

(19) (KR)
 (12) (A)

(51) . Int. Cl.⁷
 A61K 9/16

(11)
 (43)

2003-0070905
 2003 09 02

(21)	10-2003-7008216		
(22)	2003 06 19		
	2003 06 19		
(86)	PCT/IB2001/02605	(87)	WO 2002/49675
(86)	2001 12 20	(87)	2002 06 27

(30)	00610135.6	2000 12 20	EP(EP)
	60/256,484	2000 12 20	(US)

(71)	178 (: - 13353)
------	------------------

(72)	, - 13127	39
------	--------------	----

,	- 21435	24
---	---------	----

,	- 14169	63
---	---------	----

(74)

:
 (54) -

가

0.1 μg 500 μg

가

가

, EP 0,349,091
s 39-42]17- (Fridriksdottir) [Die Pharmazie, vol. 51, 1996, page
17-

4,596,795

4,383,992

17- 5,798,338

가

17-

()

가

가

110, 1994, pp169-177]

가

EP 0,579,435

가

4,727,064
(Loftsson) [Int. J. Pharmaceutics, Vol.

가

가

WO 00/21570

< >

가 60% . , 1 20 40 (preparation) ,

, i) 40 75% (RH) 12 , ii) () , %

가

MDD () . , , , , P .

40 , i) 20 , ii)
가 60%

i) , ii) 20 , 40 , 가 가 60% ()

가

2:1

'EE - - CD'

가 가 가

가 100 μm
가

가

가
50%가
, 1
55%, 20
45%, 40
가
60%
20
40
가
3
6
가

i)

ii) ()

85%, 40
75% (RH)
12

가

, 90%, 40
95% 75% (RH)
97%, 12
%, 98%

5,798,338 3

40 75% (1.4, 1, 12 A 가
/ 0.5 % , 가
/ 0.2 % , /
/

40 75% (RH) 3
90% 92% 40 75%
(RH) 3 % 94 %

5,798,338).

가 , - 45 , , 20 25 , , 2

pH 7 2 5. () 가 n- /

12

, 가

- 3 -

()

()가

가

% 2 , % , 0.002 .

, / 0.004 % 0.05 % 0.2 . 0.002 % 2 0.008 %
0.1 %, 가 0.02 % 0.05 % .

5 % 20 %, , 8 % 15 %, 9 % 13 % .

1:5, 가 1:1 1:3, 1:1 1:2가 가 2:1 . 1:10, 1:1

5 0.4 % 20 %, , 0.8 % 10 %, , 1.5 %

(sachet) 가 ,

, (%):

- i) : ;
- ii) , , () 0 95 %;
- iii) , 0 15 %; , , ()
- iv) (glidant) 0 5 %;
- v) %; , - , - , () 0 15
- vi) 0 5 %; , , , () /
- vii) () 0 5 %.
/ , 0.1 15 %

:

()	3.00 mg
- ()	0.02 mg *
	48.18 mg **
	28.00 mg
	0.8 mg
	(가)
* 0.02 (- 9.5 12.5 %)	-
** -	.

i)

ii) 20 40 가 60%

가 55%

가 60%

45%

, 20
가

, 20
40
40%

i)

ii)

가

가

가

가
()가

0.5 2 % %, 가

0.2 %

60%

가 60%

()

, ii) 20

40

() 가

45%

, 20
가

40%

가 55%

(pre-mix)

(),

가

가

()

가

<

>

1

1.3

(D)
E

, 5,798,338

3

(A),

2

E

, D E E

3

가

4

5

6 , EE CD
155.8 , 4.45 × 10⁻³

1:1

7 EE CD
9.5 × 10⁻⁴ M⁻¹

()

1:1

8 EE CD
1:1 1:2

()

9 EE-CD
10.51 (pK_a)가 pK_a 10.25P 10 EE-CD n- / pH (log)
3.20 3.53

11

가

12 EE-CD

< 1>

5

A

5,798,338

3

(PVP) 25.000

, B, C E

[1.1]

필름-코팅된 정제의 파라미터의 요약			
정제	제조 방법	활성제	부형제
A	유동층 과립화 *	EE - β - CD 복합체	+ PVP
B	유동층 과립화 **	EE	+ PVP
C	유동층 과립화 **	EE	
D	직접적인 압착	EE - β - CD 복합체	
E	유동층 과립화 **	EE - β - CD 복합체	

* 미국 특허 제5,798,338호의 실시에 3에 개시된 바와 같은 유동층 과립화,
** 본원의 실시에 5에 개시된 바와 같은 유동층 과립화,
PVP = 폴리비닐피롤리돈.

