



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0010049
(43) 공개일자 2020년01월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/05 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2031 (2013.01)
A61K 31/05 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0081800
(22) 출원일자 2019년07월08일
심사청구일자 2019년07월08일
(30) 우선권주장
1020180083983 2018년07월19일 대한민국(KR)

(71) 출원인
조선대학교산학협력단
광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)
(72) 발명자
최후균
광주광역시 동구 학소로 125, 3동 1408호 (학동,
평화맨션아파트)
(74) 대리인
오국진

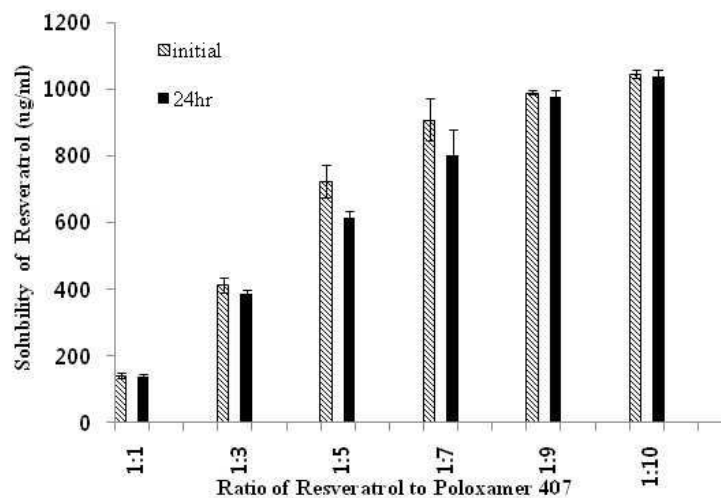
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 레스베라트롤을 포함하는 고형 제제 형태의 약학 조성물 및 레스베라트롤의 가용화 방법

(57) 요약

본 발명은 레스베라트롤 및 특정 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를 포함하는 고형 제제 형태의 약학 조성물을 제공한다. 상기 특정 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를 가용화제로 사용하여 제제 화하거나 혹은 레스베라트롤과 함께 고체분산체를 형성하여 제제화할 경우, 레스베라트롤의 용해도를 현저하게 증가시킴으로써 생체이용률을 개선할 수 있다. 또한, 본 발명은 상기 고형 제제 형태의 약학 조성물의 제조방법, 레스베라트롤의 가용화 방법, 및 레스베라트롤을 함유하는 고체분산체를 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/14 (2013.01)

A61K 9/2077 (2013.01)

A61K 9/4866 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345272211

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기본연구지원사업

연구과제명 천연물의약품의 맞춤형 가용화 기술을 활용한 신규 약리활성 발굴

기 여 율 1/1

주관기관 조선대학교산학협력단

연구기간 2017.11.01 ~ 2018.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 레스베라트롤; 및 (b) 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를 포함하는 고형 제제 형태의 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체가 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3600 내지 4000 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 70 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체가 상기 고형 제제 중에 물리적 혼합물의 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체가 상기 고형 제제 중에 고체분산체의 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 중량비가 1:0.1 내지 1:100인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 중량비가 1:1 내지 1:10인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고형 제제가 정제 또는 캡슐제인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 8

(a) 레스베라트롤; (b) 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체; 및 (c) 약학적으로 허용가능한 첨가제의 혼합물을 타정하거나 혹은 캡슐에 충전하는 것을 포함하는 정제 또는 캡슐제 형태의 약학 조성물의 제조방법.

청구항 9

(i) (a) 레스베라트롤; 및 (b) 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 고체분산체를 제조하는 단계; 및
(ii) 상기 고체분산체 및 (c) 약학적으로 허용가능한 첨가제의 혼합물을 타정하거나 혹은 캡슐에 충전하는 것을 포함하는 정제 또는 캡슐제 형태의 약학 조성물의 제조방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체가 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3600 내지 4000 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 70 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중

합체인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 11

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 중량비가 1:0.1 내지 1:100인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 중량비가 1:1 내지 1:10인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 13

레스베라트롤을 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체와 혼합하는 것을 포함하는, 레스베라트롤의 가용화 방법.

청구항 14

레스베라트롤; 및 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 혼합물을 용융한 후 냉각하여 고체분산체 형태로 전환하거나 또는

레스베라트롤; 및 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를 유기 용매에 용해시킨 후 건조하여 고체분산체 형태로 전환하는

것을 포함하는, 레스베라트롤의 가용화 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체가 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3600 내지 4000 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 70 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체인 것을 특징으로 하는 가용화 방법.

청구항 16

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 중량비가 1:0.1 내지 1:100인 것을 특징으로 하는 가용화 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 중량비가 1:1 내지 1:10인 것을 특징으로 하는 가용화 방법.

