



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.	(45) 공고일자	2007년07월12일
A61K 31/137 (2006.01)	(11) 등록번호	10-0738724
	(24) 등록일자	2007년07월05일

(21) 출원번호	10-2002-7004330	(65) 공개번호	10-2002-0062285
(22) 출원일자	2002년04월04일	(43) 공개일자	2002년07월25일
심사청구일자	2005년09월29일		
변역문 제출일자	2002년04월04일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2000/009708	(87) 국제공개번호	WO 2001/24788
국제출원일자	2000년10월04일	국제공개일자	2001년04월12일

(81) 지정국

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

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

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

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

(30) 우선권주장	60/157,754	1999년10월05일	미국(US)
	09/668,384	2000년09월25일	미국(US)

(73) 특허권자

콜롬비아 래버러토리즈 (버뮤다) 리미티드
버뮤다 웹브로크 에이치엠08 버뮤디아나 로드 14 로즈뱅크 센터

(72) 발명자

볼로냐윌리엄제이
프랑스,파리F-75017,플라세드제네랄카트로,22

드지이글러도미니크
프랑스,파리F-75016,위드라스세6

레빈하워드제이

미국,뉴욕11572,오션사이드,발삼스트리트107

(74) 대리인

이후동
특허법인태평양

(56) 선행기술조사문헌
WO 99/13862 A

심사관 : 이민정

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 자궁내막증 혹은 불임증의 치료, 혹은 임신력의 향상

(57) 요약

본 발명은 자궁내막증의 치료, 불임증의 치료 및 임신력의 향상을 위한 β -아드레날린 작용제를 이용하는 조성물 및 이의 사용방법에 관계한다. 또한 본 발명은 이러한 치료학적으로 충분한 양의 β -아드레날린 작용제를 국소투여하면서, 동시에 대상체에게 부작용을 일으킬 수 있는 전신 농도에 도달하는 것을 피하여 부작용을 최소화 또는 회피하는 방식으로 조성물을 제형화 및 제조하는 방법에도 관계한다

특허청구의 범위

청구항 1.

(i) 자궁내막증 혹은 불임증의 치료 또는 임신력의 향상을 목적으로 치료학적 유효량의 테르부탈린, 리토드린, 이속시수프린, 페노테롤, 살부타몰, 헥소프레날린, 메타프로테레놀, 비툴테롤 및 피르부테롤로 이루어진 군으로부터 선택되는 β -아드레날린 작용제; 및 (ii) 약제학적으로 수용가능한 생체결합성 담체를 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

상기 β -아드레날린 작용제가 테르부탈린인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3.

제 2항에 있어서,

상기 생체결합성 담체는 수불용성이지만 수팽윤성인 가교 폴라카르복실산 고분자인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4.

제 3항에 있어서,

상기 테르부탈린의 농도가 0.1% 미만 내지 0.4% (w/w) 인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5.

제 4항에 있어서,

상기 고분자가 폴리카르보필인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6.

혈액내 β -아드레날린 작용제 농도가 해로운 수준에 도달하는 것을 피하면서 자궁내막증 혹은 불임증의 치료 또는 임신력의 향상을 목적으로 치료학적 유효량의 테르부탈린, 리토드린, 이속시수프린, 페노테롤, 살부타몰, 헥소프레날린, 메타프로테레놀, 비톨테롤 및 피르부테롤로 이루어진 군으로부터 선택되는 β -아드레날린 작용제를 함유하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 7.

제 6항에 있어서,

상기 β -아드레날린 작용제는 테르부탈린이고, 상기 조성물은 0.5 내지 2.5g의 복용량(dosage)으로 투여되어 1mg 미만 내지 약 8mg의 테르부탈린을 전달하도록 제형화되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8.

제 7항에 있어서,

상기 조성물은 생체결합성, 수불용성이지만 수팽윤성인 가교 폴리카르복실산 고분자를 더 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9.

제 8항에 있어서,

상기 고분자는 폴리카르보필인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10.

제 9항에 있어서

상기 조성물은 1.0 내지 1.5g의 복용량으로 투여되어 2mg 미만 내지 약 4mg의 테르부탈린을 전달하도록 제형화되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11.

제 5항 또는 제 9항에 있어서,

상기 작용제는 자궁내막증을 치료하는데 사용되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12.

제 5항 또는 제 9항에 있어서,

상기 작용제는 불임증 치료 혹은 임신력의 향상을 위해 사용되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

삭제

청구항 33.

삭제

청구항 34.

삭제

청구항 35.

삭제

명세서

기술분야

본 출원은 1999. 10. 5. 출원한 미국 가출원 60/157,754 를 우선권으로 청구한다.

본 발명은 자궁내막증의 치료, 불임증의 치료 및 임신력의 향상을 위한 약제학적 조성물 및 이의 국소투여 방법에 관계한다.

