



등록특허 10-2664563



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월09일  
(11) 등록번호 10-2664563  
(24) 등록일자 2024년05월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 31/565* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01) *A61P 15/18* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 9/0056* (2013.01)  
*A61K 31/565* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7001723
- (22) 출원일자(국제) 2016년06월17일  
심사청구일자 2021년03월26일
- (85) 번역문제출일자 2018년01월18일
- (65) 공개번호 10-2018-0021085
- (43) 공개일자 2018년02월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/064074
- (87) 국제공개번호 WO 2016/203011  
국제공개일자 2016년12월22일
- (30) 우선권주장  
15172747.6 2015년06월18일  
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌  
US20070286819 A1\*  
WO2002094276 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

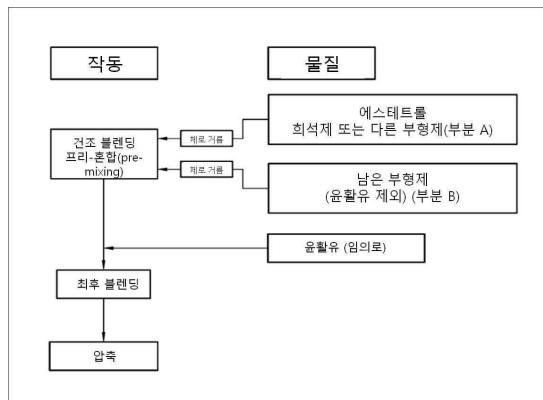
전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **에스테트를 성분을 함유하는 구강분해성 투여 단위****(57) 요약**

본 발명은 30 내지 1,000 mg의 중량을 갖는 구강분해성 고체 약제학적 투여 단위에 관한 것이며, 상기 투여 단위는,

- 에스테트를, 에스테트롤 에스터 및 이들의 조합으로부터 선택된 에스테트를 성분(component)을 적어도 80 wt.%  
(뒷면에 계속)

**대 표 도 - 도1**

함유하는 에스테트를 입자 0.1-25 wt.%; 및

- 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 성분 75-99.9 wt.%;로 구성되고,

상기 고체 투여 단위는 에스테트를 성분의 적어도 100  $\mu\text{g}$ 를 포함하고; 상기 고체 투여 단위는 에스테트를 입자 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제의 건조 블렌드를 고체 투여 단위로 압축하는 단계를 포함하는 공정에 의해 수득될 수 있다.

상기 고체 투여 단위는 제조에 용이하고 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여에 완벽하게 적합하다.

(52) CPC특허분류

*A61K 9/006* (2013.01)

*A61K 9/2018* (2013.01)

*A61K 9/2027* (2013.01)

*A61K 9/2054* (2013.01)

*A61K 9/2059* (2013.01)

*A61K 9/2077* (2013.01)

*A61K 9/2095* (2013.01)

*A61P 15/18* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

30 내지 1,000 mg의 중량을 갖는 구강분해성(orodispersible) 고체 약제학적 투여 단위 제형으로서, 상기 투여 단위 제형은,

- 3  $\mu\text{m}$  내지 35  $\mu\text{m}$ 의 부피 중간 직경(volume median diameter)을 갖고, 에스테트를 일수화물을 적어도 90 wt.% 함유하는 에스테트를 입자 0.5-25 wt.%; 및
- 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 성분 75-99.5 wt.%;로 이루어지고,

상기 고체 투여 단위 제형은 10 내지 20mg의 에스테트를 일수화물을 포함하며,

상기 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 성분은 충전제, 봉해제, 윤활제, 장력활성제(tensioactive agent), 공용매(cosolvent), 흡수 강화제, 초붕괴제(superdisintegrant), 완충제, 점막접착제(mucoadhesive agent), 향료, 착색제, 감미제 -단 맛을 내는 충전제는 아님-, 글리던트(glidient) 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 것인, 투여 단위 제형.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 투여 단위 제형은 40 내지 500 mg의 중량을 갖는 것인, 투여 단위 제형.

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 투여 단위 제형은 말토오스, 프력토오스, 수크로오스, 락토오스, 글루코오스, 갈락토오스, 트레할로오스, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨, 말티톨, 만니톨, 이소말트, 미세결정질 셀룰로오스, 칼슘염 및 이들의 조합으로부터 선택된 충전제를 상기 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제 중 하나로 50-90 wt.% 함유하는, 투여 단위 제형.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 투여 단위 제형은 락토오스, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로오스 및 이들의 조합으로부터 선택된 충전제를 상기 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제 중 하나로 50-90 wt.% 함유하는, 투여 단위 제형.

#### 청구항 8

제6항에 있어서, 상기 투여 단위 제형은 만니톨, 자일리톨, 및 이들의 조합으로부터 선택된 당 알코올을 상기

하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제 중 하나로 적어도 20 wt.% 함유하는, 투여 단위 제형.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 투여 단위 제형은 변성 녹말(modified starches), 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 가교된 카멜로오스(carmellose) 및 이들의 조합으로부터 선택된 봉해제를 상기 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제 중 하나로 0.1-20 wt.% 함유하는, 투여 단위 제형.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 투여 단위 제형은 미세결정질 셀룰로오스를 상기 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제 중 하나로 0-60 wt.% 함유하는, 투여 단위 제형.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 투여 단위 제형은 소듐 스테아릴 푸마레이트, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 소듐 라우릴 설페이트, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜, 칼슘 스테아레이트 및 이들의 혼합물로부터 선택된 윤활제를 상기 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제 중 하나로 0.1-2 wt.% 함유하는, 투여 단위 제형.

#### 청구항 12

여성 호르몬 대체요법(replacement therapy)에서 사용하기 위한 제1항, 제2항 및 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 고체 투여 단위 제형으로서, 상기 사용은 상기 투여 단위 제형의 설하(sublingual), 볼 점막(buccal) 또는 입술 밑(sublabial) 투여를 포함하는 것인, 고체 투여 단위 제형.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 사용은 적어도 1 주일의 기간 동안 하루에 한 번 투여를 포함하는 것인, 고체 투여 단위 제형.

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

삭제

#### 청구항 16

하기 단계를 포함하는, 제1항, 제2항 및 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된, 에스테트를 입자 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 성분을 포함하는 고체 투여 단위 제형을 제조하는 방법:

- 에스테트를 일수화물을 적어도 90 wt.%를 함유하는 에스테트를 입자를 제공하는 단계로서, 상기 에스테트를 입자는 3  $\mu\text{m}$  내지 35  $\mu\text{m}$ 의 범위의 부피 중간 직경을 갖는 것인, 단계;
- 1 중량부의 에스테트를 입자와 2-1,000 중량부의 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제의 혼합에 의한 건조 블렌드를 제조하는 단계로, 상기 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제는 충전제, 봉해제, 윤활제, 장력활성제(tensioactive agent), 공용매(cosolvent), 흡수 강화제, 초붕괴제(superdisintegrant), 완충제, 점막접착제(mucoadhesive agent), 항료, 착색제, 감미제 -단 맛을 내는 충전제는 아님-, 글리던트(glidient) 및

이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 단계; 및

- 상기 건조 블렌드를 고체 투여 단위 제형으로 압축하는 단계.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 상기 방법은 상기 에스테트를 입자 및 상기 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 합하는 동안 또는 합한 후 액체 용매의 첨가를 포함하지 않는 것인, 방법.

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

제16항에 있어서, 상기 건조 블렌드는 말토오스, 프력토오스, 수크로오스, 락토오스, 글루코오스, 갈락토오스, 트레할로오스, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨, 말티톨, 만니톨, 이소말트, 미세결정질 셀룰로오스, 칼슘염 및 이들의 조합으로부터 선택된 충전제를 50-95 wt.% 함유하는, 방법.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 상기 투여 단위 제형은 락토오스, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로오스 및 이들의 조합으로부터 선택된 충전제를 상기 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제 중 하나로 50-95 wt.% 함유하는, 방법.

#### 청구항 21

제19항에 있어서, 상기 건조 블렌드는 만니톨, 자일리톨, 및 이들의 조합으로부터 선택된 당 알코올을 적어도 20 wt.% 함유하는, 방법.

