

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 47/48

(11) 공개번호 특2000-0070977
(43) 공개일자 2000년 11월 25일

(21) 출원번호	10-1999-7007243
(22) 출원일자	1999년 08월 11일
번역문제출일자	1999년 08월 11일
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/02443
(86) 국제출원출원일자	1998년 02월 11일
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 캐나다 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네스 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 캐나다 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지ки스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투칼 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 가나 감비아 기네비즈 인도네시아 시에라리온 유고슬라비아 짐바브웨
(30) 우선권주장	8/799,784 1997년 02월 12일 미국(US)
(71) 출원인	뉴트리션 21
(72) 발명자	미합중국 92109 캘리포니아주 샌디에이고 터퀴즈 스트리트 1010 스위트 335 맥카티마크 미합중국 92116 캘리포니아주 샌디에이고 매디슨애비뉴 1515 지엘린스키잔 미합중국 92083 캘리포니아주 비스타 #105 사이카모어 애비뉴 820
(74) 대리인	김성기, 송병옥

심사청구 : 없음

(54) 아르기닌 실리케이트 이노시톨 복합체 및 그의 용도

요약

본 발명은 아르기닌 실리케이트 함유 복합체 및 이의 용도에 관한 것이다. 아르기닌 실리케이트 복합체는 아르기닌, 규산칼륨 및 이노시톨을 혼합하여 합성된다. 복합체는 예방제 또는 치료제로서 약 250mg 내지 약 2,500mg의 함량으로 1일 3회 경구 투여된다.

색인어

아르기닌, 실리케이트, 실리콘, 죽상 동맥경화, 골다공증, 이노시톨, 칼륨, 복합체

명세서

기술분야

본 발명은 아르기닌 실리케이트 복합체에 관한 것이며, 또한 이러한 복합체를 사용하여 죽상 동맥경화증을 예방하고 치료하며, 뼈와 연골의 구조적 보전(structural integrity)을 촉진하기 위한 식이 보충제로 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

죽상 동맥경화(atherosclerosis)는 동맥벽에 지질, 콜라겐, 탄성 섬유 및 프로테오글리칸이 점진적으로 축적되는 복잡하고 만성적 질병이다. 현재 죽상 동맥경화증을 관리하는 방법으로는 저지방 식이법, 운동법 및 여러 가지 콜레스테롤 수치를 저하시키는 약제 이용법 등이 있다. 이들 방법이 죽상 동맥 경화의 진행을 현저하게 지연시킬 수는 있지만, 완전히 만족스러운 것은 아니다.

혈관의 내피에서 생성된 헤파린 스페이트 프로테오글리칸(HSPGs: Heparin Sulfate Proteoglycans)은 죽종(粥腫) 형성 과정에서 중추적인 역할을 하는 혈관의 평활근(smooth muscle) 세포의 이동, 복제 및 표현형 전이(phenotypic transition)를 지연시키며, 안티트롬빈 III과 결합하여 활성화시켜서 내강면을 항응고 상태로 유지하는 작용을 하는 것으로 밝혀졌다(Clowes 등, *Nature*, 265:625-626, 1977; Guyton 등, *Circ. Res.*, 46:625-634, 1980; Edelman 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87:3773-3777, 1990).

다양한 실리콘 화합물을 토끼에서 경구 또는 비경구로 투여하면 콜레스테롤 유도된 초기 증식(죽상 동맥 경화증)을 저해시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있다(Loeper 등, *Atherosclerosis*, 33:397-408, 1979; Loeper 등, in *Biochemistry of Silicon and Related Problems*, Plenum Press, New York, 1978, pp281-296; Garson 등, *J. Pharm. Sci.*, 60:1113-1127, 1971). 영양학적으로 활용가능한 실리콘 화합물(즉, 모노메틸트리실란올, 리신 실리케이트, 규산나트륨)의 주사 및 주입은 죽상 동맥경화증에 특징적인 초기 농후화 및 동맥의 탄성 섬유의 파열(fragmentation)을 예방하였다. 또한, 여러 가지 예방학적 연구에서 실리콘 식이 섭취의 증가가 인간에서 관상 심장 질환의 위험률을 감소시키는 것과 관련있는 것으로 보고되어 있다(Schwarz 등, *Lancet*, i:454-457, 1977; Schwarz 등, *Lancet* i:538-539, 1977; Bassler, *Brit. Med. J.*, 1:919, 1978; Parr, *Lancet*, i:1087, 1980).

