

시부트라민 신규염을 이용한 새로운 시부트라민 제제의 개발

문진욱 · 신태환¹ · 이동욱¹ · 조준영¹ · 장성주¹ · 황성주[†]

충남대학교 약학대학, ¹(주) 종근당

(2009년 12월 11일 접수 · 2009년 12월 20일 수정 · 2010년 2월 3일 승인)

Development of Pharmaceutical Dosage Form with New Sibutramine Salt

Jin-Wook Moon, Teak-Hwan Shin¹, Dong-Wook Lee¹, Jun-Young Cho¹, Sung-Ju Chang¹ and Sung-Joo Hwang[†]

College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

¹Chong Kun Dang Pharmaceutical Co., Korea

(Received December 11, 2009 · Revised December 20, 2009 · Accepted February 3, 2010)

ABSTRACT – Sibutramine is an orally administered centrally-acting antiobesity agent and inhibits both noradrenaline(norepinephrine) and serotonin(5-HT) reuptake. These effects are contributed by its active metabolites, M1 and M2. However, as the free base form of sibutramine is an oil form in room temperature, it had the problem of handling and stability. Thus, this drug should be used in the form of acid salt form in the pharmaceutical application. Unfortunately, anhydrous sibutramine hydrochloride is highly hygroscopic and unstable. In order to solve the hygroscopicity of the anhydrous salt form, another sibutramine acid salt form must be developed as a hydrate form. In this study, to overcome these problems, various of sibutramine acid salt forms were prepared with the pharmaceutically available salts such as maleate, esylate, mandelate, camsylate, besylate, salicylate, tartrate, isethionate and malate forms, and their physicochemical properties were investigated. Sibutramine malate was selected for excellent solubility and stability among the listed salt forms above. Its pharmacokinetic parameters were evaluated in rats comparing with sibutramine HCl, resulting in similar parameters. *In vitro* dissolution study of sibutramine malate-loaded capsule was performed comparison with commercial product (Reductil[®]) in pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 and water medium. Our results indicated that there were no significant differences in their dissolution profiles were similar in all tested medium. Thus, sibutramine malate-loaded capsule should be a potential candidate due to its excellent solubility, good stability and biosimilar absorption.

Key words – sibutramine, acid salt, solubility, dissolution, pharmacokinetics, rat

시부트라민[sibutramine, (N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorophenyl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamine)]은 처음에는 우울증치료제로서 개발되었으나 현재는 식욕 억제제로 주로 비만치료에 이용되고 있다. 시부트라민은 β -phenethylamine계로 postsynaptic cleft에서 분비되는 noradrenaline(norepinephrine)과 serotonin(5-hydroxytryptamine, 5-HT)이 재흡수되어 파괴되는 것을 억제하여 시상하부에서 이들의 농도를 증가시킴으로서 식욕을 억제하고 포만감을 느끼게 하여 체중감소 감소 효과를 나타낸다.^{1,2)} 즉, 시부트라민은 noradrenaline계 약물과 serotonin계 약물의 작용기전을 동시에 가지고 있는 효과적인 비만치료 약물이다.

시부트라민과 그의 활성대사체는 중추신경계에 작용하여, serotonin과 noradrenaline 재흡수를 억제한다는 것이 여러

in vitro 시험에서 확인되었으며 그 효과는 그 활성 대사체인 M1(mono-desmethyl metabolites)과 M2(di-desmethyl metabolites)에 기인하고, 그 반감기는 대략 14~19시간이다(Fig. 1).^{3,4,5)}

시부트라민 그 자체로서 serotoine과 norepinephrine의 재흡수 억제효과는 미약하다.^{6,7)} 약리학적인 활성은 충분한 농도를 나타내는 시부트라민의 활성 대사체(M1과 M2)의 활성에 의한 것이라고 판단되며, 중추신경계의 신경 접합부에서 serotonin(5-HT)과 norepinephrine 재흡수를 차단하여 식욕을 억제시키고 체중감소 효과가 발현된다고 보고하였다.^{8,9)}

시부트라민과 그 활성 대사체는 다양한 serotonin(5-HT) 수용체, α - 또는 β -adrenaline성 수용체 그리고 dopamine D₁ 또는 D₂ 수용체 등과 직접적인 결합 친화력을 가지는 것으로 확인되었다.¹⁰⁾

시부트라민은 에너지 대사 촉진제로서의 가능성도 보고되었다. 발열효과의 가능성은 시부트라민이 β_3 -adrenoreceptor로서의 역할을 하여 원심 교감신경계(efferent sympathetic

