(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월13일
(11) 등록번호 10-2164693
(24) 등록일자 2020년10월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 31/585 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7019333(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년06월28일
심사청구일자 2017년08월08일
(85) 번역문제출일자 2017년07월12일
(65) 공개번호 10-2017-0085604
(43) 공개일자 2017년07월24일
(62) 원출원 특허 10-2013-7001350
원출원일자(국제) 2011년06월28일
심사청구일자 2016년06월28일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/060795
(87) 국제공개번호 WO 2012/000981
국제공개일자 2012년01월05일
(30) 우선권주장
10305708.9 2010년06월29일
유럽특허청(EPO)(EP)
61/368,396 2010년07월28일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2009138224 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
라보라토리오스 레온 파르마 에스에이
스페인 이-24008 레온 나바데세라 빌라퀼람브레 에쎄/에네 폴리고노 인두스트리알 세/ 라 발리나
(72) 발명자
페린, 필립프
프랑스 에프-75015 파리 10 뤼 닥터 루
베라다, 조세
네델란드 엔엘-3826 아메르스포르트 비에이 할링 겐스트라트 35
드루앵, 도미니크
프랑스 에프-91370 베리에르 32 뤼 데스 가티네스
(74) 대리인
특허법인필앤온지

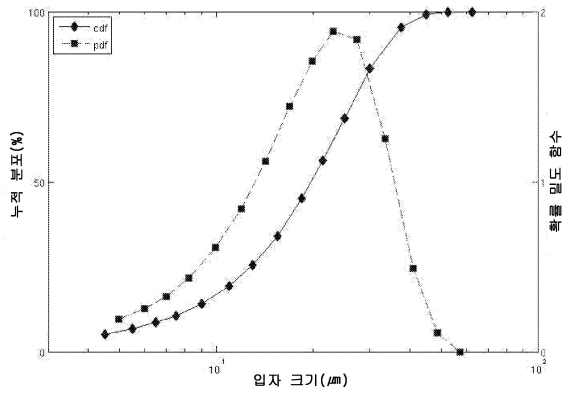
전체 청구항 수 : 총 18 항 심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **드로스피레논을 포함하는 약학적 조성물 및 피임용 키트**

(57) 요 약

본 발명은 약학적 조성물 및 피임 방법의 분야에 관한 것이다. 본 발명은 드로스피레논의 느린 생체 외부(*in vitro*) 용출 속도 및 개선된 약동학적 프로파일이 특징인 드로스피레논을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 피임 방법 및 피임 키트에서 상기 조성물의 용도가 또한 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 9/2054 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하나 혹은 그 이상의 포장 단위를 포함하는 피임용 키트이며,

상기 각각의 포장 단위는 21 내지 28일의 일일 활성 복용량 단위를 포함하고 있으며,

(a) 각각의 일일 활성 복용량 단위에서, 단독 피임 성분으로서 드로스피레논의 함량은 적어도 2 mg이고,

(b) 각각의 일일 활성 복용량 단위는 미분화되지 않은(non-micronized) 결정화된 입자 형태의 드로스피레논을 하기와 같도록 포함하는 피임용 키트:

(i) 상기 일일 활성 복용량 단위에서 초기에 존재하는 상기 드로스피레논의 50% 이하가 30분 내에 용해되고

(ii) 상기 드로스피레논의 적어도 50%는 3시간 내지 4시간의 시간 범위 동안 용해되고,

이때 상기 일일 활성 복용량 단위가 USP XXIII 패들 방법에 따른 생체 외부(*in vitro*) 용출 테스트에 적용될 때, 상기 드로스피레논의 퍼센트는 상기 일일 활성 복용량 단위에서 초기에 존재하는 드로스피레논의 함량 대비 퍼센트임.

청구항 2

제1항에 있어서, 각각의 일일 활성 복용량 단위에서 드로스피레논의 함량은 2.0 mg 내지 6.0 mg의 범위인 것을 특징으로 하는 피임용 키트.

청구항 3

제1항에 있어서, 각각의 일일 활성 복용량 단위에서 드로스피레논의 함량은 3.0 mg 내지 4.5 mg의 범위인 것을 특징으로 하는 피임용 키트.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 하나 혹은 그 이상의 포장 단위는 1 내지 7일의 약학적으로 허용 가능한 플라시보의 일일 복용량 단위를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피임용 키트.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 각각의 포장 단위는 24일의 일일 활성 복용량 단위를 포함하는 것을 특징으로 하는 피임용 키트.

청구항 6

제5항에 있어서, 4일의 일일 플라시보 복용량 단위를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피임용 키트.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 드로스피레논 입자 형태는 2000 cm^2/g 내지 8500 cm^2/g의 비표면적을 가지는 것을 특징으로 하는 피임용 키트.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 드로스피레논 입자 형태는 70㎛보다 더 작은 d50에 의하여 특징지어 지는 입자 크기 분포를 갖는 것을 특징으로 하는 피임용 키트.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 드로스피레논 입자 형태는 하기 (i) 내지 (iii) 중에서 선택되는 적어도 하나에 의하여

특징지어 지는 입자 크기 분포를 갖는 것을 특징으로 하는 피임용 키트:

(i) 100㎛ 보다 더 작은 d90 입자 크기,

(ii) 10㎛ 내지 60㎛의 범위인 d50 입자 크기,

(iii) 3㎛ 보다 더 큰 d10 입자 크기.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 드로스피레논 입자 형태는 2000 cm^2/g 내지 8500 cm^2/g의 비표면적을 가지고, 10㎛ 내지 60㎛의 d50 입자 크기 범위를 갖는 것을 특징으로 하는 피임용 키트.

청구항 11

드로스피레논을 포함하는, 피임을 필요로 하는 여성 환자를 위한 피임 용도의 약학적 조성물로서,

(a) 상기 조성물의 일일 활성 복용량 단위는 단독 피임 성분으로서 적어도 2 mg의 함량의 드로스피레논을 포함하고,

(b) 상기 일일 활성 복용량 단위는 미분화되지 않은(non-micronized) 결정화된 입자 형태의 드로스피레논을 하기와 같도록 포함하는 약학적 조성물:

(i) 상기 일일 활성 복용량 단위에서 초기에 존재하는 드로스피레논의 50%이하가 30분 내에 용해되고

(ii) 상기 드로스피레논의 적어도 50%는 3시간 내지 4시간의 시간 범위 동안 용해되고,

이때 상기 일일 활성 복용량 단위가 USP XXIII 패들 방법에 따른 생체 외부(*in vitro*) 용출 테스트에 적용될 때, 상기 드로스피레논의 퍼센트는 상기 일일 활성 복용량 단위에서 초기에 존재하는 드로스피레논의 함량 대비 퍼센트임.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 드로스피레논 입자 형태는 2000 cm^2/g 내지 8500 cm^2/g의 비표면적을 가지는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 드로스피레논 입자 형태는 70㎛보다 더 작은 d50에 의하여 특징지어지는 입자 크기 분포를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 드로스피레논 입자 형태는 하기 (i) 내지 (iii) 중에서 선택되는 적어도 하나에 의하여 특징지어지는 입자 크기 분포를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물:

(i) 100㎛ 보다 더 작은 d90 입자 크기,

(ii) 10㎛ 내지 60㎛의 범위인 d50 입자 크기,

(iii) 3㎛ 보다 더 큰 d10 입자 크기.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 드로스피레논 입자 형태는 2000 cm^2/g 내지 8500 cm^2/g의 비표면적을 가지고, 10㎛ 내지 60㎛의 d50 입자 크기 범위를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 하기 두 가지 시기(phase)에 여성 환자에게 투여되기 위한 것인 약학적 조성물:

- 활성 일일 복용량 단위가 21 내지 27일 연속적인 기간 동안 상기 여성 환자에게 투여되는 첫번째 시기, 이에

이어

- 피임약을 1 내지 7일의 연속적 기간 동안에 상기 여성 환자에게 투여하지 않는 두번째 시기.

청구항 17

제11항에 있어서, 일일 플라시보 복용량 단위는 두번째 시기 동안 투여되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 18

제11항에 있어서, 첫번째 시기는 24일 연속적으로 지속하고, 두번째 시기는 4일 연속적으로 지속하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 피임용 키트, 피임용 조성물 및 피임 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 합성 프로게스토겐(progestogen)을 포함하며 에스트로겐(oestrogen)을 포함하지 않는 여러 피임약들은 상업적으로 이용가능하다. "프로게스토겐-단독 피임약(Progestogen-only contraceptive)"이라 불리는 이러한 피임약들은 삽입물(implant), 자궁 전달 시스템(uterine delivery system) 및 제제(pill)를 아우르는 것이다.

[0003] 프로게스토겐-단독 제제(Progestogen-only Pill, POP)는 전통적인 피임 복합(combined) 제제(pill)에 비하여 에스트로겐의 복합된 투여를 막을 수 있다는 장점이 있다.

[0005] *그러나, POP는 여러 주요한 결점을 보이고 있다. 그것은 낮은 피임 신뢰성 때문에, POP는 약이 없거나(pill-free) 플라시보(placebe)의 간격 없이 매일 같은 시간에 섭취하여야 한다.

[0006] 무월경(amenorrhea) 또는 예정되지 아니한 월경 또는 점상 출혈(spotting)이 일어날 수 있기 때문에, POP를 섭취하는 여성의 월경 패턴은 또한 자연적인 월경 주기와 비교하여 매우 변화될 수 있다.

[0007] 그들의 잠재적인 혜택에도 불구하고, POP의 사용은 저조하고, 일반적으로 에스트로겐 내성이 없는 여성, 산후 기간의 여성 및 모유 수유하는 여성에게 권고되는 결과를 나타낸다(Amy, Tripathi, 2009, BMJ, 339, 563-568 ; Mandisk, 2008, Obstetric Medicine, 1,78-87).

[0008] 드로스피레논(Drospirenone, CAS: 67392-87-4; 6β,7β,15β,16β-다이메틸렌-3-옥소-17에이-프레근4-엔-21,17-카르보-락톤,(6β,7β,15β,16β-dimethylen-3-oxo-17a-pregn4-ene-21,17-carbo-lactone))은 천연 프로게스테론과 관련하여 매우 유사한 약물학적 프로파일을 가지는 합성 프로게스토겐이다.

[0009] 드로스피레논(또는 DRSP)는 안드로겐(androgenic), 당질코르티코이드(glucocorticoid) 및 항당질코르티코이드(antiglucocorticoid) 활성은 없으나 강한 항무기질코르티코이드(antimineralocorticoid) 및 항안드로겐

(antiandrogenic) 특성을 가지고 있다. 드로스피레논을 적어도 3mg을 경구로 매일 복용하는 것은 21일의 단일 치료 주기 동안 배란을 막을 수 있다는 것이 보여졌다. 3mg 드로스피레논/30㎍ 에티닐에스트라디올(ethinylestradiol)의 조합은 여포의(follicular) 성숙의 낮은 빈도로 배란을 막음으로써 적정한 피임 안전의 여지를을 제공한다(Rosenbaum *et al.*, 2000, The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 5,16-24).

[0010] 그러므로 드로스피레논(DRSP)는 피임을 위한 용도로 에스트로겐을 혼합할 때, 종래의 합성 프로게스토겐을 사용하면 일어나는 체중 증가 및 유방 팽창(tension)과 같은 부작용을 막을 수 있는 적절한 프로게스틴(progestin) 성분이다. DRSP는 또한 체액 저류(fluid retention)을 최소화시킬 수 있으며 , 또한 물질대사(metabolic) 및 혈관의 위험에 대한 중립적인 효과를 가질 수 있다(Blode *et al.*, 2000, The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 5, 256-264; Sitruk-Ware, 2006, Human Reproduction Update, 12, 169-178). 또한 드로스피레논은 잘 확립된 항-안드로겐의 특성으로 인하여 중등도의(moderate) 여드름을 치료할 수 있다고 보고되고 있다.

[0011] 피임 성분으로서의 드로스피레논은 야스민®(Yasmin®)(3mg DRSP/30㎍ 에티닐에스트라디올), 야즈®(Yaz®)(3mg DRSP/20㎍ 에티닐에스트라디올) 및 야스민엘르®(Yasminelle®)(3mg DRSP/20㎍ 에티닐에스트라디올)의 이름으로 시장에서 판매되는 것들과 같이 오직 경구용(oral) 복합 제제로 가능하다. 이러한 제제는 드로스피레논의 배란 저해 효과를 증가시키는 작용 및 임신 및 주기 안정성(cycle stability)을 보장을 하는 작용을 하는 에티닐에스트라디올을 포함한다.

[0012] WO2008031631 특허 출원은 드로스피레논은 황체기의(progetative) 물질로서 사용되고 및 에티닐에스트라디올은 피토에스트로겐(phytoestrogen) 8-프레닐나린게닌(8-prenylnaringenin)을 대신하는 복합 경구용 피임약을 개시하고 있다. 이러한 피임약은 일반적으로 12h - 16h의 위장(gastro-intestinal) 체류 시간(transit time) 동안 활성 성분을 계속적으로 보급할 수 있는 드로스피레논 및 8-프레닐나린게닌의 조절된 방출 형태라는 특징을 가질 수 있다.

[0013] 상기 상업적로 이용 가능한 피임약 야스민®, 야즈® 및 야스민엘르®는 생체 외부(*in vitro*)에서 빠른 용출을 촉진시키고 또한 좋은 경구의 생체이용률(bioavailability)을 보장하는 미분화된(micronized) 형태로된 드로스피레논을포함한다. 또한, Angeliq®의 경우도 드로스피레논 및 에스트라디올을 혼합한 호르몬 대체 약제이다.

[0014] 그러나, 이러한 제형은 경구로 섭취 이후에 드로스피레논가 높은 혈장 농도 피크를 가진다는 점을 특징으로 한다.

[0015] 호르몬 레벨이 각각 그리고 매일 매일 변동이 매우 클 때의 낮은 보통 공차(general tolerance) 뿐만이 아니라 높은 C_{max} 과 어떤 바람직하지 않은 부작용과의 상관관계 때문에 높은 혈장 농도는 드로스피레논을 치료하는 환자에게 선호되지 않는다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 신규한 피임용 키트 및 드로스피논을 포함하는 신규한 약학적 조성물의 기술분야에서 여전히 이러한 요구가 존재한다.

과제의 해결 수단

[0017] **본 발명의 요약**

[0018] 본 발명은 하나 혹은 그 이상의 포장 단위를 포함하는 피임용 키트와 관련한 것이며, 상기 각각의 포장 단위는 21 내지 28일의 일일 활성 복용량 단위를 포함하고 있으며, 금식 상태에 경구로 투여될 때, 상기 키트의 일일 활성 복용량 단위는 하기 특성을 가지는 드로스피레논의 약동학적(pharmacokinetic) 프로파일을 제공하도록 조정된다.

[0019] (i) 적어도 약 2.2 h의 평균 t_{max} 및

[0020] (ii) 약 30ng/ml 보다 낮은 평균 C_{max}.

[0021] 본 발명은 또한 하나 또는 그 이상의 포장 단위를 포함하는 피임용 키트와 관련된 것이며, 상기 각각의 포장 단

위는 21 내지 28일의 일일 활성 복용량 단위를 포함하며, 상기 각각의 일일의 활성 복용량 단위는 하기와 같은 형태의 드로스피레논을 포함한다.

[0022] 일일 활성 복용량 단위가 생체 외부(*in vitro*) 용출 테스트 USP XXIII 패들 방법이 적용될때, 상기 일일 활성 복용량 단위에서 초기에 존재하는 드로스피레논의 함량과 관계있는 드로스피레논의 퍼센트가

[0023] (ⅰ) 상기 일일 활성 복용량 단위에서 초기에 존재하는 드로스피레논의 50%미만이 30분 내에 용해되고

[0024] (ii) 상기 드로스피레논의 적어도 50%는 3시간 내지 4시간의 시간의 범위 동안 용해됨.

[0025] 각각 일일 활성 복용량 단위는 에스트로겐이 없이 드로스피레논이 포함된 약학적 조성물로 이루어진다.

[0026] 본 발명의 또 다른 목적은 피임약으로의 용도를 위한 드로스피레논을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0027] 본 발명의 추가의 목적은 피임을 필요로 하는 여성 환자를 위한 피임 방법을 제공하는 것이다.

도면의 간단한 설명

[0028] **도면의 간략한 설명**

도 1: 입자 크기 분포

도 1은 드로스피레논(DRSP) 배치 080053의 누적 분포 곡선(cdf, 채워진 다이아몬드) 및 확률밀도함수 곡선(pdf, 채워진 정사각형)을 보여준다. 분포 실험 데이터는 레이저 회절 방법에 의하여 얻어졌다. X-좌표: 로그 좌표계로 입자 크기(㎛). 왼쪽 Y-좌표: %로 누적 분포. 오른쪽 Y-좌표: 확률 밀도 함수

도 2: 생체 외부(In vitro) 용출 프로파일

도 2는 실시예 1에서 기술된 DRSP 배치 080053에서 얻어진 정제(A-3mg), (실험군, 곡선 n° 2) 및 비교 정제, 즉 야스민엘르® (곡선 n° 4), 정제 CO1-3mg(곡선 n° 3) 및 정제 CO2-3mg(곡선 n° 1)의 생체 외부 용출 프로파일을 보여준다. 각각의 정제는 3mg의 DRSP를 포함한다. 생체 외부 용출 프로파일은 실시예 2에 기술된것과 같은 USP XXIII 패들 방법에 의하여 결정되었다.

X-좌표: 시간(hour)로 표현되는 시간, Y-축: 테스트되는 정제에 포함되는 DRSP의 초기 함량과 관련된 DRSP의 평균 용출 퍼센트

도 3a 및 도 3b: 평균 드로스피레논 혈청 농도 대 시간 곡선

도 3a는 참조 제품의 단일 정제, 즉, 야스민엘르®(빈 사각형)의 투여 이후 또는 실시예 1에 기술된 것과 같은 DRSP 배치 080053에서 얻어진 단일 정제(실험 제품, 채워진 사각형)의 투여 이후에 얻어진 DRSP 혈장 평균 농도 대 시간의 곡선을 보여준다. 두 경우에 DRSP 복용량은 3mg이었다. 이러한 임상 데이터는 실시예 3, 1부에서 기술된 것과 같이 14명의 건강한 여성 자원자들에게 단일중심(monocentric), 개방된(open), 랜덤화되어서(randomized), 단일-투여(single-dose), 두 기간(two period)의 교차(crossover) 임상 시험으로 수행되어서 얻어진 것이었다. 각각의 자원자들은 항상 금식 조건 아래에서 랜덤한 방식으로 두가지 단일 경우 중 시험 제품 한개의 정제의 단일 복용 또는 야스민엘르® 정제 하나를 받았다. 연구 기간은 7일간의 실제의 세척 기간으로 인하여 분리되었다. 각각의 연구에서, 혈액 샘플은 DRSP 혈장 농도의 분석을 위하여 정제 투여 전(투여 전, 시간 0) 및 정제 투여 이후 0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 3:00, 4:00, 5:00, 6:00, 8:00, 12:00, 24:00, 48:00 및 72:00에 수집되었다.

