



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0110245
(43) 공개일자 2016년09월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/28 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/28 (2013.01)
A61K 31/47 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-0029470

(22) 출원일자 2016년03월11일

심사청구일자 2016년03월11일

(30) 우선권주장

1020150035272 2015년03월13일 대한민국(KR)

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

이영주

서울특별시 성북구 종암로25길 30 114동 802호 (종암동, 종암삼성래미안아파트)

오주희

인천광역시 계양구 둥그재산길 50 2동 501호

(74) 대리인

이원희

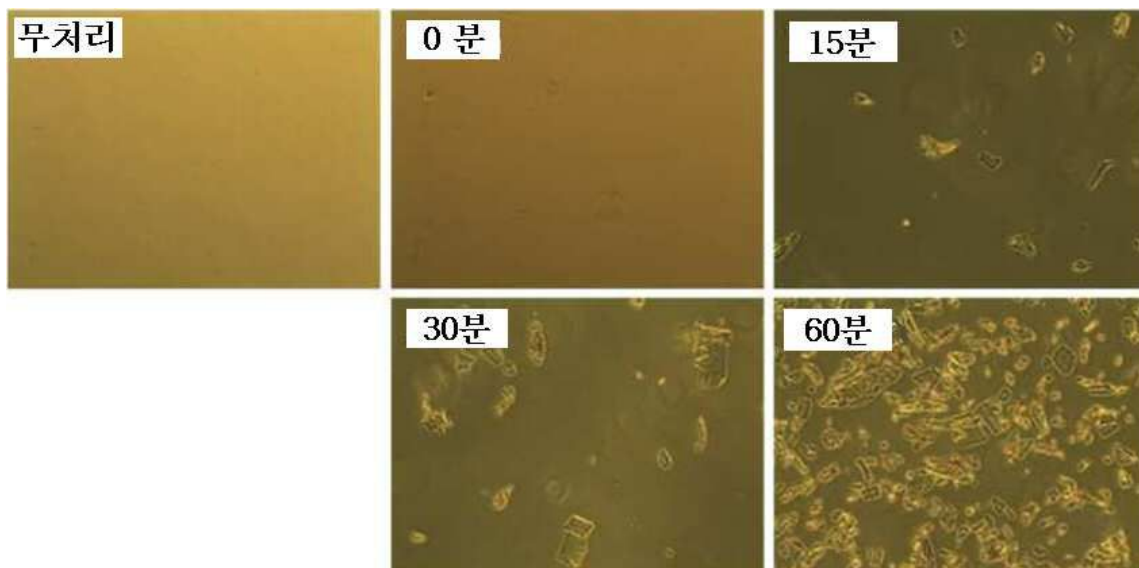
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 몬테루카스트의 생체이용률을 개선시키기 위한 방법

(57) 요약

본 발명은 몬테루카스트의 생체이용률을 증가시키기 위한 방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 내인성 계면활성제(담즙산), 고분자 계면활성제 등의 가용화제를 몬테루카스트 염과 병용투여하는 방법은, 몬테루카스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단독으로 투여하였을 경우 발생하는 몬테루카스트의 재침전이 효과적으로 방지되므로 생체 내 몬테루카스트의 흡수율이 증가하고 흡수속도가 빨라져, 우수한 생체이용률을 나타내는 효과가 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/06 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/30 (2013.01)

A61K 47/34 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

가용화제를 사용하여 몬테루카스트(montelukast)의 생체이용률을 개선시키는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 방법은 생체 내 몬테루카스트(montelukast)의 재침전을 방지하여 생체이용률을 증가시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 방법은 생체 내 몬테루카스트(montelukast)의 재침전을 방지하여 생체흡수를 빠르게 하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 방법은 생체 내 몬테루카스트(montelukast)의 재침전을 방지하여 생체이용률의 편차를 줄이는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 가용화제는 담즙산류, 폴록사머류, 트윈류, 크레모포어류 및 글리콜류로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 가용화제는 담즙산류인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 담즙산류는 소듐 타우로콜레이트(sodium taurocholate), 소듐 데옥시콜레이트(sodium deoxycholate), 소듐 글리코콜레이트(sodium glycocholate) 및 소듐 콜레이트(sodium cholate)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 담즙산류는 소듐 타우로콜레이트(sodium taurocholate) 또는 소듐 데옥시콜레이트(sodium deoxycholate)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제5항에 있어서,

상기 폴록사머류는 폴록사머 124 (poloxamer 124), 폴록사머 188 (poloxamer 188), 폴록사머 237 (poloxamer 237), 폴록사머 338 (poloxamer 338) 및 폴록사머 407 (poloxamer 407)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제5항에 있어서,

상기 트윈류는 트윈 20(Tween 20), 트윈 21(Tween 21), 트윈 40(Tween 40), 트윈 60(Tween 60), 트윈 61(Tween 61), 트윈 65(Tween 65), 트윈 80(Tween 80), 트윈 81(Tween 81) 및 트윈 85(Tween 85)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제5항에 있어서,

상기 크레모포어류는 크레모포어 A6(Cremophor A6), 크레모포어 A20(Cremophor A20), 크레모포어 A25(Cremophor A25), 크레모포어 EL(Cremophor EL), 크레모포어 ELP(Cremophor ELP), 크레모포어 RH40(Cremophor RH40), 크레모포어 RH60(Cremophor RH60), 크레모포어 RH410(Cremophor RH410) 및 크레모포어 W0 7(Cremophor W0 7)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제5항에 있어서,

상기 글리콜류는 중량평균 분자량(weight-average molecular weight, Mw) 100 내지 8000의 폴리에틸렌 글리콜인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

몬테루카스트(montelukast) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

가용화제;를 포함하는 제형에 있어서,

상기 가용화제는 담즙산류, 폴록사머류, 트윈류, 크레모포어류 및 글리콜류로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 14

제13항에 있어서,
상기 제형은 장용성 제제인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 15

제13항에 있어서,
상기 제형은 경구투여, 구강내투여, 점막투여, 비강내투여, 복강내투여, 피하주사, 근육주사, 경피투여 또는 정맥주사에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는 제형.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 몬테루카스트의 생체이용률을 증가시키기 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 콜레스테롤로부터 유도된 유기산인 담즙산 염은 지질의 흡수, 수송 및 분비에 결정적 역할을 하는 천연 이온성 세제이다. 담즙산 화학에 있어, 담즙산 염의 스테로이드 핵은 모든 펄하이드로 스테로이드류에 공통인 펄하이드로싸이클로펜타노 펜안트렌 핵을 갖고 있다. 담즙산 염의 현저한 특징은 포화된 19- 탄소 스테롤 핵, 5번 위치에 있는 베타- 배향 수소, 카르복실 산 말단의 분기된 포화 5- 탄소 측쇄, 및 3번 위치에 있는 알파- 배향 하이드록시 기를 포함한다. 대부분의 천연 담즙산에 존재하는 유일한 치환기는 하이드록시 기이다. 대부분의 포유동물에서 하이드록시 기는 3, 6, 7 또는 12번 위치에 있다.

[0003] 통상적인 담즙산들은 주로 스테롤 환에 있는 하이드록시 기의 수 및 배향에 있어 서로 차이가 있다. 일차 담즙산이라는 용어는 간에 의해 새로이 합성된 것들을 지칭한다. 인간에 있어서, 일차 담즙산은 콜 산(3 α ,7 α ,12 α -트리하이드록시-5 β -콜란 산)("CA") 및 케노데옥시콜산(3 α ,7 α -디하이드록시-5 β -콜란 산)("CDCA")을 포함한다. 장 세균에 의해 이들 담즙산이 탈 하이드록실화 되면 보다 더 소수성인 이차 담즙산들, 즉 데옥시콜산(3 α ,12 α -디하이드록시-5 β -콜란 산)("DCA")과 리토콜 산(3 α -하이드록시-5 β -콜란 산)("LCA")이 생성된다. 이들 네 담즙산 CA, CDCA, DCA 및 LCA가 대체로 인체 내에 있는 담즙염 풀의 99 퍼센트 이상을 구성한다. 간에 의해 신진대사 된 이차 담즙산은 때때로 삼차 담즙산으로 호칭되기도 한다.

