



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2017년05월29일  
 (11) 등록번호 10-1740717  
 (24) 등록일자 2017년05월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/16* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)  
*A61K 47/30* (2017.01)  
 (52) CPC특허분류  
*A61K 9/16* (2013.01)  
*A61K 31/519* (2013.01)  
 (21) 출원번호 10-2016-0136657(분할)  
 (22) 출원일자 2016년10월20일  
 심사청구일자 2016년10월20일  
 (65) 공개번호 10-2016-0124731  
 (43) 공개일자 2016년10월28일  
 (62) 원출원 특허 10-2014-0114111  
 원출원일자 2014년08월29일  
 심사청구일자 2014년08월29일  
 (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020050093236 A\*  
 Polymers 2011, 3, 1377-1397  
 Asian Journal of Pharmaceutics 2009, 3(4),  
 266-273  
 International Journal of Pharmaceutics 2014,  
 461, 258-269(온라인 공개 2013. 12. 11.)\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
 동국제약 주식회사  
 서울특별시 강남구 테헤란로108길 7 (대치동)  
 (72) 발명자  
 이덕근  
 서울특별시 동작구 동작대로29길 91, 305동 1308  
 호 (사당동, 사당우성아파트)  
 김정훈  
 서울특별시 광진구 용마산로22길 11-9 (중곡동)  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
 특허법인 정안

전체 청구항 수 : 총 9 항

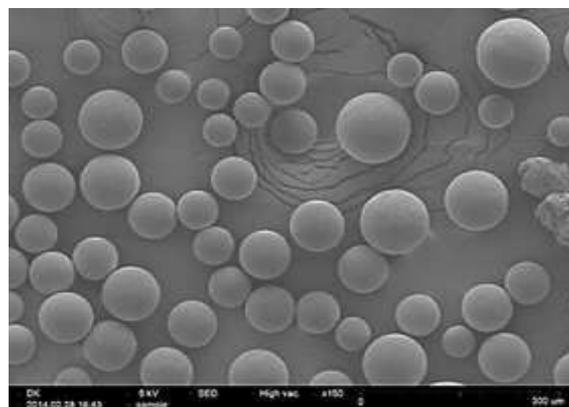
심사관 : 이민정

(54) 발명의 명칭 리스페리돈을 함유하는 서방출성 미립구 및 이의 제조방법.

**(57) 요약**

본 발명은 리스페리돈을 함유하는 서방출성 미립구의 약물 방출속도 조절 제제 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 생분해성고분자를 함유하는 서방출성 미립구의 약물 방출속도 조절 제제는 유리전이온도(Tg) 이상에서의 휘발온도 및 시간을 조절함으로써 약물의 방출 속도를 제어 가능하며, 제조시간 및 잔류용매를 감소시킬 수 있으므로, 생리활성약제의 효과적인 체내 전달 수단으로서 의약 산업 분야에서 큰 활용이 기대된다.

**대표도** - 도1



(52) CPC특허분류

**A61K 47/30** (2013.01)

(72) 발명자

**전훈**

경기도 용인시 수지구 상현로 2, 201동 1402호 (상현동, 상현마을 현대2차 아이파크)

**박기완**

서울특별시 노원구 마들로 31, 115동 1002호 (월계동, 그랑빌아파트)

**김진호**

서울특별시 양천구 목동서로 70, 222동 1107호 (목동, 목동신시가지아파트2단지)

**김수환**

경기도 안산시 상록구 안산천남1로 70, 203동 702호 (이동, 푸르지오2차아파트)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

폴리락타이드와 폴리글리코라이드의 비율이 8:2 내지 9:1인 생체적합성 고분자와 리스페리돈을 유기용매에 용해시키는 단계;

방출지연제를 첨가하고 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계;

상기 혼합물을 수성 매질에 투입하여 미립구를 형성시키는 단계; 및

미립구의 유리전이온도(Tg)값 이상의 온도로 휘발시키는 단계를 포함하고

상기 휘발시키는 단계의 온도는 52 내지 55 °C 이고, 시간은 3 내지 4 시간인 서방성 미립구의 제조방법.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 미립구의 유리전이온도(Tg)는 40 내지 50°C 인 서방성 미립구의 제조방법.

#### 청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 미립구의 입자도는 30 μm 내지 200 μm인 서방성 미립구의 제조방법.

#### 청구항 4

제 1항에 있어서,

휘발시키는 단계 이후에, 냉각하는 단계를 추가로 포함하는 서방성 미립구의 제조방법.

#### 청구항 5

제 4항에 있어서,

냉각하는 단계는 5 내지 15°C 에서 0.5 내지 2 시간 동안 수행하는 서방성 미립구의 제조방법.

#### 청구항 6

제 4항에 있어서,

냉각하는 단계 후에, 상기 미립구를 습식여과하고 동결건조하는 단계를 추가로 포함하는 서방성 미립구의 제조방법.