청구항 18

(a) 레스베라트롤; 및 (b) 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 고체분산체.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체가 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3600 내지 4000 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 70 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체인 것을 특징으로 하는 고체분산체.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 중량비가 1:0.1

내지 1:100인 것을 특징으로 하는 고체분산체.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 중량비가 1:1 내지 1:10인 것을 특징으로 하는 고체분산체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 레스베라트롤을 포함하는 고형 제제 형태의 약학 조성물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 레스베라트롤 및 특정 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를 포함하는 고형 제제 형태의 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 고형 제제 형태의 약학 조성물의 제조방법, 레스베라트롤의 가용화 방법, 및 레스베라트롤을 함유하는 고체분산체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 레스베라트롤(resveratrol)은 식물에서 유래된 파이토알렉신(phytoalexin)으로서, 포도나무나 베리류와 같은 식물에서 생산되는 천연 폴리페놀이다. 파이토알렉신은 식물에서 유래된 항생 및 항산화 물질로 환경적인 스트레스와 병원체 감염에 의해 생성되며, 스트레스 조건에서 레스베라트롤을 생산하는 식물은 약 70종으로 알려져 있다(Jasinski, M., Jasinska, L., Ogrodowczyk, M., 2013. Resveratrol in prostate diseases - a short review. Cent European J Urol 66, 144-149).

[0003] 레스베라트롤은 항산화, 항진균, 항암 효과, 심장을 보호하는 효과 등 다양한 생리학적 활성이 있는 물질로 알려져 있다. 최근에는, 신경보호 효과가 있어 알츠하이머 치료에도 사용할 수 있다는 연구가 보고된 바 있다(Loureiro, J.A., Andrade, S., Duarte, A., Neves, A.R., Queiroz, J.F., Nunes, C., Sevin, E., Fenart, L., Gosselet, F., Coelho, M.A., Pereira, M.C., 2017. Resveratrol and Grape Extract-loaded Solid Lipid Nanoparticles for the Treatment of Alzheimer's Disease. Molecules (Basel, Switzerland) 22, 277; Noratiqah, S.B., Naina-Mohamed, I., Zulfarina, M.S., Qodriyah, H.M., 2017. Natural Polyphenols in the Treatment of Alzheimer's Disease. Current drug targets; Turner, R.S., Thomas, R.G., Craft, S., Van Dyck, C.H., Mintzer, J., Reynolds, B.A., Brewer, J.B., Rissman, R.A., Raman, R., Aisen, P.S., 2015. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. Neurology 85, 1383-1391)

[0004] 레스베라트롤은 경구 투여 30분~1시간에 체내 농도가 최대치에 도달하는 등 빠른 흡수를 보이거나, 물에 대한 용해도가 매우 낮기 때문에 약물 흡수가 저하되어 생체이용률이 낮은 문제점이 있다. 이는 약물이 위장관에서 흡수되기 위해서는 약물의 용해가 우선적으로 이루어져야 하며, 용해되지 않은 약물은 위장관 막을 통과하기 매우 어렵기 때문이다.

[0005] 레스베라트롤의 낮은 용해도로 인한 문제점을 해결하기 위하여, 국제특허공개 제W02010/059628호는 특정 친수성 고분자를 사용한 수성 용액 형태의 제제를 개시한 바 있다. 국제특허공개 제W02010/059628호는 가용화제로서 특정 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체 즉, 폴록사머 334(혹은 플루로닉 P104)를 에탄올과 함께 물에 용해시킴으로써 용해도를 개선하는 것을 개시하고 있다. 그러나, 플루로닉 P104는 반고형의 페이스트(paste) 형태이므로 정제 또는 캡슐제와 같은 고형 제제의 제조에는 사용할 수 없는 문제점이 있다. 이외에, 국제특허공개 제W02009/129627호는 피부자극을 일으키지 않는 용매 즉, 디메틸 이소소르비드 중에 레스베라트롤을 함유하는 에멀전 형태의 국소용 제제를 개시한 바 있으나, 경구용 제제에 대하여는 개시하고 있지 않다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명자들은 레스베라트롤을 함유하는 고형 제제 형태의 약학 조성물로서, 높은 생체이용률을 나타낼 수 있는 약학 조성물을 개발하기 위하여 다양한 시험을 수행하였다. 그 결과, 다양한 친수성 고분자 중 특정 고분자, 즉 특정 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를 가용화제로 사용하여 제제화하거나 혹은 레스베라트롤과 함께 고체분산체를 형성하여 제제화할 경우, 레스베라트롤의 용해도를 현저하게 증가시킴으로써, 생체이용률을

개선할 수 있음을 발견하였다.