[0004] 케토- 담즙산은 결장 세균에 의한 담즙산 하이드록시 기, 특히 7- 하이드록시 기의 산화의 결과로 인체 내에서 이차적으로 생성된다. 그러나, 케토- 담즙산은 간에 의해 대응하는 α 또는 β - 하이드록시 담즙산으로 신속히 환원된다. 예컨대 CDCA의 대응하는 케토 담즙산은 7- 케토리토콜 산이고, 그것의 대응하는 β - 하이드록실 담즙산에 의한 환원 생성물 중의 하나는 삼차 담즙산인 우르소데옥시콜 산(3 α -7-디하이드록시-5 β -콜란 산)("DCA")이다.

[0005] 전형적으로, 인간의 담즙으로 분비된 천연산 담즙염의 99퍼센트 이상은 공액되어 있다. 공액물은, 제 2 유기 치환기(예컨대 글리신, 타우린, 글루쿠로네이트, 설페이트 등)가 에스테르, 에테르, 또는 아마이드 연결을 통해 측쇄 카르복실 산에 또는 환 하이드록시 기들 중의 하나에 부착되어 있는 담즙산이다. 따라서, 글리신 또는 타우린을 가진 공액 담즙산의 이온화 성질은 글리신 또는 타우린 치환기의 산성도에 의해 결정된다.

[0006] 유리되고 비공액된 담즙산 단량체는 약 5.0의 pKa치를 갖는다. 그러나, 글리신 공액된 담즙산의 pKa 치는 평균 3.9 정도이고 타우린 공액 담즙산의 pKa 치는 1.0 미만이다. 따라서, 공액의 효과는 대부분이 어떤 주어진 pH에서도 이온화되어 있도록 담즙산의 pKa치를 감소시키는 것이다. 이온화된 염은 양성자 산형보다 더 수용성이기

때문에, 공액은 낮은 pH에서의 용해도를 상승시킨다. 유리 담즙산 염이 pH 6.5 내지 7의 수용액에서부터 침전하는 반면, 글리신 공액 담즙산의 침전은 단지 5 미만의 pH에서만 일어난다. 타우린 공액 담즙산은 대단히 강한 산성 조건(pH 1 미만)에서만 수용액 중에 잔류한다.

[0007] 한편, 몬테루카스트(Montelukast)는 시스테이닐 류코트리엔 타입 1(CysLT1) 수용체를 저해하는 길항제로서 류코트리엔과 매개된 질환, 장애의 예방 및 치료용으로 사용되고 있다. 특히, 몬테루카스트는 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 만성 두드러기, 부비강염, 비폴립, 만성 폐쇄성 폐질환, 비결막염을 포함하는 결막염, 편두통, 낭포성 섬유증 및 바이러스성 세기관지염 등에 유효한 것으로 알려져 있다(S. E. Dahlen, *Eur. J. Pharmacol.*, 533(1-3), 40-56 (2006)). 또한, 몬테루카스트 소듐 염을 사용한 싱글레이어(Singulair, MSD)가 현재 성인과 2세 이상 소아 환자의 천식 치료용으로 승인되어 시판중에 있다.

[0008] 몬테루카스트는 용해도가 증가된 소듐 염 형태로 사용되는데, 몬테루카스트 염은 수용액에서 자유롭게 용해(0.1-1 g/mL)되지만, 일단 용해된 이후에 급격한 재침전으로 석출되는 현상이 관찰되며, 침전의 양은 시간이 경과함에 따라 증가하는 것으로 알려져 있다. 이러한 재침전은 경구투여 후 몬테루카스트의 흡수 저하 및 개체간 편차의 원인으로 작용할 가능성이 크다.

[0009] 이에, 본 발명자들은 몬테루카스트의 생체이용률을 개선시키기 위한 방법에 관하여 연구하던 중, 내인성 계면활성제(담즙산), 고분자 계면활성제 등의 가용화제를 몬테루카스트 염과 병용투여할 때, 몬테루카스트 염의 재침전이 효과적으로 방지되며, 생체 내 몬테루카스트의 흡수율이 증가하여 우수한 생체이용률을 나타내는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 가용화제를 사용하여 몬테루카스트(montelukast)의 생체이용률을 증가시키는 방법을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 다른 목적은 몬테루카스트(montelukast) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

[0012] 가용화제;를 포함하는 제형을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 가용화제를 사용하여 몬테루카스트(montelukast)의 생체이용률을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0014] 또한, 본 발명은 몬테루카스트(montelukast) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

[0015] 가용화제;를 포함하는 제형에 있어서,

[0016] 상기 가용화제는 담즙산류, 폴록사머류, 트윈류, 크레모포어류 및 글리콜류로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 제형을 제공한다.

발명의 효과

[0017] 본 발명에 따른 내인성 계면활성제(담즙산), 고분자 계면활성제 등의 가용화제를 몬테루카스트 염과 병용투여하

는 방법은, 몬테루카스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단독으로 투여하였을 경우 발생하는 몬테루카스트의 재침전이 효과적으로 방지되므로 생체 내 몬테루카스트의 흡수율이 증가하여 우수한 생체이용률을 나타내는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 도 1은 시간 경과에 따른 몬테루카스트 소듐 염 수용액의 재침전을 나타내는 현미경 이미지이다.
- 도 2는 시간 경과에 따른 몬테루카스트 재침전 형성을 관찰한 것으로 일반 사진을 나타내는 이미지이다.
- 도 3은 시간 경과에 따른 몬테루카스트 침전 형성을 관찰한 현미경 사진으로 몬테루카스트를 첨가하기 전 가용화제의 상태를 나타내는 이미지이다.
- 도 4는 시간 경과에 따른 몬테루카스트 침전 형성을 관찰한 현미경 사진으로 몬테루카스트 첨가 직후(0분)의 상태를 나타내는 이미지이다.
- 도 5는 시간 경과에 따른 몬테루카스트 침전 형성을 관찰한 현미경 사진으로 가용화제에 몬테루카스트 첨가 후 (60분) 상태를 나타내는 이미지이다.
- 도 6은 시간 경과에 따른 몬테루카스트의 용해도 변화를 나타내는 이미지이다.
- 도 7 및 도 8은 몬테루카스트 1 중량부에 대하여 가용화제 0.1, 1, 10, 100 중량부일 경우 몬테루카스트의 용해도를 0분에서의 농도에 대한 60분에서의 농도 비(%)로 표현한 이미지이다.
- 도 9는 가용화제에 몬테루카스트를 첨가하고 60분 후의 용해도를 도식적으로 표현한 이미지이다.
- 도 10은 산성 환경에서 몬테루카스트 1 중량부에 대하여 가용화제 1 중량부일 경우 몬테루카스트의 용해도를 0분에서의 농도에 대한 60분에서의 농도비(%)로 표현한 그래프이다.
- 도 11은 친수-친유 균형(Hydrophilic-Lipophilic Balance, HLB) 시스템을 도식화한 이미지이다.
- 도 12는 몬테루카스트 및 소듐 타우로콜레이트(sodium taurocholate) 병용처리군과, 몬테루카스트 단독처리군의 체내동태 변화를 나타내는 이미지이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0020] 본 발명은 가용화제를 사용하여 몬테루카스트(montelukast)의 생체이용률을 증가시키는 방법을 제공한다. 구체적으로, 상기 방법은 생체 내 몬테루카스트(montelukast)의 재침전을 방지하여 생체 이용률을 증가시키는 것을 특징으로 한다.
- [0021] 여기서, 상기 가용화제는 몬테루카스트의 생체 내 재침전을 방지하는 역할을 수행하고, 담즙산류, 폴록사머류, 트윈류, 크레모포어류, 글리콜류 등을 사용할 수 있으며, 담즙산류를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0022] 구체적으로, 상기 담즙산류는 소듐 타우로콜레이트(sodium taurocholate), 소듐 데옥시콜레이트(sodium deoxycholate), 소듐 글리코콜레이트(sodium glycocholate), 소듐 콜레이트(sodium cholate, CA) 등을 사용할 수 있고; 소듐 타우로콜레이트(sodium taurocholate) 또는 소듐 데옥시콜레이트(sodium deoxycholate, DCA)를 사용하는 것이 바람직하고; 소듐 타우로콜레이트(sodium taurocholate)를 사용하는 것이 가장 바람직하다.
- [0023] 또한, 상기 폴록사머류는 폴록사머 124 (poloxamer 124), 폴록사머 188 (poloxamer 188), 폴록사머 237 (poloxamer 237), 폴록사머 338 (poloxamer 338), 폴록사머 407 (poloxamer 407) 등을 사용할 수 있다.
- [0024] 나아가, 상기 트윈류는 트윈 20(Tween 20), 트윈 21(Tween 21), 트윈 40(Tween 40), 트윈 60(Tween 60), 트윈 61(Tween 61), 트윈 65(Tween 65), 트윈 80(Tween 80), 트윈 81(Tween 81), 트윈 85(Tween 85) 등을 사용할 수 있다.

