바와 같이, 상기 공용매는 디클로로메탄 보다 먼저 휘발하거나 증발하는 성질을 가지는 것일 수 있다. 일반적으로 날트렉손의 수상 용액으로의 전이는 완전히 건조되지 않은 마이크로 입자의 표면에서 발생하며, 마이크로 입자의 내부에 잔류하는 유기 용매가 제거되면서 내부 점도가 높아지고 경화가 일어나면, 수상 용액과의 반응성이 낮아져 수상 용액으로 날트렉손이 전이될 확률이 낮아진다.

[118] 이에, 상기와 같은 특성을 가지는 공용매를 사용할 경우 공용매가 1차 용매인 디클로로메탄 보다 먼저 제거되면서, 날트렉손이 수상 용액으로 빠져나가는 것을 방지하고, 유상 용액에 존재하는 생분해성 고분자의 농도 또는 점도를 상승시키고, 날트렉손과 생분해성 고분자 간의 결합을 더 강하게 만들어 날트렉손의 생분해성 고분자 내의 봉입률을 상승시킬 수 있다.

[119] 균일하고 우수한 품질의 마이크로 입자를 제조하기 위해서는, 마이크로 입자, 생분해성 고분자 및 유기 용매를 포함하는 유상 용액의 점도 또는 밀도가 중요하다. 상기 공용매는 1차 용매보다 낮은 밀도를 가지므로, 적은 양으로 사용하여도 유상 용액의 밀도를 낮출 수 있어, 미세 유체법에 의해 마이크로 입자를 제조하고자 하는 경우, 마이크로 채널 내에서 유상 용액과 수상 용액이 층류를 유지하도록 하여 균일하고 우수한 품질의 마이크로 입자의 제조를 가능케하고, 잔류 유기 용매가 용이하게 제거될 수 있도록 할 수 있다.

[120] 상기 공용매는 바람직하게는 디에틸에테르 또는 펜탄일 수 있으나 상기 예시에 국한되지 않고, 앞선 공용매의 조건을 충족하며, 제1 용매와 함께 난용성 약물인 날트렉손의 용해도를 높이고, 제1 용매보다 먼저 휘발하거나 증발하는 성질을 가지는 것은 제한 없이 모두 사용 가능하다.

[121] 상기 1) 단계에서, 날트렉손 및 혼합 용매의 중량비는 약 1:7 내지 약 1:30이며, 약 1:7 내지 약 1:29이며, 약 1:7 내지 약 1:28이며, 약 1:7 내지 약 1:27이며, 약 1:7 내지 약 1:26이며, 약 1:7 내지 약 1:25이며, 약 1:7 내지 약 1:24이며, 약 1:7 내지 약 1:23이며, 약 1:7 내지 약 1:22이며, 약 1:7 내지 약 1:21이며, 약 1:7 내지 약

1:20이며, 약 1:7 내지 약 1:19이며, 약 1:7 내지 약 1:18이며, 약 1:7 내지 약 1:17이며, 약 1:7 내지 약 1:16이며, 약 1:7 내지 약 1:15일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[122] 상기 1) 단계에서 날트렉손 및 생분해성 고분자의 중량비는 약 1: 0.5 내지 약 1:10이며, 약 1: 0.5 내지 약 1:9이며, 약 1: 0.5 내지 약 1:8이며, 약 1:0.5 내지 약 1:7이며, 약 1:0.5 내지 약 1:6이며, 약 1:1 내지 약 1:5일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[123] 상기 1) 단계에서, 공용매 및 1차 용매의 중량비는 약 1: 0.5 내지 약 1:10이며, 약 1: 0.5 내지 약 1:9이며, 약 1: 0.5 내지 약 1:8이며, 약 1:0.5 내지 약 1:7이며, 또는 약 1:0.5 내지 약 1:6일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[124] 바람직하게, 날트렉손 및 혼합 용매의 중량비는 1:15 내지 1:20이고, 공용매 및 제1 용매의 중량비는 1:0.5 내지 1:6일 수 있으나, 상기 예시에 제한되는 것은 아니다. 상기 범위 내에서 날트렉손이 잘 용해될 수 있는 것으로, 상기 범위 값 미만으로 혼합 용매가 포함되는 경우, 날트렉손이 재결정화되어 석출되는 문제가 발생하고, 점도가 너무 높아지므로 여과 및 제조에 어려움이 발생할 수 있다. 용매량을 너무 많이 사용하는 경우 제조에는 큰 문제가 없으나 절대적인 유기 용매 사용량이 많아져 날트렉손이 수상 용액으로 손실될 수 있고 잔류 유기 용매를 제거하기 어려울 수 있다.

