(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/435

(45) 공고일자 1995년07월04일
(11) 공고번호 특1995-0007209

(21) 출원번호	특1987-0003087	(65) 공개번호	특1987-0010073
(22) 출원일자	1987년04월01일	(43) 공개일자	1987년11월30일

(30) 우선권주장 8608080 1986년04월02일 영국(GB)

(71) 출원인 후지사와 야꾸힝 고교 가부시끼가이샤 후지사와 도모기찌로
일본국 오오사까시 츄우오오쿠 도오슈우 쵸오 3쪼메 4반 7고오

(72) 발명자 우에다 요시오
일본국 효고 고베시 히가시나다구 미까게나가마찌 1-3-5-204
시모조 후미오
일본국 효고 가와니시시 다이와히가시 2-2-13
시마자키 야스오
일본국 효고 다까라즈카시 아쿠라미나미 3-3-2-306
가도 가즈다께
일본국 오오사까 이케다시 미도리가오카 2-2-10
혼보 도시야스
일본국 효고 고오베시 추오구 미나또지마나카마찌 3-2-1-61-904

(74) 대리인 최규팔, 김석중

심사관 : 이병현 (책자공보 제4032호)

(54) FR-900506 물질의 고체분산 조성물의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

FR-900506 물질의 고체분산 조성물의 제조방법

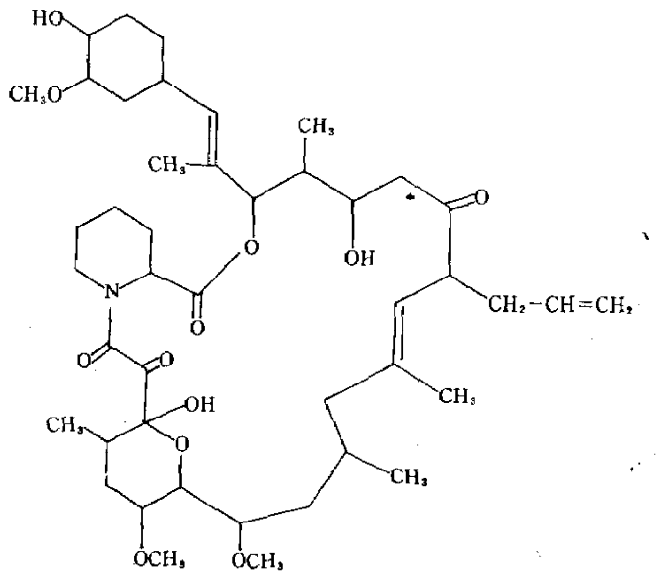
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 17-알릴-1,14-디하이드록시-12-[2-(4-하이드록시-3-메톡시사이클로헥실)-1-메틸비닐]-23,25-디메톡시-13, 19, 21, 27-테트라메틸-11,28-디옥사-4-아자트리사이클로[23.3.1.$0^{4,9}$]옥타코스-18-엔-2,3,10,16-테트라온(이하에서는 FR-900506 물질이라 칭한다)을 함유하는 고체분산 조성물의 제조방법에 관한 것이다.

더욱 특히, 본 발명은 FR-900506 물질 및 수용성 중합체를 함유하는 고체분산 조성물의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명에서 사용된 FR-900506 물질은 신규의 물질이며, 다음과 같은 화합 구조식으로 나타낼수 있다 :

[화학식 1]



FR-900506물질은스트렙토마이세스(Streptomyces)속에 속하는 FR-900506 물질-생성 균주의 발효에 의해 제조된 배양액으로부터 순수한 형태로 분리되었으며, 이들 FR-900506 물질-생성 균주중에서 스트렙토마이세스 추쿠바엔시스 9993(Streptomyces tsukubaensis No. 9993)은 일본국 이바라끼켄 추쿠바군 토요사토초에서 수집된 토양 샘플로부터 새로이 분리되었다. 새로 분리된 스트렙토마이세스 추쿠바엔시스 9993의 동결건조된 샘플은 기탁번호 FERM P-7886(기탁일 :1984.10.5, 기탁기관 : Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology No. 1-3, Higashi 1-chome, Yataberma-chi Tsukuba-gun, Ibaraki Prefecture, Japan)로 기탁되었으며, 그후에 1985년 10월 19일에 동일 기탁기관에서 새로운 기탁번호 FERM BP-927로 부다페스트 협약에 따른 기탁물로 전환되었다.