성장기의 래트와 병아리에 대한 연구 결과, 심각한 식이 실리콘 결핍이 콜라겐 및 뮤코폴리사카라이드의 과소 생산에 기인한 뼈와 관절 조직의 이상을 초래한다고 보고되었다(Carlisle, *J. Nutr.* 106:478-484, 1976; Carlisle, *J. Nutr.* 110:1046-1055, 1980). 실리콘은 실험실내의 실험에서 콜라겐 및 뮤코폴리사카라이드의 합성을 촉진한다(Carlisle 등, *Fed. Pro.* 37:404, 1978; Carlisle 등, *Fed. Prc.* 39:787, 1980). 실리콘의 이러한 효능에 관한 생화학적 작용은 아직 밝혀지지 않았다. 실리콘이 뼈의 무기질 밀도를 향상시키는 것은 알려져 있다. 유기 실리콘 화합물(모노메틸트리실란올)을 폐경기의 여성에서 50mg의 함량으로 1주에 2회 투여하면, 대퇴부 밀도는 투여후 14개월이 지난 후 평균 4.7%정도 현저하게 증가되었다(Eisinger 등, *Magnesium Res.* 6:247-249, 1993). 난소절제 수술한 래트에게 경구로 유기규산을 투여하면 골교체율(bone turnover)이 지연되고 골형성 속도가 증가되었다(Hott 등, *Calcif. Tissue Int.* 53:174-179, 1993).

뼈와 연골은 성장기의 동물 및 성숙한 동물의 동적 조직(dynamic tissue)이다. 뼈에서, 파골세포는 수산화인회석의 골 매트릭스를 가용화시키고 콜라겐을 퇴행시키지만, 조골세포는 콜라겐을 합성하고 수산화인회석을 축적시켜서 뼈를 재조직화한다. 유사하게, 연골에서 연골세포는 콜라겐 및 프로테오글리칸 매트릭스를 분해시키는 동시에 이를 재합성한다. 성숙한 동물의 뼈와 연골에서 실리콘의 역할은 잘 알려져 있지 않다. 그러나 이러한 뼈와 연골의 대사에 대한 실리콘의 역할은 성장기의 동물로 제한되는 것 같지 않다.

실리콘의 영양학적 역할은 뮤코폴리사카라이드, 프로테오글리칸 및 콜라겐의 적절한 합성을 지지하는 것이다(Schwarz 등, *Nature*, 239:333-334, 1972; Carlisle, *Science*, 178:619-621, 1972; Carlisle, *J. Nutr.*, 106:478-484, 1976; Schwarz, in *Biochemistry of Silicon and Related Problems*, Plenum Press, New York, 1978, pp207-230). 최적의 실리콘의 영양물은 내피세포에 의해서 보호성 HSPGs의 생성을 촉진시킬 수 있다.

필수 아미노산인 아르기닌은 혈관의 내피세포에 의해서 생성되는 산화질소(NO)의 생합성의 전구체이다(Moncada, *New Engl. J. Med.* 329:2002-2012, 1993). NO는 혈압완화 작용, 항 죽상 동맥경화 작용 및 항응고 작용을 하는 것으로 NO의 내피 생성이 결핍되면 죽상 동맥경화증, 고혈압 및 당뇨병의 주요한 병인의 역할을 할 것이다(Caliver 등, *J. Hypertension*, 10:1025-1031, 1992; Cooke 등, *Arterioscler. Thromb.*, 14:653-655, 1994; Rubanyi, in *Cardiovascular Significance of Endothelium-Derived Vasoactive Factors*, Futura Publishing Co. Inc., New York, 1991, pp. xi-xix). 비록 모든 임상 실험에서는 아니지만 일부의 임상적 연구에서는 아르기닌의 경구 또는 비경구 투여가 혈관의 NO 합성을 촉진하였다(Drexler 등, *Lancet*, 338:1546-1550, 1991). 고혈압의 동물 모델에서, 아르기닌 보충은 혈압의 상승을 완화시킨다(Chen 등, *J. Clin. Invest.*, 88:1559-1567, 1991; Laurant 등, *Clin. Exp. Hyperten.*, 17:1009-1024, 1995). 따라서 적어도 일부에서, 활용가능한 아르기닌은 NO 생산의 속도를 제한할 수 있다. 최근 출판된 임상연구에서는 경구 투여의 아르기닌은 혈관의 NO 생성을 증가시키는 작용을 보여서 고콜레스테롤 혈증의 소아에서 내피세포 의존성 이완을 개선시킬 수 있다는 것을 개시하였다(Creager 등, *J. Clin. Invest.*, 90:1248-1253, 1992; Clarkson 등, *J. Clin. Invest.*, 97:1989-1994, 1996).

