



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월29일

(11) 등록번호 10-2735893

(24) 등록일자 2024년11월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/565 (2006.01)

A61K 47/26 (2017.01) A61K 47/36 (2017.01)

A61K 47/38 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/0056 (2013.01)

A61K 31/565 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7017164(분할)

(22) 출원일자(국제) 2016년06월17일

심사청구일자 2023년05월24일

(85) 번역문제출일자 2023년05월19일

(65) 공개번호 10-2023-0074847

(43) 공개일자 2023년05월31일

(62) 원출원 특허 10-2018-7001722

원출원일자(국제) 2016년06월17일

심사청구일자 2021년03월26일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/064065

(87) 국제공개번호 WO 2016/203006

국제공개일자 2016년12월22일

(30) 우선권주장

15172767.4 2015년06월18일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

WO2002094276 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

에스테트라, 소시에떼 아 레스폰서빌리떼 리미떼
벨기에 비-4000 리에주 뒤 생 조르주 5

(72) 발명자

자스파르트, 세베린 프란신 이자벨

벨기에 보이스-에-보르수 비이-4560 19 루 테스
콘드루제스

플라테우, 요한네스 얀

네덜란드 박스텔 제이에이치 5283 뉴턴플레인 41

얀 덴 휴벨, 데니 요한 마진

네덜란드 쇤겐 디제이 6642 간제네일랜드 11

(74) 대리인

특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 24 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 에스테트룰 성분을 함유하는 구강분해성 투여 단위

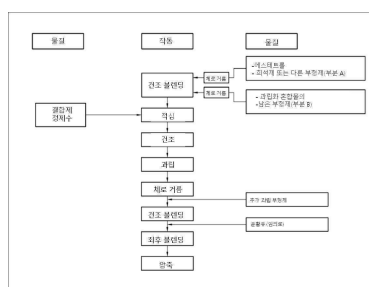
(57) 요약

본 발명은 30 내지 1,000 mg의 중량을 갖는 구강분해성 고체 약제학적 투여 단위에 관한 것이며, 상기 투여 단위는,

- 에스테트룰, 에스테트룰 에스터 및 이들의 조합으로부터 선택된 에스테트룰 성분(component)을 적어도 80 wt. %

(뒷면에 계속)

대 표 도



함유하는 에스테트롤 입자 0.1-25 wt.%; 및

- 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 성분 75-99.9 wt.%;로 구성되고,

상기 고체 투여 단위는 에스테트롤 성분의 적어도 100 μg 를 포함하고; 상기 고체 투여 단위는 2 μm 내지 50 μm 의 부피 무게된 평균 입자 크기를 갖는 에스테트롤 입자의 습윤한 과립화를 포함하는 방법에 의해 수득될 수 있다.

상기 고체 투여 단위는 제조에 용이하고 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여에 완벽하게 적합하다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 47/36 (2013.01)

A61K 47/38 (2013.01)

A61K 9/2077 (2013.01)

A61P 15/18 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

40 내지 500 mg의 중량을 갖는 고체 약제학적 투여 단위 제형으로서, 상기 투여 단위 제형은,

- 5 μm 내지 15 μm 의 부피 중간 직경(volume median diameter)을 갖고, 에스테르를 일수화물을 적어도 90 wt.% 함유하는 에스테르를 입자 2-25 wt.%; 및

- 적어도 과립화 부형제 및 정제화 부형제를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 성분 75-98 wt.%로 이루어지되, 이때 상기 과립화 부형제는 수용성 탄수화물, 붕해제 및 결합제를 포함하고,

상기 에스테르를 입자는 과립의 성분으로서 상기 투여 단위 제형에 존재하고,

상기 고체 투여 단위 제형은 10 내지 20 mg의 에스테르를 일수화물을 포함하고,

상기 고체 투여 단위 제형은 표준 용해 시험(standard dissolution testing)에 도입될 때, 5분 후 에스테르를 일수화물의 적어도 50%를 방출하는 것인, 고체 약제학적 투여 단위 제형.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 투여 단위 제형은 말토오스, 프럭토오스, 수크로오스, 락토오스, 글루코오스, 갈락토오스, 트레할로오스, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨, 말티톨, 만니톨, 이소말트 및 이들의 조합으로부터 선택된 수용성 탄수화물을 상기 약제학적으로 허용가능한 성분 중 하나로 50-98 wt.% 함유하는, 고체 약제학적 투여 단위 제형.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 투여 단위 제형은 만니톨을 상기 약제학적으로 허용가능한 성분 중 하나로 적어도 20 wt.% 함유하는, 고체 약제학적 투여 단위 제형.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 투여 단위 제형은 변성 녹말(modified starches), 가교된 폴리비닐피롤리돈, 가교된 카멜로오스(carmellose) 및 이들의 조합으로부터 선택된 붕해제를 상기 약제학적으로 허용가능한 성분 중 하나로 0.1-20 wt.% 함유하는, 고체 약제학적 투여 단위 제형.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 투여 단위 제형은 프로게스테론, 데소게스트렐, 에토노게스트렐(etonogestrel), 게스토덴

(gestodene), 디에노게스트(dienogest), 레보노게스트렐(levonorgestrel), 노르게스티메이트(norgestimate), 노르에치스테론 (norethisterone), 노르에치스테론-아세테이트 (norethisteron-acetate; NETA), 노메게스트롤 (nomegestrol), 노메게스트롤-아세테이트(nomegestrol-acetate; NOMAC), 드로스피레논(drospirenone), 트리메게스톤(trimegestone), 네스토론(nestorone), 및 디드로게스테론(dydrogesterone)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 프로게스토겐을 상기 약제학적으로 허용가능한 성분 중 하나로 함유하는, 고체 약제학적 투여 단위 제형.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 프로게스토겐은 0.05-10 mg의 드로스피레논인 것인, 고체 약제학적 투여 단위 제형.

청구항 10

여성 호르몬 대체요법(replacement therapy)에서 사용하기 위한 제1항 및 제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 고체 약제학적 투여 단위 제형으로서, 상기 사용은 상기 투여 단위 제형의 투여를 포함하는 것인, 고체 약제학적 투여 단위 제형.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 사용은 적어도 1 주일의 기간 동안 하루에 한 번 투여를 포함하는 것인, 고체 약제학적 투여 단위 제형.

청구항 12

여성 피임(female contraception)에 사용하기 위한 제1항 및 제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 고체 약제학적 투여 단위 제형.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 사용은 적어도 1 주일의 기간 동안 하루에 한 번 투여를 포함하는, 고체 약제학적 투여 단위 제형.

청구항 14

하기 단계를 포함하는, 제1항 및 제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 고체 투여 단위 제형을 제조하는 방법:

- 에스테트롤 일수화물을 적어도 90 wt.%를 함유하고 5 μm 내지 15 μm 의 부피 중간 직경을 갖는 에스테트롤 입자를 제공하는 단계;
- 상기 에스테트롤 입자를 하나 이상의 과립화 부형제와 혼합하여 과립화 혼합물을 생성하는 단계;
- 상기 과립화 혼합물을 과립화 액체와 혼합하여 에스테트롤-함유 과립을 생성하는 단계로서, 상기 과립화 액체는 적어도 60 wt.%의 액체 용매를 함유하는 것인, 단계;
- 상기 에스테트롤-함유 과립로부터 액체 용매를 제거하여 건조 에스테트롤-함유 과립을 생성하는 단계;
- 상기 건조 과립을 하나 이상의 정제화 부형제와 혼합하는 단계; 및
- 상기 건조 과립, 또는 상기 건조 과립과 상기 하나 이상의 정제화 부형제의 혼합물을 고체 투여 단위 제형으로 형성하는 단계.

청구항 15

삭제

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 과립화 혼합물은 변성 녹말, 가교된 PVP, 가교된 카멜로오스 및 이들의 조합으로부터 선택된 붕해제를 0.1-20 wt.% 함유하는, 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 과립화 혼합물은 1:4 내지 1:1,000의 범위의 중량비로, 상기 에스테르를 입자를 하나 이상의 과립화 부형제와 혼합함으로써 생성되는 것인, 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 에스테르-함유 과립은 0.5:1 내지 20:1의 범위의 중량비로, 상기 과립화 혼합물을 상기 과립화 액체와 혼합시킴에 의해 생성되는 것인, 방법.

청구항 19

제14항에 있어서, 상기 에스테르-함유 과립은 상기 과립화 혼합물을 상기 과립화 액체와 고 전단 과립기(high shear granulator), 저 전단 과립기, 또는 유동층 과립기(fluidized bed granulator) 내에서 혼합함에 의해 생성되는 것인, 방법.

청구항 20

제14항에 있어서, 상기 과립화 액체는 물, 메탄올, 에탄올, 이소-프로판올, 아세톤 및 이들의 조합으로부터 선택된 극성 용매를 적어도 60 wt.% 함유하는 것인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 과립화 액체는 물, 메탄올, 에탄올 및 이들의 조합으로부터 선택된 극성 용매를 적어도 60 wt.% 함유하는 것인, 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 극성 용매는 적어도 80 wt.%의 물을 함유하는 것인, 방법.

청구항 23

제14항에 있어서, 상기 과립화 액체는 0.2-50 wt.%의 결합제를 함유하고, 상기 결합제는 셀룰로오스 유도체, 녹말 및 녹말 유도체, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 아가, 젤라틴, 구아검, 아라비아검, 알지네이트, 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 글루코오스, 수크로오스, 소르비톨 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 결합제는 셀룰로오스 유도체, 알파전분(pregelatinized starch), 폴리비닐피롤리돈 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 셀룰로오스 유도체는 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 26

제14항에 있어서, 상기 건조 에스테트롤-함유 과립은 100-4,000 μm 의 부피 중간 직경을 갖는 것인, 방법.

