

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 31/47

(11) 공개번호 특2001-0043669

(43) 공개일자 2001년05월25일

(21) 출원번호	10-2000-7012871	(87) 국제공개번호	WO 1999/61025
(22) 출원일자	2000년11월16일	(87) 국제공개일자	1999년12월02일
번역문제출일자	2000년11월16일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1999/03623		
(86) 국제출원출원일자	1999년05월26일		
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 가나 감비아 케냐 레소토 말라위 수단 시에라리온 스와질랜드 우간다 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 사이프러스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카메룬 가봉 기네 기네비소 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		
	국내특허 : 아랍에미리트 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그레나다 그루지야 가나 감비아 크로아티아 헝가리 인도네시아 이스라엘 인도 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 슬로베니아 슬로바키아 시에라리온 타지키스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 유고슬라비아 남아프리카 짐바브웨		
(30) 우선권 주장	9811200.6 1998년05월26일 영국(GB)		
	9818105.0 1998년08월19일 영국(GB)		
(71) 출원인	노파르티스 아게 한스 루돌프 하우스, 헨리테 브룬너, 베아트리체 쿤터		
	스위스 체하-4058 바젤 슈바르츠발달레 215		
(72) 발명자	랑스테펜		
	스위스체하-4153라이나흐프레디거베크1		
	리히티쿠르트		
	스위스체하-4104오버빌비넨스트라세6		
(74) 대리인	최규팔, 이은선		

심사청구 : 없음

(54) 피페리딘 서브스탄스 P 길항약을 함유한 마이크로에멀전프리콘센트레이트

요약

피페리딘, 예를들어 1-아실-피페리딘 서브스탄스 P 길항약을 포함한 자발분산성 약제 조성물 및 CNS 질병, 예를들어 우울증 및 사회적 공포증, 및 호흡기 질환, 예 천식과 만성 기관지염의 치료에서 그의 용도.

명세서

기술분야

본 발명은 활성제가 예를들어 중추신경계 질환(예, 우울증, 사회 공포증), 또는 호흡기 질환(예, 천식 및 만성 기관지염)의 치료와 예방에 유용한 피페리딘 서브스탄스 P 길항약(substance P antagonist), 특히 N-벤조일-2-벤질-4-(아자나프토일-아미노)피페리딘인 신규의 약제 조성물에 관한 것이다. 1-아실피페리딘 서브스탄스 P 길항약은 예를들어 공개된 유럽특허 EP 0532456B1(그 내용이 본 발명에서 참고 내용에 속함)에 기재된 화합물의 부류이다. 유사하게, N-벤조일-2-벤질-4-(아자나프토일-아미노)피페리딘과 서브스탄스 P 길항약으로서 그의 활성이 공개된 유럽특허출원 EP 0707006A에 기재되어 있으며, 이 출원의 내용은 본 발명에서 참고내용에 속한다.

EP 0532456B1과 EP 0707006A에 개시된 것과 같은, 피페리딘 서브스탄스 P 길항약은 환자간 및 환자내의 투여 반응에서 약물 생이용성(bioavailability)과 변이성(variability)이란 특정 문제점을 포함하여, 일반적으로 투여에 관해 특히 본초약(galenic) 조성물에 관해 매우 특이한 어려움을 나타내며, 새로운 제형(dosage form)의 개발을 필요로 하고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따라, 놀랍게도 환자간 및 환자내 생이용성 변수에서 특히 관심을 끄는 생이용성 특성을 가지고 변이성이 감소된, 피페리딘 서브스탄스 P 길항약을 가진 안정한 약제 조성물이 얻어질 수 있다는 사실을 알아냈다. 이들 신규한 조성물은 이전에 겪었던 어려움에 대처하거나 실질적으로 감소시킨다는 사실을 알아냈다. 본 발명에 따른 조성물은 수반하는 항상 효과로서 효과적인 투여를 가능하게 하고 그외에 환자 개개인과 이들 사이에서 흡수 변이성/생이용성 수준을 감소시킬 수 있다는 것을 보여주었다. 따라서, 본 발명은 이러한 피페리딘 서브스탄스 P 길항약의 내약력 있는(tolerable) 투여량 수준에 의해 효과적인 치료요법을 성취할 수 있으며, 각 개인을 위한 1일 투여량 조건에 대해 보다 근소한 차이를 가진 표준화와 최적화를 가능하게 할 수 있다. 결론적으로, 잠재적인 원하지 않는 부작용의 발생을 줄이고 전체 치료 경비를 감소시킬 수 있다.

일예에서 본 발명은 피페리딘 서브스탄스 P 길항약(이후 또한 활성제로서 지칭함)을 함유한, 자발분산성(spontaneously dispersible) 약제 조성물을 제공한다.

이와 같이 자발분산성 약제 조성물은 바람직하게는 액체 형태로 존재하거나, 또는 적어도 하나의 액체 성분으로부터 생성되며 바람직하게는 교질입자 전구체(micellar precursor)이다.

본 발명에서 사용된 용어 "자발분산성 약제 조성물"이란 콜로이드 구조를 생성할 수 있는 시스템, 예를 들어 고체 또는 바람직하게는 액체 입자, 예를 들어 드로플릿(droplet) 및/또는 나노파티클(nanoparticle), 및/또는 교질입자 조성물, 예를 들어 수성 매질로, 예를 들어 물에서 희석될 때, 예를 들어 조성물 대 물 1:10의 희석비에서 희석시, 또는 위액에서, 예를 들어 15 내지 37°C에서 유사한 희석비에서 경구 적용후의 모의 조건에서, 직경 1000 nm 이하의 수성 교질입자로서 정의된다. 자발분산성 약제 조성물은 이후 또한 본 발명의 조성물로서 언급된다. 본 발명의 조성물의 성분을 예를 들어 단기간 동안, 예를 들어 10초간 손으로 간단히 흔들므로써 수성 매질과 접촉시킬 때 자발적으로 또는 실질적으로 자발적으로 콜로이드 구조가 형성될 수 있다. 본 발명의 조성물은 예를 들어 적어도 15 분간 또는 4 시간 이하, 심지어 24 시간까지 열역학적으로 안정하다. 전형적으로, 이들은 말베른 제타사이저(Malvern Zetasizer) 3000을 이용하여, 표준 광산란 기술에 의해 측정할 때 평균 직경이 약 300 nm(3,000 Å) 미만, 예를 들어 약 200 nm(2,000 Å) 미만의 분산된 구조를 함유한다. 자연적으로 평균 직경이 200 nm 이상인 입자가 존재할 수 있지만, 이들은 바람직하게는 전체 중량당 50중량% 미만, 예를 들어 10-20% 미만이다. 바람직하게는 이들은 평균 직경이 약 150 nm(1,500 Å) 미만, 전형적으로는 100 nm(1,000 Å) 미만, 일반적으로는 5 nm(50 Å) 이상인 드로플릿 또는 나노파티클을 포함한다. 별도로, 자발분산성 약제 조성물은 희석시 동시에 교질입자와 나노파티클을 포함한 혼합물을 형성할 수 있다. 교질입자는 광현미경 장치에 의해 볼 때 반드시 단상이고 실질적으로 불투명하지 않으며, 즉 투명하거나 유백색일 수 있다. 나노파티클이 존재한 비율이 온도 의존적일 수 있지만 이제까지 적합한 생이용 특성이 얻어질 수 있다는 사실을 알아냈다.

