



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년02월13일  
 (11) 등록번호 10-0802366  
 (24) 등록일자 2008년02월01일

(51) Int. Cl.

*A61K 31/565* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7008855  
 (22) 출원일자 2002년07월09일  
 심사청구일자 2005년12월16일  
 번역문제출일자 2002년07월09일  
 (65) 공개번호 10-2002-0073499  
 (43) 공개일자 2002년09월26일  
 (86) 국제출원번호 PCT/GB2001/000049  
 국제출원일자 2001년01월08일  
 (87) 국제공개번호 WO 2001/51056  
 국제공개일자 2001년07월19일

(30) 우선권주장

0000313.7 2000년01월10일 영국(GB)  
 0008837.7 2000년04월12일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

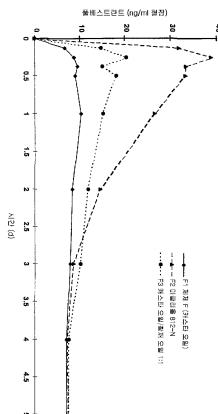
EP 346014 A  
 WO 96/19997 A  
 WO 97/21440 A

전체 청구항 수 : 총 29 항

심사관 : 이동욱

**(54) 풀베스트란트 제제****(57) 요 약**

본 발명은 화합물, 즉  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸설피닐)노닐]에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17 $\beta$ -디올을 함유하는 주사 투여용으로 적합한 신규 서방성 약학 제제, 보다 구체적으로 리시놀레이트 부형제 중의 화합물  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸설피닐)노닐]에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17 $\beta$ -디올용액을 함유하는 주사 투여용으로 적합한 제제에 관한 것으로, 상기 용액은 상기 리시놀레이트 부형제 중에 혼화 가능한 비수성 에스테르 용매 및 1종 이상의 알콜을 더 포함한다.

**대표도 - 도1**

## (81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키

OA OAPI특허 : 부르카나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

근육내 주사용으로 적합한 약학 제제로서, 폴베스트란트, 제제 부피 당 30 중량% 이하의 약학적으로 허용 가능한 알콜, 제제 부피 당 1 중량% 이상의 리시놀레이트 부형제 중에 혼화 가능한 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매 및 45 mg/ml 이상의 폴베스트란트의 제제를 제조하기에 충분한 양의 리시놀레이트 부형제를 포함하는 약학 제제.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 25% w/v 이하의 약학적으로 허용 가능한 알콜을 함유하는 약학 제제.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 20% w/v 이하의 약학적으로 허용 가능한 알콜을 함유하는 약학 제제.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 15-25% w/v의 약학적으로 허용 가능한 알콜을 함유하는 약학 제제.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 17-23% w/v의 약학적으로 허용 가능한 알콜을 함유하는 약학 제제.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 60% w/v 이하의 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매를 함유하는 약학 제제.

### 청구항 7

제6항에 있어서, 50% w/v 이하의 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매를 함유하는 약학 제제.

### 청구항 8

제6항에 있어서, 45% w/v 이하의 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매를 함유하는 약학 제제.

### 청구항 9

제6항에 있어서, 40% w/v 이하의 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매를 함유하는 약학 제제.

### 청구항 10

제6항에 있어서, 35% w/v 이하의 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매를 함유하는 약학 제제.

### 청구항 11

제6항에 있어서, 30% w/v 이하의 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매를 함유하는 약학 제제.

### 청구항 12

제6항에 있어서, 25% w/v 이하의 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매를 함유하는 약학 제제.

### 청구항 13

제6항에 있어서, 10-25% w/v의 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매를 함유하는 약학 제제.

### 청구항 14

제6항에 있어서, 12-18% w/v의 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매를 함유하는 약학 제제.

### 청구항 15

근육내 주사용으로 적합한 약학 제제로서, 풀베스트란트, 제제 부피 당 15-25 중량%의 약학적으로 허용 가능한 알콜, 제제 부피 당 10-25 중량%의 리시놀레이트 부형제 중에 혼화 가능한 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매 및 45 mg/ml 이상의 풀베스트란트의 제제를 제조하기에 충분한 양의 리시놀레이트 부형제를 포함하는 약학 제제.

### 청구항 16

제15항에 있어서, 풀베스트란트, 제제 부피 당 17-23 중량%의 약학적으로 허용 가능한 알콜, 제제 부피 당 12-18 중량%의 리시놀레이트 부형제 중에 혼화 가능한 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매 및 45 mg/ml 이상의 풀베스트란트의 제제를 제조하기에 충분한 양의 리시놀레이트 부형제를 포함하는 약학 제제.

### 청구항 17

제1항 내지 제5항, 제15항 및 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 알콜이 에탄올과 벤질 알콜과의 혼합물인 약학 제제.

### 청구항 18

제1항 내지 제5항, 제15항 및 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매는 벤질 벤조에이트, 에틸 올레아이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트 또는 이들의 임의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 약학 제제.

### 청구항 19

제1항 내지 제5항, 제15항 및 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매가 벤질 벤조에이트인 약학 제제.

### 청구항 20

풀베스트란트, 제제 부피 당 15-25 중량%의 약학적으로 허용 가능한 알콜, 제제 부피 당 10-25 중량%의 리시놀레이트 부형제 중에 혼화 가능한 벤질 벤조에이트 및 45 mg/ml 이상의 풀베스트란트의 제제를 제조하기에 충분한 양의 리시놀레이트 부형제를 포함하는 근육내 주사용으로 적합한 약학 제제.

### 청구항 21

제20항에 있어서, 풀베스트란트, 제제 부피 당 17-23 중량%의 약학적으로 허용 가능한 알콜, 제제 부피 당 12-18 중량%의 리시놀레이트 부형제 중에 혼화 가능한 벤질 벤조에이트 및 45 mg/ml 이상의 풀베스트란트의 제제를 제조하기에 충분한 양의 리시놀레이트 부형제를 포함하는 약학 제제.

### 청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 알콜이 에탄올과 벤질 알콜과의 혼합물인 약학 제제.

### 청구항 23

제22항에 있어서, 상기 에탄올과 벤질 알콜은 제제 부피 당 동일한 중량%로 존재하는 것인 약학 제제.

### 청구항 24

제1항 내지 제5항, 제15항, 제16항, 제20항 및 제21항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 제제의 총부피가 6 ml 이하이고, 상기 풀베스트란트의 농도가 45 mg/ml 이상인 약학 제제.

### 청구항 25

제1항 내지 제5항, 제15항, 제16항, 제20항 및 제21항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 제제 내의 풀베스트란트의 총량이 250 mg 이상이고, 상기 제제의 총부피가 6 ml 이하인 약학 제제.

