



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0097073
(43) 공개일자 2013년09월02일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 9/16</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/565</i> (2006.01) <i>A61K 31/57</i> (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7029796
 (22) 출원일자(국제) 2011년04월12일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2012년11월14일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2011/055716
 (87) 국제공개번호 WO 2011/128336
 국제공개일자 2011년10월20일
 (30) 우선권주장
 10160072.4 2010년04월15일
 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
 바이엘 인텔렉처 프로퍼티 게엠베하
 독일, 40789 몬헤임 엠 레인, 알프레드-노엘-스트라쎄 10
 (72) 발명자
 엠렛츠코, 스테판
 독일 14053 베를린 스포르트포름스트라쎄 1
 쉬르만, 롤프
 독일 14513 텔토우 칸트스트라쎄 83
 구데, 케르스틴
 독일 16547 버켄베르데르 트리프트베그 49
 (74) 대리인
 위혜숙, 양영준</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **초저-용량의 HRT용 고체 경구 투여 형태**

(57) 요약

본 발명은 호르몬 대체 요법 (HRT)을 위한 초저-용량의 투여 형태에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 약 0.5 mg의 에스트라디올 및 약 0.25 mg의 드로스피레논, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 고체 경구 투여 형태에 관한 것이다. 매우 낮은 E2 및 DRSP 용량에도 불구하고, 놀랍게도, 중등도 내지 중증의 안면 홍조를 앓는 여성들 중 높은 비율이 실제로 본 치료에 대하여 반응하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 투여 형태는 유지용 HRT로 사용될 수 있거나, 또는 HRT가 개시될 때 미리 사용될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

약 0.5 mg의 에스트라디올 및 약 0.25 mg의 드로스피레논, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 고체 경구 투여 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 정제인 투여 형태.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 에스트라디올이 에스트라디올 반수화물의 형태인 투여 형태.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에스트라디올이 에스트라디올의 제약상 허용되는 에스테르 형태인 투여 형태.

청구항 5

별도로 포장되고 개별적으로 분리가능한 다수의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 고체 경구 투여 형태로 이루어지며, 적어도 21일의 기간 동안의 경구 투여를 목적으로 하는 포장 단위.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 경구 투여가 28일 기간 동안인 포장 단위.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 투여 형태의 수가 28개 또는 28개의 배수인 포장 단위.

청구항 8

제7항에 있어서, 투여 형태의 수가 28개의 2 내지 12 배수인 포장 단위.

청구항 9

제4항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 블리스터 팩인 포장 단위.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 투여 형태.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 여성에서의 혈관운동성 증상의 예방, 치료 또는 완화를 위한 투여 형태.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 혈관운동성 증상이 중등도 내지 중증의 혈관운동성 증상인 투여 형태.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 혈관운동성 증상이 안면 홍조인 투여 형태.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 여성에서 과탄성 출혈의 빈도를 저하시키거나 무월경의 발생률을 증가시키기 위한 투여 형태.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 여성이 폐경후 여성인 투여 형태.

청구항 16

혈관운동성 증상의 예방, 치료 또는 완화를 필요로 하는 여성에게 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 여성에서의 혈관운동성 증상의 예방, 치료 또는 완화 방법.

청구항 17

파탄성 출혈 빈도의 저하 또는 무월경 발생률의 증가를 필요로 하는 여성에게 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 여성에서의 파탄성 출혈 빈도의 저하 또는 무월경 발생률의 증가 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 호르몬 대체 요법(hormone replacement therapy; HRT)을 위한 초저-용량의 투여 형태에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 약 0.5 mg의 에스트라디올 (약어로 "E2") 및 약 0.25 mg의 드로스피레논 (약어로 "DRSP"), 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 고체 경구 투여 형태에 관한 것이다. 매우 낮은 E2 및 DRSP 용량에도 불구하고, 놀랍게도, 중등도 내지 중증의 안면 홍조를 앓는 여성들 중 많은 비율이 실제로 본 치료에 대하여 반응한다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 투여 형태는 유지용 HRT로 사용될 수 있거나, 또는 HRT가 개시될 때 미리 사용될 수 있다.

배경 기술

[0002] 에스트로겐, 특히 E2는 수십년 동안 에스트로겐 결핍 증상, 즉 혈관운동성 증상을 치료하는 데에 사용되어 왔다. 안면 홍조는 폐경후 여성의 대략 75%에 영향을 주는, 가장 보편적이며 성가신 폐경의 임상 증상이다 (문헌 [Sterns et al. Lancet 2002;360: 1851-1861]). 다른 폐경 증상에는 기분의 변화, 비뇨생식기 변화, 성적 기능장애, 및 피부의 변화가 포함된다. 안면 홍조 발생의 증가는 폐경과 함께 전개되는 내인성 에스트로겐 농도의 감소와 연관되어 있다. 폐경 증상들은 건널만한 것에서부터 때로는 여성의 삶의 질에 영향을 주기에 충분한 중증까지의 범위로 불편과 고통을 야기한다. 또한, 폐경시의 내인성 에스트로겐의 상실은 골다공증과 같은 만성 질환의 위험성을 촉진한다 (문헌 [Slemenda et al. Epidemiology of Osteoporosis. In: Treatment of the Postmenopausal Woman Basic and Clinical Aspects. Raven Press. New York, 1994, p. 161-168]). 현재 미국에는 4천만이 넘는 폐경 여성이 존재하며, 그들 중 거의 절반이 연령 63세를 초과한다 (문헌 [Warren et al. Clin Obstet Gynecol 2004;47(2):450-470]). 기대 수명이 계속하여 증가하고 있기 때문에, 대부분의 여성은 그 생애의 3분의 1을 폐경후로 보내게 될 것이다.

[0003] E2의 용량이 요법시 개별 반응에 따라 조정되기는 하지만, 말할 필요도 없이, 요법을 개시 또는 유지하는 데에 자신 있게 사용될 수 있는 가장 낮은 E2 용량을 확립하는 것은 중요하다.

[0004] 가장 낮은 E2의 개시 용량을 확인하는 것과 관련된 중요한 인자에는 혈관운동성 증상의 빠르고 적절한 해제, 및 대부분의 여성에 대한 적합성이 포함된다. 효과적인 것 이외에도, 개시 용량 또는 유지 용량은 충분히 허용성이어야 한다.

[0005] 노텔로비츠(Notelovitz) 등 (문헌 [Obstet Gynecol 2000;95(5):726-731])은 중등도 및 중증의 혈관운동성 증상에 대한 치료를 필요로 하던 폐경 여성에서 증상 경감을 위한 E2 용량의 범위를 평가하고, 수집된 데이터를 이 상적인 최저 개시 용량을 확인하는 데에 사용하였다. 더 구체적으로, 노텔로비츠 등은 중등도 또는 중증의 안면 홍조를 가지는 333명의 폐경 여성을 0.25 mg의 E2, 0.5 mg의 E2, 1 mg의 E2, 2 mg의 E2, 또는 위약 (경구로 투여)을 사용한 치료에 할당하는 무작위화된 이중-맹검(double-masked) 위약-대조 12-주 연구를 수행하였다. 1일 기준으로 안면 홍조의 수 및 중증도를 기록하였다.

[0006] 노텔로비츠 등은 중등도 내지 중증 안면 홍조의 수 및 안면 홍조 주간 가중 점수로 평가하였을 때, E2 용량과 혈관운동성 증상의 감소 사이에서 유의성 있는 직선의 용량-반응 관계를 발견하였다. 12-주 치료 기간 종료시, 0.5-, 1-, 및 2-mg 군에서 위약 군에 비해 안면 홍조 수 및 안면 홍조 주간 가중 점수의 감소가 상당히 더

켰다. 그러나, 4주차에는, 1- 및 2- mg 군만이 위약 군에 비해 유의성을 나타내었다.

