

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0063740 (43) 공개일자 2014년05월27일
<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 9/70</i> (2006.01) <i>A61K 47/38</i> (2006.01) <i>A61K 47/34</i> (2006.01) <i>A61K 31/568</i> (2006.01) <i>A61K 31/56</i> (2006.01) <i>A61P 5/24</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7008056(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2006년03월15일 심사청구일자 2014년04월24일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2007-7022368 원출원일자(국제) 2006년03월15일 심사청구일자 2011년03월15일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년03월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/002358</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2006/102990 국제공개일자 2006년10월05일</p> <p>(30) 우선권주장 10 2005 015 128.0 2005년03월31일 독일(DE)</p>	<p>(71) 출원인 에르테에스 로만 테라피-시스템에 아게 독일, 안테르나흐 56626, 로만스트라체 2. 바이엘 인텔렉처 프로퍼티 게엠베하 독일, 40789 몬헤임 엠 레인, 알프레드-노엘-스트라체 10</p> <p>(72) 발명자 크롬메 마르쿠스 미국 뉴저지주 07869 란돌프 로스 웨이 9 라들마이어 알버트 독일 오베르크뤼메르 16727 비에센베그 18 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 제일특허법인</p>

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **스테로이드 호르몬을 함유하는 정제**

(57) 요약

본 발명은 스테로이드 호르몬의 경점막 전달을 위한 필름 형태의 투여 시스템으로 형성된 약학적 조성물에 관한 것으로, 특히 구강에서 용해되어 높은 생체 이용률로 활성 성분을 방출하는 스테로이드 호르몬을 전달하기 위한 시스템에 관한 것이다. 본 발명에 따른 필름 형태의 전달 시스템은 구강에서 바람직하게는 30 분 미만의 시간 내에 용해되며, 스테로이드 호르몬은 전달 시스템의 경점막 경로를 통해 혈류로 전달되어 혈중 농도를 급격히 증가시킨다. 스테로이드 호르몬의 혈중 농도는 전달 후 60 분 이내에 최고치에 이른다.

(72) 발명자

제너럴 사샤

독일 베를린 10178 디르크센스트라췌 45

디트젠 미카엘

독일 아폴다 99510 하이든베르그 35

젠슨 키이스

미국 뉴저지주 07013 클린프톤 아테니아 드라이브
24

특허청구의 범위

청구항 1

스테로이드 호르몬 0.01 내지 50 중량% 및 담체 물질 50 내지 99.99 중량%를 포함하며,

상기 스테로이드 호르몬이 담체 물질에 용해된 상태로 존재하며, 이 때 상기 담체 물질은 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체, 폴리-N-비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 전분, 전분 유도체, 젤라틴, 젤라틴 유도체 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 스테로이드 호르몬의 경점막 투여를 위한 필름 형태의 제제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

담체 물질이 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 또는 이들의 조합인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

담체 물질이 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

스테로이드 호르몬을 용해시킬 수 있고 담체 물질에서 제2의 상(phase)을 형성할 수 있는 액상 부형제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

스테로이드 호르몬이 액상 부형제에 용해된 상태로 존재하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

스테로이드 호르몬을 2 내지 15 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

1 내지 10 cm^2 의 면적을 가지는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

50 내지 250 g/m^2 의 단위 면적당 중량을 가지는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 9

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

40 내지 $130\text{ }\mu\text{m}$ 의 두께를 가지는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 10

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
점막 점착성인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 11

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
30 분 미만의 시간 내에 구강에서 완전히 용해되는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 12

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
스테로이드 호르몬이 에스트로겐, 프로게스테론, 안드로겐, 코르티코스테로이드, 또는 이들 스테로이드 호르몬의 혼합물인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 13

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
스테로이드 호르몬이 1.0 내지 4.3 범위의 로그 P 값을 가지는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 14

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
스테로이드 호르몬이 테스토스테론, 7 α -메틸-19-노르테스토스테론(MENT) 또는 7 α -메틸-11 β -플루오로-19-노르테스토스테론(eF-MENT)인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 15

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
향료, 착색제, 침투 촉진제, 감미료, 충전제, 가소제, 가용화제, pH 안정화제 및 붕해제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 16

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
협측 적용 시에 제제에 함유된 스테로이드 호르몬을 적어도 25 %의 생체 이용률로 방출하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 17

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
협측 적용 시에 제제에 함유된 스테로이드 호르몬을 70 내지 75 %의 생체 이용률로 방출하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 18

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
스테로이드 호르몬 결핍에 의한 장애 또는 기능 장애를 치료하기 위한 제제.