다른 일예에서 본 발명은 활성 성분으로서 피페리딘 서브스탄스 P 길항약, 및

1) 친수성 성분, 및

2) 계면활성제를 포함한 담체 매질을 포함하는, 자발분산성 약제 조성물을 제공한다.

바람직하게는 이러한 자발분산성 약제 조성물은 경구 투여용이다. 편리하게는 피페리딘 서브스탄스 P 길항약이 수불용성이며, 예를 들어 0.001% 이하, 예를 들어 0.001 내지 0.0001%의 용해도를 가지고 있다. 편리하게는 활성제가 유리 염기 형태로 사용된다.

활성제는 시험관내 또는 생체내 시험에서 표준 방식으로 제시된 바와 같이, 예를 들어 상기에 언급된 유럽 출원건에 개시된 바와 같이 서브스탄스 P 길항 활성을 나타낼 수 있다.

피페리딘은 유사체인 피페리딘 유도체일 수 있거나 폴리(예를 들어 2 또는 3-) 치환될 수 있다. 활성제는 상기에 언급된 유럽출원건에 기재된 것 뿐만 아니라 예를 들어 다음 유사체 및 이들의 염을 포함한다:

- a) 1-[2-{3-(3,4-디클로로페닐)-1-[(3-(1-이소프로폭시페닐)아세틸)피페리딘-3-일]에틸}-4-페닐-1-아조니아바미시클로[2.2.2]옥탄,
- b) (2S-시스)-N-[(2-메톡시페닐)에틸]-2-페닐-)-피페리딘아민 [CP-99994],
- c) 시스-3-((3-메틸-5-트리메틸실릴)벤질옥시)-2-페닐 피페리딘,
- d) 4-페닐-4-((1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-2-히드록시에톡시)메틸)피페리딘 [L-733060],
- e) 2-페닐-3-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)피페리딘 [L-733060],
- f) (R)-3-(1H-인돌-3-일)-1-[N-(2-메톡시벤질)아세틸아미노]-2-[N-(2-(4-(피페리딘-1-일)피페리딘-1-일)아세틸)아미노]프로판,
- g) (R)-3-(1H-인돌-3-일)-1-[N-(2-메톡시벤질)아세틸아미노]-2-[N-(2-(4-(피페리딘-1-일)피페라진-1-일)아세틸)아미노]프로판,
- h) (2-메톡시-5-(5-트리플루오로메틸-테트라졸-1-일)-벤질)-(2S-페닐-1-피페리딘-3S-일)-아민 [GR-205171],
- i) (-)-(B)-시스-4-[1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일]-2-(페닐메틸)-4-피페리딘일]-N-(2,6-디메틸페

닐)-1-피페라진 아세트아미드.

활성제는 바람직하게는 예를들어 EP 0532456 B에서 청구된 1-아실피페리딘 서브스탄스 P 길항약이다. 본 발명의 바람직한 화합물은 EP 0707006 A의 화합물, 예를들어 N-벤조일-2-벤질-4-(아자나프토일-아미노)피페리딘이며, 가장 바람직하게는 EP 707 006에 개시된 바와 같이, (2R,4S)-N-(1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)-벤조일)-2-(4-클로로벤질)-4-피페리디닐)-퀴놀린-4-카복사미드(이후 화합물 A로서 언급됨)이다.

본 발명의 조성물은 또한 추가 성분을 함유한 담체 매질을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물에 대한 전형적인 추가 성분은 예를들어 문헌[Fiedler, H. P. "Lexikon der Hilfsstoffe fuer Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor, D-7960 Aulendorf, 4th revised and expanded edition (1996)]에 기재되어 있다.

본 발명에 따라 활성제는 본 발명의 조성물 중 약 20중량% 이하, 예를들어 약 0.05중량%의 양으로 존재할 수 있다. 활성제는 바람직하게는 조성물의 0.5 내지 15중량%, 예를들어 약 1 내지 10%, 바람직하게는 1.5 내지 2%의 양으로 존재한다.

친수성 성분은 전형적으로 25℃에서 적어도 1 g/100 ml 또는 그 이상, 예를들어 적어도 5 g/100 ml의 수용해도를 가지고 있다. 바람직하게는 활성제를 물과 신속히 혼합하는 것이다. 이러한 혼합은 일과적인 실험, 예를들어 다양한 크로마토그래피 방법, 예를들어 가스 크로마토그래피(GC)에 의해 결정될 수 있다. 편리하게는 친수성 성분이 또한 유기 용매, 예를들어 에테르와 혼합가능하다. 바람직하게는 친수성 성분은 알코올, 예를들어 수혼합성 알코올, 예를들어 무수 에탄올, 또는 글리세롤일 수 있다. 다른 알코올은 글리콜, 예를들어 에틸렌 옥사이드와 같은 옥사이드로부터 얻을 수 있는 글리콜, 예를들어 1,2-프로필렌 글리콜을 포함한다. 다른 일에는 폴리올, 예를들어 폴리알킬렌 글리콜, 예 폴리(C₂₋₃)알킬렌 글리콜이다. 전형적인 일에는 예를들어 바람직한 분자량 200-1000 달톤, 보다 바람직하게는, 200-400 달톤, 특히 400 달톤의 폴리에틸렌 글리콜이다. 별도로 친수성 성분은 바람직하게는 N-알킬피롤리돈, 예 N-(C₁₋₁₄알킬)피롤리돈, 예 N-메틸피롤리돈, 트리(C₁₋₄알킬)시트레이트, 예 트리에틸시트레이트, 디메틸이소소르비드, (C₅-C₁₃)알칸산, 예 카프릴산 또는 프로필렌 카보네이트를 포함할 수 있다. 트리에틸시트레이트 또는 프로필렌 글리콜이 가장 바람직하다.