배경기술

자궁내막증은 자궁의 내막과 동일하거나 혹은 유사한 조직이 비정상적인 위치 즉, 자궁외측에 존재하는 상태를 말한다. 주로, 부인과 기관 및 기타 하부골반 기관에서 일어나는 자궁내막증은 종종 심한 자궁 경련통(월경통), 골반통 및 불임증 등의 증상을 수반한다. 자궁내막증의 비교적 낮은 발생률, 전혀 알려지지 않은 진행 경과 및 진단 절차의 침입적 성격이 함께 자궁내막증 예방 가능성에 관한 연구 전망을 어렵게 한다.

전통적인 자궁내막증 치료는 자궁내막증 병변의 크기를 현저히 감소시키고 (그러나 완전히 사라지지는 않음) 통증감소를 가져오는 것으로 나타났다; 그러나, 이러한 치료는 보통 폐경이나 임신과 유사한 형태가 되게 하는 것으로, 배란을 막게 된다. 전통적인 자궁내막증 치료는 결국 배란을 막아 임신을 예방하는 것이므로, 정상적인 월경주기를 방해하지 않는 치료를 이용할 수 있다면 매우 유익할 것이다.

월경주기는 자궁수축성에 기초한 3가지 특징적 단계, 즉 초기 난포기, 후기 난포기 및 황체기로 나뉘 수 있다. 초기 난포기에서는 자궁수축이 주로 자궁의 기저부에서 자궁경부끝으로 전달되는 전방향이다. 이 수축패턴은 자궁 내용물(월경)의

전방향 배출에 관여한다. 이 월경주기 단계에서 보통 여성은 자궁수축을 알아차리게 되며, 이 수축은 분만시의 만출성 수축의 작은 모방이다. 경우에 따라, 상기 자궁수축은 일상생활에 장애를 줄 정도로 통증이 심해지기도 하여 투약이 필요하고/하거나 쉬어야 할 때도 있다. 이러한 통증을 수반하는 수축을 월경통이라고 한다.

후기 난포기는 주로 역방향 (자궁경부에서 자궁까지) 수축을 특징으로 한다. 이것은 자궁경부로부터 수정이 일어날 난관의 말단부쪽으로 정자를 신속히 운반하는 역할을 한다. 후기 난포기의 수축은 통증이 없는 것으로 알려졌다.

황체기는 프로게스테론-유도 자궁휴지기로서, 자궁 양 말단부에서 시작하여 중앙부에서 만나는 낮은 강도의 2방향성 수축이 수반될 수 있다. 이러한 2방향성 수축은 착상이 가장 일어나기 쉬운 자궁강의 중간지역에서 발생 배아가 적절히 배치 되도록 도울 수 있다.

최근의 연구에 따르면 자궁내막증은 여성 월경주기에서 자궁수축의 이상운동 패턴과 관련이 있다 [Salamanca, A., Beltran, E., *Subendometrial Contractility in Menstrual Phase Visualized by Transvaginal Sonography in Patients with Endometriosis. Fertil, Steril.*, 65:193-95(1995)]. 평활근 이상운동의 다른 형태 (예컨대, 과민성 대장 증후군) 에 대한 유사성은 자궁내막증에 관련된 자궁수축성의 변화가 일종의 운동과다임을 제시한다 [Sanfilippo, J.S., Wakim, N.G., Schikler, K.N., Yussman, M.A., *Endometriosis in association with uterine anomaly, Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 154:39-43].

구체적으로, 자궁내막증에 관련된 운동과다성 자궁수축은 월경주기의 초기 난포기에서 정상적으로 발생하는 월경혈의 적절한 전방향 배출을 방해할 수 있다. 정상적으로, 월경혈은 자궁으로부터 질 방향으로 배출된다; 그러나 비정상적인 자궁수축은 이 월경혈이 난관을 포함한 모든 개구부를 통해 자궁 밖으로 무질서하게 배출되는 현상을 야기하기도 한다 (자궁강의 고압 환경으로 인해). 이 결과, 역방향 출혈이 증가한다. 역방향 출혈은 결국 자궁내막 조직편의 직접적 공급 및 만성 염증작용의 활성화를 통해 자궁내막증 이식물의 성장을 가속화시키는 한가지 요인이 될 것이다.

모든 여성들은 적어도 일시적으로 월경동안 (즉, 초기 난포기 동안) 어느 정도의 역방향 출혈을 경험하는 것으로 여겨졌으나 [Halme, J., Hammond, M.G., Hulka, J.F. Raj, S.G., Talbert, L.M., *Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis, J. Am. Ass. Gynecol. Laparoscopists* 3 [4 Suppl], S5. 1996], 최근 연구를 통해 자궁내막증을 겪는 여성이 정상 여성의 것보다 배양 성장 경향이 더 강한 자궁내막편을 더 많이 갖는다는 것을 밝혀내었다 [Bulletti, D., Rossi, S., Albonetti, A., Polli, V., De Ziegler, D., Massonneau, M., et. al., *Uterine contractility in patients with endometriosis. J. Am. Ass. Gynecol Laparoscopists* 3 [4 Supp.], S5, 1996]. 또다른 연구에 따르면, 정상 여성에 비해 자궁내막증으로 진단받은 여성에서 Tc-99 (테크네튬) 으로 표식화되고 질저부에 존재하는 마크로-알부민 응집물의 자궁 및 난관 쪽으로의 보다 광범위한 역방향 수송이 나타났다 [Leyendecker, G., Kunz, G., Wildt, L., Beil D., Deininger H., *Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility, Hum. Reprod.* 1996; 11:1542-51].