### 청구항 26

제25항에 있어서, 상기 제제 내의 폴베스트란트의 총량이 250 mg이고, 상기 제제의 총부피가 5~5.25 ml인 약학 제제.

### 청구항 27

제1항 내지 제5항, 제15항, 제16항, 제20항 및 제21항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 알콜이 제제 부피 당 10 중량%의 에탄올과 제제 부피 당 10 중량%의 벤질 알콜과의 혼합물이고, 상기 제제는 제제 부피 당 15 중량%의 벤질 벤조에이트를 함유하며, 상기 리시놀레이트 부형제가 캐스타 오일인 약학 제제.

### 청구항 28

의학적 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제5항, 제15항, 제16항, 제20항 및 제21항 중 어느 하나의 항에 정의된 근육내 주사용으로 적합한 약학 제제.

### 청구항 29

삭제

### 청구항 30

제27항에 정의된 약학 제제를 함유하는 주사기 또는 바이알.

### 청구항 31

삭제

### 청구항 32

삭제

### 청구항 33

삭제

## 명세서

### 기술분야

<1>

본 발명은 화합물, 즉  $7\alpha-[9-(4,4,5,5,5\text{-펜타플루오로펜틸설피닐})노닐]에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17\beta\text{-디올}$ 을 함유하는 주사 투여용으로 적합한 신규 서방성(sustained release) 약학 제제, 보다 구체적으로 리시놀레이트 부형제 중의 화합물  $7\alpha-[9-(4,4,5,5,5\text{-펜타플루오로펜틸설피닐})노닐]에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17\beta\text{-디올}$  용액을 함유하는 주사 투여용으로 적합한 제제에 관한 것으로, 상기 용액은 상기 리시놀레이트 부형제 중에 혼화 가능한 비수성 에스테르 용매 및 1종 이상의 알콜을 더 포함한다.

### 배경기술

<2>

에스트로겐 박탈(deprivation)은 유방 및 생식관의 많은 양성 및 악성 질병의 치료에 기본적인 것이다. 이것은 폐경기 여성에 있어서 외과술 수단, 방사선 치료 수단 또는 의학적 수단을 통한 난소 기능의 제거(ablation)에 의해, 그리고 폐경기 여성에 있어서 아로마타제 억제제의 사용에 의해 이루어진다.

<3>

에스트로겐 중지(withdrawal)에 대한 대안적인 접근방법은 에스트로겐을 항에스트로겐으로 길항작용 처리하는 것이다. 이러한 항에스트로겐은 에스트로겐 반응성 조직의 핵 내에 존재하는 에스트로겐 수용체(ER)에 결합하여 그 ER에 대하여 경쟁하는 약물이다. 종래의 비스테로이드 항에스트로겐(예컨대, 타목시펜)이 ER에 대하여 효율적으로 경쟁하지만, 항에스트로겐의 유효성은 그 항에스트로겐이 나타내는 부분적인 작동성(agonism)에 의해 제한받는 경우가 많은데, 이것은 에스트로겐 매개된 활성의 불완전한 차단을 초래한다(Furr 및 Jordan 1984, May 및 Westley 1987).

<4>

작동물질 특성을 나타내는 비스테로이드 항에스트로겐에 대한 가능성은 에스트로겐의 정상적인 전사 호르몬 반응을 및 이 결과로서 생기는 정후들 중 어느 하나를 활성화하는 일 없이 높은 친화도로 ER과 결합하는 신규한 화합물에 대한 연구조사를 촉진시켰다. 이러한 분자는 타목시펜류 리간드와 뚜렷하게 구별되고 에스트로겐의 자

극반응성(tropic) 효과의 완전한 제거를 유도할 수 있는 "순수한" 항에스트로겐이다. 그러한 화합물은 E.R.D.(Estrogen-Receptor Downregulator)라고 칭한다. 신규 순수한 항에스트로겐의 설계 및 시험에 대한 이론적 근거는 문헌[Bowler 등 1989, Wakeling 1990a, 1990b, 1990c, Wakeling 및 Bowler, 1987, 1988]에 기재되어 있다.

- <5> 7 $\alpha$  위치에 알킬설피닐 측쇄를 지닌 에스트라디올의 스테로이드 유사체는 에스트로겐 활성이 결여된 화합물의 최초 예들을 제공하였다(Bowler 등 1989). 이들 중 하나인 7 $\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸설피닐)노닐]에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17 $\beta$ -디올은 순수한 에스트로겐 길항물질 활성을 기초로 하는 집중적인 연구를 위해 선택한 것으로, 다른 이용 가능한 항에스트로겐보다 항에스트로겐 효능을 현저히 증가시켰다. 7 $\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸설피닐)노닐]에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17 $\beta$ -디올을 사용한 시험관내 연구결과 및 초기 임상 실험은 에스트로겐-의존성 증후, 예컨대 유방암 및 특정한 양성 부인과 질환에 대한 치료제로서 약물의 개발에 관심을 촉진시켰다.
- <6> 7 $\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸설피닐)노닐]에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17 $\beta$ -디올 또는 ICI 182,780은 이후 사용되고 있는 국제적으로 비독점적 명칭인 풀베스트란트(fulvestrant)로 지정되었다. 풀베스트란트를 언급한 경우, 이것은 이것의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이것의 모든 가능한 용매화물을 포함하는 것을 의미한다.
- <7> 풀베스트란트는 에스트라디올의 친화도와 유사한 친화도로 ER에 결합하고 시험관내에서 사람의 유방암 세포에 미치는 에스트라디올의 성장 자극 작용을 완전히 차단한다. 그러므로, 풀베스트란트는 이러한 관점에서 타목시펜보다 효능이 더 강력하고 더 효과적이다. 풀베스트란트는 래트, 마우스 및 원숭이에 있어서 에스트라디올의 자궁 자극반응성(uterotropic) 작용을 완전히 차단하고, 또한 타목시펜의 자궁 자극반응성 작용도 차단한다.
- <8> 풀베스트란트는 임상적으로 이용 가능한 항에스트로겐, 예컨대 타목시펜 및 토레미펜의 특성인 에스트로겐류 자극 활성을 전혀 갖고 있지 않기 때문에, 풀베스트란트는 보다 신속하거나, 완전하거나 또는 보다 길게 지속적인 종양 퇴화; 보다 낮은 발병률 또는 치료에 대한 보다 느린 내성의 진전 속도; 및 종양 침윤의 감소가 특징인 개선된 치료 활성을 제공할 수 있다.
- <9> 미손상된 성인 래트에 있어서, 풀베스트란트는 골 밀도에 악영향을 미치지 않거나 또는 증가된 고나도트로핀 분비를 유도하는 투여량에서 자궁의 최대 퇴화를 달성한다. 이것이 사람에서도 적용되는 경우, 그러한 연구결과는 임상적으로 매우 중요할 수 있다. 감소된 골 밀도는 자궁내막증을 위한 에스트로겐 제거 치료의 기간을 제한한다. 풀베스트란트는 시상하부 ER을 차단하지 못한다. 에스트로겐 제거는 또한 고열 홍조 및 다른 폐경기 징후를 발생 또는 악화시킨다. 그러나, 풀베스트란트는 혈뇌 장막(blood-brain barrier)을 통과하지 못하기 때문에 그러한 작용을 일으키지 않는다.
- <10> 유럽 특히 출원 제0 138 504호에서는 특정 스테로이드 유도체가 효과적인 항에스트로겐 약물임을 개시하고 있다. 그 개시내용은 스테로이드 유도체의 제법에 관한 정보를 포함하고 있다. 특히, 실시예 325에 관한 화합물 7 $\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸설피닐)노닐]에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17 $\beta$ -디올의내용이 개시되어 있는데, 그 화합물은 청구항 4에 특별히 지정되어 있다. 또한, 상기 출원에서는 상기 발명의 화합물이 약학적으로 허용 가능한 회석제 또는 담체와 함께 상기 출원 발명의 스테로이드 유도체를 포함하는 약학 조성물의 형태로 사용할 수 있다는 것도 개시하고 있다. 상기 출원에서는 상기 조성물이 경구 또는 비경구 투여에 적합한 형태로 존재할 수 있다는 점을 기술하고 있다.
- <11> 풀베스트란트는 다른 스테로이드계 화합물과 마찬가지로 이러한 화합물의 제제화를 어렵게 만드는 특정한 물리적 특성을 나타낸다. 풀베스트란트는 다른 스테로이드 화합물과 비교해도 특히 지방친화성 분자이고, 그 수용해도는 약 10 ng/ml 정도로 매우 낮다(이 수치는 물/용매 혼합물의 용질로부터 얻어지는 평가치이다. 왜냐하면, 그러한 낮은 측정량은 물로만 이루어진 용질 중에서는 이루어질 수 없기 때문이다).
- <12> 현재에는 상품화되고 있는 다수의 주사 가능한 서방성 스테로이드 제제가 있다. 보통 이러한 제제는 용매로서 오일을 사용하고 있는데, 그 제제에는 추가 부형제가 존재할 수 있다. 하기 표 1에는 몇가지 상품화된 주사 가능한 서방성 제제가 기재되어 있다.