청구항 19

제 18 항에 있어서,
스테로이드 호르몬 결핍에 의한 장애 또는 기능 장애가 안드로겐 결핍증인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 20

제 18 항에 있어서,

스테로이드 호르몬이 제제 투여 후 60 분 미만의 시간 내에 혈중 최고 농도에 도달하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

스테로이드 호르몬이 제제 투여 후 30 분 미만의 시간 내에 혈중 최고 농도에 도달하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 22

스테로이드 호르몬의 경점막 투여를 위한 필름 형태의 제제의 제조 방법으로서,

상기 스테로이드 호르몬을 담체 물질의 수(water) 함유 혼합물과 약학적으로 허용가능한 용매에서 용액의 형태로 혼합하고,

상기 생성된 혼합물을 박층으로 펼치고,

상기 용매를 제거하여 건조시켜 필름을 형성하는 것

을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

생성된 필름이 천공, 가로 절단 및 세로 절단의 수단 중 하나 이상에 의해 각각의 제제로 나뉘어지는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 24

사람을 제외한 동물에서 스테로이드 호르몬 결핍에 의한 장애 또는 기능 장애를 치료하는 방법으로서,

한 가지 이상의 스테로이드 호르몬을 포함하는 필름 형태의 제제를 구강 내 점막에 적용하는 첫 번째 단계, 및

상기 한 가지 이상의 스테로이드 호르몬이 경점막을 통해 혈류로 침투하는 두 번째 단계

를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

스테로이드 호르몬이 구강 내 점막으로 제제를 투여한 후 30 분 미만의 시간 내에 혈류로 침투하는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 스테로이드 호르몬의 경점막 투여를 위한 필름 형태의 투여 시스템으로 형성된 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 다양한 스테로이드 호르몬 투여 형태가 개시되어 있다. 통상적인 경구 투여 이외에, 이식제, 패치, 및 젤 또한 유용하다. 이러한 투여 형태는 장기간에 걸쳐 가능한 한 일정하게 스테로이드 호르몬을 지속적으로 전달하기 위함이다. 그러나, 다양한 적용을 위해서는 혈중 스테로이드 호르몬의 농도를 급증시킬 수 있는 투여형태가 바람직하다. 예를 들어, 남성의 테스토스테론 결핍시, 생리학적 상태를 회복시키기 위해서는, 아침시간에 농도가

최고조에 다다르도록 할 필요가 있다. 이를 위해서, 호르몬의 급속한 유입과 생체 이용률을 높이는 것이 단시간에 혈중 농도를 높이기 위해서 반드시 필요하다.

