



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0074037
(43) 공개일자 2020년06월24일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/58</i> (2006.01)
 <i>A61K 47/10</i> (2017.01) <i>A61K 47/12</i> (2006.01)
 <i>A61K 47/14</i> (2017.01) <i>A61K 47/20</i> (2017.01)
 <i>A61K 47/22</i> (2017.01) <i>A61P 13/08</i> (2006.01)
 <i>A61P 17/14</i> (2006.01) <i>A61P 5/24</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 9/0019</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/58</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-0166531
 (22) 출원일자 2019년12월13일
 심사청구일자 2019년12월13일</p> <p>(30) 우선권주장
 1020180162464 2018년12월14일 대한민국(KR)</p> | <p>(71) 출원인
 주식회사 종근당
 서울특별시 서대문구 충정로 8(충정로3가)</p> <p>(72) 발명자
 박태현
 경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20
 고기성
 경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 안소영</p> |
|--|---|

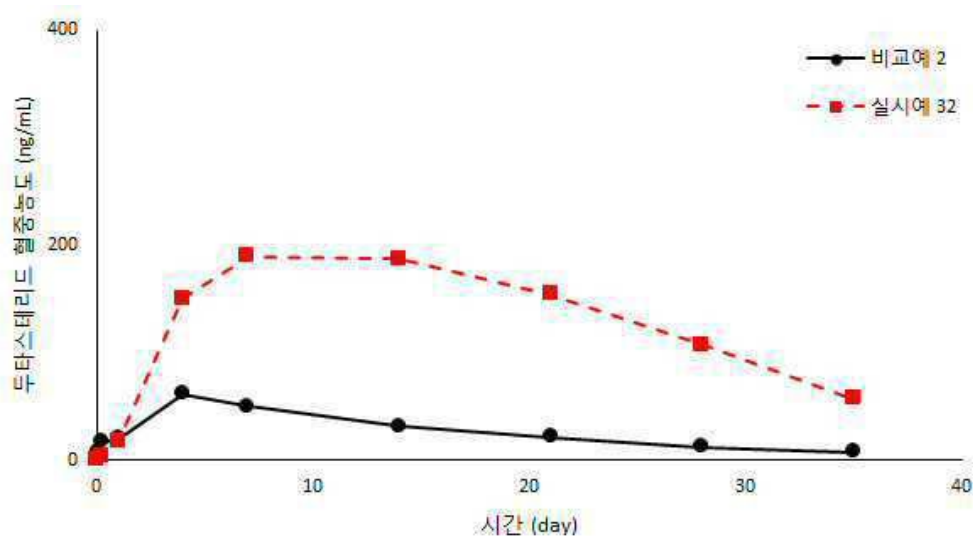
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **두타스테리드를 포함하는 조성물**

(57) 요약

본 발명의 조성물은 두타스테리드를 포함하는 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 인체 내 투여 시 두타스테리드가 고형 형태로 석출되지 않고 두타스테리드의 혈중농도를 일정하게 유지하면서 장기간에 걸쳐 지속적으로 약물을 방출시킬 수 있으며, 투여 부위에서 국소 자극성이 나타나지 않아 안전성이 우수하다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01)
A61K 47/20 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61P 13/08 (2018.01)
A61P 17/14 (2018.01)
A61P 5/24 (2018.01)

(72) 발명자

박소현

경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20

노상명

경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20

임종래

경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20

명세서

청구범위

청구항 1

두타스테리드, 이의 광학이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 지질 및 유기용매를 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 지질은 토코페롤 (tocopherol), 토코페롤 아세테이트 (tocopherol acetate), 피마자유 (castor oil), 홍화유 (safflower oil), 참기름 (sesame oil), 올리브유 (olive oil), 아몬드유 (almond oil), 동백유 (camellia oil), 옥수수기름 (corn oil), 면실유 (cottonseed oil), 콩기름 (soybean oil), 중간사슬지방 (medium chain triglyceride), 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 지질은 토코페롤 (tocopherol), 토코페롤 아세테이트 (tocopherol acetate), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 유기용매는 N-메틸피롤리돈 (n-methyl-2-pyrrolidone), 디메틸설폭시드 (dimethyl sulfoxide), 벤질벤조에이트 (benzyl benzoate), 벤질알코올 (benzyl alcohol), 디메틸아세트아미드 (dimethylacetamide), 에탄올 (ethanol) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 유기용매는 N-메틸피롤리돈 (n-methyl-2-pyrrolidone), 디메틸설폭시드 (dimethyl sulfoxide), 벤질벤조에이트 (benzyl benzoate) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 조성물은 양성전립선비대증 또는 남성 호르몬성 탈모의 치료용인 것인 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 조성물은 주사 투여되는 것인 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 조성물의 투여 경로는 피하 주사, 피내 주사, 또는 근육 주사인 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 약리학적 활성물질로 두타스테리드를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 5-알파환원효소는 전립선, 모포, 피지선 등에서 남성 호르몬인 테스토스테론 (testosterone)을 디하이드로테스토스테론 (dehydrotestosterone, DHT)으로 환원시키는 생체 촉매이다. 상기 디하이드로테스토스테론은 탈모 및 전립선비대증 등에 관여하는 것으로 알려져 있다. 따라서 조직 중의 디하이드로테스토스테론의 생성을 억제하는 5-알파환원효소억제제는 전립선비대증 치료제로 사용되고 있으며 탈모의 예방 및 치료에도 사용될 수 있다.

