명세서

발명의 명칭: 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 서방형 제제 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 서방형 제제 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[2] 글루카곤 유사 펩티드-1 수용체 작용제(Glucagon-like peptide receptor agonist, GLP-1 RA)는 제2형 당뇨병 치료에 사용되는 약물그룹으로 혈당 수치를 낮추는데 매우 효과적이다. GLP-1 RA는 설포닐우레아 또는 메글리티니드와 같은 오래된 인슐린 분비 촉진제에 비해 저혈당을 유발할 위험이 낮다는 장점이 있지만, 작용 시간이 짧다는 단점이 있다.

[3] 제2형 당뇨병과 같은 만성질환의 치료에는 장기간에 걸친 투여가 필요하여, 환자의 부담을 줄일 수 있는 long-acting 의약품이 선호되고 있으며 투여 간격이 긴 의약품일수록 더 많이 사용되고 있는 추세이다. 최초의 GLP-1 RA 의약품인 바이에타는 1일 2회(twice-a-day) 투여하는 주사제로, 이후 1일 1회 (once-a-day) 투여하는 주사제가 개발되어 시장을 주도하였으며 현재는 1주 1회 주사제 제품들이 대부분의 시장을 차지하고 있다.

[4] GLP-1 RA 의약품의 큰 성공과 보급에 힘입어 약효지속시간이 더욱 연장된 1개월 1회 (once-a-month) 또는 그 이상인 의약품의 수요가 증가하고 있으며 그 개발이 요구되고 있는 상황이지만, 기술적인 한계로 1주 1회 보다 투여 간격이 긴 지속형(long-acting) 의약품은 아직까지 나오지 않고 있는 실정이다.

[5] 한편, 장기간의 지속 방출 효과를 구현하기 위해 생분해성 고분자를 사용한 서방형 제제들이 개발되고 있으나, 이러한 제제들의 경우 약물 방출 기간(duration) 연장 및 초기 과다 방출을 방지하기 위해 약물 방출이 더딘 생분해성 고분자를 사용하며, 이에 따라 투여 후 상당 기간(짧게는 2-3주, 길게는 1개월 이상) 동안 약물이 나오지 않거나 약물의 누적 방출률이 30% 이하로 저조한, 방출 지연 현상이 나타나 약효의 공백기가 발생하는 문제점이 있다.

[6]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[7] 본 발명은 약물의 초기 과다 방출(initial burst)이 없고 장기간 지속 방출이 가능하면서도 방출 지연(Lag phase)이 없고 생체이용률이 우수한 서방형 미립구를 포함하는 서방형 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[8] 본 발명은 약물의 초기 과다 방출(initial burst)이 없고 장기간 지속 방출이 가능하면서도 방출 지연(Lag phase)이 없고 생체이용률이 우수한 서방형 미립구를 포함하는 서방형 제제 조성물의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로

한다.

[9]

과제 해결 수단

[10] 1. 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)를 포함하는 서방형 미립구를 포함하고,

[11] 상기 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 서방형 미립구의 3 중량% 이상 9 중량% 미만으로 포함되며,

[12] 상기 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)는 고유점도가 0.14 내지 0.24 dL/g인 저점도 PLGA 및 고유점도가 0.32 내지 0.44dL/g인 고점도 PLGA의 혼합물인 서방형 제제 조성물.

[13] 2. 위 1에 있어서, 상기 혼합물 내의 상기 저점도 PLGA와 상기 고점도 PLGA의 중량비는 1: 0.2 내지 5인, 서방형 제제 조성물.

[14] 3. 위 1에 있어서, 상기 고점도 PLGA의 락타이드 대 글라이콜라이드의 몰 비율이 50: 45 내지 55인, 서방형 제제 조성물.

[15] 4. 위 1에 있어서, 상기 서방형 미립구는 상기 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 상기 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)를 빙초산에 용해시키고 초음파 분무 노즐을 이용하여 분사한 후 건조 공기를 이용하여 용매를 휘발시켜 제조된 것인, 서방형 제제 조성물.

[16] 5. 위 4에 있어서, 상기 초음파 분무 노즐의 주파수는 60kHz인, 서방형 제제 조성물.

[17] 6. 위 1에 있어서, S.D 랫드에 투여된 후 상기 세마글루타이드가 24시간 이내에 5% 미만으로 방출되고, 2주 이내에 30% 이상 또는 4주 이내에 60% 이상 방출되는, 서방형 제제 조성물.

[18] 7. 위 1에 있어서, 대상에 1개월 내지 3개월 간격으로 투여되는, 서방형 제제 조성물.

[19] 8. 위 1에 있어서, 상기 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)는 상기 서방형 미립구의 91 내지 97 중량%인, 서방형 제제 조성물.

[20] 9. 위 1에 있어서, 상기 서방형 미립구는 평균 입도가 15 내지 25μm인, 서방형 제제 조성물.

[21] 10. 위 1에 있어서, 당뇨, 비만, 비알코올성 지방간염 또는 퇴행성 뇌질환 치료용, 서방형 제제 조성물.

[22] 11. 위 10에 있어서, 상기 퇴행성 뇌질환은 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 루게릭병, 크로이츠펠트-야콥병, 뇌졸중 및 다발성 경화증으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인, 서방형 제제 조성물.

[23] 12. 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)를 유기 용매에 용해하여 혼합용액을 제조하는 단계; 및

[24] 상기 혼합용액을 건조하여 미립구를 얻는 단계를 포함하고,

[25] 상기 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)는 고유점도가 0.14 내지 0.24 dL/g인 저점도 PLGA 및 고유점도가 0.32 내지 0.44dL/g인 고점도 PLGA의 혼합물인, 서방형 제제 조성물의 제조방법.

[26] 13. 위 12에 있어서, 상기 혼합물 내의 상기 저점도 PLGA와 상기 고점도 PLGA의 중량비는 1: 0.2 내지 5인, 서방형 제제 조성물의 제조방법.

[27] 14. 위 12에 있어서, 상기 고점도 PLGA의 락타이드 대 글라이콜라이드의 몰 비율이 50: 45 내지 55인, 서방형 제제 조성물의 제조방법.

[28] 15. 위 12에 있어서, 상기 혼합용액의 건조는 분무 건조법에 의하여 수행되는 것인, 서방형 제제 조성물의 제조방법.

[29] 16. 위 1 내지 10 중 어느 한 항의 서방형 제제 조성물을 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨, 비만, 비알코올성 지방간염 또는 퇴행성 뇌질환의 치료 방법.