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 042)821-5922, E-mail : sjhwang@cnu.ac.kr
DOI : 10.4333/KPS.2010.40.1.015

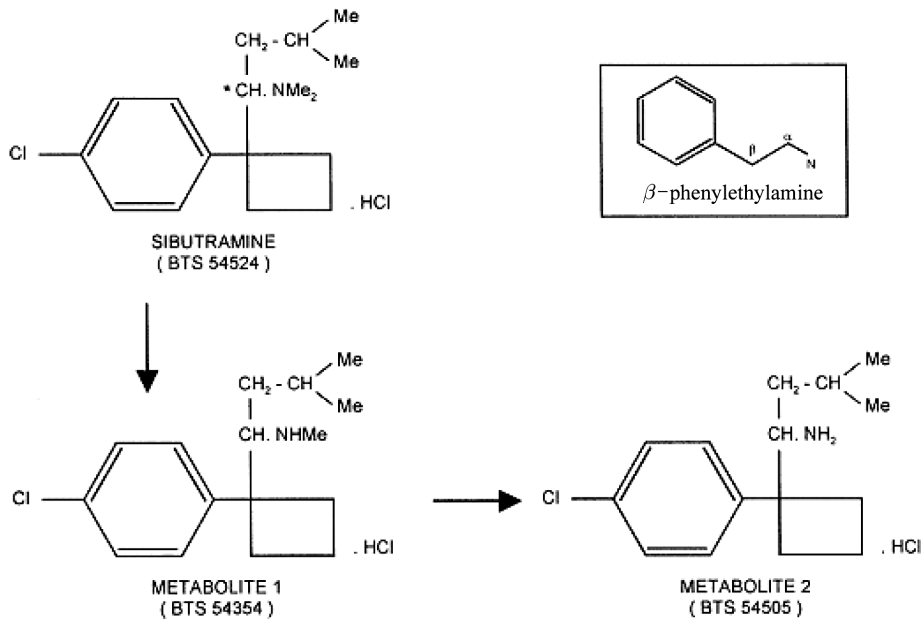


Figure 1—Structural formula of sibutramine and M1, M2.

system)의 증추 활성을 통해 발생하는 것으로 보고되었다.¹¹⁾ 대사에 관한 효과는 동물실험에서 산소 소비의 증가에 기인하는 것으로 보여지며, 이는 β₃-adrenoreceptor를 매개로 하여 교감신경계의 활성이 증가하는 것으로 보인다.^{12,13)}

그러나, 시부트라민은 오일상(oil-phase)으로 존재하기 때문에 취급이 용이 하지 않고, 보관 중 물리화학적 안정성이 떨어지는 단점이 있으며, pH가 높을수록 용해도가 떨어지기 때문에 생체이용률이 감소하는 문제를 가지고 있다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 약학적으로 허용 가능한 산부가염인 시부트라민염산염 무수물(sibutramine hydrochloride anhydrous)이 개발되었으나 흡습성이 매우 커서 활성성분의 함량을 일정하게 유지시키기 어려우며, 흡수된 수분이 활성성분의 가수분해 및 화학적 분해를 유발시켜 결국 제품의 품질에 영향을 미칠 수도 있다. 또한, 시부트라민염산염(sibutramine hydrochloride)의 경우 음식물 섭취에 따라 혈중농도곡선하면적(AUC), 최고혈중농도(C_{max}), 최고혈중농도 도달시간(T_{max})을 심각하게 변화시킨다고 보고되어 있다.¹⁴⁾ 이러한 문제점을 해결하기 위하여 비 흡습성의 시부트라민염산염인 시부트라민염산염 일수화물(sibutramine hydrochloride monohydrate, Reductil®, Abbott)이 개발되었다(Fig. 2).^{15,16)}

또한, 시부트라민의 용해도 개선 및 흡습성의 개선을 통한 안정성 향상을 위해 몇몇의 연구들이 진행된 것으로 알려져 있으며, 특히 안정화제 및 가용화제의 사용, 고체 분산체의 제조 등을 이용하여 시부트라민제제를 개발한 사례가 보고 되어있다.^{17,18,19)}

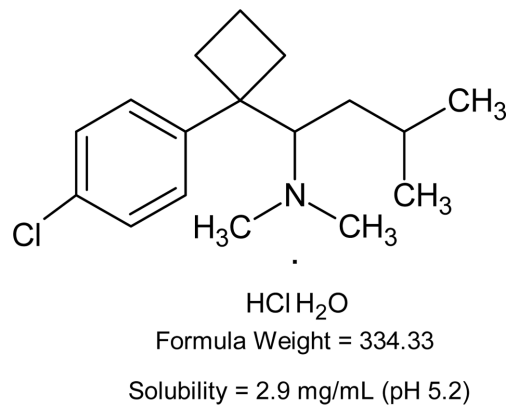


Figure 2—Structural formula of sibutramine HCl monohydrate.