친수성 성분은 주요 또는 단독 성분, 예를들어 알코올, 예 C₁₋₄-알코올, 예 에탄올을 함유할 수 있거나, 또는 별도로 부분 저급 에테르 또는 저급 알칸올 중에서 선택될 수 있는 공성분을 포함할 수 있다. 특히 바람직한 부분 에테르는 공지되고 상용되는 에테르이며, 예를들어 트란스커톨(Transcutol)(식 C₂₄H₅₀[O-(CH₂)₂]₂-OH을 가짐), 글리코푸롤(Glycofurol)(또한 테트라히드로푸르푸릴 알코올 폴리에틸렌 글리콜 에테르로 알려짐), 또는 에탄올과 같은 저급 알칸올이다. 바람직한 알칸올 성분은 에탄올, 1,2-프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜(예를들어 분자량 100 내지 600 달톤), 예를들어 폴리에틸렌 글리콜 400을 포함한다. 존재시 에탄올은 친수성 성분을 0(예, 1) 내지 60중량%; 바람직하게는 20 내지 약 55중량% 및 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 50중량%를 포함할 수 있다. 친수성 성분은 편리하게는 에탄올을 단독 성분으로서 함유할 수 있다. 친수성 성분 대 친수성 공성분의 비율은 전형적으로 약 0.5:1 내지 약 2:1이다.

친수성 성분은 본 발명의 조성물을 5 내지 50중량%, 예를들어 10 내지 50%; 바람직하게는 15 내지 40중량%, 보다 바람직하게는 약 20 내지 약 30중량%, 예 15 내지 35중량% 포함할 수 있다.

본 발명에서 사용하는데 적합한 계면활성제, 예를들어 바람직하게는 고 HLB 값, 예를들어 HLB > 10인 계면활성제의 일에는 다음과 같다:

(i) 천연 또는 수소화된 캐스터 오일과 에틸렌 옥사이드의 반응 생성물, 즉 폴리옥시에틸렌 글리콜화 천연 또는 수소화된 식물성 오일, 예를들어 폴리옥시에틸렌 글리콜화 천연 또는 수소화된 캐스터 오일. 천연 또는 수소화된 캐스터 오일을 임의로 생성물로부터 폴리에틸렌글리콜 성분을 제거하면서, 에틸렌 옥사이드와 약 1:35 내지 약 1:60의 몰비로 반응시킬 수 있다. 이러한 계면활성제는 다양하게 상용될 수 있다. 상표명 CREMOPHOR하에 시판되는 폴리에틸렌글리콜-수소화된 캐스터 오일이 특히 적합하다. 약 50 내지 60의 검화가, 약 1 미만의 산가, 약 2% 미만의 수분 함량(Fischer), 약 1.453 내지 1.457의 n_D^{60} 및 약 14 내지 16의 HLB를 가진 CREMOPHOR RH 40; 및 약 40 내지 50의 검화가, 약 1 미만의 산가, 약 1 미만의 요오드가, 약 4.5 내지 5.5%의 수분 함량(Fischer), 약 1.453 내지 1.457의 n_D^{60} 및 약 15 내지 17의 HLB를 가진 CREMOPHOR RH 60이 특히 적합하다. 이러한 부류 중에서 특히 바람직한 제품은 CREMOPHOR RH40이다. 또한 약 1630의 분자량(증기 삼투측정법에 의한), 약 65 내지 70의 검화가, 약 2의 산가, 약 28 내지 32의 요오드가 및 약 1.471의 n_D^{60} 및 약 12 내지 14의 HLB 값을 가진 상표명 CREMOPHOR EL하에 시판되는 것과 같은 폴리에틸렌글리콜 캐스터 오일이 적합하다. 또한 사용될 수 있는 유사하거나 동일하게 적합한 제품은 상표명 NIKKOL(예 NIKKOL HCO-40 및 HCO-60), MAPEG(예 MAPEG CO-40h), INCROCAS(예 INCROCAS 40), 및 TAGAT(예 폴리에틸렌글리콜-지방산 에스테르, 예를들어 TAGAT RH 40)하에 시판되는 다양한 테니사이드이다. 바람직한 폴리에톡실화 글리세라이드는 TAGAT T0, 11.3의 HLB 값을 가진 폴리옥시에틸렌-글리세롤-트리올레에이트이다. 이들 계면활성제는 추가로 본 발명에서 참고내용에 속하는, Fiedler(상기 인용문헌)에 기재되어 있다.

(ii) 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르의 부류에 속하는 관련 제품은 상표명 BRIJ하에 시판되고 있으며, 예를들어 약 16.9의 HLB 값을 가진 Brij 35이다.

(iii) 예를들어 4 내지 25개의 알킬렌 부분의 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르(또한 폴리소르비이트로 지칭함), 예를들어 다음 제품 TWEEN을 포함하여 상표명 TWEEN(Fiedler, 상기 인용문헌 p. 1300-1304, 본 발명에서 참고문헌에 속함)하에 상용되고 공지된 형태의 모노- 및 트리-라우릴, 팔미틸, 스테아릴 및 올레일 에스테르:

20[폴리옥시에틸렌(20)소르비탄모노라우레이트],
 21[폴리옥시에틸렌(4)소르비탄모노라우레이트],
 40[폴리옥시에틸렌(20)소르비탄모노팔미테이트],
 60[폴리옥시에틸렌(20)소르비탄모노스테아레이트],
 65[폴리옥시에틸렌(20)소르비탄트리스테아레이트],
 80[폴리옥시에틸렌(20)소르비탄모노올레레이트],
 81[폴리옥시에틸렌(5)소르비탄모노올레에이트],
 85[폴리옥시에틸렌(20)소르비탄트리올레에이트].

이러한 부류 중 특히 바람직한 제품은 TWEEN 40과 TWEEN 80이다.

