(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0125309
(43) 공개일자 2010년11월30일

(51) Int. Cl.
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 31/565* (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7020216
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년02월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2010년09월10일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/051303
(87) 국제공개번호 WO 2009/101021
국제공개일자 2009년08월20일
(30) 우선권주장
08002633.9 2008년02월13일
유럽특허청(EPO)(EP)
61/028,302 2008년02월13일 미국(US)

(71) 출원인
바이엘 쉐링 파마 악티엔게젤샤프트
독일 베를린 뮬레르스트라쎄 178 (우편번호 : 데-13353)
(72) 발명자
푼케, 아드리안
독일 14055 베를린 인스테르부르갈레 33아
게네랄, 자샤
독일 10557 베를린 파울스트라쎄 19
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 에스트라디올-함유 약물 전달 시스템

(57) 요 약

본 발명은 에스트라디올 또는 그의 유도체를 소량으로 함유하는 얇은 수용성 필름 (웨이퍼) 형태의 약물 전달 시스템에 관한 것이다. 본 발명의 웨이퍼는 불충분한 내생 수준의 에스트로겐에 의해 야기되는 암컷 포유류에서의 신체적 상태를 치료, 완화 또는 예방하는데 적합하다.

(72) 발명자

데레베지, 일디코

독일 13503 베를린 안 데르 빌드반 2

추르트, 크리스티안

독일 13469 베를린 헤른홀츠베크 21아

알린시치-쿤츠, 소피아

독일 10629 베를린 로세르스트라쎄 12

셰페르스, 마티아스

독일 12205 베를린 드라케스트라쎄 64

홀러, 토마스

독일 10777 베를린 푸게르스트라쎄 27

디펜바흐, 콘스탄체

독일 10777 베를린 플랑크스트라쎄 22

특허청구의 범위

청구항 1

a) 필름 매트릭스가 1종 이상의 수용성 매트릭스 중합체를 포함하고;

b) 필름 매트릭스가 10 내지 200 ㎍의 에스트라디올, 또는 치료적 등량의 에스트라디올의 수화물 또는 치료적 등량의 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르를 포함하고;

c) 필름 매트릭스의 두께가 300 ㎛ 미만인,

얇은 수용성 필름 매트릭스를 포함하는 단위 투여 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 수용성 매트릭스 중합체가 셀룰로오스성 재료, 합성 중합체, 검, 단백질, 전분, 글루칸 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 투여 형태.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 셀룰로오스성 재료가 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시메틸프로필 셀룰로오스 및 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 투여 형태.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 셀룰로오스성 재료가 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 또는 하이드록시프로필 셀룰로오스인 투여 형태.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 셀룰로오스성 재료가 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스인 투여 형태.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에스트라디올의 수화물이 에스트라디올 헤미하이드레이트인 투여 형태.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르가 에스트라디올 발레레이트, 에스트라디올 아세테이트, 에스트라디올 프로피오네이트, 에스트라디올 에난테이트, 에스트라디올 운데실레이트, 에스트라디올 벤조에이트, 에스트라디올 사이피오네이트, 에스트라디올 설페이트 및 에스트라디올 설파메이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 투여 형태.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르가 에스트라디올 발레레이트인 투여 형태.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 필름 매트릭스가 10 내지 60 ㎍의 에스트라디올, 또는 치료적 등량의 에스트라디올의 수화물 또는 치료적 등량의 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르를 포함하는 것인 투여 형태.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 필름 매트릭스가 60 초과 내지 200 ㎍의 에스트라디올, 또는 치료적 등량의 에스트라디올의 수화물 또는 치료적 등량의 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르를 포함하는 것인 투여 형태.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 필름 매트릭스의 두께가 200 ㎛ 미만인 투여 형태.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 필름 매트릭스의 두께가 100 ㎛ 미만인 투여 형태.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 필름 매트릭스의 표면적이 2 내지 10 cm^2인 투여 형태.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 필름 매트릭스의 표면적이 3 내지 7 cm^2인 투여 형태.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 필름 매트릭스의 표면적이 4 내지 6 cm^2인 투여 형태.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 필름 매트릭스의 중량이 5 내지 200 mg 범위인 투여 형태.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 필름 매트릭스의 중량이 10 내지 100 mg 범위인 투여 형태.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 필름 매트릭스의 중량이 10 내지 50 mg 범위인 투여 형태.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에스트라디올, 또는 에스트라디올의 수화물 또는 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르가 그안에 존재하는 유일한 치료적 활성 약물 물질인 투여 형태.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 프로게스틴을 함유하지 않는 투여 형태.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 필름 매트릭스가 프로게스틴을 추가로 포함하는 것인 투여 형태.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 단위 투여 형태.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 불충분한 내생 수준의 에스트로겐에 의해 야기되는 암컷 포유류에서의 신체적 상태를 치료, 완화 또는 예방하기 위한 단위 투여 형태.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 신체적 상태가 골다공증, 두통, 구역, 우울증, 혈관운동성 징후, 비뇨생식기 위축의 징후, 골 무기질 밀도의 감소 및 골절의 위험 또는 발생의 증가로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 투여 형태.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 혈관운동성 징후가 안면 홍조, 야간 발한을 비롯한 갑자기 나는 땀 및 두근거림으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 투여 형태.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암컷 포유류가 폐경후 여성인 투여 형태.

청구항 27

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 불충분한 내생 수준의 에스트로겐에 의해 야기되는 자궁절제된 폐경후 여성에서의 신체적 상태를 치료, 완화 또는 예방하기 위한 투여 형태.

청구항 28

제21항에 있어서, 불충분한 내생 수준의 에스트로겐에 의해 야기되는 자궁절제되지 않은 폐경후 여성에서의 신체적 상태를 치료, 완화 또는 예방하기 위한 투여 형태.

청구항 29

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 단위 투여 형태를 이를 필요로 하는 암컷 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 불충분한 내생 수준의 에스트로겐에 의해 야기되는 암컷 포유류에서의 신체적 상태를 치료, 완화 또는 예방하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 신체적 상태가 골다공증, 두통, 구역, 우울증, 혈관운동성 징후, 비뇨생식기 위축의 징후, 골 무기질 밀도의 감소 및 골절의 위험 또는 발생의 증가로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 혈관운동성 징후가 안면 홍조, 야간 발한을 비롯한 갑자기 나는 땀 및 두근거림으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암컷 포유류가 폐경후 여성인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 단위 투여 형태를 이를 필요로 하는 자궁절제된 폐경후 여성에게 투여하는 것을 포함하는, 불충분한 내생 수준의 에스트로겐에 의해 야기되는 자궁절제된 폐경후 여성에서의 신체적 상태를 치료, 완화 또는 예방하는 방법.

청구항 34

제21항에 정의된 단위 투여 형태를 이를 필요로 하는 자궁절제되지 않은 폐경후 여성에게 투여하는 것을 포함하는, 불충분한 내생 수준의 에스트로겐에 의해 야기되는 자궁절제되지 않은 폐경후 여성에서의 신체적 상태를 치료, 완화 또는 예방하는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 에스트라디올 또는 그의 유도체를 소량으로 함유하는 얇은 수용성 필름 (웨이퍼) 형태의 약물 전달 시스템에 관한 것이다. 본 발명의 웨이퍼는 불충분한 내생 수준의 에스트로겐에 의해 야기되는 암컷 포유류에서의 신체적 상태를 치료, 완화 또는 예방하는데 적합하다.

배 경 기 술

[0002] 에스트로겐과 같은 약물을 전통적인 표준 경구 정제 또는 캡슐 제형에 포함시켜 정확하고 일정한 투여량을 제공

할 수 있지만, 이러한 전달 형태는 약물의 투여 및 제조 모두에서 여러 단점을 갖는다. 예를 들어, 인구의 약 50%가 정제를 삼키는데 어려움을 겪는다고 추정되었는데 (문헌 [Seager in *J. Pharmacol. Pharm.* 1998;50;375-382] 참조), 정제 또는 캡슐을 삼키지 않거나 삼킬 수 없는 어린이 또는 노인과 같은 환자들이 제약 산업에 과제를 제시한다. 제약 산업은 빠른 입안 붕해 정제, 섭취 전 액체 중에서 붕해되는 정제, 액체 및 시럽, 검 및 심지어 경피 패치를 비롯한 여러 다양한 약물 전달 시스템을 개발함으로써 상기 과제를 해결하려고 노력해 왔다. 또한, 각각의 이러한 약물 전달 시스템은 그 자체의 문제점을 가질 수 있다.

[0003] 경피 패치는 불편하고 곤란할 수 있으며, 또한 제조하기에 약간 비싸다. 또한, 피부를 통과하는 약물 플럭스는 또한 매우 복잡한 투여량 문제를 야기할 수 있다. 어린이에게는 액체가 특히 유용하다. 그러나, 액체는 성인에게는 불편할 수 있고, 제형화, 포장 및 수송하기에 비교적 비쌀 수 있다. 섭취 전에 액체 중에 용해될 수 있는 정제 또한 유용할 수 있다. 그러나 이 또한, 액체 및 마실 용기의 제공이 필요하다는 점에서 상당히 불편할 수 있다. 또한, 심지어 발포성 정제가 사용되는 경우에도, 붕해 및/또는 용해에 시간이 필요하다. 마지막으로, 이러한 약물 전달 시스템은 통상적으로 유리잔에 미립자 및/또한 찌꺼기를 남기므로 꽤 지저분할 수 있다. 츄어블 (chewable) 또는 자가-붕해 정제와 같은 빠른 입안 붕해 정제는, 우수한 편리성을 제공한다. 그러나, 츄어블 또는 자가-붕해 정제는, 저작 작용으로 보호 코팅을 깨트릴 수 있으므로 실제 맛 차폐 문제를 종종 제시한다. 또한, 츄어블 또는 자가-붕해 정제는 종종 좋지 않은 입안의 느낌과 연관된다. 게다가, 특정 인구층에서는 이러한 고체 성형된 물품의 삼킴, 저작 또는 목에 걸림에 대한 두려움이 여전히 문제이다. 부가적으로, 이러한 다공성이고 저압 성형된 정제의 깨짐성/부서짐성은 운반, 저장, 취급 및 환자, 특히 어린이 및 노인에게의 투여를 어렵게 한다.

[0004] 따라서, 개선된 환자 순응도, 즉 투여가 용이하고 필요한 언제나 그리고 어디서나 개별적으로 환자가 그의 약물을 취할 수 있게 하는 믿을만한 전달 시스템이 요구된다. 수용성 필름 (웨이퍼)이 이러한 척도를 만족시킨다. 일반적으로, 이러한 웨이퍼는 입 안에 존재하는 타액 중에서 빠르게 용해되어, 활성 성분(들)을 방출하고, 그에 따라 설상, 설하, 협측 및/또는 구개 경로를 통해 흡수될 수 있다.