- [0003] 활성 성분의 급격한 방출은 경점막 투여를 통해 이루어질 수 있다. 이러한 용도로서, 구강 속과 같은 수성(aqueous) 환경에서 분해되는 투약 형태들이 알려져 있다. 패치, 빨아먹는 정제, 씹어먹는 껌, 필름 및 녹는 정제와 같은 협측 투여 방식이 알려져 있다.
- [0004] 특히, 웨이퍼로 불리는 필름 형태의 투여 시스템과 관련하여 언급할 필요가 있겠다(미국 특허 제5,948,430호). 구강으로 웨이퍼가 적용되면, 활성 성분이 주변환경으로 방출된다. 활성 성분의 혈중 농도를 급증시키기 위해서는, 구강 점막을 통한 활성 성분의 흡수가 빨라야 하는 것이 특히 중요하다. 웨이퍼의 크기는 구강의 크기에 의해 제한을 받으며 두꺼운 웨이퍼는 매우 느리게만 분해되기 때문에, 웨이퍼의 크기를 증가시키는 것으로는 낮은 용해도 또는 흡수율을 극복할 수 없다.
- [0005] 웨이퍼에 존재하는 약학적 활성 성분은, 흡수 부위에 따라 구강 점막을 통해 협측으로 또는 설하로 흡수된다. 이러한 투여 방식은 경구 투여와 비교하여, 예를 들어, 1차 통과 효과를 피하고, 작용의 개시를 더 빠르게 하며, 위장관 대사를 피하는 등의 여러 가지 장점을 가진다.
- [0006] 점막 점착성은 협측 또는 설하 투여 시스템의 개발에 있어 중요한 역할을 한다. 생체막의 점액층과 결합하는 물질을 일반적으로 "점막 점착성(mucoadhesive)" 물질이라 칭한다. 다양한 점막을 통해 투여함으로써 특정 활성 성분이 전신적으로 생체 이용될 수 있게 하기 위한 목적으로, 점막 점착성 중합체를 다양한 투여 형태로 자주 사용해왔다. 그러한 약학적 제제로는 정제, 패치, 스트립, 필름, 반고형 및 분말 형태가 포함된다. 중합체가 점막 점착성이기 위해서는 특정한 물리화학적 특성을 가져야만 한다. 따라서, 그러한 중합체는 주로 많은 수소결합기에 의해 음이온성 및 친수성이어야 하며, 점액성 조직의 표면에서 충분한 습윤도를 가져야 하며, 또한 점막이나 조직의 틈 사이로 침투할 수 있도록 적절한 유연성을 가져야 한다.
- [0007] 그러나, 협측 및 설하 투여 시스템의 개발에 있어 주된 문제점은 점막 상피 조직을 통한 활성 성분의 유동률이 낮다는 것인데, 이는 활성 성분의 생체 이용률을 떨어뜨리게 된다.
- [0008] 약물이 인간 구강 점막으로 침투하는 능력은 무엇보다도 약물의 지질 용해도에 의존하는데, 이는 물과 기름의 분배 계수(oil/water partition coefficient)로 표현된다. 이러한 관련성은 카르복실산, 알킬페닐아세트산, 지방산, 암페타민 및 펜플루라민, 아세타닐리드 및 스테로이드에 대하여 검증된 바 있다.
- [0009] 스테로이드에 있어서, 그것의 협측 흡수는 2차 지수(biexponential) 함수 형태로 물과 기름의 분배 계수에 의존하는 것이 확인된 바 있다. 설하 흡수를 위해서는, 로그 P 값이 1.6 내지 3.3 사이인 것이 유리한 것으로 생각된다. 많은 프로게스테론 유도체에 있어서, 점막을 통한 섭취율 상수는 로그 P 값이 감소함에 따라(친수성이 증가함에 따라) 감소하는 것으로 보여진다.
- [0010] 협측 흡수의 경로는 크게 두 가지가 존재하기 때문에, 물과 기름에 대해 실질적으로 동일한 용해도를 갖는 물질이 최상인 것으로 추정된다. 그러나, 이는 동족계열에서 소수성이 증가함에 따라 침투성이 증가한다는 결과와는 상충된다.
- [0011] 협측 점막을 통한 활성 성분의 흡수를 측정하기 위한 다른 변수들로서 용해도 및 분해율과 같은 물리화학적 특성이 있다. 구강에 존재하는 매질에서의 활성 성분의 용해도는 확산압을 설명하는 농도 기울기를 결정한다. 용해도가 높으면 확산압도 커진다. 이와 관련해서, 구강에 존재하는 액체의 부피는 극히 적은 몇 밀리미터의 양에 불과하다.
- [0012] 본 발명에 기재된 스테로이드 호르몬은 유효한 부피에서 30 μg 내지 최대 1 mg의 용해도를 보여준다. 그러나, 의학적 적용을 위해 필요한 모든 물질의 양은 이보다 더 많은 것이 명백하다.
- [0013] 미국 특허 제6,264,981호에는 이러한 과제를 충족할 만한 여러 가능성이 기재되어 있다. 미국 특허 제6,264,981호에는 약산 및 약염기에 대한 완충 제제, 즉 이온화되는 물질이 기재되어 있다. 완충 작용은 상기 문헌에 기재된 물질을, 이온화되어 용해도가 더 큰 염의 형태로 만들어 준다. 그러나, 이 발명에 기재된 스테로이드 호르몬은 쉽게 염의 형태로 전환될 수 없다.
- [0014] 내약성 및 안정성을 중요한 관점으로 하여, 다양한 화학 물질에 대하여 경점막 적용을 위한 투과 및 흡수 촉진제로써의 이용성이 실험되었다. 그러나, 점막 흡수를 증가시키기 위해 필요한 농도에서, 기존의 알려진 침투 촉진제의 사용은 점막 자극 및/또는 손상을 일으킬 수 있다.

