

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. (45) 공고일자 2006년07월03일  
A61K 9/19 (2006.01) (11) 등록번호 10-0595340  
(24) 등록일자 2006년06월23일

(21) 출원번호 10-2000-7007972 (65) 공개번호 10-2001-0034271  
(22) 출원일자 2000년07월20일 (43) 공개일자 2001년04월25일  
번역문 제출일자 2000년07월20일  
(86) 국제출원번호 PCT/JP1999/000175 (87) 국제공개번호 WO 1999/37288  
국제출원일자 1999년01월20일 국제공개일자 1999년07월29일

(81) 지정국  
국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그라나다, 그루지야, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 키르기스스탄, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 리투아니아, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 루마니아, 러시아, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로,

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

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

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

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

(30) 우선권주장 98-9911 1998년01월21일 일본(JP)

(73) 특허권자 다케다 야쿠힌 교교 가부시카가이샤  
일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1

(72) 발명자 시미즈히사요시  
일본오사카후다까쓰끼시데라따니쵸20-9

노노무라무네오  
일본오사카후도요나까시까스가쵸10-13-103

후또도모미찌  
일본오사카후요도가와꾸다가와끼따1쵸메12-10화이트빌리지303

무카이케이  
일본오사카후가따노시기사이쵸2쵸메16-4

(74) 대리인 특허법인코리아나

심사관 : 김경미

## (54) 서방형 제제의 동결 건조법

### 요약

본 발명은 내면이 빙층 또는 발수성 기재 물질로 부분적 또는 전체적으로 코팅된 동결 건조 용기 내에서 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)를 동결 건조하는 것을 특징으로 하는, 고체 서방형 제제의 제조 방법을 제공한다.

### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 장기간 환경적 노출없이 고체 서방형 제제를 쉽게 회수할 수 있는 미소구체(microsphere) 형태와 같은 고체 서방형 제제의 제조 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

마이크로캡슐(미소구체)(이하 MC로도 칭한다)는 우선 수성 건조법 등에 의해 제조하고, 이어서 분리, 농축 및 회수한 후, 만니톨 등을 첨가하고 용해시켜 MC 현탁액을 수득하고, 이어서 이것을 탈수하고 동결 건조에 의해 건조하여, 최종 마이크로캡슐 분말(미소구체 분말)(이하 MC 분말로도 지칭된다)을 수득한다. 이 조작에서, MC 현탁액을 트레이(tray)에 분배하고, 이 현탁액을 동결 건조하는 것은 흔한 일이다.

그러나, 동결 건조의 완료 후에 스크레이퍼(scraper)를 사용하여 트레이로부터 MC 분말을 수동으로 무균 제거 및 회수할 필요가 있기 때문에, 통상의 방법은 다음과 같은 단점을 가진다.

- (1) MC 분말이 트레이에 부착하여 그들의 회수시에 스크레이퍼를 사용하여 MC 분말을 제거할 필요가 생긴다.
- (2) 스크레이핑이 수동으로 수행되고 MC 를 회수하는데 상대적으로 장시간이 소요되기 때문에, MC 가 장기간 동안 환경에 노출되고, 따라서 미생물 등으로 오염될 위험이 항상 있고, 살균율의 확보 관점에서 바람직하지 않다. 또한, MC 제제가 수분 함량의 조절을 필요로 하기 때문에, 이와 같은 장기간 환경적 노출은 물리화학적 안정성의 면에서 위험하다.
- (3) 스크레이퍼의 사용이 스크레이핑 과정에서 필수적이기 때문에, 트레이와 스크레이퍼간의 마찰로 인한 이물질의 침입 및 생성의 위험이 있다.
- (4) MC 분말과 트레이의 부착으로 인해, 일부 MC 분말이 스크레이핑 후에도 트레이에 남아 회수되지 않는다.

#### 발명의 상세한 설명

이 배경에 대해, 동결 건조후에 고회수율로 고체 서방형 제제를 손쉽게 회수할 수 있게 하는, 환경 노출 시간이 짧고 이물질의 침입과 생성의 위험이 감소된 고체 서방형 제제의 제조 방법의 개발이 요구되어 왔다.

상기 문제를 해결하기 위한 심도있는 연구의 결과, 본 발명자들은 발수성 (water-repelling) 기재 물질로 트레이의 내면을 코팅하거나 미리 빙층(ice layer)을 형성시킴으로써, 동결 건조된 MC 분말이 예기치 않게 단시간에 쉽게 회수될 수 있다는 것을 발견하였다. 또한, 본 발명자들은 동결 건조 용기 내의 온도가 0 °C 이하인 감압 조건하에 동결 건조 용기 내에서 빙수를 승화시킴으로써, 동결 건조된 케이크(cake)가 붕괴하거나 분산되지 않고, 따라서 동결 건조된 MC 분말이 예기치 않게 양호한 형태와 높은 수율로 회수될 수 있다는 것을 발견하였다. 본 발명자들은 상기 발견을 토대로 연구를 거듭하고 본 발명을 완성하였다.

따라서, 본 발명은 하기를 제공한다:

- (1) 내면이 빙층 또는 발수성 기재 물질로 부분적 또는 전체적으로 코팅된 동결 건조 용기 내에서 서방형 제제를 동결 건조하는 것을 포함하는, 고체 서방형 제제의 제조 방법,
- (2) 내면이 발수성 기재 물질로 부분적 또는 전체적으로 코팅되어 있고, 코팅된 내면이 추가로 빙층으로 부분적 또는 전체적으로 코팅된 동결 건조 용기 내에서 서방형 제제를 동결 건조하는 것을 포함하는, 고체 서방형 제제의 제조 방법,
- (3) (1) 또는 (2) 항에 있어서, 내면이 기저면(bottom face) 단독인 방법,
- (4) (1) 또는 (2) 항에 있어서, 동결 건조 용기가 트레이인 방법,
- (5) (1) 또는 (2) 항에 있어서, 빙층의 두께가 약 0.01 mm 내지 약 30 mm 인 방법,
- (6) (1) 또는 (2) 항에 있어서, 발수성 기재 물질이 에틸렌 테트라플루오리드 수지, 에틸렌 트리플루오리드 수지, 에틸렌 디플루오리드 수지, 비닐리덴 플루오리드 수지, 프로필렌 헥사플루오리드-에틸렌 테트라플루오리드 공중합체 수지, 변성 플루오린 수지, 에틸렌 테트라플루오리드-퍼플루오로알콕시에틸렌 공중합체 수지, 또는 에틸렌 테트라플루오리드-에틸렌 공중합체 수지인 방법,
- (7) (1) 내지 (6) 항 중 어느 한 항에 있어서, 서방형 제제가 미소구체인 방법,
- (8) (1) 또는 (2) 항에 있어서, 동결 건조 용기 내의 온도가 0 °C 이하이고 감압 조건하의 동결 건조 용기 내에서 빙수를 승화시키는 것으로 이루어지는 방법.

본 발명은 추가로 하기를 제공한다:

- (9) (1) 또는 (2) 항에 있어서, 빙층의 두께가 용기 깊이의 약 1/1,000 내지 약 4/5 인 제조 방법,
- (10) (1) 또는 (2) 항에 있어서, 서방형 제제 현탁액의 동결층의 두께가 용기 깊이의 1/1,000 내지 약 4/5 인 제조 방법,
- (11) (1) 또는 (2) 항에 있어서, 용기의 크기가 폭 약 5 mm 내지 약 7,000 mm, 길이 약 5 mm 내지 약 7,000 mm, 깊이 약 1 mm 내지 약 100 mm 이고, 빙층이 약 0.01 mm 내지 약 30 mm 인 제조 방법,
- (12) (1) 내지 (11) 항 중 어느 한 항에 있어서, 서방형 제제가 생물학적으로 활성인 펩티드를 함유하는 서방형 제제인 제조 방법,
- (13) (1) 내지 (11) 항 중 어느 한 항에 있어서, 서방형 제제가 생물학적으로 활성인 펩티드와 생분해성 중합체를 함유하는 서방형 제제인 제조 방법,
- (14) (12) 또는 (13) 항에 있어서, 생물학적으로 활성인 펩티드가 LH-RH 효현제(agonist) 또는 LH-RH 길항제(antagonist)인 제조 방법,
- (15) (12) 또는 (13) 항에 있어서, 생물학적으로 활성인 펩티드가 5-옥소-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(류프로렐린) 또는 그의 염인 제조 방법,
- (16) (12) 또는 (13) 항에 있어서, 생물학적으로 활성인 펩티드가 5-옥소-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(류프로렐린)의 아세트산염인 제조 방법,
- (17) (13) 항에 있어서, 생분해성 중합체가  $\alpha$ -히드록시카르복실산 중합체인 제조 방법,
- (18) (17) 항에 있어서,  $\alpha$ -히드록시카르복실산 중합체가 락트산-글리콜산 중합체인 제조 방법,

- (19) (18) 항에 있어서, 락트산 및 글리콜산의 함량비가 약 100/0 내지 약 40/60(몰%)인 제조 방법,
- (20) (18) 항에 있어서, 중합체의 중량 평균 분자량이 약 3,000 내지 약 100,000 인 제조 방법,
- (21) (13) 항에 있어서, 생분해성 중합체가 폴리락트산인 제조 방법, 및
- (22) (21) 항에 있어서, 폴리락트산의 중량 평균 분자량이 약 10,000 내지 약 60,000 인 제조 방법.

본 발명의 제조 방법을 위한 서방형 제제에는, 예를 들어 미소구체가 포함된다. 본 발명에 사용되는 용어 "미소구체" 는 마이크로캡슐 및 미립자를 포함하는 것으로 이해된다. 구체적으로, 일본 특허 공개 공보 100516/1985, 201816/1987, 124814/1990, 321622/1992, 112468/1993, 194200/1993, 293636/1994, 145046/1994, 192068/1994, 169818/1996, 132524/1997, 221417/1997 및 221418/1997 등에 기재된 미소구체, 마이크로캡슐 등을 사용할 수 있다.