청구항 27

제14항에 있어서, 상기 하나 이상의 정제화 부형제는 락토오스, 만니톨, 자일리톨, 미세결정질 셀룰로오스, 녹말, 크로스카멜로오스 소듐(croscarmellose sodium), 폴리비닐 피롤리돈 및 이들의 조합을 포함하는 것인, 방법.

청구항 28

제14항에 있어서, 상기 고체 투여 단위 제형은 직접 압축 또는 압축 성형에 의해 형성되는 것인, 방법.

청구항 29

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 30-1,000 mg의 중량을 갖는 구강분해성(orodispersible) 고체 약제학적 투여(pharmaceutical dosage) 단위로서, 에스테트롤, 에스테트롤 에스터 및 이들의 조합으로부터 선택된 에스테트롤 성분(component)을 적어도 0.1 mg 함유하는 고체 투여 단위를 제공한다. 상기 고체 투여 단위는 다음으로 구성된다:
- [0002] - 에스테트롤 성분을 적어도 80 wt.% 함유하는 에스테트롤(estetrol) 입자 0.1-25 wt.%; 및
- [0003] - 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 성분 75-99.9 wt.%.
- [0004] 본 발명은 또한 전술한 고체 투여 단위를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0005] 또한, 본 발명은 의학 치료, 여성 호르몬 대체요법(replacement therapy) 및 여성 피임(female contraception)에서의 상기 고체 투여 단위의 사용에 관한 것으로, 상기 사용은 상기 고체 투여 단위의 설하(sublingual), 볼 점막(buccal) 또는 입술 밑(sublabial) 투여를 포함한다.

배경 기술

- [0006] 에스테트롤은 오직 임신 동안의 태아 간(fetal liver)에 의해 생성된, 인간 스테로이드이다. 이러한 자연 호르몬은 1965년에 Diczfalussy 및 동료에 의해 임신한 여성의 소변 내에서 발견되었다. 에스테트롤은 4개의 하이드록실 기를 갖는 에스트로겐의 스테로이드의 구조를 갖는다. 에스테트롤은 2개의 효소 15 α - 및 16 α -수산화효소(hydroxylase)에 의해 에스트라디올 및 에스트리올로부터 태아 간 내에서 합성된다. 출생 후, 이러한 2개의 효소가 더 이상 발현되지 않기 때문에, 신생아 간(neonatal liver)은 에스테트롤을 합성하는 이의 능력을 빠르

게 잃어버린다.

- [0007] 에스테트롤은 태반을 통해 모 순환(maternal circulation)에 도달하고 모 소변 내에서 임신 9주에 이미 검출되었다. 임신 6개월 (the second trimester) 동안 비접합된(unconjugated) 에스테트롤의 농도가 임신 종결 무렵 약 1 ng/mL (> 3 nmol/L)로 꾸준히 올라가면서, 높은 수준이 모 혈장 내에서 발견되었다. 지금까지 에스테트롤의 생리학적 기능은 알려지지 않았다. 태아 건강(well-being)을 위한 마커로서의 에스테트롤의 가능한 용도는 꽤 광범위하게 연구되어 왔다. 그러나, 임신 동안 모 에스테트롤 혈장 수준의, 개체 내부의 및 개체 상호간의 (intra- and inter-individual) 큰 변화로 인해, 이는 실현가능한 것으로 보여지지 않는다.
- [0008] 2001년 이후로 에스테트롤은 광범위하게 연구되었다. 인간 내에서 에스테트롤은 높은 투여-비례하는 경구 생체 이용률 및 약 28시간의 긴 종결 제거 반감기(terminal elimination half-life)를 갖는다. 시험관 내 연구로부터의 결과는 에스테트롤이, 에스트로겐 에티닐 에스트라디올 및 17 β -에스트라디올과 달리, 에스트로겐 수용체에 크게 선택적으로 결합하고, 상기 수용체의 ER α 형태에 대한 선호도를 갖는다는 것을 보여준다. 또한 에티닐 에스트라디올, 특히 17 β -에스트라디올과는 대조적으로, 에스테트롤은 시험관 내에서 성 호르몬 결합 글로불린(sex hormone binding globulin; SHBG)에 결합하지 않고 SHBG의 생성을 촉진하지 않는다.
- [0009] 에스테트롤의 특성은 또한 일련의 예견적인, 잘 평가된 생리학적 생체 내 래트 모델 내에서 조사되어 왔다. 이러한 모델에서, 에스테트롤은 질, 자궁(자궁근육층 및 자궁내막 모두), 몸무게, 골 질량, 골 강도, 안면홍조 및 배란(억제)에 대해 에스트로겐의 효과를 나타낸다. 에스테트롤의 이러한 모든 효과는 비슷한 투여 수준에서 최대 효과를 갖는 용량-의존적이었다. 놀랍게도, 에스테트롤은 DMBA 유방 종양 모델 내에서 어느 정도로 항-에스트로겐인 타목시펜과 유사한 투여 레벨에서 및 난소절제술과 유사하게 종양 성장을 억제한다. 17 β -에스트라디올의 존재 하에서 에스테트롤의 이러한 항-에스트로겐 효과는 또한 인간 유방암 세포를 이용한 시험관 내 연구에서도 관찰되었다.
- [0010] 에스테트롤의 설하(sublingual), 볼 점막(buccal) 또는 입술 밑(sublabial) 투여는 WO 2002/094275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 및 WO 2003/018026을 포함하는 많은 특허 출원에서 언급된다. 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여를 위한 에스테트롤 함유 투여 단위는 이러한 공개문헌 내에 설명되지 않는다.
- [0011] WO 2010/033832은 에스트리올 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 매트릭스 물질을 포함하는 경구 투여 형태를 설명하며, 상기 경구 투여 형태는 구강 및/또는 혀 밑의 공동(cavity)의 침과 접촉시 약 300 초 미만의 시간에서 적어도 약 90%의 에스트리올 화합물을 방출한다.
- [0012] US 2007/286829은 개선된 생체이용율을 갖는 에티닐 에스트라디올을 전달할 수 있는, 경구적으로 투여되는 고체 투여 형태를 설명하고, 상기 고체 투여 형태는 (i) 약 0.5 μ g 내지 약 50 μ g의 에티닐 에스트라디올 및 (ii) 상기 고체 투여 형태가 2온스 이하의 물과 함께 환자에게 경구적으로 투여될 때 경구 점막을 통한 에티닐 에스트라디올의 적어도 15% 흡수를 제공하는, 경구 분해 강화하는 담체를 포함한다.
- [0013] US 6,117,446은 생분해성(bioerodible) 고분자 담체 및 테스토스테론 및 이의 약학적으로 허용가능한 에스테르로부터 선택된, 치료적 유효량의 안드로겐의 제제의 압축된 정제, 프로게스틴 및 에스트로겐을 포함하는, 스테로이드 활성제의 병용 투여를 위한 구강 투여 단위를 설명한다. 예시는 다음의 성분을 완전히 혼합함에 의해 제조되는 구강 투여 단위를 설명한다: 에스트로겐, 프로게스틴, 안드로겐, 폴리에틸렌 옥사이드, 카보머 및 마그네슘 스테아레이트. 그 다음, 상기 혼합물은 유동층 과립화(fluidized bed granulation)를 통해 과립화되고 그렇게 수득된 과립은 정제 내로 압축된다.
- [0014] 에스테트롤을 함유하는 경구 투여 단위는 여러 특허 공개문헌 내에 설명되어 있다.
- [0015] WO 2002/094276은 호르몬 대체요법의 방법에서 사용을 위한 약제학적 조성물로서, 상기 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 사람에게 유효량의 에스테트롤을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 조성물은 사실상 프로게스틴 또는 항-프로게스틴을 함유하지 않는 것인, 조성물을 설명한다. WO 2002/094276은 다음의 제형에 기초하여, 185 mg의 중량을 갖고, 1.5 mg 에스테트롤을 함유하는 에스테트롤 정제의 제조를 설명한다:

	mg
에스테트롤	1.5
폴리비닐피롤리돈 (Kollidon 25® ex BASF)	12.5
락토오스	135.795
미세결정질 셀룰로오스(Avicel PH 101 ®)	26.25
글리세릴 팔미토스테아레이트 (Precirol ®)	2.775
무수 콜로이드 실리카 (Aerosil 200 ®)	1.0
크로스포비돈 (Polyplasdone XL ®)	4.0
착색제	0.18

[0016]

[0017]

WO 2002/094275은 유효량의 에스테트롤을 여성에게 투여하는 단계를 포함하는, 성의 성욕을 증가시키는 방법 내에서 에스테트롤의 사용을 설명한다. 경구 투여는 적절한 방식의 투여로 언급된다. 이 특허 출원은 WO 2002/094276와 동일한 에스테트롤 정제를 설명한다.

