



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년08월26일
 (11) 등록번호 10-1651101
 (24) 등록일자 2016년08월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 47/34 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)
 A61K 9/08 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-0093368
 (22) 출원일자 2014년07월23일
 심사청구일자 2014년07월23일
 (65) 공개번호 10-2016-0012311
 (43) 공개일자 2016년02월03일
 (56) 선행기술조사문헌
 논문1(2009)*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 동국제약 주식회사
 서울특별시 강남구 테헤란로108길 7 (대치동)
 (72) 발명자
 엄 신
 경기도 수원시 권선구 호매실로165번길 70 1504
 동 402호 (호매실동, 수원호매실휴먼시아15단지아파트)
 신광일
 경기도 군포시 고산로 596-15 1021동 202호 (산본동, 대림2차아파트)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 특허법인 정안

전체 청구항 수 : 총 9 항

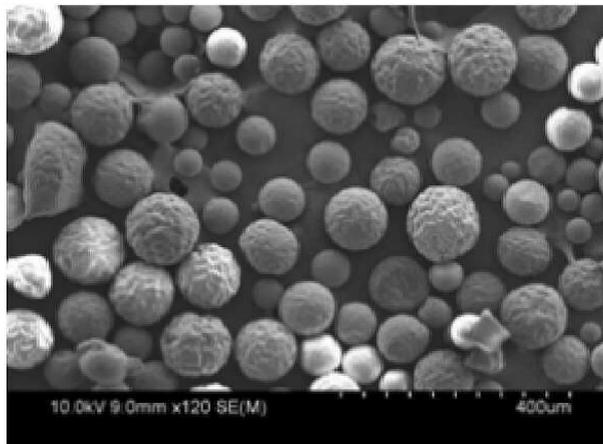
심사관 : 이수형

(54) 발명의 명칭 서방성 미립구 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 서방성 미립구 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 생리활성약제, 생체적합성 고분자 및 방출지연제를 포함하고, 상기 방출지연제는 HLB 값이 10 내지 20인 계면활성제인 서방성 미립구 및 이의 제조방법을 제공한다. 본 발명에 따른 서방성 미립구는 생리활성약제의 방출지연 특성이 우수하고, 짧은 공정시간과 낮은 잔류용매를 제공할 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

양선용

경기도 수원시 팔달구 권광로367번길 11, 703호 (우만동, 수원광고양우내안애애플도시형생활주택)

홍성우

서울특별시 강남구 영동대로114길 63, 401호 (삼성동, 삼부아그레빌)

김병혁

부산광역시 부산진구 백양관문로77번길 56, 109동 906호 (개금동, 개금우드빌)

이덕근

서울특별시 동작구 동작대로29길 91, 305-1308 (사당동, 사당우성아파트)

차경희

경기도 용인시 기흥구 동백4로 26, 3105-1403 (중동, 성산마을서해그랑블아파트)

명세서

청구범위

청구항 1

생리활성약제, 생체적합성 고분자 및 방출지연제를 포함하고,
 상기 생체적합성 고분자는 PLA:PGA = 70:30 내지 89:11이며,
 상기 생리활성약제는 미립구 100 중량부에 대하여 25 내지 51 중량부로 포함되고,
 상기 방출지연제는 미립구 100 중량부에 대하여 0.1 내지 10.0 중량부로 포함되며,
 상기 방출지연제는 HLB 값이 5 내지 35인 서방성 미립구에 대하여,
 상기 미립구는 생체적합성 고분자가 PLA:PGA = 70:30 내지 79:21인 경우에 방출지연제는 Tween 80 또는 폴록사머 188이며,
 상기 미립구는 생체적합성 고분자가 PLA:PGA = 80:20 내지 89:11인 경우에 방출지연제는 Tween 80, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, 또는 PEG4000인, 서방성 미립구.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1항에 있어서,
 생체적합성 고분자가 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리(락타이드-코-글리콜라이드) 및 폴리(락타이드-코-글리콜라이드)글루코즈로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 서방성 미립구.

청구항 4

제 3항에 있어서,
 생체적합성 고분자의 고유점도가 0.5 내지 1.9 dL/g인 서방성 미립구.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1항에 있어서,
 생리활성약제는 리스페리돈, 팔리페리돈, 아리피프라졸, 및 울란자핀으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나인 서방성 미립구.

청구항 8

생리활성약제 및 생체적합성 고분자를 유기용매에 용해시키는 단계;
 방출지연제를 첨가하여 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계;
 상기 혼합물을 수성 매질에 투입하여 미립구를 형성시키는 단계; 및
 유기용매를 제거하는 단계를 포함하며,

상기 생체적합성 고분자는 PLA:PGA = 70:30 내지 89:11이며,

상기 생리활성약제는 미립구 100 중량부에 대하여 25 내지 51 중량부로 포함되고,

상기 방출지연제는 미립구 100 중량부에 대하여 0.1 내지 10.0 중량부로 포함되며,

상기 방출지연제는 HLB 값이 5 내지 35인 서방성 미립구에 대하여,

상기 미립구는 생체적합성 고분자가 PLA:PGA = 70:30 내지 79:21인 경우에 방출지연제는 Tween 80 또는 폴록사머 188이며,

상기 미립구는 생체적합성 고분자가 PLA:PGA = 80:20 내지 89:11인 경우에 방출지연제는 Tween 80, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, 또는 PEG4000인, 서방성 미립구의 제조방법.