- [0015] 다시 말해, 침투 촉진제가 점막을 손상시키기 때문에, 그러한 침투 촉진제를 사용하여 침투를 증가시키는 데에 있어 심각한 문제점은 예를 들어, 세포 상부층의 손실 및 교소체(desmosome)수의 감소로 인한 협착 점막의 파괴 및 염, 라우릴 황산 나트륨, 또는 담즙산에 의한 협착 상피세포의 자극 등이다.
- [0016] 스테로이드 호르몬은 물에 아주 작은 용해도를 나타내는 친유성 물질이다. 테스토스테론의 대사성 제거(문헌[C. Wang, D. H. Catlin, B. Starcevic, A. Leung, E. DiStefano, G. Lucas, J. Clin. Endocrin. Metab., 89, 2936-2941, 2004]) 및 인간에게 협착 투여되는 테스토스테론 정제의 약동학적 자료를 고려하여 계산한 협착 점막 형성 테스토스테론 정제의 생체 이용률은 대략 25 % 정도이다(문헌[K. J. Baisley, M. J. Boyce, S. Bukofzer, R. Pradhan, S. J. Warrington, J. Endocrin. 175, 813-819, 2002]).
- [0017] 협착 적용을 위한 필름 형태의 투여 시스템은 면적과 두께, 두 가지 요소에 제한을 받기 때문에, 25 %의 생체 이용률은 몇몇 스테로이드에 적용하기에는 적합하지 않다. 웨이퍼의 면적은 비어있는 협착 면적, 즉 측면 당 약 7cm^2 로 제한된다. 웨이퍼의 크기가 커질수록, 그 투여가 균일하고 안전하게 이루어진다고 확신하기 어렵다. 또한 많은 양의 웨이퍼를 쓴다거나 또는 웨이퍼의 두께를 과도하게 증가시키는 것으로 흡수 부위(협착 점막)에서 용해되는 활성 성분의 농도를 높이는 것은 불가능한데, 이는 새로 생성되는 타액에 의해 활성 성분을 원치 않게 삼키게 될 가능성이 높아지기 때문이다.
- [0018] 따라서, 매우 빠르고 높은 흡수율은 담체 물질 및 활성성분을 매우 빠르게(바람직하게는 15 분 이내) 용해시켜 협착 점막을 통해 흡수될 수 있도록 하는 필름에 의해 좌우된다. 이용성이 낮은 협착 적용용 필름들을 여러 장 사용하는 것 또한 그 작용이 빠르게 개시되도록 하지는 못한다. 이 경우, 첫 번째 필름 사용 전의 구강 상태와 같은 상태로 회복시키기 위해서는, 타액이 완전히 새로 보충되어야 한다. 또한, 일정하고 재현성 있는 흡수를 위해서는, 이전의 웨이퍼의 완전한 흡수 또는 제거가 반드시 이루어져야 한다. 이러한 조건으로부터, 두 가지 웨이퍼를 적어도 30 분 간격으로 적용해야 한다는 결론을 얻을 수 있다.
- [0019] 생리학적 pH 범위 내에서 이온화되지 않으며, 1.0 내지 4.3의 로그 P 값인 적절하지 않은 용해도를 갖는 스테로이드 호르몬의 용해도는 동일한 흡수율을 위해 미국 특허 제6,264,981호(cyclodextrins, inclusion compounds)에 기재된 다른 수단에 의해서도 향상될 수 없다.
- [0020] 담체 물질 및 활성 성분의 분해 속도는 구강 투여를 위해서 특히 중요한데, 이는 구강 내에서 새로운 타액이 약 0.5 내지 3 ml/분의 속도로 끊임없이 생성되기 때문이다. 결과적으로, 사용자에게 의해 조절될 수 없는 방식으로 삼켜져 위장관으로 전달되게 된다. 위장관에 전달된 활성 성분은 경구 투여시에서처럼, 낮은 흡수율 및 대사성 1차 통과 효과와 같은 문제점을 가지게 된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0021] 따라서, 본 발명의 목적은 생리학적 pH에서 이온화되지 않으며, 1.0 내지 4.3의 로그 P 값을 가지는 스테로이드 호르몬을 위한, 구강 내에서 용해되는, 바람직하게는 침투 촉진제를 첨가하지 않은 투여 시스템을 제공하는 것이며, 이는 함유된 스테로이드 호르몬을 높은 생체 이용률, 바람직하게는 50 % 이상의 생체 이용률로 방출하고, 60 분 이내에 함유된 스테로이드 호르몬을 혈중 최고 농도(최대 농도)에 도달시킬 수 있다.

과제의 해결 수단

- [0022] 본 발명의 기초가 된 목적은 구강 내에서 용해될 수 있으며 적어도 0.01 내지 50 중량%, 바람직하게는 2 내지 15 중량%의 하나 이상의 스테로이드 호르몬 및 50 내지 99.99 중량%, 바람직하게는 80 내지 98 중량%의 담체 물질을 포함하는 투여 시스템을 제공함으로써 이루어진다. 특히 바람직한 담체 물질은 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)와 같은 셀룰로오스 및 그 유도체, 폴리-N-비닐피롤리돈, 비닐-피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체, 전분, 전분 유도체, 젤라틴, 젤라틴 유도체 및 이들의 조합이다.
- [0023] 바람직한 투여 시스템은 2 내지 15 중량%, 특히 바람직하게는 3 내지 8 중량%의 스테로이드 호르몬(특히 안드로

겐) 및 80 내지 98 중량%의 담체 물질(특히 셀룰로오스 유도체)을 포함한다.

