



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년04월27일 10-0712032 2007년04월20일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2001-7003463	(65) 공개번호	10-2001-0075182
(22) 출원일자	2001년03월16일	(43) 공개일자	2001년08월09일
심사청구일자	2004년09월09일		
번역문 제출일자	2001년03월16일		
(86) 국제출원번호	PCT/FR1999/002155	(87) 국제공개번호	WO 2000/16749
국제출원일자	1999년09월10일	국제공개일자	2000년03월30일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 리히텐슈타인, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 코스타리카, 도미니카, 남아프리카, 아랍에미리트, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도, 그라나다, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 인도네시아, 시에라리온,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 스와질랜드, 우간다,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 98/11611 1998년09월17일 프랑스(FR)

(73) 특허권자 씨엘엘 파르마
프랑스 에프-06200 니스 프로메나드 데 앙글레 455 이웨블르 니스 프르미에 아레나스

(72) 발명자 라뤼엘끌라우드
프랑스에프-06270빌르네브-루베아브뉴벨뤼18

지메레네
프랑스에프-06560발본느루트드칸느1713

또셀리도미니끄

프랑스에프-06000니스튀귀글리아2

(74) 대리인 리엔특허법인

(56) 선행기술조사문헌

1020017003463 - 650747

1020017003463 - 650748

* 심사관에 의하여 인용된 문헌

심사관 : 김경미

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 신규한 페노피브레이트 갈레노스 제제의 제조방법, 제조된갈레노스 제제 및 용도

(57) 요약

본 발명은 경구 투여시 강화된 생체 이용률을 갖는 페노피브레이트를 제공하는 신규한 갈레노스 제제의 제조방법에 관한 것으로, (a) 페노피브레이트를 미분화하는 단계; (b) 계면활성제, 물 및 수혼화성 알코올을 포함하는 액체 매질의 존재 하에 상기 미분화된 페노피브레이트를 과립화하는 단계; 및 (c) 얻어진 과립 형태의 물질을 건조시키는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한 상기 방법으로 얻어진 갈레노스 제제에 관한 것이다. 상기 제제는 경구 투여용 약물을 제조하기 위하여 사용되며, 활성 물질로서 페노피브레이트를 포함하고, 특히 고콜레스테롤혈증 및 고트리글리세라이드혈증의 치료시 적합하다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

- (a) 페노피브레이트를 미분화하는 단계;
- (b) 계면활성제, 물 및 수혼화성 알코올을 포함하는 액체 매질의 존재 하에 상기 미분화된 페노피브레이트를 과립화하는 단계; 및
- (c) 얻어진 과립 형태의 물질을 건조시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 활성 물질로서 페노피브레이트를 포함하는 갈레노스 제제의 제조방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 과립화 단계 전후에 결합제, 희석제, 붕해제, 윤활제, 활제, 착색제 및 향조절제에서 선택되는 하나 이상의 부형제의 첨가 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3.

제2항에 있어서, 상기 과립 형태의 물질을 건조하는 단계 이후 및 하나 이상의 부형제와 혼합하는 단계 이전에 상기 과립 형태의 물질을 크기로 분류하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 페노피브레이트의 미분화 단계를 수행하여 입자가 $10\mu\text{m}$ 이하의 균일한 크기를 가지는 분말을 얻는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 페노피브레이트의 미분화 단계에서 얻어지는 입자가 0.7 내지 $1.6\text{m}^2/\text{g}$ 전후의 비표면적을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 계면활성제는 상기 과립화 단계에서 사용되는 액체 매질 내에서 0.1 내지 1몰농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

제1항에 있어서, 상기 과립화 단계에서 사용되는 액체 매질 내에 존재하는 물 및 알코올의 부피비가 0.25 내지 4인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8.

제2항에 있어서, 과립화 단계에서 사용되는 액체 매질의 양은 상기 과립화 단계를 수행하게 될 페노피브레이트 입자의 중량 또는 상기 페노피브레이트 입자/부형제(들)의 중량에 대해서 5 내지 70중량%인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9.

제1항에 있어서, 상기 계면활성제가 소듐 라우릴 설페이트인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10.

제1항에 있어서, 상기 수산화성 알코올이 에탄올인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11.