발명의 효과

[30] 본 발명의 서방형 제제 조성물은 약물의 초기 과다 방출이 없고 장기간 지속 방출이 가능하다. 또한, 방출 지연 현상이 없으며 생체이용률이 뛰어나다.

[31] 본 발명의 서방형 제제 조성물은 1개월 이상 간격으로 대상에 투여될 수 있다.

[32]

도면의 간단한 설명

[33] 도 1은 본 발명의 서방형 미립구를 피하주사한 후 세마글루타이드가 방출되는 모습을 간략하게 나타낸 개략도이다.

[34] 도 2는 실시예 3, 6과 비교예 1 내지 4 제형의 서방형 미립구의 in vitro 초기 방출 평가 결과(6시간 경과 후)를 나타낸다.

[35] 도 3은 S.D 랫드에 세마글루타이드와 실시예 3 제형의 서방형 미립구(PT403)를 피하 주사 후 선형 시간 의존성 포도당 저하 효과를 나타낸다. 혈당 수치는 주사 후 28일 동안 Accu-Chek을 사용하여 측정했다.

[36] 도 4는 S.D 랫드에 세마글루타이드와 실시예 3 제형의 서방형 미립구(PT403)를 피하 주사 후 체중 변화를 나타낸다.

[37] 도 5는 세마글루타이드 함유량(Loading Capacity, LC)이 각각 3, 4, 6 중량%인 실시예 3, 4 및 6의 제형을 각각 수컷 8주령 S.D 랫드에 4mpk로 동일하게 투여 후의 시간에 따른 혈중 약물농도를 나타낸다.

[38] 도 6은 세마글루타이드 함유량(Loading Capacity, LC)이 각각 3, 4, 6 중량%인 실시예 3, 4 및 6의 제형을 각각 수컷 8주령 S.D 랫드에 4mpk로 동일하게 투여 후의 시간에 따른 세마글루타이드 누적 방출률을 나타낸다.

[39] 도 7은 실시예 3 제형을 수컷 비글에 4mpk로 투여한 후의 시간에 따른 혈중 약물농도를 나타낸다.

[40] 도 8은 실시예 3 제형을 수컷 비글에 4mpk로 투여한 후의 시간에 따른 세마글루타이드 누적 방출률을 나타낸다.

[41] 도 9는 유효성분으로 리라글루타이드가 함유된 비교예 13 및 14 제형의 미립구를 수컷 8주령 S.D 랫드에 4mpk로 투여한 후의 시간에 따른 혈중 약물농도를 나타낸다.

[42]

발명의 실시를 위한 형태

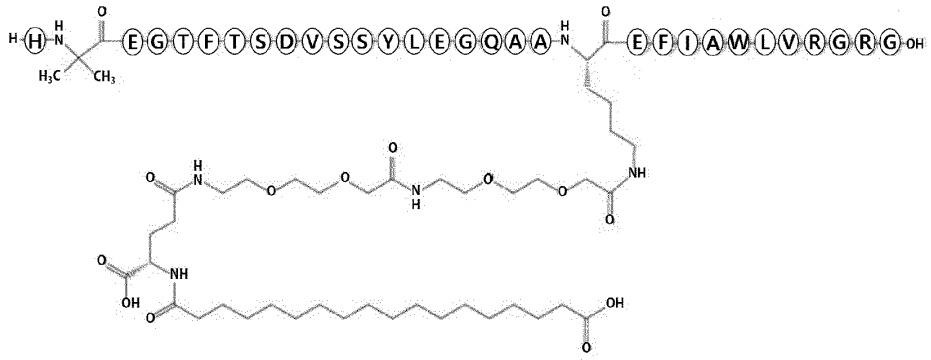
[43] 본 발명은 약물의 초기 과다 방출(initial burst)이 없고 장기간 지속 방출이 가능하면서도, 방출 지연(Lag phase)이 없고 생체이용률이 우수한 세마글루타이드(semaglutide) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 서방형 미립구 및 이를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[44] 본 발명은 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)를 포함하는 서방형 미립구가 포함된, 서방형 제제 조성물을 제공한다.

[45] 세마글루타이드는 WO2006/097537, 실시예 4에 기술된 바와 같이 제조될 수 있는 GLP-1 수용체 작용제이며, $N^{6,26}$ -{18-[N-(17-카르복시헵타데칸오일)-L-γ-글루타밀]-10-옥소-3,6,12,15-테트라옥사-9,18-디아자옥타데칸오일}-[8-(2-아미노-2-프로판산), 34-L-아르기닌]인간 글루칸-유사 펩티드 1(7-37) 로서도 알려져 있다.

[46] 세마글루타이드의 구조는 하기 화학식 1과 같다.

[47] [화학식 1]

[48] 

[49] 본 발명의 "약학적으로 허용가능한 염"은 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 세마글루타이드의 이로운 효능을 저하시키지 않는 임의의 염을 의미하며 산 부가염 또는 염기 부가염일 수 있다. 세마글루타이드의 약학적으로 허용가능한 염 중 산 부가염은 예컨대 세마글루타이드의 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 산성 인산염, 이소니코틴산염, 아세트산염, 젖산염, 살리실산염, 시트르산염, 주석산염, 판토텐산염, 중주석산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레산염, 겐티시네이트, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염,

벤젠설폰산염, p-톨루엔설포산염, 부티르산염, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마르산염, 염산염, 2-하이드록시에탄설포네이트 (이세티오네이트), 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 과황산염, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙신산염, 타르타르산염, 티오시안산염, 인산염, 글루탐산염 또는 중탄산염일 수 있다.

[50] 상기 세마글루타이드의 약학적으로 허용가능한 염 중 염기 부가염은 예컨대 세마글루타이드의 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염 또는 4차 암모늄 염일 수 있다.

[51] 본 발명의 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)를 포함하는 서방형 미립구의 중량은 20 mg 내지 6000 mg, 20 mg 내지 4000 mg, 100 mg 내지 6000 mg, 100 mg 내지 4000 mg, 500 mg 내지 6000 mg, 500 mg 내지 4000 mg, 1000 mg 내지 6000 mg, 1000 mg 내지 4000 mg, 1500 mg 내지 6000 mg, 1500 mg 내지 4000 mg, 2000 mg 내지 6000 mg, 2000 mg 내지 4000 mg, 2400 mg 내지 6000 mg, 2400 mg 내지 4000 mg 또는 2400 mg 내지 3600 mg 일 수 있다.

