

기술분야

본 발명은 약학 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 (a) 37°C 이상의 용점을 갖는 고체 약학 활성 화합물, 및 (b) 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물을 포함하고, (a) 및 (b)의 성분이 수성 용액과 접촉될 때 그들의 용점이 37°C 미만으로 강하함을 특징으로 하는 고체 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

많은 약학 활성 화합물들은 생물 환경에서 낮은 용해도 및 용해 속도를 나타낸다. 예로는 사이클로스포린, 니페디핀, 리토나비르, 그리세오폴빈, 유비데카레논, 다나졸, 할로판트린 및 테트라하이드로피스타틴이 포함된다. 약학 활성 화합물의 낮은 용해도 및 낮은 용해 속도 때문에, 단지 일정 %의 약물 분자만이 결정으로부터 용해된다. 용해되지 않은 약물 결정은, 전신 작용(약물 흡수를 필요로 함)이 요구되는지 국부 영향(위장관의 루멘(lumen)내)이 요구되는지와 무관하게, 대부분의 경우 매우 제한된 치료 활성을 나타내거나 치료 활성을 전혀 나타내지 않는다. 활성 화합물의 낮은 용해 속도에 의하여, 보다 높은 용량이 투여되어야 하며, 결과적으로 부작용의 위험을 증가시킬 것이다. 추가로, 음식물의 존재가 화합물의 용해, 흡수 및 활성에 상당히 영향을 줄 것임이 밝혀졌다. 일례로서, 알파-토코페롤-니코티네이트의 생물이용성이 금식 상태에 비해 음식물 공급 상태에서 28배 증가하였다(William N. Charman, Christopher J.H. Porter, Sabena Mithani, Jennifer B. Dressman: Physicochemical and physiological mechanisms for the effects of food on drug absorption: The role of lipids and pH. *J. Pharm. Sci.* 86, 269-282(1997)). 다른 예로는 다나졸, 할로판트린 및 에트레티네이트가 포함된다. 음식물이 약물의 용해에 미치는 영향력이 높은 경우 약물의 성능을 예상할 수 없게 된다는 사실은 당업자에게 자명하다. 그러나, 약물 용해의 변동이 작은 것이 약학 효과를 위한 바람직한 농도를 달성하고 과투여로 인한 독성 효과를 방지하기 위해 필요하다. 약학 활성 화합물은 확실한 약동력학적 프로파일이 달성될 수 있는 경우에만 허용될 수 있다.

약물 용해 속도의 변동이 큰 것을 해결하기 위해 약물 전달 시스템을 개발할 필요성이 널리 인식되어 왔다. 이러한 시도로는 고체 분산액("고체 용액")의 개발이 포함된다(A.T.M. Serajuddin: Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, an recent breakthroughs *J. Pharm. Sci.* 88, 1058-1066(1999)). 상기 시도의 주된 단점은 과포화된 고체 분산액의 열동력학적 불안정성으로서, 이는 결정화 과정을 유도하여 용해 속도를 감소시키고 생물이용성을 예측할 수 없도록 만든다.

음식물의 영향력을 감소시키기 위한 또다른 시도는 습식 분쇄(미국 특허 제4,540,602호 및 제5,145,684호) 또는 고압 균질화(미국 특허 제5,858,410호)에 의한 약물 나노입자의 제조이다. 그러나, 분쇄 공정으로부터 생성물이 연마 물질에 의해 오염된다는 단점이 포함된다. 또한, 두 방법 모두 현탁 액체가 필요하고 주요 생성물이 나노현탁액이지 무수 나노입자가 아니다. 응집 또는 오스트발트(Ostwald)형 숙성에 의한 입자 크기 증가를 방지하는 것이 큰 과제이다. 서브마이크로미터 크기의 입자를 안정화시키기 위해서는 종종 건조 또는 극저온건조에 의해 막대한 시간 및 비용을 들여 이전에 첨가된 현탁액을 제거해야 한다. 다른 단점으로는 습식 분쇄시의 긴 가공 시간(수 시간 내지 수일), 온도의 증가 및 고압 균질화 공정동안의 라디칼 생성 가능성을 들 수 있다(R. Lander, W. Manger, M. Scouloudis, A. Ku, C. Davis, A. Lee: Gaulin Homogenization: a mechanistic study. *Biotechnol. Prog.* 16, 80-15(2000)). 약물 조절의 변화 또한 분쇄 공정의 결과로서 고려되어야 한다.

또한, 비결정질 약물 분자 및 약물 나노입자가 증가된 표면적 때문에 미가공된 물질에 비해 신속히 분해될 수 있다는 점을 유지해야만 한다.

다른 시도는 가용화된 약학 활성 화합물의 투여를 포함한다. 그러나, 이러한 시도는 활성 화합물의 화학 안정성과 관련된 문제점을 일으킬 수 있는데, 이는 분해 과정이 결정질 상태에 비해 가용화된 상태에서 보다 신속하게 발생할 것이기 때문이다.

