



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0112747
(43) 공개일자 2014년09월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/717 (2006.01) **A61K 31/352**

(2006.01)

A61P 3/04 (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0027189

(22) 출원일자 2013년03월14일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 (신촌동)

(72) 발명자

황성주

서울특별시 송파구 문정로 83 삼성래미안아파트 128-2014

차광호

경기도 용인시 기흥구 용구대로 1890번길 45, 304호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인다나

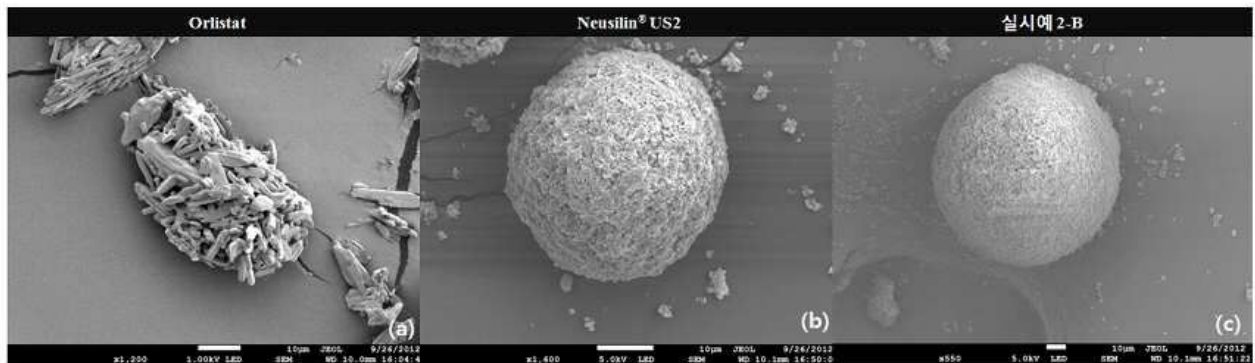
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **리파아제 저해제의 용출율이 증진되고 부작용이 감소된 약학적 제제 및 그의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 리파아제 저해제 및 다공성 흡착제를 포함하고, 다공성 흡착제 상에 리파아제 저해제의 박막이 형성되어 있는 용출율 증진 및 오일 유출 부작용의 감소를 위한 약학적 제제 및 그의 제조방법을 제공한다.

대표도 - 도1



도 1 . SEM image; (a) 비교예 1, (b) 노이실린 US2 원료, (c) 실시예 2-B

(72) 발명자

선보경

인천광역시 남동구 논고개로 176번길 36, 205호

강한

인천광역시 남동구 논고개로 187번길 12, 301호

송인호

경기도 부천시 소사구 소사로 191

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A092018

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 보건복지부

연구사업명 보건의료연구개발사업

연구과제명 슈퍼제네릭DDS기반기술개발사업

기 여 율 1/1

주관기관 성균관대학교

연구기간 2009.11.01 ~ 2014.10.31

특허청구의 범위

청구항 1

다공성 흡착제 상에 리파아제 저해제의 박막을 형성하는 것을 포함하는 용출율의 증진 및 오일 유출 부작용의 감소를 위한 비만 예방 또는 치료용 약학적 제제의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

리파아제 저해제는 리프스타틴(Lipstatin), 판클리신스(Panclitics), 헤스페리딘(Hesperidin), 에벨락톤즈(Ebelactones), 에스테라스틴(Esterastin), 발리락톤(Valilactone), 오를리스타트(Orlistat), 세틸리스타트(Cetilistat), 이들의 유도체 및 약리학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 리파아제 저해제는 오를리스타트 또는 세틸리스타트인 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

다공성 흡착제 상의 리파아제 저해제의 박막은 리파아제 저해제를 용융 또는 용해한 후 다공성 흡착제를 가함으로써 수행되는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

다공성 흡착제 상의 리파아제 저해제의 박막은 리파아제 저해제와 다공성 흡착제를 혼합한 후 리파아제 저해제를 용융 또는 용해시킴으로써 수행되는 것인 방법.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서,

리파아제 저해제의 용융은 초임계 유체의 존재 하에서 가온 및 가압하여 수행되는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

리파아제 저해제의 용융은 40 내지 50℃ 및 90 내지 110 바에서 수행되는 것인 방법.

청구항 8

제4항 또는 제5항에 있어서,

리파아제 저해제의 용융은 리파아제 저해제의 융점 이상의 온도로 가열함으로써 수행되는 것인 방법.

청구항 9

제4항 또는 제5항에 있어서,

리파아제 저해제의 용해는 휘발성 유기 용매에 리파아제 저해제를 용해시킴으로써 수행되는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

휘발성 유기 용매는 메탄올, 에탄올, 아세톤, 아세토니트릴, 디클로로메탄올, 프로판올 또는 이들의 혼합물인 것인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서,

다공성 흡착제 상에 리파아제 저해제의 박막을 형성한 후, 휘발성 유기 용매를 제거하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 12

제4항 또는 제5항에 있어서,

리파아제 저해제의 용융 또는 용해시 비휘발성 용제, 가용화제 및 계면활성제를 사용하지 않는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제1항에 있어서,

다공성 흡착제는 리파아제 저해제 1 중량부에 대하여 1 내지 50 중량부로 포함되는 것인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서,

다공성 흡착제는 마그네슘알루미늄노메타실리케이트, 제올라이트, MCM-41, SBA-15, 경질무수규산, 규산알루미늄산 마그네슘, 카보폴, 셀룰로오스 파우더, 크로스포비돈, 전분글리콜산나트륨, 크로스카멜로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이들의 혼합물인 것인 방법.