- [0007] 따라서, 본 발명은 레스베라트롤 및 특정 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를 포함하는 고형 제제 형태의 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0008] 또한, 본 발명은 상기 고형 제제 형태의 약학 조성물의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0009] 또한, 본 발명은 특정 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를 가용화제로 사용하거나 혹은 레스베라트롤과의 고체분산체 형태로 전환하는 것을 포함하는 레스베라트롤의 가용화 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0010] 또한, 본 발명은 레스베라트롤과 특정 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체와의 고체분산체를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명의 일 태양에 따라, (a) 레스베라트롤; 및 (b) 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를 포함하는 고형 제제 형태의 약학 조성물이 제공된다.
- [0012] 본 발명의 다른 태양에 따라, (a) 레스베라트롤; (b) 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체; 및 (c) 약학적으로 허용가능한 첨가제의 혼합물을 타정하거나 혹은 캡슐에 충전하는 것을 포함하는 정제 또는 캡슐제 형태의 약학 조성물의 제조방법이 제공된다.
- [0013] 본 발명의 또다른 태양에 따라, (i) (a) 레스베라트롤; 및 (b) 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 고체분산체를 제조하는 단계; 및 (ii) 상기 고체분산체 및 (c) 약학적으로 허용가능한 첨가제의 혼합물을 타정하거나 혹은 캡슐에 충전하는 것을 포함하는 정제 또는 캡슐제 형태의 약학 조성물의 제조방법이 제공된다.
- [0014] 본 발명의 또다른 태양에 따라, 레스베라트롤을 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체와 혼합하는 것을 포함하는, 레스베라트롤의 가용화 방법이 제공된다.
- [0015] 본 발명의 또다른 태양에 따라, 레스베라트롤; 및 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 혼합물을 용융한 후 냉각하여 고체분산체 형태로 전환하거나, 또는 레스베라트롤; 및 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를 유기 용매에 용해시킨 후 건조하여 고체분산체 형태로 전환하는 것을 포함하는, 레스베라트롤의 가용화 방법이 제공된다.
- [0016] 본 발명의 또다른 태양에 따라, (a) 레스베라트롤; 및 (b) 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 고체분산체가 제공된다.

발명의 효과

- [0017] 특정 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체 즉, 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를 가용화제로 사용하여 제제화하거나 혹은 레스베라트롤과 함께 고체분산체를 형성하여 제제화할 경우, 레스베라트롤의 용해도를 현저하게 증가시킴으로써, 생체이용률을 개선할 수 있음이 본 발명에 의해 밝혀졌다. 따라서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 항산화, 항진균, 항암, 심장 보호, 알츠하이머 치료에 유용하게 적용될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 가용화 방법은 레스베라트롤의 용해도를 현저하게 증가시킬 수 있어, 다양한 제제, 특히 고형 제제에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 도 1은 본 발명에 따라 제조된 고체분산체의 레스베라트롤 및 폴록사머 407의 중량비에 따른 pH 6.8 완충액에서

의 용해도를 나타낸다.

도 2는 본 발명에 따라 제조된 고체분산체의 레스베라트롤의 함량에 따른 pH 6.8 완충액 1 ml 중에서의 용해도를 나타낸다.

도 3 내지 5는 본 발명에 따라 제조된 고체분산체를 경구투여하였을 때 얻어진 혈중 레스베라트롤(도 3), 이의 대사 산물인 레스베라트롤-3-O-글루쿠로나이드(R-3G)(도 4) 및 레스베라트롤-3-O-설페이트(R-3S)(도 5)에 대한 시간에 따른 혈중농도의 추이(profile)를 나타낸다.

