(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0128214
(43) 공개일자 2020년11월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 9/48* (2006.01) *A61K 31/565* (2006.01)
*A61K 31/57* (2006.01) *A61K 47/44* (2017.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 9/4858* (2013.01)
*A61K 31/565* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7032034(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년06월18일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2015-7001189
원출원일자(국제) 2013년06월18일
심사청구일자 2018년06월18일
(85) 번역문제출일자 2020년11월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/046445
(87) 국제공개번호 WO 2013/192251
국제공개일자 2013년12월27일
(30) 우선권주장
61/661,302 2012년06월18일 미국(US)
*(뒷면에 계속)*

(71) 출원인
**쎄러퓨틱스엠디, 인코퍼레이티드**
미국 플로리다 보카 러톤 야마토 로드 951 스위트 220 (우: 33431)
(72) 발명자
**베르닉, 브라이언, 에이.**
미국 33496 플로리다 보카 래턴 미들브룩 웨이 17601
**카카케, 재니스, 루이스**
미국 33137 플로리다 마이애미 엔이 57 스트리트 527
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**특허법인 남앤남**

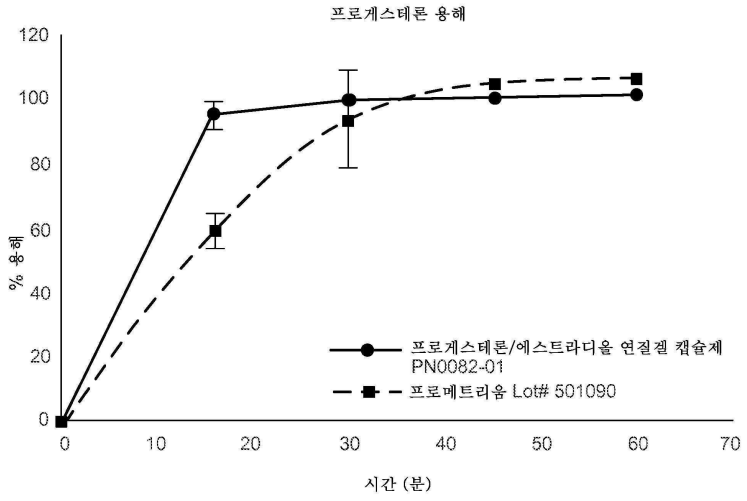
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **천연 병용 호르몬 대체 제형 및 요법**

## (57) 요 약

에스트로겐 및 프로게스테론 대체 요법이 본 명세서에 제공된다. 특히, 다음의 제형이 본 명세서에 제공된다: 프로게스테론이 없는 가용화된 에스트라디올; 에스트라디올이 없는 미분화된 프로게스테론; 부분적으로 가용화된 프로게스테론과 함께 미분화된 프로게스테론; 미분화된 프로게스테론과 함께 가용화된 에스트라디올; 부분적으로 가용화된 프로게스테론과 병용되는 미분화된 프로게스테론과 함께 가용화된 에스트라디올; 및 가용화된 프로게스테론과 함께 가용화된 에스트라디올.

*대 표 도* - 도5



(52) CPC특허분류
*A61K 31/57* (2013.01)
*A61K 47/44* (2013.01)
(72) 발명자
**페르시카너, 피터, 에이치.알.**
미국 33496 플로리다 보카 래턴 로얄 코브 웨이 17070
**이라니, 네다**
미국 33410 플로리다 팜 비치 가든즈 실버리프 오크 코트 1703
**아마디오, 줄리아, 엠.**
미국 33432 플로리다 보카 래턴 플라자 리얼 스트리트 101 아파트먼트 801

(30) 우선권주장
61/662,265 2012년06월20일 미국(US)
13/684,002 2012년11월21일 미국(US)
13/843,428 2013년03월15일 미국(US)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

필요로 하는 포유동물에게, 에스트라디올 및 프로게스테론을 투여하기 위한 약제학적 제형으로서,

(i) 가용화된 에스트라디올; 및

(ii) 완전 가용화된 프로게스테론 또는 부분적으로 가용화된 프로게스테론과;

(iii) 오일을 포함하고, 여기서 상기 오일은 중쇄(medium chain) 지방산 글리콜 에스테르 또는 이의 혼합물을 포함하는, 약제학적 제형.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 오일이 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜의 중쇄 지방산 에스테르, 또는 이의 혼합물을 포함하고, 여기서 상기 중쇄 지방산은 주로:

C6 내지 C12 지방산,

C6 내지 C10 지방산,

C8 내지 C12 지방산, 또는

C8 내지 C10 지방산인, 약제학적 제형.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 오일이 주로 모노- 및 다이글리세라이드인, 약제학적 제형.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 지방산이 주로 C8 내지 C10인, 약제학적 제형.

### 청구항 5

제3항에 있어서, 상기 지방산이 주로 포화되는, 약제학적 제형.

### 청구항 6

제4항에 있어서, 상기 지방산이 주로 포화되는, 약제학적 제형.

### 청구항 7

제2항에 있어서, 상기 오일이 주로 트라이글리세라이드인, 약제학적 제형.

### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 지방산이 주로 C8 및 C10인, 약제학적 제형.

### 청구항 9

제7항에 있어서, 상기 지방산이 주로 포화되는, 약제학적 제형.

### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 지방산이 주로 포화되는, 약제학적 제형.

### 청구항 11

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 비-이온성 계면활성제를 추가로 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 12**

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 비-이온성 계면활성제를 추가로 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 13**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 에스트라디올 및 미분화되고(micronized), 부분적으로 가용화된 프로게스테론을 포함하며, 여기서 총 프로게스테론의 80% 이상은 가용화되는, 약제학적 제형.

**청구항 14**

제11항에 있어서, 상기 계면활성제가 라우로일 폴리옥실-32-글리세라이드인, 약제학적 제형.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 경질 캡슐제, 연질 캡슐제, 또는 경구 투여용 정제인, 약제학적 제형.

**청구항 16**

제1항에 있어서,

프로게스테론 30 내지 35 wt%,

에스트라디올 0.1 내지 0.4 wt%,

주로 중쇄 지방산 모노- 및 다이글리세라이드인 오일 55 내지 75 wt%, 및

비-이온성 계면활성제 0.5 내지 10 wt%를 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 캡슐제가 젤라틴, 글리세롤 및 착색제를 포함하는, 약제학적 제형.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따르는 캡슐화된 약제학적 제형의 유효량을 여성에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 호르몬 대체 요법(hormone replacement therapy)을 필요로 하는 여성에서 이를 수행하는 방법.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 관련 출원들과의 상호 참조

[0002] 본 출원은 다음 미국 특허 출원에 대한 우선권을 주장한다. 2012년 11월 21일자로 출원된, "천연 병용 호르몬 대체 요법(NATURAL COMBINATION HORMONE REPLACEMENT THERAPIES)"이란 제목의 미국 특허 출원 제13/684,002호; 2012년 6월 18일자로 출원된, "에스트라디올 제형(ESTRADIOL FORMULATIONS)"이란 제목의 미국 가출원 제61/661,302호; 2012년 6월 20일자로 출원된, "프로게스테론 제형(PROGESTERONE FORMULATIONS)"이란 제목의 미국 가출원 제61/662,265호; 2013년 3월 15일자로 출원된, "천연 병용 호르몬 대체 제형 및 요법(natural Combination hormone replacement FORMULATIONS AND therapies)"이란 제목의 미국 특허출원 제13/843,428호. 상기 언급한 모든 출원은 그의 전문이 본 원에 참조로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 기술은 각각 본 원에서 하기 정의되는 바와 같은, 에스트로겐-결핍 및 프로게스테론-결핍 상태의 치료와 관련하여 폐경 전, 폐경전후기(peri-menopausal), 폐경기 및 폐경 후 여성의 치료를 위해 단독으로 및 병용되는 각각의 에스트라디올 및 프로게스테론을 위해 제공된 제형에 의한, 천연 에스트로겐 및 프로게스테론 대체 요법에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0005] 관련 분야의 논의

[0006] 호르몬 대체 요법(Hormone Replacement Therapy: HRT)은 적절한 호르몬 생성이 결여된 여성에서 호르몬 수준을 증가시키도록 디자인된 하나 이상의 약제 군의 사용을 포함하는 의학적 처치이다. HRT는 대상이 폐경 전, 폐경 전후기, 폐경기 또는 폐경 후인지와 무관하게 감소된 순환 에스트로겐 및 프로게스테론 호르몬에 의해 유발되는 증상을 경감시키고 예방할 수 있다. 그러나, 특정 증상적 상태는 폐경 과정의 각 단계 동안 존재할 수 있다.

[0007] HRT는 현재 다양한 형태로 이용가능하다. 한 치료법은 저용량의 하나 이상의 에스트로겐 투여를 포함한다. 다른 것은 프로게스테론 또는 프로게스틴(progestin)이라 불리우는, 화학적 동족체의 투여를 포함한다. 프로게스테론 투여는 기타 질환 상태의 치료 중에, 예를 들어, 자궁내막 증식증(비후)을 포함하고 자궁내막암의 발생률을 감소시키는 에스트로겐 투여로부터의 특정한 바람직하지 못한 부작용을 경감시키는 작용을 한다.

[0008] 용량 투여를 위한 타이밍은 종종 주기적으로 변하는데, 에스트로겐은 매일 투여하고, 프로게스테론은 대략 매달 2주 동안 투여하게 되며; 방법은 종종 "주기적-순차적(Cyclic-Sequential)" 또는 "순차적-병용(Sequentially-Combined) HRT로서 언급된다." 이 방법은 자연스러운 월경 주기를 모의하고자 하며, 통상 프로게스테론이 멈춘 후의 주기와 유사한 월경을 유발한다. 대안적인 지속적 방법이 종종 폐경전후기 또는 최근 폐경된 여성에서 불규칙한 출혈을 일으키기 때문에, 이 섭생은 이러한 여성들에서 가장 통상적으로 사용된다. 에스트로겐 및 프로게스테론을 모두 매일 투여하는 일정 용량인, 대안적 방법은 "지속적-병용(Continuous-Combined) HRT"라 불리운다." 이 방법은 대개 월경을 유발하지 않고, 여성이 얼마 동안 폐경기였던 이후 대부분 종종 사용된다.

[0009] 다양한 형태의 에스트로겐 및 다양한 형태의 프로게스테론이, 예를 들어, 정제, 캡슐제, 및 패치를 포함한 다양한 투여 용량 형태를 통해 HRT에서 사용된다.

[0010] 사람의 몸에서 자연적으로 생성되는 호르몬과 화학 구조가 동일한, "생체-적합(Bio-identical)" 호르몬이 사용될 수 있고, 종종 천연 호르몬 대체 요법(Natural Hormone Replacement Therapy) 또는 NHRT로서 언급된다.

[0011] 이들 천연 또는 생체-적합 호르몬은 사람의 몸에서 자연적으로 발생되는 (내인성(endogenous)) 프로게스테론뿐만 아니라, 에스트라디올, 에스트론 또는 에스트리올(3개의 주요 에스트로겐)의 화학 구조식 및 효과에 상응하도록 다양한 성분으로부터 제형화된다.

[0012] 현재, 생체-적합 에스트라디올이 유명 상표(branded) 및 제네릭(generic) FDA 승인 버젼으로 둘다 이용가능하다. HRT를 위한 FDA-승인된 생체-적합 프로게스테론은 혁신기업(innovator)에 의해 허가를 받및 및 테바(Teva (이스라엘)) 및 소프겐 아메리카스, 인코포레이티드(Sofgen Americas, Inc.)(뉴욕)에 의해 제공된 제네릭 제품 제네릭과 함께, 프로메트리움(PROMETRIUM)(프로게스테론, USP) (일리노이주 애보트 파크 소재, 애보트 래보러토리즈(Abbott Laboratories))으로서 상용 확인된 유명 상표 단독 약물로서 이용가능하다. 프로메트리움은 NDA # N019781로 1998년 5월 14일자로 미국에서 판매 승인되었다. 이 제품에 대해 승인된 처방 정보(Rev June 2009) ("프로메트리움 처방 정보")에 따라, 프로메트리움은 사람의 난소 기원의 프로게스테론과 화학적으로 동일한 합성 프로게스테론을 포함한다. 캡슐제는 100 mg 또는 200 mg의 미분화된(micronized) 프로게스테론을 포함한다. 비활성 성분들은 땅콩 오일, 젤라틴, 글리세린, 레시틴, 이산화티탄, 및 황색과 적색 염료를 포함한다.

[0013] 기타 제품들, 예를 들어, 프렘프로(PREMPRO) (콘쥬게이트된 에스트로겐/메드록시프로게스테론 아세테이트 정제) 및 프렘파제(PREMPHASE) (콘쥬게이트된 에스트로겐 + 메드록시프로게스테론 아세테이트 정제) (와이어스 래보러토리즈(Wyeth Laboratories), 파이자, 인코포레이티드(Pfizer, Inc.)의 분국, 뉴욕 소재)는 프레마린(PREMARIN) (암말의 뇨로부터 유래된 에스트로겐) 및 합성 메드록시프로게스테론 아세테이트를 함유하는 지속적-병용 및 주기적-순차적 제품을 모두 제공한다. 기타 제품들이 이용가능하다. 그러나, 생체-적합 에스트라디올 및 생체-적합 프로게스테론이 병용되는 FDA 승인된 제품이 오늘날 시장에 존재하지 않는다.

## *발명의 내용*

[0014] 발명의 요약

[0015] 본 기술의 다양한 실시양태에 따라, 가용화된 에스트라디올 및 미분화 및/또는 부분 또는 완전 가용화된 프로게스테론의 약제학적 제형을 통해 주기적-순차적 및 지속적-병용 전달을 포함하는 천연 호르몬 대체 요법이 제공된다. 매일 함께 전달되는 에스트라디올 및 미분화 및/또는 부분 또는 완전 가용화된 프로게스테론은 단일 단위 용량으로 또는 별도의 단위 용량으로, 통상적으로 연질 캡슐제로 합해질 수 있다. 28-일 또는 매월 섭생의 정제 또는 캡슐제는 준수사항을 개선하도록 확인된 전달 일수를 갖는 단일 블리스터 팩(blister pack)으로 포장

될 수 있다. 각각 본 발명에 따라, 천연 호르몬의 다양한 예시적 제형, 및 호르몬 대체 요법을 위한 이들 제형의 용도가 하기에 제시되어 있다.

[0016] 이에 따라, 예시적 실시양태에서, 본 발명은 중쇄 지방산 글리콜 에스테르 또는 이의 혼합물을 포함하는 오일 중에 (i) 가용화된 에스트라디올 및 (ii) 완전 가용화된 프로게스테론 또는 부분적으로 가용화된 프로게스테론을 포함하는, 이를 필요로 하는 포유동물에 에스트라디올 및 프로게스테론을 투여하기 위한 약제학적 제형을 포함한다. 상기 특정 실시양태에서, 오일은 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜의 중쇄 지방산 에스테르, 또는 이의 혼합물을 포함하고, 여기서 중쇄 지방산은 압도적으로 다음을 포함한다: 포화 지방산을 포함한, C6 내지 C12 지방산, C6 내지 C10 지방산, C8 내지 C12 지방산, 또는 C8 내지 C10 지방산. 상기 특정 실시양태는 비-이온성 계면활성제를 포함한, 계면활성제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 프로게스테론은 미분화 및 가용화된 형태로 존재하는데, 즉 이의 일부는 미분화되고 현탁되며, 이의 일부는 가용화되고, 어떤 경우에, 약 80% 정도까지 가용화된다. 호르몬 대체 요법을 수행하는 방법을 포함한 사용 방법이 또한 본 발명의 범위 내에 속한다.

## *도면의 간단한 설명*

[0017] 본 명세서에 포함되고 명세서의 일부를 형성하는, 첨부된 도면은 본 기술을 예시하며, 또한 설명과 함께, 기재의 원리를 설명하고, 관련 분야의 숙련가가 기재된 실시양태들을 제조 및 이용할 수 있도록 사용된다.