제1항에 있어서,

- (a) 페노피브레이트를 미분화하는 단계;
- (b) 상기 미분화된 페노피브레이트를 결합제, 희석제 및 붕해제로 이루어지는 균으로부터 선택된 1종 이상과 혼합하는 단계;
- (c) 수성-알코올성 용액에 소듐 라우릴 설페이트를 용해하여 상기 과립화를 수행하기 위한 액체 매질을 제조하는 단계;

(d) 상기 액체 매질의 존재 하에 (b) 단계에서 얻어진 혼합물을 과립화하는 단계;

(e) 얻어진 과립 형태의 물질을 건조시키는 단계;

(f) 상기 과립 형태의 물질을 크기로 분류하는 단계; 및

(g) 하나 이상의 윤향제, 활제, 착색제 및 향조질제로 이루어지는 군으로부터 선택된 1종 이상과 상기 과립성 물질을 혼합하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12.

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 방법을 사용하는 얻어지는 것을 특징으로 하는, 활성 물질로서 페노피브레이트를 포함하는 갈레노스 제제.

청구항 13.

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따르는 방법을 사용하여 얻어지는 유효량의 갈레노스 제제를 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 투여용 약물.

청구항 14.

제13항에 있어서, 바람직하게는 젤라틴으로 만들어지는 젤라틴 캡슐 형태로 제공되는 것을 특징으로 하는 약물.

청구항 15.

제13항에 있어서, 하루에 한번 치료적 유닛을 투여하기 위한 100 내지 200mg의 페노피브레이트 투여량을 포함하는 것을 특징으로 하는 약물.

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

명세서

기술분야

본 발명은 활성 물질로서 페노피브레이트(fenofibrate)를 함유하는 갈레노스 제제의 제조를 가능하게 하고, 경구 흡수되는 경우 현재 시판중인 페노피브레이트계 약학적 조성물과 상기 제조된 제제를 비교하여 상기 활성 물질에 상당히 강화된 생체 이용률("뛰어난 생체 이용률(suprabioavailability)")을 부여하도록 하는 방법, 상기 방법으로 제조된 갈레노스 제제, 및 상기 방법 및 상기 갈레노스 제조의 용도에 관한 것으로, 특히 경구 투여용 약물의 제조에 적합하다.

배경기술

페노피브레이트(INN) 또는 이소프로필 2-(4-(4-클로로벤조일)페녹시)-2-메틸프로피오네이트는 성인들의 분리 또는 결합된 내인성 고콜레스테롤혈증 및 고트리글리세라이드혈증의 치료시 세계적으로 가장 널리 사용되는 저지질혈제 중 하나이다. 상기 약물의 치료적 효과는 널리 알려져 있다. 따라서 치료적 유효량으로 장기 투여되는 경우, 치료 1개월 시점에서 콜레스테롤혈증의 20 내지 25% 및 트리글리세라이드혈증의 40 내지 50%를 저하시키는 것이 가능하다.

페노피브레이트는 활성 물질(등록상표명 LIPANTHYL[®] 100) 투여량 100mg을 함유하는 젤라틴 캡슐 형태로 1975년 프랑스에서 최초로 판매되었고, 하루당 3 또는 4 젤라틴 캡슐을 여러 번의 식사 사이에 복용하므로 활성 물질의 하루 투여량은 300 내지 400mg에 해당한다. 상기 독점적 약품은 현재도 프랑스에서 판매중이며, 등록상표명은 SECALIP[®] 100이다.

1986년에, 하루 페노피브레이트 300mg만을 필요로 하는 환자에게 더 나은 치료적 순응도를 제공하기 위한 두번째 제형이 활성물질(등록상표명 LIPANTHYL[®] 300) 300mg을 함유하는 젤라틴 캡슐 형태로 판매되었으며, 이 경우 투여량은 하루 1개의 젤라틴 캡슐이다. 상기 투여량은 소실 반감기가 실제 약 20시간으로 장기간 작용이 지속되는 페노피브레이트로 인해 가능하다. 상기 독점적 약품도 현재 프랑스에서 판매중이며, 등록상표명은 SECALIP[®] 300이다.

데사게르(Desager) 등의 논문(*J. Clin. pharmacol.*, 1978, **26**, 570-574) 및 웨일(Weil) 등의 논문(*Drug metabolism*, 1980, **18**, 115-120) 이후, 페노피브레이트가 고체 형태(분말 또는 과립)로 투여되는 경우 페노피브레이트의 주요 순환 활성 대사물인 페노피브르산은 공복투여의 경우 페노피브레이트 투여량의 20%, 및 식사와 함께 투여되면 약 60%의 양으로 존재하므로 페노피브레이트의 장 흡수는 불완전하다. 후자 데이터는 실제로 스트롤린 베네데티(Strolin Benedetti) 및 동료의 논문(*Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1986, **59**, suppl. 5, 167)에 의해 확인되었으며, 식사와 함께 페노피브레이트 300mg 투여량을 함유하는 젤라틴 캡슐을 투여한 후, 투여된 페노피브레이트의 60%만이 효과적으로 흡수되고 페노피브르산의 형태로 혈액순환계에 도달한다는 것이 입증되었다.

