



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2017-0020779

(43) 공개일자

2017년02월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/568 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

A61K 47/14 (2017.01)

A61K 47/44 (2017.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/107 (2013.01)

A61K 31/568 (2013.01)

(21) 출원번호

10-2016-7035025

(22) 출원일자(국제)

2015년06월15일

심사청구일자

없음

(85) 번역문제출일자

2016년12월14일

(86) 국제출원번호

PCT/EP2015/063292

(87) 국제공개번호

WO 2015/193224

국제공개일자

2015년12월23일

(30) 우선권주장

14172805.5

2014년06월17일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

머크 샤프 앤 도메 비.브이.

네덜란드 하아렘 2031 비엔 와더웨그 39

(72) 발명자

스코너스-흐리츠마, 흐리디나 헤이.

네덜란드 엔엘-2031 비엔 하아렘 와데웨그 39 머크 샤프 앤 도메 비.브이.

(74) 대리인

양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **테스토스테론 운데카노에이트의 안정한 제제**

(57) 요약

본 발명은 안정한 제약 제제에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 테스토스테론 운데카노에이트의 안정한 제약 제제에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/14 (2013.01)

A61K 47/44 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/4858 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

테스토스테론 운데코노에이트;
수용성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 수불용성 계면활성제; 및
가소화성 긴 사슬 지방산 에스테르
를 포함하는 제약 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 수용성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 수불용성 계면활성제가 1:3:5의 중량 비로 존재하는 제약 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 수용성 계면활성제가 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨 및 프로필렌 글리콜로 구성되는 군에서 선택되는 제약 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 수용성 계면활성제가 프로필렌 글리콜인 제약 제제.

청구항 5

제1항에 있어서, 수불용성 계면활성제가 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 리시놀리에이트, 프로필렌 글리콜 모노올레에이트, 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트 및 프로필렌 글리콜 디옥타노에이트로 구성되는 군에서 선택되는 제약 제제.

청구항 6

제1항에 있어서, 수불용성 계면활성제가 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트인 제약 제제.

청구항 7

제1항에 있어서, 비-이온성 계면활성제가 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트 80 및 폴리에톡실화 피마자유로 구성되는 군에서 선택되는 제약 제제.

청구항 8

제1항에 있어서, 비-이온성 계면활성제가 폴리에톡실화 피마자유인 제약 제제.

청구항 9

제1항에 있어서, 가소화성 긴 사슬 지방산 에스테르가 글리세린 트리올레에이트 및 에틸 올레에이트로 구성되는 군에서 선택되는 제약 제제.

청구항 10

제1항에 있어서, 가소화성 긴 사슬 지방산 에스테르가 에틸 올레에이트인 제약 제제.

청구항 11

제1항에 있어서, 가소화성 긴 사슬 지방산 에스테르의 양이 약 5 중량%인 제약 제제.

청구항 12

제1항에 있어서, 테스토스테론 운데카노에이트의 양이 약 6 중량% 내지 12 중량%인 제약 제제.

청구항 13

제1항에 있어서, 테스토스테론 운데카노에이트의 양이 10 중량% 미만인 제약 제제.

청구항 14

생식샘저하증 치료를 위한 제1항의 제제의 용도.

청구항 15

테스토스테론 운데코노에이트;

수용성 계면활성제, 수불용성 계면활성제 및 비-이온성 계면활성제; 및

가소화성 긴 사슬 지방산 에스테르

로 필수적으로 구성되는 제약 제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 안정한 제약 제제에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 감소된 식품 효과 및 증가된 노출을 야기하는 테스토스테론 운데카노에이트의 제약 제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 안드리올(ANDRIOL)로 알려진 테스토스테론 운데카노에이트는 1978년부터 남성 생식샘저하증을 위한 것으로 많은 국가에서 판매되었다. 첫 번째 안드리올 시판 제제는 올레산을 함유하는 가소화성 제제였다. 이러한 제제의 결점은 실온에서 겨우 3 개월의 보관수명을 갖는다는 것이었다. 짧은 보관수명은 운데카노에이트 에스테르의 올레산과의 재에스테르화로 인한 것이었다. 이러한 불안정성 때문에, 피마자유 및 라우로글리콜(lauroglycol)을 함유하는 새로운 제제가 개발되었다.

[0003] 이러한 새로운 제제는 미국 특허 제6,652,880호 및 미국 출원 제US2005/0287203호에 개시되어 있고 2003년부터 안드리올 테스트캡스(TESTOCAPSS)로 많은 국가에서 판매되었다. 안드리올 테스트캡스(TESTOCAPS) 제제는 3 년의 보관수명을 갖는 비소화성 제제이다.

[0004] 테스토스테론 운데카노에이트는 9.1의 LogP 및 매우 낮은 수용성을 갖는다. 안드리올 및 안드리올 테스트캡스 제제 모두 만복 상태에서 4 %의 절대 생체이용률을 보인다. 중간에서 고지방 식단과 함께, 테스토스테론 운데카노에이트는 소화된 지방 및 담즙산의 결합을 통해 위장관에서 에멀게이팅(emulgate)된다. 일단 에멀게이팅되면, 테스토스테론 운데카노에이트는 유미입자로 혼입되고 림프를 통해 흡수된다. 공복 상태에서, 상승된 테스토스테론 운데카노에이트 및(또는) 테스토스테론 혈청 농도가 얻어지지 않는다. 따라서, 환자들이 공복 상태에서 뿐만 아니라 저지방 식단과 함께라도 흡수되는 테스토스테론 운데카노에이트에 의존할 수 있도록 증가된 노출 및 감소된 식품-효과를 야기하는 테스토스테론 운데카노에이트의 안정한, 바람직하게 저용량인 제약 제제에 대한 필요가 여전히 존재한다.