- [0025] 또한, 상기 크레모포어류는 크레모포어 A6(Cremophor A6), 크레모포어 A20(Cremophor A20), 크레모포어 A25(Cremophor A25), 크레모포어 EL(Cremophor EL), 크레모포어 ELP(Cremophor ELP), 크레모포어 RH40(Cremophor RH40), 크레모포어 RH60(Cremophor RH60), 크레모포어 RH410(Cremophor RH410), 크레모포어 W07(Cremophor W07) 등을 사용할 수 있다.
- [0026] 나아가, 상기 글리콜류는 중량평균 분자량(weight-average molecular weight, Mw) 100 내지 8000의 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용할 수 있다.
- [0027] 또한, 본 발명은 몬테루카스트(montelukast) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및
- [0028] 가용화제;를 포함하는 제형에 있어서,
- [0029] 상기 가용화제는 담즙산류, 폴록사머류, 트윈류, 크레모포어류 및 글리콜류로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 제형을 제공한다.
- [0030] 구체적으로, 상기 담즙산류는 소듐 타우로콜레이트(sodium taurocholate), 소듐 데옥시콜레이트(sodium deoxycholate), 소듐 글리코콜레이트(sodium glycocholate, GCA), 소듐 콜레이트(sodium cholate) 등을 사용할 수 있고; 소듐 타우로콜레이트(sodium taurocholate, TCA) 또는 소듐 데옥시콜레이트(sodium deoxycholate)를 사용하는 것이 바람직하고; 소듐 타우로콜레이트(sodium taurocholate)를 사용하는 것이 가장 바람직하다.
- [0031] 또한, 상기 폴록사머류는 폴록사머 124 (poloxamer 124), 폴록사머 188 (poloxamer 188), 폴록사머 237 (poloxamer 237), 폴록사머 338 (poloxamer 338), 폴록사머 407 (poloxamer 407) 등을 사용할 수 있다.
- [0032] 나아가, 상기 트윈류는 트윈 20(Tween 20), 트윈 21(Tween 21), 트윈 40(Tween 40), 트윈 60(Tween 60), 트윈 61(Tween 61), 트윈 65(Tween 65), 트윈 80(Tween 80), 트윈 81(Tween 81), 트윈 85(Tween 85) 등을 사용할 수 있다.
- [0033] 또한, 상기 크레모포어류는 크레모포어 A6(Cremophor A6), 크레모포어 A20(Cremophor A20), 크레모포어 A25(Cremophor A25), 크레모포어 EL(Cremophor EL), 크레모포어 ELP(Cremophor ELP), 크레모포어 RH40(Cremophor RH40), 크레모포어 RH60(Cremophor RH60), 크레모포어 RH410(Cremophor RH410), 크레모포어 W07(Cremophor W07) 등을 사용할 수 있다.
- [0034] 나아가, 상기 글리콜류는 중량평균 분자량(weight-average molecular weight, Mw) 100 내지 8000의 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용할 수 있다.
- [0035] 상기 제형은 장용성 제제일 수 있으나 이에 제한하지 않는다.
- [0036] 또한, 상기 제형은 경구투여, 구강내투여, 점막투여, 비강내투여, 복강내투여, 피하주사, 근육주사, 경피투여, 또는 정맥주사에 의해 투여할 수 있으며, 바람직하게는 경구투여를 할 수 있다.
- [0037] 여기서, 상기 가용화제는 몬테루카스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 1 중량부에 대하여 0.1-100 중량부를 사용하는 것이 바람직하고, 0.3-70 중량부를 사용하는 것이 더욱 바람직하고, 0.5-50 중량부를 사용하는 것이 가장 바람직하다.
- [0038] 이때, 상기 가용화제가 몬테루카스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 1 중량부에 대하여 0.1 중량부 미만 일 경우, 몬테루카스트의 제침전을 효과적으로 방지하지 못하는 문제점이 있고, 100 중량부 초과일 경우 몬테루카스트의 제침전을 방지하기 위하여 요구되는 양보다 과량의 가용화제가 제형에 포함되어 생체 내 부작용을 발생시키거나 제제 중량이 지나치게 커지는 문제점이 있다.
- [0039] 계면활성제의 경우, 한 개의 분자내에 친수성기와 소수성기를 함께 가지고 있으며 액체에 용해해서 그 표면(계

면) 장력을 현저히 저하시키는 물질이다. 계면활성제는 종류 및 농도에 따라 과포화 용액의 침전 형성을 저해 또는 형성 속도를 늦추는 효과가 있다. 계면활성제는 친수-친유 균형(Hydrophilic-Lipophilic Balance, HLB) 시스템에 의해 분류할 수 있는데, 일반적으로 가용화제로 사용하는 계면활성제의 HLB는 15-18이다(도 11 참조).

[0040] 도 11은 친수-친유 균형(Hydrophilic-Lipophilic Balance, HLB) 시스템을 도식화한 이미지이다.

[0041] 구체적으로, 몬테루카스트 소듐 염에 가용화제를 첨가하여 일정 시간 경과 후 몬테루카스트 소듐 염의 재침전 여부를 관찰하기 위하여 실험을 수행한 결과, 몬테루카스트 소듐 염은 탈이온수(DDW), 인산염완충액(PBS), 폴리에틸렌 글리콜 400, 소듐 콜레이트에서 흰색의 침전이 석출되었다. 반면, 계면활성제인 트윈 80과 폴록사머 407에서는 매우 미세한 침전이 관찰되었으며 특히 폴록사머 407의 경우 60분까지는 혼탁이 보이지 않다가 마지막 측정 시간인 120분에 침전이 소량 석출되어 있는 것이 관찰되었다. 이에 비하여 담즙산인 소듐 데옥시콜레이트와 소듐 타уро콜레이트의 경우 120분에도 침전이 거의 보이지 않았고, 소듐 글리코콜레이트의 경우 120분에 소량의 침전이 관찰되기는 하였으나 다른 실험군에 비하여 그 양은 극히 적은 것으로 나타났다(실험예 1의 도 1-5 참조).

[0042] 또한, 몬테루카스트 소듐 염에 가용화제를 첨가하여, 시간 경과에 따른 몬테루카스트 소듐 염의 용해도 변화를 평가하기 위하여 실험을 수행한 결과, 탈이온수, 인산염완충액 및 폴리에틸렌 글리콜 400에서는 시간이 지남에 따라 급격한 농도 감소가 관찰되었다. 반면, 고분자 계면활성제인 트윈 80과 폴록사머 407, 내인성 계면활성제(담즙산)인 소듐 콜레이트, 소듐 데옥시콜레이트, 소듐 글리코콜레이트, 소듐 타уро콜레이트 첨가 시에는 1시간까지 초기 농도를 유지하는 것으로 나타났다(실험예 2의 도 6 참조).