청구항 15

리파아제 저해제 및 다공성 흡착제를 포함하고, 다공성 흡착제 상에 리파아제 저해제의 박막이 형성되어 있는 용출을 증진 및 오일 유출 부작용의 감소를 위한 비만 예방 또는 치료용 약학적 제제.

청구항 16

제 15항에 있어서,

리파아제 저해제는 리프스타틴(Lipstatin), 판클리신스(Panclitics), 헤스페리딘(Hesperidin), 에벨락톤즈(Ebelactones), 에스테라스틴(Esterastin), 발리락톤(Valilactone), 오를리스타트(Orlistat), 세틸리스타트(Cetilistat), 이들의 유도체 및 약리학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제제.

청구항 17

제16항에 있어서,

리파아제 저해제는 오를리스타트 또는 세틸리스타트인 것인 제제.

청구항 18

제15항에 있어서,

리파아제 저해제를 30 내지 180mg로 포함하는 것인 제제.

청구항 19

제15항에 있어서,

다공성 흡착제는 리파아제 저해제 1 중량부에 대하여 1 내지 50 중량부로 포함되는 것인 제제.

청구항 20

제15항에 있어서,

다공성 흡착제는 마그네슘알루미늄노메타실리케이트, 제올라이트, MCM-41, SBA-15, 경질무수규산, 규산알루미늄산 마그네슘, 카보폴, 셀룰로오스 파우더, 크로스포비돈, 전분글리콜산나트륨, 크로스카멜로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이들의 혼합물인 것인 제제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 리파아제 저해제의 용출율이 증진되고 부작용이 감소된 약학적 제제 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 리파아제는 위액, 이자액 및 장액 속에 분비되어 패, 신장, 부신, 지방조직, 태반 등의 각종 조직에 존재하는 수용성 효소로서 불용성 지질 내의 에스테르 결합을 가수분해한다. 예를 들어, 인간 췌장 리파아제는 인간의 소화계에서 식이성 지방 내에 포함된 트리글리세라이드를 모노글리세라이드와 지방산으로 분해함으로써 지방의 체내 흡수를 돕는다.

[0003] 한편, 리파아제 저해제는 위 및 췌장 등의 리파아제의 작용을 억제할 수 있는 화합물을 지칭하며, 상기와 같은 리파아제의 작용이 억제되면 분해되지 않은 트리글리세라이드가 장에서 흡수되지 않고 분변 중에 배설되어 지방 흡수의 억제 및 체중 감소의 효과를 얻을 수 있다.

[0004] 이러한 리파아제 저해제로는 리프스타틴(Lipstatin), 오를리스타트(Orlistat), 판클리신스(Panclitics), 헤스페리딘(Hesperidin), 에벨락톤즈(Ebelactones), 에스테라스틴(Esterastin) 및 발리락톤(Valilactone) 등이 있다.

[0005] 그 중, 오를리스타트는 스트렙토마이세스 톡시트리시니 (Streptomyces toxytricini) 박테리아에서 추출한 립

스타틴 유도체로써 강력한 리파아제 억제제이다. 오를리스타트는 체내에서 리파아제의 활성부위에 결합함으로써 리파아제 활성을 억제하는 것으로 밝혀졌고, 미국특허공보 제 4,598,089호에 비만과 고지혈증의 억제 또는 예방에 유용한 것으로 공지되어 있다.

[0006] 그러나, 오를리스타트는 생물 환경에서 낮은 용해도 및 용해 속도를 나타내어 단지 일정 %의 약물 분자만이 결정으로부터 용해되므로, 충분한 생리활성을 위해 보다 높은 용량이 투여되어야 하는 문제가 있다. 이에 오를리스타트의 용해도를 개선시켜 생체이용률을 향상시키고자 많은 연구가 진행되었으며, 대한민국 공개특허 제 2009-0112508호에서는 분쇄를 통해 1-400um 의 입자크기를 가지는 오를리스타트 함유 제제가 개시되어있다. 하지만, 상기 문헌에 의하더라도 기존 제제에 비해 10분째 용출율이 약 1.4배 정도만 빠르게 나타날 뿐이어서 난용성 화합물인 오를리스타트의 용해도 문제는 여전히 남아있다.

[0007] 또한, 난용성 문제뿐만 아니라, 오를리스타트 복용 시 리파아제의 저해 작용으로 인해 지방 또는 오일이 항문으로 유출되거나 유상 반점변, 지방/유성변, 절박변 등의 부작용이 발생하는 문제점이 있다. 이와 같은 부작용들은 오를리스타트 처방을 매우 꺼리게 만드는 요소로 작용하여 이들 부작용들을 개선시킨 조성물을 개발하고자 많은 연구가 진행되었다. 그러나, 현재까지 오를리스타트와 같은 리파아제 저해제의 용출율을 증진시키면서 동시에 오일 유출의 부작용을 감소시킨 약학적 제제에 대하여는 알려진 바 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 따라서, 본 발명자들은 이와 같은 난용성 약물인 리파아제 저해제의 용해도 문제 및 지방 또는 오일의 항문 유출 문제를 동시에 해결할 수 있는 약학적 제제 및 이의 제조방법을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명자들은 기존의 문제점, 즉, 리파아제 저해제의 낮은 용해성 및 오일 유출의 부작용을 개선시킬 수 있는 새로운 약학적 제제에 대해 연구하였다. 그 결과 다공성 흡착제 상에 리파아제 저해제의 박막을 형성하면 리파아제 저해제의 용출율을 높이면서 동시에 리파아제 저해제가 용출되고 난 후 빈 다공성 흡착제에 오일이 재흡착되어 오일 유출의 부작용을 개선할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[0010] 따라서 본 발명은 다공성 흡착제 상에 리파아제 저해제의 박막을 형성하는 것을 포함하는 용출율의 증진 및 오일 유출 부작용의 감소를 위한 비만 예방 또는 치료용 약학적 제제의 제조방법을 제공한다. 본 발명에 있어서 리파아제 저해제의 종류는 제한되지 않는다. 예를 들어, 리파아제 저해제는 리프스타틴(Lipstatin), 판클리신스(Panclitics), 헤스페리딘(Hesperidin), 에벨락톤즈(Ebelactones), 에스테라스틴(Esterastin), 발리락톤(Valilactone), 오를리스타트(Orlistat), 세틸리스타트(Cetilistat), 이들의 유도체 및 약리학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다. 바람직하게는, 리파아제 저해제는 오를리스타트 또는 세틸리스타트일 수 있다.

