



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년06월08일

(11) 등록번호 10-1865776

(24) 등록일자 2018년06월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

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

A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7025787

(22) 출원일자(국제) 2012년03월02일

심사청구일자 2017년03월02일

(85) 번역문제출일자 2013년09월30일

(65) 공개번호 10-2014-0021587

(43) 공개일자 2014년02월20일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2012/050475

(87) 국제공개번호 WO 2012/117257

국제공개일자 2012년09월07일

(30) 우선권주장

13/040,143 2011년03월03일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

W02009029543 A1*

US20100112050 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문현

(73) 특허권자

날 파마슈티칼 그룹 리미티드

중국 홍콩 에스에이알 코즈웨이 베이 311 글로세
스터 로드 투 2109 원저 하우스

(72) 발명자

챠우 다이애나 슈-리엔

미국 텍사스 77004-2693 휴스턴 칼훈 로드 4800
유니버시티 오브 휴스턴

아코 룰랜드 에이.

미국 텍사스 77004-2693 휴스턴 칼훈 로드 4800
유니버시티 오브 휴스턴

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이원희

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 전립선암 또는 유방암의 치료를 위한 디에틸스틸베스트롤의 투여 형태 및 용도

(57) 요약

환자의 구강 내 삽입을 통하여 환자에게 약학적 활성제, 구체적으로, 디에틸스틸베스트롤 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 전달하기 위한 생분해성, 수용성 필름인 경구 투여 제형 및 점막을 통해, 따라서 위장관을 피하는, 약학적 활성제의 선택적 흡수를 제공하기 위하여 구강 내 삽입에 의하여 환자에게 약학적 활성제를 투여하는 방법.

(72) 발명자

류 제 펠

미국 뉴 저지 08540 프린스턴 크롬웰 코트 6

추 천 광

중국 홍콩 샤틴 샤콕 이스테이트 헤링 굴 하우스
1531

왕 쟁

미국 뉴 저지 08807 브리지워터 반데베어 408

명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 약학적 활성제(pharmaceutically active agent) 및 8 내지 16의 친수성 친유성 밸런스(hydrophilic lipophilic balance, HLB) 값을 가지는 흡수 증강제(absorption enhancer)를 포함하는 수용성 매트릭스를 포함하는, 전립선암(prostate cancer) 또는 유방암(breast cancer) 치료용 약학적 조성물로써,

상기 약학적 활성제가 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol) 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 흡수 증강제는 수크로오스 스테아레이트(sucrose stearate), 수크로오스 팔미테이트(sucrose palmitate), 수크로오스 라우레이트(sucrose laurate), 수크로오스 베헤네이트(sucrose behenate), 수크로오스 올레에이트(sucrose oleate) 및 수크로오스 에루케이트 (sucrose erucate)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 수크로오스 지방산 에스테르(sucrose fatty acid esters)이고,

상기 매트릭스는 필름인 것을 특징으로 하는, 전립선암 또는 유방암 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 구강 내에서 0.25분 내지 15분 내에 용해되는, 약학적 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 디에틸스틸베스트롤이 0.1 mg 내지 5 mg의 양으로 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 매트릭스가 흡수 증강제 또는 흡수 증강제들의 조합을 매트릭스 중량기준 0.1% 내지 20%를 총량으로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 수크로오스 지방산 에스테르가 수크로오스 스테아레이트인, 약학적 조성물.

청구항 11

제 1항에 있어서, 비이온성 계면활성제(nonionic surfactant)를 더 포함하며, 조합된 비이온성 계면활성제 및 수크로오스 지방산 에스테르는 8 내지 17의 통합 HLB 값을 갖는, 약학적 조성물.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 비이온성 계면활성제가 폴리소르베이트(polysorbate) 및 소르비탄 지방산 에스테르(sorbitan fatty acid ester) 중 적어도 하나 이상인, 약학적 조성물.

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 폴리소르베이트가 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트(polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate), 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트(polyoxyethylene (20) sorbitan monopalmitate), 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄(polyoxyethylene (20) sorbitan) 및 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트(Polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 14

제 12항에 있어서, 상기 소르비탄 지방산 에스테르가 소르비탄 모노라우레이트(sorbitan monolaurate), 소르비탄 모노팔미테이트(sorbitan monopalmitate), 소르비탄 모노스테아레이트(sorbitan monostearate), 소르비탄 트리스테아레이트(sorbitan tristearate) 및 소르비탄 모노올레이트(sorbitan monooleate)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 15

제 1항에 있어서, 글리세롤(glycerol), 생강유(ginger oil), 시네올(cineole) 및 테르펜(terpene)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 2차 흡수 증강제(secondary absorption enhancer)를 더 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 16

제 1항에 있어서, 풀루란(pullulan) 또는, 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone) 및 알기네이트 중합체(polymeric alginate)의 중합체 혼합물로부터 선택되는 필름 형성제(film forming agent)를 더 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 17

제 16항에 있어서, 상기 필름 형성제가 풀루란인, 약학적 조성물.

청구항 18

제 16항에 있어서, 상기 중합체 혼합물에서 폴리비닐 피롤리돈 대 알기네이트 중합체의 비가 5:1 내지 1:3인, 약학적 조성물.

청구항 19

제 16항에 있어서, 상기 중합체 혼합물이 중량기준 5% 내지 95%의 폴리비닐 피롤리돈 및 중량기준 5% 내지 95%의 알기네이트 중합체를 포함하며, 상기 중량 모두는 상기 중합체 혼합물의 중량을 기초로 한 것인 약학적 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

제 1항에 있어서, 폴리비닐 피롤리돈 및 알기네이트 중합체의 중합체 혼합물을 더 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 22

제 1항에 있어서, 상기 필름이 구강에 배치되면, 0.25분 내지 15분 내에 용해되는, 약학적 조성물.

청구항 23

제 1항에 있어서, 상기 필름이 0.01 mm 내지 5 mm의 두께를 갖는, 약학적 조성물.

청구항 24

제 1항에 있어서, 상기 필름이 0.25 cm^2 내지 20 cm^2 의 표면적 및 1 mg 내지 200 mg의 중량을 갖는, 약학적 조성물.

청구항 25

제 24항에 있어서, 상기 필름이 1 cm^2 내지 10 cm^2 의 표면적 및 10 mg 내지 200 mg의 중량을 갖는, 약학적 조성물.

청구항 26

제 1항에 있어서, 상기 필름이 필름의 중량기준 0.1% 내지 20%의 양으로 하나 이상의 흡수 증강제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 27

제 26항에 있어서, 상기 필름이 필름의 중량기준 1% 내지 10%의 양으로 흡수 증강제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2008년 11월 3일 출원한 임시출원 제 61/110,775호의 이익을 주장한, 2009년 10월 29일 출원한 제 12/608,445호의 일부계속출원이다. 이 출원 각각은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003]

기술분야

[0004]

본 발명은 점막조직에 의한 선택적인 흡수(adsorption)를 위한 구강 내 삼입용 경구 투여 제형, 특히 신속한 작용 발현(onset of action)이 요구되고 간초회통과효과(hepatic first-pass effect)를 피해야 하는 약물을 투여하기 위한, 경구 투여 제형에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 항-전립선암 및 항-유방암 약물을 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol)의 약학적 제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

전립선암은 전 세계적으로 남성에서 새롭게 발병하는 암의 주요 원인 중 두 번째이고 남성에서 암에 의한 사망의 주요원인 중 여섯 번째이다. 미국에서는, 현재 이(2)백만명 이상의 남성이 전립선암을 앓고 있고 2008년에 전립선암으로 사망한 사람은 약 30,000명으로 추정된다.

- [0006] 디에틸스틸베스트롤(DES)은 합성 비스테로이드 에스트로겐(여성 호르몬)이다. 디에틸스틸베스트롤은 안드로겐 (androgen) 의존성 및 안드로겐-비의존성 전립선암 치료에 사용되어왔다. DES는 1941년에 전이성 전립선암의 치료를 위한 최초의 효과적인 약물이었다. DES는 1938년에 Dodds에 의해 런던에서 최초로 합성되었다. DES는 생산하기에 비싸지 않으나, 생물학적 성질은 천연 발생의 고가의 에스트로겐과 비슷하다.
- [0007] 경구용 디에틸스틸베스트롤은 전립선암의 치료를 위한 효과적인 투여제형이다. 디에틸스틸베스트롤은 거세 혈청 테스토스테론 수준을 유도한다. 연구는 DES가 고환절제술(orchietomy) 및 황체형성호르몬 분비호르몬 (leteinizing hormone-releasing hormone, LHRH)과 비교하여 진행성 전립선암 환자의 생존률을 향상시킬 수 있다는 것을 보여주었다. 이는 골다공증을 감소시키고, 뼈 전이로 발전되는 것을 지체시키는 것에 의한 뼈에 미치는 긍정적인 효과 때문이다. 전립선암에 대한 경구 DES 치료는 과도한 심혈관계 부작용(심장 마비, 뇌졸중 및 혈전증)과 관련되어 있다. DES의 심혈관계 부작용은 간에서의 DES 대사와 관련된 것으로 생각된다. 에스트로겐이 경구 투여될 때, 장 및 간의 초회통과효과로 간에서 호르몬 농도가 높아져서 피브리노겐(fibrinogen)과 같은 응고 단백질의 합성을 촉진한다.
- [0008] 디에틸스틸베스트롤(DES)는 안드로겐 의존성(ADPCa) 및 안드로겐-비의존성 암(AIPCa)의 치료 모두에 효과적이다. 전립선암에 대한 경구 DES 치료는 과도한 심혈관계 부작용(심장 마비, 뇌졸중 및 혈전증)과 관련되어 있다. DES의 심혈관계 부작용은 간에서의 DES 대사와 관련된 것으로 생각된다. 에스트로겐이 경구 투여될 때, 장 및 간의 초회통과효과로 간에서 호르몬 농도가 높아져서 피브리노겐과 같은 응고 단백질의 합성을 촉진한다.
- [0009] 미국 특허 공개 2010/0016445는 디에틸스틸베스트롤(DES), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 복합체의 치료 유효량을 경피 투여하는 단계를 포함하는 전립선암 치료 방법을 개시한다. 미국 특허 공개 2003/0147936은 리포이드 담체(lipoid carrier)와 융합되거나 또는 마이크로캡슐 또는 실라스틱 캡슐(silastic capsule)에 캡슐화되어 안드로겐 억제 약물을 전립선에 이식하여 전립선암의 위험을 중저 수준으로 하는, 초기단계의 일차 호르몬 치료를 위한 방법과 제품을 개시한다. 이러한 전립선 이식물은 생분해 및 확산에 의해 연장된 기간 동안 전립선에 그 내용물을 일정한 양으로 천천히 방출되게 한다. 이러한 방법은 DES를 장기간 낮은 수준으로 전달하도록 설계된다. 본 투여제형 및 치료방법은 해로운 부작용을 피하면서 신속하게 DES를 높은 치료 수준으로 전달한다.
- [0010] 디에틸스틸베스트롤(DES)은 안드로겐 의존성(ADPCa) 및 안드로겐 비의존성 암(AIPCa)의 치료에 모두 효과적이다.