도 6은 본 발명에 따라 제조된 캡슐제 및 정제에 대한 용출시험결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 본 발명은 (a) 레스베라트롤; 및 (b) 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에틸렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를 포함하는 고형 제제 형태의 약학 조성물을 제공한다.
- [0020] 본 발명에 있어서, "레스베라트롤(resveratrol)"라 함은 시스-형태(cis-form), 트랜스-형태(trans-form), 또는 시스-형태 및 트랜스-형태의 혼합물을 모두 포함하며, 바람직하게는 트랜스-형태의 레스베라트롤을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물에 있어서, 레스베라트롤은 치료학적으로 유효한 양(therapeutically effective amount)으로 함유될 수 있으며, 이는 본 기술분야의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 레스베라트롤은 단위 약학 조성물 당 1 mg 내지 500 mg의 범위로 함유될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0021] 본 발명의 약학 조성물은 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에틸렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를 포함한다. 바람직하게는 상기 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체는 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3600 내지 4000 g/mol이고, 폴리옥시에틸렌의 함량이 70 중량%인 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체일 수 있다. 더욱 바람직하게는, 상기 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체는 상업적으로 시판되는 폴록사머 407(Poloxamer 407) 또는 플루로닉 F127(Pluronic F127)일 수 있다.
- [0022] 본 발명의 약학 조성물에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체는, 정제 또는 캡슐제와 같은, 고형 제제 중에 물리적 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 즉, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체는 약학적으로 허용가능한 첨가제와 함께 균일하게 분산되어 단일 매트릭스 정제(monolithic matrix tablet)를 형성할 수 있다. 또한, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체는 약학적으로 허용가능한 첨가제와 함께 혼합되어, 캡슐에 충전됨으로써, 캡슐제를 형성할 수 있다. 상기와 같이, 레스베라트롤 및 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체가 물리적 혼합물의 형태로 존재할 경우, 상기 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체는 레스베라트롤의 가용화제로 기능함으로써, 레스베라트롤의 생체이용률을 효과적으로 높일 수 있다.
- [0023] 또한, 본 발명의 약학 조성물에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체가 상기 고형 제제 중에 고체분산체의 형태로 존재할 수 있다. 레스베라트롤 및 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체가 고체분산체의 형태로 존재할 경우, 레스베라트롤의 생체이용률을 더욱 효과적으로 높일 수 있다.
- [0024] 상기 고체분산체는 제제학 분야에서 통상적으로 사용되는 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 상기 고체분산체는 용융법(melting method) 또는 용매법(solvent method)에 의해 제조될 수 있다. 용융법에 의한 고체분산체는 상기 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 용점보다 높은 온도로, 레스베라트롤과 함께, 가열함으로써 제조될 수 있다. 용매법에 의한 고체분산체는 상기 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를, 레스베라트롤과 함께, 유기 용매(예를 들어, 메탄올 등)에 용해시킨 후 건조함으로써 제조될 수 있다. 본 발명에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 중량비는 1:0.1 내지 1:100, 바람직하게는 1:1 내지 1:10의 범위일 수 있다.
- [0025] 본 발명의 약학 조성물에 있어서, 상기 고형 제제는 정제 또는 캡슐제일 수 있다. 정제 또는 캡슐제 형태의 약학 조성물은 고형 제제 분야에서 통상적으로 사용되는 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 첨가제는 예를 들어 락토오스, 미결정 셀룰로오스, 전분, 대두 분말 등과 같은 희석제; 전분 글리콜산 나트륨 등과 같은 붕해제; 스테아린산, 스테아린산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소 등과 같은 활택제 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0026] 본 발명은 또한 상기한 정제 또는 캡슐제 형태의 약학 조성물의 제조방법을 제공한다. 일 태양에서, 본 발명은 (a) 레스베라트롤; (b) 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체; 및 (c) 약학적으로 허용가능한 첨가제의 혼합물을 타정하거나 혹은 캡슐에 충전하는 것을 포함하는 정제 또는 캡슐제 형태의 약학 조성물의 제조방법을 제공한다. 다른 태양에서, 본 발명은 (i) (a) 레스베라트롤; 및 (b) 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 고체분산체를 제조하는 단계; 및 (ii) 상기 고체분산체 및 (c) 약학적으로 허용가능한 첨가제의 혼합물을 타정하거나 혹은 캡슐에 충전하는 것을 포함하는 정제 또는 캡슐제 형태의 약학 조성물의 제조방법을 제공한다. 본 발명의 제조방법에 있어서, 상기 레스베라트롤, 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 중량비, 약학적으로 허용가능한 첨가제 등은 상기에서 기술된 바와 같다.
- [0027] 본 발명은 또한 레스베라트롤의 가용화 방법을 제공한다. 일 태양에서, 본 발명은 레스베라트롤을 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체와 혼합하는 것을 포함하는, 레스베라트롤의 가용화 방법을 제공한다. 다른 태양에서, 본 발명은 레스베라트롤; 및 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 혼합물을 용융한 후 냉각하여 고체분산체 형태로 전환하거나 또는 레스베라트롤; 및 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체를 메탄올 등의 유기 용매에 용해시킨 후 건조하여 고체분산체 형태로 전환하는 것을 포함하는, 레스베라트롤의 가용화 방법을 제공한다.
- [0028] 본 발명의 가용화 방법은 레스베라트롤의 낮은 용해도를 효과적으로 개선할 수 있으므로, 고형 제제뿐만 아니라 액제, 반고형 제제, 필름 제제(예를 들어, 구강붕해필름(Orally Disintegrating Film, ODF) 제제)를 포함한 다양한 형태의 제제에 적용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 가용화 방법에 의해 얻어진 혼합물 및/또는 고체분산체를 수성 용액(예를 들어, 물)에 용해시킴으로써, 수성 액제 형태의 약학 조성물로 제제화할 수 있다. 또한, 본 발명의 가용화 방법에 의해 얻어진 혼합물 및/또는 고체분산체를 수성 용액(예를 들어, 물)에 용해시킨 후, 필름 상에서 건조시킴으로써 ODF 제제 형태의 약학 조성물로 제제화할 수 있다.
- [0029] 본 발명의 가용화 방법에 있어서, 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체는 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3600 내지 4000 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 70 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체일 수 있으며, 바람직하게는 상업적으로 시판되는 폴록사머 407(Poloxamer 407) 또는 플루로닉 F127(Pluronic F127)일 수 있다. 또한, 본 발명의 가용화 방법에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 중량비는 1:0.1 내지 1:100, 바람직하게는 1:1 내지 1:10의 범위일 수 있다.
- [0030] 본 발명은 또한, 상기한 약학 조성물에 사용되는 고체분산체를 제공한다. 즉, 본 발명은 (a) 레스베라트롤; 및 (b) 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3500 내지 4500 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 65 내지 75 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 고체분산체를 제공한다. 본 발명의 고체분산체에 있어서, 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체는 폴리옥시프로필렌의 분자량이 3600 내지 4000 g/mol이고, 폴리옥시에칠렌의 함량이 70 중량%인 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체일 수 있으며, 바람직하게는 상업적으로 시판되는 폴록사머 407(Poloxamer 407) 또는 플루로닉 F127(Pluronic F127)일 수 있다. 본 발명의 고체분산체에 있어서, 상기 레스베라트롤 및 상기 폴리옥시에칠렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 중량비는 1:0.1 내지 1:100, 바람직하게는 1:1 내지 1:10의 범위일 수 있다.
- [0031] 이하, 본 발명을 실시예 및 시험예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시하는 것이며, 본 발명이 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0032] **실시예 1. 고체분산체의 제조**
- [0033] 하기 표 1의 성분 및 함량에 따라 고체분산체를 제조하였다. 즉, 레스베라트롤과 폴록사머 407을 메탄올(약 1 ml)에 완전히 용해시킨 후, 실온에서 진공 건조 하여 고체분산체를 제조하였다.
- [0034] **비교예 1-10. 고체분산체의 제조**
- [0035] 하기 표 1의 성분 및 함량에 따라 고체분산체를 제조하였다. 즉, 레스베라트롤과 친수성 고분자를 혼합한 후,