(iv) 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 예를들어 상표명 MYRJ(Fiedler, 상기 인용문헌, 2, p. 834-835, 본 발명에서 참고 내용에 속함)하에 상용되고 공지된 형태의 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스테르. 이러한 부류 중 특히 바람직한 제품은 약 1.1의 n_D^{50} , 약 40 내지 44℃의 융점, 약 16.9의 HLB 값, 약 0 내지 1의 산가 및 약 25 내지 35의 경화가를 가진 MYRJ 52이다. 다른 관련된 제품은 포화된 히드록시 지방산, 예 C₁₈ 내지 C₂₀을 예를들어 에틸렌 옥사이드 또는 폴리에틸렌 글리콜과 반응시켜 제조될 수 있는 폴리에톡실화 포화 히드록시 지방산을 포함한다. 본 발명을 위해 적합한 일에는 상표 Solutol하에 BASF사로부터 상용될 수 있고 공지된 것을 포함한다. 폴리에톡실화 12-히드록시스테아레이트 약 70중량%와 비에스테르화된 폴리에틸렌 글리콜 성분 약 30중량%를 포함하는, 예를들어 BASF 기술 리플릿 MEF 151E(1986)으로부터 공지되어 있는 Solutol HS15가 특히 바람직하다. Solutol HS 15는 90 내지 110의 수소화가, 53 내지 63의 경화가, 최대 1의 산가, 및 0.5중량%의 최대 수분 함량을 가지고 있다.

(v) 예를들어 상표명 PLURONIC, EMKALYX 및 POLOXAMER(Fiedler, 상기 인용문헌, 2, p. 959, 본 발명에서 참고 내용에 속함)하에 상용되고 공지된 형태의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 코폴리머 및 블록 코폴리머. 이러한 부류 중 특히 바람직한 제품은 약 52℃의 융점과 약 6800 내지 8975의 분자량을 가진, PLURONIC F68이다. 이러한 부류 중 더욱 바람직한 제품은 약 29의 HLB 값을 가진, POLOXAMER 188이다.

(vi) 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트(또한 상표명 MIGLYOL 840하에 상용되고 공지됨), 프로필렌 글리콜 디라우레이트, 프로필렌 글리콜 히드록시스테아레이트, 프로필렌 글리콜 이소스테아레이트, 프로필렌 글리콜 라우레이트, 프로필렌 글리콜 리신올레에이트, 프로필렌 글리콜 스테아레이트 등과 같은 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르(Fiedler, 상기 인용문헌, 2, p. 808-809, 본 발명에서 참고 내용에 속함). 프로필렌 글리콜 모노 C₈ 에스테르는 Sefsol 218(Nikko Chemicals) 및 Capryol 90(Gattefosse)를 포함한다.

(vii) 토코페롤 에스테르, 예를들어 토코페릴 아세테이트 및 토코페릴 산 숙시네이트(약 16의 HLB).

또한 상기에 기재된 카테고리에 의해 표시되지 않는 이온성 계면활성제 부류는 다음을 포함한다:

(i) 도쿠세이트염(docusate salt), 예를들어 디옥틸설포숙시네이트 또는 관련 화합물, 예를들어 디-[2-에틸헥실]-숙시네이트(Fiedler, 상기 인용문, 1, p. 107-108, 본 발명에서 참고 문헌에 속함).

(ii) 포스포리피드, 특히 레시틴(Fiedler, 상기 인용문, 2, p. 943-944, 본 발명에서 참고 문헌에 속함). 적합한 레시틴은 특히 대두 레시틴을 포함한다.

선택된 계면활성제는 바람직하게는 적어도 10의 친수성-친유성 균형(HLB)을 가지고 있으며 예를들어 Cremophor(크레모포르), 예 크레모포르 RH40이다. 계면활성제의 그룹은 폴리옥시에틸렌 부분을 가진 것을 포함한다.

계면활성제는 본 발명의 조성물을 5 내지 80중량%; 바람직하게는 10 내지 70중량%, 보다 바람직하게는 20 내지 60중량% 및 더욱 더 바람직하게는 약 40 내지 55중량% 포함할 수 있다.

본 발명의 조성물은 추가로 친유성 상 또는 친유성 성분을 포함할 수 있다. 이들 조성물은 수성 매질과 혼합시, 콜로이드 구조와 같은 에멀전, 바람직하게는 교질입자와 같은 수성 마이크로에멀전을 생성할 수 있다.

또다른 일예에서 본 발명은 피페리딘 서브스탄스 P 길항약을 포함한, 자발분산성 약제 조성물을, 바람직하게는 마이크로에멀전 프리콘센트레이트의 형태로 제공한다.

또다른 일예에서 본 발명은 피페리딘 서브스탄스 P 길항약, 예를들어 화합물 A, 및 다음 성분을 포함한 담체 매질을 포함하는, 자발분산성 약제 조성물을, 바람직하게는 마이크로에멀전 프리콘센트레이트의 형태로 제공한다:

- 1) 친수성 상,
- 2) 친유성 상, 및
- 3) 계면활성제.

이러한 본 발명의 조성물은 o/w(수중유형) 마이크로에멀전을 제공하는 형태인 "마이크로에멀전 프리콘센트레이트"의 형태로 존재할 수 있다. "마이크로에멀전 프리콘센트레이트"란 본 명세서에서 수성 매질, 예를들어 물에서(예를들어 1:1 내지 1:10, 예 1:10의 희석시) 또는 경구 적용후에 위액에서 마이크로에멀전을 자발적으로 형성하는 조성물로 정의된다. 전형적으로, "마이크로에멀전"은 그의 성분이 수성 매질과 접촉될 때 자발적으로 또는 실질적으로 자발적으로 형성되는, 약간 불투명하거나, 유백광이 있거나,

불투명하지 않거나 실질적으로 불투명하지 않은 콜로이드 분산액이다. 마이크로에멀전은 열역학적으로 안정하며 약 2000 Å 미만의 평균 직경의 분산된 입자를 함유한다. 일반적으로 마이크로에멀전은 약 1500 Å 미만; 전형적으로는 100 nm 미만, 일반적으로 10 nm 이상의 평균 직경을 가진 드로플릿 또는 액체 나노파티클을 포함하며, 24 시간을 초과하는 기간에 걸쳐 안정하다.

자연적으로, 친수성 상, 친유성 상 및 계면활성제를 포함하는 본 발명의 이러한 조성물은 반드시 단일상 시스템의 형태, 예를 들어 w/o 마이크로에멀전 또는 다른 교질입자 조성물의 형태로 예를 들어 희석하기 전에, 바람직하게는 친수성 성분, 친유성 성분 및 계면활성제일 수 있다.

추가로 수성 상, 바람직하게는 물을 추가로 함유한 본 발명의 이러한 조성물은 마이크로에멀전의 형태로 존재할 수 있다.

