



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2016년05월03일  
 (11) 등록번호 10-1617811  
 (24) 등록일자 2016년04월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/568* (2006.01) *A61K 31/56* (2006.01)  
*A61K 9/48* (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2010-7025087  
 (22) 출원일자(국제) 2009년04월27일  
 심사청구일자 2014년04월02일  
 (85) 번역문제출일자 2010년11월08일  
 (65) 공개번호 10-2011-0007169  
 (43) 공개일자 2011년01월21일  
 (86) 국제출원번호 PCT/GB2009/001068  
 (87) 국제공개번호 WO 2009/133352  
 국제공개일자 2009년11월05일  
 (30) 우선권주장  
 0807605.1 2008년04월28일 영국(GB)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 JP2003526620 A\*  
 WO2005076899 A2\*  
 US20050043285 A1  
 EP1743646 A2  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**다이어널 리미티드**  
 영국, 씨에프14 4유제이, 카디프, 히쓰 파크, 카  
 디프 메디센터  
 (72) 발명자  
**후아탄, 히엵**  
 Diurnal Limited, 8th Floor, Eastgate House,  
 35-43 Newport Road, Cardiff CF24 0AB  
**로스, 리차드**  
 영국 카디프 씨에프24 0에이비, 에어포트 로드  
 35-43, 이스트게이트 하우스, 8층, 다이어널 리미  
 티드  
 (74) 대리인  
**권혁수, 송윤호**

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 **지질조성**

**(57) 요약**

일중변동에 따라 경구전달과 임의전달에 적합한 지질기반 약학조성물들이 제공된다.

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

테스토스테론의 경구투여에 적합한 약학조성물에 있어서,  
 상기 조성물은 테스토스테론, 지질기반수송체를 포함하고,  
 상기 지질기반수송체는 호마유를 포함하고,  
 상기 조성물은, 대상에 투여되었을 때, 테스토스테론의 용해성과 생체이용율을 향상시키는 벤질 알코올, 에탄올 및 라우로글리콜을 더 포함하는 조성물.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서,  
 상기 조성물은  
 2.5-7.5 중량 %의 테스토스테론;  
 적어도 40 중량%의 호마유;  
 적어도 30 중량%의 라우로글리콜;  
 적어도 5 중량%의 에탄올; 및  
 적어도 15 중량%의 벤질 알코올로 필수적으로 구성된 조성물..

#### 청구항 3

청구항 2에 있어서,  
 상기 조성물은, 5.46 중량 %의 테스토스테론, 5.3 중량%의 에탄올, 15.93 중량%의 벤질 알코올, 31.80 중량%의 라우로글리콜, 그리고 41.51 중량%의 호마유로 구성된 조성물.

#### 청구항 4

청구항 2에 있어서,  
 상기 조성물은, 2.73 중량 %의 테스토스테론, 5.46 중량%의 에탄올, 16.39 중량%의 벤질 알코올, 32.72 중량%의 라우로글리콜, 그리고 42.7 중량%의 호마유로 구성된 조성물

#### 청구항 5

테스토스테론 대체 요법에 사용하기 위한 청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 청구항의 조성물.

#### 청구항 6

청구항 5에 있어서,  
 상기 테스토스테론 대체 요법은 남성 생식샘기능저하증의 치료인 조성물.

#### 청구항 7

테스토스테론 대체 요법에 사용하기 위한 청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 청구항의 조성물로서,  
 상기 조성물은 테스토스테론의 생리적 대체를 제공하기 위하여 테스토스테론의 일중분비에 따라 유효량으로 투여되는 조성물.

#### 청구항 8

청구항 7에 있어서,

상기 조성물은 20:00에서 24:00 사이에 투여되는 조성물.

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 일중변동(circadian rhythm)에 합치하여 경구전달과 임의전달이 적합한 약학조성물들과; 이 조성물들을 이용하는 호르몬 관련 질병들의 치료를 포함하는 방법들에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 스테로이드 호르몬들은 남녀 항상성과 발달을 조절하는 부신 스테로이드들 (알도스테론, 코티솔, 디하이드로에피안드로스테론(DHEA), 디하이드로에피안드로스테론황산염(DHEAS)), 갑상선 호르몬 그리고 레티노산, 비타민 D 그리고 생식샘 스테로이드 (안드로스텐디온, 디하이드로테스토스테론, 에스트라디올, 프로게스테론 그리고 테스토스테론)을 포함하는 대규모 일반 군(群)의 혼합물을 대표한다. 스테로이드 호르몬의 두 가지 중요한 군(群)들은 에스트로겐들과 안드로겐들이다. 에스트로겐들은 여성 발정주기를 조절하는 여성스테로이드로써 여성의 생식과 여성의 제 2차 성징 발달에 대단히 중요하다. 에스트로겐에는 3가지 종류; 에스트라디올, 에스트리올 그리고 에스트론이 있다. 에스트로겐들은 주로 여포자극호르몬과 황체형성호르몬에 의하여 주로 난소들에 의해 생산된다. 에스트로겐은 유전자 형질을 조절하기 위하여 신호전달계를 개시하는 에스트로겐수용체를 통하여 그 영향력을 발휘한다. 안드로겐의 한 예는 테스토스테론이다. 테스토스테론은 남성의 정소와 여성의 난소에서 부신들에 의하여 소량 분비된다. 남성과 여성 테스토스테론 둘 다 생식능력, 성장, 성욕, 신체 구성과 에너지 대사 조절과 연관된 핵심 스테로이드이다. 안드로겐들은 표적조직들에서 유전자 형질을 조절하기 위하여 안드로겐수용체들과의 상호작용을 통해 그 영향력을 발휘한다. 테스토스테론은 그 천연형태 내지 투여되었을 때 [예컨대, 알킬화 혹은 테스토스테론의 에스테르화 중 하나에 의하여] 보다 우수한 생체이용률을 지닌 합성 유사체들 내에서 생산될 수 있다.

[0003] 에스트로겐들과 안드로겐들의 과다 혹은 불충분한 생산과 관련된 질병들은 일반적으로 호르몬요법 사용으로 치료받는다. 이에 더하여, 에스트로겐들과 안드로겐들은 피임용으로도 사용된다. 호르몬요법은 질병들의 치료에

있어서 호르몬 작용제들 내지는 길항제들의 투여를 포함한다. 예를 들어 호르몬요법은 스테로이드 호르몬들 투여에 의하여 암 치료에 일반적으로 사용된다. 호르몬대체요법은 폐경 전후의 여성에 있어서 및 수술적으로 폐경기가 유발된 결과 호르몬들을 대체하기 위함 [예컨대, 자궁 적출수술 혹은 고환 적출수술]에 있어서도 에스트로겐과 테스토스테론을 대체하기 위하여 사용된다. 에스트로겐요법은 폐경기 이후 여성에게 골다공증 내지는 그 밖의 갱년기 증상의 치료 또는 예방을 위하여 사용된다. 에스트로겐들은 또한 질 위축증, 무월경 및 월경불순 치료에서도 사용된다. 테스토스테론과 테스토스테론 유사물들은 남성에 있어서 정소에 의한 테스토스테론 생산이 거의 또는 전혀 없음에 기인한 생식샘기능저하증 치료에 사용된다. 테스토스테론 혹은 테스토스테론 유사물들을 사용하는 그 밖의 징후들은 생식능력, 성욕결핍, 골다공증, 근육성장 증진, 빈혈 그리고 우울증의 치료를 포함한다.