## 표 1

&lt;13&gt;

## 장시간 작용하는 근육내 주사용 유제 주사액

제품명	스테로이드	투여량	유형	회사명	공급원
SUSTANON 100	테스토스테론 프로페오네이트	30 mg	안드로겐	Organon	ABPI Data Sheet Comp. 1999
	테스토스테론 페닐프로페오네이트	60 mg	안드로겐	Organon	
	테스토스테론 이소카프로에이트	60 mg	안드로겐	Organon	
	테스토스테론 데카노에이트	100 mg	안드로겐	Organon	
PROLUTON DEPOT	히드록시 프로게스테론 헥사노에이트	250 mg/ml	프로게스테론	Schering HC	ABPI Data Sheet Comp. 1999
TOCOGESTAN	히드록시 프로게스테론 에난테이트	200 mg	프로게스테론	Theramax	Dict. Vidal 1999
	프로게스테론	50 mg	프로게스테론	Theramax	
	$\alpha$ -토코페롤	250 mg	프로게스테론	Theramax	
TROPHOBOLENE	에스트라프로니케이트	1.3 mg	혼합형	Theramax	Dict. Vidal 1997
	난드롤론 운데카노에이트	50 mg	혼합형	Theramax	
	히드록시프로게스테론 헵 타노에이트	80 mg	혼합형	Theramax	
NORISTERAT	노레티스테론 에난토에이트	200 mg	피임형	Schering HC	ABPI Data Sheet Comp. 1999
BENZO-GYNOESTR YL	에스트라디올 헥사히드로벤조에이트	5 mg	에스트라디올	Roussel	Dict. Vidal 1998
PROGESTERONE-R ETARD	히드록시 프로게스테론 카프로에이트	250 mg/ml	프로게스테론	Pharlon	Dict. Vidal 1999
GRAVIBINAN	에스트라디올 17- $\beta$ -발레 에이트	5 mg/ml	혼합형	Schering HC	Dict. Vidal 1995
	히드록시프로게스테론 카프로에이트	250 mg/ml	혼합형	Schering HC	
PARABOLAN	트렌볼론	76 mg	안드로겐	Negma	Dict. Vidal 1997
DELESTROGEN	에스트라디올 발레에이트	20 mg/ml 40 mg/ml	에스트라디올	BMS	J.Pharm. Sci(1964) 53(8) 891  53(8) 891
DELALUTIN	17-히드록시 프로게스테론	250 mg/ml	프로게스테론	BMS	J.Pharm. Sci(1964) 53(8) 891

&lt;14&gt;

제품명	스테로이드	오일	BzBz	BzOH	EtOH	투여량	투여 기간
-----	-------	----	------	------	------	-----	-------

SUSTANON 100	테스토스테론 프로피오네이트	아라키스		0.1 ml		1 ml	3주
	테스토스테론 페닐프로피오네이트	동일				동일	동일
	테스토스테론 이소카프로에이트	동일				동일	동일
	테스토스테론 데카노에이트	동일				동일	동일
PROLUTON DEPOT	히드록시 프로게스테론 헥사노에이트	캐스타	46% 이하			1 ml 또는 2 ml	1주
TOCOGESTAN	히드록시 프로게스테론 에난테이트	에틸 올레이트	* 40%			2 ml	< 1주
	프로게스테론	동일	동일			동일	동일
	$\alpha$ -토코페롤	동일	동일			동일	동일
TROPHOBOLENE	에스트라프로니케이트	올리브	45%			1 ml	15일 내지 30일
	난드롤론 운데카노에이트	동일	동일			동일	동일
	히드록시프로게스테론 헵 타노에이트	동일	동일			동일	동일
NORISTERAT	노레티스테론 에난토에이트	캐스타	YES			1 ml	8주
BENZO-GYNOESTR YL	에스트라디올 헥사히드로벤조에이트	아라키스				1 ml	1주
PROGESTERONE-R ETARD	히드록시 프로게스테론 카프로에이트	캐스타	YES			1 ml 또는 2 ml	1주
GRAVIBINAN	에스트라디올 17- $\beta$ -발레 에이트	캐스타	YES			1 ml 또는 2 ml	1-2주
	히드록시프로게스테론 카프로에이트	동일	동일			동일	동일
PARABOLAN	트렌볼론	아라키스		75 mg	45 mg	1.5 ml	2 주
DELESTROGEN	에스트라디올 발레에이트	캐스타	78% 58%	20% 40%	2% 2%		
DELALUTIN	17-히드록시 프로게스테론	캐스타	YES	YES	2% 이하		

<15> BzBz는 벤질 벤조에이트이고, BzOH는 벤질 알콜이며, EtOH는 에탄올이며, Dict. vidal는 사전 vidal이고, %는 w/v이며, \*는 단일 샘플로부터 직접 측정했을 때 얻은 근사치이다.

