



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년01월07일
(11) 등록번호 10-0877628
(24) 등록일자 2008년12월30일

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

- (21) 출원번호 10-2004-7000280
- (22) 출원일자 2004년01월08일
심사청구일자 2007년05월29일
번역문제출일자 2004년01월08일
- (65) 공개번호 10-2004-0018440
- (43) 공개일자 2004년03월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2002/007636
국제출원일자 2002년07월09일
- (87) 국제공개번호 WO 2003/005989
국제공개일자 2003년01월23일
- (30) 우선권주장
01202657.1 2001년07월11일
유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

US04814175 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

에이피알 어플라이드 파르마 리서치 에스.에이.
스위스, 발레르나 체하-6828, 비아 코르티 5

피디아 파마슈티치 에스.피.에이.

이탈리아 아이-35031 아바노 테르메 비아 폰테 델라 파브리카 3/에이

입센 에스피에이

이태리, 밀라노 IT-20156, 비아 피기노 16

(72) 발명자

레이너, 알베르토

이태리, 아이-22100꼬모, 23/디, 비아멘타나

(74) 대리인

정홍식

전체 청구항 수 : 총 18 항

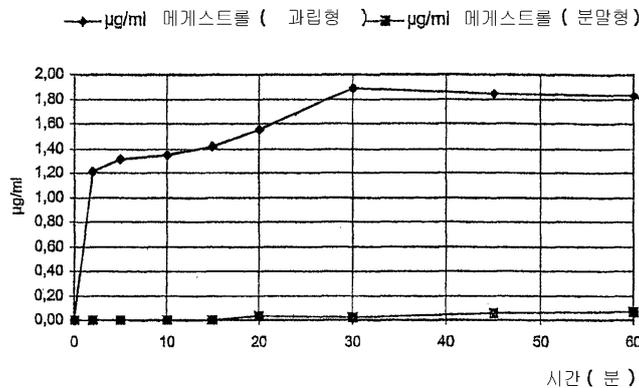
심사관 : 김문경

(54) 지용성 물질을 포함하는 과립형 물질 및 제조방법

(57) 요약

본 발명에서는 지용성이고 소수성인 물질, 바람직하게는 스테로이드 물질을 포함하고 신속하고 우수한 수분산성을 나타내는 과립형 물질을 제조하는 방법이 개시된다. 본 발명의 제조방법은 a) 계면 활성제(B)의 존재하에 물에서 물질(A)를 분산시키는 단계; b) 과립형 페이스트 덩어리를 얻을 때까지 수성 분산내에서 수용성 폴리히드록실화된 고흡 부형제(C)를 합체시키는 단계; 및 c) 덩어리를 과립화시키는 단계;를 포함한다. 이렇게 얻어진 과립형 물질은 영양학적 용도, 화장품용, 바람직하게는 약학적 목적으로 사용되는 안정적이고 균질한 수성 서스펜션의 제조에 적합하다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

a) 계면 활성제(B)의 존재하에 물에서 지용성 물질(A)를 분산시키는 단계;
 b) 과립형 페이스트 덩어리를 얻을 때까지 수성 분산액에서 수용성 폴리히드록실화된 고휘 부형제(C)를 합체 (incorporation)시키는 단계; 및
 c) 덩어리를 과립화시키는 단계;를 포함하고,
 상기 지용성 물질(A) 단위량당 상기 계면 활성제(B)는 0.013내지 0.7의 중량으로 포함하고, 상기 폴리히드록실화된 고휘 부형제(C)는 1내지 6의 중량으로 존재하는 것을 특징으로 하는,
 20℃에서 20 μ g/ml미만의 수용해성을 갖는 지용성 물질을 포함하고 신속하고 우수한 수분산성을 나타내는 과립형 물질을 제조하는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,
 상기 지용성 물질(A)는 스테로이드 물질인 것을 특징으로 하는 과립형 물질을 제조하는 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,
 상기 계면활성제(B)는 폴리옥시에틸렌 소비탄인 것을 특징으로 하는 과립형 물질을 제조하는 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서,
 상기 지용성 물질(A)의 분산은 20℃내지 60℃의 온도에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 과립형 물질을 제조하는 방법.