- [0003] 전립선 비대증 (benign prostatic hyperplasia, BPH)은 대표적인 노인성 질환으로 전립선이 비대해 지면서 방광 하부의 요도가 압박되어 배뇨장애를 초래하는 질환을 말한다. 전립선 비대증의 원인은 연령증가와 남성 호르몬의 영향 등이 있다. 전립선 내에서 5-알파환원효소에 의해 테스토스테론으로부터 전환된 디하이드로테스토스테론은 전립선의 발달과 비대에 영향을 미쳐 전립선 비대증을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이 질환은 전립선 조직의 절제 수술로 치료가 가능하나 환자의 대부분이 노인인 관계로 수술 대상이 제한되며, 수술 후 부작용 및 재발 등의 문제로 인해 간편한 약물 요법이 선호되고 있다. 이러한 약물 요법으로써 5-알파환원효소억제제는 디하이드로테스토스테론의 생성을 선택적으로 억제함으로써 항안드로겐 활성 효과를 발현시켜 비대해진 전립선의 크기를 축소시켜 배뇨장애를 개선할 수 있다.
- [0004] 또한 탈모는 모발이 탈락하는 수가 평균보다 많아지는 상태를 말하며 유전적 요인, 영양결핍, 스트레스 등 다양한 원인으로 발생한다. 그 중 가장 흔한 형태인 남성형 탈모는 과도한 디하이드로테스토스테론에 의해 유발되는 것으로 알려져 있다. 구체적으로 디하이드로테스토스테론은 모낭 주변에서 에너지 생성의 저하와 단백질 합성의 억제를 야기하여 모낭세포의 세포 증식을 억제하고, 탈모를 일으키는 단백질을 유도하여 남성형 탈모를 유발하는 것으로 알려져 있다. 또한 탈모가 있는 부위의 조직은 다른 두피 조직보다 5-알파환원효소의 활성이 높은 것으로 알려져 있다. 따라서 5-알파환원효소억제제는 디하이드로테스토스테론의 생성을 억제하여 남성형 탈모를 효과적으로 예방하고 치료할 수 있다.
- [0005] 5-알파환원효소억제제 중 두타스테리드는 타입 I 및 II의 5-알파환원효소를 모두 억제하며 1일 1회 0.5 mg의 경구제 복용을 통해서 전립선 비대증과 남성형 탈모 치료 등에 사용된다. 두타스테리드는 남성호르몬 작용을 나타내는 테스토스테론에는 영향이 없고 디하이드로테스토스테론의 생성만 선택적으로 억제하여 비교적 안전한 치료제로 인식되지만 수개월 이상 지속적으로 복용해야 효과가 발현되는 특징이 있다. 또한 전립선 비대증이나 남성형 탈모의 경우 약물을 장기간 혹은 평생 지속적으로 투여해야 하기 때문에 시판 제품이 1일 1회 투여임에도 불구하고 환자의 복약순응도가 낮은 한계점이 있다.
- [0006] 이에 본 발명자들은 약리학적 활성 물질로서 두타스테리드를 포함하는 조성물을 발명하였다. 상기 조성물은 인체에 투여 시 장기간 동안 약물의 혈중 농도가 지속되어 환자의 복약 편의성을 개선할 수 있고 약효를 지속적으로 유지할 수 있다.
- [0007] 이하 본 발명과 관련될 수 있는 선행기술을 검토하였다.
- [0008] 국제공개특허 WO 2006/099121호는 2,000 nm 이하의 나노 입자 조성물에 대해 개시하고 있다. 적용 가능한 약물로 피나스테리드, 두타스테리드, 탐스로신을 사용할 수 있음을 설명하고 있으며, 표면 안정화제로 인지질과 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트가 사용될 수 있음을 설명하고 있다. 그러나 상기 특허의 조성은 2,000 nm 이하의 입자에 대한 조성이라는 점에서 지질을 포함한 액상 조성물인 본 발명과 상이하다.
- [0009] 국제공개특허 WO 2004/105694호는 활성성분, 비타민 E 및 계면활성제를 포함하는 약제학적 조성에 대해 개시하고 있으며, 소수성 약물의 유무에 따라 비타민 E의 분산도가 20% 증가될 수 있음을 설명하고 있다. 그러나 상기 특허는 주사용 지질 조성물과 관련이 없을 뿐 아니라 조성에 따라 수상에서 희석 시 분산도를 증가시키기 위한 목적을 갖는다는 점에서 본 발명과 상이하다.
- [0010] 국내등록특허 KR 10-1745425호는 두타스테리드 및 타다라필을 포함하는 경구용 복합제제의 에멀전 조성물에 대해 개시하고 있으며, 조성물에 포함되는 주성분, 오일, 계면활성제의 자세한 용량에 대해 설명하고 있다. 그러나 상기 특허는 주사용 지질 조성물과 관련이 없을 뿐 아니라 경구용 복합제제 에멀전 조성물이라는 점에서 본 발명과 상이하다.
- [0011] 국제공개특허 WO 2017/196148호는 두타스테리드 및 타다라필을 포함하는 복합 캡슐제제 조성물 및 제조방법에 대해 개시하고 있으며, 글리세롤 지방산에스테르 유도체 또는 프로필렌글리콜 지방산에스테르 유도체를 함유하는 조성물에 대해 설명하고 있다. 그러나 상기 특허는 주사용 지질 조성물과 관련이 없을 뿐 아니라 복합 캡슐제제라는 점에서 본 발명과 상이하다.
- [0012] 국내등록특허 KR 10-1055412호는 두타스테리드, 흡착제 및 부형제를 포함하는 고형화된 제제에 대해 개시하고 있으며 수용성 또는 수불용성 고분자의 혼합물을 이용하여 코팅액을 포함한 고형화된 제제에 대해 설명하고 있다. 그러나 상기 특허는 주사용 지질 조성물과 관련이 없을 뿐 아니라 고형화 제제라는 점에서 본 발명과 상이하다.
- [0013] 국내등록특허 KR 10-1467568호는 미녹시딜을 함유하는 외용액 제제에 대한 조성물에 대해 개시하고 있으며 개선

된 피부 저류 및 발모효과를 갖는 미녹시딜 함유 조성물에 대해 설명하고 있다. 그러나 상기 특허는 주사용 지질 조성물과 관련이 없을 뿐 아니라 외용제 제제 조성물이라는 점에서 본 발명과 상이하다.