<16> 표 1에 기재된 제제에는 화합물 및 추가 부형제, 예컨대 종래부터 사용되어 온 벤질 벤조에이트, 벤질 알콜 및 에탄올을 가용화시키기 위해 다수의 상이한 오일이 사용된다. 스테로이드 활성 성분을 가용화시키는 데 필요한 오일의 부피는 매우 적다. 지속성 방출(extended release)은 1주 내지 8주 동안 이루어질 수 있다.

<17> 미국 특허 제5,183,814호의 실시예 3에는, 풀베스트란트 50 mg, 벤질 알콜 400 mg 및 용액을 부피 1 ml로 보충하는 데 충분한 캐스타 오일을 포함하는 풀베스트란트의 유계 주사 제제가 기재되어 있다. 미국 특허 제 5,183,814호에 기재된 바와 같이 제제의 상업적 규모의 제조는 높은 알콜 농도에 의해 복잡해 진다. 그러므로, 상기 제제로부터 풀베스트란트가 침전되는 것을 방지하면서 풀베스트란트 제제 내의 알콜 농도를 저하시키는 것이 필요하게 된다.

<18> 표 2는 다수의 상이한 용매 중에서 풀베스트란트의 용해도를 나타낸 것이다.

### 표 2

<19> 풀베스트란트의 용해도

용매	용해도(25°C에서의 mg/ml)
물	0.001
아라키스(Arachis) 오일	0.45
참깨 오일	0.58
캐스타(Castor) 오일	20
미글리올(Miglyol) 810	3.06
미글리올 812	2.72
에틸 올레아이트	1.25
벤질 벤조에이트	6.15
이소프로필 미리스테이트	0.80
스판(Span) 85(계면활성제)	3.79
에탄올	> 200
벤질 알콜	> 200

<20> 상기 표 2로부터 알 수 있는 바와 같이, 풀베스트란트는 시험한 다른 오일 중 어느 것보다 캐스타 오일 중에서 보다 현저하게 더 큰 용해성을 갖고 있다. 스테로이드 화합물에 대한 캐스타 오일의 보다 큰 용매화 성능은 공지되어 있는데, 이것은 캐스타 오일 중에 존재하는 트리글리세라이드 속에 있는 주성분인 리시놀레산의 다수의 히드록시기에 기인한다. 이것은 문헌[Riffkin 등, J. Pharm. Sci., (1964), 53, 891]을 참조할 수 있다.

<21> 그러나, 가장 우수한 유계 용매인 캐스타 오일을 사용한다고 해도, 본 발명자들은 환자에게 작은 부피의 주사액으로 투여하는 데 충분한 고농도를 달성하고, 치료적으로 유의적인 방출 속도를 달성하기 위해 단일의 유계 용매만으로 풀베스트란트를 용해시키는 것이 불가능하다는 점을 발견하게 되었다. 치료적으로 유의적인 방출 속도를 달성하는 데 요구되는 풀베스트란트의 양은 제제 부피가 10 ml 이상일 정도로 큰 것을 필요로 한다. 이것은 사람 치료법에 유의적으로 매우 충분한 투여량으로 투여할 수 있도록 의사가 제제를 매우 큰 부피로 주사하는 것을 필요로 한다.

<22> 현재 통용되고 있는 지침서에서는 단지 액체 5 ml 이하만이 단일 주사액으로 근육내 주사되어야 함을 권장하고 있다. 1개월 동안 장시간 작용하는 풀베스트란트의 데포우 제제에 필요한 약리학적 활성 투여량은 약 250 mg이다. 그러므로, 바로 캐스타 오일에 용해되는 경우, 풀베스트란트는 10 ml 이상의 캐스타 오일 중에 존재한 상태로 투여하는 것이 요구된다.

### 발명의 상세한 설명

<23> 풀베스트란트가 자유롭게 용해 가능하고 캐스타 오일과 혼화 가능한 유기 용매, 예컨대 알콜을 첨가할 수 있다. 캐스타 오일 중의 풀베스트란트 > 50 mg/ml의 농도에 고농도의 알콜을 첨가하여 제제를 달성함으로써, < 5 ml의 주사액 부피를 얻는다. 이것은 하기 표 3을 참조할 수 있다. 놀랍게도 본 발명자들은 캐스타 오일 및 알콜 중에 혼화 가능한 비수성 에스테르 용매의 도입이 50 mg/ml 이상의 농도로 풀베스트란트의 가용화를 상당히 용이하게 한다는 점을 발견하게 되었다. 이것은 하기 표 3을 참조할 수 있다. 연구결과는 비수성 에스테르 용매 중의 풀베스트란트의 용해도(상기 표 2를 참조할 수 있음)가 알콜 중의 풀베스트란트의 용해도보다 현저히 더 낮기 때문에 놀라운 것이다. 비수성 에스테르 용매 중의 풀베스트란트의 용해도는 또한 캐스타 오일 중의 풀베스트란트의 용해도보다 더 낮다.

<24> 그러므로, 본 발명자들은 본 발명의 제1 양태로서 리시놀레이트 부형제 중의 풀베스트란트(이 풀베스트란트는 3-10% w/v, 4-9% w/v, 4-8% w/v, 4-7% w/v, 4-6% w/v로 존재하는 것이 바람직하며, 약 5% w/v로 존재하는 것이 가장 바람직함), 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매 및 약학적으로 허용 가능한 알콜을 포함하고, 2주 이상 동안 치료적으로 유의적인 혈장 풀베스트란트 농도를 달성하는 근육내 투여용으로 적합한 약학 제제를 제공한다.