존재할 때, 친유성 성분은 바람직하게는 10 미만, 예를 들어 8 이하의 낮은 HLB 값을 특징으로 할 수 있으며 (i) 중쇄 지방산 트리글리세라이드, (ii) 혼합된 모노-, 디-, 트리-글리세라이드, (iii) 트랜스에스테르화된 에톡실화 식물성유, (iv) 모노- 및 디-글리세라이드, 또는 순수하거나 실질적으로 순수한 모노- 또는 디-글리세라이드의 혼합물, (v) 소르비탄 지방산 에스테르, (vi) 펜타에리트리톨 지방산 에스테르 등, 및 (vii) 글리세롤 트리아세테이트 등과 같은 다른 적합한 성분을 포함할 수 있다. 이들 중 일부, 예를 들어 (iii) 내지 (vii)는 계면활성제류의 작용을 나타내며 또한 공계면활성제로 지칭될 수 있다.

(i) 적합한 중쇄 지방산 트리글리세라이드는 중성유, 예를 들어 중성 식물성유, 특히 분류된 코코넛유, 예를 들어 공지되고 상표명 Captex, Myritol, Capmul, Captex, Neobee 및 Mazol하에 상용되는 것들이며; Miglyol 812가 가장 바람직하다. Miglyol 812는 카프릴릭-카프릭 산 트리글리세라이드를 함유하고 분자량이 약 520 달톤인 분류된 코코넛유이다. 지방산 조성 = C₆ 최대 약 3%, C₈ 약 50 내지 65%, C₁₀ 약 30 내지 45%, C₁₂ 최대 5%; 산가 = 약 0.1; 검화가 약 330 내지 345; 요오드가 최대 1. Miglyol 812는 휠스 사(Huels Company)로부터 얻을 수 있다. 이들 트리글리세라이드는 문헌[Fiedler, 상기 인용문, vol. , p., 본 발명에서 참고 문헌에 속함]에 기재되어 있다.

(ii) 혼합된 모노-, 디-, 트리-글리세라이드는 바람직하게는 C₈ 내지 C₁₀ 또는 C₁₂₋₂₀ 지방산 모노-, 디- 및 트리-글리세라이드의 혼합물, 특히 혼합된 C₁₆₋₁₈ 지방산 모노-, 디- 및 트리글리세라이드를 포함한다. 혼합된 모노-, 디- 및 트리-글리세라이드의 지방산 성분은 포화되고 불포화된 지방산 잔기 모두를 포함할 수 있다. 그러나, 바람직하게는 이들은 불포화된 지방산 잔기; 특히 C₁₈ 불포화된 지방산 잔기를 많이 포함한다. 적합하게는 혼합된 모노-, 디-, 트리-글리세라이드는 C₁₈ 불포화된 지방산(예를 들어 리놀렌산, 리놀레산 및 올레산)을 적어도 60중량%, 바람직하게는 적어도 75중량%, 보다 바람직하게는 적어도 85중량% 포함한다. 적합하게는 혼합된 모노-, 디-, 트리-글리세라이드는 포화된 지방산(예를 들어 팔미트산 및 스테아르산) 모노-, 디- 및 트리-글리세라이드를 20중량% 미만, 예를 들어 약 15중량% 또는 10중량% 또는 그 이하로 포함한다. 혼합된 모노-, 디-, 트리-글리세라이드는 바람직하게는 무노- 및 디-글리세라이드를 많이 포함하며; 예를 들어 모노- 및 디-글리세라이드는 친유성 상 또는 성분 전체 중량을 기준으로 하여, 적어도 50%, 보다 바람직하게는 적어도 70% 포함한다. 보다 바람직하게는, 모노- 및 디-글리세라이드는 친유성 성분을 적어도 75중량%(예를 들어 약 80중량% 또는 85중량%) 포함한다. 바람직하게는 모노글리세라이드는 혼합된 모노-, 디-, 트리-글리세라이드의 친유성 성분 전체 중량을 기준으로 하여 약 25 내지 약 50중량% 포함한다. 보다 바람직하게는 약 30 내지 약 40%(예를 들어 35 내지 40%)의 모노글리세라이드가 존재한다. 바람직하게는 디글리세라이드는 혼합된 모노-, 디-, 트리-글리세라이드의 친유성 성분 전체 중량을 기준으로 하여, 약 30 내지 약 60% 포함한다. 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 55%(예를 들어 48 내지 50%)의 디글리세라이드가 존재한다. 트리글리세라이드는 적합하게는 혼합된 모노-, 디-, 트리-글리세라이드의 친유성 성분 전체 중량을 기준으로 하여, 적어도 5% 그러나 약 25% 미만으로 포함한다. 보다 바람직하게는 약 7.5 내지 약 15%(예를 들어 약 9 내지 12%)의 트리글리세라이드가 존재한다. 혼합된 모노-, 디-, 트리-글리세라이드는 각각의 모노-, 디- 또는 트리-글리세라이드를 적합한 상대 비율로 혼합하여 제조될 수 있다. 그러나 편리하게는 이들은 글리세롤과 식물성유, 예를 들어 아몬드유, 땅콩유, 올리브유, 복숭아유, 팜유 또는 바람직하게는 옥수수유, 해바라기유 또는 잇꽃(safflower)유 및 가장 바람직하게는 옥수수유의 트랜스에스테르화 생성물을 포함한다. 이러한 트랜스에스테르화 생성물은 일반적으로 GB 2 257 359 또는 WO 94/09211에 기재된 바와 같이 얻어지며, 이들은 본 발명에서 참고 문헌에 속한다. 바람직하게는 연질 젤라틴 캡슐을 제조할 때 글리세롤 중 일부를 처음에 제거하여 "실질적으로 글리세롤이 없는 배치"를 제공한다. 옥수수유와 글리세롤의 정제된 트랜스에스테르화 생성물은 이후 "정제유"로서 지칭되고 GB 2 257 359 또는 WO 94/09211의 상세한 설명에 따라 제조된, 특히 적합한 혼합된 모노-, 디-, 및 트리-글리세라이드를 제공한다.