[0005] 제약 산업은, 주어진 약물 투여량의 보다 나은 이용을 위하여 전달 시스템을 개선시키는 것에 끊임없이 목표를 두고 있다. 다르게 말하면, 약물 적재량을 낮추면서 동시에 여전히 혈류 내에 약물의 임상적으로 타당한 농도를 야기하는 전달 시스템에 대한 계속적인 요구가 있다. 스테로이드 호르몬과 같은 고-효능 (high-potent) 약물이 투여되는 경우 이는 특히 타당하다. 예를 들어 스테로이드 호르몬의 투여량을 낮추면서 여전히 혈류 내에 스테로이드 호르몬의 임상적으로 타당한 농도를 얻는 것은, 보다 적은 양의 약물이 필요하므로 제약 산업에서의 절약을 가능하게 할 뿐만 아니라 환자에게 보다 적은 총량의 스테로이드 호르몬을 투여할 수 있게 한다. 명백하게, 이는 보다 적은 과투여의 경우 및 보다 적은 현저한 부작용을 야기할 수 있다. 에스트로겐과 같은 스테로이드 호르몬의 적은 투여량 투여의 중요성은 또한 FDA 지침에 강조되어, 최대한 낮은 노출로 효능을 달성할 수 있는 투여량 스케쥴 및 약물 전달 시스템에 대하여 조사하도록 스폰서들을 장려하고 있다 (산업 지침: 혈관운동성 징후 및 외음부 및 질 위축 징후를 치료하기 위한 에스트로겐 및 에스트로겐/프로게스틴 약물 제품 - 임상적 고찰을 위한 권고; 미국식품의약품청 보건후생부; CDER; 2003년 1월).

[0006] 고도로 활성인 약물을 위한 새로운 투여 형태를 생성할 때의 또 다른 목표는, 상이한 환자에서 비교가능한 효과를 야기할 약물의 비교가능한 투여량을 보장하기 위하여, 상이한 환자에서 야기되는 약물의 혈청 수준과 관련하여 개인간의 낮은 가변성을 달성하는 것이다. 야기되는 에스트라디올 수준 및 야기되는 에스트로겐성 효과와 각각 관련하여 개인간의 낮은 가변성은 다수의 환자에게 동일한 최저 유효 투여량의 투여를 가능하게 한다.

[0007] 본 발명의 발명자들은 놀랍게도, 낮은 투여량의 에스트라디올을 함유하는 단위 투여 형태 (웨이퍼 형태)를 암컷 포유류에게 구내 경로를 통해 투여할 수 있고, 여전히 혈류 내에 임상적으로 타당한 농도를 야기할 수 있음을 체득하였다.

[0008] 비강 경로를 통한 낮은 투여량의 에스트라디올 투여는 문헌 [Doeren et al. *Maturitas* 2001;38;23-30] 및 문헌 [Dooley et al. *Drugs* 2001;61;2243-2262]에 기재되어 있고, 에스트라디올을 함유하는 비강 스프레이 (에어로디올 (Aerodiol)(등록상표))이 앞서 시판되었다. 300 μg/일의 에스트라디올의 비강내 투여는 표준 경구 요법, 즉 2 mg/일의 에스트라디올의 경구 투여만큼 효율적인 것으로 확인되었으며, 동시에 감소된 부작용을 나타내었는데, 즉 부인과적으로 보다 잘 허용되었다. 보다 특히, 표준 경구 요법과 비교하여 (낮은 투여량) 비강내로 투여된 에스트라디올을 수령한 환자에서 유방통증 및 쇠퇴성 출혈이 보다 적게 발생되는 것으로 보고되었다 (문헌 [Mattson, *Climateric* 2002;5(Suppl. 2);40-45] 참조). 또한 일부 지질 파라미터에 대한 유익한 효과, 즉 지질단백질(a), 아포지질단백질 B, 총 콜레스테롤 및 저밀도 지질단백질 콜레스테롤의 내생 수준에 대한 우호적

인 작용, 및 폐경후 여성에서 골흡수, 골 형성 및 골 무기질 밀도의 표지에 대한 유익한 효과 또한 기재되어 있다 (문헌 [Palacios, *Climateric* 2002;5(Suppl. 2);32-39]). 또한 표준 경구 치료와 비교하여 에스트라디올의 비강내 투여는 유의적으로 낮은 비율의 종양 유도 및 감소된 종양 성장을 나타내었다 (문헌 [Mattson, *Climateric* 2002;5(Suppl. 2);40-45]). 게다가, 표준 경구 치료와 비교하여 에스트라디올의 비강내 투여에서 유방 압통이 적게 발생되는 것으로 확인되었다.

[0009] 비강내로 흡수된 에스트라디올의 약물동태학은 경구로 취한 에스트라디올과, 흡수가 매우 빠르다는 점에서 상이한데, 최대 혈장 수준이 10 내지 30분 이내로 달성되고, 이 수준은 피크 수치의 10%로 투여 약 2시간 이후 돌아오고, 투여 약 12시간 후 치료 전 수준에 도달한다 (문헌 [Al-Azzawi, *Climateric* 2002;5(Suppl. 2);27-31]). 결과적으로, 에스트라디올의 매일 비강내 투여는 "펄스-유사" 프로파일을 야기하며, 이는 경구 및 경피 투여 이후 관찰되는 지속 프로파일과는 현저하게 상이하다. 이러한 "펄스-유사" 프로파일에도 불구하고, 소량의 에스트라디올의 비강내 투여는 표준 경구 요법만큼 효율적이고, 추가적 이점으로서 적은 부작용을 야기하는 것으로 밝혀졌다.

[0010] 그러나, 비강내 투여에 의한 하나의 주요 문제는 매우 불편한 투여 형태라는 점이다. 비강 투여는 가려움, 비점액 과도분비, 재채기 및 코피와 같은 국소적 부작용을 야기할 수 있고, 이러한 투여 형태로는 환자 순응도가 일반적으로 불량한 것으로 고려된다.

[0011] 본 발명의 발명자들은 에스트라디올의 "펄스-유사" 흡수가 본 발명의 단위 투여 형태로 달성될 수 있음을 발견하였다. 따라서, 에스트라디올의 비강 투여에 의해 얻어지는 유익한 특성, 즉 부작용의 감소 또한 본 발명의 단위 투여 형태의 투여에 의해 얻어진다. 또한, 투여되는 에스트라디올의 투여량을 경구 투여와 비교하여 유의적으로 낮출 수 있다. 에스트라디올의 낮아진 투여량은, 이러한 낮은 투여량의 에스트라디올의 투여로는 자궁내막이 증식되지 않기 때문에 반대 치료 (프로게스틴의 연속 또는 주기식 공동 투여)가 반드시 요구되지 않는다는 점에서 특히 유익하다.

[0012] 따라서, 비강내 투여와 동일하게 유익한 치료적 특성을 제공하며 환자 순응도는 더 높은, 구강으로 적용되는 단위 투여 형태를 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 에스트라디올의 "펄스-유사" 약물동태학 프로파일을 야기하는, 구강으로 적용되는 단위 투여 형태를 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 비강내 투여와 비교하여 증가된 생체이용률이 얻어지는, 구강으로 적용되는 단위 투여 형태를 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 목적은 표준 경구 치료와 비교하여 낮아진 투여량의 에스트라디올 (또는 그의 유도체)을 함유하면서 여전히 환자의 혈류 내에 임상적으로 타당한 농도의 에스트라디올을 야기하는 단위 투여 형태를 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 추가적 목적은 표준 비강내 치료와 비교하여 낮아진 투여량의 에스트라디올 (또는 그의 유도체)을 함유하면서 여전히 환자의 혈류 내에 임상적으로 타당한 농도의 에스트라디올을 야기하는 단위 투여 형태를 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 추가적 목적은 표준 경구 치료와 비교하여 보다 적은 부작용을 야기하면서 불충분한 내생 수준의 에스트로겐에 의해 야기되는 암컷 포유류에서의 신체적 상태를 치료, 완화 또는 예방하는데 여전히 효과적인, 구강으로 적용되는 단위 투여 형태를 제공하는 것이다.

[0018] 본 발명의 또 다른 추가적 목적은 표준 경구 치료와 비교하여 부인과적으로 보다 잘 허용되면서 불충분한 내생 수준의 에스트로겐에 의해 야기되는 암컷 포유류에서의 신체적 상태를 치료, 완화 또는 예방하는데 여전히 효과적인, 구강으로 적용되는 단위 투여 형태를 제공하는 것이다.

[0019] 츄어블 맛-차폐된 약학적 조성물이 제US 4,800,087호에 기재되어 있다.

[0020] 맛-차폐된 경구 붕해 정제 (ODT)가 제US 2006/0105038호에 기재되어 있다.

[0021] 맛-차폐 코팅 시스템이 제WO 00/30617호에 기재되어 있다.

[0022] 에스트라디올을 함유하는 협측 정제가 제EP 0 371 466호에 개시되어 있다.

[0023] 경구 경점막 투여를 위한 약포지 (medicated paper)가 제EP 1 867 321호에 기재되어 있다.

[0024] 맛-차폐된 웨이퍼가 제WO 03/030883호에 기재되어 있다.

[0025] 스테로이드-함유 웨이퍼가 제US 2003/0068378호, 제US 2007/0292479호 및 제US 2006/0222708호에 기재되어 있다.

발명의 내용

[0026] **본 발명의 개요**

[0027] 제1 측면에서, 본 발명은

[0028] a) 필름 매트릭스가 1종 이상의 수용성 매트릭스 중합체를 포함하고;

[0029] b) 필름 매트릭스가 10-200 ㎍의 에스트라디올, 또는 치료적 등량의 에스트라디올의 수화물 또는 치료적 등량의 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르를 포함하고;

[0030] c) 필름 매트릭스의 두께가 300 ㎛ 미만인,

[0031] 얇은 수용성 필름 매트릭스를 포함하는 단위 투여 형태에 관한 것이다.

[0032] 또 다른 측면에서, 본 발명은 약제로 사용하기 위한 본 발명의 단위 투여 형태에 관한 것이다.

[0033] 추가적 측면에서, 본 발명은 불충분한 내생 수준의 에스트로겐에 의해 야기되는 암컷 포유류에서의 신체적 상태를 치료, 완화 또는 예방하기 위한 본 발명의 단위 투여 형태에 관한 것이다. 이러한 신체적 상태의 예에는, 비제한적으로, 골다공증, 두통, 구역, 우울증, 혈관운동성 징후, 비뇨생식기 위축의 징후, 골 무기질 밀도의 감소 및 골절의 위험 또는 발생의 증가가 포함된다.

[0034] 본 발명의 다른 측면은 하기 상세한 설명 및 첨부된 청구범위로부터 명백할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] **본 발명의 상세한 설명**

[0036] 본원에서, 용어 "에스트라디올"은 에스트라디올이 17-α-에스트라디올 또는 17-β-에스트라디올 형태일 수 있음을 의미하고자 한다. 바람직하게는, 에스트라디올은 17-β-에스트라디올 형태이다. 용어 "에스트라디올"은 또한 에스트라디올의 수화된 형태, 특히 에스트라디올 헤미하이드레이트를 포함한다.