청구항 9

제 8항에 있어서,

유기용매를 제거한 후에, 상기 미립구를 습식여과하고 동결건조하는 단계를 추가로 포함하는 서방성 미립구 제조방법.

청구항 10

삭제

청구항 11

제 9항에 있어서,

습식여과는 20um 내지 200um 크기의 체망으로 수행하는 서방성 미립구 제조방법.

청구항 12

제 11항에 있어서,

습식여과는 20um 내지 60um 크기의 체망으로 추가로 수행하는 서방성 미립구 제조방법.

청구항 13

삭제

청구항 14

제1항, 제3항 및 제4항 중 어느 한 항의 미립구를 포함하는 주사제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서방성 미립구 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 화합물은 다양한 공지 기술을 이용하여 미립구의 형태로 제조할 수 있다. 특히 생체적합성, 생분해성 고분자 내에 생물학적 활성성분을 미립구 내에 캡슐화하여 활성성분의 지속적인 내지는 지연된 방출을 제공하는 것이 유리하다. 이러한 제조 방법에 있어서 활성성분을 생분해성 고분자를 함유하는 용매에 혼합, 용해시켜 공지된 방법을 사용하여 미립구를 제조하고, 용매를 제거하여 생성물을 얻는다.

[0003] 이때, 할로겐화 탄화수소가 없는 둘 이상의 용매를 사용하여 미립구를 제조하는 방법이 개시되어 있으나, 제조 시간이 너무 길고 사용한 용매의 제거가 힘들다는 단점이 있다(한국특허 제10-0354270호 참조). 또한, 상기 개시특허의 잔류용매를 제거하기 위하여 수혼화성 유기용매에서 미립구를 세척, 용매를 추출하는 방법이 개시되어

있으나, 이 또한 작업시간이 너무 길어진다는 단점과 잔류용매의 제거가 완전하지 않다(한국특허 제10-0432677호 참조).

[0004] 이와 같은 문제점을 해결하고자 발명자는 특정 계면활성제를 이용한 미립구 및 이의 제조방법을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 상기 문제점을 해결하고, 생리활성약제의 방출지연 특성이 우수하고, 짧은 공정시간과 낮은 잔류용매를 제공할 수 있는 생리활성약제, 생체적합성 고분자 및 방출지연제를 포함하고, 상기 방출지연제는 HLB 값이 5 내지 35인 계면활성제인 서방성 미립구를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0006] 또한, 생리활성약제, 생분해성 고분자 및 계면활성제를 유기용매상에서 용해시키고 냉각하여 미립구를 형성시키고, 상기 미립구를 습식여과하고, 계면활성제상에서 교반하며, 상기 교반물을 습식여과하고, 동결건조하는 단계를 포함하는 서방성 미립구 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0007] 본원에 기재된 다양한 구체예가 도면을 참조로 기재된다. 하기 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 위해서, 다양한 특이적 상세사항, 예컨대, 특이적 형태, 조성물, 및 공정 등이 기재되어 있다. 그러나, 특정의 구체예는 이들 특이적 상세 사항 중 하나 이상 없이, 또는 다른 공지된 방법 및 형태와 함께 실행될 수 있다. 다른 예에서, 공지된 공정 및 제조 기술은 본 발명을 불필요하게 모호하게 하지 않게 하기 위해서, 특정의 상세사항으로 기재되지 않는다. "한 가지 구체예" 또는 "구체예"에 대한 본 명세서 전체를 통한 참조는 구체예와 결부되어 기재된 특별한 특징, 형태, 조성 또는 특성이 본 발명의 하나 이상의 구체예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸친 다양한 위치에서 표현 "한 가지 구체예에서" 또는 "구체예"의 상황은 반드시 본 발명의 동일한 구체예를 나타내지는 않는다. 추가로, 특별한 특징, 형태, 조성, 또는 특성은 하나 이상의 구체예에서 어떠한 적합한 방법으로 조합될 수 있다.

[0008] 본 발명의 일 구체예에서, "HLB값"(Hydrophile-Lipophile Balance)이란 계면활성제가 물과 기름에 대한 친화성 정도를 나타내는 값으로, 계면활성제의 종류가 많아 사용 목적에 맞는 계면활성제를 찾고자 하는 요구에 맞춰 1949년 아틀라스 파우더 회사의 윌리엄 그리핀이 제안한 개념이다. HLB값은 통상 0부터 20까지 있으며, 0에 가까울수록 친유성이 좋고, 반대로 20에 가까우면 친수성이 좋다. 다만, 최근에 HLB 값이 20이상인 것도 보고되고 있다.