[52] 본 발명의 서방형 미립구에 포함된 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 서방형 미립구 전체 중량에 대해 9 중량% 미만으로 포함되며, 바람직하게는 3 중량% 이상 9 중량% 미만, 3 중량% 이상 8.8 중량% 이하, 3 중량% 이상 8.5 중량% 이하, 3 중량% 이상 8.2 중량% 이하, 3 중량% 이상 8 중량% 이하 또는 3 중량% 이상 6 중량% 이하로 포함된 것일 수 있다. 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 함량이 3 중량% 이상 10 중량% 이하인 경우 생체이용률이 우수하지만, 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 함량이 9 중량% 이상인 경우 초기 방출량이 급격하게 증가하는 바, 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 서방형 미립구 전체 중량에 대하여 3 중량% 이상 9 중량% 미만으로 포함되는 것이 바람직하다.

[53] 본 발명의 서방형 미립구에 포함된 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)(Polylactide-co-glycolide, PLGA)는 0.14 내지 0.24 dL/g인 저점도 PLGA 및 고유점도가 0.32 내지 0.44dL/g인 고점도 PLGA의 혼합물일 수 있다. 상기 저점도 PGLA 및 고점도 PLGA 혼합물에서 0.14 내지 0.24 dL/g인 저점도 PLGA 및 고유점도가 0.32 내지 0.44dL/g인 고점도 PLGA의 중량비는 1: 0.2 내지 5, 1: 0.2 내지 3, 1: 0.3 내지 5, 1: 0.3 내지 3, 1: 0.5 내지 5, 1: 0.5 내지 3, 1: 0.5 내지 2, 1: 1 내지 5, 1: 1 내지 3, 1: 1 내지 2.5, 1: 1.5 내지 2.5 또는 1: 1.8 내지 2.2일 수 있으며, 바람직하게는 1: 1.8 내지 2.2일 수 있다.

[54] 서방형 미립구에 포함되는 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)가 저점도 PLGA만으로 이루어지는 경우 세마글루타이드의 초기 방출량이 너무 많아지게

되며, 고점도 PLGA만으로 이루어진 경우 세마글루타이드의 초기 방출량은 적지만, 방출지연(Lag phase)이 발생할 수 있고 전체적인 방출량이 적어져 생체 이용률이 낮아지게 되는 문제점이 있다.

[55] 본 발명의 서방형 미립구는 고유점도가 0.14 내지 0.24 dL/g인 저점도 PLGA 및 고유점도가 0.32 내지 0.44dL/g인 고점도 PLGA가 혼합된 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드) 혼합물을 포함함으로써, 바람직하게는 저점도 PLGA 및 고점도 PLGA가 1: 0.2 내지 5의 중량비로 혼합됨으로써, 보다 바람직하게는 저점도 PLGA 및 고점도 PLGA가 1: 1.8 내지 2.2의 중량비로 혼합됨으로써, 세마글루타이드의 초기 과다 방출이 발생하지 않으면서도, 방출지연(Lag phase)이 없으며 생체 이용률이 우수하다.

[56] 본 발명의 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)(Polylactide-co-glycolide, PLGA)의 고유점도(Intrinsic Viscosity, IV)는 클로르포름에 0.1%(W/V)의 농도로 용해시킨 후 25℃에서 우베로오데 점도계를 이용하여 측정된 점도이다.

[57] 고유점도가 0.14 내지 0.24 dL/g인 저점도 PLGA는 락타이드와 글라이콜라이드의 몰 비율이 80 내지 45: 50, 80 내지 70: 50, 75 내지 50: 50, 70 내지 45: 50, 65 내지 50: 50 또는 55 내지 45: 50일 수 있으며, 바람직하게는 55 내지 45: 50일 수 있다. 시판중인 물질 중 고유점도가 0.14 내지 0.24 dL/g인 저점도 PLGA의 예로는 Evonik사의 RG502, RG502H, RG752H, RG752S 등이 있다.

[58] 고유점도가 0.32 내지 0.44dL/g인 고점도 PLGA는 락타이드와 글라이콜라이드의 몰 비율이 80 내지 45: 50, 75 내지 50: 50, 70 내지 45: 50, 65 내지 50: 50 또는 55 내지 45: 50일 수 있으며, 바람직하게는 55 내지 45: 50일 수 있다. 시판중인 물질 중 고유점도가 0.32 내지 0.44dL/g인 고점도 PLGA의 예로는 Evonik사의 RG503, RG503H, RG653H, RG752H, RG753S 등이 있다.

[59] 본 발명의 서방형 미립구에 포함된 고유점도가 0.14 내지 0.24 dL/g인 저점도 PLGA 및 고유점도가 0.32 내지 0.44dL/g인 고점도 PLGA가 혼합된 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)의 혼합물은 미립구 전체 중량에 대하여 80 중량% 이상 또는 90 중량% 이상 포함된 것일 수 있고, 보다 구체적으로는 90 내지 99 중량%, 90 내지 97 중량%, 90 내지 96 중량%, 91 내지 99 중량%, 91 내지 97 중량%, 91 내지 96 중량%, 92 내지 99 중량%, 92 내지 97 중량%, 92 내지 96 중량%, 93 내지 99 중량%, 93 내지 97 중량%, 93 내지 96 중량%, 94 내지 99 중량%, 94 내지 97 중량% 또는 94 내지 96 중량% 포함된 것일 수 있다.

[60] 본 발명의 서방형 미립구는 예를 들어 3 중량% 이상 9 중량% 미만의 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 90 내지 97 중량% 또는 91 내지 97 중량%의 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)가 포함된 것일 수 있으며, 부가적으로 코팅 물질, 첨가제 또는 부형제 등이 더 포함된 것일 수 있다.

[61] 본 발명의 서방형 미립구가 포함된 서방형 제제 조성물은 Sprague Dawley Rat(S.D Rat, S.D 랫드)에 투여된 후 상기 세마글루타이드가 24시간 이내에 5%

이하로 방출되며, 2주 이내에 30% 이상 또는 4주 이내에 60% 이상 방출될 수 있다.

[62] 본 발명의 일 실시예에서, 본 발명의 서방형 미립구를 S.D 랫드에 투여한 후 세마글루타이드가 24시간 이내에 5% 이하로 방출되고, 2주 이내에 30% 이상, 4주 이내에 60% 이상 방출됨을 확인하였다(도 6 및 표 7 참조). 또한, 비글(Beagle Dog)에서도 세마글루타이드가 24시간 이내에 5% 이하로 방출되고, 2주 이내에 30% 이상, 4주 이내에 60% 이상 방출됨을 확인하였다(도 8, 표 8).