청구항 5

제 1항에 있어서,
 상기 수용성 폴리히드록실화된 고휘 부형제(C)는 만니톨, 소르비톨, 락토오스, 프룩토오스 및 이들의 혼합물로 부터 선택되는 것을 특징으로 하는 과립형 물질을 제조하는 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서,
 상기 지용성 물질(A) 단위량당 상기 계면 활성제(B)는 0.02내지 0.33의 중량으로 존재하고, 상기 폴리히드록실화된 고휘 부형제(C)는 3내지 5의 중량으로 존재하는 것을 특징으로 하는 과립형 물질을 제조하는 방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,
 상기 지용성 물질(A)에 대한 물의 양은 0.2 내지 1인 것을 특징으로 하는 과립형 물질을 제조하는 방법.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 얻은 과립형 물질.

청구항 9

제 8항에 있어서,
 상기 지용성 물질(A)를 과립형 물질 총 중량에 대해서 5중량%내지 50중량%로 포함하는 것을 특징으로 하는 과립

형 물질.

청구항 10

제 8항에 따른 과립형 물질을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 11

제 10항에 있어서,

수성 분산액 형태인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 12

제 10항에 있어서,

패킷, 기포성 패킷, 투여시에 제조되는 시럽, 정제, 기포성 정제 및 급속용해성 설하정의 형태인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 13

상기 과립형 물질은 과립형 물질 1그램당 80ml이상의 물과 혼합되고, 상기 과립형 물질이 완전히 분산될 때까지 교반되는 것을 특징으로 하는 제 11항에 따른 수성 분산액을 제조하는 방법.

청구항 14

제 2항에 있어서,

상기 지용성 물질(A)는 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate)인 것을 특징으로 하는 과립형 물질을 제조하는 방법.

청구항 15

제 3항에 있어서,

상기 계면활성제(B)는 폴리옥시에틸렌 소비탄 모노올레이트인 것을 특징으로 하는 과립형 물질을 제조하는 방법.

청구항 16

제 4항에 있어서,

상기 지용성 물질(A)의 분산은 25℃내지 40℃의 온도에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 과립형 물질을 제조하는 방법.

청구항 17

제 7항에 있어서,

상기 지용성 물질(A)에 대한 물의 양은 0.5 내지 0.7의 중량인 것을 특징으로 하는 과립형 물질을 제조하는 방법.