[0024] 특히 바람직한 투여 시스템은 테스토스테론, 7 α -메틸-19-노르테스토스테론 및 7 α -메틸-11 β -플루오로-19-노르테스토스테론으로 구성된 군으로부터 선택된 스테로이드 호르몬 5 중량% 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 95 중량%를 포함한다.

[0025] 본 발명에 따른 구강에서 용해되는 투여 시스템은 필름 형태인 것이 바람직하다. 또한, 필름 형태인 이들 투여 시스템은 통상 "웨이퍼"로 언급된다. 특정 실시 양태에서, 본 발명의 필름 형태의 투여 시스템은 점막 점착성을 가질 수 있다. 이 때 점막 점착성이란 점막에 부착되는 특성, 특히 적용 후에 점막으로부터 투여 시스템을 떼어낼 수 없는 방식으로 점막에 부착되는 특성을 의미한다.

[0026] 본 발명의 필름 형태의 투여 시스템의 면적은 1 내지 10 cm², 바람직하게는 5 내지 8 cm², 특히 바람직하게는 7 cm²이다. 또한, 본 발명의 필름 형태의 투여 시스템은 단위 면적당 중량이 50 내지 250 g/m², 바람직하게는 100 내지 150 g/m²이다. 후자의 경우, 두께는 대략 40 내지 130 μ m, 바람직하게는 50 내지 100 μ m가 된다.

[0027] 상기 필름 형태의 투여 시스템은 바람직하게는 30분 미만의 시간, 특히 바람직하게는 15분 미만의 시간 안에 구강 내에서 용해된다. 투여 시스템으로부터 점막을 통해 혈류로 유입되는 스테로이드 호르몬은 혈중에서 그 농도가 급격히 증가하게 된다. 이 경우에 있어서, 투여 후 혈중 스테로이드 호르몬의 농도는 바람직하게는 60분 미만의 시간, 특히 바람직하게는 15분 내지 30분 미만의 시간에 최고에 이르게 된다.

발명의 효과

[0028] 스테로이드 호르몬의 높은 생체 이용률 및 혈중 호르몬 농도의 급격한 감소가 동반된 박동적(pulsatile) 변화는 본 발명의 투여 시스템의 특징이다. 따라서, 상기 투여 시스템을 이용하면 생체 리듬에 맞춘 박동적, 일주기성(circadian) 또는 기타 호르몬 치료가 가능하게 된다.

[0029] 상기 투여 시스템을 이용하면, 스테로이드 호르몬의 생체 이용률을 적어도 25 %, 바람직하게는 적어도 50 %까지 이르게 할 수 있다. 특히, 바람직한 실시 양태에서, 스테로이드 호르몬은 70 내지 75 %의 생체 이용률로 방출된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 상기 필름 형태의 투여 시스템은 상기 담체 물질 및 스테로이드 호르몬 이외에 추가로, 향료, 착색제, 침투 촉진제, 감미제, 충전제, 상기 스테로이드 호르몬을 용해하여 제2의 상, 바람직하게는 친수성 담체 물질을 형성할 수 있는 액상, 바람직하게는 친유성 부형제, 가용화제, pH 안정화제 및 봉해제와 같은 물질을 더 포함할 수 있다. 바람직한 실시 양태에서, 상기 투여 시스템은 투과 촉진제, 흡수 촉진제 및/또는 침투 촉진제를 포함하지 않는다.

[0031] 상기 투여 시스템은 바람직하게는 일주기 리듬에서 박동성 치료를 위해 이용된다. 일반적으로 약물의 박동성 방출은 천식, 관절염, 소장암 및 기타 암, 당뇨병, 심혈관 질환, 담낭 질환 및 신경성 질환과 같은 질환의 발병에 있어서, 진동성 리듬을 통해 더 나은 (시차 약리학) 치료효과를 제공한다.

[0032] 특히 바람직하게는, 상기 투여 시스템은 하루 1회 투여로, 짧은 시간에, 바람직하게는 60분 미만의 시간 내에 혈중 스테로이드 호르몬의 농도를 급격히 증가시키는 치료법의 일부분으로 이용된다. 특히, 상기 투여 시스템은 투여된 안드로겐의 혈중 농도를 짧은 시간 내에 급격히 증가시키기 위해 오전에 1회 투여되는 안드로겐 치료법의 일부분으로서 투여될 수 있다.

[0033] 본 발명에 따른 스테로이드 호르몬은 로그 P 값이 1.0 내지 4.3인 에스트로겐, 프로게스테론, 안드로겐 및 코르티코스테로이드일 수 있다.

[0034] 바람직한 에스트로겐은 에티닐에스트라디올이다. 바람직한 프로게스테론은 드로스피레논(drospirenone), 디에노제스트(dienogest), 게스토텐(gestodene), 레보노게스트렐(levonorgestrel), 또는 시프로테론 아세테이트(cyproterone acetate)이다.