[0009] 본 발명의 일 구체예에서, "생리활성약제"란 생물학적으로 유효성을 가지는 약물로, 이에 한정하지는 않지만, 예를 들어, 리스페리돈, 팔리페리돈, 아리피프라졸, 올란자핀 등으로 신경이완제(Neuroleptic) 약물을 들 수 있다. 또한, 알루미늄 히드록사이드, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 소듐 카보네이트 등의 위장관 치료제; 비스테로이드성 피임약; 부교감신경흥분약; 할로페리돌, 브로페리돌, 플루페나진, 솔피리드, 카르피프라민, 클로카프라민, 모사프라민, 올란제핀 및 세르틴돌 등의 정신병 치료약; 클로르프로마진 HCL, 클로자핀, 메소리다진, 메티아핀, 레저핀, 티오리다진 등의 주 정신안정제; 클로르디아제폭시드, 디아제팜, 메프로바메이트, 테마제팜 등의 부 정신안정제; 비과학적(鼻科學的) 충혈제거제; 코데인, 페노바르비탈, 소듐 펜토바르비탈, 소듐 세코바르비탈 등의 최면진정약; 테스토스테론 및 테스토스테론 프로피오네이트 등과 같은 스테로이드; 술폰아미드; 교감신경흥분약: 백신; 필수 아미노산 및 필수 지방산 등의 비타민 및 영양제; 4-아미노퀴놀린, 8-아미노퀴놀린, 피리메타민 등의 항말라리아제; 마진돌, 펜테르민, 수마트리프탄등의 항편두통제; L-도파 등의 파킨슨병 치료제; 아트로핀, 메트스코폴라민 브로마이드 등의 진경약; 담증치료, 소화제, 효소 등의 진경 및 항콜린약; 텍스트로메토르판, 노스카핀 등의 진해약; 기관지확장제;고혈압치료 화합물, 라우울피아(Rauwolfia) 알칼로이드, 관상 혈관확장제, 니트로글리세린, 유기 질화물,펜타에리쓰리토테트라니트레이트 등의 심혈관계; 염화 칼륨 등의 전해질 대체요법제; 카페인이 있거나 없는 에르고타민, 수화 에르고트 알칼로이드, 디하이드로 에르고크리стин 메탄술폰에이트, 디하이드로에르고코르닌 메탄술폰에이트, 디하이드로에르고코로임핀 메탄술폰에이트 및 이들의 조합물 등의 에르고트알칼로이드; 아트로핀 설페이트, 벨라돈나, 히오신 하이드로브로마이드 등의 알칼로이드; 진통약; 코데인, 디하이드로코디에논, 페피리딘, 모르폴린 등의 마취제; 살리실레이트, 아스피린, 아