- [0014] 국제공개특허 WO 2010/015556호는 피나스테리드 또는 에리오보트리아 자포니카 잎 추출물에서 선택되는 활성성분을 이용한 막-형성 액체 제형에 대해 개시하고 있으며, 모발 및 두피에 대한 약물 방출을 위한 제형의 조성물에 대해 설명하고 있다. 그러나 상기 특허는 주사용 지질 조성물과 관련이 없을 뿐 아니라 막-형성 액체 제형이라는 점에서 본 발명과 상이하다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0015] (특허문헌 0001) 국제공개특허공보 WO 2006/099121호
(특허문헌 0002) 국제공개특허공보 WO 2004/105694호
(특허문헌 0003) 국내등록특허공보 KR 10-1745425호
(특허문헌 0004) 국제공개특허공보 WO 2017/196148호
(특허문헌 0005) 국내등록특허공보 KR 10-1055412호
(특허문헌 0006) 국내등록특허공보 KR 10-1467568호
(특허문헌 0007) 국제공개특허공보 WO 2010/015556호

발명의 내용

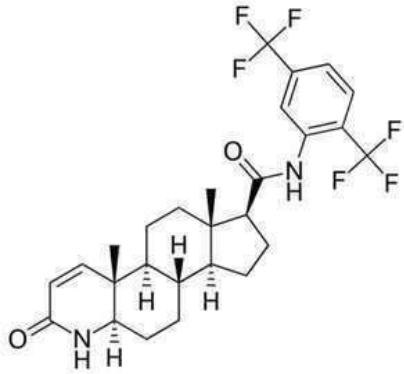
해결하려는 과제

- [0016] 본 발명의 목적은 인체 내 투여 시 장기간 동안 두타스테리드의 혈중농도를 지속시킬 수 있어 환자의 복약 편의성이 향상된 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0017] 이를 구체적으로 설명하면 다음과 같다. 한편, 본 발명에서 개시된 각각의 설명 및 실시 형태는 각각의 다른 설명 및 실시 형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본 발명에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 발명의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술된 구체적인 서술에 의하여 본 발명의 범주가 제한된다고 볼 수 없다.
- [0018] 본 발명은 두타스테리드 (dutasteride), 지질 및 유기용매를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0019] 본 발명에 따른 상기 조성물은 인체 내 투여 시 투여부위에서 두타스테리드의 석출이 발생하지 않고, 장기간 동안 일정한 두타스테리드의 혈중농도를 유지할 수 있는 서방성이 우수하여 환자의 복약 편의성 및 약효의 지속시간을 연장할 수 있다. 또한 본 발명에 따른 상기 조성물은 투여 부위에서 경화, 발적, 염증 등의 국소부위 자극 증상이 나타나지 않는 우수한 안전성을 가진다.
- [0020] 구체적으로 본 발명에 있어, 상기 조성물은 a) 두타스테리드, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; b) 지질; 및 c) 유기용매를 포함하는 조성물일 수 있다.
- [0021] 본 발명에 있어, 두타스테리드는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다.

[0022] [화학적 1]



[0023]

[0024]

상기 두타스테리드는 남성호르몬인 안드로겐을 억제하는 약물로 양성전립선비대증과 남성형 탈모증 치료에 사용된다. 전립선 내에서 테스토스테론으로부터 전환된 디하이드로테스토스테론은 전립선의 크기를 증가시키고 모낭을 축소시켜 양성전립선비대증과 남성형 탈모를 일으키는 호르몬으로, 테스토스테론이 5-알파환원효소에 의해 디하이드로테스토스테론으로 전환된다. 두타스테리드는 5-알파환원효소를 억제함으로써 디하이드로테스토스테론의 생성을 감소시킨다. 이러한 디하이드로테스토스테론의 호르몬 차단 효과를 통해 두타스테리드는 전립선 비대증, 남성형 탈모증, 근치적 전립선 적출술 후 치료 보조제 또는 다모증 치료에 사용되기도 한다. 그러나 수개월 이상 장기 복용하여야 약효가 발현되는 특징을 갖는 약물로 현재는 1일 1회 경구제로 복용해야하는 제품들이 시판되고 있다.

[0025]

본 발명의 약리학적 활성물질인 두타스테리드는 5-알파환원효소억제제로 동일한 목적으로 사용되는 피나스테리드와 같은 계열의 약물이지만 두타스테리드는 5-알파환원효소의 1 및 2형을 모두 차단하기 때문에 2형만을 차단하는 피나스테리드와 비교하여 디하이드로테스토스테론의 생성을 더 감소시킬 수 있다.

[0026]

본 발명의 조성물에 포함된 두타스테리드의 함량은 상기 조성물의 총 중량에 대해 약 1 내지 50 중량%로 포함될 수 있으며, 구체적으로 약 1 내지 20 중량%로 포함될 수 있고, 보다 구체적으로는 1 내지 15 중량%로 포함될 수 있으며, 보다 더 구체적으로는 2 내지 12 중량%로 포함될 수 있다.