[0004] 스테로이드 호르몬대체요법, 특히 테스토스테론대체요법은 많은 제제들과 전달경로들에 의하여 용이하게 되었다. 예를 들어, 현재 이용 가능한 테스토스테론의 경구형들(알킬화 혹은 에스테르화된)이 상당한 체내 약동학적 변동 및 장기적인 안전 문제들 때문에 대부분의 테스토스테론요법들은 비경구형 주입들, 피부 패치들, 젤들 또는 버킴정들(buccal tablets)을, 포함한다. 매1-3주마다 근육 내 경로로 주입된 주사들이 체내 약동학적 변동 문제에 해결책을 제공해주지만, 그것은 매우 고통스럽고 사용하기 매우 불편하다고 알려져 있다. 테스토스테론 운데카노에이트 주사들은 매10-12주에 한 번씩 주어지지만 그 어떠한 일중변동도 제공하지 않고 또한 고통스럽다. 테스토스테론 패치들 (음낭의 및 비-음낭의)은 환자들에 의하여 일반적으로 선호되지만 테스토스테론의 피부흡수 향상을 촉진하는 매개체(vehicle) 때문에 경중 내지는 심한 피부 반응들을 유발할 수 있다. 아직까지는 테스토스테론 젤들이 가장 효과적이고 널리 사용되는 제품들이다. 그러나 그것은 비싸고, 여성과 아동들에게 부주의로 노출되지 않도록 주의가 요구된다. 게다가, 많은 환자들은 그 양과 불편함 때문에 젤 바르는 것을 좋아하지 않는다.

[0005] 테스토스테론과 같은 특히 스테로이드호르몬의 천연 형태들에서 스테로이드호르몬들의 투여를 위한 대체전달수단들 개발이 필요하다. 선호되는 전달경로는 경구이다.

[0006] 경구수단들에 의한 테스토스테론과 같은 스테로이드들의 전달은 이 기술 분야에서 알려져 있다. 예를 들어, WO2005/076899는 생체이용률을 증가시키기 위한 피나테스라이드 혹은 두타스테라이드와의 결합물인 기름매개체에서의 테스토스테론의 경구투여를 기재하고 있다. 피나테스라이드와 두타스테라이드는 테스토스테론의 보다 활성화된 형태인 디하이드로테스토스테론으로의 변환을 억제하는5 알파 환원효소 차단제들이다. EPO 001 851은 토콜 [히드로퀴논 및 파이톨의 응축물]과의 결합물인 스테로이드들의 경구제제들을 기재하고 있다. US2007/0026066는 지속적인 약물들 방출을 제공하는 복합전달매개체 예를 들면, 미세캡슐화된 지질매개체에서 활성 작용제와의 결합에 의한 테스토스테론을 기술한다. 게다가, Amory and Bremner [J. Clin Endocrinol Metab, 90(5), 2005, pp-2610-2617]는 기름매개체 (호마유)에 기반한 테스토스테론의 전달이 효험 있는 혈청수치들을 산출했다고 설명한다. WO2006/113505에서 지질기반전달매개체는 테스토스테론 및 테스토스테론 에스테르들과 같은 소수성(疎水性) 약물들의 경구전달에 적합한 친수성 및 친유성 기능들로 구성된 복합 지질체들을 포함하는 것으로 기술된다.

[0007] 경구전달의 주요 과제, 예를 들어 테스토스테론에 있어서는 호르몬이 신속하고 완전한 흡수작용을 거치는 동안에 생체이용률에 있어서 거의 98% 감소를 차지하는 상당한 신진대사가 장벽 및 간의 초회통과 동안 모두에 있다는 것이다. 약 200밀리그램 정도의 투여에까지 테스토스테론을 전달하려는 시도들 (결정성 분말 형태로)은 대실패하여 왔고, 그 결과는 매우 낮은 혈청노출수준이다. 테스토스테론의 결정성 형태 조작 역시 주요 간장대사 경로에 여전히 변동이 없었으므로 생체이용률에 거의 영향이 없었다. 신진대사 불안정의 기피가 어려운 결과로 테스토스테론의 생체이용률을 증진시키기 위한 노력들이 알킬화 혹은 에스테르화를 통한 보다 안정적인 화학적 부가물들 개발에 주로 초점이 맞춰져 왔다.

[0008] 경구용 약물 전달을 위한 지질기반제제들은 "단순한" 단일 또는 2원체의 기름 혼합물들 혹은 교질입자들, 마이크로-에멀션들, 자가-유화성체들, 리포솜들 또는 매크로-에멀전들과 같이 보다 "정교한" 다-성분체들 중 하나로 구성된다. 다성분 지질기반 제제들의 효용은, 약물 용해성을 증진시키고 제제의 생체 내 유화 경향을 증가시킴으로써 림프계로의 신속한 섭취를 가능케 하는 것으로 여겨진다. 그러나, 최근 연구들은 충분한 유화작용이 생체 내에서 부가적인 외인성 유화제들의 요구 없이 발생하므로 이러한 주장들이 정확하지 않을지도 모른다고 제안해왔다. 더욱이, 콜로이드 입자 크기 범위들은 (림프액 섭취 용도에 부합하도록 제작된) 이질적인 환경 조건들과 위-장 내 분비물들의 고도의 변이성 덕분에 생체 내에서는 일반적으로 제한되지 않는다.

[0009] 게다가, 호르몬들 분비는 일중변동을 따를 수 있다고 알려져 있다. 예를 들어, 코르티솔 수치들은 오전에 처음

으로 높으며 자정쯤에는 매우 낮다. 부신 피질 자극 호르몬과 그에 따른 코르티솔 수치는 오전 3시 즈음에 상승하기 시작하여 오전 7시에 절정을 이루고 자정에 최하점에 이르기까지 하루 동안 점차 하락한다. 일중 방출 패턴을 따르는 호르몬들의 추가 예로는 갑상선자극호르몬과 트리요오드사이로닌(triiodothyronine) (T3)이 있다. T3의 상승은 2000h을 지나 시작되며 2400h에 절정을 이루고 깨는 시간까지 밤새 높은 수치를 유지하다가 약 1500h의 최하점에 이를 때까지 하락한다. 이에 더한 추가 예로는 테스토스테론이 있다. 이른 아침시간에는 극대이고 오후에는 극소인 주야주율(diurnal rhythm)이 테스토스테론에서 나타난다. 야간 테스토스테론 리듬은 숙면 및 급속안구운동/비급속안구운동 수면주기들과 관련 있다. 테스토스테론의 최대량은 급속안구운동 수면의 개시와 일치한다. 젊은이에 있어서 수면에 따른 테스토스테론 상승은 첫 안구급속운동 수면 에피소드의 출현과 연결되어 있다. 적절한 치료요법 및 장기 테스토스테론 대체에서 24시간 기간 동안 남성에게 생리적 교체를 위하여 요구되는 정확한 복용량을 선택함에 있어서, 테스토스테론 생산 패턴에 대하여 증가된 인지는 임상관련성이며 남성호르몬 피임의 개발에 원조할 수 있다. 다른 시점들에서의 생리적 과다투여량 및 미달투여량 모두는 안드로겐수용체들의 매우 광범위한 분포를 반영하는 역효과가 있다. 테스토스테론의 생리적 과다투여량은 증가된 혈소판, 감소된 고밀도 리포 단백질 수치들 및 평균혈압 증가와 관련이 있는 반면, 부적절한 대체는 빈혈, 골다공증 및 성욕결핍을 야기한다. 또한, 테스토스테론 수치들은 인지 기능 특히 공간 감각과 관련 있어왔고, 테스토스테론의 정확한 생리적 주기는 최적 인지에 중요하다.