동맥경화증의 진행을 예방하거나 지연시킬 수 있고, 뼈와 연골의 형성을 촉진할 수 있는 치료제/예방제에 대한 지속적인 필요가 있어 왔다. 본 발명은 이러한 필요성을 충족하고자 하는 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 한 실시태양은 다음의 단계를 포함하는 아르기닌-실리케이트-이노시톨 복합체의 제조방법이다:

- 현탁액을 형성하기 위해서 아르기닌, 실리케이트염 및 이노시톨을 혼합하는 단계;
- 겔 형성을 촉진하기 위해서 상기 현탁액을 가열하는 단계;
- 상기 겔을 결정화하는 단계;
- 결정화를 촉진하기 위해서 단계 (c)에서 형성되는 결정을 알콜과 혼합하는 단계; 및

(e) 단계 (d)에서 형성된 결정을 수집하는 단계.

바람직하게 실리케이트 염은 규산칼륨이다. 가열은 약 95°C에서 실시되는 것이 바람직하다. 상기 방법에서 결정을 수득하기 전에 단계 (d)를 반복하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본 실시태양의 한 양태에서 결정은 여과에 의해서 수득된다. 바람직하게 결정화를 촉진하는 알콜은 에탄올이다.

본 발명은 또한 상기 설명된 방법으로 형성되는 아르기닌-실리케이트-이노시톨 복합체를 제공한다.

본 발명의 다른 실시태양은 포유류, 바람직하게 인간에서 죽상 동맥경화증을 예방하고 저해하는 방법에 관한 것으로, 상기 설명된 아르기닌-실리콘-이노시톨 복합체의 죽상 동맥경화증 예방 또는 저해하기에 유효량으로 상기 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 바람직하게, 상기 투여는 비경구 또는 경구 투여이다. 상기 유효량은 약 250mg 내지 약 2,500 mg으로, 더욱 바람직하게 유효량은 500 mg 내지 약 1,000 mg이다. 70kg의 평균적인 남성에서 이 함량은 각각 3.6 내지 14 mg/kg(250-2,500 mg), 약 7.1 mg/kg 내지 14 mg/kg(500mg -1,000mg)와 동일한 것이다.

본 발명의 또 다른 실시태양은 개체에게 상기 설명된 복합체를 투여하는 단계를 포함하는 식이 아르기닌 보충 방법이다. 본 발명은 또한 아르기닌-실리케이트-이노시톨 복합체를 제공하는 것으로 아르기닌 대 실리케이트 대 이노시톨의 비율이 약 3:3:1이다.

본 발명의 다른 실시태양은 상기 설명된 아르기닌-실리콘-이노시톨 복합체를 식이 아르기닌을 보충하는데 사용하는 사용방법이다.

본 발명은 또한 죽상 동맥경화증을 방지하거나 예방하기 위해서 상기 아르기닌-실리케이트-이노시톨 복합체를 사용하는 사용방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 실시태양은 뼈의 탈무기질화 또는 연골 퇴화를 예방하는 방법으로, 상기 설명된 아르기닌 실리케이트 복합체의 뼈의 탈무기질화 또는 연골 퇴행을 저해하는 유효량을 이러한 처치가 필요한 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

본 발명의 또 다른 실시태양은 상기 설명된 아르기닌 실리케이트 복합체를 개체에서 뼈의 탈무기질화 또는 연골 퇴행을 예방하기 위해서 사용하는 사용방법이다. 바람직한 투여경로는 비경구 또는 경구 투여이다.

본 발명은 또한 포유류에서 뼈 또는 연골의 이상을 치료하는 방법을 제공하고자 하는 것으로, 상기 아르기닌 실리케이트 복합체의 유효량을 상기 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 이 실시태양의 하나의 특징은 뼈의 이상이 골다공증, 골형성 부전증, 또는 골절이다. 바람직하게 연골이상은 관절염, 염증성 관절염, 건 파열(torn tendon) 또는 인대 파열(torn ligament)이다. 투여는 바람직하게 비경구 또는 경구 투여이다.