[0027]

본 발명에 있어, 지질은 물에 녹지 않고 비극성 용매에 녹는 물질로 두타스테리드와 혼합될 수 있는 소수성 물질을 지칭한다. 상기 지질은 인체 투여 시 두타스테리드와 함께 투여 부위에 머무르며 두타스테리드가 투여 부위에 고형으로 석출되는 것을 방지하는 역할을 한다. 또한 상기 지질은 시간이 경과함에 따라 서서히 생체 내로 흡수되어 두타스테리드의 방출과 흡수에 영향을 미치며, 지질과 함께 인체 내로 투여된 두타스테리드는 투여 부위에서 균질하게 머무르며 석출이 방지되고 이로 인해 일정하게 혈중으로 방출될 수 있다. 본 발명에서 지질은 토크페롤 (tocopherol), 토크페롤 아세테이트 (tocopherol acetate), 피마자유 (castor oil), 홍화유 (safflower oil), 참기름 (sesame oil), 올리브유 (olive oil), 아몬드유 (almond oil), 동백유 (camellia oil), 옥수수기름 (corn oil), 면실유 (cottonseed oil), 콩기름 (soybean oil), 중간사슬지방 (medium chain triglyceride, MCT), 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 구체적으로 토크페롤(tocopherol), 토크페롤 아세테이트 (tocopherol acetate), 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0028]

상기 지질의 함량은 두타스테리드의 석출을 방지하고 서방성을 나타낼 수 있는 범위 내에서 조절될 수 있으며, 구체적으로 조성물 총 중량에 대해 약 8 내지 90 중량%, 보다 구체적으로 약 8 내지 70 중량%로 포함될 수 있고, 보다 더 구체적으로는 13 내지 70 중량%로 포함될 수 있다.

[0029]

본 발명의 구체적인 실험예에 따르면, 지질을 포함하는 본원의 조성물은 두타스테리드가 고형 가루의 형태로 석출되지 않으며, 시간 경과에 따라 용출률이 서서히 증가하여 장기간 두타스테리드의 일정한 혈중 농도가 유지됨을 확인하였다 (도 2 내지 도 4).

[0030]

본 발명에 있어, 유기용매는 두타스테리드의 가용화를 위해 첨가되는 보조용매로서, 두타스테리드를 포함하는 조성물의 제조를 용이하게 하고 조성물의 점도를 감소시켜 투여 시 편의성을 제공한다. 본 발명에서 유기용매는 N-메틸피롤리돈 (n-methyl-2-pyrrolidone), 디메틸설폭사이드 (dimethyl sulfoxide), 벤질벤조에이트 (benzyl benzoate), 벤질알코올 (benzyl alcohol), 디메틸아세트아미드 (dimethylacetamide), 에탄올 (ethanol), 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 구체적으로 N-메틸피

롤리돈 (n-methyl-2-pyrrolidone), 디메틸설폭시드 (dimethyl sulfoxide) 또는 벤질벤조에이트 (benzyl benzoate) 일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0031] 상기 유기용매의 함량은 인체 내 투여가 용이한 조성물의 점도를 나타낼 수 있는 범위 내에서 조절될 수 있으며, 구체적으로 조성물 총 중량에 대해 약 10 내지 85 중량%, 보다 구체적으로 약 10 내지 82 중량%로 포함될 수 있고, 보다 더 구체적으로는 23 내지 82 중량%로 포함될 수 있다.
- [0032] 본 발명에 있어서, 상기 조성물에서의 각 성분의 함량은 두타스테리드의 석출을 방지하면서 서방성이 확보되고, 인체 내 투여가 용이한 조성물의 점도를 나타낼 수 있는 범위 내에서 조절될 수 있으며 구체적으로 조성물 총 중량에 대해 약 1 내지 20 중량 %의 두타스테리드, 이의 광학이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 13 내지 70 중량 %의 지질 및 10 내지 82 중량 %의 유기용매를 포함할 수 있고, 보다 구체적으로는 1 내지 15 중량 %의 두타스테리드, 이의 광학이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 13 내지 70 중량 %의 지질 및 23 내지 82 중량 %의 유기용매를 포함할 수 있으며, 보다 더 구체적으로는 2 내지 12 중량 %의 두타스테리드, 13 내지 70 중량 %의 지질 및 23 내지 82 중량 %의 유기용매를 포함할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 구체적인 실험예에 따르면, 본원의 조성물은 유기용매를 포함함으로써 점도가 감소되어 인체 내 투여가 용이함을 확인하였다 (도 1).
- [0034] 본 발명의 조성물은 두타스테리드를 지질과 유기용매에 녹여 간단하게 제조가 가능하며, 인체 내 용이하게 주사 투여될 수 있고 두타스테리드의 석출 현상이 발생하지 않으면서 두타스테리드의 혈중농도가 1주일 이상, 구체적으로 1개월 이상 유지될 수 있어 우수한 서방성을 나타낸다.
- [0035] 본 발명의 조성물은 솔비탄 불포화지방산 에스터(sorbitan unsaturated fatty acid ester)를 포함하지 않으며, 솔비탄 불포화지방산 에스터 없이도 우수한 서방성을 나타낼 수 있다.
- [0036] 또한, 본 발명의 약리학적 활성물질인 두타스테리드는 장기간 동안 전신 투여 시에도 안전성이 대체로 양호한 약물로 알려져 있다. 그러나 연고 제제 또는 주사제와 같이 국소부위에 투여 시, 특히 주사 투여 시, 투여 부위에 두타스테리드에 의한 국소 부종, 발적, 경화 등의 자극성이 나타나므로 적용이 제한된다. 이에 본 발명에서는 장기간 동안 활성물질인 두타스테리드를 지속 방출시키는 동시에, 국소 부위 투여 시 발생할 수 있는 경화, 발적, 염증 등의 국소부위 자극 증상이 나타나지 않아 안전성이 우수한 조성물을 제공한다.
- [0037] 본 발명의 조성물은 전립선 비대증, 남성 호르몬성 탈모 및 다모증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 질환의 치료용 조성물일 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 근치적 전립선 적출술 후 치료 보조제로 이용될 수 있다.
- [0038] 본 발명의 조성물은 비경구 투여, 예컨대 국소 투여될 수 있으며, 구체적으로 주사 투여될 수 있다. 상기 주사 투여의 경로로는 피하 주사, 피내 주사, 근육 주사 중 어느 투여 형태도 가능하며, 투여 형태는 조성물을 투여하는 목적에 따라 적절히 선택될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 조성물이 전립선 비대증 치료에 사용되는 경우 전립선 부근에 주사로 투여될 수 있으며, 이 경우 상기 조성물은 피하에서 활성성분인 두타스테리드를 서서히 서방출시킬 수 있다. 또는 본 발명의 조성물이 탈모증 치료로 사용되는 경우 발모가 필요로 하는 머리의 특정 부위에 주사로 투여될 수 있으며, 이 경우 상기 조성물은 두피의 피하에서 활성성분인 두타스테리드를 서서히 서방출시킬 수 있다.
- [0039] 본 발명의 조성물의 투여량은 사용된 약리학적 활성물질의 공지된 투여량과 동일하나, 환자의 질환의 종류, 증상 정도, 연령, 성별 등에 따라 달라질 수 있다.
- [0040] 본 발명은 또한 상기 조성물을 인간을 포함한 포유류에게 투여함으로써 약리학적 활성물질을 서방적으로 방출시켜 이의 약리효과를 지속시키는 방법 및 용도를 추가로 제공한다.
- [0041] 상기 조성물의 구체적인 내용은 상기에서 설명한 바와 같다.