도 1은 본 발명의 다양한 실시양태에 따르는 충전 물질(fill material)의 예시적인 제조 공정을 설명하는 것이다;

도 2는 본 발명의 다양한 실시양태에 따르는 연질겔(softgel) 물질의 예시적인 제조 공정을 설명하는 것이다;

도 3은 본 발명의 다양한 실시양태에 따르는 예시적인 제조 공정을 설명하는 것이다;

도 4는 실시예 10에서 수득된 입자 분포의 그래프를 설명하는 것이다;

도 5는 본 발명의 다양한 실시양태에 따르는 제형의 용해 연구를 설명하는 것이다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0018] 예시된 양태의 상세한 설명

[0019] 흔히, 많은 활성 성분이 치료를 필요로 하는 환자에 의해 완전히 흡수되지 않기 때문에 더 높게 권고된 약제의 경구 용량이 제시된 질환 상태를 치료하기 위해 필요하다. 환언하면, 예를 들어, 프로게스테론과 같은 약제의 보다 잘-흡수되는 투여 형태, 또는 단독으로 또는 에스트라디올과 병용하여 대상 중에 프로게스테론의 더 큰 흡수 농도를 제공하는 투여 형태는 현재 권고된 것보다 낮은 투여 농도로 투여되어, 잠재적으로 다른 잠재적 이점 중에, 부작용 프로파일을 감소시키거나 최소화시킬 수 있다.

[0020] 정의

[0021] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "미분화된 프로게스테론(micronized progesterone)"은 약 15 마이크론 미만의 X50 입자 크기값을 갖고/갖거나 약 25 마이크론 미만의 X90 입자 크기값을 갖는 미분화된 프로게스테론을 포함한다.

[0022] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "X50"은 샘플에서 입자의 1/2이 제시된 숫자보다 직경이 작음을 의미한다. 예를 들어, 5 마이크론의 X50을 갖는 미분화된 프로게스테론은 미분화된 프로게스테론의 제시된 샘플의 경우, 입자의 1/2이 5 마이크론 미만의 직경을 가짐을 의미한다. 유사하게, 용어 "X90"은 샘플에서 입자의 90%가 제시된 숫자보다 직경이 작음을 의미한다.

[0023] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "중쇄(medium chain)"는 C4-C18을 포함하고, C6-C12 물질, 글리세롤의 지방산 에스테르, 지방산, 및 상기 물질의 모노-, 다이- 및 트라이-글리세라이드를 포함하는, 임의의 중쇄 탄소-함유 물질을 의미한다. 추가 설명을 위해, C6-C14 지방산, C6-C12 지방산 및 C8-C10 지방산은 모두 중쇄 지방산이고, 본 명세서가 중쇄 지방산, 예를 들어, 글리세롤 또는 기타 글리콜의 중쇄 지방산 에스테르의 사용을 요구하는 경우에 사용될 수 있다.

[0024] 용어 "균일한 분포(uniform distribution)"는 유사한 투여 농도 및 동일한 USP 용해 장치에서 프로메트리움에 비하여 용해 시험에서 프로게스테론의 균일한 분산, 용해도 또는 응집의 결여 중 하나 이상을 의미한다.

[0025] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "생체 이용가능성(bioavailability)"은 혈액 (혈청 또는 혈장) 중 활성 성분 (예: 프로게스테론 또는 에스트라디올)의 농도를 의미한다. 상대적인 생체 이용가능성은 시간에 대한 혈액 (혈청 또는 혈장)의 농도로서 측정될 수 있다. 다른 약동학적(pharmacokinetic: PK) 척도는 AUC, Cmax 및 선택적으로, Tmax를 포함한 적절한 메트릭스에 의해 측정되는, 생체 이용가능성을 측정하고 평가하는데 사용될 수 있다.

[0026] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "AUC"는 시간에 대한 프로게스테론 또는 에스트라디올 (이는 또한 문헌에서 17β-에스트라디올, 에스트라디올 또는 E2로서 지칭된다)의 혈액 농도 변화를 나타내는 곡선 아래 면적을 지칭한다.

[0027] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "Cmax"는 시간에 대한 프로게스테론 또는 에스트라디올의 혈액 농도 변화를 나타내는 곡선 상에 제시된 혈액 농도의 최대값을 지칭한다.

[0028] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "Tmax"는 프로게스테론 또는 에스트라디올 혈액 농도가 최대값에 도달하는데 걸리는 시간을 지칭한다.

[0029] 포괄적으로 AUC, Cmax 및, 선택적으로, Tmax는 동물, 특히 사람을 포함하는 포유동물 대상에서 프로게스테론과 같은 특별한 의약품의 약동학적 반응을 특성화할 수 있는 주요 약동학적 파라미터이다.

[0030] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "가용화제(solubilizer)"는, 예를 들어 그리고 제한없이, 적절한 약제학적으로 허용되는 부형제(예: 용매, 조용매, 계면활성제, 유화제, 오일 및 담체)를 포함한, 활성 약제학적 성분(들)(active pharmaceutical ingredient) ("API") (예: 에스트라디올 및/또는 프로게스테론)의 용해도를 가용화시키거나 개선하기 위하여 사용될 수 있는 임의의 물질 또는 물질의 혼합물을 의미한다.

[0031] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "부형제(excipient)"는 담체, 용매, 오일, 윤활제 및 약제학적 제품을 제형화하는데 사용되는 기타 물질과 같은 비-활성 약제학적 성분 물질을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 활성 약제학적 성분들은 또한 "API"로서 지칭된다. 그들은 일반적으로 미국 식품의약청(United States Food and Drug Administration)이 반포한 것들을 포함한, 정립된 정부 표준에 따라, 동물, 특히 사람을 포함하는 포유동물에 투여하기에 안전하다.

[0032] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "오일(oil)"은 약제학적으로 허용되는 물질, 예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같은 미분화된 프로게스테론을 포함한, 임의의 적절한 프로게스테론, 출발 물질 또는 전구체를 현탁시키고/시키거나 가용화시키는 땅콩 오일이 아닌 다른 유기 오일일 수 있다. 보다 특히, 오일은, 예를 들어 그리고 제한없이, 일반적으로 하나 이상의 모노-, 다이- 및 트라이글리세라이드 또는 이의 유도체나, 이의 혼합물로 이루어진 중쇄 지방산으로서 공지된 군의 중쇄 지방산을 포함할 수 있다.

[0033] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "완전 가용화된(fully solubilized) 프로게스테론"은 용액 중 약 100%, 예를 들어, 용액 중 98% 이상인 프로게스테론을 의미한다.

[0034] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "부분적으로 가용화된(partially solubilized) 프로게스테론"은 약 100% 이하지만 이를 포함하지는 않는, 예를 들어, 용액 중 98% 이하지만 이를 포함하지는 않는 프로게스테론 및 현탁액 중 2% 이상의 미분화된 프로게스테론인 임의의 용해 상태로 존재하는 프로게스테론을 의미한다.

[0035] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 에스트라디올은 무수 및 반수화물 형태의 에스트라디올을 포함한다.

[0036] 설명

[0037] 본 명세서에는 하기의 제형이 제공된다: 프로게스테론이 없는 가용화된 에스트라디올; 에스트라디올이 없는 미분화된 프로게스테론; 부분적으로 가용화된 프로게스테론과 함께 미분화된 프로게스테론; 미분화된 프로게스테론과 함께 가용화된 에스트라디올; 부분적으로 가용화된 프로게스테론과 병용되는 미분화된 프로게스테론과 함께 가용화된 에스트라디올; 및 가용화된 프로게스테론과 함께 가용화된 에스트라디올. 본 명세서에 제공된 기본 제형 개념은 에스트라디올 및 프로게스테론의 다른 천연 또는 합성 형태와 함께 사용될 수 있다. 미분화(Micronization) 사양, 태양 및 실시양태는 본 명세서에서 다시 정의된다.

[0038] 일반적으로, 본 명세서에 기술된 약제학적 제형은, 예를 들어 그리고 제한없이, 연질 젤라틴 캡슐제를 포함한, 당 분야에 잘 공지된 하나 이상의 물질의 충전 캡슐제, 통상 연질 캡슐제로서 제조되어 투여된다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 미분화된 프로게스테론은 또한 표준 기술을 사용하여 정제 또는 기타 잘-알려진 경구 투여

용량 형태로 투여하기 위하여 제조될 수 있다.

[0039] 본 기재의 다른 태양은 미분화된 프로게스테론, 부분적으로 가용화된 프로게스테론과 함께 미분화된 프로게스테론 및 완전 가용화된 프로게스테론의 약제학적 제형을 포함하며, 여기서 상기 제형은 동일한 투여 농도로 투여되는 경우에 프로메트리움에 의해 제공되는 생체 이용가능성에 비하여, 치료할 대상에 증가된 프로게스테론 생체 이용가능성을 제공할 수 있다.

[0040] 다양한 태양 및 실시양태에 따라, 용해도 비 (즉, 용액에 도입되는 용질의 비)가 주목할 만하다. 본 명세서에서 논의되는 의도하는 용량으로 인하여, 전체 용액의 중량에 대한 에스트라디올의 중량비도 또한 주목할 만하다. 특히, 캡슐제를 통해 용이하게 투여될 수 있는 용액의 양 중 에스트라디올의 목표 용량을 수득하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 약 0.125 mg 내지 약 2 mg의 캡슐제 중 에스트라디올의 용량을 갖는 것이 바람직하다면, 전체 용액 중량이 약 250 mg 내지 약 400 mg, 바람직하게는 약 300 mg 내지 약 350 mg 및 보다 바람직하게는 약 325 mg인 것이 또한 바람직할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 전체 용액에 대한 에스트라디올의 다음 중량비는 약 0.125/50 mg 내지 약 0.125/1000 mg, 약 1 mg:500 mg 내지 약 1 mg:50 mg; 약 1 mg:250 mg 내지 약 1 mg:60 mg; 약 1 mg:100 mg 내지 약 1 mg:66 mg; 약 2 mg/50 mg 내지 약 2 mg/1000 mg이다. 다양한 실시양태에서, 단일 용량 제품에 대한 목표는 325 mg이고, 병용 제품 (예: 2종 이상의 스테롤 APIs)에 대한 목표 충전 중량은 650 mg이다.

[0041] 예시적 실시양태에서, 전체, 즉 용해되고 미분화된 프로게스테론은 20 내지 50 wt%, 예를 들어, 30 내지 35 wt%이고; 에스트라디올은 0.1 내지 0.8 wt%, 예를 들어, 0.15 내지 0.35 wt%이다.

[0042] 본 기재의 다른 태양이 추가로 제공된다: 동일한 용량의 프로메트리움과 비교하는 경우에, 통상적으로 가용화된 에스트라디올과 병용되는, 본 기재의 프로게스테론 제형에서 보다 균일한 프로게스테론 용해, 및 감소된 환자내(intra-patient) 및 환자간(inter-patient) 혈액 수준 가변성. 혈액 수준 가변성은 또한 투여 후 동일한 샘플링 시간에 비교한다. 이론으로 제한되지 않으면서, 이들 태양은 각각의 제형에서 가용화된 프로게스테론의 백분율에 의해 영향받는 것으로 여겨지며, 여기서 프로게스테론의 상기 보다 균일한 용해, 및 보다 낮은 환자내 및 환자간 혈액 수준 변동성은 전체 프로게스테론에 대한 가용화된 프로게스테론의 더 큰 비율에 의해 영향받는다. 프로게스테론을 포함하는 본 제형에 의한 감소된 식품 효과가 또한 연루될 수 있다.

[0043] 프로메트리움 처방 정보에 따라, 임상 시험은 중요한 환자 변동성을 제시하였다. 예를 들어, 5일 동안 1일 1회 프로메트리움을 투여한 폐경후 여성에 관여되는 임상 시험은 하기 표에 제시된 평균 PK 파라미터를 생성했다.

[0044]

| 파라미터 | 프로메트리움 캡슐제 1일 용량 | | |
|---|---|---|---|
| | 100 mg | 200 mg | 300 mg |
| $C_{max}$ (ng/ml) | 17.3 +/- 21.9 | 38.1 +/- 37.8 | 60.6 +/- 72.5 |
| $T_{max}$ (시간) | 1.5 +/- 0.8 | 2.3 +/- 1.4 | 1.7 +/- 0.6 |
| $AUC_{0-10}$ (ngxhr/ml) | 43.4 +/- 30.8 | 101.2 +/- 66.0 | 175.7 +/- 170.3 |

[0045] 본 발명의 특별한 예시적 태양 및 실시양태에서, 필요하지 않더라도, 하나 이상의 이들 PK 파라미터에서 표준편차를 감소시킬 수 있다.

[0046] 동일한 투여 농도에서 동일한 USP 장치를 사용하는 프로메트리움의 용해와 비교하여 본 기재의 제형의 프로게스테론의 보다 균일한 용해는 하기 실시예에 기술되는 것을 포함한, API 용해 시험에 대해 정립된 표준 기술을 사용하여 측정할 수 있다.

[0047] 프로메트리움과 비교하여 본 기재에 따라 제형화된 프로게스테론의 감소된 환자내 및 환자간 변동성은 하기 기술되는 것과 같은 공급 바이오-연구(fed bio-study)를 통해 설명될 수 있다.

[0048] 본 기재의 다른 태양은 각각 치료를 필요로 하는 대상에, 그리고 각각 비-독성인 유효량의 하기 제형에 의해, 자궁내막 증식증을 위한; 속발성 무월경을 위한; 상기 동물이 짧아진 자궁경부를 갖는 경우 조산, 및 프로게스테론 보충제(supplemental progesterone)로 치료되는 다른 질환 상태 또는 컨디션 (총괄적으로, "프로게스테론-결핍 상태")에 대한 치료 방법으로서의, 동물, 특히 사람을 포함한, 포유동물의 치료를 위한, 프로게스테론이 하기 제형 중 하나 이상의 API인 본 명세서에 기술된 바와 같은 제형의 용도; 및, 예를 들어, 혈관운동 증상을 포함한, 폐경-관련 증상을 갖고; 예를 들어 그리고 제한없이, 홍조 및 식은 땀 (혈관운동 증상), 수면 장애, 감정 변화 및 외음부-질 위축증을 포함한 여성호르몬결핍 관련 증상; 및 골다공증과, 에스트로겐 보충제로 치료되는 기타 비-폐경 질환 상태 또는 컨디션 (총괄적으로, "에스트로겐-결핍 상태")의 치료와 관련하여, 동물, 특히

사람을 포함한, 포유동물의 치료를 위한, 에스트라디올이 하기 제형 중 하나 이상의 API인 본 명세서에 기술된 바와 같은 제형의 용도를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "치료(treatment)" 또는 이의 파생어는 본 명세서에 기술된 바와 같은 제형이 예방학적으로 투여되거나, 질환 상태의 개시에 이어지는 상기 제형이 투여된 후 언급된 질환 상태의 부분 또는 완전 억제를 고려한다. 본 기재의 목적을 위해, "예방(prophylaxis)"은 기타뿐만 아니라, 본 명세서에 제시된 장애 중 임의의 것으로부터 동물을 보호하기 위하여 동물, 특히 포유동물에 대한 활성 성분(들)의 투여를 지칭한다.

[0049] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 논의된 호르몬에 관해 본 명세서에 사용된 바와 같은 "천연(natural)"은 사람의 몸에서 자연적으로 발생되는 (내인성) 것들의 화학 구조 및 효과와 상응하는 제형화된 생체-적합 호르몬을 의미한다. 예시적인 천연 에스트로겐은 에스트라디올 (또한 17β-에스트라디올 및 E2로서 기술됨)이고, 천연 프로게스틴은 프로게스테론이다. 예시적인 주기적-순차적 섭생은 14 내지 18일 동안 매일 약 0.125 mg 내지 약 2.0 mg의 에스트라디올을 전달한 다음, 10 내지 14일 동안 매일 약 0.125 mg 내지 약 2 mg의 에스트라디올 및 약 25 mg 내지 약 200 mg의 프로게스테론의 전달을 포함한다. 주기적-순차적 섭생은 특히 폐경 여성에 유용할 수 있다. 본 명세서에 기술된 제형에 사용하기 위한 에스트라디올에 대한 다른 예시적인 투여 농도는 제한없이, 0.125, 0.25, 0.375, 0.50, 0.625, 0.75, 1.00, 1.125, 1.25, 1.375, 1.50, 1.625, 1.75 및 2.00 mg을 포함한다. 본 명세서에 기술된 제형에 사용하기 위한 프로게스테론에 대한 다른 예시적인 투여 농도는 제한없이, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 및 400 mg을 포함한다. 에스트라디올 및 프로게스테론 각각에 대한 이들 투여 농도는 단독으로 또는 병용하여 본 명세서에 기술된 제형으로 투여될 수 있다.