[0018]

WO 2002/094279은 포유류 암컷 내 피임 방법에서의 에스테트롤의 사용을 설명하며, 상기 방법은 상기 에스트로겐의 성분 및 프로게스토겐의 성분을 배란을 억제하기 위한 유효량으로 출산 가능성의 암컷에게 구강 투여를 포함한다. 185 mg 에스테트롤 정제를 위한 다음의 제형이 이 국제 특허 출원 내에 설명된다.

	mg
에스테트롤	1.5
레보노게스트렐	0.15
폴리비닐피롤리돈 (Kollidon 25® ex BASF)	13.5
락토오스	135.645
미세결정질 셀룰로오스 (Avicel PH 101 ®)	26.25
글리세릴 팔미토스테아레이트 (Precirol ®)	2.775
무수 콜로이드 실리카 (Aerosil 200 ®)	1.0
크로스포비돈 (Polyplasdone XL ®)	4.0
착색제	0.18

[0019]

[0020]

WO 2003/041718은 포유류의 호르몬 대체 방법 내에서 에스테트롤의 사용을 설명하며, 상기 방법은 에스테트롤 및 프로게스토겐의 성분을 포유류에게 유효량으로 구강 투여하여 에스트로겐 결핍증후군(symptoms of hypoestrogenism)을 예방하거나 치료하는 것을 포함한다. 이 특허 출원은 WO 2002/094279과 동일한 에스테트롤 정제를 설명한다.

[0021]

WO 2007/081206은 포유류 내 급성 혈관 질환을 치료하는 방법에서의 에스테트롤의 사용을 설명하며, 상기 방법은 요구되는, 상기 포유류에게, 포유류에 대한 유효량의 에스테트롤을 경구적으로 투여하는 단계를 포함한다.

이 특허 출원은 캡슐 당 100 mg 에스테트롤 및 25 mg 실테나필 시트레이트를 함유하는, 단단한 젤라틴 캡슐의 제조를 설명한다.

[0022] WO 2008/156365은 신생아에서의 태변흡입증후군(Meconium Aspiration Syndrome; MAS)의 치료에서의 에스테트롤의 사용을 설명하며, 상기 치료는 생후 7일 내의 상기 신생아에게 유효량의 에스트로겐을 투여하는 단계를 포함한다. 상기 국제 특허 출원은 적어도 1 μ g의 에스트로겐을 포함하는, 신생아 내의 사용을 위한 좌약(suppository)을 설명하며, 상기 좌약은 10 mm 미만의 최대 직경 및 0.5 g 미만의 중량으로 추가로 특징지어진다. 상기 좌약 내에 포함된 부형제는 신체 무게에서 녹는 지질 물질에 기반될 수 있거나 물과 접촉한다면 용해 또는 붕괴하는 친수성 성분에 기반될 수 있다.

발명의 내용

[0023] 본 발명은 에스테트롤 성분을 함유하는 구강분해성 고체 약제학적 투여 단위를 제공한다. 상기 투여 단위는 수용성 환경 내에서 에스테트롤을 빠르게 방출한다. 상기 고체 투여 단위는 제조에 용이하고 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여에 완벽하게 적합하다. 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여 각각은 소화기관을 통해 에스테트롤 성분이 통과되어야 할 필요가 없고 첫번째-통과 간 노출을 피하는 이점을 제공한다. 또한, 이러한 투여 방식은 작용의 빠른 발현을 제공한다.

[0024] 본 발명에 따른 상기 고체 투여 단위는 30 내지 1,000 mg의 중량을 갖고; 에스테트롤, 에스테트롤 에스터 및 이들의 조합으로부터 선택된 에스테트롤 성분을 적어도 100 μ g 함유하고; 다음으로 구성된다:

[0025] - 에스테트롤 성분을 적어도 80 wt.% 함유하는 에스테트롤 입자 0.1-25 wt.%; 및

[0026] - 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 성분 75-99.9 wt.%.

[0027] 이러한 고체 투여는 다음을 포함하는 공정에 의해 수득가능하다:

[0028] - 적어도 80 wt.%의 에스테트롤 성분을 함유하고 2 μ m 내지 50 μ m의 부피 중간 직경(volume median diameter)을 갖는 에스테트롤 입자를 제공하는 단계;

[0029] - 상기 에스테트롤 입자를 하나 이상의 과립화 부형제(granulation excipient)와 혼합하여 과립화 혼합물을 생성하는 단계;

[0030] - 상기 과립화 혼합물을 과립화 액체와 혼합하여 에스테트롤-함유 과립을 생성하는 단계로서, 상기 과립화 액체는 적어도 60 wt.%의 액체 용매를 함유하는 것인, 단계;

[0031] - 상기 에스테트롤-함유 과립로부터 액체 용매를 제거하여 건조 에스테트롤-함유 과립을 생성하는 단계;

[0032] - 임의로 상기 건조 과립을 하나 이상의 정제화 부형제(tabletting excipient)와 혼합하는 단계; 및

[0033] - 상기 건조 과립, 또는 상기 건조 과립과 상기 하나 이상의 정제화 부형제의 혼합물을 고체 투여 단위로 형성하는 단계.

[0034] 침 내에서의 에스테트롤의 성분의 빠르고 완전한 분해는 상기 고체 투여 단위의 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여를 통한 성분의 효과적인 전달에서 필수적이다. 본 발명자는 에스테트롤 성분이 매우 작은 입자의 형태로 고체 투여 단위 내에 존재한다면, 상기 에스테트롤 성분이 침 내에서 빠르게 방출되고 분산되고, 구강의 점막벽(mucosal lining)을 통해 흡수된다는 것을 뜻밖에도 발견하였다.

[0035] 본 발명은 또한 다음의 단계를 포함하는, 전술한 고체 투여 단위를 제조하는 방법을 제공한다:

[0036] - 에스테트롤, 에스테트롤 에스터 및 이들의 조합으로부터 선택된 에스테트롤 성분을 적어도 80 wt.%를 함유하고 2 μ m 내지 50 μ m의 부피 중간 직경(volume median diameter)을 갖는 에스테트롤 입자를 제공하는 단계;

[0037] - 상기 에스테트롤 입자를 하나 이상의 과립화 부형제와 혼합하여 과립화 혼합물을 생성하는 단계;

[0038] - 상기 과립화 혼합물을 과립화 액체와 혼합하여 에스테트롤-함유 과립을 생성하는 단계로서, 상기 과립화 액체는 적어도 60 wt.%의 액체 용매를 함유하는 것인, 단계;

[0039] - 상기 에스테트롤-함유 과립로부터 액체 용매를 제거하여 건조 에스테트롤-함유 과립을 생성하는 단계;

[0040] - 임의로 상기 건조 과립을 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하는 단계; 및

[0041] - 상기 건조 과립, 또는 상기 건조 과립과 상기 하나 이상의 정제화 부형제의 혼합물을 고체 투여 단위로 형성

하는 단계.

[0042] 이 공정 내에서 상기 에스테르-함유 과립의 생성은 예를 들면 고 전단 과립기(high shear granulator), 저 전단 과립기, 유동층 과립기(fluidized bed granulator) 내에서 수행될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0043] 도 1은 실시예 4에서 사용된 제조 공정 흐름도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 본 발명의 제1 양태는 30 내지 1,000 mg의 중량을 갖는 구강분해성 고체 약제학적 투여 단위로서, 상기 투여 단위는

[0045] - 에스테르, 에스테르 에스터 및 이들의 조합으로부터 선택된 에스테르 성분을 적어도 80 wt.%를 함유하는 에스테르 입자 0.1-25 wt.%; 및

[0046] - 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 성분 75-99.9 wt.%;로 구성되고;

[0047] 상기 고체 투여 단위는 적어도 100 μ g의 에스테르 성분을 포함하고;

[0048] 상기 고체 투여 단위는 다음의 공정에 의해 수득될 수 있다:

[0049] - 적어도 80 wt.%의 에스테르 성분을 함유하고 2 μ m 내지 50 μ m의 부피 중간 직경을 갖는 에스테르 입자를 제공하는 단계;

[0050] - 상기 에스테르 입자를 하나 이상의 과립화 부형제와 혼합하여 과립화 혼합물을 생성하는 단계;

[0051] - 상기 과립화 혼합물을 과립화 액체와 혼합하여 에스테르-함유 과립을 생성하는 단계로서, 상기 과립화 액체는 적어도 60 wt.%의 액체 용매를 함유하는 것인, 단계;

[0052] - 상기 에스테르-함유 과립로부터 액체 용매를 제거하여 건조 에스테르-함유 과립을 생성하는 단계;

[0053] - 임의로 상기 건조 과립을 하나 이상의 정제화 부형제(tabletting excipient)와 혼합하는 단계; 및

[0054] - 상기 건조 과립, 또는 상기 건조 과립과 상기 하나 이상의 정제화 부형제의 혼합물을 고체 투여 단위로 형성하는 단계.

[0055] 본 명세서에서 사용된 용어 '에스테르'는 1,3,5 (10)-에스트라트리엔-3,15 α , 16 α ,17 β -테트롤 또는 15 α -하이드록시에스트리올뿐만 아니라 에스트롤의 가수분해물, 예를 들면 에스트롤 일수화물을 가리킨다.

[0056] 본 명세서에서 사용된 용어 '구강분해성 투여 단위'는 침과 접촉한다면 구강 내에서 빠르게 붕괴하기 위해 및 침에서 에스테르 성분을 분산하기 위해 고안되어, 구강 공동의 점막벽을 통해 흡수될 수 있는 투여 단위를 가리킨다.

[0057] 본 명세서에서 사용된 용어 '약제학적으로 허용가능한 성분'은 하기에 추가로 정의되는, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 에스테르 성분 이외의 약제학적으로 활성인 성분을 모두 포함한다.

[0058] 본 명세서에서 사용된 용어 '설하(sublingual)'는 에스테르 성분이 혀 아래의 조직을 통해 혈액 내로 확산함에 의한, 투여의 약학적 경로를 가리킨다.