#### 청구항 7

제 6항에 있어서,

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

**청구항 8**

제 6항에 있어서,

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

**청구항 9**

제 1항에 있어서,

방출지연제는 폴리소르베이트(polysorbate), 소르비탄 에스테르(sorbitan ester), 폴록사머(poloxamer) 및 젤 루셔(Gelucire)로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 서방성 미립구의 제조방법.

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 리스페리돈을 함유하는 서방출성 미립구 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 의약 산업에 있어서 새로운 활성성분의 개발도 중요하지만, 그러한 생리활성약제를 체내에 얼마나 잘 전달할 수 있는지에 대한 약물 전달 시스템의 개발도 매우 중요한 기술분야이다. 경구 및 주사주입(정맥 또는 근육주사) 등의 방법으로 체내로 전달된 다수의 생리활성약제는 투여 초기 약물의 높은 농도에 의한 진신 독성 및 다양한 부작용의 발생 가능성을 가지고 있다. 따라서 체내로 전달된 생리활성약제의 방출이 연속적이고 제어된 방식으로 연장되도록 할 필요가 있다.

[0003] 생리활성약제 방출속도 제어의 한 방법으로서, 생리활성약제는 다양한 공지 기술을 이용하여 미립구의 형태로 제조할 수 있다. 특히 생체적합성, 생분해성 고분자 내에 생리활성약제 성분을 캡슐화하여 약제의 지속적인 내지는 지연된 방출을 제공하는 것이 유리하다. 이러한 생분해성 고분자 미립구는 일반적으로 상분리법(phase separation), 분무건조법(spray drying), 용매추출법(solvent extraction), 용매증발법(solvent evaporation) 등을 이용하여 제조할 수 있다. 그러나 용매추출법을 이용하여 할로겐화 탄화수소가 없는 둘 이상의 용매로 미립구를 제조한 기술의 경우, 제조 시간이 너무 길고 사용한 용매의 제거가 힘들다는 단점이 있다(한국특허 제 10-0354270호 참조). 또한 잔류용매를 제거하기 위하여 수혼화성 유기용매에서 미립구를 세척, 용매를 추출하는 기술의 경우에는, 이 또한 작업시간이 너무 길어진다는 단점이 있으며 잔류용매의 제거가 완전하지 않다(한국특허 제10-0432677호 참조). 따라서 약물 방출속도를 조절 가능한 미립구의 제조에 있어서 제조시간을 단축시키며, 잔류용매를 최대한 효과적으로 제거할 수 있는 기술의 개발이 요구되는 실정이다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0004] 본 발명은 상기와 같은 종래의 기술상의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, 생분해성고분자를 함유하는 미립구 제조에 있어서 약물의 초기방출을 억제하고, 제조시간을 단축시키며, 잔류용매를 최대한 효과적으로 제거할 수 있는 서방출성 미립구의 약물 방출속도 조절 제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

[0005] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0006] 이하, 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 표현된 "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.

[0007] 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, 브롬 페리돌, 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) 출혈제거제; 코데인, 페노바르비탈, 소듐 펜토