X-좌표: 정제의 경구 투여 이후의 시간 (시간(hour)으로 표현되는). Y-좌표: ng/ml로 표현되는 DRSP의 평균 혈장 농도(산술적 평균).

도 3b는 금식 상태 아래에서 참조 제품의 단일 정제, 즉, 야스민엘르® (빈 사각형)의 투여 이후 또는 단일 정제 CO1-3mg(채워진 다이아몬드)의 경구 투여 이후 또는 단일 정제 CO2-3mg(채워진 사각형)의 경구 투여 이후에 얻어지는 DRSP 혈장 평균 농도 대 시간의 곡선을 보여준다(실시예 3, 2부를 참조)

X-좌표: 정제의 경구 투여 이후의 시간 (시간(hour)로 표시되는). Y-좌표: ng/ml로 표시되는 DRSP의 평균 혈장 농도(산술적 평균)

도 4a, 4b, 4c: 실시예 3에 기술된 임상 시험으로 얻은 약동학적 결과에 기초한 시뮬레이션

도 4a 및 도 4b는 (ⅰ) 야스민엘르®의 단일 정제의 경구 투여(비교군, 채워진 사각형) 및 (ii) 실시예 1에 기술된 단일 정제의 경구 투여(A-3mg, 실험군, 빈 삼각형)에서 얻은 실험적 DRSP 혈장 평균 농도 대 시간 곡선을 보여준다. 야스민엘르® 정제 및 정제 A-3mg 모두 3mg의 DRSP를 포함한다. 도 4a 및 4b는 또한 DRSP 4mg을 포함하는 것을 제외하고 실시예 1에서 기술된 것과 비슷한 정제(정제 A-4mg)의 투여에서 얻어진 예상되는 평균 DRSP 혈장 농도 대 시간 곡선(실험군, 빈 다이아몬드)을 보여준다. 이러한 곡선은 실시예 3, 1부에 기술된 임상 시험에서 얻어진 실험적 약동학적 데이터에 의하여 추정되었다.

X-좌표: 정제의 경구 투여 이후의 시간 (시간(hour)으로 표시되는). Y-좌표: ng/ml으로 표시되는 DRSP의 평균 혈장 농도.

도 4c는 24시간 마다 Yasminille®의 정제의 반복된 투여(곡선 n° 1), 정제 A-3mg의 반복된 투여(곡선 n° 3) 및 정제 A-4mg의 반복된 투여(곡선 n° 2)으로 부터 얻어진 평균 혈장 DRSP 농도 대 시간 곡선을 보여준다.

X-좌표: 첫번째 정제의 경구 투여 이후의 시간(시간(hour)으로 표시되는). Y-좌표: ng/ml으로 표시되는 DRSP의 평균 혈장 농도

도 5a 및 도 5b: 4mg의 DRSP를 포함하는 정제(B-4mg) 생체 외부 용출 프로파일 및 평균 드로스피레논 혈청 농도 대 시간의 곡선

도 5는 실시예 5에 기술된 DRSP 배치 N° PR100003에서 얻어진 정제의 생체 외부 평균 용출 프로파일을 보여준다(1부 참조). 상기 정제는 DRSP 4mg을 포함한다.

X-좌표: 시간(hour)으로 표시되는 시간, Y-좌표: 테스트되는 정제에 포함되는 DRSP의 초기의 양과 관련되는 DRSP의 평균 용출 퍼센트

금식 조건하에서 도 5b는 참조 제품 즉, 야스민엘르®(빈 사각형)의 단일 정제의 경구 투여 이후 또는 B-4mg 단일 정제(채워진 사각형)의 경구 투여 이후 얻어진 DRSP 혈장 평균 농도 대 시간 곡선을 보여준다.

X-좌표: 정제의 경구 투여 이후의 시간 (시간으로 표시되는), Y-좌표: ng/ml로 표시되는 DRSP의 평균 혈장 농도

도6a 및 도 6b: 치료 기간 및 후속 기간 동안 환자 내의 프로게스테론 및 에스트라디올의 각각의 혈장 레벨

도 6a 및 도 6b는 본 발명에 따르는 피임용 조성물의 피임 효율을 설명하기 위한 임상 시험 결과를 보여준다. 임상 시험의 방법론은 실시예 4에 기술되어 있다. 간략하게 치료 기간은 두개의 치료 사이클을 포함하며, 대상자들은 DRSP 4mg의 알약(정제 B-4mg)을 각 치료 사이클의 1일 내지 24일 동안 섭취하고, 플라시보 정제를 각 치료 사이클의 25 내지 28일 동안 정해진 시간에 섭취하였다. 두번째 사이클의 5일 및 13일째에는, 알약 섭취가 24시간 지연되었다(즉, 5일째 및 13일일째에는 알약을 섭취하지 아니하였으며, 6일 및 14일 째에 각각 2개의 알약을 섭취하였다. 완전한 연구는 56일 치료 기간 및 28일의 치료 후 후속 기간으로 이루어져 있다. 알약은 정제 B-4mg,과 일치한다.

도 6a는 치료 기간 및 후속 기간 동안에 프로게스트론의 개체별(individual)의 혈장 레벨의 변화를 보여준다. X-좌표: 첫번째 알약 섭취 후 일수(day)로 표현되는 시간 Y-좌표: ng/ml로 표시되는 프로게스트론의 레벨

도 6b는 치료 기간 및 후속 기간 동안에 에스트라디올의 개체 내의 혈장 레벨의 변화를 보여준다. X-좌표: 첫번째 알약 섭취 후 일수(day)로 표현되는 시간 Y-좌표: ng/ml로 표시되는 에스트라디올의 레벨

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 본 발명은 활성 일일 복용량 단위를 다수 포함하는 피임용 키트에 관한 것이다. 각각 일일 복용량 단위는 드로스피레논을 포함하는 약학적 조성물로 이루어져 있다. 바람직한 구체화예에는, 상기 약학적 조성물은 에스트로겐 없이 드로스피레논을 포함한다. 즉, 피임용 키트는 바람직하게 프로게스토겐-단독 피임용 키트이다.

[0030] 드로스피레논은 약학적 조성물 안에서 단독 피임 성분으로 존재할 수 있다.

[0031] 상기 활성 일일 복용량 단위는 21 내지 28일의 연속적인 기간 동안에 아이를 가질 수 있는 (child-bearing) 나이의 여성에게 매일 투여되었을 때 임신을 방지하는 것을 가능하게 한다.

[0032] 피임용 키트에 포함된 활성 일일 복용량 단위의 수량은 피임용 키트가 사용되기 위한 의도된 피임 방법에 따라 다양할 수 있다.

[0033] 충분하게 명확하고 완벽한 방법으로 본 발명의 피임용 키트를 개시하기 위하여, (ⅰ) 상기 키트의 활성 일일 복

용량 단위의 약학적 조성물 및 (ii) 상기 키트를 위한 피임 방법이 하기의 1장 및 2장에 충분히 개시되었다. 3장에는, 본 발명의 피임용 키트의 구체적인 구체화예가 또한 개시된다.

[0035] **1. 약학적 조성물**

[0036] 상업적으로 이용 가능한 드로스피레논-포함 피임용 제제은 에티닐-에스트라디올(ethinyl-estradiol) 및 미분화된(micronized) 드로스피레논 둘 다를 포함한다. EP1214076에 따르면, 드로스피레논의 미분화된 형태는 생체 외부(*in vitro*)에서 빠른 용출을 촉진시킨다. 이러한 생체 외에서 빠른 용출은 경구 루트를 통하여 좋은 생체이용률을 얻기 위한 필수적인 조건이라고 주장된다. 생체 외부(*in vitro*)에서 드로스피레논의 빠른 용출률은 위 또는 장의 환경에 의한 이들의 저하를 막는 생체 내부(*in vivo*)에서 DRSP의 빠른 흡수(absorption)와 상관관계가 있다고 판단된다.

[0037] 몇몇 다른 특허 및 특허 출원, WO2006128907 또는 WO2009138224와 같은, 생체 외부(*in vitro*)에서 드로스피레논의 빠른 용출을 보여주는 드로스피레논 조성물을 기술한다.

[0038] 따라서, 국제 출원 WO2006128907은 계면활성제는 10 000cm^2/g 보다 작은 비표면적(specific surface area)을 가지는 미분화되지 않은(non-micronized) 드로스피레논의 용출률을 향상시킬 수 있다는 것을 교시한다. 국제 출원 WO2009138224는 무정형(amorphous) 상태의 드로스피레논을 얻기 위하여 적절한 운반체(carrier)와 함께 드로스피레논을 동시-밀링하여 드로스피레논의 용출률을 현저하게 향상될 수 있음을 기술한다.

[0039] EP1214076에서 언급된 것과 같이, 생체 외부(*in vitro*)에서 드로스피레논의 빠른 용출은 일반적으로 USP XXIII 패들 방법 II와 같은 생체 외부(*in vitro*) 용출 분석을 할 때 드로스피레논의 적어도 70%가 30분안에 용해되는 것을 의미한다.

[0040] 놀랍게도, 출원인은 이러한 선입견에 반대하였으며, 생체 내부(*in vivo*) 약동학적 분석을 통하여, 생체 외부(*in vitro*)에서 드로스피레논의 빠른 용출은 좋은 경구의 생체이용율을 얻기 위하여 요구되지 않는다는 점을 보여주었다. 이러한 점에서, 출원인은 생체 외부(*in vitro*)에서 드로스피레논의 느린 용출률을 가지며, 환자에게 경구로 투여되었을 때 야스민엘르®과 비교했을 때 유사한 평균 AUC값(곡선 아래 면적(Area Under the Curve)을 보여주는 드로스피레논-포함 조성물을 생각해 내었다.

[0041] 게다가, 출원인은 또한 야스민엘르®과 비교하였을 때 드로스피레논의 평균 t_{max}값이 지연되는 것과 연관된 현저하게 감소된 평균 C_{max}값(최대 혈장 농도)을 보여주는 DRSP-포함 조성물을 가까스로 생각해내었다.

[0042] DRSP C_{max}의 감소는 특히 칼륨의 혈장 레벨과 관련된 부작용을 피하거나 감소시킴으로서 DRSP-포함 조성물의 내성을 향상시킬 수 있다.

[0043] 드로스피레논은 칼륨의 배출을 증가시키는 것을 이끌고, 칼륨 혈장 레벨을 상승시키는 것을 이끄는 항-무기질코르티코이드 특성을 가진다. 드로스피레논의 C_{max}는 드로스피레논 투여 이후에 방출된 칼륨의 C_{max}값과 관계되어 있다고 제안되어 왔다. 드로스피레논의 투여 이후의 이러한 칼륨 혈장 농도의 증가는 어지럼증(dizziness), 두근거림(palpitations), 근력 저하(muscle weakness) 및 심부정맥(cardiac arrhythmia)과 같은 다양한 질병을 유발하는 것으로 알려진 고칼륨혈증(hyperkalemia)을 이끌 수 있다.

[0044] 경구로 투여되면, 본 발명에 따르는 DRSP-포함하는 조성물은 드로스피레논의 감소된 혈장의 C_{max}를 유도한다. DRSP의 감소된 C_{max}는 혈장내에서 칼륨의 방출의 감소를 감소시킬 것으로 예상된다. 결과적으로, 본 발명에 따른 조성물의 경우에, 특히 고칼륨혈증에 취약한 여성, 신장, 간, 또는 부신(adrenal) 질환으로 고통받는 여성 및 만성적인 질환을 치료하기 위하여 고칼륨혈증에 취약한 약제를 매일 장기적으로 치료하고 있는 여성을 위하여 드로스피레논의 내성은 향상될 수 있다. 고칼륨혈증에 취약한 약제는 비 스테로이드성 항-염증성 약물, 칼륨-보존 이뇨제(potassium-sparing diuretics), 칼륨 보충제(potassium supplementation), 안지오텐신-전환 효소(angiotensin-converting enzyme, ACE) 저해제, 안지오텐신-Ⅱ 수용체 길항체(angiotensin-II receptor antagonists) 및 헤파린(heparin)을 포함한며 이에 제한되지 아니한다.

[0045] 결과적으로, 본 발명에 따른 DRSP-포함 조성물은 특히 DRSP의 평균 C_{max} 값이 드로스피레논의 내성을 향상시키기 위하여 조절되어야 하는 어떤 경구용 약제를 준비하는데 적절할 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 따른 조성물은 호르몬 대체 테라피 약제(HRT)를 준비하기 위하여 사용될 수 있다.

[0046] 본 발명에 따른 DRSP-포함 조성물은 지연된 t_{max}와 함께 감소된 C_{max} 및 피임효과를 제공하기에 충분한 $AUC_{0h-tlast}$을 이 혼합되었기 때문에, 상기 조성물은 프로게스토겐-단독 제제로의 사용이 적절할 수 있다.

[0047] 3장의 실시예 5에서 설명한 바와 같이, 출원인은 본 발명에 따른 조성물은 여성 환자에게 매일 투여되었을 때 효과적이고 안정적인 피임용의 드로스피레논 혈액 레벨를 제공하는 것을 보여주었다. 따라서, 피임 및 주기 안정성을 보장하기 위한 에스트로겐의 공동-투여(co-adminstration)가 요구되지 않는다.

[0048] 평균 C_{max} 값이 현저하게 감소되기 때문에, 본 발명에 따른 피임용 조성물은 보다 더 안정적인 드로스피레논의 혈장 농도를, 즉, 두 번의 연속적인 투여 사이에 작은 변화량의 DRSP 혈장 농도를 제공한다. 이러한 특성은 보다 예상되지 않은 점출혈 및 출혈의 발생을 감소시킬 수 있으며, 그래서 종래의 POP와 비교했을 때 현저하게 출혈 프로파일을 향상시킨다.

[0049] 실시예 5에 기술된 것과 같이, 출원인은 또한 상기 조성물은 피임 요법에서에서 플라시보 기간이 도입되었을 때 및 며칠 제제를 빠질 때에도, 심지어 피임 효과가 남아있음을 보여주었다. 그러므로 상기 조성물이 환자들이 원하지 않는 임신의 위험성 없이 치료를 조금 덜 준수하더라도 다른 프로게스토겐 단독 알약보다 높은 피임 신뢰성을 보여주는 것이 예상된다.

[0050] 또한 본 발명의 피임용 조성물은 - 에스트로겐을 포함하지 않는 - 에스트로겐과 관련된 부작용을 유도하지 않는, 특히, 심혈관계 사건의 위험성을 증가시키지 않는 복합된 경구용 제제와 같이 효과적일 것이라 예상된다.

[0051] 그러므로, 본 발명의 몇몇 구체화예에서는, 상기 약학적 조성물은 경구용 피임약으로 사용하기에 적합하다. 몇몇 다른 구체적인 구체화예는, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 프로게스토겐-단독 제제로 사용된다.

[0052] 여기에서 사용되는 "프로게스토겐-단독 피임약", 또는 "프로게스토겐-단독 제제"는 어떠한 에스트로겐이라도 포함하지 않고 단독 피임 성분으로 프로게스토겐을 포함하는 피임약 또는 제제를 의미한다.

[0053] 여기에서 사용되는, "드로스피레논의 향상된 약동학적 프로파일을 가진 조성물"은 상기 드로스피레논-포함 조성물의 단일 일일 복용량 단위의 경구용 투여가 야스민엘르®의 단일 일일 복용량 단위의 투여와 비교하였을 때 지연된 평균 t_{max} 및 감소된 평균 C_{max}를 특징으로 하는 드로스피레논의 약동학적 프로파일을 제공하는 것을 의미한다.

[0054] 야스민엘르®의 약동학적 프로파일은 실시예 3에 기술되어 있다.

[0055] 몇몇 관점에서, 본 발명은 경구적으로 투여되었을 때, 야스민엘르®의 단일 복용량 단위가 경구로 투여된 이후에 얻어진 평균 C_{max}의 85%보다 더 낮은 평균 C_{max}의 DRSP을 가지는 약동학적 프로파일을 제공하기 위하여 조정된 것을 특징으로 하는 약학적 DRSP-포함 조성물을 제공한다.

[0056] 본 발명에 따르는 약학적 DRSP-포함 조성물은 또한 경구로 투여되었을 때, 상기 조성물의 단일 일일 복용량 단위가 야스민엘르®의 단일 복용량 단위의 경구 투여 이후에 얻어지는 평균 tmax의 적어도 150%의 평균 tmax을 가지는 DRSP의 약동학적 프로파일을 제공하기 위하여 조정된 것을 특징으로 한다.

[0057] 상기 조성물의 단독 복용량 단위의 투여가 드로스피레논의 투여에 의하여 추구되는 약학적 또는 생물학적 효과를 제공하기에 충분한 평균 $AUC_{0h-tlast}$ 를 제공한다는 것은 당연하다.

[0058] 본 발명에 따른 약학적 조성물이 피임약으로 사용될 때, 또한 상기 조성물의 단일 일일 복용량 단위의 투여에서 얻어진 평균 $AUC_{0h-tlast}$가 야스민엘르®의 경우에서 얻어진 평균 $AUC_{0h-tlast}$의 적어도 70%임이 요구될 수 있다.

[0059] 즉, 본 발명의 어떤 면에서, 본 발명에 따른 약학적 조성물의 일일 복용량 단위는 경구로 투여되었을 때, 단독 일일 복용량 단위가 하기의 특징을 가지는 약동학적 프로파일을 제공하도록 조정된 물리학적 및/또는 화학적 특성의 조합을 가진다.

[0060] -(ⅰ) 야스민엘르®의 단일 복용량 단위의 경구 투여 이후에 얻어지는 평균 Cmax의 85% 미만의 평균 C_{max}

[0061] -(ii) 야스민엘르®의 단일 복용량 단위의 경구 투여 이후에 얻어지는 평균 tmax의 적어도 150%의 평균 t_{max}

[0062] 및 선택적으로, 야스민엘르®의 단일 복용량 단위의 경구 투여 이후에 얻어지는 평균 $AUC_{0h-tlast}$의 적어도 70%의 평균 $AUC_{0h-tlast}$

[0063] 몇몇 구체화예에서, 평균 $AUC_{0h-tlast}$는 야스민엘르®의 단일 복용량 단위의 경구 투여 이후에 얻어지는 평균 $AUC_{0h-tlast}$의 적어도 85%이다.

[0064] 몇몇 구체화예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 이전에 언급한 약동학적 모든 특징을 보여준다.

[0065] 상기 $AUC_{0h-tlast}$, 상기 C_{max} 및 상기 t_{max}는 드로스피레논 혈장 농도 대 시간 곡선에 기초하여 결정된다.

[0066] 본 발명에 따르면, 드로스피레논-포함 조성물에서, 드로스피레논 혈장 농도 대 시간 곡선은 상기 드로스피레논-포함 조성물의 한 개의 일일 복용량 단위의 단일 경구 섭취 이후 약 72시간 동안의 혈장 드로스피레논의 농도에 따라 결정될 수 있다.