[0043] 나아가, 몬테루카스트 소듐 염 1 중량부에 0.1, 1, 10, 100 중량부의 가용화제를 첨가하여, 몬테루카스트 소듐 염의 용해도 변화를 평가하기 위하여 실험을 수행한 결과, 트윈 40, 트윈 60, 폴록사머 407, 크레모포어 EL, 크레모포어 RH40의 60분 후의 용해도는 몬테루카스트와 가용화제 1:1 중량비에서도 0분 대비 90% 이상의 용해도로 매우 뛰어난 침전 방지 효과를 보였다. 트윈 20, 트윈 80, 트윈 85, 크레모포어 A25, 크레모포어 RH60은 1:1 중량비에서는 용해도가 낮지만 1:10 중량비부터는 60분 경과시에도 0분의 용해도와 거의 유사할 정도의 침전 방지 효과를 보였다. 또한, 담즙산은 1:100 중량비로 첨가했을 경우에 몬테루카스트의 재침전을 방지할 수 있음을 확인하였다(실험예 3의 도 7, 도 8 및 도 9 참조).

[0044] 또한, 몬테루카스트 경구 투여시 생체이용률 증가를 위해서는 위장의 산성 환경에서도 몬테루카스트가 용해된 상태를 유지해야 하므로 이를 평가하기 위하여 실험을 수행한 결과, 산성 조건에서는 다른 가용화제들과 비교하여 크레모포어류가 몬테루카스트의 용해도를 현저히 우수하게 증가시키는 것으로 나타났으며, 이로부터 크레모포어류는 위산에 따른 몬테루카스트의 침전 방지의 측면에서 가장 바람직함을 알 수 있다(실험예 4의 도 10 참조).

[0045] 나아가, 위장의 산성 조건에서는 몬테루카스트가 쉽게 석출되는 것을 고려하여, 상기의 첨가제를 함유하는 장용성 제제로 하여 몬테루카스트의 생체이용률 증가 효과를 기대할 수 있으며, 석출 방지를 통한 생체이용률의 편차를 줄이는 효과를 기대할 수 있다.

[0046] 상기 실험예 1-3에서 사용한 고분자 계면활성제의 HLB 값은, 트윈류의 경우 11-16.7이고, 폴록사머류는 18-23이고, 크레모포어류는 15-17이다. 따라서, 상기 실험예 1-3의 실험결과로부터 몬테루카스트의 용해도 개선에 적용할 수 있는 고분자 계면활성제의 HLB 값은 11-23 정도로 예상할 수 있다.

[0047] 담즙산은 소화관에서 지방의 소화를 돕는 내인성 계면활성제로 작용한다. 담즙산인 소듐 콜레이트의 HLB는 18,

소듐 데옥시콜레이트의 HLB는 16으로 상기 고분자 계면활성제의 사용 가능 범위에 해당하였지만, 담즙산과 고분자 계면활성제의 분자적 성질이 다르기 때문에 담즙산의 경우 HLB만으로는 평가하기 어려운 점이 있다.

[0048] 또한, 몬테루카스트 소듐 염과 소듐 타уро콜레이트를 병용투여한 후, 혈장 내 몬테루카스트의 농도를 측정하여 체내 흡수율을 평가하기 위하여 실험을 수행한 결과, 몬테루카스트 및 소듐 타уро콜레이트 병용처리군의 경우, 몬테루카스트 단독처리군과 비교시 AUC와 C_{max} 가 약 2-3배 증가하였고, T_{max} 는 1/3 단축되어 흡수가 신속하게 일어나는 것을 확인하였다. 따라서, 소듐 타уро콜레이트 등의 가용화제는 몬테루카스트의 체내 흡수에 큰 영향을 준다는 사실을 예상할 수 있다(실험예 5의 도 12 참조).

[0049] 상기 결과는 가용화제를 몬테루카스트와 병용투여하여 발생하는 몬테루카스트의 용해도 개선이, 실제 체내에서의 흡수를 개선할 수 있다는 사실을 시사하며, 이를 향후 몬테루카스트, 또는 용해도가 불량한 약물의 흡수 개선을 위한 방안으로 적용할 수 있음을 예상할 수 있다. 특히, 인간 장 부피(human intestinal volume)인 240 mL와 몬테루카스트 임상 용량이 10 mg의 조건에서는 가용화제 공존시, 몬테루카스트를 단독으로 투여하였을 경우보다 재침전이 효과적으로 억제되어 생체 내 흡수가 우수할 것임을 알 수 있다.

[0050] 타уро콜레이트의 경우 몬테루카스트 1 중량부에 대하여 100 중량부 이상에서 침전 방지 효과가 있었으나, "몬테루카스트:타уро콜레이트 = 1:1.65"의 중량비로 섞어 투여하였을 때에도 생체이용률이 증가하였다. 따라서, in vivo에서는 in vitro보다 낮은 용량비에서 몬테루카스트 생체이용률 개선이 가능하며 이는 재침전 방지 이외의 별도의 기전에 의한 것임을 알 수 있다.

[0051] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다.

[0052] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0053] <실험예 1> 몬테루카스트 소듐 염의 재침전 평가

[0054] 몬테루카스트는 물에 잘 용해되지만, 일정 시간이 지나면 재침전이 일어나는 문제가 있다. 이에, 몬테루카스트 소듐 염에 가용화제를 첨가하여 일정 시간 경과 후 몬테루카스트 소듐 염의 재침전 여부를 관찰하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0055] <1-1> 가용화제의 준비

[0056] 인산염완충액(phosphate buffered saline, pH 7.4)에 트윈 80(Tween 80, TW80), 폴리에틸렌 글리콜 400(polyethylene glycol 400, PEG400), 폴록사머 407(poloxamer 407, PLX407)을 0.5%의 농도로 용해시켰다.

[0057] 또한, 인산염완충액(phosphate buffered saline, pH 7.4)에 소듐 콜레이트(sodium cholate), 소듐 데옥시콜레이트(sodium deoxycholate), 소듐 글리코콜레이트(sodium glycocholate), 소듐 타уро콜레이트(sodium taurocholate)를 10 mM의 농도로 용해시켰다.

[0058] 일반적으로, 트윈류, 폴리에틸렌 글리콜류, 폴록사머류와 같은 가용화제의 경우 중량 또는 부피의 %로 조제하여 사용하며, 가능한 적은 양을 사용하기 위하여 0.5%를 설정하였다. 담즙산인 소듐 콜레이트, 소듐 데옥시콜레이트, 소듐 글리코콜레이트, 소듐 타уро콜레이트의 경우 위장관 중 담즙산 농도를 참조하여 제조하였다(참조문헌 : Concentration of BAs in the intestinal lumen are variable but usually high, estimated in the medium millimolar range.; Marin, Intestinal bile acid physiology and pathophysiology, World J Gastroenterol (2008) 14(37):5630-5640).