[125] 유기 용매 내 생분해성 고분자의 함량은 생분해성 고분자(예: 폴리락티드-코-글리코리드 공중합체)의 사용량을 기준으로 약 5 내지 약 50 중량%이며, 약 5 내지 약 40 중량%이며, 약 5 내지 약 30 중량%이며, 약 5 내지 약 20 중량%이며, 약 5 내지 약 10 중량%일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 유기 용매의 전체 사용량은 생분해성 고분자의 점도 및 날트렉손의 사용량에 따라 변경될 수 있다. 날트렉손의 양이 많거나 생분해성 고분자의 점도가 높다면 유기 용매 사용량을 늘려 전체 농도를 낮출 수 있다. 다만, 상기 범위 내에서 유기 용매 내에 생분해성 고분자를 용해하는 경우, 마이크로 입자의 제조 편의를 달성하며, 잔류 유기 용매 제거도 용이한 범위 내일 수 있다.

[126] 상기 생분해성 고분자는 앞서 설명한 내용과 동일하므로, 관련 내용에 대한 자세한 설명은 생략하도록 한다.

[127] 상기 수상 용액은 물 및 계면활성제를 포함할 수 있다. 여기서 계면활성제는 유상 용액이 안정한 마이크로 입자의 형성을 도울 수 있는 것이라면 제한되지 않고 사용될 수 있다.

[128] 구체적으로 계면활성제는 비이온성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다. 예를 들어, 계면활성제는 폴리에틸렌글리콜 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 올레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리비닐알콜(polyvinyl alcohol; PVA), 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 레시틴, 젤라틴, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌

피마자유 유도체, 스테아르산 나트륨, 에스테르 아민, 리니어 디아민, 패티 아민 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[129] 상기 수상 용액에 포함되는 계면활성제의 함량은 0.1 내지 1.0 %(w/v)이며, 0.2 내지 0.8 %(w/v)이며, 0.25 내지 0.7 %(w/v)이며, 0.4 내지 0.6 %(w/v)이며, 0.4 내지 0.5 %(w/v)이며, 0.5 내지 0.6 %(w/v)이며, 0.1 내지 0.3 %(w/v)이며, 0.2 내지 0.3 %(w/v)이며, 0.25 내지 0.3 %(w/v)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 계면활성제를 포함하는 수상 용액은 0.5%(w/v)의 PVA 용액일 수 있으나, 상기 예시에 제한되지 않는다.

[130] 상기 1) 단계의 유상 용액에 대한 점도는 유체의 점도(단위: cP; centipoise)가 마이크로 채널 내에서의 유체가 층류 상태를 유지하도록 하는 범위에 있을 수 있다. 상기 유체의 점도는 브룩필드 모델(Brookfield Model) LVT 점도계로 측정될 수 있으며, LV 01 또는 LV 02 스핀들을 사용하여 80 내지 100 rpm에서 측정될 수 있다. 상기 유상 용액의 점도 측정은 25 ℃에서 측정하며, 점도계로 측정을 시작하게 되면 측정 용액이 안정화된 이후 일정한 수치의 점도 측정하게 되고, 일반적으로 용액의 안정화는 1분 내외로 진행하였다.