[63] 본 발명의 서방형 미립구는 라이신으로 코팅된 것일 수 있고, 서방형 미립구에 코팅된 라이신은 코팅전 서방형 미립구 100 중량부에 대하여 0.01 내지 5, 0.01 내지 3, 0.01 내지 1, 0.1 내지 1 중량부, 0.2 내지 0.8 또는 0.4 내지 0.6 중량부 포함된 것일 수 있다.

[64] 본 발명의 서방형 미립구가 포함된 서방형 제제 조성물은 투여 대상에 따라 1회 투여로 3주 또는 1개월 이상 약효가 지속될 수 있어, 본 발명의 서방형 제제 조성물은 대상에 1개월 내지 3개월, 1개월 내지 2개월, 1개월 내지 1.5개월 또는 1개월 간격으로 투여될 수 있다.

[65] 본 발명의 일 실시예에서, 본 발명의 서방형 미립구를 랫드에 투여한 후 3주 이상(T last = 35일) 지속적으로 세마글루타이드가 방출됨을 확인하였으며, 비글(Beagle Dog)에 투여한 후 4 주 이상(T last = 63일) 지속적으로 세마글루타이드가 방출됨을 확인하였다. 일반적으로 투여 대상의 동물 종에 따라, 개체 크기가 큰 종일수록 약물의 흡수, 분포, 대사 과정 등의 시간과 이에 따른 약물의 방출 및 지속 기간이 길어진다고 알려진 것과 같이(allometric scaling), 본 발명의 일 실시예에서도 랫드보다 비글에서 세마글루타이드의 약효지속기간이 길었음을 확인하였다. 동일한 이유로 개체의 크기가 더 큰 사람에 투여되는 경우 비글에 투여되는 경우 보다 약효 지속기간이 길며, 따라서 사람을 대상으로 투여되는 경우 1회 투여로 1개월 이상 약효가 지속될 수 있고, 보다 구체적으로 1개월 내지 3개월, 1개월 내지 2개월 또는 1개월 내지 1.5개월 약효가 지속될 수 있다.

[66] 본 발명의 서방형 미립구는 미립구의 평균 입도는 5 내지 50μm, 5 내지 40μm, 5 내지 30μm, 10 내지 50μm, 10 내지 40μm, 10 내지 30μm 10 내지 25μm, 15 내지 50μm, 15 내지 40μm, 15 내지 30μm 또는 15 내지 25μm일 수 있다. 본 명세서에서 "평균 입도(D50)"는 입도분포곡선에서 부피%의 50%에 해당하는 입도를 의미한다.

[67] 본 발명의 서방형 미립구의 스팬값(Span value)은 2 이하이며, 보다 구체적으로 스팬값(Span value)은 0.1 내지 2, 0.1 내지 1.8, 0.3 내지 2, 0.3 내지 1.8, 0.5 내지 2, 0.5 내지 1.8, 0.8 내지 2, 0.8 내지 1.8, 1 내지 2, 1 내지 1.8 또는 1 내지 1.6 이다.

[68] 본 발명의 서방형 미립구 또는 이를 포함하는 서방형 제제 조성물은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 약제의 제형화에 통상적으로 사용되는 첨가제와 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[69] 본 발명의 서방형 미립구는 폴리비닐알콜, 알부민, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 보호콜로이드를 추가로 포함할 수 있다. 상기 보호콜로이드 물질은, 세마글루타이드가 포함된 미립구의 간의 응집을 방지하고, 분산성을 개선시키는 역할을 한다. 상기 보호콜로이드는 서방형 미립구 전체 중량 대비 0.02 내지 1.0 중량%인 것이 바람직하다.

[70] 본 발명에 따른 서방형 미립구가 포함된 서방형 제제 조성물은 당뇨, 비만, 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 또는 퇴행성 뇌질환 치료에 이용될 수 있다.

[71] 상기 퇴행성 뇌질환은 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 루게릭병, 크로이츠펠트-야콥병, 뇌졸중 및 다발성 경화증으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[72] 본 발명의 서방형 미립구는 상기 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 상기 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)를 빙초산에 용해시키고 초음파 분무 노즐을 이용하여 분사한 후 건조 공기를 이용하여 용매를 휘발시켜 제조될 수 있다.

[73] 본 발명은 약물의 초기 과다 방출(initial burst)이 없고 장기간 지속 방출이 가능하면서도 방출 지연(Lag phase)이 없고 생체이용률이 우수한 서방형 미립구의 제조방법을 제공한다.

[74] 본 발명의 서방형 제제 조성물의 제조방법은 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)를 유기 용매에 용해하여 혼합용액을 제조하는 단계; 및 상기 혼합용액을 건조하여 미립구를 얻는 단계를 포함한다.

[75] 본 발명의 서방형 제제 조성물의 제조방법에 있어서, 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 용해사는 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)의 종류는 본 발명의 서방형 미립구에 대해 전술한 것과 동일하다.

[76] 본 발명의 서방형 제제 조성물의 제조방법에 있어서, 유기 용매에 용해시키는 세마글루타이드와 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드의 중량비는 제조되는 서방형 미립구 내 세마글루타이드 함량이 9 중량% 미만으로 포함되도록, 바람직하게는 3 중량% 이상 9 중량% 미만, 3 중량% 이상 8.8 중량% 이하, 3 중량% 이상 8.5 중량% 이하, 3 중량% 이상 8.2 중량% 이하, 3 중량% 이상 8 중량% 이하 또는 3 중량% 이상 6 중량% 이하로 포함되도록 적절하게 조절될 수 있다.

[77] 상기 유기 용매는 클로로포름, 에틸아세테이트, 메틸렌클로라이드, 메틸에틸케톤, 탄소 수 1 내지 5의 알코올, 빙초산, 개미산, 다이메틸설폭시드, 및 n-메틸피롤리돈로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 이들의 혼합 용매일 수 있으며, 바람직하게는 빙초산일 수 있다.

[78] 본 발명의 서방형 제제 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 혼합용액을

건조하여 미립구를 얻는 방법으로 분무 건조법을 이용할 수 있다.

[79] 분무 건조법은 상기 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)가 용해된 혼합용액을 분무 건조기에 5 내지 20 mL/min, 5 내지 15 mL/min 또는 5 내지 10 mL/min 유속으로 공급하고, 100 내지 200℃, 100 내지 150℃ 또는 120 내지 150℃의 건조 공기를 공급하여 수행하는 것일 수 있다. 또한, 분무건조기의 주파수는 40 내지 80kHZ, 50 내지 70kHZ 또는 55 내지 75kHz일 수 있고, 바람직하게는 60kHZ일 수 있다.