바르비탈, 소듐 세코바르비탈 등의 최면 진정약; 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 진정약; 담증치료, 소화제, 효소 등의 진경 및 항콜린약; 텍스트로메토르판, 노스카핀 등의 진해약; 기관지확장제; 고혈압치료 화합물, 라우울피아(Rauwolfia) 알칼로이드, 관상혈관확장제, 니트로글리세린, 유기질화합물, 펜타에리스리토테트라니트레이트 등의 심혈관계; 염화칼륨 등의 전해질 대체요법제; 카페인이 있거나 없는 에르고타민, 수화 에르고트알칼로이드, 디하이드로에르고크리стин 메탄술포이트, 디하이드로에르고크리닌 메탄술포네이트, 디하이드로에르고크로립틴 메탄술포이트 및 이들의 조합물 등의 에르고트알칼로이드; 아트로핀설페이트, 벨라돈나, 히오신 하이드로브로마이드 등의 알칼로이드; 진통약; 코데인, 디하이드로코디에논, 메피리딘, 모르폴린 등의 마취제; 살리실레이트, 아스피린, 아세트아미노펜, d-프록시펜등의 비마취제; 세팔로스포린, 클로람페니칼, 젠타마이신, 카나마이신 A, 카나마이신 B, 페니실린, 암피실린, 스트렙토마이신 A, 안티마이신 A, 클로로팜테니올, 메트로미다졸, 옥시테트라사이클린 페니실린 G, 테트라사이클린 등의 항생제; 항암제; 메페니토인, 페노바르비탈, 트리메타디온 등의 항진정약; 티에틸페라진 등의 진도약, 클로로피나진, 디메하이드리네이트, 디펜하이드라민, 페르펜나진, 트리펠레나민 등의 항히스타민제; 호르몬 제제, 하이드로코르티손 프레드니솔론, 프레드니손, 비호르몬 제제, 알로푸리놀, 아스피린, 인도메타신, 페닐부타존 등의 항염증제; 프로스타글란딘류, 티오테과, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 멜파란, 질소무스타드, 메토티렉세이트 등의 세포독성제; 네세리아 고나리(Nessseria gonarrhea), 마이코박테리움 투베르쿨로시스(Micobacterium 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), 림포패씨아 베네레움(Lymphopathia venereum), 트레폰 마팔리덤(Trepona mapallidum), 부루셀라 아보르투스(Brucella abortus), 부루셀라 멜리텐시스 (Brucella melitensis), 부루셀라 수이스(Brucella suis), 브루셀라 카니스, 캄필로박터 페터스, 캄필로박터페터스 인테스티날리스, 렙토스피라 포모나(Leptospira pomona), 리스테리아 모 노사이토게네스, 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), 톡소플라즈마 곤디(Toxoplasma gondii), 대장균, 악티노바실러스 에퀼리(Actinobacillus equuli), 살모넬라 아보르투스오비스(Salmonella abortusovis), 살모넬라 아보르투스 에퀴(Salmonella abortus equi), 녹농균, 코리네박테리움 에퀴(Corynebacterium equi), 코리네박테리움 피로게네스(Corynebacterium pyogenes), 악티노바실러스 세니미스(Actinobaccilus seminis), 마이코플라스마 보비겐탈리움(Mycoplasma bovigentalium), 아스퍼길루스 후미가투스(Aspergillus fumigatus), 아브시다 라모사(Absidia ramosa), 트리파노소마 에퀴페르둠(Trypanosoma equiperdum), 바베시아 카발리, 클로스트리듐 테타니 등의 미생물 항 원; 상기 미생물들을 중화시키는 항체, 리보뉴클레아제, 뉴라미디나제, 트립신, 글로코겐포스포릴라제, 정자 락트데하이드로게나제, 정자 히알루로니다아제, 아데노신 트리포스포타아제, 알칼린 포스파타아제, 알칼린 포스파타아제 에스테라제, 아미노 펩티다아제, 트립신, 키모트립신, 아밀라아제, 무라미다아제, 아크로솜성 프로테이나아제, 디에스테라제, 글루탐산 디하이드로게나아제, 숙신산데하이드로게나제, 베타-글리코포스파타아제, 리파아제, ATP-아제 알파 펩테이트 감마글루타밀로트랜스 펩티다아제, 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, 에티스 테론, 멜렌게스테롤, 노레티노드렐 등의 프로게스테론; 및 노닐페녹시폴리옥시에틸렌 글리콜, 벤제토니움 클로라이드, 클로린다놀 등의 살정자제 화합물을 포함한다.

[0008] 본 발명의 일 구체예에서, "방출제어제"란 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 43/01등이 있다.