#### 청구항 22

제16항에 있어서, 상기 건조 블렌드는 변성 녹말, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 가교된 카멜로오스 및 이들의 조합으로부터 선택된 봉해제를 0.1-20 wt.% 함유하는, 방법.

#### 청구항 23

제16항에 있어서, 상기 투여 단위 제형은 미세결정질 셀룰로오스를 상기 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제 중 하나로 0-60 wt.% 함유하는, 방법.

#### 청구항 24

제16항에 있어서, 상기 건조 블렌드는 소듐 스테아릴 푸마레이트, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 소듐 라우릴 설페이트, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜, 칼슘 스테아레이트 및 이들의 혼합물로부터 선택된 윤활제를 0.1-2 wt.% 함유하는, 방법.

#### 청구항 25

제16항에 있어서, 상기 고체 투여 단위 제형은 직접 압축에 의해 형성되는 것인, 방법.

## 청구항 26

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

본 발명은 30-1,000 mg의 중량을 갖는 구강분해성(orodispersible) 고체 약제학적 투여(pharmaceutical dosage) 단위로서, 에스테트롤, 에스테트롤 에스터 및 이들의 조합으로부터 선택된 에스테트롤 성분(component)을 적어도 0.1 mg 함유하는 고체 투여 단위를 제공한다. 상기 고체 투여 단위는 다음으로 구성된다:

[0002]

- 에스테트롤 성분을 적어도 80 wt.% 함유하는 에스테트롤(estetrol) 입자 0.1-25 wt.%; 및

[0003]

- 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 성분 75-99.9 wt.%.

[0004]

본 발명은 또한 전술한 고체 투여 단위를 제조하는 방법을 제공한다.

[0005]

또한, 본 발명은 의학 치료, 여성 호르몬 대체요법(replacement therapy) 및 여성 피임(female contraception)에서의 상기 고체 투여 단위의 사용에 관한 것으로, 상기 사용은 상기 투여 단위의 설하(sublingual), 볼 점막(buccal) 또는 입술 밑(sublabial) 투여를 포함한다.

### 배경 기술

[0006]

에스테트롤은 오직 임신 동안의 태아 간(fetal liver)에 의해 생성된, 인간 스테로이드이다. 이러한 자연 호르몬은 1965년에 Diczfalussy 및 동료에 의해 임신한 여성의 소변 내에서 발견되었다. 에스테트롤은 4개의 하이드록실 기를 갖는 에스트로겐의 스테로이드의 구조를 갖는다. 에스테트롤은 2개의 효소 15  $\alpha$ - 및 16  $\alpha$ -수산화효소(hydroxylase)에 의해 에스트라디올 및 에스트리올로부터 태아 간 내에서 합성된다. 출생 후, 이러한 2개의 효소가 더 이상 발현되지 않기 때문에, 신생아 간(neonatal liver)은 에스테트롤을 합성하는 이의 능력을 빠르게 잃어버린다.

[0007]

에스테트롤은 태반을 통해 모 순환(maternal circulation)에 도달하고 모 소변 내에서 임신 9주에 이미 검출되었다. 임신 6개월 (the second trimester) 동안 비접합된(unconjugated) 에스테트롤의 농도가 임신 종결 무렵 약 1 ng/mL ( $> 3 \text{ nmol/L}$ )로 꾸준히 올라가면서, 높은 수준이 모 혈장 내에서 발견되었다. 지금까지 에스테트롤의 생리학적 기능은 알려지지 않았다. 태아 건강(well-being)을 위한 마커로서의 에스테트롤의 가능한 용도는 꽤 광범위하게 연구되어 왔다. 그러나, 임신 동안 모 에스테트롤 혈장 수준의, 개체 내부의 및 개체 상호간의 (intra- and inter-individual) 큰 변화로 인해, 이는 실현가능한 것으로 보여지지 않는다.

[0008]

2001년 이후로 에스테트롤은 광범위하게 연구되었다. 인간 내에서 에스테트롤은 높은 투여-비례하는 경구 생체 이용률 및 약 28시간의 긴 종결 제거 반감기(terminal elimination half-life)를 갖는다. 시험관 내 연구로부터의 결과는 에스테트롤이, 에스트로겐 에티닐 에스트라디올 및 17 $\beta$ -에스트라디올과 달리, 에스트로겐 수용체에 크게 선택적으로 결합하고, 상기 수용체의 ER  $\alpha$  형태에 대한 선호도를 갖는다는 것을 보여준다. 또한 에티닐 에스트라디올, 특히 17 $\beta$ -에스트라디올과는 대조적으로, 에스테트롤은 시험관 내에서 성 호르몬 결합 글로불린(sex hormone binding globulin; SHBG)에 결합하지 않고 SHBG의 생성을 촉진하지 않는다.

[0009]

에스테트롤의 특성은 또한 일련의 예견적인, 잘 평가된 생리학적 생체 내 래트 모델 내에서 조사되어 왔다. 이러한 모델에서, 에스테트롤은 질, 자궁(자궁근육층 및 자궁내막 모두), 몸무게, 골 질량, 골 강도, 안면홍조 및 배란(억제)에 대해 에스트로겐의 효과를 나타낸다. 에스테트롤의 이러한 모든 효과는 비슷한 투여 수준에서 최대 효과를 갖는 용량-의존적이었다. 놀랍게도, 에스테트롤은 DMBA 유방 종양 모델 내에서 어느 정도로 항-에스트로겐인 타목시펜과 유사한 투여 레벨에서 및 난소절제술과 유사하게 종양 성장을 억제한다. 17  $\beta$ -에스트라디올의 존재 하에서 에스테트롤의 이러한 항-에스트로겐 효과는 또한 인간 유방암 세포를 이용한 시험관 내 연구에서도 관찰되었다.

[0010]

에스테트롤의 설하(sublingual), 볼 점막(buccal) 또는 입술 밑(sublabial) 투여는 WO 2002/094275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 및 WO 2003/018026을 포함하는 많은 특히 출원에서 언급된다. 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여를 위한 에스테트롤 함유 투여 단위는 이러한 공개문헌 내에 설명되지 않는다.

[0011] WO 2010/033832은 에스트리올 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 매트릭스 물질을 포함하는 경구 투여 형태를 설명하며, 상기 경구 투여 형태는 구강 및/또는 혀밀의 공동(cavity)의 침과 접촉시 약 300 초 미만의 시간에서 적어도 약 90%의 에스트리올 화합물을 방출한다.

[0012] US 2007/286829은 개선된 생체이용율을 갖는 에티닐 에스트라디올을 전달할 수 있는, 경구적으로 투여되는 고체 투여 형태를 설명하고, 상기 고체 투여 형태는 (i) 약 0.5  $\mu\text{g}$  내지 약 50  $\mu\text{g}$ 의 에티닐 에스트라디올 및 (ii) 상기 고체 투여 형태가 2온스 이하의 물과 함께 환자에게 경구적으로 투여될 때 경구 점막을 통한 에티닐 에스트라디올의 적어도 15% 흡수를 제공하는, 경구 분해 강화하는 담체를 포함한다.

[0013] US 6,117,446은 생분해성(bioerodible) 고분자 담체 및 테스토스테론 및 이의 약학적으로 허용가능한 에스터로부터 선택된, 치료적 유효량의 안드로겐의 제제의 압축된 정제, 프로제스틴 및 에스트로겐을 포함하는, 스테로이드 활성제의 병용 투여를 위한 구강 투여 단위를 설명한다. 예시는 다음의 성분을 완전히 혼합함에 의해 제조되는 구강 투여 단위를 설명한다: 에스트로겐, 프로게스토겐, 안드로겐, 폴리에틸렌 옥사이드, 카보머 및 마그네슘 스테아레이트. 그 다음, 상기 혼합물은 유동층 과립화(fluidized bed granulation)를 통해 과립화되고 그렇게 수득된 과립은 정제 내로 압축된다.

[0014] 에스테트롤을 함유하는 경구 투여 단위는 여러 특허 공개문헌 내에 설명되어 있다.