또한 페노피브레이트를 사용하는 장시간 치료는 근육통(미만성 근육통, 동통성 민감증, 횡문근융해증 등), 소화장애, 트랜스아미니아제의 증가 및 담도 결석증의 경우 부작용이 전혀 없지는 않으며 그로 인해 상기 치료를 지속하기 곤란하다는 점이 실제 보고되고 있음이 밝혀졌다.

이로 인해, 페노피브레이트가 경구 흡수되는 경우 그 생체 이용률을 증가시켜 치료적 혜택을 얻고 부작용의 위험성을 감소시키기 위해 필요한 페노피브레이트의 투여량을 감소시킬 수 있는 갈레노스 제제를 개발하기 위한 많은 연구가 행해져 왔다.

1980년에 공동 출원한 프랑스 특허출원번호 제80 24568호(출원인: Claude LARUELLE 및 DESHORS)는 최초로 이러한 방향의 기술적 진보를 개시하고 있다. 실제로 상기 특허는, 경구 투여 가능한 폴리머로 된 외부 보호층과 페노피브레이트 계 중간층으로 코팅된 중성 코어를 포함하며, 250mg 투여량으로 젤라틴 캡슐 내에 결합된 경우 하루 1개 투여하여 치료적으로 유효한 플라즈마 레벨의 페노피브르산을 얻도록 하는 과립 형태의 갈레노스 제제를 개시하고 있다.

1987년에 출원된 유럽 특허출원번호 제0 256 933호(출원인: ETHYPHARM) 특히 페노피브레이트의 장흡수를 촉진할 수 있으며, 중성 코어, 페노피브레이트계 중간층 및 외부 보호층으로 이루어지는 과립 형태의 갈레노스 제제를 개시하고 있으며, 상기 과립은 50 μ m 이하, 바람직하게는 10 μ m의 크기를 갖는 결정성 입자 형태로 상기 페노피브레이트가 내부에 존재한다는 특징을 갖는다.

1988년에 출원된 프랑스 특허출원번호 제88 02359호(출원인: FOURNIET INNOVATION ET SYNERGIE)는 페노피브레이트 투여량 200mg을 함유하고, 공미분화(comicronization)를 수행한 고형 계면활성제 및 페노피브레이트를 포함하는 젤라틴 형태의 치료적 조성물을 제공한다. 상기 조성물의 젤라틴 캡슐 1개 및 등록상표명 LIPANTHYL[®] 300 1개 사이에 역학적 생물 증가(kinetic bioequivalence)가 존재하고(GUICHARD and LEVY-PRADES SAURON, *J. Int. Med.*, 1991, 48-50), 등록상표명 LIPANTHYL[®] 200 Micronise의 젤라틴 캡슐 1개 및 등록상표명 LIPANTHYL[®] 100 젤라틴 캡슐 3개 사이에 역학적 생물 증가가 존재한다(Laboratoires FOURNIER, *LIPANTHYL, Documentation Scientifique et technique des Hopitaux et des Etablissements de soins*, 1992)는 사실이 많은 연구결과를 통해 알려진 이후, 등록상표명 LIPANTHYL[®] 200 Micronise로 1991년에 판매된 상기 치료적 조성물은 확실한 진보를 나타내었다.

더욱이, 브로디(BRODIE) 및 동료들의 논문(*Arzneimittel Forschung*, 1976, **26**, 896-901)은 해바라기유에 용해한 친지질성 분자인 페노피브레이트의 투여가 고체 형태의 투여와 달리 상기 활성 분자의 거의 완전한 장흡수를 얻도록 한다는 것을 개시하였다. 그러나 5ml 정도의 상당히 많은 양을 필요로 하여 환자에게 허용 가능한 적절한 양의 캡슐 제품에는 맞지 않으므로 페노피브레이트용 용매로서 상기 해바라기유를 약물의 제조용으로서 사용할 수 없음이 밝혀졌다.

또한 1996년에 출원된 국제출원 공개번호 WO 96/21439호(출원인: GALEPHAR P.R.)에는 예를 들어 글리세롤 및 지방산의 에스테르 또는 폴리에틸렌글리콜 및 지방산의 에스테르의 혼합물과 같은 폴리글리코실화된 글리세라이드에 용해된 페노피브레이트로 이루어지는 혼합물로 충전된 젤라틴 캡슐 형태의 약물을 제공하는 방법이 개시되어 있다. 상기 출원에 따르면 상기 약물의 페노피브레이트 투여량 67mg을 갖는 젤라틴 캡슐 3개는 등록상표명 LIPANTHYL® 100의 젤라틴 캡슐 3개와 생물학적 동가인 반면, 상기 동일 약물 투여량 200mg을 갖는 젤라틴 캡슐은 등록상표명 LIPANTHYL® 200 Micronise의 젤라틴 캡슐 1개와 생물학적 동가가 된다.