- [0007] 따라서, 노텔로비즈 등은 1 mg의 E2가 폐경 여성에서 중등도 내지 중증의 폐경 증상을 치료하는 데에 가장 유용한 개시 용량인 것으로 결론을 지었다. 노텔로비즈 등에 따르면, 더 낮은 용량은 중등도 내지 중증 혈관운동성 증상으로 고통받는 여성에서의 증상 경감에 있어서, 더 많은 시간을 필요로 하거나 (0.5 mg의 E2), 효과가 없는 (0.25 mg의 E2) 것 중 하나이다. 반대로, 2 mg의 E2의 더 높은 용량은 증상 경감에는 효과적이나, 에스트로겐-관련 부작용의 증가와 관련된다.
- [0008] 그림에도 불구하고, 여성 건강 계획(Women's Health Initiative) (WHI)에서도 강조한 바와 같이, 혈관운동성 증상의 치료를 위한 더 낮은 용량의 E2를 포함하는 투여 형태를 개발하고 조사할 필요성은 여전히 존재한다. 구체적으로, 빠르고 신뢰성 있게 개시되며, 그에 따라 호르몬 대체 요법이 개시될 때 미리 사용하는 데에 적합하여, 더 높은 용량의 E2를 함유하는 투여 형태를 사용한 개시 치료를 방지하는, 혈관운동성 증상의 치료를 위한 더 낮은 용량의 E2를 포함하는 투여 형태를 개발할 필요성이 존재한다.
- [0009] 이는 가능한 최저의 노출로 효능을 달성할 수 있는 투여 계획 및 약물 전달 시스템을 조사하도록 관계자들을 독려하는 FDA 지침에도 강조되어 있다 (문헌 [Guidance for Industry: Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Recommendations for Clinical Evaluation; U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; CDER; January 2003]).
- [0010] E2와 DRSP의 조합을 포함하는 투여 형태가 WO 01/52857에서 기술된 바 있다. WO 01/52857의 개시내용에 저-용량 E2 투여 형태가 형식적으로 포괄되어 있기는 하지만, 거기에 기술되어 있는 바람직한 E2 용량은 1 mg이다.
- [0011] WO 2006/048261에는, 저-용량의 E2-단독 투여 형태가 기술되어 있다.
- [0012] 미국에서는, 1 mg의 E2 및 0.5 mg의 DRSP를 함유하는 HRT 제품인 안젤리크(Angelique)[®]가 승인되어 시판되어 왔다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

- [0013] **[발명의 개요]**
- [0014] 본 발명자들은 드디어 놀랍게도 이전에는 너무 낮은 것으로 여겨졌던 E2 용량이 낮은 용량의 DRSP와 조합될 경우, 그러한 낮은 E2 용량이 중등도 내지 중증 혈관운동성 증상의 빠르고 적절한 경감을 제공함에 있어서 효과적이라는 것을 발견하였다. 본원에서 제공되는 실시예에서 드러나게 되는 바와 같이, 놀랍게도, 낮은 용량의 DRSP (약 0.25 mg)와 조합될 경우, 중등도 내지 중증의 안면 홍조를 앓는 여성들 중 많은 비율이 낮은 용량의 E2 (약 0.5 mg)를 포함하는 고체 경구 투여 형태를 사용한 치료에 대하여 반응하는 것으로 나타났다.
- [0015] 따라서, 그와 같은 투여 형태는 처음 수주의 치료 이내에 이미 폐경후 여성에서 중등도 내지 중증 혈관운동성 증상, 특히 중등도 내지 중증 안면 홍조의 적절한 경감을 효과적으로 제공한다. 따라서, 그와 같은 저-용량의 투여 형태는 호르몬 대체 요법을 개시하는 데에, 또는 다르게는 유지 요법으로서 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 초저-용량 투여 형태는 출혈 거동을 개선하는데, 특히 파탄성 출혈의 빈도를 낮춘다 (무월경의 발생률을 증가시킴).
- [0016] 따라서, 제1 측면에서, 본 발명은 약 0.5 mg의 E2 및 약 0.25 mg의 DRSP, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 고체 경구 투여 형태에 관한 것이다.
- [0017] 제2 측면에서, 본 발명은 별도로 포장되고 개별적으로 분리가능한 다수의 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태로 이루어지며, 적어도 21일의 기간 동안의 경구 투여를 목적으로 하는 포장 단위에 관한 것이다.
- [0018] 다른 측면에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한, 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태에 관한 것이다.
- [0019] 또 다른 측면에서, 본 발명은 여성에서의 혈관운동성 증상의 예방, 치료 또는 완화를 위한, 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태에 관한 것이다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 본 발명은 여성에서 파탄성 출혈의 빈도를 저하시키거나, 또는 무월경의 발생률을 증가시키기 위한, 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태에 관한 것이다.

[0021] 또 다른 측면에서, 본 발명은 혈관운동성 증상의 예방, 치료 또는 완화를 필요로 하는 여성에게 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 여성에서의 혈관운동성 증상의 예방, 치료 또는 완화 방법에 관한 것이다.

[0022] 또 다른 측면에서, 본 발명은 파탄성 출혈 빈도의 저하 또는 무월경 발생률 증가를 필요로 하는 여성에게 본 발명에 따른 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 여성에서의 파탄성 출혈 빈도의 저하 또는 무월경 발생률 증가 방법에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 발명은 약 0.5 mg의 E2 및 약 0.25 mg의 DRSP, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 경구용의 고체 투여 형태에 관한 것이다.

[0024] 상기에 나타낸 바와 같이, 이와 같은 저-용량 요법에 대하여 반응한 환자의 수는 놀랍도록 많은 것으로 밝혀졌다.

[0025] 본원 제공 실시예에서 나타낸 바와 같이, 위약 군, 0.3 mg의 E2 (DRSP 없음)를 투여받는 제1 치료 군, 및 0.25 mg의 DRSP와 조합된 0.5 mg의 E2를 투여받는 제2 치료 군의 3개 환자 군을 조사하였다. 실시예에 나타낸 데이터에서 충분히 확인되는 바와 같이, 위약 군에서는 물론 제1 치료 군에서의 반응자 수에 비해, 제2 치료 군에서의 반응자 수가 상당히 더 많았다. 사실상, 제2 치료 군에서 반응자였던 대상의 비율은 62.7%만큼 높았다.

[0026] 제1 치료 군 및 위약 군에 비해 제2 치료 군에서 E2 (및 DRSP) 용량을 증가시켰으므로, 제1 치료 군 및 위약 군에서의 반응자 수에 비해 제2 치료 군에서의 반응자 수가 더 많은 것은 그 자체로는 놀라게 보이지 않을 수 있다. 그러나, 놀라운 것은 본 발명의 투여 형태에서의 E2 및 DRSP 용량보다 2배 더 높은 용량의 E2 및 DRSP를 함유하는 안젤리크[®]와 비교하였을 때의 제2 치료 군에서의 반응자 수이다.

[0027] 안젤리크[®] 제제를 사용한 HRT를 받는 반응자의 수가 많다는 것은 잘 알려져 있기 때문에, E2 및 DRSP의 용량이 50% 저감될 때 (안젤리크[®] 제제에서의 E2 및 DRSP의 용량에 비해) 반응자의 수가 50% 미만으로 떨어지지 않는다는 것은 놀라운 것이다. 실제로, 상기에 이미 나타낸 바와 같이, 제2 치료 군에서 반응자였던 대상의 비율은 62.7%만큼 높았다.

[0028] 따라서, 2배 용량의 상기 두 활성 물질을 함유하는 유사한 투여 형태와 비교하였을 때, 약 0.25 mg의 DRSP 용량과 조합된 약 0.5 mg 용량의 E2 사이에는 상승작용 효과가 존재하는 것으로 보인다.

[0029] 또한, 안젤리크[®]와 같은 HRT 제품의 계속적인 투여와 연관된 공통적인 문제점은 파탄성 출혈의 발생이다. 본 발명자들은 본 발명의 초저-용량 투여 형태가 더 높은 E2 용량을 함유하는 HRT 제품에 비해 여성, 특히 폐경후 여성에서 더 적은 파탄성 출혈을 발생시킨다는 것을 발견하였다.

