



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0077302
(43) 공개일자 2009년07월15일

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0003154

(22) 출원일자 2008년01월10일

심사청구일자 2008년01월10일

(71) 출원인

박성순

서울 노원구 월계1동 436번지 동신아파트 4동 1008호

(72) 발명자

박성순

서울 노원구 월계1동 436번지 동신아파트 4동 1008호

(74) 대리인

서만규, 서경민

전체 청구항 수 : 총 11 항

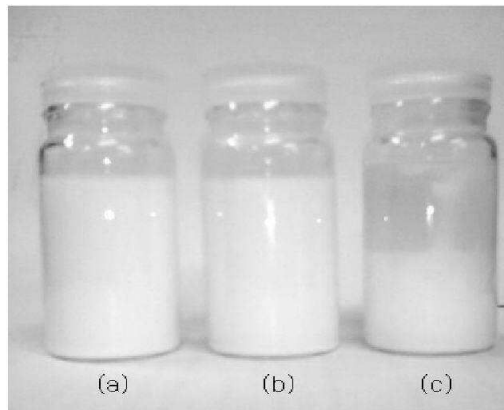
(54) 안정성이 우수한 초산메게스트롤 약학 조성물 및 그제조방법

(57) 요약

본 발명은 초산메게스트롤을 주성분으로 하는 약학 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 초산메게스트롤을 에틸렌옥사이드 - 프로필렌옥사이드 블록공중합체, 수소화폴리옥살캐스터오일 및 폴리에틸렌 글리콜-15-히드록시 스테아린산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 계면활성제 및 프로필렌글리콜 및 글리세린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 습윤제가 함께 분산되어 안정성이 우수한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 초산메게스트롤을 함유하는 약학 조성물은 분산성이 우수하여 안정성이 우수할 뿐 아니라, 재분산성도 우수한 장점이 있다. 또한, 난용성인 초산메게스트롤 약물 입자의 계면활성을 조절하고 입자를 충분히 수화시켜서 입자간의 공기를 제거함으로써 특수한 제제설비가 아닌 호모믹서, 호모게나이저 등의 비교적 간단한 제조방법을 통하여 용이하게 제조가 가능하다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

다음을 포함하는 안정성이 우수한 경구용 약학 조성물

- (a) 초산메게스트롤;
- (b) 에틸렌옥사이드 - 프로필렌옥사이드 블록공중합체, 수소화폴리옥실캐스터 오일 및 폴리에틸렌 글리콜-15-히드록시스테아린산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 계면활성제; 및
- (c) 프로필렌글리콜 및 글리세린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 습윤제.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 계면활성제는 조성물 내 함량이 0.005~ 10중량 %임을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 계면활성제로서 에틸렌옥사이드-프로필렌옥사이드 블록공중합체는 조성물 내 함량이 0.005 ~ 5.0 중량%임을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 계면활성제로서 수소화폴리옥실캐스터오일은 조성물 내 함량이 0.01 ~ 5.0 중량%임을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서,

상기 계면활성제로서 폴리에틸렌글리콜-15-히드록시스테아린산은 조성물 내 함량이 0.01 ~ 10.0 중량%임을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 습윤제는 조성물 내 함량이 0.5 ~ 30.0 중량%임을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 약학 조성물은 점증제, pH조절제, 방부제, 인공 및 천연 감미료, 향미제, 착색제, 분산제 및 가용화제 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 부형제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 점증제는 잔탄검, 구아검, 카르복시메틸셀룰로오스, 포비돈, 카라기난 및 메틸셀룰로오스 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상임을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 9

다음의 단계를 포함하는 초산메게스트롤 약학 조성물의 제조방법:

- (a) 초산메게스트롤을 에틸렌옥사이드 - 프로필렌옥사이드 블록공중합체, 수소화폴리옥실캐스터오일 및 폴리에틸렌 글리콜-15-히드록시스테아린산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 계면활성제, 및 글리세린 및