FR-900506 물질은 공고된 유럽 특허공보 제 184162호(공고일 : 1986.6.11)에 기술되어 있는 바와같이 면역억제 활성 및 항미생물 활성과 같은 약물학적 활성을 가지고 있으며, 따라서 이식에 대한 거부반응, 골수 이식에 의한 이식편대숙주 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환등의 치료 및 예방에 유용하다.

그러나, FR-900506 물질은 물에 불용성이기 때문에 경구투여시에 FR-900596 물질이 혈액내로 흡수되는 비율은 불충분하며, FR-900506물질은 경구투여시에 FR-900506 물질이 혈액내로 흡수되는 비율은 불출분하며, FR-900506물질은 경구투여시에 생체이용율이 낮다는 단점을 가지고 있다.

광범한 연구의 결과로, 본 발명자들은 상기한 바와 같은 FR-900506 물질의 단점이 FR-900506 물질을 수용성 중합체에 분산시켜 고체분산 조성물로 제조함으로써 극복될수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

본 발명의 고체분산 조성물에 의해 FR-900506 물질의 가용화가 이루어지며, 따라서 인체내에서 FR-900506물질의 생체이용율이 현저하게 증가될수 있다.

또한 본 발명에 따르면, FR-900506 물질이 안정화되어 지속적으로 방출될수 있고, 따라서 FR-900506 물질은 체내에서 장시간 동안 그의 약물학적 활성이 유지될수 있으며, 이에 따라 그의 독성도 감소될수 있다.

본 발명의 고체분산 조성물을 이하에서 더욱 상세하게 설명한다.

FR-900506 물질의 고체분산 조성물은 통상적인 방법에 의해, 예를들면 (1) FR-900506 물질을 유기용매에 용해시키고, (2) 생성된 용액에 수용성 중합체를 가하고, (3) 필요에 따라, 생성된 현탁액 또는 용액에 부형제, 붕해제 등과 같은 첨가제를 현탁시킨 후에, (4) 생성된 균질한 현탁액으로부터 통상적인 방법으로 유기용매를 제거함으로써 제조할수 있다.

또한, 더 균질한 고체분산 조성물을 필요로 하는 경우에는 상기의 공정(2)에서 균질한 현탁액을 제조한후에, 이 현탁액을 다음과 같은 후속공정에 적용시킨다 :

(5) 상기 공정(2)에서 제조된 현탁액을 유기용매에 용해시키고, (6)필요에 따라, 생성된 균질한 용액에 부형제, 붕해제 등과 같은 첨가제를 현탁시킨 후에, (7) 통상적인 방법으로 유기용매를 제거한다.

공정(1)에서 사용되는 유기용매는 한정되어 있지 않으며, 알콜(예를들면 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로필알콜등), 에틸아세테이트, 디에틸에테르 등과 같이 FR-900506 물질을 용해시킬수 있는 용매이면 어느 것이나 사용될수 있고, 바람직하게는 저급 알칸올을 사용할수 있다.

공정(2)에서 사용되는 수용성 중합체는 FR-900506 물질을 분산시킬수 있는 수용성 셀룰로스 중합체, 예를들면 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 일수 있다. 다양한 점도의 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈가 사용될수 있다.

수용성 중합체의 양은 특별히 제한되지는 않으며 FR-900506 물질을 분산시킬수 있는 양이면 가능하고, 중량을 기준으로 한 수용성 중합체와 FR-900506 물질의 적합한 정량비는 0.1 : 1 내지 20 : 1, 바람직하게는 0.3 : 1 내지 10 : 1, 더욱 바람직하게는 0.5 : 1 내지 5 : 1, 가장 바람직하게는 1 : 1 일수 있다.

공정(3) 및 (6)에서 임의로 사용되는 첨가제는 부형제(예를들면 락토즈, 슈크로즈, 전분, 만니톨 등), 붕해제(예를들면 나트륨 크로스카멜로즈, 칼슘 카복시 메틸셀룰로즈, 저치환 하이드록시프로필 셀룰로즈, 나트륨 전분 글로콜레이트, 미세결정성 셀룰로즈 등)등과 같이 약제의 제조분야에서 통상적으로 사용되는 것일수 있으며, 이들 부형제 및 붕해제는 동시에 또는 개별적으로 사용될수 있다.