[0005] 테스토스테론 에스테르의 자기-유화 제제는 가소화성 오일, 친수성 계면활성제, 및 소수성 계면활성제를 사용하는 테스토스테론 운데카노에이트의 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS)을 기재하는 미국 특허 제8,241,664호; 올레산, 크레모포어(CREMOPHORE) RH40, 페퍼민트 오일 및 보리지 오일을 함유하는 테스토스테론 운데카노에이트의 SEDDS의 제조를 기재하는 미국 특허 출원 공보 제2011/0251167호; 고체 지질 매트릭스 (스테아르산)를 사용하는 나노나이징된(nanonized) 테스토스테론 에스테르의 제조를 기재하는 미국 특허 출원 공보 제2012/0135069호; 용액, 결정질 및 용액의 혼합물, 및 고체 혼합물로 14-35 %의 테스토스테론 운데카노에이트의 농도를 달성하는 다양한 가용화제에서의 테스토스테론 운데카노에이트의 조성물을 기재하는 미국 특허 출원 2012/0135074 및 2012/0148675; 및 가소화성 지질, 수용성 계면활성제, 수불용성 계면활성제; 피토스테롤 및(또는) 피토스테롤 지방산 에스테르, 및 dl-알파-토코페롤을 포함하는 테스토스테론 운데카노에이트의 제약 투여를 위한 에멀전, 미세에멀전 또는 나노에멀전 제제를 기재하는 미국 특허 출원 제20130303495호를 포함하여 여러 미국 특허 및 출원에 기재되어 있다. 그러나, 이러한 제제가 환자들이 공복 상태에서 뿐만 아니라 저지방 식단과 함

깨라도 흡수되는 테스토스테론 운데카노에이트에 의존할 수 있도록 증가된 노출 및 감소된 식품-효과를 야기하는 테스토스테론 운데카노에이트의 안정한, 바람직하게 저용량인 제약 제제를 모두 얻는 것은 아니다.

발명의 내용

- [0006] 안드리올 및 안드리올 테스트캡스 제제 모두 수계에서 자기-에멀게이션(emulgaion)이 가능하지 않기 때문에 이러한 제제는 공복 상태 동안 나쁜 에멀게이션을 보일 것으로 예상되므로 테스토스테론 운데카노에이트는 유미입자로의 혼입에 이용 가능하지 않다. 가소화성 올레산 안드리올 제제가 비소화성 안드리올 테스트캡스 제제와 동일한 식품 효과를 나타내기 때문에, 발명자들은 에멀게이션이 없는 것이 두 제제 모두의 관찰되는 식품 효과에 대한 주된 이유일 수 있다는 것을 예측하였다.
- [0007] 테스토스테론 운데카노에이트를 포함하는 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS)을 포함하는 제약 제제가 본원에서 기재되고, 여기서 테스토스테론 운데카노에이트는 수성 환경에서 자기-유화 시스템을 형성할 수 있다. SEDDS의 특정 실시양태에서, 자체-나노유화 약물 전달 시스템 (SNEDDS)이 본원에서 기재된다. SEDDS이 논의되는 하기 기재에 관하여, SNEDDS가 또한 고려된다. 본원에서 기재되는 SEDDS 제약 제제는 테스토스테론 운데카노에이트에 대하여 좋은 용매화 능력을 갖고 림프관을 통과할 유미입자와 유성의, 테스토스테론 운데카노에이트 함유 액적 간의 접촉을 촉진하도록 위장관 내 테스토스테론 운데카노에이트가 용해되어 있도록 할 수 있다.
- [0008] 본원에서 기재되는 제약 제제는 더 적은 식품 효과를 야기할 수 있는 공복 상태에서의 테스토스테론 생체이용률을 변경하도록 설계된다. 본원에서 기재되는 제약 제제는 테스토스테론의 증가된 노출을 또한 허용한다. 식품 효과의 감소 및 증가된 노출은 안드리올 테스트캡스와 비교하여 테스토스테론 운데카노에이트의 더 낮은 용량을 또한 허용할 수 있다.
- [0009] 본원에서 기재되는 제약 제제는 안드리올 테스트캡스와 비교하여 특히 공복 상태에서 더 빠른 개시 (더 짧은 T_{max})를 또한 입증한다. 따라서, 본원에서 기재되는 제제에 대하여 더 빠르고 더 높은 정도의 흡수가 기대된다.
- [0010] 구체적으로, 테스토스테론 운데카노에이트, 수용성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 수불용성 계면활성제 및, 임의적으로, 가소화성 긴 사슬 지방산 에스테르를 포함하는 자기-유화 제약 제제가 본원에서 기재된다.
- [0011] 본원에서 기재되는 제제 중 하나를 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는 생식샘저하증의 치료 방법이 본원에서 또한 기재된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0012] 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS)에서 테스토스테론 운데카노에이트를 포함하는 안정한, 액체 제약 제제가 본원에서 기재되고, 여기서 테스토스테론 운데카노에이트는 수성 환경에서 자기-유화 시스템을 형성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기재되는 제약 제제는 테스토스테론 운데카노에이트, 수용성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 수불용성 계면활성제 및, 임의적으로, 가소화성 긴 사슬 지방산 에스테르를 포함한다.
- [0013] 특정 실시양태에서, 본원에서 기재되는 제약 제제는 테스토스테론 운데카노에이트, 수용성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 수불용성 계면활성제, 및 가소화성 긴 사슬 지방산 에스테르를 포함한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 본원에서 기재되는 제약 제제는 테스토스테론 운데카노에이트(unecanoate), 프로필렌 글리콜, 크레모포 EL 및 카프릴올 90 및 에틸 올레에이트를 포함한다.
- [0014] 특정 실시양태에서, 본원에서 기재되는 제약 제제는 테스토스테론 운데카노에이트, 수용성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 수불용성 계면활성제를 포함한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 본원에서 기재되는 제약 제제는 테스토스테론 운데카노에이트, 프로필렌 글리콜, 크레모포 EL 및 카프릴올 90을 포함한다.
- [0015] 본원에서 기재되는 제제는 약 6 중량% 내지 12 중량%의 테스토스테론 운데카노에이트를 함유한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기재되는 제제는 12 중량% 이하의 테스토스테론 운데카노에이트를 함유한다. 이러한 실시양태에서, 테스토스테론 운데카노에이트의 양은 12 중량%의 테스토스테론 운데카노에이트를 함유하는 안드리올과 같은 상업적 실시양태에서 발견되는 것보다 적다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기재되는 제제는 10 중량% 이하의 테스토스테론 운데카노에이트를 함유한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기재되는 제제는 9 중량% 이하의 테스토스테론 운데카노에이트를 함유한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기재되는 제제는 7.5 중량% 이하의 테스토스테론 운데카노에이트를 함유한다.
- [0016] 특정 실시양태에서, 본원에서 기재되는 제제는 약 12 %의 테스토스테론 운데카노에이트를 함유한다. 다른 실시