세트아미노펜, d-프록시펜 등의 비마취제; 세팔로스포린, 클로람페니칼, 젠타마이신, 카나마이신 A, 카나마이신 B, 페니실린, 암피실린, 스트렙토마이신 A, 안티마이신 A, 클로로팜테니올, 메트로미다졸, 옥시테트라사이클린 페니실린 G, 테트라사이클린 등의 항상제; 항암제; 메페니토인, 페노바르비탈, 트리메타디온 등의 항진경약; 티에틸페라진 등의 진토약, 클로로피나진, 디메하이드리네이트, 디펜하이dra민, 페르펜나진, 트리펠레나민 등의 항히스타민제; 호르몬 제제, 하이드로코르티손 프레드니솔론, 프레드니손, 비호르몬 제제, 알로푸리놀, 아스피린, 인도메타신, 페닐부타존 등의 항염증제; 프로스타글란딘류, 티오테파, 클로람부실, 사이클로포 스파미드, 멜파란, 질소 무스타드, 메토티렉세이트 등의 세포독성제; 네세리아 고나리 (Nessseria gonarrhea), 마이코박테리움 투베르쿨로시스 (Mycobacterium tuberculosis), 수두 바이러스 (Herpes virus) (Humonis, 타입 1 및 2), 칸디다 알비칸스 (Candida albicans), 칸디다 트리피칼리스 (Candida tropicalis), 트리코모나스 바기날리스 (Trichomonas vaginalis), 헤모필러스 바기날리스 (Haemophilus vaginalis), 그룹 B 스트렙토코커스 에콜리 (Streptococcus ecoli), 마이코플라스마 호미니스 (Mycoplasma hominis), 헤모필러스 두크레이 (Hemophilus ducreyi), 그라눌로마 인귀날레 (Granuloma inguinale), 림포패싸아 베네레움 (Lymphopathia venereum), 트레폰 마팔리덤 (Trepone mapallidum), 부루셀라 아보르투스 (Brucella abortus), 부루셀라 멜리텐시스 (Brucella melitensis), 부루셀라 수이스 (Brucella suis), 브루셀라 카니스, 캄필로박터 페터스, 캄필로박터 페터스 인테스티날리스, 렙토스피라포모나 (Leptospira pomona), 리스테리아 모노사이토게네스, 브루셀라 오비스 (Brucella ovis), 말 수두바이러스 (Equine Herpes virus), 말 관절염 바이러스, IBR-IBP 바이러스, BVD-MB 바이러스, 클라미디아시타시 (Clamydia psittaci), 트리코모나스 포에투스 (Tricomonas foetus), 톡소플라스마 곤디 (Toxoplasma gondii), 대장균, 악티노바실러스 에퀴 (Actinobacillus equuli), 살모넬라 아보르투스 오비스 (Salmonella abortus ovis), 살모넬라 아보르투스 에퀴 (Salmonella abortus equi), 녹농균, 코리네박테리움 에퀴 (Corynebacterium equi), 코리네박테리움 피로게네스 (Corynebacterium pyogenes), 악티노바실러스 세니미스 (Actinobacillus seminis), 마이코플라스마 보비겐탈리움 (Mycoplasma bovigentalium), 아스퍼길루스 후미가투스 (Aspergillus fumigatus), 아브시다 라모사 (Absidia ramosa), 트리파노소마 에퀴페르둠 (Trypanosoma equiperdum), 바베시아 카발리, 클로스트리듐 테타니 등의 미생물 항원; 상기 미생물들을 중화시키는 항체, 리보뉴클레아제, 뉴라미디나제, 트립신, 글로코겐포스포릴라제, 정자락트데하이드로게나제, 정자 히알루로니다아제, 아데노신트리포스포타아제, 알칼린 포스포타아제, 알칼린 포스포타아제 에스테라제, 아미노펩티다아제, 트립신, 키모트립신, 아밀라아제, 무라미다아제, 아크로솜성 프로테이나아제, 디에스테라제, 글루탐산 디하이드로게나아제, 숙신산데하이드로게나제, 베타-글리코포스포타아제, 리파아제, ATP-아제 알파 켈레이트 감마글루타밀 로트랜스펩티다아제, 스테롤-3-베타-올-데하이드로게나아제 및 DPN-디-아프로라아제 등의 효소, 디에틸 스틸베스트롤, 17-베타-에스트라디올, 에스트론, 에티틸 에스트라디올, 메스타라놀 등의 에스트로겐; 노레틴드론, 노르게스트릴, 에티노디올 디아세테이트, 리네스트레놀, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 디메스티스테론, 메게스트롤 아세테이트, 클로르마디논 아세테이트, 놀게스티메이트, 노레티스테론, 에티스테론, 멜렌게스테롤, 노레티노드렐 등의 프로게스테론; 및 노닐페녹시폴리옥시에틸렌 글리콜, 벤제토니움 클로라이드, 클로린다놀 등의 살정자제 화합물을 포함한다.

[0010] 본 발명의 일 구체예에서, "방출제어제"는 미립구내에 봉입된 생리활성약제의 방출을 지연 내지는 억제할 수 있는 성분으로, 초기에 생리활성약제의 과다 방출을 지연 내지는 억제하고, 목적하는 기간 동안 생리활성약제의 방출을 지연시킬 수 있다. 예를 들어, 이에 한정하지 않지만, 폴리소르베이트(polysorbate, 상품명 Tween), 소르비탄 에스테르(sorbitan ester, 상품명 Span), 폴록사머(poloxamer), 젤루셔(Gelucire) 등이 사용될 수 있으며, 보다 구체적으로 Tween 80, 폴록사머 188, 폴록사머 407, Gelucire 44/14, Span20, PEG4000, Span 80, Gelucire 43/01 등이 있다.

[0011] 본 발명의 일 구체예에서, "미립자" 또는 "미립구"는 매트릭스 입자로서 작용하는 생분해성, 생체적합성 중합체 내에 분산되거나 용해된 고체입자로, 활성 약제를 포함하는 고체입자들을 포함한다.

[0012] 본 발명의 일 구체예에서, "생체적합성"은 관련된 물질이 신체에 대하여 독성을 갖지 않고, 제약학상 허용되며, 발암원성이 아니고, 신체 조직 중에서 염증을 유의하게 일으키지 않는 것을 의미한다. 따라서, "생체적합성 고분자"는 이에 한정하지는 않지만, 예를 들어, 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리(락타이드-코-글리콜라이드) 및 폴리(락타이드-코-글리콜라이드)글루코즈로올 말한다. 본 발명에서 생체적합성 고분자의 폴리(락타이드글리콜라이드) 공중합체 비율은 50:50 내지는 95:5 이하인 것이 사용될 수 있다. 예를 들면, 베링거인겔하임사의 Resomer RG502H, RG503H, RG504H, RG752H, RG752S, RG753S, RG755S, RG756S, RG757S, RG858S, R202H, R203H, R207H 또는 레이크웨어의 5050 DLG, 6535 DLG, 7525 DLG, 8515 DLG, 955 DLG 등을 들 수 있다. 일 구체예에서, 생체적합성 고분자는 미립구 전체 중량에 대하여 42.0 내지 82.0 중량%,

또는 52.0 내지 72.0 중량%, 또는 57.0 내지 67.0 중량%가 포함될 수 있다.