[131] 상기 1) 단계의 유상 용액은 상기 2) 단계의 수상 용액과 층류 상태를 유지하도록 하는 점도 또는 밀도를 가지는 것일 수 있다. 구체적으로, 마이크로 채널 내에 흐르고 있는 수상 용액에 유상 용액이 주입되었을 때, 마이크로 채널 내의 유체가 층류 상태를 유지하도록, 유상 용액이 점도 또는 밀도를 가질 수 있다. 예를 들어, 마이크로 채널 내에 흐르는 유체의 레이놀즈 수가 2,300 이하를 만족하도록, 유상 용액이 점도 또는 밀도를 가질 수 있다.

[132] 상기 3) 단계는 유상 용액 및 수상 용액을 이용하여 에멀전법, 다공성 멤브레인법, 분무 건조법 또는 미세유체법에 의해 마이크로 입자를 제조할 수 있다.

[133] 구체적으로, 상기 미세유체법에 의해 마이크로 입자를 제조하는 공정은, a) 유상 용액을 직선 방향의 마이크로 채널로 주입하는 단계, b) 수상 용액을 양 측면 또는 일 측면의 마이크로 채널로 주입하는 단계 및 c) 마이크로 입자를 수집하는 단계를 포함할 수 있다.

[134] 상기 a) 단계는 유상 용액을 직선 방향의 마이크로 채널로 주입하여, 흐르게 하는 것이며, 상기 b) 단계는 수상 용액을 직선 방향의 마이크로 채널과 교차점을 형성하도록 형성된 양 측면 또는 일 측면의 마이크로 채널로 주입하여 흐르게 하는 것이다. 즉, 유상 용액은 직선 방향의 마이크로 채널을 따라 흐르며, 수상 용액은 상기 직선 방향의 마이크로 채널을 기준으로 양 측면 또는 일 측면에서 직선 방향의 마이크로 채널과 교차점을 형성하는 마이크로 채널을 따라 흘러, 유상 용액의 흐름과 만나게 될 수 있다.

[135] 또한 직선 방향의 마이크로 채널로 주입되는 유상 용액보다 유상 용액의 흐름과 교차점을 형성하는 수상 용액의 흐름을 더 빠른 유속으로 흐르게 하기

위해, 더 높은 압력 조건 하에서 수상 용액을 흐르게 할 수 있다.

[136] 상기와 같이, 유상 용액 및 수상 용액의 유속을 다르게 하고, 수상 용액의 유속을 유상 용액의 유속보다 빠르게 함으로써, 유상 용액의 흐름과 수상 용액의 흐름이 만나는 지점에서 상대적으로 더 빠른 유속을 가지는 수상 용액이 유상 용액을 압축하게 되고, 이때 유상 용액 및 수상 용액의 반발력으로 인해 유상 용액 내의 생분해성 고분자 및 난용성 약물인 날트렉손이 구 형상의 마이크로 입자를 생성하게 되며, 상기 구 형상의 마이크로 입자는 구형의 생분해성 고분자에 날트렉손이 고르게 분포되어 있는 형태로 형성할 수 있다.

[137] 상기 미세유체법에 의한 마이크로 입자의 제조는, 날트렉손, 유기 용매, 및 생분해성 고분자가 용해되어 있는 유상 용액을 수상 용액과 함께 마이크로 채널에 투입하여 일정한 크기의 마이크로 입자를 형성하는 방법으로, 수상 용액 내에서 마이크로 입자를 제조하는 방법일 수 있다. 이렇게 형성된 마이크로 단위의 입자는 수상 용액 내의 계면활성제에 의해 안정화되고, 형성된 입자는 건조 조건에 따라 입자 내부의 유기 용매가 증발 또는 휘발되면서 입자 내의 유기 용매가 제거되어 마이크로 입자를 형성할 수 있다.

[138] 상기 에멀전법은 날트렉손, 유기 용매, 및 생분해성 고분자가 용해되어 있는 유상 용액과 계면 활성제가 포함된 수상 용액을 혼합한 후, 그 혼합물에 외부의 에너지(초음파, 또는 고속 회전력 등)를 가하여 유상 용액이 수상 용액 내에서 마이크로 단위의 입자를 형성하게 하는 방법일 수 있다. 상기 에멀전법에 의해 형성된 마이크로 입자는 건조 조건에 따라 입자 내부의 유기 용매가 증발 또는 휘발되면서 입자 내의 유기 용매가 제거되고 마이크로 입자가 형성될 수 있다.