본 발명의 다른 실시태양은 상기 설명된 아르기닌 실리케이트 복합체를 뼈 또는 연골 이상을 치료하는데 사용하는 사용방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 실시태양은 뼈의 탈무기질화를 억제하고 연골 퇴화를 방지하는 제약학적 제제에 관한 것으로, 상기 설명된 아르기닌 실리케이트 복합체의 치료학적 유효량 및 치료학적으로 수용가능한 담체 또는 이의 희석제를 포함한다.

본 발명은 포유류에서 또한 골다공증, 골형성 부전증, 골절, 관절염, 염증성 관절염 및 기타 뼈 및 관절의 이상의 병인적 영향을 완화시키는 치료방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 포유류에게 뼈의 탈무기질화를 억제하고 연골 퇴화를 방지하는데 유효량으로 아르기닌 실리케이트 복합체를 투여하는 단계를 포함한다.

실시예

바람직한 실시예의 상세한 설명

본 발명은 아르기닌, 실리케이트 염, 및 이노시톨을 혼합하여 생성되는 아르기닌 실리케이트 복합체, 이의 합성 방법 및 죽상 동맥경화증을 예방하고 치료하며, 뼈와 연골의 구조 보전성을 촉진하기 위한 영양 보조제로서 사용하는 용도를 제공한다. 비록 본 명세서에서 개시된 산물이 아르기닌, 실리케이트 및 이노시톨을 모두 함유하는 것이지만, 명세서에서는 '아르기닌 실리케이트'로만 기재되어 있다.

아르기닌 실리케이트는 실시예 1에서 설명된 바와 같이 아르기닌(유리염), 규산칼륨, 및 이노시톨을 반응시켜서 합성된다. 결과의 복합체는 완전히 가용성이고 우수한 영양가를 가진 생활성이 있는 형태의 실리케이트를 제공한다. 실리케이트는 통상 수용액에서 불용성이다. 그러나 아르기닌 실리케이트 함유 복합체의 합성에 이노시톨을 사용하는 것으로 상기 복합체는 수용액에 용해될 수 있게 된다. 반대로, 이노시톨의 부재하에 합성된 아르기닌 실리케이트는 수용액에서 불용성이 된다. 이노시톨의 예상하지 않았던 가용화 효과는 아르기닌과 규산의 생리 이용가능한 공급원으로서 상기 복합체의 사용하는데 대단히 중요한 것이다. 이노시톨은 아르기닌과 규산 사이의 수소결합을 증가시켜 아르기닌 실리케이트의 용해를 용이하게 한다. 비록 만니톨, 및 솔비톨 등을 포함하는 다른 폴리하이드록시 화합물이 사용될 수도 있지만 이노시톨이 바람직하다. 실리케이트의 생리활성도는 실시예 3에서 설명된 바와 같이 확인되었다. 바람직한 실시예에서, 아르기닌 대 실리케이트의 혼합 몰비는 약 1:10이고 이노시톨 대 아르기닌과 실리케이트의 몰비는 약 1:3이다. 비록 규산칼륨이 반응물로 사용되었지만, 규산나트륨 및 규산마그네슘을 포함하는 다른 실리케이트 염을 사용하는 것도 본 발명의 범주 내에 있다. 이노시톨, 실리케이트 염 및 아르기닌의 혼합으로 제조되는 혼합물은 매우 높은 점질의 혼탁액으로 가열에 의해서 투명해진다. 바람직한 실시예에서 상기 혼탁액은 약 80°C 내지 약 100°C, 바람직하게 약 95°C로 가열된다. 투명해지면, 가열 및 교반은 중지되고 겔 형성이 시작된다. 아르기닌 실리케이트 복합체의 결정화는 겔 형성 과정에서 일어난다. 결과의 결정 별크는 결정화를 더욱 진행하고 순도 높은 산물을 회수하기 위해서 약 30분동안 알콜에 분산되고 혼합된다. 최종 산물의 중금속 함량은 불검출로 간주되는 5 ppm 미만이었다. 철의 함량은 매

우 낫다(10 ppm). 이러한 결과는 산물이 실질적으로 오염되지 않았다는 것을 지시한다. 비록 아르기닌 실리케이트 복합체의 결정화를 위해서 에탄올을 사용하는 것이 바람직하지만, 다른 알콜의 사용도 가능하다. 조건적으로 2차의 알콜 결정화 단계가 수행될 수도 있다. 최종 산물인 아르기닌, 실리케이트 및 이노시톨을 함유한 복합체는 여과, 세척 및 건조에 의해서 수집된다.