[0015] WO 2002/094276은 호르몬 대체요법의 방법에서 사용을 위한 약제학적 조성물로서, 상기 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 사람에게 유효량의 에스테트롤을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 조성물은 사실상 프로게스토겐 또는 항-프로게스틴을 함유하지 않는 것인, 조성물을 설명한다. WO 2002/094276은 다음의 제형에 기초하여, 185 mg의 중량을 갖고, 1.5 mg 에스테트롤을 함유하는 에스테트롤 정제의 제조를 설명한다:

	mg
에스테트롤	1.5
폴리비닐피롤리돈 (Kollidon 25® ex BASF)	12.5
락토오스	135.795
미세결정질 셀룰로오스(Avigel PH 101 ®)	26.25
글리세릴 팔미토스테아레이트 (Precirol ®)	2.775
무수 콜로이드 실리카 (Aerosil 200 ®)	1.0
크로스포비돈 (Polyplasdone XL ®)	4.0
착색제	0.18

[0016]

[0017] WO 2002/094275은 유효량의 에스테트롤을 여성에게 투여하는 단계를 포함하는, 성의 성욕을 증가시키는 방법 내에서 에스테트롤의 사용을 설명한다. 경구 투여는 적절한 방식의 투여로 언급된다. 이 특허 출원은 WO 2002/094276와 동일한 에스테트롤 정제를 설명한다.

[0018]

WO 2002/094279은 포유류 암컷 내 피임 방법에서의 에스테트롤의 사용을 설명하며, 상기 방법은 상기 에스트로겐의 성분 및 프로게스토겐의 성분을 배란을 억제하기 위한 유효량으로 출산 가능성의 암컷에게 구강 투여를 포함한다. 185 mg 에스테트롤 정제를 위한 다음의 제형이 이 국제 특허 출원 내에 설명된다.

	mg
에스테트롤	1.5
레보노게스트렐	0.15
폴리비닐피롤리돈 (Kollidon 25® ex BASF)	13.5
락토오스	135.645
미세결정질 셀룰로오스 (Avigel PH 101 ®)	26.25
글리세릴 팔미토스테아레이트 (Precirol ®)	2.775
무수 콜로이드 실리카 (Aerosil 200 ®)	1.0
크로스포비돈 (Polyplasdone XL ®)	4.0
착색제	0.18

[0019]

[0020] WO 2003/041718은 포유류의 호르몬 대체 방법 내에서 에스테트롤의 사용을 설명하며, 상기 방법은 에스테트롤

및 프로게스토겐의 성분을 포유류에게 유효량으로 구강 투여하여 에스트로겐 결핍증후군(symptoms of hypoestrogenism)을 예방하거나 치료하는 것을 포함한다. 이 특히 출원은 WO 2002/094279과 동일한 에스테트를 정제를 설명한다.

[0021] WO 2007/081206은 포유류 내 급성 혈관 질환을 치료하는 방법에서의 에스테트롤의 사용을 설명하며, 상기 방법은 요구되는, 상기 포유류에게, 포유류에 대한 유효량의 에스테트롤을 경구적으로 투여하는 단계를 포함한다. 이 특히 출원은 캡슐 당 100 mg 에스테트롤 및 25 mg 실데나필 시트레이트를 함유하는, 단단한 젤라틴 캡슐의 제조를 설명한다.

[0022] WO 2008/156365은 신생아에서의 태변흡입증후군(Meconium Aspiration Syndrome; MAS)의 치료에서의 에스테트롤의 사용을 설명하며, 상기 치료는 생후 7일 내의 상기 신생아에게 유효량의 에스트로겐을 투여하는 단계를 포함한다. 상기 국제 특히 출원은 적어도 1  $\mu$ g의 에스트로겐을 포함하는, 신생아 내의 사용을 위한 좌약(suppository)을 설명하며, 상기 좌약은 10 mm 미만의 최대 직경 및 0.5 g 미만의 중량으로 추가로 특징지어진다. 상기 좌약 내에 포함된 부형제는 신체 무게에서 녹는 지질 물질에 기반될 수 있거나 물과 접촉한다면 용해 또는 붕괴하는 친수성 성분에 기반될 수 있다.

### 발명의 내용

[0023] 본 발명은 에스테트롤 성분을 함유하는 구강분해성 고체 약제학적 투여 단위를 제공한다. 상기 투여 단위는 수용성 환경 내에서 에스테트롤을 빠르게 방출한다. 상기 고체 투여 단위는 직접 압축에 의해 제조에 용이하고 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여에 완벽하게 적합하다. 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여 각각은 소화기관을 통해 에스테트롤 성분이 통과되어야 할 필요가 없고 첫번째-통과 간 노출을 피하는 이점을 제공한다. 또한, 이러한 투여 방식은 작용의 빠른 발현을 제공한다.

[0024] 본 발명에 따른 상기 고체 투여 단위는 30 내지 1,000 mg의 중량을 갖고 에스테트롤, 에스테트롤 에스터 및 이들의 조합으로부터 선택된 에스테트롤 성분을 적어도 100  $\mu$ g 함유하며; 다음으로 구성된다:

- 에스테트롤 성분을 적어도 80 wt.% 함유하는 에스테트롤 입자 0.1-25 wt.%; 및

- 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 성분 75-99.9 wt.%.

[0027] 이러한 고체 투여는 다음을 포함하는 공정에 의해 수득가능하다:

[0028] - 에스테트롤, 에스테트롤 에스터 및 이들의 조합으로부터 선택된, 적어도 80 wt.%의 에스테트롤 성분을 함유하는 에스테트롤 입자를 제공하는 단계로서, 상기 에스테트롤 입자는 2  $\mu$ m 내지 50  $\mu$ m의 범위의 부피 중간 직경을 갖는 것인, 단계;

[0029] - 상기 에스테트롤 입자와 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 성분의 혼합에 의해 건조 블렌드를 제조하는 단계; 및

- 상기 건조 블렌드를 고체 투여 단위로 압축하는 단계.

[0031] 침 내에서의 에스테트롤의 성분의 빠르고 완전한 분해는 상기 고체 투여 단위의 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여를 통한 성분의 효과적인 전달에서 필수적이다. 본 발명자는 에스테트롤 성분이 매우 작은 입자의 형태로 고체 투여 단위 내에 존재한다면, 상기 에스테트롤 성분이 침 내에서 빠르게 방출되고 분산되고, 구강의 점막벽(mucosal lining)을 통해 흡수된다는 것을 뜻밖에 발견하였다.

[0032] 본 발명은 또한 다음의 단계를 포함하는, 전술한 고체 투여 단위를 제조하는 방법을 제공한다:

[0033] - 에스테트롤, 에스테트롤 에스터 및 이들의 조합으로부터 선택된, 적어도 80 wt.%의 에스테트롤 성분을 함유하는 에스테트롤 입자를 제공하는 단계로서, 상기 에스테트롤 입자는 2  $\mu$ m 내지 50  $\mu$ m의 범위의 부피 중간 직경을 갖는 것인, 단계;

[0034] - 1 중량부의 에스테트롤 입자와 2-1,000 중량부의 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제의 혼합에 의한 건조 블렌드를 제조하는 단계; 및

- 상기 건조 블렌드를 고체 투여 단위로 압축하는 단계.