마찬가지로, 1995년에 출원된 프랑스 특허 출원번호 제95 09142호(출원인: CL PHARMA)에는 비이온성 및 양친매성 계면활성제, 즉 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르에서 용액에 존재하는 연질 캡슐의 형태로 투여하여 페노피브레이트의 용해도를 증가시켜 생체 이용률을 향상시키는 방법이 개시되어 있다. 상기 갈레노스 제제는, 하루에 페노피브레이트 100mg을 투여함으로써 치료적으로 유효하다고 여겨지는 페노피브르산의 혈장농도를 얻도록 할 수 있다. 그러나 상기 캡슐을 제조하는 비용은 상기 개발 이익을 제한하는 요소이다.

그러나 페노피브레이트의 생체 이용률 개선에 관한 연구 개발중 본 발명자들은, 물, 수혼화성 알코올 및 계면활성제 모두를 포함하는 액체 매질의 존재하에 미분화된(micronized) 페노피브레이트를 과립화한 후 과립 형태의 물질을 건조시켜 제조함으로써 고체형태이면서도, 경구 투여시 현재 입수 가능한 상기 페노피브레이트계 약학적 조성물보다 현저하게 더 높은 생체 이용률을 상기 페노피브레이트에 제공하고, 그에 따라 현저히 낮은 투여량의 본 활성물질로 동일한 치료적 이익을 제공하도록 할 수 있는 갈레노스 제제를 얻을 수 있다는 놀라운 사실을 발견하였다.

발명의 상세한 설명

그러므로, 본 발명의 목적은:

- (a) 페노피브레이트를 미분화하는 단계;
- (b) 계면활성제, 물 및 수혼화성 알코올을 포함하는 액체 매질의 존재 하에 상기 미분화된 페노피브레이트를 과립화하는 단계; 및
- (c) 얻어진 과립 형태의 물질을 건조시키는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 활성 물질로서 페노피브레이트를 포함하는 갈레노스 제제의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 방법의 바람직한 일면에 따라서 상기 과립화 단계 전후에 고품질 갈레노스 제제의 제조시 통상 사용되는 결합제, 희석제, 붕해제, 윤활제, 활제(glidant), 착색제 및 향조절제에서 선택되는 하나 이상의 부형제 첨가 단계를 더 포함한다.

그러므로 예를 들어 미분화된 페노피브레이트는, 갈레노스 제제를 얻기 위한 성분 및 그 용도(젤라틴 캡슐 내에 충전하는 것, 정제를 얻기 위해 압축하는 것 등)에 따라서 스타치, 프리젤라틴화된 스타치, 당(락토스, 글루코스, 텍스트로스 등), 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스 또는 미세결정 셀룰로스 및 같은 하나 이상의 결합제, 및/또는 락토스, 카올린, 만니톨, 스타치, 염화나트륨 또는 인산칼슘과 같은 하나 이상의 희석제, 및/또는 스타치, 소듐 카르복시메틸 스타치, 쇼크, 카르복시메틸 셀룰로스 또는 알긴산류의 하나 이상의 붕해제와 함께 과립화 이전에 혼합되는 것이 바람직하지만, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 탈크, 스타치, 셀룰로스 및 그의 유도체와 같은 하나 이상의 윤활제, 및/또는 콜로이드성 실리카, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 카르복시메틸 스타치, 디칼슘 포스페이트, 과립화된 만니톨 또는 미세결정 셀룰로스류의 하나 이상의 활제, 및/또는 하나 이상의 착색제 및/또는 하나 이상의 향 조절제를 상기 과립화 단계에서 얻어지는 상기 과립 형태의 물질을 건조시킨 후 첨가하는 것이 바람직할 수 있다.

본 발명에 따르는 방법의 다른 바람직한 일면에 따라서, 상기 방법은 상기 과립 모양의 물질을 건조한 후 및 하나 이상의 부형제와 혼합하기 이전에 상기 과립 모양의 물질을 크기로 분류하는 단계를 포함하며, 150 μ m 이상의 크기를 가지는 모든 그레인을 제거하도록 하는 조건 하에 수행하는 것이 바람직하다.

본 방법의 또 다른 바람직한 일면에 따라서, 상기 페노피브레이트의 미분화 단계는 입자가 10 μm 이하, 바람직하게는 5 내지 10 μm 의 균일한 크기를 가지는 분말을 얻기 위하여 수행된다.