[0010] 중년기 남성에 있어서 야간 동안의 테스토스테론 분비는 젊고 건강한 남성과 비교해 볼 때 감소되며 이는 테스토스테론 방출의 정상주기가 고령 탓으로 붕괴됨을 제시한다[Luboshitzky et al Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 88(7): 3160-3166참조]. 호르몬대체요법에서 호르몬의 정상적인 생리적 분비와 좀더 근접한 치료요법을 제공하기 위하여 스테로이드호르몬들을 일중변동에 합치하여 투여하는 것이 바람직할 것이다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0011] 본 발명의 개시 내용은 경구 립프계 및 호르몬요법의 일중전달에서의 그 이용을 통하여 스테로이드호르몬들, 예를 들면 테스토스테론의 대안적 지질기반제제와 관련 있다.

**과제의 해결 수단**

- [0012] 발명의 일 관점에 따르면, 스테로이드의 경구전달에 적합한 약학조성물이 제공되며, 약학 조성물은:
- [0013] 스테로이드 호르몬; 및
- [0014] 지질기반 수송체를 포함하며,
- [0015] 지질기반 수송체는 길이 면에서 지방산이 최소한 10개의 탄소원자들인 트리글리세리드(triglyceride) 지방산을 적어도 하나 포함한다.
- [0016] 발명의 일 관점에 따르면, 테스토스테론 혹은 테스토스테론의 기능변이체의 경구전달에 적합한 약학조성물이 제공되며, 약학조성물은:
- [0017] 테스토스테론, 혹은 테스토스테론의 기능변이체; 및
- [0018] 지질기반 수송체를 포함하며,
- [0019] 지질기반 수송체는 길이 면에서 지방산이 최소한 10개의 탄소원자들인 트리글리세리드 지방산을 적어도 하나 그리고 조성물에서 테스토스테론 내지 기능변이체의 용해성을 향상시키는 작용체를 적어도 하나 포함한다.
- [0020] 발명의 바람직한 실시 예에서 상기 스테로이드호르몬은 안드로겐이다.
- [0021] 발명의 바람직한 실시 예에서 상기 안드로겐은 테스토스테론 내지 디하이드로테스토스테론이다.
- [0022] 대체 가능한 바람직한 실시 예에서 상기 안드로겐은 테스토스테론의 기능변이체 이다.
- [0023] 발명의 바람직한 실시 예에서 상기 기능변이체는: 프로피온산 테스토스테론(testosterone propionate), 에난토산 테스토스테론(testosterone enanthate), 테스토스테론 싸이피오네이트(testosterone cypionate), 운데카노산 테스토스테론(testosterone undecanoate), 테스토스테론 부씨씨에이트(testosterone buciclate), 메틸테스토스테론(methyltestosterone), 플루옥시메스테론( fluoxymesterone) 및 메스테르올론(mesterolone)으로 구성

되는 군(群)에서 선택된다.

- [0024] 발명의 대체 가능한 바람직한 실시 예에서 상기 스테로이드호르몬은 에스트로겐이다.
- [0025] 바람직하게는 상기 에스트로겐은: 에스트라디올, 에스트리올 및 에스트론으로 구성되는 군(群)에서 선택된다.
- [0026] 발명의 바람직한 실시 예에서 상기 지방산 사슬길이는 10-22개의 탄소원자들이며; 가급적 길이 면에서는 14-18 탄소원자들이다.
- [0027] 발명의 바람직한 실시 예에서 포화 지방산 대비 불포화 지방산의 비율은 최소한 3 혹은 그 이상이다.
- [0028] 발명의 바람직한 실시 예에서 상기 지방산은 단일포화(monosaturated) 지방산이다.
- [0029] 바람직하게는 상기 단일포화지방산은 조성물의 지질 함량(content)의 최소30%이다.
- [0030] 발명의 대체 가능하며 바람직한 실시 예에서 상기 지방산은 다가포화(polysaturated) 지방산이다.
- [0031] 바람직하게는 상기 다가포화지방산은 조성물의 지질 함량의 최소30%이다.
- [0032] 발명의 바람직한 실시 예에서 상기 지방산은 필수지방산이다.
- [0033] "필수지방산"은 인간이나 동물에 의하여 자연적으로 합성될 수 없고 따라서 음식물로부터 획득해야만 하는 지방산을 의미한다. 예를 들어, 필수지방산들은 식물 [이른테면, 리놀레산(linoleic acid), 리놀렌산(linolenic acid), 올레산(oleic acid)]에서 발견되고, 물고기[이른테면, 도코사헥사에노산(docosahexaenoic acid), 에이코사펜타에노산(eicosapentaenoic acid)]에서 획득된다.
- [0034] 발명의 바람직한 실시 예에서 필수지방산은: 리놀레산, 리놀렌산, 올레산, 미리스톨레산(myristoleic acid), 팔미톨레산(palmitoleic acid), 아라키돈산(arachidonic acid), 에이코사펜타에노산, 에루스산(erucic acid) 및 도코헥사에노익산(docohexaenoic acid)으로 구성된 군(群)에서 선택된다.
- [0035] 발명의 바람직한 실시 예에서 상기 필수지방산은 리놀레산이다.
- [0036] 발명의 바람직한 실시 예에서 상기 필수지방산은 리놀렌산이다.
- [0037] 발명의 바람직한 실시 예에서 상기 필수지방산은 올레산이다.
- [0038] 발명의 대체 가능하며 바람직한 실시 예에서 상기 지질기반수송체는 기름이다.
- [0039] 발명의 바람직한 실시 예에서 상기 기름은 식물성 기름이다.
- [0040] 바람직하게 상기 식물성 기름은: 아몬드유, 낙화생유, 카놀라기름, 간유, 경화유, 목화유, 아마씨유, 포도씨기름, 땅콩기름, 홍화유, 호마유, 대두유, 해바라기기름 및 호두기름으로 구성된 군(群)에서 선택된다.
- [0041] 발명의 바람직한 실시 예에서 상기 기름은 호마유이다.
- [0042] 발명의 바람직한 실시 예에서 상술한 조성물은 적어도 중량의 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39% 내지는 40% 호마유를 포함한다.
- [0043] 발명의 대체 가능하며 바람직한 실시 예에서 상술한 식물성 기름은 적어도 하나의 폴리알킬렌폴리올(polyalkylene polyol); 가급적으로 폴리옥시에칠화 살구기름(polyoxyethylated apricot kernel oil), 폴리옥시에칠화 옥수수기름(polyoxyethylated corn oil) 내지는 야자 경화유(polyethylated hydrogenated coconut)를 포함한다.
- [0044] 발명의 대체 가능하며 바람직한 실시 예에서 상술한 지질기반수송체는: 카프릴릭/카프릭 트리글리세리드들 (미그올 810 및 812)(caprylic/capric triglycerides (Migyol 810 and 812)), 카프릴릭/카프릭/리놀레익 트리글리세리드들 (미그올 818)(caprylic/capric/linoleic triglycerides (Miglyol 818)), 카프릴릭/카프릭/미리스틱/스테아릭 지방산 트리글리세리드들 (소프트산 378)(caprylic/capric/myristic/stearic fatty acid triglycerides (Softisan 378)), 카프릴릭/카프릭/숙신 지방산 트리글리세리드들 (미그올 829)(caprylic/capric/succinic fatty acid triglycerides (Migyol 829)), 스테랄코니움 베노나이트 및 탄산 프로필렌 (미그올 젤 T)과의 카프릴릭/카프릭 트리글리세리드들(caprylic/capric triglycerides with stearalkonium benonite and propylene carbonate (Migyol Gel T)), 스테랄코니움 베노나이트 및 탄산 프로필렌 (미그올 젤 B)과의 카프릴릭/카프릭 트리글리세리드들(caprylic/capric triglycerides with stearalkonium hectorite and propylene carbonate (Migyol Gel B))로 구성된 군(群)들로부터 선택된 적어도 하나의 혹은 이

들의 조합인 지방산들을 포함한다.