[139] 상기 다공성 멤브레인법은 날트렉손, 유기 용매, 및 생분해성 고분자가 용해되어 있는 유상 용액(분산상)을 미세 공극(micro pore)이 뚫려있는 다공성 멤브레인의 일측면에 흘려주고, 다공성 멤브레인의 반대쪽 측면에 계면 활성제 포함된 수상 용액(연속상)을 흘려주어, 수상 용액의 흐름으로 유상 용액을 끊어주어 마이크로 입자를 제조하는 방법이다.

[140] 상기 분무 건조법은 수상 용액을 사용하지 않고, 날트렉손, 유기 용매, 및 생분해성 고분자가 용해되어 있는 유상 용액을 분무 건조기에서 분무하면서 가온된 공기를 불어주어 마이크로 입자를 제조하는 방법이다. 유상 용액을 미세 분무하면서 마이크로 단위의 입자가 형성되고, 가온된 공기에 의해 입자 내부의 유기 용매가 증발 또는 휘발되면서 용매가 제거되고 마이크로 입자가 형성될 수 있다.

[141] 상기 에멀전법 및 분무 건조법의 구체적인 예는, 예를 들어 문헌[Koerner, J. (2019). Harnessing Dendritic Cells for Poly (D,L-lactide-co-glycolide) Microspheres (PLGA MS)—Mediated Anti-tumor Therapy. Frontiers] 및 문헌[Wang, Y (2016). Manufacturing Techniques and Surface Engineering of Polymer Based Nanoparticles for Targeted Drug Delivery to Cancer. Nanomaterials 6(2), 26]에 기재되어 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[142] 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자는 상기 제조 방법에 의해 제조된 마이크로 입자이다.

[143] 상기 마이크로 입자의 날트렉손에 대한 봉입률은 약 90%이며, 약 91%이며, 약 92%이며, 약 93%이며, 약 94%이며, 약 95%이며, 약 96%이며, 약 97%이며, 약 98%이며, 약 99%이며, 약 100%일 수 있다.

[144] 상기 마이크로 입자는 미립구 또는 마이크로스피어로도 지칭될 수 있으며, 입자 내에 유효 성분으로 날트렉손을 포함할 수 있는 것을 의미할 수 있다.

[145] 실험예 1

[146] 용매에 따른 날트렉손 마이크로 입자의 봉입률, 잔류 유기 용매 및 용해 비교 실험

[147] (1) 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자의 제조

[148] 실험에 사용하기 위한 마이크로 입자를 아래와 같이 제조하였으며, 마이크로 입자 제조 시 사용한 성분들의 함량은 표 1에 정리하였다.

[149] [실시예 1]

[150] 유리염기 형태의 날트렉손 0.5g 및 DL-락티드/글리코리드 공중합체 1.0g을 디클로로메탄 10.0g 및 디에틸에테르 2.3g에 혼합하여 용해하였다. 혼합한 유상 용액을 마이크로 채널에 각각 적용하여, 유상 용액 및 수상 용액의 교차점에서 마이크로 입자로 제조하고, 이를 수상 용액 상(10℃)에서 수집하였다. 수상 용액은 0.5 %(w/v)의 PVA 용액(물에 0.5 %(v/v)의 PVA를 혼합함)이다.

[151] 상기 제조된 마이크로 입자는 10℃에서 1시간, 30℃에서 1시간 및 50℃에서 1시간 교반하여 유기 용매를 제거하였다. 제조된 마이크로 입자를 체로 획득한 후 동결건조하여 건조된 마이크로 입자 제조를 완료하였다.

[152] [실시예 2]

[153] 디클로로메탄 8.0g 및 디에틸에테르 2.0g을 혼합한 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 제조하였다.

[154] [비교예 1]

[155] 디에틸에테르 없이 디클로로메탄 8.0g을 혼합한 것을 제외하고 실시예 3과 동일하게 제조하였다.