[0037] 본원에 사용될 때, 용어 "에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르"는 제약 화학자에게 명백한 에스트라디올의 에스테르, 즉 실질적으로 비독성이고 에스트라디올의 약물동태학 특성, 예컨대 좋은맛, 흡수, 분포, 대사 및 배설에 유리한 영향을 줄 수 있는 것을 지칭한다. 통상적으로, 에스트라디올의 에스테르는 에스트라디올의 3-위치 또는 17-위치에 있다. 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르의 구체적인 예에는 에스트라디올 발레레이트, 에스트라디올 아세테이트, 에스트라디올 프로피오네이트, 에스트라디올 에난테이트, 에스트라디올 운데실레이트, 에스트라디올 벤조에이트, 에스트라디올 사이피오네이트, 에스트라디올 설페이트 및 에스트라디올 설파메이트가 포함된다.

[0038] 본원의 맥락에서, 용어 "에스트라디올 유도체" 및 "에스트라디올의 유도체"는 에스트라디올의 수화된 형태 및 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르를 포함하고자 한다. 다양한 에스트라디올 유도체 (예컨대, 헤미하이드레이트 및 약학적으로 허용되는 에스테르)가 본 발명의 각각의 모든 실시양태와 연관되어 명백하게 언급되지 않을지라도, "에스트라디올"에 대한 설명이 본원에 기재될 때마다 이러한 설명은 에스트라디올의 헤미하이드레이트 형태 및 또한 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르에도 또한 적용됨이 이해될 것이다.

[0039] 본원에 사용되는, 용어 "수용성 필름 매트릭스"는 수용성 중합체 및 에스트라디올 및 또한 수용성 중합체 중에 용해 또는 분산된 다른 보조제 성분을 포함하거나 이로 이루어진 얇은 필름을 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, 적어도 에스트라디올은 수용성 중합체 중에 완전히 용해된다.

[0040] 본원에 사용되는, 용어 "수용성 중합체"는 물 중에 적어도 부분적으로 가용성인, 바람직하게는 물 중에 완전히 또는 주로 가용성이거나 물을 흡수하는 중합체를 지칭한다. 물을 흡수하는 중합체는 종종 "수-팽윤성 중합체"로 지칭된다. 본 발명에 유용한 재료는 실온 (약 20℃) 및 다른 온도, 예컨대 실온을 초과하는 온도에서 수용성 또는 수-팽윤성일 수 있다. 게다가, 재료는 대기압 미만의 압력에서 수용성 또는 수-팽윤성일 수 있다. 바람직하게는, 수용성 중합체는 수용성이거나 20 중량% 이상의 물 흡수율을 갖는 수-팽윤성이다. 25 중량% 또는

그 초과의 물 흡수율을 갖는 수-팽윤성 중합체 또한 유용하다. 이러한 수용성 중합체로부터 형성된 본 발명의 단위 투여 형태는 바람직하게는 체액, 특히 타액과 접촉시 용해성이도록 충분히 수용성이다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 수용성 중합체는 점막부착성 중합체이다. 이는 에스트라디올의 경점막 전달을 가능하게 할 것이고, 1차 통과 대사를 피함으로써 분자의 효율적인 흡수를 보장할 것이다. 수용성 중합체는 통상적으로 50-99.9 중량%, 예컨대 75-99 중량%의 수용성 필름 매트릭스를 구성한다.

[0041] (수용성 필름 매트릭스의 주요 부분을 이루는) 수용성 매트릭스 중합체는 셀룰로오스성 재료, 합성 중합체, 검, 단백질, 전분, 글루칸 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0042] 본원에 기재된 목적에 적합한 셀룰로오스성 재료의 예에는 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시메틸프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 및 이의 조합이 포함된다. 특히 바람직한 셀룰로오스성 재료는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 및 하이드록시프로필 셀룰로오스, 특히 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스이다.

[0043] 합성 중합체의 예에는 약제용 즉시-방출 (IR) 코팅으로 통상적으로 사용되는 중합체, 예컨대 상표명 콜리코트(Kollicoat)(등록상표) IR로 여러 등급으로 시판되는 PVA-PEG 공중합체가 포함된다. 합성 중합체의 추가적 예에는 폴리아크릴산 및 폴리아크릴산 유도체가 포함된다.

[0044] 수용성 검의 예에는 검 아라블(arable), 잔탄 검, 트래거캔스, 아카시아, 카라기난, 구아 검, 로커스트 빈 검, 펙틴, 알기네이트 및 이의 조합이 포함된다.

[0045] 유용한 수용성 단백질 중합체에는 젤라틴, 제인, 글루텐, 대두 단백질, 대두 단백질 분리물, 유장 단백질, 유장 단백질 분리물, 카제인, 레빈 (levin), 콜라겐 및 이의 조합이 포함된다.

[0046] 유용한 전분의 예에는 젤라틴화, 개질된 또는 개질되지 않은 전분이 포함된다. 전분의 공급원은 다양할 수 있고, 풀룰란, 타피오카, 쌀, 옥수수, 감자, 밀 및 이의 조합이 포함된다.

[0047] 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 부가적 수용성 중합체에는 덱스트린, 덱스트란 및 이의 조합, 및 또한 키틴, 키토신 및 이의 조합, 폴리덱스트로오스 및 프럭토오스 올리고머가 포함된다.

[0048] 본 발명의 한 실시양태에서, 에스트라디올은 무수 에스트라디올 또는 에스트라디올 헤미하이드레이트, 바람직하게는 에스트라디올 헤미하이드레이트이다.

[0049] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르가 필름 매트릭스 내에 도입된다. 이러한 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르의 구체적인 예에는 에스트라디올 발레레이트, 에스트라디올 아세테이트, 에스트라디올 프로피오네이트, 에스트라디올 에난테이트, 에스트라디올 운데실레이트, 에스트라디올 벤조에이트, 에스트라디올 사이피오네이트, 에스트라디올 설페이트 및 에스트라디올 설파메이트가 포함된다. 본 발명의 관심있는 실시양태에서, 에스트라디올의 에스테르는 에스트라디올 발레레이트이다.

[0050] 본 발명의 단위 투여 형태는, 특정 실시양태에서, 5-1000 μg 범위의 에스트라디올, 예컨대 10-750 μg의 에스트라디올, 예를 들어 25-500 μg의 에스트라디올 범위의 에스트라디올의 투여량을 포함한다. 그러나, 본 명세서에서 이해되는 바와 같이, 필름 매트릭스는 통상적으로 10-200 μg의 에스트라디올, 예컨대 10-60 μg의 에스트라디올 또는 >60-200 μg의 에스트라디올을 포함한다.

[0051] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 필름 매트릭스는 에스트라디올의 "초저" 투여량, 즉 10-60 μg의 에스트라디올, 예컨대 25-60 μg의 에스트라디올, 바람직하게는 30-50 μg의 에스트라디올, 더 바람직하게는 40-50 μg의 에스트라디올, 예를 들어 40, 45, 46 또는 50 μg의 에스트라디올의 투여량을 포함한다. 대안적으로, 에스트라디올의 "초저" 투여량은 10-60 μg의 에스트라디올, 예컨대 10-50 μg의 에스트라디올, 바람직하게는 20-40 μg의 에스트라디올, 더 바람직하게는 25-35 μg의 에스트라디올, 예를 들어 약 30 μg의 에스트라디올이다.

[0052] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 필름 매트릭스는 에스트라디올의 "매우 낮은" 투여량, 즉 >60-200 μg의 에스트라디올, 예컨대 70-160 μg의 에스트라디올, 예를 들어 70-150 μg의 에스트라디올, 바람직하게는 80-150 μg의 에스트라디올, 예컨대 80-120 μg 또는 120-150 μg의 에스트라디올의 투여량을 포함한다. 구체적이고 바람직한 에스트라디올 투여량에는 80, 85, 90, 100, 115, 120, 150 및 160 μg 에스트라디올이 포함된다.

[0053] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 필름 매트릭스는 에스트라디올의 "중간 낮은" 투여량, 즉 >200-500 μg의 에스트라디올, 예컨대 250-300 μg의 에스트라디올, 예를 들어 260-280 μg의 에스트라디올, 더 바람직하게는 265-275

㎍의 에스트라디올, 예를 들어 약 270 ㎍의 에스트라디올의 투여량을 포함한다.

[0054] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 필름 매트릭스는 에스트라디올의 "낮은" 투여량, 즉 >500-1000 ㎍의 에스트라디올, 예컨대 >500-750 ㎍의 에스트라디올의 투여량을 포함한다.

[0055] 필름 매트릭스 내에 포함될 수 있는 에스트라디올의 투여량의 구체적인 예에는 약 10, 12.5, 15, 20, 30, 40, 45, 46, 50, 60, 70, 80, 85, 90, 100, 115, 120, 150, 160, 180, 200 또는 270 ㎍의 에스트라디올의 투여량이 포함된다.

[0056] 상기 언급한 투여량은 바람직하게는 일일 투여량에 상응한다. 상기 언급한 투여량은 무수 에스트라디올과 관련하여 지시된 것임 이해되어야 한다. 에스트라디올의 수화물, 예컨대 에스트라디올 헤미하이드레이트, 또는 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르, 예컨대 에스트라디올 발레레이트가 적용된다면, 무수 에스트라디올의 지시된 투여량에 치료적으로 동등한 투여량이 사용되어야 함이 이해될 것이다. 무수 에스트라디올의 유효 투여량이 공지되어 있을 때 이러한 다른 형태의 약학적으로/치료적으로 동등한 투여량을 결정하는 것은 당업자에게 정례적이다. 다르게 말하면, 에스트라디올의 수화물, 예컨대 에스트라디올 헤미하이드레이트, 또는 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르, 예컨대 에스트라디올 발레레이트가 적용되면, 무수 에스트라디올의 지시된 투여량에 등몰량인 투여량이 사용되어야 함이 이해될 것이나, 단 에스트라디올 및 이의 유도체의 흡수율이 동일해야 한다 (하기 참조). 따라서, "에스트라디올 유도체 X의 치료적 등량"을 하기 식으로 계산할 수 있다:

[0057] $투여량_{무수\ 에스트라디올} \times (MW_{에스트라디올\ 유도체\ X}/MW_{무수\ 에스트라디올})$

[0058] 식 중, MW는 해당 에스트라디올 화합물의 분자량을 지시한다. 상기된 모든 에스트라디올의 구간 및 투여량 (무수 형태의 에스트라디올을 기준으로 함)을, 에스트라디올이 그의 무수 형태로 사용되지 않는 경우, 상응하는 구간 및 투여량으로 (상기 식을 사용하여) 전환시켜야 함이 이해될 것이다. 예로써 그리고 상기 식을 적용함으로써, 5-1000 ㎍의 무수 에스트라디올의 투여량이 5.2-1033 ㎍의 에스트라디올 헤미하이드레이트의 투여량에 상응함을 쉽게 계산할 수 있다. 그러나, 상기 식은 오직 무수 에스트라디올과 해당 유도체에서 생체이용률 및 곡선 아래 면적 (AUC)이 동일할 경우에만 적용할 수 있다. 따라서, 해당 에스트라디올 유도체의 흡수율이 무수 에스트라디올의 흡수율과 상이하면, 무수 에스트라디올의 주어진 투여량의 혈장 수준을 달성하기 위하여 요구되는 에스트라디올 유도체의 양이 치료적 등량을 결정하는데 결정적이다.