프로필렌글리콜로 이루어진 균으로부터 선택되는 1종 이상의 습윤제가 용해된 수용액에 첨가하고 교반하여 조현탁액을 제조하는 단계; 및

(b) 상기 (a) 단계에서 제조된 조현탁액에, 에틸렌옥사이드 - 프로필렌옥사이드 블록공중합체, 수소화폴리옥실캐스터오일 및 폴리에틸렌 글리콜-15-히드록시스테아린산으로 이루어진 균으로부터 선택되는 1종 이상의 계면활성제와 글리세린 및 프로필렌글리콜로 이루어진 균으로부터 선택되는 1종 이상의 습윤제가 용해된 수용액에 용해된 부형제를 첨가하고 혼합하는 단계.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 (b) 단계의 부형제는 점증제, pH조절제, 방부제, 인공 및 천연 감미료, 향미제, 착색제, 분산제 및 가용화제 등으로 이루어진 균으로부터 선택되는 1종 이상임을 특징으로 하는 약학 조성물의 제조방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 점증제는 잔탄검, 구아검, 카르복시메틸셀룰로오스, 포비돈, 카라기난 및 메틸셀룰로오스 등으로 이루어진 균으로부터 선택되는 1종 이상임을 특징으로 하는 약학 조성물의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

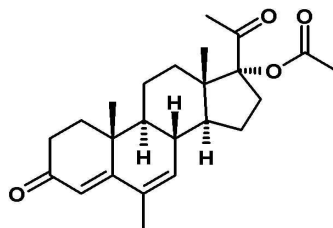
기술분야

<1> 본 발명은 초산메게스트롤을 주성분으로 하는 약학 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 초산메게스트롤을 에틸렌옥사이드 - 프로필렌옥사이드 블록공중합체, 수소화폴리옥실캐스터오일 및 폴리에틸렌 글리콜-15-히드록시스테아린산으로 이루어진 균으로부터 선택되는 1종 이상의 계면활성제 및 프로필렌글리콜 및 글리세린으로 이루어진 균으로부터 선택되는 1종이상의 습윤제가 함께 분산되어 안정성이 우수한 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

<2> 초산메게스트롤은 항암치료를 받는 암환자들에서 흔히 나타나는 악액질 (영양부족), 식욕부진, 체중감소 등의 관리에 유용한 치료제로 유럽 특허 제0338404 A1호 및 미국 특허 제 4,370,321호에 알려져 있으며, 화학명은 하기 화학식 1과 같이 17알파-아세톡시-6-메틸프레그나-4,6-디엔-3,20-디온 구조를 가지고 있다.

화학식 1



<4>

<5> 초산메게스트롤은 천연 프로게스테론의 합성유도체이다. 악액질 (영양부족), 식욕부진, 체중감소 등의 증상을 가진 항암치료를 받는 암환자들 또는 후천성면역결핍증(AIDS) 환자들은 많은 양의 정제나 캡슐제를 복용하기 힘들거나 복용할 수 없는 경우가 많으므로 투여용량이 큰 경우는 정제나 캡슐제가 아닌 액상의 제형을 설계하여야 한다. 초산메게스트롤은 물에 난용성이므로 이러한 액상 제형 중 용해되지 않은 고체 입자가 액상 매질 내에 고르게 분산된 현탁액의 형태가 적합하다. 약제학적으로 유용한 현탁액은 미립화된 약물입자가 물에서 잘 분산되어 보존 기간 동안 안정적으로 현탁상을 유지해야 하며, 재분산이 용이하게 이루어져야 한다.

<6> 현재 제품으로 판매되는 메게이스® (Megace oral solution, Bristol-Myers Squibb Company, NJ, USA)는 초산메

게스트롤과 폴리에틸렌글리콜, 폴리소르베이트 및 잔탄검을 함유하고 있으며 이를 통해 물에서 안정한 현탁제를 형성시키고 있다 (한국등록특허 10-0211192호).