아르기닌 실리케이트는 필수 아미노산인 아르기닌의 공급원과 실리케이트의 공급원으로 사용되고 이를 모두는 항 죽상 동맥경화 효능을 가진다. 이 화합물의 경구 투여로 아르기닌과 실리케이트가 적절한 활성 자리로 운반된다. 아르기닌 실리케이트는 죽상 동맥경화증의 치료제 또는 예방제로 사용되고 항 죽상 동맥경화 상태를 유지하기 위한 식이 보충제로 제공될 수 있다. 따라서 아르기닌 실리케이트의 투여는 치료적 용도 뿐 아니라 예방적 용도를 가진다. 아르기닌 실리케이트는 물에 잘 용해되어 우수한 영양가의 아르기닌과 실리케이트를 제공한다. 실리케이트를 제공하는 외에 아르기닌 실리케이트 복합체는 필수 아미노산인 아르기닌의 우수한 식이 보충제이다.

본 발명의 아르기닌 실리케이트 복합체는 뼈와 연골의 형성을 촉진할 필요가 있는 포유류, 특히 인간에서 뼈와 연골의 형성을 촉진한다. 상기 설명된 아르기닌 실리케이트 복합체 형태의 생리활성의 영양학적 실리콘은 골밀도를 증가시키고 뼈의 탈무기질화를 예방한다. 바람직한 실시예에서, 상기 복합체는 뼈의 탈무기질화 및 연골의 퇴화를 방지하기 위해서 예방학적으로 투여된다. 상기 복합체의 사용은 폐경기 여성의 뼈의 탈무기질화에 의한 골다공증을 치료하고 예방한다. 아르기닌 실리케이트 복합체는 또한 골절의 치료에 수반하여 사용된다. 예를 들면 골절이 있는 개체는 본 발명의 아르기닌 실리케이트 복합체를 경구 투여함과 함께 석고붕대에 의해서 치료되면 상기 골절이 더욱 빠르게 치유된다. 이것으로 석고붕대가 적용되는 상황에서 석고붕대를 감고 있어야 하는 시간을 줄일 수 있다. 아르기닌 실리케이트 복합체는 뼈의 실제 분리가 일어나지 않은 '그린 스틱(green stick)' 골절을 치료하는데 사용될 수 있다.

다른 바람직한 실시예에서, 아르기닌 실리케이트 복합체는 관절염 및 염증성 관절염을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다.

다른 바람직한 실시예에서, 아르기닌 실리케이트 복합체는 손상된 부위를 회복시키기 위해서 연골 또는 건의 피열이 있는 개체 또는 수술후의 개체에 투여된다. 아르기닌 실리케이트 복합체는 연골 형성을 촉진하여, 수술후 회복 시간을 단축시킬 수 있다.

본 발명의 화합물을 소망에 따라 비경구적, 경구적, 정맥내, 동맥내, 근육내 또는 다른 전신투여 방법으로 적절한 함량으로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 '비경구(parenteral)'이라는 용어는 피하, 정맥내, 동맥내, 주사 또는 주입 방법을 제한없이 포함하는 것이다. 그러나 경구 투여가 바람직하다. 경구투여에서는 화합물은 정제, 수제 혼탁액 또는 경구용 혼탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경성 또는 연성 캡슐, 시럽 또는 엘리시르(elixir)로 제공될 수 있다. 경구 투여 용도로 의도된 조성물은 제약학적 조성물의 제조 분야에서 알려진 방법으로 제조될 수 있으며, 상기 조성물은 다음 제제: 감미료, 향미제, 색소, 방부제, 가용화제, 습윤제, 안정화제, 착색제, 항산화제, 코팅제 및 희석제 중에서 하나 이상을 포함할 수 있다. 감미료와 향미제는 제제의 선호도를 증가시킬 것이다. 아르기닌 실리케이트를 포함하는 정제는 정제 제조에 적당한 제약학적으로 수용가능한 비독성의 의약 보조제와 예비 혼합된 것도 수용할 수 있다. 상기 의약보조제로는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오즈, 인산칼슘, 또는 인산나트륨과 같은 불활성 희석제; 옥수수 전분 또는 알긴산과 같은 과립화제 또는 분해제; 전분, 젤라틴 또는 아카시아와 같은 결합제; 및 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 또는 탈크와 같은 윤활제를 포함한다. 정제는 코팅되지 않거나 기지의 기술로 코팅되어 위장관에서 봉고와 흡수를 지연하여 장기간에 걸쳐 서방성 작용을 제공하도록 할 수도 있다. 예를 들면 글리세릴 모노스네아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트 단독 또는 왁스와의 혼합물과 같은 서방성 물질이 사용될 수 있다.

