(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0018647
(43) 공개일자 2015년02월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/51 (2006.01) *A61K 31/196* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 9/16* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2015-7002594(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년04월23일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2011-7027888
원출원일자(국제) 2010년04월23일
심사청구일자 2012년08월06일
(85) 번역문제출일자 2015년01월29일
(86) 국제출원번호 PCT/AU2010/000471
(87) 국제공개번호 WO 2010/121327
국제공개일자 2010년10월28일
(30) 우선권주장
2009901748 2009년04월24일 오스트레일리아(AU)
61/172,291 2009년04월24일 미국(US)

(71) 출원인
아이슈티카 피티와이 리미티드
오스트레일리아, 발카타 더블류에이 6021, 32 멈퍼드 플레이스, 유닛 2
(72) 발명자
도드, 아론
오스트레일리아 뉴 사우스 웨일즈 2021, 센테니얼 파크, 368/58 쿡 로드
메이서, 펠릭스
오스트레일리아 웨스턴 오스트레일리아 6010, 마운트 클레어몬트, 7 비첨 로드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **신규의 나프록센 제제**

(57) 요 약

본 발명은 건식 밀링 공정을 사용하여 나프록센의 입자를 생산하는 방법뿐만 아니라 나프록센을 포함하는 조성물, 미립자 형태의 나프록센 및/또는 조성물을 사용하여 생산된 약제, 및 상기 약제의 상태로 투여된 나프록센의 치료학적 유효량을 사용하여 인간을 포함한 동물을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도

샘플 번호	활성 물질				제1 매트릭스			계면활성제 #1			계면활성제 #2			시간 (분)	입자 크기						수율 (%)	점착
	명칭	질량 (g)	% w/w	% v/v	명칭	질량 (g)	% w/w	명칭	질량 (g)	% w/w	명칭	질량 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% <0.5 μm	% <1.0 μm	% <2.0 μm		
A	IND	1.20	12		LAC	8.80	88							30	0.223	45	61	71	77	89		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SPS	0.1	1				30	0.215	47	64	84	83	93		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1				30	0.189	53	73	88	95	99		
D	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SOS	0.1	1				30	0.203	49	69	84	92	97		
E	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1				30	0.167	60	80	93	97	99		
F	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B76	0.1	1				30	0.192	52	72	89	96	99		
G	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDC	0.1	1				30	0.191	52	67	77	83	93		
H	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SNS	0.1	1				30	0.225	44	63	79	88	96		
I	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	LEC	0.1	1				30	0.230	44	61	75	85	95		
J	IND	0.5	10		LAC	4.50	90							20	0.237	44	57	65	73	85		
K	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	P40S	0.05	1				20	0.169	58	72	80	89	97		
L	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	DS	0.05	1				20	0.249	42	56	68	84	98		
M	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	AS	0.05	1				20	0.190	52	67	76	84	92		
N	IND	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.435	24	38	53	67	83		
O	IND	1.0	20					SDS	4.00	80				30	2.612	0	0	0	6	34		
P	IND	4.95	99					SDS	0.05	1				30	1094	0	0	0	0	2		
Q	IND	1.0	20		LAC	4.00	80							30	5.126	0	0	0	0	8		
R	DIC	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.153	66	84	95	98	99		
S	DIC	1.0	20					SDS	4.00	80				30	3.173	0	0	0	3	24		

(72) 발명자

노레트, 마크

오스트레일리아 웨스턴 오스트레일리아 6070, 달링턴, 26 스톤 크레센트

러셀, 에이드리언

오스트레일리아 웨스턴 오스트레일리아 6103, 리버베일, 139 글래드스톤 로드

보쉬, 에이치., 윌리엄

미국 펜실베이니아주 19010, 브린 마워, 237 로드니 서클

특허청구의 범위

청구항 1

18 mg 또는 35 mg의 디클로페낙산을 포함하고 분쇄 매트릭스 및 촉진제를 포함하는 약학적 조성물의 단위 복용형으로서, 상기 단위 복용형이 U.S. 약전의 USP 장치 I (바스켓) 방법에 따라 시험관 내에서 pH 5.75로 완충된 시트르산 용액 내 900 ml의 0.05% 소디움 라우릴 설페이트 중에서 37℃, 100 rpm으로 시험될 때, 중량 기준으로 적어도 91%의 디클로페낙산이 45분 이내에 방출되게 하는 디클로페낙산의 용해도를 갖는 것인, 단위 복용형.

청구항 2

제1항에 있어서, 단위 복용형이 중량 기준으로 적어도 91%의 디클로페낙산이 30분 이내에 방출되게 하는 디클로페낙산의 용해도를 갖는 것인, 단위 복용형.

청구항 3

제1항에 있어서, 단위 복용형이 중량 기준으로 적어도 91%의 디클로페낙산이 15분 이내에 방출되게 하는 디클로페낙산의 용해도를 갖는 것인, 단위 복용형.

청구항 4

제1항에 있어서, 단위 복용형이 중량 기준으로 적어도 94%의 디클로페낙산이 45분 이내에 방출되게 하는 디클로페낙산의 용해도를 갖는 것인, 단위 복용형.

청구항 5

제1항에 있어서, 단위 복용형이 중량 기준으로 적어도 94%의 디클로페낙산이 30분 이내에 방출되게 하는 디클로페낙산의 용해도를 갖는 것인, 단위 복용형.

청구항 6

제1항에 있어서, 디클로페낙산이 부피 평균 기준으로 1000 nm 이하이고 25 nm를 초과하는 중간 입자 크기를 갖는 입자인 것인, 단위 복용형.

청구항 7

제1항에 있어서, 분쇄 매트릭스가 락토스 모노하이드레이트, 무수 락토스 및 만니톨로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 단위 복용형.

청구항 8

제1항에 있어서, 촉진제가 소디움 라우릴 설페이트인 것인, 단위 복용형.

청구항 9

35 mg의 디클로페낙산을 포함하고 락토스 모노하이트레이트 및 소디움 라우릴 설페이트를 포함하는 약학적 조성물의 단위 복용형으로서, 상기 디클로페낙산 입자가 부피 평균 기준으로 1000 nm 이하이고 25 nm를 초과하는 중간 입자 크기를 가지며, 상기 단위 복용형이 U.S. 약전의 USP 장치 I (바스켓) 방법에 따라 시험관 내에서 pH 5.75로 완충된 시트르산 용액 내 900 ml의 0.05% 소디움 라우릴 설페이트 중에서 37℃, 100 rpm으로 시험될 때, 중량 기준으로 적어도 82%의 디클로페낙산이 45분 이내에 방출되게 하는 디클로페낙산의 용해도를 갖는 것인, 단위 복용형.

청구항 10

제9항에 있어서, 단위 복용형이 중량 기준으로 적어도 82%의 디클로페낙산이 30분 이내에 방출되게 하는 디클로페낙산의 용해도를 갖는 것인, 단위 복용형.

청구항 11

제9항에 있어서, 단위 복용형이 중량 기준으로 적어도 82%의 디클로페낙산이 15분 이내에 방출되게 하는 디클로페낙산의 용해도를 갖는 것인, 단위 복용형.

청구항 12

제9항에 있어서, 단위 복용형이 중량 기준으로 적어도 95%의 디클로페낙산이 45분 이내에 방출되게 하는 디클로페낙산의 용해도를 갖는 것인, 단위 복용형.

청구항 13

제9항에 있어서, 단위 복용형이 중량 기준으로 적어도 95%의 디클로페낙산이 30분 이내에 방출되게 하는 디클로페낙산의 용해도를 갖는 것인, 단위 복용형.

청구항 14

제1항에 있어서, 단위 복용형이 경질 젤라틴 캡슐인 것인, 단위 복용형.

청구항 15

제9항에 있어서, 단위 복용형이 경질 젤라틴 캡슐인 것인, 단위 복용형.

청구항 16

제1항에 있어서, 단위 복용형이 결합제, 윤활제 및 붕해제를 추가로 포함하는 것인, 단위 복용형.

청구항 17

제9항에 있어서, 단위 복용형이 결합제, 윤활제 및 붕해제를 추가로 포함하는 것인, 단위 복용형.

청구항 18

제16항에 있어서, 단위 복용형이 미정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 소디움 스테아릴 푸마레이트를 추가로 포함하는 것인, 단위 복용형.

청구항 19

제17항에 있어서, 단위 복용형이 미정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 소디움 스테아릴 푸마레이트를 추가로 포함하는 것인, 단위 복용형.

청구항 20

제1항에 있어서, 디클로페낙산이 입자 부피 기준으로 2000 nm 이하, 1900 nm 이하, 1800 nm 이하 및 1700 nm 이하로 이루어진 군으로부터 선택되는 입자 크기 분포 D(90)을 갖는 것인, 단위 복용형.

청구항 21

제9항에 있어서, 디클로페낙산이 입자 부피 기준으로 2000 nm 이하, 1900 nm 이하, 1800 nm 이하 및 1700 nm 이하로 이루어진 군으로부터 선택되는 입자 크기 분포 D(90)을 갖는 것인, 단위 복용형.

청구항 22

제1항에 있어서, 디클로페낙산이 5시간 미만, 4.5시간 미만, 4시간 미만, 3.5시간 미만, 3시간 미만, 2.5시간 미만, 2시간 미만, 1.75시간 미만, 1.5시간 미만, 1.25시간 미만, 1시간 미만, 40분 미만, 30분 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 T_{max}를 갖는 것인, 단위 복용형.

청구항 23

제9항에 있어서, 디클로페낙산이 5시간 미만, 4.5시간 미만, 4시간 미만, 3.5시간 미만, 3시간 미만, 2.5시간 미만, 2시간 미만, 1.75시간 미만, 1.5시간 미만, 1.25시간 미만, 1시간 미만, 40분 미만, 30분 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 T_{max}를 갖는 것인, 단위 복용형.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 단위 복용형이 투여된 인간 환자에서 처음 감지가능한 통증 완화까지의 시간이 400 mg의 셀레콕시브가 투여된 인간 환자에서 처음 감지가능한 통증 완화까지의 시간보다 더 짧은 것인, 단위 복용형.

청구항 25

제9항에 있어서, 상기 단위 복용형이 투여된 인간 환자에서 처음 감지가능한 통증 완화까지의 시간이 400 mg의 셀레콕시브가 투여된 인간 환자에서 처음 감지가능한 통증 완화까지의 시간보다 더 짧은 것인, 단위 복용형.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 단위 복용형이 투여된 인간 환자에서 최대 통증 완화까지의 시간이 400 mg의 셀레콕시브가 투여된 인간 환자에서 최대 통증 완화까지의 시간보다 더 짧은 것인, 단위 복용형.

청구항 27

제9항에 있어서, 상기 단위 복용형이 투여된 인간 환자에서 최대 통증 완화까지의 시간이 400 mg의 셀레콕시브가 투여된 인간 환자에서 최대 통증 완화까지의 시간보다 더 짧은 것인, 단위 복용형.

청구항 28

하기 단계를 포함하는, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 단위 복용형을 제조하는 방법:

디클로페낙산, 락토스 또는 만니톨, 및 계면활성제를 복수 개의 밀링 바디를 포함하는 밀 내에서 적어도 부분적으로 분쇄된 락토스 또는 만니톨 내에 분산된 1000 nm 이하의 중간 입자 크기를 갖는 디클로페낙산의 나노입자를 포함하는 고체 분산물을 생산하기에 충분한 기간 동안 건조 밀링하는 단계; 및

수득된 고체 분산물을 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 배합하여 약학적 조성물을 제조하는 단계.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 건식 밀링 공정을 사용하는 나프록센의 제조방법은 물론, 나프록센을 함유하는 조성물, 미립자 형태의 나프록센, 및/또는 조성물을 사용하여 생성된 약제에 관한 것이며, 또한 상기 약제 형태로 투여된 치료학적 유효량의 나프록센을 이용하여 인간을 포함한 동물의 치료방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 생체이용성 부진은 치료, 화장품, 농업 및 식품산업에서의 조성물, 특히 생리적 pH에서 수 난용성인 생물학적 활성 물질을 함유하는 물질을 개발하는데 부딪히게 되는 심각한 문제이다. 활성 물질의 생체이용성은 활성 물질이 예를 들어, 경구 또는 정맥내 수단을 통해 전신 투여된 후 체내 표적 조직 또는 다른 매체에서 이용가능한 정도를 나타낸다. 복용 형태와 활성 물질의 용해도 및 용해 속도를 비롯하여, 많은 인자가 생체이용성에 영향을 미친다.

[0003] 치료 적용분야에서, 물에 잘 용해되지 않고 서서히 용해되는 물질은 순환계로 흡수되기 전에 위장관으로부터 제거되는 경향이 있다. 또한, 난용성 활성 약제는 정맥 내 투여에 바람직하지 않거나, 심지어는 약제의 입자가 모세관을 통한 혈류를 차단할 위험이 있기 때문에, 안전하지 않다.

[0004] 미립자 약물의 용해 속도는 표면적이 증가함에 따라 증가할 것이다. 표면적을 증가시키는 한 방법은 입자 크기를 감소시키는 것이다. 따라서, 약학 조성물에 대한 약물 입자의 크기 및 크기 범위를 제어하여 미분 또는 규격화 약물을 제조하는 방법이 연구되고 있다.

[0005] 예를 들어, 건식 밀링 기술이 입자 크기를 감소시키고, 그에 따라 약물 흡수에 영향을 미치기 위해 이용되고 있다. 그러나, 통상적인 건식 밀링에서, 분말도 한계는 일반적으로 약 100 미크론(100,000 nm) 영역에 이르며, 이 점에서 물질은 밀링 챔버상에 케이킹하여 입자 크기의 추가 감소를 방해한다. 다른 한편으로, 입자 크기를 감소

시키는데 습식 분쇄를 이용할 수 있으나, 응집이 입자 크기 한계를 약 10 미크론(10,000 nm)으로 제한할 수 있다. 그러나, 습식 밀링 공정은 오염되기 쉬워서 제약 업계에서는 습식 밀링에 편견이 있다. 또 다른 대체 밀링 기술인 상업적 에어젯 밀링(commercial airjet milling)은 입자의 평균 크기 범위를 약 1 내지 약 50 미크론(1,000-50,000 nm) 정도로 낮게 제공하였다.

[0006] 현재 난용성 활성 약제를 제제화하기 위한 몇가지 방법이 이용되고 있다. 한가지 방법은 활성 약제를 가용성 염으로 제조하는 것이다. 이러한 방법을 사용할 수 없는 경우, 활성 약제의 용해도를 개선시키기 위해 대안적인 (보통 물리적) 방법이 이용된다. 대안의 방법은 일반적으로 활성 약제를 약제의 물리적 및/또는 화학적 성질을 변화시켜 그의 용해도를 개선시키는 물리적 조건에 적용하는 것이다. 이들은 미분화, 결정 또는 다형상 구조 개선, 오일을 기반으로 한 용액 개발, 공용매, 표면 안정화제 또는 복합화제 사용, 마이크로-에멀젼, 초임계 유체 및 고체 분산물 또는 용액 생성과 같은 공정 기술을 포함한다. 이들 공정중 하나 이상을 조합하여 특정 치료 물질의 제제를 개선할 수 있다. 이들 방법중 다수는 약물을 무정형 상태로 전환시키는데, 이는 일반적으로 고 용해 속도에 이르게 한다. 그러나, 무정형 물질을 생성하는 제제 접근 방법은 물질의 안정성 문제 및 재결정화 가능성 때문에, 상용화 제제에 일반적이지 않다.

[0007] 상기 약학 조성물을 제조하기 위한 이들 기술은 복잡한 경향이 있다. 예를 들어, 에멀젼 중합에서 마주치게 되는 주요 기술 장애는 제조 공정 종료시 비반응 모노머 또는 개시제와 같은 오염물(독성 수준이 바람직하지 않을 수 있다) 제거이다.

[0008] 입자 크기를 감소시키기 위한 또 다른 방법은 약학적 약물의 마이크로캡슐 제조이며, 이 기술은 마이크로나이징, 중합 및 공분산(co-dispersion)을 포함한다. 그러나, 이들 기술은 적어도 밀링으로 얻은 것과 같은 충분히 작은 입자를 생성할 수 없고, 공용매 및/또는 제거가 어려운 독성 모노머와 같은 오염물의 존재로 해서 제조 공정에 비용이 드는 것을 비롯한 다수의 단점이 있다.

[0009] 지난 십년동안, 밀링(milling) 및 분쇄(grinding)와 같은 방법으로 약제를 초미세 분말로 전환시킴으로써 활성 약제의 용해도를 개선시키는데 집중적인 과학적 연구가 행해졌다. 이들 기술을 이용하여 전체 표면적을 증가시키고 평균입자 크기를 감소시킴으로써 미립자 고체의 용해 속도를 증가시킬 수 있다.

[0010] 미국특허 제6,634,576호에 "상승적 공혼합물"(synergetic co-mixture)을 제조하기 위해서, 약학적 활성 화합물과 같은 고체 기질을 습식 밀링하는 실시예를 기술하고 있다.

[0011] 국제 특허출원 PCT/AU2005/001977호(나노입자 조성물(들) 및 그의 합성 방법)에는 특히 전구체 화합물을 기계화학적 합성 조건하에서 공반응물과 접촉시키는 단계를 포함하고, 전구체 화합물과 공반응물의 고상 화학적 반응으로 담체 매트릭스중에 분산된 치료적으로 활성인 나노입자를 생성하는 방법을 기술하고 있다. 국제 특허 출원 PCT/AU2005/001977호에 기술된 기계화학적 합성은, 예를 들어 반응 혼합물을 밀링 매질의 존재하에 교반하여 기계적 에너지를 반응 혼합물로 전달시킴으로써 기계적 에너지를 사용하여 물질 또는 물질 혼합물의 화학적 반응, 결정 구조 변경 또는 상 변화를 활성화, 개시 또는 촉진하는 것에 관한 것이며, "기계화학적 활성화", "기계화학적 처리", "반응성 밀링" 및 관련 공정을 제한 없이 포함한다.

[0012] 국제 특허출원 PCT/AU2007/000910호(나노미립자 형태의 생물학적 활성 화합물의 제조방법)는, 특히 랄록시펜과 락토스 및 NaCl을 건식 밀링하여 상당한 응집 문제없이 나노미립자 랄록시펜을 제조하는 방법에 대해 기재하고 있다. 선행기술에 기술된 방법들은 15% 이하의 용적 분획에서 나노입자들을 생산하고 또한 25%가 더 작은 입자로 성공적으로 전환할 수 있는 생물학적 활성 물질의 용적 분획에 대한 상한이라는 것을 제시한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 증가된 표면적을 가진 활성 화합물의 입자들을 생산하며, 또한 생물학적 활성 물질의 더 높은 용적 분획을 허용하는 밀링 공정을 개선하는 방법을 제공한다.

[0014] 이러한 기술이 적용될 수 있는 치료 분야의 한 예는 급성 통증 관리 분야이다. 나프록센과 같은 많은 통증 약물은 만성 통증에 대한 통증 완화를 제공한다. 그 결과 이들은 효과적인 치료 수준을 유지하기 위해 일일 기준으로 섭취해야 한다. 나프록센은 수 난용성 약물이기 때문에, 체내에 용해 및 흡수가 느리며, 현재 상업적 제형의 Tmax가 1 내지 4시간 범위이다. 용해를 개선하는 본 발명과 같은 방법은 흡수를 더욱 빨리 일어나게 하여 치료

효과를 더욱 신속히 개시시킬 수 있을 것이다. 더욱 빠른 흡수를 제공하는 본 발명과 같은 방법을 이용함으로써 나프록센 등의 약물은 만성 통증은 물론 급성 통증을 치료하는데 더욱 용이하게 사용할 수 있다.

[0015] 나프록센 투여량은 전형적으로 200-500mg 범위가 활성이다. 다량의 활성성분에 대해 이러한 요건 때문에, 15%로 나노입자를 생산하였던 종래의 선행기술은 상업적 제형을 생산하는데 사용하기 어렵다. 본 발명은 더 높은 용적 분획으로 입자의 생산을 제공하기 때문에, 나프록센 등의 약물에 더욱 적합하다.

[0016] 수 난용성 또는 물에 서서히 용해되는 물질의 생체이용성 개선과 관련하여 본 발명의 배경이 검토되었으나, 본 발명의 방법은 이하 본 발명의 내용으로부터 명백한 바와 같이, 그로만 적용이 제한되는 것은 아니다.

[0017] 또한, 본 발명의 배경이 치료제 또는 약학 화합물의 생체이용성 개선에 대해 주로 다루어 졌으나, 본 발명의 방법 적용이 명백히 이로만 제한되지 않는다. 예를 들어, 이하 본 발명의 내용으로부터 명백한 바와 같이, 본 발명의 방법의 적용 범위는 기능성 및 영양성 화합물, 보완 의약 화합물, 수의학적 치료 적용 및 농약적 적용, 예컨대 살충제, 살진균제 또는 제초제를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0018] 또한, 본 발명은 치료 또는 약학 화합물, 기능성 식품 또는 영양제, 보완 의약품, 예컨대 식물 또는 다른 천연 물질중의 활성 성분, 수의학적 치료 화합물 또는 농약 화합물, 예컨대 살충제, 살진균제 또는 제초제를 예로 들 수 있으나, 이들로 제한되지 않는 생물학적 활성 화합물을 함유하는 물질에 적용된다. 특정 예는 활성 화합물 큐커민을 함유하는 강황 향신료, 또는 영양물질 ALA 오메가-3 지방산을 함유하는 아마씨이다. 이들 특정 예로서, 본 발명이 천연 산물 범위, 예컨대 종자, 코코아 및 코코아 고체, 커피, 허브, 향신료, 생물학적 활성 화합물을 함유하는 다른 식물 물질 또는 식품 재료에 제한없이 적용될 수 있음을 보여준다. 상기 종류의 물질에 본 발명이 적용됨으로 해서 물질내 활성 화합물의 이용성이 관련 출원에서 사용된 것보다 더 커질 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 적용되는 물질은 경구적으로 섭취되는 경우 활성제의 생체이용률이 보다 강화될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0019] 일 측면으로, 본 발명은 생물학적 활성 물질의 입자가 건식 밀링 공정에 의해 생산할 수 있으며 여기서 상기 방법에 의해 생산된 조성물이 생물학적 활성 물질의 입자를 25v/v%의 부피 분획으로 또는 그 이상으로 포함한다는 예기치 않은 발견에 관한 것이다. 본 발명의 놀랄만한 일 측면으로, 본 방법에 의해 생산된 입자 크기는 2000nm 또는 그 미만이다. 본 발명의 또 다른 놀라운 측면으로, 본 방법에 의해 생산된 입자 크기는 1000nm 또는 그 미만이다. 또 다른 놀라운 측면으로, 활성물질의 결정성은 변하지 않고 실질적으로 변하지 않는다. 바람직한 구체예에서, 본 발명은 나프록센의 입자가 건식 밀링 공정에 의해 상업적 규모로 생산할 수 있다는 놀라운 발견에 관한 것이다.

[0020] 바람직하게, 본 방법은 생물학적 활성물질의 입자를 25 v/v%; 30 v/v%; 35 v/v%; 40 v/v%; 45 v/v%; 50 v/v%, 55 v/v% 및 60 v/v%로 이루어진 그룹으로부터 선택된 부피 분획 또는 그 이상으로 포함한다. 바람직하게 본 방법은 생물학적 활성물질의 입자를 60 v/v%, 55 v/v%, 50 v/v%; 45 v/v%; 40 v/v%; 및 35 v/v%로 이루어진 그룹으로부터 선택된 용적 분획 또는 그 이상으로 포함한다.

[0021] 따라서 일 구체예에서, 본 발명은 고체 생물학적 활성 물질 및 밀링 가능한 분쇄 매트릭스를 다수개의 밀링 바디를 포함하는 밀링기(mill)에서 적어도 부분적으로 밀링된 분쇄물질 중에 분산된 생물학적 활성물질의 입자를 생산하는데 충분한 시간 동안 건식 밀링하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법에 의해 제조된 조성물은 생물학적 활성물질의 입자를 25 v/v% 또는 그 이상의 부피 분획으로 포함하는 조성물의 생산방법을 포함한다.

[0022] 바람직한 일 구체예에 있어서, 입자 수 기준으로 측정된 평균 입자 크기는 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm, 200nm 및 100nm의 그룹으로부터 선택된 크기와 동일하거나 또는 그 미만이다. 바람직하게, 평균 입자 크기는 25nm 또는 그 이상이다.

[0023] 또 다른 바람직한 구체예에서, 상기 입자는, 입자 부피 기준으로 측정시, 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm, 200nm 및 100nm의 그룹으로부터 선택된 크기와 동일하거나 또는 그 미만인 중간 입자 크기이다. 바람직하게, 중간 입자 크기는 25nm 또는 그 이상이다. 입자의 백분율은, 입자 부피 기준으로, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100 % 2000nm 미만(% < 2000 nm)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게, 입자의 백분율

은, 입자 부피 기준으로, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100% 1000nm 미만 (% < 1000 nm)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게, 입자의 백분율은, 입자 부피 기준으로, 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100% 500nm 미만 (% < 500 nm)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게, 입자의 백분율은, 입자 부피 기준으로, 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100% 300nm 미만 (% < 300 nm)의 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게, 입자의 백분율은, 입자 부피 기준으로, 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100% 200nm 미만 (% < 200 nm)의 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게, 입자 크기 분포의 Dx는 입자 부피 기준으로 측정시 10,000nm, 5000nm, 3000nm, 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, I000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm, 200nm, 및 100nm와 동일하거나 또는 그 미만으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서 x는 90이거나 또는 그 이상이다.

[0024] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일은 생물학적 활성 물질의 적어도 50%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 60%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 70%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 75%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 85%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 90%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 95%가 결정성 및 생물학적 활성 물질의 적어도 98%가 결정성인 것으로 구성된 군중에서 선택된다. 더욱 바람직하게는, 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일은 물질이 본 명세서에 기재된 방법에 적용되기 전 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일과 실질적으로 동일하다.

[0025] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 생물학적 활성 물질의 무정형 함량은 생물학적 활성 물질의 50% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 40% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 30% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 25% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 15% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 10% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 5% 미만이 무정형 및 생물학적 활성 물질의 2% 미만이 무정형인 것으로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질은 물질이 본 원에 기재된 방법에 적용된 후 무정형 함량이 유의적으로 증가하지 않는다.

[0026] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 밀링 시간 범위는 10 분 내지 2 시간, 10 분 내지 90 분, 10 분 내지 1 시간, 10 분 내지 45 분, 10 분 내지 30 분, 5 분 내지 30 분, 5 분 내지 20 분, 2 분 내지 10 분, 2 분 내지 5 분, 1 분 내지 20분, 1 분 내지 10분, 및 1 분 내지 5분으로 구성된 군중에서 선택된다.

[0027] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 밀링 매질은 세라믹, 유리, 폴리머, 강자성 물질 및 금속으로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 밀링 매질은 1 내지 20 mm, 2 내지 15 mm 및 3 내지 10 mm로 구성된 군중에서 선택되는 직경을 가지는 강구(steel ball)이다. 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 밀링 매질은 1 내지 20 mm, 2 내지 15 mm 및 3 내지 10 mm로 구성된 군중에서 선택되는 직경을 가지는 산화지르코늄 볼이다. 바람직하게, 건식 밀링 장치는 어트리터 밀링기(attritor mill)(수평 또는 수직), 장동 밀링기(nutating mill), 타워(tower) 밀링기, 펄(pearl) 밀링기, 플래너터리(planetary) 밀링기, 진동(vibratory) 밀링기, 에센트릭 진동(eccentric vibratory) 밀링기, 중력 의존식(gravity-dependent-type) 볼 밀링기, 로드(rod) 밀링기, 롤러 밀 및 크루셔(crusher) 밀링기로 구성된 군중에서 선택되는 밀이다. 바람직하게, 밀링 장치내 밀링 매질은 1, 2 또는 3개의 회전축으로 기계적으로 교반된다. 바람직하게, 방법은 생물학적 활성 물질을 연속식으로 제공하도록 구성된다.

[0028] 바람직하게, 임의의 주어진 시간에서 밀링기(mill)내의 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 총 배합량은 200 g, 500 g, 1 kg, 2 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75 kg, 100 kg, 150 kg, 200 kg으로 구성된 군중에서 선택되는 질량 이상과 동일하거나 그 이상이다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 총 배합량은 2000 kg 미만이다.

