(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0022539
(43) 공개일자 2007년02월27일

(21) 출원번호 10-2005-0076849
(22) 출원일자 2005년08월22일
심사청구일자 없음

(71) 출원인 홍진표
경기 성남시 분당구 수내1동 36 청구아파트 206-1302
김민선
경기도 과천시 별양동 주공아파트 711동 404호

(72) 발명자 홍진표
경기 성남시 분당구 수내1동 36 청구아파트 206-1302
김민선
경기도 과천시 별양동 주공아파트 711동 404호

(74) 대리인 이현실
장성구

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 지프라시돈 또는 그의 대사산물을 함유하는 항비만 조성물

(57) 요약

본 발명은 지프라시돈 또는 그의 대사산물을 활성성분으로 하는 항비만 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 조성물은 음식섭취량에 영향을 주지 않고, 활동량을 증가시키지 않으면서 체내 에너지 소비를 증가시킴으로써 체중을 감소시키는 우수한 항비만 효과를 나타낸다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

지프라시돈 또는 그의 대사산물을 활성성분으로 하는 항비만 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서,

항비만 효과가 에너지 소비 촉진에 의한 것임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3.

제1항에 있어서,

대사산물이 지프라시돈 설폭사이드, S-메틸다이하이드로지프라시돈, 벤즈이소티아졸 피페라진(BITP)-설폭사이드 또는 BITP-설폰임을 특징으로 하는 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 지프라시돈 또는 그의 대사산물을 활성성분으로 하는 항비만 조성물에 관한 것이다.

비만의 치료를 위해서는 현재 펜터민(phentermine), 시부트라민(sibutramine; Reductil™), 및 에페드린-카페인(ephedrine-caffeine)과 같은 식욕억제제, 시부트라민 및 에페드린-카페인과 같은 에너지소비증가제, 테트라하이드로립스타틴(tetrahydrolipstatin; Xenical™)과 같은 칼로리흡수억제제 등이 약리학적 특성에 따라 사용되고 있다.

지프라시돈 (ziprasidone; 5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1- piperazinyl]ethyl]-6-chloro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one)은 파이저사(Pfizer Inc.)에서 개발된 항정신병약제이다.

지프라시돈의 개발 전에 항정신병약제로서는 클로자핀, 리스페리돈, 올란자핀, 및 퀘티아핀이 사용되었는데, 1990년대에만 해도 이들에 대한 관심은 주로 효능의 개선이나 추체외로증상(EPS) 또는 지연성운동장애(TD)와 같은 부작용의 감소에 있었지만, 최근에는 체중증가와 관련된 혈중 지질 또는 혈당의 증가나, QTc의 증가 등 관련된 심혈관계 부작용의 감소로 주 초점이 옮겨가고 있다(Glen L. et al., *Clinical Therapeutics*, Jan. 2002, 24(1): 21-37). 기존의 네 가지 항정신병약제들이 모두 비약적으로 체중증가를 일으키는 반면에, 지프라시돈은 체중증가에 있어 중립적이어서 다른 약들과 구별되는 것으로 지금까지 알려져 있다 (Allison D.B. et al., *Am J Psychiatry*, Nov. 1999, 156(11): 1686-96).

본 발명자들은 부작용이 적고 효과적인 비만 치료제를 개발하기 위해 연구를 계속한 결과, 항정신병약제인 지프라시돈이 우수한 비만 치료 효과를 나타냄을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 식욕에 영향을 주지 않고, 운동을 하지 않아도 에너지 소비가 증가됨으로서 비만 치료 효과가 있는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 구성

상기 목적에 따라, 본 발명은 지프라시돈 또는 그의 대사산물을 활성성분으로 하는 항비만 조성물을 제공한다.

상기 지프라시돈의 대사산물로는 지프라시돈 설폭사이드, S-메틸다이하이드로지프라시돈, 벤즈이소티아졸 피페라진(BITP)-설폭사이드 및 BITP-설폰 등을 예시할 수 있다.