[0059] <1-2> 몬테루카스트 소듐 염의 준비

- [0060] 몬테루카스트 소듐 염을, 탈이온수를 사용하여 몬테루카스트로서 10 mg/mL가 되도록 준비하였다.
- [0061] <1-3> 몬테루카스트 재침전 관찰
- [0062] 탈이온수(deionized water), 인산염완충액(phosphate buffered saline, pH 7.4), 인산염완충액(pH 7.4)에 0.5% 농도로 용해시킨 트윈 80, 폴리에틸렌 글리콜 400, 폴록사머 407 및 인산염완충액(pH 7.4)에 10 mM의 농도로 용해시킨 소듐 콜레이트, 소듐 데옥시콜레이트, 소듐 글리코콜레이트, 소듐 타우로콜레이트를 각각 1.8mL씩 12-웰 플레이트에 담았다. 상기 플레이트에, 몬테루카스트 소듐 염 0.2 mL를 첨가하여 최종 1 mg/mL로 희석한 뒤, 일정한 시간 간격으로 일반 사진 또는 현미경 사진을 촬영하였다. 사용한 현미경의 세부적인 사항으로는 하기와 같다:
- [0063] 1. 현미경 : OLYMPUS JP/CKX41SF2
- [0064] 2. 현미경 렌즈 : 10X/0.25 PhP /-/FN22
- [0065] 3. 카메라 : moticam 2000 2.0M Pixel USB 2.0
- [0066] 4. 프로그램 : Motic Image Plus 2.0
- [0067] 그 결과를 도 1-5에 나타내었다.
- [0068] 도 1은 시간 경과에 따른 몬테루카스트 소듐 염 수용액의 재침전을 나타내는 현미경 사진이다.
- [0069] 도 2는 시간 경과에 따른 몬테루카스트의 재침전 형성을 관찰한 것으로 일반 사진으로 촬영한 것이다.
- [0070] 도 3은 시간의 경과에 따른 몬테루카스트의 침전 형성을 관찰한 현미경 사진으로 몬테루카스트를 첨가하기 전 가용화제의 상태를 나타낸다.
- [0071] 도 4는 시간의 경과에 따른 몬테루카스트의 침전 형성을 관찰한 현미경 사진으로 몬테루카스트 첨가 직후(0분)에서의 사진이다.
- [0072] 도 5는 시간의 경과에 따른 몬테루카스트의 침전 형성을 관찰한 현미경 사진으로 가용화제에 몬테루카스트 첨가 후 60분에서의 사진이다.
- [0073] 도 1에 나타난 바와 같이, 몬테루카스트는 물에 잘 용해되지만, 일정 시간이 지나면 재침전이 일어나는 것을 확인할 수 있다. 상기 몬테루카스트를 용해시킨 수용액에 가용화제를 첨가한 후 시간경과에 따른 몬테루카스트의 재침전 형성을 일반 사진으로 관찰한 도 2에 나타난 바와 같이, 가용화제를 첨가하는 경우 첨가한 가용화제의 종류에 따라 몬테루카스트의 침전 억제정도가 제어되는 것으로 나타났다.
- [0074] 보다 구체적으로 몬테루카스트 재침전 여부를 관찰하기 위하여 현미경을 통해 관찰하였으며, 도 3 및 도 4에 나타난 바와 같이 몬테루카스트를 첨가하기 전 가용화제 상태와, 몬테루카스트를 첨가하여 용해 시킨 직후(0분) 상태에서 어떠한 침전도 확인되지 않았다. 이에 반하여, 몬테루카스트를 첨가하여 60분이 경과한 후 상태에서 몬테루카스트 소듐 염은 탈이온수, 인산염완충액(pH 7.4), 폴리에틸렌 글리콜 400, 소듐 콜레이트에서 흰색의 침전이 석출되었다. 반면, 계면활성제인 트윈 80과 폴록사머 407에서는 매우 미세한 침전이 관찰되었으며 특히 폴록사머 407의 경우 60분까지는 혼탁이 보이지 않다가 마지막 측정 시간인 120분에 침전이 소량 석출되어 있는 것이 관찰되었다. 이에 비하여 소듐 글리코콜레이트의 경우 120분에 소량의 침전이 관찰되기는 하였으나 다른 실험군에 비하여 그 양은 극히 적었으며, 소듐 데옥시콜레이트와 소듐 타우로콜레이트의 경우 120분에도 침전이 거의 관찰되지 않았다.
- [0075] <실험예 2> 몬테루카스트 소듐 염의 용해도 평가
- [0076] 몬테루카스트 소듐 염에 가용화제를 첨가하여, 시간 경과에 따른 몬테루카스트 소듐 염의 용해도 변화를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

- [0077] <2-1> 가용화제의 준비
- [0078] 인산염완충액(phosphate buffered saline, pH 7.4)에 트윈 80(Tween 80), 폴리에틸렌 글리콜 400(polyethylene glycol 400), 폴록사머 407(poloxamer 407)를 0.5%의 농도로 용해시켰다.
- [0079] 또한, 인산염완충액(phosphate buffered saline, pH 7.4)에 소듐 콜레이트(sodium cholate), 소듐 데옥시콜레이트(sodium deoxycholate), 소듐 글리코콜레이트(sodium glycocholate), 소듐 타우로콜레이트(sodium taurocholate)를 10 mM의 농도로 용해시켰다.
- [0080] <2-2> 몬테루카스트 소듐 염의 준비
- [0081] 몬테루카스트 소듐 염을, 탈이온수를 사용하여 몬테루카스트로서 0.4 mg/mL가 되도록 준비하였다.
- [0082] <2-3> 용해도 평가
- [0083] 탈이온수(deionized water), 인산염완충액(phosphate buffered saline, pH 7.4), 인산염완충액(pH 7.4)에 0.5% 농도로 용해시킨 트윈 80, 폴리에틸렌 글리콜 400, 폴록사머 407 및 인산염완충액(pH 7.4)에 10 mM의 농도로 용해시킨 소듐 콜레이트, 소듐 데옥시콜레이트, 소듐 글리코콜레이트, 소듐 타우로콜레이트를 각각 9mL씩 튜브에 담았다. 상기 튜브에, 몬테루카스트 소듐 염 1mL를 첨가하여 최종 40 µg/mL로 희석한 후 진탕하였다. 0, 15, 60분에 시료 1 mL를 취하여 0.5 µm 시린지 필터로 여과하고, 즉시 고압 액체크로마토그래피(High-performance liquid chromatography, HPLC) 이동상으로 1/10 희석한 후, HPLC로 분석하여 농도를 정량하였다. 사용한 HPLC의 세부적인 사항으로는 하기와 같다:
- [0084] 1. HPLC 시스템 : Agilent 1200 series;
- [0085] 2. 이동상 : 0.2% 트리플루오로아세트 엑시드를 함유하는 60% 아세토나이트릴, 10% 메탄올 및 30% 탈이온수 혼합물;
- [0086] 3. 흐름 속도 : 1 mL/분;
- [0087] 4. 컬럼(Column) : Phenomenex Gemini (250×4.5 mm, 5 µm, 100 Å, PN 00G-4435-E0, SN 290750-12);
- [0088] 5. 주입량 : 20 µL; 및
- [0089] 6. UV 파장 : 389 nm.
- [0090] 그 결과를 도 6에 나타내었다.
- [0091] 도 6은 시간 경과에 따른 몬테루카스트 소듐 염의 용해도 변화를 나타내는 이미지이다.
- [0092] 도 6에 나타난 바와 같이, 탈이온수, 인산염완충액(pH 7.4) 및 폴리에틸렌 글리콜 400에서는 시간이 지남에 따라 급격한 농도 감소가 관찰되었다. 반면, 고분자 계면활성제인 트윈 80과 폴록사머 407, 내인성 계면활성제(담즙산)인 소듐 콜레이트, 소듐 데옥시콜레이트, 소듐 글리코콜레이트, 소듐 타우로콜레이트 첨가 시에는 1시간까지 초기 농도를 유지하는 것으로 나타났다.
- [0093] 따라서, 인간 장 부피(human intestinal volume)인 240 mL와 몬테루카스트 임상 용량이 10 mg의 조건에서는 가용화제 공존시, 몬테루카스트를 단독으로 투여하였을 경우보다 용해도가 높은 상태로 오래 유지되어 생체 내 흡수가 우수할 것으로 예상할 수 있다.
- [0094] <실험예 3> 몬테루카스트 소듐 염에 대한 가용화제의 중량비 평가