메탄올(약 1 ml)에 완전히 용해시킨 후, 실온에서 진공 건조 하여 고체분산체를 제조하였다. 단, 비교예 9 및 10은 용매로서 디클로로메탄(약 1 ml)을 사용하여 제조된 것이며, 비교예 1은 레스베라트롤을 메탄올(1 ml)에 완전히 용해시킨 후, 실온에서 진공 건조한 것이다.

표 1

[0036]

성분명	실시예	비교예									
	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
레스베라트롤 (mg)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
폴록사머 407 (mg)	5										
폴록사머 188 (mg)			5								
콜리돈 K30 (mg)				5							
콜리돈 VA 64 (mg)					5						
콜리돈 K90 (mg)						5					
유드라짓 EPO (mg)							5				
유드라짓 S100 (mg)								5			
유드라짓 L100 (mg)									5		
카보폴 (mg)										5	
HPMC (mg)											5

시험예 1. 용해도 평가

실시예 1 및 비교예 1-10에서 제조된 시료를 pH 2.0 완충액, pH 6.8 완충액, 및 증류수 1ml에 넣고, 마그네틱 바를 이용하여 상온에서 500 rpm의 속도로 30분 및 24시간 동안 각각 교반하였다. 각각의 시료를 원심 분리한 후, 0.45 um 필터로 여과한 다음 HPLC를 이용하여 각각의 용해도를 측정하였다. 그 결과는 하기 표 2와 같다.

표 2

[0039]

	용해도 (ug/ml)					
	pH 2.0 완충액		pH 6.8 완충액		증류수	
	30분	24시간	30분	24시간	30분	24시간
실시예 1	591.5±14.1	458.4±11.8	724.8±51.1	618.3±5.9	588.1±32.9	437.6±18.7
비교예 1	23.4±0.6	24.0±0.2	24.0±0.6	27.3±0.6	24.9±0.7	30.6±1.0
비교예 2	44.1±2.7	95.2±15.5	43.7±3.5	148.9±63.6	53.2±4.7	58.2±1.2
비교예 3	67.0±6.2	87.6±3.0	65.9±7.5	102.64±15.4	83.2±3.0	125.8±8.7
비교예 4	23.2±0.5	44.5±8.8	12.2±1.4	31.2±3.5	29.1±4.0	52.8±5.5
비교예 5	12.4±2.2	15.4±0.8	4.2±1.5	7.9±2.6	17.3±6.0	40.0±13.0
비교예 6	345.4±4.4	313.9±26.5	9.7±0.9	16.6±1.1	9.2±4.5	9.1±0.5
비교예 7	30.7±1.9	32.1±1.6	54.7±13.0	77.9±9.8	34.4±7.5	24.7±2.6
비교예 8	29.7±0.7	31.5±0.8	98.2±20.8	129.2±31.6	37.9±9.6	46.7±15.1
비교예 9	41.1±5.5	45.2±3.9	35.4±4.2	41.1±2.8	40.9±1.3	41.6±1.5
비교예 10	40.10±1.13	31.8±7.1	37.6±6.7	42.7±13.8	38.9±3.6	32.7±1.5

상기 표 2의 결과로부터, 본 발명에 따라 얻어진 레스베라트롤과 폴록사머 407의 고체분산체가 다른 친수성 고분자와의 고체분산체에 비하여 용해도가 pH와 무관하게(pH-independent ly) 현저하게 증가하였음을 알 수 있다. 30분의 용해도 결과는 경구 투여 후 약물의 위장관내 농도를 나타내고, 24시간의 용해도는 초기에 용해된 레스베라트롤의 물리적 안정성(재결정)을 보여준다. 상기 표 2의 결과로부터, 본 발명에 따라 얻어진 레스베라트롤과 폴록사머 407의 고체분산체는 시간이 경과하더라도 pH와 무관하게 높은 용해도가 지속적으로 유지됨을 알 수 있다.

실시예 2~7. 물리적 혼합물 및 고체분산체의 제조

하기 표 3의 성분 및 함량에 따라, 레스베라트롤과 폴록사머 407의 고체분산체를 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하였다. 또한, 하기 표 3의 성분 및 함량에 따라, 레스베라트롤과 폴록사머 407를 혼합하여 물리적 혼합물을 제조하였다.

표 3

	성분 명	
	레스베라트롤 (mg)	폴록사머 407 (mg)
실시예 2	1	1
실시예 3	1	3
실시예 4	1	5
실시예 5	1	7
실시예 6	1	9
실시예 7	1	10

시험예 2. 용해도 평가

실시예 2 내지 7에서 제조한 물리적 혼합물 및 고체분산체의 pH 6.8 완충액에서의 용해도를 시험예 1과 동일한 방법으로 측정하였다. 그 결과는 하기 표 4와 같다.