[0029] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 분쇄 매트릭스는 단일 매트릭스이거나, 임의 비율의 2 이상의 매트릭스의 혼합물이다. 바람직하게, 단일 물질 또는 두 개 이상의 물질의 혼합물은 만니톨, 소르비톨, 이소말트, 자일리톨, 말티톨, 락티톨, 에리스리톨, 아라비톨, 리비톨, 글루코스, 프럭토스, 만노스, 갈락토스, 무수 락토스, 락토스 모노하이드레이트, 수크로스, 말토스, 트레할로스, 말토덱스트린, 덱스트린, 이눌린, 덱스트레이트, 폴리덱스트로스, 전분, 밀가루, 옥수수가루, 쌀가루, 쌀 전분, 타피오카가루, 타피오카 전분, 감자가루, 감자 전분, 그밖의 다른 가루 및 전분, 분유, 탈지 분유, 다른 우유 고형분 및 유도체, 대두가루, 대두 밀 또는 다른 대두 제품, 셀룰로스, 미결정질 셀룰로스, 미결정질 셀룰로스를 기반으로 한 공블렌드(co blended materials) 물질, 전호화 (또는 부분) 전분, HPMC, CMC, HPC, 시트르산, 타르타르산, 말산, 말레산, 푸마르산, 아스코르브산, 숙신산, 시트르산나트륨, 타르트산나트륨, 말산나트륨, 아스코르브산나트륨, 시트르산칼륨, 타르트산칼륨, 말산칼륨, 아스코르브산칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산마그네슘, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 및 탄산칼슘, 제

2 인산칼슘, 제3 인산칼슘, 황산나트륨, 염화나트륨, 메타중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 염화암모늄, 글라우버(Glauber's) 염, 탄산암모늄, 중황산나트륨, 황산마그네슘, 명반, 염화칼륨, 황산수소나트륨, 수산화나트륨, 결정성 수산화물, 탄산수소염, 염화암모늄, 메틸아민 하이드로클로라이드, 브롬화암모늄, 실리카, 서멀(thermal) 실리카, 알루미나, 이산화티탄, 탈크, 쵸크, 운모, 카올린, 벤토나이트, 헥토라이트, 삼규산마그네슘, 클레이 기반 물질 또는 규산알루미늄, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 설페이트, 나트륨 세틸 설페이트, 나트륨 세토스테아릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 데옥시콜산나트륨, N-라우로일사르코신 나트륨 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세롤 디스테아레이트 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 카프릴레이트, 글리세릴 올레에이트, 벤잘코늄 클로라이드, CTAB, CTAC, 세트리미드(Cetrimide), 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸피리디늄 브로마이드, 벤제토늄 클로라이드, PEG 40 스테아레이트, PEG 100 스테아레이트, 폴록사머 188, 폴록사머 338, 폴록사머 407, 폴리옥실 2 스테아릴 에테르, 폴리옥실 100 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 스테아릴 에테르, 폴리옥실 10 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 세틸 에테르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 61, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유, 폴리옥실 60 피마자유, 폴리옥실 100 피마자유, 폴리옥실 200 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 60 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 100 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 200 수소첨가 피마자유, 세토스테아릴 알콜, 마크로겔 15 하이드록시스테아레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리올레에이트, 수크로스 팔미테이트, 수크로스 스테아레이트, 수크로스 디스테아레이트, 수크로스 라우레이트, 글리코콜산, 글리콜산나트륨, 콜산, 콜산나트륨, 데옥시콜산나트륨, 데옥시콜산, 타우로콜산나트륨, 타우로콜산, 타우로데옥시콜산나트륨, 타우로데옥시콜산, 대두 레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드, 칼슘 도데실벤젠 설포네이트, 나트륨 도데실벤젠 설포네이트, 디이소프로필 나프탈렌설포네이트, 에리스리톨 디스테아레이트, 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물, 노닐페놀 에톡실레이트(poe-30), 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 폴리옥시에틸렌(15) 탤로알킬아민, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물, 나트륨 알킬 벤젠 설포네이트, 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 메틸 나프탈렌 포름알데하이드 설포네이트, 나트륨 n-부틸 나프탈렌 설포네이트, 트리데실 알콜 에톡실레이트(poe-18), 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르, 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트, 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 단일 (또는 제1) 물질의 농도는 5-99% w/w, 10-95% w/w, 15-85% w/w, 20-80% w/w, 25-75% w/w, 30-60% w/w, 40-50% w/w로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 제2 또는 후속 물질의 농도는 5-50% w/w, 5-40% w/w, 5-30% w/w, 5-20% w/w, 10-40% w/w, 10-30% w/w, 10-20% w/w, 20-40% w/w, 또는 20-30% w/w로 구성된 군중에서 선택되거나, 또는 제2 또는 후속 물질이 계면활성제 또는 수용성 폴리머인 경우, 농도는 0.1-10% w/w, 0.1-5% w/w, 0.1-2.5% w/w, 0.1-2% w/w, 0.1-1%, 0.5-5% w/w, 0.5-3% w/w, 0.5-2% w/w, 0.5-1.5%, 0.5-1% w/w, 0.75-1.25% w/w, 0.75-1% 및 1% w/w로 구성된 군중에서 선택된다.

[0030] 바람직하게, 분쇄 매트릭스는 다음 (a) 내지 (k)로 구성된 군중에서 선택된다:

[0031] (a) 락토스 모노하이드레이트; 또는 자일리톨; 무수 락토스; 미결정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈(brij)700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실(aerosil) R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설폰산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 탤로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트

리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 락토스 모노하이드레이트.

[0032] (b) 무수 락토스; 또는 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 미결정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설폰산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 탤로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 무수 락토스.

[0033] (c) 만니톨; 또는 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 무수 락토스; 미결정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설폰산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 탤로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 만니톨.

[0034] (d) 수크로스; 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미결정질 셀룰로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형);

디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설폰산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 탤로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 수크로스.

[0035] (e) 글루코스; 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미결정질 셀룰로스; 수크로스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설폰산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 탤로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 글루코스.

[0036] (f) 염화나트륨; 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미결정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설폰산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 탤로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴 포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 염화나트륨.

[0037] (g) 자일리톨; 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미결정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이

트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설폰산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 탤로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴 포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 자일리톨.

[0038] (h) 타르타르산; 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미결정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설폰산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 탤로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴 포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 타르타르산.

[0039] (i) 미결정질 셀룰로스; 또는 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 무수 락토스; 만니톨; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설폰산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 탤로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴 포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 미결정질 셀룰로스.

[0040] (j) 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 무수 락토스; 만니톨; 미결정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄

설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설폰산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 탤로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 카올린.

[0041] (k) 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 무수 락토스; 만니톨; 미결정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설폰산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 탤로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 탈크.

[0042] 바람직하게, 분쇄 매트릭스는 약학 제품용으로 GRAS(일반적으로 안전하다고 간주되는) 물질; 농약 제제에 사용될 수 있는 것으로 간주되는 물질; 및 수의학적 제제에 사용될 수 있는 것으로 간주되는 물질로 구성된 군중에서 선택된다.

[0043] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 밀링 조제 또는 밀링 조제의 배합물이 사용된다. 바람직하게, 밀링 조제는 콜로이드성 실리카, 계면활성제, 폴리머, 스테아르산 및 그의 유도체로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 계면활성제는 고체 형태일 수 있거나 또는 고체 형태로 제조할 수 있다. 바람직하게, 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴록사머, 폴록사민, 사르코신 기반 계면활성제, 폴리소르베이트, 지방족 알콜, 알킬 및 아릴 설페이트, 알킬 및 아릴 폴리에테르 설포네이트 및 다른 설페이트 계면활성제, 트리메틸 암모늄 기반 계면활성제, 레시틴 및 다른 포스포리피드, 담즙산염, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 수크로스 지방산 에스테르, 알킬 글루코피라노사이드, 알킬 말토피라노사이드, 글리세롤 지방산 에스테르, 알킬 벤젠 설폰산, 알킬 에테르 카복실산, 알킬 및 아릴 포스페이트 에스테르, 알킬 및 아릴 설페이트 에스테르, 알킬 및 아릴 설폰산, 알킬 페놀 포스페이트 에스테르, 알킬 페놀 설페이트 에스테르, 알킬 및 아릴 포스페이트, 알킬 폴리사카라이드, 알킬아민 에톡실레이트, 알킬-나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물, 설포숙시네이트, 리그노설포네이트, 세토-올레일 알콜 에톡실레이트, 축합 나프탈렌 설포네이트, 디알킬 및 알킬 나프탈렌 설포네이트, 디알킬 설포숙시네이트, 에톡실화 노닐페놀, 에틸렌 글리콜 에스테르, 지방 알콜 알콕실레이트, 수소첨가 탤로

알킬아민, 모노-알킬 설포숙시나메이트, 노닐 페놀 에톡실레이트, 나트륨 올레일 N-메틸 타우레이트, 탤로알킬아민, 선형 및 분지형 도데실벤젠 설폰산으로 구성된 군중에서 선택된다.

[0044] 바람직하게, 계면활성제는 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 설페이트, 나트륨 세틸 설페이트, 나트륨 세토스테아릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 데옥시콜산나트륨, N-라우로일사르코신 나트륨 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세롤 디스테아레이트 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 카프릴레이트, 글리세릴 올레에이트, 벤잘코늄 클로라이드, CTAB, CTAC, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸피리디늄 브로마이드, 벤제토늄 클로라이드, PEG 40 스테아레이트, PEG 100 스테아레이트, 폴록사머 188, 폴록사머 338, 폴록사머 407 폴리옥실 2 스테아릴 에테르, 폴리옥실 100 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 스테아릴 에테르, 폴리옥실 10 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 세틸 에테르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 61, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유, 폴리옥실 60 피마자유, 폴리옥실 100 피마자유, 폴리옥실 200 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 60 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 100 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 200 수소첨가 피마자유, 세토스테아릴 알콜, 마크로겔 15 하이드록시스테아레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리올레에이트, 수크로스 팔미테이트, 수크로스 스테아레이트, 수크로스 디스테아레이트, 수크로스 라우레이트, 글리코콜산, 글리콜산나트륨, 콜산, 콜산나트륨, 데옥시콜산나트륨, 데옥시콜산, 타우로콜산나트륨, 타우로콜산, 타우로데옥시콜산나트륨, 타우로데옥시콜산, 대두 레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드, 칼슘 도데실벤젠 설포네이트, 나트륨 도데실벤젠 설포네이트, 디이소프로필 나프탈렌설포네이트, 에리스리톨 디스테아레이트, 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물, 노닐페놀 에톡실레이트(poe-30), 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 폴리옥시에틸렌 (15) 탤로알킬아민, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물, 나트륨 알킬벤젠 설포네이트, 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 메틸 나프탈렌 포름알데하이드 설포네이트, 나트륨 n-부틸 나프탈렌 설포네이트, 트리데실 알콜 에톡실레이트 (poe-18), 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르, 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트, 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 폴리머는 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리비닐알콜, 아크릴산 기반 폴리머 및 아크릴산 코폴리머로 구성된 군중에서 선택된다.

[0045] 바람직하게, 밀링 조제의 농도는 0.1-10% w/w, 0.1-5% w/w, 0.1-2.5% w/w, 0.1-2% w/w, 0.1-1%, 0.5-5% w/w, 0.5-3% w/w, 0.5-2% w/w, 0.5-1.5%, 0.5-1% w/w, 0.75-1.25% w/w, 0.75-1% 및 1% w/w로 구성된 군중에서 선택된다.

[0046] 바람직하게, 생물학적 활성 성분은 락토스 모노하이드레이트; 만니톨; 글루코스; 미결정질 셀룰로스; 타르타르산; 또는 락토스 모노하이드레이트 및 나트륨 도데실 설페이트와 함께 밀링된다.

[0047] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 촉진제(facilitating agent)가 사용되거나 또는 촉진제 배합물이 사용된다. 바람직하게, 촉진제는 계면활성제, 고분자, 결합제, 충전제, 윤활제, 감미제, 향미제, 방부제, 완충제, 습윤제, 붕해제, 발포제, 고체 복용형 또는 건조분말 흡입제제를 포함한 약제의 일부를 형성할 수 있는 제제 및 특정 약물 전달에 필요한 다른 부형제로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 촉진제는 건식 밀링중에 첨가된다. 바람직하게, 촉진제는 건식 밀링에서 총 밀링 시간의 1-5%가 남아있는 시점, 총 밀링 시간의 1-10%가 남아 있는 시점, 총 밀링 시간의 1-20%가 남아있는 시점, 총 밀링 시간의 1-30%가 남아 있는 시점, 총 밀링 시간의 2-5%가 남아있는 시점, 총 밀링 시간의 2-10%가 남아있는 시점, 총 밀링 시간의 5-20%가 남아있는 시점 및 총 밀링 시간의 5-20%가 남아있는 시점으로 구성된 군중에서 선택되는 시기에 첨가된다. 바람직하게, 붕해제는 가교 결합 PVP, 가교결합 카멜로스 및 나트륨 전분 글리콜레이트로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 촉진제는 밀링된 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스에 첨가되고, 기계융합 공정 중에 추가로 처리된다. 기계융합 밀링은 마이크로미터 및 나노미터 입자의 분말 또는 혼합물에 기계적 에너지가 인가되도록 한다.

[0048] 촉진제를 포함하는 이유는 분산성 향상, 응집 제어, 전달 매트릭스로부터 활성 입자의 방출 또는 체류를 제공하기 위한 것이나, 이로만 한정되지는 않는다. 촉진제의 예로는 가교 결합 PVP (크로스포비돈), 가교결합 카멜로스 (크로스카멜로스) 및 나트륨 전분 글리콜레이트, 포비돈(PVP), 포비돈 K12, 포비돈 17, 포비돈 K25, 포비돈 K29/32 및 포비돈 K30, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 나트륨 스테아릴 락틸레이트, 스테아르산아연, 스테아르산나트륨 또는 스테아르산리튬, 다른 고체 상태 지방산, 예컨대

올레산, 라우르산, 팔미트산, 에루신산, 베헨산, 또는 유도체(에스테르 및 염 등), 아미노산, 예컨대 류신, 이소류신, 라이신, 발린, 메티오닌, 페닐알라닌, 아스파탐 또는 아세설팜 K를 들 수 있으나, 이들로만 한정되는 것은 아니다. 이러한 제제의 바람직한 제조 측면에서, 촉진제는 생물학적 활성 물질 및 공분쇄 매트릭스의 밀링된 혼합물에 첨가되고, 또 다른 밀링 장치, 예컨대 미케노퓨전(Mechanofusion), 사이클로믹싱(cyclomixing), 또는 볼 밀링, 제트 밀링 또는 고압 호모게나이저를 이용한 밀링과 같은 충격 밀링, 또는 이들의 조합에서 추가로 처리된다. 매우 바람직한 측면으로, 촉진제는 밀링 공정이 끝나기 전 임의 시점에 생물학적 활성 물질 및 공분쇄 매트릭스의 밀링 혼합물에 첨가된다.

[0049] 또 다른 바람직한 구체예에서, 나프록센은 락토스 일수화물 및 알킬 설페이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물 및 소듐 라우릴 설페이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물 및 소듐 라우릴 설페이트로 밀링한다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 나프록센은 락토스 일수화물, 알킬 설페이트 및 또 다른 계면활성제 또는 고분자로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴리에테르 설페이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴록사머로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물, 소듐 라우릴 설페이트 및 고형 폴리에틸렌 글리콜로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 6000으로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 3000으로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 구체예에서, 나프록센은 락토스 일수화물 및 폴리에테르 설페이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 구체예에서, 나프록센은 락토스 일수화물 및 폴리비닐-피롤리딘으로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 대략 30,000-40,000의 분자량을 갖는 폴리비닐 피롤리돈 및 락토스 일수화물로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 구체예에서, 나프록센은 락토스 일수화물 및 알킬 설포네이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물 및 도쿠세이트 소듐으로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 구체예에서, 나프록센은 락토스 일수화물 및 계면활성제로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물 및 레시틴으로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물 및 소듐 n-라우로일 사르코신으로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물 및 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 계면활성제로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물 및 PEG 6000으로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 제형에서, 나프록센은 락토스 일수화물 및 실리카로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물 및 에어로실 R972 퓸 실리카로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 락토스 일수화물, 타타르산 및 소듐 라우릴 설페이트로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 실시양태에서, 나프록센은 락토스 일수화물, 중탄산 나트륨 및 소듐 라우릴 설페이트로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 실시양태에서, 나프록센은 락토스 일수화물, 중탄산 나트륨, 폴록사머 407 및 소듐 라우릴 설페이트로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 실시양태에서, 나프록센은 락토스 일수화물, 중탄산 칼륨 및 소듐 라우릴 설페이트로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 실시양태에서, 나프록센은 락토스 일수화물, 중탄산 칼륨, 폴록사머 407 및 소듐 라우릴 설페이트로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 실시양태에서, 나프록센은 만니톨 및 알킬 설페이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨 및 소듐 라우릴 설페이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨 및 소듐 옥타데실 설페이트로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 실시양태에서, 나프록센은 만니톨, 알킬 설페이트 및 또 하나의 계면활성제 또는 고분자로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴리에테르 설페이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴록사머로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨, 소듐 라우릴 설페이트 및 고형 폴리에틸렌 글리콜로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜6000으로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨, 소듐 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 3000으로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 실시양태에서, 나프록센은 만니톨 및 폴리에테르 설페이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 실시양태에서 나프록센은 만니톨 및 폴리비닐-피롤리딘으로 밀링한다. 바람직

하게 나프록센은 만니톨 및 대략 30,000-40,000의 분자량을 갖는 폴리비닐-피롤리딘으로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 실시양태에서 나프록센은 만니톨 및 알킬 설포네이트로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨 및 도쿠세이트 소듐으로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 실시양태에서 나프록센은 만니톨 및 계면활성제로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨 및 레시틴으로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨 및 소듐 n-라우로일 사르코신으로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨 및 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 계면활성제로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨 및 PEG 6000으로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 제형에서 나프록센은 만니톨 및 실리카로 밀링한다. 바람직하게 나프록센은 만니톨 및 에어로실 R972 퓸 실리카로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 제형에서 나프록센은 만니톨, 타타르산 및 소듐 라우릴 설페이트로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 제형에서 나프록센은 만니톨, 중탄산 나르륨 및 소듐 라우릴 설페이트로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 실시양태에서 나프록센은 만니톨, 중탄산 칼륨 및 소듐 라우릴 설페이트로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 실시양태에서 나프록센은 만니톨, 중탄산 나트륨 및 소듐 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407로 밀링한다. 또 하나의 바람직한 실시양태에서 나프록센은 만니톨, 중탄산 칼륨 및 소듐 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407로 밀링한다.

[0050] 두 번째 측면으로, 본 발명은 본 명세서에 기재된 방법으로 생성된 생물학적 활성 물질 및 본 명세서에 기재된 생물학적 활성 물질을 함유하는 조성물을 포함한다. 바람직하게, 입자 수 기준으로 측정시 2000 nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm 및 100 nm의 그룹으로부터 선택된 크기와 동일하거나 그 미만이다. 바람직하게 평균 입자 크기는 25nm와 동일하거나 또는 그 미만이다. 바람직하게 입자들은 입자 부피 기준으로 측정시 2000 nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm 및 100 nm의 그룹으로부터 선택된 크기와 동일하거나 그 미만의 중간 입자크기를 갖는다. 바람직하게 중간 입자 크기는 25nm와 동일하거나 또는 그 미만이다. 바람직하게, 입자 부피 기준으로 입자의 백분율은 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100 % 2000nm 미만 (% < 2000 nm)의 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게, 입자 부피 기준으로 입자의 백분율은 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100% 1000nm 미만(% < 1000 nm)의 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게, 입자 부피 기준으로 입자의 백분율은 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100 % 500nm 미만 (% < 500 nm)의 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게, 입자 부피 기준으로 입자의 백분율은 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100% 300nm 미만 (% < 300 nm)의 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게, 입자 부피 기준으로 입자의 백분율은 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100% 200nm 미만(% < 200 nm)의 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게, 입자 부피 기준으로 측정시 입자크기 분포의 Dx는 10,000nm, 5000nm, 3000nm, 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm, 200nm, 및 100nm와 동일하거나 그 미만으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서 x은 90과 동일하거나 그 이상이다. 바람직하게 조성물 중에 포함된 생물학적 활성 물질은 나프록센 또는 그의 임의 염 또는 유도체이다.

[0051] 하나의 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 생물학적 활성 물질을, 본 명세서에 기술된 바와 같은 분쇄 매트릭스 물질, 분쇄 매트릭수 물질의 혼합물, 밀링 조제, 밀링 조제 혼합물, 촉진제 및/또는 촉진제 혼합물과 함께, 본 발명의 방법에 따라 본 명세서에 기재된 바와 같은 농도 및 비로 함유하는 약학 조성물을 포함한다.

[0052] 세 번째 측면으로, 본 발명은 본 명세서에 기재된 방법으로 생성된 생물학적 활성 물질을 함유하는 약학 조성물 및 본 명세서에 기재된 조성물을 포함한다. 바람직하게, 본 발명은 본 명세서에 기재된 분쇄 매트릭스, 분쇄 매트릭스 물질의 혼합물, 밀링 조제, 밀링 조제 혼합물, 촉진제 및/또는 촉진제 혼합물과 함께, 생물학적 활성 성분을 본 발명의 방법에 따라 본 명세서에 기재된 바와 같은 농도 및 비로 함유하는 약학 조성물을 포함한다. 바람직하게, 평균 입자 크기는 입자 수 기준으로 측정한 경우 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm, 200nm 및 100nm의 그룹으로부터 선택된 크기와 동일하거나 그 미만이다. 바람직하게, 평균 입자 크기는 25 nm와 동일하거나 더 크다. 바람직하게, 입자는 입자 부피 기준으로 측정한 경우 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm, 200nm 및 100nm의 그룹으로부터 선택된 크기와 동일하거나 그 미만인 중간 입자 크기를 갖는다. 바람직하게, 중간 입자 크기는 25nmd와 동일하거나 더 크다. 바람직하게, 입자 부피 기준으로 입자의 퍼센트는 다음의 그룹으로부터 선택된다: 2000nm 미만 (% < 2000 nm)은 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100%의 그룹으로부터 선택되며; 1000nm 미만(% < 1000 nm)은 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100%의 그룹으로부터 선택되며; 500nm 미만(% < 500 nm)은 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100%의 그룹으로부터 선택되며; 300nm 미만 (% < 300 nm)은 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100%의 그룹으로부터 선택되

며; 또한 200nm 미만(% < 200 nm)은 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100%의 그룹으로부터 선택된다.

[0053] 바람직하게, 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일은 생물학적 활성 물질의 적어도 50%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 60%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 70%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 75%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 85%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 90%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 95%가 결정성 및 생물학적 활성 물질의 적어도 98%가 결정성인 것으로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일은 물질이 본 명세서에 기재된 방법에 적용되기 전에 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일과 실질적으로 동일하다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질의 무정형 함량은 생물학적 활성 물질의 50% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 40% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 30% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 25% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 15% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 10% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 5% 미만이 무정형 및 생물학적 활성 물질의 2% 미만이 무정형인 것으로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질은 본 명세서에 기재된 방법에 적용된 후에 무정형 함량 물질이 유의적으로 증가하지 않는다.

[0054] 바람직하게, 생물학적 활성물질은 나프록센 또는 그의 유도체 또는 염이다. 바람직하게, 상기 조성물은 동일 용량으로 투여된 동일한 통상의 조성물보다 더 작은 T_{max}를 가지며, 여기서 상기 조성물은 나프록센을 포함한다. 바람직하게, 상기 조성물은 동일 용량으로 투여된 동일한 통상의 조성물보다 더 큰 C_{max}를 가지며, 여기서 상기 조성물은 나프록센을 포함한다. 바람직하게, 상기 조성물은 동일 용량으로 투여된 동일한 통상의 조성물보다 더 큰 AUC를 가지며, 여기서 상기 조성물은 나프록센을 포함한다.

[0055] 네 번째 측면으로, 본 발명은 본 명세서에 기재된 약학 조성물의 유효량을 인간에 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 인간의 치료방법을 포함한다.

[0056] 다섯 번째 측면으로, 본 발명은 치료를 필요로 하는 인간의 치료를 위한 약제의 제조에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 약학 조성물의 용도를 포함한다.

[0057] 여섯 번째 측면으로, 본 발명은 본 명세서에 기재된 방법으로 제조된 치료적 유효량의 생물학적 활성 물질을 약학적으로 허용가능한 담체와 배합하여 약학적으로 허용가능한 복용형을 제공하는 단계를 포함하는, 본 명세서에 기재된 약학 조성물의 제조방법을 포함한다.

[0058] 일곱 번째 측면으로, 본 발명은 본 명세서에 기재된 방법으로 제조된 치료적 유효량의 생물학적 활성 물질 또는 본 명세서에 기재된 조성물을 허용가능한 부형제와 함께 배합하여 수의학적으로 사용하기에 허용가능한 복용형을 제공하는 단계를 포함하는, 수의학적 제품의 제조방법을 포함한다.

[0059] 여덟 번째 측면으로, 본 발명은 본 명세서에 기재된 방법으로 제조된 치료적 유효량의 생물학적 활성 물질을 허용가능한 부형제와 함께 배합하여 치료적 유효량의 활성제를 폐 또는 비강에 전달할 수 있는 제제를 제공하는 단계를 포함하는, 약학 제제의 제조방법을 포함한다. 이 제제는 폐로 경구 흡입하기 위한 건조 분말제 또는 비강 흡입용 제제일 수 있으나, 이들에만 한정되는 것은 아니다. 바람직하게, 이같은 제제의 제조방법은 공분쇄(co-grinding) 매트릭스로서 락토스, 만니톨, 수크로스, 소르비톨, 자일리톨 또는 다른 당 또는 폴리올을 레시틴, DPPC(디팔미토일 포스파티딜콜린), PG(포스파티딜글리세롤), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민(DPPE), 디팔미토일 포스파티딜이노시톨(DPPI) 또는 다른 포스포리피드를 예로 들 수 있으나 이들에만 제한되지 않는 계면활성제와 함께 사용한다. 본 명세서에 기재된 본 발명으로 제조된 물질의 입자 크기에 의해, 물질은 용이하게 에어졸화될 수 있고, 폐 및 비강 전달 방법을 비롯한, 이를 필요로 하는 대상에 전달하는 방법에 적합해진다.

[0060] 본 발명의 방법이 수난용성 생물학적 활성 물질의 제조에 특히 적용되기는 하지만, 본 발명의 영역이 이로만 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 본 발명의 방법으로 고수용성 생물학적 활성 물질을 생성하는 것도 가능하다. 이러한 물질은 예를 들어, 더욱 신속한 치료 작용 또는 저 용량과 같이 통상의 물질에 비해 이점을 나타낼 수 있다. 이에 반해, 물(또는 다른 유사 극성 용매)을 이용하는 습식 분쇄 기술은 입자가 용매에 현저히 용해되기 때문에, 이러한 물질에 적용될 수 없다. 본 발명의 다른 측면 및 이점에 대해서는 이하 설명을 검토함으로써 당업자들이 용이하게 알 수 있을 것이다.

발명의 효과

[0061] 용해를 개선하는 본 발명과 같은 방법은 흡수를 더욱 빨리 일어나게 하여 치료 효과를 더욱 신속히 개시시킬 수 있을 것이다. 더욱 빠른 흡수를 제공하는 본 발명과 같은 방법을 이용함으로써 나프록센 등의 약물은 만성 통증은 물론 급성 통증을 치료하는데 더욱 용이하게 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0062] 도 1A는 SPEX 밀링기(mill)에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 A 내지 S.

도 1B는 SPEX 밀링기(mill)에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 T 내지 AL.

도 1C는 SPEX 밀링기(mill)에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 AM 내지 BE.

도 1D는 SPEX 밀링기(mill)에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 BF 내지 BX.

도 1E는 SPEX 밀링기(mill)에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 BY 내지 CQ.

도 1F는 SPEX 밀링기(mill)에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 CR 내지 DJ.

도 1G는 SPEX 밀링기(mill)에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 DK 내지 EC.