- <7> 그러나 초산메게스트롤은 안정한 현탁액을 제조하는데 있어서 약물이 물에 상당히 난용성이며, 약물 농도의 영향이 지나치게 크고, 약물 입자의 계면장력이 커서 입자간에 공기를 함유하는 등의 이유로 인하여 기존의 기술로는 현탁액으로 제조하는 것이 용이치 않았다. 따라서 기존의 제품의 경우 초산메게스트롤 약물입자를 열을 가해 용융시킨 폴리에틸렌글리콜과 폴리소르베이트 수용액에 일차적으로 장시간 혼합하여 수화시키는 공정과 다시 열을 가해 용융시킨 폴리에틸렌글리콜 수용액에 점도조절제를 비롯하여 향, 교미제, 방부제 등의 기타 부형제들을 용해시키는 공정을 분리시켜 개별 조제한 이후에 이를 다시 혼합하는 등의 복잡한 공정을 통해 제조할 수 밖에 없었다. 이 과정에서 초산메게스트롤 약물입자가 높은 온도의 열에 노출되고, 장시간의 작업공정으로 인한 문제들이 발생하였다.
- <8> 일반적으로 미립자 형태인 약제의 용해속도는 표면적이 증가함에 따라, 즉 입자크기가 감소함에 따라 증가하는 것으로 알려져 있다. 이러한 관점에서 미립자의 크기를 줄이기 위한 각종 기술들이 사용되었으며, 이는 크게 건식 분쇄법과 습식 분쇄법, 공기 분사식 분쇄법 등으로 분류할 수 있다. 이러한 분쇄방법은 당 업계에 널리 공지된 것이다.
- <9> 미국등록특허 제7,101,576호에는 초산메게스트롤 약물입자를 나노입자화 하는 기술을 통해 생체이용률을 높여 투여용량을 줄이는 제형에 대한 내용이 기술되어 있다. 이 제제는 초산메게스트롤을 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 소듐 도큐세이트와 함께 엘란(Elan사, 미국)의 나노밀[®](NanoMill)을 사용하여 기존의 메게이스[®]의 농도보다 높은 농도인 125밀리그램/밀리리터의 초산메게스트롤 현탁액을 제조하였다.
- <10> 그러나 높은 생체이용률과 낮은 투여용량 등의 장점에도 불구하고 이러한 제형을 제조하기 위해서는 콜로이드 밀, 나노밀[®] 등의 특수한 장비와 수시간에서 수일 이상의 오랜 공정 시간이 필요하다. 또한 이 방법은 입자 크기를 줄여 생체이용률을 높이기 위한 방법으로, 안정화된 현탁상을 유지하기 위한 조성과는 관련이 적다.
- <11> 그러므로 제조가 용이하면서도 초산메게스트롤 약물입자에 대한 물리적, 화학적 변형 등의 영향을 초래할 수 있는 방법이 아닌 제조 방법을 통하여 입자간의 인력으로 인해 덩어리지거나 응집되지 않으며 쉽게 제조될 수 있는 충분히 작은 크기의 약물입자를 포함한 보다 안정하여 보존기간 중 침전이 생기지 않으며, 편차가 적은 제제학적으로 안정한 형태의 약학적 조성물이 필요하게 되었다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <12> 이에 본 발명자들은 초산메게스트롤 약물입자에 물리적, 화학적 변형을 유발하는 방법을 사용하지 않고 초산메게스트롤 입자를 손쉽게 분산시켜, 분산성이 우수하고 안정성과 재분산성이 우수한 초산메게스트롤 약학 조성물을 제공하는데 있다.

과제 해결수단

- <13> 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 초산메게스트롤; 에틸렌옥사이드 - 프로필렌옥사이드 블록공중합체, 수소화폴리옥실캐스터오일 및 폴리에틸렌 글리콜-15-히드록시스테아린산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 계면활성제; 및 프로필렌글리콜 및 글리세린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 습윤제를 포함하는 안정성이 우수한 경구용 약학 조성물을 제공한다.
- <14> 본 발명에 따른 약학 조성물에 있어서, 상기 계면활성제는 상기 약학 조성물 총 중량에 대하여 0.005~ 10중량%로 포함되는 것이 바람직하다. 계면활성제의 양이 본 중량% 이하일 경우에는 소수성인 초산메게스트롤의 계면장력으로 인해 현탁액 제조의 어려움이 발생할 뿐만 아니라 현탁액을 방치하였을 때 침전이 발생하기 쉬우며, 계면활성제의 양이 상기 중량%를 초과할 경우에는 다량의 기포 발생으로 인해 현탁액 제조의 어려움이 발생하며 인체투여 시 아나필락시스 등의 과민 반응을 초래할 수 있다.
- <15> 계면활성제의 양은 계면활성제의 종류에 따른 다른 고유의 물리적 성질 (입계미셀농도, 독성 등) 및 초산메게스트롤에 대한 용해성, 현탁액의 안정성 등을 고려하여 바람직한 계면활성제의 농도를 설정하였다.
- <16> 특히, 상기 계면활성제로서 에틸렌옥사이드-프로필렌옥사이드 블록공중합체는 약학 조성물에 대하여 0.005 ~

5.0 중량%, 바람직하게는 0.02 ~ 3.0 중량%로 함유됨이 바람직하다.