본 연구에서는 위의 방법 중 하나인, 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 시부트라민을 제조한 후 상업적으로 시판 가능한 제제를 설계하고자 하였다. 우선, 약제학적으로 허용 가능한 염인 maleate, esylate, mandelate, camsylate, besylate, salicylate, tartrate, isethionate 및 malate 의 형태로 제조된 시부트라민 염을 입수하여 용해도 및 안정성을 평가하여 가장 적합한 시부트라민 신규염을 선정하였으며, 가장 널리 사용되고 있는 시부트라민염산염과 비교 흡수 시험을 통해 약동학적 특성을 비교하였다. 그리고, 이를 사용하여 시판 가능한 시부트라민 신규염 제제를 설계한 후 시판중인 리덕틸®(Reductil®) 캡슐과 비교용출 시험을 실시하여 시부트라민 신규염 제제를 평가하였다.

실험 방법

시료

maleate, esylate, mandelate, camsylate, besylate, salicylate, tartrate, isethionate 및 malate 의 형태로 제조된 시부트라민 염은 CKD Bio사(Ansan, Korea)에서 입수하였으며, 유당(lactose hydrate)은 DMV International사(Veghel, Netherlands), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L)은 Hercules사(Hopewell, Virginia, USA), 미결정셀룰로오스 (Avicel PH102)는 Ming Tai Chemical Co.(Hsien Taoyuan, Taiwan), 콜로이드 실리 콘 디옥사이드 (Aerosil)는 Evonik Degussa(Rheinfelden, Germany), 스테아르산 마그네슘은 Faci Asia Pacific (Jurong Island, Singapore)에서 각각 구입하였으며, 기타 시약은 특급 및 1급 시약을 사용하였다.

시부트라민 산-부가염의 용해도 시험

시부트라민염산염의 용해도는 pH 5.2에서 2.9 mg/mL인 것으로 알려져 있다(Merck index, 13th Ed, p1522). 따라서, 시부트라민 산-부가염의 용해도 시험은 pH 5.2를 포함하여 pH 1.2인 완충액 및 물에서의 용해도를 비교 하였다.

바이알에 각각의 완충액을 2 mL씩 넣고 과량의 시부트라민 산-부가염을 넣어 과포화 시킨 후 Shaking incubator (Jeio Tech. SI-900R)에 25°C에서 300 rpm으로 3일 동안 방치한 후 각각의 염에 대한 용해도를 HPLC system (Hewlett Packard series 1100), Capcell Pak C₁₈ column (4.6×250 mm, 5 μm)를 사용하여 분석하였다. 용해도 시험에 사용한 완충액은 USP의 완충액의 조제방법에 따라 조제하여 사용 하였다.

시부트라민 산-부가염의 안정성 시험

용해도 시험으로 선정된 시부트라민 산부가염을 80 mg 씩을 취한 후 각각 pH 1.2 완충액, pH 5.2 완충액, 물 각각 40 mL에 녹인 후 25 cc vial에 10 mL 씩 넣어 40°C, 50°C에 보관 하면서 HPLC system (Hewlett Packard series 1100), Capcell Pak C₁₈ column(4.6×250 mm, 5 μm)를 사용하여 함량을 측정하였다. 안정성 시험에 사용한 완충액은 용해도 시험과 동일한 방법으로 USP에 따라 조제하여 사용하였다.

