

(19)
(12)

(KR)
(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
(86)	2001 12 20

(87)	WO 2002/49675
(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

5,798,338
17- -

17- - ()

가

가

110, 1994, pp169-177]

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

. EP 0,579,435

가

WO 00/21570

가

()

가 60% (preparation) , 1 20 40

i) 40 75% (RH) 12 , ii) () 85

%

가

MDD () P

i) , ii) 20

가 60%

i) , ii) 20 40

가 60%

()

가

2 가 () 2:1

가 1:2가

3 1 가 2

2 가

'EE- -CD'

가 가

가 100 μ m

가

가

50%가

가
(

가
, 3
)

가

, 1

20

40

가 60%
20

40

55%

45%

, 가

40%

, 2

i)

ii)

()

85 %

40

75%

(RH)

12

가

98 %

90 %

40

75%

(RH)

12

95 %

97 %

5,798,338

3

40

75%

(1.4,

1,

12

A

가

).

25%

가

/

5,798,338

3

2

%

1

%

0.5

%

, 가

0.2

%

/

40

75%

(RH)

3

(RH)

3

90

%

92

%

40

75%

94

%

, 96 % , 가 98 % .

가 , 60 75% , 60 75% ,
(RH) 3 , 92 % , 94 85 % , 가
90 % , 96 % .

, 25 60% (RH) 12 가 . 25 60%
95 % (RH) 12 96 % , 97 % ,
가 98 % .

, (EE), ,
, 17 - , 17 - , 17 - , 17 -
, 17 - , 17 - 17 -

(EE), ,
(EE), (EE) 가 .
(EE) 가 , .

, ,
, (2, 1.3), .

, 가
(RH) 12 0.8% , 25 60%
, 6- - , 6- - , 6- -
가 , 6,7- -9,11- 0
.7% , 0.6% . 0.8% ,

, 40 75% (RH) 12 , 6- - -
, 6- - , 6,7- -9,11-
가 , 3% .
2% , 0.6% .

, / ,
/ ,
가 가 .

, - (macrocycle) 1 , 2 가
가 , R C₁₋₆ , R C₂₋₆ ,
O)-R 2-6 , O-C(O)-R 2- O-C(C
R , 1, 2, 3, 4, 5
6 , 1, 2, 3, 4, 5 6

5,798,338).

(,

가 , 45 20 25 , , 2 ,

가 , 45 25 , ,

pH 7 2 5, 3 4) 가 n- / ,

12

, 가

, 3-

()

()가

가

0.002

% 2 %

0.002 % 2 % 0.008 %

0.1 % , 가 0.02 % 0.004 % 0.05 % 0.2 % ,

5 % 20 % , 8 % 15 % , 가 9 % 13 %

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

0.4 % 20 %, 0.8 % 10 %, 1.5 %
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% , 20 40 , 45% , 가 40%

i) ,

ii) 가 ,

가

가

가

가 ()가 1 % , 0.5 2 % , 가 0.2 %

가

가 ()

60% , i) , ii) 20 40 , 가 60%

() 가

45% , 20 40 , 가 40% , 가 55%

(pre-mix)

가 () , 가

(), 가

Figure 1. The effect of the concentration of the solution on the rate of the reaction. The reaction was carried out at 25°C in a 10% solution of the catalyst. The concentration of the solution was 10%, 105%, 110%, 115%, and 120%. The reaction was carried out in a 10% solution of the catalyst. The concentration of the solution was 10%, 105%, 110%, 115%, and 120%.

가 60%

PMDD ()

()

가 , - (water - retentive)

[illegible]

가 21- EP 148,724

21 0.01 0.05 mg , 2 mg 4 mg
7 1 7

21, 22, 23, 24
7, 6, 5, 4
2 mg 4 mg 28
1 0.01 0.05 mg
21 7
0.01 mg 0.05 mg

23 24 , , , 1 21, 22,
4 1 . 28 2 4 , 2 3 7, 6, 5
1 1 7 , 21 ,

가 .

< >

1 . 1.3

(D)

E

5,798,338 3 (A),

2 , D E E

E

3 가 ,

4 .

5 .

6 EE CD . 1:1

155.8 , 4.45 ×10⁻³ -1 .

7 EE CD () . 1:1

9.5 ×10⁻⁴ M⁻¹ .

8 EE CD () .

1:1 1:2 .

9 EE-CD (pK_a)가 pK_a 10.25

10.51 .

10 EE-CD n- / pH . (log)

P 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 실시예 3에 개시된 바와 같은 유동층 과립화,
 ** 본원의 실시예 5에 개시된 바와 같은 유동층 과립화,
 PVP = 폴리비닐피롤리돈.

[1.2]

시험 제형의 조성물					
조성물	정제				
	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]

에터닐 에스트라디올의 함량 (회수율 %)					
제형	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℃, 60% RH에서 12개월 후의 안정성 결과

분해 산물의 형성 (EE의 초기 함량에 대한 %)					
제형	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	0.09	0.11	0.73	1.00
	0.04	0.07	0.08	0.70	0.91
D	0.01	0.02	n.d	0.49	0.52
	0.01	0.01	n.d	0.45	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 에스트라디올; Δ 9,11-EE = Δ 9,11-에티닐 에스트라디올.