- <17> 또한, 상기 계면활성제로서 수소화폴리옥실캐스터오일은 약학 조성물 총 중량에 대하여 0.01 ~ 5.0 중량%, 바람직하게는 0.05 ~ 1.0 중량%로 함유됨이 바람직하다.
- <18> 또한, 상기 계면활성제로서 폴리에틸렌글리콜-15-히드록시스테아린산은 약학 조성물 총 중량에 대하여 0.01 ~ 10.0 중량%, 바람직하게는 0.05 ~ 5.0중량%로 함유됨이 바람직하다.
- <19> 본 발명에 따른 약학 조성물에서 상기 습윤제는 약학 조성물 총 중량에 대하여 0.5~30.0중량%, 바람직하게는 2.0~20.0 중량%로 함유됨이 바람직하다.
- <20> 초산메게스트롤은 물에 매우 난용성이므로 현탁액 조제시 습윤제를 상기 중량%로 혼합하여 사용할 경우, 물과의 친화성을 높여 조제의 편의성을 줄 뿐 아니라 적절한 양의 습윤제를 첨가하여 본 특허의 계면활성제와 조합하여 사용할 경우 현탁 상태를 보다 오래 지속시키고 재현탁성이 향상됨을 확인하였다.
- <21> 본 발명에 따른 초산메게스트롤 약학 조성물은 안정하게 제조한 조현탁액에 상기 계면활성제 및 습윤제 이외에 점증제를 바람직하게 포함할 수 있다.
- <22> 상기 점증제는 초산메게스트롤 약학 조성물 총 중량에 대하여 0.1 ~ 30 중량%로 포함될 수 있다. 이는 현탁제의 제제설계에 있어서 점증제의 사용으로 인한 적절한 점도 유지가 현탁제의 보존기간 중 침전방지 및 물리화학적 으로 안정한 제제 형성을 위해 필수적인 요소이다. 따라서 현탁제의 농도가 30 중량%를 초과하면 점도가 지나치게 높아져 액상 제제의 주요한 성질인 유동성을 상실할 수 있으며, 0.1중량% 미만이면 농도가 지나치게 낮아서 현탁 안정성의 뚜렷한 효과를 기대하기 어려울 수 있기 때문이다.
- <23> 본 발명에 따른 초산메게스트롤 약학 조성물은 이밖에 pH조절제, 방부제, 인공 및 천연 감미료, 향미제, 착색제, 분산제, 가용화제 등의 부형제를 혼합하여 안정성과 성상이 양호하며 입자간의 응집이나 침강을 억제하여 재분산성이 뛰어난 약제학적 조성물을 제조할 수 있다.
- <24> 특히 점증제 및 pH 조절제는 계면활성제와 습윤제로 고르게 현탁된 제형을 안정적으로 유지시켜주고 재분산성을 주는데 큰 역할을 한다. 적절한 점증제로는 잔탄검, 구아검 등을 비롯하여 카르복시메틸 셀룰로오스, 포비돈, 카라기난, 메틸셀룰로오스 등의 천연 또는 합성 고분자를 사용할 수 있다.
- <25> 또한 본 발명은 (a) 초산메게스트롤을 에틸렌옥사이드 - 프로필렌옥사이드 블록공중합체, 수소화폴리옥실캐스터 오일 및 폴리에틸렌 글리콜-15-히드록시스테아린산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 계면활성제, 및 글리세린 및 프로필렌글리콜으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 습윤제가 용해된 수용액에 첨가하고 교반하여 조현탁액을 제조하는 단계; 및 (b) 상기 (a) 단계에서 제조된 조현탁액에, 에틸렌옥사이드 - 프로필렌옥사이드 블록공중합체, 수소화폴리옥실캐스터오일 및 폴리에틸렌 글리콜-15-히드록시스테아린산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 계면활성제와 글리세린 및 프로필렌글리콜으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 습윤제가 용해된 수용액에 용해된 부형제를 첨가하고 혼합하는 단계를 포함하는 초산메게스트롤 약학 조성물의 제조방법을 제공한다.
- <26> 상기과 같은 본 발명에 따른 초산메게스트롤 약학 조성물의 제조방법에서, 조현탁액을 먼저 제조하는 것은 입자간의 기포를 제거하는 작용을 하고 공정을 단순화해서 공정시간을 단축하면서도 충분히 작은 입자로 초산메게스트롤 약물입자를 분산시켜주게 하기 위한 조치이다.