시부트라민염산염과 시부트라민말산염의 약동학적 특성 비교

시부트라민말산염과 현재 가장 널리 사용되고 있는 시부트라민염산염을 사육실에서 사육한 특정병원체부재(SPF), 수컷, 무게 280~300g인 랫트 각각 4마리에 40 mg/kg로

경구투여한 뒤 경시적으로 채혈하여, 각 시간에서 시부트라민의 유효물질인 활성 대사체 M1, M2의 혈중농도를 분석하기 위하여 채혈한 혈액을 즉시 원심분리(700×g, 20분)하여 혈장을 취하고 2배의 acetonitrile을 첨가하여 20초간 vortex한 후 원심분리기(Union32R, Hanil science medical, Seoul, Korea)를 사용하여 원심 분리(10,000×g, 10분)하여 단백질을 제거하였으며, 그 상층액 4 μL를 취하여 (LC/MSDSL, Agilent, Santa Clara, CA, USA) 및 Zorbax SB-C18 Column (2.1×30 mm 3.5-Micron)으로, 이동상은 0.02% Formic acid(pH 3.0): Acetonitrile (70 : 30), 유량 0.3 mL/min, HPLC/MS의 fragment voltage는 110, 검출기는 자외부흡광도계(측정파장 225 nm)의 조작조건으로 분석하였다. 정량한 혈중농도를 이용하여 약물농도-시간의 데이터를 작성하였으며, 각 데이터를 model-independent method로 해석하였다. 비선형 최소회귀 분석법을 응용한 WinNonlin(Scientific Consulting, Inc., USA)으로 'uniformed weighing factor'하에 'linear/log trapezoidal rule'에 따라 약물동태학적 파라미터를 산출하였으며, 그 중 흡수과정에 영향을 미치는 생체내이용율(AUC_{0-∞}), 혈장중 최고농도(C_{max}), 혈장 최고농도 도달시간(T_{max})을 지표로 사용하여 비교 하였다.

시부트라민말산염 캡슐의 비교용출 시험

용해도 시험, 안정성 시험 및 시부트라민염산염과 약동학적 특성을 비교를 통하여 선정된 신규염인 시부트라민말산염을 함유하는 캡슐 제제는 Planetary Mixer(Changwon machinery, Sihung, Korea), Oscillator(Jeil machine mfg., Seoul, Korea), Static bed dryer(Jeil machine mfg., Seoul, Korea), Bin Mixer(PM-1000, L.B.Bohle, Ennigerloh, Germany), Encapsulator (GKF-1500, Bosch, Waiblingen, Germany) 등을 이용하여 제조하였으며, 상업적으로 시판하기 위하여 식품의약품안정청 고시 의약품동등성 시험관리 규정에 따라 가장 널리 판매되고 있는 리덕틸® 캡슐(Reductil®, 주성분 : sibutramine hydrochloride monohydrate)과 비교용출 시험을 진행하였다.

비교용출 시험을 위해서 자동용출시험기(VK7020S, Varian Inc, Cary, NC, USA), HPLC system(Acquity UPLC system, Waters, Taunton, MA, USA) 등을 사용 하였고, 비교용출시험에 사용한 완충액은 식약청 고시 의약품동등성 시험관리 규정에 따라 pH 1.2로는 대한약전 붕해 시험법의 제1액을, pH 6.8로는 붕해 시험법의 제2액을, pH 4.0으로는 초산염완충액을 조제하여 사용하였다.

결과 및 고찰

시부트라민 산-부가염의 용해도 시험

시험에 사용한 시부트라민 산-부가염 10종의 용해도를 정리하면 Table I 와 같다(Table I). 시부트라민말산염의 경우 pH 1.2, pH 5.2, 물에서의 용해도가 각각 719.7, 717.0, 730.2 mg/mL로 가장 우수하였고, sibutramine isethionate 및 sibutramine esylate이 각각 438.1, 401.3, 395.6 mg/mL 및 72.2, 99.2 89.8 mg/mL로 비교적 우수하였다. 특히, sibutramine hydrochloride의 pH 5.2에서 용해도(2.9 mg/mL)에 비하여 각각 시부트라민말산염은 약 250배(717 mg/mL), isethionate은 약 140배(401 mg/mL), esylate은 약 30배(99 mg/mL) 더 우수한 용해도를 보여주고 있다. 용해도 시험결과에 따라 상용 가능한 제제의 개발을 위한 시부트라민의 후보 염으로 시부트라민말산염, sibutramine isethionate 및 sibutramine esylate의 3종의 시부트라민 신규 염을 선택하였다.

시부트라민 산-부가염의 안정성 시험

시부트라민 산-부가염들은 pH 1.2, 40°C 및 50°C 조건에

서는 안정하나, pH 5.2, 40°C 및 50°C 조건에서는 상대적으로 안정성이 떨어지는 것을 알 수 있었다. 시부트라민말산염과 esylate염은 시부트라민염산염과 isethionate염 보다 시험된 모든 조건에서 상대적으로 더욱 안정한 것을 확인할 수 있었다(Fig. 3).