- [0009] 본 발명의 일 구체예에서, "미립자" 또는 "미립구"는 매트릭스 입자로서 작용하는 생분해성, 생체적합성 중합체 내에 분산되거나 용해된 고체입자로, 활성 약제를 포함하는 고체입자들을 포함한다. 서방성 제제로서, 상기 미립구의 크기는 10nm-1mm인 것이 바람직하고, 30-200  $\mu\text{m}$ 인 것이 보다 바람직하다.
- [0010] 본 발명의 일 구체예에서, "생체적합성"이란 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)글루코즈로 말한다. 본 발명에서 생체적합성 고분자의 폴리(락타이드-글리콜라이드) 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 레이크슈어사의 5050 DLG, 6535 DLG, 7525 DLG, 8515 DLG, 955 LDG 등을 들 수 있다. 일 구체예에서, 생체적합성 고분자는 미립구는 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.
- [0011] 본 발명의 일 구체예에서, 리스페리돈(risperidone)이란 조현병(정신분열병)의 치료 성분으로서, 선택적 모노아민(monoamine) 길항제로서 뇌 속에서 도파민이나 세로토닌 등에 대한 균형 있는 길항작용으로 신경전달물질의 과잉작용을 차단하는 역할을 한다. 리스페리돈 성분을 함유하는 리스페달 콘스타(한국얀센 상품명)의 경우 초기에는 경구제제와 함께 처방되는데 15일간 경구제제를 매일 복용하면서 서방주사제를 투여하게 된다. 서방주사제의 경우, 초기에 약물이 방출되면 혈중 약물농도가 증가하여 독성 및 부작용을 나타낼 수 있으므로, 투여 후 15일간은 약물이 방출되지 않다가 이후에 방출되어야 한다. 따라서, 일정기간 동안 방출이 지연(lag time)되는 미립구를 제조함과 동시에 기존 제조방법의 단점인 공정시간을 단축하고 잔류용매를 쉽게 제거할 수 있어야 한다.
- [0012] 본 발명의 일 구체예에서, 유리전이온도(temperature of glass transition, Tg)란 고체상태에서 유동성 액체상태로 변화하는 온도로서, 결정부분의 유동이 시작되는 온도를 말한다. 열가소성 수지는 온도상승에 따라 유연해지며 일정 온도 이상으로 온도를 올리면 유동이 시작되어 점도가 낮아진다. 이는 상승된 온도로 인하여 수지 내의 분자들의 운동에너지가 증가하여 고분자 사슬간의 간격이 멀어짐으로 인하여 부피의 변화와 더불어 흐르게 된다. 유리전이온도는 결정성 수지와는 달리 결정영역이 희박한 수지에서 존재한다. 수지는 유리전이온도 이하에서는 유리같이 딱딱하고 깨지기 쉬운 거동(Brittle mode)을 보이는 반면, 유리전이온도 이상에서는 고무처럼 질긴 거동(Ductile mode)를 보인다.
- [0013] 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 미립구의 유리전이온도(Tg)값 이상의 온도로 휘발시키는 단계를 포함하는 서방성 미립구의 제조방법을 제공하고, 상기 미립구의 유리전이온도(Tg)는 40 내지 50 인 서방성 미립구의 제조방법을 제공하며, 상기 미립구의 입자도는 30  $\mu\text{m}$  내지 200  $\mu\text{m}$ 인 서방성 미립구의 제조방법을 제공하며, 휘발시키는 단계의 온도는 57 $^{\circ}\text{C}$  미만인 서방성 미립구의 제조방법을 제공하며, 휘발시키는 단계의 시간은 0.5 시간 이상 5 시간 미만인 서방성 미립구의 제조방법을 제공하며, 휘발시키는 단계 이후에, 냉각하는 단계를 추가로 포함하는 서방성 미립구의 제조방법을 제공하며, 냉각하는 단계는 5 내지 15 $^{\circ}\text{C}$  에서 0.5 내지 2 시간 동안 수행하는 서방성 미립구의 제조방법을 제공하며, 냉각하는 단계 후에, 상기 미립구를 습식여과하고 동결건조하는 단계를 추가로 포함하는 서방성 미립구의 제조방법을 제공하며, 습식여과는 20 $\mu\text{m}$  내지 200 $\mu\text{m}$  크기의 체망으로 수행하는 서방성 미립구의 제조방법을 제공하며, 습식여과는 20 $\mu\text{m}$  내지 60 $\mu\text{m}$  크기의 체망으로 추가로 수행하는 서방성 미립구의 제조방법을 제공하며, 상기 생리활성약제는 리스페리돈, 팔리페리돈, 아리피프라졸, 및 올란자핀으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 서방성 미립구의 제조방법을 제공하며, 생체적합성 고분자가 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리(락타이드-코-글리콜라이드) 및 폴리(락타이드-코-글리콜라이드)글루코즈로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 서방성 미립구의 제조방법을 제공하며, 상기 방출지연제는 방출지연제는 폴리소르베이트(polysorbate), 소르비탄 에스테르(sorbitan ester), 폴록사머(poloxamer) 및 젤루셔(Gelucire)로 구성된 군

로부터 선택된 어느 하나 이상인 서방성 미립구의 제조방법을 제공하며, 상기 휘발시키는 단계의 온도는 52 내지 55 °C 이고, 휘발시키는 단계의 시간은 3 내지 4 시간인 서방성 미립구의 제조방법을 제공한다.

[0014] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 생리활성약제, 생체적합성 고분자 및 방출지연제를 포함하고, 미립구의 유리전이온도(Tg)값 이상의 온도로 휘발시킨 서방성 미립구를 제공하고, 상기 미립구의 유리전이온도(Tg)는 40 내지 50 인 서방성 미립구를 제공하며, 상기 미립구의 입자도는 입자도는 30 μm 내지 200 μm인 서방성 미립구를 제공하며, 휘발온도는 57°C 미만인 서방성 미립구를 제공하며, 휘발시간은 0.5 시간 이상 5 시간 미만 동안 휘발하는 단계를 포함하여 제조한 서방성 미립구를 제공하며, 상기 생리활성약제는 리스페리돈, 팔리페리돈, 아리피프라졸, 및 올란자핀으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나인 서방성 미립구를 제공하며, 생리활성약제의 함량이 미립구 전체의 중량에 대하여 25 내지 51 중량부인 서방성 미립구를 제공하며, 상기 생체적합성 고분자가 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리(락타이드-코-글리콜라이드) 및 폴리(락타이드-코-글리콜라이드)글루코즈로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 서방성 미립구를 제공하며, 생체적합성 고분자의 고유점도가 0.5 내지 1.9 dL/g인 서방성 미립구를 제공하며, 상기 방출지연제는 방출지연제는 폴리소르베이트(polysorbate), 소르비탄 에스테르(sorbitan ester), 폴록사머(poloxamer) 및 젤루셔(Gelucire)로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 서방성 미립구를 제공하며, 방출지연제가 미립구 100 중량부에 대하여 0.1 내지 10.0 중량부를 포함하는 서방성 미립구를 제공한다.