[0059] 본 명세서에서 사용된 용어 '볼 점막의(buccal)'는 에스테르 성분이 뺨의 내벽(구강의 점막) 및 치아/검 사이의 입 내부 영역인, 구강 전정(buccal vestibule) 조직을 통해 혈액 내로 확산함에 의한, 투여의 약학적 경로를 가리킨다.

[0060] 본 명세서에서 사용된 용어 '입술 밑의(sublabial)'는 에스테르 성분이 입술 및 잇몸 사이에 위치함에 의한, 투여의 약학적 경로를 가리킨다.

[0061] 본 명세서에서 사용된 용어 '과립화(granulation)'는, 다른 반대되는 지시가 없는 한, 일차적인 분말 입자가 만 들어지고 부착되어 더 큰 "과립(granule)"이라 불리는 다입자 실체를 형성하는 공정을 가리킨다.

[0062] 본 명세서에서 사용된 용어 '정제화 부형제(tabletting excipient)'는 정제와 같은 고체 투여 단위의 제조에서 사용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 부형제를 가리킨다.

- [0063] 다른 반대되는 지시가 없는 한, 본 명세서에서 언급된 모든 퍼센트는 중량 퍼센트이다.
- [0064] 본 발명에 의해 포함되는 고체 투여 단위의 예시는 정제, 드라제(dragee), 로젠지(lozenge) 및 필름을 포함한다. 바람직한 구현예에 따라, 상기 투여 단위는 정제, 가장 바람직하게는 압축된 정제이다.
- [0066] 상기 고체 투여 단위는 통상적으로 40 내지 500 mg, 더 바람직하게는 50 내지 300 mg, 가장 바람직하게는 70 내지 150 mg의 중량을 갖는다.
- [0067] 상기 고체 투여 단위는 바람직하게는 에스테르를 성분의 적어도 1 wt.%, 더 바람직하게는 2-25 wt.%, 가장 바람직하게는 2.2-15 wt.%를 포함한다.
- [0068] 상기 고체 투여 단위 내에 포함된 에스테르를 성분의 양은 바람직하게는 0.3-100 mg, 더 바람직하게는 0.5-40 mg, 가장 바람직하게는 1-20 mg의 범위 내에 놓인다.
- [0069] 본 발명의 에스테르를 성분은 바람직하게는 에스테르를, 에스테르를의 에스터로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서 적어도 하나의 하이드록실 기의 수소 원자는 1-25 탄소 원자의 탄화수소 카복실릭, 설폰산 또는 설파산; 및 이들의 조합의 아실 라디칼에 의해 치환된다. 더욱 더 바람직하게는 에스테르를 성분은 에스테르를(에스테르를 가수분해물을 포함)이다. 가장 바람직하게는, 상기 투여 단위 내에 포함된 에스테르를 성분은 에스테르를 일수화물이다.
- [0070] 고체 단위 투여 내의 에스테르를 입자의 입자 크기는 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여 후 에스테르를 성분의 충분한 흡수를 달성하기에 적합해야 한다. 고체 투여 단위 내 에스테르를 입자 및 (비의존적으로) 고체 투여 단위의 제조에서 사용된 에스테르를 입자는 바람직하게는 3 μm 내지 35 μm 의 범위 내, 더 바람직하게는 4 μm 내지 25 μm 의 범위 내, 가장 바람직하게는 5 μm 내지 15 μm 의 범위 내의 부피 중간 직경을 갖는다.
- [0071] 고체 투여 단위 내 에스테르를 입자 및 (비의존적으로) 고체 투여 단위의 제조에서 사용된 에스테르를 입자는 바람직하게는 60 μm 초과 입자 크기를 갖는 입자의 제한된 양 이하를 함유한다. 바람직하게는, 에스테르를 입자의 10 vol.% 이하는 60 μm 초과(D_{90}), 더 바람직하게는 5 vol.% 이하는 60 μm 초과 입자(D_{95})를 갖는다. 더욱 더 바람직하게는, 에스테르를 입자의 10 vol.% 이하는 40 μm 초과(D_{90}), 더 바람직하게는 5 vol.% 이하는 40 μm 초과 입자(D_{95})를 갖는다.
- [0072] 에스테르를 입자의, 본 방법에서 사용된 다른 미립자 물질의 입자 크기 분포는 레이저 회절 수단에 의해 적절하게 결정될 수 있다. 고체 투여 단위 내 에스테르를 입자의 입자 크기 분포는 분광 기술, 예를 들면 라만 맵핑을 이용하여 적절하게 결정될 수 있다.
- [0073] 본 발명의 고체 투여 단위는 투여 단위가 구강 내로 도입되고 침과 접촉될 때 에스테르를 성분이 빠르게 방출되는 이점을 제공한다. 투여 단위로부터의 에스테르를 성분의 방출률은 실시예에 설명된 용해 시험, 또는 실시예에서 또한 설명된, Ph. Eur. 2.9.1 ("정제 및 캡슐의 분해(Disintegration of tablets and capsules)") 및 USP <701> ("분해(Disintegration)")에 따른 분해 시험을 이용하여, 적절하게 결정될 수 있다. 본 발명의 고체 투여 단위는, 전술한 용해 시험에 도입될 때, 통상적으로, 5분 후 에스테르를 성분의 적어도 50%, 더 바람직하게는 적어도 70%, 가장 바람직하게는 적어도 80%가 방출한다. 본 발명의 고체 투여 단위는, 전술한 분해 시험에 도입될 때, 통상적으로, 5분 미만 내, 더 바람직하게는 2분 미만 내, 더욱 더 바람직하게는 1.5분 미만 내, 더욱 더 바람직하게는 1분 미만 내, 더욱 더 바람직하게는 45초 미만 내, 가장 바람직하게는 30초 미만 내에서 붕괴된다.
- [0074] 상기 고체 투여 단위에서 및 본 방법에서 실시된 에스테르를 입자는 바람직하게는 입자 성분의 적어도 90 wt.%, 더 바람직하게는 입자 성분의 적어도 95 wt.%, 가장 바람직하게는 입자 성분의 99 wt.%를 함유한다. 에스테르를 성분 외에, 에스테르를 입자는 투여 단위의 분산 및 에스테르를 성분의 분해 및 흡수를 돕는 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 적절하게 함유할 수 있다. 이러한 부형제의 예시는 장력활성제(tensioactive agent), 공용매(cosolvent), 흡수 강화제, 초붕괴제(superdisintegrant) 및 완충제를 포함한다.
- [0075] 에스테르를 입자는 통상적으로 투여 단위의 0.5-20 wt.%를 나타낸다. 더 바람직하게는, 에스테르를 입자는 투여 단위의 1-18 wt.%, 가장 바람직하게는 5-15 wt.%를 나타낸다.
- [0076] 본 발명의 고체 투여 단위는 바람직하게는 말토오스, 프럭토오스, 수크로오스, 락토오스, 글루코오스, 갈락토오스, 트레할로오스, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨, 말티톨, 만니톨, 이소말트 및 이들의 조합으로부터 선택된, 수용성 탄수화물의 50-99.8 wt.%를 함유한다. 더 바람직하게는, 상기 수용성 탄수화물은 락토오스, 만

니톨, 에리트리톨 및 이의 조합으로부터 선택된다. 더욱 더 바람직하게는, 상기 수용성 탄수화물은 만니톨, 에리트리톨 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 상기 수용성 탄수화물은 만니톨이다.