[0030] 본원에서 사용될 때, "반응자"라는 용어는 4주차에 1일 당 ≥ 2.7 회의 중등도 내지 중증 안면 홍조의 감소 (기준선에 비해), 그리고 12주차에 1일 당 ≥ 5.8 회의 중등도 내지 중증 안면 홍조의 감소 (기준선에 비해)를 경험하는 여성으로 정의된다.

[0031] 본원에서, "E2" (또는 "에스트라디올")라는 용어는 E2가 17- α -E2 또는 17- β -E2의 형태일 수 있음을 의미하고자 하는 것이다. 바람직하게는, E2는 17- β -E2의 형태이다. "E2" (또는 "에스트라디올")라는 용어는 또한 E2의 수화된 형태, 특히 E2 반수화물도 포괄한다. 본원에서 언급되는 모든 E2 용량은 무수 E2를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, E2 반수화물과 같은 E2의 수화물이 사용되는 경우, 언급된 무수 E2의 용량과 등몰량인 용량이 사용되어야 한다는 것이 이해될 것이다. 예를 들자면, 무수 E2 0.5 mg의 용량은 E2 반수화물 $0.5 \times 1.033 \text{ mg} = 0.52 \text{ mg}$ 의 용량에 해당한다는 것으로 용이하게 계산될 수 있다. "E2" (또는 "에스트라디올")라는 용어는 또한 E2 벤조에이트 또는 E2 발레레이트, 특히 E2 발레레이트와 같은 제약상 허용되는 E2의 에스테르도 포괄한다.

[0032] "약 0.5 mg의 E2"라는 용어는 0.45-0.55 mg, 예컨대 0.48-0.52 mg 범위의 E2 용량과 같이, 0.5 mg보다 약간 더 낮거나 더 높은 용량이 사용될 수도 있음을 의미하고자 하는 것이다. E2 용량의 구체적인 예에는 0.45 mg, 0.46 mg, 0.47 mg, 0.48 mg, 0.49 mg, 0.50 mg, 0.51 mg, 0.52 mg, 0.53 mg, 0.54 mg, 및 0.55 mg이 포함된다. 바람직한 E2 용량은 0.50 mg이다. 이해하고 있을 바와 같이, E2 반수화물 및 제약상 허용되는 E2 에스테르의 유사하게 약간 더 낮거나 더 높은 용량도 사용될 수 있다.

- [0033] 마찬가지로, "약 0.25 mg의 DRSP"라는 용어는 0.20-0.30 mg, 예컨대 0.23-0.27 mg 범위의 DRSP 용량과 같이, 0.25 mg보다 약간 더 낮거나 더 높은 용량이 사용될 수도 있음을 의미하고자 하는 것이다. E2 용량의 구체적인 예에는 0.20 mg, 0.21 mg, 0.22 mg, 0.23 mg, 0.24 mg, 0.25 mg, 0.26 mg, 0.27 mg, 0.28 mg, 0.29 mg, 및 0.30 mg이 포함된다. 바람직한 DRSP 용량은 0.25 mg이다.
- [0034] 항-알도스테론 활성을 가지는 프로게스틴인 DRSP는 E2와 조합된 HRT용으로 개발되었으며, 상업적으로 입수가 가능한 HRT 제품인 안젤리크[®] (상기 참조)의 일부를 구성한다. DRSP는 또한 오늘날 사용되고 있는 다른 합성 프로게스틴의 것보다는 내인성 프로게스테론의 것과 더욱 밀접하게 관련되어 있는 약리학적 프로파일을 특징으로 한다. HRT 제품에 DRSP를 도입하는 주 이유는 DRSP가 E2의 역효과로부터 자궁내막을 보호한다는 것이다.
- [0035] 혈관운동성 증상에는 안면 홍조, 발한 발작 예컨대 야간 발한, 및 두근거림이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 혈관운동성 증상은 FDA 지침 (상기에 인용함)에 의해 정의될 때 "경증"이거나, "중등도"이거나, 또는 "중증"일 수 있다. 따라서, 본 맥락에서, "경증의 혈관운동성 증상"이라는 용어는 "발한이 없는 열감"으로 정의되며; "중등도의 혈관운동성 증상"이라는 용어는 "발한을 동반한 열감, 그러나 활동을 계속할 수 있음"으로 정의되고; "중증의 혈관운동성 증상"이라는 용어는 "발한을 동반한 열감, 활동의 중지를 야기"로 정의된다.
- [0036] 에스트로겐 결핍의 심리학적 증상에는 불면증 및 기타 수면 이상, 저조한 기억력, 자신감의 상실, 기분 변화, 불안, 성욕 상실, 집중의 곤란, 결정의 곤란, 에너지 및 욕구의 감퇴, 과민 및 울음 발작이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 언급된 증상들의 치료 또는 완화는 폐경전후기, 또는 때로는 폐경 후 오랜 시간 후의 여성의 삶과 연관될 수 있다. 본 발명의 투여 형태는 폐경전후기, 폐경기, 또는 폐경후기 동안의 이러한 증상들 및 기타 일시적인 증상들에 대해서도 적용가능할 것으로 예상된다. 또한, 에스트로겐 결핍의 원인이 생식선기능저하증, 거세 또는 원발성 난소 부전인 경우, 상기 언급된 증상들이 완화될 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서는, 본 발명의 투여 형태가 에스트로겐 결핍의 영구적인 효과의 예방, 치료 또는 완화에 사용된다. 영구적인 효과에는 신체적 변화 예컨대 비뇨생식기 위축, 유방의 위축, 심혈관계 질환, 모발 분포의 변화, 모발의 두꺼워짐, 피부 상태의 변화 및 골다공증이 포함된다. 비뇨생식기 위축, 및 그와 연관된 이상, 예컨대 질 건조, 질 pH의 증가 및 이후의 균총의 변화, 또는 그와 같은 위축으로 이어지는 사건, 예컨대 혈관분포의 감소, 탄성 섬유의 단편화, 콜라겐 섬유의 융합, 또는 세포 부피의 감소가 특히 본 발명의 투여 형태에 의해 예방, 치료 또는 완화될 가능성이 있을 것으로 생각되는 증상들이다. 또한, 본 발명의 투여 형태는 에스트로겐 결핍, 점액 생산의 감소, 세포 군집의 변화, 글리코겐 생산의 감소, 유산균 성장의 감소, 또는 스트렙토코쿠스, 스타필로코쿠스 또는 대장균 성장의 증가와 연관되어 있는 다른 비뇨생식기 변화에 적절할 것으로 생각된다. 본 발명의 투여 형태의 투여에 의해 예방가능하거나 치료가능한 다른 관련 변화로는 삼출성 분비물, 질염 및 성교통증과 같이, 질을 손상 또는 감염에 민감하게 할 수 있는 것들이 있다.
- [0037] 또한, 낮아진 에스트로겐 수준과 연관된 다른 보편적인 증상은 요로의 감염 및 실금이다. 본 발명의 다른 실시양태에는 에스트로겐 결핍과 연관된 신체적 변화, 예컨대 피부의 변화, 모발 분포의 변화, 모발의 두꺼워짐, 유방의 위축, 또는 골다공증의 예방, 치료 또는 완화가 포함된다. 또한, 골 탈회, 골 질량 및 밀도의 감소, 골소주의 박화 및 단속(interruption), 및/또는 결과적인 골절 또는 골 변형의 증가가 특히 관련될 것으로 생각된다. 골다공증의 예방적 치료는 본 발명의 투여 형태의 흥미로운 치료 적용분야이다. 본 발명의 특히 흥미로운 실시양태는 안면 홍조 (특히 중등도 내지 중증의 안면 홍조), 발한 발작, 두근거림, 수면 이상, 기분 변화, 신경과민, 불안, 저조한 기억력, 자신감의 상실, 성욕의 상실, 저조한 집중력, 에너지 감퇴, 욕구 감퇴, 과민, 비뇨생식기 위축, 유방의 위축, 심혈관계 질환, 모발 분포의 변화, 모발의 두꺼워짐, 피부 상태의 변화 및 골다공증 (골다공증의 예방 포함), 가장 특히는 안면 홍조, 발한 발작, 두근거림, 수면 이상, 기분 변화, 신경과민, 불안, 비뇨생식기 위축, 유방의 위축의 빈도, 지속성, 기간 및/또는 중증도를 감소시키는 것은 물론, 골다공증의 예방 또는 관리에 관한 것이다. 또 다른 흥미로운 본 발명의 실시양태는 안면 홍조, 발한 발작, 두근거림, 수면 이상, 기분 변화, 신경과민, 불안, 저조한 기억력, 자신감의 상실, 성욕의 상실, 저조한 집중력, 에너지 감퇴, 욕구 감퇴, 과민, 비뇨생식기 위축, 유방의 위축, 심혈관계 질환, 모발 분포의 변화, 모발의 두꺼워짐, 피부 상태의 변화 및 골다공증 (골다공증의 예방 포함), 가장 특히는 안면 홍조, 발한 발작, 두근거림, 수면 이상, 기분 변화, 신경과민, 불안, 비뇨생식기 위축, 유방의 위축의 예방, 치료 또는 완화는 물론, 골다공증의 예방 또는 관리에 관한 것이다.
- [0038] 이해하고 있을 바와 같이, 본 발명의 투여 형태는 상기 언급된 이상들의 개시 치료로서 미리, 특히 안면 홍조와 같은 중등도 내지 중증 혈관운동성 증상의 예방, 치료 또는 완화를 위하여 사용되기에 적합하다. 다르게는, 본 발명의 투여 형태는 유지 요법으로서 사용될 수 있는데, 즉 혈관운동성 증상을 앓는 여성은 안젤리크[®]와 같은