발명의 효과

- [0042] 본 발명의 두타스테리드와 지질 및 유기용매를 포함하는 조성물은 인체 내 투여 시 혈중농도를 일정하게 유지할 수 있으며, 투여 부위에서 약리학적 활성물질이 고형 형태로 석출되지 않고 안전성이 우수한 약제학적 조성물이다.

도면의 간단한 설명

- [0043] 도 1은 비교예 3, 실시예 21의 점도를 나타낸 것이다.
- 도 2는 비교예 1, 실시예 32의 in vitro 약물 방출 거동을 나타낸 것이다.
- 도 3은 비교예 2, 실시예 32의 in vivo 약물 방출 거동을 나타낸 것이다.
- 도 4는 비교예 2, 실시예 32의 in vivo 투여부위의 약물의 잔존량을 나타낸 것이다.
- 도 5는 실시예 21의 in vivo 조성물의 안전성을 확인한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0044] 이하, 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 구체적으로 설명한다. 단, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명의 예시일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것이 아니다.
- [0045] 본 발명에서 사용된 첨가제는 약전규격의 부형제 및 Aldrich, Croda사로부터 구입한 시약으로 사용하였다.

[실시예 1 내지 38] 본 발명의 약제학적 조성물 제조

[0048] 실시예 1 내지 38

- [0049] 하기 [표 1] 내지 [표 3]의 성분 및 함량을 사용하여 본 발명의 제제를 제조하였다.

- [0050] 구체적으로, 활성성분인 두타스테리드를 유기용매와 혼합하고 상온 (25℃)에서 교반기 (Stirrer)를 사용하여 1,000 ~ 3,000 rpm의 조건 하에서 0.5 ~ 1시간 용해시킨 후 제조된 용액에 제시된 지질을 첨가하였다. 이 후, 교반기에서 약 5 ~ 30분 간 약 1,000 ~ 3,000 rpm의 조건하에서 용해시켜 용액 상의 약제학적 조성물을 제조하였다.

표 1

(단위: mg)	실시예										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
두타스테리드	9	9	9	9	9	9	9	9	27	27	27
토코페롤									150	300	150
토코페롤 아세테이트	15										
피마자유											
홍화유		136									
참기름			136								
올리브유				136							
아몬드유					136						
동백유											
옥수수기름						136					
면실유							136				
콩기름								136			
중간사슬지방											
N-메틸피롤리돈	45	45	45	45	45	45	45	45	101	101	101
디메틸설폭사이드	29	29	29	29	29	29	29	29			
벤질벤조에이트											
벤질알코올											101
디메틸아세트아미드											
에탄올											

- [0051]

표 2

(단위: mg)	실시예													
	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
두타스테리드	27	27	27	27	27	27	27	27	27	56	27	27	27	
토코페롤	150	300	300	229	152	150	300	100	100	312				
토코페롤 아세테이트														
피마자유						68		33	126		128	133	78	
홍화유														
참기름														
올리브유														
아몬드유														
동백유														
옥수수기름														
면실유														
콩기름														
중간사슬지방														
N-메틸피롤리돈						101	101	101	101	210		101		
디메틸설폭시드	87						33	33	33	68				
벤질벤조에이트		300	450				100	50				100		
벤질알코올				229	305						200			
디메틸아세트아미드													136	
에탄올														

[0052]

표 3

(단위: mg)	실시예													
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
두타스테리드	27	27	27	56	56	9	6	27	27	27	27	56	9	9
토코페롤		300		312	312			300	300	300	150	156		
토코페롤 아세테이트						50	5							
피마자유	275		700											
홍화유					263									
참기름				263										
올리브유														
아몬드유														
동백유													136	
옥수수기름														
면실유														
콩기름														
중간사슬지방														50
N-메틸피롤리돈		101		210	210	33	30	101	120	120	101	210	45	34
디메틸설폭시드	408		408	68	68		20	33				68	29	29
벤질벤조에이트		100	100						100	200				
벤질알코올														
디메틸아세트아미드														
에탄올											3			

[0053]

[0055] [비교예 1 내지 3]

[0056] 비교예 1 내지 3

[0057] 비교예 1은 활성성분인 두타스테리드 원료를 사용하였다.