(iii) 친유성 성분은 별도로 예를 들어 약제학적으로 허용되는 오일을, 바람직하게는 식물성유 또는 어유와 같은 불포화 성분과 함께 포함할 수 있다. 친유성 성분은 다양한 천연 식물성유(예를 들어, 옥수수유, 커널 오일(kernel oil), 아몬드유, 땅콩유, 올리브유, 대두유, 해바라기유, 잇꽃유 및 팜유, 또는 이들의 혼합물)를 적합한 촉매의 존재하에 평균분자량이 200 내지 800인 폴리에틸렌 글리콜과 반응시켜 얻어진 오일과 같은 적합한 트랜스에스테르화된 에톡실화 식물성유를 포함할 수 있다. 이들 과정은 공지되어 있으며 일례가 미국특허 제 3 288 824 호에 기재되어 있다. 트랜스에스테르화된 에톡실화 옥수수유가 특히 바람직하다. 트랜스에스테르화된 에톡실화 식물성유는 공지되어 있으며 상표명 LABRAFIL(H. Fiedler, 상기 인용문, vol. 2, page 707, 본 발명에서 참고 문헌에 속함)하에 상용된다. 일례는 LABRAFIL M 2125 CS(옥수수유로부터 얻어지고 약 2 미만의 산가, 155 내지 175의 검화가, 3 내지 4의 HLB가, 및 90 내지 110의 요오드가를 가짐), 및 LABRAFIL M 1944 CS(커널 오일로부터 얻어지고 약 2의 산가, 145 내지 175의 검화가 및 60 내지 90의 요오드가를 가짐)이다. LABRAFIL M 2130 CS(C₁₂₋₁₈ 글리세라이드와 폴리에틸렌 글리콜의 트랜스에스테르화 생성물이며 약 35 내지 40℃의 유점, 약 2 미만의 산가, 185 내지 200의 검화가 및 약 3 미만의 요오드가를 가짐)가 또한 사용될 수 있다. 바람직한 트랜스에스테르화된 에톡실화 식물성유는 예를 들어 가테포세사(Gattefosse, 프랑스 상-프리 세데 소재)로부터 얻을 수 있는 LABRAFIL M 2125 CS이다.

(iv) 모노-, 디- 및 모노/디글리세라이드, 예를들어 적합한 C₈ 내지 C₁₀ 지방산 모노-, 디- 및 트리-글리세라이드는 약 3.8의 HLB 값을 가진(콘텐시오사(Contensio company)제), Capmul MCM, Akoline MCM(칼샴즈사(Karlshamns)사), Imwitor 308 및 Imwitor 988(콘텐시오사제)를 포함하며, 특히 글리세롤과 카프릴릭산 또는 카프릭산의 에스테르화 생성물이다. 이 부류 중 바람직한 생성물은 예를들어 카프릴릭/카프릭산 모노- 및 디-글리세라이드를 포함하거나 필수 성분으로 구성된 것들이다. 6 내지 10몰%의 폴리옥시에틸렌 그룹을 가진 C₈ 내지 C₁₀ 모노-, 디-글리세라이드, 예를들어 Softigen 767(콘텐시오 케미칼즈사제). 모노글리세라이드, 예를들어 모노올레에이트, 글리세롤 모노팔미테이트 및 글리세롤 모노스테아레에이트, 예를들어 공지되고 상표명 Myvatex, Myvaplex, 및 Myverol(Fiedler, 상기 인용문, 2, p. 1044, 본 발명에서 참고 문헌에 속함)하에 상용되는 것 및 아세틸화된, 예를들어 모노- 및 디-아세틸화된 모노글리세라이드, 예를들어 상표명 Myvacet(Fiedler, 상기 인용문, 2, p. 1043, 본 발명에서 참고 문헌에 속함)하에 사용되는 것. 가장 바람직한 것은 Capmul MCM이다.

(v) 예를들어 소르비탄-모노라우레일 에스테르(HLB 8.6), -모노팔미틸 에스테르(HLB 6.7), -모노스테아릴 에스테르(HLB 4.7), -트리스테아릴 에스테르(HLB 2.1), -모노올레일 에스테르(HLB 4.3), 및 -트리올레일 에스테르(HLB 1.8)를 포함하여, 상표명 Span하에 공지되고 상용되는 형태의 소르비탄 지방산 에스테르(Fiedler, 상기 인용문, 2, p. 1430, 본 발명에서 참고 문헌에 속함).

(vi) 펜타에리트리톨 지방산 에스테르 및 폴리알킬렌 글리콜 에테르와 폴리알킬렌 글리콜 에테르, 예를들어 펜타에리트라이트-디올레에이트, -디스테아레에이트, -모노라우레에이트, -폴리글리콜 에테르, 및 -모노스테아레에이트 및 펜타에리트라이트-지방산 에스테르(Fiedler, 상기 인용문, 2, p. 1158-1160, 본 발명에서 참고 문헌에 속함).

(vii) 다른 적합한 성분은 글리세롤 트리아세테이트 또는 (1,2,3)-트리아세틴(Fiedler, 상기 인용문, 2, p. 1580, 본 발명에서 참고 문헌에 속함); 및 스테롤과 그의 유도체.

존재시, 친유성 성분은 본 발명의 조성물 5 내지 85중량%, 예를들어 10 내지 85%; 바람직하게는 15 내지 70중량%, 보다 바람직하게는 약 20 내지 약 50중량%를 포함할 수 있다. 바람직하게는 친수성 성분, 친유성 성분 및 계면활성제의 상대 비율은 표준 3 방법 플롯 그래프상의 "마이크로에멀전"내에 있다.

본 발명의 출원인은 또한 정제된 어유 및/또는 에탄올 및/또는 트랜스에스테르화된 에톡실화 식물성유가 없는 마이크로에멀전 프리콘센트레이트의 형태로 본 발명의 조성물을 예상한다.

본 발명의 조성물은 또한 첨가제 또는 구성 성분, 예를들어 산화방지제(이를테면 아스코르빌 팔미테이트, 부틸히드록시 아니솔(BHA), 부틸히드록시 톨루엔(BHT) 및 토코페올), 항균제, 효소 억제제, 안정화제, 및/또는 보존제를 포함할 수 있다. 이들 첨가제 또는 구성성분은 본 발명의 조성물 전체 중량에 대해 약 0.05 내지 5중량%, 바람직하게는 0.05 내지 1중량%를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 본 발명의 조성물 전체 중량을 기준으로 하여 약 2.5 또는 5중량% 이하의 양으로 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다.

다른 일예에서 본 발명은 본 발명의 조성물을 제조하는 방법을 제공하며, 이 방법은 활성제 및 (1) 친수성 성분, (2) 계면활성제, 및 임의로 (3) 친유성 성분을 인터미네이트(intimate) 혼합물로 하는 것을 포함할 수 있다.