- [0045] 더 나아가 발명의 대체 가능하며 바람직한 실시 예에서 상기 지질기반수송체는 코코-글리세리드들 또는 코코트리글리세리드들 중 적어도 하나 또는 그 조합을 포함한다.
- [0046] 일반적으로, 코코-글리세리드들 내지 코코트리글리세리드들은 10-18개의 탄소원자들을 포함한다; 예컨대, 상용 가능한 소프티산 100, 133, 134, 138, 142, 154.
- [0047] 발명의 바람직한 실시 예에서 상술한 지질기반수송체는 미리스트산 트리글리세리드를 포함하거나 구성된다.
- [0048] 발명의 바람직한 실시 예에서 상술한 지질기반수송체는 팔미트산 트리글리세리드를 포함하거나 구성된다.
- [0049] 발명의 바람직한 실시 예에서 상술한 지질기반수송체는 스테아릭산 트리글리세리드를 포함하거나 구성된다.
- [0050] 발명의 바람직한 실시 예에서 상술한 지질기반수송체는 트리글리세리드 및 폴리알킬렌 폴리올의 조합을 포함한다.
- [0051] 발명의 바람직한 실시 예에서 상술한 폴리알킬렌 폴리올은; 폴리옥시에틸화 살구기름, 폴리옥시에틸화 옥수수기름 및 야자 경화유로 구성된 군(群)들에서 선택된다.
- [0052] 더 나아가 발명의 바람직한 실시 예에서 상술한 지질기반수송체는 프로필렌 글리콜 지방산을 포함한다. 바람직하게는 상술한 프로필렌 글리콜 지방산은 모노에스테르이다.
- [0053] 바람직하게는 상술한 모노에스테르는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 또는 프로필렌 글리콜 모노미리스테이트이다.
- [0054] 발명의 바람직한 실시 예에서 상술한 모노에스테르는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트이다.
- [0055] 바람직하게는 상기 조성물은 적어도 중량의 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% 또는 30% w/w 프로필렌 글리콜 모노라우레이트를 포함한다.
- [0056] 발명의 대체 가능하며 바람직한 실시 예에서 상술한 프로필렌 글리콜 지방산은 디에스테르이다.
- [0057] 바람직하게 상술한 디에스테르는: 디카프릴레이트/디카프레이트, 프로필렌 글리콜 디카프릴 레이트/디카프레이트 및 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트로 구성된 군(群)에서 선택된다.
- [0058] 발명의 조성물들은 유효량으로 주입된다. "유효량"은 단독으로 혹은 추가량과 함께 의도된 반응을 생기게 하는 조성물량이다. 예를 들어 테스토스테론 생산물은 남성에 있어서는 대략 3~6밀리그램/일(mg/day)이고, 여성에 있어서는 0.2~0.4밀리그램/일이며, 효과적인 치료법이 이만한 양의 테스토스테론을 아침에 우선적으로 테스토스테론의 보다 고도수치들로서 일중변동으로 혈류 속으로 전달한다. 에스트라디올의 일일 생산량은 24시간당 대략 20~60마이크로그램이고, 사춘기 여성에 있어서는 에스트라디올이 밤새의 고도 수치들이 오전에 우선적으로 절정에 달하는 뚜렷한 일중 변동이 있다.
- [0059] 그 같은 양들은 물론, 치료를 받는 특정조건, 상태의 심각도 및 연령, 신체적 조건, 크기와 체중과 같은 개별적인 환자 변수들, 치료기간, 동시 요법(만약 있다면)의 성질 그리고 건강전문가의 지식 및 경험 내의 요소들과 같은 것들에 달려 있다. 이러한 요소들은 이 기술 분야에서 통상적 지식을 가진 자들에게 잘 알려져 있으며 통상적 실험 이상의 것 없이 다루어질 수 있다. 사용되는 개별 성분들 및 혼합물들의 최대 투여량이 말하자면, 타당한 의학적 판단에 따른 가장 안전한 투여량이라는 것이 바람직하다. 그러나 의학적 이유들, 심리적 이유들 혹은 사실상 다른 어떤 이유들로 인해 환자들이 보다 적은 투여량 내지는 허용가능한(tolerable) 투여량을 요구하는 것이 이 기술 분야에서 통상적 지식을 가진 자들에게 이해될 것이다.
- [0060] 생식샘기능저하증을 치료하는 경우에 의도된 반응은 질병의 진행을 제지하는 것이다. 이것은 단지 질병의 진행을 일시적으로 늦추는 것도 포함하나 그보다는 가급적 질병의 진행을 영구히 중단시키는 것을 뜻한다. 가급적 호르몬대체요법은 호르몬의 정상수준과 리듬을 대체하여야 한다. 이것은 테스토스테론의 경우에는 24시간 동안 테스토스테론 수치들을 측정함에 의하여, 그리고 에스트라디올 대체의 경우에는 24시간 동안 17-베타 에스트라디올을 측정함에 의하여 평가될 수 있다. 호르몬대체의 효과는 또한 뇌하수체호르몬들인 황체형성호르몬과 난포자극호르몬에서의 피드백을 측정함에 의하여서도 평가될 수 있다.
- [0061] 전술한 방법들에서 사용된 약학조성물들은 가급적 비멸균 상태이고, 의도된 반응을 낳게 하기 위하여 경구투여가 환자에게 알맞은 양과 부피 단위로써 스테로이드호르몬의 유효량을 포함한다. 예를 들면, 반응은 질병징후들

의 감소를 결정함에 의해서 측정될 수 있다.