[0015] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기의 어느 하나 이상의 서방성 미립구를 포함하는 약학조성물을 제공한다.

[0016] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기의 어느 하나 이상의 서방성 미립구를 포함하는 주사제를 제공한다.

[0017] 이하 상기 본 발명을 단계별로 상세히 설명한다.

### **발명의 효과**

[0018] 본 발명에 따른 생분해성 고분자를 함유하는 서방출성 미립구의 약물 방출속도 조절 제제는 유리전이온도(Tg) 이상에서의 휘발온도 및 시간을 조절함으로써 약물의 방출 속도를 제어 가능하며, 제조시간 및 잔류용매를 감소시킬 수 있으므로, 생리활성약제의 효과적인 체내 전달 수단으로서 의약 산업 분야에서 큰 활용이 기대된다.

### **도면의 간단한 설명**

[0019] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 제조예 3의 주사전자현미경 사진이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 비교예 5(리스페달 콘스타)의 주사전자현미경 사진이다.

도 3내지 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 37°C 에서의 제조예 및 비교예의 용출율을 시간에 따라 나타낸 그래프이다.

도 7 내지 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 45°C 에서의 제조예 및 비교예의 용출율을 시간에 따라 나타낸 그래프이다.

### **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0020] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0021] **실시예 1: 미립구의 제조**

[0022] 락타이드와 글리코라이드의 비율이 9:1 내지 95:5인 생체적합성 고분자(제조원: 베링거인겔하임 또는 레이크웨이) 및 리스페리돈을 포함하는 전체 고형분 중에 43 내지 46%(w/w)(제조원: Aurobindo, India)의 리스페리돈을 포함하며, 생체적합성고분자 농도가 17%(w/w)가 되도록 메틸렌클로라이드(제조원: 머크) 용매에서 용해시키고, 에탄올은 비수성 용매 전체 중량부에 대하여 12%(w/w)가 되도록 첨가하였다. 상기 혼합물을 용매 중에 고형물질이 없도록 교반하여 완전히 용해시켰다. 그 후, 트윈 80(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. 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. 미립구 제조 후에는 온도를 52 내지 57℃로 승온하여 1 내지 4시간 동안 유기용매를 휘발시키고, 1시간 동안 10℃로 냉각한 후, 제조된 미립구를 주사용수로 세척하고, 25um 및 160um 크기의 체망으로 1차 습식 여과하였다. 추가로 3%(w/w) 트윈 20(Tween 20) 용액으로 교반하였고, 45um 크기의 체망으로 2차 습식여과 하였으며, 이를 동결 건조하여 냉장 보관하였다. 이러한 방법으로 생분해성 고분자의 비율, 휘발온도 및 시간을 변화시키면서 다양한 제조에 및 비교예의 미립구를 제조하였고, 상기의 제조 조건을 표 1에 나타내었다.

표 1

[0023]

번호	생분해성 고분자	리스페리돈 양(%)	휘발온도 (°C)	휘발시간 (hours)	제조시간 (hours)
제조예 1	8515 7E:7525 9E=95:5	46	55	2.0	3.0
제조예 2	8515 7E:7525 9E=95:5	46	55	3.0	4.0
제조예 3	8515 7E:7525 9E=95:5	45	54	3.0	4.0
제조예 4	8515 7E:7525 9E=95:5	45	54	4.0	5.0
제조예 5	8515 7E:7525 9E=9:1	45	52	2.0	3.0
제조예 6	8515 7E:7525 9E=9:1	45	52	4.0	5.0
제조예 7	8515 7E:7525 9E=9:1	45	54	2.0	3.0
제조예 8	8515 7E:7525 9E=9:1	45	54	3.0	4.0
제조예 9	8515 7E:7525 9E=9:1	45	54	4.0	5.0
비교예 1	8515 7E:7525 9E=95:5	46	57	2.0	3.0
비교예 2	8515 7E:7525 9E=95:5	46	57	3.0	4.0
비교예 3	8515 7E:7525 9E=95:5	43	50	4.0	5.0
비교예 4	8515 7E:7525 9E=9:1	43	50	4.0	5.0
비교예 5	리스페달 콘스타	-	-	-	29.0

상기 제조시간은 휘발시간을 포함하여 제조과정 전체에 소요된 시간임.

[0024] **실시예 2: 미립구의 특징 및 효과 확인**

[0025] **미립구 형태 측정**

[0026] 미립구의 표면을 관찰하기 위하여 미립구 약 10mg을 알루미늄 스테브에 고정시키고 진공도 0.1torr 및 고전압 (10kV)하에서 3분간 백금 코팅을 한 후, 주사전자현미경(장비명: Hitachi S-4800 FE-SEM) 분체에 장착하고 이미지 분석프로그램을 사용하여 미립구의 표면을 관찰하였다. 제조예 3 및 비교예 5 미립구의 비교측정결과를 각 도1과 도2에 나타내었다.