본 발명에 따르는 방법의 바람직한 일면에 따라서, 상기 페노피브레이트의 미분화 단계에서 얻어지는 입자는 0.7 내지 1.6 m^2/g , 바람직하게는 1 m^2/g 영역의 비표면적을 갖는다.

실제로 그 이유를 설명할 수는 없지만, 다른 제조방법으로 얻어진 페노피브레이트를 동일한 조건 하에 미분화시킴으로써 페노피브레이트마다 동일하지 않은 비표면적을 갖는 입자가 얻어지고, 이것은 동일한 물리적 특징: 밀도, 공극률(1 내지 100nm의 직경을 가지는 세공에 대하여 측정), 녹는점, 다형적 다양성의 부재, 결정계에 대해서 같은 경향을 나타낸다는 것을 발견하였다. 이와 같은 고유 비표면적의 차이점은 소량이더라도(J/g로 표현되는 전이 에너지 사이에서 10 내지 20%의 차이) 다른 고유 전이에너지와 사실상 서로 관련되어 있다. 더욱이, 본 발명자들은 상기 과립화 단계중 액체 매질 -대부분 과립화 단계의 성공 여부 및, 그 결과 얻어진 과립 입자의 품질을 좌우하는- 에 의한 상기 페노피브레이트 입자의 습윤성 또는 상기 페노피브레이트 입자/부형제(들) 혼합물의 습윤성은 상기 매질 내 알코올의 존재에 의해 향상되지만, 페노피브레이트 입자가 0.7 내지 1.6 m^2/g , 바람직하게는 1 m^2/g 전후의 비표면적을 갖는 경우 더욱 더 향상된다는 것을 발견하였다.

본 발명에 따르면 상기 계면활성제는 상기 과립화 단계에서 사용되는 액체 매질 내에서 0.1 내지 1몰농도, 바람직하게는 0.2 내지 5의 몰농도로 존재하는 반면, 동일한 매질 내에 존재하는 물 및 알코올의 부피비는 예를 들어 0.25 내지 4, 바람직하게는 0.5 내지 2이다. 이와 같은 물/알코올의 부피비는 상기 페노피브레이트의 미분화에서 얻어지는 입자의 비표면적에 따라서 선택되는 것이 바람직하다. 실제로, 동일한 품질의 과립화를 달성하기 위하여, 상기 페노피브레이트 입자의 비표면적이 높은 경우 더욱 더 높은 물/알코올 부피비를 사용하는 것이 일반적으로 필요하다. 대조적으로 상기 입자의 비표면적이 작다면 통상 상기 비율을 감소시킬 필요가 있다.

본 발명에 따르는 방법의 또 다른 바람직한 일면에 따라서, 과립화에서 사용되는 액체 매질의 양은 상기 과립화를 수행하게 될 페노피브레이트 입자의 중량 또는 상기 페노피브레이트 입자/부형제(들)의 중량에 대해서 5 내지 70중량%, 바람직하게는 15 내지 50중량%이다.

상기 계면활성제는 소듐 라우릴 설페이트이고, 수산화성 알코올은 에탄올인 것이 바람직하다. 그러나 소듐 디옥틸설포숙시네이트, 소듐 도데실벤젠설포네이트, 4차 암모늄계 화합물의 할라이드, 폴리솔베이트, 및 지방족 알코올 및 폴리에틸렌 글리콜의 에스테르와 같은 다른 계면활성제, 이소프로판올같은 다른 수산화성 알코올도 본 발명에 따르는 방법에 사용될 수 있다.

본 발명에 따르는 방법의 특히 바람직한 일면에 따르면,

- (a) 페노피브레이트를 미분화하는 단계;
- (b) 상기 미분화된 페노피브레이트를 하나 이상의 결합제 및/또는 희석제 및/또는 붕해제와 혼합하는 단계;
- (c) 수성-알코올성 용액에 소듐 라우릴 설페이트를 용해하여 상기 과립화를 수행하기 위하여 목적하는 액체 매질을 제조하는 단계;
- (d) 상기 액체 매질의 존재 하에 (b) 단계에서 얻어진 혼합물을 과립화하는 단계;
- (e) 얻어진 과립 형태의 물질을 건조시키는 단계;
- (f) 상기 과립 형태 물질을 크기로 분류하는 단계; 및
- (g) 상기 과립 형태 물질을 하나 이상의 윤활제 및/또는 활제 및/또는 착색제 및/또는 향조절제와 혼합하는 단계로 이루어진다.