발명의 내용

- [0011] **발명의 요약**
- [0012] 본 발명자들은 구강 점막 조직을 통해 환자에게 선택적으로 약학적 활성제(active agent)를 효과적으로 전달하고, 수송하기 위한 수단으로서 구강 내 삽입을 위한 고체, 필름 또는 액체 경구 투여 제형에 내포(incorporate)될 수 있는 수용성 매트릭스(matrix)를 발견했다. 이 수용성 매트릭스 시스템은 구강 내 점막을 통해 체내로 효과적이고 빠르게 약학적 활성제를 전달한다. 이 시스템은 DES를 전달하기에 이상적으로 적합하다.
- [0013] 다수의 전립선암은 성장하기 위해서 남성 호르몬인 테스토스테론 (testosterone)의 공급이 필요하다. 테스토스테론은 고환(testes)과 부신(adrenal gland)에서 생성된다. 스틸베스트롤(stilboestrol)은 체내에서 테스토스테론의 수준을 감소시킨다. 스틸베스트롤은 뇌가 체내에 너무 많은 성 호르몬이 순환하고 있다고 생각하게 하여 테스토스테론의 수준을 감소시킨다. 이러한 상황이 일어날 때, 테스토스테론의 생성은 중단된다(switted off). 이러한 테스토스테론의 감소된 수준은 암 세포의 성장을 둔화시키는데 도움이 될 수 있고 암의 크기를 축소시킬 수 있다.
- [0014] 전립선암에 대한 경구 DES 치료는 과도한 심혈관계 부작용(심장 마비, 뇌졸중 및 혈전증)과 관련되어 있다. DES의 심혈관계 부작용은 간에서 DES 대사와 관련된 것으로 생각된다. 에스트로겐이 경구 투여될 때, 장 및 간의 초회통과효과로 간에서 호르몬 농도가 높아져서 피브리노겐과 같은 응고 단백질의 합성을 촉진한다.
- [0015] 피브리노겐은 간에서 합성되고 출혈 영역을 막는 혈전을 형성하여 출혈이 멎게 도와주는 340-kD의 당단백질이다. 피브리노겐은 2-4 g/L의 농도로 혈장에서 순환하며, 반감기는 4일이다. 피브리노겐의 주요 생리적 역할은 혈액 응고에 있다. 응고 캐스케이드(cascade)의 마지막 단계에서, 피브리노겐은 트롬빈(thrombin)에

의해 피브린(fibrin)으로 전환되어 피브린 혈전(fibrin clot)을 형성한다. 이 전환의 제 1 단계는 트롬빈에 의한 피브리노겐 α 및 β 사슬로부터 피브리노펩티드(fibrinopeptide) A 및 B의 절단이다. 형성된 잔여 분자는 피브린 모노머(fibrin monomer)로 지칭된다. 피브린 모노머가 자발적으로 중합하여 느슨한 피브린 혈전을 생성한다. 단단한 불용성 피브린 젤의 형성은 응고인자 XIIIa(또 다른 응고인자)의 트랜스글루타미나제(transglutaminase) 활성에 의한 중합체(polymer)의 가교(cross-linking)에 의존한다. 응고 대 섬유소 용해비(coagulation-to-fibrinolysis balance)가 낮은 일부 환자에서, 피브리노겐의 정상적인 수준보다 높은 피브리노겐이 활성 출혈(active bleeding) 없이 혈전 형성을 촉진할 수 있다.

[0016] 심혈관계 부작용에 대한 인식이 간 대사를 우회하는 DES의 제제(formulation) 및 전달 경로의 개발로 이어졌다. 일 구체예에서, DES의 전달은 DES의 구강용해필름(ODF-DES)을 사용하여 협측 경로(buccal route)를 통한다. 협측 경로는 간을 우회하고 잠재적으로 DES 심혈관계 부작용을 감소시키며 생체 이용률(bioavailability)을 증가시킨다.

[0017] 본 발명의 경우 투여 매트릭스는 위장 자극(GI irritation) 및 위장관(GI track)에서 활성제의 불활성화(deactivation)를 피하기 위하여, 구강 내 점막을 통하여 이러한 약학적 활성제를 선택적으로 수송하며 위장관계(GI system)를 우회한다. GI 불활성화가 없으면, 치료 결과를 내기 위해서 보다 적은 양의 활성제가 요구된다. 또한, 본 발명의 경우 투여 매트릭스는 환자의 혈류로 빠르게 수송하기 위해 약학적 활성제를 신속하게 방출한다. 구강 점막을 통한 활성제의 선택적 수송은 매트릭스를 형성하기 위해 약 8 내지 약 16의 통합 친수 친유 비(hydrophilic lipophilic balance, HLB)를 갖는 하나 이상의 수크로오스의 지방산 에스테르와 활성제를 통합시키는 것에 의하여 촉진된다. 수크로오스의 지방산 에스테르는 효과적인 흡수 증강제(absorption enhancer)이다. 본 발명의 경우 투여 매트릭스는 환자에서 치료 효과의 신속한 발현으로 약학적 활성제인 DES의 개선된 생체 이용률 및 전달을 달성한다.

[0018] 상기 경우 투여 매트릭스, 약학적 활성제 및 수크로오스의 지방산 에스테르는 약학적 활성제인 DES의 치료유효량을 포함하는 필름, 분말 또는 과립과 같은 속방성 고체, 정제, 및 또한 액체와 같은 투여 제형을 제조하기 위해 추가적인 성분에 첨가될 수 있다. 정제, 필름 또는 기타 고체 투여 제형 또는 고체 투약 단위에 포함될 때, 이 경우 투여 매트릭스는 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone) 및 알기네이트 중합체(polymeric alginates)의 중합체 혼합물을 더 포함할 수 있다. 이 고체 투여 제형은 구강 내 삽입에 적합한 크기이다.

0019] 도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 DES의 ODF와 내복액(oral solution)이 투여된 스프라그-돌리 랫트(Sprague-Dawley rat)(n=4)의 피브리노겐(FBN) 및 DES의 혈장 농도 그래프이다.

[0021] 도 2는 ODF-DES가 투여된 스프라그-돌리 랫트(n=4)의 FBN 및 DES의 혈장 농도 그래프이다.

[0022] 도 3은 DES가 내복액으로 투여된 스프라그-돌리 랫트(n=4)의 FBN 및 DES의 혈장 농도 그래프이다.

[0023] 도 4는 DES가 ODF와 내복액으로 투여된 스프라그-돌리 랫트(n=4)의 FBN 및 DES의 혈장 농도의 그래프이다.

[0024] 도 5는 ODF-DES가 투여된 스프라그-돌리 랫트(n=4)의 FBN 및 DES의 혈장 농도 그래프이다.

[0025] 도 6은 DES가 내복액으로 투여된 스프라그-돌리 랫트(n=4)의 FBN 및 DES의 혈장 농도 그래프이다.

0026] 발명의 상세한 설명

[0027] 본 발명에 따르면, 구강 내 위치한 점막을 통한 선택적 흡수에 의해 환자에게 DES 투여하기 위한 새로운 전달 매트릭스가 제공된다. 흡수는 약물이 혈류로 이동하는 것이다. 본 발명은 필름 또는 정제 및 액체 투여 제형과 같은 새로운 경우 투여 제형에 통합될 수 있는 매트릭스를 구성한다. 용어 경구 투여 제형(oral dosage form)은 구강붕해정(oral disintegrating tablet), 페이스트(paste), 젤(gel), 액체(liquid), 유화액(emulsion), 필름(film), 릴리팝(lollipop), 함당정제(lozenge), 협측(buccal) 및 잇몸 패치(patch), 과립(granule) 및 분말(powdered) 투여 제형을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 투여 제형(dosage form) 또는 투여 단위(dosage unit)는 약학적 활성제인 DES 및 약 8 내지 약 16, 바람직하게는 약 9 내지 약 16의 통합 HLB값을 갖는, 하나 이상의 수크로오스 지방산 에스테르를 포함하는 매트릭스와 환자의 구강 내 삽입을 위한 정제, 페이스트, 젤, 액체, 유화액, 필름, 막대사탕, 함당정제, 협측 및 잇몸 패치, 과립 및 분말 투여제형을 형성하기 위한 추가적

인 성분과의 조합물(combination)을 의미한다. 투여 제형은 바람직하게는 수용성이다. 투여 제형은 그 내부에 분포된 DES의 유효량을 포함한다. DES는 특히 불용성이고, 에탄올, 클로로포름, 디에틸 에테르, 아세톤, 다이옥신, 에틸 아세테이트, 메틸 알콜, 식물성 유 및 알칼리 수산화물의 수용액에 가용성이다. 본 발명의 DES는 DES의 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 염의 비한정적인 예는 일 나트륨 및 이 나트륨, 일 칼륨 및 이 칼륨, 일 인산 및 이 인산 및 모노글루코나이드(monoglucuronide)일 것이다. 본 명세서에서 사용된 용어 약학적 작용제(pharmaceutical agent)는 DES 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 말한다.