### 도면의 간단한 설명

[0036] 도 1은 실시예 3에서 사용된 제조 공정 흐름도를 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0037] 본 발명의 제1 양태는 30 내지 1,000 mg의 중량을 갖는 구강분해성(orodispersible) 고체 약제학적 투여 (pharmaceutical dosage) 단위에 관한 것으로, 상기 투여 단위는,
- 에스테트롤, 에스테트롤 에스터 및 이들의 조합으로부터 선택된 에스테트롤 성분(component)을 적어도 80 wt.% 함유하는 에스테트롤 입자 0.1-25 wt.%; 및
  - 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 성분 75-99.9 wt.%;로 구성되고,
- [0040] 상기 고체 투여 단위는 적어도 100  $\mu\text{g}$ 의 에스테트롤 성분을 포함하고;
- [0041] 상기 고체 투여 단위는 다음의 공정에 의해 수득될 수 있다:
- 에스테트롤, 에스테트롤 에스터 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 80 wt.%의 에스테트롤 성분을 함유하는 에스테트롤 입자를 제공하는 단계로서, 상기 에스테트롤 입자는 2  $\mu\text{m}$  내지 50  $\mu\text{m}$  범위의 부피 중간 직경 (volume median diameter)을 갖는 것인, 단계;
  - 상기 에스테트롤 입자와 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제의 혼합에 의한 건조 블렌드를 제조하는 단계; 및
  - 상기 건조 블렌드를 고체 투여 단위로 압축하는 단계.
- [0045] 본 명세서에서 사용된 용어 '에스테트롤'은 1,3,5 (10)-에스트라트리엔-3,15  $\alpha$ , 16  $\alpha$ ,17 $\beta$ -테트롤 또는 15  $\alpha$ -하이드록시에스트리올뿐만 아니라 에스트롤의 가수분해물, 예를 들면 에스트롤 일수화물을 가리킨다.
- [0046] 본 명세서에서 사용된 용어 '구강분해성 투여 단위'는 침과 접촉한다면 구강 내에서 빠르게 봉괴하기 위해 및 침에서 에스테트롤 성분을 분산하기 위해 고안되어, 구강 공동의 점막벽을 통해 흡수될 수 있는 투여 단위를 가리킨다.
- [0047] 본 명세서에서 사용된 용어 '약제학적으로 허용가능한 성분'은 하기에서 추가로 정의되는 에스테트롤 성분 이외의 약제학적으로 활성인 성분, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 모두 포함한다.
- [0048] 본 명세서에서 사용된 용어 '설하(sublingual)'는 에스테트롤 성분이 혀 아래의 조직을 통해 혈액 내로 확산함에 의한, 투여의 약학적 경로를 가리킨다.
- [0049] 본 명세서에서 사용된 용어 '볼 점막(buccal)'은 에스테트롤 성분이 뺨의 내벽(구강의 점막) 및 치아/검 사이의 입 내부 영역인, 구강 전정(buccal vestibule) 조직을 통해 혈액 내로 확산함에 의한, 투여의 약학적 경로를 가리킨다.
- [0050] 본 명세서에서 사용된 용어 '입술 밑(sublabial)'는 에스테트롤 성분이 입술 및 잇몸 사이에 위치함에 의한, 투여의 약학적 경로를 가리킨다.
- [0051] 다른 반대되는 지시가 없는 한, 본 명세서에서 언급된 모든 퍼센트는 중량 퍼센트이다.
- [0052] 본 발명에 의해 포함되는 고체 투여 단위의 예시는 정제, 드라제(dragee), 로젠지(lozenge) 및 필름을 포함한다. 바람직한 구현예에 따라, 상기 투여 단위는 정제, 가장 바람직하게는 압축된 정제이다.
- [0053] 상기 고체 투여 단위는 통상적으로 40 내지 500 mg, 더 바람직하게는 50 내지 300 mg, 가장 바람직하게는 70 내지 150 mg의 중량을 갖는다.
- [0054] 상기 고체 투여 단위는 바람직하게는 에스테트롤 성분을 0.5-25 wt.%, 더 바람직하게는 1-20 wt.%, 가장 바람직하게는 1.2-15 wt.% 포함한다.
- [0055] 상기 고체 투여 단위 내에 포함된 에스테트롤 성분의 양은 바람직하게는 0.3-100 mg, 더 바람직하게는 0.5-40 mg, 가장 바람직하게는 1-20 mg의 범위 내에 놓인다.
- [0056] 본 발명의 에스테트롤 성분은 바람직하게는 에스테트롤, 에스테트롤의 에스터로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서 적어도 하나의 하이드록실 기의 수소 원자는 1-25 탄소 원자의 탄화수소 카복실릭, 살포산 또는 살포산; 및 이들의 조합의 아실 라디칼에 의해 치환된다. 더욱 더 바람직하게는 에스테트롤 성분은 에트테트롤(에스테트

를 가수분해물을 포함)이다. 가장 바람직하게는, 상기 투여 단위 내에 포함된 에스테트를 성분은 에트테트를 일수화물이다.

[0057] 고체 단위 투여 내의 에스테트를 입자의 입자 크기는 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여 후 에스테트를 성분의 충분한 흡수를 달성하기에 적합해야 한다. 고체 투여 단위 내 에스테트를 입자 및 (비의존적으로) 고체 투여 단위의 제조에서 사용된 에스테트를 입자는 바람직하게는 3  $\mu\text{m}$  내지 35  $\mu\text{m}$ 의 범위 내, 더 바람직하게는 4  $\mu\text{m}$  내지 25  $\mu\text{m}$ 의 범위 내, 가장 바람직하게는 5  $\mu\text{m}$  내지 15  $\mu\text{m}$ 의 범위 내의 부피 중간 직경을 갖는다.

[0058] 고체 투여 단위 내 에스테트를 입자 및 (비의존적으로) 고체 투여 단위의 제조에서 사용된 에스테트를 입자는 바람직하게는 60  $\mu\text{m}$  초과의 입자 크기를 갖는 입자의 제한된 양 이하를 함유한다. 바람직하게는, 에스테트를 입자의 10 vol.% 이하는 60  $\mu\text{m}$  초과( $D_{90}$ ), 더 바람직하게는 5 vol.% 이하는 60  $\mu\text{m}$  초과의 입자( $D_{95}$ )를 갖는다. 더욱 더 바람직하게는, 에스테트를 입자의 10 vol.% 이하는 40  $\mu\text{m}$  초과( $D_{90}$ ), 더 바람직하게는 5 vol.% 이하는 40  $\mu\text{m}$  초과의 입자( $D_{95}$ )를 갖는다.

[0059] 에스테트를 입자의, 본 방법에서 사용된 다른 미립자 물질의 입자 크기 분포는 레이저 희절 수단에 의해 적절하게 결정될 수 있다. 고체 투여 단위 내 에스테트를 입자의 입자 크기 분포는 분광 기술, 예를 들면 라만 맵핑을 이용하여 적절하게 결정될 수 있다.

[0060] 본 발명의 고체 투여 단위는 투여 단위가 구강 내로 도입되고 침과 접촉될 때 에스테트를 성분이 빠르게 방출되는 이점을 제공한다. 투여 단위로부터의 에스테트를 성분의 방출률은 실시예에 설명된 분해 시험, 또는 실시예에서 또한 설명된, Ph. Eur. 2.9.1 ("정제 및 캡슐의 붕해(Disintegration of tablets and capsules)") 및 USP <701> ("붕해(Disintegration)")에 따른 붕해 시험을 이용하여, 적절하게 결정될 수 있다. 본 발명의 고체 투여 단위는, 전술한 분해 시험에 도입될 때, 통상적으로, 5분 후 에스테트를 성분의 적어도 50%, 더 바람직하게는 적어도 70%, 가장 바람직하게는 적어도 80%가 방출한다. 본 발명의 고체 투여 단위는, 전술한 붕해 시험에 도입될 때, 통상적으로, 5 분 미만 내, 더 바람직하게는 2 분 미만 내, 더욱 더 바람직하게는 1,5 분 미만 내, 더욱 더 바람직하게는 1 분 미만 내, 더욱 더 바람직하게는 45 초 미만 내, 가장 바람직하게는 30 초 미만 내에서 붕괴된다.

[0061] 상기 고체 투여 단위에서 및 본 방법에서 실시된 에스테트를 입자는 바람직하게는 입자 성분의 적어도 90 wt.%, 더 바람직하게는 입자 성분의 적어도 95 wt.%, 가장 바람직하게는 입자 성분의 99 wt.%를 함유한다. 에스테트를 성분 외에, 에스테트를 입자는 투여 단위의 분산 및 에스테트를 성분의 분해 및 흡수를 돋는 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 적절하게 함유할 할 수 있다. 이러한 부형제의 예시는 미세결정질 셀룰로오스, 장력활성제 (tensioactive agent), 공용매(cosolvent), 흡수 강화제, 초붕괴제(superdisintegrant) 및 완충제를 포함한다.