예를 들면, 리파제 저해제 분자인 올리스태트(테트라하이드로립스타틴), 또는 구조적으로 관련된 화합물, 예컨대 2-옥시-4H-3,1-벤조사진-4-온(국제 특허 출원 제WO00/40569호에 기재됨), 또는 2-옥소 아미드 트리아실글리세롤 유사체(S. Kotsovolou, A. Chiou, R. Verger, G. Kokotos: 비스-2-옥소 아미드 트리아실글리세롤 유사체: A Novel Class of Potent Human Gastric Lipase Inhibitors. *J. Org. Chem.*, 66, 962-967(2001))는 상이한 메카니즘에 의해 저장동안 분해될 수 있는 분자들이다. 분해 속도가 활성 화합물의 물리화학 상태에 크게 의존한다는 것은 잘 공지되어 있다. 일반적으로, 약물 결정은 비결정질 또는 액체 상태의 약물 분자에 비해 화학 안정성이 더 높다. 따라서, 양호한 저장 안정성을 위해,

결정질 형태의 약물 분자를 약물 전달 시스템내로 혼입하는 것이 요망된다. 그러나, 공지된 바와 같이, 대부분의 경우 약리 활성은 높은 운동성을 갖는 물리화학 상태, 예컨대 가용화되거나 용융된 분자와 관련된다는 것 또한 잘 공지되어 있다. 따라서, 약리활성의 견지에서, 약물 분자는 가용화된 형태로 제공되거나 신체내에서 가용화된 형태로 변형되어야만 한다.

안정성 및 활성의 관점 둘다가 고려되어야 한다. 따라서, 가용화된 약물을 방출하는 약물-결정 적재된 담체의 개발이 가장 요망되는 경우이다. 이러한 개념은 수용성 약물(예: 아스코르브산)의 경우 쉽게 실현된다. 그러나, 수용성이 낮은 약물의 동일반응계 변형이 해결과제로 남아있다.

놀랍게도, 지방산 및/또는 지방산 염이 생리학적 환경을 모의하는 조건하에 약학 활성 화합물, 바람직하게는 친유성 화합물과 함께 액체 소적으로 변형됨을 발견하였다. 지방산 염의 일부를 양성자화된 지방산으로 변형시키는 pH 값이 중요한 역할을 한다. 양성자화된 지방산은 특정 친유성 약학 활성 화합물, 예컨대 오를리스태트와 같은 리포제 저해제의 용점을 강하시키고, 충분한 약학 활성 화합물을 가용화시킬 수 있다. 화합물들간의 공유 상호작용에 의하여 친유성 약학 활성 화합물, 예컨대 43°C의 용점을 갖는 오를리스태트 및 지방산의 용점은 체온 미만(<37°C)으로 떨어진다. 따라서, 이들 (각각의) 용점이 체온을 초과할 수 있어도, 친유성 약학 활성 화합물, 예컨대 오를리스태트 및 지방산은 액상에서 방출된다.

따라서, 본 발명은 (a) 37°C 이상의 용점을 갖는 고체 약학 활성 화합물, (b) 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물, 및 (c) 선택적으로 추가의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, (a) 및 (b)의 성분이 수성 용액과 접촉될 때 그들의 용점이 37°C 미만으로 강하함을 특징으로 하는 고체 약학 조성물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1: 상이한 pH 값에서의 오를리스태트 수분산액/소듐 라우레이트 분산액의 광현미경 사진이다.

도 2: 지방산 염(2mg)에 의해 안정화된 오를리스태트(4mg) 현탁액을 10% 수중유적형 유화액(pH 4.5; 오일 성분: 각각 올리브유 및 크립) 5ml내로 전달시켰다. 분산액을 필요한 시간동안 철저히 혼합하였다. 오일상을 저온 원심분리로 분리하고 오일상중의 오를리스태트 함량을 HPLC로 측정하였다. 비교를 위해, 크세니칼(XENICAL; 등록상표) 펠렛으로부터 유도된 현탁액으로 적절한 실험을 또한 수행하였다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 활성 성분이 경구 섭취된 후 37°C 이상의 활성 성분의 용점을 갖는 고체 형태로부터 방출되는 액체 형태로 변형될 수 있는 약학 조성물을 제공한다. 이 조성물의 제조는, 예컨대 하기와 같은 다른 제형화 시도의 단점을 갖지 않는다:

-과포화된 조성물의 생성("고체 용액"에서와 같이)

-연마 물질에 의한 오염을 유도할 수 있는 입자 파쇄를 위한 높은 기계적 에너지(습식 분쇄, 고압 균질화에 의해서와 같이) 및/또는 라디칼 생성

-가공에 의한 상이한 약물 다형태 또는 의사다형태의 생성

-활성 화합물의 액체/반액체 형태에 기인한 분해 속도의 증가.

활성 화합물의 액체로의 동일반응계 변형은 약물 결정의 양호한 저장 안정성의 이점(약물 가용화, 과포화, 및 입자 파쇄에 의한 라디칼 생성이 일어나지 않고, 입자 크기가 보존됨)을 액체 형태의 활성 분자를 방출하는 조성물의 높은 활성과 조합시킨다.