청구항 18

제 9항에 있어서,

상기 지용성 물질(A)를 과립형 물질 총 중량에 대해서 15중량%내지 25중량%로 포함하는 것을 특징으로 하는 과립형 물질.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 지용성 물질을 포함하는 과립형 물질을 제조하는 방법이 관한 것이고, 특히 물에서 즉각적인 분산성을 나타내고 따라서 영양학적 용도, 화장품용, 바람직하게는 약학적 용도로 사용되는 안정하고 균질한 수성 서스펜션의 제조에 적합한 지용성 물질을 포함하는 과립형 물질을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 몇몇 소수성 물질의 낮은 수용해성은 영양학, 화장품 또는 약학의 분야 모두에 있어서 소수성 물질의 안정한 수성 분산액의 제조를 하는 데에 있어서 문제가 되었다.
- <3> 특히 약학 분야에서, 몇몇 분류의 화합물의 지용성은 너무나 현저하여 치료시 훌륭한 장점을 갖고도 더 나은 약리학적 물성을 가지고 더 나은 조건하에서 환자에 약물을 제공하기 위한 몇몇 제제의 연구 및 발전을 방해하였다. 활성 물질의 용해성을 개선하는 것은 생체내 높은 혈액 수준을 아마도 더 짧은 시간 내에 얻을 수 있기 위해 그리고 약물의 생물학적 유효성이 낮을 경우 흡수 변화가 더 작도록 하기 위한 목적 모두에 상응하는 개선 방향이다.
- <4> 입자의 표면 장력을 감소시키는데 도움이 되는 계면 활성제를 사용하여 물에서 지용성 물질을 분산시켜 상대적으로 안정한 유사용액(pseudo-solution), 서스펜션 또는 에멀션을 얻는 것은 일반적으로 가능하다.
- <5> 그러나 예를 들면 스테로이드 물질 특히 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate)와 같은 몇몇 분류의 화합물은 특유의 소수성 특성을 나타낸다.
- <6> 전술한 메게스트롤 아세테이트는 피임약 분야 및 항암제로서 널리 사용되고있고 상표명 Megace(Merck Index, 1996, no. 5849)라는 이름으로 Bristol Myers Squibb사에 의해 시판되는 프로게스틴(progestin)이다. 치료용, 화장품용 또는 영양학적 사용을 위한 다른 다양한 물질과 같이 메게스트롤 아세테이트는 극히 낮은 수용해성(2 µg/ml)을 나타내는 것과 더불어 높은 표면 장력(contact tension)을 갖고 있어 젖기가 어려운 특징을 갖는 소수성 화합물이다.
- <7> 또다른 단점은 입자의 표면이 공기를 흡수하고 포획하는 경향이 있어 물 표면에 부유물을 야기한다는 것이다.
- <8> 이러한 특성에 기인하여 메게스트롤 아세테이트 및 더욱 일반적으로는 이와 유사한 물성을 갖는 물질의 수성 매질내의 분산은 해결하기 어려운 문제를 구성한다. 사실, 단순히 계면활성제의 첨가에 의해 또는 미분화(micronisation)에 의해 물에서 만족할 만하고 충분히 안정한 분산을 얻기란 일반적으로 불가능 하다: 후자의 경우, 사실 화합물의 미분화가 입자 그리고 포획된 공기의 표면적 및 부유하는 경향을 크게 증가시킨다는 사실에 기인하는 용해성의 열화가 관찰된다.
- <9> 이 모든 단점은 상기 물질의 수성 제제의 제조를 포기하게 하는 반면 다양한 적용 분야에서는 물에서 이들을 적절히 분산시키는데 성공하는 것이 특히 유용하게 한다.
- <10> 예를 들면 약학 분야에서는 특히 고형 형태를 삼키기 어려운 환자의 경우 또는 다수의 정제 또는 캡슐의 섭취가 요구되는 높은 1회 투약량이 제공되는 치료의 경우, 특히 소수성 물질, 예를 들면 메게스트롤 아세테이트와 같은 특정 물질을 수성 액체 제제의 형태로, 경구 루트에 의해 투약하는 것을 가능하게 하는 것이 유용할 것이다.
- <11> 예를 들면 AIDS로 고통받는 환자에 대해 나타나는 악액질(cachexy)을 치료하는 것은 메게스트롤 아세테이트의 매우 높은 1회 투약량이 요구되는 치료의 전형적인 형태이다(EP 338404).
- <12> 낮은 수용해성을 갖는 물질의 물에서의 용해성을 향상시키기 위하여 다양한 제제 연구가 수행되어 왔다. 그러나

우리가 아는 한 메게스트롤 아세테이트의 경구 투여용 수성 제제의 예는 오직 EP519351 및 US6028065에 언급된 시럽 뿐이다.

- <13> 발명자들은 메게스트롤 아세테이트, 폴리소르베이트 80과 같은 계면활성제, 및 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 친수성 고분자를 5%내지 30%농도로 포함하여 혼합한 혼합물을 물에 분산시켜 제조하는 이들 시럽들을 "플록형성된 수성 서스펜션"이라 정의한다. 그러나 메게스트롤 아세테이트가 병의 바닥에 층을 이루면서 부분적으로 서스펜션화되고 부분적으로 플록을 형성하고 있는 전술한 서스펜션은 정확한 경구 투여시에는 확실히 이상적이지 않은데 왜냐하면 이들이 적절히 교반되었음에도 불구하고 이들은 활성물질의 균질한 분포를 확신할 수 없고, 따라서 믿을 만하고 반복가능한 1회 투약량을 확신할 수도 없기 때문이다.
- <14> 우리는 이제 메게스트롤 아세테이트와 같이 물에 젖지 않아서 물에서 부유하는 지용성 물질을 과립화시킨 다음 완전히, 신속하게 및 균질하게 물에서 분산시켜 영양제, 화장품, 특히 약품의 분야에 유용하게 사용되는 것이 확실한 안정한 수성 제제를 제조할 수 있다는 것이 가능하다는 놀라운 사실을 알게 되었다.
- <15> 본 발명의 과립형 물질은 종래기술의 시럽과 비교하여 특히 바람직한데, 왜냐하면 이 과립형 물질은 시간이 지나도 안정한 상태이고, 취급 및 운송이 용이하며 부피가 크지 않기 때문이다. 또한 이 과립형 물질은 사용하는 순간 화합물을 물에서 분산되도록 하는 것이 가능하고 따라서 정확하고, 필요하다면 높은 1회 투약량을 가지고 지용성 물질을 포함하는 균질하고 안정한 수성 제제를 제조할 수 있다는 있는 장점이 있다.