[0011] 리파아제 저해제를 용융 또는 용해하고 다공성 흡착제를 가하여 다공성 흡착제 상에 리파아제 저해제의 박막을 형성할 수 있다. 본 발명에서 리파아제 저해제를 용융 또는 용해시키는 것과 다공성 흡착제를 가하는 것의 순서는 제한되지 않는다. 예를 들어, 리파아제 저해제를 용융 또는 용해한 후 다공성 흡착제를 가하여 다공성 흡착제 상에 리파아제 저해제의 박막을 형성할 수도 있고 리파아제 저해제와 다공성 흡착제를 혼합한 후 용융 또는 용해하여 다공성 흡착제 상에 리파아제 저해제의 박막을 형성할 수도 있다.

[0012] 본 발명에 있어서, 리파아제 저해제의 용융 또는 용해는 리파아제 저해제를 액화할 수 있는 것이면 어떤 방법 이든 제한되지 않는다. 본 발명의 한 구체예에서, 초임계 유체의 존재 하에서 가온 및 가압하여 리파아제 저해제를 용융시킬 수 있다. 초임계 유체의 존재 하에서 가온 및 가압하면 리파아제 저해제의 용점이 낮아져 리파아제 저해제가 용융된다. 본 발명에 있어서 초임계 유체는 초임계 이산화탄소일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 초임계 이산화탄소의 존재 하에 40 내지 50℃ 로 가온하고 90 내지 110 바로 가압하여 리파아제 저해제를 용융시킬 수 있다.

[0013] 본 발명의 한 구체예에서, 리파아제 저해제의 용점 이상의 온도로 가열하여 리파아제 저해제를 용융시킬 수

있다. 예를 들어, 올리스타트와 다공성 흡착제를 혼합한 후 90℃ 이상으로 가열하여 올리스타트를 용융시킬 수 있다.

[0014] 본 발명의 한 구체예에서, 휘발성 유기 용매를 이용한 용매 증발법에 의해 리파아제 저해제를 용해시킬 수 있다. 휘발성 유기 용매는 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 아세톤, 아세토니트릴, 디클로로메탄올, 프로판올 또는 이들의 혼합물일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 리파아제 저해제를 휘발성 유기 용매에 용해하고 다공성 흡착제를 가하여 다공성 흡착제 상에 리파아제 저해제의 박막을 형성한 후 휘발성 유기 용매를 제거하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0015] 본 발명에 따른 약학적 제제의 제조방법은 리파아제 저해제의 용융 또는 용해시 비휘발성 용제, 가용화제 및 계면활성제를 사용하지 않는 것을 특징으로 한다. 비휘발성 용제, 가용화제 및 계면활성제는 난용성 약물인 리파아제 저해제의 용해도를 개선하기 위하여 많이 쓰이는 물질이나 본 발명에 따르면 이러한 물질을 사용하지 않고도 리파아제 저해제의 용해도 문제를 해결하여 용출율을 증진시킬 수 있다. 본 발명에 따르면 리파아제 저해제를 용융시키거나, 휘발성 유기 용매에 용해시킨 후 휘발성 용매를 제거함으로써 다공성 흡착제 상에 리파아제 저해제로만 구성된 다공성 박막을 형성할 수 있다. 리파아제 저해제가 올리스타트인 경우, 다공성 박막의 형성은 도 1에 도시한 바와 같이 주사전자현미경으로 관찰하여 확인할 수 있다. 기존의 올리스타트 원료 및 본 발명의 올리스타트 제제의 morphology를 관찰한 결과, 본 발명의 제제는 기존의 올리스타트 제제와는 다른 새로운 형태의 박막을 형성함을 알 수 있다. 이러한 박막의 형성을 통하여 하기에서 상세하게 기술하는 바와 같이 빠른 용출율을 확보할 수 있다. 또한 용제, 가용화제 또는 계면활성제를 사용하지 않기 때문에 이들 첨가제에 의해 발생할 수 있는 부작용의 발생을 예방할 수 있다.