- [0062] 대상에게 투여된 스테로이드호르몬의 투여량은 별개의 변수들(parameters)에 따라서 선택될 수 있다. 인자들(factors)은 희망하는 치료기간을 포함한다. 만일, 초회 투여량이 적용되었을 때 대상에서의 반응이 불충분한 경우에는 고 투여량 (내지는 별개의, 보다 국소적인 전달 경로에 의한 효과적인 고 투여량) 이 환자의 참을성이 허용하는 범위에까지 쓰일 수 있다.
- [0063] 투여될 때, 지질조성물들은 제약상-수용 가능한 양들과 제약상-수용 가능한 조성물들로 적용된다. "제약상-수용 가능한"이라는 용어는 생리학적으로 또는 독성학 상으로 허용 가능하다는 것을 뜻한다. 그와 같은 조제약들은 염류, 완충 작용제들, 방부제들, 친화성 전달체들 및 임의의 다른 치료제들을 통상 포함한다. 그와 같은 작용제들은, 고분자 캡슐 제형(polymeric capsule dosage form)으로 나타나거나 둘러싸일 수 있다. 캡슐은 젤라틴, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HMPC) 또는 다른 셀룰로오스 폴리머 파생물들로부터 만들어질 수 있다. 지질조성물에서 스테로이드호르몬의 용해성을 향상시키기 위하여 에탄올, 벤질 알코올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 탄산프로필렌, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 크레마포, 폴리소르베이트 (트윈 80), 혹은 그것들의 조합을 포함하는 첨가물이 사용될 수 있다.
- [0064] 발명의 바람직한 실시 예에서 약물의 가용화제는 에탄올, 그리고/혹은 벤질 알코올이다.
- [0065] 발명의 바람직한 실시 예에서 상술한 조성물은: 테스토스테론, 호마유, 라우로글리콜, 에탄올 및 벤질 알코올을 포함한다.
- [0066] 발명의 바람직한 실시 예에서 상술한 조성물은 최소한 1%, 2%, 3%, 4% 내지는 5% w/w 에탄올을 포함한다.
- [0067] 발명의 바람직한 실시 예에서 상술한 조성물은 최소한 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% 내지는 15% w/w 벤질 알코올을 포함한다.
- [0068] 바람직하게 상술한 조성물은:
- [0069] 2.5-7.5% w/w 테스토스테론;
- [0070] 적어도 40% w/w 호마유;
- [0071] 적어도 30% w/w 라우로글리콜;
- [0072] 적어도 5% w/w 에탄올; 및
- [0073] 적어도 15% w/w 벤질 알코올로 필수적으로 구성된다.
- [0074] 발명의 바람직한 실시 예에서 상술한 조성물은 표2에서 기술된 바와 같이 테스토스테론, 호마유, 라우로글리콜, 에탄올 및 벤질 알코올로 구성된다.
- [0075] 조성물들은 희망할 경우, 스테로이드호르몬을 보존하고 지질기반수송체를 보호하기 위하여 추가적으로 제약상-수용 가능한 수송체들과 결합된다. 여기 사용된 "제약상-수용 가능한 수송체"라는 용어는, 하나 또는 그 이상의 용화 가능한 고체 또는 액상 필러들, 희석액들 내지는 인간에게 투여하기에 적절하고 스테로이드호르몬 및 지질기반수송체와 양립 가능한 캡슐화된 물질들을 의미한다. 문맥상 "제약상-수용 가능한 수송체"라는 용어는, 적용을 촉진하거나 활성제를 보호하기 위하여 유효성분이 결합되는 천연 또는 합성의, 유기 내지는 무기 성분을 뜻한다. 예를 들어, 이러한 것들은 화학적 열화로부터 지질 매체들 (내지는 그것의 외용 포장단위들)을 보호 및/또는 스테로이드호르몬의 안정성을 보존하기 위한 안전장치들, 방부제들, 산화방지제들, 가소제들을 포함하지만 그에 한정되지는 않는다. 그와 같은 제약상 수용 가능한 물질은: 부틸 히드록시아니솔 (BHA), 부틸 히드록시톨루엔 (BHT), 혼합 토크페롤들, 방향족 페놀들, 리그난들 등등을 포함한다.
- [0076] 약학 조성물들의 구성성분들은 또한 본 발명의 분자들과 혼합되는 것이 가능하며, 서로 어우러질 때 기대하는 제약 효험을 사실상 손상시킬 상호작용이 없는 방식으로 가능하다.
- [0077] 조성물들은 편의상 단위 투여형(unit dosage)으로 제시될 것이고 약학 분야에서 잘 알려진 어떠한 방법들로부터 지조제될 수 있다. 모든 방법들은 활성제를, 하나 또는 그 이상의 부(副)성분들로 구성된 수송체와 회합되도록 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물들은 액상운반체, 미세하게 분할된 고체운반체 혹은 그 둘 모두를 활성 혼합물과 균일하고 밀접하게 회합되도록 그리고 나서 필요한 경우에는 제품을 형성하도록 조제될 수 있다.

- [0078] 경구 투여에 적합한 조성물들은, 각기 활성 혼합물의 예정량을 포함하는 캡슐들, 정제들, 마름모꼴 정제들 (lozenges)과 같은 개별적 단위들로 나타날 수 있다. 경구 투여들에 적합한 수송체 제제는 레밍턴의 약학, 맥출판사, 이스턴, PA에서 찾을 수 있다.
- [0079] 발명의 추가적인 관점에 따르면, 호르몬요법에서의 본 발명에 따른 조성물의 이용이 제공된다.
- [0080] 발명의 바람직한 실시 예에서 상술한 호르몬요법은 테스토스테론 호르몬요법이다.
- [0081] 바람직하게는 상기 테스토스테론요법은 남성 생식샘기능저하증의 주 및 보조 치료법이다.
- [0082] 남성 생식샘기능저하증과 연관된 병들은 불임치료, 성욕 결핍, 골다공증, 근육 성장 증진, 빈혈, 인슐린 저항성 및 우울증을 포함한다.
- [0083] 발명의 대체 가능하며 바람직한 실시 예에서 상술한 호르몬요법은 에스트로겐요법이다.
- [0084] 바람직하게 상기 에스트로겐요법은 여성 생식샘기능저하증이다.
- [0085] 여성 생식샘기능저하증과 관련된 병들은; 폐경기 전후의 여성에서의 호르몬대체요법들 및 수술적으로 폐경기가 유발된 결과에서와 같이 호르몬들을 대체하기 위한 경우, 골다공증, 질 위축, 무월경 및 월경곤란증을 포함한다.
- [0086] 발명의 추가적인 관점에 따르면, 스테로이드 대체요법으로부터 혜택받을 병을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 호르몬 대체가 필요한 대상에게 본 발명에 따른 조성물의 유효량을 스테로이드의 생리적 대체물 제공을 위하여 상술한 스테로이드의 일중 분비와 합치하여 조성물 투여하는 것을 포함한다.
- [0087] 생리적 테스토스테론 수치들은 오후에서의 낮은 수치들 및 밤새 상승하는 수치들 그리고 오전 이른 시간들에 절정에 이르는 뚜렷한 일중변동을 보여준다. 더욱이, 에스트로겐은 특히 사춘기의 시작 및 그 기간 동안의 분비에서의 일중패턴 역시 보여준다. 따라서, 일주기성 요법으로써 특히 사춘기 동안 경구 호르몬대체요법을 위한 천연의 17-베타-에스트라디올을 제공하는 것이 바람직할 것이다.
- [0088] 발명의 바람직한 방법에서 상기 스테로이드는 안드로겐이다.
- [0089] 발명의 바람직한 방법에서 상술한 안드로겐은 테스토스테론 또는 디하이드로테스토스테론이다.
- [0090] 발명의 대체 가능하며 바람직한 방법에서 상술한 안드로겐은 테스토스테론의 기능변이체이다.
- [0091] 발명의 바람직한 방법에서 상술한 기능변이체는: 테스토스테론 프로피오네이트, 에난토산 테스토스테론, 테스토스테론 싸이피오네이트, 테스토스테론 운데카노에이트, 테스토스테론 부씨씨에이트, 메틸테스토스테론, 플루옥시메스테론 및 메스테르올론으로 구성된 군(群)에서 선택된다.
- [0092] 발명의 바람직한 방법에서 상술한 조성물은 수면 전에; 가급적이면 20:00에서 24:00 사이에 투여된다.
- [0093] 가급적 상술한 스테로이드대체요법은 남성 생식샘기능저하증의 치료법이다.
- [0094] 발명의 대체 가능하며 바람직한 방법에서 상술한 스테로이드는 에스트로겐이다. 가급적 상술한 에스트로겐은: 에스트라디올, 에스트리올 및 에스트론으로 구성된 군(群)에서 선택된다.
- [0095] 가급적 상술한 스테로이드대체요법은 여성 생식샘기능저하증의 치료법이다.
- [0096] 발명의 바람직한 방법에서 상술한 조성물은 수면 전에; 가급적이면 20:00에서 24:00사이에 투여된다.
- [0097] 발명의 추가적인 관점에 의하면 스테로이드의 경구 전달에 적합한 약학 조성물이 제공되며, 상기 조성물은:
- [0098] 스테로이드; 및
- [0099] 지질기반수용체를 포함하고,
- [0100] 상기 지질기반수용체는 길이 면에서 지방산이 최소한 10개의 탄소원자들인 트리글리세리드 지방산을 적어도 하나 그리고 상기 조성물에서 스테로이드의 용해성을 향상시키는 작용제를 적어도 하나 포함한다.
- [0101] 발명의 바람직한 실시 예에서 상술한 스테로이드호르몬은 에스트로겐이다.
- [0102] 가급적, 상술한 에스트로겐은: 에스트라디올, 에스트리올과 에스트론으로 구성되는 군(群)에서 선택된다.