- [0013] 본 발명의 일 구체예에서, 리스페리돈 서방주사제인 리스페달 콘스타의 경우 초기에는 경구제제와 함께 처방되는데 15일간 경구제제를 매일 복용하면서 서방주사제를 투여하게 된다. 그래서, 서방주사제의 경우 초기에 약물 이 방출되면 혈중 약물농도가 증가하여 독성 및 부작용을 나타낼 수 있어 투여 후 15일간은 약물이 방출되지 않다가 이후에 방출되어야 한다. 따라서, 일정기간동안 방출이 지연(lag time)되는 미립구를 제조함과 동시에 기존 제조방법의 단점인 공정시간을 단축함과 동시에 잔류용매를 쉽게 제거할 수 있다
- [0014] 본 발명의 일 구체예에서, 생리활성약제 및 생체적합성 고분자를 비수성용액에 용해시키고 방출지연제를 혼합한 후 이를 수성 매질에 투입하여 미립구를 제조하고, 유기용매를 제거함으로써 서방성 미립구를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0015] 이하에서 본 발명을 상세하게 설명한다. 보다 자세하게는 i) 생리활성약제 및 생체적합성 고분자를 유기용매에 용해시키는 단계; ii) 상기 i) 단계의 비수성용액에 방출지연제를 혼합하는 단계; iii) 상기 ii) 단계에서 형성된 용액을 수성 매질에 투입하여 미립구를 형성하는 단계; 및 iv) 유기용매를 제거하는 단계를 포함하는 서방성 미립구의 제조방법을 제공한다. 상기 구체예에서, i) 단계에서 생체적합성 고분자를 용해하는데 사용될 수 있는 비수성 용매는 휘발온도가 85°C 이하이고, 생분해성 고분자를 용해할 수 한 특별히 제한되는 것은 아니다. 예를 들면 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 아세트니트릴, 에틸아세테이트 등이 사용될 수 있다. 또한, 상기 구체예에서, iv) 단계에서 유기용매를 제거하는 방법은 통상적으로 사용되고 있는 임의의 방법이 사용될 수 있다. 유기용매를 제거하는 방법은 예를 들면 교반, 가열, 질소퍼지(N₂ purge) 등이 사용될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0016] 본 발명의 일 구체예에서, 방출지연제는 미립구 100 중량부에 대하여 0.1 내지 10.0 중량부, 또는 0.1 내지 5.0 중량부의 양을 포함할 수 있다.
- [0017] 본 발명의 일 구체예에서, 생리활성약제, 생체적합성 고분자 및 방출지연제를 포함하고, 상기 방출지연제는 HLB 값이 5 내지 35인 인 계면활성제인 서방성 미립구를 제공한다. 상기 구체예에서, 방출지연제는 폴리소르베이트(polysorbate, 상품명 Tween), 소르비탄 에스테르(sorbitan ester, 상품명 Span), 폴록사머(poloxamer) 및 젤루셔(Gelucire)로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 서방성 미립구를 제공하고, 생체적합성 고분자가 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리(락타이드-코-글리콜라이드) 및 폴리(락타이드-코-글리콜라이드)글루코즈로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 서방성 미립구를 제공하고, 생체적합성 고분자의 고유점도가 0.5 내지 1.9 dL/g인 서방성 미립구를 제공하고, 방출지연제가 미립구 100 중량부에 대하여 0.1 내지 10.0 중량부를 포함하는 서방성 미립구를 제공하고, 생리활성약제의 함량이 미립구 전체 중량에 대하여 25 내지 51 중량부인 서방성 미립구를 제공하고, 생리활성약제는 리스페리돈, 팔리페리돈, 아리피프라졸, 및 올란자핀으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나인 서방성 미립구를 제공한다.
- [0018] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 미립구를 포함하는 주사제 또는 약학조성물을 제공한다.
- [0019] 본 발명의 일 구체예에서, 생리활성약제 및 생체적합성 고분자를 유기용매에 용해시키는 단계; 방출지연제를 첨가하여 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계; 상기 혼합물을 수성 매질에 투입하여 미립구를 형성시키는 단계; 및 유기용매를 제거하는 단계를 포함하는 서방성 미립구의 제조방법을 제공한다. 상기 구체예에서, 유기용매를 제거한 후에, 상기 미립구를 습식여과하고 동결건조하는 단계를 추가로 포함하는 서방성 미립구 제조방법을 제공하고, 방출지연제는 HLB 값이 5 내지 35인 계면활성제인 서방성 미립구 제조방법을 제공하고, 습식여과는 20um 내지 200um 크기의 체망으로 수행하는 서방성 미립구 제조방법을 제공하고, 습식여과는 20um 내지 60um 크기의 체망으로 추가로 수행하는 서방성 미립구 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0020] 본 발명에 따른 서방성 미립구는 생리활성약제의 방출지연 특성이 우수하고, 짧은 공정시간과 낮은 잔류용매를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0021] 도 1은 시판되고 있는 미립구의 표면을 SEM으로 촬영한 사진이다(비교예 7 참조)