[0050] 프로게스테론 활성 약제학적 성분은 통상의 숙련가에 의해 통상 이용되는 다수의 방법 중 어느 하나를 통해 미분화시킬 수 있다. 다양한 실시양태에서, 미분화된 프로게스테론은 약 15 마이크론 미만, 약 10 마이크론 미만, 약 5 마이크론 미만 및/또는 약 3 마이크론 미만의 X50 입자 크기값을 갖는다. 다양한 실시양태에서, 미분화된 프로게스테론은 약 25 마이크론 미만, 약 20 마이크론 미만, 및/또는 약 15 마이크론 미만의 X90 입자 크기값을 갖는다.

[0051] 입자 크기는 임의의 적절한 방법으로 측정할 수 있다. 예를 들어, 벡크만 쿨터(Beckman Coulter) LS 13 320 레이저 회절 입도분석기(Laser Diffraction Particle Size Analyzer) ("벡크만 장치(Beckman Device)")가 입자 크기를 측정하기 위하여 사용될 수 있다. 상기 기술한 바와 같이, 입자 크기는, 예를 들어, X50 입자 크기 및/또는 X90 입자 크기, 또는 유사한 입자 크기 사양을 통해 다양한 메트릭스로 나타낼 수 있다.

[0052] 벡크만 장치는 분석용 샘플을 도입시키기 위해 다양한 모듈을 사용될 수 있다. 벡크만 장치는 LS 13 320 유니버설 액체 모듈(Universal Liquid Module) ("ULM")과 함께 사용될 수 있다. ULM은 0.017 μm 내지 2000 μm의 크기 범위로 샘플을 현탁시킬 수 있다. ULM은 샘플을 센싱 영역(sensing zone)으로 전달할 수 있도록 하는 액체계 모듈(liquid based module)이다. ULM은 벡크만 장치를 통해 샘플을 재순환시킨다. ULM은 2개의 호스를 포함하는데, 하나는 유체 전달용이고, 다른 것은 폐기물용이다. 사용된 총 체적은 125 mL 이하일 수 있다. 약 1 mg 내지 약 10 g의 샘플 질량이 사용될 수 있다. ULM은 ULM 위의 구멍으로 맞춰지는 핀을 통해 벡크만 장치와 상호작용할 수 있다. ULM은 다양한 현탁 유체, 예를 들어, 물, 부탄올, 에탄올, 클로로포름, 헵탄, 톨루엔, 프로판올, 쿨터(COULTER) 타입 1B 분산제 ("쿨터 1B"), 및 다양한 기타 현탁 유체를 사용할 수 있다. 펌프 속도가 지나친 버블링(bubbling)을 방지하기 위하여 조절되어야 함에도 불구하고, 계면활성제가 또한 사용될 수 있다. 쿨터 1B는 아세트알데하이드, 에틸렌 옥사이드 및/또는 1,4-디옥산 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 벡크만 장치는 프라운호퍼(Fraunhofer) 광학 모델 및 미이(Mie) 이론을 포함한, 다양한 광학 이론을 사용하도록 구성될 수 있다.

[0053] 벡크만 장치는 ULM이 사용되면서 벡크만 장치를 제어하는 소프트웨어를 포함할 수 있다. 소프트웨어는, 예를 들어,다른 것들 중 펌프 속도, 탈포 작업(de-bubble routine), 세정 작업(rinse routine), 초음파처리 작업(sonicate routine) 및 충전 작업(fill routine)의 사용을 제어할 수 있다. 샘플 수행에 관한 파라미터가 또한 구성될 수 있다. 예를 들어, 수행 길이가 조정될 수 있다. 임의의 적절한 수행 길이가 사용될 수 있을지라도, 다양한 실시양태에서, 30초 내지 120초, 및 바람직하게는 30초 내지 90초의 시간 간격이 사용될 수 있다.

[0054] 벡크만 장치는 LS 13 320 마이크로 액체 모듈(Micro Liquid Module)("MLM")과 함께 사용될 수 있다. MLM은 0.4 μm 내지 2000 μm의 크기 범위로 샘플을 현탁시킬 수 있다. MLM은 샘플을 센싱 영역으로 전달할 수 있도록 하는 액체계 모듈이다. MLM은 교반기를 포함한다. 사용된 총 체적은 12 mL 이하일 수 있다. MLM은 수성 및 비수성 모두의, 다양한 현탁 유체를 사용할 수 있다.

[0055] 본 명세서에 기술된 바와 같은 각각의 에스트라디올 및 프로게스테론은 하기 교시에 따라 단독으로 제형화될 수

있다. 이들 제형은 경구 투여를 위해 제조될 수 있거나, 혼화성을 근거로 하여, 에스트라디올 및 프로게스테론의 공-투여를 위해 단일 경구 단위 투여 형태(single oral unit dosage form)로 합해질 수 있다.

[0056] 본 기재의 프로게스테론 제형은 약제학적으로 허용되는 오일과의 블렌딩(blending)을 통해 제조되며; 일반적으로, 오일은 하나 이상의 중쇄 지방산, 예를 들어, 하나 이상의 모노-, 다이- 또는 트라이글리세라이드로 이루어진 중쇄 지방산 또는 그의 유도체나, 그의 혼합물을 포함한다. 예를 들어 그리고 제한없이, 항산화제 및 윤활제 등을 포함한 기타 부형제가 선택적으로 부가된다.미분화 프로게스테론의 현탁액을 형성하거나, 대안적으로, 프로게스테론을 가용화시키기에 충분한 오일이 사용된다.

[0057] 약제학적으로 허용되는 오일은 제한없이, 카프로 지방산; 카프릴 지방산; 카프르 지방산; 타우르산; 미리스트산; 리놀레산; 석신산; 글리세린; 모노-, 다이- 또는 트라이글리세라이드 및 그의 혼합물과 유도체; 폴리에틸렌 글리콜; 폴리에틸렌 글리콜 글리세라이드 (GELUCIRE, 폴리에틸렌 글리콜 글리세라이드); GATTEFOSSE SAS, 프랑스 생-프리스트(Saint-Priest); 프로필렌 글리콜; 카프릴릭/카프릭 트라이글리세라이드 (MIGLYOL (카프릴릭/카프릭 트라이글리세라이드) 사솔 저머니 게엠베하(SASOL Germany GMBH), 함부르크 소재; MIGLYOL은 MIGLYOL 810, 812, 816 및 829를 포함함); 카프로익/카프릴릭/카프릭/라우릭 트라이글리세라이드; 카프릴릭/카프릭/리놀레익 트라이글리세라이드; 카프릴릭/카프릭/석시닉 트라이글리세라이드; 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트; 프로필렌 글리콜 모노카프레이트; (CAPMUL PG-8 (프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트) 및 10;CAPMUL MCM (중쇄 모노- 및 다이글리세라이드) 상표는 아비텍(ABITEC, 오하이오주 콜럼버스 소재)이 소유함); 프로필렌 글리콜 다이카프릴레이트; 프로필렌 글리콜 다이카프릴레이트; 중쇄 모노- 및 다이글리세라이드 (CAPMUL MCM); 다이에틸렌 글리콜 모노 에스테르 (2-(2-에톡시에톡시)에탄올: TRANSCUTOL (다이에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르) 포함; 포화 코코넛 및 팜핵 오일과 그의 유도체의 에스테르; 분별화된 식물성 지방산의 트라이글리세라이드, 및 그의 혼합물과 유도체 중 하나 이상의 사용을 포함한다.

[0058] 다른 태양 및 실시양태에서, 프로게스테론은, 예를 들어 그리고 제한없이, 충분한 양의 다음 것들을 사용하여 완전히 가용화시킨다: TRANSCUTOL 및 MIGLYOL; TRANSCUTOL, MIGLYOL 및 CAPMUL PG 8 및/또는 PG 10; CAPMUL MCM; CAPMUL 및 비이온성 계면활성제; 및 CAPMUL MCM과 GELUCIRE.

[0059] 다양한 비의 이들 오일이 프로게스테론의 완전 가용화를 위해 사용될 수 있다. CAPMUL MCM 및 비이온성 계면활성제, 예를 들어, GELUCIRE 44/14 (라우로일 마크로골-32 글리세라이드 EP; 라우로일 폴리옥실-32 글리세라이드 NF; 라우로일 폴리옥시글리세라이드 (USA FDA IIG))가, 예를 들어 그리고 제한없이 다음을 포함하여, 약 99:1 내지 2:1의 비로 사용될 수 있다: 60:40, 65:35, 70:30, 75:25, 80:10, 80:15, 85:20, 90:10 및 98:1. 비이온성 계면활성제에 대한 오일 (예: 모노글리세라이드 및 다이글리세라이드의 중쇄 지방산 에스테르)의 비는 상당히 더 높을 수 있다. 예를 들어, 하기 특정 실시예에서, CAPMUL MCM 및 GELUCIRE는 약 65:1 이하, 예를 들어, 8:1, 22:1, 49:1, 65:1 및 66:1의 비로 사용되었다. 예를 들어, 하기 표 13 내지 17 참조. 따라서, 유용한 비는 8:1 이상, 예를 들어, 60 내지 70:1일 수 있다. 다른 혼합물 중에, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 이들 오일 및/또는 가용화제, 및 그의 혼합물이 본 기재의 에스트라디올 및 프로게스테론 혼합 제형을 형성하기 위하여 사용될 수 있다.

[0060] 이들 오일의 혼합물은 원하는 단위 투여량의 프로게스테론에 따라, 부분적으로 가용화된 프로게스테론을 생성할 수 있다. 단위 투여 형태당 프로게스테론의 양이 더 클수록, 프로게스테론은 덜 가용화될 수 있다. 단위 용량당 투여 농도의 상한선은 일반적으로 최종 투여 형태의 실용적인 크기에 의해서만 제한된다.

[0061] 본 발명의 예시적 실시양태에서, 에스트라디올을 가용화시키고, 프로게스테론을 현탁시키거나, 부분적으로 가용화시키거나, 완전 가용화시키기 위해 사용되는 오일은 중쇄 지방산 에스테르 (예: 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜의 에스테르) 및 그의 혼합물을 포함한다. 예시적 실시양태에서, 중쇄 지방산은 C6 내지 C14 또는 C6 내지 C12 지방산이다. 예시적 실시양태에서, 중쇄 지방산은 포화되거나, 압도적으로 포화, 예를 들어, 약 60% 초과 또는 약 75% 초과로 포화된다. 예시적 실시양태에서, 에스트라디올 또는 프로게스테론 (또는 이 둘 모두)은 그들이 액체 상태로 존재할 때까지 오일을 가온하는 것이 바람직할 수 있음에도 불구하고, 실온에서 오일에 가용성이다. 예시적 실시양태에서, 오일 또는 오일/계면활성제는 실온 내지 약 50℃, 예를 들어, 50℃ 또는 그 미만, 40℃ 또는 그 미만, 또는 50℃ 또는 그 미만에서 액체이다. 예시적 실시양태에서, 가열이 에스트라디올 또는 프로게스테론을 용해시키기 위해 필요치 않음에도 불구하고, 오일 및 비-계면활성제의 혼합을 용이하게 하기 위하여 GELUCIRE 44/14는 약 65℃ 로 가열하고, CAPMUL MCM은 약 40℃로 가열한다. 예시적 실시양태에서, 오일 (또는 오일/계면활성제) 중 에스트라디올의 용해도는 약 0.5 wt% 이상, 예를 들어, 0.8 wt% 이상 또는 1.0 wt% 이상이다. 그러나, 훨씬 더 높은 용해도가 성취될 수 있다. 예를 들어, 하기 실시

예 5에 제시된 바와 같이, 에스트라디올은 12 mg/g (이는 대략 12 mg/ml와 동일함)으로 CAPMUL MCM 중 용액에서 안정하다. 실시예 17에 제시된 바와 같이, 상기 용해도는 보다 장쇄 및 불포화 지방산 에스테르에서 관찰되는 결과에 비하여 선호된다.

[0062] 중쇄 지방산의 모노- 및 다이글리세라이드의 예시적 예는 다른 것들 중, CAPMUL MCM, CAPMUL MCM C10, CAPMUL MCM C8 및 CAPMUL MCM C8 EP를 포함한다. 이들 오일은 C8 및 C10 지방산 모노- 및 다이글리세라이드이다. 중쇄 지방산의 트라이글리세라이드인 오일의 예시적 예는 다른 것들 중, MIGLYOL 810 및 MIGLYOL 812를 포함한다.

[0063] 프로필렌 글리콜의 중쇄 지방산 에스테르인 오일의 예시적 예는 다른 것들 중, CAPMUL PG-8, Capmul PG-2L EP/NF, CAPMUL PG-8 NF, Capmul PG-12 EP/NF 및 카프리올을 포함한다. 다른 예시적 예는 MIGLYOL 840을 포함한다.

[0064] 폴리에틸렌 글리콜의 중쇄 지방산 에스테르인 오일의 예시적 예는 다른 것들 중, GELUCIRE 44/14 (PEG-32 글리세릴 라우레이트 EP)를 포함하며, 이는 폴리에틸렌 글리콜의 모노-, 다이- 및 트라이글리세라이드 및 모노- 및 다이에스테르로 구성된 폴리에틸렌 글리콜 글리세라이드이다. 임의의 특별한 메카니즘으로 제한하고자 하지 않으면서, 적어도 소량, 예를 들어, 10 wt% 이하의 GELUCIRE를 포함하는 제형에서, 이 오일의 주요 기능은 비-이온성 계면활성제로서 작용하는 것으로 보인다.

[0065] 이들 예시적 예는 주로 중쇄 길이의, 포화 지방산, 특히 주로 C8 내지 C12 포화 지방산을 포함한다.

[0066] 시판중인 글리세롤 및 기타 글리콜의 지방산 에스테르는 종종 천연 오일로부터 제조되므로, 주요 (중량 기준) 성분(들)을 포함하고 이에 따라 생성물을 특성분석하기 위해 사용되는 지방산 에스테르에 추가로 성분들을 포함할 수 있음을 이해하게 될 것이다. 상기 기타 성분들은, 예를 들어, 기타 지방산 트라이글리세라이드, 모노- 및 다이에스테르, 유리 글리세롤 또는 유리 지방산일 수 있다. 그래서, 예를 들어, 오일/가용화제가 글리세롤의 포화 C8 지방산 모노- 또는 다이에스테르로서 본 명세서에 기술되는 경우에, 오일의 주요 성분, 즉 >50 wt% (예: >75 wt%, >85 wt% 또는 >90 wt%)은 카프릴릭 모노글리세라이드 및 카프릴릭 다이글리세라이드임을 이해하게 될 것이다. 예를 들어, CAPMUL MCM C8에 대한 아비텍의 기술적 데이터 시트는 CAPMUL MCM C8이 중쇄 지방산 (주로 카프릴릭)의 모노 및 다이글리세라이드로 구성된 것으로 기술하고 있고, 알킬 함량은 <= 1% C6, >= 95% C8, <= 5% C10, 및 <= 1.5% C12 이상으로 기술하고 있다.

[0067] 추가 예로, MIGLYOL 812는 일반적으로 C8-C10 트라이글리세라이드로서 기술되고 있는데, 이는 지방산 조성이 약 80% 이상 카프릴산 (C8) 및 카프르산 (C10)이기 때문이다. 그러나, 이것은 또한 소량의 기타 지방산, 예를 들어, 약 5% 미만의 카프로산 (C6), 라우르산 (C12) 및 미리스트산 (C14)을 포함할 수 있다.