발명의 상세한 설명

- <16> 따라서 본 발명은 a) 계면 활성제(B)의 존재하에서 물에서 물질(A)을 분산시키는 단계; b) 과립형 페이스트 덩어리(granulable pasty mass)를 얻을 때까지 수성 분산에서 수용성 폴리히드록실화된 고형 부형제(C)를 합체(incorporation)시키는 단계; 및 c) 덩어리를 과립화시키는 단계;를 포함하고, 지용성이고 소수성인 물질을 포함하며 신속하고 우수한 물-분산성을 나타내는 과립형 물질을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- <17> 본 발명은 일단 수성 매질 내에 위치하면 지용성 화합물이 즉시 젖을 뿐 아니라 물에서 안정한 유백색의 마이트 로서스펜션을 제공하도록 바람직하게 확산되는 것이 확실한 고형의 안정한 과립형 물질을 제조할 수 있게 한다.
- <18> 본 발명에 따른 제조방법은 영양학적 용도, 화장품용, 또는 바람직하게는 약학적 용도 등 어떤 분야에서건 사용될 수 있는 지용성이고 소수성인 물질(A)의 과립화에 관한 것이다.
- <19> 이러한 상황에서 지용성 물질은 바람직하게는 20℃에서 20µg/ml미만의 매우 낮은 수용해성을 나타내는 물질, 특히 활성 물질을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 추가적으로 이들 물질은 특히 소수성, 즉, 실질적으로 비습식성물질이다.
- <20> 본 발명에 따라, 제조될 수 있는 물질은 영양제, 화장품 또는 약품 등 어떤 분야에서 사용되는지와 상관없이 낮은 수용해성 및 낮은 습식성의 특징을 갖는 물질이다.
- <21> 약학분야에서는 스테로이드계 물질 및 바람직하게는 메게스트롤 아세테이트 분류가 제한없는 예로서 언급될 수 있다.
- <22> 본 발명의 제조방법은 첫번째로 계면 활성제(B)의 존재하에 물에서 수불용성 물질을 분산시키는 단계를 포함한다.
- <23> 계면활성제는 일반적으로 비이온성 계면활성제인데, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 글리콜 히드록시 스테아레이트 및 폴리옥시에틸렌 소비탄 또는 폴리소르베이트의 지방산 에스테르를 예로 들 수 있다. 바람직한 비이온성 계면활성제 그룹은 폴리소르베이트 20, 40, 60, 65, 80 및 85와 같은, 더욱 바람직하게는 폴리소르베이트 80(상품명 Tween 80, 폴리옥시에틸렌 소비탄 모노올레이트)과 같은 폴리소르베이트를 포함한다.
- <24> 수불용성 물질이 선택된 수용성 폴리알코올 내에서 균일하게 분포된다는 사실을 확실히 하는 것 이외에도 이들 계면활성제는 조밀하고 중량이 있으나 물에 넣자마자 지용성 물질을 균일하게 분산시키는 성질도 갖는 완결된 과립형 물질을 얻는 것을 가능하게 한다.
- <25> 물에서의 지용성 물질 분산은 일반적으로 20℃내지 60℃의 온도에서, 바람직하게는 25℃내지 40℃의 온도에서 수행된다.
- <26> 본 발명에 따르면 지용성 물질, 바람직하게는 메게스트롤 아세테이트는 계면활성제 존재하에 수성 용매내에서

훌륭하게 분산되고, 수용성 폴리히드록실화된 고휘 부형제(C)는 과립형 페이스트 덩어리를 얻을 때까지 첨가된다.