**발명의 효과**

[0103] 본 발명에 따르면, 스테로이드의 경구전달에 적합한 약학조성물이 제공된다.

**도면의 간단한 설명**

[0104] 도 1은 먹이를 먹은 상태 하의 암컷 비글견들에게 테스토스테론지질체제 B2 및 테스토스테론제어제제를 40밀리그램 복용케 한 약물동태학적 개요를 도해한다.

도 2는 먹이를 먹은 상태 하의 암컷 비글견들에게 테스토스테론지질체제 B3 및 테스토스테론제어제제를 40밀리그램 복용케 한 약물동태학적 개요를 도해한다.

도 3은 먹이를 먹은 상태 하의 암컷 비글견들에게 테스토스테론지질체제 B2를 40밀리그램 및 80밀리그램 복용케 한 약물동태학적 개요를 도해한다.

도 4는 금식 및 먹이를 먹은 상태 하의 암컷 비글견들에게 테스토스테론지질체제 B2를 40밀리그램 복용케 한 약물동태학적 개요를 도해한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0105] 본 명세서의 기재와 청구항들을 통틀어, "포함한다" 및 "함유한다" 과 같은 용어들 및 그 용어들의 변형 예컨대, "포함하는", "포함하다"는 "포함하지만 그에 한정되지 않음"을 뜻하고, 다른 모이티(moieties), 첨가제들, 구성성분들, 정수들과 단계들을 제외하도록 의도되지(또한 하지) 않았다.

[0106] 명세서의 기재와 청구항들을 통틀어, 단수형의 낱말은 문맥상 달리 요구되지 않는 한 복수형을 포함한다. 특히, 부정관사가 사용되는 곳에서는, 문맥상 달리 요구되지 않는 한 단수형뿐만 아니라 복수형을 의도한 것으로 명세서는 이해되어야 한다.

[0107] 여기 기술된 실시 예나 사례와 상호 양립 불가능한 경우를 제외하고는, 특정 관점과 관련하여 기술된 특색들, 정수들, 특징들, 혼합물들, 화학적 모이티 내지는 군(群)들, 발명의 실시 예 또는 사례는 어떠한 다른 관점에 있어서도 적용 가능한 것으로 이해되어야 한다.

[0108] 발명의 실시 예는 이제 오직 실시예와 다음의 그림들과 표들의 참조로써 기술될 것이다.

**[0109] 재료들 및 방법들**

[0110] 테스토스테론 전달용 지질체제는 천연 식용 기름들, 그것들의 특정 증류된 유분들(fractions) 내지는 합성적으로 변경된 유도체들로부터 선택된다. 그 같은 체계들은 다음을 포함한다:

[0111] A. (주요) 10-탄소단위들을 초과하는 사슬길이의 지방산들을 함유하는 트리글리세리드들과 함께 야채 또는 동물 공급원들로부터 파생된 식용 가능한 기름들, 즉, 아몬드유, 낙화생(땅콩)유, 카놀라 기름, 간유, 경화(옥수수)유, 목화유, 아마씨유, 포도씨기름, 낙화생유, 홍화유, 호마유, 대두유, 해바라기기름과 호두기름, 표1 참조.

**표 1**

첨가제	제형에서의 중량 % (w/w)						
	A	B	C	D	E	F	G
Testosterone	10.93	10.91	4.62	4.60	5.72	5.79	24.97
Ethanol	5.00	5.00	15.05	15.01	4.92	4.98	-
Transcutol	-	-	5.04	5.03	4.97	5.03	-
Benzyl Alcohol	15.03	15.01	-	-	9.88	9.99	-
Lauroglycol	30.00	29.96	30.10	30.01	29.53	29.88	-
Corn Oil	39.04	-	45.19	-	45.00	-	-
Sesame Oil	-	39.12	-	45.36	-	44.34	-
Gelucire 44/14	-	-	-	-	-	-	75.03
Typical dose of testosterone in size 00 capsule (mg)	80mg	80mg	35mg	35mg	40mg	40mg	20mg

[0113] B. 카프릴릭/카프릭 트리글리세리드들(미그올 810과 812), 카프릴릭/카프릭/리놀레익 트리글리세리드들(미그올 818), 카프릴릭/카프릭/미리스트/스테아릭 트리글리세리드들(소프트산 378), 카프릴릭/카프릭/숙신 트리글리세리드들(미그올 829), 카프릴릭/카프릭 트리글리세리드들 (및) 스테랄코니움 베노나이드 (및) 탄산 프로필렌 (미그올 젤 T), 카프릴릭/카프릭 트리글리세리드들 (및) 스테랄코니움 핵토라이트 (및) 탄산 프로필렌(미그올 젤 B) 과 같은, 중장 사슬길이 트리글리세리드들을 증류한 유분들, 표2 참조.

표 2

[0114]

첨가제	Supplier	시스템에서 퍼센트 (w/w)			
		B1 (80mg Testosterone)	B2 (40mg Testosterone)	B3 (20mg Testosterone)	B4 (10mg Testosterone)
<i>Testosterone</i>	Fagron UK Ltd	10.91	5.46	2.73	1.37
<i>Ethanol</i>	Fisher Scientific	5.00	5.30	5.46	5.54
<i>Benzyl Alcohol</i>	Fisher Scientific	15.01	15.93	16.39	16.62
<i>Lauroglycol</i>	Gattefosse	29.96	31.80	32.72	33.16
<i>Sesame Oil</i>	Statfold oils Ltd	39.12	41.51	42.70	43.31
<i>Total</i>		100.00	100.00	100.00	100.00
<i>Typical testosterone dose in size 00 capsule</i>		80.00mg	40.00mg	20.00mg	10.00mg

[0115] C. 중장 사슬길이의 수소화된 코코-글리세리드들을 증류한 유분들 - C10-C18 지방산들의 트리글리세리드들 (소프트산 100, 133, 134, 138, 142, 154), 표3 참조.