[0059] 또한, 티머 (Timmer) 및 게르츠 (Geurts)의 논문은 동등 투여량을 어떻게 결정하는지에 대한 지침을 제공한다 (문헌 ["Bioequivalence assessment of three different estradiol formulations in postmenopausal women in an open, randomized, single-dose, 3-way cross-over" in European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 24(1):47-53,1999] 참고).

[0060] 본 발명의 단위 투여 형태는 가장 바람직하게는, 습한 경구 환경에 노출되었을때 빠르게 습윤되는 주로 필름의 넓은 표면적으로 인하여 빨리 용해되는 얇은 필름의 형태이다. 보통 부드럽고, 부서지기 쉽고/쉽거나 깨지기 쉬운 빠른-용해 정제와 대조적으로, 필름은 고체이고 강하지만 여전히 유연하다. 상기한 바와 같이 필름은 얇아서 환자의 주머니, 지갑 또는 핸드백에 가지고 다닐 수 있다.

[0061] 필름은 암컷 포유류의 혀 밑 또는 혀 위, 상부 구개, 뺨 안쪽 또는 임의의 경구 점액 조직상에 적용할 수 있다. 필름은 직사각형, 타원형, 원형일 수 있거나, 필요시, 특정 모양, 혀, 구개 또는 뺨 안쪽의 모양으로 절단한 것을 적용할 수 있다. 필름은 빠르게 수화되고 적용 부위에 부착될 것이다. 그 후 이는 빠르게 붕해되고 용해되어 경구점액 흡수를 위해 에스트라디올을 방출할 것이다.

[0062] 본 발명의 단위 투여 형태의 치수와 관련하여, 수용성 필름 형성 매트릭스는 두께가 300 ㎛ 미만, 특히 250 ㎛ 미만, 바람직하게는 200 ㎛ 미만, 예컨대 150 ㎛ 미만인 건조 필름으로 형성된다. 더 바람직하게는, 두께는 125 ㎛ 미만, 예컨대 100 ㎛ 미만이다. 다르게 말하면, 두께는 통상적으로 10-300 ㎛ 범위, 특히 15-250 ㎛ 범위, 바람직하게는 20-200 ㎛ 범위, 예컨대 25-150 ㎛ 범위이다. 더 바람직하게는, 두께는 25-125 ㎛ 범위, 예컨대 25-100 ㎛ 범위, 예를 들어 30-90 ㎛ 범위, 특히 40-80 ㎛ 범위이다. 구체적이고 바람직한 예에는 약 30 ㎛, 약 40 ㎛, 약 50 ㎛, 약 60 ㎛, 약 70 ㎛, 약 80 ㎛, 약 90 ㎛ 또는 약 100 ㎛의 두께가 포함된다. 구체적이고 특히 바람직한 예에는 약 40 ㎛, 약 50 ㎛, 약 60 ㎛, 약 70 ㎛ 또는 약 80 ㎛의 두께가 포함된다.

[0063] 필름 매트릭스의 표면 치수 (표면적)는 통상적으로 2-10 cm^2 범위, 예컨대 3-9 cm^2 범위, 예를 들어 3-8 cm^2 범위, 더 바람직하게는 3-7 cm^2 범위, 특히 4-6 cm^2 범위이다. 구체적이고 바람직한 예에는 약 3, 3.5, 4, 4.5,

5, 5.5, 6, 6.5 또는 7 cm^2의 표면적이 포함된다. 가장 바람직하게는, 표면적은 약 4, 4.5, 5, 5.5 또는 6 cm^2이다.

[0064] 필름 매트릭스의 총 중량은 통상적으로 5-200 mg 범위, 예컨대 5-150 mg 범위, 예를 들어 10-100 mg 범위일 것이다. 더 바람직하게는, 필름 매트릭스의 총 중량은 10-75 mg 범위, 예컨대 10-50 mg 범위이다. 필름 매트릭스의 중량의 구체적이고 바람직한 예에는 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 40 mg 또는 약 50 mg의 중량이 포함된다.

[0065] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 흡수 개선제를 추가로 포함한다. 흡수 개선제는, 예를 들어 일반적으로 낮은 협측 흡수율을 지니는 펩타이드와 같은 고분자량 약물을 전달하는 그의 유효성을 증명하였다. 이러한 흡수 개선제는 다수의 기작, 예컨대 세포막의 유동성 증가, 세포내/세포간 지질의 추출, 세포성 단백질의 변화 또는 표면 뮤신의 변화에 의해 작용할 수 있다. 가장 통상적으로 사용되는 흡수 개선제에는 아존(azone), 지방산, 담즙산 염 및 계면활성제, 예컨대 나트륨 도데실 설페이트가 포함된다. 흡수 개선제의 구체적인 예에는, 비제한적으로, 2,3-라우릴 에테르, 아프로티닌, 아존, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸트리메틸 암모늄 브로마이드, 시클로덱스트린, 덱스트란 설페이트, 글리콜, 라우르산, 리소포스파티딜콜린, 멘톨, 포스파티딜콜린, 폴리옥시에틸렌, 폴리소르베이트 80, 폴리옥시에틸렌, 포스파티딜콜린, 나트륨 EDTA, 나트륨 글리코콜레이트, 나트륨 글리코데옥시콜레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도데실 설페이트, 나트륨 살리실레이트, 나트륨 타우로콜레이트 및 나트륨 타우로데옥시콜레이트, 설폭사이드가 포함된다. 흡수 개선제가 도입되는 경우, 이는 통상적으로 필름 매트릭스 중에 필름 매트릭스의 0.1-50 중량%, 예컨대 필름 매트릭스의 1-20 중량%, 예를 들어 필름 매트릭스의 1-10 중량%에 상응하는 양으로 존재한다. 흡수 개선제는 통상적으로 필름 매트릭스에 포함되는데, 즉 흡수 개선제는 통상적으로 필름 매트릭스 중에 용해 또는 분산된다. 그러나, 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 단위 투여 형태는 흡수 개선제를 함유하지 않는다.

[0066] 또한, 에스트라디올은, 제US 2007/0292479호의 [0015] 단락에 기재되어 있는 것과 같은 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체와 착물화될 수 있다. 그러나, 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 에스트라디올은 비-착물화 형태인 단위 투여 형태로 존재한다.

[0067] 수용성 매트릭스 중합체 및 에스트라디올에 부가적으로, 본 발명의 단위 투여 형태는 여러 다양한 보조제 성분, 예컨대 맛-차폐제; 감각자극제, 예컨대 감미료 및 향료, 항기포제 및 소포제; 가소제; 계면활성제; 유화제; 증점제; 결합제; 냉각제; 타액-촉진제, 예컨대 멘톨; 항균제; 색소 등을 포함할 수 있다. 이러한 다양한 보조제 성분은 필름 매트릭스 내에 포함되고, 필름 매트릭스 중에 통상적으로 용해되거나 분산된다.

[0068] 적합한 감미료에는 천연 및 인공 감미료 둘 다 포함된다. 적합한 감미료의 구체적인 예에는, 예를 들어 다음이 포함된다:

[0069] a) 수용성 감미제, 예컨대 당 알코올, 단당류, 이당류, 올리고당류 및 다당류, 예컨대 말티트, 자일리트, 만니트, 소르비트, 자일로오스, 리보오스, 글루코오스 (덱스트로오스), 만노오스, 갈락토오스, 프럭토오스 (레불로오스), 수크로오스 (설탕), 말토오스, 전환당 (수크로오스로부터 유도되는 프럭토오스 및 글루코오스의 혼합물), 부분 가수분해 전분, 옥수수 시럽 고형분, 디하이드로칼콘, 모넬린, 스테비오사이드 및 글리시리진;

[0070] b) 수용성 인공 감미료, 예컨대 가용성 사카린 염, 즉, 나트륨 또는 칼슘 사카린 염, 시클라메이트 염, 3,4-디하이드로-6-메틸-1,2,3-옥사티아진-4-온-2,2-디옥사이드의 나트륨, 암모늄 또는 칼슘 염, 3,4-디하이드로-6-메틸-1,2,3-옥사티아진-4-온-2,2-디옥사이드의 칼륨 염 (아세설팜-K), 사카린의 유리산 형태 등;

[0071] c) 디펩타이드-기재 감미료, 예컨대 L-아스파르트산 유도된 감미료, 예컨대 L-아스파르틸-L-페닐알라닌 메틸 에스테르 (아스파르탐), L-알파-아스파르틸-N-(2,2,4,4,5-테트라메틸-3-티에타닐)-D-알라닌아미드 하이드레이트, L-아스파르틸-L 페닐글리세린 및 L-아스파르틸-L-2,5-디하이드로페닐글리신, L- 아스파르틸-2,5-디하이드로-L 페닐알라닌, L-아스파르틸-L-(1-시클로헥신)-알라닌의 메틸 에스테르, 등;

[0072] d) 천연 발생 수용성 감미료로부터 유도되는 수용성 감미료, 예컨대 예를 들어 수크랄로오스 (sucralose)(등록상표)의 제품 구성으로 공지된, 일반 설탕 (수크로오스)의 염소화 유도체; 및

[0073] e) 단백질-기재 감미료, 예컨대 타우르나토코우스 다니엘리 (thaurnatoccous daniellii) (타우르나틴 I 및 II).

[0074] 일반적으로, 특정 조성물에 있어서 요구되는 수준의 단맛을 제공하기 위하여 유효량의 감미료가 사용되고, 이 양은 선택되는 감미료에 따라 달라질 것이다. 이 양은 보통 필름 매트릭스의 약 0.01% 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.05% 내지 약 10 중량% 일 것이다. 이러한 양은, 사용되는 임의의 임의적 향유로부터 달성되는

향 수준으로부터 독립적으로, 요구되는 수준의 단맛을 달성하기 위하여 사용할 수 있다.