전술한 서방형 제제에 포함된 약물은, 분자량이 약 300 내지 약 40,000, 바람직하게는 약 400 내지 약 30,000, 더욱 바람직하게는 약 500 내지 약 20,000 인 생물학적으로 활성인 펩티드로 예시되는, 생물학적으로 활성인 펩티드가 바람직하다.

바람직하게는, 상기 생물학적으로 활성인 펩티드는 pKa 값이 4.0 이상인 약산(예, 카본산, 바이카본산, 붕산, 탄소수 1 내지 3 의 저급 알칸모노카복실산)과 함께 염을 형성할 수 있는 염기성기를 가진다. 상기 생물학적으로 활성인 펩티드는 염기성기뿐만 아니라 자유 형태 또는 염 형태의 산성기를 가질 수 있다.

상기 생물학적으로 활성인 펩티드의 대표적인 활성은 호르몬 작용이다. 상기 생물학적으로 활성인 펩티드는 천연 물질, 합성 물질, 반합성 물질, 또는 유전 공학 생성물일 수 있고, 이들의 유사체 및/또는 유도체일 수도 있다. 이러한 생물학적으로 활성인 펩티드의 작용 메커니즘은 효현성 또는 길항성일 수 있다.

상기 생물학적으로 활성인 펩티드는 황체 형성 호르몬 방출 호르몬(LH-RH 또는 생식선 자극 호르몬 방출 호르몬, Gn-RH 로도 지칭됨), 인슐린, 성장 억제 호르몬, 성장 억제 호르몬 유도체(예, 산도스타틴; USP 4,087,390, 4,093,574, 4,100,117 및 4,253,998), 성장 호르몬(GH), 성장 호르몬 방출 호르몬 (GH-RH), 황체 자극 호르몬, 에리트로포이에틴 (EPO), 부신 피질 자극 호르몬(ACTH), ACTH 유도체(예, 에비라티드), 흑색 세포 자극 호르몬(MSH), 갑상선 호르몬 방출 호르몬((pyr)Glu-His-ProNH<sub>2</sub>; TRH), 이들의 염 및 유도체(일본 특허 공개 공보 121273/1975 및 116465/1977), 갑상선 자극 호르몬(TSH), 황체 형성 호르몬(LH), 난포 자극 호르몬(FSH), 바소프레신, 바소프레신 유도체 (예, 데스모프레신), 옥시토신, 칼시토닌, 글루카곤, 가스트린, 세크레틴, 판크레오지민, 콜레시스토키닌, 안지오텐신, 인간 태반성 락토킴, 인요모성 성선 자극 호르몬(HCG), 엔케팔린, 엔케팔린 유도체 (예, USP 4,277,394, EP-31567), 엔도르핀, 키오토르핀 (kyotorphin), 인터페론(예, 인터페론- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ ), 인터류킨(예, 인터류킨 1 내지 12), 티프트신, 티모포이에틴, 티모신, 티모스티뮬린(thymostimulin), 흉선액인자(thymic humoral factor; THF), 혈액 티믹 인자(FTS) 및 이들의 유도체 (USP 4,229,438), 종양 괴사 인자(TNF), 집락 촉진 인자(예, CSF, GCSF, GMCSF, MCSF), 모틸린, 디노르핀 (dynorphin), 봄베신, 뉴로텐신, 세룰레인(caerulein), 브라디키닌, 심낭 나트륨 이노성 증대 인자, 신경 성장 인자(NGF), 세포 성장 인자(예, EGF, TGF- $\beta$ , PDGF, 산성 FGF, 염기성 FGF), 신경 영양 인자(예, NT-3, NT-4, CNTF, GDNF, BDNF), 엔도텔린 길항 펩티드 및 이들의 유사체(유도체) (EP-436189, EP-457195, EP-496452, 일본 특허 공개 공보 94692/1991 및 130299/1991), 인슐린 수용체, 인슐린 유사 성장 인자(IGF)-1 수용체, IGF-2 수용체, 트랜스페린 수용체, 표피 성장 인자, 저밀도 지단백질(LDL)수용체, 대식세포 스캐빈저 수용체, GLUT-4-수용체, 성장 호르몬 수용체, 랩틴 수용체 내부화 저해 MHC-I(주요 조직적합성 등급 I 항원 착화합물)  $\alpha$ 1 도메인-유래의 펩티드(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 91, pp. 9086-9090 (1994); *ibid.*, Vol. 94, pp. 11692-11697(1997)) 및 이들의 유사체(유도체), 및 이들의 분획 및 이들의 분획 유도체로 예시된다.

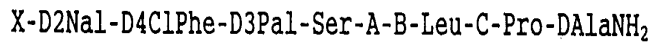
생물학적으로 활성인 펩티드가 염인 경우, 이 염은 약리학적으로 허용가능한 염으로 예시된다. 예를 들어, 생물학적으로 활성인 펩티드가 분자 구조 내에 아미노기와 같은 염기성기를 가질 경우, 상기 염에는 상기 염기성기 및 무기산(예, 염산, 황산, 질산, 붕산), 유기산(예, 카본산, 바이카본산, 숙신산, 아세트산, 프로피온산, 트리플루오로아세트산) 등의 염이 포함된다. 상기 생물학적으로 활성인 펩티드가 분자 구조 내에 카복실기와 같은 산성기를 가질 경우, 상기 염에는 무기 염기 물질(예, 알칼리 금속, 예컨대 나트륨 및 칼륨, 알칼리 토금속, 예컨대 칼슘 및 마그네슘), 유기 염기 물질(예, 유기 아민, 예컨대 트리에틸아민, 염기성 아미노산, 예컨대 아르기닌) 등과의 염이 포함된다. 생물학적으로 활성인 펩티드는 금속 착화합물(예, 구리 착화합물, 아연 착화합물)을 형성할 수 있다.

본 발명을 위한 생물학적으로 활성인 펩티드의 바람직한 예에는, 전립선암, 전립선 비대증, 자궁내막증, 자궁근종, 자궁섬유종, 조발 청춘기 및 유방암과 같은, LH-RH 또는 이들로부터 유래한 호르몬들에 의존하는 질병에 대해 효과적이고 피임에 효과적인 LH-RH 유사체 또는 이들의 염, 및 성장 호르몬 또는 이들로부터 유래한 호르몬들에 의존하는 질병, 및 소화성 궤양과 같은 위장관 질병에 대해 효과적인 성장 억제 호르몬 유도체 또는 이들의 염이 포함된다.

상기 LH-RH 유사체의 예에는, 예를 들어 "Treatment with GnRH Analogs: Controversies and Perspectives" (The Parthenon Publishing Group Ltd., 1996 년 발행), 일본 특허 공개 공보 503165/1991, 일본 특허 공개 공보 101695/1991, 97334/1995 및 259406/1996 등에 기재된 펩티드가 포함된다.

LH-RH 길항 작용을 가지는 생물학적으로 활성인 펩티드(LH-RH 길항제)에는, 예를 들어 하기 화학식 Ia 로 표시되는 생물학적으로 활성인 펩티드 또는 이들의 염이 포함된다:

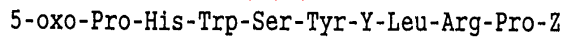
**화학식 Ia**



[X 는 N(4H<sub>2</sub>-furoyl)Gly 또는 NAc 를 나타내고; A 는 NMeTyr, Tyr, Aph(Atz) 및 NMeAph(Atz)로부터 선택된 잔기를 나타내고; B 는 DLys(Nic), DCit, DLys(AzaglyNic), DLys(AzaglyFur), DhArg(Et<sub>2</sub>), DAph(Atz) 및 DhCi 로부터 선택된 잔기를 나타내고; C 는 Lys(Nisp), Arg 또는 hArg(Et<sub>2</sub>) 를 나타낸다]. 이러한 펩티드는 전술한 참고 문헌 및 특허 공보에 기재된 방법에 의해 또는 이들을 기재로 한 방법에 의해 제조할 수 있다.

LH-RH 효현 작용을 가진 생물학적으로 활성인 펩티드(LH-RH 효현제)에는, 예를 들어 하기 화학식 Ib 로 표시되는 생물학적으로 활성인 펩티드 또는 이들의 염이 포함된다:

**화학식 Ib**



[Y 는 DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal 및 DHis(ImBzl) 로부터 선택된 잔기를 나타내고; Z 는 NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 또는 Gly-NH<sub>2</sub> 를 나타낸다] Y 가 DLeu 이고 Z 가 NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 인 펩티드가 특히 바람직하다. 이러한 펩티드는 전술한 참고 문헌 및 특허 공보에 기재된 방법에 의해 또는 이들을 기재로 한 방법에 의해 제조할 수 있다.

성장 억제 호르몬 유도체 또는 이들의 염의 예는, 예를 들어 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 93, pp. 12513-12518 (1996) 및 전술한 참고 문헌들에 기재되어 있다.

성장 억제 호르몬 유도체 중에서, 종양에 대해 선택적으로 효과적인 것들에는, 예를 들어 USP 5,480,870 및 EP-05056800 에 대한 특허 공보에 기재된 생물학적으로 활성인 펩티드 및 이들의 염, 예컨대

**DPhe-Cys-Tyr-DTrp-Lys-Cys-ThrNH<sub>2</sub>**가 포함된다.

산도스타틴 (USP 4,087,390, 4,093,574, 4,100,117, 4,253,998) 등도 바람직하다.

전술한 생물학적으로 활성인 펩티드 중에서, 5-옥소-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(류프로렐린) 또는 이들의 염(특히 아세트산염)이 바람직하다.