[0068] 특히, 사솔에 의한 MIGLYOL에 대한 생성물 정보 시트는 다음과 같은 지방산의 조성을 제공한다:

| 시험 | 810 | 812 | 818 | 829 | 840 |
|---|---|---|---|---|---|
| 카프로산 (C6:0) | 최대 2,0 | 최대 2,0 | 최대 2 | 최대 2 | 최대 2 |
| 카프릴산 (C8:0) | 65,0 - 80,0 | 50,0 - 65,0 | 45 - 65 | 45 - 55 | 65 - 80 |
| 카프르산 (C10:0) | 20,0 - 35,0 | 30,0 - 45,0 | 30 - 45 | 30 - 40 | 20 - 35 |
| 라우르산 (C12:0) | 최대 2 | 최대 2 | 최대 3 | 최대 3 | 최대 2 |
| 미리스트산 (C14:0) | 최대 1,0 | 최대 1,0 | 최대 1 | 최대 1 | 최대 1 |
| 리놀레산 (C18:2) | - | - | 2 - 5 | - | - |
| 석신산 | - | - | - | 15 - 20 | - |

[0069]

[0070] 본 발명의 특정 실시양태가 캡슐제 쉘(capsule shell), C8-C10 트라이글리세라이드에 가용화된 에스트라디올 및 농후화제를 포함하는 (또는 필수적으로 이것으로 이루어진) 것으로서 기술되는 경우에, 제형의 지방산 에스테르 성분은, 예를 들어, MIGLYOL 812 또는 유사한 생성물일 수 있음을 이해하게 될 것이다.

[0071] 추가 예시로, GELUCIRE 44/14는 일반적으로 라우로일 폴리옥실-32 글리세라이드, 즉 폴리옥시에틸렌 32 라우릭 글리세라이드 (이는 글리세롤의 모노-, 다이- 및 트라이에스테르와 PEG의 모노- 및 다이에스테르의 혼합물임)로

서 기술되는데, 이는 지방산 조성이 30 내지 50% 라우르산 및 보다 소량의 기타 지방산, 예를 들어, 15% 이하의 카프릴산, 12% 이하의 카프르산, 25% 이하의 미리스트산, 25% 이하의 팔미트산, 및 35% 이하의 스테아르산이기 때문이다. 생성물은 또한 소량의 비-에스테르화 글리콜을 함유할 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태가 캡슐제 쉘, 트라이글리세라이드에 가용화된 에스트라디올, 및 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜의 C8 내지 C18 지방산 에스테르를 포함하는 비-이온성 계면활성제인 농후화제를 포함하는 (또는 필수적으로 이것으로 이루어진) 것으로서 기술되는 경우에, 제형의 농후화제 성분은, 예를 들어, GELUCIRE 44/14 또는 유사한 생성물일 수 있음을 이해하게 될 것이다.

[0072] 유사하게, 본 발명의 특정 실시양태가 캡슐제 쉘, 트라이글리세라이드에 가용화된 에스트라디올, 및 PEG-6 스테아레이트, 에틸렌 글리콜 팔미토스테아레이트, 및 PEG-32 스테아레이트를 포함하는 비-이온성 계면활성제인 농후화제를 포함하는 (또는 필수적으로 이것으로 이루어진) 것으로서 기술되는 경우에, 제형의 농후화제 성분은, 예를 들어, Tefose 63 또는 유사한 생성물일 수 있음을 이해하게 될 것이다.

[0073] 중쇄 지방산 글리세라이드, 예를 들어, C6-C12, C8-C12 또는 C8-C10 지방산 모노- 및 다이글리세라이드 또는 모노-, 다이- 및 트라이글리세라이드의 혼합물이 에스트라디올을 용해시키는데 아주 잘 적합하고; 양호한 결과는 주로 C8-C10 포화 지방산 모노- 및 다이글리세라이드의 혼합물인 오일에 의해 수득되었다. 보다 장쇄의 글리세라이드는 에스트라디올을 용해시키는데 아주 적합하지 않은 것으로 보인다. 한편, 프로게스테론의 높은 용해도는 주로 중쇄 지방산 트라이글리세라이드인 혼합물에서 수득되었다.

[0074] 에스트라디올의 높은 용해도는 2-(2-에톡시에톡시)에탄올, 예를 들어, TRANSCUTOL 및 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 예를 들어, Capryol™ 90 (Gattefosse)에서 수득되었다.

[0075] 본 발명의 예시적 실시양태에서, 선택된 오일은 프로게스테론 또는 에스트라디올을 가용화시키기 위해 지나친 가열을 필요로 하지 않는다. 예를 들어, 제형이 계면활성제로서 중쇄 지방산 모노- 및 다이글리세라이드 (예: CAPMUL MCM) 및 폴리에틸렌 글리콜 글리세라이드 (예: GELUCIRE)를 포함하는 경우, 오일 및/또는 계면활성제는 오일 및 계면활성제의 혼합을 용이하게 하기 위하여, 예를 들어, 계면활성제의 경우 약 65℃ 까지 그리고 오일의 경우에는 더 낮게 가온시킬 수 있다. 에스트라디올은 혼합물이 냉각됨에 따라, 또는 심지어 바람직한 오일에 에스트라디올을 가용화시키기 위해 실온보다 높은 온도 (예: 약 20℃)가 필요치 않기 때문에 그것을 냉각시킨 후에도, 이 온도 또는 보다 저온에서 첨가될 수 있다. 프로게스테론은 또한 혼합물이, 예를 들어, 약 40℃ 미만 또는 약 30℃ 미만으로, 심지어 실온 아래로 냉각된 경우에 첨가될 수 있다.

[0076] 다양한 실시양태에서, 에스트라디올을 가용화시킨다. 가용화된 에스트라디올은 대략 다음과 같은 에스트라디올을 포함할 수 있다: 용매에 90% 가용성; 용매에 93% 가용성; 용매에 95% 가용성; 용매에 97% 가용성; 용매에 99% 가용성; 및 용매에 100% 가용성. 용해도는 질량 분획으로서 나타낼 수 있다 (% w/w, 또한 wt%로서 지칭됨).

[0077] 다양한 실시양태에서, 가용화제는 용매 또는 조용매 중 하나 이상으로부터 선택된다. 적절한 용매 및 조용매는 임의의 모노-, 다이- 또는 트라이글리세라이드 및 글리콜과, 이들의 조합을 포함한다.

[0078] 에스트라디올에 대한 가용화제로서 또한 사용될 수 있는, 프로게스테론에 대해 상기 참조된 오일 이외에, 기타 가용화제는, 예를 들어 그리고 제한없이, 글리세릴 모노- 및 다이-카프릴레이트, 프로필렌 글리콜 및 1,2,3-프로판트라이올 (글리세롤, 글리세린(glycerin), 글리세린(glycerine))을 포함한다.

[0079] 음이온성 및/또는 비-이온성 계면활성제는 에스트라디올, 프로게스테론 또는 그의 조합을 함유하는 본 발명에 기재된 제형의 다른 실시양태에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 비-이온성 계면활성제가 사용된다. 예시적인 비-이온성 계면활성제는, 예를 들어 그리고 제한없이, 하나 이상의 올레산, 리놀레산, 팔미트산, 및 스테아르산 에스테르 또는 알콜을 포함할 수 있다. 추가의 실시양태에서, 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80을 포함하는, 폴리에틸렌 소르비톨 에스테르를 포함할 수 있으며, 폴리소르베이트 80은 상표명 TWEEN 80® (시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 미주리주 세인트 루이스 소재)으로 시판되고 있다. 폴리소르베이트 80은 대략 60% 내지 70%의 올레산을 포함하고, 나머지는 주로 리놀레산, 팔미트산 및 스테아르산을 포함한다. 폴리소르베이트 80은 제형 총 매스의 약 5 내지 50%, 및 특정 실시양태에서, 약 30% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[0080] 다양한 다른 실시양태에서, 비-이온성 계면활성제는 지방산의 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 예를 들어, 라우로일 마크로골-32 글리세라이드 및/또는, 예를 들어, GELUCIRE 44/11 및 GELUCIRE 44/14를 포함하는, GELUCIRE로서 시판되는 라우로일 폴리옥실-32 글리세라이드 중 하나 이상으로부터 선택된다. 이들 계면활성제는 약 0.01% 초과의 농도, 및 통상적으로 약 0.01% 내지 10.0%, 10.1% 내지 20% 및 20.1% 내지 30%

의 다양한 양으로 사용될 수 있다. 하기의 특정 실시예에서, GELUCIRE 44/14는 1 내지 10 wt%의 양으로 계면활성제로서 사용된다. 예를 들어, 하기 표 13 내지 17 참조. 다른 비-이온성 계면활성제는, 예를 들어, Labrasol® PEG-8 카프릴릭/카프릭 글리세라이드 (Gattefosse) 및 Labarafil® 옥수수/살구씨 오일 PEG-6 에스테르 (Gattefosse)를 포함한다.

[0081] 다른 실시양태에서, 윤활제가 사용된다. 예를 들어, 레시틴과 같은 임의의 적절한 윤활제가 사용될 수 있다. 레시틴은 인지질의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0082] 부가적인 실시양태에서, 항산화제가 사용된다. 예를 들어 그리고 제한없이, 부틸화 하이드록시톨루엔과 같은 임의의 적절한 항산화제가 사용될 수 있다.

[0083] 예를 들어, 다양한 실시양태에서, 약제학적 제형은 약 20중량% 내지 약 80중량%의 담체, 약 0.1중량% 내지 약 5중량%의 윤활제, 및 약 0.01중량% 내지 약 0.1중량%의 항산화제를 포함한다.

[0084] 부형제의 선택은 특별한 투여 형태, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 투여 형태의 특성과 같은 요인에 따라 대단히 좌우될 것이다. 다양한 실시양태에 사용되는 부형제는 착색제, 향미제, 보존제 및 맛-차단제 (taste-masking agent)를 포함할 수 있다. 착색제는, 예를 들어, 약 0.1중량% 내지 약 2중량%를 포함할 수 있다. 보존제는, 예를 들어, 약 10:1의 비로, 그리고 약 0.005중량% 및 0.05중량%의 비율 로 메틸 및 프로필 파라벤을 포함할 수 있다.

[0085] 본 명세서에 기술된 제형에 사용되는 모든 오일, 가용화제, 부형제 및 임의의 기타 첨가제를 사용함에 있어서, 각각은 비-독성이고, 약제학적으로 허용되어야 한다.

[0086] 상기를 참조해 보면, 본 기재의 제형은 일반적으로 통상, 예를 들어, 캡슐제(예: 연질 캡슐제)를 통해 경구 투여된다. 본 제형은 또한 당 분야에 공지된 표준 기술을 사용하여 경피용 패치를 형성하기 위하여 사용될 수 있다. 본 발명의 가용화된 제형은 또한 당 분야에 잘 공지된 기술을 사용하여 복강내 투여를 위해 제형화될 수 있다.

[0087] 다양한 실시양태에 따라, 제형은 땅콩 오일을 포함하지 않는다. 땅콩 오일의 결여로 땅콩-기반 알러지를 갖는 것들에 대해 제기되는 위험이 제거된다.

[0088] 이에 따라, 본 발명의 약제학적 조성물의 예시적 실시양태는 계면활성제의 존재 또는 부재하에, 가용화된 에스트라디올, 프로게스테론의 75% 이상이 가용화된 프로게스테론 (나머지는 본 명세서의 다른 곳에서 논의된 바와 같이 미분화된다), 및 오일 (여기서, 오일은 글리세롤의 중쇄 지방산 모노- 및 다이에스테르임)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 프로게스테론에 대한 사양은 >80% 가용화되고, <20% 미분화되거나 >85% 가용화되고, <15% 미분화되도록 조정한다. 약 85% 이상의 프로게스테론이 가용화될 수 있는, 계면활성제로서 GELUCIRE를 사용하는, 상기 예시적 실시양태의 특정 예는, 예를 들어, 하기의 4개 제형을 포함한다:

[0089]

제형 A- P:50/E2:0.25:

| 성분(들) | 양 (% w/w) | 함량/캡슐제 (mg) |
|---|---|---|
| 프로게스테론, USP, 미분화 | 33.33 | 50.00 |
| 에스트라디올 반수화물 | 0.17 | 0.26 |
| CAPMUL MCM, NF | 65.49 | 98.24 |
| GELUCIRE 44/14, NF | 1.00 | 1.50 |
| 총 | 100.00 | 150.00 |

제형 B- P:50/E2:0.5:

| 성분(들) | 양 (% w/w) | 함량/캡슐제 (mg) |
|---|---|---|
| 프로게스테론, USP, 미분화 | 33.33 | 50.00 |
| 에스트라디올 반수화물 | 0.35 | 0.52 |
| CAPMUL MCM, NF | 65.32 | 97.98 |
| GELUCIRE 44/14, NF | 1.00 | 1.50 |
| 총 | 100.00 | 150.00 |

[0090]

제형 C - P:100/E2:0.5:

| 성분(들) | 양 (% w/w) | 함량/캡슐제 (mg) |
|---|---|---|
| 프로게스테론, USP, 미분화 | 33.33 | 100.00 |
| 에스트라디올 반수화물 | 0.17 | 0.52 |
| CAPMUL MCM, NF | 65.49 | 196.48 |
| GELUCIRE 44/14, NF | 1.00 | 3.00 |
| 총 | 100.00 | 300.00 |

[0091]

제형 D - P:100/E2:1:

| 성분(들) | 양 (% w/w) | 함량/캡슐제 (mg) |
|---|---|---|
| 프로게스테론, USP, 미분화 | 33.33 | 100.00 |
| 에스트라디올 반수화물 | 0.34 | 1.03 |
| CAPMUL MCM, NF | 65.32 | 195.97 |
| GELUCIRE 44/14, NF | 1.00 | 3.00 |
| 총 | 100.00 | 300.00 |

[0092]

제형 E- P:200/E2:2:

| 성분(들) | 양 (% w/w) | 함량/캡슐제 (mg) |
|---|---|---|
| 프로게스테론, USP, 미분화 | 33.33 | 200.00 |
| 에스트라디올 반수화물 | 0.34 | 2.06 |
| CAPMUL MCM, NF | 65.32 | 391.94 |
| GELUCIRE 44/14, NF | 1.00 | 6.00 |
| 총 | 100.00 | 600.00 |

*주: 1.00 mg 에스트라디올은 1.03 mg 에스트라디올 반수화물에 상응함.

[0093]

[0094] 담체가 글리콜의 중쇄 지방산 에스테르이고, 본 명세서에 기술된 바와 같이 비-이온성 계면활성제를 포함하는 예시적 실시양태는 액체 형태로, 즉 겔, 경질 지방 또는 기타 고체 형태가 아니다.

[0095] 일반적인 용어로, 상기 제형은 30 내지 35 wt%의 프로게스테론, 0.1 내지 0.4 wt%의 에스트라디올 (또는 에스트

라디올 반수화물), 주로 중쇄 지방산 모노- 및 다이글리세라이드, 예를 들어, CAPMUL MCM인 55 내지 75 wt%의 오일, 및 0.5 내지 10 wt%의 비-이온성 계면활성제, 예를 들어, GELUCIRE 44/14를 포함한다. 상기 제형은 부형제, 예를 들어, 젤라틴(예: 젤라틴 200 블룸), 글리세린, 착색제(예: Opatint 적색 및 백색) 및, 임의로, MIGLYOL 812를 포함하도록 개질시킬 수 있다.

[0096] 에스트라디올 가용화는 고함량 균일성 및 개선된 안정성의 보장을 돕는다. 완전 가용화된 프로게스테론 제형 또는 약 50% 이상의 프로게스테론, 예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 >95%가 가용화된, 부분적으로 가용화된 프로게스테론 제형이 개선된 PK-관련 특성을 제공하는 것으로 나타났다.

[0097] 본 명세서에 기술된 다양한 실시양태에 따라, 캡슐제의 28-일 또는 매월 섭생은, 다른 것들 중 컴플라이언스(compliance)를 개선하고 관련 증상을 감소시키는 것으로 확인된 투여 일수를 갖는 단일 키트 (예: 블리스터 팩)로 포장할 수 있다. 하나 이상의 캡슐제는, 예를 들어, 에스트라디올을 함유하지 않고/않거나, 프로게스테론을 함유하지 않을 수 있다. 에스트로겐 또는 프로게스테론 API를 포함하지 않는 캡슐제는 위약(placebo)으로서 지칭될 수 있다. 블리스터 팩은 블리스터 팩을 28일로 분리하는 다수의 스코어(score) 또는 천공(perforation)을 가질 수 있다. 각각의 날은 단일 블리스터 또는 다수의 블리스터를 추가로 포함할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 다른 용량 범위가 고려될 수 있을지라도, 각각의 단위 용량은 미분화되고/되거나 부분적으로 가용화된, 또는 완전 가용화된 프로게스테론 및/또는 가용화된 에스트라디올을 상기 본 명세서에 제시된 바와 같은 양으로 함유할 수 있다. 더욱이, 다른 구성을 갖는 키트가 또한 본 명세서에서 고려된다. 예를 들어, 제한없이, 상기 블리스터 팩을 갖는 키트는 임의의 수의 캡슐제를 함유할 수 있다.