- [0035] 본 발명의 목적에 부합되는 코르티코스테로이드로는 히드로코르티손(hydrocortisone), 히드로코르티손 21-아세테이트(hydrocortisone 21-acetate), 메틸프레드니손 아세포네이트(methylprednisolone aceponate), 프레드니손(prednisolone), 데플라자코르트(deflazacort), 데플라자코르트 알콜(deflazacort alcohol), 플루오코르토론(flucortolone) 및 플루오코르토론 수화물(flucortolone hydrate), 플루오코르토론 21-피발레이트(flucortolone 21-pivalate)가 있다.
- [0036] 본 발명의 목적에 부합되는 안드로겐으로는 테스토스테론, 디히드로테스토스테론, 7 α -메틸-19-노르테스토스테론(MENT), MENT 17-아세테이트, 7 α -메틸-11 β -플루오로-19-노르테스토스테론(eF-MENT), 메스테롤론(mesterolone), 메테노론(metenolone), 난드로론(nandrolone), 옥산드로론(oxandrolone), 안드로스테네디온(androstenedione)이 있다.
- [0037] 위의 스테로이드 호르몬은 모두 로그 P 값이 1.0 내지 4.3의 범위에 있다.
- [0038] 안드로겐 MENT 또는 eF-MENT를 포함하는 투여 시스템이 본 발명에 따라 바람직하다.
- [0039] 95% HPMC 및 5% MENT 또는 eF-MENT를 포함하는 투여 시스템이 특히 바람직하다.
- [0040] 하기의 실시예는 적합한 투여 시스템("웨이퍼")의 제조를 설명한다. 건조된 웨이퍼 조성물은 표 1에 나타내었다.
- [0041] [실시예]
- [0042] 실시예 1
- [0043] MENT 5 g을 700 ml의 에탄올/물 용액(50:50)에 첨가하여 완전히 용해될 때까지 교반한다. 초음파를 적절하게 사용하여 용해를 촉진시킨다. 이어, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 95 g을 첨가하고, 혼합물이 완전히 용해될 때까지 교반한다.
- [0044] 혼합물에서 기체를 제거하고, 스프레드 박스(spreading box)를 이용하여 펼친 후 건조시킨다. 50 내지 100 μ m 두께의 얇고 투명한 필름이 얻어지면, 적절한 크기의 시험편으로 잘라 MENT 1.5 mg을 함유하는 투명한 웨이퍼를 제조한다.
- [0045] 실시예 2
- [0046] 멘톨 3 g 및 티몰 2 g을 ATMOS 300(올레산의 모노 및 디글리세리드 혼합물) 26 g 및 트윈 80(폴리옥시에틸렌 소르비탄 올레산 에스테르) 4 g에 첨가한다. 고체가 용해될 때까지 혼합물을 교반한다. MENT 5 g을 상기 혼합물에 첨가하고, 활성 성분이 완전히 용해될 때까지 교반한다. HPMC 60 g을 에탄올-물 혼합액(50:50) 600 g에 첨가하여 완전히 용해될 때까지 교반한다. 유기상을 천천히, 고속으로 교반하면서 수상에 가하여 진한 크림 형태의 조성물을 얻는다. 혼합물에서 기체를 제거하고 펼친 후 건조시킨다. 50 내지 100 μ m 두께의 얇고 반투명한 필름이 얻어지면, 적절한 크기의 시험편으로 잘라 MENT 1.5 mg을 함유하는 반투명한 웨이퍼를 제조한다.
- [0047] 실시예 3
- [0048] MENT 5 g을 ATMOS 300 20 g, 옥탄올 10 g 및 레시틴 5 g의 혼합물에 첨가한다. 고체가 용해될 때까지 혼합물을 교반한다. HPMC 60 g을 물 600 g에 첨가하고 완전히 용해될 때까지 교반한다. 유기상을 고속으로 교반시키면서 수상에 가하여 진한 크림 형태의 조성물을 얻는다. 혼합물에서 기체를 제거하고 펼친 후 건조시킨다. 50 내지 100 μ m 두께의 얇고 반투명한 필름이 얻어지면, 적절한 크기의 시험편으로 잘라 MENT 1.5 mg을 함유하는 반투명한 웨이퍼를 제조한다

표 1

건조 MENT 웨이퍼 조성물

실시예	MENT (%)	HPMC (%)	ATMOS 300 (%)	트윈 80 (%)	옥탄올 (%)	레시틴 (%)	멘톨 (%)	티몰 (%)
1	5	95	-	-	-	-	-	-
2	5	60	26	4	-	-	3	2
3	5	60	20	-	10	5	-	-