Table I—Solubility(mg/mL) of Sibutramine -salts in Medium.

Sibutramine -salts	Medium		
	pH 1.2	pH 5.2	Water
Hydrochloride	14.2	2.9	29.9
Maleate	14.0	4.9	8.3
Esylate	72.2	99.2	89.8
Mandelate	31.4	11.1	19.3
Camsylate	7.3	3.2	5.8
Besylate	4.0	3.8	3.3
Salicylate	11.8	0.8	1.4
Tartrate	27.3	35.7	49.2
Isethionate	438.1	401.3	395.6
Malate	719.7	717.0	730.2

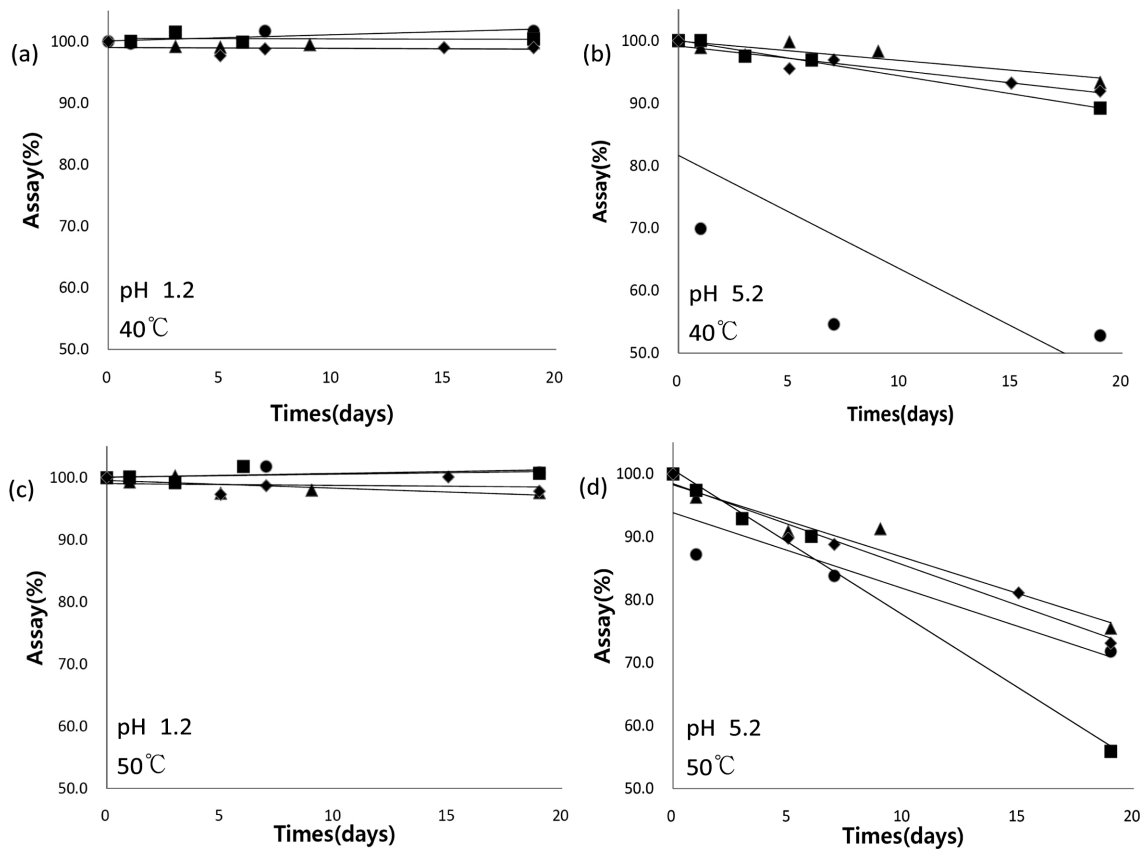
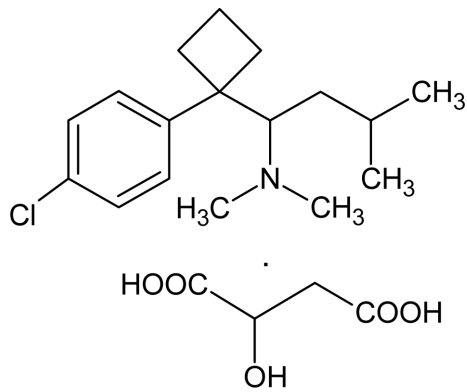


Figure 3—Stability test result of sibutramine salts in medium. (a) pH 1.2, 40°C, (b) pH 5.2, 40°C, (c) pH 1.2, 50°C, (d) pH 5.2, 50°C (●: Sibutramine HCl ◆: Sibutramine Malate, ▲: Sibutramine Esylate, ■: Sibutramine Isethionate)



Formula Weight = 413.94

Figure 4-Structural formula of sibutramine malate anhydrous.