[0016] 본 발명의 한 구체예에서, 다공성 흡착제는 리파아제 저해제 1 중량부에 대하여 1 내지 50 중량부로 포함될 수 있다. 예를 들어, 다공성 흡착제는 리파아제 저해제 1 중량부에 대하여 1 내지 30 중량부, 1.5 내지 15 중량부, 2 내지 13 중량부, 3 내지 10 중량부 또는 3 내지 8 중량부로 포함될 수 있다. 또한 다공성 흡착제는 약학적으로 허용 가능하기만 하면 제한 없이 사용 가능하다. 본 발명의 한 구체예에서, 다공성 흡착제는 마그네슘알루미늄노메타실리케이트, 제올라이트, MCM-41, SBA-15, 경질무수규산, 규산알루미늄산마그네슘, 카보폴, 셀룰로오스 파우더, 크로스포비돈, 전분글리콜산나트륨, 크로스카멜로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0017] 본 발명은 또한 리파아제 저해제 및 다공성 흡착제를 포함하고, 다공성 흡착제 상에 리파아제 저해제의 박막이 형성되어 있는 용출을 증진 및 오일 유출 부작용의 감소를 위한 비만의 예방 또는 치료용 약학적 제제를 제공한다.

[0018] 본 발명에 있어서 리파아제 저해제의 종류는 제한되지 않는다. 예를 들어, 리파아제 저해제는 리프스타틴(Lipstatin), 판클리신스(Panclitics), 헤스페리딘(Hesperidin), 에벨락톤즈(Ebelactones), 에스테라스틴(Esterastin), 발리락톤(Valilactone), 올리스타트(Orlistat), 세틸리스타트(Cetilistat), 이들의 유도체 및 약리학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다. 바람직하게는, 리파아제 저해제는 올리스타트 또는 세틸리스타트일 수 있다.

[0019] 본 발명의 한 구체예에서, 리파아제 저해제를 유효성분으로 함유하는 약학적 제제는 리파아제 저해제를 30 내지 180mg으로 포함할 수 있다.

[0020] 본 발명의 한 구체예에서, 리파아제 저해제 1 중량부에 대하여 다공성 흡착제를 1 내지 50 중량부로 포함할 수 있다. 다공성 흡착제는 상기에서 기술한 바와 같다.

[0021] 본 발명의 리파아제 저해제를 유효성분으로 함유하는 약학적 제제는 경구투여를 위한 제제일 수 있다. 예를 들어, 캡슐제, 정제, 피복정, 과립제, 산제일 수 있다. 경구 투여를 위한 제제의 경우, 허용 가능한 약제학적 담체는 희석제, 방부제, 결합제, 윤활제, 붕괴제, 팽윤제, 충진제, 안정화제 및 이의 조합을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 담체는 또한 가소제, 색소, 색료, 안정화제 및 유동화제를 포함할 수 있는 코팅 조성물의 모든 성분들을 포함할 수 있다. 적합한 코팅 물질의 예로는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트와 같은 셀룰로오스 중합체; 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 아크릴산 중합체 및 공중합체, 및 메타크릴수지, 제인, 셀락 및 다당류를 포함한다. 추가적으로, 상기 코팅 물질은 가소제, 색소, 색료, 유동화제, 안정화제, 다공 형성제 및 계면활성제와 같은 통상적인 담체를 함유할 수 있다. 임의의 약제학적으로 허용되는 부형제는 희석제, 결합제, 윤활제, 붕괴제, 색료, 안정화제 및 계면활성제를 포함한다.