효과

- <27> 본 발명에 따른 초산메게스트롤을 함유하는 약학 조성물은 분산성이 우수하여 안정성이 우수할 뿐 아니라, 재분산성도 우수한 장점이 있다. 또한, 난용성인 초산메게스트롤 약물 입자의 계면활성을 조절하고 입자를 충분히 수화시켜서 입자 간의 공기를 제거함으로써 특수한 제제설비가 아닌 호모믹서, 호모게나이저 등의 비교적 간단한 제조방법을 통하여 용이하게 제조가 가능하다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <28> 본 발명에서는 수난용성 약물이나 비친수성 약물을 가용화시키기 위해 약제학적으로 허용 가능한 무수한 계면활성제 중에서도 에틸렌옥사이드-프로필렌옥사이드 블록공중합체, 수소화폴리옥실캐스터 오일 및 폴리에틸렌글리콜-15-히드록시스테아린산이 특히 비친수성 약물인 초산메게스트롤을 물에 고르게 분산시키는데 특히 유용하고, 습윤제로서 글리세린 또는 프로필렌글리콜을 추가로 사용하면 제조가 용이하고 제조시 시간과 노력을 최대한 줄

일 수 있으며 또한 보관 시에도 장기간 현탁상을 유지하고 쉽게 침전이 생기지 않으며 재분산성이 우수함을 확인하였다.

<29> 이하, 하기 실시예 및 시험예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 결론적으로 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예 및 시험예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

<30> <실시예 1>

<31> 4.44 중량/부피%의 농도로 초산메게스트롤을, 에틸렌옥사이드-프로필렌옥사이드 블록공중합체 (상품명: 루트롤[®] BASF 제조)를 0.1 중량/부피% 함유하는 글리세린 10 중량/부피% 수용액에 넣고 호모믹서 등으로 2시간 동안 교반하여 기포가 거의 발생되지 않는 조현탁액을 만들었다. 이러한 조현탁액을 제조하는 것은 입자간의 기포를 제거하는 작용을 하고 공정을 단순화해서 공정시간을 단축하면서도 충분히 작은 입자로 초산메게스트롤 약물입자를 분산시켜줄 수 있게 한다.

<32> 에틸렌옥사이드 - 프로필렌옥사이드 블록공중합체 (상품명: 루트롤[®] BASF 제조)을 0.1 중량/부피% 함유하는 글리세린 10 중량/부피% 수용액 100 ml에 각각 잔탄검 4g, 안식향산나트륨 1g 및 백당 50g을 용해시킨 후 상기 조현탁액 900 ml을, 넣고 다시 호모믹서 등으로 혼합한다. 마지막으로 오렌지 엷센스를 넣고 무수구연산, 구연산나트륨 등으로 pH를 4.0으로 하였다.

<33> <실시예 2>

<34> 4.44 중량/부피%의 농도가 되도록 초산메게스트롤을, 수소화폴리옥실캐스터 오일 (상품명: 크레모포어[®] BASF 제조)을 0.25 중량/부피% 함유하고, 폴리에틸렌글리콜-15-히드록시스테아린산 (상품명: 솔루톨HS[®] BASF 제조)을 0.5 중량/부피%를 함유하는 프로필렌글리콜 10 중량/부피% 수용액에 넣고 호모믹서 등으로 2시간 동안 교반하였을 때 기포가 거의 발생되지 않는 조현탁액을 만들 수 있었다.

<35> 수소화폴리옥실캐스터오일 (상품명: 크레모포어[®] BASF 제조)을 0.25 중량/부피% 함유하고, 폴리에틸렌글리콜-15-히드록시스테아린산 (상품명: 솔루톨HS[®] BASF 제조)을 0.5 중량/부피% 함유하는 프로필렌글리콜 10 중량/부피% 수용액 100 ml에 잔탄검 4g, 안식향산나트륨 1g 및 백당 50g 을 넣고 용해시킨 후, 상기 조현탁액 900 ml을 첨가한 후 다시 호모믹서 등으로 혼합한다. 마지막으로 오렌지 엷센스를 넣고 무수구연산, 구연산나트륨 등으로 pH를 4.0으로 하였다.

<36> <실시예 3>

<37> 4.44 중량/부피%의 농도가 되도록 초산메게스트롤을 폴리에틸렌글리콜-15-히드록시스테아린산 (상품명: 솔루톨HS[®] BASF 제조)을 0.25 중량/부피% 함유하는 글리세린 10 중량/부피% 수용액에 넣고 호모믹서 등으로 충분히 교반하여 조현탁액을 만들었다.

<38> 폴리에틸렌글리콜-15-히드록시스테아린산 (상품명: 솔루톨HS[®] BASF 제조)을 0.25 중량/부피% 함유하는 글리세린 10 중량/부피% 수용액 100 ml에 잔탄검 4g, 안식향산나트륨 1g 및 백당 50g 을 용해시킨 용액에, 상기 조현탁액 900 ml을 넣고 다시 호모믹서 등으로 혼합한다. 마지막으로 오렌지 엷센스를 넣고 무수구연산, 구연산나트륨 등으로 pH를 4.0으로 하였다.