[0067] 상기 드로스피레논-포함 조성물의 단일 경구 투여는 바람직하게 금식 상태, 예를 들면 음식 섭취를 하지 않고 식사 시간과 가깝지 않게(예를 들어, 일반적으로 식사 후 약 6h-10h 이후)에서 수행되며, 이는 음식의 섭취는 위장관(gastrointestinal tractus)에서 드로스피레논의 흡수 비율을 변경시킬 수 있기 때문이다.

[0068] 상기 t_{max} 및 C_{max} 값은 관심있는 DRSP-포함 조성물의 단일 일일 복용량 단위를 섭취한 이후에 DRSP 혈장 농도 최대치 및 이에 도달하기 위한 시간을 각각 지칭한다.

[0069] 즉, t_{max} 및 C_{max}는 관심있는 조성물의 단일 일일 복용량 유닛의 경구 섭취 이후에 측정되는 드로스페논 혈장 농도의 특징을 지칭한다.

[0070] 상기 $AUC_{0h-tlast}$는 [0h-tlast] 간격 동안 시간에 따른 드로스피레논 혈장 농도를 적분하여 얻어진 면적에 일치하며, 이 때 "0h" 점은 관심있는 조성물의 단일 일일 복용량 단위의 경구용 섭취를 지칭하며, "t_{last}" 점은 DRSP의 혈장 농도가 정량화될수 있는 마지막 시간을 지칭한다.

[0071] DRSP 혈장 농도는 종래의 잘 알려진 방법으로 정하여 질 수 있다. 예를 들면, 정량(quantification)의 적정한 방법은 사람 혈장으로부터 DRSP의 추출 및 그리고 난후 직열 질량 분석법(tandem mass spectrometry)과 결합된 액체 크로마토 그래피를 이용하여 이를 정량화하는 것을 포함한다.

[0072] 바람직한 구체화예에서, 이 기술 분야의 기술을 가진 사람은 Kirk et al (Rapid Communication in Mass Spectrometry, 2006;20:1247-1252)에 기술된 분석 방법으로 적응시킬 수 있다. 이러한 방법은 다음의 MS 분석 동안에 DRSP의 반응을 증가시키 위하여 지라드 P 하이드라진 용액(Girard P hydrazine solution)을 이용하여 드로스피레논을 유도화하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 일반적으로 약 0.25 내지 100ng/ml의 농도 범위를 통하여 인간 EDTA 혈장에서 DRSP를 정량화하기에 적합한 방식이다.

[0073] 여기에서 사용되는, 상기 평균 $AUC_{0h-tlast}$, 상기 평균 C_{max} 및 상기 평균 t_{max}는 아이를 가질 수 있는 나이의 건강한 여성 자원자 그룹에게 드로스피레논-포함 조성물의 하나의 일일 복용량 단위를 단일 경구 투여하여 검사를 시행하여 얻어진 개별의 약동학적 데이터에 의하여 결정된 산술적인 평균값을 지칭한다.

[0074] 건강한 여성 자원자 그룹은 통계학적으로 확신할 수 있는 약동학적 결과를 제공하기에 충분한 수를 포함한다. 바람직하게, 상기 그룹은 아이를 가질 수 있는 나이의 건강한 여성을 적어도 10명을 포함한다.

[0075] 여기에서 사용되는, 아이를 가질 수 있는 나이의 건강한 여성은 18살 내지 40살 사이의 폐경전(pre-menopause)의 코카시안인(Caucasian)의, 보통의 몸무게 및 건강의 문제가 없고, 특히 신진대사, 신장, 간 또는 부인과 질병(gynaecologic disorder)이 없는 사람을 지칭한다. "보통의 몸무게"는 체질량지수(body weight index, BMI)가 18 내지 29kg/m^2의 범위를 지칭한다.

[0076] 바람직하게, 이러한 자원자는 관심있는 약동학적 파라미터를 결정하기 위한 시험 이전 3개월 동안 어떠한 호르몬-포함 조성물을 섭취하지 않았다.

[0077] 야스민엘르® 및 본 발명에 따른 드로스피레논-포함 조성물의 상기 평균 C_{max}, t_{max} 및 $AUC_{0h-tlast}$ 는 동일한 여성 환자 그룹을 통하여 결정된다. 야스민엘르®의 단일 일일 복용량 단위의 투여와 본 발명에 따른 DRSP-포함 조성물의 투여 사이에, 여성 자원자는 적어도 7일의 기간 동안 세척(washout) 기간을 가지게 된다.

[0078] DRSP의 평균 C_{max}, 평균 t_{max}, 및 평균 $AUC_{0h-tlast}$ 는 종래의 잘 알려진 통계학적 방법에 의하여 가공되지 않은 개별의 약동학적 데이터를 통하여 결정될 수 있다.

[0079] 예를 들면, 상기에 리스트된 모든 종말점(endpoint)은 모델-독립(model-independent) 방법으로 결정될 수 있다. 어떤 주어진 자원자에게 각각의 복용 이후에 등록된 실제로 측정된 가장 높은 농도 및 그 시간은 NC_PKP.sas. 프로그램의 알고리즘에 따라 각각 C_{max} 및 t_{max}로 간주될 수 있다.

[0080] 본 발명에 따른 DRSP 포함-조성물의 일일 복용량 단위는 드로스페리논을 적어도 2mg 포함한다.

[0081] 3mg 내지 4.5mg의 DRSP 일일 함량은 본 발명의 조성물이 피임약으로 사용될 때 바람직할 수 있다.

[0082] 여기에서와 같이, 야스민엘르®은 Bayer/Schering에 의하여 상업화된 복합 경구용 제제이다. 야스민엘르®의 일일 복용량 단위는 3mg의 미분화된 드로스피레논 및 에티닐에스트라디올의 20㎍과 일치하는 에티닐에스트라디올 베타덱스(betadex) 클라스레이트(clathrate)를 포함하는 코팅된 정제(tablet)이다. 상기 정제는 또한 락토오즈 모노하이드레이트(lactose monohydrate), 옥수수 전분(maize starch) 및 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate)를 주된 부형제(excipient)로 포함한다. 상기 정제의 코팅은 하이프로멜로오즈(hypromellose), 탈크(talc), 티탄 산화물(titane oxide) 및 아이론옥사이드 레드(iron oxide red)를 포함한다.

[0083] 여기에서 사용되는 야스민엘르®(프랑스에서는 Jasminelle®이라는 이름으로 판매됨)는 CIS 번호(Code d'Identification de Spécialité) 65052799과 관련된 프랑스 마케팅 허가증으로 포장되었으며, 2009년 9월 17일에 개정된 약학 제품을 일컫는다.

[0084] 바람직한 구체화예는, 상기 약동학적 파라미터(즉, C_{max}, t_{max} 및 $AUC_{0h-tlast}$)는 관심있는 상기 DRSP-포함 조성물의 단일 단위 복용량의 첫번째 경구 투여 이후에 결정되며, 상기 첫번째 경구 투여는 금식 상태에서 일어나는 것이다.

[0085] 보다 일반적인 면은, 본 발명은 경구 투여되었을 때, 상기 조성물의 단일 일일 투여량 단위가 약 30ng/ml 보다 낮은 평균 C_{max}를 가지는 DRSP의 약동학적 프로파일을 제공하도록 조정되는 것을 특징으로 하는 약학적 DRSP-포함 조성물을 제공한다. 상기 약학적 DRSP-포함 조성물은 또한, 경구 투여되었을 때 상기 조성물의 단일 일일 복용량 단위가 적어도 약 2.2h의 평균 t_{max}를 가지는 DRSP의 약동학적 프로파일을 제공하도록 조정되는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0086] 상기 조성물의 단일 복용량 단위의 투여는 드로스피레논의 투여에서 얻고자 하는 약학적 또는 생물학적 효과를 나타내기 위한 충분한 평균 $AUC_{0h-tlast}$를 나타는 것은 당연하다.

[0087] 본 발명의 조성물이 피임약으로 사용되었을 때, 상기 조성물의 단일 일일 복용량 단위의 투여에서 얻어진 평균 $AUC_{0h-tlast}$가 적어도 약 300ng*ml/h을 요구될 수 있다.

[0088] 즉, 몇몇 구체화예에서는, 본 발명에 따른 약학적 조성물의 일일 복용량 단위가 경구로 투여되었을 때, 상기 일일 복용량 단위가 하기의 특징을 가지는 약동학적 프로파일을 제공하도록 조정된 물리적 및/또는 화학적 특성의 조합을 가진다.

[0089] (i) 약 30ng/ml 보다 더 작은 평균 C_{max}

[0090] (ii) 적어도 약 2.2h의 평균 t_{max}

[0091] 및, 선택적으로, 적어도 약 300ng*h/ml의 평균 $AUC_{0h-tlast}$

[0092] 몇몇 구체화예에서, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 이전에 언급한 약동학적 모든 특징을 보여준다.

[0093] 여기에서 사용되는, "구체적인 값" 앞의 "약"이라는 표현은 "구체적인 값의 마이너스 구체적인 값의 10%" 부터 "구체적인 값 플러스 구체적인 값의 10%"의 범위로 정의된다. 예를 들어 약 50은 45 내지 55의 범위로 정의된다.

[0094] 적어도 약 300ng*h/mL의 평균 $AUC_{0h-tlast}$는 적어도 약 310ng*h/mL, 적어도 약 320ng*h/mL, 적어도 약 330ng*h/mL, 적어도 약 340ng*h/mL, 적어도 약 350ng*h/mL, 적어도 약 360ng*h/mL, 적어도 약 370ng*h/mL, 적어도 약 380ng*h/mL, 적어도 약 390ng*h/mL, 적어도 약 400ng*h/mL, 적어도 약 410ng*h/mL, 적어도 약 420ng*h/mL, 적어도 약 430ng*h/mL의 $AUC_{0h-tlast}$를 포함한다.

[0095] 몇몇 구체화예에서, 평균 $AUC_{0h-tlast}$는 적어도 약 350ng*h/mL이다.

[0096] 적어도 약 2.2h의 평균 tmax는 적어도 약 2.5h, 적어도 3.0h, 적어도 약 3.5h, 적어도 4h의 평균 t_{max}를 포함한다.

[0097] 바람직한 구체화예에서, 평균 t_{max}는 DRSP의 생체이용률을 현저하게 손상시키지 않도록 6시간을 넘지 않는다. 그러므로 평균 tmax 는 바람직하게 2.2 시간 내지 6시간이다.

[0098] 몇몇 구체화예에서, 3.0 시간 내지 4.0시간의 범위의 t_{max}가 선호된다.

[0099] 약 30ng/ml 보다 작은 평균 C_{max}은 약 28ng/ml 보다 작은, 약 26ng/ml 보다 작은, 약 24ng/ml 보다 작은, 약 22ng/ml 보다 작은, 약 20ng/ml 보다 작은, 약 19ng/ml 보다 작은, 약 18ng/ml 보다 작은, 약 17ng/ml 보다 작은, 약 16ng/ml 보다 작은, 약 15ng/ml 보다 작은, 약 14ng/ml 보다 작은 Cmax를 포함한다.

[0100] 몇몇 구체화예에서, 상기 평균 C_{max}의 범위는 15ng/ml 내지 30ng/ml이다.

[0101] 또 다른 구체화예에서, 상기 평균 C_{max}의 범위는 15ng/ml 내지 26mg/ml이다.

[0102] 어떤 구체화예에에서, 본 발명에 따른 약학적 조성물의 일일 복용량 단위는 하기의 특징을 가지는 약동학적 프로파일을 제공하도록 조정된다.

[0103] 금식 상태에서 상기 일일 복용량 단위가 투여되었을때.

[0104] (i) 15ng/ml 내지 30ng/ml의 범위를 가지는 평균 C_{max},

[0105] (ii) 2.2 시간 내지 6시간의 범위를 가지는 평균 t_{max}, 및

[0106] (iii) 선택적으로, 적어도 약 300ng*h/ml의 $AUC_{0h-tlast}$

[0107] 바람직한 구체화예에서, 상기 약동학적 파라미터(즉, C_{max}, t_{max} 및 $AUC_{0h-tlast}$)는 관심있는 상기 DRSP-포함 조성물의 단일 단위 복용량의 첫번째 경구 투여 이후에 결정되며, 상기 첫번째 경구 투여는 금식 상태에서 일어나는 것이다.

[0108] 본 발명의 약학적 조성물은 특히 피임약으로 사용될 때, 특히 단독-프로게스토겐 피임약으로 사용되었을 때에 적절하다.

[0109] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 DRSP 내성의 향상이 추구되는 다른 약제를 준비하기 위하여 사용될 수도 있다.

[0110] 이러한 약제는 HRT 약제를 포함하며 이에 한정되지 아니한다.

[0111] 어떠한 이론으로도 한정하고자 하는 것 없이, 출원인은 드로스피레논의 생체 외부(*in vitro*) 용출률은 그것의 생체 내부(*in vivo*) 약동학적 프로파일과 관계되었다고 믿는다.

[0112] 상기에서 충분히 기술된 것과 같이 드로스피레논의 약동학적 프로파일을 보여주는 조성물은 상기 조성물에 처음에 존재하는 드로스페레논의 50% 미만이 30분 내에 용해되는 것과 같은 생체 외부(*in vitro*)에서 느린 드로스피레논의 용출률을 보여줄수 있다.

[0113] 일면에 있어서, 본 발명은 생체 외부(*in vitro*)에서 드로스피레논의 느린 용출률을 특징으로 하는 드로스피레논을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0114] 여기에서 사용되는, "생체 외부(in vitro)에서 드로스피레논의 느린 용출률"은 상기 조성물이 용출 테스트 대상이 되었을 때, 상기 조성물의 초기에 존재하는 드로스피레논의 50% 미만이 30분 내에 용해되는 것과 같은 드로스피레논의 방출을 의미한다.

[0115] 여기에서 의도된 것과 같이, 드로스피레논의 50% 미만은 약학적 조성물에서 초기에 존재하는 드로스피레논의 45%, 40%,35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%보다 미만을 아우르는 것이다.

[0116] 몇몇 구체화예에서, 조성물에 초기에 존재하는 드로스피레논의 40%를 넘지 않는 것이 30분안에 용해된다.

[0117] 여기에서 사용되는, 드로스피레논의 퍼센트는 상기 피임용 조성물의 초기에 존재하는 드로스피레논의 양과 관련

되어 있다.

[0118] 상기 드로스피레논의 생체 외부(*in vitro*) 용출률은 종래기술에서 기술된 잘 알려진 방법으로 누구나에게 평가될 수 있다.

[0119] 드로스피레논의 생체 외부(*in vitro*) 용출률은 바람직하게 USP XXXIII 패들 방법에 의하여 평가될 수 있다. 간략하게, 테스트될 드로스피레논을 포함하는 피임용 조성물로 이루어진 정제는 37℃(±0.5℃)의 물 900mL에 놓여진다. 상기 용출 테스트는 50rpm의 교반율(strring rate)로 USP 용출 테스트 장치 2(USP dissolution test apparutus 2)를 사용하여 수행된다.

[0120] 본 발명의 몇몇 구체화예에서, 약학적 조성물은 피임용 조성물이다.

[0121] 여기에서 사용되는, "피임용 조성물"은 21 내지 28일의 연속적인 날 동안의 기간동안 여성 환자에게 효과적인 양으로 매일 투여되었을 때 임신을 막을 수 있는 조성물을 의미한다. 상기 피임용 조성물은 다양한 생물학적 효과가 의하여 일어나도록 하여 임신을 방지한다. 예를 들면 배란의 억제, 자궁경관 점액(cervical mucus)(정자의 생존능력 및 관통(penetration)을 감소시키는)의 농밀화(thickening) 및/또는 배아(embryo)의 착상(implantation)을 막음으로써 임신을 막을 수 있다.

[0122] "드로스피레논"의 용어는 드로스피레논 그 자체, 즉 CAS 등록번호 57392-87-4에 의하여 구별되는 화학적 실체, 드로스페논의 용매화물, 및 드로스피레논의 전구체(prodrug) 또는 유사체(derivate)를 지칭한다.

[0123] 드로스피레논은 종래 기술에서 기술되는 잘 알려진 방법, 예를 들면, US 4129564, WO9806738, EP11746101 또는 WO2006061309에 기술된 것에 의하여 준비될 수 있다. WO2006061309에 의하여 기술된 방법은 특히 드로스피레논을 준비하는데 있어서 적합하다.

[0124] 드로스피레논을 준비하는 방법은 의약품 제조 관리 기준(Good manufacturing practice, GMP) 요구에 만족하도록 수행되는 것은 당연한 일이다.

[0125] 드로스피레논의 좋은 생체이용률을 보장하기 위하여, 피임용 조성물에 초기에 포함된 드로스피레논의 현저한 양은 합리적인 시간 범위 내에 방출되어야만 한다.

[0126] 출원인은 드로스피레논의 좋은 생체이용률은 생체 외부(*in vitro*)에서 드로스피레논의 용출률이 상기 조성물의 초기에 존재하는 드로스피레논의 적어도 50%가 3 시간 내지 4시간 시간 범위 내에 용해되는 드로스피레논을 포함하는 조성물의 경우에 얻어진다는 것을 보여주었다.

[0127] 따라서, 본 발명의 목작은 드로스피레논을 포함하는 피임용 조성물을 제공하는 것이며, 생체 외부(*in vitro*)에서 상기 드로스피레논의 용출률은 30분 내에 상기 드로스피레논의 50%보다 미만이 용해되며 3 시간에서 4시간의 기간의 시간 동안 드로스피레논의 적어도 50%가 용해된다.

[0128] 3시간 내지 4시간의 시간 범위는 3,25시간 부터, 3,5시간까지, 3,75까지, 4시간 까지의 시간 범위를 아우르는 것이다.

[0129] 드로스피레논의 적어도 50%는 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99,5%를 아우르는 것이다.

[0130] 몇몇 구체화예에서, 초기에 존재하는 DRSP의 적어도 60%는 3시간 내지 4시간의 시간 범위 동안 용해된다.

[0131] 몇몇 다른 구체화예에서, 상기 피임용 조성물은 또한 드로스피레논의 적어도 70%가 6시간 내에 용해되는 것을 특징으로 한다.

[0132] 본 출원은 DRSP의 비표면적은 드로스피레논의 생체 외부(in vitro)에서의 용출률 및 그것의 생체 내부(in vivo)에서 약동학적 프로파일에 직접적인 영향을 미치는 것을 보여주고 있다.

[0133] 본 발명의 DRSP-포함 조성물을 얻는 하나의 방법은 적절한 비표면적을 가진 입자 형태의 드로스피레논을 이용하는 것이다.

[0134] 드로스피레논은 본 발명의 상기 약학적 조성물에서 비-미분화된(non-micronized) 입자 형태로 존재한다.

[0135] 또한, 비표면적이 약 2000 cm^2/g 부터 8500 cm^2/g까지의 입자 형태의 드로스피레논은 본 발명의 피임약 조성물을 얻기에 적합할 수 있다고 보여지고 있다. 상기 비표면적은 BET 방법(가스 흡착법(gas adsorption method))를 이

용하여 실험적으로 얻어질 수 있다.