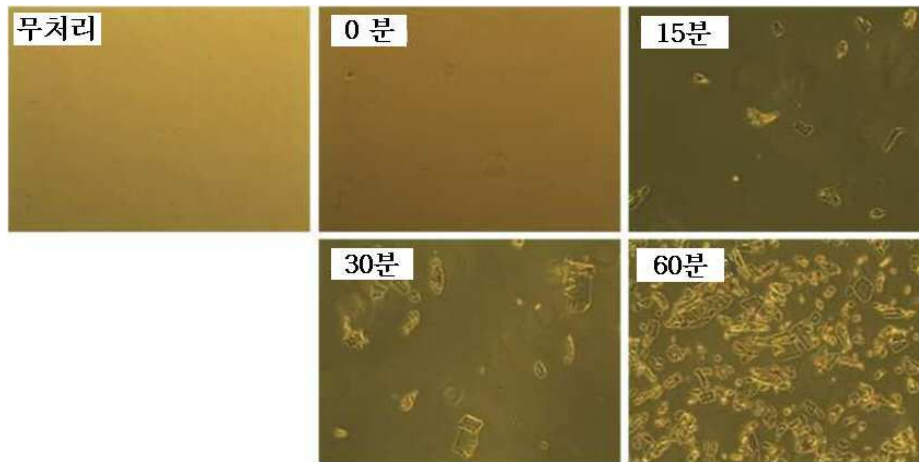
- [0095] 몬테루카스트 소듐 염 1 중량부에 0.1, 1, 10, 100 중량부의 가용화제를 첨가하여, 몬테루카스트 소듐 염의 용해도 변화를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.
- [0096] <3-1> 가용화제의 준비
- [0097] 인산염완충액(phosphate buffered saline, pH 7.4)에 트윈 20 (Tween 20), 트윈 40 (Tween 40), 트윈 60 (Tween 60), 트윈 80(Tween 80), 트윈 85 (Tween 85), 폴리에틸렌 글리콜 400(polyethylene glycol 400), 폴록사머 188 (poloxamer 188), 폴록사머 407(poloxamer 407), 크레모포어 A25 (Cremophor A25), 크레모포어 EL (Cremophor EL), 크레모포어 RH40 (Cremophor RH 40), 크레모포어 RH60 (Cremophor RH60), 소듐 콜레이트(sodium cholate), 소듐 데옥시콜레이트(sodium deoxycholate), 소듐 글리코콜레이트(sodium glycocholate), 소듐 타우로콜레이트(sodium taurocholate)를 각각 0.00444 mg/mL (트윈 40, 트윈 60, 폴록사머 407, 크레모포어 EL, 크레모포어 RH40만 해당), 0.0444 mg/mL, 0.444 mg/mL, 4.44 mg/mL의 농도로 용해시켰다.
- [0098] <3-2> 몬테루카스트 소듐 염의 준비
- [0099] 몬테루카스트 소듐 염을, 탈이온수를 사용하여 몬테루카스트로서 0.4 mg/mL가 되도록 준비하였다.
- [0100] <3-3> 용해도 평가
- [0101] 탈이온수(deionized water), 인산염완충액(phosphate buffered saline, pH 7.4)와 <3-1>에서 준비한 가용화제를 각각 1.8 mL씩 튜브에 담았다. 상기 튜브에, 몬테루카스트 소듐 염 0.2 mL를 첨가하여 최종 40 µg/mL로 희석한 후 진탕하였다(각 가용화제는 몬테루카스트 1 중량부에 대하여 1, 10, 100 중량부가 된다). 0분과 60분에 시료 0.5 mL를 취하여 0.5 µm 시린지 필터로 여과하고, 즉시 고압 액체크로마토그래피(High-performance liquid chromatography, HPLC) 이동상으로 1/10 희석한 후, HPLC로 분석하여 농도를 정량하였다. 사용한 HPLC의 세부적인 사항으로는 하기와 같다:
- [0102] 1. HPLC 시스템 : Agilent 1200 series;
- [0103] 2. 이동상 : 0.2% 트리플루오로아세트익시드를 함유하는 60% 아세토나이트릴, 10% 메탄올 및 30% 탈이온수 혼합물;
- [0104] 3. 흐름 속도 : 1 mL/분;
- [0105] 4. 컬럼(Column) : Phenomenex Gemini (250×4.5 mm, 5 µm, 100 Å, PN 00G-4435-E0, SN 290750-12);
- [0106] 5. 주입량 : 20 µL; 및
- [0107] 6. UV 파장 : 389 nm.
- [0108] 그 결과를 도 7, 도 8 및 도 9에 나타내었다.
- [0109] 도 7 및 도 8은 몬테루카스트 1 중량부에 대하여 가용화제 0.1, 1, 10, 100 중량부일 때 몬테루카스트의 용해도를 0분에서의 농도에 대한 60분에서의 농도 비(%)로 나타낸 이미지이며, 여기서 상기 농도비(%)는 용해된 몬테루카스트의 농도비(%), 즉, 혼합한 후 0분 경과시의 농도에 대한 60분 경과시의 농도 비(%)를 나타낸다.
- [0110] 도 9는 가용화제에 몬테루카스트 첨가 60분 후의 용해도를 도식적으로 나타낸 이미지이다.
- [0111] 도 7, 도 8 및 도 9에 나타난 바와 같이, 트윈 40, 트윈 60, 폴록사머 407, 크레모포어 EL, 크레모포어 RH40의 60분 후의 용해도는 몬테루카스트와 가용화제 1:1 중량비에서도 0분 대비 90% 이상의 용해도로 매우 뛰어난 침전 방지 효과를 보였다. 트윈 20, 트윈 80, 트윈 85, 크레모포어 A25, 크레모포어 RH60은 1:1 중량비에서는 용해도가 낮지만 1:10 중량비부터는 60분 경과시에도 0분의 용해도와 거의 유사할 정도의 침전 방지 효과를 보였다. 또한, 담즙산은 1:100 중량비로 첨가했을 경우에 몬테루카스트의 재침전을 방지할 수 있음을 확인하였다.

- [0112] <실험예 4> 산성 조건에서 가용화제에 의한 몬테루카스트 용해도 변화 평가
- [0113] 몬테루카스트 경구 투여시 생체이용률 증가를 위해서는 위장의 산성 환경에서도 몬테루카스트가 용해된 상태를 유지해야 할 것이므로 이를 평가하기 위하여 하기의 실험을 수행하였다.
- [0114] 이때, 상기 실험예 3의 도 7-8을 통해 중성 조건(pH 7.4)에서 몬테루카스트의 용해도를 우수하게 증가시키는 것으로 확인된 가용화제(트윈 40, 트윈 60, 폴록사머 407, 크레모포어 EL, 크레모포어 RH40)를 선택하였다.
- [0115] <4-1> 가용화제의 준비
- [0116] 인공위액(대한민국 약전 11개정의 제1액, pH 1.2)에 트윈 40, 트윈 60, 폴록사머 407, 크레모포어 EL 또는 크레모포어 RH40을 0.0444 mg/mL의 농도로 용해시켰다.
- [0117] <4-2> 몬테루카스트 소듐 염의 준비
- [0118] 몬테루카스트 소듐 염을, 탈이온수를 사용하여 몬테루카스트로서 0.4 mg/mL가 되도록 준비하였다.
- [0119] <4-3> 용해도 평가
- [0120] 탈이온수(deionized water), 인공위액 (pH 1.2) 및 상기 <4-1>에서 준비한 가용화제를 각각 1.8 mL 씩 튜브에 담았다. 상기 튜브에, 상기 <4-2>에서 준비한 몬테루카스트 소듐 염 0.2 mL를 첨가하여 최종 40 µg/mL로 희석한 후 진탕하였다. 이에 각 가용화제는 몬테루카스트 1 중량부에 대하여 1 중량부가 된다.
- [0121] 몬테루카스트 소듐 염의 첨가 직후(0분)에서와 60분 경과 후, 시료 0.5 mL를 취하여 0.5 µm 시린지 필터로 여과하고, 즉시 고압 액체크로마토그래피(High-performance liquid chromatography, HPLC) 이동상으로 1/10 희석한 후, HPLC로 분석하여 농도를 정량하였다. 사용한 HPLC의 세부적인 사항으로는 하기와 같다.
- [0122] 1. HPLC 시스템 : Agilent 1200 series;
- [0123] 2. 이동상 : 0.2% 트리플루오로아세트 엑시드를 함유하는 60% 아세토나이트릴, 10% 메탄올 및 30% 탈이온수 혼합물;
- [0124] 3. 흐름 속도 : 1 mL/분;
- [0125] 4. 컬럼(Column) : Phenomenex Luna (250×4.6 mm, 5 µm, 100 Å, PN 00G-4252-E0, SN 290750-12);
- [0126] 5. 주입량 : 20 µL; 및
- [0127] 6. UV 파장 : 389 nm.
- [0128] 그 결과를 도 10에 나타내었다.
- [0129] 도 10은 산성 환경에서 몬테루카스트 1 중량부에 대하여 가용화제 1 중량부일 경우 몬테루카스트의 용해도를 0분에서의 농도에 대한 60분에서의 농도비(%)로 표현한 그래프이다.
- [0130] 도 10에 나타난 바와 같이, 가용화제의 첨가 없이 인공위액(pH 1.2)만 있는 조건에서는 0분에서조차 몬테루카스트가 급격히 침전되어, 여과액, 즉 침전을 제외한 용액 부분의 농도는 제조한 농도(40 µg/mL)의 약 2%에 불과하였다.