<39> <실시예 4>

<40> 4.44 중량/부피%의 농도가 되도록 초산메게스트롤을 에틸렌옥사이드-프로필렌옥사이드 블록공중합체 (상품명: 루트롤[®] BASF 제조) 0.3 중량/부피% 함유하는 글리세린 0.5 중량/부피% 수용액에 넣고 호모믹서 등으로 충분히 교반하여 조현탁액을 만들었다.

<41> 에틸렌옥사이드-프로필렌옥사이드 블록공중합체 (상품명: 루트롤[®] BASF 제조)을 0.3 중량/부피% 함유하는 글리세린 0.5 중량/부피% 수용액 100 ml에 잔탄검 4g, 안식향산나트륨 1g 및 백당 50g을 용해시킨 용액에, 상기 조현탁액 900 ml을 넣고 다시 호모믹서 등으로 혼합한다. 마지막으로 오렌지 엷센스를 넣고 무수구연산, 구연산나트륨 등으로 pH를 4.0으로 하였다.

- <42> <실시에 5>
- <43> 4.44 중량/부피%의 농도가 되도록 초산메게스트롤을 수소화폴리옥실캐스터 오일 (상품명: 크레모포어[®] BASF 제조) 0.3 중량/부피% 함유하는 프로필렌글리콜 30 중량/부피% 수용액에 넣고 호모믹서 등으로 충분히 교반하여 조현탁액을 만들었다.
- <44> 수소화폴리옥실캐스터오일 (상품명: 크레모포어[®] BASF 제조)을 0.3 중량/부피% 함유하는 프로필렌글리콜 30 중량/부피% 수용액 100 ml에 잔탄검 4g, 안식향산나트륨 1g 및 백당 50g을 용해시킨 용액에, 상기 조현탁액 900 ml을 넣고 다시 호모믹서 등으로 혼합한다. 마지막으로 오렌지 엡센스를 넣고 무수구연산, 구연산나트륨 등으로 pH를 4.0으로 하였다.
- <45> <비교예 1>
- <46> 4.44 중량/부피%의 농도가 되도록 초산메게스트롤을 에틸렌옥사이드-프로필렌옥사이드 블록공중합체 (상품명: 루트롤[®] BASF 제조)을 0.1 중량/부피% 함유하는 습윤제 비침가 수용액에 넣고 호모믹서 등으로 2시간 동안 교반하여 기포가 거의 발생되지 않는 조현탁액을 만들었다.
- <47> 에틸렌옥사이드-프로필렌옥사이드 블록공중합체 (상품명: 루트롤[®] BASF 제조)을 중량/부피% 함유하는 습윤제 비침가 수용액 100ml에 잔탄검 4g, 안식향산나트륨 1g 및 백당 50g을 넣고 용해시킨 후 상기 조현탁액 900 ml를 다시 호모믹서 등으로 혼합한다. 마지막으로 오렌지 엡센스를 넣고 무수구연산, 구연산나트륨 등으로 pH를 4.0으로 하였다.
- <48> <비교예 2>
- <49> 4.44 중량/부피%의 농도가 되도록 초산메게스트롤을 함유하고 습윤제로 글리세린 10 중량/부피% 를 함유하고 계면활성제 비침가 수용액에 넣고 호모믹서 등으로 2시간 동안 교반하여 조현탁액을 만들었다.
- <50> 습윤제로 글리세린 10 중량/부피%를 함유하고 계면활성제 비침가 수용액 100ml에 잔탄검 4g, 안식향산나트륨 1g 및 백당 50g을 넣고 용해시킨 후 상기 조현탁액 900 ml를 다시 호모믹서 등으로 혼합한다. 마지막으로 오렌지 엡센스를 넣고 무수구연산, 구연산나트륨 등으로 pH를 4.0으로 하였다.
- <51> <비교예 3>
- <52> 4.44 중량/부피%의 농도가 되도록 초산메게스트롤을 폴리소르베이트80 0.5 중량/부피% 함유하는 글리세린 10 중량/부피% 수용액에 넣고 호모믹서 등으로 충분히 교반하여 조현탁액을 만들었다.
- <53> 폴리소르베이트80을 0.5 중량/부피% 함유하는 글리세린 10 중량/부피% 수용액 100 ml에 잔탄검 4g, 안식향산나트륨 1g 및 백당 50g을 용해시킨 용액에, 상기 조현탁액 900 ml을 넣고 다시 호모믹서 등으로 혼합한다. 마지막으로 오렌지 엡센스를 넣고 무수구연산, 구연산나트륨 등으로 pH를 4.0으로 하였다.
- <54> **시험예 1: 약물의 안정성 확인**
- <55> 상기 실시예 1 내지 4로부터 제조된 약물의 안정성을 확인하기 위하여 상온 (25℃, 60%RH)과 가속 (40℃, 75%RH) 조건에서 6개월간 방치하면서 성장, pH, 점도, 용출, 재분산성 및 함량을 시험하였다.
- <56> 안정성의 평가 시 제품의 품질관리 항목인 성장, 함량시험, pH, 용출을 모두 평가하였다. 또한 현탁제의 경우에 약물 입자가 침강하더라도 침강한 입자가 손쉽게 분산되어 다시 현탁계를 유지한다면 제품화가 가능할 수 있으므로 현탁제의 평가시 재분산(재현탁) 가능여부의 평가가 필수적이다.
- <57> <평가방법>
- <58> 성장: 육안으로 침강여부를 관찰하였다.
- <59> 함량: HPLC를 이용하여 표준품과 안정성 샘플의 함량을 측정하고 그 값을 비교하여 함량을 산출하였다.
- <60> pH: pH meter를 사용하여 현탁액의 pH를 측정하였다.
- <61> 용출시험: 0.5% 라우릴황산나트륨 수용액 900 ml를 써서 용출시험법 제2법에 따라 용출시험을 실시하였다.
- <62> 1 재분산성: 시험 현탁액을 가볍게 손으로 흔들었을 때 10회 이내에 침강물이 균일하게 분산될 경우 양호