표 4

실시예	물리적 혼합물		고체분산체	
	30분	24시간	30분	24시간
2	106.5 ug/ml	129.9 ug/ml	140.5 ug/ml	138.3 ug/ml
3	296.2 ug/ml	335.6 ug/ml	413.7 ug/ml	386.9 ug/ml
4	507.2 ug/ml	553.4 ug/ml	724.8 ug/ml	618.3 ug/ml
5	670.0 ug/ml	744.2 ug/ml	910.1 ug/ml	805.3 ug/ml
6	-	-	990.9 ug/ml	978.7 ug/ml
7	881.5 ug/ml	972.8 ug/ml	1048.3 ug/ml	1040.6 ug/ml

상기 표 4의 결과로부터, 폴록사머 407의 양이 증가함에 따라 용해도가 증가하는 것을 확인할 수 있다. 또한, 고체분산체를 제조하지 않고 폴록사머 407을 첨가하는 것만으로도 레스베라트롤의 용해도를 유의성 있게 증가시킬 수 있으며, 따라서 폴록사머 407이 제제화 과정에서 가용화제(solubilizing agent)로서 유용하게 사용할 수 있음을 알 수 있다.

시험예 3. 약물 함량에 따른 용해도 평가

레스베라트롤과 폴록사머 407의 중량비가 1/9인 고체분산체를 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하였다. 즉, 레스베라트롤/폴록사머의 중량비가 1mg/9mg, 3mg/27mg, 5mg/45mg, 및 10mg/90mg의 고체분산체를 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하였다. 얻어진 각각의 고체분산체를 pH 6.8 완충액 1 ml에 넣고, 시험예 1과 동일한 방법으로 측정하였으며, 그 결과는 도 2와 같다.

도 2의 결과로부터 레스베라트롤의 양이 증가됨에 따라 용해도가 선형적으로 증가하였음을 알 수 있다. 또한, 시험 용액은 모두 투명하게 나타났으며, 약물의 재결정이 발생하지 않았다.

시험예 4. 랫트에서의 생체이용률 평가

레스베라트롤 8 mg과 폴록사머 407 72 mg를 함유하는 고체분산체(레스베라트/폴록사머 407의 중량비: 1/9)를 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하였다. 얻어진 고체분산체를 증류수 4 ml에 용해시켜 랫트에 경구용 개비지(gavage)를 이용하여 투여하였다. 대조군은 레스베라트롤 분말 8 mg을 0.5% 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스(Na-CMC) 4 ml에 현탁시켜 랫트에 경구용 개비지(gavage)를 이용하여 투여하였다. 투여 후, 각각 0, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 360, 480, 600, 720, 960, 1220 및 1440분에서 혈액을 채취하여 원심분리하고 혈장을 취한 다음, HPLC를 사용하여 혈중 레스베라트롤과 그 대사 산물의 양을 분석하였다. 시간에 따른 혈중 레스베라트롤 및 주요 대사체(레스베라트롤-3-O-글루쿠로나이드(R-3G) 및 레스베라트롤-3-O-설페이트(R-3S))의 농도의 추이(profile)는 각각 도 3 내지 도 5와 같으며, 이로부터 얻어진 약물동태학적 파라미터를 계산한 결과는 하기 표 5와 같다.

표 5

Parameters	Resveratrol		Resveratrol-3-O-glucuronide		Resveratrol-3-O-sulfate	
	대조군	고체분산체	대조군	고체분산체	대조군	고체분산체
AUC _{24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	14.9 $\pm$ 6.8	24.4 $\pm$ 6.8*	494.6 $\pm$ 86.8	617.4 $\pm$ 100.1*	37.5 $\pm$ 10.7	64.7 $\pm$ 7.1*
AUC _{INF} ($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	15.4 $\pm$ 6.8	24.8 $\pm$ 6.6*	523.9 $\pm$ 105.0	619.7 $\pm$ 100.5	39.0 $\pm$ 8.7	68.5 $\pm$ 6.2*
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.19 $\pm$ 0.07	1.22 $\pm$ 0.48*	2.42 $\pm$ 0.68	7.57 $\pm$ 0.77*	0.31 $\pm$ 0.1	1.66 $\pm$ 0.69*
T _{max} (min)	19.3 $\pm$ 7.3	8.3 $\pm$ 5.2*	23.3 $\pm$ 10.8	20.0 $\pm$ 7.7	30.0 $\pm$ 0.0	11.7 $\pm$ 5.2*
T _{1/2} (min)	172.9 $\pm$ 52.8	185.4 $\pm$ 75.2	256.8 $\pm$ 90.5	185.2 $\pm$ 72.8	174.5 $\pm$ 65.5	98.1 $\pm$ 22.1*
X _{u,24h} (% of dose)	3.8 $\pm$ 2.1	3.6 $\pm$ 2.6	37.7 $\pm$ 15.8	52.8 $\pm$ 9.7*	2.0 $\pm$ 1.5	3.4 $\pm$ 1.8

* 대조군에 비하여 유의성있게 차이가 있음. ($P < 0.05$)

[0053]

[0054]

표 5의 결과로부터, 본 발명에 따라 얻어진 고체분산체는 현저하게 우수한 생체이용률을 나타내는 것을 알 수 있다.