아울러, 본 발명의 조성물은 비만 치료 효과를 더욱 증진시킬 목적으로 당 분야에 잘 알려진 식욕억제제를 추가로 포함할 수 있으며, 이러한 식욕억제제로는 펜터민, 시부트라민, 및 에페드린-카페인을 예시할 수 있다.

지프라시돈을 활성성분으로 하는 본 발명의 조성물은 음식섭취량에 영향을 주지 않고, 활동량을 증가시키지 않으면서 체내 에너지 소비를 증가시킴으로써 체중을 감소시킬 수 있다.

본 발명의 실시예에서 지프라시돈을 7주간 투여한 쥐에서는 정상 대조군에 비해 약 31 %의 체중 증가량의 감소가 관찰되었으며(도 1 참조), CT 촬영 결과 복부 지방량과 복강내 지방량이 대조군에 비해 약 12 % 감소하였다(도 2 및 3 참조). 아울러, 지프라시돈은 이를 투여한 쥐의 체내 에너지 소비를 증가시키나(도 4 참조), 이는 쥐의 활동량을 증가시키지 않은 상태에서 일어난다(도 6 참조). 또한, 약 4 ℃의 저온에 노출시켰을 때 지프라시돈을 투여한 쥐는 시간이 증가할수록 체온이 증가하였다(도 5 참조).

본 발명의 조성물은 활성성분인 지프라시돈 외에 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 및 희석제 등을 함께 포함할 수 있다.

본 발명의 약학 조성물은 다양한 경구 또는 비경구 투여형태로 제형화할 수 있다. 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 캅셀제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌글리콜) 등을 함유할 수 있다. 상기 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 소듐 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 이의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다. 이러한 경구 투여용 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다.

또한, 본 발명의 약학 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 혼합, 과립화 또는 코팅 방법 등의 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있다.

아울러, 본 발명의 조성물은 포유 동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 제형화될 수 있으며, 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있다.

본 발명의 약학 조성물의 통상적인 1일 투여량은 지프라시돈을 기준으로 40 mg 내지 200 mg 범위일 수 있고, 1회 또는 수회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나, 활성 성분의 실제 투여량은 선택된 투여 경로, 환자의 연령, 성별 및 체중, 및 환자 증상의 중증도 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것으로 이해되어야 하며, 따라서, 상기 투여량은 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것이 아니다.

이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

실시예 1: 지프라시돈 투여에 의한 실험 동물의 체중변화 측정

8주령의 SPF (Specific pathogen free) 암컷 스프라그 다우리(Sprague-Dawley)계 쥐 (250-300 g)를 각각 10 마리씩의 실험군과 대조군으로 나누었고, 모든 동물에 대한 실험절차는 아산생명과학연구소 실험동물 관리규정에 따라 실시하였다.

실험군에게는 각각 체중 1 kg 당 48 mg의 지프라시돈을 2 ml의 증류수에 섞어 매일 1회 7주간 경구투여하였고, 대조군에게는 2 ml의 증류수만을 7주간 경구투여 하였다. 투여시각은 쥐의 수면 및 활동 시간을 고려하여 오전 10시로 하였으며, 7주 투여 이후 쥐들이 각종 실험에 참여함으로써 스트레스를 받는 점을 고려하여 체중 측정은 7주까지 실시하였다. 전 실험 과정에서 사료와 물은 제한없이 공급되었지만, 각각의 실험동물에 대해서 사료와 물의 섭취량 모두 면밀히 측정 및 기록되었다.

쥐의 체중 변화를 관찰한 결과, 도 1에서 볼 수 있듯이, 지프라시돈 투여군은 대조군에 비해 투여 2주 후부터 체중증가의 감소가 관찰되었고, 특히 투여 후 7주에는 대조군에 비해 통계적으로 유의한 수준의 체중 증가의 차이가 관찰되었다. 구체적으로, 지프라시돈 투여군은 2주에서 17 %, 4주에서 28 %, 6주에서 29 %, 7주에서 31 %의 체중증가량의 감소를 나타내었다.