첨가제의 양은 특별히 제한되지는 않으며, 사용되는 경우에 중량을 기준으로 한 부형제 또는 붕해제와 FR-900506 물질의 적합한 정량비는 각각 0.1 : 1 내지 20 : 1, 바람직하게는 0.5 : 1 내지 5 : 1 더욱 바람직하게는1 : 1 내지 3 : 1의 범위일수 있다.

공정(5)에서 사용되는 유기용매는 특별한 제한은 없으며, 클로로포름, 디클로로메탄등과 같이 상기 공정(2)의 현탁액을 용해시킬수 있는 용매이면 어느것이나 사용할수 있다.

상기 언급한 공정에 의해 제조된 본 발명의 고체분산 조성물은 그대로 경구투여용 약제로서 사용될 수 있으며, 또한 통상적인 방법에 따라 산제, 미립제, 과립제, 정제, 캅셀제, 주사제등과 같은 다양한 투여형으로 전환시킬수도 있다. 필요에 따라 통상적인 색소, 감미제, 향미제, 희석제, 활탁제 등(예를들면 슈크로즈, 락토즈, 전분, 결정성 셀룰로즈, 합성 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크등을 고체분산 조성물과 배합시킬 수도 있다.

본 발명에 따른 조성물을 인체에 투여시에, 이 조성물은 FR-900506 화합물의 치료학적 유효량을 함유토록 제조된다. FR-900506 화합물의 치료학적 유효량은 치료대상인 한자 개개인의 연령 및 상태에 따라 결정되지만, 일반적으로 약 0.01 내지 1000mg, 바람직하게는 0.1 내지 500mg, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 100mg의 1일 용량이 투여되도록 한다.

FR-900506 물질의 고체분산 조성물 및 임의로 이 고체분산 조성물을 상기 언급한 바와같이 다양한 투여형으로 전환시킴으로써 제조된 다양한 제제는 FR-900506 물질 자체의 결정과 비교하여 현저하게 개선된 용해도 및 혈액내 흡수성을 나타낸다.

본 발명의 고체분산 조성물의 유용성은 이하에 제시된 시험결과에 의해 입증된다.

[I]용출시험 :

시험샘플

(A) 실시예 2에서 제조된 FR-900506 물질의 고체분산 조성물 ; (B) 실시예 4에서 제조된 FR-900506 물질의 고체분산 조성물 ; (C) 참고에에서 제조된 FR-900506물질 자체의 결정.

시험방법

시험은 일본약전(10판)의 용출시험의 2법에 기술된 패들(paddle)방법에 따라 시험용액으로 물을 사용하여 수행하였으며, 각각의 용출시험을 개시한 시점으로부터 지정된 시간(분)이 경과한 후에 100rpm에서의 용출율을 측정하였다.

시험결과

FR-900506 물질의 고체분산 조성물의 용출율은 다음 표에 기재하였다.

[표 1]

시험샘플	용출율(%)			
	15분	30분	60분	90분
A	54.5	74.5	88.2	93.0
B	74.0	91.8	100	100
C	0	0	5.0	10.8

[II]생체이용율 시험

시험샘플

실시예 2에서 제조된 FR-900506 물질의 고체분산 조성물

시험방법

FR-900506 물질 10mg/kg을 함유하는 상기의 샘플을 교차 디자인(cross over design)에 따라 밤새 금식시킨 여러 마리의 개에게 경구투여하였다. FR-900506 물질의 혈장농도는 투여한지 1,2,4 및 6시간 후에 고성능 액체 크로마토그라피(high performance liquid chromatography)에 의해 측정하였다.

시험결과

각 시간에 측정된 FR-900506 물질의 혈장농도는 다음 표에 나타내었다.

[표 2]

시 간(시)	혈장농도(μg/ml)
1	0.44
2	0.69
4	0.53
6	0.45

상기 두가지 시험결과로부터 명백히 알수 있는 바와같이, 본 발명의 고체분산 조성물은 우수한 용출율과 용출패턴 및 또한 우수한 생체이용율을 나타낸다.

본 발명은 다음 실시예에 의해 설명된다

[참고예]

스트렙토마이세스 추쿠바엔시스(Streptomyces tsukubaensis) 9993의 분리

스트렙토마이세스 추쿠바엔시스 9993은 이하에 기술하는 바와 같은 희석 플레이트 기술(dilution plate technique)을 이용하여 분리되었다.