[156] [비교예 2]

[157] 디에틸에테르 없이 디클로로메탄 12.3g을 혼합한 것을 제외하고 실시예 3과 동일하게 제조하였다.

[158] [표1]

	비교예1	비교예2	실시예1	실시예2
날트렉손	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g
75/25 DL-락티드/글리코리드 공중합체	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
디클로로메탄	8.0 g	12.3 g	10.0 g	8.0 g
디에틸에테르	-	-	2.3 g	2.0 g

[159] (2) 공용매 사용 및 유기 용매량에 따른 봉입률, 잔류 유기 용매, 석출 여부 비교

[160] 상기 실험예 1 (1)로부터 제조된 마이크로 입자에 대하여 용해도, 봉입률, 잔류 유기 용매를 평가하였다. 용해 여부는 육안으로 석출이 되었는지 확인하였고, 봉입률은 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography, HPLC)를 이용하여 측정하였다. 잔류 유기 용매는 기체 크로마토그램(GC, gas chromatogram)을 통해 분석하였다. 그 결과를 표 2에 기재하였다.

[161] [표2]

	봉입률(%)	잔류 유기 용매(ppm)	비고
비교예1	-	-	석출
비교예2	84.67	디클로로메탄: 1,764.2	-
실시예1	90.97	디클로로메탄: 806.9디에틸에테르: 322.9	-
실시예2	93.08	디클로로메탄: 1,000.5디에틸에테르: 289.8	-

[162] 비교예1 및 비교예2 비교 시, 날트렉손은 디클로로메탄에 난용성이므로 디클로로메탄의 양이 충분하지 않을 경우, 유상 용액을 제조하는 과정에서 유기 용매에 용해된 날트렉손이 재결정화로 인해 석출되는 현상이 발생하였고, 이에 따라 마이크로 입자를 제조할 수 없었다.비교예 2와 실시예 1 및 실시예 2 비교 시, 공용매로 디에틸에테르를 사용하면, 디클로로메탄을 단독으로 사용했을 때보다 봉입률이 약 6% 상승하고, 디클로로메탄의 잔류 유기 용매량도 줄어드는 것을 확인하였으며, 전체 유기용매의 잔류량도 감소함을 확인하였다.

[163] 위 결과에 따르면 끓는점이 디클로로메탄보다 낮은 디에틸에테르를 함께 사용함으로써 봉입률의 상승 효과를 볼 수 있는데, 이는 디에틸에테르가 디클로로메탄보다 낮은 온도에서 용매 휘발이 일어나면서, 마이크로 입자 내의 날트렉손과 생분해성 고분자의 농도가 증가하여, 마이크로 입자 내에 존재하는 유상 용액의 점도를 상승시키고, 이에 따라 날트렉손과 생분해성 고분자 간의

결합을 더 강하게 유지시켜 줌에 따른 것일 수 있다.

[164] 실험예 2

[165] 용매 혼합 비율에 따른 날트렉손 마이크로 입자의 봉입률, 잔류 유기 용매, 용해 비교 실험

[166] (1) 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자의 제조

[167] 실험에 사용하기 위한 마이크로 입자를 아래와 같이 제조하였으며, 마이크로 입자 제조 시 사용한 성분들의 함량은 표 4에 정리하였다.

[168] [실시예 3]

[169] 날트렉손 0.5g 및 DL-락티드/글리코리드 공중합체 1.0g을 디클로로메탄 6.0g 및 디에틸에테르 2.0g에 혼합하여 용해하였다. 혼합한 유상 용액을 마이크로 채널에 각각 적용하여, 유상 용액 및 수상 용액의 교차점에서 마이크로 입자로 제조하고, 이를 수상 용액 상(10℃)에서 수집하였다. 수상 용액은 0.5 %(w/v)의 PVA 용액이다. 제조된 마이크로 입자는 10℃에서 1시간, 30℃에서 1시간 및 50℃에서 1시간 교반하여 유기 용매를 제거하였다. 제조된 마이크로 입자를 체로 획득한 후 동결건조하여 건조된 마이크로 입자 제조를 완료하였다.