[0028] 투여 제형은 선택적으로 폴리비닐 피롤리돈과 알기네이트 중합체의 혼합물을 포함할 수 있다. 상기 투여 제형이 고체일 때 구강 내 삽입에 적합한 크기로 윤곽을 잡을 수 있다. 바람직한 고체 투여 제형은 필름(ODF) 및 정제(ODT)이다. 구강 내 삽입은 바람직하게는 약학적 작용제가 구강 내 점막을 통하여 환자에게 선택적으로 전달되어 위장관계(GI system)를 우회하며 피브리노겐의 과잉 형성 및 심장마비, 뇌졸중 및 혈전증과 같은 관련된 심혈관계 부작용을 야기하지 않고 DES의 효과적인 투여를 가능하게 하는 설하 또는 협측 삽입에 의해 일어난다.

[0029] 일부 경우에는, 투여 제형은 혀 위에 배치되고 그곳에서 흡수가 일어날 수도 있다. 본 발명의 투여 제형은 신속하고 효과적인 방식으로 환자에게 DES를 전달하는 운반 장치로 작용한다. 바람직하게는, 액체 투여 제형은 설하 흡수를 위해 혀 아래에 배치될 것이다. DES 및 수크로오스 지방산 에스테르만 액체에 존재할 때, 그 액체가 투여 제형이다.

[0030] 본 발명은 또한 안드로겐 의존성 및 안드로겐 비의존성 전립선암 모두의 치료를 위한 방법에 관한 것이다. 디에틸스틸베스트론은 또한 유방암 치료에 사용된다. 유방암 치료에서는, DES 용량당 약 0.1mg 내지 약 15mg이 하루에 1 내지 3회 투여된다. 다른 구체예에서, DES 용량당 약 0.1mg 내지 약 0.5mg이 하루에 1 내지 3회 투여된다. 전립선암 치료에서는, DES 용량당 약 0.1mg 내지 약 15mg이 하루에 1 내지 3회 투여된다. 바람직한 구체예는 약 0.5mg 내지 약 15mg이 하루에 1 내지 3회 투여되는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 용량은 하루에 1회 내지 3회 투여된 약 0.1mg 내지 약 5mg이다. DES는 DES 또는 DES의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

[0031] 환자의 구강으로 이 상기 투여 제형을 삽입하는 것에 의해, 환자의 구강 점막 조직을 통한 선택적 흡수에 의해 약학적 작용제가 전달된다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 투여 제형은 혀 위에 배치된다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 액체 매트릭스가 환자의 구강에 배치되고 활성제가 흡수될 때까지 구강 내에서 유지된다. 흡수는 약 0.5분 내지 약 15분, 바람직하게는 약 1분 내지 약 10분, 더욱 바람직하게는 1분 내지 약 5분이 걸릴 수 있다. 액체 투여 제형을 환자의 입 안 혀 밑에 배치하는 것이 바람직하다. 액체 투여 제형은 적절한 분무 장치로부터 구강 내에 분무하는 것에 의해 투여할 수 있거나 스포이드(eye dropper), 피펫 또는 이와 유사한 장치로 구강 내에 배치시킬 수 있다. 애플리케이터(applicator)는 당 업계에 잘 알려져 있다. 필름, 정제 또는 액체로 투여하는 것은 바람직하게는 하루 1회 또는 2회이다. 투여는 환자의 연령, 상태의 중증도 및 특정 활성제에 따라 다를 수 있다.

[0032] 본 발명의 일 구체예에서, 투여 제형은 매트릭스 및 폴리비닐 피롤리돈과 알기네이트 중합체의 혼합물을 포함하는 수용성 필름이다. 바람직하게는, 이 필름은 중량기준 약 5% 내지 약 95%의 폴리비닐 피롤리돈 및 중량기준 약 5% 내지 약 95%의 알기네이트 중합체를 포함하며, 두 중량은 모두 필름의 중량에 기초한다. 이 필름은 중량기준 약 5% 내지 약 95%의 폴리비닐 피롤리돈 및 중량기준 약 5% 내지 약 95%의 알긴산 염을 포함하는 수성 혼합물로부터 형성되고, 두 중량 모두 상기 혼합물의 전조 중량에 기초한다. 상기 알긴산 염은 기준의 약학적으로 허용가능한 어떠한 염이라도 될 수 있고, 바람직하게는 알칼리 토금속 염이고 더욱 바람직하게는 알긴산 나트륨이다. 이 필름 형성에 이용되는 폴리비닐 피롤리돈 및 알기네이트 중합체는 모두 수용성이다. 폴리비닐 피롤리돈 및 알긴산 염을 용해시키기 위하여 충분한 양의 물이 수성 혼합물의 형성에 사용된다.

[0033] 필름 형성에 이용되는 폴리비닐 피롤리돈은 약 1×10^3 내지 약 1×10^8 달톤의 분자량을 가지고 알기네이트 중합체는 약 1×10^3 내지 약 1×10^7 달톤의 분자량을 가지며 중량기준 1% 수용액에서 측정된 약 400cps 내지 약 900cps의 점도를 갖는다.

[0034] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 투여 제형은 매트릭스와 풀루란(pullulan)을 포함하는 수용성 필름이다. 풀루란은 일반적으로 약 5,000 내지 약 5,000,000 달톤의 분자량을 가지며 바람직하게는 풀루란은 약 10,000 내지 약 800,000 달톤의 분자량을 갖는다.

[0035] 필름형 경구 고체 투여 단위는 약 0.25cm^2 내지 약 20cm^2 의 표면적 및 약 1mg 내지 200mg의 중량을 가지고, 바

람직하게는 약 1cm^2 내지 약 10cm^2 의 표면적 및 약 10mg 내지 약 500mg, 바람직하게는 약 10mg 내지 약 250mg의 중량을 갖는다. 건조 필름은 약 0.01mm 내지 약 5mm, 바람직하게는 약 0.05mm 내지 약 2.5mm의 두께를 갖는다. 상기 필름은 약 0.25분 내지 약 15분 내에 구강 내에서 용해될 것이고, 바람직하게는 약 0.5분 내지 약 10분 내에 용해될 것이다. 약학적 조성물이 정제이고, 구강에 배치되면, 약 0.25분 내지 약 15분 내에 용해될 것이다.

[0036] 약학적 조성물이 필름일 때, 상기 필름은 바람직하게는 필름의 중량기준 약 0.1% 내지 중량기준 약 15%의 양으로 하나 이상의 흡수 증강제를 포함하고, 보다 바람직하게는, 상기 필름은 필름의 중량기준 약 1% 내지 중량기준 약 10%의 양으로 흡수 증강제를 포함한다.

[0037] 약학적 조성물이 정제일 때, 상기 정제는 바람직하게는 정제의 중량기준 약 0.1% 내지 중량기준 약 20%의 양으로 흡수 증강제를 포함하고, 보다 바람직하게는 상기 정제는 정제의 중량기준 약 1% 내지 중량기준 약 15%의 양으로 흡수 증강제를 포함한다.

[0038] 약학적 조성물이 액체일 때, 상기 액체는 액체의 중량기준 약 0.1% 내지 중량기준 약 10%의 양으로 흡수 증강제를 포함한다.

[0039] 방출 제어형 경구 고체 투여 제형인 필름 또는 정제에서, 중합체 혼합물 중 폴리비닐 피롤리돈 대 알기네이트 중합체의 비는 약 5:1 내지 1:3 이다. 폴리비닐 피롤리돈 대 알기네이트 중합체의 상이한 비를 선택하는 것에 의해, 필름의 용해 시간이 제어될 수 있다.

[0040] 추가적인 중합체가 방출 제어 첨가제로서 매트릭스에 통합될 수 있다. 적절한 추가적인 중합체는 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스(hydroxy propyl methyl cellulose), 히드록시 에틸 셀룰로오스(hydroxy ethyl cellulose), 히드록시 프로필 셀룰로오스(hydroxy propyl cellulose) 및 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol) 및 유사 중합체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 히드록시 에틸 셀룰로오스는 필름의 친수성을 감소시키고 협축 및 설하 투여 모두에서 용해 시간을 25분 이상으로 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스도 또한 필름의 친수성을 감소시키고 동시에 용해 시간을 1-5분 범위로 단축시키기 위해 포함될 수 있다.

[0041] 단위 투여 제형은 공지된 약학적으로 허용가능한 첨가제, 착향료(flavoring agent), 계면활성제, 착색제(colorant), 안료(pigment), 증점제(thickener) 및 보조제를 포함할 수 있다. 안료의 비한정적인 예는 이산화 티타늄이고 증점제(thickener)의 비한정적인 예는 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨이다. 글리세롤 및 소르비톨과 같은 통상적인 가소제는 약 40%까지의 양으로 존재할 수 있다. 구체적으로, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 및 히드록시 에틸 셀룰로오스와 같은 방출 제어 첨가제의 예들이 첨가될 수 있다. 페퍼민트 오일, 당 또는 기타 천연 및 인공 감미료와 천연 및 인공 착향료와 같은 통상적인 착향료가 본 발명의 조성물의 동일한 제형에 존재할 수 있다. 이러한 첨가제, 착향료, 감미료, 가소제, 계면활성제 및 보조제는 필름 형성에 사용되는 수용액에 첨가하거나 혼합하는 것에 의해 필름에 통합될 수 있다. 일반적으로 이러한 작용제는 약 0.1% 내지 약 20%의 양으로 존재하는 것이 바람직하다. 방출 제어형 매트릭스는 필름 또는 정제일 수 있는 투여 단위의 중량에 기초하여 약 0.1% 내지 약 20%, 바람직하게는 약 1%내지 약 20%의 양으로 존재하는 하나 이상의 흡수 증강제를 포함할 수 있다.