경구 용도의 제제는 활성 제제가 예를 들면 탄산칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린과 불활성 고상 희석제와 혼합된 경성 젤라틴 캡슐 또는 활성성분이 물 또는 오일 매체, 예를 들면 피넛오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연성 젤라틴 캡슐로 존재할 수 있다.

수제 혼탁액은 수제 혼탁액의 제조에 적절한 의약보조제와 예비 혼합된 본 발명의 화합물을 포함할 수 있다. 상기 의약보조제로는 혼탁제, 분산제 또는 습윤제, 하나 이상의 방부제, 하나 이상의 색소제, 하나 이상의 향미제 및 슈크로즈 또는 사카린과 같은 하나 이상의 감미료를 포함한다.

유상 혼탁액은 아라키스 오일, 올리브 오일, 참기름, 코코넛 오일과 같은 식물성 오일 또는 액상 파라핀과 같은 미네랄 오일에 활성성분을 혼탁시켜서 제조할 수 있다. 유상 혼탁액은 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜과 같은 농후제를 함유할 수 있다. 상기 설정된 바와 같은 감미료 및 향미제가 경구용 제제에 선호도를 높이기 위해서 첨가될 수 있다. 이를 조성물은 아스코르빈산과 같은 항산화제를 첨가하여 보존될 수 있다. 물을 첨가하여 수제 혼탁액으로 제조하기에 적당한 본 발명의 분산가능한 분말 및 과립은 활성 성분이 분산제로는 습윤제, 혼탁제 및 하나 이상의 방부제와 미리 혼합되어진 활성 성분을 포함한다. 부가적인 의약보조제로는 예를 들면 감미료, 향미제 및 색소가 사용될 수 있다. 시럽 및 엘리시스가 글리세롤, 소르비톨 또는 슈크로즈와 같은 감미료와 함께 제조될 수 있다. 이러한 제제는 진통제, 방부제, 향미제 또는 착색제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물을 제조하는데 참고하기 위해서 Remington's Pharmaceutical Science 15판, Mack Publishing Co., (미국 펜실베이니아주 Easton 소재)를 참고할 수 있다.

비경구 투여를 위한 아르기닌 실리케이트 제제는 살균된 주사가능한 수제 또는 유성의 혼탁액과 같은 살균된 주사가능한 제제의 형태일 수 있다. 이러한 혼탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 본 기술 분야에 잘 알려진 방법으로 제조될 수 있다. 이 살균된 주사가능한 제제는 1,3-부탄디올의 용액과 같은 비경구적으로 수용가능한 비독성의 희석제 또는 용매에 있는 살균된 주사가능한 용액 또는 혼탁액을 수 있다. 적절한 희석제는 예를 들면 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함한다. 또한 살균된 응고오일은 용매 또는 혼탁매로서 종래의 방법으로 사용될 수 있다. 이를 위해서, 응고오일의 혼합물을 혼합 모노 도는 디글리세라이드를 포함하여 사용될 수 있다. 또한 올레산과 같은 지방산은 주사가능한 제제를 제조하는데 사용될 수 있을 것이다.

선택적으로, 본 발명의 제약학적 조성물은 다른 활성, 예를 들면 항생제 또는 다른 제약학적 활성 물질을

보이는 하나 이상의 화합물과 혼합된 아르기닌 실리케이트 복합체를 포함할 수 있다.

단일 투여형태를 생산하는 담체 물질과 혼합될 수 있는 아르기닌 실리케이트의 함량은 치료되는 주체 및 투여의 특정형태에 따라 달라질 것이다.

바람직한 실시예에서, 죽상 동맥경화증 또는 뼈와 연골 이상을 예방하고 치료하는 약제로서 아르기닌 실리케이트가 약 2500mg 내지 2,500mg의 함량으로 매일 3회 투여된다. 특히 바람직한 실시예에서, 상기 화합물은 약 500mg 내지 약 1,000mg의 함량으로 매일 3회 투여된다. 죽상 동맥경화의 병변의 정도에 따라서 매일 3회 이외에도 1회 또는 2회 투여될 수 있다.

아르기닌 실리케이트는 다음의 실시예에서 설명된 바와 같이 합성되었다.