- [0131] 가용화제를 첨가한 경우, 상기 가용화제의 첨가 없이 인공위액만 있는 경우와 비교하여 몬테루카스트의 침전이 억제되는 것을 확인할 수 있고, 사용한 가용화제들 중 특히 크레모포어류가 산성 조건에서 몬테루카스트의 용해도를 현저히 증가시키는 것으로 나타났다.
- [0132] 이로부터 크레모포어류는 위산에 따른 몬테루카스트의 침전 방지의 측면에서 가장 바람직함을 알 수 있다.
- [0133] <실험예 5> 체내 흡수변화 평가
- [0134] 몬테루카스트 소듐 염과 소듐 타우로콜레이트를 병용투여한 후, 혈장 내 몬테루카스트의 농도를 측정하여 체내 흡수율을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.
- [0135] 8주령의 수컷 스프래그-다우리(Sprague-Dawley, SD) 랫트에 에테르를 흡입시켜 마취시키고, 우측 경동맥에 삽관(PE60)하였다. 이후, 분말 상태의 몬테루카스트 소듐 염(몬테루카스트로서 5 mg/kg)과 소듐 타우로콜레이트(타우로콜레이트로서 8.25 mg/kg)를, 랫트용 미니캡슐과 존데를 사용하여 경구투여 하였다. 대조군으로는 몬테루카스트 소듐 염(몬테루카스트로서 5 mg/kg)을 단독으로 경구투여 하였다. 0, 0.08, 0.17, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 24시간에 걸쳐 300 μ L를 채혈한 후, 동량의 헤파린 염수를 첨가하였다. 12,000 rpm에서 3분간 원심분리를 하고, 상층의 혈장을 -80°C 에서 보관하였다. 상기 혈장에 내부표준품이 들어있는 아세트나이트릴 4배량을 가하여 진탕하고, 원심분리한 후 상층을 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분광계(Liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)를 통해 분석하였다. 사용한 LC-MS/MS의 세부적인 사항으로는 하기와 같다.
- [0136] 1. HPLC 조건
- [0137] - 시스템 : Flexar FX15 UPLC-UVD (Perkin Elmer);
- [0138] - 이동상 : 0.1% 포름산 함유 80% 아세트나이트릴;
- [0139] - 흐름 속도 : 0.4 mL/분;
- [0140] - 컬럼(Column) : SepaxGP-C18, 2.1×5.0 mm, $3 \mu\text{m}$; 및
- [0141] - 주입량 : 10 μL .
- [0142] 2. MS/MS 조건
- [0143] - 시스템 : Waters Quattro microTM API mass spectrometer; 및
- [0144] - ES 포지티브 모드 : 몬테루카스트에 대하여 586.4 - 422.2, 내부 표준품에 대하여 592.4 - 427.2.
- [0145] 그 결과를 도 12에 나타내었다.
- [0146] 도 12는 몬테루카스트 및 소듐 타우로콜레이트 병용처리군과, 몬테루카스트 단독처리군의 체내동태 변화를 나타내는 이미지이다.
- [0147] 도 12에 나타난 바와 같이, 몬테루카스트 및 소듐 타우로콜레이트 병용처리군의 경우, 몬테루카스트 단독처리군과 비교시 AUC와 C_{max} 가 약 2-3배 증가하였고, T_{max} 는 1/3 단축되어 흡수가 신속하게 일어나는 것을 확인하였다. 따라서, 소듐 타우로콜레이트 등의 가용화제는 몬테루카스트의 체내 흡수에 큰 영향을 준다는 사실을 예상할 수 있다.

도면

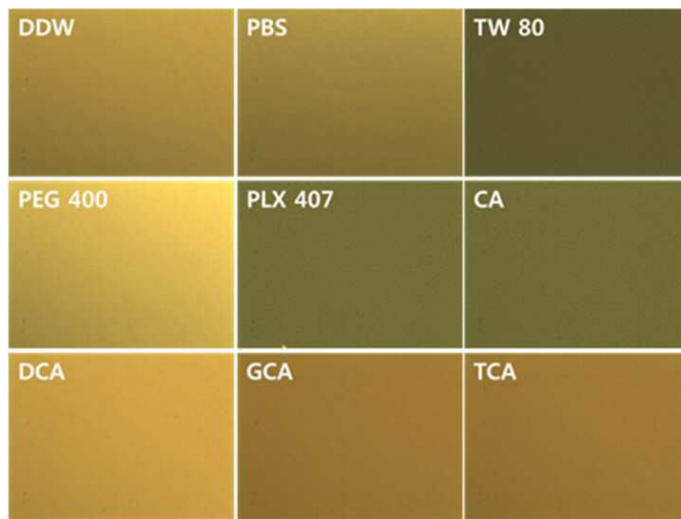
도면1



도면2

분 가용 화제	0	5	10	15	30	45	60	120
DDW								
PBS								
TW 80								
PEG 400								
PLX 407								
CA								
DCA								
GCA								
TCA								