안정성이 확인된 시부트라민말산염염과 esylate염 중, 용해도를 고려하여 시부트라민말산염을 상용제제 개발을 위한 최종 시부트라민 신규염으로 선정하였다(Fig. 4).

시부트라민염산염과 시부트라민말산염의 약동학적 특성 비교

시부트라민은 간에서 주로 CYP3A4에 의해 활성대사체인 M1, M2, 가수분해 및 축합반응을 통해 M5, M6로 대사된다. 임상에서 각각의 최대 혈중농도는 시부트라민 (3%), M1(6%), M2(12%), M5(52%), M6(27%)이며, 초회통과 효과로 인하여 시부트라민 보다 활성대사체인 M1, M2가 혈중에서 더 높은 농도로 존재하는 것으로 알려져 있다.³⁾

따라서, 시부트라민염산염과 시부트라민말산염의 약동학적 지표를 활성성분인 M1과 M2의 합으로 평가하였고, 그 결과는 아래 Table II와 같았다(Table II). 이상의 결과로 시부트라민염산염과 Malate는 T_{max}에서 다소의 차이를 나타내지만, 약동학적으로 중요한 지표인 C_{max} 및 AUC_{0-24h}에서는 유사한 경향을 나타냈다.

시부트라민말산염 캡슐의 비교용출 시험

시부트라민말산염을 사용하여 의약품 동등성 확보를 위하여 다음의 Table III와 같은 조성으로 시부트라민말산염 캡슐(주성분 : sibutramine malate anhydrous)이 설계 되었으며, 상용 제조단위의 시부트라민말산염 캡슐 제제를 생산 하여 리덕틸® 캡슐과 비교용출시험을 실시하였다(Table III).

시부트라민말산염 캡슐 제제는 pH 1.2, pH 4.0에서 15분 이내에 85%이상의 용출율을 나타냈고 리덕틸® 캡슐과의 차이는 각각 4.3%, 4.2%으로 용출 양상이 동등함을 확인 하였다. pH 6.8에서는 360분까지 시험을 실시하였고, 최종 용출율은 50% 이상, 180분 360분에서 용출율 차이가 각각

Table II-Pharmacokinetic parameters of Sibutramine HCl and Sibutramine Malate in rats

	T _{max}	C _{max}	AUC _{0-24h}
Sibutramine HCl	0.5	2640.9	25229.3
Sibutramine Malate	0.625	2587.5	22035.7
Difference (%)	25%	-2.0%	-12.7%

Table III-Formulation of Sibutramine Malate Capsule

Ingredient	1 cap. (mg)	%
Sibutramine Malate	12.38	5.0
Lactose hydrate	205.87	82.3
Hydroxypropyl Cellulose	3.75	1.5
Microcrystalline Cellulose	25.00	10.0
Colloidal silicon dioxide	0.50	0.2
Magnesium stearate	2.50	1.0
Total	250.00	100.0

1.7%, 1.3%로 두 제제의 용출양상은 동등함을 확인 하였다. 물에서의 용출시험에서 30분에 85%이상 용출되었으며, 이 때 차이가 1.5%로 용출 양상이 동등함을 확인하였다(Fig. 5). 즉, 시부트라민말산염 캡슐 제제와 시판되고 있는 리덕틸® 캡슐은 시험한 모든 매질에서 동등한 용출양상을 나타 내었다.

결 론

상업적으로 시판 가능한 시부트라민 신규염 제제를 설계 하고자 약제학적으로 허용 가능한 염인 maleate, esylate, mandelate, camsylate, besylate, salicylate, tartrate, isethionate, malate 의 형태로 제조된 시부트라민 염을 입수하여, 용해도 및 안정성을 평가하여 가장 적합한 후보염으로 시부트라민 말산염 선정하였다. 시부트라민말산염은 시부트라민염산염과 비교하여 우수한 용해도 및 안정성을 지니고 있음을 확인 하였다. 동물시험을 통하여서 시부트라민말산염은 시부트라민 염산염과 비교하여 유사한 약동학적 특성을 지니고 있음을 확인하였다. 이에 따라 시부트라민말산염 캡슐제제(주성분 : sibutramine malate anhydrous)를 상업용 제조단위로 제조하였 으며, 시부트라민말산염 캡슐제제와 리덕틸® 캡슐 (Reductil®, 주성분 : sibutramine hydrochloride monohydrate) 의 비교용출시험을 통해 두 제제가 동등한 용출양상을 지니 고 있음을 확인하였다.