- <27> 부형제는 일반적으로 만니톨 또는 소르비톨과 같은 용해성 폴리알코올, 및/또는 락토오스 또는 프락토오스와 같은 당류 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 고휘의 수용성 폴리히드록실화된 화합물이다. 본 발명에서는 만니톨이 특히 바람직하다.
- <28> 수불용성 물질, 특히 메게스트롤 아세테이트의 물에서의 용해제 및 분산제로서 선택된 폴리히드록실화된 화합물(C)은 용해될 물질(A)에 대해 일반적으로 1:1내지 6:1의 중량으로, 바람직하게는 3:1내지 5:1의 중량으로 사용된다. 반면 선택된 계면 활성제(B)의 양은 수불용성 물질(A)에 대해 0.013:1내지 0.7:1의 중량으로, 보다 바람직하게는 0.02:1내지 0.33:1의 중량으로 사용된다.
- <29> 본 발명의 제조방법에서는 첫번째로 계면활성제의 존재하에 물에서 수불용성 물질을 분산시키는 단계가 요구된다.
- <30> 사용되는 물의 양은 특별히 중요한 변수가 아닌데, 왜냐하면 활성 물질의 우수한 분산화 및 분산 뒤 폴리히드록실화된 부형제를 점진적으로 첨가하여 너무 유동적이지 않고 너무 과도하게 고형성을 띠지 않아 과립화에 적절한 페이스트 덩어리를 생성할 수 있다는 것을 확실히 하기만 하면 물의 양은 상당히 자유롭게 변화할 수 있기 때문이다. 일반적으로 수불용성 물질(A)에 대해 0.2:1 내지 1:1, 바람직하게는 0.5:1 내지 0.7:1의 중량의 물을 이용하여 본 발명에 따른 실시예를 수행한다.
- <31> 수용성 폴리히드록실화된 고휘 부형제를 합체하는 것은 연속적인 회석 방법에 따라 교반하는 동안 가장 훌륭한 분산상태를 부여하기 위해 그리고 바람직한 일관성을 가지는 페이스트 덩어리를 얻기 위해 일반적으로 분할하여 수행한다.
- <32> 마지막으로 그렇게 얻어진 덩어리는 과립화과정을 거치는데, 바람직하게는 적절한 메쉬 과립기(mesh granulator)를 사용하여 과립화한다.
- <33> 본 발명은 또한 전술한 방법을 사용하여 얻은 과립형 물질 및 그 과립형 물질을 이용하여 제조된 약학적 형태(form)에 관한 것이다.
- <34> 본 발명의 과립형 물질은 전술한 대로 사용될 수도 있고, 또는 바람직하게는 안정성 및 정확한 약량학적 함량이라는 특징을 갖는 경구 수성 분산액을 제조하는데 사용된다. 또는 이와는 다른 형태로 제제를 제조하는데 사용될 수 있다.
- <35> 경구 투여용 용액을 제조하기 위한 과립형 물질은 5mg내지 180mg, 바람직하게는 30mg내지 160mg의 입자크기를 갖고 바람직하게는 메게스트롤 아세테이트인 지용성 물질을 5%내지 50%중량으로, 바람직하게는 15%내지 25%의 중량으로 포함한다.
- <36> 과립형 물질을 사용하여 제조된 본 발명에 따른 수성 분산액은 일반적으로 과립형 물질 1그램당 적어도 80ml의 물과 혼합되고, 과립형 물질이 완전히 용해될 때까지 교반되어 제조된다.
- <37> 이들 과립형 물질은 특히 다량의 지용성 물질을 경구 투여하는 경우에도 적절하게 사용될 수 있다.
- <38> 예를 들면 메게스트롤 아세테이트와 같은 특별한 경우에 한번에 투여하는 양으로, 일반적으로는 320mg까지의 양만큼, 선택적으로는 이보다 더 높은 투약량을, 그리고 바람직하게는 약 160mg의 양을 한번에 투여하는 경우의 활성물질을 사용하는 것이 가능하다.
- <39> 본 발명에 따른 과립형 물질은 선택적으로는 예를 들면 기포성 혼합물, 분쇄제(disintegrator), 운할제, 감미료 및 향미료 등 다른 약학적으로 허용가능한 부형제를 첨가하면서 제조될 수 있는데, 이들 부형제들은 패킷, 기포성 패킷, 투여시에 제조되는 시럽, 정제, 기포성 정제, 급속용해성 설하정의 형태로, 서스펜션을 입에 맞게 하거나 분쇄를 촉진하는 역할을 한다.
- <40> 예를 들면 감미료, 바람직하게는 사카린, 아크설팜(acesulfame), 아스파탐,사이클라메이트(cyclamate) 또는 그들의 혼합물과 같은 인공 감미료는 본 발명의 경구 투여제에 일반적으로 사용된다.
- <41> 그러나, 전술한 추가적인 부형제는 과립형 물질의 특징인 독특한 수분산성을 과립형 물질에 부여하기 위해 절대적으로 필요한 물질은 아니라는 사실이 강조되는 것이 중요하다.
- <42> 본 발명의 바람직한 실시예에서는 소정량의 물 및 폴리소르베이트 80를 적절한 혼합기에 넣고 25℃내지 40℃의