- <25> 본 발명의 제2 양태는 사람에 대한 근육내 주사용으로 적합하고, 주사후 2주 이상 동안 치료적으로 유의적인 혈장 풀베스트란트 농도를 달성할 수 있는 풀베스트란트 함유 약학 제제이다.
- <26> 본 발명의 제3 양태는 주사후 2주 이상 동안 치료적으로 유의적인 혈장 풀베스트란트 농도를 달성할 수 있는 제제를 제조하도록 풀베스트란트, 제제 부피 당 30 중량% 이하의 약학적으로 허용 가능한 알콜, 제제 부피 당 1 중량% 이상의 리시놀레이트 부형제 중에 혼화 가능한 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매 및 충분한 양의 리시놀레이트 부형제를 포함하는 근육내 주사용으로 적합한 약학 제제를 포함한다.
- <27> 본 발명의 제4 양태는 풀베스트란트가 45 mg/ml 이상인 제제를 제조하도록 풀베스트란트, 제제 부피 당 35 중량% 이하(바람직하게는 30% 및 이상적으로는 25%)의 약학적으로 허용 가능한 알콜, 제제 부피 당 1% 이상(바람직하게는 5% 이상 및 이상적으로는 10%)의 리시놀레이트 부형제 중에 혼화 가능한 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매 및 충분한 양의 리시놀레이트 부형제를 포함하는 근육내 주사용으로 적합한 약학 제제를 포함한다.
- <28> 제제의 구성성분에 대하여 제제 부피 당 중량%라는 용어를 사용하는 경우 임의 의심을 회피하기 위해서, 본 발명자들은 제제의 단위 부피 내에 구성성분의 특정한 중량%가 존재한다는 것을 의미한 것으로, 예를 들면 제제 부피 당 1 중량%는 제제의 부피 100 ml 내에 구성성분 1 g을 함유한다. 추가로 더 설명하면 하기 표와 같다.

제제 부피 당 x 중량%	제제 1 ml 당 x 중량
30 중량%	300 mg
20 중량%	200 mg
10 중량%	100 mg
5 중량%	50 mg
1 중량%	10 mg

- <30> 상기 설명한 바와 같이 본 발명의 바람직한 약학 제제는 다음과 같은 특징이 있다.
- <31> 1. 제제의 총부피는 6 ml 이하이고, 풀베스트란트의 농도는 45 mg/ml 이상이다.
- <32> 2. 제제 중의 풀베스트란트의 총량은 250 mg 이상이고, 제제의 총부피는 6 ml 이하이다.
- <33> 3. 제제 중의 풀베스트란트의 총량은 250 mg이고, 제제의 총부피는 5-5.25 ml이다.
- <34> 상기 제제는 담당 의사 또는 간호사로 하여금 필요한 투여량을 송달할 수 있도록 과량의 제제로서 포함될 수 있다는 점을 이해해야 한다. 그러므로, 5 ml 투여량이 필요한 경우, 제제에는 또한 0.25 ml까지의 과량으로, 바람직하게는 0.15 ml까지의 과량으로 존재한다는 점도 이해해야 한다. 전형적으로, 제제는 본 명세서에 설명한 바와 같이 제제의 단위 투여량을 함유하는 바이알 또는 예비 충전된 주사기, 바람직하게는 예비 충전된 주사기 속에 존재하는데, 이것은 본 발명의 또 다른 양태이다.
- <35> 상기 제제 중 어느 하나의 제제 내에 존재하는 약학적으로 허용 가능한 알콜의 바람직한 농도는 3% w/v 이상, 5% w/v 이상, 7% w/v 이상, 10% w/v 이상, 11% w/v 이상, 12% w/v 이상, 13% w/v 이상, 14% w/v 이상, 15% w/v 이상, 바람직하게는 16% w/v 이상으로 존재한다. 제제 내에 존재하는 약학적으로 허용 가능한 알콜의 바람직한 최적 농도는 28% w/v 이하, 22% w/v 이하 및 20% w/v 이하이다. 상기 제제 중 어느 하나의 제제 내에 존재하는 약학적으로 허용 가능한 알콜의 바람직한 범위는 상기 설명한 임의의 최소 값 또는 최대 값 중에서 선택하는데, 3-35% w/v, 4-35% w/v, 5-35% w/v, 5-32% w/v, 7-32% w/v, 10-30% w/v, 12-28% w/v, 15-25% w/v, 17-23% w/v, 18-22% w/v인 것이 바람직하고, 19-21% w/v인 것이 이상적이다.
- <36> 약학적으로 허용 가능한 알콜은 1종의 알콜로 이루어지거나 또는 2종 이상의 알콜의 혼합물, 바람직하게는 2종의 알콜의 혼합물로 이루어질 수 있다. 비경구 투여에 바람직한 약학적으로 허용 가능한 알콜로는 에탄올, 벤질 알콜 또는 이 에탄올과 벤질 알콜과의 혼합물이 있는데, 이 혼합물에서는 상기 에탄올과 벤질 알콜이 동일한 w/v 양으로 제제 내에 존재한다. 제제 알콜은 10% w/v의 에탄올과 10% w/v의 벤질 알콜을 함유하는 것이 바람직하다.
- <37> 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매는 단지 1종의 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르로 이루어지거나 또는 2종 이상의 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매의 혼합물로 이루어질 수 있다. 비경구

투여에 바람직한 약학적으로 허용 가능한 비수성 캐스타 에스테르 용매는 벤질 벤조에이트, 에틸 올레아이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트 및 이들의 임의 혼합물 중에서 선택된다.

<38> 리시놀레이트 부형제는 제제 내에 제제 부피 당 30 중량% 이상, 이상적으로는 제제 부피 당 40 중량% 이상 또는 50 중량% 이상의 비율로 존재하는 것이 바람직하다.

<39> 당업자라면, 약학적으로 허용 가능한 알콜은 약리학적 표준(예컨대, 미국, 영국, 유럽 및 일본 약전에 기술되는 것과 같음)을 만족시킬 정도의 품질을 갖고 있고, 게다가 몇 가지 물 및 가능한 다른 유기 용매를 함유하며, 예를 들면 미국 약전에 기재된 알콜은 15.56°C에서 측정했을 때 94.9 부피%보다 적지 않고, 96.0 부피%보다 많지 않는 에탄올을 함유한다. 미국 약전 내의 탈수소화된 알콜은 15.56°C에서 측정했을 때 99.5 부피% 이상의 에탄올을 함유할 수도 있다.

<40> 상기 제제 중 어느 하나의 제제 내에 존재하는 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매의 바람직한 농도는 5% w/v 이상, 8% w/v 이상, 10% w/v 이상, 11% w/v 이상, 12% w/v 이상, 13% w/v 이상, 15% w/v 이상, 16% w/v 이상, 17% w/v 이상, 18% w/v 이상, 19% w/v 이상 및 20% w/v 이상이다. 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매의 바람직한 최대 농도는 60% w/v 이하, 50% w/v 이하, 45% w/v 이하, 40% w/v 이하, 35% w/v 이하, 30% w/v 이하 및 25% w/v 이하이다. 바람직한 농도는 15% w/v이다. 상기 제제 중 어느 하나의 제제 내에 존재하는 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매의 바람직한 범위는 상기 설명한 임의의 최저값 또는 최대값 중에서 선택하는데, 5-60% w/v, 7-55% w/v, 8-50% w/v, 10-50% w/v, 10-45% w/v, 10-40% w/v, 10-35% w/v, 10-30% w/v, 10-25% w/v, 12-25% w/v, 12-22% w/v, 12-20% w/v, 12-18% w/v, 13-17% w/v인 것이 바람직하고, 14-16% w/v인 것이 이상적이다. 에스테르 용매는 벤질 벤조에이트가 바람직하며, 그 양은 약 15% w/v인 것이 가장 바람직하다.