[80] 본 발명의 제제 조성물의 제조방법은 상기 혼합용액을 건조하여 미립구를 얻는 단계 이후에 상기 건조된 미립구를 라이신염산염이 용해된 수용액에 현탁하여 라이신 코팅하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[81] 상기 라이신염산염이 용해된 수용액 내 라이신염산염의 농도는 0.01 M 내지 1 M 일 수 있으며, 바람직하게는 0.1 M 내지 0.6 M일 수 있다. 라이신염산염의 농도가 0.01M 보다 낮은 경우 미립구 표면에 라이신이 충분히 코팅되지 못하며, 1 M 보다 높은 경우 라이신염산염이 과포화되므로 비효율적이다.

[82] 또한, 상기 라이신염산염이 용해된 수용액은 1%(W/V) 폴리비닐알콜이 더 포함된 것일 수 있다.

[83] 본 발명은 본 발명에 따른 서방형 미립구가 포함된 서방형 제제 조성물을 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨, 비만, 비알코올성 지방간염 또는 퇴행성 뇌질환의 치료방법을 제공한다.

[84] 상기 퇴행성 뇌질환은 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 루게릭병, 크로이츠펠트-야콥병, 뇌졸중 및 다발성 경화증으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[85] 본 발명의 서방형 미립구가 포함된 서방형 제제 조성물은 경구 또는 비경구 경로로 투여될 수 있으며, 바람직하게는 정맥 투여, 피하 투여, 근육 투여, 복강내 투여 등과 같은 비경구 경로로 투여될 수 있다.

[86] 본 발명에 따른 서방형 제제 조성물의 유효 투여량은 환자의 연령, 질병의 종류 및 정도, 환자의 상태 등에 따라서 적절하게 조절 가능하다. 예컨대 유효성분양 기준 0.1 내지 10mg/week 일 수 있다. 상기 분량을 한 번에 투여하거나, 분량하여 투여될 수 있다.

[87] 이하, 실시예를 통해 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[88]

[89] **제조예. 서방형 미립구의 제조 및 제조된 미립구의 입도**

[90] **1) 서방형 미립구의 제조 (실시예 1-6 및 비교예 1-12)**

[91] GLP-1 작용제인 세마글루타이드와 생분해성 고분자인 poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) 또는 Poly(lactic acid) PLA를 glacial acetic acid에 완전하게 용해하여 혼합 용액을 얻은 후 스프레이 건조 (Spray drying) 공정을 통해 미립구를 제조하였다. 미립구 제조에 사용된 생분해성 고분자 종류는 하기 표 1과 같고, 세마글루타이드를 함유한 다양한 미립구 제조 조성은 표 2와 같다. PLGA는

Evonik사의 시판되는 Resomer를 사용했으며, 하기 표 1에 기재한 것처럼 PLGA75A, PLGA75B, PLGA65B, PLGA50A, PLGA50B는 각각 순서대로 Evonik사의 시판되는 Resomer인 RG752H, RG753H, RG653H, RG502H, RG503H를 사용하였다.

[92]

[93] [표1]

구분	Polymer grade	Viscosity (dL/g)
1	Poly(D,L-lactide) (PLA)	0.16 - 0.24
2	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) (75:25) (PLGA75A)	0.14 - 0.22
3	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) (75:25)(PLGA75B)	0.32 - 0.44
4	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) (65:35) (PLGA65)	0.32 - 0.44
5	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) (50:50) (PLGA50A)	0.16 - 0.24
6	Poly(D,L-lactide-co-glycolide)(50:50) (PLGA50B)	0.32 - 0.44
PLGA75A: RG752H / PLGA75B: RG753H / PLGA65B: RG653H / PLGA50A: RG502H / PLGA50B: RG503H /		

[94] 스프레이 건조 공정은 제조된 혼합 용액을 액체 연동 펌프(Master flex, Peristaltic pump)를 이용하여 초음파노즐(Sonictopia, 60kHz) 이 장착된 분무건조기 (EIN System)에 7.5mL/min 유속으로 공급하고, 발진기(Sonictopia, 60kHz) 파워를 50~75% 사이로 조절하며 135℃의 건조 공기를 공급하여 수행하였다. 스프레이 건조 공정을 통해 제조된 미립구를 보호콜로이드로서 1%(W/V) 폴리비닐알콜 (Mitsubishi Chemical Corporation), 0.5M L-리신염산염(Merck)을 함유하는 수용액에 분산하여 3시간 동안 교반한다. 이후 여과 및 증류수 세척 과정을 거쳐 미립구를 회수하고 10% D-만니톨(ROQUETTE), 0.5% L-리신염산염(Merck) 용액을 첨가하여 현탁한 다음 동결 건조하여 본 발명의 서방형 미립구를 얻었다.표 2는 서방형 미립구 제형별 생분해성 고분자의 종류 및 배합비를 나타낸다.

[95] [표2]

구분	생분해성 고분자 종류 및 배합비			약물 loading (%(w/w))
	고분자종류(1)	고분자종류(2)	(1):(2) 배합비	
실시예 1	PLGA50A	PLGA50B	1:1	3
실시예 2	PLGA50A	PLGA50B	1:3	3
실시예 3	PLGA50A	PLGA50B	1:2	3
실시예 4	PLGA50A	PLGA50B	1:2	4
실시예 5	PLGA50A	PLGA50B	1:2	5
실시예 6	PLGA50A	PLGA50B	1:2	6
비교예 1	PLGA50A	PLGA50B	1:2	1
비교예 2	PLGA50A	PLGA50B	1:2	9
비교예 3	PLGA50A	PLGA50B	1:2	12
비교예 4	PLGA50A	PLGA50B	1:2	15
비교예 5	PLA	-	1:0	3
비교예 6	PLGA75A	-	1:0	3
비교예 7	PLGA75B	-	1:0	3
비교예 8	PLGA65B	-	1:0	3
비교예 9	PLGA50A	-	1:0	3
비교예 10	PLGA50B	-	1:0	3
비교예 11	PLGA50A	PLGA75A	1:1	3
비교예 12	PLGA50A	PLA	1:1	3

[96] 표 3은 분무 건조법을 이용하여 서방형 미립구 제조시에 사용한 생분해성 고분자(PLGA 및 PLA), 약물(세마글루타이드) 및 용매의 양을 나타낸다.