온도에서 전체 물질이 완전히 혼합되고 물에 완전히 용해될 때까지 교반한다.

- <43> 이때 메게스트롤 아세테이트는 완전히 균일한 서스펜션을 얻기 위해 교반하면서 분할하여 첨가한다.
- <44> 메게스트롤 아세테이트가 완전히 서스펜션화되면 소량으로 분할된 만니톨의 첨가가 개시된다.
- <45> 여전히 천천히 교반하면서 과립화가 가능한 일관적이고 완결된 덩어리가 얻어질 때까지 만니톨을 계속 첨가한다.
- <46> 덩어리를 과립기에 옮기고 메쉬에서 과립화한다.
- <47> 마지막으로, 얻어진 과립형 물질은 에어 바스에서 건조한다.
- <48> 다음의 실시예들은 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 목적으로 이하에 나열된 것이고, 본 발명을 제한하려는 것은 아니다.

실시예

<49> **실시예 1**

<50> 과립형 물질의 제조

<51> 메게스트롤 아세테이트계 과립형 물질을 제조하는데 사용되는 표준 절차는 이후에 기술된 단계들로 세분화된다.

<52> **단계 I**

<53> 약 2.5 리터의 물 및 폴리소르베이트 80(100 g)을 오프회전식 스크래핑 블레이드(counter-rotating scraping blade) 및 터빈을 구비한 20리터용량의 적당한 혼합기에 넣고, 전체 물질이 물에 완전히 용해될 때까지 교반한다.

<54> 이 시점에서 3 kg의 메게스트롤 아세테이트(Farmabio사, 입자크기: ≤ 150 μm 88.21 %; ≤ 36 μm 49.66 %)를 완전히 균질한 서스펜션을 얻기 위해 교반하면서 분할하여 넣는다. 메게스트롤 아세테이트가 완전히 서스펜션화되면 소량으로 분할된 만니톨(4 kg, Carlo Erba사)의 투입이 개시된다.

<55> 적당히 완결된 과립형 물질을 얻기 위해 첨가되는 것이 바람직한 만니톨의 양을 포함하기에 충분한 크기의 혼합기에 쉽게 옮겨질 수 있는 밀도를 갖는 균질한 혼합물을 얻을 때까지 교반한다.

<56> **단계 II**

<57> 단계 I에서 얻은 혼합물을 제공된 혼합기에 넣는다. 천천히 교반하면서 추가로 13 kg의 만니톨을 첨가한다. 균일하고 과립화 가능한 완결된 덩어리가 얻어질 때까지 약 1시간 동안 교반을 계속한다.

<58> **단계 III**

<59> 단계 II에서 얻은 혼합물을 제거하고 0.63 mm 메쉬에서 또는 예를 들면 회전식 블레이드 또는 스크류에 의한 돌출부분을 갖는 적절한 과립기에서 과립화된다.