[0062] 에스테트를 입자는 통상적으로 투여 단위의 0.5-35 wt.%를 나타낸다. 더 바람직하게는, 에스테트를 입자는 투여 단위의 1-22 wt.%, 가장 바람직하게는 1.2-15 wt.%를 나타낸다.

[0063] 본 발명의 투여 단위는 바람직하게는 말토오스, 프력토오스, 수크로오스, 락토오스, 글루코오스, 갈락토오스, 트레할로오스, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨, 말티톨, 만니톨, 이소말트, 미세결정질 셀루로오스, 칼슘염(예를 들면 칼슘 포스페이트) 및 이들의 조합으로부터 선택된 충전제를 50-99.5 wt.%, 더 바람직하게는 55-90 wt.%, 가장 바람직하게는 60-88 wt.% 함유한다.

[0064] 특히 바람직한 구현예에 따라, 투여 단위는 락토오스, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨, 만니톨, 미세결정질 셀루로오스 및 이들의 조합으로부터 선택된 충전제를 30-99.5 wt.%, 더 바람직하게는 50-90 wt.%, 가장 바람직하게는 60-80 wt.% 함유한다.

[0065] 유리하게, 상기 투여 단위는 만니톨, 자일리톨 및 이들의 조합으로부터 선택된 당 알코올을 적어도 20 wt.% 함유한다. 더 바람직하게는, 상기 투여 단위는 만니톨, 자일리톨 및 이들의 조합으로부터 선택된 당 알코올을 30-90 wt.% 함유한다. 가장 바람직하게는, 상기 투여 단위는 만니톨, 자일리톨 및 이들의 조합으로부터 선택된 당 알코올을 40-80 wt.% 함유한다.

[0066] 전술한 청구항 중 어느 한 항에 따른 투여 단위에서, 상기 투여 단위는 변성 녹말(modified starches)(예를 들면, 카복시메틸 녹말의 나트륨 염), 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 가교된 카멜로오스(carmellose) 및 이들의 조합으로부터 선택된 붕해제(disintegrating agent)를 0.1-20 wt.%, 더 바람직하게는 0.2-10 wt.%, 가장 바람직하게는 1-5 wt.% 함유한다.

- [0067] 에스테트롤 입자, 충전제 및 봉해제의 조합은 주로 상기 고체 투여 단위의 적어도 70 wt.%를 구성한다. 더 바람직하게는, 상기 조합은 상기 고체 투여 단위의 적어도 80 wt.%, 가장 바람직하게는 적어도 90 wt.%를 구성한다.
- [0068] 본 발명의 상기 고체 투여 단위는 바람직하게는 0-60 wt.%, 더 바람직하게는 5-40 wt.%, 가장 바람직하게는 10-35 wt.%의 미세결정질 셀룰로오스를 함유한다.
- [0069] 또 다른 바람직한 구현예에 따르면, 상기 투여 단위는 소듐 스테아릴 푸마레이트, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 소듐 라우릴 설페이트, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜, 칼슘 스테아레이트 및 이들의 혼합물로부터 선택된 윤활제를 0.1-2 wt.%, 더 바람직하게는 0.2-1.5 wt.%, 가장 바람직하게는 0.5-1 wt.% 함유한다.
- [0070] 투여 내에 적절하게 포함될 수 있는 다른 부형제는 점막접착제(mucoadhesive agent), 항료, 착색제, 감미제(단맛을 내는 충전제는 아님), 글리던트(glidant) 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0071] 상기 고체 투여 단위는 에스테트를 성분 이외에 하나 이상의 다른 약제학적으로 활성인 성분을 함유할 수 있다. 이러한 다른 약제학적으로 활성인 성분의 예시는 스테로이드 호르몬을 포함한다. 본 발명의 고체 투여 단위는 바람직하게는 0.05-10 mg, 더 바람직하게는 0.1-5 mg의 하나 이상의 프로게스토겐, 바람직하게는 프로게스테론(progesterone), 레보노게스트렐(levonorgestrel), 노르게스티메이트(norgestimate), 노르에치스테론(norethisterone), 노르에치스테론-아세테이트(norethisteron-acetate; NETA), 디드로게스테론(dydrogesterone), 드로스파리논(drospirenone), 3-베타-하이드록시데소게스트렐(3-beta-hydroxydesogestrel), 3-케토 데소게스트렐(3-beta-hydroxydesogestrel) (=에토노게스트렐(etonogestrel)), 17-디아세틸 노게스티메이트(17-deacetyl norgestimate), 19-노르프로게스테론(19-norprogesterone), 아세톡시프레그네놀론(acetoxypregnolone), 알릴레스트레놀(allylestrenol), 아나게스톤(anagestone), 클로로마디논(chlormadinone), 사이프로테론(cyproterone), 데메게스톤(demegestone), 데소게스트렐(desogestrel), 디에노게스트(dienogest), 디하이드로게스테론(dihydrogesterone), 디메티스테론(dimethisterone), 에티스테론(ethisterone), 에티노디올 디아세테이트(ethynodiol diacetate), 플루로게스톤 아세테이트(flurogestone acetate), 가스트리논(gastrinon), 게스토덴(gestodene), 게스트리논(gestrinone), 하이드록시메틸프로게스테론(hydroxymethylprogesterone), 하이드록시프로게스테론(hydroxyprogesterone), 리네스트레놀(lynestrenol) (=리노에스트레놀(lynostenol)), 메드로게스톤(medrogestone), 메드록시프로게스트레논(medroxyprogesterone), 메게스트롤(megestrol), 멜렌게스트롤(melengestrol), 네스토론(nestorone), 노메게스트롤(nomegestrol), 노메게스트롤-아세테이트(nomegestrol-acetate; NOMAC), 노레틴드론(norethindrone), (=노레티스테론(norethisterone)), 노레티노드렐(norethynodrel), 노르게스트렐(d-노르게스트렐 및 dl-노르게스트렐을 포함함) (norgestrel (includes d-norgestrel and dl-norgestrel)), 노르게스트리데논(norgestrienedone), 노르메티스테론(normethisterone), 프로게스테론(progesterone), 퀸게스탄올(quingestanol), (17알파)-17-하이드록시-11-메틸렌-19-노르프레그나-4,15-디엔-20-인-3-온 ((17alpha)-17-hydroxy-11-methylene-19-norpregna-4,15-diene-20-yn-3-one), 트리볼론(tibolone), 트리메게스톤(trimegestone), 알제스톤 아세토페나이드(algestone acetophenide), 네스토론(nestorone), 프로메게스톤(promegestone), 17-하이드록시프로게스테론 에스터 (17-hydroxyprogesterone esters), 19-노르-17하이드록시프로게스테론 (19-nor-17hydroxyprogesterone), 17알파-에티닐-테스토스테론 (17alpha-ethinyl-testosterone), 17알파-에티닐-19-노르-테스토스테론 (17alpha-ethinyl-19-nor-testosterone), d-17베타-아세톡시-13베타-에틸-17알파-에티닐-곤-4-엔-3-온 옥심(d-17beta-acetoxy-13beta-ethyl-17alpha-ethinyl-gon-4-en-3-one oxime) 및 이들 화합물의 프로드러그(prodrug)로부터 선택된, 하나 이상의 프록스토겐을 함유한다.
- [0072] 본 발명에 따른 고체 투여 단위는 바람직하게는 하나 이상의 안드로겐의 0.05-100 mg, 더 바람직하게는 0.1-50 mg, 바람직하게는 테스토스테론(testosterone), 디하이드로에파안드로스테론(dehydroepiandrosterone; DHEA); DHEA-설페이트 (DHEA-sulphate; DHEAS); 테스토스테론 에스터(testosterone esters) (예를 들면, 테스토스테론 운데카노에이트(testosterone undecanoate), 테스토스테론 프로피오네이트(testosterone propionate), 테스토스테론 폐닐프로피오네이트(testosterone phenylpropionate), 테스토스테론 이소헥사노에이트(testosterone isohexanoate), 테스토스테론 에난테이트(testosterone enantate), 테스토스테론 부카네이트(testosterone bucinate), 테스토스테론 데카노에이트(testosterone decanoate), 테스토스테론 부시클레이트(testosterone buciclate)); 메틸테스토스테론(Methyltestosterone); 메스테롤론(mesterolon); 스타노졸올(stanozolol); 안드로스텐디온(androstanedione); 디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone); 안드로스탄디올(androstanediol); 메테놀론(metenolon); 플루옥시메스테론(fluoxymesterone); 옥시메스테론(oxymesterone); 메탄드로스테놀올(methandrostenolol); MENT 및 이들의 프로드러그로부터 선택된 하나 이상의 안드로겐을 함유