[97] [표3]

구분	고분자사용량(mg)	약물 사용량(mg)	용매 사용량(mL)
실시예 1	2880.0	135.97	28.8
실시예 2	2880.0	135.97	28.8
실시예 3	3360.0	160.83	33.6
실시예 4	3314.5	213.1	33.2
실시예 5	3264.4	270.63	32.6
실시예 6	3220.0	321.66	32.2
비교예 1	5423.0	87.25	54.2
비교예 2	2643.0	404.51	26.4
비교예 3	2526.0	537.08	25.3
비교예 4	2409.0	669.65	24.1
비교예 5	2880.0	135.97	28.8
비교예 6	2880.0	135.97	28.8
비교예 7	2880.0	135.97	28.8
비교예 8	2880.0	135.97	28.8
비교예 9	2880.0	135.97	28.8
비교예 10	2880.0	135.97	28.8
비교예 11	2880.0	135.97	28.8
비교예 12	2880.0	135.97	28.8

[98] **2) 제조된 미립구의 입도 측정**

[99] 제조된 미립구의 평균 입도 및 분포도를 정량적으로 측정하였다.50mL 코니칼 튜브에 미립구 180 mg과 1% PVA 10mL를 투입하여 1분간 초음파발생기에 넣고 분산시킨 후 입도분석장치(CILAS, French)에 넣고 입도를 측정하였다. 입도크기 균일성의 지표로 스팬값은 아래와 같은 수학식 1로 구하였다.

[100] [수학식 1]

[101] 스팬값(Span Value) = (D 90 - D 10)/D 50

[102]

[103] 표 4는 제조된 미립구의 평균 입도 및 스팬값을 나타낸다.

[104] [표4]

구분	미립구 평균 입도 (μm)	스팬값(Span Value)
실시예 1	19.50	1.48
실시예 2	20.80	1.49
실시예 3	20.48	1.54
실시예 4	20.77	1.49
실시예 5	21.35	1.47
실시예 6	21.12	1.48
비교예 1	21.52	1.52
비교예 2	21.48	1.49
비교예 3	22.37	1.42
비교예 4	23.53	1.55
비교예 5	19.85	1.43
비교예 6	20.12	1.43
비교예 7	21.61	1.52
비교예 8	21.63	1.53
비교예 9	23.35	1.42
비교예 10	20.17	1.53
비교예 11	19.62	1.42
비교예 12	18.39	1.61

[105]

[106] **실험예 1. 미립구의 초기 방출량 측정(In vitro release)**

[107] 세마글루타이드 100 μg를 포함하는 미립구량을 취하여 3mL 방출액 0.5% PVA + 0.1M phosphate buffer (pH 7.0) 담긴 유리용기에서 현탁하여, 물이 새지 않도록 밀봉 후 용기를 37 ℃로 예열된 물 속에서 넣고 20 rpm 속도로 회전을 실시하였다. 일정 시간의 경과 후 샘플을 취하여 HPLC 분석을 실시하였다. 그 결과 약물 로딩량, 그리고 생분해성 고분자의 종류와 배합비에 따라 상이한 초기 방출률을 보임을 확인하였다.

[108] 대체적으로 약물 함유량이 높아질수록 초기 방출이 점진적으로 증가 나타났으며, 약물 함유량이 9%을 초과하면 초기방출이 급격하게 증가하였다(도 2 참조). 이에 따라, 급격한 초기 방출 없이 미립구 내 약물을 최대로 로딩할 수 있는양은 9%(w/w) 미만인 것으로 판단되었다.

[109] 표 5은 약물(세마글루타이드) 로딩량에 따른 초기 방출 변화를(in vitro 방출 시험, 6시간 및 24시간 경과 후) 나타낸다.

[110] [표5]

구분	생분해성 고분자 종류 및 배합비			약물 loading (%(w/w))	초기 방출(%)	
	저점도 고분자 (점도:0.14-0.24 dL/g	고점도 고분자 (점도: 0.32-0.44dL/g)	배합비		6시간	1일
실시예 3	PLGA50A	PLGA50B	1:2	3	0.17	1.6
실시예 6	PLGA50A	PLGA50B	1:2	6	0.44	7.5
비교예 1	PLGA50A	PLGA50B	1:2	1	0.16	1.5
비교예 2	PLGA50A	PLGA50B	1:2	9	2.63	27.2
비교예 3	PLGA50A	PLGA50B	1:2	12	6.61	49.4
비교예 4	PLGA50A	PLGA50B	1:2	15	10.6	90.4

[111] 저점도 고분자만을 사용하거나, 점도가 낮은 고분자 2종을 혼합하여 사용한 경우 초기 방출이 높게 나타났다. (비교예 5, 6, 9, 11, 12). 반면에, 고점도 고분자를 사용한 경우 초기 방출이 낮게 나타났으며(비교예 7, 8, 10), 고점도 고분자와 저점도 고분자를 혼합하는 경우에도 초기 방출이 낮게 나타났다(실시예 1, 2, 3).표 6은 고분자 종류 및 배합에 따른 초기 방출 변화를(in vitro 방출 시험, 24시간 경과 후) 나타낸다.

[112] [표6]

구분	생분해성 고분자 종류 및 배합비			약물 loading (%(w/w))	초기 방출(%)
	저점도 고분자 (점도:0.14-0.24 dL/g	고점도 고분자 (점도: 0.32-0.44dL/g)	배합비		1일
실시예 1	PLGA50A	PLGA50B	1:1	3	2.8
실시예 2	PLGA50A	PLGA50B	1:3	3	2.6
실시예 3	PLGA50A	PLGA50B	1:2	3	1.6
비교예 5	PLA	-	1:0	3	17.5
비교예 6	PLGA75A	-	1:0	3	10.6
비교예 9	PLGA50A	-	1:0	3	6.5
비교예 7	-	PLGA75B	0:1	3	1.3
비교예 8	-	PLGA65B	0:1	3	1.2
비교예 10	-	PLGA50B	0:1	3	1.4
비교예 11	PLGA50A+ PLGA75A (1:1)	-	1:0	3	10.5
비교예 12	PLGA50A+PLA (1:1)	-	1:0	3	101.4

[113] 상기 표 6에 기재된 것과 같이, 고점도 고분자로 이루어진 미립구의 경우 초기 방출은 낮게 나타났지만, 방출 지연 (Lag phase)이 길어 지고 전체 방출량이 낮아 생체이용율이 떨어지는 단점이 있어 본 발명에서 목표로 하는 i) 초기 과다 방출(initial burst)이 없고 ii) 장기간 지속 방출이 가능하면서도 iii) 방출 지연(Lag phase)이 없고 iv) 생체이용률이 우수한 서방형 제제의 성분으로 적절하지 않았다. 반면에, 고점도 고분자와 저점도 고분자를 혼합하여 사용한 경우 초기 과다 방출을 방지할 수 있음을 확인하였으며, 이와 동시에 방출 지연을 억제할 수 있는지 확인하기 위하여 이후 랫드에서의 PK profile을 확인하였다(실험예 3 참조).