또한, 후기 난포기 동안 정상적인 역방향 수축의 변화는 정자의 신속한 이동 및 임신력에도 영향을 미칠 것이다. 이는 여성 기관 (자궁 및 난관)에 작용하는 수축이 자궁경부에서 수정이 이루어지는 난관 말단부까지 정자의 신속한 수송을 보장하는 중요한 모터 역할을 하기 때문이다. 연구결과 정자는 성관계시 자체의 이동력으로 이동할 수 있는 거리보다 훨씬 먼 골반강에서 발견되었으므로, 결국 정자의 신속한 수송에서의 역방향 자궁수축을 시사하였다 [Kunz, G., Beil, D., Deininger, H., Wildt, L., Leyendecker, G., *The dynamics of rapid sperm transport through the female genitalia tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. Hum. Reprod.* 1996; 11:627-32].

β -아드레날린 작용제, 예컨대 테르부탈린 (terbutaline) 은 평활근 수축을 저해하는 것으로 알려졌다. 테르부탈린 및 기타의 β -아드레날린 작용제는 아데노신 트리포스페이트 (ATP) 에서 고리형 아데노신 모노포스페이트 (cAMP) 로의 변환반응을 촉매하는 효소인 아데닐 시클라제의 활성화를 통해 이들의 약리학적 효과를 제공한다. β -아드레날린 작용제에 의한 아데닐 시클라제의 활성화는 cAMP의 세포내 레벨을 증가시킨다. 고리형 AMP는 또한 미오신을 인산화시켜서 액틴과 결합하여 악토미오신을 형성할 수 있도록 만드는 효소인 미오신 경쇄 (light-chain) 키나아제의 활성화에 필요한 세포내 유리 Ca^{2+} 의 이용가능성을 감소시킨다. Ca^{2+} 의 결핍시 액틴-미오신 상호반응이 손상되어, 그 결과 평활근의 수축을 저해한다.

테르부탈린은 통상 기관지 확장제로 사용되며, 예컨대 미국식품의약국에 의해 천식치료제로 승인받았다. 경구 및 정맥주 사용 트리부탈린은 또한 수축증지 혹은 전달 지연 등을 통해 조산에 대한 적절한 치료법으로 사용되고 있다 [Lyrenas, S.,

Grahnen, A., Lindberg, B., et., al., *Pharmacokinetics of Terbutaline During Pregnancy*, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 29:619-623 (1986); Berg, G., Lindberg C., Ryden G., *Terbutaline in the Treatment of Preterm Labour*, *Eur. J. Respir. Dis.*, 65:219-230 (1984)].

월경통 치료시의 테르부탈린의 용도는 문헌상에 소개되었다. 한가지 연구에서, 테르부탈린은 자궁근 활성을 저해하고 자궁으로의 혈류를 증가시키며, 또한 월경통을 수반하는 자궁수축 과정에서 일어나는 통증을 경감시키는 것으로 알려졌다 [Akerlund, M., Andersson, K.E., and Ingemarsson, E., *Effects of Terbutaline on Myometrial Activity, Uterine Blood Flow, and Lower Abdominal Pain in Women with Primary Dysmenorrhoea*, *Br. J. of Obstet. & Gyn.*, 83(9): 673-78 (1976). Kullander, S., Svanberg, L., *Terbutaline Inhalation for Alleviation of Severe Pain in Essential Dysmenorrhea*, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 60:425-27 (1981)]. 비록 상기 치료법이 일부 효능을 제공했지만, 적절한 통증 완화를 위해 다른 투약이 보충된 대부분의 환자에 대해서는 치료가 충분치 않았다. 또한, 각 스프레이의 효과는 1 시간 정도로 짧게 유지되었다 [동일 문헌].

또한, 월경통 혹은 조산의 예방 혹은 치료를 위해 일반적으로 예상되는 부작용이 없는 테르부탈린 및 기타 β -아드레날린 작용제를 사용하는 것도 발표되었다 (미국특허출원 09/145,172). 이러한 부작용은 다음에서 검토한다.

테르부탈린 같은 β -아드레날린 작용제의 치료적 용도에 관련된 단점들 때문에 이들의 활용성이 제한받았다. 예를 들어, 이들은 경구투여시 생체이용율이 낮다. 쉽게 흡수되기는 하나, β -아드레날린 작용제는 광범위한 1차 통과 황산염화 현상을 나타낸다. 생체이용률은 15 내지 20%에 불과한 것으로 산정되었다. 동시적인 음식 섭취는 이 생체이용율을 30% 더 떨어뜨린다 [Bricanyl: Scientific brochure, Astra France Laboratories (1993)].