여기에 사용되는 약어들은 이하에 정의된다:

약칭

N(4H<sub>2</sub>-furoyl)Gly: N-테트라히드로푸로일글리신 잔기

NAC: N-아세틸기

D2Nal: D-3-(2-나프틸)알라닌 잔기

D4ClPhe: D-3-(4-클로로페닐)알라닌 잔기

D3Pal: D-3-(3-피리딜)알라닌 잔기

NMeTyr: N-메틸티로신 잔기

Aph(Atz): N-[5'-(3'-아미노-1'H-1',2',4'-트리아졸릴)]페닐알라닌 잔기

NMeAph(Atz): N-메틸-[5'-(3'-아미노-1'H-1',2',4'-트리아졸릴)]페닐알라닌 잔기

DLys(Nic): D-( $\epsilon$ -N-니코티노일)리신 잔기

Dcit: D-시트룰린 잔기

DLys(AzaglyNic): D-(아자글리실니코티노일)리신 잔기

DLys(AzaglyFur): D-(아자글리실푸라닐)리신 잔기

DhArg(Et<sub>2</sub>): D-(N,N'-디에틸)호모아르기닌 잔기

DAph(Atz): D-N-[5'-(3'-아미노-1'H-1',2',4'-트리아졸릴)]페닐알라닌 잔기

DhCi: D-호모시트룰린 잔기

Lys(Nisp): ( $\epsilon$ -N-이소프로필)리신 잔기

hArg(Et<sub>2</sub>): (N,N'-디에틸)호모아르기닌 잔기

DSer(tBu): D-(O-t-부틸)세린 잔기

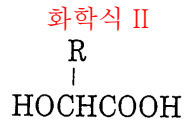
DHis(ImBzl): D-( $\pi$ -벤질)히스티딘 잔기

아미노산에 대한 약어는 IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature [European Journal of Biochemistry, Vol. 138, pp. 9-37(1984)] 에 명시된 약어, 또는 관련 분야에서 상용되는 약어를 기초로 한다. 광학 이성질체가 아미노산에 존재할 수 있을 경우, 달리 지칭되지 않는 한 L-배열이다.

전술한 서방형 제제에 사용되는 서방형 기재 물질은,  $\alpha$ -히드록시카르복실산 (예, 글리콜산, 락트산, 히드록시부티르산), 히드록시디카르복실산(예, 말산), 히드록시트리카르복실산(예, 시트르산)으로부터 선택된 1 종 이상으로부터 합성되고 자유 카르복실기를 가지는 중합체 또는 공중합체, 또는 이들의 혼합물; 폴리- $\alpha$ -시아노아크릴산 에스테르류; 폴리아미노산류(예, 폴리- $\gamma$  벤질-L-글루탐산); 및 말레산 무수물 공중합체 (예, 스티렌-말레산 공중합체)로 예시되는, 바람직하게는 생분해성 중합체 등이다.

중합은 랜덤, 블록 또는 그래프트형일 수 있다. 전술한  $\alpha$ -히드록시카르복실산, 히드록시디카르복실산 및 히드록시트리카르복실산이 분자 구조 내에 광학 활성 중심을 가지는 경우, 이들은 D-, L- 또는 DL-배열일 수 있다. 이들 중, 락트산-글리콜산 중합체, 폴리- $\alpha$ -시아노아크릴산 에스테르 등도 바람직하다. 락트산-글리콜산 중합체가 더욱 바람직하다.

생분해성 중합체는 바람직하게는 하기 화학식으로 표시되는 히드록시카르복실산과 글리콜산의 공중합체(A) 및 폴리락트산(B)의 혼합물로 이루어지는 생분해성 중합체 또는 락트산-글리콜산 공중합체이다:



[식 중, R 은 탄소수 2 내지 8 의 알킬기를 나타낸다].

상기 화학식 II 에 대해, R 로 표시되는 탄소수 2 내지 8 의 선형 또는 분지형 알킬기는, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, tert-펜틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸 및 2-에틸부틸로 예시된다. 바람직하게는, 탄소수 2 내지 5 의 선형 또는 분지형 알킬기가 사용된다. 이러한 알킬기에는, 예를 들어 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 이소부틸이 포함된다. 더욱 바람직하게는 R 은 에틸이다.

화학식 II 로 표시되는 히드록시카르복실산은 2-히드록시부티르산, 2-히드록시발레르산, 2-히드록시-3-메틸부티르산, 2-히드록시카프로산, 2-히드록시이소카프로산 및 2-히드록시카프르산으로 예시되고, 2-히드록시부티르산, 2-히드록시발레르산, 2-히드록시-3-메틸부티르산 및 2-히드록시카프로산이 바람직하며, 2-히드록시부티르산이 더욱 바람직하다. 히드록시카르복실산은 D-, L- 또는 D,L-배열일 수 있으나, D-/L-배열의 비율(몰%)이 바람직하게는 약 75/25 내지 약 25/75, 더욱 바람직하게는 약 60/40 내지 약 40/60, 더욱 더 바람직하게는 약 55/45 내지 약 45/55 의 범위에 해당하는 D- 및 L-배열의 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다.

화학식 II 으로 표시되는 히드록시카르복실산 및 글리콜산의 공중합체(이하 글리콜산 공중합체로 지칭함)에 대해, 공중합은 랜덤, 블록 또는 그라프트형일 수 있다. 랜덤 공중합체가 바람직하다.

화학식 II 로 표시되는 히드록시카르복실산은 단독으로, 또는 1 종 이상의 주어진 비율로의 혼합물로 사용될 수 있다.

상기 글리콜산 공중합체 (A)에서, 화학식 II 로 표시되는 히드록시카르복실산과 글리콜산의 함량비에 대해, 글리콜산이 약 10 내지 약 75 몰% 를 나타내고 히드록시카르복실산이 나머지 부분을 차지하는 것이 바람직하다. 글리콜산이 약 20 내지 약 75 몰% 를, 더욱 더 바람직하게는 약 40 내지 약 70 몰% 를 차지하고, 히드록시카르복실산이 나머지 부분을 차지하는 것이 더 바람직하다. 글리콜산 공중합체의 중량 평균 분자량은 통상 약 2,000 내지 약 100,000 이고, 바람직하게는 약 3,000 내지 약 80,000 이며, 더욱 바람직하게는 약 5,000 내지 약 50,000 이다. 글리콜산 공중합체의 분산도(중량 평균 분자량/수평균 분자량)은 바람직하게는 약 1.2 내지 약 4.0 이고, 더욱 바람직하게는 약 1.5 내지 약 3.5 이다.

상기 글리콜산 공중합체(A) 는 일본 특허 공개 공보 28521/1986 에 기재된 것과 같은 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

폴리아세트산은 D- 또는 L-배열 또는 이들의 혼합물일 수 있으나, D-/L-배열의 비율(몰%) 가 약 75/25 내지 약 20/80 의 범위에 해당하는 것이 바람직하다. D-/L-배열의 비율(몰%)은 더욱 바람직하게는 약 60/40 내지 약 25/75, 더욱 바람직하게는 약 55/45 내지 약 25/75 이다. 상기 폴리락트산의 중량 평균 분자량은 바람직하게는 약 1,500 내지 약 100,000, 더욱 바람직하게는 약 2,000 내지 약 80,000, 더욱 더 바람직하게는 약 3,000 내지 약 50,000 또는 약 10,000 내지 60,000 (더욱 바람직하게는 약 15,000 내지 약 50,000)이다. 또한, 폴리락트산의 분산도는 바람직하게는 약 1.2 내지 약 4.0, 더욱 바람직하게는 약 1.5 내지 약 3.5 이다.

폴리락트산의 제조를 위해, 두 가지 방법이 공지되어 있다: 락트산의 이합체인 락티드의 개환 중합, 및 락트산의 탈수 중합 축합법.

본 발명의 기재의 제조시에 글리콜산 공중합체(A) 및 폴리락트산(B)은 (A)/(B) 비율(중량%) 가 약 10/90 내지 약 90/10 의 범위에 해당하는 혼합물에 사용된다. 혼합비(중량%)는 바람직하게는 약 20/80 내지 약 80/20, 더욱 바람직하게는 약 30/70 내지 약 70/30 이다.

성분 (A) 또는 (B) 중 어느 하나가 과량일 경우, 수득한 제제는 성분 (A) 또는 (B) 단독을 사용하여 수득한 제제와 유사한 약물 방출 패턴을 나타내고; 혼합 기재로부터의 약물 방출의 최종 단계에서는 선형 방출 패턴이 기대되지 않는다. 글리콜산 공중합체와 폴리락트산의 분해/제거율이 분자량이나 조성에 따라 광범위하게 변한다고 하더라도, 약물 방출 지속 시간은 첨가된 폴리락트산의 분자량을 증가시키거나 혼합비 (A)/(B) 를 감소시킴으로써 연장할 수 있는데, 이것은 글리콜산 공

중합체의 분해/제거율이 통상 폴리락트산보다 높기 때문이다. 반대로, 약물 방출 지속 시간은 첨가된 폴리락트산의 분자량을 감소시키거나 혼합비 (A)/(B) 를 증가시키므로써 단축시킬 수 있다. 약물 방출 시간은 또한 화학식 II 로 표시되는 히드록시카르복실산의 함량비와 종류를 변화시키므로써 조정할 수 있다.

사용되는 생분해성 중합체가 폴리락트산 또는 락트산-글리콜산 공중합체(이하, 간단히 락트산-글리콜산 중합체로 칭한다)인 경우, 락트산/글리콜산 함량비(몰%)는 바람직하게는 100/0 내지 40/60, 더욱 바람직하게는 100/0 내지 45/55, 더욱 더 바람직하게는 100/0 내지 50/50 이다.

락트산-글리콜산 중합체의 중량 평균 분자량은 바람직하게는 3,000 내지 100,000, 더욱 바람직하게는 5,000 내지 80,000 이다, 분산도(중량 평균 분자량/수평균 분자량)은 바람직하게는 약 1.3 내지 약 4.0, 더욱 바람직하게는 약 1.5 내지 약 3.5 이다.