하다고 표시하였다.

<63> [표 1]

<64> 초산메게스트롤 현탁액 실시예 별 장기보존시험 결과 종합표

<65> (실험조건: 온도 25 °C, 상대습도 60 %RH)

시험항목	실시예	초기	3개월	6개월
성상	#1	적합	적합	적합
	#2	적합	적합	적합
	#3	적합	적합	적합
	#4	적합	적합	적합
	#5	적합	적합	적합
pH	#1	3.68	3.69	3.65
	#2	3.78	3.75	3.77
	#3	3.49	3.43	3.47
	#4	3.54	3.51	3.50
	#5	3.64	3.65	3.63
점도 (cps)	#1	269	269	271
	#2	252	251	249
	#3	259	259	257
	#4	246	250	247
	#5	272	274	273
용출시험	#1	100.5%	99.8%	99.3%
	#2	100.7%	96.5%	91.2%
	#3	100.3%	101.6%	99.7%
	#4	100.5%	101.4%	100.5%
	#5	101.2%	100.6%	100.7%
재분산성	#1	양호	양호	양호
	#2	양호	양호	양호
	#3	양호	양호	양호
	#4	양호	양호	양호
	#5	양호	양호	양호
함량시험	#1	102.9%	101.1%	100.2%
	#2	100.3%	99.6%	97.4%
	#3	103.8%	102.1%	102.2%
	#4	100.5%	100.3%	100.7%
	#5	101.2%	101.6%	100.8%

<67> [표 2]

<68> 초산메게스트롤 현탁액 실시예 별 가속시험 결과

<69> (실험조건: 온도 40 °C, 상대습도 75 %RH)

시험항목	실시예	초기	3개월	6개월
성상 (육안으로 확인)	#1	적합	적합	침강
	#2	적합	적합	침강
	#3	적합	적합	침강
	#4	적합	적합	침강
	#5	적합	적합	침강

pH	#1	3.68	3.69	3.72
	#2	3.78	3.79	3.83
	#3	3.49	3.43	3.47
	#4	3.54	3.52	3.50
	#5	3.64	3.63	3.64
점도 (cps)	#1	269	271	275
	#2	252	249	245
	#3	259	261	262
	#4	246	243	241
	#5	272	274	273
용출시험	#1	100.5%	98.9%	97.1%
	#2	100.7%	93.1%	87.6%
	#3	100.3%	99.6%	98.7%
	#4	100.5%	98.7%	97.6%
	#5	101.2%	97.5%	97.8%
재분산성	#1	양호	양호	양호
	#2	양호	양호	양호
	#3	양호	양호	양호
	#4	양호	양호	양호
	#5	양호	양호	양호
함량시험	#1	102.9%	100.7%	98.1%
	#2	100.3%	94.1%	90.6%
	#3	103.8%	100.3%	98.7%
	#4	100.5%	100.2%	99.7%
	#5	101.2%	100.3%	98.8%

<71> 상기 표 1과 표 2에 나타난 결과를 통해 실시예 1, 2, 3, 4 및 5에 따른 초산메게스트를 현탁액 조성물은 모두 성장, 함량, 용출 등 제품평가 항목에서 안정성이 우수한 것을 확인할 수 있고, 또한 침강 시에도 재분산성이 뛰어난 것을 확인할 수 있었다.