[0075] 유용한 향료 (또는 향료제)에는 천연 및 인공 향료가 포함된다. 이러한 향료제는 합성 향유 및 향료제 방향족 물질, 및/또는 식물, 잎, 꽃, 과일 등으로부터 유도되는 오일, 올레오 수지 및 추출물 및 이의 조합으로부터 선택할 수 있다. 향유의 비제한적 예에는 스피어민트 오일, 계피 오일, 페퍼민트 오일, 정향 오일, 베이 오일, 타임 오일, 세다 잎 오일, 육두구의 오일, 세이지의 오일 및 비터 아몬드의 오일이 포함된다. 또한 유용한 것은 인공, 천연 또는 합성 과일 향료, 예컨대 바닐라, 초콜렛, 커피, 코코아 및 레몬, 오렌지, 포도, 라임 및 자몽을 비롯한 시트러스 오일, 및 사과, 배, 복숭아, 딸기, 라스프베리, 체리, 자두, 파인애플, 살구 등을 비롯한 과일 에센스이다. 이러한 향료제는 개별적으로 또는 조합으로 사용할 수 있다. 통상적으로 사용되는 향료에는, 개별적으로 또는 조합으로 적용되는, 민트, 예컨대 페퍼민트, 인공 바닐라, 계피 유도체 및 다양한 과일 향료가 포함된다. 향료제, 예컨대 신나밀아세테이트, 신남알데하이드, 시트랄, 디에틸아세탈, 디하이드로카르빌 아세테이트, 유제닐 포르메이트, p-메틸아니솔 등을 비롯한 알데하이드 및 에스테르를 또한 사용할 수 있다. 알데하이드 향료제의 추가적 예에는, 비제한적으로, 아세트알데하이드 (사과); 벤즈알데하이드 (체리, 아몬드); 신남산알데하이드 (계피); 시트랄, 즉, 알파 시트랄 (레몬, 라임); 네랄, 즉 베타 시트랄 (레몬, 라임); 데칸알 (오렌지, 레몬); 에틸 바닐린 (바닐라, 크림); 헬리오트로핀, 즉, 피페론알 (바닐라, 크림); 바닐린 (바닐라, 크림); 알파-아밀 신남알데하이드 (스파이시 프루티 향료); 부티르알데하이드 (버터, 치즈); 발레르알데하이드 (버터, 치즈); 시트로넬랄 (개질됨, 다수의 유형); 데칸알 (시트러스 과일); 알데하이드 C-8 (시트러스 과일); 알데하이드 C-9 (시트러스 과일); 알데하이드 C-12 (시트러스 과일); 2-에틸 부티르알데하이드 (딸기류 과일); 헥센알, 즉 트랜스-2 (딸기류 과일); 톨릴 알데하이드 (체리, 아몬드); 베라트르알데하이드 (바닐라); 12,6-디메틸-5-헵텐알, 즉 멜론알 (멜론); 2-디메틸옥탄알 (그린프룻); 및 2-도데센알 (시트러스, 만다린); 체리; 포도; 멘톨과 같은 에센셜 오일; 이의 혼합물 등이 포함된다.

[0076] 적용되는 향료제의 양은 보통 선호의 문제이고, 향의 유형, 개별적 향 및 목적하는 강도와 같은 요인들이 대상이 된다. 그 양은 최종 제품에서 목적하는 결과를 얻기 위하여 달라질 수 있다. 이러한 변화는 불필요한 실험이 필요없이 당업자의 능력 내에서 가능하다. 일반적으로, 필름 매트릭스의 약 0.01% 내지 약 10 중량%의 양이 사용된다.

[0077] 상기 논의와 같이, 단위 투여 형태에는 또한 항기포제 및/또는 소포제, 예컨대 폴리메틸실록산 및 이산화규소의 조합인 시메티콘이 포함될 수 있다. 시메티콘은 필름 조성물로부터 공기를 감소시키거나 제거하는 항기포제 또는 소포제로서 작용한다. 항기포제는 조성물 안으로 공기가 도입되는 것을 방지하는 것을 보조하는 한편, 소포제는 조성물로부터 공기를 제거하는 것을 보조할 것이다.

[0078] 단위 투여 형태는 제조되고 제2 층, 즉 지지체 또는 받침 층 (라이너)에 접착되고, 사용 전에, 즉 구강 안으로 도입하기 전에 이로부터 제거한다. 바람직하게는, 지지체 또는 받침 재료는 수용성이 아니고, 바람직하게는 폴리에틸렌-테레프탈레이트 또는 당업자에게 널리 공지된 다른 적합한 재료로 이루어질 수 있다. 접착제가 사용되는 경우, 이는 바람직하게는 섭취불가능하고 활성 성분(들)의 특성을 변형시키지 않는 식품 등급 접착제이어야 한다.

[0079] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 단위 투여 형태는 추가적 활성 약물 물질, 예컨대 프로게스틴을 포함한다. 이러한 추가 활성 약물 물질은 통상적으로 필름 매트릭스 내에 포함된다.

[0080] 그러나, 본 발명의 관심있는 실시양태에서, 본 발명의 단위 투여 형태는 프로게스틴을 함유하지 않음이 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 관심있는 실시양태에서, 에스트라디올 (또는 에스트라디올의 수화물 또는 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르)이 단위 투여 형태 중에 존재하는 단독의 또는 유일한 치료적 활성 약물 물질이다.

[0081] 본원은 주로 에스트라디올 또는 그의 유도체를 함유하는 웨이퍼에 관한 것이지만, 본 발명은 또한 에스트로겐성 활성을 지니는 다른 화합물, 예컨대 에티닐에스트라디올, 에스트론, 메스트라놀, 에스트리올, 에스트리올 숙시네이트, 공액 에퀸 에스트로겐을 비롯한 공액 에스트로겐 및 파이토에스트로겐으로도 실시할 수 있는 것으로 고려된다.

[0082] 따라서, 보다 일반적인 측면에서, 본 발명은 또한

[0083] a) 필름 매트릭스가 1종 이상의 수용성 매트릭스 중합체를 포함하고;

[0084] b) 필름 매트릭스가 10-200 ㎍의 에스트라디올의 치료적 등량에 상응하는 양으로 에스트로겐성 활성을 지니는

화합물을 포함하고;

[0085] c) 필름 매트릭스의 두께가 300 ㎛ 미만인,

[0086] 얇은 수용성 필름 매트릭스를 포함하는 단위 투여 형태에 관한 것이다.

[0087] 따라서, 에스트라디올, 부형제 등의 바람직한 양과 관련된 본원의 모든 기재사항은 본 발명의 상기 측면, 및 보다 일반적인 측면에 또한 적용된다.

[0088] 제조

[0089] 본 발명의 단위 투여 형태는 약학 기술자에게 널리 공지된 표준 방법으로 제조할 수 있다.

[0090] 통상적으로, 약물 용액은 에스트라디올 또는 이의 유도체, 예컨대 에스트라디올 헤미하이드레이트 또는 에스트라디올 발레레이트를 적절한 용매 중에 용해시킴으로써 제조한다. 용매는 바람직하게는 비교적 휘발성 용매, 예컨대 알코올, 특히 에탄올이다. 그 후, 수용성 매트릭스 중합체를 적합한 용매, 예컨대 알코올, 물 또는 알코올 및 물의 혼합물에 첨가하여 매트릭스 중합체 용액을 제조한다. 바람직하게는, 용매는 에탄올/물의 혼합물이다. 이해되는 바와 같이, 수용성 매트릭스 중합체가 용해되는데 필요한 시간 및 조건은 사용되는 중합체 및 용매에 좌우될 것이다. 따라서, 일부 경우 수용성 매트릭스 중합체는 실온에서 그리고 단지 약한 교반으로도 쉽게 용해될 수 있는 반면, 다른 경우 시스템에 열 및 강한 교반을 적용할 필요가 있을 것이다. 통상적인 실시양태에서, 혼합물은 1 내지 4시간, 바람직하게는 약 2시간 동안 또는 용액이 얻어질 때까지 교반한다. 용액은 통상적으로 60-80℃, 예컨대 약 70℃에서 교반한다. 실온으로 냉각시킨 후, 약물 용액을 매트릭스 중합체 용액에 붓고 철저하게 교반한다. 생성된 용액 (코팅 용액)은 즉시 또는 며칠 안으로 코팅에 사용할 수 있다. 용매, 매트릭스 중합체 등의 다양한 양은 코팅 용액의 고형분 함량이 약 5-50 중량%, 바람직하게는 10-40 중량%, 특히 20-35 중량%에 도달하도록 조절한다.

[0091] 대안적 실시양태에서, 코팅 용액은 에스트라디올 또는 이의 유도체, 예컨대 에스트라디올 헤미하이드레이트 또는 에스트라디올 발레레이트를 적절한 용매, 바람직하게는 알코올, 특히 에탄올에 직접 첨가한 후, 물 및 이어서 매트릭스 중합체를 첨가함으로써 제조할 수 있다. 그 후, 혼합물을 상기한 바와 같이 용액이 얻어질 때까지 가공한다. 생성된 용액 (코팅 용액)은 즉시 또는 며칠 안으로 코팅에 사용할 수 있다. 용매, 매트릭스 중합체 등의 다양한 양은 코팅 용액의 고형분 함량이 약 5-50 중량%, 바람직하게는 10-40 중량%, 특히 20-35 중량%에 도달하도록 조절한다.

[0092] 다른 부형제, 보조제 성분 및/또는 활성 약물 물질을 임의의 상기 단계 도중 첨가할 수 있다.

[0093] 필요시, 코팅 용액을 적합한 지지체 또는 받침 층 (라이너) 상에 스프레딩 하기 전에 탈기시킨다. 적합한 라이너의 예에는 폴리에틸렌-테레프탈레이트 (PET) 라이너, 예컨대 페를라식 (Perlasic)(등록상표) LF75 (페를렌 컨버팅 (Perlen Converting)으로부터 입수), 로파렉스 (Loparex)(등록상표) LF2000 (로파렉스 BV로부터 입수) 및 스카치팩 (Scotchpack)(등록상표) 9742 (3M 드러그 딜리버리 시스템즈 (3M Drug delivery Systems)로부터 입수)가 포함된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 코팅 용액은 적합한 라이너 상에 스프레딩 박스의 보조로 스프레딩 하고, 실온에서 12 내지 24시간 동안 건조시킨다. 그 후, 얇은 투명 필름을 제조하고, 이를 후속하여 목적하는 크기 및 모양의 조각으로 절단한다. 대안적으로, 코팅 용액을 적합한 라이너 상에 얇은 필름으로서 코팅하고, 자동화 코팅 및 건조 장비 (예를 들어, 독일 도르마겐 소재의 코테마 코팅 머시너리 사 (Coatema Coating Machinery GmbH))를 사용하고 40-125℃, 예컨대 40-100℃의 건조 온도를 사용하여 인-라인 건조시킨다. 그 후, 얇은 투명 필름을 제조하고, 이를 후속하여, 목적하는 크기 및 모양의 조각으로 절단한다.

[0094] 치료적 용도 및 투여

[0095] 본 발명의 단위 투여 형태가 구내로 투여, 즉 단위 투여 형태가 구강으로 투여되고 활성 약물 물질이 후속하여 하나 이상의 경구 점막을 통해 흡수되는 것이 이해될 것이다. 따라서, 활성 약물 물질은 설상 투여, 설하 투여, 협측 투여 및 구개 투여에 적합하다. 구개 또는 설상 투여, 특히 설상 투여가 바람직하다. 본 바람직한 실시양태에 따라, 본 발명의 단위 투여 형태는 빠르게, 통상적으로 30초 이내, 바람직하게는 15초 이내로 용해되는 혀에 간편하게 적용된다.

[0096] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 단위 투여 형태에 관한 것이다.