[0058] [표 4]의 비교예 2 내지 3은 활성성분인 두타스테리드를 유기용매 또는 지질과 혼합하고 상온 (25℃)에서 교반기 (Stirrer)를 사용하여 1,000 ~ 3,000 rpm의 조건 하에서 0.5 ~ 12시간 용해하여 용액 상의 약제학적 조성물을 제조하였다.

표 4

(단위: mg)	비교예		
	1	2	3
두타스테리드	56	27	56
토코페롤			312
토코페롤 아세테이트			
피마자유			
홍화유			
참기름			
올리브유			
아몬드유			
동백유			
옥수수기름			
면실유			
콩기름			
중간사슬지방			
N-메틸피롤리돈		101	
디메틸설폭시드		33	
벤질벤조에이트			
벤질알코올			
디메틸아세트아미드			
에탄올			

[0059]

[0061] **[실험예 1] 조성물의 약리학적 활성물질 함량 확인**

[0062] 본 발명의 실시예를 통해 제조된 약제학적 조성물 내에 약리학적 활성물질의 함량을 확인하기 위해 약리학적 활성물질로 사용된 두타스테리드의 함량을 확인하고 그 결과를 하기 [표 5]에 나타내었다. 두타스테리드의 함량은 HPLC로 정량하였으며 분석조건은 아래와 같다.

[0063] <두타스테리드의 HPLC 분석 조건>

[0064] ○ 칼럼 : 4.6 mm X 250 mm, 5 μm

[0065] ○ 칼럼온도 : 35℃

[0066] ○ 검출기 : 자외부흡광광도계(측정과장 : 220 nm)

[0067] ○ 유속 : 1.0 mL/분

[0068] ○ 주입량 : 10 μl

[0069] ○ 이동상 : 정제수, 아세토니트릴(acetonitrile) 및 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid) (부피비 48 : 52 : 0.025)의 혼합

표 5

(단위: %)	비교예		실시예			
	2	3	9	19	21	33
함량	103.1	100.7	102.0	101.9	100.5	98.5

[0070]

[0071] [표 5]에서와 같이 비교예 2, 비교예 3, 실시예 9, 실시예 19, 실시예 21 및 실시예 33의 약제학적 조성물은 모두 두타스테리드 기준함량(100%) 대비 ± 3% 이내로 매우 이상적인 측정값을 나타내었다.

[0073] **[실험예 2] in vitro에서의 약제학적 조성물의 점도 확인**

[0074] 다음과 같은 실험을 통해서 in vitro 상에서의 본 발명의 조성물들의 점도를 확인하였다. 두타스테리드, 지질 및 유기용매를 포함하는 실시예 21과 유기용매가 제외되어 있는 비교예 3을 점도측정기를 이용하여 점도 비교를 실시하였다. 점도 측정 조건은 아래와 같다.

[0075] <약제학적 조성물의 점도 측정 조건>

[0076] ○ 점도계 : 점도측정기 (RHEOSENSE Inc.)

[0077] ○ 분석온도 : $25 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

[0078] 점도 측정은 항온유지기가 설치된 점도측정기를 이용하여 분석하였으며, 그 결과를 [도 1]에 나타내었다. [도 1]의 결과는 점도 측정에 5회에 대한 평균값을 도시한 것이다.

[0079] 실시예 21에서 유기용매가 제외된 비교예 3의 경우 5회의 점도를 측정한 결과 각각 2,553, 2,565, 2,557, 2,547, 2,543 mPa로 측정되어 평균 2,553 mPa의 점도를 갖는 것으로 나타났다. 반면 두타스테리드, 지질 및 유기용매가 포함된 실시예 21의 경우 5회의 점도를 측정한 결과 각각 40.5, 40.4, 40.4, 40.9, 40.8 mPa로 측정되어 평균 40.6 mPa의 점도를 갖는 것으로 나타났다. 이를 통해 본원발명의 조성물은 유기용매를 포함함으로써 조성물의 점도가 감소되어 인체 내 투여가 용이함을 확인하였다.

[0081] **[실험예 3] in vitro에서의 약제학적 조성물의 용출률 확인**

[0082] 다음과 같은 실험을 통하여 in vitro 상에서의 본 발명 조성물들의 용출률을 확인하였다. 실시예 32를 두타스테리드로서 56 mg에 해당하도록 일회용 주사기에 충전한 후 용출액에 주입하였고, 비교예 1은 두타스테리드 56 mg을 회전검체통에 직접 주입하였다. 대한약전 10개정 용출시험법 1법에 따라 진행하였으며 용출조건은 아래와 같다.

[0083] <약제학적 조성물의 용출조건>

[0084] ○ 용출법 : 대한민국약전 제 1법 (회전검체통법)

[0085] ○ 용출액 : 1% w/v 도데실황산나트륨을 포함하는 용액 900 mL

[0086] ○ 용출온도 : $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

[0087] ○ 회전속도 : 100 rpm

[0088] ○ 시험시간 : 1시간, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간

[0089] 용출 샘플에서 두타스테리드의 농도를 [실험예 1]의 조건으로 HPLC를 사용하여 24시간 동안의 용출률을 분석하였으며, 그 결과는 [도 2]에 도시하였다.