도 2는 본 발명의 일 실시예 중 하나의 미립구의 표면을 SEM으로 촬영한 사진이다. (방출억제제가 포함된 미립구)

도 3는 내지 도 7은 본 발명의 일 실시예 및 비교예로, 37도에서 용출율을 시간에 따라서 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 이하, 본 발명의 구성요소와 기술적 특징을 다음의 실시예들을 통하여 보다 상세하게 설명하고자 한다. 그러나 하기 실시예들은 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 발명의 범위가 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

실시예 1

[0023] **미립구의 제조**

[0024] 락타이드와 글리코라이드의 비율이 75:25~95:15인 생체적합성 고분자(제조원: 베링거인겔하임 또는 레이크쉐어) 및 리스페리돈을 포함하는 전체 고형분중에 43%(w/w)(제조원: Aurobindo, India)의 리스페리돈을 포함하며, 생체적합성 고분자 농도가 15%(w/w)가 되도록 메틸렌클로라이드(제조원: 머크) 용매에서 용해시키고, 에탄올은 비수성 용매 전체 중량부에 대하여 12%(w/w)가 되도록 첨가하였다. 상기 혼합물을 용매중에 고형물질이 없도록 교반하여 완전히 용해시켰다.

[0025] 그 다음에 Tween 80 또는 폴록사머 188와 같은 방출지연제를 고분자 100 중량(w/w)에 대하여 1 중량부(w/w)가 되도록 첨가한 후 충분히 교반시켜서 분산액을 준비하였다.

[0026] 상기 분산액을 10℃의 0.5% 폴리비닐알콜(Mn=30,000~70,000; 시그마) 수용액상에 3,000rpm의 L4R 믹서(Silverson, 영국) 인라인 유닛을 사용하여 서서히 첨가하면서 미립구를 제조하였다.

[0027] 그 후 온도를 40℃로 승온하여 4시간 동안 유기용매를 휘발시키고 1시간 동안 10℃로 냉각한 후 제조된 미립구를 주사용수로 세척한 후 25um 및 160um 크기의 체망으로 1차 습식여과하였다. 추가로 3%(w/w) Tween 20 용액으로 교반하고, 45um 크기의 체망으로 2차 습식여과하고, 이를 동결건조하여 냉장보관하였다. 생분해성 고분자의 종류 및 비율과 방출지연제를 변화시키면서 다양한 미립구를 제조하였다(표 1 참조).

표 1

[0028]

제조예	생분해성 고분자	방출지연제 %	HLB값
1	RG757S	Tween 80	15
2	RG757S	폴록사머 188	29
3	RG858S:RG756S=60:40	Tween 80	15
4	RG858S:RG756S=80:20	폴록사머 188	29
5	7525 9E	폴록사머 188	29
6	8515 7E	Gelucire 44/14	14
7	8515 7E	Gelucire 50/13	13
8	8515 7E	Gelucire 43/01	1
9	8515 7E	폴록사머 188	29
10	RG858S	Tween 80	15
11	RG858S	PEG4000	18.5
12	RG858S	Span 80	4.3
13	8515 7E: 7525 9E =70:30	Tween 80	15
14	8515 7E: 7525 9E =70:30	폴록사머 188	29

[0029] 실시예 1과 동일하게 미립구를 제조하되, 방출지연제를 포함시키지 않고, 생분해성 고분자를 표 1의 제조예 1 내지 14 중 어느 하나와 동일하게 사용하여 미립구를 제조하였다(표 2 참조).

표 2

[0030]

비교예	생분해성 고분자
1	RG757S
2	RG858S:RG756S=60:40
3	7525 9E
4	8515 7E
5	RG858S
6	8515 7E: 7525 9E =70:30
7	리스페달콘스타

실시예 2

[0031]

미립구의 특징 및 효과 확인

[0032]

미립구 형태 측정

[0033]

미립구의 표면을 관찰하기 위하여 미립구 약 10mg을 알루미늄 스테르브에 고정시키고, 진공도 0.1torr 및 고전압 (10kV)하에서 3분간 백금 코팅을 한 후, SEM(장비명: Hitachi S-4800 FE-SEM) 분체에 장착하고 이미지 분석프로그램을 사용하여 미립구의 표면을 관찰하였다. 그 측정결과를 도 1에 나타내었다.