본 발명의 목적인 갈레노스 제제의 제조방법은 많은 장점을 갖고 있다. 실제로, 상기 페노피브레이트에 뛰어난 생체 이용률을 제공하는 갈레노스 제제의 제조를 가능하게 하고 하기 기술되는 치료적 효과를 얻기 위하여 지금까지 권장되어 온 페

노피브레이트의 투여량 감소를 가능하게 하는 것 이외에, 상기 페노피브레이트의 과립화를 수행하기 위한 액체 매질 내로 계면활성제를 직접 주입할 수 있다는 사실 덕분에, 현재 입수 가능한 페노피브레이트계 약물의 제조에 사용되는 방법보다 하나 적은 단계를 포함한다는 장점, 및 그에 따라 상기 제조용 배치의 우수한 재생산성을 가능하게 하고 생산비용의 실질적인 절감을 가능하게 한다는 장점을 갖는다. 부가적으로, 특정 장치를 필요로 하지 않으며, 고체 형태로 제공되는 약물을 제조하기 위해, 특히 습식 매질 내에서 활성 물질의 과립화를 수행하기 위하여 갈레노스 약학 관련 실험실이 통상 장착하고 있는 장치에 의해 쉽게 수행될 수 있다.

본 발명의 목적은 또한 전술한 방법을 사용하여 얻어질 수 있는 것을 특징으로 하는, 활성 물질로서 페노피브레이트를 포함하는 갈레노스 제제를 제공하는 것이다.

본 발명의 목적은 또한 전술한 방법을 사용하여 얻어지는 유효량의 갈레노스 제제를 포함하는 것을 특징으로 하는, 경구 투여용 약물을 제공하는 것이다.

본 약물의 바람직한 구현예에 따르면, 바람직하게는 젤라틴으로 만들어지는 젤라틴 캡슐 형태로 제공된다. 이와 같은 조건 하에, 적절히 선택된 크기의 젤라틴 캡슐을 본 발명에 따르는 소정량의 갈레노스 제제로 충전하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

그러나 변형된 형태로서, 본 발명에 따르는 갈레노스 제제를 압축하여 비코팅 또는 필름-코팅된 정제 형태로 상기 약물을 제조할 수 있으며, 적절하다면 상기 압축에서 얻어진 생성물을 필름-코팅하는 것도 가능하다.

본 약물의 다른 바람직한 구현예에 따라서, 하루당 하나의 치료적 유닛을 투여하기 위하여 치료적 유닛당 100 내지 200mg의 페노피브레이트 투여량을 포함한다.

본 발명의 목적은 또한 페노피브레이트의 과립화 및 페노피브레이트 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 혼합물의 과립화를 수행하기 위하여 계면활성제, 물 및 수혼화성 알코올을 포함하는 액체 매질의 용도를 제공한다.

부가적으로, 본 발명의 목적은 경구 투여용 약물의 제조를 위하여 0.7 내지 1.6m²/g 및 바람직하게는 1m²/g 전후의 비표면적을 가지는 페노피브레이트 입자의 용도를 제공하는 것이다.

선행하는 특징 외에, 본 발명은 또한 하기 부가적인 설명에서 도출되는 다른 특징을 포함하며, 본 발명에 따르는 약물을 제조하고 이들의 약역학(pharmacokinetics)을 나타내는 실시예 이외에, 페노피브레이트의 투여량 200mg(◆)을 갖는 젤라틴 캡슐 형태의 본 발명에 따르는 약물의 투여 후(일상적인 아침식사 후 20분), 및 동일 조건 하에 등록상표명 SECALIP® 100(▲)의 젤라틴 캡슐 3개의 투여 후 각각 건강한 피검체에서 얻어지며, 플라스마 ml당 µg 단위로 표시되는 페노피브르산의 평균 혈장 농도를 나타내는 첨부된 도 1에 관한 것이다.

실시예

그러나 이와 같은 실시예들은 본 발명을 설명하기 위해서만 주어지고, 어떤 방법으로도 본 발명에 대한 한정을 이루는 것은 아니라고 이해되어야 한다.

실시예 1: 150mg의 페노피브레이트를 함유하는 젤라틴 캡슐 형태로 제공되는 약물의 제조

하기 방법에 따른 단계를 수행하여 하기 정성적이고 정량적인 조성물을 각각 갖는 젤라틴 캡슐을 제조한다.