[0136] 몇몇 구체화예에서, 본 발명의 피임용 조성물은 약 2000 cm^2/g 부터 8500 cm^2/g의 비표면적을 가지는 입자 형태의 드로스피레논을 포함한다.

[0137] 이러한 비표면적은 약 2000 cm^2/g, 2500 cm^2/g, 3000 cm^2/g, 3500 cm^2/g, 4000 cm^2/g, 4500 cm^2/g, 5000 cm^2/g, 5500 cm^2/g, 6000 cm^2/g, 6100 cm^2/g, 6200 cm^2/g, 6300 cm^2/g, 6400 cm^2/g, 6500 cm^2/g, 6600 cm^2/g, 6700 cm^2/g, 6800 cm^2/g, 6900 cm^2/g, 7000 cm^2/g, 7500 cm^2/g, 8000 cm^2/g 및 8500 cm^2/g의 값을 포함하는 비표면적 범위이다.

[0138] 입자 크기 분포와 관련하여, 200㎛ 보다 더 큰 지름을 가진 드로스피레논 입자는 이러한 입자는 용해가 잘 안되기 때문에 생체 외부(*in vitro*)에서 용출 및 또한, 따라서 생체 내부(*in vivo*)에서 생체이용률을 따라서 현격하게 손상시키지 않기 위하여 제한될 수 있다.

[0139] 드로스피레논은 바람직하게 70㎛보다 더 작은 d50을 가질 수 있다. 바람직한 구체화예는 드로스피레논의 입자의 d50은 10㎛ 내지 60㎛의 범위를 가진다.

[0140] 약 10㎛ 내지 약 60㎛의 d50의 범위는 10㎛, 15㎛, 20㎛, 25㎛, 30㎛, 35㎛, 40㎛, 45㎛, 50㎛, 55㎛ 및 60㎛의 d50을 아우르는 것이다.

[0141] 몇몇 구체화예에서, 본 발명에 따른 조성물에 존재하는 드로스피레논의 입자 크기 분포는 하기와 같이 특징지어진다.

[0142] (i) 약 100㎛ 보다 더 작은 d90 입자 크기, 및/또는

[0143] (ii)약 10㎛ 내지 약 60㎛의 범위인 d50 입자 크기, 및/또는

[0144] (iii) 약 3㎛ 보다 더 큰 d10 입자 크기

[0145] 다른 몇몇 구체화예에서, 드로스피레논 입자의 d50은 약 10㎛ 내지 약 30㎛의 범위를 가진다. 이러한 구체화예에는, 본 발명에 따른 조성물에 존재하는 드로스피레논의 입자 크기 분포는 하기 특징들 중 적어도 하나 이상을 특징으로 한다.

[0146] (i) 약 100㎛ 보다 더 작은 d90 입자 크기,

[0147] (ii) 약 10㎛ 내지 약 60㎛의 범위인 d50 입자 크기 및

[0148] (iii) 약 3㎛ 보다 더 큰 d10 입자 크기

[0149] 여기에서 사용되는, "특정 값" 앞에 "약"이라는 용어는 "특정 값 마이너스 특정 값의 10%" 부터 "특정값 플러스 특정값의 10%"까지의 범위로 정의된다. 예를 들면 "약 50"은 45 내지 55의 범위를 정의한다.

[0150] 여기에서 사용되는 "d90 입자 크기"는 입자 크기 분포가 입자의 적어도 90%가 특정한 값보다 더 작은 입자 크기 지름을 가짐을 의미한다.

[0151] 여기서 사용된 것과 같이, "d50 입자 크기"는 입자 크기 분포가 입자의 적어도 50%가 특정한 값보다 더 작은 입자 크기 지름을 가짐을 의미한다.

[0152] 여기서 사용된 것과 같이, "d10 입자 크기"는 입자 사이즈의 분포가 입자의 적어도 10%가 특정한 값보다 더 작은 입자 크기 지름을 가짐을 의미한다.

[0153] 약 100㎛보다 작은 d90 입자 사이즈는 90 ㎛, 80 ㎛, 70 ㎛, 60 ㎛, 55 ㎛, 50 ㎛, 45 ㎛, 40 ㎛, 38 ㎛, 36 ㎛, 34 ㎛, 32 ㎛, 30 ㎛, 28 ㎛, 26 ㎛, 24 ㎛, 22 ㎛, 20 ㎛보다 작은 d90 입자 크기를 포함한다.

[0154] 약 10 ㎛ 내지 약 30 ㎛의 범위의 d50 입자 크기는 약 10 ㎛, 11 ㎛, 12 ㎛, 13 ㎛, 14 ㎛, 15 ㎛, 16 ㎛, 18 ㎛, 19 ㎛, 20 ㎛, 21 ㎛, 22 ㎛, 23 ㎛, 24 ㎛, 25 ㎛, 26 ㎛, 27 ㎛, 28 ㎛, 29 ㎛, 30 ㎛의 값을 포함한다.

[0155] 약 3㎛ 보다 큰 d10 입자 크기는 약 3 ㎛, 3.5 ㎛ 4.5 ㎛, 5 ㎛, 6 ㎛, 7 ㎛, 8 ㎛, 9 ㎛, 10 ㎛, 11 ㎛, 12 ㎛보다 큰 d10 입자 크기 값을 포함한다.

[0156] d10 입자 크기 값이 d50 입자 크기 값보다 작고, 상기 d50 입자 크기 값은 d90 입자 크기보다 더 작음은 당연

하다.

[0157] 드로스피레논 입자 크기 분포, 특히 d90, d10 및 d50 값은 체분석(sieve analysis), 레이저 회절 방법(laser diffraction method), 광분석(photoanalysis) 또는 광학 카운팅 방법(optical counting method)과 같은 종래 기술의 잘 알려진 방법으로 결정될 수 있다. 레이절 회절 방법이 특히 선호된다. 실시예 1에서 설명된 것과 같이, 입자 크기 분포는 습식 분산(wet dispersion)의 레이저 회절법 으로 결정될 수 있다. 분산제(dispersant)는 물이 바람직하다.

[0158] 몇몇 실시예에서, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 하기에서 선택된 두가지 특징의 조합의 입자 크기 분포를 가진 입자 형태의 드로스피레논을 포함한다.

[0159] (i) 약 100㎛ 보다 더 작은 d90 입자 크기,

[0160] (ii) 약 10㎛ 내지 약 60㎛의 범위인 d50 입자 크기 및

[0161] (iii) 약 3㎛ 보다 더 큰 d10 입자 크기

[0162] 즉, DRSP의 입자 크기 분포는 특징 (i) 및 특징 (ii), 특징 (i) 및 특징 (iii), 및, 특징 (ii) 및 특징 (iii)의 조합을 보여준다.

[0163] 다른 몇몇 구체화예에서, 하기를 특징으로 하는 입자 크기 분포를 가진 비미분화 형태의 드로스피레논을 포함하는 본 발명의 약학적 조성물이다.

[0164] (i) 약 100㎛ 보다 더 작은 d90 입자 크기,

[0165] (ii) 약 10㎛ 내지 약 60㎛의 범위인 d50 입자 크기 및

[0166] (iii) 약 3㎛ 보다 더 큰 d10 입자 크기

[0167] 바람직한 구체화예에서는 입자 크기 분포는 또한 d90 입자 크기 값이 50㎛보다 작고, 80㎛보다 더 큰 크기를 가진 입자가 없는 것을 특징으로 한다.

[0168] 몇몇 구체화예에서, 본 발명의 피임용 조성물은 약 20㎛ 내지 약 40㎛의 범위의 d90 입자 크기, 약 10㎛ 내지 약 30㎛의 범위의 d50 입자 크기 및 약 3㎛ 내지 약 9㎛의 범위의 d10을 가지고, 80㎛ 보다 더 큰 크기가 없고, 보다 바람직하게는 60㎛보다 더 큰 크기가 없는 입자 형태의 드로스피레논을 포함한다.

[0169] 다른 몇몇 구체화예에서, 본 발명의 피임용 조성물은 하기의 입자 형태의 드로스피레논을 포함한다.

[0170] (i) 약 30㎛ 내지 약 40㎛의 범위의 d90 입자 크기,

[0171] (ii) 약 15㎛ 내지 약 25㎛의 범위의 d50 입자 크기 및

[0172] (iii) 약 5㎛ 내지 약 9㎛의 d10 및 80㎛보다 더 큰 크기의 입자가 없고, 보다 바람직하게 60㎛보다 큰 크기의 입자가 없는 것

[0173] 이를 설명하기 위한 목적으로 , 본 발명에 따른 드로스피레논의 적절한 입자 크기 분포는 도 1에서 보여준다.

[0175] 몇몇 구체화예에서, 본 발명에 따른 피임용 조성물은 약 2000 cm^2/g 부터 약 8000 cm^2/g의 비표면적을 가지고 10㎛ 내지 60㎛의 d50 입자 크기를 가지는 입자 형태의 드로스피레논을 포함한다.

[0176] 상기 기술된 비표면적 및/또는 입자 크기 분포를 가지는 입자 형태의 드로스피레논을 얻기 위하여, 이 기술 분야에 기술을 가진 사람은 밀링 공정 선택적으로 체(seive) 공정과 혼합된 것과 같은 종래 기술에서 잘 알려진 방법으로 사용할 수 있다.

[0177] 예를 들어, 드로스피레논, 종래 기술에서 기술된 합성 방법으로 누구나에게서 얻어진 드로스피레논은 볼밀 또는 해머밀 단계, 선택적으로 진동체(vibrating sieve) 단계가 이어지도록 하여 진행될 수 있다. 상기 연속적인 진동체 단계는 약동학적 프로파일 및 드로스피레논의 생체 외부(*in vitro*)에서 용출 프로파일을 손상시키는 드로스피레논의 가장 작은(finest) 가장 큰 입자는 제거시킬 수 있다.

[0178] 이 기술 분야의 기술을 가진 사람은 드로스피레논의 적절한 입자 형태를 얻기 위하여 보통의 실험의 밀링 및 체 단계의 파라미터를 조정시킬 수 있다. 사용될 수 있는 적절한 밀(mill)은 유체 에너지 밀, 볼밀 또는 로드(rod) 밀, 해머 밀, 커팅 밀 또는 진동 과립기(oscillating granulator)을 포함한다.

[0179] 드로스피레논의 적절한 입자 형태는 또한 드로스피레논 입자의 크기를 완전히 조절하기 위하여, 결정화 또는 침전 공정, 선택적으로 체 공정과 혼합되서 준비될 수 있다. 침전 공정은 (ⅰ) 물-혼합성(water-miscible) 용매에 드로스피레논을 용해 및 그리고 나서 (ii) 교반(stirring)하에서 찬물의 용액 결과를 분산시켜 드로스피레논의 침전을 유도한다. 그러면 드로스피레논 입자는 여과 공정을 통하여 복원될 수 있다.

[0180] 물-혼합성 용매는 일반적으로 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올(isopropanol), 다이메틸포름아미드(dimethylformamide), 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran), 다이옥세인(dioxane) 또는 다이메틸 설폭사이드(dimethyl sulfoxide), 다이메틸아세트아미드(dimethylacetamide) 또는 아세톤(acetone)과 같은 결정화 또는 침전 공정에 사용될 수 있다.

[0181] 이러한 공정은 필수적으로 결정화 형태의 드로스피레논을 얻는 것을 가능하게 한다.

[0182] 이러한 보통의 실험을 통하여, 이 기술 분야에서 기술을 가진 사람은 드로스피레논의 적절한 형태를 얻기 위하여 사용되는 침전의 파라미터를 결정할 수 있다.

[0183] 이 기술 분야에서 기술을 가진 사람은 보통의 실험에 의하여 상기 침전 공정의 파라미터를 (용매, 물의 양 및 선택적으로 사용되는 계면활성제의 양) 조정할 수 있다.

[0184] 상기에서 기술된 것과 같이, 본 발명의 약학적 조성물이 피임용 조성물일 때, 상기 조성물은 드로스피레논의 약동학적 프로파일이 상기 조성물의 피임의 효율을 보장하기 위하여 에스트로겐의 화합물의 존재가 요구되지 않는다는 것을 제공할 수 있다.

[0185] 따라서, 바람직한 구체화에에서, 본 발명의 피임용 조성물은 에스트로겐을 포함하지 않고, 피토에스트로겐(phytoestrogen)을 포함한다. 여기에서 사용되는, "에스트로겐" 용어는 에티닐에스트라디올(phytoestrogen), 메스트라놀(mestranol) 또는 활성 에스트로겐 수용체를 붙잡고 활성화시키는 피토에스트로겐 8-프레닐나리게닌(prenylnaringenin)과 같은 화합물을 지칭한다. 즉, DRSP는 에스트로겐 없이, 즉, DRSP가 복합 경구용 제제의 경우와 같이 에스트로겐과 복합화되지 않거나 또는 관련되어 있지 아니한 피임용 조성물로 존재한다.

[0186] 몇몇 바람직한 구체화예에서, 드로스피레논은 피임용 조성물을 포함하는 단독 피임용 성분 즉, 아이를 가질 수 있는 나이의 여성 환자에게 투여될 때 임신을 막을 수 있는 단독 활성 성분이다.

[0187] 그러나, 본 별명의 몇몇 구체적인 구체화예에서, 드로스피레논은 하나 또는 그 이상의 프로게스토겐과 함께 혼합될 수 있다.

[0188] 여기서 사용되는 "프로게스토겐" 용어는 프로게스테론 수용체를 붙잡고 활성화 시키는 어떠한 화합물을 지칭한다.

[0189] 프로게스토겐은 17-하이드록시 프로게스테론 에스터(17-hydroxy progesterone ester), 19-노르-17-하이드록시 프로게스테론 에스터(19-nor-17-hydroxy progesterone ester), 17α-에티닐테스토스테론(17α-ethinyltestosterone) 및 이들의 유도체들(derivatives) , 17α-에티닐-19-노르-테스토스테론(17α-ethinyl-19-nor-testosterone) 및 이들의 유도체들, 노르에신드론(norethindrone), 노르에신드론 아세테이트(norethindrone acetate), 에티노디올 다이아세테이트(ethynodiol diacetate), 다이드로게스테론(dydrogesterone), 메드록시-프로게스테론 아세테이트(medroxy-progesterone acetate), 노르에시노드렐(norethynodrel), 알릴레스트레놀(allylestrenol), 리노에스트레놀(lynoestrenol), 푸인게스타놀 아세테이트(fuingestanol acetate), 메드로게스톤(medrogestone), 노르게스트리엔온(norgestrienone), 다이메티드롬(dimethiderome), 에티스테론(ethisterone), 시프로테론 아세테이트(cyproterone acetate), 레보노르게느스트렐(levonorgestrel), 노르게스트렐(norgestrel), d-17α-아세톡시-13β-에틸-17α-에이-에티닐-곤-4-엔-3-온 옥심(d-17α-acetoxy-13β-ethyl-17α-a-ethinyl-gon-4-en-3-one oxime), 시프로테론 아세테이트(cyproterone acetate), 게스토덴(gestodene), 데스게스트렐(desogestrel), 에토노르게스트렐(etonorgestrel), 노르게스티메이트(norgestimate), 노렐게스트로민(norelgestromin), 클로름아디온(chlormadione) 및 디에노게스트(dienogest)를 포함하며 이에 한정되지 아니한다.

[0190] 몇몇 다른 구체화예에서, 드로스피레논은 하나 또는 그 이상의 피임용 활성을 가지지 않는 활성 성분과 혼합될 수 있다. 이러한 활성 성분은 구토 방지용(antiemetic) 성분, 엽산(folic acid), 비타민 B12, 비타민 D, 무기질과 같은 비타민, 철, 아이오딘, 셀레늄 및 등등과 같은 미량 원소(oligoelement)등을 포함할 수 있으며 이에 한정되지 아니한다.

[0191] 본 발명의 피임용 조성물은 21 내지 28일의 단일 치료 기간 동안 여성에게 상기 피임용 조성물이 투여되었을 때

임신을 막는 일일 복용량과 일치하는 양의 드로스피레논을 포함한다.

[0192] 임상 시험과 관련된 실시예 3에서 기술된 것과 같이, 출원인은 본 발명에 따르는 조성물 및 3mg의 DRSP를 포함하는 것의 단일 일일 복용량 단위의 경구용 투여 은 야스민엘르®의 단일 복용량의 경구용 투여로부터 얻어진 평균 $AUC_{0h-tlast}$의 88%과 일치하는, 평균 $AUC_{0h-tlast}$의 값이 368 ng*h/ml을 얻는 것을 가능하게 한다는 것을 보여주었다.

[0193] 바람직한 구체화예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 적어도 2mg의 드로스피레논의 일일 복용량과 일치하는 양의 드로스피레논을 포함하는 피임용 조성물이다. 적어도 2mg의 드로스피레논은 적어도 3mg의 드로스피레논, 적어도 3.5mg의 드로스피레논, 적어도 4mg의 드로스피레논을 아우르는 것이다.

[0194] 몇몇 구체화예에서, 상기에서 기술된 피임용 조성물을 포함하는 활성 일일 복용량 단위는 약 2mg 내지 약 6mg의 범위의 DRSP의 양을 포함할 수 있다.

[0195] 약 2mg 내지 약 6mg의 범위의 일일 복용량은 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6 mg의 일일 복용량을 아우른다.

[0196] 바람직한 구체화예에서, 본 발명의 피임용 조성물은 21 내지 28일의 단일 치료 기간 동안 여성에게 상기 피임용 조성물이 투여되었을 때 배란 억제를 보장하는 일일 복용량과 일치하는 양의 DRSP를 포함한다.

[0197] 바람직하게, 드로스피레논의 일일 복용량은 약 3mg 내지 약 6mg의 범위, 보다 바람직하게 3mg 내지 4.5mg의 범위이다. 몇몇 구체화예에서 드로스피레논의 양은 약 4.0mg의 일일 복용량과 일치한다.

[0198] 그러나, 이것들이 필요한 여성 환자에게 투여되는 드로스피레논의 일일 복용량은 또한 여성 환자의 나이, 몸무게, 일반적인 건강, 식습관과 같은 개별적인 요소에 의하여 조정될 수 있다. 상기 일일 복용량은 일어날 수 있는 약물 상호작용에 따라서도 또한 다양화될 수 있다. 상기 일일 복용량은 DRSP의 투여를 통하여 얻고자 하는 임신을 방지하고자 하는 것보다 추가적인 생물학적 효과에 의하여 또한 달라질 수 있다.

[0199] 여성 환자에게 매일 투여되는 드로스피레논의 일일 복용량은 이전에 언급한 복용량보다 낮거나 높아질 수 있다. 예를 들면, 폐경 전의 여성 환자는 그녀의 일반적인 컨디션 및 예를 들면, 그녀의 월경 주기를 정규적으로 향상시키기 위여 드로스피레논의 일일 복용량을 높이거나 낮추는 것이 요구될 수 있다.

[0200] 일일 복용량의 조정은 전문가(practitioner)에 의하여 일반적으로 결정될 수 있다.