필요시, 본 발명의 조성물은 바람직하게는 단위 제형으로 배합되며, 예를들어 경구 투여가능한 캡슐 셀(shell)로 조성물을 충전하는 것이다. 캡슐 셀은 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐 셀일 수 있다. 조성물이 단위 제형으로 존재하는 경우에, 단위 투여량 각각은 적합하게는 활성제를 0.1 내지 100 mg, 예를들어 0.1 mg, 1 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg 또는 50 mg, 바람직하게는 활성제를 10 내지 100 mg, 보다 바람직하게는 10 내지 50 mg; 예를들어 15, 20, 25, 또는 50 mg, 보다 바람직하게는 5 내지 20 mg, 가장 바람직하게는 5 또는 10 mg로 함유할 것이다. 이러한 단위 제형은 특정 치료 목적, 치료 단계 등에 따라 1일 1 내지 5회 투여하는데 적합하다. 그러나, 원한다면, 조성물은 드링크 액체 형태로 존재할 수 있으며 물 또는 다른 수성 시스템, 예를들어 과일즙, 우유, 등을 포함하여 예를들어 약 1:10 내지 약 1:100의 희석에 의해 마시는데 적합한 콜로이드 시스템을 제공할 수 있다.

본 발명의 조성물(예, 이후 실시예의 조성물)은 표준 안정성 시험에 의해 나타난 바와 같이, 예를들어 1, 2 또는 3년 이하, 및 심지어는 더 긴 기간의 수명 안정성을 가진, 양호한 안정성 특성을 나타낼 수 있다. 교질입자 전구체 형태로 본 발명의 조성물은 안정한 수성 교질입자를 예를들어 1일 이하 또는 그 이상 생성한다. 본 발명의 조성물 중 한 그룹은 물에 첨가할 때, <2,000 Å (200 nm), 예 <1,500 Å (150 nm)의 평균 입도를 가진 수성 마이크로에멀전을 제공할 수 있는 높은 안정성이 있을 수 있다.

본 발명의 조성물(예를들어 다음 실시예의 조성물)은 경구 투여시 예를들어 콘시스턴시(consistency)와 표준 생이용성 시험에서 얻어진 높은 수준의 생이용성 면에서 특히 유용한 특성을 나타낸다. 크로마토그래피 방법, 예를들어 HPLC, 또는 특이 또는 비특이 모노클로날 키트를 이용하여 동물, 예를들어 쥐나 개 또는 건강한 지원자에서 이들 시험을 수행하여 혈중 활성제 수준을 측정한다. 예를들어, 개에 경구 투여된 실시예 5의 조성물은 특히 모노클로날 항체를 이용하여 ELISA에 의해 측정할 때 놀라울 정도로 높은 C_{max} 값을 제공할 수 있다.

약물동태(pharmacokinetic) 변수, 예를들어 흡수율 및 혈중 농도도 놀라울 정도로 더 많이 예상될 수 있으며 불규칙적인 흡수율에 의한 투여 문제점도 제거되거나 감소될 수 있다. 추가로 조성물은 텐사이드 물질, 예를들어 위장관에 존재하는 담즙염과 함께 효과적이다. 즉, 조성물은 이러한 천연 텐사이드를 포함하는 수성 시스템에서 완전히 분산될 수 있으며 따라서 안정하며 활성제의 침전 또는 미립자 구조의 파괴를 나타내지 않는 현상에서의 마이크로에멀전 또는 수성 교질입자 시스템을 제공할 수 있다. 경구 투여시 조성물의 기능은 특정 시간에 또는 일정한 개체군을 위해 담즙염의 상대적인 존재 또는 부존재와 실질적으로 별개로 및/또는 손상되지 않고 유지될 수 있다. 또한 본 발명의 조성물이 환자간 및 환자내 투여 반응에서 변이성을 감소시킬 수 있다는 사실을 알아냈다.

본 발명의 조성물에 대한 이용성은 치료학적으로 효과적인 활성제의 혈중 농도를 제공하는 투여량에서 예를 들어 알려진 징후의 활성제의 표준 임상 시험에서 관찰될 수 있다. 본 발명의 조성물에 대한 증가된 생이용성은 표준 동물 시험 및 임상 시험에서 관찰될 수 있다. 예를 들어, 사회 공포증의 치료시 본 발명의 조성물에 대한 이용성은 예를 들어 12주 개방형 임상 시험에서, DSM-III-R에 대해 스트럭처드 클리니컬 인터뷰(Structured Clinical Interview)를 이용함으로써 진단된, 사회 공포증의 일차 DSM-III-R로 진단된 환자에게 조성물을 투여함으로써 성취될 수 있다. 예를 들어 1일 활성제 10 mg을 사용하여 치료를 시작하고 임상적 반응과 부작용에 따라 증가시킬 수 있다. 환자는 기준선(baseline) 및 4, 8, 및 12주에 자기 보고 척도(self-report measure)를 완료한다. 이들 척도는 부정적인 평가 스케일, 사회적 회피 및 고통 스케일의 공포, 사회적 불안 생각 질문서, 공포 질문서, 상태-특성 불안 인벤토리(state-trait anxiety inventory), 벡(Beck) 우울증 인벤토리, 사회적 조정 스케일 자기-보고, 및 쉬한(Sheehan) 무능 스케일을 포함한다. 종료시점에서 응답자는 보통 또는 상당히 개선되었는지를 나타냄으로써 임상적인 전체 영향 변화에 대해 평가한다.

본 발명의 조성물에서 활성제의 투여량은 활성제를 함유한 공지 조성물에서 사용된 것과 동일한 차수, 또는 반 이하로 되어 있다. 본 발명의 조성물은 75 kg 포유동물에 대해 호흡기 질환 증상에 활성제를 약 0.1 mg 내지 약 40 mg/일, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 20 mg/일, 예를 들어 가장 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1 mg/일의 농도에서 활성을 나타내며 CNS 증상에서 활성제 약 5 내지 약 10 mg/일의 농도에서 활성을 나타낸다.

본 발명의 조성물은 우울증, 기분변화증(dysthymia), 사회적 공포증, 공황 질환(panic disorder), 및 구토증을 비롯한, 중추신경계 질환의 치료 및 예방을 포함하는, EP 0532456B1 및 EP 0707006A2(이들 문헌의 내용은 본 발명에서 참고 내용에 속함)에서 개시된 증상의 치료 및 예방에 특히 유용하다. 이들 증상에 대해, 적합한 투여량은 물론 예를 들어 사용된 본 발명의 특정 조성물, 속주, 투여 모드, 및 치료되는 증상의 특성과 중증도에 따라 달라질 것이다.