[0097] 또 다른 측면에서, 본 발명은 불충분한 내생 수준의 에스트로겐에 의해 야기되는 암컷 포유류에서의 신체적 상태, 예컨대 골다공증, 두통, 구역, 우울증, 혈관운동성 징후, 비뇨생식기 위축의 징후, 골 무기질 밀도의 감소

또는 골절의 위험 또는 발생의 증가를 치료, 완화 또는 예방하기 위한 본 발명의 단위 투여 형태에 관한 것이다.

[0098] 에스트로겐의 결핍 수준은 다양한 원인에 의해 발생할 수 있다. 에스트로겐의 결핍 수준은, 예를 들어 자연적인 폐경, 폐경전후기, 폐경후, 생식선기능감퇴증, 거세 또는 원발성 난소기능상실에 의해 야기될 수 있다. 낮은 수준의 에스트로겐은 원인에 상관없이 여성의 삶의 질을 총체적으로 저하시킨다. 징후, 질병 및 상태는 단지 불편함에서부터 생명 위협에 이르기까지 다양하다. 본원에 기재된 단위 투여 형태는 에스트로겐 결핍의 생리적 및 심리적 징후의 효과적인 완화를 제공한다. 혈관운동성 징후 및 심리적 징후와 같은 일시적 징후도 확실히 요법의 범위 내에 포함된다.

[0099] 혈관운동성 징후는 비제한적으로, 안면 홍조, 갑자기 나는 땀, 예컨대 야간 발한 및 두근거림을 포함한다. 혈관운동성 징후는 FDA 지침 (상기 인용됨)에 정의된 바와 같이 "약함", "중간" 또는 "심함"일 수 있다. 에스트로겐 결핍의 심리적 징후에는, 비제한적으로, 불면증 및 다른 수면 장애, 기억력 감퇴, 자신감 상실, 기분 변화, 불안감, 성욕 상실, 집중력 감퇴, 판단력 감퇴, 감소된 활력 및 추진력, 예민성 및 우는 증세가 포함된다. 상기 징후의 치료 또는 완화는 여성의 삶의 폐경기전후기 또는 폐경 후 때로는 오랜 시간 후에 행할 수 있다. 본원에 기재된 단위 투여 형태는 폐경기전후기, 폐경기 또는 폐경후기 도중 상기 징후 및 다른 일시적 징후에 적용가능할 것으로 예상된다. 게다가, 상기 징후는 에스트로겐 결핍의 원인이 생식선기능감퇴증, 거세 또는 원발성 난소기능상실일 경우에 완화될 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재되는 단위 투여 형태는 에스트로겐 결핍의 영구적 효과의 치료 또는 완화를 위해 사용된다. 영구적 효과에는 신체적 변화, 예컨대 비뇨생식기 위축, 유방의 위축, 심혈관 질환, 모발 분포, 모발의 두께의 변화, 피부 상태의 변화 및 골다공증이 포함된다. 비뇨생식기 위축 및 그와 관련된 상태, 예컨대 질 건조증은 질 pH를 증가시키고, 그에 따른 세균총의 변화, 또는 이러한 위축, 예컨대 혈관 감소, 탄성 섬유의 분열, 콜라겐 섬유의 융해 또는 세포 부피의 감소를 야기하는 경우가, 본원에 기재된 단위 투여 형태를 사용하여 치료 또는 완화시킬 특히 타당한 것으로 생각되는 징후이다. 또한, 본원에 기재되는 단위 투여 형태는 에스트로겐 결핍과 연관된 다른 비뇨생식기 변화, 점액 생성의 감소, 세포 개체수의 변화, 글리코겐 생성의 감소, 락토바실러스 성장의 감소 또는 스트렙토코커스, 스태필로코커스 또는 장내 바실러스 성장의 감소에 있어서 타당한 것으로 생각된다. 본원에 기재된 단위 투여 형태의 투여에 의해 예방가능하다고 생각되는 다른 연관된 변화는, 상처 또는 감염, 예컨대 삼출성 분비, 질염 및 성교통에 취약한 질 상태가 되도록 하는 변화이다. 또한, 요로 감염 및 요실금이 낮아진 에스트로겐 수준과 연관된 다른 통상적인 징후이다. 본 발명의 다른 실시양태는 에스트로겐 결핍과 연관된 신체적 변화, 예컨대 피부의 변화, 모발 분포, 모발의 두께의 변화, 유방의 위축 또는 골다공증의 예방 또는 완화를 포함한다. 골다공증, 가장 특히는 폐경후 골다공증의 예방 및 관리가 본 발명의 특히 관심있는 실시양태이다. 또한, 골 무기질결핍, 골 질량 및 밀도의 감소, 잔기둥의 퇴행 및 중단 및/또는 결과적 골절 또는 골 변형의 증가가 특히 타당한 것으로 생각된다. 골다공증의 예방적 치료가 본 발명의 조성물의 관심있는 치료적 적용이다. 본 발명의 특히 관심있는 실시양태는 안면 홍조, 갑자기 나는 땀, 두근거림, 수면 장애, 기분 변화, 신경과민, 불안감, 기억력 감퇴, 자신감 상실, 성욕 상실, 집중력 감퇴, 감소된 활력, 감소된 추진력, 예민성, 비뇨생식기 위축, 유방의 위축, 심혈관 질환, 모발 분포, 모발의 두께의 변화, 피부 상태의 변화 및 골다공증 (골다공증의 예방 포함), 가장 특히 안면 홍조, 갑자기 나는 땀, 두근거림, 수면 장애, 기분 변화, 신경과민, 불안감, 비뇨생식기 위축, 유방의 위축의 빈도, 지속성, 기간 및/또는 심각도를 감소시키고, 또한 골다공증을 예방 또는 관리하는 것에 관한 것이다. 본 발명의 또다른 관심있는 실시양태는 안면 홍조, 갑자기 나는 땀, 두근거림, 수면 장애, 기분 변화, 신경과민, 불안감, 기억력 감퇴, 자신감 상실, 성욕 상실, 집중력 감퇴, 감소된 활력, 감소된 추진력, 예민성, 비뇨생식기 위축, 유방의 위축, 심혈관 질환, 모발 분포, 모발의 두께의 변화, 피부 상태의 변화 및 골다공증 (골다공증의 예방 포함), 가장 특히 안면 홍조, 갑자기 나는 땀, 두근거림, 수면 장애, 기분 변화, 신경과민, 불안감, 비뇨생식기 위축, 유방의 위축을 치료 또는 완화하고, 또한 골다공증을 예방 또는 관리하는 것에 관한 것이다.

[0100] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따라 치료할 암컷 포유류는 여성, 특히 폐경후 여성이다.

[0101] 용어 "폐경전", "폐경전후기", "폐경" 및 "폐경후"는, 예를 들어 문헌 [The Controversial Climateric"; P.A. van Keep *et al.* Ed., MTP Press (1981)]의 9쪽에 정의된 그들의 통상적인 의미로 사용된다. 보다 특히 용어 "폐경"은 마지막 자연적 (난소-유도된) 월경으로 이해된다. 이는 한번 일어나는 일이고, 연령 관련된 난포의 기능장애의 결과이다. 폐경은 성 호르몬인 에스트로겐 및 프로게스테론의 생성이 감소되는 난소로부터 초래된다. 난포의 수가 특정 역치 미만으로 내려가면, 난소는 더 이상 성숙한 난포 및 성 호르몬을 생성할 수 없다. 폐경과 함께 생식 능력이 끝난다. 폐경기전후기는, 주기가 불규칙해지는 갱년기 징후의 개시와 함께 시작되어

폐경 1년 후에 끝난다. 폐경기전후기의 끝은 출혈이 없는 기간이 장기간에 걸쳐 일어난 후 확인할 수 있다. 폐경후는 폐경의 개시에서부터 사망시까지 계속되는 기간이다.

[0102] 본 발명의 추가적 및 특히 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따라 치료할 폐경후 여성은 자궁을 절제한 폐경후 여성이다.

[0103] 자궁절제술은 자궁의 외과적 제거이다. 총 자궁절제술은 자궁 및 경부의 제거이다. 부분 자궁절제술 경부의 절단단 (위 (supra)-경부)을 남기는 자궁의 제거이다. 자궁절제술은 난소의 외과적 제거 (난소적출술)와 함께 수반될 수 있다. 여성 생식선인 난소의 제거가 여성 거세이다. 양쪽 나팔관-난소적출술 (양쪽 난소의 제거, 즉 거세)을 함께한 총 자궁절제술을 받은 여성은 그의 대부분의 호르몬 생성 기능을 잃는다. 자연적인 폐경을 겪는 여성은 손상되지 않은 기능을 하는 여성 생식기를 갖는 반면, 자궁절제된 및 거세된 여성은 그렇지 않다. 따라서, 본원의 맥락에서 용어 "자궁절제된 여성"은 총 또는 부분 자궁절제술을 받은 여성을 지칭한다.

[0104] 외생 에스트로겐이 자궁내막의 증식을 촉진시킨다는 것은 잘 입증되어 있다. 에스트로겐 단일요법에서, 증식을 종결시키는 프로게스테론의 반대 효과는 부재하다. 자궁내막의 상부층이 흘러내리는 낙설 기가 일어나지 않고 폐경전 기까지 및 폐경전 기를 포함한 기까지보다 많은 정도로 자궁내막의 증식이 일어난다. 그 결과는 과형성이고, 자궁내막 암의 위험 요소가 된다. 반대 요법이라고도 지칭되는 조합 요법은, 자궁내막이 과형성되는 것으로부터 보호하기 위하여 프로게스틴을 첨가하는 치료이다. 따라서, 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 특히, 자궁절제술을 받지 않은 여성 ("자궁절제되지 않은 여성")에서 결핍된 내생 수준의 에스트로겐과 연관된 질병, 상태 또는 징후의 치료, 완화 또는 예방과 관련하여, 외생 에스트로겐에 의해 야기되는 부정적 효과로부터 자궁내막을 보호하기 위하여 본 발명의 단위 투여 형태에 프로게스틴을 도입할 수 있다. 대안적으로, 프로게스틴은 개별적 단위 투여 형태, 예컨대 경구 정제로 투여할 수 있다. 그러나, 상기 설명한 바와 같이, 본원에 기재된 투여량의 에스트라디올의 투여에 의해, 특히 "초저" 또는 "매우 낮은" 투여량의 에스트라디올의 투여에 의해서는, 자궁내막이 증식하지 않을 것이고, 따라서, 프로게스틴의 공동-투여가 반드시 필요하지는 않다.

[0105] 유사하게, 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 특히, 자궁절제술을 받은 여성 ("자궁절제된 여성")에서 결핍된 내생 수준의 에스트로겐과 연관된 질병, 상태 또는 징후의 치료, 완화 또는 예방과 관련하여, 단위 투여 형태가 프로게스틴을 함유하지 않는 것이 바람직하다. 따라서, 본 실시양태에 따르면, 본 발명의 단위 투여 형태는 에스트라디올, 또는 에스트라디올의 수화물 또는 에스트라디올의 약학적으로 허용되는 에스테르를 유일한 치료적 활성 약물 물질로서 함유하는 것이 바람직하다.