[0201] 바람직한 구체화예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 또한 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0202] 본 발명의 약학적 조성물은 레밍턴(Remington:The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins; Twenty first Edition, 2005))에 기술된 것과 같이 표준 방법에 따라 제형화 될 수 있다.

[0203] 본 발명의 피임용 조성물을 제형화 하는데 사용될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 부형제는 특히 약학적 부형제 핸드북, 미국 약학 협회(Pharmaceutical Press; 6th Revised edition, 2009)에 기술되어 있다.

[0204] 적절한 부형제의 예는 필러(filler), 운반체(carrier), 희석제(diluent), 바인더(binder), 케이킹 방지제(anti-caking agent), 가소제(plasticizer), 붕해제(disintegrant), 윤활제(lubricant), 향료(flavor), 완충제(buffering agent), 안정제(stabilizer), 염료(colorant), 염색제(dye), 항산화제(anti-oxidant), 접착방지제(anti-adherent), 연화제(softener), 방부제(preservative), 활제(glidant)를 포함할 수 있으며, 이에 한정되지 아니한다.

[0205] 몇몇 구체화예에서, 본 발명의 피임용 조성물은 바인더, 필러, 활제 및 윤활제 중에서 선택된 하나 또는 그 이상의 부형제를 포함한다.

[0206] 필러의 예는 무수 락토오즈(lactose anhydrous), 미세결정 셀룰로오즈(microcrystalline cellulose), 녹말(starch). 전호화분녹말(pregelatinized starch), 변성 녹말(modified starch), 제이 인산칼슘 이수화물(dibasic calcium phosphate dihydrate), 황산 칼슘 삼수화물(calcium sulfate trihydrate), 황산 칼슘 이수화물(calcium sulfate dihydrate), 탄산칼슘(calcium carbonate), 락토오즈(lactose), 덱스트로오즈(dextrose), 슈크로오즈(sucrose), 만니톨(mannitol) 및 소르비톨(sorbitol) 및 이들의 조합을 포함하고 이에 한정하지 아니한다.

[0207] 윤활제의 예는 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate), 칼슘 스테아레이트(calcium stearate), 아연 스테

아레이트(zinc stearate), 탈크(talc), 프로필렌 글라이콜(propylene glycol), PEG, 스테아르산(stearic acid), 식물성 유지(vegetable oil), 소디움 벤조네이트(sodium benzoate), 소디움 라우릴 설페이트(sodium lauryl sulfate), 마그네슘 라우릴 설페이트(magnesium lauryl sulfate), 미네랄 오일 폴리옥시에틸렌 모노스테레이트(mineral oil polyoxyethylene monostearate) 및 이들의 조합을 포함하고 이에 한정하지 아니한다.

[0208] 바인더의 예는 예를 들어 감자 녹말(potato starch), 밀 녹말(wheat starch), 옥수수 녹말(corn starch); 검(gum), 트래거캔스 검(gum tragacanth), 아카시아 검(acacia gum) 젤라틴(gelatin)과 같은; 미세결정 셀룰로오즈(microcrystalline cellulose), 하이드록시프로필 셀룰로오즈(hydroxypropyl cellulose), 하이드록시에틸 셀룰로오즈(hydroxyethyl cellulose) 및 하이드록시프로필메틸 셀룰로오즈(hydroxypropylmethyl cellulose); 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone) 및 이들의 조합을 포함하고 이에 한정하지 않는다.

[0209] 윤활제의 예는 실리콘 이산화 규소(silicon dioxide), 마그네슘 트리실리케이트(magnesium trisilicate), 분말 셀룰로오즈(powdered cellulose), 녹말(starch), 탈크(talc) 및 제삼인산칼슘(tribasic calcium phosphate)을 포함한다.

[0210] 바람직한 구체화에에서, 본 발명에 따르는 약학적 조성물은 계면활성제의 현저한 함량을 포함하지 아니한다. 계면활성제의 현저한 양은 그것의 초기 용출률을 증가시킴으로써 생체 외부(in vitro)에서의 DRSP의 용출 프로파일을 손상시킬 수 있다. 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터(polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters)과 같은 비이온 계면활성제 및 소디움 라우릴 설페이트와 같은 이온성 계면활성제를 포함한다.

[0211] 몇몇 구체화예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 드로스피레논, 적어도 하나 이상의 바인더 및 적어도 하나 이상의 필러를 포함하고,

[0212] 상기 피임용 조성물의 전체 중량에 의한 퍼센트인

[0213] (i) 1% 내지 10% 중량을 차지하는 드로스피레논의 함량

[0214] (ii) 50% 내지 65% 중량을 차지하는 적어도 하나 이상의 바인더의 함량 및

[0215] (iii) 25% 내지 35% 중량을 차지하는 적어도 하나 이상의 필러의 함량

[0216] 을 포함한다.

[0217] 몇몇 구체화예에서는, 상기 피임용 조성물은 또한 적어도 하나 이상의 활제 및 적어도 하나 이상의 윤활제를 포함하고,

[0218] 상기 피임용 조성물의 전체 중량에 의한 퍼센트인

[0219] (iv) 0.2% 내지 6% 중량을 차지하는 적어도 하나 이상의 활제의 함량 및

[0220] (v) 0.2% 내지 0.6% 중량을 차지하는 적어도 하나 이상의 윤활제의 함량

[0221] 을 포함한다.

[0222] 사용되는 드로스피레논이 본 명세서에서 충분히 기술된 비표면적 및/또는 d90, d10 및 d50 입자 크기를 가지는 입자형태 일 수 있다는 것은 당연하다.

[0223] 상기 피임용 조성물은 선택적으로 약 0.1% 내지 10% 중량을 차지할 수 있는 추가의 부형제를 포함할 수 있다.

[0224] 몇몇 다른 구체화예에서, 본 발명의 피임용 조성물은 드로스피레논, 적어도 하나 이상의 바인더, 적어도 하나 이상의 필러, 적어도 하나 이상의 활제, 적어도 하나 이상의 윤활제를 포함하고, 상기

[0225] (i) 적어도 하나 이상의 바인더는 미세결정 셀룰로오즈

[0226] (ii) 적어도 하나 이상의 필러는 무수 락토오즈

[0227] (iii) 적어도 하나 이상의 활제는 이산화 규소 및

[0228] (iv) 적어도 하나 이상의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0229] 본 발명에 따른 피임용 조성물은 경구용 투여에 적절한 갈레노스의(galenic) 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 형태는 정제(tablet), 캐플릿(caplet), 과립(granules), 알약(pill), 캡슐(capsule), 분말(powders) 및 현택액(suspension)을 포함하며 이에 한정하지 아니한다.

[0230] 바람직한 구체화예에서, 피임용 조성물은 정제, 캡슐, 과립, 캐플릿 및 알약과 같은 경구용 투여를 위한 고체 형태로 제형화 된다.

[0231] 이러한 고체 형태는 특히 본 발명에 따르는 피임용 키트의 일일 활성 복용량 단위와 같이 사용될 때 적절하다.

[0232] 상기 약학적 조성물이 정제 또는 알약과 같은 고체 형태로 제형화 될때, 상기 고체 형태는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오즈(hydroxypropylmethyl cellulose), 하이드록시프로필 셀룰로오즈(hydroxypropyl cellulose) 또는 에틸 셀룰로오즈(ethyl cellulose), 적절한 부형제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글라이콜(propylene glycol), 다이에틸프탈레이트(diethylphthalate) 또는 글리세롤 트라아세테이트(glycerol triacetate)와 같은 연화제, 슈크로오즈, 소르비톨, 자일리톨, 글루코오즈, 락토오즈와 같은 필러 또는 타이타늄 하이드록사이와 같은 염료, 등은 선택적으로 첨가될 수도 있는 것과 같은 적절한 필름-형성(film-forming) 성분으로 코팅될 수 있다.

[0233] 정제, 알약 또는 과립 형태의 약학적 조성물은 직접 타정법(direct compression), 건식 과립법(dry granulation) 및 습식 과립법(wet granulation)과 같은 전형적인 방법으로 준비될 수 있다.

[0234] 몇몇 구체화예에서, 고체 형태는 직접 타정법에 의하여 얻어진다.

[0235] 본 발명의 다른 목작은 하기에 기술된 단계들로 이루어진 것을 포함하는 피임용 조성물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

[0236] (i) 본 명세서에서 이전에 충분히 기술된 것과 같은 입자 형태의 드로스피레논의 제공 단계

[0237] (ii) 하나 또는 그 이상의 약학적 허용 가능한 부형제의 제공 단계; 및

[0238] (iii) (i) 단계에서 제공된 드로스피레논과 (ii) 단계에서 제공된 하나 또는 그 이상의 부형제의 혼합 단계

[0239] 상기에서 충분히 기술된 것과 같이, 출원인은 하기와 같은 형태의 DRSP를 포함하는 조성물을 얻는 기술적 가이드라인을 제공한다.

[0240] (i) 본 조성물의 초기에 존재하는 드로스피레논의 50% 미만이 30분안에 용해되고 또한,

[0241] (ii) 3 시간 내지 4시간의 범위의 시간 동안 상기 드로스피레논의 적어도 50%가 용해된다.

[0242] 이때 상기 조성물이 생체 외부(*in vitro*) 용출 테스트에 적용될 때, 상기 드로스피레논의 퍼센트는 상기 조성물의 초기에 존재하는 드로스피레논의 함량 대비 퍼센트이다.

[0244] 상기에서 충분히 기술된 생체 외부(*in vitro*) 용출 프로파일 또는 생체 내부(*in vivo*) 약동학적 프로파일을 가진 DRSP 포함 조성물은 다양한 다른 방법으로도 얻어질 수 있다.

[0245] 보통의 실험 및 일반적인 지식의 관점에 의하여, 이 기술 분야에서 기술을 가진 사람은 본 출원에 기술된 생체 외부(*in vitro*)에서 용출 프로파일 및 생체 내부(*in vivo*) 약동학적 프로파일을 보여주는 다른 대체 가능한 조성물을 얻기 위하여 (i) DRSP의 입자 크기 분포 및 (ii) 부형제의 함량 및 성질을 수정할 수 있다.

[0246] 예를 들면, 이 기술분야의 기술을 가진 사람은 상기 DRSP의 용출률을 줄이기 위하여 (i) 미분화된 DRSP과 함께 (ii) 느린 방출 성분을 포함하는 조성물을 고안해 낼 수 있다.

[0247] 이 기술 분야의 기술을 가진 사람은 또한 상기 DRSP의 용출을 보장하기 위하여 (i) DRSP의 큰 입자와 함께 (ii) 계면활성제 및/또는 습윤제(wetting agent)를 혼합하는 것을 고려할 수도 있다.

[0248] 일반적인 관점에서, 비미분화되고 필수적으로 결정화된 형태의 DRSP는 본 발명의 약학적 조성물을 준비하는데 사용되기에 바람직하다.

[0250] **2. 피임 방법**

[0251] 경구로 투여되었을 때, 본 발명에 따르는 약학적 조성물은 야스민엘르®에서 얻어진 것과 비교하였을 때 유사한 $AUC_{[0h-tlast]}$,지연된 t_{max} 및 감소된 C_{max}를 특징으로 하는 드로스피레논의 현저하게 향상된 약동학적 프로파일을 제공한다.

[0252] 상기 약학적 조성물에 기초한 피임약을 고안하기 위하여, 에티닐에스트라디올 또는 8-프레닐나르게닌과 같은 에스트로겐의 존재는 사이클 안정성 및 배란의 억제를 보장하기에 필요하지 않다.

[0253] 게다가, 이러한 조성물은 종래 기술에 기술된 POP보다 더 신뢰할 수 있다고 기대된다.

[0254] 에스트로겐을 포함하지 않는 본 발명의 피임용 조성물은 그러므로 특히 프로게스토겐-단독 피임약으로 사용하기에 적절하다.

[0256] *따라서, 본 발명의 또 다른 목작은 피임용 프로게스토겐-단독 제제를 준비하기 위하여 또는 피임용 키트를 제공하기 위하여 여기에 기술된 약학적 조성물의 사용이다.

[0257] 본 발명의 다른 목작은 이들을 필요로 하는 여성들에게 여러 연속적인 날들동안, 바람직하게 21 내지 28일의 기간 동안에 상기 여성 환자에게 여기서 충분히 기술된 약학적 조성물로 구성된 활성 일일 복용량 단위를 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 피임 방법을 제공하는 것이다.

[0258] 여기에서 사용된 피임 방법은 임신을 방지하는 방법과 관련이 있다. 여기에서 사용되는, "활성 일일 복용량 단위"는 21 내지 28일 연속적인 날들의 기간에서 선택된 기간 동안 여성 환자에게 매일 투여될 때 임신을 방지할 수 있는 복용량 단위를 의미한다.

[0259] 바람직한 구체화예에서, 상기 활성 일일 복용량 단위는 21 내지 28일 연속적인 날들의 기간에서 선택된 기간 동안 여성 환자에게 매일 투여될 때 배란을 억제할 수 있다.

[0260] 여기에서 사용되는 여성 환자는 아이를 가질 수 있는 나이의 여성, 즉, 사춘기부터 폐경기의 여성을 의미한다. 아이를 가질 수 있는 나이의 여성은 또한 폐경기전후(peri-menopause)의 여성도 포함할 수 있다.

[0261] 바람직한 구체화예에서, 상기 일일 복용량 단위는 에스트로겐을 포함하지 않는다.

[0262] 몇몇 구체화예에서, 드로스피레논은 상기 피임용 조성물에 포함된 단독 피임용 성분이다.

[0263] 본 발명의 피임 방법은 일반적으로 월경 주기의 평균 길이와 일치하는 기간 동안, 즉, 28일 동안 수행될 수 있고 여러 연속적인 달, 심지어 여러 년도 동안에 반복될 수 있다.

[0265] *몇몇 구체화예에서, 본 발명의 피임 방법은 본 발명의 일일 복용량을 "연속적으로" 투여하는 것으로 이루어진다. 이러한 방법은 무-피임 기간(free-contraceptive), 즉 피임약이 투여되지 않는 기간을 포함하지 않는다.

[0266] 다른 구체화예에서, 본 발명의 피임 방법은 두가지 연속적인 시기(phase)를 포함한다.

[0267] - 첫번째 시기, 상기 첫번째 시기는 에스트로겐을 포함하지 않는 본 발명의 상기 활성 일일 복용량 단위가 21 내지 27일 연속적인 기간 동안 여성 환자에게 투여되는 시기 및

[0268] - 두번째 시기, 상기 두번째 시기는 피임용 조성물을 1 내지 7일의 연속적 기간 동안에 여성 환자에게 투여하지 않는 시기

[0269] 여기서 사용되는 1 내지 7일의 연속적인 기간은 1일의 기간, 2일 연속적인 기간, 3일 연속적인 기간, 4일 연속적인 기간, 5일 연속적인 기간, 6일 연속적인 기간, 7일 연속적인 기간을 포함한다.

[0270] 여기서 사용된, 21 내지 27의 연속적인 기간은 21일의 연속적 기간, 22일의 연속적 기간, 23일의 연속적 기간, 24일의 연속적 기간, 25일의 연속적 기간, 26일의 연속적 기간, 27일의 연속적 기간을 포함한다.

[0271] 여기서 언급한 바와 같이, 첫번째 시기와 두번째 시기를 더한 기간은 바람직하게 28일이다.

[0272] 첫번째 시기에서, 활성 일일 복용량 단위의 조성물은, 특히 드로스피레논의 일일 함량이 일정하게 유지될 수 있다.

[0273] 몇몇 다른 구체화예에서, 활성 일일 복용량 단위의 조성물은 특히, 드로스피레논의 일일 함량이 다양하게 될 수 있다.

[0274] 두번째 시기는 무-피임 기간, 즉 여성 환자에게 피임용 성분이 투여되지 않는 기간이다. 상기 두번째 시기 동안에 매일 플라시보 복용량 단위가 여성 환자에게 투여될 수 있다. 몇몇 다른 경우에는, 여성 환자에게 알약이 투여되지 않는다.

[0275] 두번째 시기는 정기적으로 월경 출혈이 일어나도록 하고 그러므로 자연적인 월경 사이클을 흉내낼 수 있다.

[0276] 게다가, 상기 두번째 시기는 여성 환자의 골 대사(bone metabolism)에 몇몇 이점을 가질 수 있는 내성(endogenous) 에스트라디올(estradiol)의 분비를 가능하게 할 수 있다고 여겨진다.

[0277] 여기에서 사용되는, "활성 일일 복용량 단위"는 본 명세서에 상기에 충분히 기술된 피임용 조성물으로 구성된 단일한 복용량으로서 적절하게 물리적으로 분리된 단위를 일컫는다. 이전에 언급한 것과 같이, 활성 일일 복용량 단위는 일반적으로 약 3.0mg 내지 약 6.0mg, 보다 바람직하게 약 3.5mg 내지 4.5mg의 드로스피레논의 함량을 포함한다.

[0279] *몇몇 구체화예에서, 피임 방법의 첫번째 시기는 21 내지 24일 연속적으로 지속되고 피임 방법의 두번째 시기는 4 내지 7일의 연속적 기간 동안 지속된다.

[0280] 몇몇 구체화예에서, 피임 방법의 첫번째 단계는 24일 연속적으로 지속되고, 피임 방법의 두번째 단계는 4일 연속적으로 지속된다.

[0281] 본 발명의 피임 방법은 cerazette®와 같은 시장에서 판매되는 프로게스토겐-단독 피임 방법에서 발견되는 단점(즉, 점출혈, 불규칙한 월경...)없이 높은 효율을 제공할 수 있다.

[0282] 상기 피임 방법은 원하지 않는 임신의 위험 없이 환자들이 치료를 조금 덜 따르는 것을 허용함으로써 (즉, 간헐적으로 약을 놓치는 것을 허용) 다른 프로게스토겐-단독 피임 방법 보다 높은 신뢰성을 보여줄 수 있다(아래의 실시예 4 참조)

[0283] 본 발명의 피임 방법은 아이를 가질 수 있는 여성에게 적절하다.

[0284] 본 발명의 피임 방법은 건강 상태가 드로스피레논 혈장 농도의 높은 피크와 맞지 않는 여성들에게 적절하다. 이러한 여성은 신장 질환자 대상자, 고칼륨혈증에 취약한 여성 및 칼륨 저류 약물을(potassium sparing drug) 부수적으로 섭취하는 대상자를 포함하며, 이에 한정되지 아니한다.

[0286] *본 발명의 피임 방법은 또한 특히 에스트로겐의 투여가 추천되지 않는 여성에게 적절하다. 이러한 여성은 심혈관계 질병에 취약한 여성, 흡연하는 여성 및 모유수유하는 여성을 포함하며 이에 한정되지 아니한다.

[0288] **3. 피임용 키트**

[0289] 본 발명은 또한 본 명세서에 충분히 기술된 피임용 조성물에 기초한 피임용 키트를 제공한다. 이러한 키트는 특히 상기 기술된 것과 같은 피임 방법으로의 사용에 적절하다.