[1.2]

조성물	시험 재형의 조성물				
	A	B	C	D	E
EE	-	✓	✓	-	-
EE - β - CD	✓	-	-	✓	✓
DRSP	-	✓	✓	✓	✓
락토오스	✓	✓	✓	✓	✓
메이즈 전분	✓	✓	✓	✓	✓
마이크로 셀룰로오스	-	-	-	✓	-
전분 1500	✓	✓	-	-	-
PVP 25,000	✓	✓	-	-	-
Mg 스테아레이트	✓	✓	✓	✓	✓

(),

3 12

가

HPLC

[1.3]

재형	시작	3개월		12개월	
		40°C, 75% RH	60°C, 75% RH	25°C, 60% RH	40°C, 75% RH
A	93.1	86.3	77.8	93.8	75.9
B	98.9	94.9	70.7	95.6	85.7
C	100.1	95.8	86.1	100.1	92.1
	99.1	96.2	86.1	99.1	92.1
D	101.5	98.8	96.4	101.4	99.9
	102.7	100.7	98.6	101.8	100.0
E	103.2	101.3	96.4	100.5	98.9
	103.3	102.0	96.6	101.8	99.3

<

2>

25
LC

60%

(RH) 12

, 가

HP

. 4가

[2.1]

25°C, 60% RH에서 12개월 후의 안정성 결과

제형	분해 산물의 형성 (EE의 초기 함량에 대한 %)				
	6- α -OH-EE	6- β -OH-EE	6-케토-EE	Δ 9,11-EE	공지된 총량
EE	0.004	0.005	n.d	0.38	0.389
EE - β - CD	0.002	0.003	n.d	0.38	0.385
B	0.04	0.07	0.32	0.74	1.20
C	0.05 0.04	0.09 0.07	0.11 0.08	0.73 0.70	1.00 0.91
D	0.01 0.01	0.02 0.01	n.d	0.49 0.45	0.52 0.47
E	0.03	0.01	n.d	0.46	0.50
	0.02	0.01	n.d	0.40	0.43

n.d = 검출되지 않음; 6- α -OH-EE = 6- α -히드록시-에티닐 에스트라디올; 6- β -OH-EE = 6- β -히드록시-에티닐 에스트라디올; 6-케토-EE = 6-케토-에티닐 에스
트라디올; Δ 9,11-EE = Δ 9,11-에티닐 에스트라디올.

[2.2]

40°C, 75% RH의 12개월 후의 안정성 결과

제형	분해 산물의 형성 (EE의 초기 함량에 대한 %)				
	6- α -OH-EE	6- β -OH-EE	6-케토-EE	Δ 9,11-EE	공지된 총량
EE	0.004	0.005	n.d	0.38	0.389
EE - β - CD	0.002	0.003	n.d	0.38	0.385
B	0.16	0.25	1.92	3.14	5.47
C	0.33 0.28	0.61 0.54	1.03 0.87	1.86 1.59	3.83 3.28
D	0.03 0.03	0.09 0.10	0.10 0.09	0.79 0.79	1.01 0.98
E	0.08 0.08	0.19 0.19	0.30 0.41	0.93 0.89	1.50 1.58

n.d = 검출되지 않음; 6- α -OH-EE = 6- α -히드록시-에티닐 에스트라디올; 6- β -OH-EE = 6- β -히드록시-에티닐 에스트라디올; 6-케토-EE = 6-케토-에티닐 에스
트라디올; Δ 9,11-EE = Δ 9,11-에티닐 에스트라디올.

< 3>

[3]

		(%)
:	,	
I	,	
II	,	
	,	0-95%
	,	0-15%
		0-5%

			0 - 15%
/	,	,	0 - 5%
	,	,	0 - 5%
:			
-	,	,	(Eudragit) 20 - 100%
가			0 - 20%
	,	,	0 - 20%
	,	,	0 - 20%
	2		0 - 10%
:			
			30 - 90%
가	700000,	6000	0 - 10%
/	,	,	10 - 50%
			0 - 5%
	,		0 - 10%
	2		0 - 10%
			0 - 0.5%