[0098] 미분화되고/되거나 부분적으로 가용화된, 또는 완전 가용화된 프로게스테론을 함유하는 본 기재의 경구 투여되는 제형은 또한 자궁내막 증식증, 속발성 무월경 및 프로게스테론 보충제로 치료되는 기타 질환 상태의 치료를 위해 사용된다. 일반적으로, 본 명세서에 기술된 프로게스테론-함유 제형은 단독으로 또는 본 기재의 가용화된 에스트라디올 또는 다른 에스트로겐-함유 제형과 병용하여 투여되든지 간에, 에스트로겐 보충제의 투여 효과를 치료하기 위해 사용된다. 다양한 다른 실시양태에서, 본 기재의 제형을 함유하는 캡슐제, 예를 들어, 연질겔 캡슐제는 질 내로 또는 질 주위에 적용시킬 수 있다.

[0099] 가용화된 에스트라디올을 함유하는 본 기재의 제형은 혈관운동 증상을 포함하는 에스트로겐-결핍 상태를 치료하기 위하여, 예를 들어 그리고 제한없이, 홍조 및 식은 땀 (혈관운동 증상), 수면 장애, 감정 변화, 외음부-질 위축증, 및 골다공증과 에스트로겐 보충제로 치료되는 기타 비-폐경 질환 상태를 포함한 여성호르몬결핍 관련 증상의 치료와 관련하여 사용된다.

[0100] 가용화된 에스트라디올을 함유하는 본 기재의 제형은 위축성 질염 또는 외음부-질 위축증을 치료 또는 예방하기 위하여 사용될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 캡슐제, 예를 들어, 연질겔 캡슐제가 질 내로 또는 질 주위에 적용될 수 있다.

[0101] 본 기재의 부가적 목적은 다음을 포함한다: 사용의 용이성에 부차적인 증가된 환자의 수용(compliance)을 제공함;부적절한 사용으로부터 부작용의 걱정이 덜하면서 사용/지시의 용이성에 부차적인 증가된 의사의 채택을 제공함; 잘못된 사용으로부터의 감소된 부작용 (감소된 불규칙 출혈)을 제공함; 적절한 사용에 부차적인 증상의 보다 양호한 효능/제어를 제공함; 예를 들어, 뇌졸중, 심장 발작, 혈액 응고 및 유방암을 포함한, 단독으로 또는 에스트로겐 (노레틴드론 아세테이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트 등)과 병용하여 투여되는 경우에 통상 사용된 합성 프로게스틴의 대사적 및 혈관 부작용의 감소.

[0102] 실시예

[0103] 실시예 1

[0104] 에스트라디올 용해도

[0105] 다양한 실험에서, 에스트라디올에 대해 ~20 mg/g 용해도를 성취하는 바람직한 목적과 함께, 100 mg 충전 매스 중 2 mg의 에스트라디올을 제조하기에 충분한 용해도를 제공하기 위해 적합한 용매를 측정했다. 초기 용해도 실험은 에스트라디올과 다양한 용매를 혼합하고, 용액을 에스트라디올로 포화시켜, 3일 이상 동안 평형화시키고, 용해되지 않은 입자를 여과하고, HPLC에 의해 용해된 에스트라디올의 양에 대해 맑은 상등액을 분석함으로써 수행하였다.

[0106] 에스트라디올 용해도 실험을 수행하였다. 이 리스트로부터, 하나 이상의 항목 (예: 프로필렌 글리콜)이 20% w/w 초과 농도로 캡슐화하는데 적합치 않은 것으로 알려지고 있다.

[0107] [표 1]

| 성분 | 용해도 (mg/g) |
|---|---|
| PEG 400 | 105* |
| 프로필렌 글리콜 | 75* |
| 폴리소르베이트 80 | 36* |
| TRANSCUTOL HP | 141 |
| CAPMUL PG8 | 31.2 |
| *문헌 참조 -Salole, E.G. (1987) The Physicochemical Properties of Oestradiol, J Pharm and Biomed Analysis, 5, 635-640. | |

[0108]

[0109] 추가의 용해도 연구에서, 에스트라디올은 단 96:4인 MIGLYOL:TRANSCUTOL, 70:30 내지 80:20인 MIGLYOL:Labrasol, 또는 86:14인 MIGLYOL:CAPMUL PG8 중에서는 아닌, 91:11인 MIGLYOL:에탄올 중, 및 88:11인 MIGLYOL:CAPMUL PG8 중 81:19 내지 95:5의 비로 6 mg/gm MIGLYOL TRANSCUTOL 이상의 가용성이었다.

[0110] 실시예 2

[0111] 200 mg의 총 캡슐제 충전 매스로 2 mg 에스트라디올을 또한 가용화시킬 수 있는 매질에 현탁된 50 mg 프로게스테론을 성취하는 것이 바람직하였다. 이 제형을 취하기 위하여, 필요한 에스트라디올의 용해도는 ~10 mg/g이어야 한다. 200 mg의 총 충전 중량은 사이즈 5 타원형 연질 젤라틴 캡슐제에 대해 적합한 것으로 여겨졌다.

[0112] 부가의 용해도 연구는 연질 젤라틴 캡슐화에 아마도 더 적합할 수 있는 용매 혼합물을 발견하기 위하여 수행하였다. 용해도 연구는 에스트라디올과 다양한 용매 시스템을 혼합하고, 앞서와 같이 여과 후 HPLC에 의해 용해된 에스트라디올의 양을 분석함으로써 CAPMUL PG8 및 CAPMUL MCM을 사용하여 수행하였다. 이들 실험 결과가 표 2에 제시되어 있다. 이들 결과로부터 50%인 MIGLYOL:CAPMUL PG8; 및 또한 단독으로 또는 20% 폴리소르베이트 80과 병용되는 CAPMUL MCM을 함유하는 혼합물이 10 mg/g의 목표에 부합되기에 충분한 용해도를 성취할 수 있음을 알 수 있다. 15 및 30% 수준으로 MIGLYOL과 혼합된 CAPMUL PG8은 충분한 용해도를 제공하지 못했다.

[0113] [표 2]

| 성분 | 용해도 (mg/g) |
|---|---|
| MIGLYOL:CAPMUL PG8 (85:15) | 4.40 |
| MIGLYOL:CAPMUL PG8 (70:30) | 8.60 |
| TRANSCUTOL:MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (5:65:28) | >12 |
| TRANSCUTOL:MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (5:47:47) | >12 |
| MIGLYOL:CAPMUL PG8 (50:50) | 14.0 |
| CAPMUL MCM | 19.8 |
| 폴리소르베이트 80:CAPMUL MCM (20:80) | 15.0 |

[0114]

[0115] 실시예 3

[0116] 부가의 연구는 표 3에 보고된 바와 같이, 용매 혼합물 중 에스트라디올 (4-6 mg)의 용해도를 평가하기 위하여 수행하였다. 4% TRANSCUTOL과 함께 MIGLYOL 812가 96시간 후 온/냉 사이클링(Hot/Cold cycling) 시 침전된 반면에, 30 및 50%로 MIGLYOL:CAPMUL 블렌드에 또는 CAPMUL MCM 단독에 가용화된 에스트라디올은 최소 14일 동안 동일한 조건하에 침전되지 않았다.

[0117] [표 3]

| 제형 | 에스트라디올 mg/g | 온/냉 사이클링 결과 |
|---|---|---|
| TRANSCUTOL:MIGLYOL 812 (4:96) | 4 | 96 시간 후 결정화됨 |
| MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (70:30) | 6 | 14 일 후, 맑음 |
| MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (50:50) | 6 | 14 일 후, 맑음 |
| TRANSCUTOL:MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (5:80:15) | 6 | 14 일 후, 맑음 |
| CAPMUL MCM | 6 | 14 일 후, 맑음 |

[0118]

[0119] MIGLYOL:CAPMUL PG8 50:50, CAPMUL MCM, 및 TRANSCUTOL: MIGLYOL: CAPMUL PG8의 혼합물에 가용화된 12 mg 에스트라디올은 안정하고, 12일 이상 동안 침전되지 않는다.

[0120] [표 4]

| 제형 | 에스트라디올 mg/g | 온/냉 사이클링 결과 |
|---|---|---|
| MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (50:50) | 12 | 12 일 후, 맑음 |
| TRANSCUTOL:MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (5:65:28) | 12 | 12 일 후, 맑음 |
| TRANSCUTOL:MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (5:47:47) | 12 | 12 일 후, 맑음 |
| CAPMUL MCM | 12 | 12 일 후, 맑음 |

[0121]

[0122] 실시예 4

[0123] 시간에 따른 에스트라디올 용액의 물리적 안정성을 측정하는 것 이외에, 캡슐화 공정 동안 충전 물질이 안정한지를 결정할 필요가 있다. 이들 제제를 시험하는 한 방법은 물을 충전 매스에 첨가하는 것이다. 표 5에서 알 수 있는 바와 같이, 폴리에틸렌 글리콜 400 및 CAPMUL MCM 중 6 mg/g의 농도인 에스트라디올 용액은 재결정화없이 최소 7%의 물을 흡수할 수 있는 반면에, MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (75:25) 중 동일한 농도는 침전된다.

[0124] 폴리에틸렌 글리콜 400 및 CAPMUL MCM 중 12 mg/g의 농도인 에스트라디올 용액은 재결정화없이 최소 7%의 물을 흡수할 수 있다. 모든 CAPMUL PG8 함유 제형은 물의 첨가시 흐리게 변했다. 그러나, 에스트라디올 재결정화는 관찰되지 않았고, CAPMUL PG 8 단독 (임의의 에스트라디올 함유하지 않음)에 물의 첨가도 또한 물의 첨가시 흐리게 변함을 주목해야 한다.

[0125] [표 5]

| 제형 | 에스트라디올 mg/g | 7% 물의 첨가 후 결과 |
|---|---|---|
| MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (75:25) | 6 | 침전됨 |
| MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (50:50) | 12 | 흐려짐 |
| TRANSCUTOL:MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (5:65:28) | 12 | 흐려짐 |
| CAPMUL MCM | 12 | 맑음 |
| TRANSCUTOL:MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (5:47:47) | 12 | 흐려짐 |
| 폴리에틸렌 글리콜 400 | 12 | 맑음 |

[0126]

[0127] 실시예 5

[0128] 예시적 실시양태에서, 다음을 포함하는 충전 물질을 함유하는 캡슐제가 제공된다:

[0129] [표 6]

| 성분 | Mg/캡슐제 |
|---|---|
| 에스트라디올 반수화물 | 2.00 |
| 카프릴산/카프르산의 트라이글리세라이드<br>(예: MIGLYOL 812) | 충분량 |
| 다이에틸렌 글리콜 모노에틸에테르 (TRANSCUTOL HP) | 65.00 |
| 액체 레시틴 | 1.63 |
| 부틸화 하이드록시톨루엔 | 0.13 |
| 총 충전 중량 | 325 |

[0130]

[0131] 실시예 6

[0132] 예시적 실시양태에서, 다음을 포함하는 충전 물질을 함유하는 캡슐제가 제공된다:

[0133] [표 7]

| 성분 | Mg/캡슐제 |
|---|---|
| 에스트라디올 반수화물 | 2.00 |
| 카프르산의 모노글리세라이드/다이글리세라이드<br>(예: CAPMUL MCM) | 충분량 |
| 액체 레시틴 | 1.63 |
| 폴리소르베이트 80 | 97.5 |
| 총 충전 중량 | 325 |

[0134]

[0135] 예시적 실시양태에서, 다음을 포함하는 충전 물질을 함유하는 캡슐제가 제공된다:

[0136] [표 8]

| 성분 | Mg/캡슐제 | % w/w | 양/배치 |
|---|---|---|---|
| 에스트라디올 반수화물 | 2.03 | 0.62 | 20.2 g |
| 카프르산의<br>모노글리세라이드/다이글리세라이드<br>(예: CAPMUL MCM) | 322.97 | 99.38 | 3.23 kg |
| 총 | | 100 | 3.25 kg |

[0137]

[0138] 상기 제형은 다음과 같이 제조한다: 에스트라디올을 CAPMUL MCM에 첨가하고, 용해될 때까지 혼합했다.

[0139] 실시예 7

[0140] 프로게스테론 용해도

[0141] 다양한 실시양태에서, 에스트라디올 및 프로게스테론은 모두 용매에 용해시킬 수 있다. 다양한 실시양태에서, 에스트라디올 및 프로게스테론 모두의 용해도는 치료학적 유효량이 바람직하게는 크기 3 내지 22 타원형 또는 장타원형 캡슐제로 캡슐화하기에 적합한, 일반적으로 1 mg 내지 1200 mg으로 여겨지는, 합당한 크기의 매스로 수득될 수 있도록 하는 것일 것이다. 예를 들어, 다양한 실시양태에서, 50 mg 내지 100 mg의 프로게스테론을 용매 체적에 용해시킬 수 있다; 즉, 용해도는 캡슐제 당 50 mg 내지 100 mg이다. MIGLYOL이 시도되었고, 그것이 프로게스테론에 대해 양호한 담체로 여겨질 수 있지만, 그것은 단독으로 에스트라디올의 바람직한 가용화 수준을 제공하지 못했다 (예를 들어, 12 mg/g의 용해도는 다양한 실시양태에서 바람직할 수 있다). 이에 따라, MIGLYOL은 단독으로 존재하는 MIGLYOL이 완전 가용화된 프로게스테론 및/또는 에스트라디올을 갖는 실시양태에 사용하기에 바람직하지 못할지라도, 프로게스테론의 현탁액을 포함하는 실시양태에 사용될 수 있다.

[0142] 표 9로부터 알 수 있는 바와 같이, CAPMUL MCM 중 프로게스테론의 용해도는 ~73 mg/g이다. 따라서, 400 mg의

용매에 200 mg 프로게스테론을 현탁시킴으로써, 용량의 일부 (~14%)는 이미 용해되고, 나머지는 여전히 현탁액이다. 일부 태양 및 실시양태에서, 재결정화의 가능성을 최소화하기 위하여 제형 중 프로게스테론의 부분 용해도를 최소화하는 것이 바람직하다.

[0143] 73 mg/g 용해도를 기준으로 하여, 50 mg의 가용화된 프로게스테론의 캡슐제를 제조하는데 필요한 캡슐제 크기는 685 mg일 것이다. 따라서, 50 mg 프로게스테론 및 2 mg 에스트라디올 가용화된 제형을 제조하는 것이 실현가능할 것으로 보여졌다. MIGLYOL은 최저 용해도를 갖지만, 그 용매는 에스트라디올을 용해시킬 수 없고, 이에 따라 추가 실험하에, 두 번째로 최저 또는 CAPMUL MCM을 사용하여 진행하기로 결정하였다. 2 mg의 에스트라디올을 또한 685 mg의 CAPMUL MCM에 용해시킬 수 있는 것으로 또한 밝혀졌다.

[0144] [표 9]

| 성분 | 프로게스테론 용해도 (mg/g) |
|---|---|
| CAPML MCM | 73.4 |
| CAPMUL PG8 | 95 |
| MIGLYOL 812 | 27.8 |
| CAPMUL MCM : GELUCIRE 44/14 (9:1) | 86.4 |
| CAPMUL MCM : GELUCIRE 44/14 (7:3) | 70.5 |
| CAPMUL MCM : GELUCIRE 44/14 (6:3) | 57.4 |

[0145]

[0146] 또한, 9:1의 비로 GELUCIRE 44/14와 병용된 CAPMUL MCM의 용매 중 프로게스테론의 용해도는 대략 86 mg/g까지 용해도를 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 이에 따라, 다양한 실시양태에서, 프로게스테론 및/또는 에스트라디올은 CAPMUL MCM 및 GELUCIRE 44/14 시스템에 용해될 수 있고, 여기서 GELUCIRE 44/14에 대한 CAPMUL MCM의 비는 9:1이다.