[0290] 상기 피임용 키트는 하나 또는 하나 이상의 포장 단위를 포함한다. 하나 또는 하나 이상의 포장 단위는 1개의 포장 단위, 2개의 포장 단위, 3개의 포장 단위, 4개의 포장 단위, 5개의 포장 단위 및 6개의 포장 단위를 포함하고 이에 한정되지 아니한다.

[0291] 각각의 포장 단위는 21 내지 28일의 활성 복용량 단위를 포함한다. 상기에서 충분히 기술된 것과 같이, 각각의 일일 활성 복용량 단위는 본 발명의 피임용 조성물로 이루어져 있다.

[0292] 몇몇 구체화예에서, 피임용 키트는 하나 또는 그 이상의 포장 단위를 포함하고, 상기 각각의 포장 단위는 21 내지 28일 동안 일일 활성 복용량 단위를 포함하고, 또한 상기 각각의 일일 활성 복용량 단위는 하기와 같은 비미분화된 드로스피레논을 포함한다.

[0293] 일일 활성 복용량 단위가 생체 외부(*in vitro*)에서 용출 시험이 테스트되었을 때, 상기 일일 활성 복용량 단위에서 초기에 존재하는 드로스피레논의 함량과 관련된 드로스피레논의 퍼센트가

[0294] (i) 상기 일일 활성 복용량 단위의 초기에 존재하느나 드로스피레논의 50% 미만이 30분 내에 용해되며 또한,

[0295] (ii) 3 시간 내지 4시간의 시간 범위 동안 상기 드로스피레논의 적어도 50%가 용해된다.

[0296] 다른 구체화예에서, 피임용 키트는 하나 또는 그 이상의 포장 단위를 포함하며, 상기 각각의 포장 단위는 21 내지 28일 동안 일일 활성 복용량 단위를 포함하고, 상기 일일 활성 복용량 단위의 경구 투여는 하기 특성을 특징으로 하는 DRSP의 약동학적 프로파일을 제공한다.

[0297] (i) 적어도 약 2.2 시간의 평균 t_{max} 및

[0298] (ii) 적어도 약 30ng/ml 보다 작은 평균 C_{max}

[0299] 몇몇 구체화예에서, 상기 일일 활성 복용량 단위의 경구 투여는 적어도 300 ng*ml/h의 평균 $AUC_{0h-tlast}$, 보다 바람직하게 적어도 350 ng*ml/h을 특징으로 하는 약동학적 프로파일을 제공한다.

[0300] 상기에서 충분히 기술된 것과 같이, 일일 활성 복용량 단위는 바람직하게 어떠한 에스트로겐 또는 에티닐 에스트라디올, 메스트라놀 또는 8-프레닐나륵닌과 같은 에스트로겐 유도체를 포함하지 않는다. 즉, 바람직하게 DRSP는 에스트로겐 없이 일일 활성 복용량 단위에 존재한다.

[0301] 보다 바람직한 구체화예에서, DRSP는 일일 활성 복용량 단위에 포함되는 단독 피임용 성분이다.

[0302] 몇몇 다른 구체화예에서, 피임용 키트는 하나 또는 하나 이상의 포장 단위를 포함하며, 상기 포장 단위는 21 내지 28일 동안의 일일 활성 복용량 단위를 포함하며,

[0303] (a) 에스트로겐 없이, 각각의 일일 활성 복용량 단위에서 드로스피레논의 양은 적어도 2mg이고, 또한

[0304] (b) 일일 활성 복용량 단위의 경구 투여는 하기 특성을 특징으로 하는 DRSP의 약동학적 프로파일을 제공한다.

[0305] (ⅰ) 2.2 시간 내지 6시간 범위의 평균 t_{max} 및

[0306] (ii) 약 30 ng/ml보다 작은 평균 C_{max}

[0308] 다른 구체화예에서, 피임용 키트는 하나 또는 하나 이상의 포장 단위를 포함하며, 상기 포장 단위는 21 내지 28일 동안의 일일 활성 복용량 단위를 포함하며,

[0309] (a) 에스트로겐 없이, 각각의 일일 활성 복용량 단위에서 드로스피레논의 양은 적어도 2mg이고, 또한

[0310] (b) 각각의 일일 활성 복용량 단위는 하기와 같은 형태의 드로스피레논을 포함한다.

[0311] 일일 활성 복용량 단위가 USP XXIII 패들 방법에 따르는 생체 외부(*in* vitro)에서 용출 시험이 진행되었을 때, 상기 일일 활성 복용량 단위에서 초기에 존재하는 드로스피레논의 함량과 관련된 드로스피레논의 퍼센트가

[0312] (i) 상기 일일 활성 복용량 단위의 초기에 존재하는 드로스피레논의 50% 미만이 30분 내에 용해되며 또한,

[0313] (ii) 3 시간 내지 4시간의 시간 범위 동안 상기 드로스피레논의 적어도 50%가 용해됨.

[0314] 각각의 포장 단위는 선택적으로 1 내지 7일의 약학적으로 허용 가능한 플라시보의 일일 복용량 단위를 포함한다.

[0315] 몇몇 구체화예에서, 피임용 키트는 각각의 포장 단위가 28일의 일일 복용량 단위를 포함하며 약학적으로 허용 가능한 플라시보의 일일 복용량 단위를 포함하지 않는 것을 특징으로 한다. 이러한 피임용 키트는 특히 본 발명의 피임 방법이 무-피임 기간(상기 문단 2를 참조)없이 DRSP를 연속적으로 투여할는 것으로 이루어진 것을 수행하기에 적절하다.

[0316] 다른 구체화예에서 각각의 포장은 하기를 포함한다.

[0317] - 본 발명에서 충분히 기술된 피임용 조성물로 이루어진 21 내지 27일의 활성 일일 복용량 단위

[0318] - 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 플라시보 1 내지 7일의 복용량 단위

[0319] 이러한 피임용 키트는 특히 본 발명의 하기를 포함하는 피임 방법을 수행하는데 적절하다.

[0320] - 첫번째 시기, 에스트로겐을 포함하지 않는 본 발명의 상기 활성 일일 복용량 단위는 21 내지 27일의 연속적인 날의 기간 동안 여성 환자에게 투여되고, 이에 이어

[0321] - 두번째 시기, 1 내지 7일의 연속적인 날의 기간 동안 여성 환자에게 피임용 조성물이 투여되지 않음.

[0322] 몇몇 다른 구체화예에서는, 상기 키트의 각각의 포장 단위는 여기에서 기술된 피임용 조성물의 효과적인 함량을 포함하는 24일의 복용량 단위 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 플라시보의 4일 복용량 단위를 포함한다.

[0323] 상기에서 기술된 포장 단위는 경구용 피임약을 위하여 일반적으로 사용되는 전형적인 형태 중 하나를 가진다.

[0324] 예를 들면, 포장 단위는 카드보드(cardboard), 페이퍼보드(paperboard), 호일(foil) 또는 플라스틱 뒷받침(backing)로 블리스터(blister) 팩을 밀봉하고 적절한 커버로 쌓여진 적당한 수의 복용량 단위를 포함하는 전형적인 블리스터 팩일 수 있다. 각각의 블리스터 용기는 편리하게 준수에 용이하도록 번호화 되거나 표시될 수 있다.

[0325] 상기 포장 단위는 그것들이 섭취되기 위하여, 즉 드로스피레논의 조합을 포함하는 적어도 21의 복용량 단위로 시작하여, 선택적으로 이어져 7 또는 더 작은 수의 빈 블리스터 또는 7 또는 더 작은 수의 약학적으로 허용 가

능한 플라시보의 일일 복용량 단위를 포함할 수 있다.

[0326] 본 발명의 키트는 사용을 위한 지시사항과 같은 적절한 구성을 포함할 수 있다.

[0327] 이어지는 실시예들은 설명을 위한 것이고 주장하는 발명의 범위를 한정되는 것을 의도하는 것이 아니다.

[0329] **실시예**

[0331] **실시예 1: 정제의 준비**

[0333] **a. 드로스피레논의 준비**

[0334] 드로스피레논은 WO2006/061309에 기술된 것과 유사한 제조과정을 따라 준비되었다. 적절한 입자 크기 분포의 DRSP를 얻기 위하여, DRSP는 본 출원서에 언급된 것과 같은 침전의 추가의 공정이 가해졌다.

[0335] DRSP의 다섯개의 배치(batch)가 상기 언급된 침전 공정의 변형을 통하여 준비되었다.

[0336] 각각의 배치의 입자 크기의 분포의 분석은 습식 분산에서 레이저 회절법에 의하여 수행되었다(Helos sensor, Sympatec with the wet disperser Quixel). 분산제는 물이었다. 모든 입자 분산은 초음파처리(ultrasonication)을 통하여 보장되었다.

[0337] **표 1**: DRSP 배치의 입자 크기 분산 파라미터 및 비표면적(specific area)

표 1

[0338]

	DRSP 배치				
	PR100003	080169	080204	080257	080053
d50 (μ)	22.4	24.5	13.1	12.6	19.8
d90 (μ)	37.4	37.1	24.8	23.4	34.2
d10 (μ)	5.9	2.9	4.4	5.3	7.2
d99 (μ)	56.1	48.9	34.5	35.3	44.8
비표면적(m^2/g)	0.26	0.45	0.83	0.77	0.63

[0339] 080053 배치의 누적 분한 함수 및 확률 밀도 함수는 도 1에 보여진다.

[0341] **b. 본 발명에 따르는 정제의 준비**

[0342] 상기 정제는 직접 타정법(direct compession)에 의하여 준비되었다. 정제의 조성은 하기에 기술된다.

[0343] **표 2**: 정제의 조성(A-3mg, 실험군)

표 2

[0344]

물질	mg/정제	(%)
드로스피레논 (배치 080053)	3.00	4.74
미세결정 셀룰로오즈 102	36.48	57.60
무수 락토오즈 DCL21	20.16	31.83
이산화 규소	3.36	5.31
마그네슘 스테아레이트	0.33	0.53
전체	**63.33**	**100.00**

[0345] **실시예 2: 생체 외부(in vitro) 용출 프로파일**

[0347] **a. A-3mg(실험군)과 야스민엘르®(비교군)의 비교**

[0349] 실시예 1에서 준비된 정제(A-3mg)로부터 드로스피레논의 용출률은 6개의 커버 글라스 관(covered glass vessels) 및 6개의 패들을 포함하는 USP 용출 테스트 장치 2를 이용하여 USP XXIII 패들 방법을 통하여 결정되었다.

[0350] 정제는 37℃±(0.5℃)의 온도의 900ml의 물에 놓여졌고 50rpm에서 교반되었다. 물에 방출된 드로스피레논의 함

량은 몇시간에 걸쳐서 측정되었다. 방출된 DRSP의 평균 퍼센트는(이는 각각의 정제에서 초기에 존재하는 드로스피레논의 함량과 관련되어 있었음)은 DRSP의 생체 외부(*in vitro*)에서 용출 프로파일을 제공하고자 계산되었고 시간과 관계하여 도표화 하였다.

[0351] A-3mg 정제(실험군)의 생체 외부(*in vitro*)에서 용출 프로파일은 도 2에 보여진다(n° 2 곡선 참고).

[0352] 도 2는 또한 미분화된 DRSP을 포함하는 야스민엘르®(비교군)에서 얻어진 용출 프로파일 역시 제공한다(n° 4 곡선 참고).

[0353] 30분 안에 정제의 초기에 존재하는 단지 약 22%의 DRSP가 방출되었기 때문에, 실시예 1에서 얻어진 정제(A-3mg)의 초기 용출률이 야스민엘르® 정제와 비교할 때 현저하게 감소되었음을 보여준다(이와 비교하여 야스민엘르®는 거의 100%임). 실시예 1에서 얻어진 정제로부터의 DRSP의 마지막 용출 퍼센트는 80%보다 많았다. 실시예 3, 1부에서 기술된 이러한 생체 외부(*in vitro*)에서의 용출 프로파일은 야스민엘르®와 비교하면 향상된 약동학적 프로파일과 연관성이 있다.

[0355] **b. 실시예의 다른 생체 외부(in vitro) 용출 프로파일**

[0356] 경구 투여에 있어서 생체 외부(*in vitro*)에서 드로스피레논의 용출 프로파일 및 그것의 약동학적 프로파일 사이에 연관성을 설명하기 위하여, DRSP-포함 정제의 두가지 다른 타입(비교군)이 준비되었다. 이러한 정제의 조성은 A-3mg 정제의 조성과 구별된다. 각각의 정제는 비미분화된 DRSP의 3mg을 포함한다.

[0357] 첫번째 정제의 타입(CO1-3mg)은 USP XXIII 패들법에 따를때 정제의 초기에 존재하는 DRSP의 약 60%가 30분 안에 방출되었기 때문에 생체 외부에서 빠른 용출을 제공한다(도 2의 n° 3 곡선 참고)

[0358] 두번째 정제의 타입(CO2-3mg)은 생체 외부에서 DRSP의 매우 낮은 용출률을 보여준다. 정제에서 초기에 존재하는 DRSP의 5% 미만이 30분 안에 방출되고, 상기 DRSP의 약 40% 미만이 4시간 안에 용출되었다(도 2의 n° 1 곡선 참고)

[0360] **실시예 3: 약동학적 연구**

[0362] **1 부: 야스민엘르®과 비교하여 본 발명에 따른 조성물(A-3mg)의 약동학적** 파라미터의 평가

[0364] **목표:**

[0365] 본 시험의 주된 목작은 7일 간격으로 분리된, 두 개의 다른 기간 동안 금식 조건 하에서 드로스피레논 3.0mg의 단일 복용량의 경구 투여 이후에, 시장 표준(야스민엘르® Schering AG, 이하에서 "참조 제품"이라 불림)과 비교하여 드로스피레논 3.0mg을 포함하는 경구 시험 조제용 물질(배치 080053에서 얻어진 실시예 1에서 기술된 정제(즉, A-3mg), 이하에서 "테스트 제품"이라 불림)의 생체이용률을 평가하는 것이었다. 야스민엘르®은 미분화된 형태의 DRSP 3.0mg 및 0.030mg의 에티닐에스트라디올을 포함한다.

[0366] 제품의 상대적인 생체이용률을 조사하기 위하여, 종말점(endpoint) (드로스페리논의 $AUC_{0-tlast}$ 및 C_{max})의 개체내(intra-individual) 비율(테스트 vs 참조)의 90%의 신뢰 구간이 결정되었다.

[0367] 본 시험의 두번째 목표는 안전 임상 및 실험실 검사(시험의 처음부터 끝까지) 및 유해 사례(adverse events) 및/또는 약물 유해 작용(adverse drug reaction)의 등록에 기초한 두가지 모두의 조제용 물질의 안전을 조사하는 것이었다.

[0369] **방법론:**

[0370] 상기 연구는 1일 차에 복용 이후에 약 12시간 내지 13시간의 입원 기간 및 7일 동안에 실제 세척(wash-out) 기간 동안 건강한 여성 자원자들에게 단일중심(monocentric), 개방된(open), 랜덤화되어서(randomized), 단일-투여(single-dose), 두가지-기간(two-period) 교차(crossover) 시험으로 수행되었다.

[0372] **대상 (계획되거나 분석된):**

[0373] - 완전를 위한 계획된: 10

[0374] - 등록된: 19

[0375] - 오직 선별된(only screened): 5

[0376] - 랜덤화된: 14

[0377] - 드롭-아웃(drop-out): 0

[0378] - 프로토콜대로 완성된: 14

[0379] - 약동학적 분석을 위한 데이터 세팅: 14

[0380] - 통계학적 분석을 위한 데이터 세팅: 1

[0381] - 안전 분석을 위한 데이터 세팅: 14

[0382] **포함 되기 위한 진단 및 주된 기준:**

[0383] [1] 코카시안인 여성

[0384] [2] 18살과 40살 사이의 나이

[0385] [3] 의학적, 표준 실험(stnadard laboratory) 및 부인과 시험(gynecological examination)의 수단에 의하여 판단된 것과 같은 신체적으로 정신적으로 건강한

[0386] [4] 적어도 6개월 이래로 비흡염(소변 코티닌 테스트(urine cotinine test)로 확인된)

[0387] [5] 피임의 효과적인 비호르몬 방법의 사용

[0388] 피임 방법으로 허용된 목록

[0389] - 두가지 장애 방법의 조합(여성/남성 콘돔, 피임용격막(diaphragm), 살정자제(spermicide))

[0390] - 자궁내(intrauterine) 장치(불활성 또는 구리 방출 IUD)

[0391] - 불임수술(sterilization의 존재(여성 난관 폐쇄(female tubal occlusion))

[0393] **치료의 기간 :**

[0394] 각각의 자원자들은 임의의 방법으로 항상 금식된 상태에서 두 가지 단일 경우에서 테스트 제품의 1개의 정제 또는 참조 약물의 1개의 경구 단일 복용량을 랜덤하게 받았다. 두 가지 연구 기간은 적어도 7일의 실제 세척 시기로 분리되었다.

[0396] **각각의 연구 기간에서 혈액의 샘플링 시점:**

[0397] 혈장의 분리와 함께, 투여전(pre-dose), 및 투여 이후 0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 3:00, 4:00, 5:00, 6:00, 8:00, 12:00, 24:00, 48:00 및 72:00

[0398] 각각의 종말점에 관하여, 혈장의 DRSP의 정량화는 Kirk et al., Rapid Communications in mass Spectrometry, 2006, 20:1247-1252.에 조정된 분석 방법에 따라 수행되었다.

[0399] 간단하게, 드로스피레논은 인간 EDTA 혈장에서 HLB 60 mg 오아시스 카트리지의 고체상(solid-phase) 추출 되었으며, 그 이후에 지라드-P 용액으로 유도체화되었고, 그때 직열 질량 분석 장비를 갖춘 액체 크로마토그래피에 주입되었다. 이러한 방법이 0.25 내지 100.40ng/mL의 범위의 인간 EDTA 혈장의 드로스피레논의 결정을 가능하게 한다.

[0401] **평가를 위한 기준:**

[0402] 약동학:

[0403] 처음의 종말점: 드로스피레논의 $AUC_{0-tlast}$ 및 C_{max}

[0404] 두번째 종말점: 드로스피레논의 t_{max}

[0405] 추가의 종말점: 계획되지 아니함

[0407] 안전

[0408] 유해 사례, 임상적 및 실험적 검색(screening) 파라미터

[0410] **통계학적 방법:**

[0411] 약동학적 종말점과 관련

[0412] ● 드로스피레논의 $AUC_{0-tlast}$ and C_{max}의 모수적 방법(parametric method) (ANOVA-log)

[0413] ● 모델에서의 공변량(covariates): 순서, 치료, 기간, 지원자 내 순서

[0414] ● 드로스피레논의 t_{max}의 비-모수적 방법(non-parametric method) (Hauschke et al. 1990

[0415] ● 드로스피레논의 $AUC_{0-tlast}$ 및 C_{max}의 비율(테스트 vs. 참조)의 90% 신뢰 구간

[0417] 안전의 평가 관련

[0418] ● 서술 통계(descriptive statistical) 평가 단독.