- [0022] 회석제는 일반적으로 고체 투여 형태의 부피를 증가시키는 데 필요하며, 이로써 정제의 압축 또는 비드 및 과립의 형성을 위한 입자 크기가 제공된다. 적합한 회석제는, 이칼슘 포스페이트 이수화물, 황산칼슘, 락토스, 수크로스, 만니톨, 소비톨, 셀룰로오스, 미결정질 셀룰로오스, 카올린, 염화나트륨, 건조 전분, 가수분해된 전분, 전호화 전분, 이산화규소, 산화티탄, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 및 분말화된 슈거를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 결합제는 고체 투여 제형에 접착 특성을 부여하여 정제 또는 비드 또는 과립이 투여 형태로 조성된 후에도 손상되지 않은 채로 존재하는 것을 보장하기 위해 사용된다. 적합한 결합 물질은, 전분, 전호화 전분, 젤라틴, 당(수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 락토스 및 소비톨을 포함하는), 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 아카시아, 트래거컨트, 알긴산나트륨과 같은 천연 및 합성 검, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 및 비검(veegum)을 포함한 셀룰로오스, 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메트아크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리아크릴산/폴리메타크릴산 및 폴리비닐피롤리돈과 같은 합성 중합체를 포함한다.
- [0023] 윤활제는 정제 제조를 용이하게 하기 위해 사용된다. 적합한 윤활제의 예는, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 글리세롤 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 탈크 및 미네랄 오일을 포함한다.
- [0024] 붕괴제는 투여 후 투여 형태의 붕괴 또는 부서짐을 용이하게 하기 위해 사용되며, 일반적으로, 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 카복시메틸 전분, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 전호화 전분, 점토, 셀룰로오스, 알기닌, 검 또는 가교결합된 PVP와 같은 가교-결합된 중합체를 포함한다.
- [0025] 안정화제는 예로 산화 반응을 포함한 약물 분해 반응을 억제하거나 지연시키기 위해 사용된다. 적합한 안정화제는, 항산화제, 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산, 이의 염 및 에스테르; 비타민 E, 토코페롤 및 이의 염; 나트륨 메타바이설파이트와 같은 설파이트; 시스테인 및 이의 유도체; 구연산; 프로필 갈레이트, 및 부틸화된 하이드록시아니솔(BHA)를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0026] 이렇게 새로운 형태의 박막을 형성하여 제조된 리파아제 저해제를 유효성분으로 함유하는 약학적 제제의 하나의 예로써, 오를리스타트 제제, 기존의 오를리스타트 원료 및 제니칼의 비교 용출 시험을 한 결과 기존의 오를리스타트 원료 및 제니칼(로슈사)보다 본 발명의 오를리스타트 제제가 현저하게 빠른 용출율을 나타냄을 확인 하였다(도 2). 또한 리파아제 활성 측정 결과 본 발명의 오를리스타트 제제는 빠른 용출율로 인하여 리파아제 활성을 빠르게 억제하는 효과가 있음을 확인하였다(도 3). 이들 결과를 토대로, 생체 내에서 실제로 지방 분해 억제 효과를 확인하기 위하여 오를리스타트 원료, 현재 시판되고 있는 제니칼 제제 및 본 발명의 오를리스타트 제제를 포함하는 제제를 랫트에 경구 투여한 후 시간에 따른 혈중 트리글리세라이드의 농도를 분석하였다. 분석 결과 본 발명의 오를리스타트 제제를 투여한 군에서의 혈중 트리글리세라이드의 농도가 다른 군에 비하여 낮게 나타났는데 이는 본 발명의 오를리스타트 제제의 지방분해 억제효과가 우수함을 의미한다(도 4). 따라서, 본 발명의 약학적 제제는 기존의 제제에서 사용된 것보다 적은 약물을 사용하고도 동일 유사한 효과를 얻을 수 있다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 목적인 생체 내에서 오일 유출의 부작용의 감소 여부를 확인하고자 본 발명의 오를리스타트 제제를 랫트를 모델로 하여 시험하였다. 오를리스타트 원료, 현재 시판되고 있는 제니칼 제제 및 본 발명의 제제를 랫트에 경구 투여한 후 항문으로부터 오일이 유출된 개체의 수를 평가하였다. 그 결과, 시험예 5에서 확인할 수 있는 바와 같이, 현재 시판중인 제니칼 제제를 투여한 랫트의 오일 유출 개체수에 비해 본 발명에 따른 오를리스타트 제제의 경우 오일 유출의 개체수가 훨씬 적은 것으로 확인되었다. 이는 본 발명의 제제가 오일 유출 부작용을 월등히 감소시킴을 나타낸다. 시험예 6의 인간을 통한 실험 결과에서도 마찬가지로 제니칼을 투여한 실험군에 비해 본 발명의 오를리스타트 제제를 투여한 실험군에서 오일 유출이 현저히 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

발명의 효과

- [0028] 본 발명에 따른 리파아제 저해제를 유효성분으로 함유하는 약학적 제제는 다공성 흡착제 상에 리파아제 저해제의 박막을 형성시키는 것을 통해 난용성인 리파아제 저해제의 용해도 문제를 해결하는 한편 위장관 내에서 리파아제 저해제의 방출 후, 빈 다공성 흡착제에 유리 오일을 재흡수시킴으로써 기존의 제제의 오일 또는 지방의 항문 유출의 부작용을 감소시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명에 의해 제조된 리파아제 저해제를 함유하는 약학적 제제의 주사전자 현미경 사진이다.

도 2는 본 발명의 한 구체예에 따른 오를리스타트 제제 및 비교예의 비교 용출 시험 결과를 보여준다.

도 3은 본 발명의 한 구체예에 따른 오를리스타트 제제 및 비교예의 리파아제 활성 시험 결과를 보여준다.

도 4는 본 발명의 한 구체예에 따른 오를리스타트 제제 및 비교예를 투여한 SD-랫트 모델에서의 혈중 트리글리세라이드의 농도 변화 결과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하, 본 발명을 실시예를 통해 상세히 설명한다. 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

<비교예 1>

오를리스타트 원료(주식회사 Biocon, 인도)

<비교예 2>

현재 시판되고 있는 로슈사의 제니칼 제제

<실시예1> 초임계 유체를 이용한 흡착/코팅 공정

하기 표 1의 1-A 내지 1-H 및 비교예 3의 각 조성비율에 따라 오를리스타트 및 다공성 흡착제 (노이실린 UFL2; Fuji chemical, 일본)를 충분히 혼합한 후 고압 베슬에 넣고 밀봉시켰다. 이 후 각 조성의 온도/압력 조건에 따라 고압 베슬을 가온 및 CO₂ 펌프를 이용하여 가압하였다. 이때, 오를리스타트는 초임계 CO₂(주식회사 한미가스, 한국)에 의해 용점이 저하하게 되며, 표 2 에 나타난 바와 같이 모든 오를리스타트가 녹는다. 녹은 오를리스타트는 초임계 유체의 도움을 받아 다공성 흡착제에 흡착/코팅하게 된다. 90분 동안 유지시킨 후, 30분에 걸쳐 서서히 감압 및 감온하여 흡착/코팅 공정을 마쳤다.