페노피브레이트 150mg

(미분화 후 비표면적: 0.80 - 0.85 m²/g)

락토스 모노하이드레이트 25.9mg

미세결정 셀룰로스 13.5mg

포비돈 5.2mg

소듐 카르복시메틸 스타치 16.8mg

소듐 라우릴 설페이트 4.5mg

마그네슘 스테아레이트 2.2mg

- 에어-젯 장치에서 상기 페노피브레이트를 미분화시켜 입자가 5 내지 10 μ m의 균일한 크기를 가지고, 통상적인 BET 기체 흡착 기술(ADSORPTION SURFACE AREA AND POROSITY, 1982, S.J. GREGG and K.S.W. SING, ACADEMIC PRESS)로 측정된 비표면적이 0.80 내지 0.85 m²/g인 분말을 얻는 단계;

- 락토스 모노하이드레이트, 포비돈, 미세결정 셀룰로스 및 2/3 중량의 소듐 카르복시메틸 스타치와 상기 분말을 혼합하는 단계;

- 0.23몰/리터의 소듐 라우릴 설페이트를 함유하는 수성-알코올성 용액(증류수/에탄올, 40/60, v/v) 23%(상기 혼합물의 중량을 기준으로 하는 중량) 존재 하에 상기 얻어진 혼합물의 과립화를 수행하는 단계;

- 얻어진 과립을 55℃에서 10시간 동안 건조시킨 후, 크기로 분류하여 150 μ m 이하의 크기를 갖는 것만을 잔존시키는 단계;

- 마그네슘 스테아레이트 및 잔량의 소듐 카르복시메틸 스타치를 상기 과립에 첨가하고, 균질한 분말이 얻어질 때까지 전체를 혼합하는 단계; 및

- 상기 분말 218.2mg을 각각 갖도록 No. 1 크기의 젤라틴 캡슐을 충전하는 단계.

실시예 2: 페노피브레이트 200mg을 함유하는 젤라틴 캡슐 형태로 제공되는 약물의 제조

하기 방법에 따른 단계를 수행하여 하기 정량적이고 정성적인 조성물을 각각 갖는 젤라틴 캡슐을 제조한다.

페노피브레이트 200mg

(미분화 후 비표면적: 1.38 - 1.50 m²/g)

락토스 모노하이드레이트 50mg

포비돈 7mg

프리젤라틴화된 스타치 30mg

소듐 라우릴 설페이트 6mg

마그네슘 스테아레이트 4.5mg

콜로이드성 실리카 무수물 1.5mg

- 에어 젯트 장치에서 상기 페노피브레이트를 미분화시켜 입자가 5 내지 10 μ m의 균일한 크기를 갖고, BET 기체 흡수로 측정된 비표면적이 1.38 내지 1.50 m²/g인 분말을 얻는 단계;

- 락토스 모노하이드레이트, 포비돈 및 프리젤라틴화된 스타치와 상기 분말을 혼합하는 단계;

- 0.38몰/리터의 소듐 라우릴 설페이트를 함유하는 수성-알코올성 용액(증류수/에탄올, 60/40, v/v) 17%(상기 혼합물의 중량을 기준으로 한 중량비) 존재하에 상기 얻어진 혼합물의 과립화를 수행하는 단계;

- 상기 실시예 1에 기재된 방법에 따라 얻어진 과립을 건조하고 크기 분류하는 단계;
- 상기 과립에 마그네슘 스테아레이트 및 콜로이드성 실리카 무수물을 첨가하고, 균질한 분말이 얻어질 때까지 전체를 혼합하는 단계; 및
- 상기 분말 299mg을 각각 함유하도록 No. 1 크기의 젤라틴 캡슐을 충전하는 단계.

실시예 3: 본 발명에 따르는 약물의 약역학 연구

본 발명에 따르는 약물의 약역학 프로파일 -즉 상기 갈레노스 제제를 포함하는 것-과 참조 페노피브레이트계 약물의 약역학 프로파일(이 경우, 전술한 바와 같이 1991년 이래 프랑스 시장에서 등록상표명 LIPANTHYL® 100을 대체한 등록상표명 SECALIP® 100)을 비교하기 위한 연구에 의해 페노피브레이트 상에 "뛰어난 생체 이용률"을 부여하기 위하여 본 발명에 따라 얻어진 갈레노스 제제의 용량을 결정하였다.

이를 위해, 교차 시도(cross-over trial)에서 21세 내지 31세의 건강한 18명의 자원자들에게 실시예 2에 따라 제조한 페노피브레이트 200mg을 함유하는 젤라틴 캡슐 1개 -이하 치료제 A라 칭함- 및 단일 투여로서 등록상표명 SECALIP® 100의 젤라틴 캡슐 3개 -이하 치료제 B라 칭함-를 경구 투여하였다.

치료의 순서는 무작위로 하였고, 2가지 치료제 사이에 14일의 간격을 두어 첫번째 치료에서 얻어지는 페노피브르산의 완전한 제거를 가능하게 하였다.