[0042] 단위 투여 제형이 비이온성 계면활성제를 더 포함하는 경우, 조합된 비이온성 계면활성제와 수크로오스 지방산 에스테르는 복합은 약 8 내지 약 17의 통합 HLB 값을 갖는다.

[0043] 본 발명의 고체 경구 단위 투여 제형은 원하는 약학적 활성제를 수송하기 위해 이용될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 "유효량(effective amount)"은 환자의 원하는 생물학적 또는 의학적 반응을 일으키는 약물 또는 약학적 작용제의 양을 지칭한다. 본 발명에 따르면, 투여되는 약학적 작용제 및 의사에 의해 기대되는 환자의 원하는 생물학적 또는 의학적 반응에 따라, 유효량은 달라질 것이다. 일반적으로, 다른 단위 투여 제형으로 통상적으로 투여되는 약학적 활성제의 양이 사용될 수 있고 본 발명의 단위 투여 제형에 의해 투여될 수 있다. 약학적 활성제의 용량(dose)은 서로 다른 투여 경로에 의한 흡수의 차이를 고려하여 조정될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 "선택적(selective)"은 투여된 약학적 작용제의 대부분이 위장관을 통하기보다는 구강의 점막을 통해 통과한다는 의미이다.

[0044] 본 발명의 경구 단위 투여 제형에 사용하기 위한 바람직한 약학적 작용제는 DES이다. 본 발명의 투여 제형으로 제공되는 양은 전립선암 및 유방암 치료에 효과적인 양이어야 한다.

[0045] 본 발명의 단위 경구 투여는 약학적으로 허용가능한 점막 침투 또는 투과 증강제를 포함한다. 이러한 약학적으

로 허용가능한 점막 침투 또는 투과 증강제는 필름 또는 정제 형성에 사용되는 용액에 첨가 또는 혼합되어 필름 또는 정제에 통합된다. 이러한 약학적으로 허용가능한 점막 침투 또는 투과 증강제는 투여제형의 중량에 기초하여 약 0.5% 내지 약 20%, 바람직하게는 약 1% 내지 약 20%, 보다 바람직하게는 약 1% 내지 약 10%, 및 가장 바람직하게는 약 2% 내지 약 10%의 총량으로 존재한다. 바람직한 약학적으로 허용가능한 점막 침투 또는 투과 증강제는 수크로오스의 에스테르, 특히 수크로오스의 C₁₂ 내지 C₂₀ 포화 지방산 에스테르로부터 선택된다. 필름, 구강봉해정, 액체, 스프레이, 페이스트, 젤, 구강 필름, 롤리팝, 함당정제, 협죽 및 잇몸 패치인 매트릭스에 하나 이상의 수크로오스 지방산 에스테르가 포함될 때, 수크로오스 지방산 에스테르의 통합 HLB 값은 약 8 내지 약 16; 바람직하게는 약 9 내지 약 16, 및 가장 바람직하게는 약 9.5 내지 약 16의 HLB 값을 가질 것이다. 바람직한 수크로오스 지방산 에스테르는 수크로오스 스테아레이트, 수크로오스 팔미테이트, 수크로오스 라우레이트, 수크로오스 베헤네이트, 수크로오스 올레에이트 및 수크로오스 에루케이트로 이루어진 군으로부터 선택된다. 표 2는 수크로오스 지방산 에스테르의 HLB 값 및 모노에스테르 함량을 나타낸다.

[0046] 표 1. 수크로오스 지방산 에스테르의 HLB 값

표 1

에스테르	상품명	HLB 값	모노에스테르 함량
수크로오스 스테아레이트	S-070	<1	<1%
	S-170	1	1%
	S-270	2	10%
	S-370	3	20%
	S-370 Fine	3	20%
	S-570	5	30%
	S-770	7	40%
	S-970	9	50%
	D-1809		
	S-1170, D-1811	11	55%
수크로오스 팔미테이트	S-1570 D-1815	15	70%
	S-1670 D-1816	16	75%
	p-170	1	1%
	P-1570 D-1615	15	70%
수크로오스 라우레이트	P-1670 D-1616	16	80%
	L-195	1	1%
	L-595	5	30%
	LWA-1570	15	70%
수크로오스 베헤네이트	L-1695 D-1216	16	80%
	B-370	3	20%
수크로오스 올레아이트	O-170	1	1%
	OWA-1570	15	70%
수크로오스 에루커레이트	ER-190	1	0%
	ER-290	2	2%
혼합 지방산의 수크로오스 에스테르	POS-135	1	0%

[0047]

계면 활성제의 친수-친유 비(hydrophilic-lipophilic balance, HLB)는 W.C. Griffin의 *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 1(1949):311의 "Classification of Surface-Active Agent by 'HLB'" 와 *Journal of the Society of Cosmetic Chemist* 5(1954):259의 "Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants"에 기재된 바와 같이, 분자의 서로 다른 영역에 대한 값을 계산하여 결정되는, 친수성 또는 친유성 정도의 척도이다. 특히 J.T. Davies "A quantitative kinetic theory of emulsion type, I. Physical chemistry of the emulsifying agent", *Gsa/Liquid and Liquid/Liquid Interface. Proceedings of the International Congress of Surface Activity*(1957):426-438에서 다른 방법도 제안되었다. 세 참조문헌 모두 참조에 의해 본 명세서에 통합된다.

[0049]

서로 다른 HLB 값을 갖는 구성 요소들의 조합물에 대한 HLB 값은 하기의 식에 의해 결정된다:

$$\text{구성 요소들의 조합물에 대한 HLB 값} = \frac{\sum_{i=1}^n (H_i \times A_i)}{\sum_{i=1}^n A_i}$$

[0050]

[0051] 식중에서, H_i 는 개별 구성요소의 HLB 값이고 A_i 는 개별 구성요소의 양이다.

[0052] 바람직한 구체예의 매트릭스는 비이온성 계면활성제를 더 포함할 수 있다. 바람직한 비이온성 계면활성제는 폴리소르베이트, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄 지방산 에스테르 중 하나 이상 일 수 있다.

[0053] 본 발명에 유용한 폴리소르베이트는 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 및 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0054] 본 발명에 유용한 소르비탄 지방산 에스테르는 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리스테아레이트 및 소르비탄 모노올레이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0055] 본 발명의 매트릭스는 글리세롤, 생강유, 시네올 및 테르펜(terpene)으로 이루어진 군으로부터 선택된 이차 흡수 증강제를 더 포함할 수 있다. 바람직한 테르펜(terpene)은 리모넨, 시멘(cymene), 퍼넨, 펠란드렌(pellandrene) 등을 포함한다.

[0056] 본 발명의 경구 투여 제형은 또한 맛 은폐제(taste masking agent)를 포함할 수 있다. 맛 은폐제는 예를 들면 감미료, 착향료 및 차단제일 수 있다.

[0057] 본 발명의 경구 단위 투여 제형은 매트릭스 및 폴리비닐 피롤리돈과 알기네이트 중합체의 수용액을 형성하는 것에 의하여 제조된다. 필름 제조에서, 폴리비닐 피롤리돈 및 알기네이트 나트륨을 포함하는 수용액이 약학적 활성 성분, 가소제, 계면활성제 및 약학적으로 허용가능한 첨가제, 착향료, 보조제와 혼합된다. 그 후 이 혼합물은 일반적으로 코팅 및 주조 기계를 사용하여 코팅 및 건조되어 필름으로 주조된다. 이러한 기계에 의해 필름을 주조하는 종래의 수단이 필름을 형성하기 위한 절차 수행에 이용될 수 있다. 특정한 원하는(desirable) 약학적으로 허용가능한 첨가제, 착향료, 보조제와 폴리비닐 피롤리돈, 알긴산 나트륨, 약학적 활성 성분, 가소제를 포함하는 수성 혼합물이 폴리에스테르 필름과 같은 방출 라이너(release liner)에 코팅된다. 종래의 방출 라이너가 이 목적을 위해 이용될 수 있다. 일반적으로 방출 라이너는 건조 후 필름의 방출을 용이하게 하기 위해 실리콘 표면을 갖는다. 폴리비닐 피롤리돈과 알기네이트 중합체의 중합체 혼합물을 포함하는 수용액이 방출 라이너의 표면에 코팅된 후, 코팅된 방출 라이너는 코팅 용액을 건조시키고 폴리비닐 피롤리돈 및 알기네이트가 약학적 활성제가 그 내부에 분산된, 바람직하게는 그 내부에 균일하게 분산된, 중합체 필름을 형성하게 하는 온도로 가열된다. 일반적으로 건조는 원하는 필름의 두께에 따라 약 60 내지 80°C 또는 그 이상에서 수행될 수 있다. 건조 시간은 10 분 내지 4 시간의 범위일 수 있다. 폴리비닐 피롤리돈과 알긴산 나트륨의 중합체 필름의 건조 및 형성은 종래의 방법에 의해 수행될 수 있다. 일단 필름이 건조되면, 필름은 표준 크기로 다이-컷(die-cut)되고 경구 단위 투여 제형을 제조하기 위해 방출 라이너에서 제거된다. 일반적으로, 경구 사용의 경우, 필름의 형태인 투여 제형은 약 0.25cm² 내지 약 20cm²의 표면적 및 약 1mg 내지 약 200mg의 중량을 갖고, 바람직하게는 약 1cm² 내지 약 10cm² 및 약 10mg 내지 약 200mg의 중량과 약 0.1mm 내지 약 5mm의 두께를 갖는다.