[0090] 계면활성제가 포함된 용출액에 비교예 1을 직접 투여하는 경우 일부 약물만 용출액에 용해되었으며, 1시간 이후부터는 시간 경과에 따라 용출률이 거의 증가하지 않았다. 그러나 지질을 포함하는 실시예 32를 투여하는 경우 두타스테리드가 용출액 내에서 고형의 가루의 형태로 석출되지 않았으며, 시간 경과에 따라 용출률이 서서히 증가하는 것을 확인하였다.

[0092] **[실험예 4] in vivo에서의 약제학적 조성물의 PK 확인**

[0093] 다음과 같은 실험을 통하여 in vivo 상에서의 본 발명 조성물의 약물 방출 거동을 확인하였다. 비교예 2 및 실시예 32의 조성물을 일회용 주사기에 충전하고, 두타스테리드 27 mg 해당량을 평균 300 g의 9주령 SD 랫트(수컷) 6마리의 허벅지에 근육 주사하였다.

[0094] SD 랫트의 혈장 샘플에서 두타스테리드의 농도를 LC-MS/MS(액체크로마토그래피-질량분석기)를 사용하여 PK 프로파일(pharmacokinetic profile)을 분석하였으며, 그 결과는 [도 3]에 도시하였다.

[0095] 두타스테리드를 포함하는 지질 조성물인 실시예 32의 경우, in vivo에 투여 시 1개월 이상 일정한 혈중 농도가 유지됨을 확인하였다. 반면, 지질을 포함하지 않는 조성물인 비교예 2의 경우 실시예 32와 비교하여 혈중 두타

스테리드의 농도가 매우 낮았으며, 이는 투여 부위에서 두타스테리드가 가루 형태로 석출되는 것이 원인임을 아래 실험에 5를 통하여 확인하였다.

[0096] 이를 통해 본원발명의 조성물은 투여 부위에서 두타스테리드가 가루 형태로 석출되지 않으면서, 1개월 이상 일정한 혈중 농도가 유지되어 우수한 서방성을 나타냄을 확인하였다.

[0098] [실험예 5] in vivo에서의 투여 부위의 약물 잔존량 확인

[0099] 다음과 같은 실험을 통하여 in vivo에서 조성물을 투여한 후 일정 시간 경과 후 투여 부위의 약물의 잔존량을 확인하였다. 비교예 2 및 실시예 32의 조성물을 일회용 주사기에 충전하고, 두타스테리드 27 mg 해당량을 평균 300 g의 9주령 SD 랫트(수컷) 6마리의 허벅지에 근육 주사하였다.

[0100] 30일이 경과한 후 부검하여, 조성물을 투여한 부위의 근육 조직을 회수하였다. 회수한 근육 조직에 에탄올 20 mL을 첨가한 뒤 호모게나이저를 이용하여 약 30분간 분쇄하였다. 그 다음, 분쇄한 조직을 원심분리기(Centrifugal separator)를 이용하여 3,000 rpm으로 20분간 원심분리 한 후, 상층액을 취하여 [실험예 1]의 두타스테리드의 분석 조건으로 정량하였으며, 그 결과는 [도 4]에 도시하였다.

[0101] 실시예 32는 투여 1개월 후 투여 부위에서 두타스테리드의 잔존량이 약 28%로, 투여한 약물 중 72%가 체내로 흡수된 반면, 비교예 2는 투여 후 1개월이 경과했음에도 약 96%의 두타스테리드가 투여 부위에 잔존해 있음을 확인하였다.

[0102] 이를 통해, 지질을 포함하는 본원의 조성물은 생체 내 투여 시 투여 부위에서 지속적으로 흡수되어, 장기간 동안 일정한 혈중 약물 농도를 유지할 수 있는 반면, 지질을 포함하지 않는 조성물인 비교예 2는 생체 내에 투여할 경우 투여한 약물의 대부분이 투여 부위에 머무르며 흡수되지 않음을 확인하였다. 이는 [실험예 3]의 in vivo PK 시험 결과의 원인으로 설명할 수 있다.

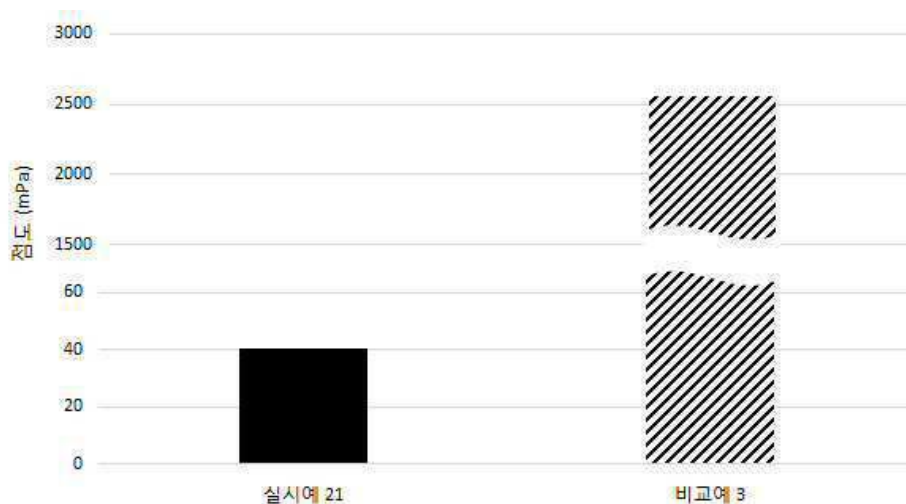
[0104] [실험예 6] in vivo에서의 약제학적 조성물의 국소내성 확인

[0105] 다음과 같은 실험을 통하여 in vivo 상에서의 본 발명에 의한 조성물의 안전성을 확인하였다. 실시예 21의 조성물을 일회용 주사기에 충전하고, 두타스테리드 27 mg 해당량을 평균 300 g의 9주령 SD 랫트(수컷) 6마리의 허벅지에 근육 주사하였다. SD 랫트에 투여 후 7, 14, 30, 60일 후 부검을 통해 투여 부위에서 부종, 발적, 경화, 괴사, 삼출물의 유무를 육안으로 확인하였으며, 그 결과는 [도 5]에 도시하였다.