본 발명에서, "약학적으로 허용가능한"이라는 용어는 완충액 또는 염이 독성의 견지에서 허용가능함을 나타낸다.

본원에서 "약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 유기 염기 또는 무기 염기와 지방산의 염, 예컨대 암모늄 하이드록사이드, 디에탄올암모늄 하이드록사이드, 트리에탄올암모늄 하이드록사이드, (하이드록시에틸)암모늄 하이드록사이드, 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드 등을 나타낸다. 본 발명의 조성물의 경우, 언급된 지방산의 약학적으로 허용가능한 염은 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘 염이고, 바람직하게는 나트륨 및 칼륨 염이다.

"약학 활성 화합물"이라는 용어는 낮은 수 용해도를 갖는 분자를 의미한다. 바람직하게는 약학 활성 화합물은 친유성 화합물, 보다 바람직하게는 리파제 저해제, 가장 바람직하게는 오를리스테트이다.

"지방산"이라는 용어는 하기 정의된 바와 같은 단일 지방산 뿐만 아니라 둘 이상의 지방산의 혼합물도 포함한다.

"지방산 염"이라는 용어는 하기 정의된 바와 같은 단일 지방산 염 뿐만 아니라 둘 이상의 지방산 염의 혼합물도 포함한다.

본원에서 "친유성 화합물"이라는 용어는 유기 용매에 가용성인 화합물을 나타낸다. 본원에서 사용하기에 적합한 화합물은 물에서는 최소의 용해도를 나타낼 수 있는 반면, 유기 용매에서의 용해도는 실질적으로 더 크다. 일반적으로, 유기 용매에서의 친유성 화합물의 용해도는 유기 용매중의 화합물의 1% 이상의 용액을 제조하기에 충분할 정도로 높아야 한다.

이 조성물은, pH 8 미만의 수상에서 조성물의 용점이 단일 성분들 각각의 용점에 비해 낮다는 관점에서 "공용 행동"을 나타낸다.

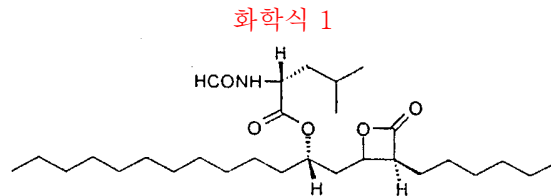
"친유성 화합물"은, 화합물이 상기 개략된 용해도 요건을 만족하는 한, 경구 조성물에 요구되는 임의의 친유성 약학 활성 화합물일 수 있다.

본 발명의 한 바람직한 양태에서, 약학 활성 화합물은 37°C 이상의 용점을 갖는다.

약학 활성 화합물은 낮은 수 용해도를 특징으로 한다. 바람직하게는, 약학 활성 화합물은 친유성 화합물, 예컨대 오를리스테트이다. 이들 화합물의 예는 항생제, 친유성 비타민 및 이들의 유도체, 및 오를리스테트와 같은 리파제 저해제이다.

"리파제 저해제"라는 용어는 리파제의 작용을 저해할 수 있는 화합물, 예컨대 위 및 췌장 리파제, 예컨대 오를리스테트이다.

오를리스테트(테트라하이드로퀴스타틴)은 공지된 리파제 저해제의 일예이다(하기 화학식 1):



오를리스테트는 비만 및 고지혈증의 억제 또는 예방에 유용하다. 오를리스테트의 제조 방법 또한 개시하고 있는 1986년 7월 1일자로 허여된 미국 특허 제4,598,089호를 참조한다. 오를리스테트를 제조하는 추가의 방법은 유럽 특허 출원 제 185,359호, 제189,577호, 제443,449호 및 제524,495호에 개시되어 있다.

다른 리파제 저해제로는 판클리신스로 통상적으로 지칭되는 화합물의 부류가 포함된다. 판클리신스는 오를리스테트의 유사체이다(Mutoh 등, *J. Antibiot.*, 47(12): 1369-1375(1994)). 또한, "리파제 저해제"라는 용어는 국제 특허 출원 제 WO00/40569호(Alizyme Therapeutics Ltd.)에 개시된 2-옥시-4H-3,1-벤족사진-4-온, 예컨대 2-데실옥시-6-메틸-4H-3,1-벤족사진-4-온, 6-메틸-2-테트라데실옥시-4H-3,1-벤족사진-4-온 및 2-헥사데실옥시-6-메틸-4H-3,1-벤족사진-4-온, 및 예를 들면 국제 특허 출원 제WO01/32616호, 제WO01/32669호 및 제WO01/32670호에 개시된 다른 옥세타논을 의미한다. 가장 바람직하게는, "리파제 저해제"는 오를리스테트를 지칭한다.

바람직한 조성물은 8 미만의 pH 값에서 수성 용액중에서 공용 행동을 나타낸다. 이런 종류의 용액의 예로는 타액과 위액이 있다.