더 높은 용량의 HRT 제품을 사용한 개시 치료 후, 본원에서 기술되는 HRT 제품으로 하향 전환될 수 있다.

[0039] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따라 치료될 여성은 폐경후 여성이다.

[0040] "폐경전후기", "폐경" 및 "폐경후"라는 용어는 예컨대 문헌 ["Menopause Practice: A Clinicians's Guide", 3rd Edition, 2007, The North American Menopause Society (NAMS)]의 단원 A에 정의되어 있는 바와 같은 그의 통상적인 의미로 사용된다. 더 구체적으로, "폐경"이라는 용어는 마지막 자연 (난소-유도) 월경으로 이해된다. 그것은 단일 사건으로써, 난포의 연령-의존성 기능장애의 결과이다. 폐경은 난소가 그의 성 호르몬인 에스트로겐 및 프로게스테론의 생산을 감소시키는 데에서 비롯된다. 난포의 수가 소정 역치 미만으로 떨어질 경우, 난소는 더 이상 성숙한 난포 및 성 호르몬을 생산할 수 없다. 생식 능력은 폐경과 함께 종료된다. 폐경전후기는 주기가 불규칙해질 때 갱년기 증상의 개시와 함께 시작되어, 폐경 1년 후 종료된다. 폐경전후기의 종료는 출혈이 없는 지연 기간 후에 확인될 수 있다. 폐경후는 폐경에서 시작되어 사망시까지 계속되는 기간이다.

[0041] 본 발명에 따라 치료될 여성은 자궁절제 또는 비-자궁절제 여성일 수 있다. 본 발명의 흥미로운 실시양태에서, 본 발명에 따라 치료될 여성은 비-자궁절제 여성, 특히 비-자궁절제 폐경후 여성이다.

[0042] 자궁절제술은 자궁의 외과적 제거이다. 전체 자궁절제술은 자궁 및 자궁경부의 제거이다. 부분적 자궁절제술은 자궁경부의 절단단 (상-자궁경부(supra-cervical)로도 지칭됨)을 남기는 자궁의 제거이다. 자궁절제술은 난소의 외과적 제거 (난소절제술)를 동반할 수 있다. 여성 생식선인 난소의 제거는 여성 거세이다. 양쪽 자궁관-난소절제술 (양쪽 난소의 제거, 즉 거세)을 동반한 전체 자궁절제술을 받는 여성은 많은 에스트로겐 및 프로게스테론을 포함한 그의 호르몬 생산의 대부분을 상실한다. 자연 폐경을 겪고 있는 여성은 무손상의 기능적인 여성 기관들을 가지고 있는 반면, 자궁절제 및 거세된 여성은 그렇지 않다. 따라서, 본 맥락에서, "자궁절제 여성"이라는 용어는 전체 또는 부분적 자궁절제술을 받은 여성을 지칭하며, "비-자궁절제 여성"은 전체 또는 부분적 자궁절제술을 받지 않은 여성을 지칭한다.

[0043] 상기에서 논의된 바와 같이, 본 발명의 투여 형태는 상기 언급된 이상들의 개시 치료로서 미리 사용되기에, 특히 안면 홍조와 같은 증등도 내지 중증 혈관운동성 증상의 예방, 치료 또는 완화에 적합하다. 따라서, 흥미로운 실시양태에서, 본 발명의 투여 형태는 이전에 에스트로겐 요법을 받지 않았거나, 현재 에스트로겐 요법을 받고 있지 않은 여성에게 투여된다. 또 다른 흥미로운 본 발명의 실시양태에서는, 본 발명의 투여 형태는 이전에 에스트로겐 요법을 받았거나, 현재 에스트로겐 요법, 특히 투여되는 E2의 1일 용량이 >0.5 mg인 에스트로겐 요법을 받고 있는 여성에게 투여된다.

[0044] 본 맥락에서, "경구용 고체 투여 형태"라는 용어는 일반적으로 정제 (삼킴-전용 및 chewable 형태 모두), 캡슐, 과립, 사체에 봉입된 과립 및 환제를 지칭한다. 따라서, 본 발명의 투여 형태는 정제, 캡슐, 껍질, 과립, 사체 또는 환제의 형태일 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 투여 형태는 정제 또는 캡슐의 형태, 특히 정제의 형태이다.

[0045] 본 발명의 투여 형태는 바람직하게는 즉시 방출 투여 형태의 형태로 제공된다. 본원에서 사용될 때, "즉시 방출"이라는 용어는 50 rpm의 교반 속도로 운용되는 USP XXIII 패들법(Paddle Method) II를 사용하여 37°C에서 900 ml의 물 또는 900 ml의 0.1 N HCl 중에서의 용해 시험에 적용하였을 때, 활성 성분 중 1종 이상, 바람직하게는 둘다의 70% 이상이 30분 이내에 용해되는 것을 의미한다. 바람직한 실시양태에서는, 상기한 바와 같은 용해 시험에 적용하였을 때, 활성 성분 중 1종 이상, 바람직하게는 둘다의 80% 이상이 30분 이내에 용해된다. 더 욱 더 바람직한 실시양태에서는, 상기한 바와 같은 용해 시험에 적용하였을 때, 활성 성분 중 1종 이상, 바람직하게는 둘다의 90% 이상이 30분 이내에 용해된다.

[0046] 즉시 방출 투여 형태의 제조에 대해서는 당업자에게 잘 알려져 있다. 용해 특성에 영향을 주는 다양한 인자들에 대한 일반적인 설명이 예컨대 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, 1990, Chapter 31, page 591-595]에 기술되어 있다. 예를 들면, 즉시 방출 투여 형태는 WO 01/52857에 기술되어 있는 바와 같이 미분화된 형태로 활성 성분(들)을 제공함으로써 제조될 수 있다. 다르게는, WO 01/52857에 기술되어 있는 바와 같이, 예컨대 활성 성분(들)을 적합한 유기 용매에 용해시킨 다음, 해당 불활성 담체 입자의 표면에 활성 성분(들)을 분무하는 것에 의해, 불활성 담체 입자의 표면에 활성 성분(들)을 침착시킬 수 있다. 다른 대안으로서, 즉시 방출 투여 형태는 WO 01/52857에 기술되어 있는 바와 같이 용해-촉진 부형제를 투여 형태에 도입함으로써 제조될 수 있다. 바람직한 용해-촉진 부형제는 계면활성제, 예컨대 WO 2006/128907의 5면 5행 내지 7면 4행에 언급되어 있는 것들이다. 이러한 계면활성제들 중, 소위 폴리소르베이트, 특히 폴리소르베이트 80이

바람직하다. 당업자라면 알고 있을 바와 같이, 폴리소르베이트는 트윈(Tween)[®]이라는 상표명으로 상업적으로 입수가능하다. 또 다른 대안으로서, 즉시 방출 투여 형태는 WO 2009/138224에 기술되어 있는 바와 같이, 무정형 형태로 활성 성분(들)을 제공함으로써 제조될 수 있다.