<41> 당업자라면, 약학적으로 허용 가능한 수성 에스테르 용매는 이 용매가 약리학적 표준(예컨대, 미국, 영국, 유럽 및 일본 약전에 기재된 것)을 충족할 정도의 품질을 갖는 것을 이해해야 한다.

<42> 제제 내에서 약리학적으로 허용 가능한 알콜과 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매와의 바람직한 배합물은 하기 표와 같다.

<43>	약학적으로 허용 가능한 알콜(% w/v)	약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르(% w/v)
10-30	5-60, 7-55, 8-50, 10-50, 10-45, 10-40, 10-35, 10-30, 10-25, 12-25, 12-22, 12-20, 12-18, 13-17, 이상적으로는 14-16	
17-23	5-60, 7-55, 8-50, 10-50, 10-45, 10-40, 10-35, 10-30, 10-25, 12-25, 12-22, 12-20, 12-18, 13-17, 이상적으로는 14-16	
3-35, 4-35, 5-35, 5-32, 7-32, 10-30, 12-28, 15-25, 17-23, 18-22, 이상적으로는 19-21	10-35	
3-35, 4-35, 5-35, 5-32, 7-32, 10-30, 12-28, 15-25, 17-23, 18-22, 이상적으로는 19-21	12-18	
에탄올과 벤질 알콜, 각각 약 10%인 것이 가장 바람직함	벤질 벤조에이트, 약 15%가 가장 바람직함	

<44> 용어 리시놀레이트 부형제를 사용하는 경우, 이것은 리시놀레산의 트리글리세라이드로서 그 조성 중의 일정 비율(20% w/v 이상, 30% w/v 이상, 40% w/v 이상, 50% w/v 이상, 60% w/v 이상, 70% w/v 이상, 80% w/v 이상, 90% w/v 이상 또는 95% w/v 이상)을 갖는 오일을 의미한다. 이 리시놀레이트 부형제는 합성 오일일 수 있거나 또는 통상적으로는 상기 설명한 바와 같이 이상적인 약리학적 표준의 캐스타 오일이다.

- <45> 본 발명자들은 본 발명의 상기 제제가 근육내 주사후 지속 기간에 걸쳐 폴베스탄트의 만족스러운 방출을 제공한다는 점을 놀랍게도 발견하게 되었다.
- <46> 이러한 연구결과는 다음과 같은 이유 때문에 정말로 놀라만할 일이다.
- <47> 1. 본 발명자들은 폴베스탄트의 근육내 주사액을 수성 혼탁액의 형태로 미리 시험하였다. 본 발명자들은 주사 부위에서 광범위한 국소 조직 자극 뿐만 아니라 불량한 방출 프로필을 발견하게 되었다. 조직 자극/염증은 고형 입자의 형태로 폴베스탄트가 존재했기 때문인 것으로 생각된다. 이 방출 프로필은 주사 부위에 존재하는 염증/자극의 정도에 의해 측정할 수 있는데, 이것은 가변적이고 제어하기 어려웠다. 또한, 폴베스탄트 방출 속도는 임상적으로 유의적일 정도로 충분히 높지 않았다.
- <48> 2.  $^{14}\text{C}$  표지화된 벤질 알콜을 사용한 연구들로부터 얻어진 연구결과는 상기 알콜이 주사 부위로부터 신속하게 소산되고, 투여한지 24 시간 이내에 체내로부터 제거된다는 것을 보여준다.
- <49> 에탄올은 주사 부위로부터 적어도 신속하게, 보다 신속하지 않는다고 해도 소산될 것으로 기대된다.
- <50> 벤질 벤조에이트는 글리신에 접합하여 사람의 간에 의한 히푸르산을 형성함으로써 대사되고 뇨 내로 분비되므로 {문헌[Martindale: The Extra Pharmacopoeia 32<sup>nd</sup> edition p. 1103]을 참조함}, 벤질 벤조에이트는 사용시 전체 지속성 방출 기간 동안 주사 부위에 존재할 것 같지 않다.
- <51> 본 발명자들은 추가의 가용화 부형제, 즉 알콜 및 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매가 제제의 주사 후 제제 부형제 및 주사 부위로부터 신속하게 제거된다고 해도, 지속 기간에 걸쳐 폴베스탄트의 치료적으로 유의적인 수준의 지속성 방출이 본 발명의 제제에 의해 여전히 달성될 수 있다는 점을 발견하게 되었다.
- <52> 용어 "치료적으로 유의적인 수준"을 사용하는 경우, 이 용어는 2.5 ng/ml 이상, 이상적으로는 3 ng/ml 이상, 8.5 ng/ml 이상 및 12 ng/ml 이하인 폴베스탄트의 혈장 농도가 환자에게서 달성된다는 것을 의미한다. 혈장 수준은 15 ng/ml 미만인 것이 바람직하다.
- <53> 용어 "지속성 방출"을 사용하는 경우, 이 용어는 2주 이상, 3주 이상, 바람직하게는 4주 이상의 폴베스탄트의 연속적인 방출이 달성된다는 것을 의미한다. 바람직한 양태에 있어서, 지속성 방출은 36일 동안 달성된다. 폴베스탄트의 지속성 방출은 적어도 2-5주 동안 이루어지는 것이 바람직하고, 다음과 같은 기간(주), 즉 2.5-5주, 2.5-4주, 3-4주, 3.5-4주 동안 이루어지는 것이 보다 바람직하며, 약 4주 이상 동안 이루어지는 것이 가장 바람직하다.
- <54> 담당 의사는 분할된 투여량으로서 근육내 주사액을 투여할 것으로 생각된다. 즉, 5 ml 제제는 2.5 ml의 2회 별도의 주사액으로 연속 투여하는데, 이것은 본 발명의 또 다른 양태이다.
- <55> 유계 액상 제제에 폴베스탄트를 간단하게 가용화시키는 단계는 주사 부위에 주사한 후 약물의 우수한 방출 프로필 또는 침전 결여의 전조가 되지 않는다.
- <56> 하기 표 3은 벤질 벤조에이트를 함유하거나 또는 함유하지 않는 채로 알콜인 에탄올과 벤질 알콜을 추가적으로 함유하는 캐스타 오일 부형제 중에서의 폴베스탄트의 용해도를 나타낸 것이다. 그 결과는 폴베스탄트가 알콜 또는 캐스타 오일 중에서보다는 벤질 벤조에이트 중에서 보다 더 낮은 용해도를 갖고 있음에도 불구하고 캐스타 오일 중의 폴베스탄트 용해도에 미치는 벤질 벤조에이트의 양성적인 효과를 분명하게 보여준다.