[0147] [표 10]

| 성분 | 프로게스테론 용해도 (mg/g) |
|---|---|
| CAPMUL MCM: GELUCIRE 44/14 (9:1) | 86.4 |
| CAPMUL MCM: GELUCIRE 44/14 (7:3) | 70.5 |
| CAPMUL MCM: GELUCIRE 44/14 (6:4) | 57.4 |

[0148]

[0149] 실시예 7-1

[0150] 예시적 실시양태에서, 다음을 포함하는 완전 가용화된 프로게스테론 및 에스트라디올을 갖는 충전 물질을 함유하는 캡슐제가 제공된다.

[0151] [표 11]

| 성분 | 질량 (mg) | % w/w | 함량/캡슐제 (mg) |
|---|---|---|---|
| 프로게스테론, USP, 미분화 | 50.00 | 7.14 | 50.00 |
| 에스트라디올 반수화물, USP | 2.03 | 0.29 | 2.03 |
| CAPMUL MCM, NF | | 82.57 | 577.97 |
| GELUCIRE 44/14, NF | | 10.0 | 70.00 |
| 총 | | 100.00 | 700.00 |

[0152]

[0153] 표 11에 제시된 것과 같은 캡슐제는 임의의 적절한 방법으로 제조될 수 있다. 이 실시예의 목적을 위해, 혼합은 임펠러(impellor), 교반기 또는 기타 적절한 수단에 의해 용이하게 할 수 있다. 또한, 이 실시예의 목적을 위해, 가열 및/또는 혼합은 불활성 또는 비교적 불활성 가스 분위기 (예: 질소 기체 $N_2$) 하에 수행될 수 있다. 이 실시예의 목적을 위해 혼합 및/또는 가열은 스테인레스 스틸 용기와 같은 임의의 적절한 용기에서 수행할 수 있다.

[0154] 예를 들어, CAPMUL MCM은 30℃ 내지 50℃, 보다 바람직하게는 35℃ 내지 45℃, 및 보다 바람직하게는 40℃ +/- 2℃로 가열할 수 있다. GELUCIRE 44/14를 CAPMUL: MCM에 가하고, 용해될 때까지 혼합시킬 수 있다. 첨가는 모두 한꺼번에 일어날 수 있거나, 또는 시간에 걸쳐 점차적으로 일어날 수 있다. 열은 GELUCIRE 44/14 및 CAPMUL MCM의 혼합 동안 계속해서 적용시킬 수 있다.

[0155] 열은 GELUCIRE 44/14 및 CAPMUL MCM 혼합물로부터 제거시킬 수 있다. 에스트라디올 반수화물을 혼합물에 가할 수 있다. 첨가는 모두 한꺼번에 일어날 수 있거나, 또는 시간에 걸쳐 점차적으로 일어날 수 있다. 이어서, 미분화된 프로게스테론을 용해될 때까지 GELUCIRE 44/14, CAPMUL MCM 및 에스트라디올 반수화물 혼합물에 가할 수 있다. 첨가는 모두 한꺼번에 일어날 수 있거나, 또는 시간에 걸쳐 점차적으로 일어날 수 있다.

[0156] 실시예 8

[0157] 예시적 실시양태에서, 다음을 포함하는 현탁된 프로게스테론을 갖는 충전 물질을 함유하는 캡슐제가 제공된다.

[0158] [표 12]

[0159]

| 성분 | mg/<br>캡슐제 | % | 기능 |
|---|---|---|---|
| 미분화된 프로게스테론 | 200.00 | 30.77 | 활성 |
| 중쇄 트라이글리세라이드 (MIGLYOL 812 또는 등가물) | 충분량 | 충분량 | 담체 |
| 레시틴 액체 | 1.63 | 0.25 | 윤활제/<br>유화제 |
| 부틸화 하이드록시톨루엔 ("BHT"로서 또한 지칭됨) | 0.13 | 0.02 | 항산화제 |

[0160] 상기 제형은 다음과 같이 제조한다: MIGLYOL을 약 45℃로 가열한다. GELUCIRE 44/14를 가하고, 용해될 때까지 혼합한다. BHT를 가하고, 용해될 때까지 혼합한다. 프로게스테론을 현탁시키고, 콜로이드 밀(colloid mill)을 통해 통과시킨다. 생성된 충전 매스는 캡슐화를 위해 사용될 수 있다.

[0161] 예시적 실시양태에서, 다음을 포함하는 부분적으로 가용화된 프로게스테론을 갖는 충전 물질을 함유하는 캡슐제가 제공된다.

[0162] [표 13]

[0163]

| 성분 | 함량/캡슐제<br>(mg) | % w/w | 함량/캡슐제(mg) | 양/배치 (kg) |
|---|---|---|---|---|
| 미분화된 프로게스테론, USP | 200.00 | 33.33 | 활성 | 2.0 |
| 카프릴산/카프르산의 모노글리세라이드/다이글리세라이드/트라이글리세라이드 (CAPMUL MCM) | 394.0 | 65.67 | 담체 | 3.94 |
| 라우로일 폴리옥실-32-글리세라이드 (GELUCIRE 44/14 또는 등가물) | 6.0 | 1 | 윤활제/<br>유화제 | 0.06 |
| 총 | 600.00 mg | 100 | | 6.0 kg |

[0164] 프로게스테론 및 부분적으로 가용화된 프로게스테론의 현탁을 위해, 점도를 증가시키기 위하여 GELUCIRE 44/14를 1% 내지 2% w/w로 가할 수 있다. 상기 제형은 다음과 같이 제조한다: CAPMUL MCM을 약 65℃로 가열한다. GELUCIRE 44/14를 가하고, 용해될 때까지 혼합한다. 열을 제거한다. 프로게스테론을 가하고, 혼합물은 콜로이드 밀을 통해 통과시킨다. 생성된 충전 매스는 캡슐화를 위해 사용될 수 있다.

[0165] 실시예 9

[0166] 예시적 실시양태에서, 다음을 포함하는 현탁된 프로게스테론을 갖는 충전 물질을 함유하는 캡슐제가 제공된다.

[0167] [표 14]

| 성분 | % | mg/ 캡슐제 | 기능 |
|---|---|---|---|
| 미분화된 프로게스테론 | 30.77 | 200.00 | 활성 |
| 중쇄 트라이글리세라이드 (MIGLYOL 812 또는 등가물) | 65.93 | 428.55 | 담체 |
| 라우로일 폴리옥실-32-글리세라이드 (GELUCIRE 44/14 또는 등가물) | 3.00 | 19.50 | 현탁제 |
| 부틸화 하이드록시톨루엔 | 0.03 | 1.95 | 항산화제 |
| 총 | 100 | 650 | |

[0168]

[0169] 다양한 실시양태에서, MIGLYOL의 양은 약 35-95중량%; GELUCIRE 44/14는 약 0.5-30중량%; 및 BHT는 약 0.01-0.1중량%의 범위로 존재할 수 있다.

[0170] 실시예 10

[0171] 이 실시예의 목적을 위해, 입도 분석은 벡크만 장치를 사용하여 수행한다. 다양한 실시양태에 따라 미분화된 프로게스테론을 포함하는 샘플 API가 분석을 위해 제공된다.

[0172] 다양한 실시양태에 따라 대략 0.01 g의 샘플 API를 쿨터 1B 및 10 mL의 탈이온수와 합했다. 15초 동안 초음파 처리를 수행했다. ULM이 장착된 벡크만 장치는 90초 동안 분석을 수행했다. 벡크만 장치는 프라운호퍼 광학 모델을 사용하도록 구성되었다. 벡크만 장치로, X50가 4.279 μm이고, X75가 7.442 μm이며, X25가 1.590 μm인 샘플을 수득하였다. 벡크만 장치로 또한 평균 입자크기가 4.975 μm이고, 중간 입자크기(median particle size)는 4.279 μm이며, 모드 입자크기(mode particle size)는 6.453 μm이고, 표준편차는 3.956 μm인 것이 수득되었다. 수득된 입자 분포 그래프가 도 4에 제시되어 있다.

[0173] 실시예 11

[0174] 대략 200 mg의 미분화된 프로게스테론 및 2 mg의 에스트라디올을 갖는 제형 샘플을 오일과 함께 분산시켰다. MLM이 장착된 벡크만 장치는 60초 동안 분석을 수행했다. 벡크만 장치는 프라운호퍼 광학 모델을 사용하도록 구성되었다. 벡크만 장치로 샘플이 11.0 μm의 X50, 17.3 μm의 X75, 및 5.3 μm의 X25를 갖는 것이 수득되었다. 벡크만 장치로 또한 평균 입자크기가 11.8 μm이고, 중간 입자크기는 11.04 μm이며, 모드 입자크기는 13.6 μm이고, 표준편차는 7.8 μm인 것이 수득되었다.

[0175] 실시예 12

[0176] 최종 용액 중 프로게스테론의 용해도를 증가시키기 위하여, GELUCIRE 44/14를 약 10% w/w로 가했다.

[0177] [표 15]

정량적 식: 배치 크기 10,000 개 캡슐제

| 항목 번호 | 성분(들) | 표시량 (Label Claim) (mg) | % w/w | 함량/캡슐제 (mg) | 양/배치 (kg) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 프로게스테론, USP,미분화 | 50.00 | 7.14 | 50.00 | 0.50 |
| 2. | 에스트라디올 반수화물, USP | 2.03 | 0.29 | 2.03 | 0.02 |
| 3. | CAPMUL MCM, NF | | 82.57 | 577.97 | 5.78 |
| 4. | GELUCIRE 44/14, NF | | 10.0 | 70.00 | 0.70 |
| | | 총: | 100.00 | 700.00 | 7.00 |

[0178]

[0179] 최종 제형의 예가 표 15에 제공되어 있다. 제조 공정은 다음과 같다. CAPMUL MCM을 40℃로 가열한다. GELUCIRE 44/14를 65 C로 가열하고, 가하고, 용해될 때까지 혼합한다. 열을 제거한다. 에스트라디올을

가하고, 용해될 때까지 혼합한다. 이어서, 미분화된 프로게스테론을 가하고, 용해될 때까지 혼합한다.

[0180] 실시예 13

[0181] 예시적 실시양태에서, 다음을 포함하는 완전 가용화된 에스트라디올 및 부분적으로 가용화된 프로게스테론을 갖는 충전 물질을 함유하는 캡슐제가 제공된다.

[0182] [표 16]

| 항목 번호 | 성분(들) | 표시량 (Label Claim) (mg) | % w/w | 함량/캡슐제 (mg) | 양/배치 (g) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 프로게스테론, USP, 미분화 | 50.00 | 25.000 | 50.00 | 500.00 |
| 2. | 에스트라디올 반수화물 | 0.25 | 0.129 | 0.26 | 2.58 |
| 3. | CAPMUL MCM, NF | | 73.371 | 146.74 | 1467.42 |
| 4. | GELUCIRE 44/14, NF | | 1.500 | 3.00 | 30.00 |
| | | 총: | 100.000 | 200.00 mg | 2000.00 |

[0183]

[0184] 제조 공정은 다음과 같다. CAPMUL MCM을 65℃로 가열한다. GELUCIRE 44/14를 가하고, 용해될 때까지 혼합한다. 열을 제거한다. 에스트라디올을 가하고, 용해될 때까지 혼합한다. 이어서, 미분화된 프로게스테론을 가하고, 분산시킨다. 혼합물은 이어서 콜로이드 밀을 통해 통과시킨다. 생성된 충전 매스는 캡슐화를 위해 사용될 수 있다.

[0185] 실시예 14

[0186] 예시적 실시양태에서, 다음을 포함하는 완전 가용화된 에스트라디올 및 부분적으로 가용화된 프로게스테론을 갖는 충전 물질을 함유하는 캡슐제가 제공된다.

[0187] [표 17]

| 항목 번호 | 성분(들) | 표시량 (Label Claim) (mg) | % w/w | 함량/캡슐제 (mg) | 양/배치 (g) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 프로게스테론, USP, 미분화 | 200.00 | 33.33 | 200.0 | 2000.0 |
| 2. | 에스트라디올 반수화물 | 2.00 | 0.35 | 2.07 | 20.7 |
| 3. | CAPMUL MCM, NF | | 65.32 | 391.93 | 3919.3 |
| 4. | GELUCIRE 44/14, NF | | 1.00 | 6.0 | 60.0 |
| | | 총: | 100.00 | 600.0 mg | 6000.0 |

[0188]

[0189] 제조 공정은 다음과 같다. CAPMUL MCM을 65℃로 가열한다. GELUCIRE 44/14를 가하고, 용해될 때까지 혼합한다. 열을 제거한다. 에스트라디올을 가하고, 용해될 때까지 혼합한다. 이어서, 미분화된 프로게스테론을 가하고, 분산시킨다. 혼합물은 이어서 콜로이드 밀을 통해 통과시킨다. 생성된 충전 매스는 캡슐화를 위해 사용될 수 있다. 대안적으로, 열이 제거되기 전에 오일 및 계면활성제의 혼합을 성취하기 위하여, GELUCIRE 44/14를 65 C로 가열하고, CAPMUL MCM은 40 C +/-5 C로 가열하며; 혼합물을 냉각시키면서, 에스트라디올을 가하고; 혼합물이 약 40 C 미만으로 강하되면 프로게스테론을 가하고; 혼합물은 이어서 콜로이드 밀을 통해, 예를 들어, 3회 통과시킨다.

[0190] 실시예 15

[0191] 연구 352 - 공급(Fed) 조건하에 프로게스테론 및 에스트라디올 조합 연구.

[0192] 이어지는 이 연구의 프로토콜은 실시예 14에 기술된 공정을 통해 제조되고, 공급 조건하에 24명의 정상적인 건강한, 성인 폐경후 여성 대상에게 투여된, 200 mg의 프로메트리움 (카탈런트 파마슈티칼즈(Catalent Pharmaceuticals), 플로리다주 세인트 피터즈버그 소재) (및 2.0 mg의 ESTRACE (에스트라디올 질크림, USP, 0.01%) (브리스톨-마이어스 스퀴 캄파니(Bristol-Myers Squibb Co.), 뉴저지주 프린스톤 소재)과 비교한 바와 같은 프로게스테론 (200 mg) 및 에스트라디올 (200 mg)을 포함하는 본 기재의 조합 생성물에 대한 생체 이용가능성 및 생물학적 동등성(bio-equivalence) 파라미터를 정립하기 위하여 사용되었다.

[0193] 이들 PK 연구에 사용된 본 발명의 약제학적 제형은 실질적으로 하기 식을 갖는다:

| 성분(들) | 양 (% w/w) | 함량/캡슐제 (mg) |
|---|---|---|
| 프로게스테론, USP, 미분화 | 7.14 | 50.00 |
| 에스트라디올 반수화물, USP 미분화 | 0.30 | 2.07 |
| CAPMUL MCM, NF, USP | 83.27 | 582.93 |
| GELUCIRE 44/14, NF | 9.29 | 650 |
| 총 | 100.00 | 700 |

[0194]

[0195] 연구 디자인(Study Design): 오픈-라벨, 밸런스되고, 랜덤화된 2개 치료법, 2개 기간, 2개 순서, 단일 용량, 투-웨이 교차 연구(open-label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, single-dose, two-way crossover study).

[0196] 대상은 각각의 기간 내에 투여 전 11.00시간 이상부터 투여 후 48.00시간 이상까지 임상 설비에 수용했고, 연속적인 투여 일 수 사이에 14일 이상의 휴약기(washout period)를 갖도록 했다.

[0197] 대상은 고-지방, 고-칼로리 아침을 제공하기 전 약 10.00시간 이상 동안 금식시켰고, 이어서 투여한 다음, 04.00시간의, 투여 후 추가의 금식 기간을 갖게 했다.

[0198] 표준 식사는 각각 투여 후 약 04.00, 09.00, 13.00, 25.00, 29.00, 34.00 및 38.00시간에 제공했다.