[0049]

- [0050] 실시예 1의 건조된 시스템은 담체 물질에 단분자 분산으로 용해된 스테로이드 호르몬을 포함하는 반면, 실시예 2 및 3의 스테로이드 호르몬은 담체 물질 내에 별개의 상으로 존재하는 유상(oil phase) 내의 용액의 형태이다. 액상, 바람직하게는 스테로이드 호르몬을 용해시킬 수 있으며 담체 물질 내에서 제2의 상(바람직하게는 친수성)을 형성할 수 있는 친유성 부형제의 사용은 스테로이드 호르몬을 함유하는 필름 형태의 투여 시스템을 2상계(two-phase system)로 제조하는 것을 가능하게 한다.
- [0051] 실험 데이터
- [0052] MENT 웨이퍼가 임상적인 용도로 적절한가를 시험하기 위해 건강한 남성을 대상으로 임상 예비조사를 실시하였다. 본 실험의 중점은 웨이퍼에 의해 활성 성분이 혈중에서 도달할 수 있는 농도, 이의 시간경과에 따른 변화, 및 일반적인 내약성에 관련된 것이다. 세 가지 다른 투여량의 웨이퍼로 실험을 실시하였다. 각 피험자에게 교차 설계로, 단일 투여를 통해 세 가지 투여량을 모두 투여하였다. 개별 투여 사이에 적어도 48 시간의 휴약기간을 두었다.
- [0053] 생체 이용률이 매우 낮다 하더라도 적어도 고용량에서는 측정 가능한 방법을 통해 MENT의 혈중 농도를 실제적으로 측정할 수 있고, 반대로 생체 이용률이 매우 높은 경우에도, 이론상으로 가능한 최고점의 농도가 임상 또는 임상 전 연구 결과에서 증명된 안전 범위 내에 있도록 3가지 투여량을 고정하였다.
- [0054] 투약군은 0.5 mg, 1.5 mg 및 3.0 mg로 하였다. 투여량의 수준은 웨이퍼의 크기에 따라 결정하였다. 사용된 웨이퍼 1 cm²당 MENT 함량이 0.225 mg이 되도록 하였다. 단일 투여는 2.22 cm² 면적의 웨이퍼 내에 0.5 mg의 투여량(제제 a), 6.67 cm² 면적의 웨이퍼 내에 1.5 mg의 투여량(제제 b) 및 6.67 cm² 면적의 두 개의 웨이퍼 내에 각각 3.0 mg의 투여량(제제 c)으로 실시하였다. 상기 웨이퍼는 임상 연구자에 의해 협측 점막으로 투여되었다. 저용량은 항상 오른쪽 부위에 도입하였고, 중간 용량은 항상 왼쪽 부위에, 고용량은 하나의 웨이퍼를 각 부위에 사용하였다.
- [0055] 23 내지 42세의 성인 남성 11명을 대상으로 웨이퍼를 투여하였는데 관련 부작용은 관찰되지 않았다. 국소적 내약성은 양호하였다. 투여 부위를 시각적으로 조사한 결과, 원치 않는 국소 반응의 증세는 나타나지 않았다. 실험대상자들에게 시각통증등급(visual analog scale)에 따라 국소적 내약성에 대한 주관적인 생각을 표현하도록 하였으며, 그 결과 관련된 부작용이 발견되지 않았다.
- [0056] 상기 웨이퍼는 대부분의 경우 15 분 이내에 용해되었다. 몇몇 경우에는 시간이 좀 더 소요되었는데, 최고 33 분이 소요된 경우도 있었다. 상기 데이터는 웨이퍼가 용해되는 데 소요되는 시간이 뚜렷이 증가되는 경우 생체 이용률이 더 낮아진다는 가정을 뒷받침한다.
- [0057] 상기 MENT 웨이퍼는 놀랍게도 70 내지 75%의 양호한 생체 이용률(표 2)을 보여 주었다.

표 2

MENT 웨이퍼의 생체 이용률

치치	제제	투여 량 (mg)	AUC(0-tlast) 기하평균 [ng × h/ml]	AUC(0-tlast) 기 하평균 투여량- 보정[ng × h/ml]	AUC(0-tlast) 기 하평균 투여량-보 정[ng × h/ml]	생체 이용률 (%)
A	a	0.50	3.78	3.78	4.98 (MENT 0.5 mg 정맥 투여후)	75.9
B	b	1.50	11.00	3.67		73.6
C	b	3.00	21.10	3.52		70.6