양태에서, 본원에서 기재되는 제제는 약 9 %의 테스토스테론 운데카노에이트를 함유한다. 다른 실시양태에서, 본원에서 기재되는 제제는 약 7.5 %의 테스토스테론 운데카노에이트를 함유한다. 또한 다른 실시양태에서, 본원에서 기재되는 제제는 약 6 %의 테스토스테론 운데카노에이트를 함유한다.

[0017] 본원에서 기재되는 제제는 수용성 (친수성) 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 수불용성 (소수성) 계면활성제를 포함한다. 계면활성제는 테스토스테론 운데카노에이트가 있는 제제의 원하는 성질을 줄 것인 임의의 비로 있을 수 있다. 본원에서 기재되는 제제의 특정 실시양태에서 수용성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 수불용성 계면활성제의 중량비는 약 1:1:1, 1:2:1, 1:3:1, 1:4:1, 1:5:1, 2:1:1, 2:2:1, 2:3:1, 2:4:1, 2:5:1, 3:1:1, 3:2:1, 3:3:1, 3:4:1, 3:5:1, 4:1:1, 4:2:1, 4:3:1, 4:4:1, 4:5:1, 5:1:1, 5:2:1, 5:3:1, 5:4:1 또는 5:5:1이다. 본원에서 기재되는 제제의 특정 실시양태에서 수용성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 수불용성 계면활성제의 중량비는 약 1:1:2, 1:2:2, 1:3:2, 1:4:2, 1:5:2, 2:1:2, 2:2:2, 2:3:2, 2:4:2, 2:5:2, 3:1:2, 3:2:2, 3:3:2, 3:4:2, 3:5:2, 4:1:2, 4:2:2, 4:3:2, 4:4:2, 4:5:2, 5:1:2, 5:2:2, 5:3:2, 5:4:2 또는 5:5:2이다. 본원에서 기재되는 제제의 특정 실시양태에서 수용성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 수불용성 계면활성제의 중량비는 약 1:1:3, 1:2:3, 1:3:3, 1:4:3, 1:5:3, 2:1:3, 2:2:3, 2:3:3, 2:4:3, 2:5:3, 3:1:3, 3:2:3, 3:3:3, 3:4:3, 3:5:3, 4:1:3, 4:2:3, 4:3:3, 4:4:3, 4:5:3, 5:1:3, 5:2:3, 5:3:3, 5:4:3 또는 5:5:3이다. 본원에서 기재되는 제제의 특정 실시양태에서 수용성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 수불용성 계면활성제의 중량비는 약 1:1:4, 1:2:4, 1:3:4, 1:4:4, 1:5:4, 2:1:4, 2:2:4, 2:3:4, 2:4:4, 2:5:4, 3:1:4, 3:2:4, 3:3:4, 3:4:4, 3:5:4, 4:1:4, 4:2:4, 4:3:4, 4:4:4, 4:5:4, 5:1:4, 5:2:4, 5:3:4, 5:4:4 또는 5:5:4이다. 본원에서 기재되는 제제의 특정 실시양태에서 수용성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 수불용성 계면활성제의 중량비는 약 1:1:5, 1:2:5, 1:3:5, 1:4:5, 1:5:5, 2:1:5, 2:2:5, 2:3:5, 2:4:5, 2:5:5, 3:1:5, 3:2:5, 3:3:5, 3:4:5, 3:5:5, 4:1:5, 4:2:5, 4:3:5, 4:4:5, 4:5:5, 5:1:5, 5:2:5, 5:3:5, 5:4:5 또는 5:5:5이다. 특정 실시양태에서 수용성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 수불용성 계면활성제의 중량비는 1:3:5이다.