시부트라민염산염과 비교하여 용해도와 안정성이 개선된

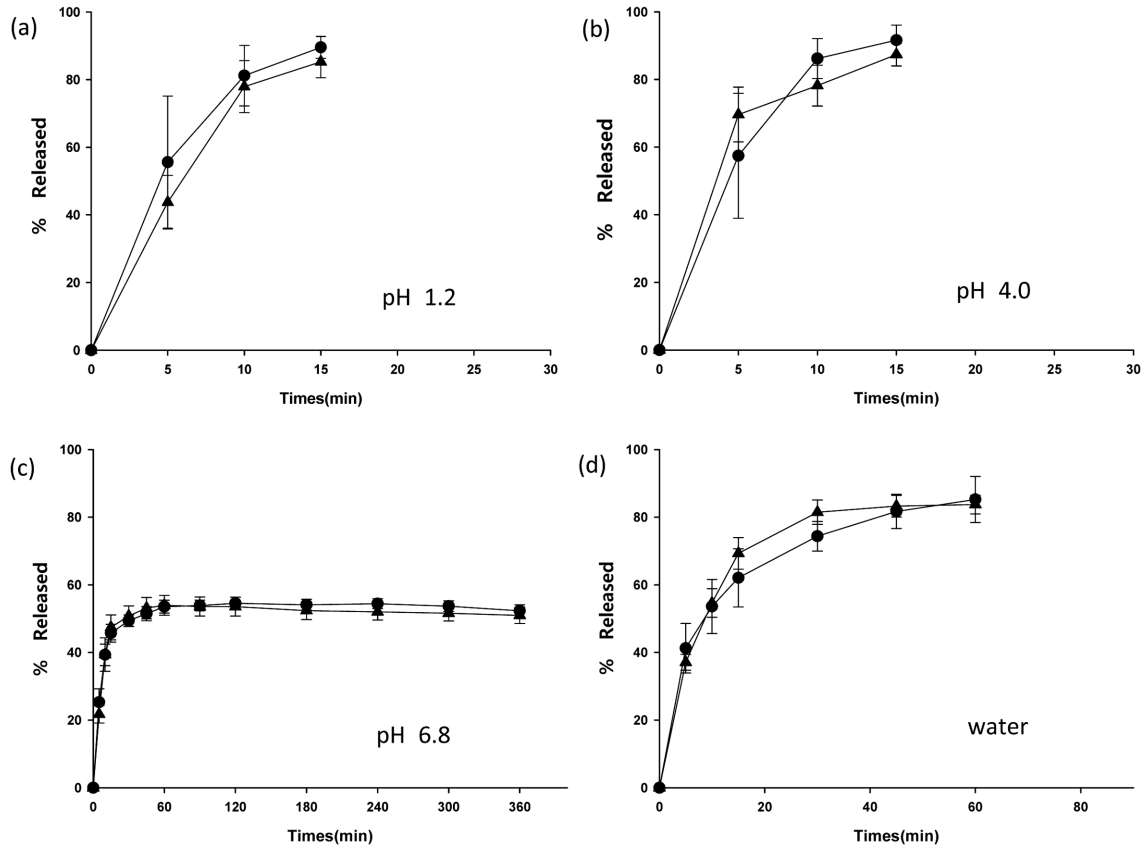


Figure 5—Dissolution profiles of two formulation of sibutramine capsule. (a) pH 1.2 medium, (b) pH 4.0 medium, (c) pH 6.8 medium, (d) water (●: Reductil®, ▲: Sibutramine malate capsule)

시부트라민말산염을 이용하여 리덕틸® 캡슐과 용출양상이 동등한 상용 가능한 시부트라민 신규염 제제를 제조할 수 있었다.