< 4>

)	2,500,000	5,000,000	(batch) .
가			200,000 (550,000) -

성분	정제 1정 (mg)	개발 (kg)	생산 (kg)
드로스페레논, 마이크로 15	3.0	1.650	7.500
에티닐 에스트라디올-β-시클로덱스트린 복합체, 마이크로	0.020 *	0.011 *	0.050 *
락토오스 일수화물	48.18	26.499	120.450
옥수수 전분	28.0	15.400	70.000
마그네슘 스테아레이트	0.8 **	0.440 **	2.000 **
정제 텅어리 증량	80.0 mg	44.000 kg	200.000 kg
히드록시프로필메틸 셀룰로오스	1.5168	0.83424	3.792
탈고	0.3036	0.16698	0.759
이산화티타늄	1.1748	0.64614	2.937
산화 제2철 안료, 적색	0.0048	0.00264	0.012
펄름-코팅의 증량	3.0 mg	1.650 kg	7.500 kg
총 증량	83.0 mg	45.650 kg	207.500 kg

* 주어진 정량은 에티닐 에스트라디올의 양을 가리킴.

< 5>

(maize)

가

15,

()

(30% 45%)

()

2

가

< 6>

EE - CD

EE - CD

(EE)

(CD)

1

$$EE + CD \Leftrightarrow EE \cdot CD \quad K_{11} = \frac{c_{EECD}}{c_{EE} \cdot c_{CD}}$$

2

$$EE \cdot CD + CD \Leftrightarrow EE \cdot CD_2 \quad K_{11} = \frac{c_{EECD_2}}{c_{EECD} \cdot c_{CD}}$$

1:1

(SDS)

SDS

SD

DS

가

1:1

$$: K_d = 4.45 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1}$$

1:1

$$: t_{1/2} = 155.8 \text{ min} \quad (2.6)$$

)

< 7>

EE- - CD

EE- - CD

()

(L)

1
(S)

2

3

$$S + L = SL \quad K_{11} = \frac{c_{SL}}{c_S \cdot c_L}$$

4

$$SL + L = SL_2 \quad K_{12} = \frac{c_{SL_2}}{c_{SL} \cdot c_L}$$

() K₁₁ . K₁₂

20

(PSD)

1:1

$$: K_{11} = 9.5 \cdot 10^{-4} M^{-1}$$

$$: S_{EE} = 2.17 \cdot 10^{-5} / (6.43 \cdot 10^{-3} g/)$$

1:1

$$: S_{11} = 1.92 \cdot 10^{-3} / (2.75 g/)$$

1:2

$$: S_{12} = 1.44 \cdot 10^{-3} / (3.7 g/)$$

< 8>

0.1 M HCl EE- - CD

7

0.1 M HCl

EE- - CD

()

20 0.1 M HCl

(PSD)

1:1

$$: K_{11} = 1.56 \cdot 10^{-4} M^{-1}$$

1:2

$$(: K_{11} \cdot K_{12}) : K_{12}^* = 1.6 \cdot 10^{-4} M^{-1}$$

$$: S_{EE} = 1.68 \cdot 10^{-4} / (0.05 g/)$$

1: 1 : $S_{11} = 2 \cdot 10^{-3}$ / (2.9 g/)

1: 2 : $S_{12} = 5 \cdot 10^{-4}$ / (1.3 g/)