모든 경우, 상기 치료제를 일상적인 아침식사 20분 후에 투여하였다. 페노피브르산의 플라스마 농도를 측정하기 위한 혈액 시료를 상기 치료제의 투여 전에 취한 후, 상기 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72, 96 및 120시간마다 취하였다. 즉각적인 원심분리 후, 상기 플라스마를 분리하고 페노피브르산 분석이 행해질 때까지 -20°C에서 보관하였으며, 상기 분석시험은 고성능 액체 크로마토그래피로 수행하였다.

모든 피검체에 대하여, 하기 약역학 파라미터를 각 치료제에 대하여 측정하였다.

- 농도 피크에서 관찰된 페노피브르산의 최대 플라스마 농도(C_{max}),
- 상기 농도 피크가 나타나는 시간(T_{max}),
- 시간의 함수로서 페노피브르산의 플라스마 농도에 대한 곡선 밀면적 (AUC_{0-t}), 및
- 무한대까지 외삽된 시간의 함수로서 페노피브르산의 플라스마 농도에 대한 곡선 밀면적($AUC_{0-\infty}$).

하기 표 1은 얻어진 약역학 파라미터의 평균값 ± 표준편차를 나타낸다.

[표 1]

	치료제 A	치료제 B
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	9.36 ± 3.41	3.80 ± 1.52
T_{max} (h)	4.4 ± 1.3	5.3 ± 2
AUC_{0-t} ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	143 ± 73	84.2 ± 45.9
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	148 ± 74	92.5 ± 46.2

또한 도 1은 치료제 A(◆) 투여 및 치료제 B(▲) 투여 후 120 시간 동안 얻어지는, 플라스마 ml당 μg 단위로 나타내는 페노피브르산의 플라스마 농도의 평균값을 나타낸다.

도 1 처럼 표 1의 결과는, 치료제 A의 경우 하기 결과를 나타낸다:

- 한편, 농도 피크에서 페노피브르산의 최대 플라스마 농도(C_{max})는 치료제 B에서 얻어진 것과 비교하여 평균 2배 이상 (표 1의 측면에서 2.4배, 및 도 1의 측면에서 2.16배) 더 높을 뿐만 아니라, 시간의 함수로서 페노피브르산의 플라스마 농도에 대한 곡선 밀면적의 평균값(AUC_{0-t} 및 AUC_{0-d})이 치료제 B로 측정된 것보다 상당히 더 높기 때문에 흡수된 페노피브레이트의 양이 훨씬 더 많으며, 그리고

- 한편, 표 1에 따르면 상기 농도 피크는 치료제 B에 의해 발생한 농도 피크가 나타나기 평균 한시간 전에 위치하는 반면, 도 1에서 상기 2개의 피크는 시간이 경과함에 따라 일치하므로 상기 페노피브레이트는 급속히 흡수되며,

치료제 B의 경우 투여된 것보다 상기 페노피브레이트 투여량이 더 낮음($3 \times 100\text{mg}$ 대신에 200mg)에도 불구하고 상기와 같은 결과를 보인다.

더욱이 등록상표명 SECALIP[®] 100의 젤라틴 캡슐 3개 - 이 독점적 약품이 등록상표명 LIPANTHYL[®] 100을 동일하게 대체하였으므로 - 및 등록상표명 LIPANTHYL[®] 200 Micronise의 젤라틴 캡슐 1개 사이에 역학적 생물 등가가 존재한다는 사실을 전술한 부분에서 이미 밝혔으므로, 페노피브레이트 200mg 을 함유하는 본 발명에 따라 제조된 갈레노스 제제가 등록상표명 LIPANTHYL[®] 200 Micronise - 지금까지 가장 우수한 효과/투여량비를 나타낸 페노피브레이트계 약물-의 젤라틴 캡슐보다 더 완전하고 더 급속한 상기 활성 약물의 장흡수를 가능하게 하고, 동일한 치료적 효과를 얻기 위해 200mg 이하의 페노피브레이트 하루 투여량을 가능하게 한다는 사실을 표 1 및 도 1에 나타낸 결과를 통해 알 수 있다.

따라서 상기 갈레노스 제제는 부작용의 위험을 감소시키고, 환자의 편리함을 향상시키도록 하며, 페노피브레이트를 사용하는 장기간 치료를 가능하게 하는 약물의 제조를 가능하게 한다.

상기에서 분명히 알 수 있는 바와 같이, 본 발명은 명시적으로 설명한 구현예, 수단 및 용도에 결코 한정되는 것은 아니며; 그와 반대로 본 발명의 골격 또는 범위에서 벗어나지 않고 당업자가 생각할 수 있는 모든 변형을 포함한다.

도면

도면1