본 발명의 추가의 바람직한 양태에서, "지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물"이라는 용어는 탄소수 8 내지 24, 바람직하게는 탄소수 12 내지 18의 포화 및 불포화 지방산 및 이의 염을 의미한다. 상기 용어는 또한 디카복실산 및 이의 염을 의미한다. 상응하는 지방산 염은 상응하는 암모늄, 비스(2-하이드록시에틸)암모늄, 디에탄올암모늄, 트리에탄올암모늄, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘 염으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 상응하는 나트륨 또는 칼륨 염이고, 가장 바람직하게는 상응하는 나트륨 염이다.

지방산 또는 지방산 염 및 이의 혼합물은 당분야에 공지되어 있고, 상업적으로 입수가능하다(DM Small: Handbook of lipid research. Vol. 4, Plenum Press New York, 1986; Fatty acid sources: Aldrich, Sigma, Fluka, Karlshamns, Indofine, Cognis, Croda). 지방산 또는 지방산 염 및 지방산과 지방산 염의 혼합물의 제제는 당분야에 공지된 방법, 예컨대 건식 혼합, 용매의 존재 또는 부재하의 용융 등에 의해 수행될 수 있다.

본 발명의 한 바람직한 양태에서, 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물은 탄소수 8 내지 24, 바람직하게는 탄소수 12 내지 18의 포화 지방산 및 이의 염으로부터 선택될 수 있고, 예를 들면 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산 및 베헨산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고; 보다 바람직하게는 라우르산, 미리스트산 및 팔미트산이고, 가장 바람직하게는 라우르산 또는 미리스트산 및 이의 염이다.

본 발명의 한 추가의 바람직한 양태에서, 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물은 탄소수 8 내지 24, 바람직하게는 탄소수 12 내지 18의 단일불포화 또는 다중불포화 지방산 및 이의 염으로부터 선택될 수 있고, 예를 들면 팔미톨레산, 올레산, 엘라이드산, 예룩산, 리놀레산, 감마-리놀렌산, 알파-리놀렌산 및 아라키돈산으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 올레산 또는 리놀레산 및 이의 염이다.

추가로, 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물은 탄소수 5 내지 24의 디카복실산으로부터 선택되고, 예컨대 글루타르산, 아디프산, 피멜산, 수베르산, 아젤라산, 세박산, 도데칸디오산 및 테트라데칸디오산 및/또는 이의 염이다.

지방산(또는 상응하는 염)은 상기 언급된 바와 같은 하나의 단일 지방산(또는 상응하는 염) 뿐만 아니라 둘 이상의 지방산(또는 상응하는 염들)의 혼합물을 포함할 수 있다.

상응하는 지방산 염은 암모늄, 비스(2-하이드록시에틸)암모늄, 디에탄올암모늄, 트리에탄올암모늄, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염일 수 있고, 바람직하게는 나트륨 또는 칼륨 염이다.

약학 활성 화합물 및 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물 사이의 바람직한 비(중량/중량)는 다음과 같다: 조성물은 약학 활성 화합물 1mg당 0.05 내지 20mg의 지방산 또는 0.05 내지 20mg의 지방산 염, 또는 0.05 내지 20mg의 지방산과 지방산 염의 혼합물을 포함할 수 있다. 바람직하게는 조성물은 약학 활성 화합물 1mg당 0.5 내지 2mg의 지방산 또는 0.5 내지 2mg의 지방산 염, 또는 0.5 내지 2mg의 지방산과 지방산 염의 혼합물을 포함한다. 상기 조성물 중 바람직한 약학 활성 화합물은 리파제 저해제이고, 가장 바람직하게는 오를리스태트이다.

리파제 저해제의 효과에 더하여 위 리파제가 추가로 저해되어야 할 경우, 더 많은 양의 지방산/지방산 염이 권고된다. 지방산 또는 지방산 염, 또는 하나 이상의 지방산과 하나 이상의 지방산 염의 혼합물을 추가로 제공함으로써 위 리파제를 상기와 같이 추가로 저해함은 예를 들면 유럽 특허 출원 제901,792호 및 독일 특허 출원 제3,217,071호에 기재되어 있다. 이 경우, 리파제 저해제 및 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물 사이의 비는 1:20(중량/중량)까지 변화될 수 있다.

상술된 리파제 저해제, 예를 들면 오를리스태트의 경우, 바람직한 조성물은 10 내지 240mg, 보다 바람직하게는 40 내지 120mg, 예컨대 40, 60, 80, 100 또는 120mg의 양을 포함한다.

특히 바람직한 조성물은 60 내지 120mg의 오를리스태트 및 30 내지 100mg의 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물을 포함한다. 예를 들면, 상술된 조성물은 120mg의 오를리스태트 및 60mg의 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물을 포함할 수 있다.

상기 약학 조성물의 각각의 투여 단위는 약학 활성 화합물의 일일 용량을 수득할 수 있거나 일일 용량의 일부, 예컨대 용량의 1/3을 함유할 수 있다. 다르게는, 각각의 투여 단위는 화합물 하나의 전체 용량, 및 다른 화합물의 용량의 일부를 함유할 수 있다. 이러한 경우, 환자는 하나의 조합 투여 단위를 일일 복용하고, 다른 화합물만을 함유하는 하나 이상의 단위를 복용할 것이다.