<72> **시험예 2: 침강도와 재분산성의 비교**

<73> 습윤제를 첨가하지 않고 계면활성제만을 사용한 상기 비교예 1, 계면활성제를 첨가하지 않고 습윤제만을 사용한 비교예 2, 본 발명에 의한 조성물이 아닌 일반적으로 약제학적으로 널리 사용하는 계면활성제인 폴리소베이트80 과 글리세린을 습윤제로 사용한 비교예 3의 현탁액과 실시예 1 및 실시예 2의 현탁액의 침전 생성여부와 재분산성을 비교하기 위해 가속 조건(40℃, 75%RH)에서 6개월간 방치하면서 각 제조 샘플을 비교, 관찰하여 하기의 표 3, 표 4 및 도 1에 나타냈었다.

<74> [표 3]

<75> 초산메게스트를 현탁액 실시예 별 가속 보존 조건에서의 침강도 비교

<76> (실험조건: 온도 40 °C, 상대습도 75 %RH)

시험항목	구분	초기	3개월	6개월
침강도 (육안 관찰)	실시예1	적합	적합	침강
	실시예 2	적합	적합	침강
	비교예 1	적합	침강	침강
	비교예 2	침강	침강	침강
	비교예 3	적합	침강	침강

<78> 상기 표 3에 나타난 바와 같이 제조샘플의 침전 생성여부를 확인하기 위해 가속 조건(40℃, 75%RH)에서 6개월간 방치한 결과 실시예 1 및 실시예 2의 현탁액은 6개월이 지난 후에 침강 하였으나 비교예 1, 비교예 3의 제조액은 3개월 이내에 침강이 일어났다. 특히 제조예 2의 현탁액은 제조 후 1주일 이내에 침강됨을 확인하였다.

- <79> 또한, 도 1에서 확인할 수 있는 바와 같이 가속 보관조건에서 3개월 후에 실시예 1, 실시예 2의 현탁액은 여전히 안정한 현탁액을 유지하고 있으나 비교예 1은 확연히 침강된 모습을 보이는 것을 알 수 있다.
- <80> * 재분산성의 평가: 시험 현탁액을 가볍게 손으로 흔들었을 때 10회 이내에 침강물이 균일하게 분산될 경우 양호하다고 표시하였다.

표 4

<81> 초산메게스트롤 현탁액 실시예 별 가속 보존조건에서의 재분산성 비교

시험항목	구 분	초기	3개월	6개월
재분산성	실시예1	양호	양호	양호
	실시예 2	양호	양호	양호
	비교예 1	양호	불량	불량
	비교예 2	불량	불량	불량
	비교예 3	양호	불량	불량

- <82> 상기 표 3에서와 같이 가속 6개월이 지난 후 실시예 1, 실시예 2, 비교예 1, 비교예 2 및 3 각각의 현탁액은 모두 침강된 모습을 보였으나, 표 4에서 확인할 수 있는 바와 같이, 실시예 1 및 실시예 2의 현탁액은 쉽게 재분산된 반면, 비교예 1, 비교예 2 및 비교예 3은 완전히 침강하여 재분산성이 불량하였다.
- <83> 이와 같이, 본 발명에 따른 초산메게스트롤 현탁액 조성물은 주성분인 초산메게스트롤 입자를 쉽게 분산시킬 수 있음을 알아냈으며 현탁상을 안정적으로 유지시킬 수 있을 뿐 아니라, 현탁액이 침전되었을 때도 재분산성이 우수하였다.
- <84> 상기와 같은 결과를 통해 에틸렌옥사이드 - 프로필렌옥사이드 블록공중합체, 수소화폴리옥실캐스터오일 및 폴리 에틸렌 글리콜-15-히드록시스테아린산로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 계면활성제에 의하여 약물 입자를 충분히 작은 입자로 분산시키고, 습윤제를 이용하여 약물입자간의 기포를 효과적으로 배제하고 입자간의 응집을 억제함으로써 안정한 현탁액을 유지시킴을 확인할 수 있었다.

도면의 간단한 설명

<85> 도 1은 초산메게스트롤 현탁액 제제의 가속조건에서 3개월 보관 후 성상을 나타내는 사진이다. (a), (b), (c) 각각은 실시예 1, 실시예 2 및 비교예 1을 나타낸다.

도면

도면1