도 1H는 X-선 회절 패턴을 나타낸다: (A) 타르타르산 중에서 나프록센 나트륨을 밀링한 후; (B) 밀링되지 않은 나프록센 나트륨; 및 (C) 밀링되지 않은 나프록센산.

도 2A는 110 ㎖ HD01 어트리터 밀링기에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 A 내지 F.

도 3A는 SPEX 밀링기에서 밀링된, 2 매트릭스의 혼합물을 함유하는 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 A 내지 E.

도 4A는 1 ℓ HD01 어트리터 밀링기에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 A 내지 G.

도 5A는 750 ㎖ 1S 어트리터 밀링기에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 A 내지 F.

도 6A는 1/2 갤론 1S 어트리터 밀링기에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 A 내지 R.

도 6B는 1/2 갤론 1S 어트리터 밀링기에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 S 내지 AK.

도 6C는 1/2 갤론 1S 어트리터 밀링기에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 AL 내지 AU.

도 7A는 다양한 밀링기에서 밀링된 나프록센의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 A 내지 O.

도 8A는 HICOM 밀링기에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 A 내지 P.

도 9A는 1½ 갤론 1S 어트리터 밀링기에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 A 내지 S.

도 9B는 1½ 갤론 1S 어트리터 밀링기에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 T 내지 AL.

도 10A는 다양한 대규모 밀링기에서 밀링된 물질의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 A 내지 F.

도 11A는 1½ 갤론 1S 어트리터 밀링기에서 만니톨로 밀링된 나프록센산의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포이다: 예 A 내지 M.

도 12A는 SPEX 밀링기로 밀링한 나프록센 산의 분말 충전 조성물 및 입자 크기 분포, 실시예 A 내지 L.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063] 일반적인 설명

[0064] 당업자들은 본 명세서에서 본 발명에 대해 구체적으로 기술된 것과 다르게 변형 및 수정이 가해질 수 있음을 이

해할 수 있을 것이다. 본 발명은 이러한 모든 변형 및 수정을 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 본 발명은 또한 명세서에 언급되거나 제시된 모든 단계, 특징, 조성물 및 물질을 개별적으로 또는 조합하여 포함하고, 임의 2 이상의 단계 또는 특징을 임의로 모두 포함한다.

[0065] 본 발명의 영역이 본 명세서에 기재된 특정 구체예로만 한정되는 것은 아니며, 상기 구체예는 예시만을 목적으로 한다. 기능적으로 동등한 제품, 조성물 및 방법은 명백히 본 명세서에 기재된 본 발명의 영역 내에 속한다.

[0066] 본 명세서에 기재된 본 발명은 하나 이상의 범위 값 (예를 들면, 크기, 농도 등)을 포함할 수 있다. 값의 범위는 범위를 한정하는 값, 및 범위의 경계를 한정하는 값에 바로 인접한 값과 같거나 실질적으로 같은 결과로 이어지는 범위에 근접한 값을 포함하여, 범위내 모든 값을 포함하도록 이해하여야 한다.

[0067] 본 명세서에 인용된 모든 문헌(특허, 특허출원, 저널 기사, 실험 매뉴얼, 책 또는 다른 문서)의 전체 내용은 본 명세서에서 참고로 원용된다. 임의 참조 요소가 선행 기술이거나, 본 발명의 관련 분야에 종사하는 업자들에게 일반적인 지식 수준내에 있다고 인정하는 것은 아니다.

[0068] 본 명세서를 통해 문맥상 달리 언급이 없으면, 용어 "포함한다"(comprise) 또는 변형어, 예컨대 "포함한다"(comprises), "포함하는"(comprising)은 제시된 정수 또는 정수 군을 포함하고 어떤 다른 정수 또는 정수군을 배제하지는 않는 것으로 이해하여야 할 것이다. 또한, 본 원 설명, 및 특히 청구범위 및/또는 단락에서, "포함하다", "포함한", "포함하는" 등과 같은 용어는 미국 특허법에 따른 의미를 가질 수 있으며; 예를 들어 이들은 "함유하다", "함유한", "함유하는" 등을 의미할 수 있다.

[0069] 치료 방법 및 특정 약물 용량과 관련하여 본 원에 사용된 "치료적 유효량"은 약물이 이를 필요로 하는 상당수의 대상에 투여되어 특정 약리 반응을 제공하는 용량을 의미할 것이다. 특정의 경우에 특정 대상에 투여되는 "치료적 유효량"이 본 원에 기재된 질병을 치료하는데 언제나 효과적인 것은 아닐 것이나, 이러한 용량이 당업자들에 의해 "치료적 유효량"으로 간주됨을 강조하고자 한다. 약물 용량이 특정의 경우에 경구 용량으로서 측정되거나, 또는 혈액에서 측정된 약물 수준과 관련된 것임을 이해하여야 한다.

[0070] 용어 "억제하다"는 진행 또는 중증 및 수반되는 증상에 대한 이러한 작용의 금지, 예방, 억제, 및 저하, 중단 또는 역전을 포함하여, 그의 일반적으로 허용되는 의미를 포함하도록 정의된다. 이에 따라, 본 발명은 필요에 따라 의학적 치료 및 예방적 투여를 모두 포함한다.

[0071] 용어 "생물학적 활성 물질"은 생물학적 활성 화합물 또는 생물학적 활성 화합물을 포함하는 물질을 의미하도록 정의된다. 이 정의에서, 화합물은 일반적으로 이를 나타내는데 화학식(들)이 사용될 수 있는 상이한 화학적 실체를 의미한다. 이러한 화합물은 일반적으로 문헌에서 독자적인 분류 시스템, 예컨대 CAS 넘버로 확인할 수 있지만 반드시 그러하지는 않다. 일부 화합물은 보다 복잡할 수 있으며, 혼합 화학 구조를 가질 수 있다. 이러한 화합물의 경우, 이들은 실험식만을 가질 수 있거나, 정성적으로만 확인될 수 있다. 화합물은 일반적으로 순수 물질일 것이지만, 물질의 최대 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%는 다른 불순물들로 이루어질 수 있다. 생물학적 활성 화합물의 예는 이들로 제한되지 않지만 활성 약제, 이의 동족체 및 일차 유도체이다. 생물학적 활성 화합물을 함유하는 물질은 그의 성분 중의 하나로서 생물학적 활성 화합물을 가지는 임의 물질이다. 생물학적 활성 화합물을 함유하는 물질의 예는 이들로 제한되지 않지만 약학 제제 및 제품이다.

[0072] 용어, "생물학적(으로) 활성제", "활성제", "활성 물질"은 생물학적 활성 물질과 동일한 의미를 가질 것이다.

[0073] 용어 "분쇄 매트릭스"는 생물학적 활성 물질이 함께 조합되고 밀링될 수 있거나, 조합 및 밀링되는 임의의 불활성 물질로 정의된다. 용어 "공분쇄(co-grinding) 매트릭스" 및 "매트릭스"는 "분쇄 매트릭스"와 혼용하여 사용된다.

[0074] *입자 크기*

[0075] 물질의 입자 크기를 특정하는데 광범위한 기술이 이용될 수 있다. 입자크기는 자를 이용하여 측정되기도 하지만, 입자 크기를 나타내도록 해석되는 물리적 현상도 측정되기 때문에, 당업자들이라면 거의 모든 이들 기술이 실제 입자 크기를 물리적으로 측정하는 것은 아니라는 것을 알고 있다. 해석 과정의 일부로서 수학적 계산에 가정이 필요할 수 있다. 이러한 가정으로 동등한 구형 입자 크기 또는 유체학적 반경을 유도할 수 있다.

[0076] 다양한 이들 방법중에서도, 두가지 측정 방법이 가장 일반적으로 사용되고 있다. '동적광산란' (DLS)으로도 알려져 있는 광자상관측정법 (PCS)이 크기가 10 미크론 미만인 입자를 측정하는데 보통 사용된다. 전형적으로, 이

측정에 따라 수 분포의 평균 크기로 종종 표현되는 동등한 유체학적 반경이 산출된다. 다른 일반적인 입자 크기 측정은 100nm 내지 2000 미크론의 입자 크기를 측정하는데 보통 사용되는 레이저 회절이다. 이 기술은 중간 입자 크기 또는 제시된 크기 아래의 입자%와 같은 기술어를 이용하여 표현될 수 있는 동등한 구형 입자의 부피 분포를 계산한다. 당업자들은 상이한 특정화 기술, 예컨대 광자상관측정법 및 레이저 회절이 전체적인 입자의 상이한 성질을 측정한다는 것을 인식하고 있다. 따라서, 다중 기술은 "입자 크기가 무엇일까"에 대한 문제에 여러 가지 답을 줄 것이다. 이론적으로는, 각 기술 측정에 대한 여러 변수들을 전환시키고 비교할 수 있지만, 현실적인 입자 시스템에서 이는 실현성이 없다. 따라서, 본 발명을 기술하기 위해 사용된 입자 크기는 각각 이들 두가지 일반적인 측정 기술과 관련된 두개의 상이한 값 세트로서 주어질 것이어서, 양 기술에 대해 측정을 행한 후 본 발명의 내용을 평가할 수 있을 것이다. 광자상관측정장치 또는 당업계에 공지된 동등한 방법을 이용하여 행해진 측정에서, 용어 "수 평균 입자 크기"는 개수를 기초로 결정된 평균 입자 직경으로 정의된다.

[0077] 레이저 회절 장치 또는 당업계에 공지된 동등한 방법을 이용하여 행해진 측정에서, 용어 "중간 입자 크기"는 동등한 구형 입자의 부피를 기초로 결정된 중간 입자 직경으로 정의된다. 용어 중간이 사용되는 경우, 이는 전체 집단의 50%가 이 크기보다 크거나 작게 전체 집단을 반으로 나눈 입자 크기를 나타내기 위한 것으로 이해하여야 한다. 중간 입자 크기는 종종 D50, D(0.50) 또는 D[0.5] 또는 유사한 방식으로 쓰여진다. 본 원에 사용된 D50, D(0.50) 또는 D[0.5] 또는 유사 표현은 '중간 입자 크기'를 의미하도록 취해질 것이다.

[0078] 용어 "입자 크기 분포의 Dx"는 x 번째 분포 백분위수를 가리킨다; 따라서, D90은 90번째 백분위수를, D95는 95번째 백분위수 등등을 나타낸다. 예시로 D90은 D(0.90) 또는 D[0.9] 또는 유사 표현으로 나타내어질 수 있다. 중간 입자 크기 및 Dx 대문자 D 또는 소문자 d는 상호 호환적이며, 동일한 의미를 가진다.

[0079] 레이저 회절 또는 당업계에 공지된 동등한 방법을 이용하여 측정된 입자 크기 분포를 표현하는 다른 일반적으로 사용되는 방식은 지정 크기 아래 또는 위에 있는 분포%를 나타내는 것이다. "% <"로도 쓰여지는 용어 "백분율 미만"은 지정 크기 아래에 있는 입자 크기 분포의 부피 백분율로서 정의되며, 예를 들면, % <1000 nm이다. "%>"로도 쓰여지는 용어 용어 "백분율 초과"는 지정 크기 위에 있는 입자 크기 분포의 부피 백분율로서 정의되며, 예를 들면, % >1000 nm이다.

[0080] 본 발명을 설명하기 위해 사용된 입자 크기는 사용시 또는 사용 직전에 측정된 입자 크기를 의미하도록 취해져야 한다. 예를 들어, 입자 크기는 물질을 본 발명의 밀링 방법에 적용시키고 2 개월후에 측정된다. 바람직한 형태로, 입자 크기는 밀링 1 일후, 밀링 2 일후, 밀링 5 일후, 밀링 1 개월후, 밀링 2 개월후, 밀링 3 개월후, 밀링 4 개월후, 밀링 5 개월후, 밀링 6 개월후, 밀링 1 년후, 밀링 2 년후, 밀링 5 년후로 구성된 군중에서 선택되는 시간에 측정된다,

[0081] 본 발명의 방법에 적용되는 많은 물질은 입자 크기가 용이하게 측정될 수 있다. 활성 물질이 수난용성이고 밀링된 매트릭스의 수용해도가 우수한 경우, 분말은 수성 용매에 단순히 분산될 수 있다. 이러한 시나리오상, 매트릭스는 활성 물질이 용매에 분산되도록 용해된다. 이어서, 이 현탁물을 PCS 또는 레이저 회절 등의 기술로 측정할 수 있다. 활성 물질이 실질적인 수성 용해도를 가지거나, 매트릭스가 수계 분산물에 용해도가 낮은 경우, 정확한 입자 크기를 측정하기에 적당한 방법을 아래에 예시하였다.

[0082] 1. 불용성 매트릭스, 예컨대 미정질 셀룰로스가 활성 물질의 측정을 방해하는 경우, 분리 기술, 예컨대 여과 또는 원심분리를 이용하여 활성 물질 입자로부터 불용성 매트릭스를 분리할 수 있다. 임의 활성 물질을 분리 기술로 제거하여 고려해야 하는지를 결정하기 위해 다른 보조 기술이 또한 필요할 수 있다.

[0083] 2. 활성 물질이 물에 너무 잘 용해되는 경우, 입자 크기를 측정하는데 다른 용매가 평가될 수 있다. 용매가 활성 물질은 난용성이지만, 매트릭스에 우수한 용매인 것으로 밝혀진 경우, 측정은 비교적 간단할 수 있다. 이러한 용매를 찾는 것이 어려운 경우 둘 다 불용성인 용매 (예컨대 이소-옥탄)에서 매트릭스 및 활성 물질 조합을 측정하기 위한 다른 방법이 이용될 수 있다. 이어서, 분말을 활성 물질이 가용성이나 매트릭스는 가용성이 아닌 다른 용매에서 측정할 수 있다. 매트릭스 입자 크기를 측정한 것과 매트릭스 및 활성 물질의 크기를 함께 측정한 것을 이용하여 활성 물질의 입자 크기를 해석할 수 있다.

[0084] 3. 일부 경우에는, 이미지 분석을 이용하여 활성 물질의 대략적인 입자 크기 분포를 얻을 수 있다. 적합한 이미지 측정 기술은 투과전자현미경 (TEM), 주사전자현미경 (SEM), 광현미경 및 공초점 현미경을 포함한다. 또한, 이들 표준 기술외에, 활성 물질 및 매트릭스 입자를 구별하기 위하여 일부 추가의 기술이 병행하여 사용될 필요가 있다. 물질의 화학적 구성에 따라, 포함될 수 있는 가능한 기술은 원소 분석, 라만 분광법, FTIR 분광법 또

는 형광 분광법이다.

[0085] 기타 정의

[0086] 본 명세서를 통해, 문맥상 달리 언급이 없으면, "건식 밀"(dry mill)이란 문구 또는 그의 변형 어구, 예컨대 "건식 밀링"은 적어도 액체가 실질적으로 존재하지 않는 상태에서의 밀링을 가리키는 것으로 이해하여야 한다. 액체가 존재한다면, 밀의 함량은 건조 분말의 특성을 유지하는 양으로 존재한다.

[0087] "유동가능한"은 분말이 약학 조성물 및 제제를 제조하는데 사용되는 전형적인 장치를 사용하여 추가 처리하기에 적합한 물리적 특성을 가짐을 의미한다.

[0088] 본 원에 사용된 선택된 용어에 대한 기타 정의는 본 발명의 상세한 설명으로부터 확인할 수 있으며, 도처에 쓰여있다. 달리 정의되지 않으면, 본 원에 사용된 다른 모든 과학 및 기술 용어는 본 발명이 속하는 당업자들이 일반적으로 이해하고 있는 의미와 동일하다.

[0089] 용어 "밀링 가능한(millable)"은 분쇄 매트릭스가 본 발명의 방법의 건식 밀링 조건하에서 물리적으로 분해될 수 있음을 의미한다. 본 발명의 일 구체예에 있어서, 밀링된 분쇄 매트릭스는 그 입자 크기가 생물학적 활성 물질에 비할만하다. 본 발명의 또 다른 구체예에 있어서, 매트릭스의 입자 크기는 실질적으로 감소되나, 생물학적 활성 물질 정도로 작지는 않다.

[0090] 본 원에서 사용된 선택된 다른 용어는 본 발명의 상세한 설명으로부터 확인할 수 있으며, 도처에 쓰여있다. 달리 정의되지 않으면, 본 원에 사용된 다른 모든 과학 및 기술 용어는 본 발명이 속하는 당업자들이 일반적으로 이해하고 있는 의미와 동일하다.

[0091] 구체예

[0092] 일 구체예로, 본 발명은 고체 생물학적 활성 물질 및 밀링 가능한 분쇄 매트릭스를 하나 이상의 밀링 바디를 포함하는 밀링기(mill)에서 적어도 부분적으로 밀링된 분쇄물질 중에 분산된 생물학적 활성물질의 입자를 생산하는데 충분한 시간 동안 건식 밀링하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법에 의해 생산된 조성물은 생물학적 활성물질의 입자를 25 v/v% 또는 그 이상으로 포함하는, 조성물의 생산방법을 포함한다.

[0093] 이어서, 활성 물질 및 매트릭스의 혼합물을 밀링 바디로부터 분리하여 밀로부터 제거할 수 있다.

[0094] 일 측면으로, 활성 물질 및 매트릭스의 혼합물이 추가로 처리될 수 있다. 또 다른 측면으로, 분쇄 매트릭스를 생물학적 활성 물질의 입자로부터 제거할 수 있다. 그밖의 다른 측면으로, 밀링된 분쇄 매트릭스의 적어도 일부를 미립자 생물학적 활성 물질로부터 제거한다.

[0095] 밀링 바디는 건식 밀링 공정시에 파괴(fracture) 및 부식(erosion)에 실질적으로 내성이 있다. 분쇄 매트릭스의 양 대 미립자 형태의 생물학적 활성 물질의 양, 및 분쇄 매트릭스의 밀링 정도는 밀링된 활성 물질의 용해 프로파일을 개선하기에 충분하다.

[0096] 본 발명은 또한 상기 방법으로 제조된 생물학적 활성 물질, 상기 생물학적 활성 물질을 사용하여 제조된 약제 및 상기 약제 형태로 투여된 치료적 유효량의 상기 생물학적 활성 물질을 이용하여 인간을 포함한 동물을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0097] 부피분획 하중의 증가

[0098] 본 발명은 생물학적 활성 물질의 입자가 건식 밀링 공정에 의해 생산할 수 있으며 여기서 상기 방법에 의해 생산된 조성물이 생물학적 활성 물질의 입자를 25v/v%의 부피 분획으로 또는 그 이상으로 포함한다는 예기치 않은 발견에 관한 것이다. 놀랄만한 일 측면으로, 본 방법에 의해 생산된 입자 크기는 2000㎚와 동일하거나 그 미만이다. 또 다른 놀라운 측면으로, 본 방법에 의해 생산된 입자 크기는 1000㎚와 동일하거나 그 미만이다. 이것은 더욱 효율적이고 비용 절약적인 공정을 야기할 수 있다.

[0099] 용해 프로파일 개선

[0100] 본 방법은 개선된 용해 프로파일을 갖는 생물학적 활성물질을 생기게 한다. 개선된 용해 프로파일은 생물학적 활성 물질의 생체내 생체이용성의 개선을 비롯하여 상당한 이점을 가진다. 바람직하게, 개선된 용해 프로파일은 시험관내에서 관찰된다. 다른 한편으로, 개선된 용해 프로파일은 생체내에서 개선된 생체이용성 프로파일 관측으로 관찰된다. 물질의 시험관내 용해 프로파일을 결정하기 위한 표준 방법은 업계에 공지되어 있다. 시험관내 개선된 용해 프로파일을 결정하기에 적합한 방법은 용액중 샘플 물질의 농도를 시간 경과에 따라 측정하여 샘플 물질에서 얻은 결과를 대조 샘플에서 얻은 결과와 비교하는 것을 포함할 수 있다. 샘플 물질이 대조 샘플보다 짧은 시간에 피크 용액 농도에 도달한 것으로 관찰되었다는 것 (가령 통계학적 유의성으로부터)은 샘플 물질의 용해 프로파일이 개선되었음을 나타낸다.본 명세서에서 측정 샘플은 본 원에 기재된 본 발명의 공정에 적용되는 생물학적 활성 물질과 분쇄 매트릭스 및/또는 다른 첨가제의 혼합물로 정의된다. 본 원에서 대조 샘플은 측정 샘플중 성분들의 물리적 혼합물 (본 원에 기재된 공정에 적용되지 않음)로 정의되며, 측정 샘플로서 활성제, 매트릭스 및/또는 첨가제의 상대 비율은 동일하다. 용해도를 측정하기 위해 샘플의 원형 제제가 또한 사용될 수 있다. 이 경우, 대조 샘플이 동일한 방식으로 제제화될 수 있다. 생체내에서 물질의 개선된 용해 프로파일을 측정하기 위한 표준 방법은 업계에 공지되어 있다. 인간에서 개선된 용해 프로파일을 측정하기에 적합한 방법은 활성 물질의 흡수 속도를 측정하기 위한 용량 전달 후 샘플 화합물의 혈장 농도를 특정 시간에 걸쳐 측정하고, 샘플 화합물의 결과를 대조군의 것과 비교함으로써 얻을 수 있다. 샘플 물질이 대조 샘플보다 짧은 시간에 피크 혈장 농도에 도달한 것으로 관찰되었다는 것 (가령 통계학적 유의성으로부터)은 샘플 화합물의 생체이용성 및 용해 프로파일이 개선되었음을 나타낸다. 바람직하게는, 시험관 내에서 관찰하였을 때 관련 위장 pH에서 개선된 용해 프로파일이 관찰된다. 바람직하게, 측정 샘플을 대조 화합물과 비교하였을 때 용해 개선을 나타내기에 유리한 pH에서 개선된 용해 프로파일이 관찰된다. 시험관내 샘플 또는 생체내 샘플중 화합물의 농도를 정량하기에 적합한 방법은 업계에 널리 알려져 있다. 적합한 방법은 분광법 또는 방사성 동위원소 표지의 사용을 포함한다. 바람직한 일 구체예에 있어서, 용해도의 정량 방법은 pH 1, pH 2, pH 3, pH 4, pH 5, pH 6, pH 7, pH 7.3, pH 7.4, pH 8, pH 9, pH 10, pH 11, pH 12, pH 13, pH 14로 구성된 군중에서 선택되는 pH 또는 상기 임의 군에서 pH 단위가 0.5인 pH 용액에서 결정된다.

[0101] 결정화 프로파일

[0102] 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일을 결정하는 방법은 업계에 널리 알려져 있다. 적합한 방법은 X-선 회절, 시차주사열량측정, 라만 또는 IR 분광법을 포함할 수 있다.

[0103] 무정형 프로파일

[0104] 생물학적 활성 물질의 무정형 함량을 결정하는 방법은 업계에 널리 알려져 있다. 적합한 방법은 X-선 회절, 시차주사열량측정, 라만 또는 IR 분광법을 포함할 수 있다.

[0105] 분쇄 매트릭스

[0106] 이후 기술되는 바와 같이, 적절한 분쇄 매트릭스의 선택으로 본 발명의 방법에 특정 이점을 제공한다.

[0107] 본 발명의 방법의 매우 이로운 적용은 수난용성 생물학적 활성 물질과 관련하여 수용성 분쇄 매트릭스를 사용하는 것이다. 이는 적어도 두가지 이점을 제공한다. 첫째는 생물학적 활성 물질을 함유하는 분말을 물에 위치시키면 - 예컨대 경구 약제의 부분으로 분말이 소화되어 - 매트릭스가 용해되어 최대 표면적이 용액에 노출되도록 미립자 활성 물질을 방출함으로써 활성 화합물이 신속히 용해될 수 있도록 할 수 있다는 것이다. 두번째 이점은, 필요하다면 추가 처리 또는 제제화 전에 매트릭스를 제거하거나, 또는 부분적으로 제거할 수 있다는 것이다.

[0108] 본 발명의 방법의 또 다른 이점은, 특히 농약 사용 분야에서, 살진균제와 같은 생물학적 활성 물질이 건조 분말 또는 현탁물 부분으로 통상 전달되는 경우 수불용성 분쇄 매트릭스를 사용하는 것이다. 수불용성 매트릭스의 존재는 예컨대 비견뢰도 증가와 같은 혜택을 제공할 것이다. 이론적인 결부없이, 제분가능한 분쇄 매트릭스의 물리적 분해 (입자 크기 감소를 포함하나 이에 제한되지 않음)는 입자 크기가 더 큰 분쇄 매트릭스보다 효과적인 희석제로 작용함으로써 본 발명의 이점을 제공할 것으로 판단된다. 이후 기술되는 바와 같이, 본 발명의 매우 유리한 측면은 본 발명의 방법에 사용하기에 적절한 특정 분쇄 매트릭스가 약제에 사용하기에도 적절하다는 것

이다. 본 발명은 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스를 모두 포함하거나, 또는 일부의 경우 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 일부를 포함하는 약제의 제조방법, 제조된 약제 및 상기 약제에 의해 치료적 유효량의 상기 생물학적 활성 물질을 이용하여 인간을 포함한 동물을 치료하는 방법을 포함한다.

[0109] 약제는 생물학적 활성 물질만을 밀링된 분쇄 매트릭스와 함께 포함하거나, 또는 더욱 바람직하게는, 생물학적 활성 물질 및 밀링된 분쇄 매트릭스가 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체뿐 아니라 임의의 필요한 부형제 또는 약제 제조시 통상 사용되는 다른 유사 제제와 배합될 수 있다.

[0110] 유사하게, 농화학적 조성물은 생물학적 활성 물질만을 밀링된 분쇄 매트릭스와 함께 포함하거나, 또는 더욱 바람직하게는, 생물학적 활성 물질 및 밀링된 분쇄 매트릭스가 하나 이상의 담체뿐 아니라 임의의 필요한 부형제 또는 농화학적 조성물 제조시 통상 사용되는 다른 유사 제제와 배합될 수 있다.

[0111] 본 발명의 특정 일 양태로, 분쇄 매트릭스는 약제에 사용하기에 적합하며, 입자 크기에 좌우되지 않는 방법으로 생물학적 활성 물질로부터 용이하게 분리될 수 있다. 이러한 분쇄 매트릭스는 이하 본 발명의 상세한 설명에 기술되어 있다. 상기 분쇄 매트릭스는 분쇄 매트릭스가 생물학적 활성 물질과 함께 약제로 도입될 수 있는 정도로 상당한 유연성을 제공한다는 점에서 매우 유리하다.

[0112] 매우 바람직한 양태로, 분쇄 매트릭스는 생물학적 활성 물질보다 경질이며, 따라서 본 발명의 건식 밀링 조건하에서 활성 물질의 용해 프로파일을 개선할 수 있다. 이론적인 결부없이, 이러한 상황에서 제분가능한 분쇄 매트릭스는 제2 경로를 통해 본 발명의 이점을 제공할 것으로 판단되며, 건식 밀링 조건하에 생성된 분쇄 매트릭스의 소형 입자는 생물학적 활성 물질과 더 많이 상호작용을 한다. 분쇄 매트릭스의 양 대 생물학적 활성 물질의 양, 및 분쇄 매트릭스의 물리적 분해 정도는 상기 활성 물질의 입자의 재응집의 억제를 개선하기에 충분하다. 바람직하게 분쇄 매트릭스의 양 대 생물학적 활성 물질의 양, 및 분쇄 매트릭스의 물리적 분해 정도는 나노 미립자 형태로 상기 활성물질의 입자의 재응집을 억제하기에 충분하다.

[0113] 분쇄 매트릭스는 예를 들어, 매트릭스가 기계-화학적 반응을 거치도록 의도적으로 선택되는 경우를 제외하고는, 일반적으로 본 발명의 밀링 조건하에서 생물학적 활성 물질과 화학적으로 반응성이 있도록 선택되지 않는다. 이 반응으로 유리 염기 또는 산은 염으로 전환되거나, 이의 반대 현상이 일어난다.

[0114] 상술한 바와 같이, 본 발명의 방법은 생물학적 활성 물질과 밀링될 분쇄 매트릭스를 필요로 한다; 즉, 분쇄 매트릭스는 본 발명의 건식 밀링 조건하에서 물리적으로 분해되어 입자 크기 감소와 동시에 생물학적 활성 물질의 미립자 형성 및 보유를 돕는다. 필요한 정확한 분해 정도는 분쇄 매트릭스 및 생물학적 활성 물질의 특정 성질, 생물학적 활성 물질 대 분쇄 매트릭스의 비, 및 생물학적 활성 물질을 포함하는 입자의 입자 크기 분포에 따라 달라질 것이다.