한다. 가장 바람직하게는 하나 이상의 안드로겐은 테스토스테론, DHEA 및 MENT로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0073] 본 발명의 또 다른 양태는 의학적 치료에서의, 여성 호르몬 대체요법에서의 또는 여성 피임에서의 전술한 고체 투여 단위의 사용에 관한 것으로, 상기 사용은 상기 투여 단위의 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여를 포함한다. 본 발명의 고체 투여 단위에서의 의학적 치료의 예시는 골다공증의 치료 및 자궁내막증, 유방암 또는 전립선 암에서의 에스트로겐 추가 치료(estrogen add-back treatment)를 포함한다. 바람직한 구현예에 따르면, 고체 투여 단위는 여성 호르몬 대체요법 또는 여성 피임에서 사용된다. 가장 바람직하게는, 고체 투여는 여성 호르몬 대체요법에서, 특히 외음질 위축(vulvovaginal atrophy) 및/또는 혈관운동 증상(vasomotor symptom)을 치료하기 위해, 사용된다.

[0074] 의학적 치료에서의, 여성 호르몬 대체요법 또는 여성 피임에서의 고체 투여 단위의 사용은, 투여 단위의 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여를 주로 포함하여 에스테트롤 성분의 적어도 0.1 mg, 더 바람직하게는 0.5-100 mg, 가장 바람직하게는 1-40 mg를 제공한다.

[0075] 외음질 위축을 치료하기 위해 투여 단위는 바람직하게는 에스테트롤 성분의 적어도 0.1 mg을 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 더 바람직하게는, 투여된 투여 단위를 적어도 0.5 mg, 가장 바람직하게는 1 mg의 에스테트롤 성분을 제공한다. 외음질 위축의 치료에서의 투여 단위는 바람직하게는 50 mg 이하, 더 바람직하게는 20 mg 이하, 가장 바람직하게는 10 mg 이하의 에스테트롤 성분을 제공하는 양으로 투여된다.

[0076] 혈관운동 증상을 치료하기 위해 투여 단위는 바람직하게는 적어도 0.2 mg의 에스테트롤 성분을 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 더 바람직하게는, 투여된 투여 단위는 적어도 1 mg, 가장 바람직하게는 2 mg의 에스테트롤 성분을 제공한다. 혈관운동 증상의 치료에서의 투여 단위는 100 mg 이하, 더 바람직하게는 40 mg 이하, 가장 바람직하게는 20 mg 이하의 바람직하게는 에스테트롤 성분을 제공하는 양으로 투여된다.

[0077] 통상적으로, 고체 투여 단위의 이러한 사용은 적어도 1주일, 더 바람직하게는 적어도 2주일의 기간 동안 매일 한 번의 투여 단위의 투여를 포함한다. 이러한 기간 동안 고체 투여 단위는 바람직하게는 에스테트롤 성분의 적어도 0.05 mg, 더 바람직하게는 0.1-40 mg, 가장 바람직하게는 0.2-20 mg의 하루 투여량을 제공하기 위해 투여된다.

[0078] 외음질 위축을 치료하기 위해 투여 단위는 바람직하게는 에스테트롤 성분의 적어도 0.1 mg의 하루 투여량을 제공하기 위해 투여된다. 더 바람직하게는, 투여 단위는 에스테트롤 성분의 0.5-20 mg, 가장 바람직하게는 1-10 mg의 하루 투여량을 제공하기 위해 투여된다.

[0079] 혈관운동 증상을 치료하기 위해 투여 단위는 바람직하게는 에스테트롤 성분의 적어도 0.2 mg의 하루 투여량을 제공하기 위해 투여된다. 더 바람직하게는, 투여 단위는 에스테트롤 성분의 1-40 mg, 가장 바람직하게는 2-20 mg의 하루 투여량을 제공하기 위해 투여된다.

[0080] 본 발명의 또 다른 양태는 본 명세서 상기에서 설명된 고체 투여 단위를 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다:

[0081] - 에스테트롤, 에스테트롤 에스터 및 이의 조합으로부터 선택된 에스테트롤 성분의 적어도 80 wt.%를 함유하는 에스테트롤 입자를 제공하는 단계로서, 상기 에스테트롤 입자는 2  $\mu\text{m}$  내지 50  $\mu\text{m}$ 의 부피 중간 직경을 갖는 것인, 단계;

[0082] - 1 중량부의 에스테트롤 입자와 2-1,000 중량부의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제의 혼합에 의한 건조 블렌드를 제조하는 단계; 및

[0083] - 상기 건조 블렌드를 고체 투여 단위로 압축하는 단계.

[0084] 본 방법은 상기 에스테트롤 입자 및 상기 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 합하는 동안 또는 합한 후 액체 용매의 첨가를 포함하지 않는다.

[0085] 본 방법에서 고체 투여 단위로 압축되는 건조 블렌드는 바람직하게는 에스테트롤 입자와 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 1:3 내지 1:500의 범위 내, 더 바람직하게는 1:4 내지 1:100의 범위 내, 가장 바람직하게는 1:5 내지 1:10의 범위 내의 중량 비로 합함에 의해 생성된다.

[0086] 고체 투여 단위로 압축되는 건조 블렌드는 바람직하게는 50-99.5 wt.%, 더 바람직하게는 55-90 wt.%, 가장 바람직하게는 60-88 wt.%의, 본 명세서에서 상기에서 정의된 총전제를 함유한다.

- [0087] 특히 바람직한 구현예에 따라 상기 건조 블렌드는 락토오스, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로오스 및 이들의 조합으로부터 선택된 충전제를 30-99.5 wt.%, 더 바람직하게는 50-90 wt.%, 가장 바람직하게는 60-80 wt.% 함유한다.
- [0088] 만니톨, 자일리톨 및 이들의 조합으로부터 선택된 당 알코올은 적어도 20 wt.%의 농도로 상기 건조 블렌드 내에 유리하게 포함된다. 더 바람직하게는, 상기 당 알코올은 30-90 wt.%, 가장 바람직하게는 40-80 wt.%의 농도로 상기 건조 블렌드 내에 포함된다.
- [0089] 또 다른 바람직한 구현예에 따르면, 상기 건조 블렌드는 변성 녹말, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 가교된 카멜로오스 및 이들의 조합으로부터 선택된 봉해제를 0.1-20 wt.%, 더 바람직하게는 0.2-10 wt.%, 가장 바람직하게는 1-5 wt.% 함유한다.
- [0090] 에스테트롤 입자, 충전제 및 봉해제의 결합은 주로 적어도 70 wt.%의 건조 블렌드를 구성한다. 더 바람직하게는, 상기 결합은 적어도 80 wt.%, 가장 바람직하게는 적어도 90 wt.%의 건조 블렌드를 구성한다.
- [0091] 본 발명의 고체 투여 단위는 바람직하게는 0-60 wt.%, 더 바람직하게는 5-40 wt.%, 가장 바람직하게는 10-35 wt.%의 미세결정질 셀룰로오스를 함유한다.
- [0092] 본 방법에서 실시된 상기 건조 블렌드는 바람직하게는 0-60 wt.%, 더 바람직하게는 5-40 wt.%, 가장 바람직하게는 10-35 wt.%의 미세결정질 셀룰로오스를 함유한다.
- [0093] 고체 투여 단위로 압축되는 건조 블렌드는 바람직하게는 소듐 스테아릴 푸마레이트, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 소듐 라우릴 설페이트, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜, 칼슘 스테아레이트 및 이들의 혼합물로부터 선택된 윤활제를 0.1-2 wt.%, 더 바람직하게는 0.2-1.5 wt.%, 가장 바람직하게는 0.5-1 wt.% 함유한다.
- [0094] 건조 블렌드는 바람직하게는 직접 압축의 수단에 의한 고체 투여 단위로 압축된다.
- [0095] 본 방법에 의해 수득된 고체 투여 단위는 상이한 방법으로 포장될 수 있다. 바람직하게는, 투여 단위는 적어도 14개 투여 단위를 함유하는 블리스터 팩 내에 포장된다.
- [0096] 본 발명은 다음의 비제한적인 실시예로 추가로 설명된다.
- [0097] **실시예**
- [0098] **용해 시험**
- [0099] 하기에서 설명된 용해 시험은 구강분해성 투여 단위의 용해 행동을 연구하기 위해 사용될 수 있다.
- [0100] **용해 장치**
- [0101] - 패들 및 배스켓 용해 시험기 (Paddle and basket dissolution tester) VanKel VK 7010 또는 VK 7025, 자동샘플러 VK 8000, 1000 mL 용해 용기 및 다공성 마이크론 필터 (35 펀)
- [0102] **용해 매질**
- [0103] - 9,000 mL의 탈염수를 10,000 mL의 메스 플라스크(volumetric flask)로 이동시킴.
- [0104] - 68.05g의  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  및 8.96g의 NaOH를 가하고 모든 것이 용해될 때까지 교반.
- [0105] - 용액을 혼합시키고 NaOH 또는 인산으로 pH를 6.8로 조절하고, 경우에 따라 탈염수로 부피를 채움.
- [0106] **용해 과정**
- [0107] - 900 mL의 용해 매체를 각 패들 장치의 용기로 이동시킴.
- [0108] - 장치를 조립하고,  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 매질을 가온시키고, 온도계를 제거함.
- [0109] - 패들의 회전의 시작 전에 여섯 개의 용기 각각에 하나의 정제를 바닥에 위치시킴.
- [0110] - 패들의 회전을 즉시 시작.
- [0111] - 50 rpm의 교반 속도를 이용.
- [0112] - 완전한 용해 프로파일을 위해 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 및 90 분 후에 용해 용기로부터 5 mL의 시료를 취함. 용해 매질의 표면과 패들 블레이드 상단 사이의 중간 지점에서 용기 벽으로부터 10 mm 이상 떨어져서 시료