[0047] 본원에서 사용될 때, "미분화된"이라는 용어는 레이저 회절로 측정하였을 때, 활성 성분(들)이 하기의 입자 크기 분포를 가짐을 의미한다: 입자의 90%가 $\leq 20 \mu\text{m}$ 의 직경을 가지며, 입자의 50%가 $\leq 10 \mu\text{m}$, 바람직하게는 $\leq 5 \mu\text{m}$ 의 직경을 가짐. "미분화된"이라는 용어는 또한 입자 크기 분포가, 레이저 회절로 측정하였을 때, 입자의 90%가 $0.1 \mu\text{m}$ 초과, 바람직하게는 $0.2 \mu\text{m}$ 초과,의 직경을 가지도록 하는 것임을 의미한다는 것이 이해되어야 한다. 레이저 회절에 의한 입자 크기의 측정은 1-4 bar의 압력으로 (분산) 가동되는 심파텍 헬리오스(Sympatec HELIOS)를 사용하여 수행될 수 있다.

[0048] 상에서 언급된 바와 같이, 본 발명의 투여 형태는 바람직하게는 활성 성분(들)의 즉시 방출을 나타낸다. 이는 다시 말하면 투여 형태의 봉해 시간이 바람직하게는 활성 성분(들)의 빠른 방출을 가능하게 하도록 짧은 것임을 의미한다. 봉해 시간은 바람직하게는 디스크 사용 없이 미국 약전(United States Pharmacopeia) (USP 27; 단원 <701>)에 따라 측정하였을 때, 10분 미만, 더욱 바람직하게는 5분 미만이어야 한다. 더욱 더 바람직한 실시양태에서, 봉해 시간은 4분 미만, 예컨대 3분 미만, 예를 들면 2분 미만이다.

[0049] "생체이용률"이라는 용어는 경구 투여 후 순환 혈액으로 흡수된 DRSP 또는 E2의 양을 의미하는 것으로서, 종종 유사한 양의 동일 활성 성분의 정맥내 (i.v.) 투여 후 순환 혈액 중에 존재하는 양에 대비하여 측정된다. 생체이용률은 $\text{AUC}_{0-24\text{시간}}(\text{경구 투여})/\text{AUC}_{0-24\text{시간}}(\text{정맥내 투여})$ 비로 측정될 수 있다.

[0050] 예컨대 WO 2006/048261에 기술되어 있는 바와 같이, 낮은 용량의 E2를 함유하는 투여 형태는 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 초과하거나 그와 유사한 분해성, 예컨대 산화성의 전위를 가지는 부형제의 존재하에서는 화학적으로 불안정해질 수 있다. 따라서, 본 발명의 투여 형태에서는 그와 같은 부형제의 양이 너무 많지 않은 것이 바람직하다. 그에 따라, 본 발명의 흥미로운 실시양태는 PVP와 E2 사이의 칭량 비가 10:1 이하인 투여 형태를 포괄한다. 절대적인 수로서, 본 발명의 투여 형태는 바람직하게는 5 mg 미만의 PVP, 예컨대 약 4 mg의 PVP를 함유한다.

[0051] "폴리비닐피롤리돈" (또는 "PVP")라는 용어는 $(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$ 의 실험식, 및 2,500 내지 3,000,000 범위의 분자량을 가지며, 본질적으로 선형 1-비닐-2-피롤리돈 기로 이루어지는 합성 중합체를 의미한다. 말할 필요도 없이, 본 발명의 투여 형태에서는, E2와 관련하여 PVP와 동일한 산화력을 가지는 다른 부형제가 바람직하게는 배제되거나 제한된 양으로 사용될 수 있다. 그와 같은 다른 부형제의 예는 크로스포비돈일 수 있다. 고체 경구 투여 형태에 사용될 때, PVP는 봉해제, 용해 조제 (가용화제, 습윤성의 향상), 현탁화제 및 정제 결합제로서 작용하는 것과 같은 다양한 기능을 가진다. PVP는 특히, 실제 용해가 이루어질 수 있기 전에 위액에서 활성 약물을 가용화하는 결정적인 단계를 극복하도록 고도로 소수성인 약물들과 함께 사용된다.

[0052] 본 발명의 투여 형태에 존재하는 활성 성분(들)의 화학적 안정성을 향상시키기 위해서는, 특히 E2는 시클로텍스트린과 복합체화될 수 있다.

[0053] "E2-시클로텍스트린 복합체" 또는 "시클로텍스트린과 복합체화된 E2"라는 용어는 E2 분자가 적어도 부분적으로 시클로텍스트린 분자의 공동(cavity)에 삽입되어 있는 E2와 시클로텍스트린 간의 복합체를 의미하고자 하는 것이다. E2와 시클로텍스트린 간의 몰 비는 임의의 바람직한 값으로 조정될 수 있다. 본 발명의 흥미로운 실시양태에서, E2와 시클로텍스트린 간의 몰 비는 약 2:1 내지 1:10, 바람직하게는 약 1:1 내지 1:5, 가장 바람직하게는 약 1:1 내지 1:3, 예컨대 1:1 또는 1:2, 특히 1:2이다. 또한, E2 분자는 2개 이상 시클로텍스트린 분자의 공동 내로 적어도 부분적으로 삽입될 수 있는데, 예를 들면 단일 E2 분자가 2개의 시클로텍스트린 분자에 삽입되어, E2와 시클로텍스트린 간에 1:2 비를 생성시킬 수 있다. 마찬가지로, 복합체는 단일 시클로텍스트린 분자 내로 적어도 부분적으로 삽입된 1개 초과,의 E2 분자를 함유할 수도 있는데, 예를 들면 2개의 E2 분자가 단일 시클로텍스트린 분자 내로 적어도 부분적으로 삽입되어, E2와 시클로텍스트린 간에 2:1 비를 생성시킬 수도 있다. E2와 시클로텍스트린 간의 복합체는 예컨대 US 5,798,338 및 EP 1 353 700에 기술되어 있는 바와 같은 당업계 공지 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0054] "DRSP-시클로텍스트린 복합체" 또는 "시클로텍스트린과 복합체화된 DRSP"라는 용어는 DRSP 분자가 적어도 부분적으로 시클로텍스트린 분자의 공동 내로 삽입되어 있는 DRSP와 시클로텍스트린 간의 복합체를 의미하고자 하는 것이다. DRSP와 시클로텍스트린 간의 몰 비는 임의의 바람직한 값으로 조정될 수 있다. 본 발명의 흥미로운 실시양태에서, DRSP와 시클로텍스트린 간의 몰 비는 약 2:1 내지 1:10, 바람직하게는 약 1:1 내지 1:5, 가장 바

람직하게는 약 1:1 내지 1:3, 특히 1:3이다. 또한, DRSP 분자는 2개 이상의 시클로텍스트린 분자의 공동 내로 적어도 부분적으로 삽입될 수 있는데, 예를 들면 단일 DRSP 분자가 2개의 시클로텍스트린 분자 내로 삽입되어, DRSP와 시클로텍스트린 간에 1:2 또는 1:3 비를 생성시킬 수 있다. 마찬가지로, 복합체는 단일 시클로텍스트린 분자 내로 적어도 부분적으로 삽입된 1개 초과 DRSP 분자를 함유할 수도 있는데, 예를 들면 2개의 DRSP 분자가 단일 시클로텍스트린 분자 내로 적어도 부분적으로 삽입되어, DRSP와 시클로텍스트린 간에 2:1 비를 생성시킬 수도 있다. DRSP와 시클로텍스트린 간의 복합체는 예컨대 US 6,610,670 및 그의 참고문헌들에 기술되어 있는 바와 같은 당업계 공지의 방법들에 의해 획득될 수 있다.