[0018] 본원에서 기재되는 제제에서, 계면활성제 중 하나 이상은 수용성 계면활성제이다. 적합한 수용성 계면활성제는 이에 제한되지 않으나, 중성지방; 식물성유 및 수소화 식물성유 예를 들어 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 펜타에리스리톨, 또는 당류, d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트에서의 군 중 하나 이상의 멤버와 폴리올의 친수성 에스테르교환반응 생성물 및 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르를 포함한다. 본원에서 기재되는 제제의 특정 실시양태에서, 수용성 계면활성제는 프로필렌 글리콜이다.

[0019] 본원에서 기재되는 제제에서, 계면활성제 중 하나 이상은 비-이온성 계면활성제이다. 적합한 비-이온성 계면활성제는 이에 제한되지 않으나, 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 미리스테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 폴리글리세릴-4-올레에이트, 소르비탄 아실레이트, 슈크로스 아실레이트, PEG-150 라우레이트, PEG-400 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 모노라우레이트, 트윈 80을 포함한 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌 옥틸페닐에테르, PEG-1000 세틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 트리데실 에테르, 폴리프로필렌 글리콜 부틸 에테르, 폴록사머(PLOXAMER) 401, 플루로닉스(pluronic), 스테아로일 모노이소프로판올아미드, 크레모포 EL (폴리에톡실화 피마자유), 스팬(SPAN) 80 (소르비탄 올레에이트), 및 폴리옥시에틸렌 수소화 쇠기름 아미드를 포함한다. 본원에서 기재되는 제제의 특정 실시양태에서, 비이온성 계면활성제는 스팬 80, 트윈 80 또는 크레모포 EL이다. 본원에서 기재되는 제제의 특정 실시양태에서, 비-이온성 계면활성제는 크레모포 EL이다.

[0020] 본원에서 기재되는 제제에서, 계면활성제 중 하나 이상은 수불용성 계면활성제이다. 적합한 수불용성 계면활성제는 이에 제한되지 않으나, 카프릴 90 (프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트), 라우로글리콜 FFC (프로필렌 글리콜 모노라우레이트), 프로피몰스(Propymuls) (프로필렌 글리콜 리시놀리에이트), 미베롤(Myverol) P-06 (프로필렌 글리콜 모노올레에이트), 캡텍스(CAPTEX) 200 (프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트) 및 캡텍스 800 (프로필렌 글리콜 디옥타노에이트)을 포함한다. 본원에서 기재되는 제제의 특정 실시양태에서, 수불용성 계면활성제는 라우로글리콜 FFC 및 카프릴 90으로 구성되는 군에서 선택된다. 특정 실시양태에서 수불용성 계면활성제는 라우로글리콜 FFC이다. 특정 실시양태에서 수불용성 계면활성제는 카프릴 90이다.

[0021] 특정 실시양태에서, 본원에서 기재되는 제제는 가소화성 긴 사슬 지방산 에스테르를 함유한다. 적합한 가소화성 긴 사슬 지방산 에스테르는 이에 제한되지 않으나, 글리세린 트리올레에이트 및 에틸 올레에이트를 포함한다. 특정 실시양태에서, 가소화성 긴 사슬 지방산 에스테르는 에틸 올레에이트이다.

- [0022] 본원에서 기재되는 제제에서, 긴 사슬 지방산 에스테르는 1 % 내지 10 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 긴 사슬 지방산 에스테르는 7 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 긴 사슬 지방산 에스테르는 5 중량%의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 긴 사슬 지방산 에스테르는 3 중량%의 양으로 존재한다.
- [0023] 본원에서 기재되는 제제의 특정 실시양태는 트랜스쿠톨(TRANSCUTOL) P (2-(2-에톡시에톡시)에탄올)과 같은 보조 용매를 포함할 수 있다.
- [0024] 본원에서 기재되는 바와 같은 제약 제제를 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는 생식샘저하증의 치료 방법이 본원에서 또한 기재된다. 생식샘저하증의 치료를 위한 본원에서 기재되는 제제의 용도 또는 생식샘저하증 치료제의 제조가 본원에서 또한 기재된다.
- [0025] 실시예
- [0026] 테스토스테론 운데카노에이트의 용해도
- [0027] 특정 SNEDDS에 대하여 뿐만 아니라 SNEDDS에 사용된 개별적인 성분에도 용해도 실험을 수행하였다. 25 mg 테스토스테론 운데카노에이트로 시작하여 250 μ l 범위로 용해도 실험을 수행하였다. 실온 고체 지방 및 대부분의 실온 고체 지방을 함유하는 혼합물을 40 $^{\circ}$ C에서 밤새 교반하였다. 모든 다른 부형제 (오일, 계면활성제 및 그의 혼합물)를 실온에서 밤새 교반하였다. 만약 육안으로 확인한 것이 테스토스테론 운데카노에이트의 완전한 용해로 보였다면, 또 다른 25 mg의 테스토스테론 운데카노에이트를 첨가하고 평형까지 교반하였다. 포화점을 지날 때까지 이러한 단계를 반복하였다. 얻어지는 현탁액을 14,000 rpm에서 6 분 동안 원심분리하였다. 바이알로부터 상등액을 조심스럽게 피펫으로 넣었고 H₂O/THF (1/9 v/v)로 200 내지 1000 배 희석 전에 육안상의 투명도를 확인하였다. 용액에서 테스토스테론 운데카노에이트의 농도를 HPLC로 측정하였다. 표 1은 결과를 보여준다.