[0199] 물은 투여하기 전 약 01시간 이상에서 투여 후 약 01시간까지 금했다 (단 투여 도중 제공된 물은 제외). 다른 시간에, 음료수를 임의로 제공했다.

[0200] 대상에 투여 전 약 24.00시간 이상 동안 그리고 연구 기간에 걸쳐 카페인 및/또는 크산틴 함유 제품 (즉, 커피, 티, 쵸콜릿, 및 카페인-함유 소다수, 콜라 등)을, 투여 전 약 48.00시간 이상 동안 그리고 연구 기간에 걸쳐 포도 및/또는 그의 쥬스 및 양귀비 함유 식품 섭취를 금하도록 지시했다.

[0201] 대상은 투여 후 약 처음 04.00시간 동안 똑바로 앉아있도록 했고, 이 기간 동안 단지 필요한 움직임만 허용했다. 그 후, 대상은 나머지 연구 부분 동안 자유롭게 돌아다니도록 허용했다. 대상에 금지 기간 동안 눕는 것은 허용하지 않았다 (단, 유해 사례에 따라 의사가 지시한 경우는 제외).

[0202] 대상은 연구시 및 연구기간 내내 스타디 체크 전 14일 이내에 임의의 처방 약제를 섭취하지 않도록 지시했다. 대상은 연구시 및 연구기간 내내 스타디 체크(study check) 전 7일 이내에 임의의 일반의약품(over the counter medicinal products), 허벌 약제 등을 섭취하지 않도록 지시했다.

[0203] 약 10.00시간 이상 밤새 금식시킨 후, 연구중인 제품(들)을 투여하기 약 30분 전에 고-지방, 고-칼로리 아침을 공급했다. 모든 대상은 그것이 제공된 지 약 30분 이내에 그들의 전체 아침을 먹도록 요구되었고, 프로게스테론 200 mg& 에스트라디올 2 mg 정제의 시험 제품 (T) 또는 프로메트리움 (프로게스테론) 연질겔 캡슐제 200 mg 및 ESTRACE® (에스트라디올) 정제 2 mg의 참조 제품 (R)을 단일 용량 (랜덤화된 스케쥴에 따라)으로 공급 조건하에 각각의 기간에 주위 온도에서 앉은 자세로 물 약 240 mL와 함께 투여했다. 철저한 마우스 체크(mouth check)는 투여에 대한 복약(compliance)을 평가하기 위해 수행하였다.

[0204] 모든 투여된 연구 대상을 연구가 끝날 무렵 또는 적용가능할 때 실험실 시험에 대해 평가했다.

[0205] 각 기간에 23개의 혈액 샘플을 수집하였다. 투여 전 (10 mL) 혈액 샘플은 -01.00, -00.50, 00.00시간에 및 투

여 후 혈액 샘플 (각각 08 mL)은 00.25, 00.50, 00.67, 00.83, 01.00, 01.33, 01.67, 02.00, 02.50, 03.00, 04.00, 05.00, 06.00, 07.00, 08.00, 10.00, 12.00, 18.00, 24.00 및 48.00시간에 대상의 전완 정맥 중 하나에 위치한 내재 캐뉼라를 통해 표지된 K2EDTA-진공 채혈기로 수집하였다. 각각의 정맥내 내재 캐뉼라는 투여 후 샘플의 수집을 위해 캐뉼라를 유지하기 위하여 정상적인 식염수 용액 중 헤파린 mL 당 10 IU 약 0.5 mL를 주사함으로써 가능한 한 오랫동안 그 상태에서 유지했다. 상기 경우에, 혈액 샘플은 헤파린 함유 혈액 처음 0.5 mL를 폐기한 후 수집하였다. 각각의 캐뉼라는 24.00시간 샘플을 빼낸 후 또는 미리 앞서 또는 차단된다면 제거하였다.

[0206] 연구가 끝날 무렵, 샘플을, 샘플의 온전성을 유지하기 위하여 충분한 드라이 아이스를 함유하는 박스에 생체-분석 설비로 옮겼다. 이들 샘플은 분석까지 생체-분석 설비에서 -70℃ ± 20℃의 온도로 저장하였다.

[0207] 혈장 샘플 중 프로게스테론 (보정 및 미보정된) 및 에스트라디올 (비콘쥬케이트된) 및 에스트론 (총)은 입증된 LC-MS/MS 방법을 사용하여 분석하였다.

[0208] 약동학적 파라미터 Cmax, AUC(0-t) & AUC(0-∞)는 시험 제품 및 참조 제품에 대해 24명의 대상으로부터 수득된 데이터에 대해 계산하였다. 일반적으로, 프로게스테론 및 에스트라디올의 생체 이용가능성은 유사하지만, 생물학적 동등성은 정립되지 않았다.

[0209] 보정된 약동학적 프로파일 요약이 프로게스테론에 대해 하기 표 18에 제시되어 있다.

[0210] [표 18]

프로게스테론 (보정된)에 대한 시험 제품 (T) 대 참조 제품 (R)의 주요 약동학적 프로파일의 요약

| 약동학적 파라미터 | 기하평균* | | 산술평균 ± 표준편차 | |
|---|---|---|---|---|
| | 시험 제품 (T) | 참조 제품 (R) | 시험 제품 (T) | 참조 제품 (R) |
| $C_{max}$ | 47.0 | 43.0 | 81.0 ± 82.8 | 117.7 ± 173.7 |
| $AUC_{0-t}$ | 107.6 | 97.8 | 163.9 ± 136.5 | 191.1± 241.7 |
| $AUC_{0-\infty}$ | 110.7 | 110.0 | 173.5± 143.0 | 207.1 ± 250.3 |

*기하평균을 계산하기 위하여 사용되는 최소제곱평균의 추정치

[0211]

[0212] 연구 351 - 금식(Fasting) 조건하에 프로게스테론 및 에스트라디올 조합 연구.

[0213] 상기 프로토콜과 시험 및 참조 제품을 사용하는 금식 연구를 또한 수행하였다. 그러나, 오히려 시험 및 참조 약물의 투여 전에 고-지방 식사 보다는, 각각의 대상에 용량 투여 전 12시간 이상 동안 금식시켰다.

[0214] 약동학적 파라미터 Cmax, AUC0-t & AUC0-∞는 시험 제품 및 참조 제품에 대한 금식 조건하에 23명의 대상으로부터 입수한 데이터에 대해 계산하였다. 일반적으로, 프로게스테론 및 에스트라디올의 생체 이용가능성은 유사하지만, 생물학적 동등성은 정립되지 않았다.

[0215] 보정된 약동학적 프로파일 요약이 프로게스테론에 대해 하기 표 19에 제시되어 있다.

[0216] [표 19]

프로게스테론 (보정된)에 대한 시험 제품 (T) 대 참조 제품 (R)의 주요 약동학적 프로파일의 요약

| 약동학적 파라미터 | 기하평균* | | 산술평균 ± 표준편차 | |
|---|---|---|---|---|
| | 시험 제품 (T) | 참조 제품 (R) | 시험 제품 (T) | 참조 제품 (R) |
| $C_{max}$ | 2.3 | 3.0 | 2.9 ± 2.3 | 3.9 ±3.4 |
| $AUC_{0-t}$ | 8.4 | 10.9 | 11.2 ± 8.7 | 14.5 ± 11.0 |
| $AUC_{0-\infty}$ | 12.9 | 17.2 | 15.1 ± 9.0 | 19.6 ± 10.2 |

*기하평균을 계산하기 위하여 사용되는 최소제곱평균의 추정치

[0217]

[0218] 데이터는 프로메트리움에 비해 양호한 (즉, 낮은) 환자내 및 환자간 변동성을 나타낸다.

[0219] 실시예 16

[0220] 다양한 실시양태에 따르는 제조 방법이 도 1 내지 3에 제시되어 있다. 도 1을 참조해 보면, 충전 물질의 방법(100)이 제시되어 있다. 단계 102는 유성 비히클 담체를 40℃ ±5℃로 가열하는 것을 포함한다. 가열은 임의의 적절한 수단을 통해 성취할 수 있다. 가열은 임의의 적절한 용기, 예를 들어, 스테인레스 스틸 용기에서 수행할 수 있다. 유성 비히클은 본 명세서에 기술된 임의의 유성 비히클, 예를 들어, CAPMUL MCM일 수 있다.

[0221] 단계 104는 GELUCIRE 44/14와 유성 비히클을 혼합하는 것을 포함한다. 혼합은 임펠러, 교반기 또는 기타 적절한 수단에 의해 용이하게 과 수 있다. 단계 102는 불활성 또는 비교적 불활성인 가스 분위기 (예: 질소 기체 $N_2$) 하에 수행할 수 있다. 혼합은 임의의 적절한 용기, 예를 들어, 스테인레스 스틸 용기에서 수행할 수 있다.

[0222] 단계 106은 에스트라디올을 유성 비히클과 GELUCIRE 44/14의 혼합물로 혼합하는 것을 포함한다. 혼합은 스틸 탱크 또는 배트(vat)에서 일어날 수 있다. 혼합은 임펠러, 교반기 또는 기타 적절한 수단에 의해 용이하게 할 수 있다. 단계 106은 불활성 또는 비교적 불활성인 가스 분위기 (예: 질소 기체 N2) 하에 수행할 수 있다.

[0223] 단계 108은 실온으로 냉각시키는 것을 포함한다. 냉각은 개입없이 일어나도록 할 수 있거나, 또는 냉각은 냉각 시스템의 적용에 의해 도움을 받을 수 있다.

[0224] 단계 110은 미분화된 프로게스테론을 유성 비히클, 에스트라디올 및 GELUCIRE 44/14의 혼합물로 혼합시키는 것을 포함한다. 혼합은 스틸 탱크 또는 배트에서 일어날 수 있다. 혼합은 임펠러, 교반기 또는 기타 적절한 수단에 의해 용이하게 할 수 있다. 단계 110은 불활성 또는 비교적 불활성인 가스 분위기 (예: 질소 기체 N2) 하에 수행할 수 있다. 단계 112는 탈기시키는 것을 포함한다. 단계 112로부터 생성된 혼합물은 연질겔 캡슐제로 제조하는데 적합한 충전 물질을 포함할 수 있다.

[0225] 도 2를 참조해 보면, 연질겔 캡슐제, 즉, 겔 매스(gel mass)의 제조 방법(200)이 제시되어 있다. 단계 202는 글리세린을 물과 혼합하는 것을 포함한다. 단계 202에 사용된 물은 임의의 적합한 수단, 예를 들어, 역삼투, 오존화, 여과 (예: 카본 칼럼을 통해) 등에 의해 정제할 수 있다. 혼합은 임펠러, 교반기 또는 기타 적절한 수단에 의해 용이하게 할 수 있다. 단계 202는 불활성 또는 비교적 불활성인 가스 분위기 (예: 질소 기체 N2) 하에 수행할 수 있다. 가열은 온도가 80℃±5℃에 이를 때까지 수행할 수 있다.

[0226] 단계 204는 젤라틴을 글리세린과 물의 혼합물로 첨가하는 것을 포함한다. 혼합은 임펠러, 교반기 또는 기타 적절한 수단에 의해 용이하게 할 수 있다. 단계 204는 불활성 또는 비교적 불활성인 가스 분위기 (예: 질소 기체 N2) 하에 수행할 수 있다. 단계 204에서 진공을 도입하여 탈기할 수 있다.

[0227] 단계 206은 착색제 (예: 염료)를 첨가하는 것을 포함한다. 착색제는 상표명 OPATINT로 시판되는 제품 또는 기타 적절한 제제를 포함할 수 있다. 단계 206은 불활성 또는 비교적 불활성인 가스 분위기 (예: 질소 기체 N2) 하에 수행할 수 있다. 단계 208은 탈기시키는 것을 포함한다. 단계 208로부터 생성된 혼합물은 연질겔 캡슐제의 제조시 겔 캡슐제로서 사용하기에 적합한 겔 캡슐제 물질을 포함할 수 있다.

[0228] 도 3을 참조해 보면, 연질겔 캡슐제 조립 방법(300)이 제시되어 있다. 단계 302는 충전 물질을 가열하는 것을 포함한다. 충전 물질은 임의의 적절한 온도로 가열할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 충전 물질은 30℃ +/- 3℃로 가열한다. 충전 물질은 충전 호퍼(fill hopper)에서 가열시킬 수 있다. 충전 호퍼는 다량의 충전 물질을 수용하고/하거나, 제어된 용적으로 충전 물질을 분배하도록 구성된 장치를 포함할 수 있다.

[0229] 단계 304는 겔 매스를 충전시키는 것을 포함한다. 겔 매스는 도 2의 단계 208에서 생성된 겔 캡슐제 물질로부터 취할 수 있다. 충전은 충전 물질을 겔 캡슐제 물질로 형성된 용적 내에 주입, 플레이싱(placing) 또는 달리 배치시켜 수행할 수 있다. 충전은 인캡슐레이터(encapsulator)에서 일어날 수 있다. 스프레더 박스(spreader box)는 온도가 55℃ +/- 10℃일 수 있다. 웻지(wedge) 온도는 38℃ +/- 3℃일 수 있다. 드럼 냉각 온도는 4℃ +/- 2℃일 수 있다. 인캡슐레이터는 MIGLYOL 812 또는 기타 적절한 윤활제를 사용하여 윤활시킬 수 있다. 단계 304는 이에 따라 하나 이상의 연질겔 캡슐제를 제조한다. 충전은 스프레더 박스 손잡이를 사용하여 두께 0.85 ㎜±0.05 ㎜의 리본을 생성하는 것을 포함할 수 있다. 충전 물질을 겔로 주입시켜 목표 중량 ± 5% (즉, 650±33 mg 및 325±16.3 mg)인 충전 중량을 생성할 수 있다.

[0230] 단계 306은 연질겔 캡슐제를 건조시키는 것을 포함한다. 건조는 텀블러 건조기(tumble dryer), 트레이 건조기 또는 이들의 조합에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 건조는 약 10분 내지 약 120분 동안 텀블러 건조 바스킷에

서 수행될 수 있다. 약 24시간 내지 약 72시간 동안 건조실에서 계속 건조시킬 수 있다. 단계 308은 검사 및/또는 연마(polishing)를 포함할 수 있다. 연마는 이소프로필 알콜에 의해 수행할 수 있다. 단계 310은 포장을 포함할 수 있다. 포장은 임의의 적절한 수단을 통해 수행할 수 있다. 포장은 연질겔 캡슐제를 블리스터 팩, 병, 박스, 파우치 또는 기타 허용되는 포장재로 포장하는 것을 포함할 수 있다.

[0231] 실시예 17

[0232] I. 대두유, 땅콩 오일 및 홍화 오일 중 에스트라디올의 용해도

[0233] 데이터는 하기 기술되는 혼합물을 제조하고, 혼합물을 초음파 처리한 다음, 맑은 용액이 생성되는 지를 육안으로 관찰함으로써 수득되었다. 맑은 용액이 얻어졌다면, 그것은 연구되는 수준인 용해도의 척도였다.

[0234] 절차 및 결과:

[0235] 단계 1.

[0236] 각각의 오일 중 0.3%의 에스트라디올 현탁액은 30 mg의 에스트라디올에 용매를 10 g이 되게 충분히 가하여 제조하였다. 샘플은 2시간 동안 와류로 혼합하고, 50℃에서 30분 동안 가열한 다음, 1시간 이상 동안 혼합했다. 모든 샘플은 여전히 현탁 형태로 존재했다.

[0237] 단계 2.

[0238] 각 샘플은 (2.5 g 이상의 오일을 가하여) 0.24%로 희석시키고, 2시간 동안 혼합하여, 30분 동안 50℃로 가열하고, 1시간 동안 다시 혼합시켰다. 모든 샘플은 여전히 탁했다. 샘플을 실온에서 밤새 유지시켜 그들이 침전하는지 또는 용해되지 않은 API가 가라앉는 지를 알아보았다. 실온에서 20시간 후, 모든 샘플이 여전히 용해되지 않은 API를 가짐을 관찰하였다.

[0239] 단계 3.