락트산-글리콜산 중합체의 분해/제거율은 조성이나 분자량에 따라 광범위하게 변한다. 그러나, 약물 방출 지속 시간은 글리콜산의 비율을 감소시키거나 분자량을 증가시키므로써 연장할 수 있는데, 이것은 글리콜산의 비율이 감소하면서 분해/제거가 통상 지연되기 때문이다. 반대로, 약물 방출 지속 시간은 글리콜산의 비율을 증가시키거나 분자량을 감소시키므로써 단축시킬 수 있다. 장기 작용형(예, 1-6개월, 바람직하게는 1-4개월) 서방형 제제(고체)를 수득하기 위해, 함량비와 중량 평균 분자량이 상기 범위 내인 락트산-글리콜산 중합체를 사용하는 것이 바람직하다. 함량비와 중량 평균 분자량이 상기 범위 내인 것보다 더 빨리 분해하는 락트산-글리콜산 중합체를 선택하면, 초기 방출을 진압하기 어렵고; 함량비와 중량 평균 분자량이 상기 범위 내인 것보다 더 느리게 분해하는 락트산-글리콜산 중합체를 선택하면, 일정 기간 동안 유효량의 약물이 방출되기 어렵다.

본 발명에 정의된 중량 평균 분자량, 수평균 분자량 및 분산도는 기준 물질로서 중량 평균 분자량이 각각 120,000, 52,000, 22,000, 9,200, 5,050, 2,950, 1,050, 580 및 162 인 9 개의 스티렌으로 겔투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정된 폴리스티렌 기준의 분자량 및 분산도이다. 측정은 클로로포름을 이동상으로 하고 GPC 칼럼 KF804L ×2(Showa Denko제) 및 RI 모니터 L-3300(Hitachi, Ltd.제)를 이용하여 수행한다. 또한, 수평균 분자량은 생분해성 중합체를 아세트산-메탄올 혼합 용매에 용해시키고, 페놀프탈레인을 지시약으로 하여 이 용액을 수산화칼륨의 알코올 용액으로 적정하여 말단 카르복실기의 함량을 측정함으로써 계산한다. 이 분자량은 이하 말단기 정량화(quantitation)를 근거로 한 수평균 분자량으로 지칭된다.

말단기 정량화를 근거로 한 수평균 분자량이 절대값이 반면, GPC 측정을 근거로 한 수평균 분자량은 각종 분석 조건(예, 이동상의 종류, 칼럼의 종류, 기준 물질, 슬라이스폭, 기준선)에 따라 달라지는 값이므로; 두 값의 절대적 수치 표시는 어렵다. 한 말단에 자유 카르복실기를 가지는 중합체, 촉매없는 탈수 중합 축합법에 의해 락트산 및 글리콜산으로부터 합성된 것의 경우, 그러나, GPC 측정 및 말단기 정량화를 근거로 한 수평균 분자량은 서로에 대해 거의 일치한다. 이 사실은 말단기 정량화를 근거로 한 수평균 분자량이 GPC 측정을 근거로 한 것의 약 0.5 내지 약 2 배, 바람직하게는 약 0.7 내지 약 1.5 배에 해당한다는 것을 의미한다.

락트산-글리콜산 중합체는, 예를 들어 락트산 및 글리콜산으로부터 촉매 없는 탈수 중합 축합에 의해, 또는 락트산 및 고리형 화합물, 예컨대 글리콜리드로부터 촉매를 사용하여 개환 중합에 의해 제조할 수 있다(Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Part A: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc., 1995).

개환 중합에 의해 합성된 중합체가 카르복실기가 없는 중합체일지라도, 상기 중합체를 화학적으로 처리하여 말단에 자유 카르복실기를 부여하여 제조한 중합체를 사용할 수도 있다[Journal of Controlled Release, Vol. 41, pp. 249-257(1996)].

한 말단에 자유 카르복실기를 가진 전술한 락트산-글리콜산 중합체는 공지된 제조 방법(예, 촉매 없는 탈수 중합 축합법, 일본 특허 공개 공보 28521/1986 참조)에 의해 문제없이 제조할 수 있고; 다른 곳(말단에 제한되지 않음)에 자유 카르복실기가 있는 중합체는 공지된 제조 방법(특허 출원 WO94/15587 참조)에 의해 제조할 수 있다.

또한, 말단에 자유 카르복실기를 부여하기 위해 개환 중합 후 화학 처리에 의해 제조한 락트산-글리콜산 중합체는, 예를 들어 Boehringer Ingelheim KG 의 시판품일 수 있다.

본 발명의 제조 방법에 사용되는 서방형 제제 현탁액은 후술할 항응고제를 첨가하여 제조한 현탁액이다. MC 의 경우, 서방형 제제 현탁액은 통상 MC 에 대해 약 1 mg 내지 약 300 mg/ml, 바람직하게는 약 5 mg 내지 약 1,000 mg/ml 제조된다.



본 발명의 제조 방법에 사용되는 서방형 제제 현탁액은, 항응고제, 예를 들어 수용성 당류[예, 만니톨, 락토스, 글루코스, 전분(예, 옥수수 전분)], 아미노 당(예, 글리신, 알라닌), 단백질(예, 젤라틴, 피브린, 콜라겐), 무기염(예, 염화나트륨, 브롬화나트륨, 탄산칼륨) 등을 첨가하여 제조한 현탁액이다. 이러한 항응고제 중에서, 만니톨, 예컨대 D-만니톨이 바람직하다.

현탁액용 용제에는, 예를 들어 주사용수(예, 증류, 초여과(ultrafiltration) 등에 의해 제조한 물), UF수, RO수, 이온교환수, 휘발성 용매(예, 에탄올, 아세톤), 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 광물성 오일, 또는 이들의 혼합물이 포함되며, 주사용수 등이 바람직하다.

또한, 계면활성제, 증점화제, pH 조절제 등을 현탁액 안정화제로서 첨가할 수 있다. 유용한 계면활성제에는, 예를 들어 폴리소르베이트(예, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20), Pluronic(예, Pluronic F68(비상표명 폴리옥시에틸렌 [160] 폴리옥시프로필렌 [30] 글리콜 등), 및 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 (예, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 50, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60)가 포함된다. 유용한 증점화제에는, 예를 들어 카르복시메틸 셀룰로스(예, CMC-K, CMC-Na) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)이 포함된다. 유용한 pH 조절제에는, 예를 들어 염산, 수산화나트륨, 아세트산, 락트산, 수산화암모늄, 탄산나트륨 및 탄산수소나트륨이 포함된다.

본 발명의 제조 방법을 위한 동결 건조 용기는, MC들과 같은 서방형 제제의 동결 건조를 위해 통상 사용되는 한은 임의의 용기일 수 있고; 예를 들어 동결 건조 트레이 등이 사용된다. 상기 용기는 금속(바람직하게는 스테인레스강(SUS316, 304 등), 유리 또는 도자기로 만들어진다. 또한, 본 발명의 제조 방법을 위한 동결 건조 용기는 플레이트 형태일 수 있다.

상기 동결 건조 용기의 크기는 동결 건조 규모에 따라 적절하게 선택할 수 있다. 상세하게는, 예를 들어 ① 폭이 약 5 mm 내지 약 10,000 mm 이고, 길이가 약 5 mm 내지 약 10,000 mm 이며, 깊이가 약 0.1 mm 내지 약 500 mm 인 용기, 바람직하게는 ② 폭이 약 5 mm 내지 약 7,000 mm 이고, 길이가 약 5 mm 내지 약 7,000 mm 이며, 깊이가 약 1 mm 내지 약 100 mm 인 용기, 더욱 바람직하게는 ③ 폭이 약 5 mm 내지 약 500 mm 이고, 길이가 약 5 mm 내지 약 300 mm 이며, 깊이가 약 5 mm 내지 약 100 mm 인 동결 건조 용기가 사용된다. 폭/길이/깊이의 비율이 제한되지는 않지만, 통상적으로는 깊이가 1 에 대해 폭이 약 1 내지 약 20 이고, 길이가 약 1 내지 약 10 이며, 바람직하게는 폭이 약 1 내지 약 10 이고, 길이가 약 1 내지 약 6 이다.

용기 용량은, 예를 들어 약 10 ml 내지 약 100,000 ml, 바람직하게는 약 100 ml 내지 약 5,000 ml, 더욱 바람직하게는 약 3,000 ml 이다.

상기 동결 건조 용기는 특히 동결 건조 동안 흡기를 위해 부분적으로 중공화(hollow)되며, 천장판이 없다.

상기 동결 건조 용기를 커버하는 데에 사용되는 발수성 기재 물질은, 에틸렌 플루오리드 수지 (예, 에틸렌 테트라플루오리드 수지, 에틸렌 트리플루오리드 수지, 에틸렌 디플루오리드 수지), 비닐리덴 플루오리드 수지, 프로필렌 헥사플루오리드-에틸렌 테트라플루오리드 공중합체 수지, 변성 플루오린 수지, 에틸렌 테트라플루오리드 수지-퍼플루오로알콕시에틸렌 공중합체 수지, 및 에틸렌 테트라플루오리드 수지-에틸렌 공중합체 수지로 예시되고, 에틸렌 플루오리드 수지(예, 에틸렌 테트라플루오리드 수지, 에틸렌 트리플루오리드 수지, 에틸렌 디플루오리드 수지)가 바람직하고, 특히 테플론(상표명)이 바람직하다.

동결 건조 용기는 통상적으로 공지된 방법에 의해, 또는 이들을 근거로 한 방법, 특히 플레이팅, 증착 등에 의해 발수성 기재 물질로 코팅될 수 있다.

본 발명의 제조 방법에 의해 수득한 고체 서방형 제제에는, 본 발명의 제조 방법(예, 동결 건조법)에 의해 수득할 수 있는 임의의 서방형 제제가 포함된다. 본 발명의 제조 방법에 의해 수득한 고체 서방형 제제에는, 서방형 제제 분말(예, MC 분말)이 포함되고, 또한 공지된 방법에 의해 각종 형태(예, 펠렛 형태, 침상 등)로 제조되는 서방형 제제가 포함된다.

본 발명의 제조 방법을 이하 더욱 상세히 설명한다.

(1) 내면이 빙층으로 부분적 또는 전체적으로 코팅된 동결 건조 용기 내에서 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)을 동결 건조하는 것을 특징으로 하는, 고체 서방형 제제의 제조 방법.