- [0077] 상기 수용성 탄수화물은 바람직하게는 결정질 형태 내의 투여 단위 내에 포함된다. 또 다른 바람직한 구현예에 따라, 투여 단위는 변성 녹말(modified starches)(예를 들면, 카복시메틸 녹말의 나트륨 염), 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 가교된 카멜로오스(carmellose) 및 이들의 조합으로부터 선택된, 붕해제(disintegrating agent)의 0.1-15 wt.%, 더 바람직하게는 0.2-10 wt.%, 가장 바람직하게는 1-5 wt.%를 함유한다.
- [0078] 상기 에스테르를 입자는 하나 이상의 과립화 부형제를 추가적으로 함유하는 과립의 성분으로서, 본 발명의 고체 투여 단위 내에 존재한다.
- [0079] 상기 건조 에스테르-함유 과립은 통상적으로 경구 투여 단위의 20-99.9 wt.%를 구성한다. 더 바람직하게는, 이러한 과립은 경구 단위 투여의 50-99.8 wt.%, 가장 바람직하게는 60-99.7 wt.%를 나타낸다.
- [0080] 통상적으로, 에스테르를 입자를 함유하는 건조 에스테르-함유 과립은 100-4,000 μm , 더 바람직하게는 150-1,000 μm , 가장 바람직하게는 200-600 μm 의 부피 중간 직경을 가진다.
- [0081] 상기 건조 에스테르-함유 과립은 통상적으로 하나 이상의 과립화 부형제 70-95 wt.% 및 에스테르 성분 5-30 wt.%를 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 과립은 70-95 wt.%의 하나 이상의 과립화 부형제 및 10-25 wt.%의 에스테르 성분을 포함한다.
- [0082] 에스테르-함유 과립 내로 적절하게 포함될 수 있는 다른 과립화 부형제는 수용성 탄수화물, 회석제/충전제(filler)(예를 들면 칼슘 염, 미세결정질 셀룰로오스), 결합제, 붕해제, 점막접착제(mucoadhesive agent), 향료, 착색제, 글리덴트(glident), 윤활유 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0083] 상기 건조 에스테르-함유 과립은 본 명세서에서 상기에서 정의된 것과 같이 수용성 탄수화물의 바람직하게는 적어도 20 wt.%, 더 바람직하게는 적어도 35 wt.%, 가장 바람직하게는 적어도 45 wt.%를 함유한다.
- [0084] 상기 건조 에스테르-함유 과립은 하나 이상의 과립화 부형제의 중량으로 수용성 탄수화물의 바람직하게는 적어도 30%, 더 바람직하게는 적어도 40%, 가장 바람직하게는 적어도 50%를 함유한다.
- [0085] 상기 건조 에스테르-함유 과립은 주로 본 명세서에서 상기에서 정의된 것과 같이 결합제의 0-20 wt.%를 함유한다. 더 바람직하게는 이러한 과립은 결합제의 0.1-15 wt.%, 더 바람직하게는 0.2-10 wt.%를 함유한다.
- [0086] 또 다른 바람직한 구현예에 따라, 상기 건조 에스테르-함유 과립은 본 명세서에서 상기에서 정의된 것과 같이 붕해제의 0.1-20 wt.%, 더 바람직하게는 0.2-10 wt.%를 포함한다.
- [0087] 건조 에스테르-함유 과립 이외에, 본 발명의 고체 투여 단위는 적절하게 락토오스, 만니톨, 자일리톨, 미세결정질 셀룰로오스, 녹말, 크로스카멜로오스 소듐(croscarmellose sodium), 폴리비닐 피롤리돈 및 이들의 조합으로부터 선택된 정제화 부형제의 0.1-80 wt.%, 더 바람직하게는 0.2-50 wt.%, 가장 바람직하게는 0.3-40 wt.%를 함유한다. 하나의 특히 바람직한 구현예에 따라, 상기 정제화 부형제는 적어도 50 wt.% 만니톨을 포함한다. 또 다른 바람직한 구현예에 따라, 상기 정제화 부형제는 적어도 50 wt.% 락토오스를 포함한다.
- [0088] 상기 고체 투여 단위는 에스테르 성분 이외에 하나 이상의 다른 약제학적으로 활성인 성분을 함유할 수 있다. 이러한 다른 약제학적으로 활성인 성분의 예시는 스테로이드 호르몬을 포함한다. 본 발명의 고체 투여 단위는 바람직하게는 0.05-10 mg, 더 바람직하게는 0.1-5 mg의 하나 이상의 프로게스테론, 바람직하게는 프로게스테론(progesterone), 레보노게스트렐(levonorgestrel), 노르게스티메이트(norgestimate), 노르에치스테론(norethisterone), 노르에치스테론-아세테이트(norethisteron-acetate; NETA), 디드로게스테론(dydrogesterone), 드로스피레논(drospirenone), 3-베타-하이드록시데소게스트렐(3-beta-hydroxydesogestrel), 3-케토 데소게스트렐(3-beta-hydroxydesogestrel)(=에토노게스트렐(etonogestrel)), 17-디아세틸 노게스티메이트(17-deacetyl norgestimate), 19-노르프로게스테론(19-norprogesterone), 아세톡시프레그네놀론(acetoxypregnenolone), 알릴레스트레놀(allylestrenol), 아나게스톤(anagestone), 클로르마디논(chlormadinone), 사이프로테론(cyproterone), 데메게스톤(demegestone), 데소게스트렐(desogestrel), 디에노게스트(dienogest), 디하이드로게스테론(dihydrogesterone), 디메티스테론(dimethisterone), 에티스테론(ethisterone), 에티노디올 디아세테이트(ethynodiol diacetate), 플루로게스톤 아세테이트(flurogesterone acetate), 가스트리논(gastrinon), 게스토텐(gestodene), 게스트리논(gestrinone), 하이드록시메틸프로게스테론(hydroxymethylprogesterone), 하이드록시프로게스테론(hydroxyprogesterone), 리네스트레놀(lynestrenol)(=리노에스트레놀(lynoestrenol)), 메드로게스톤(medrogestone), 메드록시프로게스트레논

(medroxyprogesterone), 메게스트롤(megestrol), 멜렌게스트롤(melengestrol), 네스토론(nestorone), 노메게스트롤(nomegestrol), 노메게스트롤-아세테이트(nomegestrol-acetate; NOMAC), 노레틴드론(norethindrone), (=노레티스테론(norethisterone)), 노레티노드렐(norethynodrel), 노르게스트렐 (d-노르게스트렐 및 dl-노르게스트렐을 포함함) (norgestrel (includes d-norgestrel and dl-norgestrel)), 노르게스트리데논(norgestrienone), 노르메티스테론(normethisterone), 프로게스테론(progesterone), 퀴нге스탄올(quinestanol), (17알파)-17-하이드록시-11-메틸렌-19-노르프레그나-4,15-디엔-20-인-3-온 ((17 α)-17-hydroxy-11-methylene-19-norpregna-4,15-diene-20-yn-3-one), 트리볼론(tibolone), 트리메게스톤(trimegestone), 알게스톤 아세토펜나이드(algestone acetophenide), 네스토론(nestorone), 프로메게스톤(promegestone), 17-하이드록시프로게스테론 에스터 (17-hydroxyprogesterone esters), 19-노르-17하이드록시프로게스테론 (19-nor-17hydroxyprogesterone), 17알파-에티닐-테스토스테론 (17 α -ethinyl-testosterone), 17알파-에티닐-19-노르-테스토스테론 (17 α -ethinyl-19-nor-testosterone), d-17베타-아세톡시-13베타-에틸-17알파-에티닐-곤-4-엔-3-온 옥심(d-17 β -acetoxy-13 β -ethyl-17 α -ethinyl-gon-4-en-3-one oxime) 및 이들 화합물의 프로드러그(prodrug)로부터 선택된, 하나 이상의 프로크스토겐을 함유한다.

[0089] 본 발명에 따른 고체 투여 단위는 바람직하게는 하나 이상의 안드로겐의 0.05-100 mg, 더 바람직하게는 0.1-50 mg, 바람직하게는 테스토스테론(testosterone), 디하이드로에피안드로스테론(dehydroepiandrosterone; DHEA); DHEA-설페이트 (DHEA-sulphate; DHEAS); 테스토스테론 에스터(testosterone esters) (예를 들면, 테스토스테론 운데카노에이트(testosterone undecanoate), 테스토스테론 프로피오네이트(testosterone propionate), 테스토스테론 페닐프로피오네이트(testosterone phenylpropionate), 테스토스테론 이소헥사노에이트(testosterone isohexanoate), 테스토스테론 에난테이트(testosterone enantate), 테스토스테론 부카네이트(testosterone bucanate), 테스토스테론 데카노에이트(testosterone decanoate), 테스토스테론 부시클레이트(testosterone buciclate)); 메틸테스토스테론(Methyltestosterone); 메스테롤론(mesterolone); 스타노졸올(stanozolol); 안드로스텐디온(androstenedione); 디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone); 안드로스탠디올(androstenediol); 메테놀론(metenolon); 플루옥시메스테론(fluxymesterone); 옥시메스테론(oxymesterone); 메탄드로스테놀올(methandrostenolol); MENT 및 이들의 프로드러그로부터 선택된 하나 이상의 안드로겐을 함유한다. 가장 바람직하게는 하나 이상의 안드로겐은 테스토스테론, DHEA 및 MENT로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0090] 본 발명의 또 다른 양태는 의학적 치료에서의, 여성 호르몬 대체요법에서의 또는 여성 피임에서의 전술한 고체 투여 단위의 사용에 관한 것으로, 상기 사용은 상기 투여 단위의 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여를 포함한다. 본 발명의 고체 투여 단위에서의 의학적 치료의 예시는 골다공증의 치료 및 자궁내막증, 유방암 또는 전립선 암에서의 에스트로겐 추가 치료(estrogen add-back treatment)를 포함한다. 바람직한 구현예에 따르면, 고체 투여 단위는 여성 호르몬 대체요법 또는 여성 피임에서 사용된다. 가장 바람직하게는, 고체 투여는 여성 호르몬 대체요법에서, 특히 외음질 위축(vulvovaginal atrophy) 및/또는 혈관운동 증상(vasomotor symptom)을 치료하기 위해, 사용된다.

[0091] 의학적 치료에서의, 여성 호르몬 대체요법 또는 여성 피임에서의 고체 투여 단위의 사용은, 투여 단위의 설하, 볼 점막 또는 입술 밑 투여를 주로 포함하여 에스테르를 성분의 적어도 0.1 mg, 더 바람직하게는 0.5-100 mg, 가장 바람직하게는 1-40 mg를 제공한다.

[0092] 외음질 위축을 치료하기 위해 투여 단위는 바람직하게는 에스테르를 성분의 적어도 0.1 mg을 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 더 바람직하게는, 투여된 투여 단위를 적어도 0.5 mg, 가장 바람직하게는 1 mg의 에스테르를 성분을 제공한다. 외음질 위축의 치료에서의 투여 단위는 바람직하게는 50 mg 이하, 더 바람직하게는 20 mg 이하, 가장 바람직하게는 10 mg 이하의 에스테르를 성분을 제공하는 양으로 투여된다.

[0093] 혈관운동 증상을 치료하기 위해 투여 단위는 바람직하게는 적어도 0.2 mg의 에스테르를 성분을 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 더 바람직하게는, 투여된 투여 단위는 적어도 1 mg, 가장 바람직하게는 2 mg의 에스테르를 성분을 제공한다. 혈관운동 증상의 치료에서의 투여 단위는 100 mg 이하, 더 바람직하게는 40 mg 이하, 가장 바람직하게는 20 mg 이하의 바람직하게는 에스테르를 성분을 제공하는 양으로 투여된다.