표 3

[0116]

첨가제		시스템에서 퍼센트 (w/w)		
		D1 (34mg Testosterone)	D2 (17mg Testosterone)	D3 (8.5mg Testosterone)
<i>Testosterone</i>	Fagron UK Ltd	4.60	2.30	1.15
<i>Ethanol</i>	Fisher Scientific	15.01	15.37	15.55
<i>Transcutol</i>	Gattefosse	5.03	5.15	5.21
<i>Lauroglycol</i>	Gattefosse	30.00	30.73	31.09
<i>Sesame Oil</i>	Statfold oils Ltd	45.36	46.45	47.00
<i>Total</i>		100.00	100.00	100.00
<i>Typical dose of testosterone in size 00 capsule</i>		34.00mg	17.00mg	8.50mg

[0117] D. 개별 지방산들 증류 유분들 - 트리글리세리드 (트리미리스틴 다이아산 1140, 팔미트산의 트리글리세리드 (트리팔민틴 다이아산116) 및 스테아릭산의 트리글리세리드 (트리스테아린 다이아산 118), 표4 참조.

표 4

[0118]

경구투여	제형	Dose / capsule	No. of capsules per dog	Overall Testosterone dose	금식 또는 식이 섭취
1	B2	40mg	1	40mg	Fasted
2	B2	40mg	1	40mg	Fed
3	B2	40mg	2	80mg	Fed

4	B3	20mg	2	40mg	Fed
6	Control	40mg	1	40mg	Fed

[0119] E. 천연 혹은 수소 첨가 식용유 트리글리세리드의 트랜스에스테르화된 제품들 및 폴리알킬렌 폴리올- 폴리옥시에틸화 살구씨유(라브라필 M1944CS), 폴리옥시에틸화 옥수수기름 (라브라필 M2125CS) 내지는 야자 경화유 (겔루친 37/06), 표5 참조.

**표 5**

[0120] 테스토스테론를 위한 지질제형의 분산 안정성 요약

제형	시스템에서의 퍼센트 (w/w)		
	위(胃)환경에서의 분산 안정성	장 환경에서의 분산 안정성	RT 및 50℃에서의 2-주후의 물리적 안정성
B1	1분 이내 캡슐이 용해 10분까지 용액 안정	10분까지 안정	침전, 탈색 또는 누설 없음 (No precipitation, discolouration or leakage)
B2	1분 이내 캡슐 용해 1시간까지 용액 안정	1시간 까지 안정	침전, 탈색 또는 누설 없음
B3	1분 이내 캡슐 용해 1시간 이상 용액 안정	1시간 이상 안정	침전, 탈색 또는 누설 없음
D1	1분 이내 캡슐이 용해 10분까지 용액 안정	30분까지 안정	침전, 탈색 또는 누설 없음
D2	1분 이내 캡슐이 용해 1시간 까지 용액 안정	30분까지 안정	침전, 탈색 또는 누설 없음
D3	1분 이내 캡슐이 용해 1시간 까지 용액 안정	1시간 까지 안정	침전, 탈색 또는 누설 없음

[0121] F. 프로필렌 글리콜 모노- 및/또는 지방산들의 디에스테르들 - 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (라우로글리콜), 프로필렌 글리콜 모노미리스테이트 (마이프릴) 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트 (카펙스 200), 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트 (미그올 840) 및 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트 (네오비 M-20), 표6 참조.

**표 6**

제형	약동학적 인자		
	테스토스테론의 최대 혈청 농도(Cmax)-ng/ml	테스토스테론의 최대 혈청 농도 도달 시간(Tmax) - h	곡선 아래 면적 (AUC)-ng/ml.h
금식 상태하의 B2-40mg	8.3	0.5	15.7
음식 섭취하의 B2-40mg	11.5	0.5	26.4
음식 섭취하의 B2-80mg	18.8	1.0	64.1
음식 섭취하의 B3-40mg	10	0.5	44.4
대조군-40mg 참기름에 부유한 테스토스테론	8.5	1.0	23.7

[0123] **제제 시스템들**

[0124] 표1에서 상세화된 제제시스템들은, 수성매체 (<math>0.3\text{mg/g}</math>) 에서 획득 가능한 것 보다 최소한 100-곱절은 높고, 단일요소 지질 매개체들 단독에서 보다 적어도 5-곱절은 높은 (최대, <math>10\text{mg/g}</math>) 상당한 테스토스테론 용해수용성 (>math>50\text{mg/g}</math>) 을 모두 나타낸다.

- [0125] <sup>1</sup>N.B: For aqueous systems lg=1mL; for oil systems lg=>1mL
- [0126] 니오븀: 수성계통에서는 1그램-1밀리리터; 기름계통에서는 1그램=>1밀리리터
- [0127] 표2와 3은 테스토스테론의 전체농도가 치료요건들을 충족시키고 위장관을 따라 조직분산안정성의 최적화를 위해 변경 가능한, 제제체제 B와 D((표1 참조)에 각기 기반한 테스토스테론의 지질제제들을 나타낸다.
- [0128] **테스토스테론 지질제제들 마련**
- [0129] 표 1-3에 상세화된 지질제제들은 아래 기술된 방법들을 따라 마련되었다:
- [0130] a. 각 제제들을 위하여 특정된 중량비율로 액체 첨가제들은 균질운반체를 형성하기 위하여 적절한 용기에 혼합되었다.
- [0131] b. 테스토스테론이 특정된 양으로 지속적인 휘젓기와 알맞은 열의 적용과 함께 용해의 완료를 확실하게 하기 위하여 적절하게 균질운반체에 첨가되었다.
- [0132] c. 테스토스테론 용해의 분취량이 적당한 투여량을 제공하기 위하여 적절한 크기의 캡슐 (명목상 캡슐크기 00)에 채워졌다.
- [0133] d. 캡슐뚜껑은 단단한 (무-누출) 밀봉 제조를 위해 적절한 점도의 젤라틴액과 함께 캡슐의 몸통부분에 봉하여졌다.
- [0134] **위장환경 내 분산안정성**
- [0135] 표2-4에서 기술된 바와 같이 테스토스테론 지질제제들의 분산안정성은 가상의 위 (Ph1)와 장 (Ph6.8) 조건 하에서 평가되었다. 견본들은, 37°C로 매개체가 유지된 칼레바 용 출조에서 250밀리리터의 테스토스테론 제제 (젤라틴 캡슐로 채워진)를 두고 평가되었다. 적당한 휘저어 섞기가 회전수 50으로 패들장치를 이용하여 제공되었다. 분산성이 침전 때문에 시각적으로 추적관찰되었고, 시간제제들은 용해상태로 남았다. 액체 시스템들은 15, 30 및 60분에 추적관찰되었고, 만약 어떠한 침전이라도 일어난 경우에는 추가적인 실험이 중단되었다. 만약 어떠한 변화도 관측되지 않을 때에는 실험이 계속되었고 7시간까지 매시간 마다 추적관찰되었고, 24시간 동안 밤새 남겨뒀다.
- [0136] **안정성 연구**
- [0137] 표2-3에 기술된 바와 같이 테스토스테론 지질제제들의 물리적 안정성은 실내온도 (20-25도) 및 가속온도 (50도) 하에서 2주의 기간 동안 평가되었다. 테스토스테론 지질제제들은 크기 00의 젤라틴 캡슐들에 채워 넣어졌고, 각 특정된 저장조건들에서 안정되게 놓여졌다. 캡슐들은 유리병들에 직립으로 (또한 수평으로) 저장되었다. 모든 견본들은 2주의 기간 동안 변색, 침전, 분리 및 누출 (캡슐들로부터의)에 대비하여 매일 추적관찰되었다.
- [0138] **생체 내 연구**
- [0139] 지질제제들 B2와 B3의 흡수작용은 암컷 비글견들에서 투여들 사이에 최소 6일간의 공백기간과 함께 6단계들로 평가되었다. 모든 제제들은 먹이를 먹은 조건들 하의 동물들에게 투여되었고, 한 제제 (B2)는 음식을 한 조건 하에서 투여되었다. 호마유에서 테스토스테론의 부유를 구성하는 제어제제는 제어로 포괄되었다. 시험항목들의 세부사항들과 투여순서는 표4에 나타나있다.
- [0140] 각 시험제제들은, 대략 1-2살 연령의 무게가 약 6-10킬로그램인 한 그룹 4마리 비글견들에 투여되었다. 예비시험 개최 및 연구기간들 동안, 동물들은 중들에 적절한 우리에 수용되어 있었다. 적응기간 및 연구기간들 동안 온도 및 상대습도는 통제되었다.
- [0141] 알려진 제제 (할란 테크라드 글로벌 식단 코드 2021)의 표준실험식단 일일허용량 400그램이 각 견에게 제공될 수 있도록 만들어졌다. 먹이를 먹은 실험견들에게는 투여 30분 전에 식사가 주어졌고, 금식 실험견들에게는 밤새 금식 및 투여 후 2시간 뒤에 음식 제공을 하였다. 경구 투여 (6단계들)후에 4마리 암컷견들에게서 혈액샘플