[170] [실시예 4]

[171] 마이크로 입자를 10℃에서 1.5시간, 30℃에서 1.5시간 및 50℃에서 1.5시간 교반하여 유기 용매를 제거한 것을 제외하고 실시예 5와 동일하게 제조하였다.

[172] [실시예 5]

[173] 디에틸에테르 3.0g을 혼합한 것을 제외하고 실시예3과 동일하게 제조하였다.

[174] [표3]

	실시예3	실시예4	실시예5
날트렉손	0.5 g	0.5 g	0.5 g
75/25 DL-락티드/글라이콜라이드 공중합체	1.0 g	1.0 g	1.0 g
디클로로메탄	6.0 g	6.0 g	6.0 g
디에틸에테르	2.0 g	2.0 g	3.0 g

[175] (2) 용매 혼합 비율에 따른 날트렉손 마이크로 입자의 봉입률, 잔류 유기 용매, 용해 비교

[176] [표4]

	봉입률(%)	잔류 유기 용매(ppm)	비고
실시예3	98.97	디클로로메탄: 1,360.0디에틸에테르: 264.2	-
실시예4	90.70	디클로로메탄: 1,827.7디에틸에테르: 427.3	-
실시예5	101.19	디클로로메탄: 1,207.2디에틸에테르: 344.9	-

[177] 실시예 3 및 실시예 4 비교 시, 유기 용매 제거 시간을 오래할수록 봉입률이 오히려 저하됨을 확인할 수 있었으며, 이러한 결과는, 유기 용매 제거 시간이 길수록 유기 용매 잔류량에 있어서 유의한 차이는 없는 것으로 확인하였다.

[178] 실시예 3 및 실시예5 비교 시, 유기 용매로 사용한 디클로로메탄과 디에틸에테르의 비율이 봉입률에 영향을 미침을 확인하였다. 디클로로메탄에 대한 디에틸에테르의 비율이 증가하면 마이크로 입자의 날트렉손 봉입률이 상승하는 것을 확인할 수 있다.

[179] 실험예 3

[180] 입도 분석

[181] 마이크로 입자의 직경을 구체적으로 확인하기 위해, Microtrac 입도분석기를 이용하여 분석을 진행하였다.

[182] 실시예 1과 동일한 방법으로 제조한 마이크로 입자에 대해, 3회 분석을 진행하였다.

[183] D10 내지 D90의 단위는 ㎛이며, 실험 결과는 하기 표 5와 같다.

[184] [표5]

	OP-185-40	OP-185-41	OP-185-42	vivitrol
D10	33.61	34.24	33.35	46.40
D20	35.28	36.00	34.94	56.61
D30	36.62	37.31	36.26	63.94
D40	37.73	38.30	37.43	70.52
D50	**38.74**	**39.24**	**38.46**	**77.05**
D60	39.71	40.14	39.48	84.01
D70	40.73	41.11	40.51	92.24
D80	41.82	42.11	41.67	103.2
D90	43.22	43.46	43.09	122.2
Width	7.66	7.23	7.78	55.98
Mean(MV)	**38.61**	**39.09**	**38.37**	**82.41**
SD	3.83	3.61	3.89	27.99
$\frac{D90-D50}{D50-D10}$	0.87	0.84	0.91	1.47

[185] 상기 실시예 1에 의해 제조된 마이크로 입자는 D50이 38.74㎛, 39.24㎛, 38.46㎛로 확인되었으며, 표준 편차도 3.83, 3.61 및 3.89로 매우 균일한 입자 직경을 나타냄을 확인할 수 있다.

[186] 비비트롤에 대해서도 동일하게 PSA 입도 분석을 진행한 결과, D50이 77.05㎛이고, 표준 편차도 27.99로 직경이 다양한 입자를 포함하고 있음을 확인하였다.

[187] 또한, 상기 표 5의 (D90-D50)/(D50-D10)의 계산 결과도 큰 차이가 없이 균일한 값을 나타냄을 확인하였다. 반면 비비트롤의 경우, 1.47로 본 발명의 마이크로 입자와 큰 차이가 남을 확인하였다.