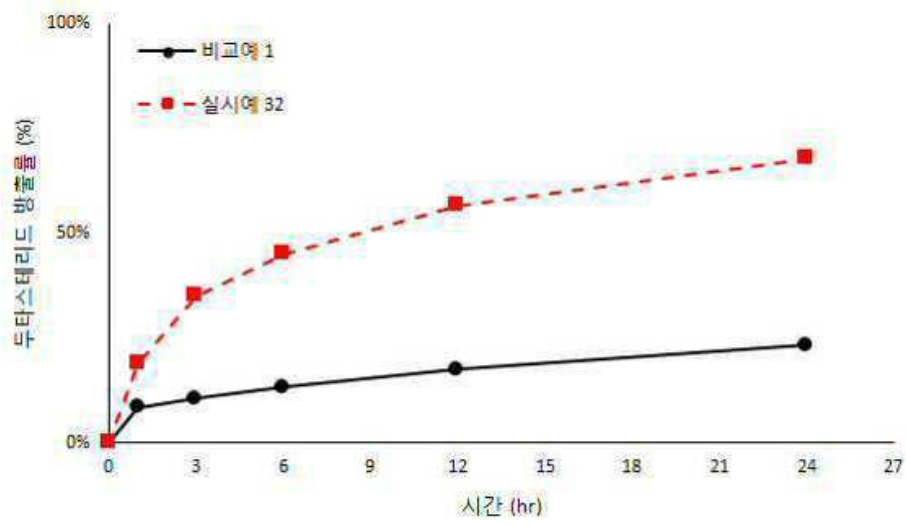
[0106] [도 5]와 같이 본원의 조성물은 부검한 모든 시점에서 부종, 발적, 경화 등의 투여 부위 자극성이 관찰되지 않는 안전한 조성물임을 확인하였다.

도면

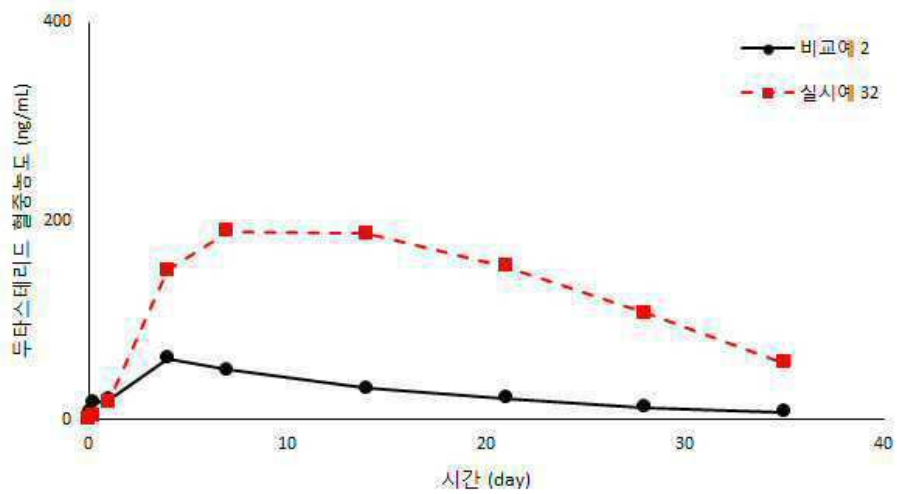
도면1



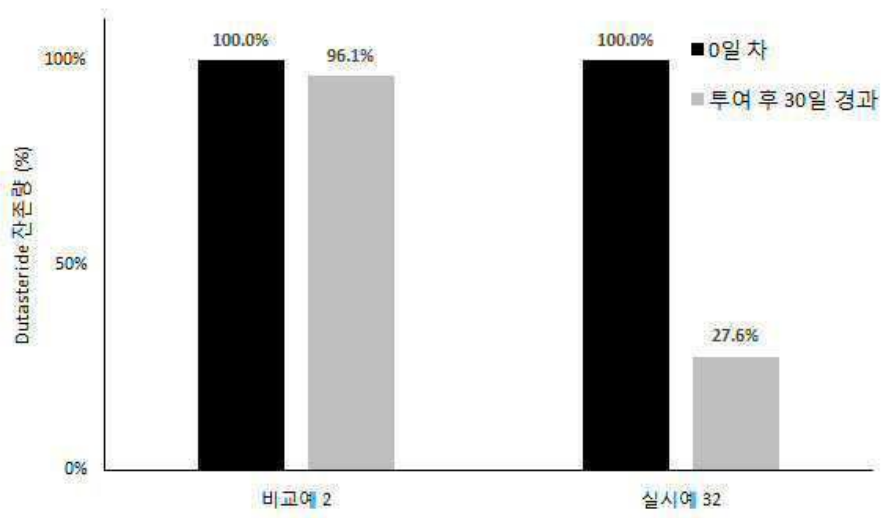
도면2



도면3



도면4



도면5

투여 후 경과	7일	14일	30일	60일
실시예 21				