[0055]

실시에 8~11. 고체분산체 또는 물리적 혼합물 및 이를 함유하는 캡슐제 또는 정제의 제조 및 평가

[0056]

하기 표 6의 성분 및 함량에 따라, 레스베라트롤과 폴록사머 407를 혼합하여 중량비가 1/9인 실시에 8 및 10의 분말 형태의 물리적 혼합물을 제조하였다. 또한, 레스베라트롤과 폴록사머 407의 중량비가 1/9인 고체분산체(실시에 9 및 11의 고체 분산체)를 실시에 1~11과 동일한 방법으로 제조하였다. 얻어진 고체분산체 및 물리적 혼합물을 표 6에 기재된 바에 따라 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하거나, 타정하여 정제를 제조하였다. 비교를 위하여, 레스베라트롤 30 mg을 캡슐에 충전하여 캡슐제(비교예 11의 캡슐제)를 제조하였다.

표 6

[0057]

	성분명		제제 형태
	레스베라트롤 (mg)	폴록사머 407 (mg)	
비교예 11	30	-	캡슐 충전
실시에 8	30	270	분말 혼합 후 캡슐 충전
실시에 9	30	270	고체분산체로 캡슐 충전
실시에 10	30	270	분말 혼합 후 정제 제조
실시에 11	30	270	고체분산체로 정제 제조

[0058]

상기에서 얻어진 캡슐제 및 정제를 pH 6.8 완충액(300 ml)에 넣고, 대한약전 일반시험법 중 용출시험법 제2법(패들법)에 따라 용출시험을 수행하였다. 제제 투입 후, 각각 10, 20, 30, 40, 60, 및 120분에서 시료를 취하고 동일한 양의 새로운 완충액을 채웠다. 취한 시료는 0.45 μm 필터로 여과한 다음 HPLC를 이용하여 각각의 용출율을 측정하였다. 그 결과는 하기 표 7 및 도 6과 같다.

표 7

[0059]

용출시간 (분)	레스베라트롤 농도 ($\mu\text{g/mL}$)				
	비교예 11	실시에 8	실시에 9	실시에 10	실시에 11
10	31.62	49.22	33.49	46.22	40.02
20	36.21	82.26	67.86	69.38	60.02
30	37.99	100.72	100.69	86.14	74.44

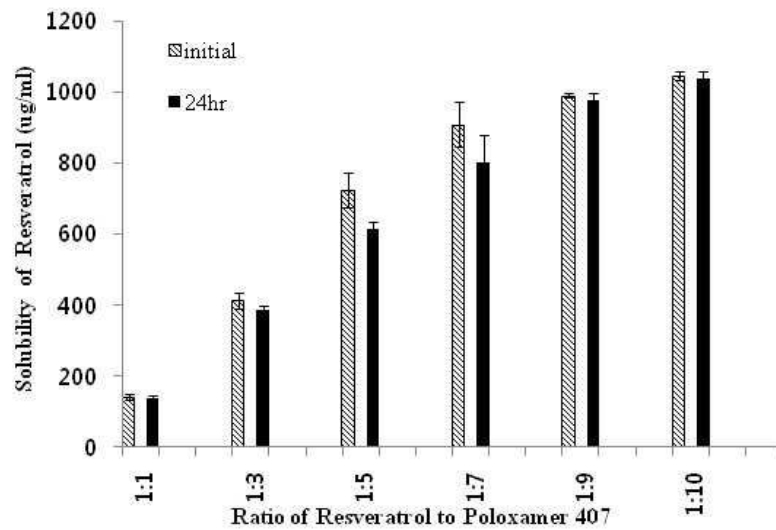
40	38.95	104.29	109.05	94.22	95.42
60	39.14	105.63	103.02	106.83	102.52
120	39.72	111.10	103.24	107.90	103.48

[0060]

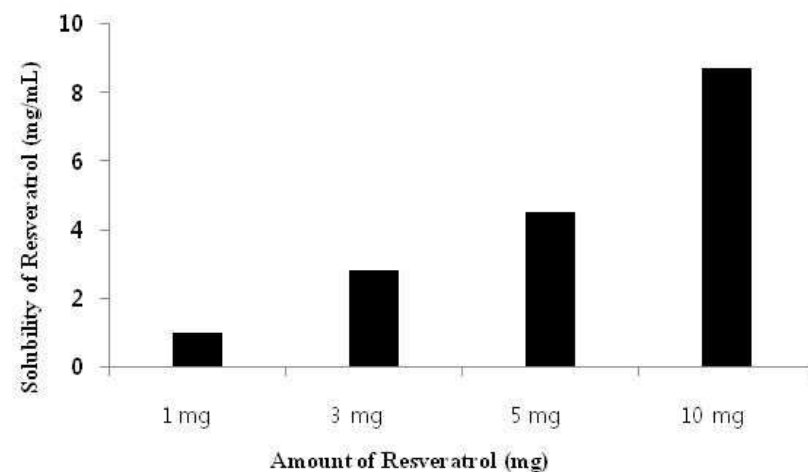
상기 표 7 및 도 6의 결과로부터, 본 발명에 따라 얻어진 캡슐제 및 정제 형태의 제제는 비교예 11의 제제에 비하여 신속한 용출율을 나타내며, 특히 60분 이내에 약 100%의 용출율을 달성하는 것을 확인할 수 있다. 또한, 고체분산체를 함유하는 캡슐제 및 정제뿐만 아니라, 레스베라트롤과 폴록사머 407의 물리적 혼합물을 함유하는 캡슐제 및 정제도 신속한 용출율을 나타내는 것을 확인할 수 있다.