[0034]

미립구의 리스페리돈 봉입률 측정

[0035]

미립구 약 110mg을 이동상으로 완전히 용해시킨 후 0.45 μ m 실린지 필터로 여과하여 검액으로 사용하고, HPLC를 이용하여 미립구 내에 봉입되어 있는 리스페리돈의 함량을 측정하였다. 이때 사용된 컬럼은 C18 ODS 3 μ m, 4.0 \times 100mm이며, 주입량은 20 μ l, 검출파장은 275nm이었다. 이동상은 pH 6.7 초산암모늄완충액 : 아세트니트릴= 75:25을 사용하여 측정하였다. 측정결과를 표 3에 나타냈으며, 이에 의해 투입량 대비 약 90% 이상의 리스페리돈이 내에 충분히 봉입되었음을 알 수 있었다.

표 3

[0036]

	약물 봉입률 (%)
제조예 1	88.6
제조예 2	90.2
제조예 3	89.5
제조예 4	91.1
제조예 5	91.2
제조예 6	93.5
제조예 7	90.7
제조예 8	89.9
제조예 9	87.2
제조예 10	85.9
제조예 11	83.5
제조예 12	88.1
제조예 13	87.5
제조예 14	83.9
비교예 1	86.2
비교예 2	85.3
비교예 3	89.1
비교예 4	85.6
비교예 5	87.1
비교예 6	84.3

[0037]

미립구의 *in-vitro* 장기 용출시험

[0038]

제조예 1-14 및 비교예 1-7의 미립구 약 20mg을 200ml 시험관의 pH 7.4 HEPES 용액상에서 37.0 $^{\circ}$ C 수욕에서 1일,

8일, 15일일에 상등액을 취하여 HPLC로 리스페리돈의 용출량을 측정하였고, 그 측정결과 및 그래프를 표 4 및 도 3에 각각 나타내었다.

표 4

[0039]

리스페리돈 용출률 (%)			
일수	1일	8일	15일
제조예 1	0.1	1.2	5.4
제조예 2	0.2	1.9	4.1
제조예 3	0.3	0.6	5.0
제조예 4	0.2	0.5	1.0
제조예 5	0.3	1.6	4.8
제조예 6	0.3	1.1	6.5
제조예 7	0.3	1.3	6.9
제조예 8	0.2	39.8	50.0
제조예 9	0.4	5.2	11.4
제조예 10	0.1	1.9	4.6
제조예 11	0.7	1.7	13.6
제조예 12	0.5	41.4	69.1
제조예 13	0.3	0.7	1.8
제조예 14	0.7	2.4	3.9
비교예 1	0.4	15.0	-
비교예 2	0.2	4.5	30.8
비교예 3	0.3	79.6	-
비교예 4	0.2	26.2	-
비교예 5	0.1	0.6	12.6
비교예 6	0.2	46.0	-
비교예 7	1.0	3.0	7.2

[0040]

*37℃에서 15일까지의 용출을 억제율의 확인

[0041]

상기 결과로부터 HLB 값이 5 내지 35의 방출지연체를 사용한 시료가 다른 제조예 및 비교예에 비하여 월등히 활성성분의 용출률이 15일까지 지연되는 것을 알 수 있었다.

[0042]

미립구의 잔류용매시험

[0043]

미립구 약 100mg을 GC 바이알에 담고 내부 표준액 10mL에 넣어 용해시킨 후 GC를 이용하여 미립구 내에 잔류용매를 측정하였다. 이때 사용된 컬럼은 G25 계열로 충전되고 내부직경이 25m×0.32mm, 필름두께 0.5um이며, 주입량은 1μl, 온도는 250℃에서 불꽃이온화검출기를 사용하여 측정하였다.

표 5

[0044]

	메틸렌클로라이드 (ppm)	에탄올 (ppm)	에틸아세테이트 (ppm)	벤질알콜 (ppm)
제조예 1	71	215		
제조예 2	61	230		
제조예 3	N/D	220		
제조예 4	N/D	230		
제조예 5	55	205		
제조예 6	35	210		
제조예 7	43	220		
제조예 8	N/D	235		
제조예 9	78	235		
제조예 10	90	225		
제조예 11	49	210		

제조예 12	72	215		
제조예 13	N/D	290		
제조예 14	90	260		
비교예 1	63	225		
비교예 2	75	230		
비교예 3	85	230		
비교예 4	50	310		
비교예 5	83	294		
비교예 6	76	276		
비교예 7	-	100	1236	1437