또한, 테르부탈린의 치료적 사용은 상술한 바와 같이 특히 심혈관계 환자에게 심각한 부작용을 일으켰다. 교감신경흥분성 아민으로서, 테르부탈린은 부정맥, 관부전증 및 고혈압 등을 포함한 심혈관계 질환자에게 문제를 일으킬 수 있다. 테르부탈린의 정맥내 투여는 심계항진증 및 말단 진전증과 관련있다 [Akerlund, M., Andersson, K.F., Ingemarsson, L., *Effects of Terbutaline on Myometrial Activity, Uterine Blood Flow and Lower Abdominal Pain in Women With Primary Dysmenorrhoea*, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 83:673-78 (1976)]. 또한, 정맥주사된 테르부탈린은 기존 당뇨병 및 케톤산증을 심화시키는 것으로 보고되었다. 테르부탈린은 또한 갑상선기능항진증, 진성 당뇨병 혹은 발작 병력을 가진 환자에게는 문제가 될 수 있다. 다른 부작용으로서 또한 진전증, 신경과민증, 심박수 증가, 현기증을 포함한다. 덜 빈번한 부작용으로는 또한 두통, 졸음, 구토, 구역질, 발한, 근육경련 및 ECG변화를 포함한다. 따라서, 그 효능에도 불구하고 이것을 치료에 이용하는 것은 상기 언급된 미국특허출원 09/145,172 에서 제시한 바와 같이 투여할 때를 제외하곤, 부작용을 일으킬 가능성이 있어 금지되는 경우가 자주 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 (i) 자궁내막증 혹은 불임증의 치료 또는 임신력의 향상을 목적으로 치료학적 유효량의 β -아드레날린 작용제; 및 (ii) 약제학적으로 수용가능한 생체결합성 담체를 함유하는 약제학적 조성물에 관계한다.

본 발명은 또한 β -아드레날린 작용제; 및 약제학적으로 수용가능한 생체결합성 담체를 함유하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자의 질점막에 국소투여하는 것을 포함하는, 자궁내막증 혹은 불임증의 치료 또는 임신력의 향상 방법에도 관계한다.

또한 본 발명은 β -아드레날린 작용제를 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을, 혈액내 β -아드레날린 작용제 농도를 해로운 수준에 도달시키지 않으면서 투여하는 것을 포함하는, 자궁내막증 혹은 불임증의 치료 또는 임신력의 향상 방법에 관계한다.

정의

"임신력의 향상"이란 여성 대상체의 수정율 혹은 임신율을 증가시키는 것을 특별한 제한없이 포함한다.

"치료학적 유효량"이란 원하는 효과를 얻는데 필요한 양을 말한다.

"자궁내막증 치료"란

- (i) 자궁내막증으로 발전할 가능성이 있지만 아직 자궁내막증으로 진단받지 않은 여성 대상체의 자궁내막증 예방;
- (ii) 자궁내막증의 억제, 즉 진행의 정지; 및/또는
- (iii) 자궁내막증의 완화, 즉 그 감퇴 유도를 말한다.

"불임증의 치료"란 임신력이 떨어지거나 손상된, 혹은 불임증으로 판단된 여성 대상체에 있어서의 불임증의 완화, 수정율의 증대 혹은 임신력의 향상을 제한없이 포함한다.

"환자"란 치료나 의료적 조치 하의 사람을 말한다.

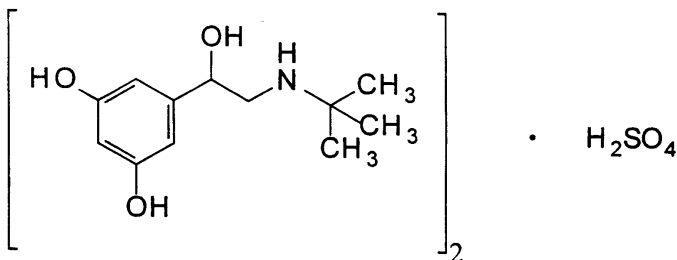
"질점막"이란 질의 점막부를 말한다.

본 발명의 약제학적 조성물

본 발명은 (i) 자궁내막증의 치료, 불임증의 치료 및/또는 임신력의 향상을 목적으로 치료학적 유효량의 β -아드레날린 작용제; 및 (ii) 약제학적으로 수용가능한 생체결합성 담체를 함유하며, 혈액내 β -아드레날린 작용제 농도가 해로운 수준에 도달하지 않으면서 효능을 제공하는 약제학적 조성물에 관계한다.

β -아드레날린 작용제는 테르부탈린, 리토드린, 이속시수프린, 페노테롤, 살부타몰, 헥소프레날린, 메타프로테레놀, 비테롤 및 피르부테롤을 제한없이 포함한다.