[2.2]

40℃, 75% RH의 12개월 후의 안정성 결과

분해 산물의 형성 (EE의 초기 함량에 대한 %)					
제형	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	0.61	1.03	1.86	3.83
	0.28	0.54	0.87	1.59	3.28
D	0.03	0.09	0.10	0.79	1.01
	0.03	0.10	0.09	0.79	0.98
E	0.08	0.19	0.30	0.93	1.50
	0.08	0.19	0.41	0.89	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 에스트라디올; 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) 200,000 550,000 (-
가

성분	정제 1정 (mg)	개발 (kg)	생산 (kg)
드로스피레논, 마이크로 15	3.0	1.650	7.500
에티닐 에스트라디올-β- 시클로텍스트린 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 덩어리 중량	80.0 mg	44.000 kg	200.000 kg
히드록시프로필메틸 셀룰로오스	1.5168	0.83424	3.792
탈크	0.3036	0.16698	0.759
이산화티타늄	1.1748	0.64614	2.937
산화 제2철 안료, 적색	0.0048	0.00264	0.012
필름-코팅의 중량	3.0 mg	1.650 kg	7.500 kg
총 중량	83.0 mg	45.650 kg	207.500 kg

* 주어진 정량은 에티닐 에스트라디올의 양을 가리킴.

< 5>

:

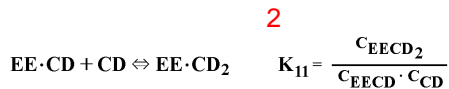
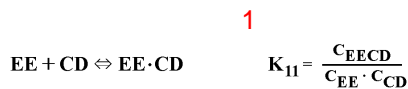
- : (maize) , 가 .
- : () , 15, - - .
(30% 45%)
- : () .
- : .
- - : , 2 ,
- - : 가 . , ,

< 6>

EE- -CD

EE- -CD

, (EE) - (CD) .



SDS , - (SDS) 1:1 .
SDS SD - , DS -
가

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

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

< 7>

EE- -CD

EE- -CD

()

.

- -

1
(S)

2

(L)

- -

.

3

 $S + L = SL$

$$K_{11} = \frac{c_{SL}}{c_S \cdot c_L}$$

4

 $SL + L = SL_2$

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

() K_{11} . K_{12}

.

20

(PSD)

.

1:1

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

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

1:1

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

1:2

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

< 8>

0.1 M HCl

EE- -CD

7

0.1 M HCl

EE- -CD

()

.

20

0.1 M HCl

(PSD)

.

1:1

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

1:2

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

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

1: 1 : S₁₁ = 2 • 10⁻³ / (2.9 g/)

1: 2 : S₁₂ = 5 • 10⁻⁴ / (1.3 g/)

< 9>

EE- -CD

EE- -CD

300 (0.0114) . pK_a
[Environmental Assessment Technical Handbook]

20 : pK_a = 10.51 ± 0.03

pK_a : pK_a = 10.25 ± 0.04

< 10>

EE- -CD P

가 pH . pH 5, 7 9 OECD 가 (guideline) 107¹⁾ . 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>

가 :

X- (XRPD)

(TG) (DTA)

(TG) (DSC)

X- 90 %

()

가 ,

97%

가 X- 1% 15% IV 15% II III 4가 4% 10% 8%

25 170

가

/

< 12>

1 (P 1) :

가 45 20 25 , 2

2 (P 2):

가 45 25

(agate mortar)

	/	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 3 P ₂ O ₅	10.9	4.65
Im2182/7	P 1, , 2 3 P ₂ O ₅	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.	-
Im219lf.	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	수확/탈착 1회전 후 0% RH에서 보관한 배치 28052591	n.d.	<1% ⁵
Im2180, DVS1 0% RH	수확/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 현탁시킨 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)

- 20 1. 40 가 60% ,
- 1 2. , 20 40 가 55% , 45% ,
가 40% .
- 1 3. 2 , (EE), , ,
- 1 4. 3 , (EE), ,
- 1 5. 4 , .
- 1 6. 5 , - , - , -

- 6 7. , - .
- 1 8. 7 0.5 % , 가 , 0.2 % 2 % , 1 % , .
- 1 9. 8 , () .
- 9 10. , ()가 .
- 10 11. , , , , 3- - , , .
- 11 12. , .
- 12 13. , .
- 11 14. 13 , , .
- 1 15. 14 , 가 .
- 1 16. 15 , .
- 1 17. 16 가 2:1 1:10, , 1:1 1:5, 가 1:1 1:3, 1:1 1:2가 .
- i) 18. ,
- ii) () , 40 75% (RH) 12 85 % .
- 18 19. , 가 1 17 .
- 18 20. 19 , 0.002 % 2 % (therapeutically equivalent amount) .
- 21.

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

22.

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

23.

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

24.

, 18 23 .

25.

, 18 23 .

26.

i) ,
ii) , 20 40 가 60%
,
.

27.

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

28.

i) , 가 (),
,
ii) 20 40 가 60% , ,
,
.

29.

28 , 가 ()
() .

30.

28 29 , 20 40 가 55% ,
45% , 가 40% .