[0058] 구강붕해정 제조에서, 수크로오스 지방산 에스테르는 약 60°C의 상승된 온도에서 이소프로필 알콜과 같은 용매에 용해된다. 착향료(flavoring agent) 및 비이온성 계면활성제와 같은 특정 보조제가 용액 A를 형성하기 위하여 용액에 첨가된다. 정제에 포함되는 경우, 폴리비닐 피롤리돈(PVP) 및 알긴산 염과 같은 방출 제어제는 물에 용해시켜 준비된다. 충진제(filler) 및 만니톨과 수크로오스와 같은 감미료가 분말 B를 형성하기 위해 혼합된다. 유통층 과립기에서, 분말 B에 용액 A 및 선택적으로 PVP:알기네이트 용액이 분무된다. 혼합물이 완전하게 건조될 때까지 건조시킨다. 수득된 혼합물은 그 후 과립을 생산하기 위해 20 메쉬 스크린을 통과하거나 이와 유사한 과정을 거친다. 이 과립화된 PVP는 약학적 활성제, 바람직하게는 트립탄 및 타정을 위한 최종과립을 형성하기 위하여 60 메쉬 스크린을 통과시킨 것과 균등한 입자크기를 갖는 추가적인 중합체, 감미료, 윤활제와 같은 추가적인 건조 성분과 조합된다. 그 후 적절한 크기와 형태의 정제가 제약업계에서 잘 알려진 법에 의해

제조된다. 구강 내에서 신속하게 용해되는 정제의 형성은 당 업계에 알려져 있다. 이러한 정제는, 예를 들면, 참조에 의하여 본 명세서에 통합된 US 7,431,942; 5,464,632; 및 5,026560에서 기재되었다.

[0059] 액체 투여 제형은 활성제 및 흡수 증강제를 물에 용해시켜 제조한다. 이 액체 투여 제형은 그 내부에 용해된 약학적 활성제의 유효량을 포함한다. 이 액체 투여 제형은 또한 흡수 증강제로, 약 8 내지 약 16; 바람직하게는 약 9 내지 약 16이고 보다 바람직하게는 약 9.5 내지 약 16의 통합 HLB값을 갖는 하나 이상의 수크로오스 지방산 에스테르를 포함한다. 페퍼민트 오일과 같은 종래의 착향료, 천연 및 인공 착향료(flavorant), 당 또는 기타 천연 및 인공 감미료가 본 발명의 조성물의 동일한 제형에 존재할 수 있다. 이러한 첨가제, 착향료(flavoring agent), 가소제 및 보조제는 이들을 수용액에 첨가 또는 혼합하는 것에 의해 액체 투여 제형에 포함 될 수 있다. 소량의 알콜이 이러한 구성요소의 용액을 얻는데 도움이 될 수 있다. 일반적으로 이러한 작용제(agent)는 약 0.1% 내지 약 20%의 양으로 존재하는 것이 바람직하다. 착향료는 다른 물질에 풍미(flavor)를 제공하여, 용질의 특성을 변경하거나, 단맛, 신맛, 쏘는 맛 등을 갖게 하는 물질로 정의된다. EU와 호주에서 동의된 정의 하에, 식품에 사용되며 본 발명에 유용한 세 가지 주요한 종류의 주요한 향료가 있다 :

[0060] 천연 향료 물질(Natural flavouring substance): 물리적, 미생물 또는 효소에 의한 과정에 의해, 식물이나 동물 원료로부터 얻은 향료 물질. 이들은 자연 상태로 또는 인간의 소비를 위해 가공되어 이용될 수 있으나, 어떠한 천연과 동일한(nature-identical) 향료 물질 또는 인공 향료 물질도 포함할 수 없다.

[0061] 천연과 동일한 향료 물질(Nature-identical flavouring substance): 인간의 소비를 위한 제품에 천연상태에서 존재하는 향료 물질과 화학적으로 동일한, 화학 공정을 통해 합성되거나 분리되어 얻은 향료 물질. 이들은 어떠한 인공 향료 물질도 포함할 수 없다.

[0062] 인공 향료 물질(Artificial flavouring substance): 제품의 가공 여부에 관계없이, 인간의 소비를 위한 천연 제품에서 확인되지 않는 향료 물질.

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

발명의 효과

도면의 간단한 설명

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063] 하기의 실시예는 본 발명의 구체예를 보다 상세하게 설명한다.

실시예 1

1mg DES ODF의 제조

[0066] 표 2. 각 ODF 스트립의 배합식(50 mg 필름당 1 mg DES)

표 2

명칭	DES ODF	
필름 중량/크기	2 cm X 2 cm	50
디에틸스틸베스트롤의 용량(dose)		1
	건조 필름	건조 필름
성분	mg	w/w%
디에틸스틸베스트롤	1	2.00%

풀루란	35.38	70.25%
수크랄로스	1.00	2.00%
PEG1500	2.50	5.00%
TiO ₂	0.50	1.00%
소르비톨	1.50	3.00%
알콜	0.00	0.00%
글리세롤	5.00	10.00%
수크로오스 지방산 에스테르 D-1811	1.5	3.00%
폴리소르베이트 80(트윈 80)	0.75	1.50%
소르비탄 모노올레아이트(스팬 80)	0.13	0.25%
체리향	0.25	0.50%
페퍼민트 오일	0.13	0.25%
스피아민트 오일	0.13	0.25%
멘톨	0.25	0.50%
필름 중량	50.00	100%

[0068] 표 3. 중간 배합식(Intermediate Formula)

표 3

중간 배합식			
성분	mg	%	10g
알콜	5.00	36.76%	3.68
글리세롤	5.00	36.76%	3.68
수크로오스 지방산 에스테르 D-1811	1.50	11.03%	1.10
폴리소르베이트 80(트윈 80)	0.75	5.51%	0.55
소르비탄 모노올레아이트(스팬 80)	0.13	0.92%	0.09
체리향	0.25	1.84%	0.18
페퍼민트 오일	0.13	0.92%	0.09
스피아민트 오일	0.13	0.92%	0.09
멘톨	0.73	5.34%	0.53
합계	13.60	100%	10

[0070] 표 4. 작업 배합식(Working Formula)

표 4

성분	mg	%	20g
디에틸스틸베스트롤	1.00	0.51%	0.10
20% 풀루란 용액	176.88	89.79%	17.96
수크랄로스	1.00	0.51%	0.10
PEG1500	2.50	1.27%	0.25
TiO ₂	0.50	0.25%	0.05
소르비톨	1.50	0.76%	0.15
NAL1892INT	13.60	6.91%	1.38
합계	196.98	100%	20.0

[0072] DES ODF 생산을 위한 제조 지시

[0073] 원액(stock solution)

[0074] 1. 20% 풀루란 용액의 제조(100그램)

[0075] 풀루란 20g을 정제수 80g에 용해시키고, 잘 혼합한다.

[0076] 2. 중간 배합식의 제조(10그램)(각 성분의 함량은 표 3의 마지막 열 참조)

- [0077] 20ml 유리 바이알에, 수크로오스 지방산 에스테르 D1811, 글리세린, 알콜, 트윈 80, 스판 80, 체리향, 스피아민트 오일, 페퍼민트 오일, 및 멘톨의 중량을 측정하고 첨가한다. 약 1분간 볼텍스(vortex)하고 수크로오스 에스테르를 용해시키기 위하여 약 60°C 수조에 바이알을 넣는다.
- [0078] 코팅 용액의 제조(20g의 작업 배합식, 각 성분의 함량은 표 4의 마지막 열 참조)
- [0079] 1. 유리 비커에, 디에틸스틸베스트롤을 첨가하고; 그 후 20% 풀루란 원액 17.96g을 첨가하고 60°C에서 잘 혼합한다.
- [0080] 2. 수득된 혼합물에, TiO₂ 및 PEG1500을 첨가한다. 60°C에서 잘 혼합한다.
- [0081] 3. 수득된 혼합물에, 수크랄로스 및 소르비톨을 첨가한다. 60°C에서 잘 혼합한다.
- [0082] 4. 수득된 혼합물에, NAL1826INT 중간 원액 1.38g을 첨가한다. 60°C에서 잘 혼합한다.
- [0083] 5. 혼합 후, 수득된 상기 용액(코팅 용액)의 기포를 완전히 없앤다.

필름 제조 지시

1. 마티스 코팅기/건조기(Mathis coater/dryer)의 코팅틀에 PET 방출 라이너 시트를 장착한다.

2. 기포를 제거시킨 코팅 용액을 PET 방출 라이너상에 조심스럽게 붓는다. 약 650-750 μ m 두께로 나이프를 사용하여 정리하여(draw down) 방출 라이너 위의 필름을 코팅한다. 그 후 80°C에서 25분간 방출 라이너 위에 생성된 필름을 건조한다.

3. 건조된 필름을 각 가로 2cm, 세로 2cm 크기의 스트립으로 절단한다. 각 스트립의 목표 중량은 1.0그램의 디에틸스틸베스트롤을 포함하여 50mg이 될 것이다.

약물동역학 파라미터

스프라그 돌리 랫트(Sprague Dawley rat)에서 DES 내복액 및 구강용해필름(ODF)의 PK 비교연구를 위한 프로토콜

모든 연구는 휴스턴 대학교의 동물연구 프로토콜에 따라 수행되었다. 도착하고 나서, 동물들은 어떠한 조작을 하기 전 7일간 동물 방 조건(animal room condition)에 적응할 수 있게 하였다.