도 1 및 이후 실시예의 모든 그래프는 평균+ 표준오차 형태로 표시되어 있고, 두 군의 비교를 위해서 스튜던트 T-테스트(Student's T-test)를 사용하였고, SPSS 패키지(12.0 K, SPSS Inc.)를 사용하여 통계처리하였다.

실시예 2: CT 촬영

실시예 1과 같은 방식으로 8주간 약물을 투여한 지프라시돈 투여군과 대조군에서 체중 증가가 중간값을 보인 3마리씩을 선택하여 복부 CT 및 복부 지방 CT를 실시하였다. 이미지상 지방을 보이는 영역을 측정하여 비교하였다.

도 2는 지프라시돈 투여군과 대조군의 복부 CT 사진으로서, 육안으로 보기에도 지프라시돈 투여군에서 피하 및 복강내 위장관 밖의 지방층이 대조군에 비해 적음을 알 수 있다.

도 3은 지프라시돈 투여군과 대조군의 복부 지방 CT를 찍은 후 복부 지방층량 및 복강내 지방층량을 정량적으로 분석한 것으로, 지프라시돈 투여군의 복부지방량과 복강내 지방량이 대조군에 비하여 각각 약 12 %씩 적었다.

실시예 3: 에너지소비(Energy Expenditure) 측정

간접 칼로리측정기(Columbus Instruments)를 이용하여 실시예 1과 같은 방식으로 7주 2일간 약물을 투여한 지프라시돈 투여군과 대조군의 각 쥐에서 소비되는 에너지를 측정하였다. 9시경에 약물 투여 후 5시간 금식한 상태에서 간접 칼로리 측정기 속에 한 마리씩 넣고 1시간 동안 산소 및 이산화탄소량을 측정하였다. 소비된 에너지는 기기제조자가 제공하는 하기 수학식 1에 의해 계산하였다.

$$\text{에너지 소비 (kcal)} = (3.815 + 1.232VO_2/VCO_2) \times VO_2$$

상기 식에서, VO_2는 조사 기간 중 소모된 산소량, VCO_2는 CO_2 발생량을 말하며, 간접 칼로리측정기에서 측정되어 나온 수치이다.

도 4는 지프라시돈 투여군과 대조군에서 에너지 소비량을 비교한 것으로, 지프라시돈 투여군에서 유의하게 에너지 소비가 많았다 ($p<0.05$).

실시예 4: 저온노출법(cold expose method)

실시예 1과 같은 방식으로 지프라시돈 투여군과 대조군의 쥐 10마리씩에 9주 1일간 약물을 투여한 후, 냉장실에서 4℃에 노출시킨 상태에서 대장온도계(BAT-12; physitemp Instrument, Clifton, NJ)를 사용하여 노출 직후(0분), 30분, 60분, 90분, 및 120분 경과시의 체온을 측정하였다.

그 결과, 도 5에서 볼 수 있듯이 지프라시돈 투여군에서 대조군에 비해 체온이 약 1℃ 정도 높았고, 추위 노출 60분 후부터 통계적으로 유의하게 증가한 체온(열 발생량)을 나타내었다.

실시예 5: 활동량(Movement distance) 분석

실시예 1과 같은 방식으로 약물을 투여한 지프라시돈 투여군과 대조군의 쥐를 대상으로 활동량을 이동거리로 측정하였다. 운동분석 실험은 7주 3일간 약물을 투여한 후 오전 10시와 오후 5시 사이에 실시되었다. 각 실험동물은 독립적으로 유지되었고, 실험 전날 행동분석 실험실로 옮겨 환경에 익숙해지도록 하였다. 각 실험동물을 아크릴로 된 활동공간 (43.2 ㎝ x 43.2 cm, 높이 30.5 cm) (MED Associates, VT, USA)으로 옮겨 공간 내에서 이동한 거리를 측정하였다. 공간은 하나의 평면으로 구성하여 몸치장활동(rearing)이나 기립(standing)은 제외하고 총 이동거리만을 측정하도록 하였다. 16쌍의 적외선 측정기가 각각 1인치 간격으로 x, y 좌표에 맞게 배열되어 있어, 각각의 실험동물에 대해 이동한 총 거리를 한 시간 동안 컴퓨터로 자동 측정하여 기록하였다.