바람직한 β -아드레날린 작용제는 테르부탈린이다. 테르부탈린의 화학명은 5-[2-[(1,1-디메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸]-1,3-벤젠디올이다. 그 구조식은 다음과 같다:



자궁내막증, 불임증 및 임신력에 대한 β -아드레날린 작용제 효과의 정확한 메카니즘은 알려져 있지 않지만, 일반적으로 자궁 평활근 이완제로서 작용한다고 생각된다. β -아드레날린 작용제는 월경 주기동안 일반적으로 발생하는 전형적 수축 패턴을 변화시키지 않으면서 고혈압/이상운동성 자궁활성을 정상화하는 것으로 여겨진다. 이상운동성 자궁수축을 정상화함으로써, β -아드레날린 작용제는 자궁내막증 진행에 기여하는 것으로 생각되는 역방향 출혈 감소에 의해 골반염증 및 통증을 경감시킬 것으로 예측된다. 역방향 출혈에 대한 β -아드레날린 작용제의 효과는 CA-125 (암 항원-125)의 레벨을 관측하여 측정할 수 있다. 보통, CA-125 레벨은 월경 동안 증가한다; 그러나, 이 증가는 자궁내막증의 경우 훨씬 더 커진다. β -아드레날린 작용제는 월경 중 CA-125 레벨의 증가를 감소시킬 것으로 판단된다.

육안으로 확인되는 자궁내막증이 약하거나 보통의 수준이라도, β -아드레날린 작용제로 자궁내막증 관련 불임증을 치료할 수 있다고 예상된다. 이러한 효과의 정확한 메카니즘은 알려져 있지 않으나, 역방향 수축의 정상화로 자궁경부로부터 수정이 일어나는 난관의 말단부까지 정자의 신속한 수송을 개선할 수 있을 것으로 예상된다. 주기 중간의 역방향 수송은 히스테로살핀고신티그래피법 (hysterosalpingoscintigraphy: HSS) 이라고 불리는 기법인 Tc-99-표식된 마크로-알부민 응집물의 역방향 변위 (질에서 난관으로) 를 가시화함으로써 확인되었다.

또한, β -아드레날린 작용제는 불임증으로 진단받지 않은 여성 (즉, 미리 진단받거나 진단받지 않은 가벼운 자궁 이상운동만 가진 여성) 의 경우에도 임신력을 향상시킬 수 있다. 역시 상기 효과의 정확한 메카니즘은 아직 공지되지 않았으나, 자궁 이상운동을 나타내는 여성에서는 테르부탈린이 자궁수축을 향상시키고, 따라서 자궁경부에서 수정이 일어나는 난관의 말단부까지 정자의 신속한 수송을 개선할 것으로 여겨진다.

또한, 임의의 상기 목적을 일반적으로 예측되는 혈액내 β -아드레날린 작용제의 농도가 해로운 값에 도달하는 것을 피하면서 달성할 수 있을 것으로 생각된다.

또한 β -아드레날린 작용제는 배란을 방해하지 않는다는 점에서 전통적 자궁내막증 치료보다 우수한 장점을 제공한다.

약제학적으로 수용가능한 생체결합성 담체는 수불용성, 수팽윤성, 생체결합성 가교 폴리카르복실산 고분자이다.

이러한 폴리카르복실산 고분자 생체결합성 담체를 β -아드레날린 작용제와 병용하면 상기 β -아드레날린 작용제를 단독으로 혹은 다른 제형으로 사용하는 것에 비해 여러 장점을 제공한다. 투여시, 이러한 생체결합성 담체는 질점막을 통한 β -아드레날린 작용제의 방출을 조절 및 연장시킬 수 있다. β -아드레날린 작용제를 질점막을 통해 직접 및 국소방출할 경우, β -아드레날린 작용제의 농도가 상대적으로 감소하지만 집중된 농도로 투여된다. 따라서, β -아드레날린 작용제의 전신 농도가 감소하므로, 1차-통과 대사 경로에 관련된 여러 심각한 부작용을 감소시킬 수 있게 된다.

또한, 생체결합성 담체는 겔, 크림, 정제, 알약, 캡슐, 좌약, 필름 혹은 질점막에 접촉될 임의의 기타 약제학적으로 수용가능한 형태를 포함하는 임의의 약제학적으로 수용가능한 형태를 취할 수 있다. 본 발명의 생체결합성은 β -아드레날린 작용제가 희석 혹은 씻겨져 사라지는 것을 막아주므로 월경중에도 β -아드레날린 작용제를 효과적으로 투여할 수 있다.

본 발명의 기초 약물 전달계 제형 - β -아드레날린 작용제가 첨가되는 생체결합성, 수불용성, 수팽윤성, 가교 폴리카르복실산 고분자 제형 - 은 본원에 참고로 도입되는 Robinson의 미국특허 4,615,697 (이하 "697 특허" 라고 한다)에 일반적으로 설명된다.