[188]

[189] 실험예 4

[190] 약동한 분석

[191] 본 발명의 서방성 주사용 조성물에 대한 약동학 평가를 확인하였다.

[192] 상기 실시예 1의 마이크로 입자를 1 바이알을 기준으로, 2.0 mL의 현탁 용제를 가한 후, 균일하게 현탁시켜 피하 주사용 조성물로 제조하였다.

[193] 상기 현탁 용제는 하기 표 6과 같은 조성으로 구성하였다.

[194] [표6]

함량기준	배합목적	성분명	분량	단위
2.0 mL	등장화제	D-만니톨 (D-Mannitol)	100.0	mg
	현탁화제	카르복시메틸셀룰로오스나트륨 (Soduim Carboxymethylcellulose)	10.0	mg
	현탁화제	폴리소르베이트80(Polysorbate 80)	20.0	mg
	용제	주사용수(Water for injection)	나머지	

[195] 상기 주사용 조성물은 각 날트렉손의 함량이 200mg, 245mg 및 300mg이 되도록 마이크로 입자를 혼합하였다.

[196] 상기 주사용 조성물은 비글견에 SC injection 방식으로 투여하고, 시간 별로 혈중 농도를 측정하였다. 대조군으로 현재 판매 중인 비비트롤을 구매하여 비글견에 투여한 후 동일한 방식으로 혈중 농도를 측정하였다. 분석 결과는 하기 표 7과 같다.

[197] [표7]

Time	vivitrol	200	245	300
0	0	0.00	0.00	0
0.5	15.675	3.85	4.61	5
1	19.505	6.20	8.07	8.37
2	15.51	5.92	6.62	6.995
4	11.46	4.68	5.20	5.385
6	7.53	4.53	6.61	5.25
8	5.58	4.82	8.41	4.545
12	3.675	5.74	9.30	5.25
18	4.515	7.89	17.09	6.865
24	6.515	13.83	14.36	18.32
48	**128.475**	**17.99**	**44.29**	**57.585**
72	75.25	11.35	14.45	28.755
120	22.65	11.27	13.81	16.015
168	45.535	19.97	15.53	20.95
240	20.785	12.73	18.84	17.365
336	17.705	14.27	19.86	27.41
504	6.165	4.40	10.66	8.675
576	5.305	1.31	4.52	8.445
672	**2.98**	**0.30**	**2.07**	**3.975**
744	2.085	0.14	1.77	2.825
840	0.73	0.03	0.48	1.23
AUC(last)	14874.9	6540.75	9817.98	11831.76
AUC(inf)	15038.37	6542.81	9874.26	12060.41
Cmax (ng/ml)	128.475	19.97	44.29	57.585
Tmax	48	168.00	48.00	48
AUC(inf)/Cmax	117.05	327.63	222.95	209.44

[198] 상기 실험 결과에 의하면, 비비트롤의 경우 투여 후 48시간에 날트렉손의 혈중 농도가 최대(Cmax)인 것을 확인하였다. 또한, 비비트롤 내 포함된 날트렉손의

용량을 고려할 때, AUC 측정 결과에서는 차이가 있음을 확인할 수 있다.

[199] 반면, 245mg으로 포함되는 본 발명의 마이크로 입자는 비비트롤에 비해 날트렉손의 투여량이 적지만, 1달 동안 지속적으로 날트렉손이 방출되어, 672시간이 된 시점에도 비비트롤과 유사한 수준의 날트렉손의 혈중 농도를 나타냄을 확인할 수 있다.

[200] 또한, 300mg으로 투여한 경우에도, 1달 동안 날트렉손의 효과를 나타낼 수 있음을 확인할 수 있다. 300mg으로 투여한 경우는 비비트롤과 비교하여 48시간이 되는 시점에 Cmax가 최대 값을 나타내기는 하였으나, 수치는 절반 이하인 것을 확인할 수 있어, 투여 용량이 증가하더라도 초기 과방출을 억제하는 효과함을 확인할 수 있다.

[201] 결과적으로 본 발명의 날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물은 비비트롤과 비교하여 날트렉손의 초기 과방출을 억제하면서도, 1개월 동안 지속적인 효과를 유지할 수 있다.