[0027] **미립구의 리스페리돈 함유량 측정**

[0028] 미립구 약 110mg을 이동상으로 완전히 용해시킨 후 0.45 $\mu$ m 실린지 필터로 여과하여 검액으로 사용하고, 고성능 액체크로마토그래피(장비명:waters 2695, 2489 High-performance liquid chromatography, HPLC)를 이용하여 미립구 100mg 내에 함유되어 있는 리스페리돈의 양을 측정하였다. 이때 사용된 컬럼은 C18 ODS 3 $\mu$ m, 4.0 $\times$ 100mm이며, 주입량은 20 $\mu$ l, 검출파장은 275nm이었다. 이동상은 pH 6.7 초산암모늄완충액:아세트니트릴=75:25을 사용하여 측정하였고, 측정결과를 표 2에 나타내었다.

표 2

[0029]

	리스페리돈 함유량 (단위 : mg)
제조예 1	39.85
제조예 2	38.44
제조예 3	38.79
제조예 4	37.68
제조예 5	40.12
제조예 6	39.13
제조예 7	38.98
제조예 8	37.99
제조예 9	35.78
비교예 1	39.01
비교예 2	36.77
비교예 3	37.49
비교예 4	37.76
비교예 5	38.10

[0030]

미립구의 체외환경(in vitro) 용출시험

[0031]

제조예 1 내지 11 및 비교예 1 내지 5의 미립구 약 20mg을 200ml 시험관의 pH 7.4 HEPES 용액상에서 37.0 $^{\circ}$ C 수욕에서는 1일, 8일, 15일에 상등액을 취하고, 45.0 $^{\circ}$ C 수욕에서는 4 내지 8일에 상등액을 취하여, 고성능액체크로마토그래피(HPLC)로 리스페리돈의 용출량을 측정하였고, 그 측정결과 및 그래프를 표 3 및 도 3 내지 10에 각각 나타내었다.

표 3

[0032]

일수	리스페리돈 37 용출율(%)			리스페리돈 45 용출율(%)					
	1일	8일	15일	4일	5일	6일	7일	8일	50% 시점
제조예 1	0.3	0.6	1.3	5.4	8.2	16.9	31.2	57.3	7.7
제조예 2	0.5	0.9	3.2	9.3	19.8	40.1	71.1	94.4	6.3
제조예 3	0.1	0.9	2.9	5.8	11.4	29.5	61.9	92.3	6.6
제조예 4	0.3	1.1	3.2	10.7	25.3	52.2	84.8	102.4	5.9
제조예 5	0.4	1.0	4.2	5.5	6.6	9.5	16.3	-	7<
제조예 6	0.6	2.0	8.0	8.3	14.1	27.3	54.6	-	6.8
제조예 7	0.4	0.6	1.8	5.0	7.7	14.9	30.3	60.1	8.3
제조예 8	0.4	0.8	3.0	7.2	14.8	32.2	63.3	97.3	6.6
제조예 9	2.7	4.3	15.6	24.8	49.6	81.2	103.5	105.6	5.0
비교예 1	0.2	0.9	1.9	5.6	8.7	18.8	48.3	85.4	7.0
비교예 2	0.3	6.3	14.8	15.2	42.3	65.5	101.4	-	5.3
비교예 3	0.4	1.1	5.9	6.6	11.2	21.1	42.7	78.7	7.2
비교예 4	0.3	1.6	5.3	6.9	10.9	21.6	41.1	80.0	7.2
비교예 5	1.0	3.1	7.6	7.4	16.0	57.4	96.4	98.6	5.9

[0033] 상기 결과로부터 휘발온도가 동일한 상태에서 휘발시간이 증가하거나, 휘발시간이 동일한 상태에서 휘발온도가 높을수록 고분자를 더 분해시켜 용출속도를 증가시키는 것도 확인할 수 있었다. 또한, 8515 7E(락타이드)의 비율이 증가할수록 용출속도가 지연되는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 8515 7E:7525 9E=8:2 TL 43%인 생체고분자를 Tg보다 낮은 40도로 6시간동안 휘발시킨 경우에는, 리스페리돈 37℃ 용출율이 15일 경과시 10.3%이고, 리스페리돈 45℃ 용출율(%)의 50% 시점이 7.2day인 것으로 나타나, 목적하는 범위에서 벗어남을 알 수 있었다. 이러한 결과를 바탕으로 고분자 비율, 휘발온도(52 내지 55℃) 및 휘발시간(3 내지 4h)을 조절하여 리스페달 콘스타와 비슷한 용출결과를 가지며 제조시간을 감소시킬 수 있는 제조방법을 확립하였다.