를 채취함. 제거된 용해 부피는 신선한 용해 매질로 교환하지 않음.

[0113] 시료 내 에스테트를 농도를, 기준(reference)으로서 에스테트를 스탁 용액을 이용하여 HPLC를 통해 결정한다.

[0114] 이동상 (MP) 포스페이트 완충액의 제조

- 1.15g의  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  (10 mM)를 1,000 mL의 탈염수에 이동시키고, 이를 용해시키고 인산으로 pH를 3.0으로 조절.

[0116] *HPLC 장치*

- Alliance 2695 Separations 모듈은 4차 용매 전달 시스템(quaternary solvent delivery system), 가변 부피 주입기, 온도 조절된 자동샘플러, 칼럼 서모스탯(column thermostat) 및 포토다이오드 정렬 감지기 2996(Photodiode array detector 2996) (모두 물에 의함)로 구성됨

[0118] - 분석 칼럼: Symmetry C18, 3.9 x 150 mm,  $dp = 5 \mu\text{m}$  (예: Waters)

[0119] - 가드 칼럼: Security guard column C18, 4x3 mm (Phenomenex)

[0120] - 유동: 1.0 mL/분

[0121] - 검출: UV @ 280 nm

[0122] - 칼럼 온도: 30°C

[0123] - 자동 샘플러 온도: 10°C

[0124] - 주입 부피: 100  $\mu\text{L}$

[0125] - 운영 시간: 12 분

[0126] **용리 변화도**

시간 (분)	아세토나이트릴 (%)	포스페이트 완충액 (%)
0	20	80
9	75	25
10	20	80
12	20	80

[0127]

[0128] 상기 용해 시험을 3번 반복하여 수행한다.

[0129] **입자 크기 측정**

[0130] 에스테트를 일수화물의 입자 크기 분포를 MALVERN MASTERSIZER MICROPLUS 레이저 입자 크기 분석기를 이용하여 수행한다.

[0131] **분산 매체의 제조:**

[0132] - 1g의 에스테트를 일수화물 및 1g의 소르비탄 트리올레이트를 청량하여 플라스크에서 넣는다.

[0133] - 1리터의 n-헥산을 가하고 실온에서 적어도 1시간 동안 혼합한다.

[0134] - 0.45  $\mu\text{m}$  필터를 통해 여과시킨다.

[0135] **시료 제조:**

[0136] - 100 mg의 시료를 25 mL 비커 내에 넣는다.

[0137] - 분산 매질의 일부 액적을 가한다.

[0138] - 유리 막대로 조심스럽게 혼합하여 분말을 잘 혼탁시킨다.

[0139] - 10 mL의 분산 매질을 가한다.

[0140] - 3000-3500 rpm의 시료 분산액 단위 속도에서 분석을 수행한다.

[0141] **분석:**

[0142] 입자 크기 측정을 동일한 분산액을 이용하여 3번 수행한다. 최종 결과를 3번 측정의 결과를 평균화함으로써 얻는다.

### 실시예 1

[0144] 설하 정제를 하기에서 설명된 과정을 통해 제조한다.

[0145] 표 1 내에 나타난 조성물을 갖는 정제 혼합물을 저 전단 혼합기를 이용하여, 건조 블렌딩하여 제조한다.

표 1

성분	Wt.%
제분된 에스테트롤 (Milled estetrol) <sup>1</sup>	12.5
만니톨	47.5
락토오스	30
PVP (폴리비닐파롤리돈)	4
소듐 크로스카멜로오스	4
향료	0.5
아스파탐	1
마그네슘 스테아레이트	0.5

[0147] <sup>1</sup>  $D(v;0.5) = 15 \mu\text{m}$

[0148] 정제 혼합물을 6.5 mm 직경의 80 mg 원형정제로 압축한다. 이러한 정제의 에스테트롤 성분은 10 mg이다.

### 실시예 2

[0149] 설하 정제를 하기에서 설명된 과정을 통해 제조한다.

[0150] 표 2 내에 나타난 조성물을 갖는 정제 혼합물을 저 전단 혼합기를 이용하여, 건조 블렌딩하여 제조한다.

표 2

성분	Wt.%
제분된 에스테트롤 <sup>1</sup>	12.5
만니톨	37.5
자일리톨	10
미세결정질 셀룰로오스	33
소듐 녹말 글리콜레이트	5
향료	0.5
아스파탐	1
마그네슘 스테아레이트	0.5

[0153] <sup>1</sup>  $D_{(v;0.5)} = 15 \mu\text{m}$

[0154] 정제 혼합물을 6.5 mm 직경의 80 mg 원형정제로 압축한다. 이러한 정제의 에스테트롤 성분은 10 mg이다.

### 실시예 3

[0155] 설하 정제의 5가지 상이한 세트(제형 A 내지 E)를 하기에서 설명되고 도 1 내에 도시된 공정을 통해 제조하였다.

[0156] 정제 당 에스테트롤의 표적량은 다음과 같다: 제형 A에서 100  $\mu\text{g}$ , 제형 B에서 1 mg, 제형 C, D 및 E에서 10 mg.

[0157] 정제의 표적 중량은 다음과 같다: 제형 A에서 30 mg, 제형 B에서 1000 mg, 및 제형 C, D 및 E에서 80 mg.

[0158] 에스테트롤을 주요 희석제의 일부와 혼합하고 800  $\mu\text{m}$  스크린을 통해 걸러냈다. 모든 다른 부형제를 800  $\mu\text{m}$  스크

린을 통해 또한 걸러냈다.

[0160] 상기 물질을 무게를 재고 혼합 용기 내에 이동시키고(마그네슘 스테아레이트를 제외) 15분 동안 혼합했다. 마지막으로, 마그네슘 스테아레이트를 가하고 추가로 3분 동안 혼합했다.

[0161] 적절한 편치를 갖춘 단일 편치 기계를 이용하여 압축을 실시했다(30 mg 정제에서 (A) 5 mm 편치, 80 mg 정제에서 (C, D 및 E) 6 mm 및 1000 mg 정제에서 (B) 15 mm).