도 6은 지프라시돈 투여군과 대조군의 실험동물의 한 시간 동안 총 이동거리를 측정한 결과로, 지프라시돈 투여군이 대조군에 비해 유의하게 활동량(이동거리)이 적었다. 이는 지프라시돈이 활동량 자체를 증가시키는 효과는 없으면서 체중 증가를 억제하는 효과가 있음을 보여준다.

발명의 효과

본 발명의 항비만 조성물은 음식섭취량에 영향을 주지 않고, 활동량을 증가시키지 않으면서 체내 에너지 소비를 증가시킴으로써 체중을 감소시키는 우수한 항비만 효과를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

도 1은 지프라시돈을 투여한 실험군(지프라시돈 투여군)과 대조군 쥐의 체중증가량을 비교한 그래프이다.

도 2는 지프라시돈 투여군과 대조군 쥐의 복부 CT 사진이다.

도 3은 복부 지방 CT를 통해 지프라시돈 투여군과 대조군 쥐의 복부 지방량 및 복강내 지방량을 분석하여 비교한 그래프이다.

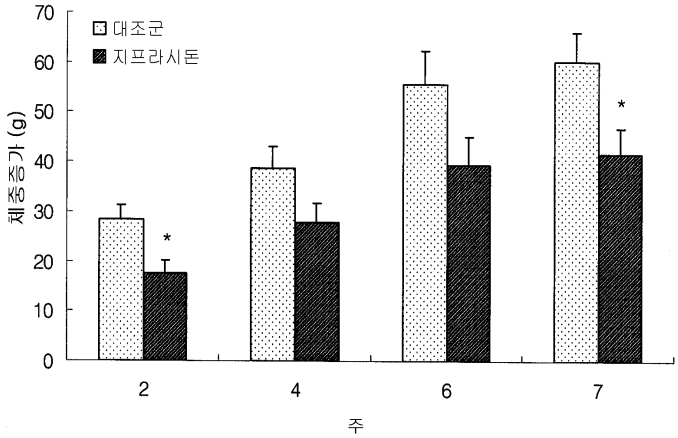
도 4는 지프라시돈 투여군과 대조군 쥐의 에너지 소비량을 비교한 그래프이다.

도 5는 지프라시돈 투여군과 대조군 쥐를 4℃의 저온에 노출시킬 때 시간에 따른 체온의 변화를 관찰한 그래프이다.

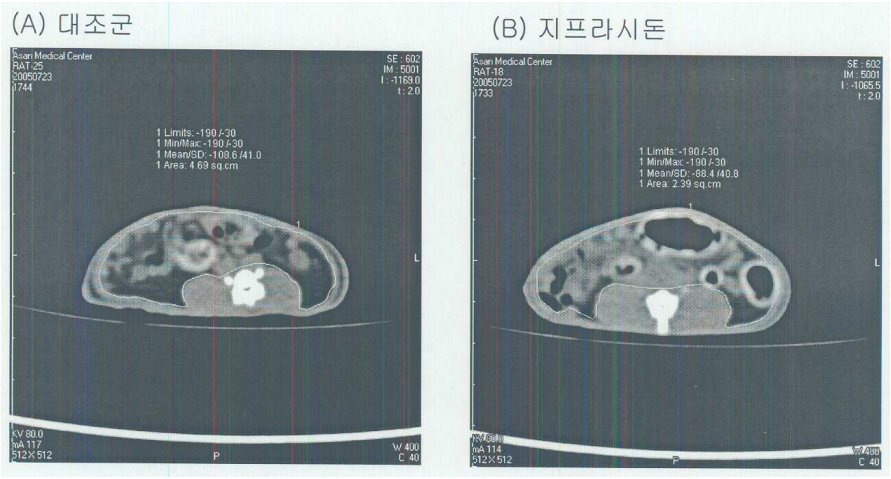
도 6은 지프라시돈 투여군과 대조군 쥐의 한 시간 동안의 총 이동거리를 나타낸 그래프이다.