오를리스태트는 바람직하게는 일일 30 내지 800mg을 분할된 용량으로 2회 내지 3회 경구로 투여된다. 리파제 저해제는 일일 120 내지 240mg, 가장 바람직하게는 180mg의 양으로 환자에게, 바람직하게는 분할된 용량으로 일일 2회 또는 특별

히 3회 투여되는 것이 바람직하다. 일반적으로, 리파제 저해제는 지방이 함유된 식사의 섭취후 약 1 또는 2시간 이내에 투여되어야 한다. 일반적으로, 상기 정의된 리파제 저해제를 투여하는 경우, 비만 가족력이 큰 환자 또는 25 이상의 신체 지수를 갖는 환자에게 투여하는 것이 바람직하다.

본 발명의 조성물은 정제, 코팅 정제, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 유화액 또는 현탁액과 같은 통상의 경구 조성물로 인간에게 투여될 수 있다. 정제, 코팅 정제, 당의정, 경질 젤라틴 캡슐 및 사세(sachet)에 사용될 수 있는 담체의 예로는 락토즈, 기타 당류 및 당 알콜, 예컨대 소르비톨, 만니톨, 말토덱스트린 또는 기타 충전제; 계면활성제, 예컨대 소듐 라우릴 설페이트, 브리즈(Brij) 96, 트윈(Tween) 80 또는 수크로즈 에스테르; 붕해제, 예컨대 소듐 전분 글리콜레이트, 옥수수전분 또는 이의 유도체; 중합체, 예컨대 포비돈, 크로스포비돈; 윤활제, 예컨대 활석; 스테아르산 또는 이의 염 등이 있다. 또한, 약학 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압 조절용 염, 완충제, 코팅제 및 산화방지제를 포함할 수 있다. 이들은 여전히 다른 추가의 유용한 치료 물질을 또한 함유할 수 있다. 제형은 편리하게는 단위 투여형으로 존재할 수 있고, 약학 분야에 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다.

특히, 상기 조성물은 만니톨, 락토즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(HPMC), 활석, 소르비톨, 폴리비닐피롤리돈, 레시틴, 트리미리스틴, 폴리에틸렌글리콜, 수크로즈 에스테르, 폴리소르베이트, 폴리옥사에틸렌스테아레이트 및 디메티콘으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제, 바람직하게는 수크로즈 에스테르, 예컨대 수크로즈팔미테이트 및/또는 락토스를 포함할 수 있다.

경구 투여형은 본 발명에서 사용하기 위한 바람직한 조성물이고, 이들은 상기 투여를 위한 공지된 약학 형태, 예를 들면, 정제, 캡슐 또는 사세이다. 약학적으로 허용가능한 부형제(희석제 및 담체)는 약제학 분야에 공지되어 있다. 정제는 활성 화합물과 충전제, 예를 들면 칼슘 포스페이트; 붕해제, 예를 들면 옥수수전분; 윤활제, 예를 들면 마그네슘 스테아레이트; 결합제, 예를 들면 미정질 셀룰로즈 또는 폴리비닐피롤리돈 및 공지 방법에 의해 혼합물을 타정할 수 있도록 하는 당분야에 공지된 다른 선택적 성분과의 혼합물로부터 형성될 수 있다. 유사하게는, 활성 화합물을 첨가된 부형제의 존재 또는 부재하에 함유하는 캡슐, 예를 들면 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐이 공지 방법으로 제조될 수 있다. 캡슐의 내용물은 공지 방법을 사용하여 제형화되어 활성 화합물의 지연된 방출을 제공할 수 있다. 예를 들면, 정제 및 캡슐은 편리하게는 일정량의 약학 활성 화합물 및 상술된 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물을 각각 함유할 수 있다.

경구 투여형은 10 내지 240mg의 오를리스테트, 0.5 내지 2000mg의 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물, 5 내지 200mg의 수크로즈팔미테이트 및 선택적으로 1.5g의 락토스를 포함하는 씹어먹는(chewable) 정제일 수 있다.

본 발명의 조성물에서, 활성 화합물은 필요할 경우 다른 상용성 약리 활성 성분과 동반될 수 있다. 선택적으로, 비타민 보충제가 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있다.

본 발명은 또한 약학 활성 화합물을 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제 및/또는 담체와 혼합함을 포함하는, 상술된 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 비만의 치료 및 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 상기 조성물의 용도를 제공한다. 또한, 비만의 치료 및 예방에 사용하기 위한 상기 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 비만의 치료가 필요한 인간에게 상기 정의된 약학 활성 화합물, 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물 및 선택적으로 추가의 약학적으로 허용가능한 부형제를 투여함을 포함하는, 상기 인간에서 비만을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 비만의 치료 및 예방에 있어서의 상기 정의된 조성물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양태는 청구의 범위 제 1 항에 정의된 바와 같은 약학 활성 화합물을 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제 및/또는 담체와 혼합함을 포함하는, 상기 정의된 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 리파제 저해제인 제 1 성분 및 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물인 제 2 성분을 단위 투여형으로 포함하는, 비만 치료용 키트에 관한 것이다.