[0055] "시클로텍스트린"이라는 용어는 시클로텍스트린 또는 그의 유도체는 물론, 다양한 시클로텍스트린들의 혼합물, 시클로텍스트린의 다양한 유도체들의 혼합물, 및 다양한 시클로텍스트린과 그의 유도체들의 혼합물을 의미하고자 하는 것이다. 시클로텍스트린은 α -시클로텍스트린, β -시클로텍스트린, γ -시클로텍스트린 및 이들의 유도체로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. β -시클로텍스트린이 특히 바람직하다. 시클로텍스트린은 거대고리의 1차 또는 2차 히드록실 기들 중 일부 또는 전부가 알킬화 또는 아실화되도록 변형될 수 있다. 이러한 히드록실 기의 변형 방법에 대해서는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 많은 해당 변형 시클로텍스트린들이 상업적으로 입수 가능하다. 따라서, 시클로텍스트린의 히드록실 기들 중 일부 또는 전부는 O-R 기 또는 O-C(O)-R 기에 의해 치환되었을 수 있으며, 여기서 R은 임의로 치환된 C₁₋₆-알킬, 임의로 치환된 C₂₋₆-알케닐, 임의로 치환된 C₂₋₆-알키닐, 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다. 따라서, R은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 또는 헥실 기일 수 있는데, 즉 O-C(O)-R은 아세테이트일 수 있다. 또한, 히드록실 기들은 거대고리의 일 면에서만 퍼-벤질화, 퍼-벤조일화, 벤질화 또는 벤조일화될 수 있는데, 즉 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 히드록실 기만이 벤질화 또는 벤조일화되는 것이다. 물론, 히드록실 기들은 거대고리의 일 면에서만 퍼-알킬화 또는 퍼-아실화, 예컨대 퍼-메틸화 또는 퍼-아세틸화, 알킬화 또는 아실화, 예컨대 메틸화 또는 아세틸화될 수도 있는데, 즉 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 히드록실 기만이 알킬화 또는 아실화, 예컨대 메틸화 또는 아세틸화된다. 통상적으로 사용되는 시클로텍스트린은 히드록시프로필- β -시클로텍스트린, DIMEB, RAMEB 및 술포알킬 에테르 시클로텍스트린, 예컨대 술포부틸 에테르 시클로텍스트린 (캡티솔(Captisol)[®])이라는 상표명으로 입수가 가능함)이다. 시클로텍스트린-복합체화된 활성 성분이 실제로 고려되기는 하지만, 본 발명의 일 실시양태에서 투여 형태는 어떠한 시클로텍스트린도 함유하지 않는다.

[0056] 본 맥락에서, "C₁₋₆-알킬"이라는 용어는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 분지형의 포화 탄화수소쇄, 예컨대 메틸; 에틸; 프로필, 예컨대 n-프로필 및 이소프로필; 부틸, 예컨대 n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸; 펜틸, 예컨대 n-펜틸, 이소펜틸 및 네오펜틸; 및 헥실, 예컨대 n-헥실 및 이소헥실을 의미하고자 하는 것이다. 마찬가지로, "C₁₋₄-알킬"이라는 용어는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 분지형의 포화 탄화수소쇄, 예컨대 메틸; 에틸; 프로필, 예컨대 n-프로필 및 이소프로필; 및 부틸, 예컨대 n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 의미하고자 하는 것이다.

[0057] DRSP 및 E2의 다양한 시클로텍스트린 복합체들이 상기에 기술되어 있지만, 현재로는 DRSP 및 E2 중 어느 것도 시클로텍스트린과 복합체화되지 않는 것이 바람직하다. 따라서, 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 투여 형태는 시클로텍스트린을 함유하지 않는다.

[0058] 본원에서 사용될 때, "결합제"라는 용어는 일반적으로 분말화된 물질(들)에 응집 품질을 부여함으로써, 분말화된 물질의 1차 입자들을 2차 응집체로 결합시키는 작용제를 기술하는 것으로 의도된 것이다. 활성 성분의 분말상 혼합물을 정제로 바로 압축하는 것을 포함하는 공정을 사용하여 정제를 제조하는 경우에는, 압축 단계 동안 정제 내의 응집성이 증가되도록, 분말상 혼합물에 결합제가 첨가된다. 따라서, 결합제는 "외부 상"에 첨가되는 것으로 지칭된다. 반대로, 활성 성분이 과립에서 부형제와 조합되는 투여 형태 제조의 경우, 즉 제조 공정이 과립화 단계를 포함하는 경우, 생성되는 과립을 안정화하도록, 결합제는 과립화 혼합물에 첨가될 수 있다. 이 경우, 결합제는 "내부 상"에 존재하는 것으로 지칭된다. 결합제는 과립화 단계의 완료 후에 첨가될 수도 있는데, 이는 "외부 상" 중의 결합제와 관련된다. 따라서, "내부 상"이라는 용어는 과립 내부의 조성물을 지칭하며, "외부 상"이라는 용어는 과립 외부의 조성물을 지칭한다는 것을 이해해야 한다. 본 발명의 일부 흥미로운 실시양태에서, 결합제는 바람직하게는 "내부 상"에 존재한다. "내부 상"에 결합제를 보유하기를 원하는 경우, 당업자라면, 결합제가 임의로 건조 분말로서 분말화된 물질의 혼합물에 첨가될 수 있다는 것을 알고 있다. 또 다른 선택사항은 물, 또는 임의의 다른 적합한 용매 또는 용매 혼합물 (수용액 포함)에 결합제를 용해 또는 현탁시킨 다음, 그것을 과립화 액체로 사용하는 것이다. 또 다른 선택사항은 결합제를 부분적으로는 건조 분말로서 분말상 혼합물에 첨가하고, 부분적으로는 용해 또는 현탁된 형태로 과립화 액체를 통하여 첨가하

는 것이다.

[0059] "제1 선택 결합제"라는 용어는 결합제 (건조는 물론, 습윤, 팽창 및 용해된 형태)로서 작용하며, 가용화 특성도 가지는 결합제를 포괄한다. PVP가 그와 같은 결합제의 유일한 예이다. "제2 선택 결합제"라는 용어는 경구 투여 형태의 제조시 건조, 습윤, 팽창 또는 용해된 형태의 결합제로서 작용하는 결합제를 포괄한다. 이들은 습윤성 특성이 결핍되어 있거나, 제한된 습윤성 특성을 가지는 것을 특징으로 한다. 다시 말하자면, E2와 같은 에스트로겐을 "제2 선택 결합제"를 포함하는 매질 (예컨대 수용액)과 접촉시킬 때, 매질과 에스트로겐 사이의 접촉각은 효과적으로 감소되지 않거나, 전혀 감소되지 않는다. 또한, 그와 같은 결합제는 보통 활성 성분(들)의 용해 속도를 증가시키지 않는다. 통상적으로 사용되는 결합제에는 아카시아; 알긴산; 알칼리 금속 알기네이트; 카르보머; 텍스트린; 인산이칼슘; 젤라틴; 글루코스; 구아 검; 수소화 식물성 오일; 마그네슘 알루미늄 실리케이트; 분무-응결 만니톨; 제인; 전분, 예컨대 메이즈(maize) 전분, 감자 전분, 쌀 전분, 타피오카 전분 또는 밀 전분; 부분적으로 또는 완전히 변성 또는 예비젤라틴화된 전분; 전분 유도체, 예컨대 말토덱스트린; 부분적으로 또는 완전히 변성 또는 예비젤라틴화된 전분; 셀룰로스, 예컨대 미세결정질 셀룰로스; 셀룰로스 유도체, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 및 메틸셀룰로스; 및 그의 혼합물이 포함된다.