- [0059] AUC에서 각 개체간의 변수는 하기에 분류한 바와 같이 20% 이하이다.
- [0060] C-max 및 AUC는 뚜렷한 투여량직선성(dose-linearity)을 나타낸다. 최고 농도는 15 내지 30 분 내에 측정되고, 이후 급격히 떨어지는데, 4시간 이후에는 유의하지 않은 농도만 측정이 가능하다.
- [0061] MENT의 혈청농도는 가스 크로마토그래피/질량분석법(coupled gas chromatography-mass spectrometry)으로 측정하였다(본 발명의 목적에 부합되도록 고안 및 검증된 방법). 상기 측정법은 네가티브 화학이온화법(NCI)을 이

용하기 때문에, 대략 60 pg/ml(최소 정량한계)의 낮은 정량 한계까지의 농도를 측정할 수 있을 정도로 높은 민감도를 가지고 있다.

[0062] 또한, 가스 크로마토그래피/질량분석법은 네가티브 화학이온화법 대신에 전자 이온화법(EI)을 이용하여, 낮은 민감도로 측정할 수도 있다.

[0063] 원칙적으로, MENT 농도는 스테로이드 호르몬을 측정하기에 적합한 다른 방법으로도 측정할 수 있다. 적절한 예시로, 방사선면역측정법, 액체 크로마토그래피/질량 분석법, 또는 고성능 액체크로마토그래피법(HPLC) 등이 있고, 이에 한정되지는 않는다.

표 3

MENT 웨이퍼의 시험 투여량에 따른 약동학적 특징 결과 개요

처치	제제	투여량 (mg)	C _{max} 기하평균 (CV) [ng/ml]	T _{max} 중간값 (범위) [h]	AUC(0-t _{last}) 기하평균 (CV) [ng × h/ml]
A	a	0.50	3.29 (67.8%)	0.25 (0.25-2.00)	3.78 (44.5%)
B	b	1.50	8.98 (39.4%)	0.50 (0.25-0.75)	11.0 (17.8%)
C	b	3.00	18.2 (31.2%)	0.50 (0.25-0.75)	21.1 (16.2%)

[0064] cv = 변이계수

[0065] MENT에 대한 상기 임상결과는 적어도 0.3 ng/ml(약 1 nmol/l)의 혈청 농도가 생식선 기능 저하증의 효과적인 예방을 위해서 필요하다는 것을 보여준다. 이는 테스토스테론의 최저 농도보다 약 10 배 낮은 것이다.

[0066] MENT 웨이퍼 시스템을 이용하면 상기 혈청 농도에 도달하는 것은 어렵지 않다. 약동학 분석 결과에서 알 수 있듯이, 상기 MENT 웨이퍼의 투약효과는 정맥 투여에 근접한다. 반감기가 짧기 때문에, 단시간 내에 매우 효과적으로 안드로겐 농도를 증가시켜야만 하는 경우에, 상기 웨이퍼를 사용하는 것은 효과적이다. 여기서 "단시간"이란 60 분 미만, 바람직하게는 15 내지 30 분 미만의 시간으로 생각할 수 있다.

[0067] 상기 시스템은, 비록 급성으로 필요한 경우에 한정되기는 하지만, 고환 기능을 억제하는 효과가 매우 미미하며, 이에 해당하는 생리학적 기능의 손상 또한 매우 적을 것으로 예상된다는 장점이 있다. 따라서, 좀 더 장기간의 활성을 가지는 안드로겐 생성물과는 반대로, 활성 성분으로 안드로겐을 가지는 본 발명의 투여 시스템을 이용하면, 유용한 생식선의 테스토스테론 합성의 손상이나 정자 형성의 억제와 같은 부작용을 피할 수 있을 것으로 생각된다.

[0068] 따라서, 본 발명의 투여 시스템을 적용할 수 있는 적절한 범위는 노년층 남성의 안드로겐 일주기 리듬을 회복시키기 위해 하루 한 번 투여하는 것이다. 노령화에 따른 남성의 내인성 테스토스테론 농도 감소는 특히 일주기 리듬의 손실이라는 특징을 보인다. 오전에 관찰되어야 하는 테스토스테론 농도의 증가가 현저하게 사라지는 것이다. 그러므로, 젊은 사람과 노인의 테스토스테론 농도의 차이는 오전에 채취한 혈액에서 가장 크게 나는 반면, 저녁에 채취한 혈액에서는 그 차이가 매우 미미하다. 본 발명의 투여 시스템은 내인성 테스토스테론 생성에 있어서 거의 손상을 주지 않으면서도, 안드로겐 리듬과 관련된 상대적인 노화성 안드로겐 결핍을 치료하는 데에 이용될 수 있다. 이러한 경우에 있어, 환자 본인이 쉽고 간편하게 처치할 수 있다는 장점이 있다.