[0094] 통상적으로, 고체 투여 단위의 이러한 사용은 적어도 1주일, 더 바람직하게는 적어도 2주일의 기간 동안 매일 한 번의 투여 단위의 투여를 포함한다. 이러한 기간 동안 고체 투여 단위는 바람직하게는 에스테르를 성분의 적어도 0.05 mg, 더 바람직하게는 0.1-40 mg, 가장 바람직하게는 0.2-20 mg의 하루 투여량을 제공하기 위해 투여된다.

[0095] 외음질 위축을 치료하기 위해 투여 단위는 바람직하게는 에스테르를 성분의 적어도 0.1 mg의 하루 투여량을 제

공하기 위해 투여된다. 더 바람직하게는, 투여 단위는 에스테르를 성분의 0.5-20 mg, 가장 바람직하게는 1-10 mg의 하루 투여량을 제공하기 위해 투여된다.

- [0096] 혈관운동 증상을 치료하기 위해 투여 단위는 바람직하게는 에스테르를 성분의 적어도 0.2 mg의 하루 투여량을 제공하기 위해 투여된다. 더 바람직하게는, 투여 단위는 에스테르를 성분의 1-40 mg, 가장 바람직하게는 2-20 mg의 하루 투여량을 제공하기 위해 투여된다.
- [0097] 본 발명의 또 다른 양태는 본 명세서 상기에서 설명된 고체 투여 단위를 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다:
- [0098] - 에스테르를, 에스테르를 에스터 및 이의 조합으로부터 선택된 에스테르를 성분의 적어도 80 wt.%를 함유하고 2 μ m 내지 50 μ m의 부피 중간 직경을 갖는 에스테르를 입자를 제공하는 단계;
- [0099] - 상기 에스테르를 입자를 하나 이상의 과립화 부형제와 혼합하여 과립화 혼합물을 생성하는 단계;
- [0100] - 상기 과립화 혼합물을 과립화 액체와 혼합하여 에스테르를-함유 과립을 생성하는 단계로서, 상기 과립화 액체는 적어도 60 wt.%의 액체 용매를 함유하는 것인, 단계;
- [0101] - 상기 에스테르를-함유 과립으로부터 액체 용매를 제거하여 건조 에스테르를-함유 과립을 생성하는 단계;
- [0102] - 임의로 상기 건조 과립을 하나 이상의 정제화 부형제와 혼합하는 단계; 및
- [0103] - 상기 건조 과립, 또는 상기 건조 과립과 상기 하나 이상의 정제화 부형제의 혼합물을 고체 투여 단위로 형성하는 단계.
- [0104] 본 방법에서 과립화 혼합물은 바람직하게는 에스테르를 입자를 하나 이상의 과립화 부형제와 1:2 내지 1:1000의 범위 내, 더 바람직하게는 1:3 내지 1:100의 범위 내, 가장 바람직하게는 1:4 내지 1:10의 범위 내의 중량 비로 결합함에 의해 생성된다.
- [0105] 상기 과립화 혼합물의 제조에서 사용되는 하나 이상의 과립화 부형제는 바람직하게는 본 명세서 상기에서 정의된 수용성 탄수화물을 포함한다. 바람직하게는, 상기 수용성 탄수화물은 상기 하나 이상의 과립화 부형제의 적어도 50 wt.%, 더 바람직하게는 적어도 60 wt.%, 가장 바람직하게는 80 wt.%를 구성한다.
- [0106] 상기 과립화 혼합물의 하나 이상의 과립화 부형제는 본 명세서 상기에서 정의된 결합제의 0.1-20 wt.%, 더 바람직하게는 0.15-10 wt.% 및 가장 바람직하게는 0.2-5.0 wt.%를 포함한다; 모든 퍼센트는 과립화 혼합물의 중량으로 계산됨.
- [0107] 과립화 혼합물의 하나 이상의 과립화 부형제는 본 명세서 상기에서 정의된 붕해제를 적절하게 포함할 수 있다. 바람직하게는, 붕해제는 과립화 혼합물의 0.1-20 wt.%, 더 바람직하게는 0.2-10 wt.%를 구성한다.
- [0108] 에스테르를-함유 과립이 바람직하게는 과립화 혼합물을 과립화 액체와 0.5:1 내지 20:1의 범위는 중량 비로 혼합함에 의해 생성된다. 더욱 더 바람직하게는, 과립화 혼합물 및 과립화 액체는 0.8:1 내지 12:1의 범위 내, 더욱 더 바람직하게는 1:1 내지 10:1의 범위 내, 가장 바람직하게는 1.5:1 내지 5:1의 범위 내의 중량 비로 혼합된다. 전술한 중량 비는 건조 에스테르를-함유 과립의 제조에서 사용된 과립화 혼합물 및 과립화 액체의 총량에 기초하여 계산된다.
- [0109] 에스테르를-함유 과립은 바람직하게는 과립화 혼합물을 과립화 액체와 고 전단 과립기, 저 전단 과립기 또는 유동층 과립기 내에서 혼합함으로써 생성된다. 더 바람직하게는, 상기 과정은 저 전단 과립기 내에서 제조된다.
- [0110] 본 방법에서 실시된 과립화 액체는 바람직하게는 물, 메탄올, 에탄올, 이소-프로판올, 아세톤 및 이의 조합으로부터 선택된 극성 용매의 적어도 60 wt.%, 더 바람직하게는 적어도 80 wt.%, 가장 바람직하게는 90 wt.%를 함유한다.
- [0111] 특히 바람직한 구현예에 따라, 과립화 액체는 물, 에탄올 및 이의 조합으로부터 선택된 극성 용매의 적어도 60 wt.%, 더 바람직하게는 적어도 80 wt.%, 가장 바람직하게는 90 wt.%를 함유한다. 과립화 액체에서 실시된 극성 용매는 바람직하게는 적어도 80 wt.% 물, 더 바람직하게는 적어도 90 wt.% 물을 함유한다.
- [0112] 본 방법에서 실시된 과립화 액체는 액체 용매 외 추가 부형제를 적절하게 함유할 수 있다. 이러한 추가 부형제의 예시는 결합제, 붕해제, 점막접착제, 착색제, 감미료 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0113] 바람직하게는, 과립화 액체는 결합제의 0.2-50 wt.%, 바람직하게는 0.5-40 wt.%, 더 바람직하게는 1-25 wt.%,

가장 바람직하게는 2-20 wt.%를 함유하며, 상기 결합제는 셀룰로오스 유도체, 녹말 및 녹말 유도체 (예를 들면, 알파전분(pregelatinized starch)), 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 아가, 젤라틴, 구아검, 아라비아 검, 알지네이트, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 글루코오스, 수크로오스, 소르비톨 및 이의 조합으로부터 선택된다. 바람직하게는, 본 방법에서 실시된 결합제는 셀룰로오스 유도체, 알파전분, 폴리비닐피롤리돈 및 이들의 조합으로 선택된다.

[0114] 결합제로, 상기 투여 단위에서 실시될 수 있는 셀룰로오스 유도체의 예시는 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스 및 이의 조합을 포함한다.

[0115] 본 방법에서 액체 용매는 바람직하게는 과립화 혼합물과 과립화 액체의 혼합이 완결된 후에 제거된다. 바람직한 구현예에서 감소된 압력이 적용되어(예를 들면 200 mbar 미만) 에스테르-함유 과립의 생산 동안 액체 용매의 제거를 촉진한다. 통상적으로, 액체 용매는 증가된 온도(예를 들면 $> 50^{\circ}\text{C}$)에서 제거된다.

[0116] 본 방법 내에 생산된 건조 에스테르-함유 과립은 주로 100-4,000 μm 의 범위 내 부피 중간 직경을 갖는다. 더 바람직하게는, 이러한 과립의 부피 중간 직경은 200-1,000 μm 의 범위 내, 가장 바람직하게는 200-600 μm 의 범위 내이다.

[0117] 고체 투여 단위를 형성하기 전에 임의로 건조 에스테르-함유 과립과 혼합되는, 하나 이상의 정제화 부형제의 예시는 락토오스, 만니톨, 자일리톨, 미세결정질 셀룰로오스, 녹말, 크로스카멜로스 소듐, 폴리비닐 피롤리돈 및 이들의 조합을 포함한다.

[0118] 바람직하게는, 본 방법에서 건조 에스테르-함유 과립은 1:4 내지 9:1의 범위, 더 바람직하게는 1:2.5 내지 3:1의 범위 내, 가장 바람직하게는 1:1.5 내지 1.5 내지 1의 범위의 중량 비로 하나 이상의 정제화 부형제와 혼합된다.

[0119] 본 방법에서 고체 투여 단위는 직접 압축 또는 압축 성형에 의해 적절하게 형성될 수 있다. 가장 바람직하게는, 상기 고체 투여 단위는 직접 압축에 의해 형성된다.

[0120] 본 방법에 의해 수득된 고체 투여 단위는 상이한 방법으로 포장될 수 있다. 바람직하게는, 투여 단위는 적어도 14개 투여 단위를 함유하는 블리스터 팩 내에 포장된다.

[0121] 본 발명은 다음의 비제한적인 실시예로 추가로 설명된다.

[0122] **실시예**

[0123] **용해 시험**

[0124] 하기에서 설명된 용해 시험은 구강분해성 투여 단위의 용해 행동을 연구하기 위해 사용될 수 있다.