또다른 양태는 비만의 치료 및 예방에 유용한 약제의 제조에 있어서의 상기 정의된 조성물의 용도, 및 비만의 치료가 필요한 인간에게 치료 효과량의 리파제 저해제 및 상기 정의된 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물을 투여함을 포함하는, 상기 인간에서 비만을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 비만의 치료 및 예방을 위한 리파제 저해제 및 상기 정의된 지방산 또는 지방산 염, 또는 지방산과 지방산 염의 혼합물에 관한 것이다.

본 발명은 하기 실시예를 참고하여 보다 잘 이해될 것이나, 이 실시예는 본원에 설명된 발명을 제한하는 것이 아니다.

실시예

개요: 본 실시예에서 사용된 모든 화합물은 상업적으로 입수가 가능하다. 혼합물의 용점을 DSC(시차 주사 열량계) 및 고온 단계 현미경에 의해 측정하였다.

실시예 1: 올리스태트/지방산 염

조성물 I	
소듐 카피릴레이트	40mg
올리스태트	40mg
포스페이트 완충액[쇠렌센(Sorensen)], pH 7.4	1ml

상기 조성물은 37°C에서 수성 용액(pH<8)중에서 올리스태트/지방산 소적으로 이루어진다. 결정은 전혀 검출되지 않았다.

실시예 2: 올리스태트/지방산 염

조성물 II	
소듐 라우레이트	50mg
올리스태트	100mg
물	3ml

구성성분들을 수중에서 37°C에서 혼합하여 현탁액을 형성하였다. pH를 0.1N HCl로 단계적으로 조정하였다. 샘플을 광 현미경으로 조사하였고, 하기 결과가 수득되었다(도 1).

- a) > pH 9.4: 올리스태트 결정만 검출됨
- b) pH 8.54: 올리스태트 및 지방산/올리스태트 소적 둘다 검출됨
- c) < pH 8.15: 지방산/올리스태트 소적만 검출됨

pH 값을 강하시킨 결과 올리스태트/라우르산/소듐 라우레이트 소적의 형성이 유도되었다. 8.15 이하의 pH 값에서, 올리스태트 분자 모두가 액체 형태로 존재하였다.

수중 올리스태트/지방산을 DSC(시차 주사 열량계) 분석한 결과 올리스태트/라우르산 소듐 라우레이트의 용점이 8 미만의 pH에서 수성 용액중 32°C로 전이되었음이 입증되었다.

실시예 3: 올리스태트/지방산 염

조성물 III	
소듐 올리에이트	50mg
오를리스태트	100mg
물	3ml

구성성분들을 37°C에서 혼합하였다. 0.1N HCl로 pH를 7로 조정한 후, 오를리스태트 결정은 소실되었고, 오를리스태트/올레산 소적이 형성되었다.

실시에 4: 오를리스태트/지방산

조성물 IV	
미리스트산	60mg
오를리스태트	120mg
물	3ml

구성성분들을 37°C에서 혼합하였다. 현미경 조사 결과 오를리스태트/미리스트산 소적이 존재하였고, 오를리스태트 결정은 전혀 검출되지 않았다.

실시에 5: 오를리스태트/지방산

조성물 V	
팔미트산	60mg
오를리스태트	120mg
물	3ml

구성성분들을 37°C에서 혼합하였다. 현미경으로 조사한 결과 오를리스태트/팔미트산 소적이 존재하였고, 오를리스태트 결정은 검출되지 않았다.

실시에 6: 오를리스태트/지방산/지방산 염

지방산 나트륨 염 착체의 제조:

조성물 V	
소듐 라우레이트	30mg
라우르산	30mg
오를리스태트	120mg
(물)	(0.1ml)

소듐 라우레이트 및 라우르산 사이의 착체를 형성하였는데, 이는 표준 절차, 예컨대 용매(물, 에탄올)를 첨가하거나 첨가하지 않고 승온(>40)에서 성분들을 격렬히 혼합하거나, 가용화된 지방산/지방산 염 혼합물을 건조시킴으로써 달성될 수 있다.

라우르산/소듐 라우레이트 착체를 오를리스태트와 함께 통상적으로 사용되는 장비로 균일해 질때까지 혼합하였다. 조성물을 30°C에서 진공하에 일정 중량이 수득될 때까지 건조시켰다.

건조된 혼합물을 37℃에서 pH 8 미만의 완충 용액(예: 인공 위액)에 노출시키자 액체 오를리스테트-지방산 소적이 형성되었다.

실시에 7: 오를리스테트/지방산/지방산 염

지방산 나트륨 염 착체의 제조:

조성물 V	
소듐 미리스테이트	30mg
미리스트산	30mg
오를리스테트	120mg
(물)	(0.1ml)

소듐 미리스테이트 및 미리스트산 사이의 착체를 형성하였는데, 이는 표준 절차, 예컨대 용매(물, 에탄올)를 첨가하거나 첨가하지 않고 승온(>40)에서 성분들을 격렬히 혼합하거나, 가용화된 지방산/지방산 염 혼합물을 건조시킴으로써 달성될 수 있다.