적용된 연구설계는 평행 설계(parallel design)였다. 동물을 A 및 B의 두 그룹으로 나누었다. 그룹 A 랫트에는 혼탁액의 경구 위관 영양(gavage)에 의해 DES를 투여하고 그룹 B 랫트에는 협강(buccal cavity)을 통해 ODF-DES를 투여했다. 혈액 샘플은 목정맥(jugular vein) 삽관을 통해 채취하였다.

절차

A) DES 경구 혼탁액의 제조 및 투여

경구 혼탁 비히클(Oral Suspending Vehicle)(PCCA에서 구입)에 캡슐로부터의 DES 분말을 분산시켜 1mg/ml의 농도로 DES 경구 혼탁액을 제조하였다. 혼합물을 분말을 균일하게 분산시키기 위해 볼텍스 및 초음파처리(sonicated)하였다. 그 후, 케타민(ketamine)/자일라진(xylazine)/아세프로마진(acepromazine)에 의한 경마취 하에 각 동물에 혼탁액 1ml를 경구 위관영양에 의하여 투여하였다. 0.25ml의 혈액 샘플을 각각 투여 후 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 및 30 시간에 헤파린 처리된 튜브에 채취하였다. 혈액 샘플은 즉시 13,000rpm으로 원심분리하고 맑은 상층액(혈장)을 수집하고 분석 때까지 -80°C에 보관하였다.

B) ODF-DES의 제조 및 투여

1mg의 DES를 포함하는 각 ODF-DES 필름을 2조각으로 절단하였다. 경마취하에, 두 조각을 랫트의 각 협강 측에 조심스럽게 삽입하였다. 혈액 샘플을 헤파린 처리된 튜브에 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 및 30 시간에 채취하였다. 혈액샘플은 원심분리하여 혈장을 수집하고 -80°C에 보관하였다.

C) 샘플 제조 및 분석 준비

DES는 1:5 비율로 에틸아세테이트를 사용하여 혈장 샘플로부터 추출하였다. 혈장 100 마이크로-리터를 바이알로 옮기고 에틸 아세테이트 500 μ l 및 5 μ M 다이드제인(daidazein)(내부 표준물질) 10 μ l를 첨가했다. 혼합물을 볼텍스 및 원심분리하고 맑은 상층액을 자연 건조시키고 50% 아세토니트릴 100 μ l를 이용하여 재구성하였다. 구성된

혼합물을 검증된(validated) LC-MS/MS 측정법을 이용하여 분석하였다.

[0099] **D) 데이터 분석**

[0100] 데이터는 WinNonlin 소프트웨어를 이용하여 분석하였다.

[0101] **경구 혼탁액의 투여**

[0102] 경구 혼탁 비허클(PCCA에서 구입)에 캡슐로부터 DES 분말을 분산시켜 1mg/ml의 농도로 DES 경구 혼탁액을 제조하였다. 상업적으로 이용가능한 혼탁화제(suspending vehicle)를 사용할 수 있다. 배합식은 USP Pharmacist's Pharmacopeia 2005:218, 347, 408-413 및 2006 United States Pharmacopeia (USP)29 - National Frmulary 24, 2006:1395, 2731-2735, 3263, 3456에서 찾을 수 있다. 수득된 혼합물을 분말 입자가 안 보이게 볼텍스 및 초음파처리한다. 그 이후에 케타민/자일라진/아세프로마진에 의해 경마취하에 혼탁액 1ml를 경구 위관영양을 통해 각 동물(n=4)에 투여하였다. 0.25ml의 혈액 샘플을 꼬리 정맥에서 혜파린 처리된 튜브에 각각 투여 후 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 및 30 시간에 채취하였다. 혈액 샘플을 즉시 13,000rpm으로 원심분리하고 맑은 상층액(혈장)을 수집하고 분석 때까지 -80°C에 보관하였다.

[0103] **실험 설계**

[0104] DES 및 피브리노겐의 혈장 수준은 검증된 LC/MS-MS 바이오-분석 방법을 이용하여 결정하였다.

[0105] 혈장 중 DES 측정법은 LC-MS/MS 장비를 사용하여 개발하였다. 에틸 아세테이트는 추출용매로 사용하고 이소플라본인 다이드제인(daidzein)은 내부 표준물질이었다. 측정법의 선형성은 0.39 - 100ng/ml의 범위에서 확립되었다. 이 분석법의 정확도 및 정밀도는 품질 관리 샘플(각각 n=6)을 사용하여 결정하였다. 측정법의 검증(validation)은 바이오분석 방법의 검증을 위한 FDA 지침(FDA Guidance's for Bioanalytic Method Validation)에 따라 수행하였다.

[0106] **장비**

[0107] 측정법은 AP3200 Qtrap 삼중 사중극자 질량 분석계(triple quadrupole mass spectrometer)를 이용하여 개발하였다. 주요 MS/MS 파라미터는 다음과 같이 설정되었다: 커튼 가스(curtain gas), 질소, 30 psi; 가스 1, 질소, 80 psi; 가스 2, 질소, 40 psi; 이온원 온도(ion source temperature), 500°C; 이온 분무 소스 전압(ion spray source voltage), -4500kv. 모니터링된 DES 및 내부표준물질의 전이는 각 m/z 266.9 - m/z 237.3 및 m/z 253.0 - m/z 132.0이다. LC는 Agilent Technologies 1200 시리즈이고 분리는 40°C의 온도로 유지된 Agilent Eclipse XDB-C18 컬럼(5μ, 4.6 x 150mm)을 사용하여 수행했다. 구배 이동상(gradient mobile phase)은 다음과 같았다: 2.5mM 암모늄 아세테이트, PH 7.6(A) 및 100% 아세토나트릴(B), 35%의 B(0-1분), 35-95%의 B(1-5분), 95%의 B(5-6분), 및 35%의 B(7-8분). 유속 및 주입부피는 각 1ml/min 및 50μl이었다.

[0108] **화학물질 및 시약**

[0109] 사용된 DES는 99%보다 높은 순도를 가졌다. 다른 모든 시약은 분석등급(analytical great)이었다. 탈이온수는 Milli-Q UV Plus 정화 시스템을 사용하여 자체적으로 얻었다. 블랭크 혈장(blank plasma)은 텍사스 휴스턴의 Texas Medical Center의 Methodist Hospital에서 기증받았다.

[0110]

[0111] **원액 및 표준용액**

[0112] MeOH 중 1mg/ml의 DES 원액을 제조하고 -20°C에서 보관했다. 원액을 50% 아세토나트릴을 사용하여 10μg/ml로 희석하고 혈장으로 100ng/ml 작업 용액(working solution)으로 더 희석하였다. 작업 용액으로부터 교정 표준(calibration standard) 및 품질 관리(QC) 샘플을 제조하기 위하여 연속 희석액(serial dilution)을 제조했다. DMSO/MeOH 25/75 중 제조된 10mM의 다이드제인 원액을 DMSO/MeOH로 100 μM까지 희석하고 50% 아세토나트릴로 50 μM의 작업용액이 되게 희석하였다. 다이드제인의 작업용액은 -20°C에 보관하고, DES의 작업용액은 -80°C에서

보관했다.

- [0113] 피브리노겐의 수준은 혈장 샘플용 AssayMax Rat Fibrinogen(FBG) ELISA Kit를 사용하여 분석하였다. 이 키트는 프로토콜 설명서가 함께 제공된다. 이와 동등한 어떠한 측정 키트도 사용될 수 있다. 본 발명자들은 동일한 프로토콜을 사용하였고 혈장 샘플은 1:2000의 최종 희석까지 혼합 희석액으로 2회 희석하였다. 간단히 말해서,
- [0114] 1) 모든 시약은 사용 전 실온상태였다. 측정법(assay)은 실온(20-30°C)에서 수행하였다.
- [0115] 2) 웰(well) 당 $25\mu\ell$ 의 표준 물질 또는 샘플을 첨가하고 즉시 $25\mu\ell$ 의 비오틴화된(Biotinylated) FBG를 각 웰에 (표준 물질 또는 샘플 위에) 첨가하였다. 웰을 밀봉 테이프로 덮고 2시간 동안 인큐베이션시켰다. 마지막 샘플을 첨가한 후 시간측정을 시작하였다.
- [0116] 3) 각 웰은 $200\mu\ell$ 의 (제공된)세척 버퍼로 5회 세척하였다. 내용물을 따라내기 위해 플레이트를 뒤집고, 각 단계마다 액체를 완전히 제거하기 위해 흡수성 종이 타월로 4-5회 두들겼다.
- [0117] 4) 오십 마이크로리터의 (역시 제공된)스트렙타비딘-과산화효소 컨쥬게이트 (Streptavidin-Peroxidase Conjugate)를 각 웰에 첨가하고 30분간 인큐베이션하였다.
- [0118] 5) 웰을 전술된 바와 같이 $200\mu\ell$ 의 세척 버퍼로 다시 5회 세척하였다.
- [0119] 6) 오십 마이크로리터의 (제공된)색원체 기질(Chromogen Substrate)을 각 웰에 첨가하고 약 10분간 또는 최적의 색 밀도가 발색 될 때까지 인큐베이션하였다.
- [0120] 7) 각 웰에 $50\mu\ell$ 의 (제공된)정지 액(Stop Solution)을 첨가하였다. 색상은 파란색에서 노란색으로 변화되었다.
- [0121] 8) 즉시 마이크로플레이트 리더에서 흡광도를 450nm 의 파장에서 판독하였다.
- [0122] **데이터 분석**
- [0123] 각 표준 물질 및 샘플의 3회 판독값의 평균을 계산하였다.
- [0124] 표준 곡선(Standard Curve)은 x축에는 표준 농도와 y축에는 그에 상응하는 450nm 에서의 평균 흡광도를 이용한 플롯 4-매개변수(parameter) 그래프를 사용하여 작성되었다. 가장 적합한 선(The best-fit line)은 로그-로그 또는 4-매개변수 로지스틱 곡선-적합도(logistic curve-fit)를 이용한 회귀분석에 의해 결정되었다.
- [0125] 표준 곡선으로부터 미지의 샘플 농도를 결정하고 희석계수 값을 곱하였다.