[0125] **용해 장치**

[0126] - 패들 및 바스킷 용해 시험기 (Paddle and basket dissolution tester) VanKel VK 7010 또는 VK 7025, 자동샘플러 VK 8000, 1000 mL 용해 용기 및 다공성 마이크로 필터 (35 핀)

[0127] **용해 매질**

[0128] - 9,000 mL의 탈염수를 10,000 mL의 메스 플라스크(volumetric flask)로 이동시킴.

[0129] - 68.05g의 KH_2PO_4 및 8.96g의 NaOH를 가하고 모든 것이 용해될 때까지 교반.

[0130] - 용액을 혼합시키고 NaOH 또는 인산으로 pH를 6.8로 조절하고, 경우에 따라 탈염수로 부피를 채움.

[0131] **용해 과정**

[0132] - 900 mL의 용해 매체를 각 패들 장치의 용기로 이동시킴.

[0133] - 장치를 조립하고, $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 로 매질을 가온시키고, 온도계를 제거함.

[0134] - 패들의 회전의 시작 전에 여섯 개의 용기 각각에 하나의 정제를 바닥에 위치시킴.

[0135] - 패들의 회전을 즉시 시작.

[0136] - 50 rpm의 교반 속도를 이용.

[0137] - 완전한 용해 프로파일을 위해 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 및 90 분 후에 용해 용기로부터 5 ml의 시료를 취함. 용해 매질의 표면과 패들 블레이드 상단 사이의 중간 지점에서 용기 벽으로부터 10 mm 이상 떨어져서 시료를 채취함. 제거된 용해 부피는 신선한 용해 매질로 교환하지 않음.

[0138] 시료 내 에스테르를 농도를, 기준(reference)으로서 에스테르를 스타크 용액을 이용하여 HPLC를 통해 결정한다.

[0139] 이동상 (MP) 포스페이트 완충액의 제조

[0140] - 1.15g의 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (10 mM)를 1,000 ml의 탈염수에 이동시키고, 이를 용해시키고 인산으로 pH를 3.0으로 조절.

[0141] HPLC 장치

[0142] - Alliance 2695 Separations 모듈은 4차 용매 전달 시스템(quaternary solvent delivery system), 가변 부피 주입기, 온도 조절된 자동샘플러, 칼럼 서모스탯(column thermostat) 및 포토다이오드 정렬 감지기 2996(Photodiode array detector 2996) (모두 물에 의함)로 구성됨

[0143] - 분석 칼럼: Symmetry C18, 3.9 x 150 mm, dp = 5 μm (예: Waters)

[0144] - 가드 칼럼: Security guard columg C18, 4x3 mm (Phenomenex)

[0145] - 유동: 1.0 mL/분

[0146] - 검출: UV @ 280 nm

[0147] - 칼럼 온도: 30°C

[0148] - 자동 샘플러 온도: 10°C

[0149] - 주입 부피: 100 μL

[0150] - 운영 시간: 12 분

[0151] 용리 변화도

시간 (분)	아세트나이트릴 (%)	포스페이트 완충액 (%)
0	20	80
9	75	25
10	20	80
12	20	80

[0152]

상기 용해 시험을 3번 반복하여 수행한다.

[0154] 입자 크기 측정

[0155] 에스테르를 일수화물의 입자 크기 분포를 MALVERN MASTERSIZER MICROPLUS 레이저 입자 크기 분석기를 이용하여 수행한다.

[0156] 분산 매체의 제조:

[0157] - 1g의 에스테르를 일수화물 및 1g의 소르비탄 트리올레이트를 칭량하여 플라스크에 넣는다.

[0158] - 1리터의 n-헥산을 가하고 실온에서 적어도 1시간 동안 혼합한다.

[0159] - 0.45 μm 필터를 통해 여과시킨다.

[0160] 시료 제조:

[0161] - 100 mg의 시료를 25 mL 비커 내에 넣는다.

[0162] - 분산 매질의 일부 액적을 가한다.

- [0163] - 유리 막대로 조심스럽게 혼합하여 분말을 잘 현탁시킨다.
- [0164] - 10 mL의 분산 매질을 가한다.
- [0165] - 3000-3500 rpm의 시료 분산액 단위 속도에서 분석을 수행한다.

[0166] 분석:

[0167] 입자 크기 측정을 동일한 분산액을 이용하여 3번 수행한다. 최종 결과를 3번 측정의 결과를 평균화함으로써 얻는다.

[0168] **실시예 1**

[0169] 설하 정제를 하기에서 설명된 과정을 통해 제조한다.

[0170] 표 1 내에 나타난 조성물을 갖는 과립화 혼합물을 성분들을 건조 블렌딩하여 제조한다.

표 1

성분	Wt.%
제분된 에스테트롤 (Milled estetrol) ¹	25
만니톨	40
락토오스	35

[0172] ¹ D(v;0.5) = 약 15 μ m 표 2에 나타난 조성물을 갖는 과립화 액체를, 알파전분을 물 내로 분산시켜서 제조한다.

표 2

성분	Wt.%
알파전분	2
정제수	98

[0174] 과립화 혼합물을 고 전단 과립기에서 천천히 수용성 과립화 액체를 가하여 과립화한다. 과립화 액체의 총량은 과립화 혼합물의 중량 기준으로 25% 양으로 가했다. 이렇게 수득된 과립을 진공 오븐 내에서 40 °C에서 건조시키고 이어서 500 μ m 체를 통해 걸러낸다.

[0175] 표 3 내에 나타난 조성물을 갖는 정제 혼합물을, 건조 과립을 부형제와 15분 동안 혼합하여 제조한다(마그네슘 스테아레이트 제외). 마그네슘 스테아레이트를 가하고 추가적인 5 분 동안 혼합을 계속한다.

표 3

성분	Wt.%
과립화 에스테트롤	50
락토오스	10
Ludiflash ® ²	38.5
마그네슘 스테아레이트	1.5

[0177] ² 만니톨 (90 wt.%), 크로스포비돈 (5 wt.%) 및 폴리비닐 아세테이트 (5 wt.%) 의 혼합

[0178] 정제 혼합물을 6.5 mm 직경의 80 mg 원형정제로 압축한다. 이러한 정제의 에스테트롤 성분은 10 mg이다.

[0179] **실시예 2**

[0180] 설하 정제를 하기에서 설명된 과정을 통해 제조한다.

[0181] 표 4 내에 나타난 조성물을 갖는 과립화 혼합물을 성분의 건조 블렌딩하여 제조한다.

표 4

[0182]

성분	Wt. %
제분된 에스테트롤 ¹	25
락토오스	75

[0183]

¹ $D_{(v;0.5)}$ = 약 15 μm 표 5 내에 나타난 조성물을 갖는 과립화 액체를, 폴리비닐피롤리돈 (PVP)를 물 중에 분산시켜 제조한다.

표 5

[0184]

성분	Wt. %
PVP (폴리비닐피롤리돈)	3
정제수	97

[0185]

과립화 혼합물을 저 전단 과립기에서 천천히 수용성 과립화 액체를 가하여 과립화한다. 과립화 액체의 총량은 과립화 혼합물의 중량 기준으로 25% 양으로 가했다. 이렇게 수득된 과립을 저 전단 과립기 내에서 40 °C에서 건조시키고 이어서 500 μm 체를 통해 걸러낸다.

[0186]

표 6 내에 나타난 조성물을 갖는 정제 혼합물을, 건조 과립을 부형제와 15분 동안 혼합하여 제조한다(마그네슘 스테아레이트 제외). 마그네슘 스테아레이트를 가하고 추가적인 5 분 동안 혼합을 계속한다.

표 6

[0187]

성분	Wt. %
과립화된 에스테트롤	50
만니톨	43.5
크로스포비돈	5
마그네슘 스테아레이트	1.5

[0188]

블렌드를 6.5 mm 직경의 80 mg 원형 정제로 압축한다. 이러한 정제의 에스테트롤 성분은 약 10 mg이다.

[0189]

실시예 3

[0190]

설하 정제를 하기에서 설명된 과정을 통해 제조한다.

[0191]

표 7 내에 나타난 조성물을 갖는 과립화 혼합물을, 성분을 건조 블렌딩하여 제조한다.

표 7

[0192]

성분	Wt. %
제분된 에스테트롤 ¹	25
락토오스	75

[0193]

¹ $D_{(v;0.5)}$ = 약 15 μm 표 8 내에 나타난 조성물을 갖는 과립화 액체를, 하이드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)를 물 중에 분산시켜 제조한다.

표 8

[0194]

성분	Wt. %
HPC (하이드록시프로필 셀룰로오스)	2
정제수	97

[0195] 과립화 혼합물을 유동층 과립기에서 천천히 과립화 액체를 가하여 과립화한다. 과립화 액체의 총량은 과립화 혼합물의 중량 기준으로 35% 양으로 가했다. 이렇게 수득된 과립을 유동층 과립기 내에서 50 °C에서 건조시키고 이어서 500 μ m 체를 통해 걸러낸다.

[0196] 표 9 내에 나타난 조성물을 갖는 정제 혼합물을, 건조 과립을 부형제와 15분 동안 혼합하여 제조한다(마그네슘 스테아레이트 제외). 마그네슘 스테아레이트를 가하고 추가적인 5 분 동안 혼합을 계속한다.