<60> **단계 IV**

<61> 얻어진 과립형 물질이 에어바스에서 건조된다.

<62> 메게스트롤 아세테이트의 분포를 확인(HPLC, 표준 방법 약전 USP 24, ed 2000, 1030-1032쪽)하니 98.5%내지 101.5%인 것을 알았다.

<63> **실시예 2**

<64> 과립형 물질을 사용하여 수성 분산액 제조

<65> 실시예 1에 따라 제조된 과립형 물질(900mg)을 물(100-150ml)을 포함하는 비커에 넣고 빠르게 교반한다. 경구사용에 적절한 유백색의 마이크로서스펜션의 형성과 함께 과립형 물질의 순간적이고 균질한 분산의 관찰되었다.

<66> 그렇게 제조된 분산액은 본 발명에 따른 과립형 물질이 물에서 신속하고 균질하게 서스펜션화된 지용성이고 소수성인 물질에 이상적이라는 사실을 증명한다. 종래기술의 시럽과는 다르게, 활성 물질의 분리 또는 플록 형성(flocculation)이 관찰되지 않는다.

<67> **실시예 3**

<68> 용해성 시험

<69> 실시예 1에 따라 제조된 과립형 물질 및 메게스트롤 아세테이트 분말(입자 크기: ≤ 150 μm 88.21 %; 36 μm 49.66 %)간의 용해성 비교 시험이 수행된다.

<70> 시험 조건은 다음과 같다:

<71> 매질: 물(900ml)

<72> 장치: 패들(paddle)

<73> 블레이드의 회전율: 100 rpm

<74> 온도: 37 °C

<75> 리딩 파장: 280nm

<76> 첨부된 도 1은 과립형 물질이 수성 매질에서 신속하고 최적의 분산성을 그 특색으로 한다는 사실과 이에 따라 수성 제제의 제조에 대해 특히 적합하게 사용될 수 있다는 것을 보여준다.

<77> 실시예 4내지 실시예 7은 전통적인 방법에 따라 실시예 1의 과립형 물질을 포함하고 메게스트롤 아세테이트의 경구투여용으로 적합한 고형 약학적 조성물을 제조하는 것을 설명한다.

<78> **실시예 4**

<79> 일반적인 패킷

<80> 총 중량이 900mg인 패킷 각각은 다음과 같은 조성을 갖는다:

<81> 메게스트롤 아세테이트: 160.0 mg

<82> 폴리소르베이트 80: 5.0mg

<83> 만니톨: 640.0 mg

<84> 아스파탐: 45.0 mg

<85> 딸기향: 50.0 mg(덱스트로스, 말토덱스트린, E414 아라비아 고무에 의해 제공되는 증류성 에센스 3.5 %)

<86> **실시예 5**

<87> 기포성 패킷

<88> 각 패킷은 다음과 같은 조성을 갖는다:

<89> 메게스트롤 아세테이트: 160.0 mg

<90> 폴리소르베이트 80: 5.0 mg

<91> 만니톨: 640.0 mg

<92> 아스파탐: 40.0 mg

<93> 시트르산: 292.5 mg

<94> 중탄산 나트륨: 309.0 mg

<95> 레몬향: 100.0 mg

<96> **실시예 6**

<97> 기포성 정제

<98> 각 정제는 다음과 같은 조성을 갖는다:

<99> 메게스트롤 아세테이트: 160.0 mg

<100>	폴리소르베이트 80:	5.0 mg
<101>	만니톨:	640.0 mg
<102>	아스파탐:	43.0 mg
<103>	시트르산:	390.0 mg
<104>	중탄산 나트륨:	412.0 mg
<105>	레몬향:	100.0 mg

실시예 7

<107> 급속 용해성 설하정

<108> 각 정제는 다음과 같은 조성을 갖는다:

<109>	메게스트롤 아세테이트:	160.0 mg
<110>	만니톨:	390.0 mg
<111>	아스파탐:	45.0 mg
<112>	딸기향:	50.0 mg
<113>	폴리소르베이트 80:	5.0 mg

도면

도면1