빙층을 제조하는 데에 사용되는 물은 주사용수(예, 증류수) 및 이온 교환수로 예시된다.

빙층으로 커버된 부분은 동결 건조 용기 내면의 일부 또는 전부이고; 예를 들면 기저면 단독, 모든 기저면 및 측면들, 기저면 단독의 일부, 또는 기저면 및 측면들 단독의 일부일 수 있다. 용기의 외면도 발수성 기재 물질로 코팅될 수 있다.

동결 건조 용기 내의 빙층의 두께는 사용되는 용기의 크기, 동결 건조 온도, 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 부피 및 다른 요인에 따라 적절하게 선택할 수 있고; 예를 들면 그 두께는 통상 용기 깊이의 약 1/1,000 내지 약 4/5, 바람직하게는 1/500 내지 약 1/5, 더욱 바람직하게는 약 1/100 내지 1/10, 더욱 더 바람직하게는 약 1/10 이고, 약 0.01 mm 이상의 두께가 바람직하다. 더욱 상세하게는, 이 두께는 통상 약 0.01 mm 내지 약 400 mm, 바람직하게는 약 0.01 mm 내지 약 200 mm, 더욱 바람직하게는 약 0.01 mm 내지 약 30 mm, 더욱 더 바람직하게는 약 0.1 mm 내지 약 30 mm, 이보다 더 바람직하게는 약 0.1 mm 내지 약 10 mm, 가장 바람직하게는 약 1 mm 이다.

빙층은 물을 트레이에 분배하고, 약 -80 °C 내지 약 0 °C, 바람직하게는 약 -50 °C 내지 약 0 °C 에서 통상적으로 동결시켜서 제조한다.

빙층이 동결 건조 용기에 형성된 후, 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)를 용기에 분배하고 동결시켜, 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 동결층을 형성시킨다.

마이크로캡슐의 경우, 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)은 통상 마이크로캡슐에 대해 약 1 mg 내지 약 300 mg/ml, 바람직하게는 약 5 mg 내지 약 1,000 mg/ml 으로 제조된다.

동결 건조 용기 내의 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 부피는 사용되는 용기의 크기, 동결 건조 온도, 및 다른 요인에 따라 적절하게 선택할 수 있고; 예를 들면 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 동결층의 두께는 통상 용기 깊이의 약 1/1,000 내지 약 4/5, 바람직하게는 1/500 내지 약 1/5, 더욱 바람직하게는 약 1/100 내지 약 1/10, 더욱 더 바람직하게는 약 1/10 이다. 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 부피는 또한 용기 용량 100 ml 당 약 0.1 ml 내지 약 99.9 ml, 바람직하게는 약 1 ml 내지 약 90 ml, 더욱 바람직하게는 약 1 ml 내지 약 40 ml 일 수 있다. 빙층이 용기의 기저부로부터 약 1 mm 에 있을 경우, 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 동결층은 빙층 두께의 약 1 내지 10 배, 바람직하게는 약 1 내지 5 배일 수 있다.

예를 들어, 사용되는 용기의 폭이 약 5 mm 내지 약 7,000 mm 이고, 길이가 약 5 mm 내지 약 7,000 mm 이며, 깊이가 약 1 mm 내지 100 mm 인 경우, 빙층의 두께는 통상 약 0.01 mm 내지 약 30 mm, 바람직하게는 약 0.1 mm 내지 약 30 mm, 더욱 바람직하게는 약 0.1 mm 내지 10 mm 이고, 더욱 더 바람직하게는 약 1 mm 이다. 한편, 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 동결층은, 예를 들어 빙층의 기저면으로부터 약 1 mm 내지 약 20 mm, 바람직하게는 약 2 mm 내지 약 10 mm, 더욱 바람직하게는 약 4 mm 까지이다.

서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 동결층은, 약 -10 °C 내지 약 20 °C, 바람직하게는 약 0 °C 내지 5 °C 로 미리 냉각된 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)를 빙층상에 분배한 후, 약 -80 °C 내지 약 0 °C, 바람직하게는 약 -50 °C 내지 약 0 °C 로 통상적으로 동결시켜서 제조한다.

그러므로 두 개의 층, 즉 빙층 및 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 동결층이 동결 건조 용기 내에 제조된다.

동결 건조는 통상의 공지된 방법에 의해 수행될 수 있고; 예를 들어 이것은 마이크로캡슐 또는 미소구체를 기재하고 있는 전술한 특허 출원을 따라 수행될 수 있다.

바람직하게는, 동결 건조는, 예를 들어 동결 건조 용기 내의 온도가 0 °C 이하(바람직하게는 -40 °C 내지 0 °C, 더욱 바람직하게는 -20 °C 내지 0 °C, 더욱 더 바람직하게는 -10 °C 내지 0 °C)인 감압 조건하에 동결 건조 용기 내에서 빙수를 승화시켜 수행될 수 있다. 더욱 구체적으로, 동결 건조는, 동결 건조 용기 내의 온도(선반 온도)가 0 °C 이하(바람직하게는 -40 °C 내지 0 °C, 더욱 바람직하게는 -20 °C 내지 0 °C, 더욱 더 바람직하게는 -10 °C 내지 0 °C)로 유지되는 감압 조건하에 동결 건조 용기 내에서 빙수를 승화시켜 수행될 수 있다.

전술한 동결 건조 용기의 온도(선반 온도)는 동결 건조 샘플을 보유하고 있는 용기의 온도, 또는 용기와 접촉하고 있는 선반의 온도를 의미한다. 전술한 빙수는 동결된 자유수이다.

동결 건조 용기(선반 온도)가 0 °C 이하(바람직하게는 -40 °C 내지 0 °C, 더욱 바람직하게는 -20 °C 내지 0 °C, 더욱 더 바람직하게는 -10 °C 내지 0 °C)로 유지될 경우, 이 온도는 동결 건조 용기 내의 빙수의 승화를 위해, 약 0.1 시간, 바람직하게는 약 1 시간 내지 약 500 시간, 더욱 바람직하게는 약 5 시간 내지 약 100 시간 유지된다.

전술한 동결 건조법에서, 빙수는 0 °C 이하, 즉 공융 결정 또는 융점 이하의 온도 및 얼음이 용융하지 않는 온도에서 승화하고, 이 동결 건조법은 동결 건조 케이크의 붕괴를 방지하며, 동결 건조 용기의 외면 주위의 MC 분말의 산란을 방지하며, MC 분말을 고수율과 고품질로 수득하게 한다.

(2) 내면이 발수성 기재 물질로 부분적 또는 전체적으로 코팅된 동결 건조 용기 내에서 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)를 동결 건조하는 것을 특징으로 하는, 고체 서방형 제제의 제조 방법.

발수성 기재 물질로 커버된 부분은 동결 건조 용기 내면의 일부 또는 전부이고; 예를 들면 기저면 단독, 모든 기저면 및 측면들, 기저면 단독의 일부, 또는 기저면 및 측면들 단독의 일부일 수 있다. 용기의 외면도 발수성 기재 물질로 코팅될 수 있다.

서방형 제제(서방형 제제 현탁액)를 용기에 분배하고 동결시켜 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 동결층을 형성시킨다.

마이크로캡슐의 경우, 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)은 통상 마이크로캡슐에 대해 약 1 mg 내지 약 300 mg/ml, 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 300 mg/ml 으로 제조된다.

동결 건조 용기 내의 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 부피는 사용되는 용기의 크기, 동결 건조 온도, 및 다른 요인에 따라 적절하게 선택할 수 있고; 예를 들면 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 동결층의 두께는 통상 용기 깊이의 약 1/1,000 내지 약 4/5, 바람직하게는 1/500 내지 약 1/5, 더욱 바람직하게는 약 1/100 내지 약 1/10, 더욱 더 바람직하게는 약 1/10 이다. 동결 건조 용기 내의 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 부피는 또한 용기 용량 100 ml 당 약 0.1 ml 내지 약 99.9 ml, 바람직하게는 약 1 ml 내지 약 90 ml, 더욱 바람직하게는 약 1 ml 내지 약 40 ml 일 수 있다. 빙층이 용기의 기저부로부터 약 1 mm 에 있을 경우, 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 동결층은 빙층 두께의 약 1 내지 10 배, 바람직하게는 약 1 내지 5 배일 수 있다.

예를 들어, 사용되는 용기의 폭이 약 5 mm 내지 약 7,000 mm 이고, 길이가 약 5 mm 내지 약 7,000 mm 이며, 깊이가 약 1 mm 내지 100 mm 인 경우, 빙층의 두께는 통상 약 0.01 mm 내지 약 30 mm, 바람직하게는 약 0.1 mm 내지 약 30 mm, 더욱 바람직하게는 약 0.1 mm 내지 10 mm 이고, 더욱 더 바람직하게는 약 1 mm 이다. 한편, 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 동결층은, 예를 들어 빙층의 기저면으로부터 약 1 mm 내지 약 20 mm, 바람직하게는 약 2 mm 내지 약 10 mm, 더욱 바람직하게는 약 4 mm 에 있다.

서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 동결층은, 약 -10 °C 내지 약 20 °C, 바람직하게는 약 0 °C 내지 5 °C 로 미리 냉각된 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)를 빙층상에 분배한 후, 약 -80 °C 내지 약 0 °C, 바람직하게는 약 -50 °C 내지 약 0 °C 로 통상적으로 동결시켜서 제조한다.

그러므로 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 동결층이 동결 건조 용기 내에 제조된다.

(3) 내면이 발수성 기재 물질로 코팅되고 빙층으로 부분적 또는 전체적으로 코팅된 동결 건조 용기 내에서 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)를 동결 건조하는 것을 특징으로 하는, 고체 서방형 제제의 제조 방법

상기 방법은 내면이 발수성 기재 물질로 코팅된 동결 건조 용기를 제조 방법 (1) 의 동결 건조 용기 대신 사용하는 것을 제외하고는, 제조 방법 (1) 에서와 동일한 방식으로 수행될 수 있다.

이 방법에서, 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)와 접촉하게 되는 동결 건조 용기의 내면의 적어도 전체 부분이 발수성 기재 물질로 코팅되는 것이 바람직하다.