[114]

[115] **실험예 2. 세마글루타이드를 포함하는 서방형 미립구의 혈당조절 및 체중감량 효과 실험(In vivo 실험)**

[116] 본 발명의 세마글루타이드가 포함된 서방형 미립구의 혈당 강하 효과를 확인하기 위해 경구당부하검사(OGTT)를 진행하였다. 먼저, 8주령 S.D 랫드 18마리(각 그룹당 6마리)를 총 3 그룹으로 나누어 실험을 진행하였다. 음성

대조군(Control), 양성 대조군(API), 실시예 3 제형 투여군(PT403))으로 나누었으며, 양성 대조군(API)은 세마글루타이드를 0.123 mpk로 1회 피하 주사하였고, 실시예 3 제형 투여군(PT403)은 4 mpk로 실시예 3 제형을 피하 주사하였다.

[117] 약물 투여 후 총 5회(1, 7, 16, 21 및 28 일차)의 OGTT를 진행하였으며 18시간 동안 금식한 S.D 랫드에 2 g/kg의 글루코스를 경구 투여하였다. 글루코스 투여 직후, 그리고 15분, 30분, 60분, 90분, 120분, 180분 후에 꼬리에서 혈액을 채취하여 혈당을 측정하였다.

[118] 도 3에 도시된 바와 같이, 실시예 3 제형 투여군(PT403)은 시간 의존적으로 글루코스 수준의 감소를 유도하였으며, 특히 혈당 강하 효과는 약 21일차까지 지속되었다. 반면, 양성 대조군(API)은 1일차에는 혈당 강하 효과가 있었지만, 7일차에는 원래대로 돌아왔다(도 3). 또한, OGTT 분석과 병행하여 각 쥐의 체중을 시간에 따라 측정했으며, 실시예 3 제형 투 여군(PT403)은 양성 대조군(API) 뿐만 아니라 음성 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 약 10%의 체중 감소 효과를 보였다(도 4).

[119] 따라서 본 발명의 세마글루타이드를 포함하는 서방형 제제 조성물은 단회 투여만으로도 장시간 효과를 유지할 수 있는 제형임을 알 수 있다.

[120]

[121] **실험예 3. 랫드에서의 세마글루타이드 함량에 따른 서방형 미립구의 약동학 프로파일(실시예 3, 4 및 6 제형)**

[122] 8주령 S.D 랫드에 세마글루타이드가 함유된 미립구를 투여하여 일정 시간 간격으로 채혈하여 이를 혈중 내 약물의 농도 평가를 체내에서 미립구 내의 약물의 방출 패턴을 평가하고자 하였다. PK 시험에 사용된 제형으로는 실시예 3, 4 및 6의 제형을 이용하였다. 랫드에 투여된 약물(세마글루타이드)의 양은 제형에 관계없이 4mpk 로 동일하게 하였다.

[123] 실시예 3, 4 및 6 제형을 수컷 8주령 S.D. 랫드에 피하주사(S.C) 후 시간에 따른 세마글루타이드 혈중 농도를 관찰하였다. 주사 후 1시간, 3시간, 6시간, 24시간, 3일 ,5일, 7일, 9일, 11일, 14일, 16일, 18일, 21일, 24일, 28일, 31일 및 35일차에에 경정맥에서 혈액을 0.5ml 씩 채취하여 -80℃에 보관하였다. 그 후 LC-MS/MS분석을 수행하였다.

[124] 시간에 따른 혈중 농도 곡선으로부터 곡선하 면적 (AUC, area under the curve)을 구하여 상대적인 생체이용률을 비교하였으며(도 5), 그 결과 함유된 약물 함량이 증가할수록 생체 이용률이 증가함을 확인하였으며, 특히 함유된 세마글루타이드 함량이 6 중량%인 실시예 6의 미립구가 가장 우수한 생체 이용률을 보임을 확인하였다.

[125] 표 7은 실시예 3, 4, 및 6의 S.D 랫드에서의 PK 파라미터를 나타내며, 표 8은 세마글루타이드의 누적방출률을 나타낸다.

[126] [표7]

PK parameter	실시예 3	실시예 4	실시예 6
Initial burst (ng/ml)	15.22 ± 6.14	16.69 ± 4.32	117.00 ± 18.87
InitialTime (hour)	6.00 ± 0.00	9.60 ± 8.05	13.20 ± 9.86
C_{max}(ng/ml)	175.30 ± 47.53	321.42 ± 148.15	503.76 ± 144.26
T_{max}(day)	14.40 ± 0.89	5.00 ± 0.00	8.60 ± 3.29
AUC_{last}(ng*day/ml)	1645.53 ± 423.62	3074.21 ± 988.85	5320.62 ± 1206.39
AUC_{3-28d}(ng*day/ml)	1621.11 ± 419.66	3038.06 ± 984.46	5080.06 ± 1164.19

[127] [표8]

누적 방출률 (%)	실시예 3	실시예 4	실시예 6
1일	0.58	0.52	2.01
7일	16.74	29.84	33.29
14일	65.89	76.04	83.25
21일	97.86	99.43	99.03
28일	99.92	99.98	99.97

[128]

[129] **실험예 4. 비글에서의 세마글루타이드 포함 서방형 미립구의 약동학 프로파일(실시예 3 제형)**

[130] 랫드에 이어 비글(beagle dog)의 PK 시험에 사용된 제형으로는 실시예 3를 이용하였으며, 투여된 약물의 량은 4mpk 로 실험예 3과 동일하게 하였다.

[131] 실시예 3 제형을 수컷 비글에 피하주사(S.C) 후 시간에 따른 세마글루타이드 혈중 농도를 관찰하였다. 주사 후 1시간, 3시간, 6시간, 24시간, 3일, 5일, 7일, 9일, 11일, 14일, 16일, 18일, 21일, 23일, 25일, 28일, 31일, 35일, 38일, 42일, 45일, 49일, 56일, 63일 및 70일차에 경정맥에서 혈액을 1ml씩 채취하여 -80℃에 보관하였고, 이후 LC-MS/MS분석을 수행하였다.