참고문헌

- 1) B.J. Rolls, C.J. Shide, M.L. Thorwart and J.S. Ulbrecht, Sibutramine reduces food intake in nondieting women with obesity. *Obes. Res.*, **6**, 1-11 (1998).
- 2) D.L. Hansen, S. Toubro, M.J. Stock, I.A. Macdonald and A. Astrup, Thermogenic effects of sibutramine in humans, *Am. J. Clin. Nutr.*, **68**, 1180-1186 (1998).
- 3) W.R. Buckett, P.C. Thomas and G.P. Luscombe, The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524) a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **12**(5), 575-584 (1988).
- 4) M. Weintraub, A. Rubio, A. Golik, L. Byrne and M.L. Scheinbaum, Sibutramine in weight control: a dose-ranging efficacy study, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **50**(3), 330-337 (1991).
- 5) G.P. Luscombe, N.A. Slater, M.B. Lyons, R.D. Wynne, M.L. Scheinbaum and W.R. Buckett, Effect on radiolabeled-monoamine uptake *in vitro* of plasma taken from healthy-volunteers administered the antidepressant sibutramine HCl, *Psychopharmacology*, **100**, 345-349 (1990).
- 6) S.C. Cheetham, J.A. Viggers, N.A. Slater, D.J. Heal and W.R. Buckett, [³H]Paroxetine binding in rat frontal cortex strongly correlates with [³H]5-HT uptake: effect of administration of various antidepressant treatments, *Neuropharmacology*, **32**, 737-743 (1993).
- 7) S.C. Cheetham, J.A. Viggers, S.A. Butler, M.R. Prow and D.J. Heal, [³H]Nisoxetine-A radioligand for noradrenaline reuptake sites: correlation with inhibition of [³H]noradrenaline uptake and effect of DSP-4 lesioning and antidepressant treatments. *Neuropharmacology*, **35**, 63-70 (1996).
- 8) H.C. Jackson, M.C. Bearham, L.J. Hutchins, S.E. Mazurkiewicz, A.M. Needham and D.J. Heal, Investigation of the mechanisms underlying the hypophagic effects of the 5-HT and noradrenaline reuptake inhibitor, sibutramine, in the rat, *Br. J. Pharmacol.*, **121**, 1613-1618 (1997a).
- 9) S.C. Cheetham, C.J. Kettle, K.F. Martin and D.J. Heal, D1 receptor binding in rat striatum: modification by various D1 and D2 antagonists, but not by sibutramine hydrochloride, antidepressants or treatments which enhance central dopaminergic function, *J. Neural Transm.*, **102**, 35-46 (1995).

- 10) H.C. Jackson, A.M. Needham, L.J. Hutchins, S.E. Mazurkiewicz and D.J. Heal, Comparison of the effects of sibutramine and other monoamine reuptake inhibitors on food intake in the rat, *Br. J. Pharmacol.*, **121**, 1758-1762 (1997b).
- 11) M.J. Stock, Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti obesity agent, *Int. J. Obes.*, **21** (Suppl. 1), S25-S29 (1997).
- 12) I.P. Connoley, Y.L. Liu, I. Frost, I.P. Reckless, D.J. Heal and M.J. Stock, Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Brit. J. Pharmacol.*, **126**, 1487-1495 (1999).
- 13) I.P. Connoley, I. Frost, D.J. Heal and M.J. Stock, Role of beta-adrenoceptors in mediating the thermogenic effects of sibutramine, *Brit. J. Pharmacol.*, **117**, 170 (1996).
- 14) Z. Abolfathi, J. Couture, F. Vallée, M. LeBel, M. Tanguay and É. Masson, A pilot study to evaluate the pharmacokinetics of sibutramine in healthy subjects under fasting and fed conditions. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **7(3)**, 345-349 (2004).
- 15) 더 부츠 캄파니 피엘씨, 1-(1-아릴사이클로부틸)알킬아민 유도체의 제조방법, 대한민국특허청, 10-1982-0001506
- 16) 더 부츠 캄파니 피엘씨, N,N-디메틸-1-(1-(4-클로로페닐)사이클로부틸)-3-페틸부틸아민 염산염 일수화물의 제조방법, 대한민국특허청, 10-1986-0010764
- 17) 한미약품, 시부트라민 메탄술폰산염의 결정성 반수화물을 포함하는 약학조성물, 대한민국특허청, 10-2003-0053752
- 18) 유한양행, 시부트라민을 함유하는 약제학적 조성물, 대한민국특허청, 10-2005-0080825
- 19) 한울제약, 용해도와 용출률이 향상된 시부트라민 함유 경구투여용 고체분산체, 대한민국특허청, 10-2006-0061063