본 발명의 제조 방법은 다음과 같은 장점을 가진다:

(1) MC 분말이 트레이에 부착하지 않기 때문에, MC 분말의 회수시에 스크레이퍼를 사용하여 이들을 제거할 필요가 없다.

(2) 스크레이퍼를 사용하여 MC 분말을 제거할 필요가 없기 때문에, MC 분말 회수시의 환경 노출 시간이 짧아지고, 따라서 미생물 등의 침입의 위험이 줄어든다. 또한, 짧은 환경 노출 시간으로 인해, MC들의 수분 함량 조절이 필요하므로, 물리 화학적 안정성의 관점에서 위험이 줄어든다.

(3) 스크레이퍼를 사용하여 MC 분말을 제거할 필요가 없기 때문에, 트레이와 스크레이퍼간의 마찰로 인한 이물질의 침입과 생성의 위험이 없다.

(4) MC 분말과 트레이의 최소 부착으로 인해, 일부 MC 분말의 회수율이 높다.

(5) 또한, 전술한 동결 건조법을 사용함으로써, MC 분말이 더욱 일정하고 높은 수율로 회수된다.

필요한 경우, 본 발명의 제조 방법에 의한 서방형 제제(서방형 제제 현탁액)의 동결 건조후에, 서방형 제제 입자의 상호 부착을 일으키지 않는 감압 조건하에 가열하여, 물과 유기 용매를 서방형 제제로부터 제거할 수 있다. 이 경우, 온도가 1 분당 약 10 내지 20 °C 의 속도로 증가할 경우 시차 주사 열량계로 측정하여 생분해성 중합체의 중간 유리 전이 온도보다 조금 높은 온도에서 현탁액이 가열되는 것이 바람직하다. 더욱 상세하게는, 현탁액을 생분해성 중합체의 중간 유리 전이 온도부터 유리 전이 온도보다 약 30 °C 가 더 높은 온도 사이의 범위로 가열한다. 특히 락트산-글리콜산 중합체가 생분해성 중합체로서 사용될 경우, 현탁액을 중간 유리 전이 온도부터 유리 전이 온도보다 약 20 °C 가 더 높은 온도 사이의 범위로 가열하는 것이 바람직하고, 더욱 상세하게는 중간 유리 전이 온도부터 유리 전이 온도보다 약 10 °C 가 더 높은 온도 사이의 범위로 가열하는 것이 바람직하다.

가열 시간은 서방형 제제의 양과 다른 요소에 따라 달라지지만, 서방형 제제가 주어진 온도에 도달한 후, 바람직하게는 12 내지 168 시간, 더욱 바람직하게는 약 48 내지 약 120 시간, 더욱 더 바람직하게는 약 48 내지 약 96 시간이다.

서방형 제제 응집물이 균일하게 가열되기만 하면, 임의의 가열 방법을 사용할 수 있다.

유용한 가열 건조법에는, 예를 들어 가열 건조가 항온실, 유동실, 이동실 또는 킬른(kiln)에서 수행되는 방법, 및 가열 건조를 위해 마이크로파를 사용하는 방법이 포함된다. 이러한 방법들 중, 가열 건조가 항온실에서 수행되는 방법이 바람직하다.

이렇게 수득한 동결 건조된 서방형 제제(고체) 시편은 그대로, 또는 상기 제제를 출발 물질로 사용하여 제조된 각종 투여 형태로 경구적 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 구체적으로, 제제는 근육내, 피하, 내장 및 다른 주입형 제제 또는 이식 제제, 경비, 직장, 자궁 및 다른 경피적 제제, 경구 제제[예, 고형 제제, 예컨대 캡슐(경질 캡슐, 연질 캡슐), 과립 및 분말; 액체, 예컨대 시럽, 에멀션 및 현탁액] 등으로 투여할 수 있다.

예를 들어, 본 발명의 서방형 제제(고체)는 분산제(예, Tween 80 및 HCO-60과 같은 계면활성제, 히알루론산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스 및 알긴산나트륨과 같은 다당류), 방부제(예, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤), 등장화제(예, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스, 프롤린) 등으로 물에 현탁시켜 수성 현탁액을 수득하거나, 참기름이나 옥수수유와 같은 식물성 오일 중에 분산시켜 오일 현탁액을 수득함으로써 주입형 제제로 제조될 수 있고, 이로써 실질적으로 유용한 서방형 주입형 제제(고체)가 수득된다.

본 발명의 서방형 제제(고체)가 주입형 현탁액의 형태로 사용될 경우, 입자 직경은 분산도와 바늘(needle) 통과에 관한 요구점이 만족되는 범위에서 선택된다. 예를 들어, 평균 입자 직경은 통상 약 0.1 내지 300 μm 이고, 바람직하게는 약 1 내지 150 μm 이며, 더욱 바람직하게는 약 2 내지 100 μm 이다.

본 발명의 서방형 제제(고체)는 전체 생산 공정이 무균성인 방법과 같은 방법에 의해 멸균 제제로서 제조될 수 있으며, 멸균을 위해 감마선을 사용하는 방법과 방부제가 첨가되는 방법은 제한적이지 않다.

저독성으로 인해, 전술한 서방형 제제(고체)는 인간 또는 인간이 아닌 포유류(예, 원숭이, 소, 돼지, 개, 고양이, 쥐, 래트, 토끼)에서 안전하게 사용될 수 있다.

유효 성분인 생물학적으로 활성인 펩티드의 종류, 함량과 투여 형태 및 생물학적으로 활성인 펩티드의 약물 방출 지속 시간, 대상 질환, 대상 동물종, 투여 방법 및 다른 요소에 따라 변하지만, 생물학적으로 활성인 펩티드가 유효하다면 서방형 제제(고체)의 투여량은 임의의 수준으로 설정될 수 있다. 유효 성분인 생물학적으로 활성인 펩티드의 1 회 투여당 약물 투여량은 1-개월 서방형 제제(고체)의 경우 성인 체중(체중 50 kg 으로 가정) 1 kg 당 약 0.001 mg 내지 100 mg, 더욱 바람직하게는 약 0.005 내지 50 mg, 더욱 더 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 10 mg 의 범위에서 적절하게 선택하는 것이 바람직하다.

더욱 상세하게는, 상기 기술한 화학식 Ia 로 표시되는 LH-RH 길항제 또는 화학식 Ib 로 표시되는 LH-RH 효현제가 생물학적으로 활성인 펩티드로서 사용될 경우, 본 발명의 서방형 제제(고체)는 전립선암, 전립선 비대증, 자궁내막증, 자궁근종, 자궁섬유종, 조발 청춘기, 유방암, 담낭암, 자궁경부암, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 결장직장암, 위암, 호지킨병, 악성 흑색종, 전이성/다발성 흑색종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 난소암, 소화성 궤양, 전신성 진균 감염, 소세포폐암, 심장 판막 질환, 유선종, 다낭포성 난소, 불임증, 만성 무배란, 여성의 적합한 배란 유도, 여드름, 무월경(예, 속발성 무월경), 난소 및 유방의 낭종성 질환(다낭포성 난소 포함), 부인과암, 난소 안드로겐 과잉증 및 다모증, 흉선 아세포 발생을 매개로 한 T 세포 생성으로 인한 AIDS, 및 남성 성범죄자의 치료를 위한 남성 불임화를 포함하는 호르몬 의존 질환에 대한 치료제/예방제로서, 월경전 증후군(PMS) 증상의 완화 및 피임약용 약물로서, 체외 수정(IVF)등을 위한 약물로서, 특히 전립선암, 전립선 비대증, 자궁내막증, 자궁근종, 자궁섬유종, 조발 청춘기 등을 위한 치료제/예방제로서, 그리고 피임약으로서 사용될 수 있다.

생물학적으로 활성인 펩티드의 투여 형태, 약물 방출의 바람직한 지속 시간, 대상 질환, 대상 동물종 및 다른 요소에 따라 광범위하게 변하지만, 약물이 유효하다면 상기 생물학적으로 활성인 펩티드의 투여량은 임의의 수준으로 설정될 수 있다. 1 회 투여당 약물 투여량은 암에 대한 1-개월 서방형 제제(고체)의 경우 성인 체중 1 kg 당 약 0.001 mg 내지 약 10 mg, 더욱 바람직하게는 약 0.005 내지 5 mg 의 범위에서 적절하게 선택하는 것이 바람직하다.

서방형 제제(고체)의 1 회 투여 당 투여량은 성인 체중 1 kg 당 약 0.005 내지 50 mg, 더욱 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 30 mg 의 범위에서 적절하게 선택하는 것이 바람직하다. 투여 빈도는 유효 성분인 생물학적으로 활성인 펩티드의 종류, 함량 및 투여 형태, 생물학적으로 활성인 펩티드의 방출 지속 시간, 대상 질환, 대상 동물종 및 다른 요소에 따라 적절하게, 예를 들어 몇 주마다 1 회, 월 1 회, 또는 몇 개월마다 1 회로 선택될 수 있다.

[발명을 수행하기 위한 최량의 양태]

이하 본 발명을 실시예 및 참고예로써 더욱 상세하게 설명하지만, 이들은 본 발명을 제한하려는 것은 아니며, 본 발명의 범위가 이들로부터 벗어나지 않는 한, 이들은 변형될 수 있다.