[132] 시간에 따른 혈중 농도 곡선으로부터 곡선하 면적을 구하여 상대적인 생체이용률을 비교하였으며(도 7), S.D 랫드에 비해 비글의 경우에는 세마글루타이드의 방출 지속 기간이 더 늘어났음을 확인할 수 있었다.

[133] 표 9는 비글에서의 실시예 3 제형에 대한 PK 파라미터를 나타내며, 표 10은 세마글루타이드의 누적 방출률을 나타낸다.

[134] [표9]

PK parameter	실시예 3
Initial burst (ng/ml)	32.91 ± 11.71
InitialTime (day)	1.40 ± 0.89
C_{max}(ng/ml)	784.07 ± 327.44
T_{max}(day)	13.40 ± 7.77
AUC_{last}(ng*day/ml)	12671.82 ± 4336.49

[135] [표10]

누적 방출률 (%)	실시예 3
1일	0.22
7일	17.13
14일	38.69
21일	75.62
28일	94.61

[136]

[137] **실험예 5. 랫드에서의 리라글루타이드 포함 서방형 미립구의 약동학 프로파일**

[138] 상기 실험예 3과 동일하게 진행하되 세마글루타이드를 함유한 실시예 3의 제형 대신 리라글루타이드를 함유한 비교예 13 및 14 제형을 랫드에 피하주사(S.C) 후 시간에 따른 리라글루타이드 혈중 농도를 관찰하였다.

[139] 표 11은 비교예 13 및 14 제형 성분을 나타낸다.

[140] [표11]

구분	유효성분	생분해성 고분자 종류 및 배합비			약물 loading (%(w/w))
		고분자 종류(1)	고분자 종류(2)	(1):(2) 배합비	
비교예 13	리라글루타이드	PLGA50A	PLGA50B	1:2	5
비교예 14	리라글루타이드	PLGA50A	PLGA50B	1:1	5

[141] 주사 후 1시간, 3시간, 24시간, 3일, 5일, 7일, 9일, 11일, 14일, 17일, 21일, 24일 및 28일차에 경정맥에서 혈액을 0.5ml씩 채취하여 -80℃에 보관하였다. 이 후, LC-MS/MS분석을 수행하여 시간에 따른 혈중 농도 곡선으로부터 곡선하 면적

(AUC, area under the curve)을 구하여 상대적인 생체이용률을 비교하였다(도 9).

[142] 그 결과 리라글루타이드는 본 발명의 세마글루타이드와 유사한 구조의 동일한 GLP-1 RA 계열의 펩타이드임에도 불구하고 약물의 방출 자체가 거의 나타나지 않았다. 이를 통해 동일한 조건의 생분해성 고분자를 사용하여도 함유되는 펩타이드의 종류가 달라지는 경우 어떠한 효과를 보일지는 예측하기 어렵다는 것을 알 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)를 포함하는 서방형 미립구를 포함하고,
상기 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 서방형 미립구의 3 중량% 이상 9 중량% 미만으로 포함되며,
상기 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)는 고유점도가 0.14 내지 0.24 dL/g인 저점도 PLGA 및 고유점도가 0.32 내지 0.44dL/g인 고점도 PLGA의 혼합물인 서방형 제제 조성물.

[청구항 2] 청구항 1에 있어서, 상기 혼합물 내의 상기 저점도 PLGA와 상기 고점도 PLGA의 중량비는 1: 0.2 내지 5인, 서방형 제제 조성물.

[청구항 3] 청구항 1에 있어서, 상기 고점도 PLGA의 락타이드 대 글라이콜라이드의 몰 비율이 50: 45 내지 55인, 서방형 제제 조성물.

[청구항 4] 청구항 1에 있어서, 상기 서방형 미립구는 상기 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 상기 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)를 빙초산에 용해시키고 초음파 분무 노즐을 이용하여 분사한 후 건조 공기를 이용하여 용매를 휘발시켜 제조된 것인, 서방형 제제 조성물.

[청구항 5] 청구항 4에 있어서, 상기 초음파 분무 노즐의 주파수는 60kHz인, 서방형 제제 조성물.

[청구항 6] 청구항 1에 있어서, S.D 랫드에 투여된 후 상기 세마글루타이드가 24시간 이내에 5% 미만으로 방출되고, 2주 이내에 30% 이상 또는 4주 이내에 60% 이상 방출되는, 서방형 제제 조성물.

[청구항 7] 청구항 1에 있어서, 대상에 1개월 내지 3개월 간격으로 투여되는, 서방형 제제 조성물.

[청구항 8] 청구항 1에 있어서, 상기 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)는 상기 서방형 미립구의 91 내지 97 중량%인, 서방형 제제 조성물.

[청구항 9] 청구항 1에 있어서, 상기 서방형 미립구는 평균 입도가 15 내지 25μm인, 서방형 제제 조성물.

[청구항 10] 청구항 1에 있어서, 당뇨, 비만, 비알코올성 지방간염 또는 퇴행성 뇌질환 치료용, 서방형 제제 조성물.

[청구항 11] 청구항 10에 있어서, 상기 퇴행성 뇌질환은 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 루게릭병, 크로이츠펠트-야콥병, 뇌졸중 및 다발성 경화증으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인, 서방형 제제 조성물.

[청구항 12] 세마글루타이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)를 유기 용매에 용해하여 혼합용액을 제조하는 단계; 및

상기 혼합용액을 건조하여 미립구를 얻는 단계를 포함하고,
상기 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)는 고유점도가 0.14 내지 0.24 dL/g인 저점도 PLGA 및 고유점도가 0.32 내지 0.44dL/g인 고점도 PLGA의 혼합물인, 서방형 제제 조성물의 제조방법.

[청구항 13] 청구항 12에 있어서, 상기 혼합물 내의 상기 저점도 PLGA와 상기 고점도 PLGA의 중량비는 1: 0.2 내지 5인, 서방형 제제 조성물의 제조방법.

[청구항 14] 청구항 12에 있어서, 상기 고점도 PLGA의 락타이드 대 글라이콜라이드의 몰 비율이 50: 45 내지 55인, 서방형 제제 조성물의 제조방법.

[청구항 15] 청구항 12에 있어서, 상기 혼합용액의 건조는 분무 건조법에 의하여 수행되는 것인, 서방형 제제 조성물의 제조방법.

[청구항 16] 청구항 1 내지 10 중 어느 한 항의 서방형 제제 조성물을 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨, 비만, 비알코올성 지방간염 또는 퇴행성 뇌질환의 치료 방법.