< 9>

EE- - CD

EE- - CD

1 2

a 300 (0.0114)
[Environmental Assessment Technical Handbook] . pK

20 : $pK_a = 10.51 \pm 0.03$

$pK_a : pK_a = 10.25 \pm 0.04$

< 10>

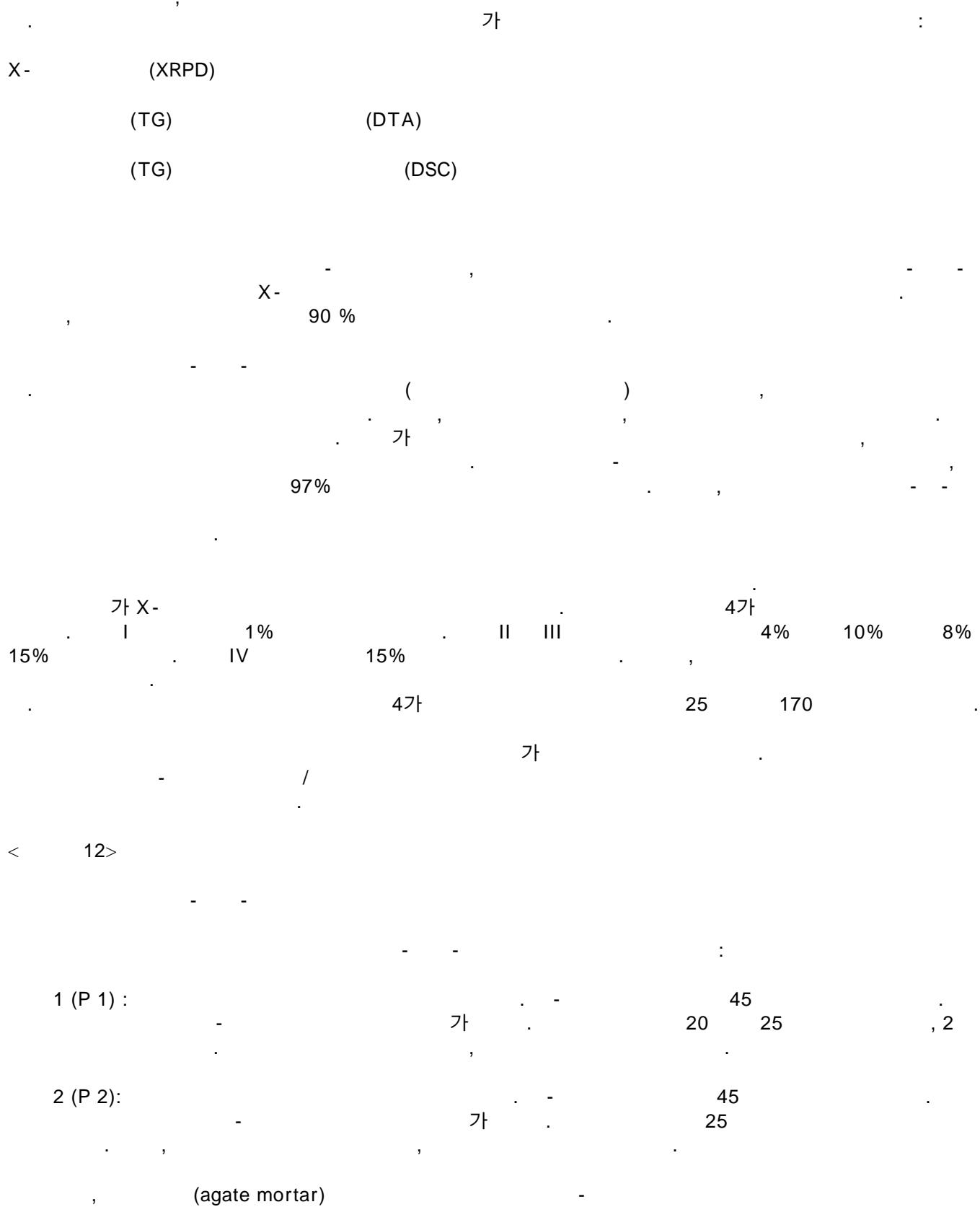
EE- - CD P

1 2 2- , n- / 2

H 5, 7 9 가 pH n- / OECD 가 (guideline) 107 1)
pH 5, 7 9 . 25
HPLC

pH			
pH	P _{ow}	P _{ow}	P _{ow} 95%
5	2395 ± 623	3.38	3.28 - 3.46
7	3424 ± 1298	3.53	3.35 - 3.67
9	1579 ± 505	3.20	3.08 - 3.29

< 11>



[12.1a]

	/		EE [%]	[%]
Im2180	P 1,		10.9	5.57
Im2181	P 1,		11.2	5.26
Im2182/1	P 1, 1	P ₂ O ₅	n.d.	6.5
Im2182/2	P 1, 2	P ₂ O ₅	n.d.	6.5
Im2182/3	P 1, 4	P ₂ O ₅	n.d.	6.4
Im2182/4	P 1, 4	P ₂ O ₅	n.d.	7.7
Im2182/5	P 1, 43.5	P ₂ O ₅	10.8	4.47
Im2182/6 Act.	P 1, ₂ O ₅	, 2 3	P 10.9	4.65
Im2182/7	P 1, P ₂ O ₅	, 2 3	10.6	4.47
Im2183/V	P 1,	P ₂ O ₅	11.4	4.21
Im2183/VT	P 1,		10.7	5.59
Im2183/L	P 1,		11.4	10.2
Im2183/VT+L	P 1,		10.6	8.75
Im2184	P 1,		10.9	5.60
Im2188	P 1, 20		10.8	11.85
Im2190f.	P 1, 1		n.d.	-
Im2191f.	P 1, 1		n.d.	-
Im2190	P 1, 5		10.6	7.5
Im2191	P 1, 5		10.6	7.7
28052591	Im2190		10.7	8.23
Im2220	P 2,		10.7	5.61
Im2221	P 1,		10.2	5.78
Im2222	P 1,		10.4	5.57
Im2223	P 1,		10.1	5.64
Im2224	P 2,		10.4	5.75