표 1. 초임계 흡착/코팅 공정 조건 및 조성물

조건 조성물	온도 (°C)	압력 (bar)	오를리스타트 (%)	다공성흡착제: 노이실린 (%)	10 분째 용출률 %
1-A	35	80	54	46	58.7
1-B	35	120	54	46	51.8
1-C	45	80	54	46	60.5
1-D	45	120	54	46	63.4
1-E	55	80	54	46	56.7
1-F	55	120	54	46	63.2
1-G	45	100	20	80	84.5
1-H	45	100	40	60	82.5
비교예 1	-	-	-	-	7.0
비교예 2	-	-	-	-	7.9
비교예 3	45	100	60	40	46.4

표 2. 압력에 따른 오클리스타트 녹는점 변화

압력 (bar)	오클리스타트 녹는점
23	40
32	35
37	30
40	25
43	20
48	15

[0038]

[0039] <실시예2> 다양한 다공성 흡착제를 사용한 초임계 흡착/코팅 공정

[0040] 초임계 흡착 공정을 이용하여 오클리스타트를 다양한 흡착제 즉, 노이실린[®] UFL2(Fuji chemical, 일본) 노이실린[®] US2(Fuji chemical, 일본), MCM-41(Simna Co., Ltd., 미국), SBA-15, 에어로실(Tianjin Yinzhong Chemical Co.Ltd) 및 제올라이트(shijiazhuang Hejia Chemicals)에 흡착시켰다. SBA-15는 Jana, S.K., 2004. Pore size control of mesoporous molecular sieves using different organic auxiliary chemicals. Microporous Mesoporous Mater. 68, 133-142에 기술된 방법에 따라 합성하여 사용하였다. 공정 조건은 45도 100바에서 진행하였다.

표 3. 다양한 다공성 흡착제를 이용한 초임계 흡착/코팅 공정

조건 조성물	온도 (°C)	압력 (bar)	오클리스 타트 (%)	다공성흡 착제 (%)	다공성흡 착제 종류	10분재 용출률 %
2-A	45	100	40	60	노이실린 [®] UFL2	82.5
2-B	45	100	40	60	노이실린 [®] US2	58.2
2-C	45	100	40	60	MCM-41	32.6
2-D	45	100	40	60	SBA-15	72.3
2-E	45	100	40	60	에어로실	65.7
2-F	45	100	40	60	제올라이 트	70.9
비교예 1	-	-	-	-	-	7.0
비교예 2	-	-	-	-	-	7.9

[0041]

[0042] 실시예3. 용융법 및 용매증발법을 이용한 흡착/코팅 공정

[0043] 오클리스타트:노이실린 비율을 40:60으로 용융법 및 용매 증발법을 이용하여 다공성 흡착제에 흡착/코팅시켰다.

[0044] 용융법은 오클리스타트 및 노이실린을 충분히 혼합한 후, 섭씨 90도로 가온하여 오클리스타트를 녹인 후 다공성 흡착제에 흡착/코팅시켰다(실시예 3-A).

[0045] 용매 증발법은 오클리스타트를 에탄올(주식회사 삼전 순약 공업, 한국)에 녹인 후, 오클리스타트 용액에 다공성 흡착제를 현탁한 후, 에탄올을 증발 시켜 오클리스타트를 다공성 흡착제에 흡착/코팅하였다(실시예 3-B).

- [0046] <시험예 1>
- [0047] 주사전자현미경을 통한 morphology 관찰시험
- [0048] 주사전자현미경(JSM-7000F, JEOL, 일본)을 통해 실시예 및 비교예 1의 morphology를 관찰하였다 (도1). 그 결과 비교예 1의 경우, 수십 um 의 침상 결정이 실타래같이 얽혀있는 모습인 반면, 실시예 2-B의 경우 오를리스타트가 다공성 흡착제 내부 포어 또는 표면에 흡착/코팅됨에 따라 오를리스타트 원료의 모습은 나타나지 않았다. 이는 다공성 흡착제 상에 오를리스타트의 박막이 형성되었음을 의미한다.
- [0049] <시험예 2>
- [0050] 비교용출시험
- [0051] 실시예 1 내지 3에 의해 제조된 조성과 비교예 1 및 2에 의해 제조된 조성을 비교용출 시험을 진행하였다. 용출 조건은 1% 라우릴 황산 나트륨 용액(주식회사 덕산, 한국) 900ml에 paddle 법 75 rpm 으로 이루어졌으며, 오를리스타트 농도는 HPLC-UV를 이용하여 정량하였다.
- [0052] 그 결과 도 2에 도시한 바와 같이, 비교예 1 및 2에 비해 다공성 흡착제에 오를리스타트를 흡착/코팅시킨 경우 월등히 빠른 용출율을 나타내었다.
- [0053] <시험예 3>
- [0054] In-vitro 리파아제 억제시험
- [0055] 리파아제 억제 시험은 p-니트로페닐 팔미테이트 (p-NPP; Sigma Co., Ltd., 미국)를 사용하여 p-NPP가 리파아제에 의해 에스테르 결합이 잘리면서 팔미트산과 형광을 띄는 p-니트로페닐로 분해되는 원리를 이용하여 정량하였다(ref. Dolenc et al., 2010. Nanosized particles of orlistat with enhanced invitro dissolution rate and lipase inhibition. Int. J. Pharm. 396, 149-155).
- [0056] 즉, 96-well 에 78ul 효소반응 용액, 20 ul 리파아제 현탁액(돼지로부터 추출, Sigma Co., Ltd., 미국) 및 2 ul 비교용출 시험액을 첨가하여 20분간 인큐베이션한 후, 다시 100 ul p-NPP 시액을 첨가하여 405 nm에서 흡광도를 측정하여 리파아제 활성을 측정하였다.
- [0057] 리파아제 활성 시험 결과, 도 3에 도시한 바와 같이 오를리스타트를 다공성 흡착제에 흡착/코팅시킨 경우 빠르게 리파아제 활성을 억제시키는 것을 알 수 있었다.
- [0058] <시험예 4>
- [0059] SD-랫트 모델을 이용한 혈중 트리글리세라이드 농도 측정
- [0060] 7주차 SD-랫트(Samtaco Bio Korea Inc.)을 이용하여, 각 군당 1ml 올리브 오일(주식회사 삼전 순약 공업, 한국)을 투여한 후 0.25% HPMC(hydroxypropylmethyl cellulose) 용액(Shin-Etsu chemical, 일본)에 약물을 현탁시켜 랫트에게 경구투여 하였다(오를리스타트로써 체중당 2.5 mg/kg). 대조군은 약물 현탁액 대신 증류수를 투여하였다. 일정 시간마다 랫트의 혈액을 채취하여 아산제약의 Cleantech TG-S를 이용하여 혈중 트리글리세라이드 농도를 측정하였으며, 시험 실시 전 혈중 트리글리세라이드를 기준으로 하여, 올리브 오일 및 약물 투여 후 혈중 트리글리세라이드의 변화량을 도 4 및 표 4 에 나타내었다. 그 결과, 약물을 투여하지 않은 양성 대조군의 경우 올리브 오일이 흡수되어 혈중 트리글리세라이드가 급격히 상승한 반면, 약물 투여군 (비교예 1, 2 및 실시예 2-A) 은 혈중 트리글리세라이드의 농도가 상승하지 않았다. 뿐만 아니라, 실시예 2-A 내지 2-C 는 비교예 1 및 2에 비해 더 뛰어난 약효를 나타내었다.