[0115] 필요한 분해를 제공하기 위해 필요한 분쇄 매트릭스의 물리적 성질은 정확한 밀링 조건에 좌우된다. 예를 들어, 경질 분쇄 매트릭스는 보다 격렬한 건식 밀링 조건에서 처리하는 경우에 충분한 정도로 분해될 수 있다. 건식 밀링 조건하에서 제제의 분해 정도를 좌우할 분쇄 매트릭스의 물리적 성질은 경도, 파괴 인성 및 취성도 등의 지수로 측정되는 경도, 견고성도를 포함한다.

[0116] 처리동안 입자를 반드시 파괴(fracture)시켜 밀링동안 복합 마이크로구조가 발생하도록 하기 위해, 생물학적 활성 물질의 경도가 낮은 (전형적인 모스(Mohs) 경도가 7 미만) 것이 바람직하다. 바람직하게, 경도는 모스 경도 스케일로 측정된 것으로 3 미만이다.

[0117] 바람직하게, 분쇄 매트릭스는 저마모성(low-abrasivity)이다. 매질 밀의 밀링 바디 및/또는 밀링 챔버에 의한 분쇄 매트릭스중 생물학적 활성 물질의 혼합물의 오염을 최소화하기 위해 저마모성인 것이 바람직하다. 밀링-기반 오염물 수준을 측정하여 간접 마모성 표시를 구할 수 있다.

[0118] 바람직하게, 분쇄 매트릭스는 건식 밀링동안 응집 경향이 낮다. 밀링중 응집 경향을 객관적으로 정량화하는 것이 어렵긴 하지만, 건식 밀링이 진행됨에 따라 매질 밀의 밀링 바디 및 밀링 챔버상에서 분쇄 매트릭스의 "케이킹" 수준을 주관적으로 측정하는 것은 가능하다. 분쇄 매트릭스는 무기 또는 유기 물질일 수 있다.

[0119] 일 구체예로, 분쇄 매트릭스는 다음중에서 선택되는 단일 물질 또는 2 이상의 물질의 조합물일 수 있다: 폴리올(당 알콜), 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 만니톨, 소르비톨, 이소말트, 자일리톨, 말티톨, 락티톨, 에리스리톨, 아라비톨, 리비톨, 모노사카라이드, 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 글루코스, 프럭토스, 만노스, 갈락토스, 디사카라이드 및 트리사카라이드, 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 무수 락토스, 락토스 모노하이드레이트, 수크로스, 말토스, 트레할로스, 폴리사카라이드, 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 말토덱스트린, 덱스트린, 이

눌린, 덱스트레이트, 폴리덱스트로스, 다른 탄수화물, 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 전분, 밀가루, 옥수수가루, 쌀가루, 쌀 전분, 타피오카가루, 타피오카 전분, 감자가루, 감자 전분, 다른 가루 및 전분, 대두가루, 대두 밀 또는 다른 대두 제품, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 미정질 셀룰로스 기반의 공블렌드 부형제, 화학적으로 변형된 부형제, 예컨대 전호화 (또는 부분) 전분, 변형 셀룰로스, 예컨대 HPMC, CMC, HPC, 장용 폴리머 코팅, 예컨대 하이프로멜로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (Aquacoat®), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (Sureteric®), 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (AQOAT®), 및 폴메타크릴레이트 (Eudragit® 및 아크릴- EZE®), 유제품, 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 분유, 탈지 분유, 다른 우유 고형분 및 유도체, 다른 기능성 부형제, 유기산, 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 시트르산, 타르타르산, 말산, 말레산, 푸마르산, 아스코르브산, 숙신산, 유기산의 접합염, 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 시트르산나트륨, 타르트산나트륨, 말산나트륨, 아스코르브산나트륨, 시트르산칼륨, 타르트산칼륨, 말레산칼륨, 아스코르브산칼륨, 무기물, 예컨대 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산마그네슘, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 및 탄산칼슘, 제2 인산칼슘, 제3 인산칼슘, 황산나트륨, 염화나트륨, 메타중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 염화암모늄, 글라우버 염, 탄산암모늄, 중황산나트륨, 황산마그네슘, 명반, 염화칼륨, 황산수소나트륨, 수산화나트륨, 결정성 수산화물, 탄산수소염, 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘 및 바륨이 예시되나 이로 한정되지 않는 약학적으로 허용가능한 알칼리 금속의 탄산수소염, 암모늄 염 (또는 휘발성 아민염), 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 염화암모늄, 메틸아민 하이드로클로라이드, 브롬화암모늄, 다른 무기물, 예를 들어 (한정되는 것은 아님), 서멀 실리카, 쵸크, 운모, 실리카, 알루미나, 이산화티탄, 탈크, 카올린, 벤토나이트, 헥토라이트, 삼규산마그네슘, 다른 클레이 또는 클레이 유도체 또는 규산알루미늄, 계면활성제 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 설페이트, 나트륨 세틸 설페이트, 나트륨 세토스테아릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 데옥시콜산나트륨, N-라우로일사르코신 나트륨 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세롤 디스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 카프릴레이트, 글리세릴 올레에이트, 벤잘코늄 클로라이드, CTAB, CTAC, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸피리디늄 브로마이드, 벤제토늄 클로라이드, PEG 40 스테아레이트, PEG 100 스테아레이트, 폴록사머 188, 폴록사머 338, 폴록사머 407, 폴리옥실 2 스테아릴 에테르, 폴리옥실 100 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 스테아릴 에테르, 폴리옥실 10 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 세틸 에테르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 61, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유, 폴리옥실 60 피마자유, 폴리옥실 100 피마자유, 폴리옥실 200 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 60 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 100 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 200 수소첨가 피마자유, 세토스테아릴 알콜, 마크로겔 15 하이드록시스테아레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리올레에이트, 수크로스 팔미테이트, 수크로스 스테아레이트, 수크로스 디스테아레이트, 수크로스 라우레이트, 글리코콜산, 글리콜산나트륨, 콜산, 콜산나트륨, 데옥시콜산나트륨, 데옥시콜산, 타우로콜산나트륨, 타우로콜산, 타우로데옥시콜산나트륨, 타우로데옥시콜산, 대두레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드, 칼슘 도데실벤젠 설포네이트, 나트륨 도데실벤젠 설포네이트, 디이소프로필 나프탈렌설포네이트, 에리스리톨 디스테아레이트, 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물, 노닐페놀 에톡실레이트 (poe-30), 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 폴리옥시에틸렌 (15) 탤로알킬아민, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물, 나트륨 알킬벤젠 설포네이트, 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 메틸 나프탈렌 포름알데하이드 설포네이트, 나트륨 n-부틸 나프탈렌 설포네이트, 트리데실 알콜 에톡실레이트 (poe-18), 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르, 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트, 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민.

[0120] 바람직한 구체예에 있어서, 분쇄 매트릭스는 제약 업자들에 의해 GRAS로 간주되는 (일반적으로 안전한 것으로 간주되는) 매트릭스이다.

[0121] 또 다른 바람직한 측면으로, 2 이상의 적합한 매트릭스, 예컨대 상술된 것의 배합물이 개선된 성질, 예컨대 케이킹 감소 및 보다 큰 입자 크기 감소 개선을 제공하기 위해 분쇄 매트릭스로 사용될 수 있다. 매트릭스가 상이한 용해도를 가짐으로써 한 매트릭스의 제거 또는 부분적 제거가 가능하면서 다른 매트릭스 또는 다른 매트릭스 부분은 남겨 생물학적 활성 물질의 캡슐화 또는 부분 캡슐화를 재공하는 경우, 조합 매트릭스가 또한 유리할 수 있다.

[0122] 본 방법의 또 다른 매우 바람직한 측면은 매트릭스 중에 적합한 밀링 조제를 포함시켜 밀링 성능을 개선하는 것

이다. 밀링 성능 개선은 예컨대, 케이킹 감소 또는 밀로부터 분말의 고도 회수를 들 수 있으나, 이들로만 한정되는 것은 아니다.

[0123] 적합한 밀링 조제의 예에는 계면활성제, 폴리머 및 무기물, 예컨대 실리카 (콜로이드성 실리카 포함), 규산알루미늄 및 클레이가 포함된다.

[0124] 적합한 밀링 조제를 만들 수 있는 계면활성제는 광범위하다. 매우 바람직한 형태는 계면활성제가 고체이거나, 또는 고체로 제조될 수 있는 것이다. 바람직하게, 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴록사머, 폴록사민, 사르코신 기반 계면활성제, 폴리소르베이트, 지방족 알콜, 알킬 및 아릴 설페이트, 알킬 및 아릴 폴리에테르 설포네이트 및 다른 설페이트 계면활성제, 트리메틸 암모늄 기반 계면활성제, 레시틴 및 다른 포스포리피드, 담즙산염, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 수크로스 지방산 에스테르, 알킬 글루코피라노사이드, 알킬 말토피라노사이드, 글리세롤 지방산 에스테르, 알킬 벤젠 설폰산, 알킬 에테르 카복실산, 알킬 및 아릴 포스페이트 에스테르, 알킬 및 아릴 설페이트 에스테르, 알킬 및 아릴 설폰산, 알킬 페놀 포스페이트 에스테르, 알킬 페놀 설페이트 에스테르, 알킬 및 아릴 포스페이트, 알킬 폴리사카라이드, 알킬아민 에톡실레이트, 알킬-나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물, 설포숙시네이트, 리그노설포네이트, 세토-올레일 알콜 에톡실레이트, 축합 나프탈렌 설포네이트, 디알킬 및 알킬 나프탈렌 설포네이트, 디알킬 설포숙시네이트, 에톡실화 노닐페놀, 에틸렌 글리콜 에스테르, 지방 알콜 알콕실레이트, 수소첨가 탤로알킬아민, 모노-알킬 설포숙시나메이트, 노닐 페놀 에톡실레이트, 나트륨 올레일 N-메틸 타우레이트, 탤로알킬아민, 선형 및 분지형 도데실벤젠 설폰산으로 구성된 군중에서 선택된다.

[0125] 바람직하게는, 계면활성제는 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 설페이트, 나트륨 세틸 설페이트, 나트륨 세토스테아릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 데옥시콜산나트륨, N-라우로일사르코신 나트륨 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세롤 디스테아레이트 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 카프릴레이트, 글리세릴 올레에이트, 벤잘코늄 클로라이드, CTAB, CTAC, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸피리디늄 브로마이드, 벤제토늄 클로라이드, PEG 40 스테아레이트, PEG 100 스테아레이트, 폴록사머 188, 폴록사머 338, 폴록사머 407, 폴리옥실 2 스테아릴 에테르, 폴리옥실 100 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 스테아릴 에테르, 폴리옥실 10 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 세틸 에테르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 61, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유, 폴리옥실 60 피마자유, 폴리옥실 100 피마자유, 폴리옥실 200 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 60 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 100 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 200 수소첨가 피마자유, 세토스테아릴 알콜, 마크로겔 15 하이드록시스테아레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리올레에이트, 수크로스 팔미테이트, 수크로스 스테아레이트, 수크로스 디스테아레이트, 수크로스 라우레이트, 글리코콜산, 글리콜산나트륨, 콜산, 콜산나트륨, 데옥시콜산나트륨, 데옥시콜산, 타우로콜산나트륨, 타우로콜산, 타우로데옥시콜산나트륨, 타우로데옥시콜산, 대두 레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드, 칼슘 도데실벤젠 설포네이트, 나트륨 도데실벤젠 설포네이트, 디이소프로필 나프탈렌설포네이트, 에리스리톨 디스테아레이트, 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물, 노닐페놀 에톡실레이트 (poe-30), 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 폴리옥시에틸렌 (15) 탤로알킬아민, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물, 나트륨 알킬벤젠 설포네이트, 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 메틸 나프탈렌 포름알데하이드 설포네이트, 나트륨 n-부틸 나프탈렌 설포네이트, 트리데실 알콜 에톡실레이트 (poe-18), 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르, 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트, 비스(2-하이드록시에틸)탤로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택된다.

[0126] 바람직하게, 폴리머는 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리비닐알콜, 아크릴산 기반 폴리머 및 아크릴산 코폴리머중에서 선택된다.

[0127] 바람직하게, 밀링 조제는 0.1-10% w/w, 0.1-5% w/w, 0.1-2.5% w/w, 0.1-2% w/w, 0.1-1%, 0.5-5% w/w, 0.5-3% w/w, 0.5-2% w/w, 0.5-1.5%, 0.5-1% w/w, 0.75-1.25% w/w, 0.75-1% 및 1% w/w로 구성된 군중에서 선택되는 농도를 가진다.

[0128] 밀링 바디

[0129] 본 발명의 방법에서, 밀링 바디는 바람직하게는 화학적으로 불활성이고, 강성이다. 본 원에 사용된 용어 "화학적으로 불활성"이란 밀링 바디가 생물학적 활성 물질 또는 분쇄 매트릭스와 화학적으로 반응하지 않음을 의미한다.

[0130] 상술한 바와 같이, 밀링 바디는 밀링 공정시 실질적으로 파괴 및 부식에 내성이다.

[0131] 밀링 바디는 바람직하게는 각종 평활, 규칙적 형상, 평탄 또는 만곡 표면중 임의 것을 가질 수 있고, 날카롭거나 융기된 모서리를 갖지 않는 바디 형태로 제공된다. 예를 들어, 적합한 밀링 바디는 타원형, 난형, 구형 또는 직원형 형상의 바디 형태일 수 있다. 바람직하게, 밀링 바디는 비드, 볼, 구체, 막대, 직원형, 드럼 또는 반경-끝 직원형 (즉, 실린더와 동일한 반경의 반구형을 갖는 직원형)의 하나 이상의 형태로 제공된다.

[0132] 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 특성에 따라, 밀링 매질 바디는 바람직하게는 약 0.1 내지 30 ㎜, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 15 ㎜, 더욱 더 바람직하게는 약 3 내지 10 ㎜의 유효 중간 입자 직경 (즉, "입자 크기")을 가진다.

[0133] 밀링 바디는 미립자 형태의 다양한 물질, 예컨대 세라믹, 유리, 금속 또는 폴리머 조성물을 포함할 수 있다. 적합한 금속 밀링 바디는 전형적으로 구형이며, 일반적으로 우수한 경도 (즉, RHC 60-70), 원마도, 고내마모성, 및 좁은 크기 분포를 지니며, 예를 들어, 52100 타입의 크롬 스틸, 316 또는 440C 타입의 스테인레스강 또는 1065 타입의 카본 스틸로 제조된 볼을 포함할 수 있다.

[0134] 바람직한 세라믹은 예를 들어, 바람직하게는 충분한 경도 및 내파괴성을 가져 밀링동안 잘리거나 파쇄되지 않고 충분한 고밀도를 가지는 광범위 세라믹으로부터 선택될 수 있다. 밀링 매질에 적합한 밀도는 약 1 내지 15 g/cm^3, 바람직하게는 약 1 내지 8 g/cm^3 범위일 수 있다. 바람직한 세라믹은 동석, 산화알루미늄, 산화지르콘, 지르코니아-실리카, 이트리아-안정화 산화지르콘, 마그네시아-안정화 산화지르콘, 실리콘 니트라이드, 실리콘 카바이드, 코발트-안정화 텅스텐 카바이드 등 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0135] 바람직한 유리 밀링 매질은 구형 (예: 비드-bead)이며, 좁은 크기 분포를 갖고, 내구성이 있으며, 예를 들어, 무납 소다 석회 유리 및 보로실리케이트 유리를 포함한다. 폴리머 밀링 매질은 바람직하게는 실질적으로 구형이며, 밀링동안 잘리거나 분쇄되는 것을 피할 수 있을 정도로 충분한 경도 및 견고성도를 갖고 제품의 오염을 최소화하기 위한 내마모성을 가지면서 불순물, 예컨대 금속, 용매, 및 잔류 모노머를 함유하지 않는 다양한 폴리머 수지로부터 선택될 수 있다. 바람직한 폴리머 수지는, 예를 들어, 가교화 폴리스티렌, 예컨대 디비닐벤젠과 가교화된 폴리스티렌, 스티렌 코폴리머, 폴리아크릴레이트, 예컨대 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리카보네이트, 폴리아세탈, 비닐 클로라이드 폴리머 및 코폴리머, 폴리우레탄, 폴리아미드, 고밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 등으로부터 선택될 수 있다. (기계화학적 합성과 반대로) 물질이 매우 작은 입자 크기로 축소되도록 분쇄하기 위해 폴리머 밀링 매질을 사용하는 것에 대해, 예를 들어, 미국 특허 제5,478,705호 및 5,500,331호에 기술되었다. 폴리머 수지는 전형적으로 밀도 범위가 약 0.8 내지 3.0 g/cm^3이다. 고밀도 폴리머 수지가 바람직하다. 다른 한편으로, 밀링 매질은 폴리머 수지가 흡착된 조밀한 코어 입자를 가지는 복합 입자일 수 있다. 코어 입자는 밀링 매질로서 유용한 것으로 공지된 물질, 예를 들어, 유리, 알루미나, 지르코니아 실리카, 산화지르콘, 스테인레스강 등으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 코어 물질은 밀도가 약 2.5 g/cm^3을 초과한다.

[0136] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 밀링 매질은 강자성 물질로 형성되기 때문에 자성 분리 기술의 사용으로 밀링 매질이 마모되어 초래되는 오염물의 제거가 가능하다.

[0137] 각 형태의 밀링 바디는 그의 고유 이점을 갖는다. 예를 들어, 금속은 비중이 가장 높아서, 충격 에너지 증가로 분쇄 효율이 증가한다. 금속 비용 범위는 낮은 것에서 높은 것에 이르기 까지 다양하나, 최종 제품의 금속 오염이 문제가 될 수 있다. 비용이 저렴하고 0.004 ㎜ 정도로 낮은 비드 크기가 가능하다는 점에서, 유리가 유리하다. 그러나, 유리의 비중은 다른 매질의 것보다 떨어지며, 밀링 시간이 훨씬 더 많이 필요하다. 마지막으로, 저마모 및 오염, 세정 용이 및 고경도 측면에서 세라믹이 유리하다.

[0138] 건식 밀링

[0139] 본 발명의 건식 밀링 공정에서, 결정, 분말 등의 형태의 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스는 밀링 챔버에서 적당한 비율로 다수 밀링 바디와 조합되어 예정된 시간동안 예정된 진탕 강도로 기계적으로 진탕된다 (예컨대, 교반 존재 또는 부재). 전형적으로, 밀링 장치는 외부 진탕 적용으로 다양한 병진, 회전 또는 반전 운동, 또는

이들의 조합을 밀링 챔버 및 그의 내용물에 적용시키거나, 회전축을 통해 날, 프로펠러, 임펠러 또는 패들에서 끝나는 내부 진탕 적용에 의해서 또는 이들 두 작용의 조합으로 밀링 바디에 운동성을 부여하도록 사용된다.

[0140] 밀링동안, 밀링 바디에 부여된 운동성으로 밀링 바디와 입자 생물학적 활성 물질의 입자 및 분쇄 매트릭스 사이에 상당한 강도를 지니는 다수의 충격 또는 충돌뿐만 아니라 전단력이 인가될 수 있다. 밀링 바디에 의해 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스에 적용되는 힘의 성격 및 강도는 밀링 장치의 종류; 발생된 힘의 강도, 공정의 운동학적 측면; 밀링 바디의 크기, 밀도, 형상 및 조성; 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스 혼합물 대 밀링 바디의 비; 밀링 시간; 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 물리적 성질; 활성화동안 존재하는 대기 등을 포함하는 각종 처리 변수에 영향을 받는다.

[0141] 유리하게, 매질 밀은 기계적 압축력 및 전단 스트레스를 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스에 반복하여 연속적으로 적용할 수 있다. 적합한 매질 분쇄기는 고에너지 볼, 모래, 비드 또는 펄 밀링기, 바스켓 밀링기, 플래너터리 밀링기, 진동 작용 볼 밀링기, 다축 진탕기/믹서, 교반 볼 밀링기, 수평 소형 매질 밀링기, 다환 밀링기 등, 예를 들어 소형 밀링 매질을 포함하나, 이들에만 한정되지는 않는다. 밀링 장치는 또한 하나 이상의 회전축을 가질 수 있다. 본 발명의 바람직한 양태로, 건식 밀링 볼 분쇄기에서 수행된다. 이하 명세서 부분에서는 건식 밀링과 관련하여 볼 밀링기를 예로 들어 설명된다. 이러한 타입의 밀링기의 예로는 어트리터 밀링기, 장동 밀링기, 타워 밀링기, 플래너터리 밀링기, 진동 밀링기 및 중력 의존형 볼 밀링기가 있다. 본 발명의 방법에 따른 건식 밀링이 볼 밀링 이외의 다른 임의 적합한 수단으로 행해질 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 예를 들어, 건식 밀링은 제트 밀링기, 로드 밀링기, 롤러 밀링기 또는 크루셔 밀링기를 사용하여서도 수행될 수 있다.

[0142] 생물학적 활성 물질

[0143] 생물학적 활성 물질은 활성 약제 등, 이들로 한정되지 않는 수의학 및 인간에 사용하기 위한 화합물을 비롯한 활성 화합물을 포함한다.

[0144] 생물학적 활성 물질은 통상 당업자들에 의해서 용해 성질이 개선되기를 희망하는 물질이다. 생물학적 활성 물질은 통상적인 활성 약제 또는 약물일 수 있으나, 본 발명의 방법은 그의 통상적인 형태에 비해 입자 크기가 감소된 제제 또는 약제에도 사용될 수 있다.

[0145] 본 발명에 사용하기에 적합한 생물학적 활성 물질은 나프록센을 포함한다.

[0146] 본 발명의 배경기술에서 논의한 바와 같이, 위장 pH에서 수난용성인 생물학적 활성 물질이 제조면에서 특히 유리하고, 본 발명의 방법은 위장 pH에서 수난용성인 물질에 특히 유리하게 적용된다.

[0147] 편의상, 생물학적 활성 물질은 80 ℃를 초과할 수 있는 비냉각 건식 밀링에 전형적인 온도를 견딜 수 있다. 따라서, 융점이 약 80 ℃ 이상인 물질이 매우 적합하다. 저융점 생물학적 활성 물질의 경우, 매질 분쇄기는 냉각될 수 있으며, 그에 따라 상당히 낮은 용융 온도를 갖는 물질이 본 발명의 방법에 따라 처리될 수 있다. 예를 들어, 단순 수냉 분쇄기는 50 ℃ 아래의 온도를 유지하거나, 또는 냉수가 밀링 온도를 추가로 저하시키는데 사용될 수 있다. 당업자들이라면 고에너지 볼 분쇄기가 -30 내지 200 ℃의 임의 온도에서 행해지도록 설계될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 일부 생물학적 활성 물질의 경우, 밀링 온도를 생물학적 활성 물질의 융점보다 상당히 낮은 온도로 제어하는 것이 유리할 수 있다.

[0148] 생물학적 활성 물질은 통상적인 상업적 형태로 얻어지고/지거나, 당 업계에 공지된 기술로 제조된다.

[0149] 체 분석으로 측정하였을 때 생물학적 활성 물질의 입자 크기가 약 1000 ㎛ 미만인 것이 바람직하지만 필수적인 것은 아니다. 생물학적 활성 물질의 조 입자 크기가 약 1000 ㎛를 초과하는 경우에는, 또 다른 표준 밀링 방법을 이용하여 생물학적 활성 물질의 입자 크기를 1000 ㎛ 미만으로 감소시키는 것이 바람직하다.

[0150] 처리된 생물학적 활성 물질

[0151] 바람직하게, 본 발명의 방법에 적용되는 생물학적 활성 물질은 입자 수 기준으로 측정한 경우 평균 입자 크기가 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm, 200nm 및 100nm의 그룹으로부터 선택된 크기와 동일하거나 그 미만인 생물학적 활성 물질의 입자를 포함한다. 바람직하게, 본 발명의 방법에 적용되는 생물학적 활성 물질은 입자 부피

기준으로 측정한 경우 중간 입자 크기가 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm, 200nm 및 100 nm의 그룹으로부터 선택된 크기와 동일하거나 그 미만인 생물학적 활성 물질의 입자를 포함한다.

[0152] 바람직하게, 본 발명의 방법에 적용되는 생물학적 활성 물질은 입자 부피 기준으로 측정한 경우 입자 크기 분포의 Dx가 10,000nm, 5000nm, 3000nm, 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm, 200nm, 및 100nm과 동일하거나 그 미만으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, x가 90과 동일하거나 그 이상인 생물학적 활성 물질의 입자를 포함한다.

[0153] 상기 크기는 완전히 분산되었거나, 부분적으로 응집된 입자를 가리킨다.

[0154] 처리후 생물학적 활성 물질의 응집물

[0155] 입자 크기가 상술한 범위 내에 있는 생물학적 활성 물질의 입자를 포함하는 응집물은 상기 응집물이 상기 명시한 범위를 초과하는지 여부와 상관없이 본 발명의 영역 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 총 응집 크기가 상기 명시한 범위 내에 있는 생물학적 활성 물질의 입자를 포함하는 응집물은 본 발명의 영역 내에 포함되는 것으로 이해하여야 한다.

[0156] 사용 시간 또는 추가 처리시에 응집물의 입자 크기가 상기 명시한 범위 내에 있는 생물학적 활성 물질의 입자를 포함하는 응집물은 본 발명의 영역 내에 포함되는 것으로 이해하여야 한다.

[0157] 사용 시간 또는 추가 처리시에 입자 크기가 상술한 범위 내에 있는 생물학적 활성 물질의 입자를 포함하는 응집물은 상기 응집물이 상기 명시한 범위를 초과하는지 여부와 상관없이 본 발명의 영역 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0158] 처리 시간

[0159] 바람직하게, 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스는, 활성 물질의 용해 개선으로 매질 밀 및/또는 다수의 밀링 바디로부터의 임의 가능한 오염을 최소화하도록 하기 위해서, 분쇄 매트릭스중에 생물학적 활성 물질의 혼합물을 형성하는데 필요한 최단 시간동안 건식 밀링된다. 이러한 시간은 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스에 따라 상당히 달라지며, 1 분 정도로 짧은 시간에서 수 시간에 이르는 범위일 수 있다. 건식 밀링 시간이 2 시간을 초과하면, 생물학적 활성 물질의 분해를 야기하여 바람직하지 않은 오염물의 수준이 증가할 수 있다.

[0160] 적합한 진탕 속도 및 총 밀링 시간은 밀링 장치 및 밀링 매질의 타입 및 크기, 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스 혼합물 대 다수 밀링 바디의 중량비, 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 화학적 및 물리적 성질, 및 실험적으로 최적화될 수 있는 다른 변수로 조정된다.

[0161] 분쇄 매트릭스에 생물학적 활성 물질의 포함 및 생물학적 활성 물질로부터 분쇄 매트릭스 분리

[0162] 바람직한 측면으로, 분쇄 매트릭스는 생물학적 활성 물질로부터 분리되지 않고 최종 생성물중에 생물학적 활성 물질과 유지된다. 바람직하게, 분쇄 매트릭스는 약학 제품의 GRAS인 것으로 간주된다.

[0163] 다른 측면으로, 분쇄 매트릭스는 생물학적 활성 물질로부터 분리된다. 일 측면으로, 분쇄 매트릭스가 완전히 밀링되지 않은 경우, 밀링되지 않은 분쇄 매트릭스는 생물학적 활성 물질로부터 분리된다.

[0164] 또 다른 측면으로, 밀링된 분쇄 매트릭스의 적어도 일부가 생물학적 활성 물질로부터 분리된다.

[0165] 분쇄 매트릭스의 10%, 25%, 50%, 75%, 또는 실질적으로 전부를 포함하나, 이들에 한정되지 않는 분쇄 매트릭스의 임의 부분이 제거될 수 있다.

[0166] 본 발명의 일부 구체예에서, 밀링된 분쇄 매트릭스의 상당 부분은 생물학적 활성 물질을 포함하는 입자와 유사하고/하거나 그보다 작은 크기의 입자를 포함할 수 있다. 생물학적 활성 물질을 포함하는 입자로부터 분리되는 밀링된 분쇄 매트릭스 부분이 생물학적 활성 물질을 포함하는 입자와 유사하고/하거나 그보다 작은 크기의 입자를 포함하는 경우, 크기 분포에 기초한 분리 기술은 적용할 수 없다.