고분자에 함유된 단량체의 80% 이상은 하나이상의 카르복실 관능기를 함유해야 한다. 가교제는 충분한 생체결합성 및 수불용성을 제공하는 양으로 함유되어야 한다. 이들 특징에 의해 상기 시스템은 원하는 약량효과가 발휘되기에 충분한 시간 동안 목표인 상피세포면에 부착 유지될 수 있다.

상기 생체결합 레벨은 보통 가교제가 고분자에 대해 약 0.1 내지 6.0중량%의 양으로 존재할 때 달성된다. 더 바람직하게는, 가교제가 약 1.0 내지 2.0중량%로 존재하는 것이다. 적절한 가교제는 특히, 디비닐 글리콜, 디비닐벤젠, N,N-디알릴 아크릴아미드, 3,4-디히드록시-1,5-헥사디엔, 2,5-디메틸-1,5-헥사디엔 및 기타 유사 작용제를 포함한다. 결합 강도는 시판 표면장력측정계로 측정할 수 있다.

본원에서 사용하기 바람직한 고분자는 폴리카르보필이다. 폴리카르보필 U.S.P는 B.F. Goodrich Specialty Polymers (클리블랜드, 오하이오, 상품명 NOVEON[®]-AAI)에서 시판하고 있다. 폴리카르보필은 디비닐 글리콜로 가교된 폴리아크릴산을 말한다 [The United States Pharmacopeia, 1995 edition, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland, at pages 1240-41].

폴리카르보필은 다른 약물전달계에 사용되어 왔다. 예를 들어, 폴리카르보필은 질 보습제 Replens[®]의 주성분이다. 또한, 프로게스테론 (Crinone[®]) (미국특허 5,543,150 참고) 및 노녹시놀-9 (Advantage-S[®]) 같은 다른 활성물질과 함께 조성물을 형성하는 기본물질로도 사용되어 있다 (미국특허 5,667,492 참고).

본 발명 조성물에 사용할 수 있는 다른 유용한 생체결합성 고분자는 697 특허에 개시되어 있다. 예를 들어, 3,4-디히드록시-1,5-헥사디엔으로 가교된 폴리아크릴산 고분자 및 디비닐 벤젠으로 가교된 폴리메타크릴산 고분자를 포함한다. 이들 고분자는 생체결합력을 감소시키므로 연형체로 사용하지 않아야 한다. 이들 생체결합성 고분자는 당해분야의 기술자라면 알 수 있는 종래의 자유 라디칼 중합법, 즉 벤조일 페록시드 및 이조비스이소부티로니트릴 같은 개시제를 활용하여 제조할 수 있다. 유용한 생체결합제를 제조하는 방법의 예도 697 특허에 개시되어 있다.

추가로, 697 특허에서 언급된 임의의 하나 이상의 첨가제를 약물전달계의 최대 효능 혹은 환자에게 편안함을 제공하기 위해 제형내 가교 고분자와 함께 혼합하기도 한다. 이러한 첨가제는 특히, 윤활제, 가소제, 방부제, 겔 형성제, 정제 형성제, 알약 형성제, 좌약 형성제, 필름 형성제, 크림 형성제, 분해제, 피복제, 결합제, 부형제, 착색제, 맛조절제, 향조절제, 습윤제, 점도조절제 및 pH 조절제를 포함할 수 있다.

실시예

본 발명 조성물의 바람직한 구현예인 COL-2301은 다음의 성분을 함유한다.

표 1: COL - 2301

활성성분 mg/g	1.0	2.0	4.0
테르부탈린(황산염)% (w/w)	0.1%	0.2%	0.4%
정제수	755.4	754.4	752.4
글리세린	139.0	139.0	139.0
경성 액상 파라핀	42.0	42.0	42.0
카르보머 934P	30.0	30.0	30.0
폴리카르보필	20.0	20.0	20.0
메틸파라벤	1.8	1.8	1.8
소르브산	0.8	0.8	0.8
수산화나트륨	0.0-2.0	0.0-2.0	0.0-2.0
LABRAFIL [®] M2130	10	10	10

COL-2301의 각 성분들은 공지된 것으로, 해당 생산업체에서 제품을 쉽게 구할 수 있다.

메틸파라벤 및 소르브산은 방부제로서, 다른 공지의 방부제, 예컨대 벤조산이나 프로피온산으로 대체할 수 있다.

카르보머 934P는 겔 형성제로서, 역시 다른 겔 형성제, 특히 제한없이 카르보머 974, 카르보머 980, 메틸셀룰로오스 혹은 프로필셀룰로오스로 대체할 수 있다.

글리세린은 습윤제이며, 다른 습윤제는, 예컨대 프로필렌 글리콜 및 디프로필렌 글리콜을 포함한다.

경성 액상 파라핀은 윤활제로서, 대체물은 예컨대 미네랄 오일, 피넛 오일, 캐스터 오일, 세사미 오일 혹은 옥수수 오일을 포함한다.