미리스트산/소듐 미리스테이트 착체를 오를리스테트와 함께 통상적으로 사용되는 장비로 균일해 질때까지 혼합하였다. 조성물을 30℃에서 진공하에 일정 중량이 수득될 때까지 건조시켰다.

건조된 혼합물을 37℃에서 pH 8 미만의 완충 용액(예: 인공 위액 USP)에 노출시키자 액체 오를리스테트/미리스트산-미리스테이트 소적이 형성되었다.

실시에 8: 오를리스테트/지방산 염의 전달 효능

지방산 염(2mg)으로 안정화된 오를리스테트(4mg) 현탁액을 5ml의 10% 수중유적형 유화액(pH 4.5; 오일 성분: 각각 올리브유 및 크림)에 전달시켰다. 분산액을 필요한 기간 동안 철저히 혼합하였다. 오일상을 저온 원심분리로 분리하고, 오일상중의 오를리스테트 성분을 HPLC로 측정하였다. 비교를 위해, 크세니칼(등록상표) 현탁액으로 적절한 실험을 또한 수행하였다.

결과로부터(도 2) 동일반응계 형성된 지방산 유도된 오를리스테트 유화액이 크세니칼(등록상표)에 비해 오를리스테트의 오일로의 전달 효능이 더 높음(20배까지)을 알 수 있다. 일반적으로 더 높은 전달 효능 뿐만 아니라 크세니칼(등록상표)과는 대조적으로 오를리스테트는 상이한 종류의 오일(크림: 유화되고 카제인 도포된 오일성 소적; 올리브유: 보호되지 않은 오일)내로 필적할만한 속도로 전달되었다. 따라서, 용량이 감소하고 음식 의존성이 낮아질 것임을 예상할 수 있다.

실시에 9: 씹어먹는 정제 조성물-지방산-오를리스테트

화합물	함량
오를리스테트	60g
미리스트산	30g
만니톨	400g
락토즈	400g
활석	10g

오를리스테트 및 미리스트산을 50℃에서 함께 용융시켰다. 만니톨 및 락토즈를 첨가하고 혼합물을 연속적인 교반하에 실온으로 냉각시켰다. 활석을 첨가하고 균일하게 분배시켰다. 분말을 960mg 중량(=120mg의 오를리스테트 함량)으로 압착시켰다. 시험관내 방출 실험 결과, 오를리스테트 소적이 37℃에서 하기 방출 배지로 방출되었음이 입증되었다: 포스페이트 완충액, pH 7.4; 시트레이트 완충액, pH 4.5; 0.1M HCl, pH 1.0.

실시에 10: 씹어먹는 정제 조성물-지방산-오를리스태트

화합물	함량
오를리스태트	120g
미리스트산	30g
PEG40-스테아레이트	12g
락토즈	15g

오를리스태트 및 미리스트산을 50℃에서 함께 용융시켰다. 수크로즈팔미테이트 및 락토즈를 첨가하고 혼합물을 연속적인 교반하에 실온으로 냉각시켰다. 분말을 960mg 중량(=120mg의 오를리스태트 함량)으로 압착시켰다. 시험관내 방출 실험 결과, 오를리스태트 소적이 37℃에서 하기 방출 배지로 방출되었음이 입증되었다: 포스페이트 완충액, pH 7.4; 시트레이트 완충액, pH 4.5; 0.1M HCl, pH 1.0.

실시에 11: 정제 조성물-지방산 염-오를리스태트

화합물	함량
오를리스태트	120g
소듐 라우레이트	30g
만니톨	80g
HPMC 3cp	60g

구성성분들을, 단계적으로 (50:50% 질량/질량) 에탄올/물 혼합물(0.2ml/g)을 첨가하면서 혼합하였다. 형성된 과립을 진공하에 30℃에서 일정 중량이 될 때까지 건조시키고, 정제(각각 120mg의 오를리스태트 함유)로 압착시켰다. 시험관내 방출 실험 결과, 오를리스태트 소적이 37℃에서 하기 방출 배지로 방출되었음이 입증되었다: 포스페이트 완충액, pH 7.4; 시트레이트 완충액, pH 4.5; 0.1M HCl, pH 1.0.