[0167] 이 경우, 본 발명의 방법은 정전기적 분리, 자성 분리, 원심분리 (밀도 분리), 유체학적 분리, 부유를 포함하나 이들에 한정되지 않는 기술에 의해 생물학적 활성 물질로부터 밀링된 분쇄 매트릭스의 적어도 일부를 분리하는 것을 포함할 수 있다.

[0168] 유리하게, 생물학적 활성 물질로부터 밀링된 분쇄 매트릭스의 적어도 일부를 제거하는 단계는 선택적 용해, 세척 또는 승화와 같은 수단을 통해 수행될 수 있다.

[0169] 본 발명의 유리한 측면은 적어도 하나의 성분은 수용성이고, 적어도 하나의 성분은 수용해도가 낮은 2 이상의 성분을 가지는 분쇄 매트릭스를 사용하는 것이다. 이 경우에는 세척을 이용하여 수용성 매트릭스 성분을 제거함으로써 남겨진 매트릭스 성분에 캡슐화된 생물학적 활성 물질이 남게 된다. 본 발명의 매우 유리한 측면으로, 용해도가 낮은 매트릭스는 기능성 부형제이다.

[0170] 본 발명의 매우 유리한 측면은 (건식 밀링 조건하에서 필요한 정도로 물리적으로 분해될 수 있다는 점에서) 본 발명의 방법에 사용하기에 적절한 특정 분쇄 매트릭스가 또한 약학적으로 허용가능하며, 따라서 약제에 사용하기에 적절하다는 것이다. 본 발명의 방법이 생물학적 활성 물질로부터 분쇄 매트릭스의 완전한 분리를 포함하지 않는 경우, 본 발명은 생물학적 활성 물질 및 밀링된 분쇄 매트릭스의 적어도 일부를 다 포함하는 약제의 제조방법, 상기 제조된 약제, 및 상기 약제 형태로 투여된 치료적 유효량의 상기 생물학적 활성 물질을 이용하여 인간을 포함한 동물을 치료하는 방법을 포함한다.

[0171] 약제는 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스만을 포함할 수 있거나, 더욱 바람직하게는, 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체뿐 아니라 임의의 필요한 부형제 또는 약제 제조시 통상 사용되는 다른 유사 제제와 배합될 수 있다.

[0172] 유사하게, 본 발명의 매우 유리한 측면은 또한 (건식 밀링 조건하에서 필요한 정도로 물리적으로 분해될 수 있다는 점에서) 본 발명의 방법에 사용하기에 적절한 특정 분쇄 매트릭스가 또한 농화학적 조성물에 사용하기에 적절하다는 것이다. 본 발명의 방법이 생물학적 활성 물질로부터 분쇄 매트릭스의 완전한 분리를 포함하지 않는 경우, 본 발명은 생물학적 활성 물질 및 밀링된 분쇄 매트릭스의 적어도 일부를 다 포함하는 농화학적 조성물의 제조방법, 상기 제조된 농화학적 조성물, 및 상기 조성물의 사용방법을 포함한다.

[0173] 농화학적 조성물은 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스만을 포함할 수 있거나, 더욱 바람직하게는, 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스는 하나 이상의 허용가능한 담체뿐 아니라 임의의 필요한 부형제 또는 농화학적 조성물 제조시 통상 사용되는 다른 유사 제제와 배합될 수 있다.

[0174] 본 발명의 특정 일 양태로, 분쇄 매트릭스는 약제에 사용하기에 적합하며, 입자 크기에 좌우되지 않는 방법으로 생물학적 활성 물질로부터 용이하게 분리될 수 있다. 이러한 분쇄 매트릭스에 대해서는 이하 본 발명의 상세한 설명에 기술되어 있다. 상기 분쇄 매트릭스는 분쇄 매트릭스가 생물학적 활성 물질과 함께 약제로 도입될 수 있는 정도로 상당한 유연성을 제공한다는 점에서 매우 유리하다.

[0175] 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 혼합물은 밀링 바디로부터 분리되어 밀에서 제거될 수 있다.

[0176] 일 구체예로, 분쇄 매트릭스는 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 혼합물로부터 분리된다. 분쇄 매트릭스가 완전히 밀링되지 않은 경우, 밀링되지 않은 분쇄 매트릭스는 생물학적 활성 물질로부터 분리된다. 또 다른 측면으로, 밀링된 분쇄 매트릭스의 적어도 일부가 생물학적 활성 물질로부터 분리된다.

[0177] 밀링 바디는 건식 밀링 공정시에 파괴 및 부식에 실질적으로 내성이 있다. 생물학적 활성 물질의 양에 대비한 분쇄 매트릭스의 양, 및 분쇄 매트릭스의 밀링 정도는 밀링된 활성 물질의 입자 크기를 감소시키기에 충분하다.

[0178] 분쇄 매트릭스는 매트릭스가 기계-화학적 반응을 거치도록 의도적으로 선택되는 경우를 제외하고는, 본 발명의 방법의 건식 밀링 조건하에서 약학 물질과 화학적으로나 기계적으로 반응성이 없다. 이 반응으로 유리 염기 또는 산은 염으로 전환되거나, 이의 반대 현상이 일어난다.

[0179] 바람직하게, 약제는 고체 복용형이나, 당업자들에 의해 다른 복용형도 제조될 수 있다.

[0180] 일 양태로, 다수의 밀링 바디로부터 상기 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 혼합물을 분리하는 단계 후, 약제 제조에 상기 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 혼합물을 사용하는 단계 전에, 방법은 상기 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 혼합물로부터 분쇄 매트릭스의 일부를 제거하여 생물학적 활성 물질이 풍부한 혼합물을 제공하는 단계; 및 약제 제조에 상기 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 혼합물, 더욱 특히 약제제에 있어서 생물학적 활성 물질 형태가 풍부한 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 혼합물을 사용하는 단계

를 포함할 수 있다.

[0181] 본 발명은 상기 방법으로 제조된 약제, 및 상기 약제 형태로 투여된 치료적 유효량의 상기 생물학적 활성 물질을 이용하여 인간을 포함한 동물을 치료하는 방법을 포함한다.

[0182] 본 발명의 또 다른 구체예로, 촉진제 또는 촉진제 배합물이 또한 밀링된 혼합물에 포함된다. 본 발명에 사용하기에 적절한 이러한 촉진제로는 희석제, 계면활성제, 폴리머, 결합제, 충전제, 윤활제, 감미제, 향미제, 방부제, 완충제, 습윤제, 붕해제, 발포제 및 약제의 일부를 형성할 수 있는 제제, 예를 들면 고체 복용형, 또는 다른 특정 약물 전달에 필요한 기타 부형제, 예컨대 *Medicinal and Pharmaceutical Compositions* 제목 아래에 기술되어 있는 제제 및 매질, 또는 이들의 임의 조합이 포함된다.

[0183] 생물학적 활성 물질 및 조성물

[0184] 본 발명은 본 발명의 방법에 따라 제조된 약학적으로 허용가능한 물질, 이러한 물질을 포함하는 조성물, 상기 물질을 밀링 조제, 촉진제의 존재 또는 부재하에, 분쇄 매트릭스, 분쇄 매트릭스의 적어도 일부와 함께, 또는 분쇄 매트릭스 없이 포함하는 조성물을 포함한다.

[0185] 본 발명의 조성물내에 약학적으로 허용가능한 물질은 약 0.1 내지 약 99.0 중량%의 농도로 존재한다. 바람직하게, 조성물내 약학적으로 허용가능한 물질의 농도는 약 5 내지 약 80 중량%이지만, 10 내지 약 50 중량%의 농도가 매우 바람직하다. 바람직하게, (필요에 따라) 분쇄 매트릭스의 임의 부분을 임의로 후속 제거하기전 조성물에서, 상기 농도는 약 10 내지 15 중량%, 15 내지 20 중량%, 20 내지 25 중량%, 25 내지 30 중량%, 30 내지 35 중량%, 35 내지 40 중량%, 40 내지 45 중량%, 45 내지 50 중량%, 50 내지 55 중량%, 55 내지 60 중량%, 60 내지 65 중량%, 65 내지 70 중량%, 70 내지 75 중량% 또는 75 내지 80 중량% 범위일 것이다. 분쇄 매트릭스의 일부 또는 전부가 제거되는 경우, 조성물중 약학적으로 허용가능한 물질의 상대 농도는 제거되는 분쇄 매트릭스의 양에 따라 상당히 높아질 수 있다. 예를 들어, 분쇄 매트릭스의 전부가 제거되는 경우, 제제중 입자의 농도는 100 중량%에 근접할 수 있다(촉진제의 존재하).

[0186] 본 발명에 따라 제조된 조성물은 약학적으로 허용가능한 물질의 단일 종만을 포함하는 것에 한하지 않는다. 따라서, 복수종의 약학적으로 허용가능한 물질이 조성물중에 존재할 수 있다. 복수종의 약학적으로 허용가능한 물질이 존재하는 경우, 형성된 조성물은 건식 밀링 단계로 제조될 수 있거나, 또는 약학적으로 허용가능한 물질을 별도로 제조하고 배합하여 단일 조성물을 형성할 수 있다.

[0187] 약제

[0188] 본 발명의 약제는 약학적으로 허용가능한 물질을 임의로 분쇄 매트릭스 또는 분쇄 매트릭스의 적어도 일부와 함께, 밀링 조제, 촉진제의 존재 또는 부재하에, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체뿐 아니라 약학적으로 허용가능한 조성물의 제조시 통상 사용되는 다른 제제와 배합하여 포함할 수 있다.

[0189] 본 원에 사용된 "약학적으로 허용가능한 담체"는 생리적으로 상용성인 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 바람직하게, 담체는 비경구 투여, 정맥내, 복강내, 근육내, 설하, 폐, 경피 또는 경구 투여에 적합하다. 약학적으로 허용가능한 담체는 멸균 주사 용액 또는 분산물의 즉석 제제용 멸균 수용액 또는 분산물 및 멸균 분말을 포함한다. 약제를 제조하는데 이러한 매질 및 제제를 사용하는 것은 업계에 주지 사실이다. 임의 통상적인 매질 또는 제제가 약학적으로 허용가능한 물질과 비상용성인 경우를 제외하고, 본 발명에 따른 약학 조성물의 제조에 이들을 사용하는 것이 구상된다.

[0190] 본 발명에 따른 약학적으로 허용가능한 담체는 하기예 (1) 내지 (13) 중 하나 이상을 포함할 수 있다:

[0191] (1) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리비닐알콜, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈-폴리비닐아크릴레이트 코폴리머, 셀룰로스 유도체, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 카복시메틸에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 폴리아크릴레이트 및 폴리메타크릴레이트, 우레아, 당, 폴리올, 및 그의 폴리머, 유화제, 구아검, 전분, 유기산 및 그의 염, 비닐 피롤리돈 및 비닐 아세테이트를 포함하나 이들에 한정되지 않는 계면활성제 및 폴리머; 및/또는

[0192] (2) 각종 셀룰로스 및 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 미결정질 셀룰로스와 같은 결합제; 및/또는

[0193] (3) 락토스 모노하이드레이트, 무수 락토스, 미결정질 셀룰로스 및 각종 전분과 같은 충전제; 및/또는

[0194] (4) 콜로이드성 이산화규소, 탈크, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 실리카겔을 비롯한 압축될 분말의 유동성에 작용하는 제제와 같은 윤활제; 및/또는

[0195] (5) 수크로스, 자일리톨, 사카린 나트륨, 사이클라메이트, 아스파탐 및 아세설팜 K를 비롯한 임의의 천연 또는 인공 감미제와 같은 감미제; 및/또는

[0196] (6) 향미제; 및/또는

[0197] (7) 소르브산칼륨, 메틸파라벤, 프로파라벤, 벤조산 및 그의 염, 파라하이드록시벤조산의 다른 에스테르, 예컨대 부틸파라벤, 알콜, 예컨대 에틸 또는 벤질 알콜, 페놀 화합물, 예컨대 페놀, 또는 사급 화합물, 예컨대 벤잘코늄 클로라이드와 같은 방부제; 및/또는

[0198] (8) 완충제; 및/또는

[0199] (9) 약학적으로 허용가능한 불활성 충전제, 예컨대 미정질 셀룰로스, 락토스, 제2 인산칼슘, 사카라이드, 및/또는 이들의 임의 혼합물과 같은 희석제; 및/또는

[0200] (10) 콘 전분, 감자 전분, 옥수수 전분, 및 변성 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 이들의 혼합물과 같은 습윤제; 및/또는

[0201] (11) 붕해제; 및/또는

[0202] (12) 유기산 (예: 시트르산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 아디프산, 숙신산 및 알긴산 및 무수물 및 산 염), 또는 탄산염 (예: 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산마그네슘, 나트륨 글리신 카보네이트, L-라이신 카보네이트 및 아르기닌 카보네이트) 또는 중탄산염 (예; 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨)과 같은 발포 결합제 등의 발포제; 및/또는

[0203] (13) 다른 약학적으로 허용가능한 부형제.

[0204] 동물 및 특히 인간에 사용하기에 적합한 본 발명의 약제는 전형적으로 제조 및 저장 조건하에서 안정하여야 한다. 생물학적 활성 물질을 포함하는 본 발명의 약제는 고체, 용액, 마이크로에멀젼, 리포좀이나 고약물 농도에 적합한 다른 규칙적 구조로서 제형화될 수 있디. 본 발명의 약제중 생물학적 활성 물질의 실제 용량 수준은 생물학적 활성 물질의 특성뿐 아니라 생물학적 활성 물질의 제공 및 투여 이점으로 인한 효율 증가 잠재성 (예를 들면, 생물학적 활성 물질의 용해도 증가, 보다 신속한 용해, 표면적 증가 등)에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 원에 사용된 "치료적 유효량"은 동물에서 치료 반응을 일으키는데 필요한 생물학적 활성 물질의 양을 가리킨다. 그의 유효한 사용량은 필요한 치료 효과; 투여 경로; 생물학적 활성 물질의 효능; 필요한 치료기간; 치료할 질병의 단계 및 경중도; 환자의 체중 및 일반적인 건강 상태; 및 처방 의사의 판단에 따라 달라질 것이다.

[0205] 또 다른 구체예로, 본 발명의 생물학적 활성 물질은 임의로 분쇄 매트릭스 또는 분쇄 매트릭스의 적어도 일부와 함께, 다른 생물학적 활성 물질 또는 심지어는 동일한 생물학적 활성 물질과 배합될 수 있다. 후자의 구체예에서, 초기에는 생물학적 활성 물질로부터 방출되고, 나중에는 평균 크기다 더 큰 생물학적 활성 물질로부터 방출되는 것과 같이, 방출 특성이 상이한 약제가 구현될 수 있다.

[0206] 나프록센 조성물의 약물 동태학적 성질

[0207] 약물 동태학적 인자를 결정하기에 적절한 동물 모델은 선행기술에 기술되어 있으며, 예를 들면 미국특허 제7,101,576호에 기술된 작은 사냥개 모델(beagle dog model)이다.

[0208] 활성의 빠른 개시

[0209] 본 발명의 나프록센 조성물은 빠른 치료효과를 나타낸다.

[0210] 하나의 실시예에서, 투여 후 본 발명의 나프록센은 약 5 시간 미만, 약 4.5시간 미만, 약 4시간 미만, 약 3.5 시간 미만, 약 3 시간 미만, 약 2.75 시간 미만, 약 2.5 시간 미만, 약 2.25 시간 미만, 약 2 시간 미만, 약 1.75 시간 미만, 약 1.5 시간 미만, 약 1.25 시간 미만, 약 1.0 시간 미만, 약 50 분 미만, 약 40 분 미만, 약 30 분 미만, 약 25 분 미만, 약 20 분 미만, 약 15 분 미만, 약 10 분 미만, 약 5 분 미만, 또는 약 1 분 미만

의 T_{max}를 갖는다.

[0211] 증가된 생체이용률

[0212] 본 발명의 나프록센 조성물은 바람직하게 증가된 생체이용률 (AUC)을 나타내며 또한 동일 용량으로 투여한 선행 기술 조성물에 비하여 더 적은 용량을 필요로 한다. 임의의 약물 조성물은 유해 부작용을 가질 수 있다. 따라서 더 많은 용량의 통상적인 조성물로 관찰한 효과와 동일하거나 더 양호한 치료효과를 달성할 수 있는 더 낮은 용량의 약물이 바람직하다. 이러한 더 낮은 용량이 본 발명의 조성물로 실현할 수 있는데, 그 이유는 통상적인 약물 제형에 비하여 본 조성물로 관찰한 더 큰 생체이용률이란 원하는 치료효과를 얻기 위하여 더 작은 용량의 약물이 필요하다는 것을 의미하기 때문이다.

[0213] 본 발명의 조성물의 약물 동태학적 프로파일은 본 조성물을 소화하는 대상의 식이 또는 절식 상태에 의해 본질적으로 영향을 받지 않는다.

[0214] 본 발명은 본 조성물의 약물 동태학적 프로파일이 본 조성물을 소화하는 대상의 식이 또는 절식 상태에 의해 본질적으로 영향을 받지 않는 나프록센 조성물을 포함한다. 이것은 본 조성물이 절식 상태에 비해 식이 상태에서 투여된 경우에 조성물 량이나 조성물 흡수속도에 실질적인 차이가 없다는 것을 의미한다. 따라서 본 발명의 조성물은 본 조성물의 약물 동태학에 대한 식품의 효과를 실질적으로 없앤다.

[0215] 본 발명의 나프록센 조성물의 흡수에서의 차이는, 절식 상태에 비해 식이 상태에서 투여된 경우, 약 35% 미만, 약 30% 미만, 약 25% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 또는 약 3% 미만이다. 이것은 식이 상태를 유지하는데 어려움을 가진 환자를 치료하는데 특히 중요한 특징이다.

[0216] 그 외에, 바람직하게, 본 발명의 나프록센 조성물의 흡수속도(즉 T_{max})에서의 차이는, 절식 상태에 비해 식이 상태에서 투여된 경우, 약 100% 미만, 약 90% 미만, 약 80% 미만, 약 70% 미만, 약 60% 미만, 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만이거나, 또는 본질적으로 차이가 없다. 식품의 효과를 실질적으로 없애는 투약형태의 이점은 피검자가 식품과 함께 또는 식품 없이 투여량을 섭취하는 것을 보장할 필요가 없기 때문에 피검자의 편리성 증가, 피검자의 순응도 증가를 포함한다. 바람직하게 본 발명의 나프록센 조성물의 투여량의 T_{max}는 동일 용량으로 투여된 통상적인 약물 활성 조성물의 T_{max}보다 더 적다. 본 발명의 바람직한 나프록센 조성물은 표준 통상 약물 활성 조성물에 의한 비교 약물 동태학적 시험에서, 경구 현탁액, 캡슐 또는 정제 형태에서, 표준 통상 약물 활성 조성물에 의해 나타난 T_{max}에 비해 약 100% 미만, 약 90% 미만, 약 80% 미만, 약 70% 미만, 약 60% 미만, 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 25% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 또는 약 10% 미만의 T_{max}를 나타낸다.

[0217] 그 외에, 바람직하게 본 발명의 나프록센 조성물의 C_{max}는 동일 용량으로 투여된 통상적인 약물 활성 조성물의 C_{max}보다 더 크다. 본 발명의 바람직한 조성물은 표준 통상 약물 활성 조성물에 의한 비교 약물 동태학적 시험에서, 경구 현탁액, 캡슐 또는 정제 형태에서, 표준 통상 약물 활성 조성물에 의해 나타난 T_{max}에 비해 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 100% 이상, 약 110% 이상, 약 120% 이상, 약 130% 이상, 약 140% 이상, 또는 약 150% 이상의 C_{max}를 나타낸다.

[0218] 그 외에, 바람직하게 나프록센 조성물은 동일 용량으로 투여된 동일한 통상적인 조성물보다 더 큰 AUC를 갖는다. 본 발명의 바람직한 조성물은 표준 통상 약물 활성 조성물에 의한 비교 약물 동태학적 시험에서, 경구 현탁액, 캡슐 또는 정제 형태에서, 표준 통상 약물 활성 조성물에 의해 나타난 AUC에 비해 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 100% 이상, 약 110% 이상, 약 120% 이상, 약 130% 이상, 약 140% 이상, 또는 약 150% 이상의 AUC를 갖는다.

[0219] 특정의 표준 약물 동태학적 프로토콜은 조성물의 투여 후에 인간의 혈장 농도 프로파일을 측정하는데 사용할 수 있으며, 따라서 상기 조성물이 본 명세서에 기술된 약물 동태학적 기준을 만족시키는지 여부를 입증한다. 예를

들면, 불규칙 단일 용량 교차분석이 건강한 어른 인간 대상자의 그룹을 이용하여 수행할 수 있다. 대상자의 수는 통계분석에서 적절한 변동 조절을 제공하기에 충분해야 하고, 또한 특정한 목적으로 더 작은 그룹이 만족하더라도 전형적으로 약 10 또는 그 이상이어야 한다. 각각의 대상자는 하루 밤 절식 후 정상적으로 약 오전 8시에 조성물의 시험 제형의 단일 용량 (예, 300mg)을 제로 시간으로 경구 투여 받는다. 대상자는 계속 절식하고 조성물의 투여 후에 약 4시간 동안 바른 자세로 유지한다. 혈액 시료는 투여 (예 15분) 전에 및 투여 후 여러 간격으로 각각의 대상자로부터 수집한다. 본 목적을 위하여, 첫 번째 시간 내에 여러 시료를 취하고 그 후에 빈번하지 않게 취하는 것이 바람직하다. 설명적으로, 혈액 시료는 투여 후 15, 30, 45, 60 및 90 분에서, 투여 후 2 내지 10 시간마다 수집할 수 있다. 추가적인 혈액 시료는 또한 나중에 취할 수 있으며, 예를 들면 투여 후 12 및 24시간에서 취할 수 있다. 시료 대상자가 두 번째 시험 제형의 분석을 위해 사용되는 경우, 적어도 7일의 기간이 두 번째 제형의 투여 전에 지나야 한다. 혈장은 원심분리에 의해 혈액 시료로부터 분리되며, 분리된 혈장은 바리데이트(validated) 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 액체 크로마토그래피 질량 분석(LCMS) 절차에 의해 조성을 위해 분석한다. 본 명세서에서 인용된 조성물의 혈장 농도는 유리(free) 및 결합 조성물을 포함하는 총 농도를 의미하는 것이다.

[0220] 원하는 약물 동태학적 프로파일을 제공하는 임의의 제형은 본 발명에 따른 투여에 적합하다. 이러한 프로파일을 제공하는 대표적 유형의 제형은 조성물의 액체 분산액 및 고체이다. 액체 분산액 매체가 조성물이 매우 낮은 용해도를 갖는 것인 경우, 입자들은 현탁된 입자로서 존재한다. 입자가 더 작으면 제형이 원하는 약물 동태학적 프로파일을 나타내는 가능성이 더 높아진다.

[0221] 따라서 본 발명의 나프록센은 대상자에게 투여 시 흡수 속도, 용량 효력, 효능 및 안정성의 적어도 하나에 의해 측정시 표준 참조 인도메타신 조성물과 비교하여 개선된 약물 동태학적 및/또는 약물 역학적 프로파일을 제공한다.

[0222] 생물학적 활성 물질을 포함하는 약제의 투여 방식

[0223] 본 발명의 약제는 약학적으로 허용가능한 임의의 방식, 예컨대 경구, 직장, 폐, 질내, 국소 (분말, 연고제 또는 점적제), 경피, 비경구 투여, 정맥내, 복강내, 근육내, 설하, 또는 구강 또는 비강 스프레이에 의해 인간을 비롯한 동물에 투여될 수 있다.

[0224] 경구 투여용 고체 복용형은 캡슐, 정제, 환제, 분말제, 펠렛 및 과립을 포함한다. 또한, 예컨대 전술한 것과 같은 통상적으로 사용되는 임의의 부형제 및 일반적으로 5-95% 및 더욱 바람직하게는 10%-75% 농도의 생물학적 활성 약제를 포함하는 약학적으로 허용가능한 비독성 경구 조성물이 형성될 것이다.

[0225] 본 발명의 약제는 허용가능한 담체, 바람직하게는 수성 담체에 현탁된 생물학적 활성 약제의 용액으로서 비경구적으로 투여될 수 있다. 각종 수성 담체, 예를 들면, 물, 완충용수, 0.4% 염수, 0.3% 글리신, 히알루론산 등이 사용될 수 있다. 이들 조성물은 통상적인 주지의 멸균화 기술로 멸균될 수 있거나, 또는 멸균 여과될 수 있다. 생성된 수용액은 그대로 사용되도록 패키징되거나, 동결건조될 수 있으며, 동결건조된 제제는 투여전에 멸균 용액과 배합된다.

[0226] 에어로졸 투여의 경우, 본 발명의 약제는 바람직하게는 계면활성제 또는 폴리머 및 추진제와 함께 공급된다. 계면활성제 또는 폴리머는 물론 비독성이어야 하고, 바람직하게는 추진제에 용해되어야 한다. 이의 대표적인 예는 탄소수 6 내지 22의 지방산 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 카프로산, 옥탄산, 라우르산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 올레스테르산 및 올레산과 지방족 다가 알콜 또는 그의 사이클릭 무수물의 것이다. 혼합 에스테르, 예컨대 혼합 또는 천연 글리세리드가 사용될 수 있다. 계면활성제 또는 폴리머는 조성물의 0.1-20 중량%, 바람직하게는 0.25-5%를 구성할 수 있다. 조성물의 잔량은 통상적으로 추진제이다. 비강 전달용 레시틴과 같이, 필요에 따라 담체가 또한 포함될 수 있다.

[0227] 본 발명의 약제는 또한 특정 조직, 예컨대 림프 조직에 활성 약제를 표적화하도록 제공되거나, 세포에 선택적으로 표적화된 리포좀으로 투여될 수 있다. 리포좀은 에멀젼, 폼, 미셀, 불용성 단층, 액정, 포스포리피드 분산물, 라멜라층 등을 포함한다. 이들 제제에, 복합 마이크로구조 조성물이 리포좀의 일부로, 단독으로 또는 다른 치료 또는 면역원성 조성물에 결합되거나 이와 결합된 분자와 함께 포함된다.

[0228] 상술한 바와 같이, 생물학적 활성 물질은 분쇄 매트릭스 또는 그의 적어도 일부와 함께 고체 복용형 (예: 경구 또는 좌약 투여)으로 제형화될 수 있다. 이 경우에는, 분쇄 매트릭스가 고체 상태의 안정화제로서 효과적으로

작용할 수 있기 때문에 안정화제를 첨가할 필요가 거의 없거나, 전혀 없다.

[0229] 그러나, 생물학적 활성 물질이 액체 현탁물에 사용될 경우, 생물학적 활성 물질을 포함하는 입자는, 고체 담체를 실질적으로 제거하여 배제시키거나, 또는 적어도 입자 응집이 최소화된 경우 추가로 안정화될 필요가 있다.

[0230] 치료 용도

[0231] 본 발명의 약제의 치료 용도는 통증 경감, 항염증, 편두통, 천식 및 활성 약제를 높은 생체이용성으로 투여할 필요가 있는 다른 질환을 포함한다.

[0232] 생물학적 활성 물질의 신속한 생체이용성이 요구되는 분야는 통증 경감이다. 약한 진통제, 예컨대 사이클옥스게나제 저해제 (아스피린 관련 약물)가 본 발명에 따라 약제로 제조될 수 있다.

[0233] 본 발명의 약제는 또한 안질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 즉, 생물학적 활성 물질은 생리염수중 수성 현탁물 또는 겔로서 눈에 투여하도록 제형화될 수 있다. 또한, 생물학적 활성 물질은 중추신경계에 신속히 침투하도록 코를 통해 투여하기 위한 분말형으로 제조될 수 있다.

[0234] 협심증과 같은 심혈관 질환의 치료가 또한 본 발명에 따른 생물학적 활성 물질로 혜택을 받을 수 있으며, 특히, 몰시도민이 더 좋은 생체이용성으로 유리할 수 있다.

[0235] 본 발명의 약제의 다른 치료 용도는 탈모, 성기능장애 치료, 또는 건선 피부의 치료를 포함한다.