[0162] 구체화된 액체로 물을 이용하여 Ph. Eur. 2.9.1 ("Disintegration of tablets and capsules") 및 USP <701> ("Disintegration") 내에 설명된 공지된 프로토콜에 따라 붕해 시간을 수량화하였다.

[0163] Ph. Eur. 2.9.8 ("Resistance to crushing of tablets") 내에 설명된 공지된 프로토콜을 이용하여 경도를 측정했다.

[0164] 최종 제형 및 대응하는 정제 결과를 하기의 표 3 및 4 내에서 찾을 수 있다.

[0165] 모든 제형을 어떠한 구체적인 어려움을 부딪히지 않고 제조했고 정제로 가공했다. 유동성 문제를 해결하기 위해 좋은 유동성 희석제를 모든 제형에서 사용했다는 것과 마그네슘 스테아레이트의 농도는 끈적임을 피하기 위해 적어도 1.5%였다는 점을 주의해야 한다.

### 표 3

표 3 -제형의 상세 Wt.%

제형 #	A	B	C	D	E
제분된 에스테트롤 <sup>1</sup>	0.33	0.1	12.50	12.40	12.35
만니톨	83.14	83.47	71.00	48.47	38.62
옥수수 전분	10.01	10.00	10.00		
크로스포비돈	5.01	5.01	4.99		
락토오스				29.68	
PVP (폴리비닐파리돈)				3.98	
소듐 크로스카멜로오스				3.98	
자일리톨 DC					9.91
미세결정질 셀룰로오스					32.66
소듐 녹말 글리콜레이트					4.97
마그네슘 스테아레이트	1.51	1.51	1.50	1.49	1.48

[0167] <sup>1</sup> D<sub>(v:0.5)</sub> = 15 $\mu$ m

### 표 4

표 4 - 정제의 시험적으로 결정된 특성

시험 (6개 시료의 평균 결과)	붕해 시간	경도	중량
제형 #	(분:초)	(N)	(mg)
A	0:53	39.57	33.22
B	1:07	86.07	1060.37
C	0:39	57.49	81.16
D	0:39	42.71	78.48
E	0:38	37.29	76.49

[0169] 모든 정제들이 이들의 표적 중량에 가까운 최종 중량으로 수득되었고, 붕해 시간은, 심지어 가장 큰 1g 정제에서도, 이들 정제에 대해 설하, 볼 점막 또는 입술 밑의 의도된 투여 경로에 따라, 매우 짧았다는 점이 확인될 수 있다.

[0170] 마지막으로, 모든 정제의 경도는 매우 허용가능한 범위 내에 있었다.

### 실시예 4

- [0172] 무작위화된, 오픈-라벨, 2-기간, 크로스-오버, 약동력학 연구를, 하나의 100 mg 정제 내에 투여된 10 mg 에스테트롤의 설하 생체이용률을, 10 mg 에스테트롤 함유하는 83 mg 정제 내에 함유된 에스테트롤의 경구 생체이용율과 비교하기 위해 수행한다. 이들 정제를 금식 중인 건강한 여성 지원자에게 설하 투여 및 경구 투여한다.
- [0173] 10명의 건강한 여성 피험자를 다음의 기준에 기초하여 선택한다: 45살부터 65살(경계 나이 포함)까지의 나이, 비흡연자 또는 과거 흡연자 (투여 전 적어도 6개월), 신체-질량 지수 (body-mass index; BMI) =  $18.5 \text{ kg/m}^2$ 부터  $30 \text{ kg/m}^2$ 까지(스크리닝 시점에서 경계 지수 포함).
- [0174] 100 mg 설하 정제의 조성물이 하기 표 5 내에 설명된다.

표 5

	양 (Wt.%)	기능
제분된 에스테트롤 <sup>1</sup>	10	활성 성분
Ludiflash® <sup>2</sup>	84	회석제/결합제/ 매우 큰 붕해제 (super disintegrant)
Kollidon CL-SF® <sup>3</sup>	3	매우 큰 붕해제
마그네슘 스테아레이트	3	윤활제

- [0176] <sup>1</sup>  $D_{(v:0.5)} = 15 \mu\text{m}$
- [0177] <sup>2</sup> 만니톨 (90 wt.%), Kollidon CL-SF®<sup>3</sup> (5 wt.%) 및 Kollicoat® SR30D (포비돈 중 폴리비닐 아세테이트 분산) (5 wt.%)의 혼합물
- [0178] <sup>3</sup> 크로스포비돈 최상 등급(crospovidone superfine grade)
- [0179] 이러한 정제는 매우 빠른 붕해 시간을 갖는다(평균 40 초).
- [0180] 07:00 am 및 07:28 am 사이에서, 연구의 제1기간 및 제2기간의 시작에서, 200 ml 물과 함께 섭취되어, 5명의 피험자는 하나의 에스테트롤 정제를 투여함으로써 에스테트롤의 설하 제형의 단일 투여를 받고(정제 중량 100 mg; 10 mg 에스테트롤), 5명의 피험자는 하나의 에스테트롤 정제를 투여함으로써 경구 에스테트롤 제형의 단일 경구 투여를 받는다(정제 중량 83 mg; 10 mg 에스테트롤).
- [0181] 피험자는 정제 투여 전 적어도 10시간 동안 및 투여 후 적어도 4시간 동안 금식할 것이 요구된다. 물 또는 음료를 마시는 것은 약물 투여 전 1시간 내에는 허용되지 않는다. 피험자는 정제 투여 전 1시간 및 정제 투여 후 2시간에 200 ml의 물을 받는다. 피험자는 정제 투여 다음 4시간부터는 물 및 과일 차를 마실 것이 허락된다. 표준화된 식사가 정제 투여 전 10.5 시간 및 정제 투여 후 4, 6, 9, 및 13 시간에 제공된다.
- [0182] 제1기간 및 제2기간 동안 일어나는 사건의 연속을 표 6 내에 나타낸다:

표 6

	사건
제1기간	
* 1 일	19:00부터 감금(confinement)
* 2 일	투여, 혈액 및 소변 샘플링, 감금
* 3 일	외출(exit procedure), 8 am까지 감금
* 4-8 일	재방문
* 9-13 일	세척
제2기간	
* 14 일	19:00까지 감금
* 15 일	투여, 혈액 및 소변 샘플링, 감금
* 16 일	외출, 8 am까지 감금

* 17-21 일	재방문
* 22-26 일	세척
* 27 일	프로게스틴의 투여
* 28 일	전화, 프로게스틴의 철수 시험 체크

[0184] 이 연구에서 사용된 혈액 및 소변 샘플링 일정이 표 7 내에 나타난다.

표 7

[0185]

혈액 샘플링	혈액 수집(4 ml)은 정체의 투여 전에 수행되고 (0), 이어서 투여 후 0:10, 0:15, 0:20, 0:25, 0:30, 0:35, 0:40, 0:45, 0:50, 0:55, 1:00, 1:10, 1:20, 1:30, 2, 3, 4, 6, 10, 16, 24, 48, 72, 96, 120, 144 시간에서 수행된다. 각 기간 내 혈액 수집의 총 숫자는 27이다.
소변 샘플링	소변 수집은 정체의 투여 전에 수행되고, 투여 후 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 및 144시간에서 수행된다. 각 기간 내 소변 수집의 총 숫자는 11이다.

[0186]

수집된 혈액 시료 내 에스테트를 농도는 HPLC/MS/MS를 통해 결정된다. 소변 시료 내 글루쿠로니드된 에스테트를 (glucuronide estetrol)(D-ring)의 농도 또한 HPLC/MS/MS를 통해 결정된다.

[0187]

이러한 분석의 결과는 설하 투여된 에스테트를의 생체이용률이 경구 투여된 에스테트를에 견줄만하거나 심지어 더 우수하다는 것을 보여준다. 또한, 데이터는 설하 투여된 에스테트를이 경구 투여된 에스테트를에 비해 더 빠른 생체이용률을 갖는다는 것을 제시한다. 설하 에스테트를은 간 기능 변수에 덜 영향을 끼친다.

## 도면

### 도면1