실시예

참고예 1 : 서방형 MC(1-개월 제제) 현탁액의 제조

2.4 g 의 젤라틴 및 15.2 g 의 류프로렐린 아세테이트를 가온하며 15.0 g 의 증류수에 용해시켰다. 이 용액에 별도로 준비한 락트산-글리콜산 공중합체(이하 PLGA 로 칭함)의 디클로로메탄 용액 [락트산/글리콜산 = 75/25 (몰%), 중량 평균 분자량 10,500] (121 g 의 PLGA 함유) 321 g 을 첨가한 후, 미니-믹서를 이용하여 2 분간 교반하며 유효화하였다(회전 속도 10,000 rpm). 이 에멀션을 미리 준비한 0.1 % 폴리비닐 알코올(PVA) 수용액 25 l에 첨가한 후 다시 유효화하였다. 이 W/O/W 에멀션을 부드럽게 교반하면서, 약 3 시간에 걸쳐 용매를 제거하였다. 수득한 MC들을 75 μm 체를 통과시켜 조립자를 제거한 후, 원심분리하였다. 분리한 MC들을 증류수로 세척하여 미봉입 약물과 PVA 를 제거한 후, 이들을 소량의 증류수의 존재하에 세공 크기 250 μm 및 90 μm 의 체를 통과시켜 습식 체질하였다. 18.4 g 의 D-만니톨을 생성물 현탁액에 첨가하고 용해시켜 MC 현탁액을 수득하였다. 개별 출발 물질의 양은 생산 규모에 따라 조정할 수 있다.

참고예 2 : 서방형 MC(3-개월 제제) 현탁액의 제조

10.8 g 의 류프로렐린 아세테이트를 가온하며 12.5 g 의 증류수에 용해시켰다. 이 용액에 별도로 준비한 락트산 공중합체(이하 PLA 로 칭함)의 디클로로메탄 용액 [중량 평균 분자량 16,000] (96 g 의 PLA 함유) 256 g 을 첨가한 후, 미니-믹서를 이용하여 2 분간 교반하며 유효화하였다(회전 속도 10,000 rpm). 이 에멀션을 미리 준비한 0.1 % 폴리비닐 알코올(PVA) 수용액 25 l에 첨가한 후 다시 유효화하였다. 이 W/O/W 에멀션을 부드럽게 교반하면서, 약 3 시간에 걸쳐 용매를 제거하였다. 수득한 MC들을 75 μm 체를 통과시켜 조립자를 제거한 후, 원심분리하였다. 분리한 MC들을 증류수로 세척하여 미봉입 약물과 PVA 를 제거한 후, 이들을 소량의 증류수의 존재하에 세공 크기 250 μm 및 90 μm 의 체를 통과시켜 습식 체질하였다. 18.4 g 의 D-만니톨을 생성물 현탁액에 첨가하고 용해시켜 MC 현탁액을 수득하였다. 개별 출발 물질의 양은 생산 규모에 따라 조정할 수 있다.

실시예 1

동결 건조 트레이(폭 200 mm, 길이 100 mm, 깊이 20 mm)에서, -30 °C 에서의 주입을 위해 물로 두께 약 1 mm 의 빙층을 형성시켰다. 빙층을 트레이의 내벽에도 형성시켰다 (아이스 라이닝). 약 5 °C 로 미리 냉각된, 상기 참고예 1 에서 수득한 80 ml 의 MC 현탁액을, 빙층을 가진 동결 건조 트레이상에 첨가하고, 약 -30 °C 에서 완전히 동결시킨 후, 통상의 방법으로 동결 건조하였다.

별도로, 80 ml 의 상기 MC 현탁액을 빙층을 가진 동결 건조 트레이상에 첨가하고, 약 -30 °C 에서 완전히 동결시킨 후, 통상의 방법으로 동결 건조하였다.

동결 건조 후, 각 트레이를 뒤집고, 이들로부터 동결 건조된 시편의 박리/회수 상태를 관찰하였다.

빙층을 가진 동결 건조 트레이를 사용할 경우, 동결 건조된 시편은 트레이로부터 쉽게 회수되고, MC 분말이 트레이 표면에 부착하지 않는다. 반면, 빙층을 갖지 않은 동결 건조 트레이를 사용할 경우, 스크레이퍼를 이용한 분말 회수 후에도 MC 분말의 트레이상에 부착되어 동결 건조된 시편이 트레이로부터 박리되지 않는다.

#### 실시예 2

상기 참고예 1 에서 수득한 MC 현탁액 80 ml 를 발수성 중합체인 테플론(상표명)으로 미리 코팅한 동결 건조 트레이(폭 200 mm, 길이 100 mm, 깊이 20 mm)에 첨가하고, 약 -30 °C 에서 완전히 동결시킨 후, 통상의 방법으로 동결 건조하였다.

별도로, 80 ml 의 상기 MC 현탁액을 표면 발수 처리를 하지 않은 동결 건조 트레이상에 첨가하고, 약 -30 °C 에서 완전히 동결시킨 후, 통상의 방법으로 동결 건조하였다.

동결 건조 후, 각 트레이를 뒤집고, 이들로부터 동결 건조된 시편의 박리/회수 상태를 관찰하였다.

표면 발수 처리를 한 동결 건조 트레이를 사용할 경우, 동결 건조된 시편은 트레이로부터 쉽게 회수되고, MC 분말이 트레이 표면에 부착하지 않는다. 반면 표면 발수 처리를 하지 않은 동결 건조 트레이를 사용할 경우, 스크레이퍼를 이용한 분말 회수 후에도 MC 분말의 트레이상에 부착되어 동결 건조된 시편이 트레이로부터 박리되지 않는다.

#### 실시예 3

실시예 2 에서와 동일한, 테플론 코팅된 동결 건조 트레이(폭 200 mm, 길이 100 mm, 깊이 20 mm)에서, -30 °C 에서의 주입을 위해 물로 두께 약 1 mm 의 빙층을 형성시켰다. 빙층을 트레이의 내벽에도 형성시켰다 (아이스 라이닝). 약 5 °C 로 미리 냉각된, 상기 참고예 1 에서 수득한 80 ml 의 MC 현탁액을 트레이상에 첨가하고, 약 -30 °C 에서 완전히 동결시킨 후, 통상의 방법으로 동결 건조하였다.

별도로, 80 ml 의 상기 MC 현탁액을 빙층이 없고 표면 발수 처리를 하지 않은 동결 건조 트레이상에 첨가하고, 약 -30 °C 에서 완전히 동결시킨 후, 통상의 방법으로 동결 건조하였다.

동결 건조 후, 각 트레이를 뒤집고, 이들로부터 동결 건조된 시편의 박리/회수 상태를 관찰하였다.

발수 처리를 하고 빙층이 있는 동결 건조 트레이를 사용할 경우, 동결 건조된 시편은 트레이로부터 쉽게 회수되고, MC 분말이 트레이 표면에 부착하지 않는다. 반면 빙층이 없고 발수 처리를 하지 않은 동결 건조 트레이를 사용할 경우, 스크레이퍼를 이용한 분말 회수 후에도 MC 분말의 트레이상에 부착되어 동결 건조된 시편이 트레이로부터 박리되지 않는다.

#### 실시예 4

표 1 에 나타난 동결 건조 트레이 크기 및 빙층의 두께가 다양하게 조합되더라도, 실시예 1 내지 3 에서와 유사한 결과가 수득된다.

[표 1]

	트레이			빙층	
	길이 (mm)	폭 (mm)	깊이 (mm)	기저면 (mm)	측면 (mm)
1	8	8	2	0.1	0.03
2	8	8	10	0.4	0.1
3	8	30	2	0.2	0.1
4	8	30	10	0.4	0.1
5	30	8	5	0.4	0.1
6	30	8	20	1	0.2
7	30	30	5	0.4	0.1
8	30	30	20	1	0.2
9	450	30	5	0.4	0.1
10	450	30	20	1	0.2
11	450	30	60	2	0.5
12	450	270	45	2	0.5
13	450	270	20	1	0.2
14	450	270	60	3	1
15	450	2000	20	2	0.5
16	450	2000	45	1	0.2
17	450	2000	60	3	1
18	2000	2000	60	3	1
19	2000	2000	100	10	10
20	2000	7000	60	3	1
21	2000	7000	100	10	10
22	7000	2000	60	3	1
23	7000	2000	100	10	10
24	7000	7000	60	3	1
25	7000	7000	100	30	30

실시에 5:

15.1 g의 류프로렐린 아세테이트를 가온하며 15.0 g의 증류수에 용해시켰다. 이 용액에 별도로 준비한 락트산-글리콜산 공중합체(이하 PLGA로 칭함)의 디클로로메탄 용액 [락트산/글리콜산 = 75/25 (몰%), 중량 평균 분자량 10,500] (121 g의 PLGA 함유) 323.6 g을 첨가한 후, 미니-믹서를 이용하여 2분간 교반하며 유화하였다 (회전 속도 10,000 rpm; 혼합물 온도: 40 °C 이하). 이 에멀션을 18 °C 내지 19 °C로 냉각시키고, 미리 준비한 0.1% 폴리비닐 알코올(PVA) 수용액 25 ℓ에 첨가한 후 다시 유화하였다(18 °C 내지 19 °C). 이 W/O/W 에멀션을 부드럽게 교반하면서, 약 3시간에 걸쳐 용매를 제거하였다. 수득한 MC들을 75 μm 체를 통과시켜 조립자를 제거한 후, 소량의 증류수의 존재하에 세공 크기 90 μm의 체를 통과시켜 습식 체질하였다. 18.4 g의 D-만니톨을 생성물 현탁액에 첨가하고 용해시켜 MC 현탁액을 수득하였다.

동결 건조 트레이(폭 170 mm, 길이 260 mm, 깊이 40 mm)에서, -30 °C에서의 주입을 위해 물로 두께 약 2 mm의 빙층을 형성시켰다. 전술한 MC 현탁액 400 ml를 빙층을 가진 동결 건조 트레이상에 첨가하고, 약 -30 °C에서 완전히 동결시킨 후, 실시예 7에 기재된 통상의 방법으로 동결 건조하였다.

이 방법으로 수득한 동결 건조된 시편은 트레이로부터 쉽게 회수되며, MC 분말이 트레이 표면에 부착하지 않는다.