실시예 1

아르기닌 실리케이트의 제조

아르기닌(3.8g, 21.8 mmol)은 이노시톨(1.25g, 6.9 mmol)의 규산칼륨[5mℓ, 29.8° Be, 8.3% K₂O(0.52 g, 5.5 mmol), 20.8% SiO₂(1.3 g, 21.8 mmol)]의 격렬하게 교반된 용액에 첨가되어서 매우 점질의 혼탁액이 제조되었다. 상기 혼탁액은 95°C까지 가열되었다. 가열 및 교반은 혼합물이 투명하고 겔을 형성하기 시작할 때 중지되었다. 혼합물은 하룻밤 실온에서 방치되고 결정화되도록 한다. 결과의 결정 벌크는 분산되어 에탄올(5 mℓ)과 혼합되고 30분동안 방치되었다. 이 과정은 결과의 결정에 대해서 추가의 5mℓ 에탄올로 반복되고 결정화가 완결되도록 하룻밤 방치되었다. 최종 아르기닌 실리케이트 산물은 여과에 의해 수집되고 에탄올로 세척되고 진공하에서 건조되었다. 산물의 함량은 수화물로 7.7 g(사용된 시약이 총 질량의 111%)가 수득되었다.

분석 샘플은 90°C에서 1시간동안 진공에서 수분을 제거하여 질량의 11.5%를 손실하였다. 원소 분석에서는 C가 25.13%; H가 6.24%; N이 14.11%, Si 8.25(SiO₂은 17.68%)이었다. 칼륨의 함량(5.4%)은 공지된 테트라페닐보레이트 방법을 기준으로 한 키트(HACH Co., Loveland Co, Catalog No. 234394)를 사용하여 결정되었다. 이들 결과는 아르기닌 실리케이트 산물에서 계산된 원소의 함량과 동일하였다.

실시예 2

아르기닌 실리케이트 산물의 키네틱

아르기닌 실리케이트 산물의 수용액에서 키네틱의 연구에서는 사용된 농도와 상관하여 비용해성의 아르기닌 실리케이트 복합체의 형성되는 것을 가르친다. 용해된 아르기닌 실리케이트 복합체에 대한 용해되지 않은 아르기닌 실리케이트 복합체의 비율을 측정하는 것은 산 조건하에서 형성된 실리코몰리브데이트의 농도와 상관하는 425nm의 흡광도의 HACH 키트(Catalog No. 24296-00)를 사용하여 실행되었다. 아르기닌 실리케이트 산물의 수용액(10g/ℓ)은 적절한 시간에서 0.5 g/ℓ로 희석되고 실리카의 함량이 HACH 방법으로 측정되었다. 0시간에서 실리카의 함량은 17.5%; 1시간에서 11.8%; 2시간에서 10.8%였고; 24시간에서 9.2%였다. 0.5 g/ℓ 아르기닌 실리케이트의 수용액에서, 실리카의 수치는 17.5%이고, 24시간 후 안정화되었고 산물의 용해도가 확인되었다.

실시예 3

아르기닌 실리케이트의 생리활성

아르기닌 실리케이트 용액(8 g/ℓ)이 제조되고 24시간동안의 뇨를 기준선으로 공여한 후, 인간 지원자는 3일 동안 매일 캡 하나의 분량의 실험물을 섭취하였다. 3일째 24시간동안의 뇨를 다시 수득하였다. 실리콘 분석에서는 뇨의 실리콘 배출이 기준점보다 10배 증가하였다는 것을 보였다. 3일째의 뇨에서 실리콘의 함량은 아르기닌 실리케이트 용액으로 매일 섭취한 실리콘의 약 25%에 해당하는 것이었다. 이것은 아르기닌 실리케이트가 용해되어서 실리콘의 우수한 생리활성을 나타나는 것을 보여준다.

본 발명의 특정 실시예에서 보다 상세하게 설명되었지만 당업자라면 상기 실시예들이 본 발명을 한정하고자 하는 것이 아니며, 본 발명의 진정한 권리의 범위는 첨부된 특허청구의 범위에 의해 한정된다는 것을 알 수 있을 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

아르기닌-실리케이트-이노시톨 복합체의 제조방법에 있어서,

- (a) 혼탁액을 형성하기 위해 아르기닌, 실리케이트 염 및 이노시톨을 혼합하는 단계;
- (b) 겔 형성을 촉진하기 위해서 상기 혼탁액을 가열하는 단계;
- (c) 상기 겔을 결정화하도록 하는 단계;
- (d) 결정화를 촉진하기 위해서 단계 (c)에서 형성된 결정과 알콜을 혼합하는 단계; 및
- (e) 단계 (d)에서 형성된 결정을 수득하는 단계