화합물 A에 대한 전형적인 투여량은 실시예 5 제형으로 75 kg의 포유동물에서 천식과 만성 기관지염에 대해 활성제 0.1 내지 1 mg/일이며 우울증과 사회적 공포증에 대해 활성제 5 내지 10 mg/일이다.

따라서 다른 일에서 본 발명은 본 발명의 약제 조성물의 치료 유효량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 피페리딘 서브스탄스 P 길항약에 의해 치료될 수 있는 질환에 걸린 환자의 치료방법을 제공한다.

실시에

본 발명의 조성물에 대해 단지 실시예에 의해 설명하면 다음과 같다. 달리 지시되지 않는다면, 성분은 각 조성물을 기준으로 하여 중량%로 제시된다. 평균 입도(직경)는 Malvern Zetasizer를 이용하여 20℃에서 측정된다.

실시예의 모든 성분은 mg/캡슐로 제공된다.

	실시예 1a ¹	실시예 1b ¹	실시예 2 ²	실시예 3 ²	실시예 4 ²	실시예 5 ²	실시예 6 ²	실시예 7 ²	실시예 8 ²
활성제									
화합물 A	5.0	1.0	1.0	5.0	1.0	10.0	7.5	17.0	14.0
1) 계면활성제									
Cremophor RH 40	232.0	232.0	269.0		225.0	180.0	200.0	200.0	
Tween 80				269.0	269.0				
2) 친수성 성분									
프로필렌 카보네이트								25.0	50.0
카프릴릭 산									50.0
트리에틸 시트레이트							45.0	50.0	
프로필렌 글리콜	46.5	46.5			90.0	45.0			
폴리에틸렌 글리콜 400			90.0	90.0					
디메틸 이소소르바이드								50.0	
3) 친유성 성분/공계면활성제									
Labrafil 2125				90.0	90.0				
카프릴릭/카프릭 산 글리세라이드(Capmul MCM)						170.0	218.5		
프로필렌글리콜 모노카프릴레이트								133.0	136.0
Miglyol 812									
정제된 옥수수유 ³	185.0	185.0	90.0						
4) 친수성 공계면활성제									
에탄올 abs	52.0	52.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
첨가제									

DL- α 토크페롤	0.5	0.5							
전체	504.0	500.0	500.0	504.0	500.0	500.0	500.0	500.0	500.0
평균 입도(nm)	80-90	80-90	20-30	135-145	25-35	-	-	-	-

¹ 화합물 A를 실온에서 교반하면서 (1)에 용해시키고 (2)와 (3)을 다시 교반하면서 얻어진 용액에 첨가한다. 얻어진 혼합물 중 0.5 ml 부분을 사이즈 1의 경질 젤라틴 캡슐에 충전하고 예를들어 쿠알리-실(Quali-Seal) 기술을 이용하여 밀봉하거나, 연질 젤라틴 캡슐에 충전한다. 실시예 1a와 1b의 다른 일에서, 화합물 A를 성분 1), 2) 및 3)의 혼합물에 분산시키고, 성분 4)와 결합한다.

² 성분들을 하나씩 혼합하여 담체 매질을 제조한다. 그후 화합물 A를 교반에 의해 담체 매질에 용해시킨다.

³ 정제된 오일 = "정제된 글리세롤-트랜스에스테르화된 옥수수유", GB 2 257 359 및 WO 94/09211에 기재된 바와 같이, 실질적으로 글리세롤이 없음.

상기 조성물 1 내지 8의 어느것도 상분리 또는 침전이 관찰되지 않으며 4 시간 동안 투명하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

피페리딘 서브스탄스(substance) P 길항약(antagonist)을 포함하는 자발분산성(spontaneously dispersible) 약제 조성물.

청구항 2

피페리딘 서브스탄스 P 길항약 및

- 1) 친수성 성분, 및
- 2) 계면활성제를 함유하는 담체 매질을 포함하는 자발분산성 약제 조성물

청구항 3

제 1 또는 2 항에 있어서, 경구 투여용 조성물.

청구항 4

전 항 중의 어느 한 항에 있어서, 친유성 성분을 포함하는 조성물.

청구항 5

활성제로서 (2R,4S)-N-(1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)-벤조일)-2-(4-클로로벤질)-4-피페리딘일)-퀴놀린-4-카복사미드 및

- 1) 친수성 상,
- 2) 친유성 상, 및
- 3) 계면활성제를 함유하는 담체 매질을 포함하는 약제 조성물.

청구항 6

제 1 내지 4 항 중 어느 한 항에 있어서, (2R,4S)-N-(1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)-벤조일)-2-(4-클로로벤질)-4-피페리딘일)-퀴놀린-4-카복사미드를 포함하는 약제 조성물.

청구항 7

전 항 중의 어느 한 항에 있어서, 마이크로에멀전 프리콘센트레이트 (microemulsion preconcentrate)의 형태로 되어 있는 조성물.

청구항 8

전 항 중의 어느 한 항에 있어서, 친수성 성분이 트리에틸 시트레이트 또는 프로필렌 글리콜을 포함하며, 계면활성제가 에틸렌 옥사이드와 천연 또는 수소화된 캐스터유의 반응 생성물 또는 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르를 포함하며, 친유성 성분이 트랜스에스테르화된 에톡실화 식물성유, C₈ 내지 C₁₀ 지방산 모노-, 디- 및/또는 트리-글리세라이드, 중쇄 지방산 트리글리세라이드 또는 정제된 글리세롤-트랜스에스테르화된 옥수수유를 포함하는 조성물.

청구항 9

전체 조성물의 중량을 기준으로, (2R,4S)-N-(1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)-벤조일)-2-(4-클로로벤질)-4-피페리딘일)-퀴놀린-4-카복사미드 약 0.05 내지 약 20중량%, 친수성 성분 약 5 내지 약 50중량%, 계면활성제 약 5 내지 약 80중량%, 및 임의로 친유성 성분 약 5 내지 약 85중량%를 포함하는 자발분산성 약제

조성물.

청구항 10

전 항 중의 어느 한 항에 있어서, 마이크로에멀전 형태로 되어 있는 조성물.

청구항 11

전 항 중의 어느 한 항에 있어서, 단위 제형(dosage form)으로 되어 있는 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐화된 제형으로 되어 있는 조성물.

청구항 13

전 항 중의 어느 한 항의 약제 조성물의 치료 유효량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하여, 피페리딘 서브스탄스 P 길항약으로 치료가능한 질병에 걸린 환자를 치료하는 방법.