[0106] 2 mg의 에스트라디올의 경구 투여 이후 에스트라디올의 평균 혈청 수준이 통상적으로 80-100 pg/ml 범위임이 잘 입증되어 있다. 이러한 혈청 수준이 혈관운동성 징후, 예컨대 안면 홍조의 완화에 있어서 적합한 것으로 일반적으로 고려된다. 또한, 경구 투여 이후, 에스트라디올이 흡수 도중 대규모 대사되고, 오직 약 5 % 의 에스트라디올 만이 생체이용된다는 것이 잘 입증되어 있다 (문헌 [Kuhnz et. al. *Drug Res.* 1993;43;966-973]).

[0107] 실시예에 제공된 실험 데이터로부터 나타나는 바와 같이, 본 발명의 단위 투여 형태는 경구 투여되는 정제보다 상당히 높은 생체이용률을 갖는다. 따라서, 10% 초과, 예컨대 20% 초과, 예를 들어 30% 초과의 생체이용률이 통상적으로 달성될 것이다. 보다 특히, 10-90%, 예컨대 20-80%, 예를 들어 30-80% 범위의 생체이용률이 통상적으로 달성될 것이다. 특히, 치료적 활성 물질이 에스트라디올 또는 에스트라디올 헤미하이드레이트인 경우, 50-80%, 일반적으로 60-80% 범위의 생체이용률이 달성된다. 그에 따라 경구 투여와 비교하여 에스트라디올의 유의적으로 낮은 투여량이 투여되어도 에스트라디올의 치료적으로 효과적인 혈청 수준이 달성되는 결과를 가져온다. 유사하게, 치료적 활성 물질이 에스트라디올 에스테르, 예컨대 에스트라디올 발레레이트인 경우, 30-60%, 일반적으로 30-50% 범위의 생체이용률이 달성된다. 따라서, 이러한 경우에도 경구 투여와 비교하여 보다 낮은 투여량으로도 에스트라디올의 치료적으로 효과적인 혈청 수준에 도달할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 단위 투여 형태의 매일 투여에 의해 100-1500 pg/ml, 예컨대 150-1500 pg/ml 범위의 최대 혈청 수준 (C_{max})의 에스트라디올이 달성될 수 있을 것으로 생각된다. 보다 특히, 500-800 pg/ml 범위의 C_{max} 수치는 90 ㎍의 에스트라디올의 투여에 의해 달성될 수 있고, 100-250 pg/ml, 바람직하게는 150-250 pg/ml 범위의 C_{max} 수치는 118 ㎍의 에스트라디올 발레레이트의 투여에 의해 달성될 수 있다. 또한, 150 ㎍ 에스트라디올의 투여는 1000-1500 pg/ml 범위의 C_{max} 수치를 야기할 것이다.

[0108] 마지막으로, 본 발명의 발명자들은 혈청 에스트라디올 수치가, 적용되는 실험실 검정에 다소 좌우된다는 것을 확인하였다. 따라서, 특정 혈청 에스트라디올 농도를 참조할 때마다, 에스트라디올의 농도가 본원의 실시예 4에 기재된 검정에 의해 측정된 것임이 이해되어야 한다.

[0109] 본 발명은 또한 하기 비제한적인 실시예에 의해 추가로 예시된다.

[0110] **실험**

[0111] **실시예 1 - 웨이퍼의 제조**

[0112] 코팅 용액의 제조 - 옵션 A

[0113] 0.558 g의 에스트라디올 헤미하이드레이트를 함유하는 약물 용액을, 교반하에서 약물을 50 g의 에탄올 (96%) 중에 용해시킴으로써 제조하였다. 149.442 g의 HPMC를 100 g의 에탄올 (96%) 및 150 g의 물의 혼합물 상에 흩뿌려 중합체 용액을 제조하였다. HPMC는 2시간 동안 70℃에서 교반한 후 용해되었다. 실온으로 냉각시킨 후, 약물 용액을 중합체 용액에 붓고, 철저하게 혼합하였다. 생성된 용액 (코팅 용액)을 즉시 또는 며칠 안으로 코팅에 사용할 수 있다.

[0114] 코팅 용액의 제조 - 옵션 B

[0115] 코팅 용액을, 교반하에서 0.558 g의 에스트라디올 헤미하이드레이트를 200 g의 에탄올 (96%) 중에 용해시킴으로써 제조하였다. 100 g의 물과 혼화한 후, 149.442 g의 HPMC를 첨가하고 2시간 동안 70℃에서 교반한 후 용해되었다. 생성된 용액 (코팅 용액)을 즉시 또는 며칠 안으로 코팅에 사용할 수 있다.

[0116] 웨이퍼의 제조 - 옵션 1

[0117] 코팅 용액을 탈기시키고, 스프레딩 박스의 보조로 폴리에틸렌-테레프탈레이트 (PET) 라이너 (페를라식(등록상표) LF75) 상에 스프레딩하고, 24시간 동안 실온에서 건조시켰다. 두께가 약 40 ㎛인 얇은 투명 필름을 제조하였다. 5 cm^2 크기의 샘플로 절단하여 웨이퍼를 얻었다.

[0118] 웨이퍼의 제조 - 옵션 2

[0119] 코팅 용액을 탈기시키고, 얇은 필름으로서 폴리에틸렌-테레프탈레이트 (PET) 라이너 (페를라식(등록상표) LF75) 상에 코팅하고, 자동화 코팅 및 건조 장비 (독일 도르마겐 소재의 코테마 코팅 머시너리 사)를 사용하여 인-라인 건조시켰다. 70℃의 건조 온도를 적용하였다. 두께가 약 40 ㎛인 얇은 투명 필름을 제조하였다. 5 cm^2 크기의 샘플로 절단하여 웨이퍼를 얻었다.

[0120] 상기 언급한 제조 방법을 사용하여, 하기 조성물을 갖는 웨이퍼를 제조하였다.

[0121] **에스트라디올 헤미하이드레이트 웨이퍼, 30 ㎍ (제형 A)**

성분의 명칭	양	기능
활성 성분		
에스트라디올 헤미하이드레이트 *(~ 0.030 mg 에스트라디올)*	0.031 mg	활성 성분
기타 성분		
HPMC	24.969 mg	매트릭스 중합체
정제수*	q.s.	공정 용매
에탄올 96%*	q.s.	공정 용매
총 질량 :	25.000 mg	

[0122] *제조 과정 중 증발됨

[0123] **에스트라디올 헤미하이드레이트 웨이퍼, 90 ㎍ (제형 B)**

성분의 명칭	양	기능
활성 성분		
에스트라디올 헤미하이드레이트 *(~ 0.090 mg 에스트라디올)*	0.093 mg	활성 성분
기타 성분		
HPMC	24.907 mg	매트릭스 중합체
정제수*	q.s.	공정 용매
에탄올 96%*	q.s.	공정 용매
총 질량 :	25.000 mg	

[0124] *제조 과정 중 증발됨

[0125] **에스트라디올 헤미하이드레이트 웨이퍼, 270 μg (제형 C)**

성분의 명칭	양	기능
활성 성분		
에스트라디올 헤미하이드레이트 *(~ 0.270 mg 에스트라디올)*	0.279 mg	활성 성분
기타 성분		
HPMC	24.721 mg	매트릭스 중합체
정제수*	q.s.	공정 용매
에탄올 96%*	q.s.	공정 용매
총 질량 :	25.000 mg	

[0126] *제조 과정 중 증발됨

[0127] **에스트라디올 발레레이트 웨이퍼, 30 μg (제형 D)**

성분의 명칭	양	기능
활성 성분		
에스트라디올 발레레이트 *(~ 0.030 mg 에스트라디올)*	0.039 mg	활성 성분
기타 성분		
HPMC	24.961 mg	매트릭스 중합체
정제수*	q.s.	공정 용매
에탄올 96%*	q.s.	공정 용매
총 질량 :	25.000 mg	

[0128] *제조 과정 중 증발됨

[0129] **에스트라디올 발레레이트 웨이퍼, 90 μg (제형 E)**

성분의 명칭	양	기능
활성 성분		
에스트라디올 발레레이트 *(~ 0.090 mg 에스트라디올)*	0.118 mg	활성 성분
기타 성분		
HPMC	24.882 mg	매트릭스 중합체
정제수*	q.s.	공정 용매
에탄올 96%*	q.s.	공정 용매
총 질량 :	25.000 mg	

[0130] *제조 과정 중 증발됨

[0131] **에스트라디올 발레레이트 웨이퍼, 270 μg (제형 F)**

성분의 명칭	양	기능
활성 성분		
에스트라디올 발레레이트 *(~ 0.270 mg 에스트라디올)*	0.353 mg	활성 성분
기타 성분		
HPMC	24.647 mg	매트릭스 중합체
정제수*	q.s.	공정 용매
에탄올 96%*	q.s.	공정 용매
총 질량 :	25.000 mg	

[0132] *제조 과정 중 증발됨

[0133] **에스트라디올 헤미하이드레이트 웨이퍼, 40 μg (제형 G)**

성분의 명칭	양	기능
활성 성분		
에스트라디올 헤미하이드레이트 *(~ 0.040 mg 에스트라디올)*	0.041 mg	활성 성분
기타 성분		
HPMC	24.959 mg	매트릭스 중합체
정제수*	q.s.	공정 용매
에탄올 96%*	q.s.	공정 용매
총 질량 :	25.000 mg	

[0134] *제조 과정 중 증발됨

[0135] **에스트라디올 헤미하이드레이트 웨이퍼, 45 ㎍ (제형 H)**

성분의 명칭	양	기능
활성 성분		
에스트라디올 헤미하이드레이트 *(~ 0.045 mg 에스트라디올)*	0.047 mg	활성 성분
기타 성분		
HPMC	24.953 mg	매트릭스 중합체
정제수*	q.s.	공정 용매
에탄올 96%*	q.s.	공정 용매
총 질량 :	25.000 mg	

[0136] *제조 과정 중 증발됨

[0137] **에스트라디올 헤미하이드레이트 웨이퍼, 50 ㎍ (제형 I)**

성분의 명칭	양	기능
활성 성분		
에스트라디올 헤미하이드레이트 *(~ 0.050 mg 에스트라디올)*	0.052 mg	활성 성분
기타 성분		
HPMC	24.948 mg	매트릭스 중합체
정제수*	q.s.	공정 용매
에탄올 96%*	q.s.	공정 용매
총 질량 :	25.000 mg	

[0138] *제조 과정 중 증발됨

[0139] **에스트라디올 헤미하이드레이트 웨이퍼, 80 ㎍ (제형 J)**

성분의 명칭	양	기능
활성 성분		
에스트라디올 헤미하이드레이트 *(~ 0.080 mg 에스트라디올)*	0.083 mg	활성 성분
기타 성분		
HPMC	24.917 mg	매트릭스 중합체
정제수*	q.s.	공정 용매
에탄올 96%*	q.s.	공정 용매
총 질량 :	25.000 mg	

[0140] *제조 과정 중 증발됨

[0141] **에스트라디올 헤미하이드레이트 웨이퍼, 120 ㎍ (제형 K)**

성분의 명칭	양	기능
활성 성분		
에스트라디올 헤미하이드레이트 *(~ 0.120 mg 에스트라디올)*	0.124 mg	활성 성분
기타 성분		
HPMC	24.876 mg	매트릭스 중합체
정제수*	q.s.	공정 용매
에탄올 96%*	q.s.	공정 용매
총 질량 :	25.000 mg	

[0142] *제조 과정 중 증발됨

[0143] **에스트라디올 헤미하이드레이트 웨이퍼, 150 ㎍ (제형 L)**

성분의 명칭	양	기능
활성 성분		
에스트라디올 헤미하이드레이트 *(~ 0.150 mg 에스트라디올)*	0.155 mg	활성 성분
기타 성분		
HPMC	24.845 mg	매트릭스 중합체
정제수*	q.s.	공정 용매
에탄올 96%*	q.s.	공정 용매
총 질량 :	25.000 mg	

[0144] *제조 과정 중 증발됨

[0145] 이해되는 바와 같이, 다른 양의 에스트라디올 및/또는 에스트라디올 유도체를 함유하는 유사 웨이퍼는 본원에 기재된 공정을 사용하여 용이하게 제조할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 감미료 및/또는 향료가 제형에 첨가된다.