수산화나트륨은 pH 레벨 조정을 위해 사용되는 강염기이며, 역시 이 목적을 위해 통용되는 다른 염기로 대체할 수 있다.

LABRAFIL[®] M2130은 윤활성을 제공하는 선택적 제제로서, 조성물의 미백제 역할을 한다. 다른 공지 윤활제 및/또는 미백제를 대체물로 사용할 수 있다.

일반적인 제법은 고분자의 수화, 고분자상(수성상 성분들) 및 오일상(유성상 성분들)의 개별혼합, 가열 및 두 상의 혼합과 또한 혼합물의 균질화처리를 수반한다. 예를 들어, 고분자상은 바람직하게는 75-78℃에서 소르브산 및 메틸파라벤을 정제수(증발손실을 감안하여 약 3부피% 이상 과량으로 함유되어야 함)에 용해시켜 제조할 수 있다. 혼합물은 그 뒤 실온으로 일반 냉각하고 폴리카르보필 및 카르보머 934P를 이 혼합물에 첨가한다. 고분자는 수시간 동안, 일반적으로 약 2-3 시간 동안 혼합하여 균일하고 매끄러우며 덩어리 없이 균질한 겔형 고분자 혼합물이 얻어질 때까지 수화처리한다. 고분자를 완전 수화하면 β-아드레날린 작용제를 첨가 혼합하여 균질한 현탁액을 수득한다.

유성상은 보통 LABRAFIL[®] M2130, 글리세린 및 경성 액상 파라핀을 함께 용해시키고 이 혼합물을 약 75 내지 78℃로 가열하여 제조한다. 이 혼합물을 다시 약 60℃로 냉각한다. 상술한 고분자상은 동일한 온도로 가온하며 유지시킨다. 고분자상을 이 가열된 유성상에 첨가한다. 2개의 상을 완전 혼합하여 균일한 크림형 백색 생성물로 만든다. 수산화나트륨을 필요시 첨가하여 약 pH2.5 내지 4.5, 바람직하게는 약 pH4 정도가 되게 한다. 혼합물을 냉각한 후 탈기처리한다.

당해 분야의 기술자라면 조성을 변화시킬 경우 생성물의 특성에 영향을 미칠 수 있음을 알 것이다. 예를 들어, 생체결합 고분자의 농도를 조정하여 생체결합력을 크거나 작게 할 수 있다. pH 변화 혹은 고분자나 겔 형성제의 농도를 변화시켜 점도를 변경하기도 한다. 오일 대 물의 상대농도를 변화시키면 약물전달계로부터 테르부탈린의 방출속도를 조절할 수 있다. pH값을 적절히 변화시키면 제형의 방출속도 혹은 생체결합성에 영향을 줄 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물의 또다른 바람직한 구현예는 다음의 표 2에서 보는 바와 같다.

표 2 테르부탈린 2mg 정제

성분	% w/w	mg/정제
테르부탈린(황산염)	2.222	2.000
스테아르산 마그네슘	0.694	0.625
이산화규소	1.000	0.900
탈크	1.189	1.070
히드록시프로필메틸셀룰로오스	20.845	18.760
폴리카르보필	2.483	2.235
카르보머 934P	7.444	6.700
락토스	46.267	41.640
콘스타치	17.856	16.070
최종 중량		90.000

본 발명의 약제학적 조성물의 또다른 바람직한 구현에는 다음의 표 3에서 보는 바와 같다.

표 3 테르부탈린 4mg 정제

성분	% w/w	mg/정제
테르부탈린(황산염)	4.444	4.000
스테아르산 마그네슘	0.694	0.625
이산화규소	1.000	0.900
탈크	1.189	1.070
히드록시프로필메틸셀룰로오스	20.845	18.760
폴리카르보필	2.483	2.235
카르보머 934P	7.444	6.700
락토스	44.045	39.640
콘스타치	17.856	16.070
최종 중량		90.000

스테아르산 마그네슘 및 탈크는 윤활제이며; 대체물로는 스테아르산 칼슘 혹은 스테아르산을 포함한다.

이산화규소는 유동화제이며; 대체물로는 콜로이드성 실리카 혹은 셀룰로오스를 포함한다.

히드록시프로필메틸셀룰로오스는 결합제이며, 대체물로는 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 전분, 글루코스, 락토스 혹은 젤라틴을 포함한다.

락토스는 희석제로 사용되며, 대체물로는 만니톨, 미세결정형 셀룰로오스, 압축 설탕, 혹은 인산2칼슘 2수화물을 포함한다.

콘스타치는 분해제로서, 대체물로는 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 구아검 혹은 한천을 포함한다.

본 발명에서 상기 생체결합성 정제의 바람직한 제조방법은 다음 3가지 단계를 포함한다:

1. 제1 단계: 입상체의 제조

히드록시프로필메틸 셀룰로오스 15000 (=HPMC 15000)은 콘스타치 및 락토스와 혼합하며 습기에 민감하지 않은 활성성분의 경우 활성제를 첨가한다. 혼합물은 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 5(=HPMC 5) 수용액으로 습윤화시킨 후 반죽/조립한다.