[0034] 미립구의 잔류용매시험

[0035] 미립구 약 100mg을 GC 바이알에 담고 내부 표준액 10mL에 넣어 용해시킨 후 GC를 이용하여 미립구 내에 잔류용매를 측정하여 표 4에 나타내었다. 이때 사용된 컬럼은 G25 계열로 충전되고 내부직경이 25m×0.32mm, 필름두께 0.5um이며, 주입량은 1μl, 온도는 250℃에서 불꽃이온화검출기를 사용하여 측정하였다.

표 4

	메틸렌클로라이드(ppm)	에탄올(ppm)	에틸아세테이트(ppm)	벤질알콜(ppm)
제조예 1	N/D	342.7		
제조예 2	N/D	344.1		
제조예 3	N/D	194.7		
제조예 4	N/D	157.4		
제조예 7	N/D	388.2		
제조예 8	N/D	330.3		
제조예 9	N/D	262.7		
비교예 3	N/D	385.1		
비교예 4	N/D	393.9		
비교예 5	-	100	1236	1437

(N/D: Not Detected, 미검출)

[0037] 동일한 휘발온도에서 휘발시간이 증가할수록 잔류 용매량이 감소함을 확인할 수 있었다. 또한 잔류하는 용매의 종류는 다르지만 비교예 5와 비교했을 때 상기 특허 제조방법을 이용하여 미립구를 제조하였을 때 남아있는 잔류용매 총 양이 적다는 것을 확인할 수 있었다.

[0038] 미립구의 시차 주사 열량(DSC) 측정

[0039] 시차주사열량계(Differential scanning calorimetry, DSC, NETZSCH DSC 200 F3)를 이용하여 1차 승온(실온->100℃) 및 1차 냉각(100-> -20℃) 후 2차 승온(-20->100℃)하여 미립구의 유리전이온도(Tg)값을 관찰하였고, 그 결과를 표 5에 나타내었다.

표 5

	유리전이온도(Tg)
제조예 1	48.0
제조예 2	49.1
제조예 7	48.6
제조예 8	48.8
제조예 9	48.9

비교예 5	42.3
-------	------

[0041] 미립구의 입도분포 측정

[0042] 미립구의 입도분포를 관찰하기 위하여 습식법으로 입도를 관찰하였다. 입도측정은 HELOS/KFS(제조원: SYMPATEC) 장비를 이용하였으며, SUCELL disperser를 사용하여 R5 렌즈를 사용하였다. 그 결과를 표 6에 나타내었다.

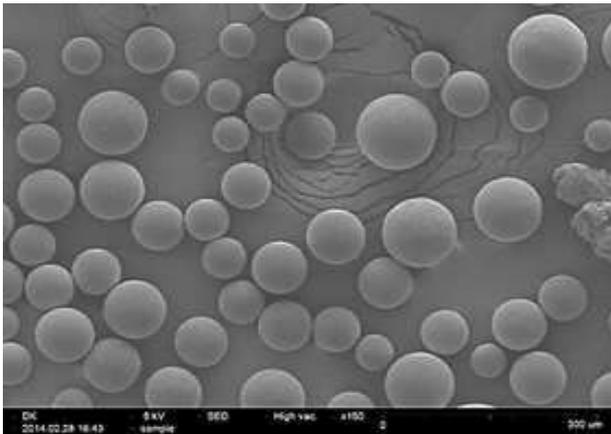
표 6

[0043]

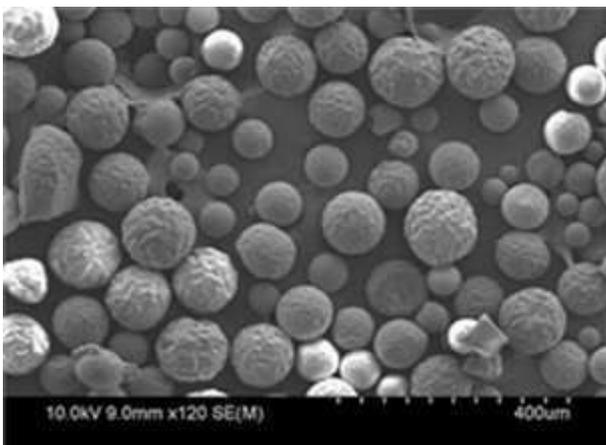
(단위 : m)	D <sub>10</sub>	D <sub>50</sub>	D <sub>90</sub>
제조예 2	53.8	78.4	115.3
제조예 3	55.5	82.2	118.9
제조예 7	55.4	80.3	114.2
제조예 9	55.0	79.3	112.9
비교예 5	51.3	90.2	129.9