[0236] 본 발명이 이하 비한정적인 실시예로 설명될 것이다. 실시예의 설명은 상술된 명세서 내용을 제한하기 위한 것은 아니며, 단지 본 발명의 방법 및 조성물을 구체화할 목적으로 제공되는 것이다.

[0237] **실시예**

[0238] 기본적인 발명의 개념을 벗어나지 않고 상술한 방법에 대해서 다수의 강화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것은 밀링 및 약학적 기술분야에서 숙련된 전문가에게 명백할 것이다. 예를 들어, 일부의 적용에서 생물학적 활성물질은 전처리되고, 전처리 형태로 공정에 공급될 수 있다. 이러한 변형 및 강화는 모두 그의 본질이 전술한 설명 및 첨부된 특허청구범위에 의해서 결정되는 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 여겨진다. 더구나, 이하의 실시예는 단지 설명을 목적으로 제공되며, 본 발명의 방법 또는 조성물을 한정할 의도는 아니다.

[0239] 이하의 물질들이 실시예에서 사용되었다.

[0240] 활성 약학적 성분들은 상업적 공급자들로부터 공급되었으며, 부형제들은 Sigma-Aldrich와 같은 상업적 공급자 또는 소매 상인들로부터 공급되는 한편, 식품 성분들은 소매 상인들로부터 공급되었다.

[0241] 이하의 밀링기가 분쇄실험을 위해서 사용되었다.

[0242] <u>스펙스 (Spex)-타입 밀링기:</u>

[0243] 소규모 밀링 실험은 진동 스펙스 8000D 믹서/밀링기를 사용하여 수행하였다. 12 개의 3/8" 스테인레스 강이 분쇄 매질로서 사용되었다. 분말 충전물 및 분쇄 매질은 약 75 ㎖의 내부 부피를 갖는 경화 강철 바이알 내로 부하시켰다. 밀링 후에, 밀링된 물질을 바이알로부터 배출시키고, 체질하여 분쇄 매질을 제거하였다.

[0244] <u>어트리터-타입 밀링기:</u>

[0245] 소규모 어트리터 밀링 실험은 110 ㎖ 분쇄 챔버를 갖는 1HD 유니온 프로세스 (Union Process) 어트리터 밀링기를 사용하여 수행하였다. 분쇄 매질은 330 g 5/16" 스테인레스강 볼로 구성되었다. 밀링기는 부하 포트 (loading port)를 통해, 우선 첨가되는 건조 물질에 이어서 분쇄 매질로 부하시켰다. 밀링 공정은 10-20℃로 냉각된 자켓 (jacket) 및 500 rpm으로 회전하는 샤프트 (shaft)을 사용하여 수행되었다. 밀링이 완료되면, 밀링된 물질을 밀링기로부터 배출시키고, 체질하여 분쇄 매질을 제거하였다.

[0246] 중간규모 어트리터 밀링 실험은 1 ℓ 분쇄 챔버를 갖는 1HD 유니온 프로세스 어트리터 밀링기 또는 750 ㎖ 분쇄 챔버를 갖는 1S 유니온 프로세스 어트리터 밀링기를 사용하여 수행하였다. 분쇄 매질은 3 kg의 5/16" 스테인레스강 볼, 또는 1S 어트리터에 대해서는 1.5 kg의 3/8" 스테인레스강 볼로 구성되었다. 1HD 밀링기는 부하 포트를 통해, 우선 첨가되는 건조 물질에 이어서 분쇄 매질로 부하시키는 반면에, 1S 어트리터 밀링기에는 분쇄 매질을 우선 첨가하고 이어서 건조 물질을 첨가하였다. 밀링 공정은 1HD 어트리터에서는 350 rpm으로 또는 1S 어트리터에서는 550 rpm으로 회전하는 샤프트를 갖는 10-20℃로 냉각된 자켓을 사용하여 수행되었다. 밀링이 완료되면, 밀링된 물질을 밀링기로부터 배출시키고, 체질하여 분쇄 매질을 제거하였다.

[0247] 중간 내지 대규모 어트리터 밀링 실험은 ½ 갤론 분쇄 챔버를 갖는 1S 유니온 프로세스 어트리터 밀링기를 사용하여 수행하였다. 분쇄 매질은 7 kg의 3/8" 스테인레스강 볼로 구성되었다. 밀링기는 부하 포트를 통해, 우선 첨가되는 분쇄 매질에 이어서 건조 분말로 부하시켰다. 밀링 공정은 18℃로 냉각된 자켓 및 550-555 rpm으로 회전하는 샤프트을 사용하여 수행되었다. 밀링이 완료되면, 밀링된 분말을 5 분 동안 77 rpm에서 하부 배출 포트를 통해 밀링기로부터 배출시켰다.

[0248] 대규모 어트리터 밀링 실험은 1½ 갤론 분쇄 챔버를 갖는 1S 유니온 프로세스 어트리터 밀링기를 사용하여 수행하였다. 분쇄 매질은 20 kg의 3/8" 스테인레스강 볼로 구성되었다. 밀링기는 부하 포트를 통해, 우선 첨가되는 분쇄 매질에 이어서 건조 분말로 부하시켰다. 밀링 공정은 주위온도로 냉각된 자켓 및 300 rpm으로 회전하는 샤프트을 사용하여 수행되었다. 밀링이 완료되면, 밀링된 분말을 5 분 동안 77 rpm에서 하부 배출 포트를 통해 밀링기로부터 배출시켰다.

[0249] 최대 규모 어트리터 밀링 실험은 25 갤론 분쇄 챔버를 갖는 30S 유니온 프로세스 어트리터 밀링기 (Union Process, Akron OH, USA)를 사용하여 수행하였다. 분쇄 매질은 454 kg의 3/8" 스테인레스강 볼로 구성되었다. 밀링기는 슬릿 상부 덮개 (slit top lid)를 통해, 우선 첨가되는 분쇄 매질에 이어서 건조 분말 (25 kg)로 부하시켰다. 밀링 공정은 10℃로 냉각된 자켓 및 130 rpm으로 회전하는 샤프트을 사용하여 수행되었다. 밀링이 완료되면, 밀링된 분말을 5 분 동안 77 rpm에서 하부 배출 포트를 통해 밀링기로부터 배출시켰다.

[0250] 지브테크니크 (Siebtechnik) 밀링기:

[0251] 중간규모 밀링 실험은 또한, 2 개의 1 ℓ 밀링 챔버를 갖는 지브테크니트 GSM06 (Siebtechnik, GmbH, Germany)에서 수행하였다. 각각의 챔버는 3/8"의 직경을 갖는 2.7 kg 스테인레스강 매질로 충진시켰다. 매질 및 분말은 뚜껑을 열고 부하시켰다. 밀링기는 주위온도에서 작동시켰다. 진동 속도는 표준 밀링기 세팅이었다. 밀링이 완료되면, 매질을 체질함으로써 분말로부터 분리시켰다.

[0252] 시몰로이어 (Simoloyer) 밀링기:

[0253] 중간규모 밀링 실험은 2ℓ 밀링 챔버를 갖는 시몰로이어 CM01 (ZOZ GmbH, Germany)에서 수행하였다. 분쇄 매질은 5 ㎜의 직경을 갖는 2.5 kg 스테인레스강 매질로 구성되었다. 매질을 부하 포트를 통해 부하시키고, 이어서 건조 물질을 부하시켰다. 밀링 용기는 약 18℃의 온도에서 물을 사용하여 냉각시켰다. 밀링 속도는 사이클 방식으로 작동시켰다: 2 분 동안 1300 rpm 및 0.5 분 동안 500 rpm 등등. 밀링이 완료되면, 매질을 분쇄 매질을 보유하도록 격자 밸브 (grated valve)를 사용하여 밀링기로부터 배출시켰다.

[0254] 대규모 밀링 실험은 100 ℓ 밀링 챔버를 갖는 시몰로이어 CM100 (ZOZ GmbH, Germany)에서 수행하였다. 밀링 매질은 3/16"의 직경을 갖는 100 kg 스테인레스 강 매질로 구성되었다. 분말 충전물 (11 kg)은 부하 포트를 통해, 이미 분쇄 매질을 함유하는 밀링 챔버에 첨가하였다. 밀링 챔버는 18℃로 냉각시키고, 분말은 CM-01 타입 밀링기에서 2/0.5 분 동안 1300/500 rpm의 팁 (tip) 속도에 해당하는 사이클링 모드를 사용하여 총 20 분 동안 밀링하였다. 밀링이 완료되면, 밀링물은 분말을 사이클론 내로 흡인함으로써 배출시켰다.

[0255] 하이콤 (Hicom) 밀링기:

[0256] 밀링은 480 g의 분말 충전물과 함께 14 kg의 스테인레스강 0.25" 분쇄 매질을 사용하는 누테이팅 하이콤 밀링기에서 밀링을 수행하였다. 밀링기는 매질과 분말을 전-혼합시킨 다음에 혼합물을 밀링기 상부의 부하 포트를 통해서 분쇄 챔버에 첨가함으로써 부하시켰다. 밀링은 1000 rpm에서 수행하였으며, 밀링물은 밀링기를 뒤집어서

부하 포트를 통해서 비움으로써 배출시켰다. 회수된 물질은 체질하여 분말로부터 분쇄 매질을 분리시켰다.

[0257] 상기 설정된 밀링 조건에 대한 변화는 데이터 표에서 변화 칼럼에 나타내었다. 이들 변화에 대한 주안점은 표 A에 나타낸다.

[0258] 입자 크기 측정:

[0259] 입자 크기 분포 (PSD)는 말번 하이드로 (Malvern Hydro) 2000S 펌프 유니트가 장착된 몰번 매스터사이저 (Malvern Mastersizer) 2000을 사용하여 측정하였다. 사용된 측정 세팅: 측정 시간: 12 초, 측정 사이클: 3. 최종 결과는 3 회 측정을 평균함으로써 산출하였다. 시료는 10 mM 염산 (HCl) 중의 1% PVP 5.0 ㎖에 200 mg의 밀링된 물질을 첨가하고, 1 분 동안 소용돌이를 일으킨 다음에 초음파분해시킴으로써 제조하였다. 이 현탁액으로부터, 원하는 불투명(obscuration) 레벨을 얻기에 충분한 양을 분산제 (10 mM HCl)에 첨가하였다. 필요한 경우에, 측정 셀 (cell) 내에서 내부 초음파분해 프로브를 사용하여 추가로 1-2 분의 초음파분해를 적용하였다. 측정될 활성 성분의 굴절률은 1.49-1.73의 범위였다. 이 일반적인 방법에 대한 모든 변화는 표 B에 정리되어 있다.

[0260] XRD 연구:

[0261] 분말 X-선 회절 (XRD) 패턴은 회절계 (Diffractometer) D5000, 크리스탈로플렉스(Kristalloflex)(Siemens)로 측정하였다. 측정 범위는 5-18° 2-세타였다. 슬릿 폭은 2 ㎜로 설정하였으며, 음극선튜브 (cathode-ray tube)는 40 kV 및 35 mA에서 작동시켰다. 측정치는 실온에서 기록하였다. 기록된 결과는 이어서 브루커 (Bruker) EVA 소프트웨어를 사용해서 처리하여 회절 패턴을 수득하였다.

[0262] [표 A]

[0263] 밀링 조건의 변화: 표에 보고된 조건만을 상기 보고된 조건에 비해서 변화시켰음

변화 #	밀 타입	밀링 속도 (rpm)	매질 크기 (인치)	매질 질량 (kg)	배출 속도 (rpm)
A	1HD 1 L		0.25		
B	1S 0.5 gal			5	
C	1S 0.5 gal			4	
D	1S 0.5 gal	500			
E	1S 0.5 gal	550-555			
F	1S 1.5 gal	316-318		21	
G	1S 1.5 gal	500		21	
H	1S 1.5 gal	355		21	
I	1S 1.5 gal	355		18	
J	1S 1.5 gal			21	
K	1S 1.5 gal			18.4	
L	1S 1.5 gal	400			
M	1S 1.5 gal			21	57
N	1S 1.5 gal				57
O	1S 0.5 gal	400			400
P	1S 0.5 gal	500			350
Q	하이콤		1/8		
R	하이콤			11.7	

[0264]

[0265] [표 B]

[0266] 입자 크기 측정 조건에 대한 변화

변화 #	샘플 분산제	측정 분산제	첨가 방법
1		DI 물 중의 0.1% PVP	분말 첨가
2	DI 물 중의 0.2% 플루로닉 L81	DI 물	
3		DI 물 중의 포화 글리포세이트	분말 첨가
4		DI 물 중의 포화 글리포세이트	분말 첨가
5	DI 물 중의 1% PVP	DI 물	
6		DI 물	분말 첨가
7	DI 물 중의 1% PVP	DI 물 중의 포화 크레아틴	
8	DI 물 중의 1% PVP	10 mM HCl	
9	DI 물 중의 0.2% 플루로닉 L81	1 M HCl로 산성화	
10	DI 물 중의 1% PVP	DI 물 중의 0.1% PVP	
11	DI 물 중의 1% PVP	DI 물 중의 1% PVP	
12			PSD 측정 전에 여과

[0267]

[0268]

[0269] 약어:

[0270] HCl: 염산

[0271] Nap: 나프록센산

[0272] PSD: 입자 크기 분포

[0273] PVP: 폴리비닐 피롤리돈

[0274] RI: 굴절률

[0275] Rpm: 분당 회전

[0276] SLS: 나트륨 라우릴 설페이트

[0277] SSB: 스테인레스강 볼

[0278] XRD: X-선 회절

[0279] 데이터 표에서 사용된 그 밖의 다른 약어는 이하의 표 C (활성물질에 대한 것), 표 D (매트릭스에 대한 것) 및 표 E (계면활성제에 대한 것)에 나열한다. 데이터 표에서는 실시예 번호를 갖는 단일 문자 약어를 사용하여 표 내의 특정한 시료 번호를 나타내었다. 도면에 나타낸 데이터 표에서 계면활성제, 매트릭스의 사용은 상호교환할 수 있으며, 반드시 해당 물질의 성질을 정의하는 것은 아니다.

[0280] [표 C]

[0281] 활성 약학적 성분에 대해서 사용된 약어

API 명칭	약어
2,4-디클로로페녹시아세트산	2,4D
안트라퀴논	ANT
셀레콕시브	CEL
실로스타졸	CIL
시프로플록사신	CIP
크레아틴 일수화물	CRM
사이클로스포린 A	CYA
디클로페낙산	DIC
글리포세이트	GLY
할루설푸론	HAL
인도메타신	IND
만코제브	MAN
멜록시캄	MEL
나프록센	MTX
메트설푸론	MET
나프록센산	NAA
나프록센 나트륨	NAS
프로게스테론	PRO
살부타몰	SAL
황	SUL
트리베누란	TRI

[0282]

[0283] [표 D]

[0284] 부형제에 대해 사용된 약어

매트릭스 명칭	약어
탄산칼슘	CAC
글루코스	GLU
락토스 무수물	LAA
락토스 모노하이드레이트	LAC
락토스 모노하이드레이트 식품 등급	LFG
말산	MAA
말티톨	MAL
만니톨	MAN
중탄산나트륨	SB
염화나트륨	SC
소르비톨	SOR
수크로스	SUC
타르타르산	TA
시트르산삼나트륨 디하이드레이트	TCD
웨이 분말	WP
자일리톨	XYL

[0285]

[0286] [표 E]

[0287] 계면활성제에 대해 사용된 약어

계면활성제 명칭	약어
에어로실 R972 실리카	AS
벤잘코늄 클로라이드	BC
브리즈700	B700
브리즈76	B76
크레모포어 EL	CEL
크레모포어 RH-40	C40
데스코픽스 (Dehscofix) 920	D920
나트륨 도쿠세이트	DS
콜리돈 25	K25
크래프트스퍼즈 (Kraftsperse) 1251	K1251
레시틴	LEC
폴록사머 188	P188
미정질 셀룰로즈	MCC
폴록사머 407	P407
폴리에틸렌 글리콜 3000	P3000
폴리에틸렌 글리콜 8000	P8000
폴리옥시에틸렌 40 스테아레이트	P40S
폴리비닐 피롤리돈 (콜리돈 30)	PVP
프리멜로즈 (Primellose)	PML
프리모젤 (Primojel)	PRI
나트륨 데옥시콜레이트	SDC
나트륨 도데실 설페이트	SDS
나트륨 도데실벤젠설폰산	SDA
나트륨 N-라우로일 사르코신	SNS
나트륨 옥타데실 설페이트	SOS
나트륨 펜탄 설포네이트	SPS
솔루플러스 (Soluplus) HS15	SOL
테릭 (Teric) 305	T305
터스퍼스 (Tersperse) 2700	T2700
터위트 (Terwet) 1221	T1221
터위트 3785	T3785
트윈 80	T80

[0288]

[0289] **실시예 1: 스펙스 (Spex) 밀링**

[0290] 다양한 조합의 광범한 활성물질, 매트릭스 및 계면활성제를 스펙스 밀링기를 사용하여 밀링하였다. 이들 밀링의 상세한 내용은 밀링된 활성물질의 입자 크기 분포와 함께 도 1a-1g에 나타낸다.

[0291] 이들 밀링은 밀링 매트릭스에 대한 소량의 계면활성제의 첨가가 단지 활성물질과 단일 매트릭스의 밀링에 비해 더 작은 입자 크기를 제공하는 것을 나타낸다. 이것의 일부 예는 시료 Y와 비교한 시료 Z 및 AA; 시료 AC와 비교한 시료 AB; 시료 AD와 비교한 시료 AE; 시료 AF와 비교한 시료 AG; 시료 AO와 비교한 시료 AP; 시료 AQ와 비교한 시료 AR; 시료 AS와 비교한 시료 AT; 시료 AW와 비교한 시료 AX, AY 및 AZ; 시료 BD와 비교한 시료 BC; 시료 BH와 비교한 시료 BI; 시료 BK와 비교한 시료 BL-BR; 시료 DC와 비교한 시료 CS-DB이다. 이 마지막 예는 이들 밀링이 45% v/v에서 수행되었기 때문에, 특히 주목할 만하다. 이것은 본 발명의 광범한 적용가능성을 입증한다. 크기 감소에 유익한 계면활성제 첨가의 일부의 다른 예는 시료 DH와 비교한 시료 DD-DG 및 DI-DK; 시료 DL과 비교한 시료 DM이다. 시료 DX와 비교한 시료 DY-EC; 시료 AU와 비교한 시료 AV; 시료 A와 비교한 시료 B-H 및 시료 J와 비교한 시료 K-M과 같은 다른 예는, 이것이 또한 입자 크기 통계학이 % < 1 미크론 정도로 사용된 경우에 진실임을 나타낸다.

[0292] 이것은 기계화학적 매트릭스 밀링에도 마찬가지로 적용된다는 것을 주목하여야 한다. 이것은 나프록센 나트륨이 타르타르산과 함께 밀링되고, 나프록센산으로 전환되는 경우인 시료 BI에 의해서 입증된다. 도 1h는 변형을 입증하는 XRD 데이터를 나타낸다.

[0293] CB-CR과 같은 다른 샘플은 IV 제제로 사용하기에 적합한 계면활성제를 사용하여 매우 작은 입자를 제조할 수 있는 경우인 예를 나타낸다.

[0294] 또한, 시료 DS 및 DT가 활성물질 (살부타몰)의 포화 용액을 사용하여 평가될 수 있음은, 크기를 측정할 때 주의를 기울이는 한은 큰 수용성을 갖는 활성물질을 측정할 수 있음을 입증하는 것으로 주목할 만하다.

[0295] 데이터의 2 개의 세트, 즉 시료 N-Q 및 시료 R-U는 또한 본 명세서에 기술된 발명이 독창적인 것임을 입증한다. 이들 시료에서, 매트릭스 및 계면활성제와 함께 밀링된 활성물질은 작은 입자를 생산한다. 매트릭스만을 사용하여 밀링한 경우에 입자 크기는 더 크며, 시료 Q의 경우에 이들은 나노입자조차도 아니다. 활성물질이 단지 1% 계면활성제와 함께 밀링되는 경우에, 얻어진 입자 크기는 매우 크다. 80% 계면활성제가 사용되는 경우에도 크기는 크다.

[0296] **실시예 2: 110 ㎖ 어트리터**

[0297] 다양한 조합의 광범한 활성물질, 매트릭스 및 계면활성제를 110 ㎖ 교반 어트리터 밀링기를 사용하여 밀링하였다. 이들 밀링의 상세한 사항은 밀링된 활성물질의 입자 크기 분포와 함께 도 2a에 나타낸다.

[0298] 이들 밀링은 또한, 밀링 매트릭스에 대한 소량의 계면활성제의 첨가가 소규모 교반 밀링기에서뿐만 아니라 진동 스펙스 밀링기에서 활성물질과 단일 매트릭스만을 밀링한 것에 비해서 더 작은 입자 크기를 제공함을 입증한다. 시료 F는 또한, 작은 입자가 계면활성제가 존재하는 경우에는 높은 %의 활성물질에서도 달성될 수 있음을 입증한다. 시료 D 및 E는 또한, 계면활성제의 첨가가 밀링으로부터 분말의 수율을 또한 증가시켰음을 나타낸다.

[0299] **실시예 3: 제2 매트릭스**

[0300] 본 실시예에서는, 나프록센을 스펙스 밀링기를 사용하여 2 개의 매트릭스의 혼합물과 함께 밀링하였다. 이들 밀링의 상세한 사항은 밀링된 활성물질의 입자 크기 분포와 함께 도 3a에 나타낸다. 시료 A 및 B는 락토즈 일수화물의 제1 매트릭스와 20%의 제2 매트릭스 중에서 밀링하였다. 이들 밀링의 입자 크기는 락토즈 일수화물만을 사용한 동일한 밀링 (참조: 실시예 1, 시료 번호 AH, 도 1b)보다 작다. 입자 크기는 또한, 제2 매트릭스 중에서 밀링된 나프록센 (참조: 실시예 1, 시료 번호 AI 및 AJ, 도 1b)보다 더 작다. 이것은 혼합된 매트릭스가 함께 상승작용을 가짐을 나타낸다.

[0301] 시료 C-E는 20%의 제2 매트릭스와 함께 무수 락토오스 내에서 밀링된다. 이들 시료는 모두 무수 락토오스 중에서만 밀링된 나프록센 (참조: 실시예 1, 샘플 번호 AK, 도 1b)보다 훨씬 더 작은 입자 크기를 가졌다.

[0302] 이들 밀링은 제1 밀링 매트릭스에 대한 제2 매트릭스의 첨가가 단일 매트릭스만을 사용한 밀링에 비해서 더 작은 입자 크기를 제공함을 입증한다.

[0303] **실시예 4: 1 ℓ 어트리터**

[0304] 락토즈 일수화물 및 SDS가 다양하게 조합된 2 개의 활성물질을 1 ℓ 교반 어트리터 밀링기를 사용하여 밀링하였다. 이들 밀링의 상세한 사항은 밀링된 활성물질의 입자 크기 분포와 함께 도 4a에 나타낸다.

[0305] 시료 A 및 B는 20%의 멜록시캄의 밀링이다. 시료 B가 시료 A보다 약간 더 작은 입자 크기를 갖는 한편, 밀링으로부터 회수된 물질의 양에는 현격한 차이가 있다. 3% SDS와 함께 밀링된 시료 A는 90%의 높은 수율을 갖는 반면에 계면활성제가 없는 시료 B는 실질적으로 얻어지지 않고 모든 밀링은 밀링기 내에서 케이킹 된다.

[0306] 시료 C-F에서, 13% 인도메타신의 밀링은 1% SDS와 함께 제2 매트릭스 (타르타르산)의 사용이 우수한 입자 크기 및 높은 수율의 최상의 결과를 제공함을 나타낸다. 단지 혼합된 매트릭스만을 갖는 샘플 D는 매우 우수한 입자 크기를 갖지만 수율이 열등하다.

[0307] 이들 결과는 소량의 계면활성제의 첨가가 밀링 성능을 개선함을 나타낸다.

[0308] **실시예 5: 750 ㎖ 어트리터**

[0309] 다양한 조합의 계면활성제와 2 개의 활성물질을 750 ㎖ 교반 어트리터 밀링기를 사용하여 밀링하였다. 이들 밀링의 상세한 사항은 밀링된 활성물질의 입자 크기 분포와 함께 도 5a에 나타낸다.

[0310] 시료 A-C에서는 나프록센의 3 가지 밀링을 나타낸다. 시료 A는 계면활성제로서 단지 1% SDS를 갖는다. 시료 B 및 C에는 제2 계면활성제가 존재하며, 이들 시료는 % < 500 nm, % < 1000 nm 및 % < 2000 nm에 의해 측정되는 바와 같이 더 작은 입자 크기를 갖는다.

[0311] 시료 D-F에서는 인도메타신의 3 가지 밀링을 나타낸다. 시료 D는 계면활성제 단지 1% SDS만을 갖는다. 시료 E 및 F에는 제2 계면활성제가 존재하며, 이들 시료는 시료 D에 비해서 더 작은 입자 크기를 갖는다.

[0312] 이들 실시예는 계면활성제의 조합의 사용이 입자 크기를 더 양호하게 감소시키는데 유용할 수 있음을 입증한다.

[0313] **실시예 6: 1/2 갤론 1S**

[0314] 다양한 조합의 광범한 활성물질, 매트릭스 및 계면활성제를 1/2 갤론 1S 밀링기를 사용하여 밀링하였다. 이들 밀링의 상세한 사항은 밀링된 활성물질의 입자 크기 분포와 함께 도 6a-c에 나타낸다.

[0315] 이하의 실시예는 모든 다른 인자는 동일하며 계면활성제가 없는 경우에 비해서 활성물질을 1/2 갤론 1S 어트리터 밀링기 내에서 계면활성제와 함께 밀링하는 경우에 증가된 수율이 얻어졌음을 입증한다. 시료 C 및 D (도 6a)는 계면활성제가 있거나 없는 경우에 92% 및 23%의 수율로 만니톨 중에서 밀링된 나프록센을 나타낸다. 시료 S 및 AL (도 6b 및 c)은 각각 95% 및 26%의 수율로 글리포세이트에 대한 경우를 나타낸다. 시료 AI 및 AJ (도 6b)는 계면활성제가 있거나 없는 94% 및 37%의 시프로플록사신 수율을 나타내는 반면에, 시료 AM 및 AN (도 6c)은 계면활성제가 있는 없는 86% 및 57%의 셀레콕시브 수율을 나타낸다. 마지막으로, 시료 AP 및 AQ (도 6c)는 계면활성제가 있거나 없는 만코제브의 밀링은 각각 90% 및 56%의 수율을 제공함을 나타낸다.

[0316] 이하의 실시예는, 1/2 갤론 1S 어트리터 밀링기 내에서 계면활성제와 함께 활성물질의 밀링이 계면활성제는 없지만 다른 모든 인자는 동일한 경우에 비해 밀링 후에 더 작은 입자 크기를 유도함을 설명한다. 샘플 C 및 D (도 6a)는 계면활성제가 있거나 없이 0.181 및 0.319의 D(0.5)를 나타내는 반면에, 시료 AM 및 AN (도 6c)은 계면활성제가 있거나 없이 0.205 및 4.775의 D(0.5)를 나타낸다.

[0317] 시료 Q-S의 시리즈는 단일 글리포세이트 분쇄로부터 채택한 시점이다. 데이터는 활성물질의 크기가 밀링 시간에 따라서 감소함을 입증한다.

[0318] V-AA와 같은 다른 시료는 IV 제제에 사용하기에 적합한 계면활성제를 사용하여 매우 작은 입자를 제조할 수 있는 경우의 예를 나타낸다.

[0319] 도 6a-c에서 입자 크기 데이터 중의 일부는 수평균 입자 크기로 전환되었으며, 표에 나타낸다. 이 수는 다음의 방식으로 계산되었다. 부피 분포는 말번 매스터사이저 소프트웨어를 사용하여 수 분포로 변형되었다. 각각의 크기의 빈 (bin)의 경우에는, 빈의 크기를 빈 내의 입자의 %와 곱하였다. 이 수를 함께 더하고, 100으로 나누어서 수 평균 입자 크기를 제공하였다.