도면

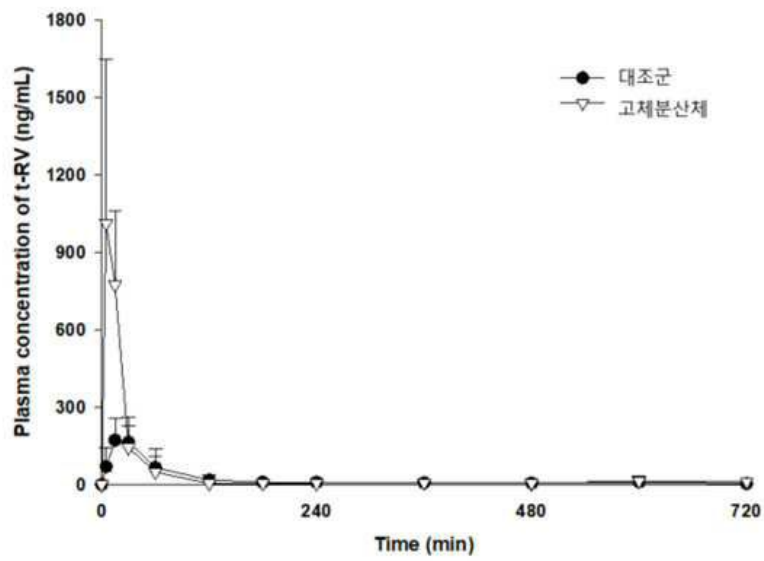
도면1



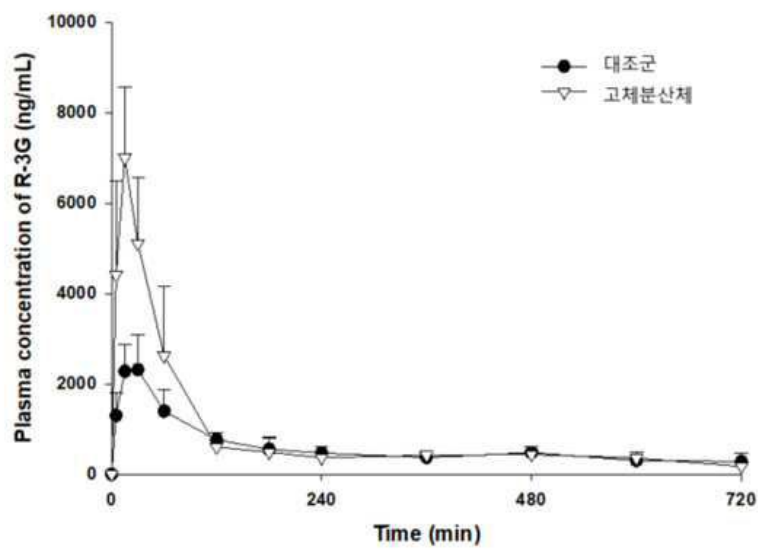
도면2



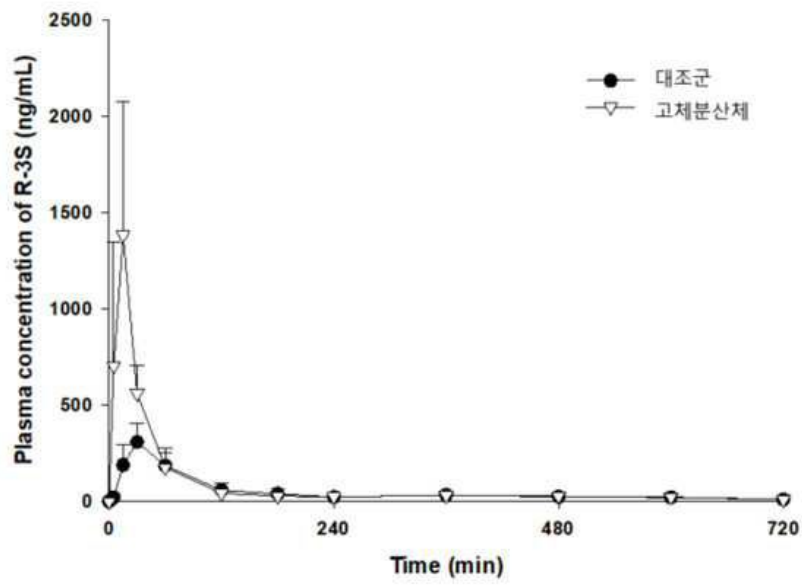
도면3



도면4



도면5



도면6