[202] 이상에서 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 발명의 권리범위에 속하는 것이다.

산업상 이용가능성

[203] 본 발명은 날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

[204] 본 발명은 하기 국가연구개발사업의 지원을 받았습니다.

[205] [과제고유번호] 1465031634

[206] [과제번호] HI20C0936

[207] [부처명] 보건복지부

[208] [과제관리(전문)기관명] 한국보건산업진흥원

[209] [연구사업명] 바이오헬스 투자인프라 연계형 R&D

[210] [연구과제명] 제어 최적화된 제조기술을 이용한 오포이드(opioid) 및 알코올 의존성 치료용 장기지속형 주사제 개발

[211] [기여율] 1/1

[212] [과제수행기관명] 인벤티지랩

[213] [연구기간] 2022.01.01 ~ 2022.12.31

청구범위

[청구항 1] 마이크로 입자를 포함하며,
상기 마이크로 입자는 날트렉손 및 생분해성 고분자를 포함하며,
하기 식 1에 의한 값이 120 내지 320인
날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물:
[식 1]
AUC_{inf}/C_{max}
여기서,
AUC_{inf}(ng*hr/ml)는 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 비글견에 주사제로 투여하고, 날트렉손의 혈중 농도를 측정한 결과에 따른 혈중농도-시간 곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve) 값이며,
Cmax(ng/ml)는 상기 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 비글견에 주사제로 투여한 후, 날트렉손의 최대 혈중 농도 값이다.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 마이크로 입자는 하기 식 2에 의한 값이 0.8 내지 1.5인
날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물:
[식 2]

$$\frac{D90-D50}{D50-D10}$$

여기서,
D10은 입자의 누적분포에서 최대값에 대하여 10%에 해당하는 입자의 직경이며,
D50은 입자의 누적분포에서 최대값에 대하여 50%에 해당하는 입자의 직경이며,
D90은 입자의 누적분포에서 최대값에 대하여 90%에 해당하는 입자의 직경이다.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 조성물은 240mg 초과 내지 310 mg 미만으로 날트렉손을 포함하는
날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물.

[청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 생분해성 고분자는 폴리락트산, 폴리락타이드,
폴리락틱-코-글리콜산, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA),
폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르,
폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리카프로락톤,
폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산 및
이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는

날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물.

[청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 마이크로 입자는 날트렉손 및 생분해성 고분자를 1:1 내지 1: 10의 중량비율로 포함하는
날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물.

[청구항 6] 제1항에 있어서,
주사제로 투여 시, 표적 부위에서 날트렉손의 방출 속도가 조절되어 1개월 동안 날트렉손이 지속적으로 방출되는
날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물.

[청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 주사용 조성물은 현탁 용제를 포함하는
날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물.

[청구항 8] 1) 날트렉손 및 생분해성 고분자를 2종 이상의 유기 용매를 포함하는 혼합 용매에 용해시켜 유상 용액을 제조하는 단계;
2) 계면활성제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계;
3) 상기 유상 용액 및 상기 수상 용액을 이용하여 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 제조하는 단계; 및
4) 상기 마이크로 입자를 현탁 용제와 혼합하는 단계를 포함하며,
하기 식 1에 따른 값이 120 내지 320인
날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물의 제조 방법:

[식 1]

AUC_{inf}/C_{max}

여기서,

AUC_{inf}(ng*hr/ml)는 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 비글견에 주사제로 투여하고, 날트렉손의 혈중 농도를 측정한 결과에 따른 혈중농도-시간 곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve) 값이며,

Cmax(ng/ml)는 상기 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자를 비글견에 주사제로 투여한 후, 날트렉손의 최대 혈중 농도 값이다.

[청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 혼합 용매는 제1 용매 및 공용매를 포함하며,
상기 제1 용매는 디클로로메탄인
날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물의 제조 방법.

[청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 제1 용매 및 공용매는 1:0.5 내지 1:10의 중량비로 포함되는
날트렉손을 포함하는 서방성 주사용 조성물의 제조 방법.