도면

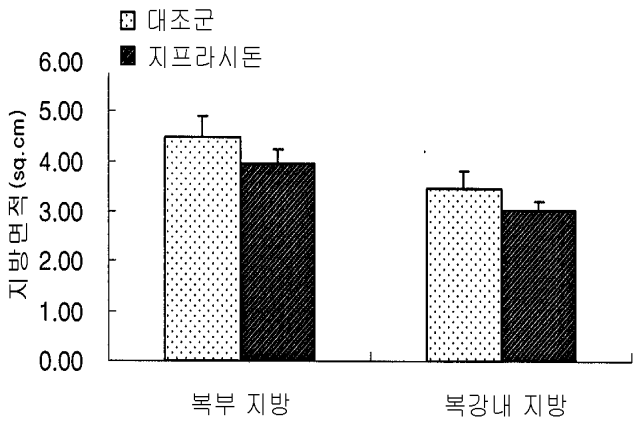
도면1



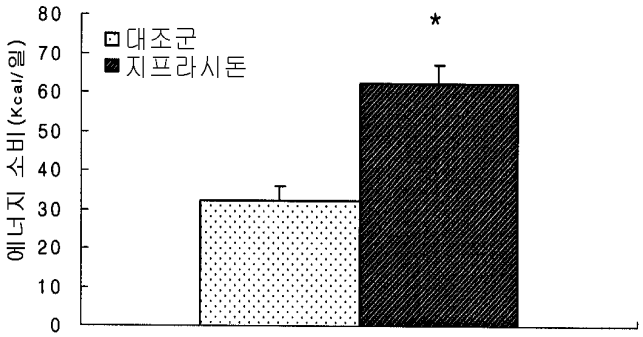
도면2


(A) 대조군
(B) 지프라시돈

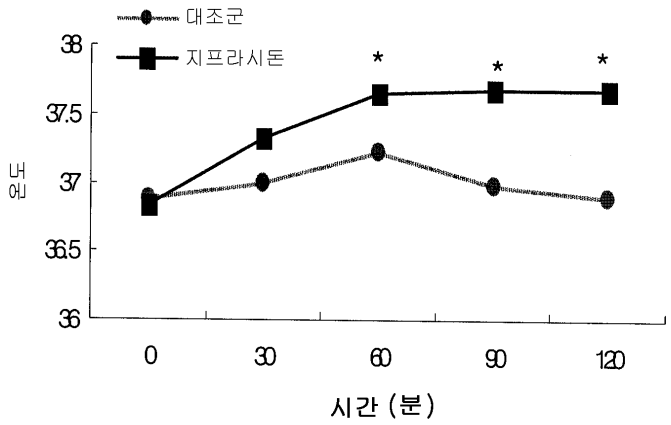
도면3


대조군
지프라시돈
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
지방면적 (sq.cm)
복부 지방
복강내 지방

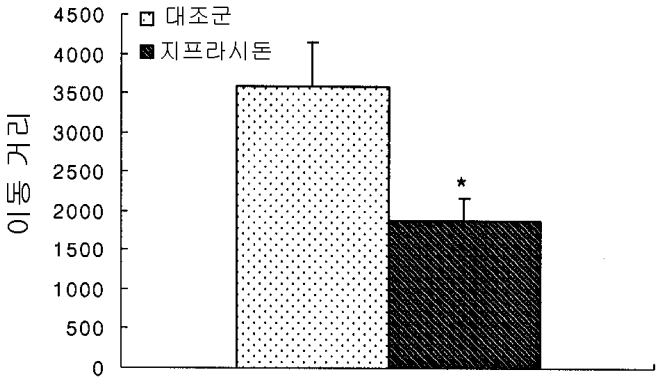
도면4


80
70
60
50
40
30
20
10
0
에너지 소비 (Kcal/일)
대조군
지프라시돈
*

도면5


대조군
지프라시돈
38
37.5
37
36.5
36
온도
*
*
*
0
30
60
90
120
시간 (분)

도면6


4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
이동 거리
대조군
지프라시돈
*