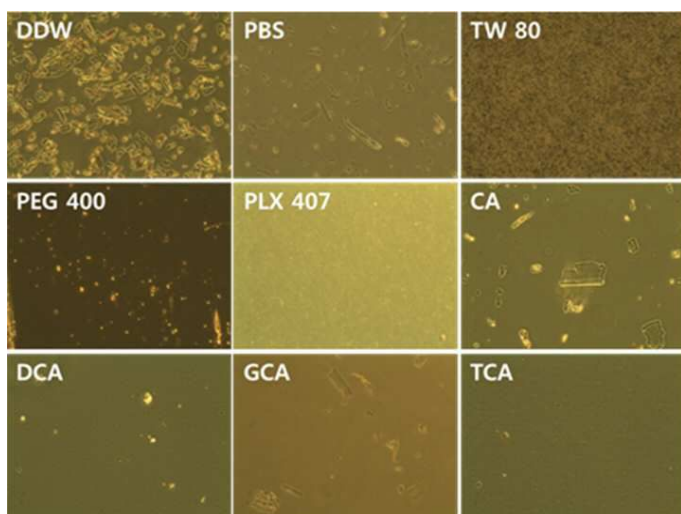
도면3



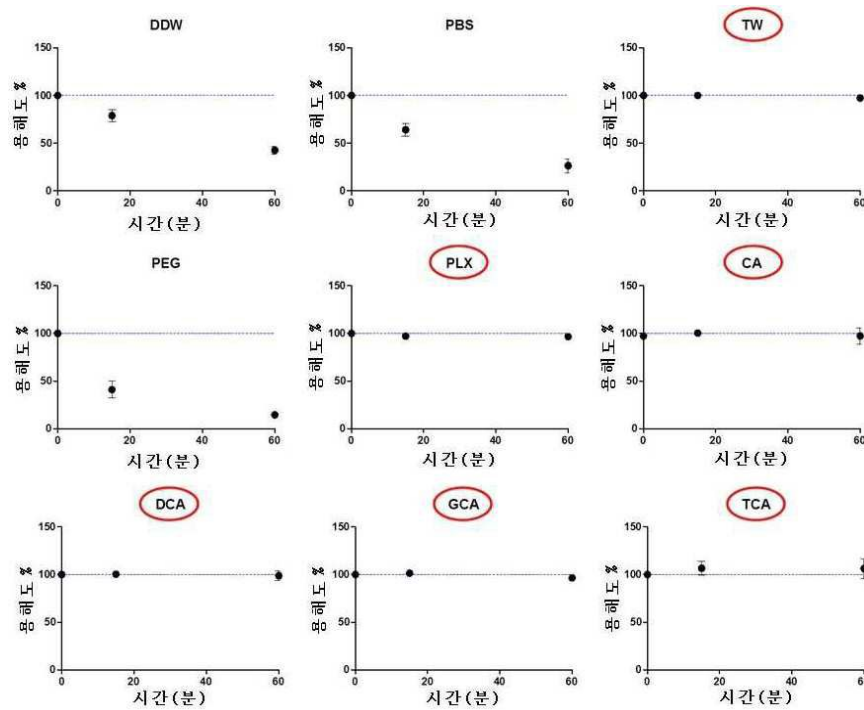
도면4



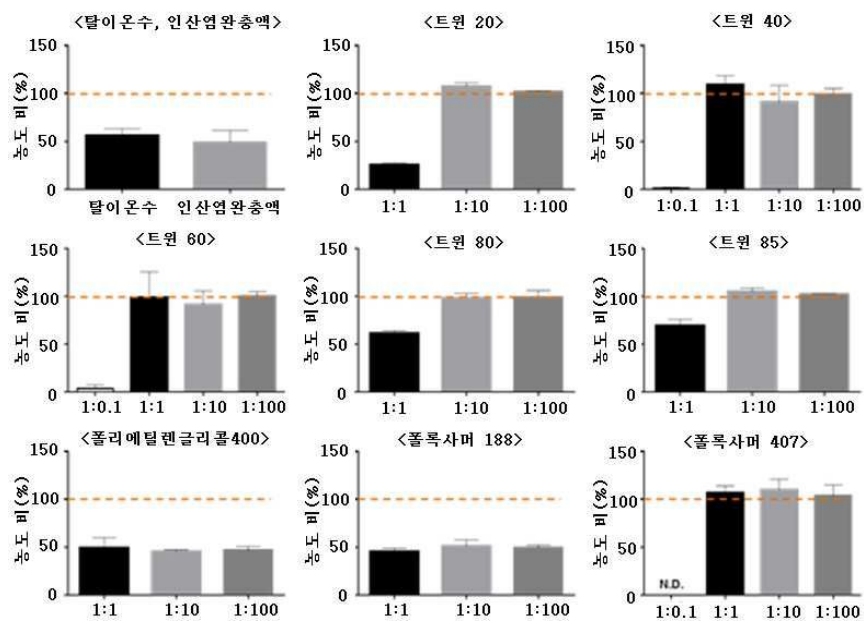
도면5



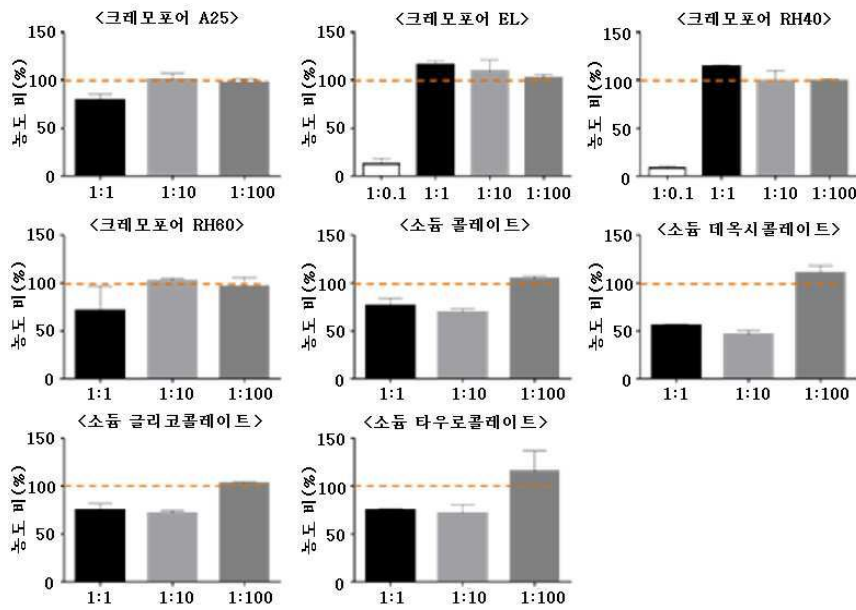
도면6



도면7



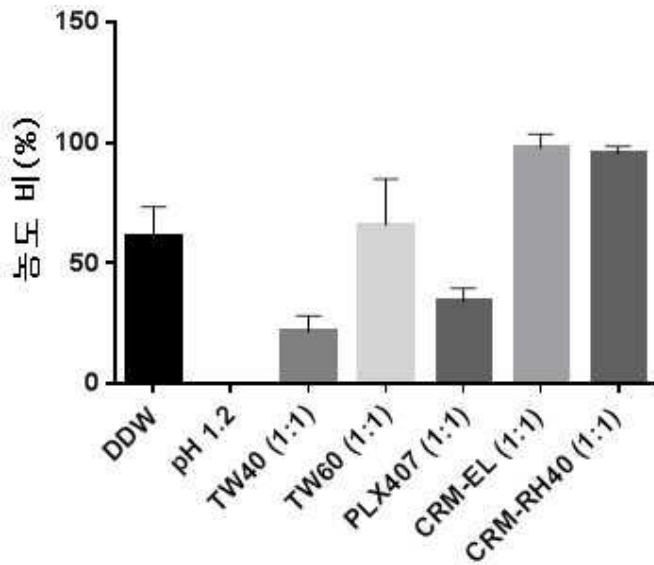
도면8



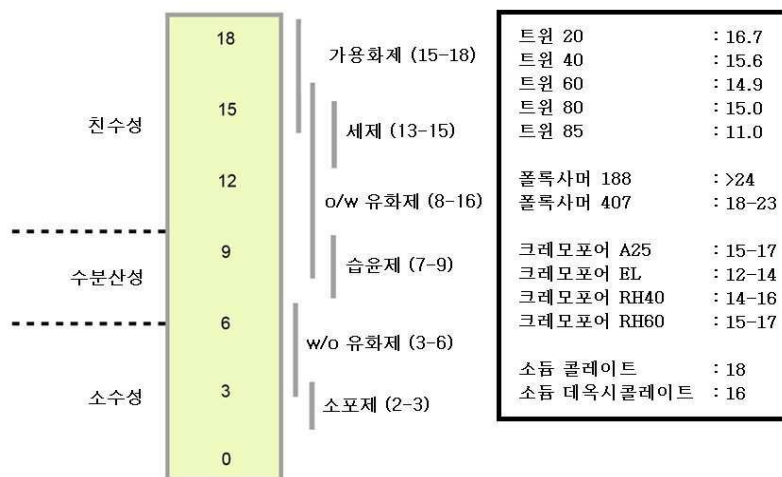
도면9

	1:0.1	1:1	1:10	1:100	농도 비(%)	
탈이온수					0-50	
인산염원충액					50 < % ≤ 65	
트윈 20	*				65 < % ≤ 80	
트윈 40					80 < % ≤ 90	
트윈 60					90 <	
트윈 80	*					
트윈 85	*					
폴리에틸렌 글리콜 400	*					
폴록사머 188	*					
폴록사머 407						
크레모포어 A25	*					
크레모포어 EL						
크레모포어 RH40						
크레모포어 RH60	*					
소듐 콜레이트	*					
소듐 테옥시콜레이트	*					
소듐 글리코콜레이트	*					
소듐 타우로콜레이트	*					

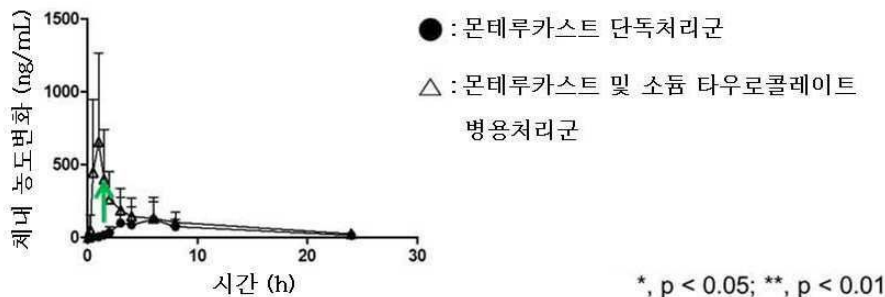
도면10



도면11



도면12



	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	AUC ₀₋₄ /AUC ₀₋₂₄ (%)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)
●	1264.7 ± 541.8	13.8 ± 18.7	5.4 ± 1.9	217.7 ± 164.7
△	2654.3 ± 1493.7	42.1 ± 17.3*	1.5 ± 1.0**	743.1 ± 622.1