실시에 6:

15.1 g의 류프로렐린 아세테이트를 가온하며 13.0 g의 증류수에 용해시켰다. 이 용액에 별도로 준비한 락트산-글리콜산 공중합체(이하 PLGA로 칭함)의 디클로로메탄 용액 [락트산/글리콜산 = 75/25 (몰%), 중량 평균 분자량 10,500] (121 g의 PLGA 함유) 323.6 g을 첨가한 후, 미니-믹서를 이용하여 2분간 교반하며 유화하였다 (회전 속도 10,000 rpm; 혼합물 온도: 40 °C 이하). 이 에멀션을 18 °C 내지 19 °C로 냉각시키고, 25 ℓ의 미리 준비한 0.1% 폴리비닐 알코올(PVA) 수용액 25 ℓ에 첨가한 후 다시 유화하였다(18 °C 내지 19 °C). 이 W/O/W 에멀션을 부드럽게 교반하면서, 약 3시간에 걸쳐 용매를 제거하였다. 수득한 MC들을 75 μm 체를 통과시켜 조립자를 제거한 후, 소량의 증류수의 존재하에 세공 크기 90 μm의 체를 통과시켜 습식 체질하였다. 18.4 g의 D-만니톨을 생성물 현탁액에 첨가하고 용해시켜 MC 현탁액을 수득하였다.

동결 건조 트레이(폭 170 mm, 길이 260 mm, 깊이 40 mm)에서, -30 °C 에서의 주입을 위해 물로 두께 약 2 mm 의 빙층을 형성시켰다. 전술한 MC 현탁액 400 ml 를 빙층을 가진 동결 건조 트레이상에 첨가하고, 약 -30 °C 에서 완전히 동결시킨 후, 실시예 7 에 기재된 통상의 방법으로 동결 건조하였다.

이 방법으로 수득한 동결 건조된 시편은 트레이로부터 쉽게 회수되며, MC 분말이 트레이 표면상에 부착하지 않는다.

실시예 7: 서방형 MC (1-개월 제제) 현탁액으로의 적용

동결 건조 트레이(폭 170 mm, 길이 260 mm, 깊이 40 mm)에서, -30 °C 에서의 주입을 위해 물로 두께 약 2 mm 의 빙층을 형성시켰다. 빙층을 트레이의 내벽에도 형성시켰다(아이스 라이닝). 5 °C 로 미리 냉각된, 상기 참고예 1 에서와 같은 MC 현탁액 200 ml 를 빙층을 가진 트레이상에 첨가하고, 약 -30 °C 에서 완전히 동결시킨 후, 하기의 방법으로 동결 건조하였다.

MC 현탁액이 동결된 후, 동결 건조 장치 내의 선반의 온도를 20 °C/hr 의 속도로 -5 °C 까지 올린 후, 온도를 약 20 시간 동안 -5 °C 로 유지시켰다. 얼음이 승화한 후, 선반의 온도를 20 °C/hr 의 속도로 51 °C 까지 올린 후, 온도를 약 48 시간 동안 51 °C 로 유지시켰다.

동결 건조 후, 동결 건조된 MC들 케이크의 외관과 동결 건조된 MC들 케이크의 이들로부터의 박리/회수 상태를 관찰하였다.

동결 건조된 MC들 케이크의 부서짐, 그리고 트레이로부터의 MC들의 분산 또는 산란은 관찰되지 않았다. 동결 건조된 MC들의 케이크는 트레이로부터 쉽게 회수되고, MC 분말은 트레이에 부착하지 않는다.

실시예 8: 서방형 MC (3-개월 제제) 현탁액으로의 적용

동결 건조 트레이(폭 170 mm, 길이 260 mm, 깊이 40 mm)에서, -30 °C 에서의 주입을 위해 물로 두께 약 2 mm 의 빙층을 형성시켰다. 빙층을 트레이의 내벽에도 형성시켰다(아이스 라이닝). 5 °C 로 미리 냉각된, 상기 참고예 2 에서와 같은 MC 현탁액 400 ml 를 빙층을 가진 트레이상에 첨가하고, 약 -30 °C 에서 완전히 동결시킨 후, 하기 방법으로 동결 건조하였다.

MC 현탁액이 동결된 후, 동결 건조 장치 내의 선반의 온도를 20 °C/hr 의 속도로 -5 °C 까지 올린 후, 온도를 약 20 시간 동안 -5 °C 로 유지시켰다. 얼음이 승화한 후, 선반의 온도를 20 °C/hr 의 속도로 51 °C 까지 올린 후, 온도를 약 48 시간 동안 51 °C 로 유지시켰다.

동결 건조된 MC들 케이크의 부서짐, 그리고 트레이로부터의 MC들의 분산 또는 산란은 관찰되지 않았다. 동결 건조된 MC들의 케이크는 트레이로부터 쉽게 회수되고, MC 분말은 트레이에 부착하지 않는다.

**산업상 이용 가능성**

본 발명의 제조 방법에 따르면, 동결 건조 용기와 고체 서방형 제제의 부착이 없어서 고체 서방형 제제가 스크레이핑없이 회수될 수 있으므로, 고체 서방형 제제의 회수율이 현저히 향상된다. 또한, 짧은 환경 노출 시간으로 인해, 고체 서방형 제제에 대한 멸균 보유성이 향상된다. 또한, 동결 건조 용기 내의 온도가 0 °C 이하인 감압 조건하에 동결 건조 용기 내의 빙수의 승화로 이루어지는 본 발명의 제조 방법을 이용함으로써, 동결 건조 케이크의 붕괴가 방지되고, MC 분말의 분산이 방지되며, 동결 건조된 MC 분말은 우수한 형태와 높은 수율로 예기치 않게 회수될 수 있다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

내면(inner face)이 빙층 또는 발수성(water-repelling) 기재 물질로 부분적 또는 전체적으로 코팅된 동결 건조 용기 내에서 서방형(sustained-release) 제제를 동결 건조하는 것을 포함하는, 고체 서방형 제제의 제조 방법으로서,



상기 서방형 제제가 미소구체 (microsphere)이고,

상기 발수성 기재 물질이 에틸렌 테트라플루오리드 수지, 에틸렌 트리플루오리드 수지, 에틸렌 디플루오리드 수지, 비닐리덴 플루오리드 수지, 프로필렌 헥사플루오리드-에틸렌 테트라플루오리드 공중합체 수지, 변성 플루오린 수지, 에틸렌 테트라플루오리드-퍼플루오로알콕시에틸렌 공중합체 수지 및 에틸렌 테트라플루오리드-에틸렌 공중합체 수지로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 고체 서방형 제제의 제조 방법.

## 청구항 2.

내면이 발수성 기재 물질로 부분적 또는 전체적으로 코팅되어 있고, 코팅된 내면이 추가로 빙층으로 부분적 또는 전체적으로 코팅된 동결 건조 용기 내에서 서방형 제제를 동결 건조하는 것을 포함하는, 고체 서방형 제제의 제조 방법으로서,

상기 서방형 제제가 미소구체 (microsphere)이고,

상기 발수성 기재 물질이 에틸렌 테트라플루오리드 수지, 에틸렌 트리플루오리드 수지, 에틸렌 디플루오리드 수지, 비닐리덴 플루오리드 수지, 프로필렌 헥사플루오리드-에틸렌 테트라플루오리드 공중합체 수지, 변성 플루오린 수지, 에틸렌 테트라플루오리드-퍼플루오로알콕시에틸렌 공중합체 수지 및 에틸렌 테트라플루오리드-에틸렌 공중합체 수지로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 고체 서방형 제제의 제조 방법.

## 청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 내면이 기저면(bottom face) 단독인 방법.

## 청구항 4.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 동결 건조 용기가 트레이(tray)인 방법.

## 청구항 5.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 빙층의 두께가 약 0.01mm 내지 약 30 mm인 방법.

## 청구항 6.

삭제

## 청구항 7.

삭제

## 청구항 8.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 동결 건조 용기 내의 온도가 0 ℃ 이하인 감압 조건하의 동결 건조 용기 내에서 빙수를 승화시키는 것을 포함하는 방법.

## 청구항 9.

제 5 항에 있어서, 빙층의 두께가 약 0.1mm 내지 약 30 mm인 방법.

### 청구항 10.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 빙층의 두께가 용기 깊이의 약 1/1,000 내지 약 4/5인 방법.

### 청구항 11.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 서방형 제제 현탁액의 동결층 (frozen layer)의 두께가 용기 깊이의 1/1,000 내지 약 4/5인 방법.

### 청구항 12.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 용기의 크기가 폭 약 5mm 내지 약 7,000mm, 길이 약 5mm 내지 약 7,000mm, 깊이 약 1mm 내지 100mm 이고, 빙층이 약 0.01mm 내지 약 30mm인 방법.

### 청구항 13.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 서방형 제제는 생물학적으로 활성인 펩티드를 함유하는 서방형 제제인 방법.

### 청구항 14.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 서방형 제제는 생물학적으로 활성인 펩티드 및 생분해성 중합체를 함유하는 서방형 제제인 방법.

### 청구항 15.

제 13 항에 있어서, 상기 생물학적으로 활성인 펩티드가 LH-RH 효현제 (agonist) 또는 LH-RH 길항제 (antagonist)인 방법.

### 청구항 16.

제 13 항에 있어서, 상기 생물학적으로 활성인 펩티드가 5-옥소-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(류프로렐린) 또는 그의 염인 방법.

### 청구항 17.

제 13 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 펩티드가 5-옥소-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(류프로렐린)의 아세트산염인 방법.

### 청구항 18.

제 14 항에 있어서, 생분해성 중합체가  $\alpha$ -히드록시카르복실산 중합체인 제조 방법,

**청구항 19.**

제 18 항에 있어서,  $\alpha$ -히드록시카르복실산 중합체가 락트산-글리콜산 중합체인 제조 방법,

**청구항 20.**

제 19 항에 있어서, 락트산 및 글리콜산의 함량비가 약 100/0 내지 약 40/60(몰%)인 제조 방법,

**청구항 21.**

제 19 항에 있어서, 중합체의 중량 평균 분자량이 약 3,000 내지 약 100,000인 제조 방법,

**청구항 22.**

제 14 항에 있어서, 생분해성 중합체가 폴리락트산인 제조 방법.

**청구항 23.**

제 22 항에 있어서, 폴리락트산의 중량 평균 분자량이 약 10,000 내지 약 60,000인 제조 방법.