[0060] "전분"은 일반적으로 $(C_6H_{10}O_5)_n$ 의 실험식을 가지며 (여기서 n 은 300-1000임), 분자량이 50,000-160,000이고, 모두 α -글루코스 단위를 기반으로 하는 폴리사카라이드인 아밀로스 및 아밀로펙틴으로 이루어진 물질을 의미한다. 전분은 식물 물질로부터 유래하며, 통상적으로 입심 핵(hilum nucleus) 주변에 형성되는 직선화된 전분 분자의 층으로 구성되는 아주 작은 미세 과립 (직경 5-25 마이크로미터)의 형태로 발견된다. 전분 과립은 원형, 타원형 또는 각형의 형상일 수 있으며, 2종의 무수 D-글루코스 중합체인 아밀로스 및 아밀로펙틴의 방사상으로 배향된 결정질 응집물로 이루어진다. 전자는 알파-1-4-글리코시드 결합에 의해 연결된 수백개 글루코스 단위의 직쇄 중합체이다. 아밀로펙틴은 분지점에 알파-1-6-글리코시드 결합을 가지며 선형 영역에서는 알파-1-4-결합을 가지는 수천개 글루코스 단위의 분지형 중합체이다. 개별 분지들은 20-30개 사이의 글루코스 잔기를 가질 수 있다.

[0061] 본 발명의 특정 실시양태에서, 전분은 10 중량% 내지 40 중량% 범위의 아밀로스 함량을 가지는 전분에서 선택된다. 통상적인 예는 메이즈 전분, 감자 전분, 쌀 전분, 타피오카 전분 및 밀 전분이다.

[0062] 본 발명의 일 실시양태에서, 전분은 투여 형태의 1-5 중량%, 바람직하게는 2-3 중량% 범위의 농도로 결합제로서 사용된다. 전분은 과립화 액체 중에 팽창, 현탁 또는 용해된 형태로, 또는 건조 분말의 형태로 사용될 수 있다. 전분은 그의 비변성, 변성은 물론, 부분적 변성 형태로 사용될 수 있다. DRSP, E2 및 1종 이상 제약상 허용되는 부형제의 분말상 혼합물을 과립화할 목적으로 본원에서 사용될 때, 전분은 바람직하게는 비개질 형태이다. 그러나, 전분의 총량은 상기에 나타난 것보다 상당히 더 많을 수 있는데, 예를 들면 투여 형태의 5-25 중량% 범위일 수 있다.

[0063] "변성 전분" 및 "예비젤라틴화 전분"이라는 용어는 호환가능한 용어로서, 물의 존재하에 과립의 전부 또는 일부가 파괴되도록 화학적 및/또는 기계적으로 처리된 이후 건조된 전분을 한정하여 의미한다. 일부 유형의 예비젤라틴화 전분은 거기에 향상된 압축성 및 유동성 특성을 부여하도록 변성될 수 있다. 통상적으로, 예비젤라틴화 전분은 5%의 유리 아밀로스, 15%의 유리 아밀로펙틴 및 80%의 비변성 전분을 함유한다. 예비젤라틴화 전분은 상기한 화학적 및/또는 기계적 방식으로 처리된 메이즈 전분일 수 있다. 쌀 또는 감자 전분과 같이, 메이즈 전분이 아닌 다른 유형의 전분이 예비젤라틴화될 수도 있다.

[0064] "부분적 변성 전분" 및 "예비젤라틴화된 전분"이라는 용어는 호환가능한 용어로서, 예비젤라틴화 전분보다 더 작은 정도로 변성된 예비젤라틴화 전분을 한정하여 의미한다. 제약 등급의 완전히 예비젤라틴화된 전분은 첨가제를 사용하지 않으며, 젤라틴화 및 이후의 건조가 이루어지는 고온의 드럼 상에 예비젤라틴화 전분의 수성 현탁액을 살포함으로써 제조된다. 가습된 전분을 기계적 압력에 적용하면 부분적으로 예비젤라틴화된 전분이 생성된다.

[0065] "비변성 전분"이라는 용어는 상기 "전분"이라는 용어하에 정의된 바와 같은 비가공 전분을 정의하는 것으로 의도된다.

[0066] "셀룰로스 유도체"라는 용어는 자유 히드록시 기들 중 일부 또는 전부가 에테르- 및/또는 에스테르 기로 치환된 셀룰로스를 포괄하여 의미한다. 따라서, 셀룰로스 유도체는 셀룰로스 에스테르 및/또는 셀룰로스 에테르이다. 에테르 또는 에스테르 기는 10개 이하의 탄소 원자, 바람직하게는 8, 6, 5, 또는 4개 이하의 탄소 원자를 가지

는 쇠와 같이, 다양한 탄소 쇠 길이를 가질 수 있다. 통상적인 셀룰로스 유도체의 예는 카르복시메틸 셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스이다. 흥미로운 결합체는 저-치환 셀룰로스 유도체, 특히 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 히드록시프로필 셀룰로스이다. "저-치환"이라는 용어는 히드록실 기들 중 5% 이상 16% 이하가 에테르 및/또는 에스테르 기에 의해 대체되었음을 나타낸다. 셀룰로스 유도체는 2% 수용액 중에서의 그의 생성 점도에 따라 선택될 수 있다. 통상적으로, 결합체로 적합한 셀룰로스 유도체는 1-20 mPas, 바람직하게는 2-12 mPas, 가장 바람직하게는 약 3-6 mPas의 2% 수용액 중 생성 점도 범위를 나타낸다. 셀룰로스 유도체는 통상적으로 투여 형태의 0.5-5 중량%의 농도로 사용된다.

[0067] 본 발명의 흥미로운 실시양태에서, 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스와 같은 히드록시프로필 셀룰로스는 투여 형태의 0.5-5 중량%, 바람직하게는 1-3 중량% 범위의 농도로 사용된다.

[0068] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 결합체는 활성 성분(들), 및 임의로 1종 이상의 추가적인 제약상 허용되는 부형제와 함께 과립화된 혼합물의 소위 "내부 상"에 존재한다. 따라서, 결합체는 적합한 과립화 액체 중에 현탁 또는 용해된 다음, 활성 성분(들)의 분말상 혼합물에 분무될 수 있다. 과립화 물질의 제조에 결합체가 사용될 경우, 상기 결합체는 바람직하게는 비변성 전분, 말토덱스트린, 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스에서 선택된다.

[0069] 따라서, 본 발명의 일부 실시양태에서, 결합체는 내부 상에만, 즉 활성 성분(들)의 과립화된 형태의 내부 및/또는 표면에 존재한다는 것을 이해해야 한다. 본 발명의 다른 실시양태에서는, 결합체가 외부 상에, 즉 과립의 외부에만 존재한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 결합체는 내부 상은 물론, 외부 상에도 존재한다.

[0070] 본 발명의 투여 형태는 슈퍼 붕해제(super disintegrant)를 함유할 수 있다. 그러나, 본 발명에 따른 투여 형태의 바람직한 붕해 특성으로 인하여, 슈퍼 붕해제의 첨가는 현재는 필요하지 않은 것으로 여겨진다. 슈퍼 붕해제의 구체적인 예에는 나트륨 전분 글리코레이트, 크로스카르멜로스 및 가교된 PVP가 포함된다. 따라서, 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 투여 형태는 슈퍼 붕해제를 함유하지 않는다.

[0071] "붕해제"라는 용어는 붕해 과정을 보장하여, 투여 형태가 단편 및 입자로 파괴되고 위액에 대하여 활성 성분(들)의 큰 표면적이 노출되도록 함으로써, 용해가 더욱 빠르게 이루어지도록 해주는 작용제를 한정하여 의미한다. "일반적인" 붕해제의 통상적인 예는 아가; 알긴산; 알기네이트; 벤토나이트; 비검(veegum); 셀룰로스 유도체, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로스 나트륨; 젤라틴; 펙틴; 전분의 폴리메타크릴산 유도체; 비변성, 변성은 물론, 부분적 변성 전분; 중합체성 당 유도체, 예컨대 대두 폴리사카라이드; 중합체성 시클로덱스트린; 및 크실란이다. 붕해제는 내부 또는 외부 상에 존재할 수 있다. 본 발명의 흥미로운 실시양태에서, 붕해제는 전분, 예컨대 비변성 전분과 변성 전분의 혼합물이다.