표 1

부형제 및 SNEDDS 혼합물	용해도 (mg/ml)
계면활성제 - 보조용매	
프로필렌 글리콜	2.1
크레모포 EL	27.2
폴리소르베이트 80 (트윈80)	28.4
트랜스쿠톨 P	57.2
비-이온성 또는 수불용성 계면활성제 - 보조용매	
스판 80	130.4
라우로글리콜 FFC	175.7
카프릴 90	226.7
가소화성 긴 사슬 지방산 에스테르	
글리세린 트리올레이트	60.9
에틸 올레이트	117.3
가소화성 오일 함유 긴 사슬 지방산	
해바라기씨유	67.3
옥수수유	72.1
땅콩 기름	73.3
비소화성 오일	
피마자유	103.1
비-유화 및 비소화성 제제	
안드리올 테스트캡스 제제 (피마자유/라우로글리콜 FFC (6/4))	136.5
SNEDDS - 소화되기 어려운 제제	
제제 A (카프릴 90/ 트윈 80/ 트랜스쿠톨 P (2:5:5))	56.7
제제 B (프로필렌 글리콜/크레모포 EL/ 카프릴 90 (1:3:5))	104.7
가소화성 성분이 있는 SNEDDS 제제	
제제 C (해바라기씨유/크레모포 EL/스판 80 (3/4/3 w/w/w))	57.5
제제 D (옥수수유/크레모포 EL/스판 80 (3/4/3 w/w/w))	58.9
제제 E (해바라기씨유/ 크레모포 EL/ 마이신(Maisine)(1:1:1))	66.0

[0028]

[0029]

이로부터 알 수 있듯이 제제 B는 테스토스테론 운데카노에이트를 용해화시키기 위한 안드리올 테스트캡스 제제에 가장 가깝다.

[0030]

제제의 균일성

[0031]

테스토스테론 운데카노에이트를 함유하는 제제는 투명하고 균일하게 있어야 한다. 이러한 목적을 위해 선택된 제제에 테스토스테론 운데카노에이트를 용해시켰다. SNEDDS에 첨가된 테스토스테론 운데카노에이트의 양은 최대 용해도에 좌우된다. 보관 동안 균일성에 관하여 제제의 안정성을 시험하기 위해, 표 2에 나열된 1 ml의 각각의 제제를 유리 바이알에 넣었고, N₂하에 밀폐하였고 4 주 동안 실온에서 유지하였다. 4 주 후 육안으로 보이는 모습에 주의하였다. 4 주 후 육안 점검 시 모든 시험된 제제는 균일하게 있었다. 제제 C 및 제제 G의 두

제제에서 4 주 내로 일부 유리같은 결정이 나타났다. 이러한 결정은 테스토스테론 운데카노에이트로 결정화되었고, 이는 용해된 테스토스테론 운데카노에이트의 양이 최대 용해도에 근접하였다는 것을 나타낸다.

표 2

제제	테스토스테론 운데카노에이트의 양(%)	실온에서 > 4 주 정치
제제 B	9	투명함
제제 C	6	바닥에 일부 유리같은 결정
제제 D	6	투명함
제제 F (프로필렌 글리콜/크레모포 RH40/카프릴올 90 (1:3:5))	9	투명함
제제 G (제제 B + 5% EtOH (w/w))	12	바닥에 일부 유리같은 결정
제제 H (제제 B + 5% 에틸 올레이트 (w/w))	12	투명함

[0032]

[0033]

제제의 유화

[0034]

수계에서 선택된 제제의 자기-유화 성질의 측정을 위해, 두 가지 방법을 사용하였다. 첫 번째 방법은 수용액으로의 유성 혼합물의 느린 적정이었다 (방법 1). 두 번째 방법은 수성상에의 유성 혼합물의 첨가였다 (방법 2).

[0035]

방법 1: 수성상으로의 유성 혼합물의 느린 적정. 50 μ l 부분으로 시작하여 10 ml 부분을 끝으로, 자석젓개 바와 함께 유리 바이알 내 250 μ l SNEDDS에 일부분씩 물을 첨가하였다. 각 부분의 첨가 후 구성 내 변화가 보이지 않을 때까지 혼합물을 교반하였다. 구성을 주의하였고 물의 또 다른 부분을 첨가하였다. 이러한 단계를 15 ml의 부피까지 반복하였다. 이어서 1 ml를 취하였고 4 ml의 교반하는 물에 첨가하였다. 육안으로 보이는 모습을 주의하기 전 2 h 이상 얻어지는 용액을 교반하였다.

[0036]

방법 2: 수성상에의 유성 혼합물의 첨가. 25 μ l SNEDDS를 6.25 ml의 교반된 물에 첨가하였다. 만약 1 분 내로 에멀전이 형성되지 않았다면 볼텍싱을 사용하여 두 개의 상을 혼합하였다. 혼합 후 육안으로 보이는 모습을 주의하고(하거나) 액적 크기를 측정하기 전 2 h 이상 동안 용액을 교반하였다.

[0037]

두 방법의 희석 모두 물의 양이 위의 부피를 나타내는, 250 ml 물에서 대략 1 ml SNEDDS의 농도에 이르도록 선택된다. 얻어지는 에멀전을 비교하기 위하여 여러 SNEDDS는 방법 1뿐만 아니라 방법 2를 통해서도 에멀게이팅되었다. 에멀게이팅된 제제는 6 %, 9 % 또는 12 % 테스토스테론 운데카노에이트를 함유한다. 이는 최대 용해도에 좌우된다. 12 %는 안드리올 테스트캡스에서 테스토스테론 운데카노에이트 농도와 매칭된다.