일본국 이바리끼켄 추쿠바군 토요사토초에서 수집된 토양 약 1g을 멸균시험관에 가하고 용적을 멸균수로 5ml로 만들었다. 그후에 혼합물을 튜브부저(tube buzzer)에 의해 10초 동안 혼합시키고, 10분 동안 방치하였다. 상등액을 멸균수로 100배까지 연속적으로 희석시켰다. 희석된 용액(0.1ml)을 페트리(Petri)접시내의 티아민 염산염이 보충된 쟈픽 한천(Czapek agar)(사카로즈 30g, 질산나트륨 3g, 디칼륨포스페이트 1g, 황산마그네슘 0.01g, 염화칼슘 0.5g, 황산제일철 0.01g, 티아민 염산염 0.1g, 한천 20g, 수돗물 100ml ; pH 7.2)상에 도말하였다. 30℃에서 21일 도안 배양한 후에 플레이트상에 나타난 증식하는 콜로니를 사면배지[효모-맥아 추출물 한천(ISP-medium 2)]상에 옮겨 30℃에서 10일 동안 배양하였다. 분리된 콜로니중에서 스트렙토마이세스 추쿠바엔시스 9993을 확인할수 있었다.

발효

글리세린(1%), 옥수수전분(1%), 글루코즈(0.5%), 면실분(cottonseed meal)(1%), 옥수수침지액(0.5%), 건조효모(0.5%) 및 탄산칼슘(0.2%)을 함유하는 pH 6.5의 전배양배지(100ml)를 500ml 삼각플라스크에 붓고 120℃에서 30분 동안 멸균시켰다. 스트렙토아미세스 추쿠바엔시스 9993의 사면 배양물의 백금이량(loopful)을 배지에 접종하고 30℃에서 4일동안 배양하였다. 수득한 배양물을, 미리 120℃에서 30분동안 멸균시킨 30ℓ 자아-발효기(jar-fermenter)내의 동일한 전배양배지(20ℓ)에 옮겼다. 배양물을 30℃에서 2일동안 배양한 후에 전배양물을 16ℓ를, 120℃에서 30분동안 미리 살균시킨 2톤 탱크중의 용성전분(4.5%), 옥수수침지액(1%), 전조효모(1%), 탄산칼슘(0.1%) 및 아데카놀(Adekanol 소포제, 상품명, Asahi Denka Co, 사 제품)(0.1%)를 함유하는 pH 6.8의 발효배지(1600ℓ)에 접종하여 30℃에서 4일 동안 배양하였다.

분리 및 정제

이렇게 하여 수득된 배양액을 규조토(25kg)을 이용하여 여과하였다. 균사체 케이크를 아세톤(500ℓ)으로 추출하여 추출물500ℓ을 수득하였다. 균사체로부터의 아세톤 추출물과 여액(1350ℓ)을 합하여 비이온성 흡착수지 '다이아이온(Diaion) HP-20'(상품명, Mitsubishi Chemical Industries Ltd. 사 제품)(100ℓ)의 칼럼에 통과시켰다. 물(300ℓ) 및 50% 수성 아세톤(300ℓ)으로 세척한 후에 75% 수성 아세톤으로 용출시켰다. 용출액을 감압하에서 증발시켜 잔류하는 물(300ℓ)을 수득하였다. 이 잔류물을 에틸아세테이트(20ℓ)로 3회 추출하였다. 에틸아세테이트 추출물을 감압하에서 농축시켜 오일상 잔류물을 수득하였다. 오일상 잔류물을 2배 중량의 산성 실리카겔(특수 실리카겔 등급 12, Fuji Devison Co. 사 제품)과 혼합시키고, 이 혼합물을 에틸아세테이트중에서 슬러리화시켰다. 용매를 증발시킨 후에 생성된 건조분말을 n-헥산으로 충진시킨 동일한 산성 실리카겔(8ℓ)의 칼럼상에서 크로마토그래피시켰다. 칼럼을 n-헥산(30ℓ), n-헥산과 에틸아세테이트의 혼합물(4:1v/v 30ℓ) 및 에틸아세테이트(30ℓ)로 전개시켰다. 목적화합물을 함유하는 분획을 수집하고 감압하에서 농축시켜 오일상 잔류물을 수득하였다. 오일상 잔류물을 2배 중량의 산성 실리카겔과 혼합시키고, 이 혼합물을 에틸아세테이트중에서 슬러리화시켰다. 용매를 증발시킨 후에 수득된 건조분말을 n-헥산으로 충진시킨 산성 실리카겔(3.5ℓ)상에서 재크로마토그라피시켰다. 칼럼을 n-헥산(10ℓ), n-헥산과 에틸아세테이트의 혼합물(4:1v/v 10ℓ) 및 에틸아세테이트(10ℓ)로 전개시켰다. 목적화합물을 함유하는 분획을 수집하고 감압하에서 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 이 오일상 잔류물을 n-헥산과 에틸아세테이트의 혼합물(1:1v/v, 300ml)에 용해시키고 동일한 용매계로 충진시킨 실리카겔(Merck Co., Ltd사 제품, 230 내지 400메쉬)(2ℓ)상에서 칼럼 크로마토그라피시켰다. n-헥산과 에틸아세테이트의 혼합물(1:1v/v 10ℓ 및 1:2v/v 6ℓ) 및 에틸아세테이트(6ℓ)를 사용하여 용출시켰다.