[0320] **실시예 7: 나프록센**

[0321] 나프록센을 다양한 밀링기를 사용하여 매트릭스와 계면활성제의 다양한 조합과 함께 밀링하였다. 이들 밀링의 상세한 사항은 밀링된 활성물질의 입자 크기 분포와 함께 도 7a에 나타낸다. 시료 A, B, E, G, H 및 I는 스펙스 밀링기 내에서 밀링하였다. 시료 C, D 및 F는 750 ㎖ 어트리터 내에서 밀링하였다. 나머지 시료는 1/2 갤론 1S 밀링기 내에서 밀링하였다.

[0322] 시료 B와 비교한 시료 A 및 시료 G와 비교한 시료 H는 하나 또는 그 이상의 계면활성제의 첨가가 더 작은 활성 입자의 생산을 가능하게 함을 입증한다. 시료 C-F와 같은 그 밖의 다른 밀링은 나프록센이 매우 높은 활성물질 부하량에서 작게 밀링될 수 있음을 나타낸다. 시료 I는 붕해제가 밀링 중에 첨가될 수 있지만 작은 활성 입자의 생산에 영향을 미치지 않음을 나타낸다. 시료 I에서 입자 크기는 10 미크론 필터를 통해서 여과한 후의 것임을 주목하여야 한다. 시료 N은 작은 입자 및 붕해제를 갖는 제제를 제조하는 대체 방식을 나타낸다. 이 실시예에서, 시료 M으로부터의 분말은 밀링기 내에 잔류하였으며, 습윤제 (PVP) 및 붕해제가 첨가되었다. 분말을 추가로 2 분 동안 밀링한 다음에 97%의 매우 높은 수율로 배출시켰다.

[0323] 시료 J-M의 시리즈는 단일 밀링으로부터 채택한 시점이다. 데이터는 활성물질의 크기가 밀링 시간에 따라서 감소함을 입증한다.

[0324] **실시예 8: 하이콤**

[0325] 다양한 조합의 광범한 활성물질, 매트릭스 및 계면활성제를 하이콤 밀링기를 사용하여 밀링하였다. 이들 밀링의 상세한 사항은 밀링된 활성물질의 입자 크기 분포와 함께 도 8a에 나타낸다.

[0326] 데이터는 여기에 기술된 발명이 그의 누테이팅 작용(nutating action)을 갖는 하이콤 밀링기와 함께 사용될 수 있음을 나타낸다. 도 8a에서의 데이터는 다양한 활성물질이 매우 짧은 시간 내에 작게 밀링될 수 있으며, 500 그램 규모에서 매우 우수한 수율을 제공한다는 것을 나타낸다.

[0327] 시료 N 및 O는 코코아 분말이 하이콤 누테이팅 밀링기와 함께 여기에 기술된 발명을 사용하여 짧은 시간 내에 매우 미세한 크기로 감소될 수 있음을 나타낸다. 마찬가지로, 시료 P는 이것이 또한 코코아 닙스에 대한 경우임을 나타낸다.

[0328] **실시예 9: 1.5 갤론 1S**

[0329] 다양한 조합의 광범한 활성물질, 매트릭스 및 계면활성제를 1.5 갤론 1S 밀링기를 사용하여 밀링하였다. 이들 밀링의 상세한 사항은 밀링된 활성물질의 입자 크기 분포와 함께 도 9a-b에 나타낸다.

[0330] 이하의 실시예는 증가된 수율이 모든 다른 인자는 동일하며 계면활성제가 없는 경우에 비해서 활성물질을 1.5 갤론 1S 어트리터 밀링기 내에서 계면활성제와 함께 밀링하는 경우에 얻어졌음을 입증한다. 시료 J 및 N (도 9a)은 계면활성제가 없거나 있는 경우에 51% 및 80%의 수율을 나타낸다. 시료 K 및 P (도 9a)는 계면활성제가 없거나 있는 경우에 27% 및 80%의 수율을 나타내는 반면에 시료 L (도 9a)은 계면활성제를 사용하여 94%의 수율을 나타내고, 계면활성제가 없는 대조군 (시료 M, 도 9a)은 밀링기 내에서의 케이킹으로 인하여 산출물을 제공하지 않았다.

[0331] 이하의 실시예는, 1.5 갤론 1S 어트리터 밀링기 내에서 계면활성제와 함께 활성물질의 밀링이 계면활성제는 없지만 다른 모든 인자는 동일한 경우에 비해 밀링 후에 더 작은 입자 크기를 유도함을 설명한다. 시료 F 및 G (도 9a)는 계면활성제가 있거나 없이 0.137 및 4.94의 D(0.5)를 나타내는 반면에, 시료 K 및 P (도 9a)는 계면활성제가 없거나 있는 경우에 0.242 및 0.152의 D(0.5)를 나타낸다.

[0332] 시료 AI-AL의 시리즈는 단일 멜록시캄 밀링으로부터 채택한 시점이다. 데이터는 활성물질의 크기가 밀링 시간에 따라서 감소함을 입증한다.

[0333] A-E와 같은 다른 시료는 IV 제제에 사용하기에 적합한 계면활성제를 사용하여 매우 작은 입자를 제조할 수 있는 경우의 예를 나타낸다.

[0334] 시료 M은 계면활성제가 없이 락토즈 일수화물 중에서의 멜록시캄의 밀링이었다. 밀링기 내에서 3 분만에 밀링기는 회전하지 않았다. 밀링을 중지하고 다시 시작하였지만, 단지 3 분 동안 다시 운전된 후에 다시 정지하였다. 이 시점에 밀링기를 해체하였지만 케이킹의 증거는 발견되지 않았다. 그러나, 분말은 이것에 대해 모래와 같은 느낌을 가지고, 매질과 샤프트를 고정시켜 이것이 회전할 수 없도록 하였다. 매질을 평량하였으며, 150 그램의 분말이 매질 상에 존재하는 것을 확인하였고, 이것은 분말이 매질에 달라붙어서 이것이 움직이기 어렵게 만들었음을 시사한다. 이 시점에 밀링기를 재-조립하고, 분말과 매질을 다시 넣었다. 30.4 그램의 SDS를 밀링물에 포함시켜 이것을 밀링물 L과 유사하게 만들었다. 계면활성제를 첨가한 후에, 밀링기를 고장없이 추가로 14 분 동안 (총 20 분이 됨) 운전시켰다. 분말을 배출시킨 후에, 매질을 평량하였으며, 매질 상의 분말의 중량은 단지 40.5 그램이었다. 이것은 계면활성제의 첨가가 밀링 성능 및 분말을 밀링하는 능력을 개선시켰음을 시사한다.

[0335] 도 9a-b에서 입자 크기 데이터 중의 일부는 수 평균 입자 크기로 전환되었으며, 표에 나타낸다. 이 수는 다음의 방식으로 계산되었다. 부피 분포는 말번 매스터사이저(Malvern Mastersizer) 소프트웨어를 사용하여 수 분포로 변형되었다. 각각의 크기의 빈(bin)의 경우에는, 빈의 크기를 빈 내의 입자의 %와 곱하였다. 이 수를 함께 더하고, 100으로 나누어서 수 평균 입자 크기를 제공하였다.

[0336] **실시예 10: 대규모 25/11 kg**

[0337] 시료 A (도 10a)를 15 분 동안 지브테크니크 밀링기 내에서 밀링하였다. 이 시간 후에, 분말을 밀링기의 벽 및 매질 상에 완전히 케이킹 하였다. 분말은 입자 크기를 측정하기 위해서 분리시킬 수 없었다. 이 시점에 0.25 g (1 w/w%)의 SLS를 밀링 챔버에 첨가하고, 밀링을 다시 15 분 동안 더 수행하였다. SLS의 존재 하에서 밀링의 두 번째 기간 후에, 분말은 더 이상 매질 상에 케이킹 되지 않았으며, 일부의 자유 분말이 또한 존재하였다. SLS의 첨가 전 및 후에 이루어진 관찰은 계면활성제의 첨가가 케이킹의 문제를 완화하는 것을 입증한다. 계면활성제의 첨가에 의해서 케이킹 된 물질은 다시 작은 입자 크기를 갖는 자유 분말로 되어 회수될 수 있었다.

[0338] 시료 B-E는 수평 시몰로이어 밀링기 내에서 밀링하였다. 이들 밀링의 상세한 사항은 분쇄된 활성물질의 입자 크기 분포와 함께 도 10a에 나타낸다.

[0339] 데이터는 본 명세서에 기술된 발명이 그들의 수평 어트리터 작용을 갖는 시몰로리어 밀링기와 함께 사용될 수 있음을 나타낸다. 특히 주목할 것은 11 kg 규모로 밀링된 실시예 E이다. 이것은 본 명세서에 기술된 발명이 상업적 규모의 밀링에 적합함을 입증한다.

[0340] 시료 F는 수직 어트리터 밀링기 (Union Process S-30) 내에서 밀링하였다. 이들 밀링의 상세한 사항은 밀링된 활성물질의 입자 크기 분포와 함께 도 10a에 나타낸다.

[0341] 데이터는 본 명세서에 기술된 발명이 그들의 수직 어트리터 작용을 갖는 S-30 밀링기와 함께 사용될 수 있음을 나타낸다. 특히 주목할 것은 이 밀링이 25 kg 규모였다는 것이다. 이것은 본 명세서에 기술된 발명이 상업적 규모의 밀링에 적합함을 입증한다.

[0342] **실시예 11: 나프록센**

[0343] 나프록센을 1/2 갤론 1S 밀링기를 사용하여 광범한 계면활성제와 함께 만니톨 중에서 밀링하였다. 이들 밀링의 상세한 내용은 밀링된 활성물질의 입자 크기 분포와 함께 도 11a에 나타낸다.

[0344] 계면활성제와 함께 만니톨 중에서 밀링된 나프록센산 (도 11a에서 샘플 A, D-J)은 계면활성제가 없이 만니톨 중에서 밀링된 나프록센산 (시료 K, 도 11a)에 비해서 더 큰 수율을 제공한다. 만니톨 및 미결정성 셀룰로오스 또는 붕해제 프리젤로즈 중에서 밀링된 나프록센산 (시료 L 또는 M, 도 11a)은 두 경우에 모두 대략 0.25의 D(0.5)를 갖는 작은 입자 크기를 제공한다.

[0345] **실시예 12: 여과**

[0346] 본 발명에 의해서 사용된 일부의 매트릭스, 밀링 조제 또는 촉진제는 수용성이 아니다. 이들의 예는 미결정성 셀룰로오스, 및 크로스카멜로오스 및 나트륨 전분 글리콜레이트와 같은 붕해제이다. 이들 물질과의 밀링 후에 활성물질의 입자 크기를 더 쉽게 특정화하기 위해서 여과방법을 사용하여 이들을 분리시켜 활성물질의 특정화가 이루어지도록 할 수 있다. 이하의 실시예에서는 나프록센을 락토즈 일수화물 및 미결정성 셀룰로오스 (MCC)와 함께 밀링하였다. 입자 크기는 여과하기 전 및 후에 특정화하고, 나프록센을 통과시키는 필터의 능력은 HPLC 분석을 사용하여 입증되었다. 밀링의 상세한 내용 및 입자 크기는 도 12a에 나타낸다. 이 표에서 주목할 것은 밀링의 상세한 내용이 있는 경우의 입자 크기는 비-여과된 것이다. 밀링의 상세한 내용이 없는 경우의 열에서의 입자 크기는 여과 후의 것이다. 여과된 시료는 활성물질 항목에 나타낸다. HPLC 분석은 10 미크론 포로플라스트(poroplast) 필터를 통한 여과의 전 및 후에 시료를 취함으로써 수행되었다. 채취된 시료를 희석하여 100 ㎍/㎖의 공칭(nominal) 농도를 제공하였다. HPLC 분석 데이터는 표 12에 나타낸다.

[0347] 시료 A는 5% MCC로 밀링하였다. 여과하기 전의 D50은 2.5 ㎛였고, 여과 후 (시료 B)의 D50은 183 ㎚였다. 시료 B를 분석하였을 때 농도는 94 ㎍/㎖였으며, 이것은 여과공정이 약간의 나프록센을 보유하였음을 시사한다. 두 번째 밀링 (시료 C)는 MCC가 없이 수행되었다. D50은 예상될 수 있는 바와 같이 160 ㎚였다. 여과 후 (시료 D)에, 입자 크기는 변화하지 않았으며, 이것은 여과공정이 나프록센을 얼마간 제거한다면 이것은 동등한 방법으로 제거되었음을 시사한다. 그 후, 시료 C의 일부를 MCC와 함께 1 분 동안 밀링하였다. 이것은 MCC를 분말에 혼입시키는데 충분히 길지만 입자 크기 분포에 영향을 미칠 정도로 길지는 않은 것이다. 2 가지 밀링을 수행하였다. 시료 E는 5% w/w MCC를 분말에 혼입시켰으며, 시료 F는 9% w/w를 혼입시켰다. MCC를 혼입시킨 후에, 입자 크기는 극적으로 증가하였다. 그 후, 이들 시료를 여과하고 (시료 E 및 F), 크기를 측정하였다. 여과한 후에 입자 크기는 출발물질인 시료 C와 동일하다. 시료 E-H의 분석은 여과가 어떤 의미를 갖는 나프록센을 전혀 제거하지 않았음을 나타낸다. 입자 크기와 분석 데이터의 조합은 MCC와 같은 물질이 쉽게 성공적으로 제거될

수 있어서 활성물질의 정확한 입자 크기를 측정할 수 있도록 함을 분명하게 나타낸다.

[0348] 시료 I 및 J는 10 및 20% w/w MCC로 밀링하였다. 여과 후의 입자 크기는 시료 K 및 L로서 나타낸다. 역시 여과는 MCC 성분의 제거로 인한 입자 크기의 감소를 제공하였다. 한편, 시료 I-L의 HPLC 분석은 또한 약간의 나프록센이 여과 중에 소실되었음을 나타낸다.

[0349] 이 데이터는 또한, MCC가 본 명세서에 기술된 발명에서 공-매트릭스로 성공적으로 사용될 수 있음을 입증한다.

[0350] [표 12]

[0351] 샘플의 여과 전 및 후의 나프록센의 HPLC 분석

[0352]

샘플 번호	HPLC 분석 (㎍/㎖)
B	94
D	93
E	99
F	96
G	98
H	97
I	94
J	89
K	91
L	84

[0353] **실시예 13: 나노제형 캅셀제의 제조**

[0354] **실시예 13(a) 나프록센 (200 ㎎) 나노제형 캅셀제의 제조**

[0355] 나프록센 나노제형화 밀링된 분말의 9 개의 서브로트 (sublots)를 조합하고 (실시예 9, 시료 Z-AH), 롤러 압축하고, 쿠아드로 코밀 (Quadro® Comil®)에서 처리하고, 캅셀화하였다. 각각의 밀링 서브로트에 대해서, 334 g의 나프록센, 599 g의 만니톨, 9.55 g의 포비돈 K30, 및 9.55 g의 나트륨 라우릴 설페이트를 8-qt V 블렌더 (blender) 내에 충전하고, 10 분 동안 혼합시켜 35% 나프록센, 63% 만니톨, 1% 포비돈 K30, 및 1% 나트륨 라우릴 설페이트의 대략의 조성을 갖는 분말을 얻었다.

[0356] 그 후, 블렌드를 개별적으로 밀링하고, 밀링 공정 중에 밀링되지 않은 물질 및 시료는 주기적으로 배출시켜 그들의 양을 기록하였다. 각각의 개별적인 밀링의 완료 후에, 일정량의 크로스카멜로오스 나트륨을 각각의 밀링물에 첨가하였다. 첨가된 크로스카멜로오스 나트륨의 양은, 분말 내의 크로스카멜로오스 나트륨의 최종 농도가 계산된 양의 첨가시에 5.38% w/w가 될 수 있도록 밀링기 내에 잔류하는 밀링된 분말의 이론적 양을 기준으로 하였다. 어트리터 밀링기에 크로스카멜로오스 나트륨을 첨가한 후에, 밀링기를 2 분 동안 운전하였다. 그 후, 대략적인 최종 조성이 33.11% 나프록센, 59.61% 만니톨, 0.95% 나트륨 라우릴 설페이트, 0.95% 포비돈 K30 및 5.38% 크로스카멜로오스 나트륨인 밀링된 분말을 밀링기로부터 배출시켰다.

[0357] 실시예 9, 시료 Z-AH로부터 얻어진 물질을 1 cu. ft V-블렌더 내에서 조합하고, 20 분 동안 혼합시켰다. 혼합된 분말을 프로인트 모델 (Freund Model) TF-156 롤러 압축기 (스크류 속도 = 13.4, 롤 속도 = 4.1, 압력 = 55 kg/㎠)에서 처리하였다. 분말은 약 55 분 동안 처리하여 2.3 내지 2.7 ㎜ 두께의 리본을 수득하였다.

[0358] 롤러 압축된 리본을 수동으로 파쇄하고, 1143 미크론 스크린 및 0.225 인치 스페이서 (spacer)가 장치되고, 2000 rpm에서 작동하는 쿠아도르 코밀 (Quadro® Comil®) 197의 호퍼 (hopper)에 공급하였다. 밀링된 과립상 물질의 순 수율은 4.183 ㎏이었다.

[0359] 밀링된 롤러 압축 과립을 사이즈 00의 변경 부분 (change part)이 장치된 미니캡 (MiniCap) 100 캅셀 충전기 (Capsule Filling Machine)를 사용하여 사이즈 00의 백색 불투명 경질 젤라틴 캅셀에 캅셀화하였다. 캅셀을 스크레이퍼 (scraper)를 사용하여 수동으로 충전하고, 총중량, 폐쇄부 완전성 (closure integrity) 및 외관에 대해서 주기적으로 검사하였다. 표적 충전 중량은 604 ㎎이었으며, 공캅셀 외피의 평균 중량은 117 ㎎이었다. 그 후, 충전된 캅셀을 캅셀 광택기에서 광택을 내었다. 광택을 낸 충전 캅셀제의 순 수율은 4,183 g (약 6,925 캅셀제)이었다.

[0360] **실시예 13(b): 인도메타신 (20 ㎎) 나노제형 캅셀제의 제조**

[0361] 인도메타신 밀링된 분말 (750.0 g, 실시예 9, 시료 T)을 KG-5 고전단 과립화기의 보울 (bowl)에 충진하였다. 별도로, 정제수 중의 포비돈 K30의 30% 용액은 47.8 g의 포비돈을 111.6 g의 정제수에 용해시킴으로써 제조하였다.

[0362] 고전단 과립화기는 250 rpm의 임펠러 (impeller) 속도 및 2500 rpm의 초퍼 (chopper) 속도로 작동시켰다. 포비돈 용액의 일부분 (80.3 g)을 연동 펌프를 사용하여 약 8 분의 기간에 걸쳐서 과립화기에 도입시켰다. 그 후, 추가로 30 g의 정제수를 과립화에 첨가하였다.

[0363] 포비돈 용액 및 물의 첨가가 완료된 후에, 습윤 과립을 종이-라이닝 트레이 (paper-lined tray) 상에 약 1/2"의 두께로 펼쳐 놓고, 70℃의 오븐에서 약 1 시간 동안 건조시켰다. 그 후, 과립을 10 메쉬 핸드 스크린 (hand screen)을 통해서 수동으로 선별하고, 추가의 건조를 위해서 종이-라이닝 트레이 상에 펼쳐 놓았다. 과립을 두 번째 시간 동안 건조시킨 다음에, 건조감량에 대해서 시험하였다: LOD 값은 1.987%였다.

[0364] 건조된 과립을 2500 rpm으로 쿠아드로 코밀 (20 메쉬 스크린, 0.225 인치 스페이서)에서 처리하여 12.60% 인도메타신, 62.50% 락토즈 일수화물, 20.86% 타르타르산, 0.95% 나트륨 라우릴 설페이트, 3.09% 포비돈 K30의 최종 조성을 갖는 689.9 g의 밀링된 과립을 수득하였다.

[0365] 과립을 사이즈 4 캅셀 변경 부분이 장치된 미니캡 100 캅셀 충전기를 사용하여 사이즈 4의 백색 불투명 경질 젤라틴 캅셀에 수동으로 충전하였다. 각각의 캅셀의 표적 충전 중량은 158.7 ㎎이었으며, 평균 공 캅셀 외피 중량은 38 ㎎이었다. 캅셀은 스크레이퍼를 사용하여 수동으로 충전하였으며, 총중량에 대해서 주기적으로 시험하였다. 탬핑(tamping) 및 진동을 필요에 따라 조정하여 표적 충전 중량을 달성하였다.

[0366] 충전된 캅셀을 캅셀 광택기에서 광택을 내어 순 중량 803 g의 충전된 캅셀제 (약 4,056 캅셀제)를 얻었다.

[0367] **실시예 13(c): 인도메타신 (40 ㎎) 나노제형 캅셀제의 제조**

[0368] 2 가지 별도의 과립화 서브로트를 제조하고 합하여 인도메타신 나노제형 캅셀제 40 ㎎을 생산하였다.

[0369] 과립화 서브로트 A는 인도메타신 밀링 분말 (750.0 g, 실시예 9, 시료 U)을 KG-5 고전단 과립화기의 보울에 충진함으로써 제조하였다. 별도로, 정제수 중의 포비돈 K30의 30% 용액은 47.8 g의 포비돈을 111.5 g의 정제수에 용해시킴으로써 제조하였다. 과립화기는 250 rpm의 임펠러 속도 및 2500 rpm의 초퍼 속도로 작동시켰다. 포비돈 용액의 일부분 (80.3 g)을 연동 펌프를 사용하여 약 9 분의 기간에 걸쳐서 과립화기에 도입시켰다. 그 후, 추가로 20 g의 정제수를 과립화에 첨가하였다.

[0370] 포비돈 용액 및 물의 첨가가 완료된 후에, 습윤 과립을 종이-라이닝 트레이 상에 약 1/2"의 두께로 펼쳐 놓았다.

[0371] 과립화 서브로트 B는 인도메타신 밀링 분말 (731.6 g, 실시예 9, 시료 V 및 18.4 g, 실시예 9, 시료 U)을 KG-5 고전단 과립화기의 보울에 충진함으로써 제조하였다. 별도로, 정제수 중의 포비돈 K30의 30% 용액은 47.8 g의 포비돈을 111.5 g의 정제수에 용해시킴으로써 제조하였다. 과립화기는 250 rpm의 임펠러 속도 및 2500 rpm의 초퍼 속도로 작동시켰다. 포비돈 용액의 일부분 (80.3 g)을 연동 펌프를 사용하여 약 10 분의 기간에 걸쳐서 과립화기에 도입시켰다. 그 후, 추가로 20 g의 정제수를 과립화에 첨가하였다. 포비돈 용액 및 물의 첨가가 완료된 후에, 습윤 과립을 종이-라이닝 트레이 상에 약 1/2"의 두께로 펼쳐 놓았다. 2 가지 서브로트로부터의 습윤 과립을 70℃의 오븐에서 약 2.5 시간 동안 건조시켰다. 그 후, 과립을 10 메쉬 핸드 스크린을 통해서 수동으로 선별하고, 추가의 건조를 위해서 종이-라이닝 트레이 상에 펼쳐 놓았다. 과립은 LOD 값이 1.699%가 될 때까지 추가로 1.5 시간 동안 건조시켰다.

[0372] 건조된 과립을 2500 rpm으로 쿠아드로 코밀 (20 메쉬 스크린, 0.225 인치 스페이서)에서 처리하였다. 그 후, 밀링된 과립을 8 qt V-블렌더에 첨가하고, 5 분 동안 혼합시켜 12.60% 인도메타신, 62.50% 락토오스 일수화물, 20.86% 타르타르산, 0.95% 나트륨 라우릴 설페이트, 3.09% 포비돈 K30의 최종 조성을 갖는 1390.7 g의 과립을 얻었다.

[0373] IN-CAP® 자동화 캅셀 충전기 (Dott. Bonapace & C., Milano, Italy)는 사이즈 (2) 16 ㎜ 도징 디스크 (dosing

disc) 및 사이즈 (2) 탬핑 핀을 갖도록 조립하였다. 밀링된 과립을 사이즈 1의 백색 불투명 경질 젤라틴 캡셀 외피와 함께 캡셀화기(encapsulator)에 충전하였다. 표적 캡셀 충전 중량은 317.7 ㎎이었으며, 평균 공캡셀 외피 중량은 75 ㎎이었다. 탬핑 핀 1-4를 모두 9 ㎜로 설정하고, 캡셀화기를 속도 2로 운전하였다. 중량 검사, 폐쇄부 검사, 및 외관 검사는 매 15 분 마다 수행하였다. 충전된 캡셀은 캡셀 광택기에서 광택을 내었다. 광택을 낸 충전 캡셀제의 순 중량은 1225.5 g (약 3,183 캡셀제)이었다.

[0374] **실시예 13(d): 멜록시캄 (7.5 ㎎) 나노제형 캡셀제의 제조**

[0375] 밀링된 분말 (실시예 9, 시료 Q)을 캡셀 충전장치 (구리 플레이트 및 캡셀 부하기 (loader))를 사용하여 사이즈 "4" 백색-불투명 경질-젤라틴 캡셀에 수동으로 캡셀화시켰다. 캡셀화시키면 각각의 캡셀은 105 ㎎의 총 충전 중량으로 7.5 ㎎의 활성 성분을 함유한다. 가공된 캡셀을 40 cc HDPE 병 (병당 50 카운트) 내에 포장하였으며, 병은 유도 밀봉 (induction seal)을 사용하여 봉하였다.

[0376] **실시예 14: 용해**

[0377] **실시예 14(a) 밀링된 나프록센의 용해율**

[0378] 밀링된 나프록센 (200 ㎎) 캡셀제 및 시판 나프로신 (Naprosyn®) 250 ㎎ (나프록센) 정제 (Roche Pharmaceuticals®, Inc., USA)의 용해를 USP 장치 II (패들)로서 조립된 용해장치를 사용하여 50 rpm의 교반기 속도로 결정하였다. 용해 매질은 pH 5의 0.1 M 인산나트륨 완충액 중의 0.3% SLS 900 ㎖였다. 용기 온도는 37℃였다. 캡셀은 와이어 싱커 (wire sinker)에 의해서 눌러주었다. 6 개의 시험 제품을 시험하였으며, 데이터는 각각의 시점에 대해서 평균하였다. 각 시점에서, 1 ㎖의 시료를 각각의 용해 용기로부터 채취하고, 0.45 ㎛ 필터를 통해서 여과하고, HPLC에 의해서 분석하였다. 이하의 표 14a에서의 데이터는 명시된 시점에 대한 각각의 시험 제품에서의 활성물질의 양의 용해된 %를 보고한다.

[0379] [표 14a]

[0380] 나프로신 (Naprosyn®) 정제 250 ㎎ 및 나프록센 나노제형 캡셀제 200 ㎎의 용해 프로필

[0381]

	용해된 라벨 클레임 (label claim) 퍼센트 (%)	
시간	나프로신 정제 250 ㎎	나프록센 나노제형 캡셀제 200 ㎎
0	0	0
5	24	19
10	40	53
15	49	77
20	55	90
45	73	98
60	79	99

[0382] 상기 결과는 밀링된 나프록센 캡셀이 시판 기준 나프록센보다 더 빠르고 더 완전하게 용해하는 것을 입증한다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가는 더 빠른 용해에 의해서 부여된 이점, 즉 더 많은 활성 약제를 어떤 소정의 시점에서라도 이용할 수 있다는 것을 쉽게 이해할 수 있을 것이다. 다른 방식으로 나타내면, 동등한 양의 용해된 나프록센이, 동일한 양의 용해된 나프록센에 도달하는데 필요한 기준 나프록센의 더 큰 초기 용량과는 반대로 분쇄된 나프록센의 더 적은 초기 투약량에 의해서 얻을 수 있다. 추가로, 결과가 분명해짐에 따라, 기준 나프록센은 최종 시점까지도 완전한 용해를 달성하지 못하는 반면에 밀링된 나프록센은 20 분 이내에 90% 이상의 용해를 달성하고, 45 시점까지 실질적으로 완전한 용해를 달성한다. 또한, 동등하도록 하는데 더 큰 용량의 기준 나프록센을 필요로 하는 용해된 나프록센의 양을 더 작은 용량의 밀링된 나프록센이 제공한다.