표 4 . Pharmacokinetic parameter

제제	Pharmacokinetic parameter	
	C _{max} (mg/dl)	AUC _{0-12h} (mg hr/dl)
Positive control	179 ± 18.9	1149.2 ± 219.4
비교예1	140.7 ± 64.1	648.0 ± 203.2
비교예2	128.0 ± 54.0	526.4 ± 138.9
실시예 2-A	93.5 ± 27.5	345.9 ±120.3
실시예 2-C	108.7 ± 18.3	410.2 ± 145.2

<시험예 5>

SD-랫트 모델을 이용한 오일 유출 시험

7주차 SD-랫트를 이용하여, 각 군당 0.5ml 올리브 오일을 투여한 후 0.25% HPMC 용액에 약물을 현탁시켜 랫트에 경구투여 하였다(오를리스타트로써 체중당 5 mg/kg). 평가는 6시간 후, 항문으로부터 오일이 유출된 랫트의 개체 수를 통해 평가하였다.

표 5. SD-Rat model을 이용한 오일 누출 시험

	개체 수 (마리)	오일 누출 개체수 (마리)
Positive control	26	0
비교예 1	26	17
비교예 2	26	18
실시예 2-A	26	12
실시예 2-C	26	9

그 결과 상기 표 5에 나타난 바와 같이, 약물을 방출하고 난 빈 다공성 흡착제가 유리 오일을 흡착하여 실시예 2-A 및 2-C 는 비교예 1 및 2에 비해 오일이 유출된 랫트의 개체수가 작게 나타났다.

<시험예 6>

인간 모델을 이용한 오일 유출 시험

평균체중 70 kg의 성인남자 6명을 대상으로 하여, 한 끼의 식사와 함께 한번은 제니칼 한 캡슐(오를리스타트로써 120mg)을 투여하고, 7일 후 동일한 식사와 함께 실시예 2-A에서 제조한 제제 한 알(오를리스타트로써 120mg)을 투여하였다.

상기 식사는 맥도날드사의 더블퀴트파운드치즈버거셋트 및 초코선데이 아이스크림으로 구성되며, 전체적으로 35 g의 지방을 함유하였다. 약물 투여 후, 오일 또는 지방의 항문 유출에 대한 불쾌감을 표에 따라 측정하고 이를 표 7에 나타내었다.

표 6. 평가 기준

평가기준	지방의 향문 누출에 대한 불쾌감
0	지방의 향문 누출이 거의 느껴지지 않는다.
1	지방의 향문 누출이 적으며, 그 정도가 일상생활에 지장을 주지 않을 정도이다.
2	지방의 향문 누출이 많으며, 그 정도가 일상생활에 지장을 줄 정도이다.

[0071]

표 7. 평가 결과

피실험자	1	2	3	4	5	6	평균
비교예2	2	2	2	1	1	1	1.50
실시예 2-A	1	2	1	0	0	0	0.67

[0072]

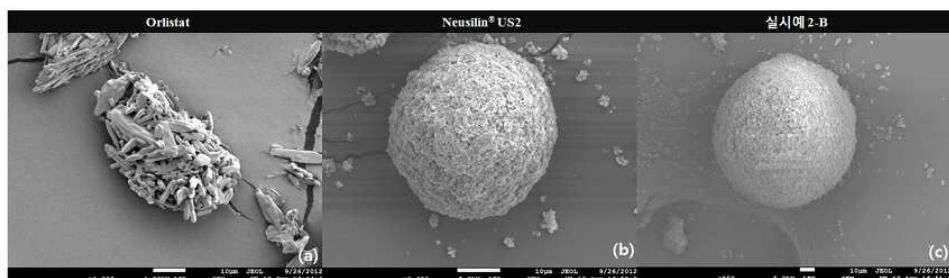
[0073]

[0074]

그 결과, 상기 표 7과 같이 실시예 2-A 는 비교예 2에 비해 오일 또는 지방의 향문 유출이 적게 나타남을 알 수 있었다.