표 9

[0197]	성분	Wt. %
	과립화된 에스테트롤	50
	만니톨	43.5
	소듐 녹말 글리콜레이트	5
	마그네슘 스테아레이트	1.5

[0198] 블렌드를 6.5 mm 직경의 80 mg 원형정제로 압축한다. 이러한 정제의 에스테트롤 성분은 약 10 mg이다.

[0199] **실시예 4**

[0200] 설하 정제의 7가지 상이한 세트(제형 A 내지 G)를 하기에서 설명되고 도 1 내에 도시된 공정을 통해 제조하였다.

[0201] 정제 당 에스테트롤의 표적량은 다음과 같다: 제형 A에서 100 μ g, 제형 B에서 250 mg, 제형 C에서 7.5 mg, 제형 D에서 1 mg, 및 제형 E, F 및 G에서 10 mg.

[0202] 정제의 표적 중량은 다음과 같다: 제형 A 및 C에서 30 mg, 제형 B 및 D에서 1000 mg, 및 제형 E, F 및 G에서 80 mg.

[0203] 에스테트롤을 주요 희석제의 일부와 혼합하고 800 μ m 스크린을 통해 걸러냈다. 모든 다른 부형제를 800 μ m 스크린을 통해 또한 걸러냈다.

[0204] 탈염수 중의 10% PVP (폴리비닐피롤리돈)의 결합제 용액을 제조하였다 (제형화 B, C 및 F에서 사용된 결합제 용액 중의 PVP 농도는 15%이었음).

[0205] 결합제 용액을, 내부과립화 부형제(\pm 100 g의 배치크기로)로 구성된 건조 혼합물에 가함으로써, 과립화를 시작했다. 30초의 혼합 후 과립이 형성되고, 이어서 적절한 과립이 형성될 때까지(시각적으로 감지될 때, 전체 과립화의 1 분) 순수한 탈염수를 가했다.

[0206] 진공 내 40 °C에서 밤새도록 과립을 건조시키고 이어서 800 μ m 스크린을 통해 가공하였다. 따라서 수득된 혼합물을 외부과립화 부형제와 15분 동안 혼합하였다(마그네슘 스테아레이트 제외). 마지막으로 마그네슘 스테아레이트를 가하고 3 분 동안 혼합시켰다.

[0207] 적절한 펀치를 갖춘 단일 펀치 기계를 이용하여 압축을 실시했다(30 mg 정제에서 (A 및 C) 5 mm 펀치, 80 mg 정제에서 (E, F 및 G) 6 mm 및 1000 mg 정제에서 (B 및 D) 15 mm).

[0208] 구체화된 액체로 물을 이용하여 Ph. Eur. 2.9.1 ("Disintegration of tablets and capsules") 및 USP <701> ("Disintegration") 내에 설명된 공지된 프로토콜에 따라 붕해 시간을 수량화하였다.

[0209] Ph. Eur. 2.9.8 ("Resistance to crushing of tablets") 내에 설명된 공지된 프로토콜을 이용하여 단단함을 측정했다.

[0210] 최종 제형 및 대응하는 정제 결과를 하기의 표 10 및 11 내에서 찾을 수 있다.

[0211] 실험 동안 문제가 감지되지 않았고, 블렌드의 유동성이 좋았고 끈적임이 관찰되지 않았다.

표 10

[0212] 표 10 -제형의 상세 Wt. %

제형 #	A	B	C	D	E	F	G
내부과립							

제분된 에스테트롤 ¹	0.33	24.92	25.00	0.10	12.49	12.48	12.49
만니톨	91.17	65.89	65.49	91.90	79.25	18.99	
PVP (폴리비닐피롤리돈)	2.00	2.99	3.00	2.00	2.01		1.46
알파전분						1.01	
크로스포비돈	4.01	4.00	4.00	4.00	4.00		
락토오스						17.51	36.04
탈염수 (100 그램 과립화 혼합물 당)	22	26	26	23	19	16	24
<u>외부과립</u>							
크로스포비돈	0.99	1.10	1.00	1.01	0.99		5.00
락토오스						10.01	
Ludiflash® ²						38.49	
만니톨							43.49
마그네슘 스테아레이트	1.49	1.10	1.50	0.99	1.25	1.50	1.52

¹ $D_{(v:0.5)} = 15\mu\text{m}$

² 만니톨 (90 wt.%), 크로스포비돈 (5 wt.%) 및 폴리비닐 아세테이트 (5 wt.%)를 함유

표 11

표 11 - 정제의 시험적으로 결정된 특성

시험 (6개 시료의 평균 결과)	붕해 시간	경도	중량
제형 #	(분:초)	(N)	(mg)
A	0:39	14.17	28.2
B	1:44	85.85	1058.6
C	1:05	28.46	30.1
D	0:40	66.74	1048.9
E	0:32	29.70	78.9
F	0:41	30.97	82.2
G	0:33	22.69	78.1

모든 정제들이 이들의 표적 중량에 가까운 최종 중량으로 수득되었고, 붕해 시간은, 심지어 가장 큰 1g 정제에 서도, 이들 정제에 대해 설하, 볼 점막 또는 입술 밑의 의도된 투여 경로에 따라, 매우 짧았다는 점이 확인될 수 있다.

마지막으로, 모든 정제의 경도는 매우 허용가능한 범위 내에 있었다.

실시예 5

무작위화된, 오픈-라벨, 2-기간, 크로스-오버, 약동력학 연구를, 하나의 80 mg 정제(실시예 4, 제형 E에 기술된 정제와 동일 조성을 가짐)로 투여된 10 mg 에스테트롤의 설하 생체이용률을, 10 mg 에스테트롤 함유하는 83 mg 정제 내에 함유된 에스테트롤의 경구 생체이용률과 비교하기 위해 수행한다. 이들 정제를 금식 중인 건강한 여성 지원자에게 설하 투여 및 경구 투여한다.

10명의 건강한 여성 피험자를 다음의 기준에 기초하여 선택한다: 45살부터 65살(경계 나이 포함)까지의 나이, 비흡연자 또는 과거 흡연자 (투여 전 적어도 6개월), 신체-질량 지수 (body-mass index; BMI) = 18.5 kg/m^2 부터 30 kg/m^2 까지(스크리닝 시점에서 경계 지수 포함).

07:00 am 및 07:28 am 사이에서, 연구의 제1기간 및 제2기간의 시작에서, 200 ml 물과 함께 섭취되어, 5명의 피험자는 하나의 에스테트롤 정제를 투여함으로써 에스테트롤의 설하 제형의 단일 투여를 받고(정제 중량 80 mg; 10 mg 에스테트롤), 5명의 피험자는 하나의 에스테트롤 정제를 투여함으로써 경구 에스테트롤 제형의 단일 경구 투여를 받는다(정제 중량 83 mg; 10 mg 에스테트롤).

[0222] 피험자는 정제 투여 전 적어도 10시간 동안 및 투여 후 적어도 4시간 동안 금식할 것이 요구된다. 물 또는 음료를 마시는 것은 약물 투여 전 1시간 내에는 허용되지 않는다. 피험자는 정제 투여 전 1시간 및 정제 투여 후 2시간에 200 ml의 물을 받는다. 피험자는 정제 투여 다음 4시간부터는 물 및 과일 차를 마실 것이 허락된다. 표준화된 식사가 정제 투여 전 10.5 시간 및 정제 투여 후 4, 6, 9, 및 13 시간에 제공된다.

[0223] 제1기간 및 제2기간 동안 일어나는 사건의 연속을 표 12 내에 나타낸다:

표 12

	사건
제1기간	
* 1 일	19:00부터 감금(confinement)
* 2 일	투여, 혈액 및 소변 샘플링, 감금
* 3 일	외출(exit procedure), 8 am까지 감금
* 4-8 일	재방문
* 9-13 일	세척
제2기간	
* 14 일	19:00까지 감금
* 15 일	투여, 혈액 및 소변 샘플링, 감금
* 16 일	외출, 8 am까지 감금
* 17-21 일	재방문
* 22-26 일	세척
* 27 일	프로게스틴의 투여
* 28 일	전화, 프로게스틴의 철수 시험 체크

[0225] 이 연구에서 사용된 혈액 및 소변 샘플링 일정이 표 13 내에 나타난다.

표 13

혈액 샘플링	혈액 수집(4 ml)은 정제의 투여 전에 수행되고 (0), 이어서 투여 후 0:10, 0:15, 0:20, 0:25, 0:30, 0:35, 0:40, 0:45, 0:50, 0:55, 1:00, 1:10, 1:20, 1:30, 2, 3, 4, 6, 10, 16, 24, 48, 72, 96, 120, 144 시간에서 수행된다. 각 기간 내 혈액 수집의 총 숫자는 27이다.
소변 샘플링	소변 수집은 정제의 투여 전에 수행되고, 투여 후 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 및 144시간에서 수행된다. 각 기간 내 소변 수집의 총 숫자는 11이다.

[0227] 수집된 혈액 시료 내 에스테트롤 농도는 HPLC/MS/MS를 통해 결정된다. 소변 시료 내 글루쿠로니드된 에스테트롤 (glucuronided estetrol)(D-ring)의 농도 또한 HPLC/MS/MS를 통해 결정된다. 이러한 분석의 결과는 설하 투여된 에스테트롤의 생체이용률이 경구 투여된 에스테트롤에 견줄만하거나 심지어 더 우수하다는 것을 보여준다. 또한, 데이터는 설하 투여된 에스테트롤이 경구 투여된 에스테트롤에 비해 더 빠른 생체이용률을 갖는다는 것을 제시한다. 설하 에스테트롤은 간 기능 변수에 덜 영향을 끼친다.

도면

도면1