[0126] 결과:

[0127] 표 5 내지 8에서,

[0128] C1, C2, C3, C4는 서로 다른 동물의 혈장 농도를 나타낸다. 모든 동물은 스프라그-돌리 랫트이다.

[0129] ODF는 필름 투여 제형(film dosage form)이다.

[0130] DES는 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol)이다.

[0131] FBN은 피브리노겐(fibrinogen)이다.

[0132] 시간은 시(hour) 단위로 측정한다.

[0133] 농도는 밀리리터 당 나노그램(ng/mL)으로 측정된다.

[0134] 표 5. DES의 혈장 수준(ng/mL) 대 ODF 투여 후 경과 시간

표 5

ODF-DES 농도(ng/mL)

시간(h)	C1	C2	C3	C4	평균	표준편차
0.25	7.18	5.26	7.02	5.15	6.15	1.10
0.5	0.15	1.72	0.47	2.23	1.14	0.99
1	5.54	4.05	3.67	1.00	3.57	1.89

2	10.25	5.55	5.51	25.34	11.66	9.39
4	9.52	11.52	9.08	21.56	12.92	5.86
8	6.73	4.05	7.59	9.11	6.87	2.12
12	4.55	3.75	6.12	3.17	4.40	1.28
24	4.20	3.97	3.45	1.68	3.32	1.14
30	0.87	3.69	3.34	3.33	2.81	1.30

[0136] 표 5는 1mg의 DES를 포함하는 ODF 투여 후 30시간까지의 DES 혈장 농도를 포함한다.

표 6. FBN의 혈장 수준(ng/ml) 대 투여 후 경과 시간

표 6

시간(h)	C1	C2	C3	C4	평균	표준편차
0.25	3.88	1.41	4.65	4.87	3.70	1.58
0.5	1.60	0.53	1.24	0.87	1.06	0.46
1	1.23	1.19	0.47	1.17	1.01	0.36
2	2.39	3.06	1.55	1.71	2.18	0.69
4	4.02	1.49	3.48	4.71	3.42	1.39
8	3.42	1.53	2.22	6.35	3.38	2.13
12	2.88	3.21	2.57	5.98	3.66	1.57
24	4.35	3.93	4.01	4.78	4.27	0.39
30	2.59	1.89	1.72	4.26	2.62	1.16

[0139] 표 6은 1mg의 DES를 포함하는 ODF 투여 후 30시간까지의 FBN의 혈장 농도를 포함한다.

표 7. DES의 혈장 수준(ng/ml) 대 경구 혼탁액 투여 후 경과 시간

표 7

시간(h)	농도(ng/ml)				평균	표준편차
	C1	C2	C3	C4		
0.5	2.68	5.10	0.15	3.85	2.95	2.11
1	12.87	16.72	2.48	11.52	10.90	6.02
2	3.67	8.42	1.59	4.81	4.62	2.86
4	2.65	5.70	0.66	3.85	3.22	2.12
8	2.34	1.96	0.40	0.53	1.31	0.98
12	2.30	0.89	0.00	0.33	0.88	1.00
24	2.12	0.41	0.00	0.30	0.71	0.96
30	1.96	0.43	0.00	0.21	0.65	0.89

[0142] 표 7은 1mg의 DES를 포함하는 경구 혼탁액 투여 후 30시간까지의 DES 혈장 농도를 포함한다.

표 8. FBN의 혈장수준(ng/ml) 대 경구 혼탁액 투여 후 경과 시간

표 8

시간(h)	C1	C2	C3	C4	평균	표준편차
0.5	2.47	2.24	1.98	1.81	2.12	0.29
1	1.49	2.05	1.24	2.01	1.70	0.40
2	3.13	1.75	0.64	0.73	1.56	1.16
4	2.42	3.26	3.09	2.33	2.78	0.47
8	2.26	4.25	3.65	2.87	3.26	0.87
12	2.27	2.41	3.90	3.61	3.05	0.83
24	1.65	1.28	2.29	1.70	1.73	0.42

30	1.40	2.11	2.52	2.66	2.17	0.57
----	------	------	------	------	------	------

[0145] 표 8은 1mg의 DES를 포함하는 경구 혼탁액 투여 후 30시간까지의 FBN의 혈장 농도를 포함한다.

[0146] 본 발명의 효과는 표 5 내지 8 및 도 1 내지 6으로 나타난다. 도 1 내지 6은 표 3 내지 6에 포함된 평균 혈장 수준 데이터의 그래프 표현이다. 도 1 및 4는 동일한 양, 1mg의 DES의 경구 혼탁액과 비교하여 ODF 투여 제형으로부터 얻은 DES의 높은 혈장 수준을 나타낸다. 표 5 및 7은 수치 데이터를 포함한다. 도 1 및 4는 또한 ODF 투여 제형 및 경구 혼탁액에 의해 생성된 피브리노겐의 양이 거의 같다는 것을 나타낸다. 이러한 데이터는 ODF 투여 제형이 피브리노겐의 생성으로부터 부작용 증가의 위험 없이 훨씬 더 높은 혈장 수준을 가져온다는 것을 나타낸다.

[0147] 도 2 및 3은 ODF 및 경구 혼탁액 투여 제형 각각에 대한 DES 혈장수준 대 피브리노겐 혈장수준의 상대적인 관계를 나타낸다.

[0148] 도 5 및 6은 표에 포함된 데이터를 막대 그래프 형식으로 나타낸다. 이러한 도 5 및 도 5와 함께하는 6은 각 시간(time period)에서 동물에 대한 결과의 범위를 표시할 뿐만 아니라 각 시간에서의 평균을 그래프로 나타낸다. 도 5 및 6에서, 각 시간의 왼쪽 막대는 피브리노겐 함량을 나타내고 각 시간의 오른쪽 막대는 DES 함량을 나타낸다.

[0149] 도 4의 경우, 각 시간의 왼쪽 막대는 ODF 투여 제형에서의 피브리노겐 함량을 나타내고 왼쪽에서 두 번째 막대는 ODF 투여 제형에서의 DES 함량을 나타낸다. 각 시간의 왼쪽에서 세 번째 막대는 경구 혼탁액 투여 제형에서의 피브리노겐 함량을 나타내고 왼쪽에서 네 번째 막대는 경구 혼탁액 투여 제형에서의 DES 함량을 나타낸다.

[0150] 전술된 설명은 매우 구체적인 것을 포함하지만, 이러한 것이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 되며 단지 본 발명의 현재 바람직한 구체예 중 일부를 제공하는 것으로 해석되어야 한다. 다양한 다른 구체 예 및 세분화(ramification)가 본 발명의 범위 안에서 가능하다. 예를 들면, 안드로겐 억제성 천연 및 합성 스테로이드 제제 및 관련된 화학적 호르몬 제제를 직접 전립선에 이식하는 대신, 이를 수술 또는 방사선 치료의 대체 치료로서, 특히 예후가 좋은 초기단계 전립선암의 일차 호르몬 치료로서 전립선암의 치료를 위하여 및 호르몬 불응성 진행성 전립선암의 치료를 위하여 피하 또는 근육 내로 이식할 수 있다.

[0151] 따라서 본 발명의 범위는 주어진 실시예에 의해서가 아니라, 첨부된 청구항 및 이들의 법적 균등물에 의해 결정되어야 한다.

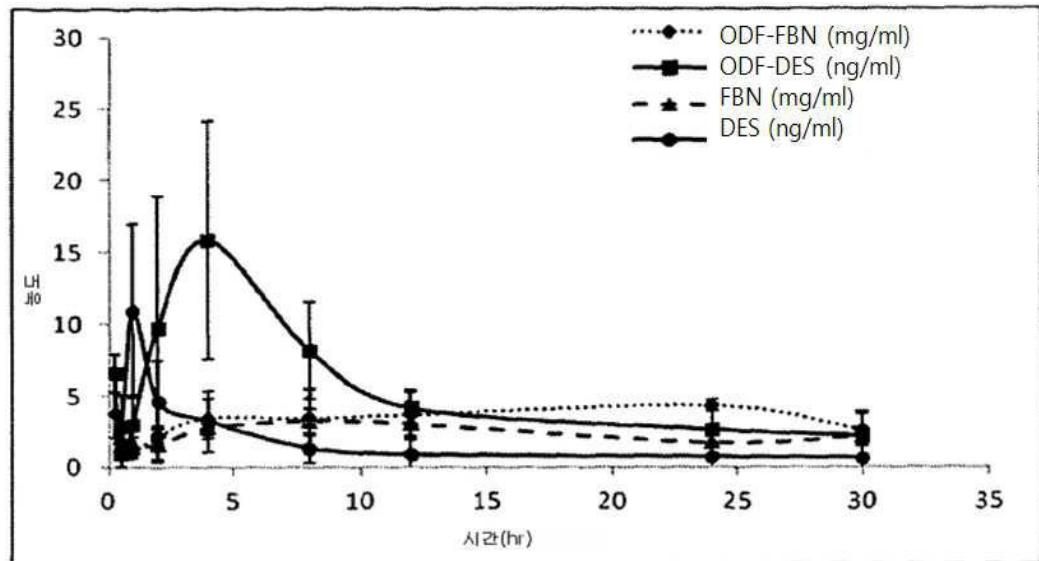
[0152] 본 명세서에 검토될 때, 단위 투여 제형은 0.01 내지 99% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다. 액체 투여 제형의 경우 단위 투여량은 0.01 내지 50% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0153] 정제나 캡슐과 같은 고체 경구 조성물은 활성 성분을 포함하는 경구 투여 매트릭스를 1 내지 99% (w/w) 포함할 수 있고, 상기 투여 제형의 총 중량의 0.1 내지 20%의 흡수 증강제; 0 내지 99% (w/w)의 희석제 또는 충진제; 0 내지 20%의 봉해제; 0 내지 5% (w/w)의 윤활제; 0 내지 5% (w/w)의 흐름 보조제(flow aid); 0 내지 50% (w/w)의 과립화제 또는 결합제; 0 내지 5% (w/w)의 항산화제; 및 0 내지 5% (w/w)의 안료를 포함한다. 방출 제어형 정제는 추가적으로 0 내지 90% (w/w)의 방출-제어용 중합체(release-controlling polymer)를 포함할 수 있다.