입상체는 오븐에 넣어 온기(50℃)로 건조시켜 수분함량을 2.5% 미만으로 낮춘다.

건조된 입상체는 체눈금이 100 μm 정도인 스텐레스강 시브 진동형 조립기로 파쇄한다.

2. 제2 단계: 정제화 혼합물의 제조

탈크, 이산화규소, 스테아르산 마그네슘, 및 수분에 민감한 활성성분의 경우 활성성분을 첨가한다. 모두 공동크기가 500 μm 인 시빙기(sieving machine)에 통과시킨후 자유낙하 혼합기로 옮긴다.

제1 단계에서 나온 입상체를 여기에 첨가하고 다시 폴리카르보필, 카르보머 934P 및 락토스를 첨가한다. 전체 혼합물을 균질해질 때까지 혼합한다.

3. 제3 단계: 정제화

정제화 혼합물을 베벨 엣지가 양측에 달린 둥근 하부면($r=9\text{mm}$) 및 편평한 9mm의 상부면을 가진 편치가 부착된 회전형 타정기에 넣어 정제로 압축시킨다.

상술한 바와 같이, 수분에 민감하지 않은 활성성분들을 입상체 제조시 첨가하는 것이 바람직하다. 그러나, 입상체를 건조 및 제질한 후 제2 단계에서 활성성분을 첨가하기도 한다. 또한, 당해 분야의 기술자라면 이러한 후자의 방법이 활성성분이 수분에 민감할 경우 특히 바람직함을 이해할 수 있을 것이다.

본 발명의 바람직한 제조방법에서, 활성성분은 바람직하게는 수분으로부터 보호된다. 습윤 입상체는 락토스, 콘스타치 및 HPML로 구성된다. 테스토스테론, 폴리카르보필, 카르보머 934P, 탈크 및 스테아르산 마그네슘을 최종압축을 위해 첨가 건조한다.

또한, 당업자가 인지할 바와 같이, 본 발명의 교시에 따라 물질구성은 원하는 정제의 특성을 최적화하기 위해 변경될 수 있다. 예컨대, 락토스 및 콘스타치의 양을 점차 줄이고 카르보머 934P의 양을 점차 증가시키면, 정제 수화에 걸리는 시간이 점차 증가할 것이다.

본 발명의 방법

본 발명은 β -아드레날린 작용제 및 약제학적으로 유효한 생체결합성 담체를 함유하는 치료학적 유효량의 조성물을 치료에 필요한 환자의 질점막에 국소 투여하는 것을 포함하는, 자궁내막증의 치료, 불임증의 치료 및/또는 임신력의 향상 방법에 관계한다.

상기에서 검토한 특정 생체결합성 고분자 제형을 질경로로 투여하면, 상기 β -아드레날린 작용제를 경구투여한 경우 중대한 문제가 되는 1차 통과시의 간대사과정을 피할 수 있기 때문에 유리하다. 최근에, 이러한 우선적 혹은 1차 자궁 통과 효과[®]를 [^3H] 표식된 프로게스테론 혹은 테르부탈린의 시험관내(혹은 체외) 인체 자궁 관류 모델을 통해 확인하였다. 따라서, 이러한 제형의 질 투여는 자궁내 β -아드레날린 작용제의 치료적 농도 및 부작용을 억제하기 충분히 낮은 전신 농도를 달성할 수 있게 해준다.

바람직하게, 약 0.5 내지 2.5g의 본 발명 조성물을 질을 통해 투여한다. 더 바람직하게는 약 1 내지 1.5g의 조성물을 질을 통해 투여한다.

또한, 본 발명에서 예상되는 β -아드레날린 작용제의 양은 바람직하게는 1mg 미만 내지 약 8mg, 더 바람직하게는 약 2mg 내지 4mg이다. 8mg 초과 약량은 상기 레벨에 수반되는 부작용 때문에 권장하지 않는다. 조성물은 매 12 내지 96 시간마다 1회씩 투여하는 것이 바람직하다.

산업상 이용 가능성

질을 통한 투여에서, 본 발명의 조성물은 상피세포면에 바람직하게는 약 24시간 내지 48시간동안 부착상태를 유지한다. 조성물이 부착상태를 유지하고 있는지 판단하기 위해서는, 질의 pH값을 측정하면 된다. 본 발명 조성물은 약 pH2.5 내지 약 4.5 범위에서 완충제 역할을 하며, 측정 pH값이 상기 범위, 바람직하게는 4.0 정도이면 본 발명의 조성물이 계속 존재하는 것을 가리킨다.

본원에 언급된 공보 및 특허출원은 참조를 위해 수록하였다. 당해 분야의 기술자라면 본 발명의 사상 및 범위에서 벗어나지 않는 한도에서 타당한 수준의 변화와 수정이 가능함을 이해할 수 있다.