[0072] 본 발명의 투여 형태에 포함될 수 있는 다른 부형제의 추가적인 예로는 충전제 (당, 예컨대 락토스, 수크로스, 텍스트로스 및 텍스트레이트; 당 알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨 및 크실리톨; 알칼리토금속의 카르보네이트 및 포스페이트, 예컨대 탄산칼슘 및 인산칼슘; 셀룰로스, 예컨대 분말화 셀룰로스 및 미세결정질 셀룰로스; 콜로이드 실리카; 이산화티타늄; 카올린; 활석), 및 윤활제 (예컨대 스테아르산마그네슘)가 포함된다.

[0073] 투여 형태가 바람직하게는 정제의 형태인 경우, 신속한 붕해를 제공하기 위하여 고려되어야 할 추가적인 중요한 파라미터는 정제 경도이다. 압축된 정제는 포장, 수송 및 적용 동안의 물리적 스트레스를 견디도록 충분한 경도를 나타낼 수 있다. 다른 한편으로, 경도는 정제의 신속한 붕해를 가능케하는 것이어야 한다. 따라서, 본 발명의 일 실시양태에서는, 경화제가 첨가된다.

[0074] 본 맥락에서, "경화제"라는 용어는 압축 정제 조성에 도입되어 그에 증가된 경도를 부여하는 부형제를 의미한다. 대표적인 경화제에는 탄산칼슘; 인산이- 및 삼-칼슘; 황산칼슘; 미세결정질 셀룰로스; 분말화 셀룰로스; 텍스트레이트; 텍스트린; 당, 예컨대 텍스트로스, 프룩토스, 락토스, 만니톨, 소르비톨 및 수크로스; 글리세릴 팔미토스테아레이트; 카올린; 탄산마그네슘; 산화마그네슘; 말토덱스트린; 염화칼륨, 염화나트륨; 전분; 예비젤라틴화 전분; 활석 및 수산화 식물성 오일이 포함된다. 바람직한 실시양태에서, 경화제는 변성 전분이다.

[0075] 정제의 "경도"는 정제를 파괴하는 데에 요구되는 N (뉴턴)으로 나타낸 힘으로서 측정된다. 흥미로운 실시양태에서, 본 발명의 정제는 중량 약 80 mg의 원형-형상 정제 코어에 상응하여, 25 N 내지 120 N 범위, 바람직하게는 35 N 내지 90 N 범위, 가장 바람직하게는 40 N 내지 80 N 범위의 경도를 가진다. 정제의 크기 및 형상에 따라 적합한 경도 범위를 한정하는 것에 대해서는 당업자들 사이에 잘 알려져 있다.

[0076] 바람직한 실시양태에서, 정제 코어에는 정제를 삼키는 것을 용이하게 하기 위한 필름-코팅이 제공된다. 상기 필름-코팅은 필름-코팅제 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 마크로골, 활석, 및 착색제 예컨대 이산화티타

늄, 산화 철 안료 옐로우를 함유할 수 있다.

[0077] 투여 형태가 바람직하게는 즉시 방출 투여 형태로 제공되기 때문에, 투여 형태는 위 저항성 필름 코트 (장용 필름 코트)는 함유하지 않는 것이 바람직하다.

[0078] "과립화 형태"라는 구는, 활성 성분(들) 및 1종 이상 부형제의 분말상 혼합물이 부분적으로 응집된 입자 및/또는 과립으로 변형될 때 생성되는 물리적 형태의 입자 크기가 비가공 분말상 혼합물에 비해 더 큰 것을 나타낸다. 상기 변형은, 유동층 과립화와 같이, 당업자에게 알려져 있는 임의의 적합한 장치를 사용하여, 바람직하게는 적합한 과립화 장비를 사용하여 분말상 혼합물을 과립화 액체와 접촉시키는 것에 의해 이루어질 수 있다.

[0079] "과립화"라는 용어는 그에 의해 활성 성분 및 부형제를 포함하는 분말이 비가공 분말에 비해 더 큰 입자 크기를 가지는 입자 및/또는 과립으로 부분적으로 응집되는 기계적 과정으로 이해된다. 일 실시양태에서, DRSP와 E2 및 부형제의 분말상 혼합물은 과립화 액체와 접촉되며, 여기서 과립화 액체는 팽창, 부분적 용해 또는 완전 용해된 결합제를 포함할 수 있다. 과립화 액체는 임의의 적합한 용매일 수 있지만, 일반적으로는 수용액 또는 그냥 물이 적용가능하다. 일 실시양태에서, 분말상 혼합물은 유동층 장비와 같은 습윤-과립화용의 적합한 장비를 사용하여 과립화 액체와 접촉된다. 또한, 유동층 과립화 대신 고전단 과립화가 사용될 수 있다.

[0080] 본 발명의 또 다른 적합한 실시양태에서, 과립화 액체는 결합제를 함유하지 않는다. 결합제는 이후에 과립화 액체와 동시에 DRSP 및 E2의 분말상 혼합물에 건조 형태로 첨가된다.

[0081] 상기에 나타난 바와 같이, 본 발명의 또 다른 측면은 별도로 포장되고 개별적으로 분리가능한 다수의 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태로 이루어지며, 적어도 21일의 기간 동안의 경구 투여를 목적으로 하는 포장 단위에 관한 것이다. 그와 같은 포장 단위는 경구 피임제를 제조하는 것과 유사한 방식으로 제조될 수 있는데, 예를 들면 이와 같은 목적으로 알려져 있는 통상적인 블리스터 팩(blister pack) 또는 임의의 다른 형태, 예컨대 마분지, 판지, 호일 플라스틱 백킹(backing)이 구비된 밀봉된 블리스터 팩 내에 적절한 수의 투여량 단위를 함유하고 적합한 덮개로 봉입된 팩일 수 있다. 각 블리스터 팩은 번호가 매겨지거나, 다르게 표시될 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 경구 투여는 28일용으로 계획되는데, 즉 이와 같은 경우의 블리스터 팩은 28개의 별도로 포장되고 개별적으로 분리가능한 투여 형태를 함유한다. 분명히, 이와 같은 경우에서의 투여 형태의 수는 28개 또는 28개의 배수, 예컨대 2 내지 12 곱하기 28개, 예를 들면 28개의 2 내지 6 배수이다.

[0082] 하기의 비-제한적인 실시예로써 본 발명을 추가적으로 설명한다.

[0083] [실시예]

[0084] 실시예 1 - 임상 연구

[0085] 연구 디자인

[0086] 임상 연구는 12주의 치료 기간에 걸친 폐경후 여성에서의 중등도 내지 중증 혈관운동성 증상의 경감에 대한 경구 투여 E2의 최저 유효 용량을 결정하기 위한, 다기관(multicenter) 이중-맹검(double-blind)의 무작위화 위약-대조 연구이었다.

[0087] 위약 군은 12주 동안 매일 0 mg의 E2 (DRSP 없음)를 함유하는 정제를 투여받았다.

[0088] 제1 치료 군은 12주 동안 매일 0.3 mg의 E2 (DRSP 없음)를 함유하는 정제를 투여받았다.

[0089] 제2 치료 군은 12주 동안 매일 0.5 mg의 E2 및 0.25 mg의 DRSP를 함유하는 정제를 투여받았다.

[0090] 3개 군 모두가 중등도 내지 중증 안면 홍조의 빈도와 관련하여 기준선에서 유사한 평균 및 중앙값을 가졌다.

[0091] 효능

[0092] 하기의 표는 치료 군에 의한 반응자의 비율을 나타낸다.

파라미터	위약 군	제1 치료 군 (0.3 mg E2)	제2 치료 군 (0.5 mg E2/0.25 mg DRSP)
대상자의 수	176 (100%)	170 (100%)	177 (100%)
반응자:			
아니오	129 (73.3%)	91 (50.8%)	66 (37.3%)
예	47 (26.7%)	88 (49.2%)	111 (62.7%)
p-값 ¹⁾		<0.0001	<0.0001

¹⁾ p-값은 해당 치료 군을 위약 군과 비교하는 피셔의 정확 검정(Fisher's exact test)에 의해 측정하였음

[0093]