도면

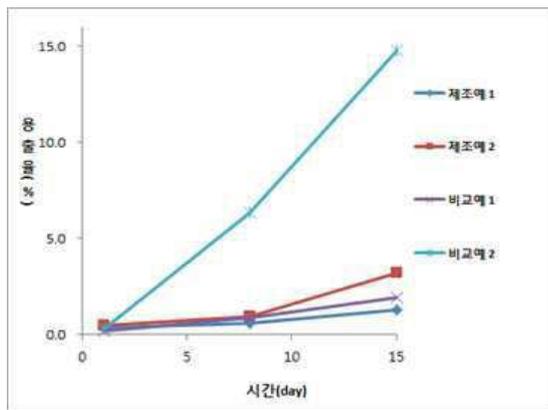
도면1



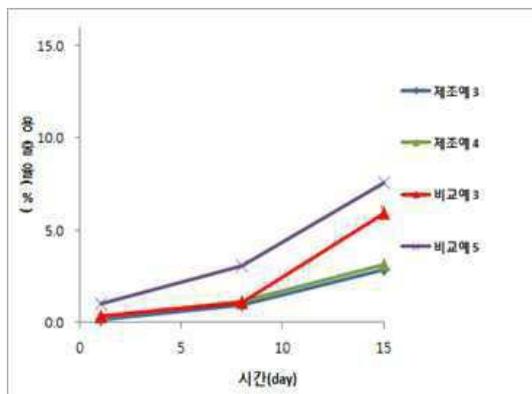
도면2



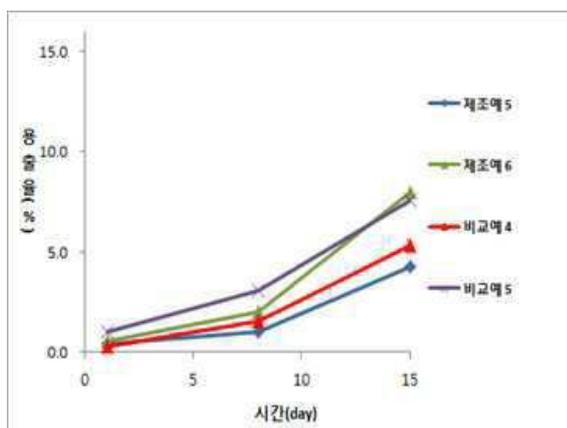
도면3



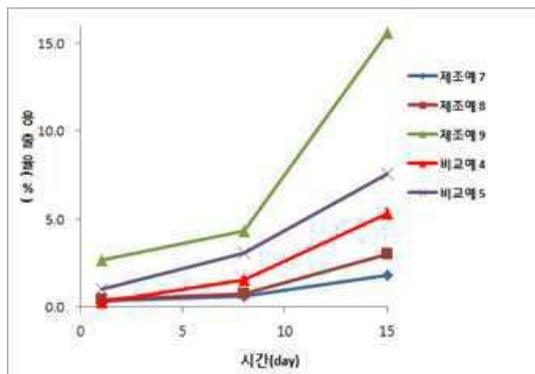
도면4



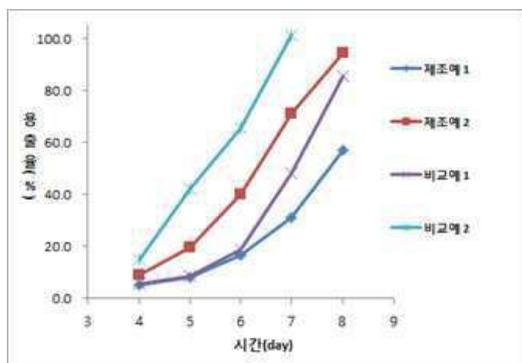
도면5



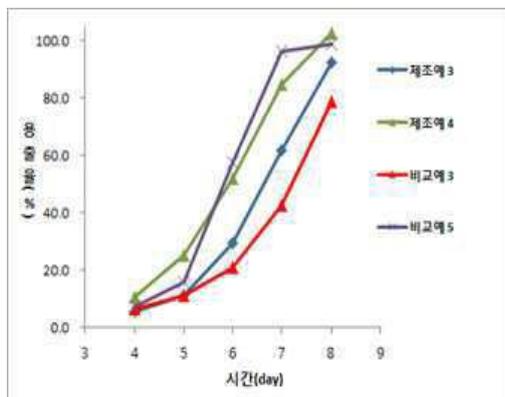
도면6



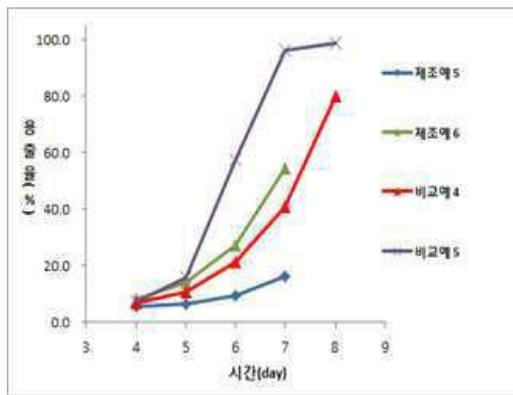
도면7



도면8



도면9



도면10