[0038]

제제의 자기-유화 성질을 점수를 매기기 위하여, 에멀전의 육안으로 보이는 모습을 표 3에 나타냈다. 에멀전의 우윳빛 모습은 더 큰 액적 크기; 약간 우윳빛, 우윳빛으로 탁함, 탁함, 푸른빛의 투명함 또는 투명함의 모습은 나노-에멀전의 가능성 있는 형성을 나타낸다. 약간 우윳빛 내지 투명함의 범위 내 에멀전의 액적 크기 파라미터를 동적 광산란 기술로 측정하였다.

표 3

제제	테스토스테론 운데카노에이트의 양 (%)	방법	16hrs의 교반 후 육안으로 보이는 모습
제제 B	9	1	탁함
제제 C	6	1	푸른빛의 투명함
제제 D	6	1	푸른빛의 투명함
제제 F (프로필렌 글리콜 /크레모포 RH40/카프리올 90 (1:3:5))	9	1	열은 우윳빛
제제 G (제제 B + 5% EtOH (w/w))	12	2	탁함
제제 H (제제 B + 5% 에틸 올레에이트 (w/w))	12	2	우윳빛으로 탁함

[0039]

[0040]

액적 크기 측정

[0041]

동적 광산란 (DLS) 기술로 액적 크기를 얻었다. 방법 1 또는 2를 통해 얻어지는 에멀전에서의 액적의 액적 크기 분포 및 액적 크기에서 더 많은 통찰을 얻기 위해 이러한 측정을 수행하였다. 말버른(Malvern) DLS 나노사이저(Nanosizer) 또는 제타사이저 나노(Zetasizer Nano) ZS로 측정을 수행하였다. 대략 1 ml의 에멀전을 낮은 부피 일회용 사이징 큐벳에 피펫으로 넣었고, 공기 방울이 없는지 확인하였으며 큐벳 홀더에 놓았다. 결과는 표 4에 나타나 있다.

표 4

제제	테스토스테론 운데카노에이트의 양 (%)	방법	총 평균 직경 (nm)	PdI (다분산성 지수)	평균 직경 피크 1 (nm)	부피 피크 1 (%)
제제 B	9	1	68.5	0.15	54.6	100
제제 C	6	1	41.5	0.4	20.4	100
제제 D	6	1	27.9	0.21	16.9	100
제제 F (프로필렌 글리콜 /크레모포 RH40/카프리오 90 (1:3:5))	9	1	142.1	0.14	154.6	100
제제 G (제제 B + 5% EtOH (w/w))	12	2	55.7	0.18	44.0	99
제제 H (제제 B + 5% 에틸 올레에이트 (w/w))	12	2	69.6	0.22	56.0	97

[0042]

[0043] 동물 연구

[0044] 동물 연구에 사용된 제제

[0045] 표 5에 나타난 제제로 캡슐을 제조하였다. 액체 부형제를 칭량하였고 혼합하였다. 이어서, 테스토스테론 운데카노에이트를 첨가하였고, 1 내지 3 일 사이의 기간 동안 롤러뱅크(rollerbank) 상에 혼합물을 놓았다. 표 6은 캡슐 당 테스토스테론 운데카노에이트 및 제제의 양을 나타낸다.

표 5

제제	테스토스테론 운데카노에이트 (%)	프로필렌 글리콜 (mg)	크레모포 EL (mg)	카프리오 90 (mg)	5% 에틸 올레에이트	테스토스테론 운데카노에이트 (mg)	합계
제제 B0	0	116.5	354.1	529.5	-	-	1000
제제 B	9	106.0	322.2	481.8	-	90.0	1000
제제 B1	7.5	107.7	327.5	489.7	-	75.0	1000
제제 H0	0	110.6	336.4	503.0	50.0	-	1000
제제 H1	9	100.7	306.1	457.7	45.5	90.0	1000
제제 H2	7.5	102.3	311.2	465.3	46.3	75.0	1000

[0046]

표 6

제제	테스토스테론 운데카노에이트 (%)	캡슐 당 혼합물의 양 (mg)	캡슐 당 테스토스테론 운데카노에이트의 양 (mg)
제제 B0	0	444.44	0
제제 B	9	444.44	40
제제 B1	7.5	533.33	40
제제 H0	0	444.44	0
제제 H1	9	444.44	40
제제 H2	7.5	533.33	40

[0047]

[0048]

위장 (GI) 관에서 제제의 유화 거동을 추정하기 위해, 표 6의 캡슐을 상이한 양의 물 또는 시뮬레이티드 가스트릭 플루이드(Simulated Gastric Fluid) (SGF)로 희석하였다. 사람과 개의 위의 부피의 범위를 모방하기 위해 250, 60, 또는 30 mL의 부피에 단일 캡슐을 첨가하였다. 육안으로 보이는 모습 및 액적 크기를 측정하였다. 250 mL의 액체에 첨가된 캡슐에 대해 모든 제제에서 푸른빛의 투명한 에멀전이 관찰되었다. 60 mL의 액체에 첨가된 캡슐에 대해 모든 제제에서 약간 하얀 탁함의 푸른빛의 투명한 에멀전이 관찰되었다. 30 mL의 액체에 첨가된 캡슐에 대해 모든 제제에서 우윳빛 하얀 탁함이 관찰되었다. 나노-에멀전의 액적 크기를 또한 측정하였고 하기 표 7에 나타냈다.