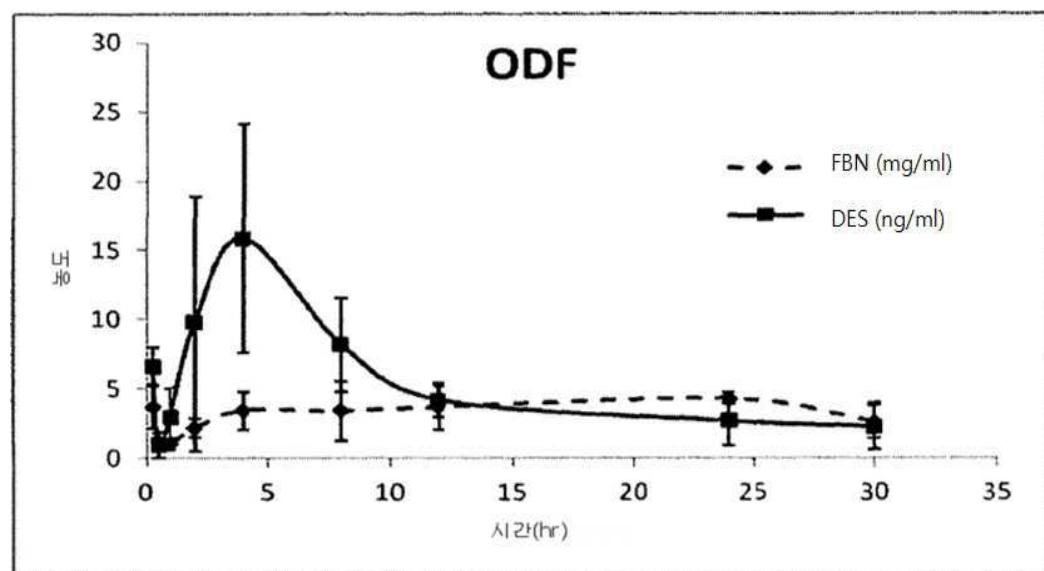
[0154] 액체 경구 투여 제제는 활성 성분을 포함하는 경구 투여 매트릭스를 1 내지 50% (w/w) 포함할 수 있고, 상기 투여 제형의 총 중량의 0.1 내지 20%의 흡수 증강제; 50% (w/w) 내지 99% (w/w)의 액체 담체(carrier) 또는 비허클(vehicle)(예: 물 같은 용매); 및 완충제, 항산화제, 혼탁 안정화제, 장성 조절제(tonicity adjusting agent) 및 보존제와 같은 하나 이상의 다른 부형제 0 - 20% (w/w)를 포함한다.

도면

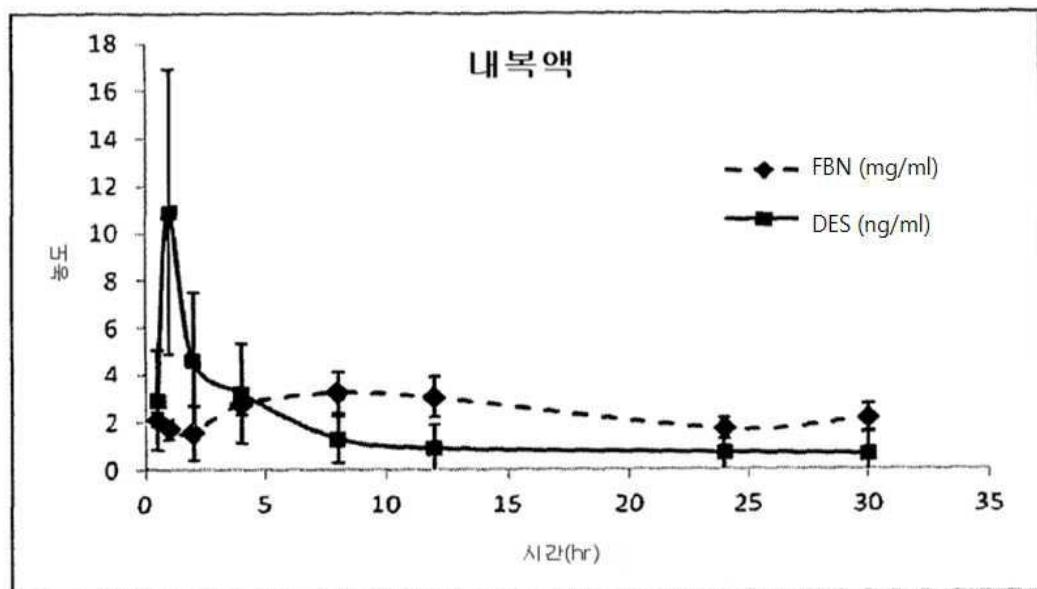
도면1



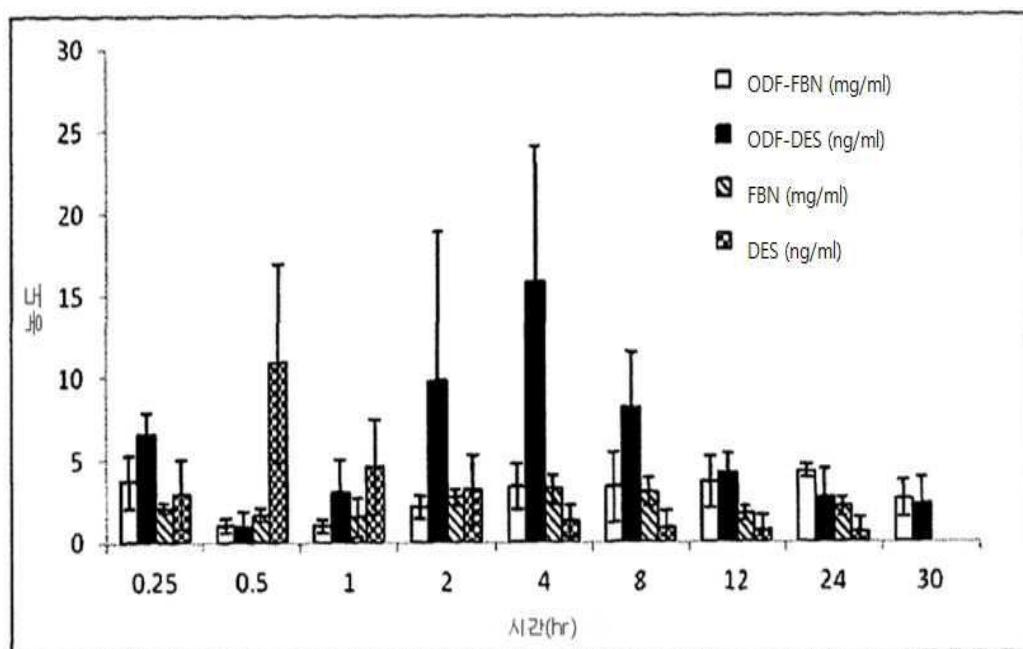
도면2



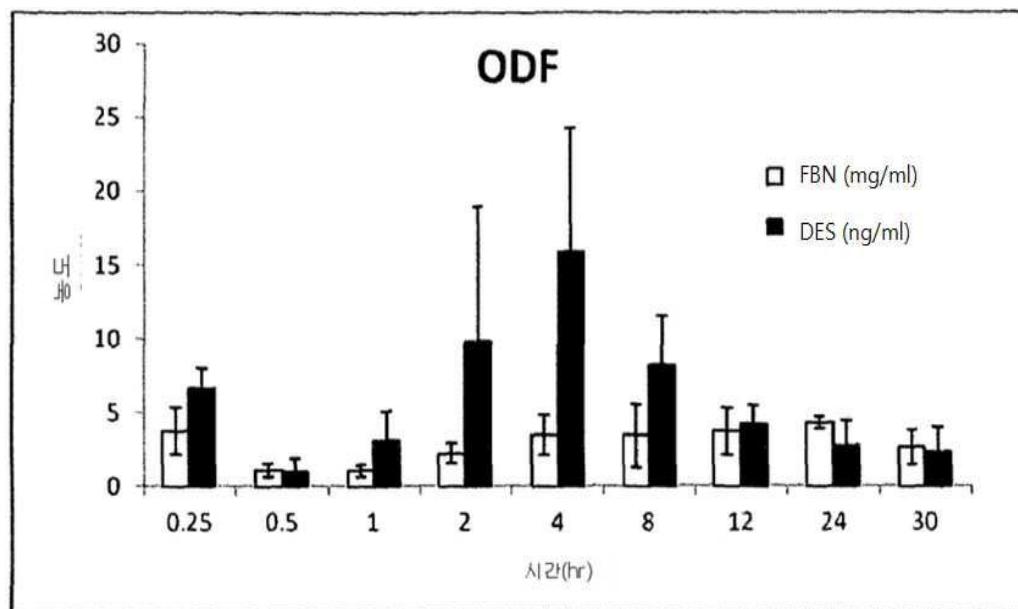
도면3



도면4



도면5



도면6