[0420] 생체이용률:

[0421] 로그-변환(log-transformed) 값의 90% 신뢰 구간 간격은 드로스페레논의 $AUC_{0-tlast}$ 및 C_{max}의 테스트 vs. 참조의 개체-내 비율이 계산되었고, 그 때 서술적인 방법으로 오직 해석되었으며 현행 연구(생물학적 등가성(bioequivalence)을 입증하기 위한 목적을 가지고 있지 아니한)과 같이 각각의 파라미터(CPMP/EWP/QWP/1401/98, July 2001)의 보통의 승인 범위와 비교되지 아니하였다. t_{max}의 차이(테스트-참조), 개체-내 비율의 90% 신뢰 간격이 계산되었고 서술적으로 평가되었다.

[0423] **결과**

[0424] 약동학:

[0425] 14명의 자원자 전체는 프로토콜에 따른 시험를 완수하였다. 14명의 자원자의 샘플은 분석되었으며 14명의 자원자들은 통계학적 평가를 받았다. 약동학적 및 통계적 평가를 받는 14명의 자원자에게 테스트 약제 1개의 정제(=드로스피레논 3.0mg) 또는 참조 제품의 1개의 필름-코팅된 정제(=0.3 mg/3 mg 에티닐에스트라디올 및 드로스피레논)의 경구 단일 복용 이후에 드로스피레논의 종말점 분석은 하기 표 3에 요약되어 있다.

[0426] 표 3: 테스트 제품(테스트) 및 참조 제품(참조)의 드로스피레논의 약동학적 종말점(첫번째의, 두번째의, 그리고 추가의)

표 3

[0427]

테스트 (N=14)						
변수	**기하학적 평균(geom.mean)**	**산술적 평균(arithm.mean)**	**SD**	**CV**	**범위 (range)**	**중앙값 (median)**
AUC0-tlast [ng*h/mL]	360.96	368.55	75.83	20.6	234.72 - 482.91	359.33
AUC0-inf [ng*h/mL]	452.93	462.00	93.26	20.2	312.60 - 624.12	463.65
AUCres [%]	19.12	20.04	6.62	33.0	12.13 - 33.70	17.70
Cmax [ng/mL]	16.46	17.36	5.50	31.6	6.39 - 27.79	17.41
tmax	-	3.57	1.01	28.3	2.00 - 5.00	3.50
MRT [h]	-	44.08	9.69	22.0	33.64 - 64.18	40.89
$t^{1/2}$ [h]	-	31.87	6.29	19.7	24.59 - 44.43	29.42
참조 (N=14)						
변수	**기하학적 평균(geom.mean)**	**산술적 평균(arithm.mean)**	**SD**	**CV**	**범위 (range)**	**중앙값 (median)**
AUC0-tlast [ng*h/mL]	414.60	418.58	60.46	14.4	337.80 - 527.81	397.70
AUC0-inf [ng*h/mL]	503.65	509.25	77.76	15.3	386.08 - 654.48	510.74
AUCres [%]	17.12	17.58	4.18	23.8	11.19 - 27.61	18.47
Cmax [ng/mL]	34.91	35.43	6.32	17.8	24.30 - 45.96	35.24
tmax	-	1.57	0.55	35.0	1.00 - 3.00	1.50
MRT [h]	-	38.81	6.45	16.6	29.68 - 56.00	39.39
$t^{1/2}$ [h]	-	29.78	4.41	14.8	25.21 - 43.30	28.47

[0428] 드로스피레논의 t_{max}의 차이(테스트-참조)뿐만 아니라 드로스피레논의 $AUC_{0-tlast}$ 및 C_{max}의 개체 내 비율(테스트/참조)의 90% 신뢰 구간은 하기 표 4에 표현되었다.

[0430] 표 4: 드로스피레논의 90% 신뢰 구간

표 4

[0431]

변수	점 추정량 (Point estimator)	신뢰성 한계*** (confidence limits***)	ANOVA-log (%)
AUC0-tlast (테스트/참조 비율)	0.8706*	0.8081 - 0.9380*	11.1%
Cmax (테스트/참조 비율)	0.4715*	0.3930 - 0.5658*	27.6%
tmax [h] (시험/참조 차이)	1.7650**	1.5000 - 2.5000**	-
* : 모수의 신뢰 구간(parametric confidence interval) ** : 비-모수의 신뢰 구간(non-parametric confidence interval) *** : 통계적 평가를 대상으로 한 14명의 자원자			

[0432] 테스트 약제의 1개의 정제 및 참조 제품의 정제의 경구 단일 복용의 투여 이후에 드로스피레논의 농도-시간 곡선은 두 개의 약제에 대하여 도 3a에 나타내었다(산술적 평균).

[0433] 드로스피레논의 첫번째 종말점 $AUC_{0-tlast}$ 및 C_{max}의 생체이용률 평가는 모수적 방법을 기초로 하였다(ANOVA-log).

[0434] ANOVA-log 수단에 의하여 첫번째 종말점, $AUC_{0-tlast}$의 개체-내 비율(T/R)의 90% 신뢰 구간은 0.8081 및 0.9380 사이였다. ANOVA-log 수단에 의하여 계산된 두번째 종말점 드로스피레논의 C_{max}의 개체-내 비율(T/R)의 90%-신뢰 구간은 0.3930 및 0.5658 사이였다.

[0435] 개체-내 차이의 90%-신뢰 구간의 t_{max} 두번째 종말점과 관련한 것은 1.5000 및 2.5000 시간 사이였다. 드로스피레논의 t_{max}의 차이의 점 추정량은 106분이었다(테스트 약제의 투여 이후에 관찰된 최고의 농도)

[0436] 이 기술 분야에서 드로스피레논이 생물학적으로 산성 조건에서, 인간의 위에서 접하였을 때와 같은 산성 조건을 포함하여, 불활성의 이성질체 형태로 이성질화한다는 것은 잘 알려져 있다.

[0437] 본 약동학적 연구를 수행함에 있어, 치료된 여성의 혈장 내의 드로스피레논의 불활성의 이성질체의 최종적인 존재를 발견하기 위한 분석이 수행되고 있다. 그 결과는 여성 대상자들에게 임상적으로 시험되어 모아진 혈장 샘플에서 드로스피레논의 불활성의 이성질체의 양이 발견가능 레벨 (< 1ng/ml) 미만이었고, 이는 사용되고 있는 약학적 조성물이 드로스피레논의 완전한 함량을 표적 장기에 생물학적으로 활성 형태로 방출되도록 조정되는 것을 의미한다.

[0439] 안전:

[0440] 시험 제형 및 참조 약물은 잘 견뎌졌다. 17개의 심각하지 않은(non-serious) 유해 사례(AEs)가 시험의 과정 중에 11명의 대상자에게 등록되었다.

[0441] ● 시험 제품의 투여 이후에 8명의 대상자에게서 9개의 유해 사례(AEs)가 발견되었다.

[0442] ● 참조 약물의 투여 이후에 7명의 대상자에게서 8개의 유해 사례(AEs)가 발견되었다.

[0443] 모든 유해사례는 심각하지 않은 것으로 평가되었다. 모든 유해사례는 조사관에 의하여 관련 가능한 평가하였다. 모든 AEs는 상대적으로 짧은 시간 내에 완전히 해결되었다. 실험적인 검색 결과는 유해 사례 또는 유해 약물 반응에 대한 어떠한 증거를 보여주지 아니하였다.

[0445] **결과**

[0446] 드로스피레논의 $AUC_{0-tlast}$에 기초하여, 테스트 제품의 흡수 범위는 참조 제품의 흡수 범위와 비슷하였으나, 흡수율은 현저하게 지연되어 증가된 t_{max} 및 감소된 C_{max}를 나타내었다. 시험 제품 및 참조 제품의 내성은 비슷하게 좋았다.

[0448] **2 부: 야스민엘르®과 비교하는 CO1-3mg 과 CO2-mg의 다른 비교 정제의 평가**

[0449] 이 두번째 시험의 주된 목작은 또한 DRSP를 포함하는 경구용 정제의 생체 외부(*in vitro*) 용출 프로파일 및 약동학적 파라미터 사이에 연관성을 설명하기 위한 것이다.

[0450] 경구용 테스트 정제는 각각 DRSP의 생체 외부 용출률이 빠름을 보여주거나 매우 느린 DRSP의 용출률을 보여주는 정제 CO1-3mg 및 정제 CO2-3mg이었다 (실시예 2b를 참고).

[0451] 참조 제품은 야스민엘르®였다. 두번째 시험의 방법론은 상기 1부에서 기술된 방법의 그것과 유사하다.

[0452] 간략하게 시장 표준인 약제와 비교하여 (JASMINELLE, Schering AG) 두 가지 경구용 테스트 약제(즉, CO1-3mg 및 CO2-3mg)의 생체이용률은 7일간의 간격을 두고 세가지 각각 다른 기간 동안에 금식 조건 하에서 각 경우의 (DRPS의 3mg과 일치) 단일 정제의 경구 투여 이후에 평가되었다. 제품의 상대적 생체이용률을 조사하기 위하여, 종말점(드로스피레논의 $AUC_{0-tlast}$ 및 C_{max})의 개체-내 비율(CO1-3mg vs. 참조 물질 및 CO2-3mg vs. 참조 물질)의 90% 신뢰 구간으로 정하여 졌다.

[0453] 상기 연구는 복용 이후 약 12시간 -13시간 동안 입원을 하면서, 건강한 여성 자원자들에게 단일중심(monocentric), 개방된(open), 랜덤화되어서(randomized), 단일-투여(single-dose), 세가지-기간(three-period) 교차(crossover)시험로 수행되었다.

[0454] 각각의 자원자들은 랜덤의 방법으로 금식 조건 하에서 세가지 단일 경우에 드로스피레논 3.0mg의 경구 단일 복용량을 받았다(하나의 시험 정제 CO1-3mg 또는 하나의 시험 정제 CO2-3mg 또는 하나는 야스민엘르®의 필름-코팅된 정제 중 하나)

[0455] 세 가지 연구 기간은 7일 내지 10일 사이의 실제 세척기간으로 분리되었다.

[0457] **대상 (계획되거나 분석된):**

[0458] - 완전을 위하여 계획된: 10

[0459] - 등록된 : 18

[0460] - 오직 선별된: 4

[0461] - 랜덤화된: 14

[0462] - 드롭-아웃: 0

[0463] - 프로토콜대로 완성된: 14

[0464] - 약동학적 분석을 위한 데이터 세팅: 14

[0465] - 통계학적 분석을 위한 데이터 세팅: 14

[0466] - 안전 분석을 위한 데이터 세팅: 14

[0468] **결과**

[0469] 각각의 제품(즉, CO1-3mg, CO2-3mg 및 야스민엘르®)의 1개 정제의 경구 단일 복용량의 투여 이후의 드로스피레논의 농도-시간 곡선은 도 3b에서 볼 수 있다(산술적 평균)

[0470] 다시금 일깨우기 위하여, CO1-3mg은 생체 외부에서 빠른 용출률을 보여주었다(약 30분안에 60%). 예상되로 CO1-3mg에서 얻어진 약동학적 프로파일은 야스민엘르®에서 예상된 C_{max}와 그것과 매우 유사하다. 흥미롭게도, CO1-3mg의 평균 C_{max}는 야스민엘르®의 36ng/ml임에 반하여, 30ng/ml이었다. CO1-3mg의 $AUC_{0h-tlast}$는 야스민엘르®와 유사하였다(410.58 ng*h/ml 대 440.14 ng*h/ml).

[0471] 한편, CO2-3mg은 정제 초기에 존재하는 DRSP의 5% 미만이 30분 내에 방출되고 상기 DRSP의 40% 미만이 4시간 안에 용해되기 때문에 생체 외부에서 DRSP의 매우 느린 용출률을 보여준다. 예상한대로, 상기 조성물은 야스민엘르®과 비교하여 감소된 C_{max} 및 지연된 t_{max}를 보여준다. 그러나, 상기 조성물의 평균 AUC는 낮았다. 상기 조성물은 낮은 피임 신뢰성을 보여주기 때문에 프로게스토겐-단독 제제로 사용되기에 적절하지 않다.

[0472] 실시예 2에서 기술된 생체 외부 결과와 함께 이러한 약동학적 결과는 경구 투여되었을 때, DRSP의 생체 외부 용

출률 및 그것의 약동학적 프로파일(특히 C_{max} 및 t_{max}) 사이의 관계를 설명해 준다.

[0474] **실시예 4: 실시예 3, 1부에 기술된 임상 시험에서 얻어진 실험 데이터에 기**초한 시뮬레이션 곡선

[0475] 표2에 기술되었지만 배치 80053으로부터의 DRSP의 4mg을 포함하는 정제의 경구 투여로부터 예상되는, DRSP 평균 혈장 농도 대 시간 곡선은 실시예 3에 기술된 임상 시험에서 얻어진 실험 데이터와 DRSP 혈장 농도는 DRSP의 경구 투여된 함량과 비례한다는 가정 하에 추론되었다.

[0476] A-4mg의 정제 곡선 결과는 야스민엘르® 및 표 2에 기술된 A-3mg 정제와 비교하여 도 3a 및 도 4a에 보여진다.

[0477] 도 4a 및 도4b에 설명한 것과 같이, 표 2에 기술된 정제 내 3mg 내지 4mg의 DRSP 함량의 증가는 야스민엘르®과 비교하였을 때 현저하게 지연되게 하는 t_{max}를 바꾼다고 기대되지 않는다. C_{max}는 증가한다고 기대되지만 야스민엘르®보다 현저하게 낮게 유지된다고 기대된다(야스민엘르®은 60% 미만). 흥미롭게도 평균 혈장 농도는 농도 피크 이후에 야스민엘르®보다 더 높다고 예상된다.

[0478] 도 4c는 한개의 야스민엘르® 정제 (곡선 n° 1), 한개의 A-3mg 정제 (곡선 n° 3) 및 한개의 A-4mg 정제 (곡선 n° 2)를 매 24시간마다 반복된 투여로 인한 결과로 예상되는 평균 DRSP 혈장 농도 대 시간 곡선을 보여준다.

[0479] 본 발명의 조성물에서 얻어진 곡선(즉, 곡선 n° 3 및 n° 2)은 야스민엘르® 조성물 보다 평균 C_{max} 및 평균 C_{min} 사이에 작은 차이를 보여준다. 본 발명 조성물의 반복된 투여는 그러므로 야스민엘르® 보다 더 낮은 C_{max}와 함께 더 안정된 DRSP 혈장 농도를 제공한다고 예상된다. 이러한 사실은 본 발명의 조성물이 피임약으로 사용되었을 때 월경 프로파일을 향상시키고, 부작용을 감소킨다고 예상된다.

[0480] 정제 A-4mg 경우에, t_{max} 및 다음 정제 섭취 사이 기간의 시간 동안 야스민엘르®에서 얻어진 것보다 평균 혈장 농도가 더 높다고 예상되는 것이 강조되어야 하고, 이는 더 높은 피임 신뢰성을 제공한다.

[0481] 그러므로, 정제 A-4mg은 프로게스토겐-단독 제제로 사용하기에 적절하다고 기대된다.

[0483] **실시예 5: 본 발명에 따른 조성물의 또 다른 실시예**

[0485] **1 부: 생체 외부 용출 프로파일**

[0486] 정제(B-4mg)은 DRSP 배치 N° PR100003의 실시예 1에 기술된 것과 같이 준비되었다. 각각의 정제는 DRSP를 4.0mg 포함하고 실시예 1에 기술된 것과 비슷하게 부형제를 포함한다. 정제(B-4mg)은 또한 명세서에 기술된 대로 적절한 필름-형성 성분에 의하여 코팅되었다.

[0487] 정제 결과는 실시예 2에 기술된 것과 같이 생체 외부에서 용출 테스트가 시행되었다. 상기 정제의 생체 외부에서 평균 용출 프로파일은 도 5a에서 보여준다.

[0488] DRSP의 초기 용출률은 정제의 초기에 존재하는 DRSP의 단지 약 22%만이 30분안에 방출되기 때문에 야스민엘르®과 비교하였을 때 보다 현저하게 감소되었다.

[0489] 그러나, 정제의 초기에 존재하는 DRSP의 약 66% 및 약 77%가 각각 4시간 및 6시간 내에 방출된다.

[0490] 정제 B-4mg의 생체 외부 용출 프로파일은 A-3mg 정제의 것과 유사하다(실시예 1참고). 이러한 사실은 만일 상기 DRSP가 적절한 d50, d90 및 d10을 보인다면, DRPS의 비표면적은 생체 외부 용출을 현저하게 손상시키지 않는다는 것을 설명한다.

[0492] **2 부 : 야스민엘르®과 비교한 본 발명에 따른 조성물(정제 B-4mg)의 약동학**적 파라미터 평가

[0494] **a. 방법론**

[0495] 정제 B-4mg의 약동학적 프로파일은 실시예 1, 1 부에 기술된 것과 같이 결정되었다.

[0496] 간략하게, 시장 표준(JASMINELLE, Schering AG)과 비교되는 테스트 약제(즉, B-4mg)의 생체이용률은 7일 간격을 두고 세가지의 다른 기간 동안 금식 조건 하에서 각각의 케이스에 단일 정제의 경구 투여 이후에 평가되었다.

[0497] DRSP 경구 투여는 야스민엘르® 3mg 대 정제 B-4mg(실험군)이었다.

[0498] 제품의 상대적 생체이용률을 조사하기 위하여, 종말점(드로스피레논의 $AUC_{0-tlast}$ 및 C_{max})의 개체-내 비율(B-4mg vs. 야스민엘르®)의 90% 신뢰 구간으로 정하여 졌다.

[0499] 상기 연구는 복용 이후 약 12시간 -13시간 동안 입원을 하면서, 건강한 여성 자원자들에게 단일중심(monocentric), 개방된(open), 랜덤화되어서(randomized), 단일-투여(single-dose), 세가지-기간(three-period) 교차(crossover) 시험로 수행되었다

[0500] 각각의 자원자들은 랜덤의 방법으로 금식 조건 하에서 두가지 단일 경우 중 드로스피레논의 경구 단일 복용량을 받았다(하나의 시험 정제 B-4mg 또는 하나의 야스민엘르®)

[0501] 두가지 연구 기간은 7일 내지 10일 사이의 실제 세척기간으로 분리되었다.

[0503] **대상 (계획되거나 분석된):**

[0504] - 완전을 위하여 계획된: 10

[0505] - 등록된 : 15

[0506] - 오직 선별된: 5

[0507] - 랜덤화된: 10

[0508] - 드롭-아웃: 0

[0509] - 프로토콜대로 완성된: 10

[0510] - 약동학적 분석을 위한 데이터 세팅: 10

[0511] - 통계학적 분석을 위한 데이터 세팅: 10

[0512] - 안전 분석을 위한 데이터 세팅: 10

[0514] **b. 결과**

[0515] 야스민엘르® 및 시험 제품은 모든 환자에게서 잘-견뎌졌다.