[0049]

5 °C/주위 습도(ambient humidity), 25°C/60 % RH 또는 40°C/75 % RH에서 6 주 보관 후 60 mL의 SGF에서의 에멀전은 푸른빛의 하얀 탁함을 가졌다. 상이한 조건에서 6 주 동안 보관된 캡슐로부터 제조된 에멀전의 액적 크기는 표 8에 나타나 있다.

표 7

		d.nm 단위로의 부피 피크 1 (및 괄호 안의 2)					
		250 mL		60mL		30mL	
제제 B0 (0% TU)	물	118.6	86.1	49.5	51.0	56.5	48.6 (201.2)
	SGF	92.7 (303.0)	93.4 (334.7)	53.7	55.5	67.4 (348.2)	69.7 (357.2)
제제 B (9% TU)	물	80.4	n.d.	52.2	n.d.	62.9	n.d.
	SGF	96.5	n.d.	64.0	n.d.	204.5 (49.2)	n.d.
제제 B1 (7.5% TU)	물	94.9	100.3	63.4	57.0	156.5 (1331.0)	68.4
	SGF	146.5	212.6	97.7	75.4	240.8	234.0 (58.3)
제제 H0 (0% TU)	물	69.9	102.5	50.1	51.6	64.3	56.8
	SGF	133.5	86.8 (207.9)	53.6	54.6	71.1	57.1 (283.7)
제제 H1 (9% TU)	물	64.2	n.d.	59.2	n.d.	82.2	n.d.
	SGF	82.1	n.d.	63.7	n.d.	126.6	n.d.
제제 H2 (7.5% TU)	물	78.3	89.3	63.2	57.6	113.0	67.6
	SGF	99.0	105.8	67.3	67.7	69.5 (223.8)	187.3 (51.5)

[0050]

[0051]

60 mL 물 또는 SGF에서 유화될 때 모든 제제는 가장 좋은 에멀전을 형성한다. 물과 SGF 사이에 가변성은 거의 관찰되지 않는다. 60 mL의 매질에서 모든 제제는 동등하게 잘 유화하는 것으로 보인다. 250 및 30 mL에 대해, 에멀전은 더 거친 것으로 보이고, 때때로 하나 초과 피크가 관찰된다. 이러한 부피에 대해, SGF에서보다 물에서 결과가 더 낫다. 에틸 올레에이트를 포함하는 제제는 에틸 올레에이트가 없는 제제보다 이러한 부피에서 더 나은 에멀전을 형성하는 것으로 보인다. 인간의 공복 상태의 위에서의 비를 흉내내기 때문에 1/60 희석이 공복 상태의 사람의 생체내 거동을 예측하는 데 사용된 것을 고려하면, 모든 제제가 공복의 인간 위장관에서 나노에멀전을 형성할 것임이 예상된다.

표 8

제제	d.nm 단위로의 부피 피크 1 (및 팔호 안의 2)			
	T=0 (250 mL 물에서의 에멀전)	T=6 주 (60mL SGF에서의 에멀전)		
		5°C/amb	25°C/60%RH	40°C/75%RH
제제 B0 (0% TU)	37.0	54.1	53.4	55.3
제제 B (9% TU)	55.6	75.9	73.0 (703.7 (8%))	70.8
제제 B1 (7.5% TU)	56.4	64.6	64.4	65.0
제제 H0 (0% TU)	44.1	54.7	65.1	54.5
제제 H (9% TU)	55.0	67.7	67.9	67.3
제제 H1 (7.5% TU)	39.3	64.3	64.7	63.9

[0052]

[0053]

거의 모든 제제 및 모든 조건에서, 나노에멀전이 형성된다. (<100nm). 상이한 보관 온도 간에 큰 차이는 관찰되지 않았고, 이는 동일한 액적 크기가 보관 후에 얻어질 수 있다는 것을 나타낸다.

[0054]

캡슐 제제에서 결정화 경향을 또한 측정하였다. 모든 제제가 7 °C에서 보관될 때 3 시간 및 96 시간에서 투명함을 유지하였다. -80 °C에서 3 시간, 이어서 실온에서 1 시간, 이어서 -80 °C에서 96 시간 및 마지막으로 실온에서 2 시간의 동결-해동 주기에 제제를 또한 노출시켰다. 제제 B를 제외한 모든 제제는 -80 °C에서 고체였고 실온에서 투명했다. 제제 B는 실온에서 일부 아주 작은 침상물이 있는 투명이나 혼탁 후에는 몇 시간 내로 투명해졌다.

[0055]

5 °C/주위 습도, 25 °C/60 %RH, 및 40 °C/75 %RH에서 6 주 동안 보관 후 및 캡슐의 제조 후 캡슐의 분해 생성물을 직접 측정하였다. 결과는 상이한 제제의 안정성이 유사했다는 것을 보여준다. 6 주 동안 40 °C/75 %RH에서 보관 후 일부 분해 생성물이 형성되었고 상기 제제는 2-25 °C에서 약 9 개월의 보관수명을 갖는 것으로 예상된다.

[0056]

생체내 연구

[0057]

생체내 연구를 수행하였다. 투여 시 1-2 살, 7.44-12.9 kg의 체중 범위를 갖는 12 마리의 암컷 비글 강아지를 3 개의 다른 투여 그룹에 배정하였고 표 5에 나타난 방식에 따라 시험 제제를 투여하였다.