### 표 3

<57> 25°C에서 캐스타 오일 중의 폴베스탄트 용해도에 미치는 벤질 벤조에이트의 효과

	% w/v							
에탄올 (96%)	5	5	10	10	10	10	15	15
벤질 알콜	5	5	5	5	10	10	15	15

벤질 벤조에이트		15		15		15		15
캐스타 오일	100까지							
풀베스트란트 용해도[mg/ml]	27	36	46	54	45	65	76	102

<58> 하기 표 4는 동일한 양의 알콜 및 벤질 벤조에이트를 함유하지만 오일이 변하는 일련의 유계 제제 내의 풀베스트란트의 용해도를 나타낸 것이다. 데이터는 또한 알콜 제거후 풀베스트란트의 용해도가 느리다는 것을 보여준다.

**표 4**

<59> 알콜을 사용하거나 사용하지 않는 유계 제제 중의 풀베스트란트의 용해도 비교

제제 <sup>(a)</sup>	약 25°C에서의 풀베스트란트 용해도 mg/ml	
	완전한 부형제	알콜을 제외한 부형제
캐스타 오일계	81.2	12.6
미글리올 812-N계	86.8	1.7
참깨 오일/캐스타 오일(1:1)계	70.1	4.4
참깨 오일계	45.7	0.70
아라키스 오일계	40.2	< 0.2

<sup>(a)</sup> 완전 부형제 제제는 언급한 오일을 사용하여 최종 부피로 만들어 놓은 것으로 에탄올[96%](10%), 벤질 알콜(10%) 및 벤질 벤조에이트(15%)를 포함하였다. 과량의 풀베스트란트는 각각의 용매 혼합물에 첨가하고, 용해도를 측정하였다.

<60> 주사 부위에서 풀베스트란트의 침전에 미치는 제제의 효과

제제 <sup>(a)</sup>	일							
		2	3	4	7	10	30	51
제제 F1 캐스타 오일계	0	0	0	0	0	0	0	0
제제 F2 미글리올 812-N계	<sup>b</sup> ++	+++	+++	+++	+++	++	0	
제제 F3 참깨 오일/캐스타 오일계	<sup>c</sup> +	++	++	+++	++	+	+	

0, +, ++, +++ = 침전 정도(검출안됨, 약간의 정도, 중간 정도, 심한 정도)

<sup>a</sup>제제는 상기 언급한 오일을 사용하여 최종 부피로 만들어 놓은 것으로 풀베스트란트(5%), 에탄올[96%](10%), 벤질 알콜(10%) 및 벤질 벤조에이트(15%)를 포함하였다.

<sup>b</sup>주로 큰 침상 결정

<sup>c</sup>작은 침상 및/또는 다발상 결정

<62> 풀베스트란트의 침전 및 방출 프로필은 생체내 래빗 연구에서 상기 제제를 사용하여 측정하였다.

<63> 도 1은 표 4의 제2 부분으로부터 얻은 4가지 제제의 생체내 방출 프로필을 보여주고, 래빗에서 근육내 투여를 수행한 후 5일에 걸쳐 풀베스트란트 혈장 프로필에 미치는 고정된 오일 성분의 효과를 보여준다(데이터는 3 kg

당 50 mg으로 표준화시키고, 평균값이 주어지며, 시점 당 동물의 수가 8이고, 혈장 샘플이 1 c-ms/ms 검출법, 연이은 용매 추출법을 이용하여 풀베스트란트 함량에 대하여 측정되었다). 알 수 있는 바와 같이, 캐스타 오일 제제는 주사 부위에서 풀베스트란트를 침전시키는 증거가 전혀 없는 매우 동일한 방출 프로필을 나타내었다.

<64> 그러므로, 본 발명자들은 풀베스트란트; 제제 부피 당 35 중량% 이하(바람직하게는 30 중량% 또는 이상적으로는 25 중량%)의 약학적으로 허용 가능한 알콜, 제제 부피 당 1 중량% 이상(바람직하게는 5 중량% 이상 또는 이상적으로는 10 중량%)의 리시놀레이트 부형제 중에 혼화 가능한 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매 및 충분한 양의 리시놀레이트 부형제를 포함하는 근육내 주사용으로 적합한 지속성 방출 약학 제제를 본 발명의 또 다른 양태로서 제공하는데, 이것은 45 mg/ml 이상의 풀베스트란트의 제제를 제조하기 위해 또 다른 임의의 약학적으로 허용 가능한 부형제의 첨가를 고려한 것이다.

<65> 본 발명의 또 다른 양태는 의학 치료법에 사용하기 위해 상기 설명한 바와 같이 근육내 주사용으로 적합한 약학 제제이다.

<66> 본 발명의 또 다른 양태는 유방 또는 생식관의 양성 또는 악성 질환의 치료가 필요한 사람에게 45 mg/ml 이상의 풀베스트란트; 제제 부피 당 35 중량% 이하(바람직하게는 30 중량% 또는 이상적으로는 25 중량%)의 약학적으로 허용 가능한 알콜; 제제 부피 당 1 중량% 이상(바람직하게는 5 중량% 또는 이상적으로는 10 중량%)의 리시놀레이트 부형제 중에 혼화 가능한 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매를 포함하는 지속성 방출 리시놀레이트 부형제계 약학 제제를 근육내 주사로 투여함으로써, 상기 그러한 질병을 치료하는 방법, 바람직하게는 유방암을 치료하는 방법이다.

<67> 근육내 주사액은 5 ml로 투여하는 것이 바람직하다.

<68> 본 발명의 또 다른 양태는 유방 또는 생식관의 양성 또는 악성 질환을 치료하기 위해, 바람직하게는 유방암을 치료하기 위해 상기 설명한 바와 같이 약학 제제의 제법에서의 풀베스트란트의 용도이다.

<69> 예를 들면, 항산화제, 보존제, 착색제 또는 계면활성제를 비롯한 제제 분야에서 통상적으로 사용되는 추가 부형제도 사용할 수 있다. 바람직한 임의의 부형제는 계면활성제이다.