를 포함하는 아르기닌-실리케이트-이노시톨 복합체의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 실리케이트 염이 규산칼륨인 아르기닌-실리케이트-이노시톨 복합체의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 가열이 약 95°C에서 실시되는 아르기닌-실리케이트-이노시톨 복합체의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

결정을 수득하기 전에 단계(d)를 반복하는 단계를 추가로 포함하는 아르기닌-실리케이트-이노시톨 복합체의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 결정이 여과에 의해서 수득되는 아르기닌-실리케이트-이노시톨 복합체의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

단계 (d)에서 상기 알콜이 에탄올인 아르기닌-실리케이트-이노시톨 복합체의 제조방법.

청구항 7

제1항의 제조방법으로 형성되는 아르기닌-실리케이트-이노시톨 복합체.

청구항 8

제7항의 아르기닌-실리케이트-이노시톨 복합체를 죽상 동맥경화를 예방하거나 방지하기에 유효량으로 죽상 동맥경화 예방 또는 치료가 필요한 개인에게 투여하는 단계를 포함하는 죽상 동맥경화증을 예방하거나 방지하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 투여가 비경구 투여 또는 경구 투여인 죽상 동맥경화증을 예방하거나 저해하는 방법.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 유효량이 약 250 mg 내지 약 2,500 mg인 죽상 동맥경화증을 예방하거나 저해하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 유효량이 약 500 mg 내지 약 1,000 mg인 죽상 동맥경화증을 예방하거나 저해하는 방법.

청구항 12

제7항의 복합체를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 식이 아르기닌의 보충방법.

청구항 13

아르기닌 대 실리케이트 대 이노시톨의 비율이 3:3:1인 아르기닌-실리케이트-이노시톨 복합체.

청구항 14

제7항의 복합체를 식이 아르기닌을 보충하는 데 사용하는 사용방법.

청구항 15

제7항의 아르기닌-실리콘-이노시톨 복합체를 죽상 동맥경화증을 예방하고 방지하는데 사용하는 사용방법.

청구항 16

제7항의 복합체를 뼈의 탈무기질화 또는 연골 퇴화를 예방하는 유효량으로 뼈의 탈무기질화 또는 연골 퇴화를 예방할 필요가 있는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 뼈의 탈무기질화 또는 연골 퇴화를 예방하는 방법.

청구항 17

제7항의 복합체를 뼈의 탈무기질화 또는 연골 퇴화를 예방하는데 사용하는 사용방법.

청구항 18

제16항에 있어서,

상기 투여단계가 비경구 또는 경구 투여인 뼈의 탈무기질화 또는 연골 퇴화를 예방하는 방법.

청구항 19

제7항의 복합체를 뼈 또는 연골 이상을 치료하기에 유효량으로 뼈 또는 연골 이상을 치료할 필요가 있는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 뼈 또는 연골 이상을 치료하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서,

상기 뼈의 이상이 골다공증, 골형성 부전 및 골절로 이루어진 군에서 선택되는 뼈 또는 연골 이상을 치료하는 방법.

청구항 21

제18항에 있어서,

상기 연골 이상이 관절염, 염증성 관절염, 건 파열 또는 인대 파열로 이루어진 군에서 선택되는 뼈 또는 연골 이상을 치료하는 방법.

청구항 22

제19항에 있어서,

상기 투여가 비경구 또는 경구 투여인 뼈 또는 연골 이상을 치료하는 방법.

청구항 23

제7항의 복합체를 뼈 또는 연골 이상을 치료하는데 사용하는데 사용하는 사용방법.

청구항 24

- (a) 치료학적 유효량의 제7항의 복합체; 및
- (b) 상기 복합체를 위한 제약학적으로 수용가능한 담체 또는 희석제

를 포함하는 뼈의 탈무기질화를 억제하고 연골의 퇴화를 방지하는 제약학적 제제.

청구항 25

포유류에게 제7항의 복합체를 뼈의 탈무기질화를 억제하고 연골의 퇴화를 방지하기에 충분한 함량으로 투여하는 단계

를 포함하는 포유류에 골다공증, 골형성 부전증, 골절, 관절염, 및 기타 뼈와 연골의 이상의 병인학적 영향을 완화시키는 치료방법.