[0058] <표 5>

주	그룹 번호	에비-투여 공복/만복	테스토스테론 운테카노에이트의 용량	제제
1	1	공복	40mg	9% 테스토스테론 운테카노에이트가 있는 제제 B
	2	만복	40mg	9% 테스토스테론 운테카노에이트가 있는 제제 H
	3	공복	40mg	안드리올 테스트캡스
2	1	만복	40mg	9% 테스토스테론 운테카노에이트가 있는 제제 B
	2	공복	40mg	9% 테스토스테론 운테카노에이트가 있는 제제 H
	3	만복	40mg	안드리올 테스트캡스
3	1	공복	40mg	9% 테스토스테론 운테카노에이트가 있는 제제 B
	2	만복	40mg	9% 테스토스테론 운테카노에이트가 있는 제제 H
	3	공복	40mg	안드리올 테스트캡스

[0059]

[0060]

테스토스테론에 대하여, 안드리올 테스트캡스에 대한 9.57 nM*hr와 비교하여 평균 AUC_{0-12hr} 는 공복인 강아지에서 제제 B 및 제제 H에 대해 각각 23.5 및 33.8 nM*hr이었다. 고지방 식단과 함께 투여할 때 안드리올 테스트캡스에 대한 50.6 nM*hr와 비교하여 평균 AUC_{0-12hr} 는 강아지에서 제제 B 및 제제 H에 대해 각각 90.8 및 123 nM*hr까지 증가하였다. 안드리올 테스트캡스에 대한 4.89 nM과 비교하여 평균 C_{max} 는 공복인 강아지에서 제제 B 및 제제 H에 대해 각각 11.9 및 18.5 nM이었다. 고지방 식단과 함께 투여할 때 안드리올 테스트캡스에 대한 18.2 nM과 비교하여 평균 C_{max} 는 강아지에서 제제 B 및 제제 H에 대해 각각 42.3 및 57.9 nM까지 증가하였다. 또한, 고지방 식단과 함께 투여할 때, 중앙값 T_{max} 는 제제 B, 제제 H 및 안드리올 테스트캡스에 대해 각각 공복 상태의 1.5, 1.2, 2.2 hr에서 3.0, 3.0 및 4.0 hr로 증가하였다.

[0061]

테스토스테론 운테카노에이트 (TU)에 대하여, 안드리올 테스트캡스에 대한 89.1 nM*hr와 비교하여 평균 AUC_{0-12hr} 는 공복인 강아지에서 제제 B 및 제제 H에 대해 각각 205 및 423 nM*hr이었다. 고지방 식단과 함께 투여할 때 안드리올 테스트캡스에 대한 1130 nM*hr와 비교하여 평균 AUC_{0-12hr} 는 강아지에서 제제 B 및 제제 H에 대해 각각 1660 및 2300 nM*hr까지 증가하였다. 안드리올 테스트캡스에 대한 55.6 nM과 비교하여 평균 C_{max} 는 공복인 강아지에서 제제 B 및 제제 H에 대해 각각 144 및 311 nM이었다. 고지방 식단과 함께 투여할 때 안드리올 테스트캡스에 대한 512 nM과 비교하여 평균 C_{max} 는 강아지에서 제제 B 및 제제 H에 대해 각각 1090 및 1550 nM까지 증가하였다. 또한, 고지방 식단과 함께 투여할 때, 중앙값 T_{max} 는 제제 B, 제제 H 및 안드리올 테스트캡스에 대해 각각 공복 상태의 1.5, 1.5, 2.5 hr에서 2.5, 2.5 및 3.0 hr로 약간 증가하였다.

[0062]

만복 대 공복 상태에서 시험 제제에 대한 테스토스테론의 AUC_{0-12hr} 비는 제제 B, 제제 H 및 안드리올 테스트캡스에 대해 각각 3.86, 3.64 및 5.29이었다. 만복 대 공복 상태에서 시험 제제에 대한 테스토스테론 운테카노에이트의 AUC_{0-12hr} 비는 제제 B, 제제 H 및 안드리올 테스트캡스에 대해 각각 8.10, 5.44 및 12.7이었다. 비록 시험 제제에 대해 상당한 식품 효과가 여전히 예상될 것이지만, 시험 제제는 안드리올 테스트캡스보다 만복 및 공복 상태 사이의 감소된 노출 비를 보였다.

[0063]

만복 상태에서 시험 제제 대 안드리올 테스트캡스에 대한 테스토스테론의 AUC_{0-12hr} 비를 들여다보면, 고지방 식단과 함께 투여할 때 시험 제제 대 안드리올 테스트캡스에 대한 테스토스테론의 AUC_{0-12hr} 비는 제제 B 및 제제 H에 대해 각각 1.79 및 2.43이었다. 공복 상태 동안, 노출의 증가는 제제 B 및 제제 H에 대해 각각 2.46-배 및

3.53-배로 연장되었다. 테스토스테론 운데카노에이트에 대하여, 고지방 식단과 함께 투여할 때 시험 제제 대 안드리올 테스트캡스에 대해 AUC_{0-12hr} 비는 제제 B 및 제제 H에 대해 각각 1.47 및 2.04이었다. 공복 상태 동안, 노출의 증가는 제제 B 및 제제 H에 대해 각각 2.30-배 및 4.75-배로 연장되었다.

[0064] 요약하면, 이러한 강아지 연구의 결과를 기초로 하여, 식품 효과는 시험 제제에 대하여 여전히 관찰된다. 그러나, 시험 제제는 안드리올 테스트캡스보다 노출의 상당한 증가를 보였다 (테스토스테론 운데카노에이트에 대해 만복 상태에서 평균 ~2x 및 공복 상태에서 ~3.5x). 안드리올 테스트캡스보다 만복 및 공복 상태 사이의 감소된 노출 비가 시험 제제에 대해 관찰되었다.