[0240] 각 샘플은 (2.5 g 이상의 오일을 가하여) 0.2%로 희석시키고, 2시간 동안 혼합하여, 30분 동안 50℃로 가열하고, 1시간 동안 다시 혼합시켰다. 모든 샘플은 여전히 다소 탁했고, 에스트라디올이 완전히 용해되지 않았음을 나타내는 것이다.

[0241] [표 20]

[0242]

| 성분 | 에스트라디올 용해도 (mg/g) | 에스트라디올 용해도 (% w/w) |
|---|---|---|
| 땅콩 오일 | <2 | <0.2 |
| 홍화씨 오일 | <2 | <0.2 |
| 대두유 | <2 | <0.2 |

[0243] 3개의 모든 오일 중 에스트라디올의 용해도는 2 mg/g (0.2% w/w) 미만이었다. 이 수준의 용해도는 본 발명자가 발견한 용해도가 다른 오일, 예를 들어, 상기 논의된 중쇄 지방산 에스테르(예: 모노/다이글리세라이드, 프로필렌 글리콜 에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜 에스테르)에서 성취될 수 있는 것보다 상당히 미만이다.

[0244] 요컨대, 홍화씨 오일에서 에스트라디올을 용해시키기 위해 열이 사용되지 않는다면, 용액이 되지 않을 것이다. 에스트라디올이 50℃에서 용해되지 않았다면, 오일(예: 홍화씨 오일)은 상기 기술된 바와 같은 중쇄 지방산 에스테르를 사용하는 본 발명의 방법에는 유용하지 못할 것이다.

[0245] II. 홍화씨 오일 중 용해도

[0246] 별도의 실험에서, 50 g의 홍화씨 오일을 85-88℃로 가열시키고, 60 mg의 에스트라디올을 가하여, 완전히 용해될 때까지 (1시간) 혼합하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 성취된 용해도는 1.0 mg/ml였다. 에스트라디올 용액의 샘플에 프로게스테론의 첨가는 에스트라디올의 용해도에 영향을 주지 못했다.

[0247] 불포화 지방은 산화, 즉 산패되기 쉽다. 퍼옥사이드는 산화 동안 형성된 중간체이고, 퍼옥사이드 값은 산화 정도의 척도이다. 홍화씨 오일의 퍼옥사이드 값에 대한 미국 약전(US Pharmacopeia) 사양은 10 max이다. 오일을 예를 들어 85℃로 가열하면 퍼옥사이드 값이 증가되는 것으로 나타났다. 대조적으로, 중쇄 지방산 글리콜, 예를 들어, 포화 C8-C10 지방산 에스테르를 포함하는, CAPMUL MCM 및 Myglyol 812는, 예를 들어, 약 1 이하의 훨

씬 낮은 퍼옥사이드 값을 갖는다.

[0248] 실시예 18

[0249] 용해

[0250] 용해 연구는 프로메트리움의 용해에 대한 프로게스테론의 용해를 비교하고, ESTRACE의 용해에 대한 에스트라디올의 용해를 비교하면서 본 발명의 제형을 사용하여 수행하였다. 한 연구에서, 200 mg의 프로게스테론 및 2 mg의 에스트라디올을 포함하는 캡슐제인 본 발명의 제형이 사용되었다. 두 번째 연구에서, 50 mg의 프로게스테론 및 2 mg의 에스트라디올을 포함하는 캡슐제인 본 발명의 제형이 사용되었다. 2개의 제형은 다음을 포함했다:

[0251] 용해 연구는 USP 용해 장치 (왕복 실린더) ("USP 장치 3")를 사용하여 수행하였다. 장치는 분당 30회 침지로 조정했다. 0.1N HCl과 3% 나트륨 라우릴 설페이트의 용액 250 mL가 37℃에서 사용되었다.

[0252] 두 연구에서, 프로게스테론이 프로메트리움으로부터보다 본 발명의 캡슐제로부터, 더 빨리 그리고 더 작은 표준 편차로 용해되었다. 에스트라디올의 용해는 견줄만 하지만, ESTRACE로부터보다 본 발명의 캡슐제로부터 미미하게 더 느렸다. 예시적 목적을 위해, 본 발명의 200 mg 프로게스테론 캡슐제로부터 및 프로메트리움으로부터의 프로게스테론 용해를 나타내는 그래프가 도 5로서 첨부되어 있다.

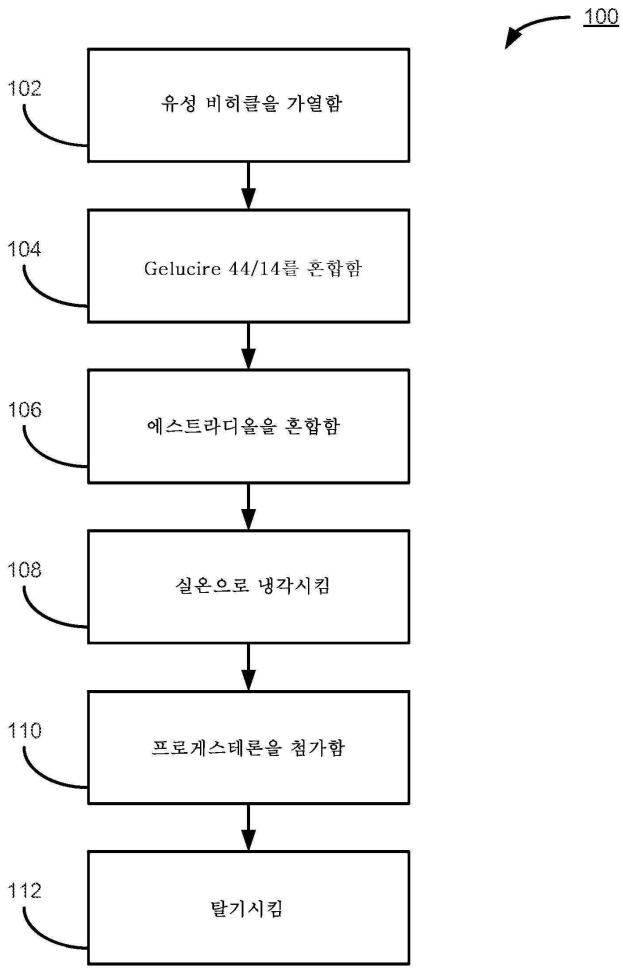
[0253] 본 발명의 두 캡슐제는 백색 HDPE 병에 저장시 안정되었다. 포지티브 안정성 데이터는 6개월에 걸쳐 200 mg 프로게스테론 제형에 의해 (>6개월 데이터 이용가능하지 않음) 그리고 3개월에 걸쳐 50 mg 프로게스테론 제형에 의해 (>3 개월 데이터 이용가능하지 않음) 수득되었다.

[0254] 다양한 변형 및 변화가 기술의 취지 또는 범위를 벗어나지 않으면서, 본 기술에서 이루어질 수 있음이 당업자에게 명확할 것이다. 따라서, 본 기술은 이러한 기술의 변형 및 변화를 포함하고자 하되, 단 그들은 첨부된 특허청구범위 및 그들의 등가물의 범위 내에 속한다.

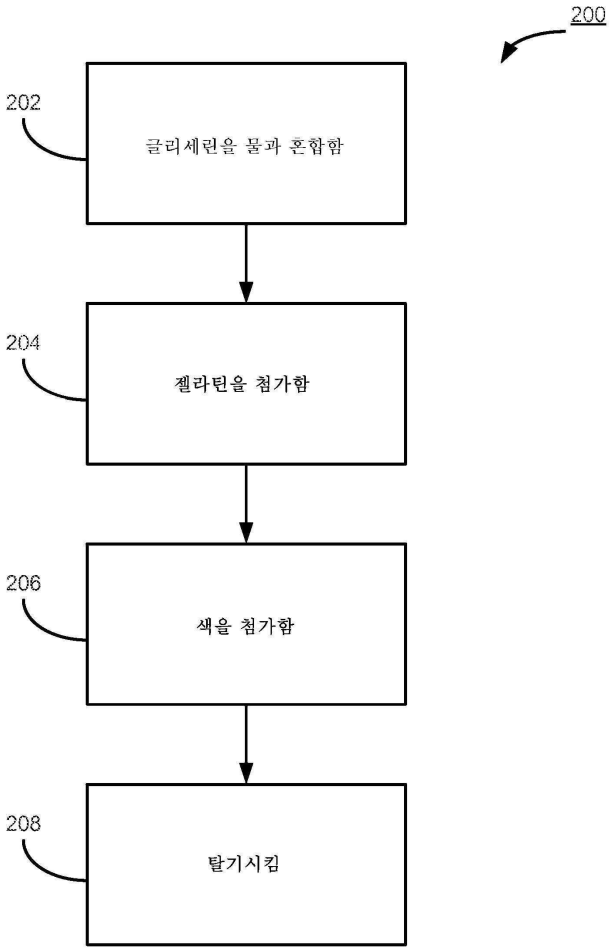
[0255] 마찬가지로, 장치 및/또는 방법의 구조 및 기능의 상세한 설명과 함께 다양한 대안을 포함하는, 수많은 특성 및 이점이 앞의 기술에 제시되어 왔다. 본 기술은 단지 예시용으로서 의도되고, 그 자체는 완전한 것으로 의도되지 않는다. 특히 기술의 원리 내에서 조합을 포함하는 부분의 구조, 물질, 요소, 성분, 형태, 크기 및 배열의 문제에서 첨부된 특허청구범위가 나타내는 용어의 일반적인 광의에 의해 제시되는 완전한 정도로 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 당업자에게 분명할 것이다. 이들 다양한 변형이 첨부된 특허청구범위의 취지 및 범위를 벗어나지 않는 정도로, 그들을 그 안에 포함시키고자 한다.

## 도면

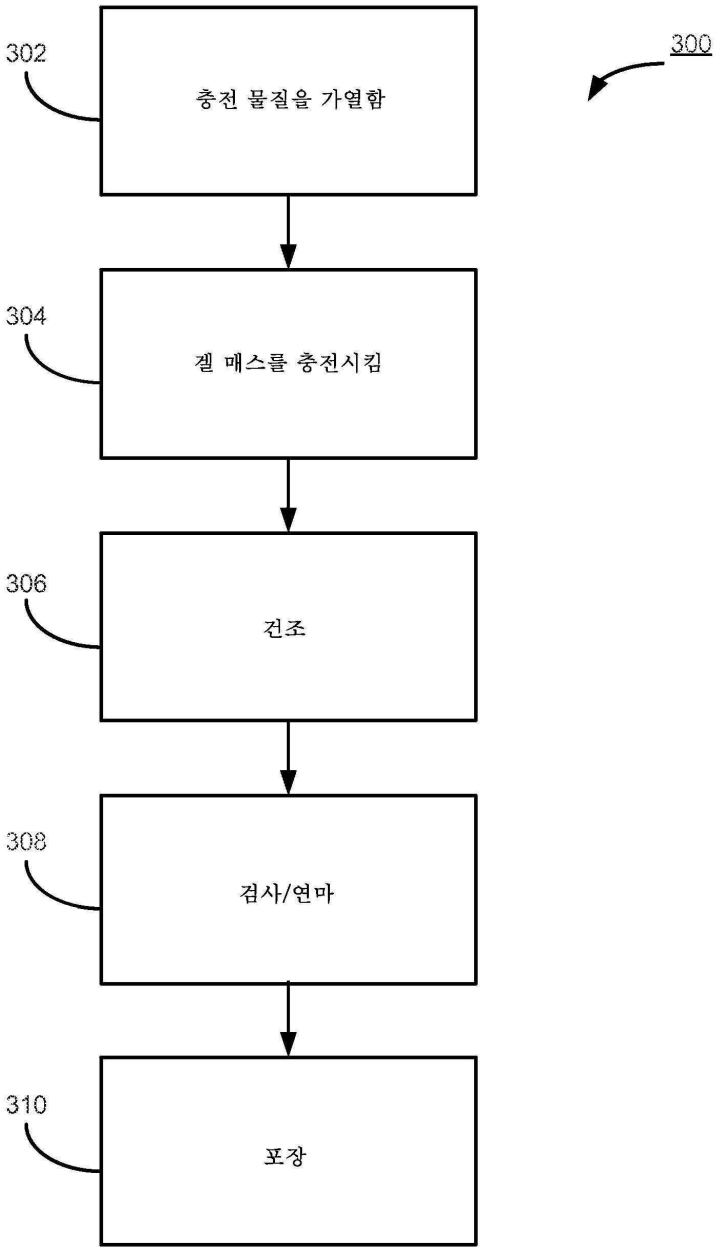
### 도면1


100
102
유성 비히클을 가열함
104
Gelucire 44/14를 혼합함
106
에스트라디올을 혼합함
108
실온으로 냉각시킴
110
프로게스테론을 첨가함
112
탈기시킴

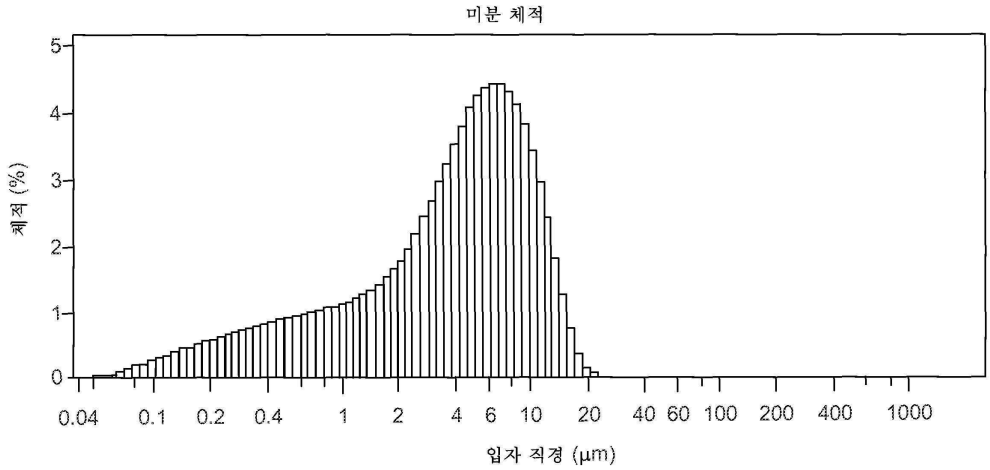
도면2



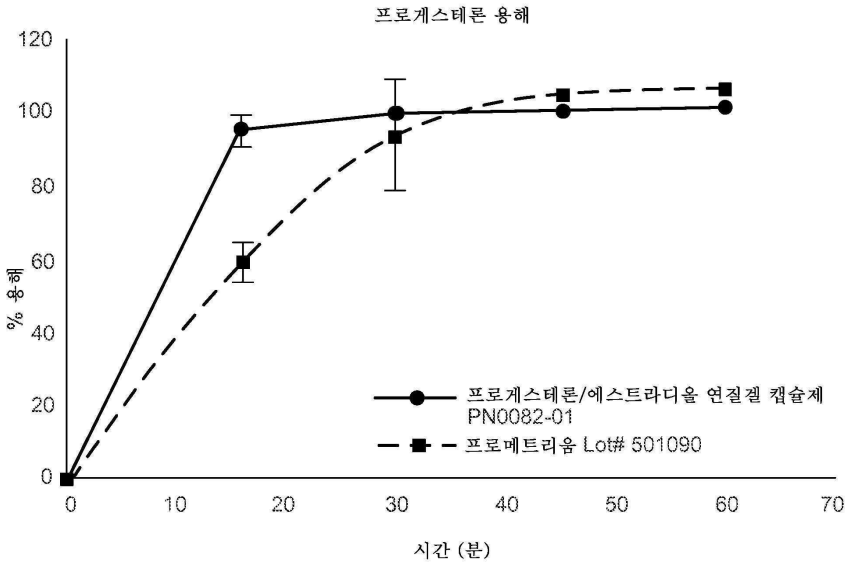
도면3



도면4


미분 체적
체적 (%)
0
1
2
3
4
5
0.04
0.1
0.2
0.4
1
2
4
6
10
20
40
60
100
200
400
1000
입자 직경 (μm)

도면5


프로게스테론 용해
% 용해
0
20
40
60
80
100
120
0
10
20
30
40
50
60
70
시간 (분)
프로게스테론/에스트라디올 연질겔 캡슐제
PN0082-01
프로메트리움 Lot# 501090