들이 투여 후 24시간에 이르기까지 수집되었다. 혈액샘플들(약 0.5밀리리터)이 경정맥으로부터 고유하게 라벨이 붙여진 튜브들 안으로 응고촉진제 젤 (BD 바큐테이너 골드 탑)과 함께 다음의 목표시간들: 투여-후, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 10, 12 및 투여 후 24시간에 운반되었다.

[0142] 혈액 샘플들 내에서의 테스토스테론 분석이 통상의 고상 추출(메탄올을 사용한 침전)을 사용하여 수행되었고 액체 크로마토그래피 분리를 통해 테스트되었고 매스 질량 분광분석법을 통해 검출되었다. 약물동력학적 인자는 케네티카 5.0(Kenetica 5.0)(써모 피셔)(Thermo Fisher)를 사용하여 비-구획(non-compartmental) 분석에 의해서 유도되었다.

[0143] **실시 예들**

[0144] 시험관 제제 수행의 데이터세트에서 핵심요약은 표5에서 제공되었다. 모든 비-제제시스템들이 위 환경으로의 내용물 방출을 위한 젤라틴 캡슐의 신속한 용해를 나타냈다. 테스토스테론 용액의 방출 후에 모든 제제는 분산안정성 중속 축적농도 개요를 나타냈다. 매우 높은 테스토스테론 축적 농도 (제제 B1, >10미리그램/그램) 안정성은 미세 (하고 적은) 침전 흔적의 10분 전까지 유지되었다. 낮은 농도들에서는, 제제시스템들 (B2, B3 및 B4)는 위 장관에서 흡수작용이 발생하기에 충분한 1시간 및 그 이상으로까지 안정적이었다.

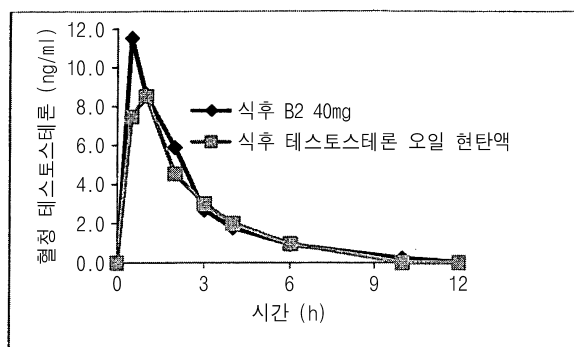
[0145] 2주의 시험 기간 동안 주위 및 가속화된 시험 조건들 하에서 모든 시험필의 제제들이 물리적으로 안정된 것으로 발견되었다. 캡슐에서 어떠한 침전, 변색 내지는 누출도 관측되지 않았다.

[0146] 암컷 비글견들에서 테스토스테론의 대표적 지질 제제들을 위한 약물동태학적 개요는 그림1-4에 나타나있다. 모든 지질 제제들은 호마유에서 테스토스테론 부유를 함유하는 조절 제제에 대하여 개요가 쓰여졌다. 그림 1과 2는 모두 먹이를 먹은 상태 하에서 투여된 지질 제제들 대 조절 제제의 약물동태학적 개요들을 보여준다. 테스토스테론의 최대 혈청 농도 (혈중농도)와 곡선으로 둘러싸인 부분의 면적 (곡선하면적)에서 특징 지워진 흡수작용의 전체범위는 동등한 투여시 조절 제제에서 보다 지질제제들 (B2및 B3)에서 상당히 높았다 (11-77%). 더욱이, 그림 3은 총 투여량을 40미리그램에서 80미리그램으로 증가시킴에 의해 노출수치 (곡선하면적에서 반영되었듯이)가 투여로 3-곱절 이상 불균형하게 증가되었음을 보여준다 (표6). 표4는 금식 상태 하의 동물들에게로의 제제 B2 투여가 곡선하면적에서 단지 약30%의 감소를 야기하였음을 보여주며 이는 먹이를 먹은 상태 하였다면 생체이용률의 감소가 20-곱절<sup>1</sup>을 초과할 수 있는 경구제제들 관련 테스토스테론에서 관찰된 것보다 상당히 적은 것이다.

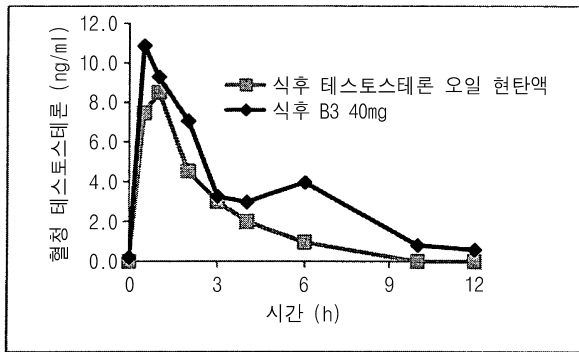
[0147] <sup>1</sup>슈나벨 외, 안드로일 테스트캡스 경구 투여 후 테스토스테론 혈청수치에서의 음식성분의 영향, 임상내분비학 저널(Schnabel et al., The effect of food composition on serum testosterone levels after oral administration of Andriol® Testocaps® Clin Endocrinol), 2007년 4월 1일; 66(4): 579-585

**도면**

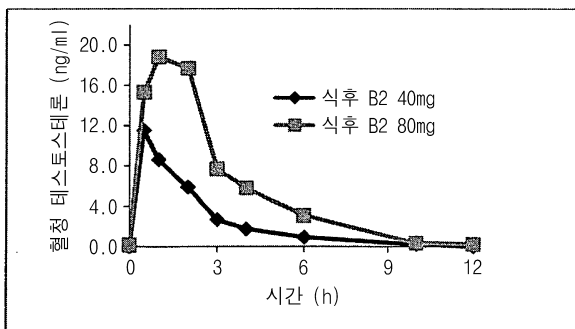
**도면1**



도면2



도면3



도면4