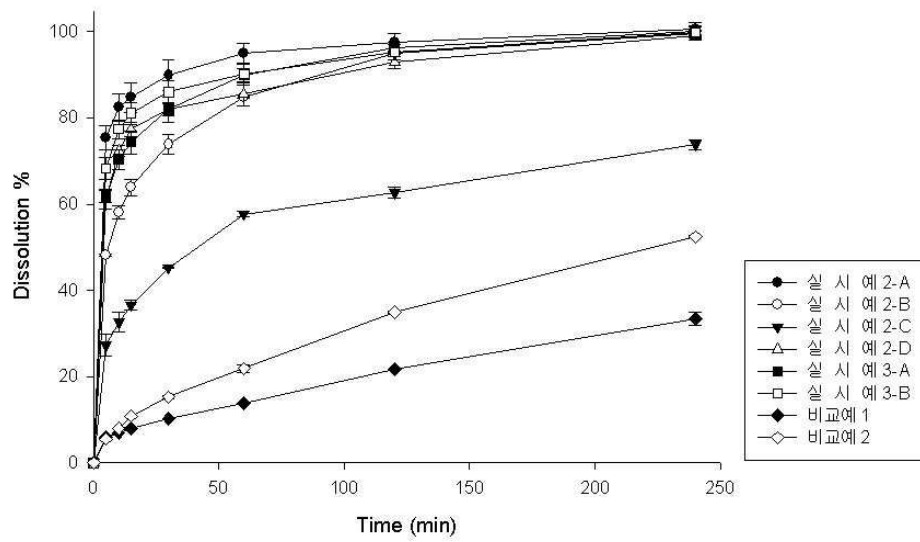
도면

도면1



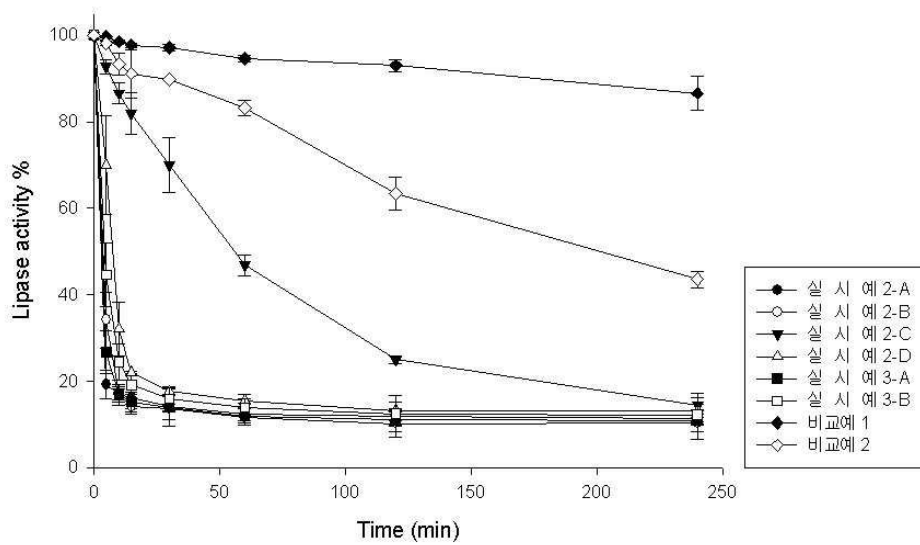
도 1 . SEM image; (a) 비교예 1, (b) 노이실린 US2 원료, (c) 실시예 2-B

도면2



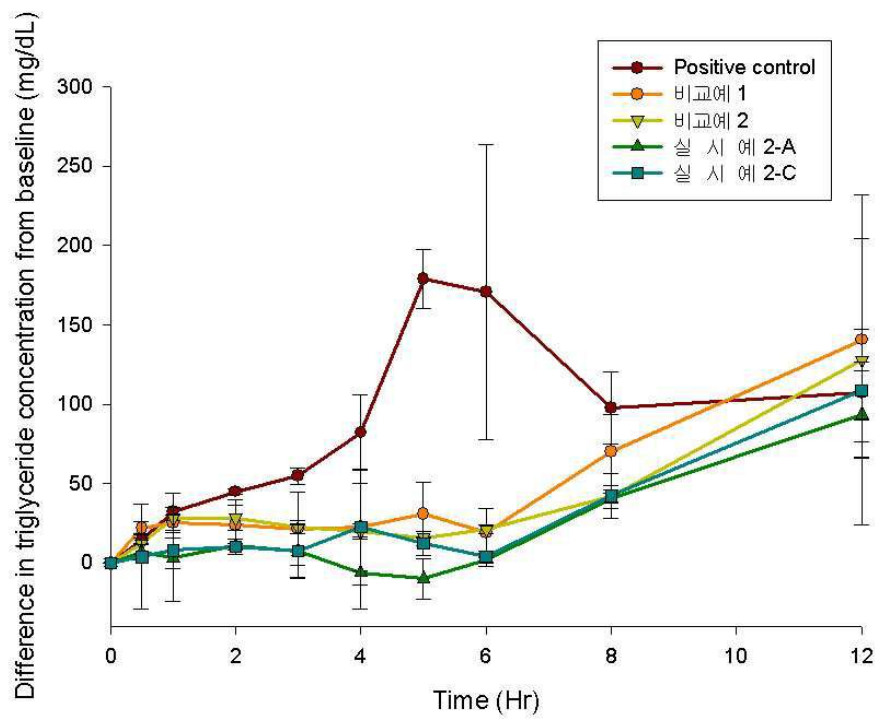
도 2. 비교 용출 시험

도면3



도 3. 리파아제 활성 시험

도면4



도 4. 혈 중 트리세글라이드(Triglyceride) 변화