첫 번째 목적화합물을 함유하는 분획을 수집하여 감압하에서 농축시켜 백색 분말형태의 FR-900506 물질(34g)을 수득하였다. 이 백색 분말을 아세토니트릴에 용해시키고 감암하에서 농축시켰다. 이 농축물을 5℃에서 밤새 유지시켜 프리즘상 물질(22.7g)을 수득하였다. 동일한 용매로부터 재결정화시켜 무색 프리즘상물질로 정제된 FR-900506 물질(13.6g)을 수득하였다.

적외선흡수 스펙트럼 :

$\nu_{max}^{CHCl_3}$: 3680, 3580, 3520, 2930, 2870, 2830, 1745, 1720, 1700, 1645, 1450, 1380, 1359, 1330, 1310, 1285, 1170, 1135, 1090, 1050, 1030, 1000, 990, 960(sh), 918cm^{-1}

[실시예 1]

FR-900506 물질	1g
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 2910(TC-5R)	1g
락토즈	3g
	총 5g

FR-900506 물질(1g)을 에탄올(10ml)에 용해시키고, 여기에 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 2910(상품명 : TC-5R, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd 제품)(1g)을 가하여 현탁액을 제조하였다. 이 현탁액에 디클로로메탄(5ml)을 가하여 균질한 용액을 제조하였다. 이 용액에 락토즈(3g)를 균질하게 현탁시킨 후에 유기용매를 증발시켜 제거하였다. 잔류생성물을 10시간 동안 감압하에서 진공건조기로 건조시키고 2분 동안 커피분쇄기(coffee mill)로 분쇄한 후에 체(32메쉬)에 통과시켜 상기 언급한 FR-900506 물질의 고체분산 조성물(5g)을 수득하였다.

[실시예 2]

FR-900506 물질	1g
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 2910(TC-5R)	1g
락토즈	2g
나트륨 크로스카멜로즈(Ac-Di-Sol)	1g
	총 5g

FR-900506 물질(1g)을 에탄올(10ml)에 용해시키고, 여기에 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 2910(TC-5R)(1g)을 가하여 현탁액을 제조하였다. 이 현탁액에 디클로로메탄(5ml)을 가하여 균질한 용액을 제조하였다. 이 용액에 락토즈(2g) 및 나트륨 크로스카멜로즈(상품명 :Ac-Di-Sol, Asahi Chemical industry Co., Ltd.제품)를 균질하게 현탁시킨 후에 유기용매를 증발시켜 제거하였다. 잔류생성물을 10시간 동안 감압하에서 진공건조기로 건조시키고 2분 동안 커피분쇄기로 분쇄한 후에 체(32메쉬)에 통과시켜 상기 언급한 FR-900506 물질의 고체분산 조성물(5g)을 수득하였다.

[실시예 3]

FR-900506 물질	1g
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 2910(TC-5R)	1g
락토즈	1g
나트륨 크로스카멜로즈(Ac-Di-Sol)	2g
	총 5g

실시예 2와 실질적으로 동일한 방법에 따라 상기 언급한 FR-900506 물질의 고체분산 조성물(5g)을 수득하였다.