[12.1b]

복합체의 결정화 생성물

배치	용매/처리 조건	EE의 함량 [%]	물 함량 [%]
Im2225/1	P 1; 물로 2회 세척; 진공 건조 캐비넷에서 건조	11.2	3.34
Im2225/2	P 1; 물로 2회, 아세톤으로 1회 세척; 진공 건조 캐비넷에서 건조	10.5	3.31
Im2225/3	P 1; 물로 2회, 아세톤으로 1회, 물로 1회 세척; 진공 건조 캐비넷에서 건조	10.9	3.8
Im2230	P 1; 물로 1회, 아세톤으로 1회, 물로 1회 세척; 진공 건조 캐비넷에서 건조	10.8	4.35
Im2231	P 1; 물로 1회, 아세톤으로 1회, 물로 1회 세척; 진공 건조 캐비넷에서 건조	11	2.63
Im2240	P 1; 물로 1회, 아세톤으로 1회, 물로 1회 세척; 진공 건조 캐비넷에서 건조	10.5	6.71
28052591, DVS1 0% RH	수착/탈착 1회전 후 0% RH에서 보관한 배치 28052591	n.d.	<1% ⁵
Im2180, DVS1 0% RH	수착/탈착 1회전 후 0% RH에서 보관한 배치 Im2180	n.d.	<1% ⁵
Im2180, DVS1 45% RH	45% RH에서 보관한 배치 Im2180	n.d.	6.5 ⁵
Im2180, DVS1 70% RH	70% RH에서 보관한 배치 Im2180	n.d.	9.5 ⁵
Im2180, DVS1 75% RH	75% RH에서 보관한 배치 Im2180	n.d.	9.5 ⁵
Im2180, DVS1 93% RH	93% RH에서 보관한 배치 Im2180	n.d.	~15 ⁵
Im2180, 3d Mg(ClO ₄) ₂	Mg(ClO ₄) ₂ 상에서 3일 보관한 배치 Im2180	n.d.	n.d.
Im2190, 5d 97% RH	97% RH에서 5일 보관한 배치 Im2190	n.d.	~16.7 ⁵
Im2190, 7d 97% RH	97% RH에서 7일 보관한 배치 Im2190	n.d.	~16.5 ⁵
28052591, 7d Mg(ClO ₄) ₂	Mg(ClO ₄) ₂ 상에서 7일 보관한 배치 28052591	n.d.	<0.1 ⁵
28052591, 7d 97% RH	97% RH에서 7일 보관한 배치 28052591	n.d.	16.9 ⁵
28052591, 습윤	건조 없이 물에 헷갈리게 된 배치 28052591	-	-
28052591, 7d 75% RH	75% RH에서 7일 보관한 배치 28052591	n.d.	10.5 ⁵

⁵ 출발 물질의 수분 함량 및 관찰된 질량 변화로부터 계산함.

(57)

1.

20 40

가 60%,

2.

1 , 20 40
가 40%

가 55% , 45% ,

3.

1 2 ,

(EE),

4.

1 3 ,

(EE),

5.

1 4 ,

6.

1 5 ,

7.

6

8.

1 7 , 0.5 % , 2 % , 1 % ,

9.

$$1 \quad \quad \quad 8 \quad \quad \quad , \quad \quad \quad (\quad)$$

10.

9 , ()가

11.

12.

11

13.

12

14.

11 13

15.

1 14 . 가

16.

15

17.

1 16 , 1:1 1:5, 가 1:1 1:3, 1:1
가 2:1 1:10, .
1:2가

18.

i)

ii) ()

85% 40 75% (RH) 12

19.

20

21.

18 20 , 0.008 0.002 % 2 %, 0.02
 004 % 0.2 %, . % 0.1 %, 가 0.
 % 0.05 %

22.

18 21 , - - , 9 % 13 %
 , %, 8 % 15 %, 가 5 % 20
 %, .

23.

18 22 , 가 1.5 가 0.4 % 20 %,
 0.8 % 10 %, . % 5 % .

24.

, 18 23

25.

, 18 23

26.

i) ,
 ii) , 20 40 가 60%

27.

26 , % , 가 0.2 2 % , 1 %
 0.5 % , 가 % . ,

28.

i) , 가 (),
 ,

ii) 20 40 가 60% ,

29.

28 , 가 ()

30.

28 29 , 20 , 40 가 55% ,
 45% . , 40% .