실시에 12: 정제 조성물-지방산/지방산 염-오를리스태트

화합물	함량
오를리스태트	120g
미리스트산	15g
소듐 미리스테이트	15g
만니톨	80g
HPMC 3cp	60g

구성성분들을, 단계적으로 (50:50% 질량/질량) 에탄올/물 혼합물(0.2ml/g)을 첨가하면서 혼합하였다. 형성된 과립을 진공하에 30℃에서 일정 중량이 될 때까지 건조시키고, 정제(각각 120mg의 오를리스태트 함유)로 압착시켰다. 시험관내 방출 실험 결과, 오를리스태트 소적이 37℃에서 하기 방출 배지로 방출되었음이 입증되었다: 포스페이트 완충액, pH 7.4; 시트레이트 완충액, pH 4.5; 0.1M HCl, pH 1.0.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

(a) 37℃ 이상의 용점을 갖는 오를리스태트(Orlistat)인 고체 약학 활성 화합물,

(b) 소듐 라우레이트, 소듐 올리에이트 또는 소듐 미리스테이트인 지방산 염, 및

(c) 임의로 추가의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 고체 약학 조성물로서,

성분 (a) 1mg당 성분 (b) 0.5 내지 2mg이 사용되고, 성분 (a) 및 (b)가 pH 8 이하의 수성 용액과 접촉될 때 그들의 융점이 37°C 미만으로 강하함을 특징으로 하는 고체 약학 조성물.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

수성 용액이 타액 또는 위액인 조성물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

오를리스태트 (a)가 친유성인 조성물.

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

제 1 항에 있어서,

지방산 염이 소듐 라우레이트 또는 소듐 미리스테이트인 조성물.

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

제 1 항에 있어서,

지방산 염이 소듐 올리에이트인 조성물.

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

제 1 항에 있어서,

10 내지 240mg의 오를리스테트 (a)를 포함하는 조성물.

청구항 25.

제 1 항에 있어서,

30 내지 120mg의 오를리스테트 (a)를 포함하는 조성물.

청구항 26.

제 1 항에 있어서,

40, 60, 80, 100 또는 120mg의 오를리스태트 (a)를 포함하는 조성물.

청구항 27.

제 1 항에 있어서,

60 내지 120mg의 오를리스태트 (a) 및 20 내지 100mg의 소듐 라우레이트, 소듐 올리에이트 또는 소듐 미리스테이트 (b)를 포함하는 조성물.

청구항 28.

제 1 항에 있어서,

120mg의 오를리스태트 (a) 및 60mg의 소듐 라우레이트, 소듐 올리에이트 또는 소듐 미리스테이트 (b)를 포함하는 조성물.

청구항 29.

제 1 항에 있어서,

만니톨, 락토즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(HPMC), 활석, 소르비톨, 폴리비닐피롤리돈, 레시틴, 트리미리스틴, 폴리에틸렌글리콜, 수크로즈 에스테르, 폴리소르베이트, 폴리옥스에틸렌스테아레이트 및 디메티콘으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 (c)를 포함하는 조성물.

청구항 30.

제 1 항에 있어서,

수크로즈 에스테르 또는 락토즈를 약학적으로 허용가능한 부형제 (c)로서 포함하는 조성물.

청구항 31.

제 30 항에 있어서,

10 내지 240mg의 오를리스태트; 0.5 내지 2000mg의 소듐 라우레이트, 소듐 올리에이트 또는 소듐 미리스테이트; 및 5 내지 200mg의 수크로즈팔미테이트를 포함하는 조성물.

청구항 32.

제 31 항에 있어서,

1.5g의 락토즈를 포함하는 조성물.

청구항 33.

제 1 항, 제 5 항, 제 6 항, 제 11 항, 제 14 항 및 제 24 항 내지 제 32 항중 어느 한 항에 있어서,
비만을 치료 및 예방하는데 사용하기 위한 조성물.

청구항 34.

오를리스타트를 소듐 라우레이트, 소듐 올리에이트 또는 소듐 미리스테이트, 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합함을 포함하는,

제 1 항, 제 5 항, 제 6 항, 제 11 항, 제 14 항 및 제 24 항 내지 제 32 항중 어느 한 항에 따른 조성물의 제조 방법.

청구항 35.

오를리스타트인 제 1 성분, 및 소듐 라우레이트, 소듐 올리에이트 또는 소듐 미리스테이트인 제 2 성분을 단위 투여형으로 포함하는,

비만 치료용 키트.

청구항 36.

삭제

청구항 37.

삭제

청구항 38.

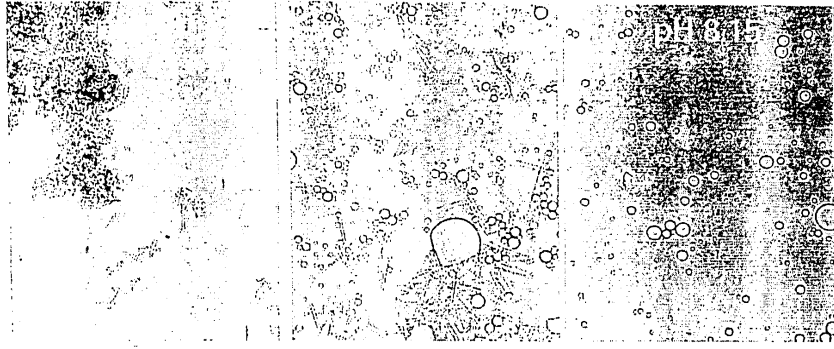
삭제

청구항 39.

삭제

도면

도면1



도면2

% 전달률