[실시예 4]

FR-900506 물질	1g
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 2910(TC-5R)	1g
나트륨 크로스카멜로즈(Ac-Di-Sol)	3g
	총 5g

FR-900506 물질(1g)을 에탄올(10ml)에 용해시키고, 여기에 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 2910(TC-5R)(1g)을 가하여 현탁액을 제조하였다. 이 현탁액에 디클로로메탄(5ml)을 가하여 균질한 용액을 제조하였다. 이 용액에 나트륨 크로스카멜로즈(Ac-Di-Sol)(3g)을 균질하게 현탁시킨 후에 유기용매를 증발시켜 제거하였다. 잔류생성물을 10시간 동안 감압하에서 진공건조기로 건조시키고 2분 동안 커피분쇄기로 분쇄한 후에 체(32메쉬)에 통과시켜 상기 언급한 FR-900506 물질의 고체분산 조성물(5g)을 수득하였다.

[실시예 5]

FR-900506 물질

하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 2910(TC-5R)

상기 언급한 두 성분을 다양한 비로 함유하는 고체분산 조성물을 다음과 같은 방법에 의해 제조하였다.

[방법]

FR-900506 물질(1g)을 에탄올(10ml)에 용해시키고, 여기에 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 2910(TC-5R)(0.5g, 1g, 3g 또는 5g)을 가하여 현탁액을 제조하였다. 이 현탁액에 디클로로메탄(5ml)을 가하여 균질한 용액을 제조하였다. 이 용액에 나트륨 크로스카멜로즈(Ac-Di-Sol)(3g)을 균질하게 현탁시킨 후에 유기용매를 증발시켜 제거하고, 잔류생성물을 10시간 동안 감압하에서 진공건조기로 건조시키고 2분 동안 커피분쇄기로 분쇄한 후에 체(32메쉬)에 통과시켜 상기 언급한 FR-900506 물질의 고

체분산 조성물(5g)을 수득하였다.

FR-900506 물질 : 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 2910의 중량비는 1 : 0.5, 1 : 1,1 : 3 및 1 : 5였다.

[실시예 6]

FR-900506 물질	1g
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 2910(TC-5R)	1g
	총 2g

FR-900506 물질(1g)을 에탄올(10ml)에 용해시키고, 여기에 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 2910(TC-5R)(1g)을 가하여 현탁액을 제조하였다. 이 현탁액으로부터, 유기용매를 증발시켜 제거하고, 잔류물을 10시간 동안 감압하에서 진공건조기로 건조시키고 2분 동안 커피분쇄기로 분쇄한 후에 체(32메쉬)에 통과시켜 상기 언급한 FR-900506 물질의 고체분산 조성물(2g)을 수득하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

(i) FR-900506 물질을 유기용매에 용해시키고, (ii) 생성된 용액에 수용성 중합체를 가하여 현탁액 또는 용액을 제조한 후에, (iii) 그로부터 유기용매를 제거함을 특징으로 하여, FR-900506 물질 및 수용성 중합체를 함유하는 고체분산 조성물을 제조하는 방법.

청구항 2

(i) FR-900506 물질을 유기용매에 용해시키고, (ii) 생성된 용액에 수용성 중합체를 현탁시키고, (iii) 생성된 현탁액을 유기용매에 용해시켜 균질한 용액을 제조한 후에, (iv) 그로부터 유기용매를 제거함을 특징으로 하여, FR-900506 물질 및 수용성 중합체를 함유하는 고체분산 조성물을 제조하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 수용성 중합체가 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈임을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, FR-900506물질과 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈를 1: 0.5 내지 1: 5의 중량비로 사용함을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, FR-900506 물질과 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈를 1 : 1의 중량비로 사용함을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 단계(ii)에서 생성된 현탁액 또는 용액에 추가로 첨가제를 현탁시킴을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제2항에 있어서, 수용성 중합체가 하이드록시프로필 메틸세룰로즈임을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, FR-900506물질과 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈를 1: 0.5 내지 1: 5의 중량비로 사용함을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, FR-900506물질과 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈를 1 : 1의 중량비로 사용함을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제2항에 있어서, 단계(iii)에서 생성된 균질한 용액에 추가로 첨가제를 현탁시킴을 특징으로 하는 방법.