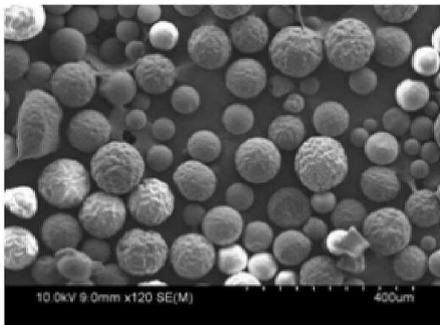
[0045] (N/D : Not Detected, 미검출)

[0046] **혈중 약물농도 분석시험**

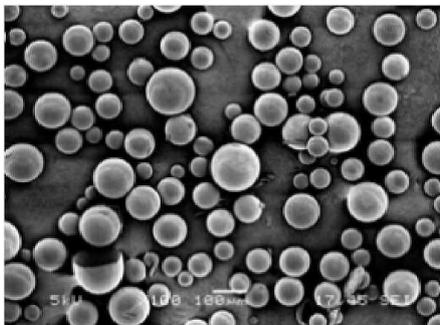
[0047] 제조된 미립구 및 시판제제를 현탁용액 0.5mL에 희석하여 리스페리돈으로서 900ug/kg의 용량을 랫드에 근육주사 (I.M.)하고 정해진 시간에 혈액 시료 약 0.5mL을 채취하였다. 채취한 혈액 100uL에 아세트니트릴 100uL를 첨가하여 단백질을 분리하고 원심분리하여 상층액을 LC/MS/MS를 이용하여 리스페리돈의 농도를 분석하였다. 측정 결과를 도 4에 나타내었다.

도면

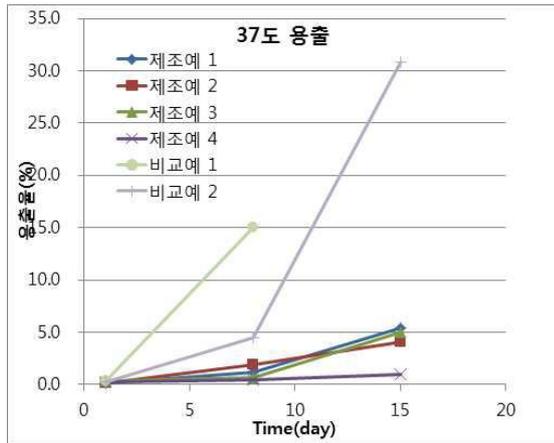
도면1



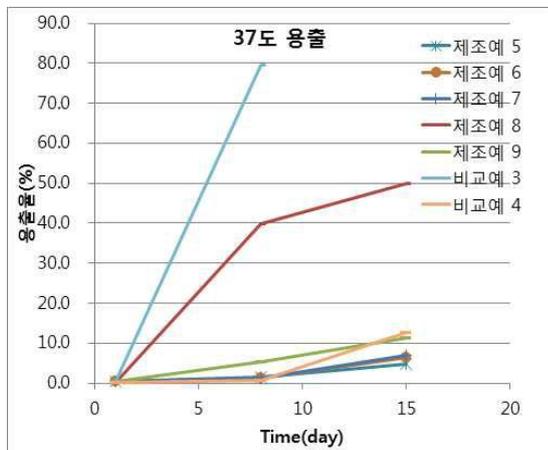
도면2



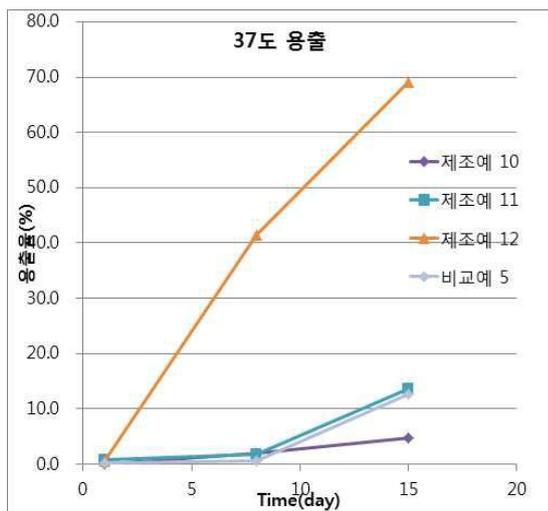
도면3



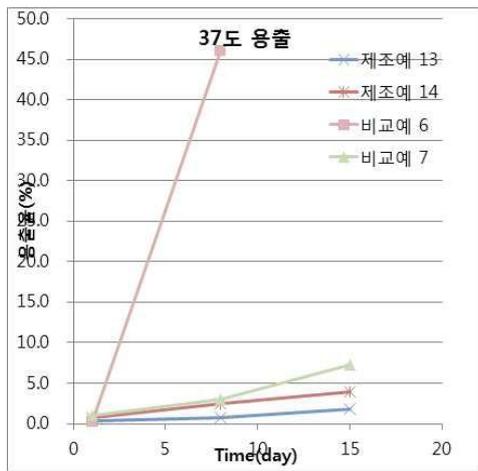
도면4



도면5



도면6



도면7