<70> 상기 설명한 바와 같이, 풀베스트란트는 에스트로겐-의존성 징후, 예컨대 유방암 및 부인과 질환, 예컨대 자궁내막증의 치료에 유용하다.

<71> 풀베스트란트 이외에도 또 다른 유사한 유형의 분자가 임상 연구 하에 현재 통용되고 있다. 또한, SH-646(11 $\beta$ -플루오로-7 $\alpha$ -(14, 14, 15, 15, 15-펜타플루오로-6-메틸-10-티아-6-아자펜타데실)에스트라-1, 3, 5(10)-트리엔-3, 17 $\beta$ -디올)은 풀베스트란트와 동일한 작용 모드를 지닌 화합물로 추정되는데, 매우 유사한 화학적 구조를 갖는다. 상기 화합물은 또한 유사한 물리적 특성을 풀베스트란트와 공유하므로, 본 발명은 또한 이러한 화합물을 출원한 것이기도 하다.

<72> 본 발명의 또 다른 양태는 45 mg/ml 이상의 11 $\beta$ -플루오로-7 $\alpha$ -(14, 14, 15, 15, 15-펜타플루오로-6-메틸-10-티아-6-아자펜타데실)에스타라-1, 3, 5(10)

<73> -17 $\beta$ -디올의 제제를 제조하도록 11 $\beta$ -플루오로-7 $\alpha$ -(14, 14, 15, 15, 15-펜타플루오로-

<74> -6-메틸-10-티아-6-아자펜타데실)에스타라-1, 3, 5(10)-17 $\beta$ -디올; 제제 부피 당 35 중량% 이하의 약학적으로 허용 가능한 알콜; 제제 부피 당 1 중량% 이상의 리시놀레이트 부형제 내에 혼화 가능한 약학적으로 허용 가능한 비수성 에스테르 용매; 및 충분한 양의 리시놀레이트를 포함하는 근육내 주사용으로 적합한 약학 제제이다.

<75> 본 발명의 또 다른 양태는 상기 설명한 것들이지만, 거기에서는 SH-646이 풀베스트란트 대신 대체된다.

## 실시예

<77> 제제예

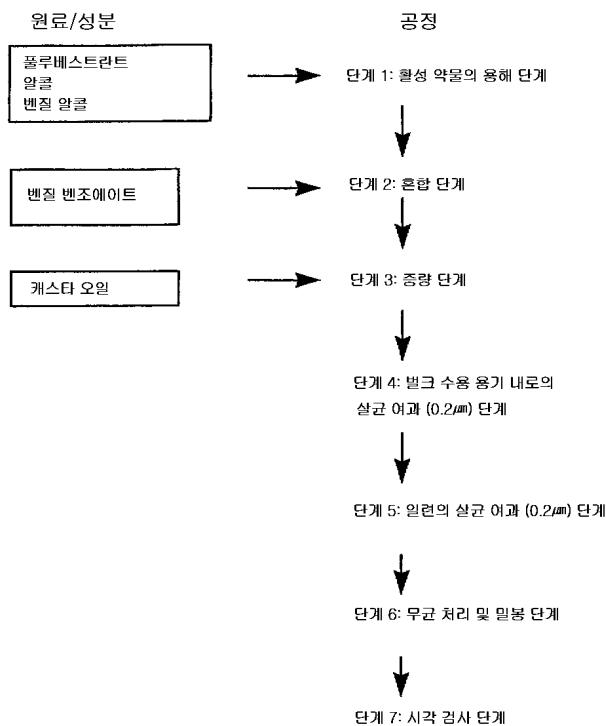
<78> 풀베스트란트를 알콜 및 벤질 알콜과 혼합하고, 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 벤질 벤조에이트를 첨가하고, 이 용액을 캐스타 오일로 최종 중량으로 만든 후, 교반하였다(편의를 위해서는 중량 대 부피의 비율을 사용함으로써 부피보다는 오히려 중량을 사용한다). 이 벌크 용액을 질소의 분위기 하에 방치하였다. 이 용액은 0.2  $\mu$ m 다공도를 지닌 1개 또는 2개의 필터를 사용하여 살균 여과시켰다. 이 살균된 여과액은 이것이 무균 조건 하에 세정되고 발열 제거되며 살균된 1차 용기, 예를 들면 바이알 또는 예비 충전된 주사기 내로 충전될 때까지 질소 분위기 하에 유지시켰다. 투여 부피의 제거를 용이하게 하기 위해 과잉량을 1차 팩에 포함시켰다.

이 1차 팩은 무균 밀봉하기 전에 살균된 질소의 분위기 하에 방치하였다.

&lt;79&gt;

또한, 하기 공정 흐름도를 참조할 수 있다.

#### 제조 공정 흐름도



&lt;80&gt;

&lt;81&gt;

제제의 각 성분의 정량은 필요한 제제 내역에 따라 선택하는데, 그 예는 상기 설명되어 있다. 예를 들면, 각 성분을 다음과 같은 정량으로 첨가하여 10% w/v의 벤질 알콜, 10% w/v의 에탄올, 15% w/v의 벤질 벤조에이트, 최종 제제 각 5 ml에 대한 250 mg의 플루베스트란트 및 잔량% w/v의 캐스타 오일을 함유하는 제제를 제제조하였다.

&lt;82&gt;

#### 참고 문헌

&lt;83&gt;

1. Bowler J, Lilley TJ, Pittam JD, Wakeling AE. Novel steroid pure antioestrogens. Steroids 1989; 54:71-99.

&lt;84&gt;

2. Wakeling AE. Novel pure antioestrogens: mode of action and therapeutic prospects. American New York Academy Science 1990a; 595; 348-56.

&lt;85&gt;

3. Wakeling AE. Steroidal pure antioestrogens. In Lippman M, Dickson R, editors. Regulatory mechanisms in breast cancer. Boston: Kluwer Academic, 1990b: 239-57.

&lt;86&gt;

4. Wakeling AE. Therapeutic potential of pure antioestrogens in the treatment of breast cancer. Journal Steroidal Biochemistry 1990c; 37:771-5.

&lt;87&gt;

5. Wakeling AE, Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. Journal Endocrinology 1987; 112; R7-10.

&lt;88&gt;

6. Wakeling AE, Bowler J. Biology and mode of action of pure antioestrogens. Journal Steroidal Biochemistry 1988; 3; 141-7.

#### 도면의 간단한 설명

&lt;76&gt;

도 1은 표 4의 제2 부분으로부터 얻은 4가지 제제의 생체내 방출 프로필을 도시하고, 래빗에서 근육내 투여를 수행한 후 5일에 걸쳐 플루베스트란트 혈장 프로필에 미치는 고정된 오일 성분의 효과를 도시한 것이다.

## 도면

도면1