[0146] **실시예 2 - 임상 연구 (PK 연구)**

[0147] 연구 개요

[0148] **센터 및 국가** 유럽연합 내 1개 센터

[0149] **연구 목적** 다른 적용 경로를 통해 투여된 에스트로겐의 적용과 비교하여, 상이한 웨이퍼의 적용 이후 에스트라디올의 상대적 생체이용률 및 PK 프로파일을 조사하기 위함

[0150] **연구 설계** 단일 센터, 개방 표지, 무작위 교차 연구

[0151] **연구 개체군** 11명의 건강한 폐경후 여성

[0152] **치료** 두 가지 상이한 에스트라디올 웨이퍼 제형 (B 및 E)

[0153] 경구 에스트라디올 정제 하나 (아바덴 (Avaden)(등록상표), 1 mg)

[0154] 비강내 에스트라디올 스프레이 하나 (에어로디올 (등록상표), 300 ㎍)

[0155] **지속 기간** 4회 단일-투여량 치료와 각각의 치료 사이 1주의 투여중단으로 4주까지

[0156] **변수** 웨이퍼 제형의 적용 이후, 경구 정제 및 비강내 스프레이와 비교한 에스트라디올의 투여량-정규화 AUC($0-t_{last}$)

[0157] 2차 변수:

[0158] C_{max}, t_{max}, AUC($0-t_{last}$) 등과 같은 모든 약물동태학 파라미터의 기술 통계학

[0159] **결과**

[0160] 모든 파라미터가 각각의 에어로디올(등록상표) 수치의 백분율로 표시된, 하기 투여량-정규화하지 않은 데이터를 얻었다.

[0161]

제형(%)	투여량* (%)	AUC (%)	C_{max}
웨이퍼 B (에스트라디올 헤미하이드레이트)	30	60	45
웨이퍼 E (에스트라디올 발레레이트)	30	32	12
에어로디올(등록상표) (비강내)	100	100	100
아바덴(등록상표) (경구)	333	43	2

* 상응하는 에스트라디올의 양으로 계산됨

[0162] 상기 데이터는 "펄스-유사" 약물동태학 프로파일이 얻어짐을 나타내고, 본 발명의 투여 형태의 생체이용률 (및 C_{max}), 특히 에스트라디올 헤미하이드레이트를 포함하는 투여 형태가 경구 투여된 정제의 생체이용률 (및 C_{max})보다 유의적으로 높음을 나타낸다.

[0163] 또한, 오직 30%의 에어로디올(등록상표) 투여량을 포함하는 본 발명의 투여 형태는 여전히 에어로디올(등록상표) 수치의 60%인 생체이용률을 초래하였다. 따라서, 본 발명에 따라 제형화되는 경우 에스트라디올은 비강내로 투여되는 것보다 훨씬 높은 생체이용률을 갖는 것으로 나타난다. 보다 특히, 본 발명의 투여 형태는 비강내로 투여된 제형의 생체이용률의 2배의 생체이용률을 가진다. 결과적으로, 비강내로 투여되는 경우 필요한 투여량과 비교하여 본 발명에 따른 제형에는 단지 절반의 투여량이 필요하다.

[0164] **실시예 3 - 임상 실험**

[0165] 연구 개요

[0166] **센터 및 국가** 90개 초과의 센터

[0167] 미국: 대략 50%의 센터/환자

[0168] 다른 지역: 유럽연합

[0169] **연구 목적** 위약 및 비교물과 비교하여 다섯 가지 상이한 농도의 에스트라디올 웨이퍼 제형의 효능 (중간 내지 심한 안면 홍조의 감소) 및 일반적 안전성을 조사하기 위함

[0170] **연구 설계** 다중센터, 이중맹검, 무작위, 위약-대조군, 활성-대조군 연구

[0171] **연구 개체군** 자궁절제된 폐경후 여성

[0172] **치료** 다섯 가지 에스트라디올 웨이퍼 아암 (arms) 위약

[0173] 비교물 (프리마린 (Premarin)(등록상표)의 1-2회 투여량)

[0174] **지속 기간** 13 주기 (12개월)

[0175] **변수** 주요 효능 변수는 FDA 지침 (상기 인용됨)에 정의된 4주 및 12주에서 중간 내지 심한 홍조의 기준선으로부터의 평균 변화임

[0176] 2차 변수:

[0177] - 외음부 및 질 위축의 징후

[0178] - 지질, 응고 및 간 에스트로겐성의 실험실 측정 의 다른 변수 (예를 들어, SHBG, IGF1)

[0179] - 골 교체 표지

[0180] - 유방조영술 유방 밀도

[0181] - 일반적 안전성: 이상 반응, 순응도,

[0182] 일반적 신체적 및 부인과적 진찰 (경부 도말 포함), 활력 징후 및 체중

[0183] 신규 약학적 약물 제제의 효능 및 안전성은 통상적으로 임상 3상 연구에서 조사된다. 폐경후 여성에서 지시 혈관운동성 징후 (안면 홍조)의 연구를 설계하는 방법에 대한, 미국 및 유럽연합 당국 (FDA 지침 (상기 인용됨), 및 폐경후 여성에서 에스트로겐 결핍 징후의 호르몬 대체 요법을 위한 의학 제품의 임상 조사에 대한 지침; EMEA; 유럽의약품기구 (The European Medicines Agency); 2005년 10월)의 권고 사항은, 예를 들어 다음을 포함한다:

[0184] 연구는 12주의 치료 지속 기간 동안 무작위, 이중맹검, 위약-대조군 설계로 수행되어야 한다. 주요 필수조건 환자는 연구의 치료 단계의 시작 전 (기준선에서) 하루에 미리 정의된 최소 횟수의 안면 홍조를 나타내어야 한다. 중간 내지 심한 안면 홍조만이 치료를 필요로 하는 것으로 분류된다.

[0185] 환자는 치료 단계 전 및 도중 연구 기간 중 근본 데이터로 작용하는 안면 홍조의 기록을 위해 특별히 설계된 일기장을 받는다. 여성은 경험하는 안면 홍조의 횟수 및 그의 심각도를 매일 기록해야 한다:

[0186] 약함: 땀은 나지 않고 열이 느껴짐

[0187] 중간: 땀이 나면서 열이 느껴짐; 활동을 계속할 수 있음

[0188] 심함: 땀이 나면서 열이 느껴짐; 활동의 중단을 야기함.

[0189] 연구 제제의 유효성은 12주에 중간 내지 심한 안면 홍조의 빈도 및 심각도의 감소로 나타날 것이다. 기준선에서부터 12주까지의 안면 홍조의 평균 변화 및 12주에 연구 제제 대 위약의 평균 변화는 통계적 유의성을 나타낼 것이다. 25%의 위약 반응자 비율 (반응자: 12주에 중간 내지 심한 안면 홍조가 기준선으로부터 75% 이상 감소된 것으로 정의됨)을 가정하여, 에스트라디올-함유 웨이퍼의 적용은, 최저 유효 에스트라디올 투여량이 대략 45%의 반응자 비율을 나타내는 경우 안면 홍조의 치료에서 효과적인 것으로 간주될 것이고; 대략 90%의 반응자 비율은 시장에서 사용되는 표준 투여량 (예를 들어, 1 mg의 에스트라디올 경구 투여에 상응함)의 효능을 반영하는 것으로, 따라서 90% 초과의 반응자 비율은 보다 높은 투여량을 반영하는 것으로 간주될 수 있고; 중간 유효 투여량은 최저 유효 투여량 내지 표준 투여량의 반응자 비율을 초래할 것이다. (상기 가정한 바와 같은) 위약에 대한 반응자 비율이 보다 낮은 또는 보다 높은 백분율을 초래한다면, 연구 제제에서 가정되는 비율을 그에 따라 조절해야 할 것이다.

[0190] **실시예 4 - 에스트라디올 검정**

[0191] 에스트라디올은 두 가지 상이한 검정으로 측정될 수 있다:

[0192] GC/MS/MS

[0193] 본드엘루트 서티파이 (BondElut Certify)(등록상표) 고체상 카트리지를 사용하여 1.00 ml의 인간 혈청에서 분석물 및 그의 중수소화된 내부 표준을 추출하였다. 에스트라디올 및 에스트론은 고체상 카트리지로부터 에틸 아세테이트로 용리되었다. 분석물은 하기 3개의 유도화 단계를 거친다: (1) 펜타플루오로벤조일 클로라이드와의 반응, (2) O-(2,3,4,5,6-펜타플루오로벤질)-하이드록실아민 하이드로클로라이드와의 반응, 및 (3) MSTFA와의 반응. 그 후, 유도화된 분석물은, DB-17 융합된 실리카 모세관 컬럼을 사용한 기체 크로마토그래피로 분리하고,

화학 음이온화를 사용하여 탠덤 질량 분석법으로 검출하였다. A 1/(농도)^2 가중시킨 최소제곱회귀 분석을 사용하여 교정 데이터에 선형 함수를 피팅시켰다.

[0194] LC/MS/MS

[0195] 500 ㎕의 샘플 분취량을 25 ㎕의 내부 표준 작업 용액으로 강화시켰다. 5.0 ㎖의 10:90 (v/v) 에틸 아세테이트/헥산을 이용하여 액체-액체 추출하여 분석물을 단리하였다. 40-50℃에서 질소의 스트림 하에서 용매를 증발시키고 남은 잔여물을 유도화하였다. 유도화된 분석물을 3.0 ㎖의 10:90 (v/v) 에틸 아세테이트/헥산으로 추출하고, 용매를 증발시키고, 남은 잔여물은 150 ㎕의 아세토니트릴 및 200 ㎕의 물로 재구성하였다. 최종 추출은 탠덤 질량 분석법 검출과 함께 고성능 액체 크로마토그래피를 통해 분석하였다.