[0516] 각각의 제품 하나의 정제를 경구 단일 투여(즉, 정제 B-4mg 및 야스민엘르®)이후에 드로스피레논의 농도-시간 곡선은 도 5b에 보여진다(산술적 평균). 상기 시험의 결과는 또한 이하 표 5에 보여진다.

[0518] 표 5: 정제 B-4mg(테스트) 및 야스민엘르®(참조)의 드로스피레논의 약동학적 종말점

표 5

[0519]

테스트 (N=10)						
변수	**기하학적 평균**	**산술적 평균**	**SD**	**CV**	**범위**	**중앙값**
AUC0-tlast [ng*h/mL]	428.07	438.85	104.53	23.8	320.74 - 634.58	419.05
Cmax [ng/mL]	18.96	19.81	6.14	31.0	12.42 - 30.17	19.40
tmax [h]	-	3.900	0.876	22.5	3.000 - 5.000	4.000
참조 (N=10)						
변수	**기하학적 평균**	**산술적 평균**	**SD**	**CV**	**범위**	**중앙값**
AUC0-tlast [ng*h/mL]	386.68	394.88	90.22	22.8	217.57 - 615.65	391.49
Cmax [ngh/mL]	32.52	32.85	4.85	14.8	23.97 - 42.80	33.39
tmax [h]	-	1.700	0.979	54.1	1.000 - 4.000	1.500

[0520] B-4mg의 정제의 경구 투여 이후에 얻어진 DRSP의 약동학적 프로파일은 시뮬레이션에 기초하여 예상된 DRSP의 약동학적 프로파일과 연관되었다(실시예 4 참조).

[0521] 예상대로, 정제 B-4mg의 평균 t_{max}는 야스민엘르®과 비교하여 현저하게 지연되었다(3.9 시간 대 1.7시간). 게다가 정제 B-4mg에서 얻어진 평균 C_{max}는 야스민엘르®의 그것보다 현저하게 낮았다(19.8 대 32.9 ng*h/ml)

[0522] 정제 B-4mg의 평균 C_{max}는 야스민엘르®의 약 58%와 일치하였고, 반면, 실시예 1에서 A-3mg의 평균 C_{max}는 야스민

엘르®의 49%와 일치하였다: 정제 내의 DRSP 복용량의 증가는 평균 C_{max} 값의 현저한 변화를 유도하지 아니하였다.

[0523] 한편, 정제 B-4mg의 평균 $AUC_{0h-tlast}$은 야스민엘르의 111%이었기 때문에 DRSP 복용량의 증가는 현저하게 평균 $AUC_{0h-tlast}$ 을 향상시켰다. 실시예 1에서, 정제 A-3mg의 평균 $AUC_{0h-tlast}$ 는 야스민엘르®의 단지 86%였다.

[0524] 즉, 현재 결과는 본 발명에 따른 조성물이 야스민엘르®과 비교할 때 DRSP의 낮은 평균 C_{max} 와 지연된 평균 t_{max} 값과 함께 높은 값의 평균 $AUC_{0h-tlast}$을 얻을 수 있게 한다는 것을 명확하게 보여준다.

[0525] 24시간 마다 정제 B-4mg의 반복된 투여는 정제 A-4mg에서 기대되는 것과 비슷한 DRSP 혈장 농도 프로파일을 당연하게 제공한다(도 4C의, 곡선 n° 2 참조).

[0526] 결과적으로, 본 발명의 약학적 정제, 정제 A-4mg 및 정제 B-4mg와 같은, 피임약-단독 제제로 사용되기에 적당하다고 여겨질 수 있다.. 이러한 피임약은 좋은 내성을 가지며, 높고 변동되는 DRSP 혈장 농도와 관계되는 부작용의 발생을 억제하는 것으로 기대된다.

[0529] **3 부: 본 발명에 따르는 약학적 조성물의 피임 효율 평가**

[0531] 본 연구의 목적은 DRSP를 단독 피임약 성분으로 포함하고 24/4 요법으로 투여되는 본 발명에 따르는 피임약 제제가 심지어 간헐적으로 제제가 연기된 경우에도 배란을 억제하는 것을 가능하게 하는 것을 설명하는 것이다.

[0532] 피임약 제제는 상기 실시예 5, 2부에 정의된 것과 같은 정제 B-4mg 24개와 플라시보 정제 4개로 이루어져 있다.

[0534] **a. 방법론**

[0535] 본 연구는 개방-표지(an open-label) 단일 중심 시험으로 되었다.

[0536] 본 연구를 할 수 있는 대상자들은 20-30세의 나이였으며, 체질량지수<30kg/m^2, 규칙적인 월경 주기(지난 6개월 동안 적어도 4번의 규칙적인 주기)을 가졌으며 연구의 전체 기간 동안 기꺼이 콘돔을 사용하였다. (의심되는) 임신, 활성 또는 과거의 혈전색전성 질환(thromboembolic disorder), 현재의 또는 과거의 심각한 간장병(hepatic disease), 자궁내막(endometrium)의 암종(carcinoma), 에스트로겐-의존(estrogen-dependent) 종양(neoplasia)으로 의심되거나 다른 것으로 알려진, 진단 미확정의 질 출혈(vaginal bleeding), 간 효소-유도(enzyme-inducing) 약물 및 다른 약물을 사용하는 대상자들은 배제되었다.

[0537] 이 시험에 등록된 전체 여성은 20명이었고, 2번의 치료 및 2번의 후속(follow-up) 사이클이 수행되었다.

[0539] 표 6: 등록된 환자들의 파라미터

표 6

[0540]

	나이	무게 (kg)	BMI (Kg/m^2)	최대혈압 (Systolic blood pressure) (mmHg)	최저혈압 (olic blood pressure) (mmHg)	심박수 (Heart rate) (beats/mm)
평균±표준편차 (Mean±Std dev)	24.6 ± 2.4	60.28 ± 7.95	22.76 3.19	110.3 ± 10.3	64.1 ± 7.0	65.4 ± 5.7
중앙값	24.5	59.1	22.39	115.0	62.5	64.0
최대, 최소	20 ; 29	50.0 ; 79.2	18.1 ; 30.0	90 ; 120	50 ; 80	58 ; 80

[0541] 대상자들은 2번의 사이클 동안 24/4 요법으로 4mg의 DRSP을 포함하는 정제로 매일 처치되었다. 선별하는 방문 이후에 대상자들은 사이클의 첫번째 날(즉, 질 출혈의 시작의 첫번째 날)에 처치를 시작하였다. 대상자들은 각각 처치 사이클의 1일부터 24일 동안 정해진 시간에 DRSP 4mg의 하나의 정제를 섭취하였으며 각각 처치 사이클의 25일부터 28일 동안은 정해진 시간에 플라시보 정제를 섭취하였고, 2번째 주기의 5일째 및 13일째은 예외로 하였다. 이러한 두날에는 정제 섭취는 24시간 지연되었다(즉, 5일 및 13일째에는 제제를 섭취하지 않았으며, 6일 및 15일 째에는 각각 2개의 정제를 섭취했음). 완전한 연구는 56-일 치료 기간 및 28일 치료 후 후속 기간으로 이루어졌다. 사전 동의를 얻은 후에, 대상자들은 부인과 시험 및 일반적인 의학 시험, 표준 12 유도 심전도(12-lead ECG), 혈액학(hematology), 생화학 및 요검사(urinalysis) 실험실 테스트를 겪게 되었다. 적법성 기

준(eligibility criteria)을 준수가 확인되고 질 출혈의 개시 첫번째 날에 소변 임신 테스트가 음성 결과를 수행된 이후에, 대상자는 연구에 포함되었으며 연구 치료가 시작되었다.

[0542] 호르몬 결정(프로게스테론, 17-베타-에스트라디올, FSH 및 LH)의 혈액 샘플링은 1일 내지 84일 동안 3일마다 수행되었으며 몸무게, 혈압 및 심박수의 평가는 매 방문마다 수행되었다. 혈청 프로게스테론, 17-베타-에스트라디올, FSH 및 LH 농도는 승인된 상업적인 생체 외부 진단 키트(VIDAS, ELFA Biomerieux)를 이용하여 측정되었다. 샘플의 각 세트에서 내부 조절은 포함되었다.

[0543] 두번의 소변 임신 테스트는 연구 동안에 수행되었다.

[0544] ■ 연구 처치를 시작하기 바로 전에 "임신한 여성"의 배제 기준을 확인하기 위하여 첫번째 사이클의 첫날 방문 때에: 대상자들은 만일 이 테스트에서 양성이면 배제되었다.

[0545] ■ 후속 사이클의 7일째 방문 때에

[0546] 처치 동안의 배란의 발생은 Landgren et al.의 기준을 이용하여 혈청 프로게스트론 농도를 기준으로 하여 결정되었다. 그러므로, 배란은 프로게스테론 농도>5.04ng/ml이 적어도 2개의 연속적인 프로게스테론 샘플들에서 유지되는 것이 일어나는 것으로 판단되었다.

[0548] **b. 결과**

[0549] 도 6a 및 6b는 혈장 프로게스테론 레벨 및 혈장 에스트라디올 레벨의 개별의 값을 각각 도표로 보여주었다.

[0550] 모든 여성들에게, 조직적으로 프로게스테론 레벨 값은 모든 치료 기간(플라시보 기간을 포함하여) 5.04ng/ml보다 낮았다. 프로게스테론의 최고 값은 단일 여성에게 또한 치료 기간 동안(플라시보 기간을 포함하여) 단지 한번 3ng/ml이 관찰되었다.

[0551] 이러한 결과는 2 사이클 동안에, 배란이 일어나지 않았음을 보여준다. 반대로 28일의 후속 사이클 동안에, 치료의 중단이 있으면, 20명 중 17명에게서 프로게스토겐 레벨은 5.04ng/ml 이상으로 향상되며, 이는 배란이 돌아오는 것을 보여준다. 프로게스토겐의 첫번째 레벨이 5.04ng/ml 이상이 되는 최소의 시간은 플라시보 정제 이후 15일째였다.

[0552] 처치 중 두번째 사이클 동안에, 평균 에스트라디올의 레벨은 후속 사이클 동안에 측정된 값에 비하여 현저하게 낮았다.

[0553] 현저히, 에스트라디올의 분비는 치료 기간 동안에 완전히 억제되지 않는다.

[0554] 결론적으로, 이러한 데이터는 본 발명의 조성물이 POP로서 24/4 요법으로 사용되었을 때 심지어 플라시보 기간이 존재한 경우에도 신뢰할만한 배란의 억제를 제공한다는 것을 확인시켜준다.

[0555] 이러한 실험적 데이터의 관점에서, 본 발명의 단독-프로게스토겐 피임약은 심혈관계 시스템에 작은 부작용을 가지는 야스민®과 같은 전통적인 복합 제제와 같이 비슷한 신뢰성 및 효율을 보여준다는 것을 기대된다.

[0557] **실시예 6: 본 발명에 따른 또 다른 실시예 조성**

[0558] 4mg의 드로스피레논을 포함하는 정제(C-4mg)가 직접 타정법을 이용하여 제조되었다. 정제의 조정은 하기에 기술된 것과 같다.

[0560] 표 7: 정제의 조성(C-4mg, 실험군)

표 7

[0561]

물질	mg/정제
드로스피레논(PR100311)	4.00
미세결정 셀룰로오즈 PH102	33.02
무수 락토오즈 PS =20%, <45 ㎛	17.50
이산화 규소	0.29
마그네슘 스테아레이트	0,33
코팅 (Opadry II 85F18422 white)	1.65
TOTAL	56.75

[0562] DRSP 배치 PR100311은 0.66m^2/g의 비표면적을 특징으로 한다.

[0563] 이러한 정제들의 생체 외부 용출률 및 약동학적 파라미터는 실시예 2 및 실시예 3, 각각에 기술된 것처럼 결정되었다.

[0565] 표 8: 정제 C-4mg의 생체 외부에서 DRSP 용출률 및 DRSP의 약동학적 프로파일

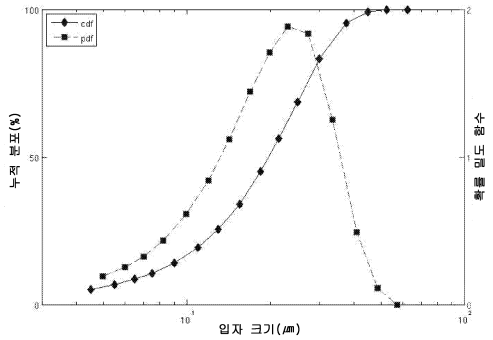
표 8

[0566]

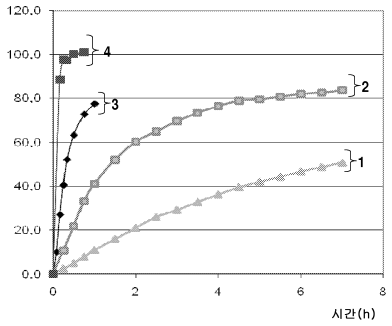
생체 외부 용출	30분 내에 용해된 DRSP의 %	45.8
	4시간 내에 용해된 DRSP의 %	88.3
약동학	평균 C_{max} (ng/ml)	26
	평균 t_{max} (h)	3.6
	평균 $AUC_{0-tlast}$ (ng*h/mL)	643

도면

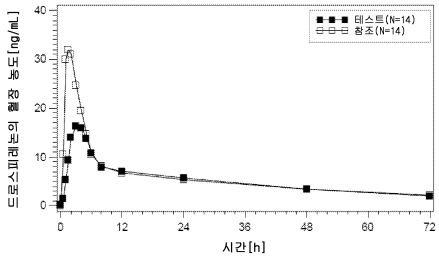
도면1



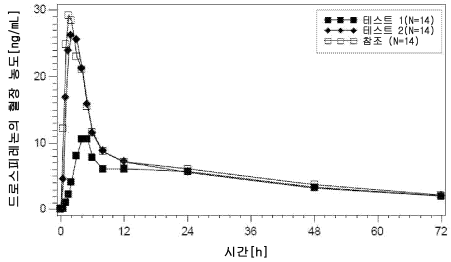
도면2



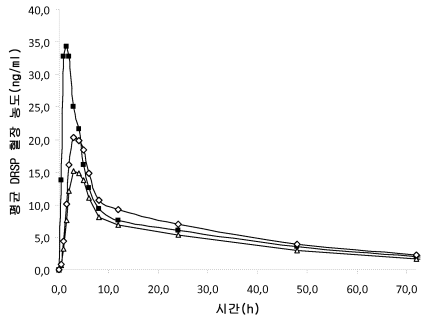
도면3a



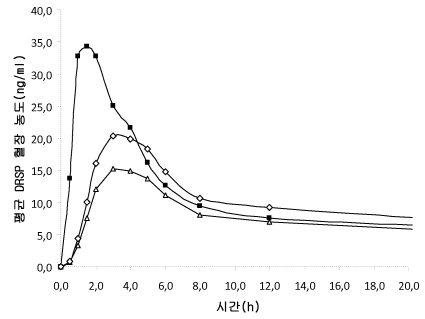
도면3b



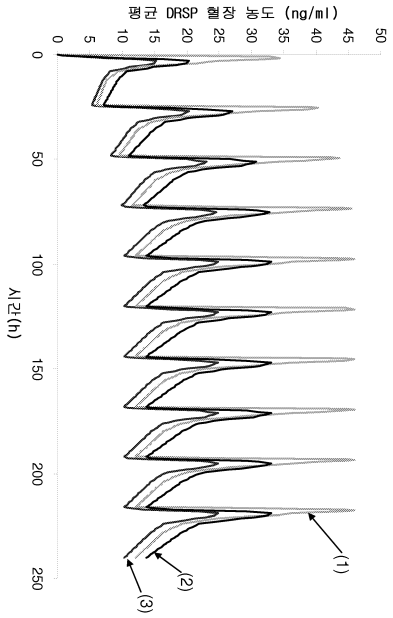
도면4a



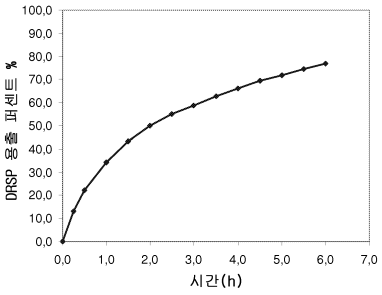
도면4b



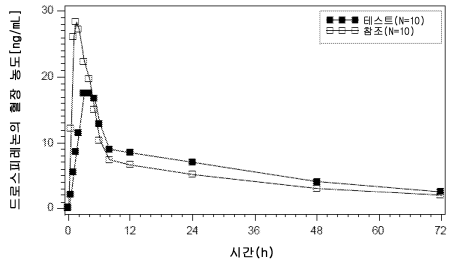
도면4c



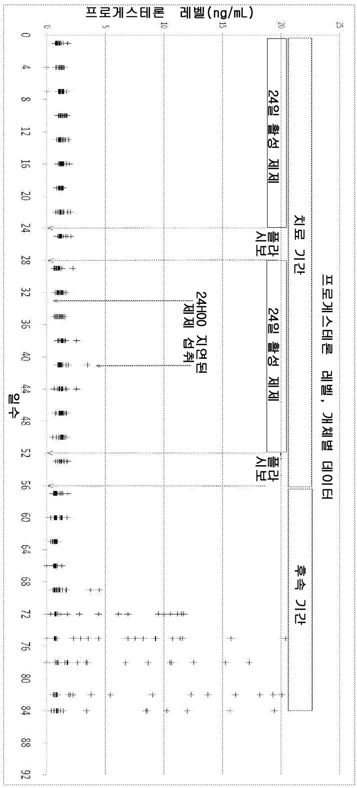
도면5a



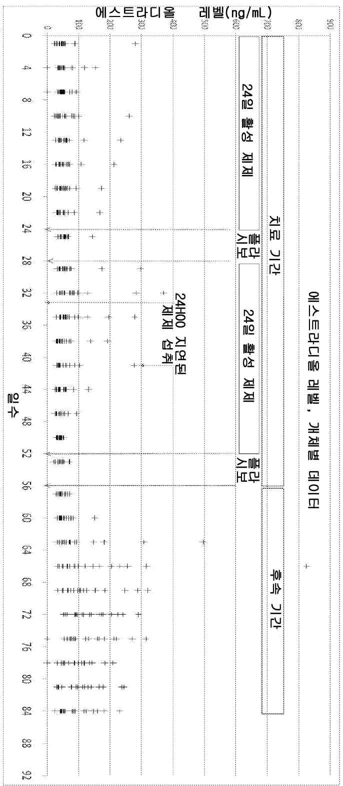
도면5b



도면6a


프로게스테론 레벨(ng/mL)
24일 활성 제제
플라시보
24H00 지연된 제제 섭취
24일 활성 제제
플라시보
치료 기간
후속 기간
프로게스테론 레벨, 개체별 데이터
일수

도면6b


에스트라디올 레벨(ng/mL)
24일 활성 제제
플라시보
24H00 지연된 제제 섭취
24일 활성 제제
플라시보
치료 기간
후속 기간
에스트라디올 레벨, 개체별 데이터
일수