[0383] **실시예 14(b): 밀링된 인도메타신의 용해율**

[0384] 본 실시예에서는 본 발명의 20 ㎎ 및 40 ㎎ 나노제제 (실시예 13(b) 및 13(c)), 및 시판 기준 인도메타신 USP

25 mg 캅셀제 (Mylan Pharmaceuticals Inc.) 간의 용해율을 비교한다. 용해는 USP 〈711〉에 따르는 장치 I (baskets)을 사용하여 수행하였다. 용해 매질 (37℃에서 900 mℓ)은 100 mM 시트르산 완충액 (pH 5.5±0.05)이었으며; 장치는 100 rpm으로 교반하였다. 샘플링 시간은 5, 10, 20, 30, 45 및 60 분과 함께 75 분의 추가의 시점이었다 (250 rpm). 8 mℓ의 시료를 취하고, 0.45 ㎛ PVDF 필터를 통해서 여과하였다. 시료를 검출 파장 = 319 ㎚로 UV-가시 분광법에 의해 분석하였다. 이하의 표 14b에서의 데이터는 명시된 시점에 대한 각각의 시험 제품에서의 활성물질의 양의 용해된 %를 보고한다.

[0385] [표 14b]

[0386] 인도메타신 캅셀제 USP (25 mg) 및 인도메타신 나노제형 캅셀제 (20 mg 및 40 mg)의 용해 프로필

	용해된 라벨 클레임 퍼센트 (%)		
시간 (분)	인도메타신 캅셀제 USP, 25 mg	인도메타신 나노제형 캅셀제 20 mg	인도메타신 나노제형 캅셀제 40 mg
0	0	0	0
5	20	47	31
10	28	83	66
20	36	99	93
30	40	100	96
45	43	100	96
60	46	101	97
75	63	101	97

[0387]

[0388] 결과는 나노밀링된 인도메타신 캅셀이 시판 기준 인도메타신보다 더 빠르고 더 완전하게 용해하는 것을 입증한다. 이들 동일한 캅셀제는 (호주 가출원 2009901740호의 우선권을 주장하면서 PCT/AU2010/_____ 로 출원된 특허출원 "인도메타신의 신규 제제"에 기술된 바와 같이) 생체내 인간 임상시험에서 또한 실험되었다. 이러한 시험 (절식된 다리)은 20 및 40 mg 나노 밀링된 인도메타신이 시판 기준제품(50mg)에 비하여 더 빠른 발병을 가졌고 (Tmax = 20mg 나노에서 1.1 시간, 40mg 나노에서 1.25 시간, 및 50mg 기준제품에서 2.0시간) 또한 40 mg 나노 밀링된 인도메타신이 시판 기준품(50mg)에 비하여 더 높은 Cmax를 가진다 (Cmax = 40mg 나노에서 2995 ng/ml, 및 50mg 기준제품에서 2652 ng/ml)는 것을 입증하였다. 이들 생체내 데이터는 생체내 용해 시험이 본 발명을 이용하여 제조된 NSAID의 거동을 나타낸다는 것을 입증한다.

[0389] **실시예 14(c): 밀링된 메록시캄의 용해율**

[0390] 본 실시예에서는 본 발명의 7.5 mg 나노제제 (실시예 13(d)), 및 두 가지 시판 기준 제품인 모비콕스® (Mobicox®) 7.5 mg 정제 및 모빅® (Mobic®) 7.5 mg 캅셀제 (둘 다 Boehringer Ingelheim) 간의 용해율을 비교한다. 용해는 USP 〈711〉에 따르는 장치 II (paddles)을 사용하여 수행하였다. 용해 매질은 0.1% w/w 나트륨 라우릴 설페이트 (37℃에서 500 mℓ)를 갖는 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 6.1)이었다. 장치는 50 rpm으로 교반하였다. 시료는 5 내지 60 분의 다양한 시점에서 취하였다. 각각의 시료에 대해서 1 mℓ를 취하고, 0.45 ㎛ 필터를 통해서 여과하고, 362 ㎚의 검출 파장을 사용하는 HPLC에 의해서 분석하였다. 이하의 표 14c에서의 데이터는 명시된 시점에 대한 각각의 시험 제품에서의 활성물질의 양의 용해된 %를 보고한다.

[0391] [표 14c]

[0392] 시판 멜록시캄 정제 및 캅셀제 및 멜록시캄 나노제형 캅셀제의 용해 프로필

시간 (분)	용해된 라벨 클레임 퍼센트 (%)		
	모비콕스® 정제 7.5 mg	모빅® 캅셀제 7.5 mg	멜록시캄 나노제형 캅셀제 7.5 mg
0	0	0	0
5	39	19	44
10	50	43	68
15	57	52	
20			82
30	66	64	86
45			89
60	73	72	93

[0393]

[0394] 상기 결과는 밀링된 멜록시캄 캅셀이 시판 기준 멜록시캄보다 더 빠르고 더 완전하게 용해하는 것을 입증한다. 본 용해 분석에서 시험된 캅셀제는 (호주 가출원 2009901742호의 우선권을 주장하면서 PCT/AU2010/_____ 로 출원된 특허출원 "멜록시캄의 신규 제제"에 기술된 바와 같이) 생체내 인간 임상시험에서 또한 실험되었다. 이러한 시험 (절식된 다리)는 7.5mg 나노 밀링된 멜록시캄이 시판 기준제품에 비하여 더 빠른 발병을 나타냈고 (나노에서 Tmax = 20mg, 2.0 시간, 기준제품에서 5.0시간) 또한 나노 밀링된 멜록시캄이 시판 기준제품에 비하여 더 높은 Cmax를 가진다(나노에서 Cmax = 1087 ng/ml, 및 기준제품에서 628 ng/ml)는 것을 입증하였다. 이들 생체내 데이터는 생체내 용해 시험이 본 발명을 이용하여 제조된 NSAID의 거동을 나타낸다는 것을 입증한다.

[0395] **실시예 15: 밀링된 나프록센의 생체이용률**

[0396] 본 실시예는 식이 및 절식 조건하에 건강한 피검자에서의 나프록센 나노제형 캅셀제(200 mg)의 단일 용량, 포웨이 크로스오버(Four-Way Crossover) 상대 생체이용률을 기술한다.

[0397] 본 실시예에서 기술된 약동태학적 분석은 실시예 13에 기술된 바와 같이 제조된 나프록센 나노 제형 캅셀제를 사용한다. 나프로신®(나프록센)은 진통 및 해열 특성을 가진 비스테로이드성 항염증제(NSAID)이다.

[0398] 나프록센 음이온의 작용 메카니즘은, 다른 NSAID의 작용 메카니즘과 같이, 완전히 이해되지는 않지만, 프로스타글란딘 합성효소 억제와 관련될 수 있다.

[0399] 나프록센은 95%의 생체내 생체이용률로 위장관으로부터 신속하고 완전하게 흡수된다. 나프록센의 배설 반감기는 12 내지 17 시간 범위이다.

[0400] 나프로신®정제의 투여 후, 피크 혈장 레벨은 2 내시 4시간 내에 달성된다.

[0401] 나프록센은 0.16 L/kg의 분포 부피를 갖는다. 치료 레벨에서 나프록센은 99% 이상의 알부민 결합이다.

[0402] 나프록센은 6-O-데스메틸나프록센으로 광범위하게 대사되며 또한 모체 및 대사물질은 둘 다 대사효소를 유도하지 않는다. 나프록센 및 6-O-데스메틸나프록센은 둘 다 각각의 아실 글루쿠로나이드 결합 대사물질로 더욱 대사된다.

[0403] 나프록센의 클리어런스(clearance)는 0.13 mL/min/kg이다. 임의의 투약량으로부터 대략 95%의 나프록센은 소변으로 나프록센(<1%), 6-O-데스메틸 나프록센 (<1%) 또는 그의 결합체 (66% 내지 92%)로서 배설된다. 인간에서 나프록센 음이온의 혈장 반감기는 12 내지 17 시간 범위이다. 나프록센의 대사물질 및 결합물질의 상응하는 반감기는 12시간 이하이며, 또한 이들의 배설 속도는 혈장으로부터 나프록센 소실 속도와 밀접하게 부합하는 것으로 밝혀졌다. 소량, 3% 또는 그 미만의 투여량이 배설물로 배설된다.

[0404] 임상시험에서 나프록센을 섭취한 환자에 있어서, 대략 1% 내지 10% 환자에 서 가장 흔히 보고된는 유해 경험은 위장(GI) 경험 예를 들면 속 쓰림, 복통, 구역, 변비, 설사, 소화불량, 구내염; 중추 신경계: 두통, 현기증, 졸음, 의식 몽롱, 어지러움; 피부 과학: 가려움(소양), 피부발진, 출혈반, 발한, 자색반증; 특수 감각: 이명, 시력장애, 청각 장애; 심장혈관: 부종, 두근거림; 전신: 호흡곤란, 목마름[2].

[0405] 목적

[0406] 본 단일 투여량, 개방 표지, 무작위 추출, 5-기, 5-치료 크로스오버 연구의 목적은, 500 mg 경구 투여량의 시판 중인 기준 제품 즉 식이 및 절식 조건 하에 Roche Pharmaceuticals에서 제조한 나프로신®에 비하여, 식이 및 절식 상태 하에 나프록센 400 mg 및 절식 조건 하에 나프록센 200 mg의 시험 제형의 상대 생체이용률 및 약물동태학을 평가하는 것이다.

[0407] 본 연구의 1차 목적은 다음과 같다:

[0408] 절식 조건 하에 건강한 피검자에게 투여하였을 때 1 x 200 mg 및 2 x 200 mg 시험 캡슐제 대 500 mg 기준 정제로부터 나프록센의 상대 생체이용률을 평가하는 것이다.

[0409] 건강한 피검자에게 투여된 나프록센 나노 제형의 2 x 200 mg 시험 캡슐 제형의 단일 용량의 흡수 속도 및 량에 대한 음식의 영향을 결정하는 것이다.

[0410] 건강한 피검자에게 투여된 나프록센의 500 mg 기준 정제 제형의 단일 투여량의 흡수 속도 및 량에 대한 음식의 영향을 결정하는 것이다.

[0411] 절식 조건 하에 건강한 피검자에게 투여된 단일 200 mg 시험 캡슐제와 400 mg (2 X 200 mg 캡슐제) 투여량의 나프록센 나노제형 사이의 투여량 비례성을 평가하는 것이다.

[0412] 연구설계 정리

[0413] 이것은 40명의 건강한 어른 피검자들이 나프록센의 5번 별개 단일 용량 투여를 받는 단일 투여량, 개방 표지, 무작위 추출, 5-기, 5-치료 크로스오버 분석이다.

[0414] 영양공급 치료를 받는 피검자들은 적어도 10 시간의 하룻밤 절식 후에 연구 약물을 투여한 후, 각각의 투약 30분 전에 시작하는 FDA 표준 고칼로리 고지방 아침식사를 소비할 것이다.

[0415] 절식처리를 받는 피검자들은 적어도 10 시간의 하룻밤 절식 후에 연구 약물을 투여할 것이다.

[0416] 피검자들은 스크리닝 공정의 성공적인 완료를 기준으로 오름차순으로 번호를 매길 것이다.

[0417] 피검자들은 5번의 처리기간 동안 무작위 추출 방식으로 하기에 나열된 각각의 치료를 받을 것이다.

[0418]

치료 A: 식이조건	시험 제형 나프록센 투여량 = 2 x 200 mg 캡슐제
치료 B: 절식 조건	시험 제형 나프록센 투여량 = 2 x 200 mg 캡슐제
치료 C 절식 조건	시험 제형 나프록센 투여량 = 1 x 200 mg 캡슐제
치료 D 식이 조건	기준 제품 나프로신 투여량 = 1 x 500 mg 캡슐제 Roche Pharmaceuticals
치료 E 절식 조건	기준 제품 나프로신 투여량 = 1 x 500 mg 정제 Roche Pharmaceuticals

[0419] 각각의 약물 투여는 적어도 7일의 세척기간에 의해 분리될 것이다. 치료 A 및 D는 10 시간 하룻밤 절식 및 표준 고지방, 고칼로리 조식 투여 후에 실온 수돗물 240 mL (8 fl. oz.)로 경구 투여할 것이다. 치료 B, C, 및 E는 10 시간 하룻밤 절식 후에 실온 수돗물 240 mL (8 fl. oz.)과 함께 경구 투여할 것이다.

[0420] 투여 후, 음식은 4시간 후 투여까지 허용되지 않을 것이다. 상기 투여량으로 공급된 실온 수돗물 240 mL를 제외하고는, 물은 1시간 후 투여를 통하여 1시간 전에 소비하지 않을 것이다. 물소비는 색션 5.4에서 안내지침에 따를 것이다. 치료 A 및 D를 받는 표준 고지방, 고칼로리 조식을 제외하고는, 음식은 동일할 것이며 또한 각각의 분석기간의 투여량에 대하여 대략 동일 회수로 계획한다.

[0421] 본 연구로부터 제외된 피검자들은 교체되지 않을 것이다.

[0422] 각각의 연구기간 중에, 6 mL 혈액 시료는 각각의 투여 전에 얻을 것이며 또한 72시간 후 투여를 통하여 선택된 횟수로 각각의 투여 후에 얻어질 것이다. 총 115 약물 동태학적 (PK) 혈액 시료는 각각의 피검자로부터 각각의 연구기간에서 23 개 시료로부터 수집할 것이다. 혈장 약물 동태학적 시료는 유효한 연구 방법을 사용하여 나프록센에 대해 연구할 것이다. 적절한 약물 동태학적 인자들은 비-컴파트멘탈 법(non-compartmental method)을 사용하여 각각의 제형에 대해 계산할 것이다. 그 외에, 혈액을 채취하고 소변은 스크리닝 시에 및 분석의 마지막에 임상 실험실 시험을 위해 수집할 것이다.

[0423] 피검자 선정

[0424] 포함 기준

[0425] 모든 피검자는 분석 참여를 위해 검토하려는 다음 기준을 만족시켜야 한다:

[0426] 피검자는 남성 또는 비-임신, 비-모유영양 여성이어야 한다.

[0427] 피검자는 연령 18 내지 55세이어야 한다 (포함).

[0428] 피검자의 바디 질량 지수(BMI)은 18 내지 30 kg/m^2이어야 하며(포함), 또한 피검자는 최소 50 kg (110 lbs)의 체중을 가져야 한다.

[0429] 여성 피검자는 본 분석의 완료 후 14일까지 스크리닝으로부터 다음의 출산 조절 형태의 하나를 사용하는데 동의해야 한다:

[0430] 정관절제 파트너 (투여 전 적어도 6개월)

[0431] 폐경 후 (투여 전 적어도 2년)

[0432] 투여 전 적어도 6개월에 외과적 멸균 (양측 난관 결찰, 자궁절제술, 양측 난소 절제)

[0433] 이중장벽 (살정자제를 가진 횡격막; 살정자제를 가진 콘돔)

[0434] IUD (자궁내 피임기구)

[0435] 절제(피검자들이 본 연구 중에 성적으로 적극적인 경우에 이중 장벽 방법을 사용하는데 동의해야 한다)

[0436] 연구용 투여 전에 및 연구기간 전반에 걸쳐 적어도 6 개월 연속으로 사용되는 주입 또는 자궁내 호르몬 피임약

[0437] 연구용 투여 전에 및 연구기간 전반에 걸쳐 적어도 3 개월 연속으로 사용되는 경구, 패치 및 주입 피임약

[0438] 피검자는 본 연구에 자발적으로 참여하는데 동의해야 하며 또한 특정의 구체적 절차를 시작하기 전에 서면으로 알리는 동의를 제공해야 한다

[0439] 피검자는 각각의 제한기간의 전체지속기간 동안 연구단위로 기꺼이 잔류하고 잔류하며 외래환자 방문으로 복귀할 수 있다.

[0440] 피검자는 식이 분석기간으로 할당되는 경우에 필요한 지정된 시간표로 전체 고칼로리, 고지방 아침 식사를 기꺼이 소비하며 소비할 수 있다.

[0441] 제외기준

[0442] 피검자는 다음의 어느 것의 경우 제외될 것이다.

[0443] 조사자의 의견으로는 피검자의 안전성 또는 연구 결과의 타당성을 저해하는 임상적으로 현저한 심장혈관, 폐, 간장, 신장, 혈액학적, 위장, 내분비, 면역학적, 피부과학적, 신경성, 종양성 또는 신경의학 질환 또는 임의의 다른 증상의 전력 또는 존재.

[0444] 구체적으로, 울혈성 심부전, 관상동맥 질환, 액체 잔류, 고혈압, 궤양질환 또는 위장관 출혈, 액티브 실장 질환, 또는 출혈성 질환을 가진 대상자.

[0445] 스크리닝에서 신체 검사, 병력, ECG 또는 임상 실험실 결과에 대한 임상적으로 현저한 비정상 발견.

[0446] 나프록센 또는 관련 의약에 대한 알러지 또는 역반응의 전력 또는 존재

[0447] 연구 약물의 제1 투여 전 4주 동안 현저하게 비정상 식이를 했다.

[0448] 연구 약물의 제1 투여 전에 30일 이내에 혈액 또는 혈장을 기부했다.

[0449] 연구 약물의 제1 투여 전에 30일 이내에 또 다른 임상시험에 참여했다.

[0450] 연구 약물의 제1 투여 전에 7일 이내에 영양보조식품을 포함하는 임의의 처방전(OTC) 약물을 사용하였다.

[0451] 연구 약물의 제1 투여 전에 14일 이내에 호르몬 피임약 또는 호르몬 보충 요법을 제외한 처방약을 사용하였다.

[0452] 주입, 자궁내, 또는 주사 호르몬 피임약을 먹은 피검자들은 연구 개시 전에 6개월 동안 어느 것도 사용하지 않아야 했다.

[0453] 경구 또는 패치 호르몬 피임약의 사용을 중단한 피검자들은 분석용 개시 전에 1개월 동안 어느 것도 사용하지 않아야 했다.

[0454] 연구 약물의 제1 투여 전에 30일 동안 임의의 공지된 효소 불임화 약물, 예를 들면 바르비투르염, 페노티아진, 시메티딘, 카바마제핀 등으로 처리하였다.

[0455] 연구 약물의 제1 투여 전에 60일 이내에 흡연했거나 담배 제품을 사용했다.

[0456] 과거 2년 이내에 물질 남용 또는 처리 (알코올 포함)의 임의 전력을 가진다.

[0457] 적극적 임신 테스트 결과를 가진 여성이다.

[0458] 남용 약물 (암페타민, 바르비투르염, 벤조디아제핀, 코카인, 칸나비노이드, 아편 제제)에 대한 적극적 소변 스크리닝을 한다.

[0459] 간염 B, 간염 C 또는 HIV를 위해 적극적 테스트를 했거나 이를 위해 처리하였다.

[0460] 제한

[0461] 피검자는 본 연구 조사자에 의한 평가 및 동의없이 연구 방문 종료까지 연구용 약물의 제1 투여 전 7일 이내에 영양보충식품을 포함하는 임의의 OTC 약물을 섭취하지 않아야 한다.

[0462] 피검자는 본 연구조사자에 의한 평가 및 동의없이 연구 방문 종료까지 연구 약물의 제1 투여 전 14일부터 여성 호르몬 피임약 또는 호르몬 대체요법을 제외하고 임의의 처방약을 먹지 않아야 한다.

[0463] 피검자는 연구 방문 종료까지 연구 약물의 제1 투여 전에 48시간으로부터 알코올, 그레이프 푸르트(grapefruit), 또는 카페인/잔틴을 함유하는 음료 및 음식을 소비하지 않아야 한다. 피검자는 상기 제품들의 어느 것을 소비하지 않도록 지시받을 것이지만, 분리된 단일 우발적인 소비에 대한 허용도는 연구 약물과의 상호작용을 위한 잠재성을 기본으로 연구조사자에 의해 평가되고 승인될 수 있다.

[0464] 피검자는 연구 방문 종료까지 연구 약물의 제1 투여 30일 전에 혈액 또는 혈장을 기증하지 않아야 한다. 혈액/혈장 기증은 연구방문 종료 후에 적어도 30일 동안 이루어지지 않아야 하는 것으로 권장된다.

[0465] 피검자는 연구 방문 종료까지 연구 약물의 제1 투여 전 60일부터 담배 제품을 사용하지 않아야 한다.

[0466] 피검자는 연구 방문 종료까지 연구 약물의 제1 투여 전 48시간부터 격렬한 운동에 참여하지 않아야 한다.

[0467] 여성 피검자는 분석 종류 후 14일까지 스크리닝으로부터 남성 파트너와 성적으로 활발하다면 다음의 피임약 형

태의 하나를 사용하여야 한다. 피임약의 승인된 형태는 다음과 같다:

[0468] 정관절제된 파트너 (투여 전에 적어도 6개월)

[0469] 폐경 후 (투여 전에 적어도 2년)

[0470] 투여 전에 적어도 6개월 수술에 의한 불임 (양측 난관 결찰, 자궁절제, 양측 난소 적출)

[0471] 이중 장벽 (살정자제를 가진 횡격막; 살정자제를 가진 콘돔)

[0472] IUD (자궁내 피임기구)

[0473] 금단(본 연구 중에 성적으로 활발해지는 경우에 이중장벽 방법을 사용하는데 동의해야 한다)

[0474] 주입 또는 자궁내 호르몬 피임약은 연구 투여 전에 및 연구기간 전반에 걸쳐 적어도 6 개월 연속으로 사용해야 한다.

[0475] 경구, 패치 및 주입 피임약은 연구 투여 전에 및 연구기간 전반에 걸쳐 적어도 3 개월 연속으로 사용해야 한다.

[0476] 주입, 자궁내 또는 주사 호르몬 피임약의 사용을 중단한 대상자는 연구 개시 전 6개월 동안 사용하지 않아야 한다.

[0477] 경구 또는 패치 호르몬 피임약의 사용을 중단한 피검자는 연구 개시 전 1개월 동안 어느 것도 사용하지 않아야 한다.

[0478] 스크리닝

[0479] 각각의 잠재적 연구 참여자는 연구 개시 전에 28일 이내에 조사자 또는 지정된 사람에 의해 다음 평가를 할 것이다: 성, 연령, 인종, 민족성, 체중(kg), 키(cm), BMI(kg/m^2) 및 흡연 습관을 포함한 병력 및 인구통계학적 데이터. 각각의 잠재적 참여자는 신체 검사, 심전도(ECG), 및 하기 나열된 혈액학적, 간장, 및 신기능을 받을 것이다. ECG는 피검자가 바로 누운 자세로 최소 5분 동안 있은 후에 수행할 것이다. 모든 잠재적 피검자는 스크리닝에서 간염 B, 간염 C 및 인간 면역 결핍 바이러스(HIV)에 대해 시험할 것이다. 이뇨제 스크린 시험은 모든 잠재적 피검자에 대해 수행할 것이다. 혈청 임신 시험은 모든 여성 피검자에 대해 수행할 것이다.

[0480] 임상적으로 허용 가능한 실험실 프로파일 및 ECG를 가진 단지 의학적으로 건강한 피검자들이 연구에 등록할 것이다.

[0481] 통지된 동의문서는 각각의 잠재적 참여자와 논의할 것이다. 각각의 개인은 임의의 연구 구체 절차가 수행되기 전에 본 연구를 위해 통지된 동의 문서를 서명할 것이다.

[0482] 임신, HIV, 간염 B, 간염 C, 또는 이뇨제 스크린을 위한 양성 시험 결과는 스크리닝 공정을 종료할 것이다.

[0483] 실험실 시험

[0484] 임상적 실험 개선 수정(CLIA) 증명 실험실은 이 연구를 위해 다음 임상 실험실 시험을 수행할 것이다.

[0485] 혈액학

[0486] 다음을 평가할 것이다: 헤모글로빈, 헤마토그릿트(hematocrit), 전체 및 차등 백혈구 수, 적혈구수(RBC), 및 혈소판수.

[0487] 혈청 화학

[0488] 다음을 평가할 것이다: 알부민, 혈중 요소 질소(BUN), 크레아틴, 총 빌리부빈, 알칼리성 포스파타제(ALP), 아스파르테이트 트랜스아미나제(AST), 알라닌 트랜스아미나제(ALT), 나트륨(Na^+), 칼륨 (K^+), 염소(Cl^-), 락테이트 디하이드로게나제 (LDH), 칼슘 (Ca), 요산 및 글루코오스.

[0489] 혈청학

[0490] 혈액은 간염 B 표면 항원, 간염 C 항체, 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV) 에 대해 시험할 것이다.

[0491] 요검사

[0492] 다음을 자동 또는 수동 요 "딥스틱"(dipstick) 방법에 의해 평가할 것이다: pH, 비중, 단백질, 글루코오스, 케톤, 빌리루빈, 혈액, 질산염, 백혈구 에스트라제, 및 우로빌리노겐. 단백질, 잠혈, 질산염 또는 백혈구 에스트라제 값이 범위를 벗어나는 경우, 현미경 검사를 수행할 것이다.

[0493] 이뇨제 및 알코올 스크린

[0494] 뇨 시료는 스크리닝에서 남용 약제(암페타민, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 칸나비노이드, 코카인, 마약)에 대해 시험할 것이다. 뇨 시료는 각각의 체크인(check-in)에서 남용 약제 및 알코올에 대해 시험할 것이다.

[0495] 임신 시험 (여성 피검자)

[0496] 혈청 임신 테스트는 스크리닝에서 모든 여성 피검자에 대해 수행할 것이다.

[0497] 뇨 임신 테스트는 각각의 체크인에서 모든 여성 피검자에 대해 수행할 것이다.

[0498] 연구 절차

[0499] 피검자 배정

[0500] 40명의 피검자는 이 연구에서 투여될 것이다. 각각의 피검자는 임상 현장에서 제조된 무작위 추출 계획을 기본으로 하여 배정된 치료 순서를 받을 것이다. 피검자는 제1 연구 기간 중에 치료 A, B, C, D, 또는 E를 받도록 무작위 추출될 것이다. 최소 7일 세척 후에, 각각의 피검자를 교차하여 대체 치료를 받을 것이다. 이 연구의 종료에서, 각각의 피검자는 단일 투여량의 치료 A, 단일 투여량의 치료 B, 단일 투여량의 치료 C, 단일 투여량의 치료 D, 및 단일 투여량의 치료 E를 받을 것이다.

[0501]

순서 번호	기간 1 치료	기간 2 치료	기간 3 치료	기간 4 치료	기간 5 치료
1	A	B	C	D	E
2	B	C	D	E	A
3	C	D	E	A	B
4	D	E	A	B	C
5	E	A	B	C	D

[0502] 스크리닝에서 연구 출구까지 최대 연구 기간은 대략 59일 것이다.

[0503] 체크인 절차

[0504] 모든 피검자는 제외 기준 및 제한이 스크리닝 이후로 위배되지 않았다는 것을 확인하도록 부탁받을 것이다. 피검자의 반응은 문서화할 것이다.

[0505] 뇨 시료는 남용 약제 (UDS) 및 알코올에 대해 스크리닝 하기 위해 각각의 연구 체크인에서 모든 피검자로부터 수집할 것이다. 어느 시점에서 약물 또는 알코올 테스트가 양성이면, 피검자는 연구 참여로부터 중지할 것이다.

[0506] 뇨 시료는 각각의 체크인에서 뇨 임신 테스트를 위해 모든 여성 피검자로부터 수집할 것이다. 이러한 테스트는 연구 참여를 계속하기 위해 피검자를 위해 음성일 것이다.

[0507] 금지

[0508] 피검자들은 최소 10 시간 절식을 확보하기 위해 의약 투여를 연구하기 전날 밤 적절한 시기에 연구소에 허가될 것이다. 피검자는 각각의 연구 기간 동안 24시간 절차의 종료까지 연구소에 남아서 각각의 연구 기간에서 대략 36, 48 및 72 시간 투여 후 까지 외래 환자 방문을 위해 복귀할 것이다.

[0509] 절식/식사/음료

[0510] 식이 치료 (A 및 D)

[0511] 임의의 스낵은 체크인의 밤 제공될 것이다. 다음에 모든 피검자는 표준 아침식사를 소비하기 전에 적어도 10 시간 동안 절식을 필요로 할 것이다. 피검자는 복용량의 계획된 투여 전에 30분 시작하여 투여 전 5분 이내에 (취한 마지막 바이트) 종료까지 필요한 FDA 표준 고지방, 고칼로리 아침식사를 받을 것이다. 피검자들은 그 후 4 시간 동안 절식할 것이다. 표준 식사는 약물 투여 후 대략 4 및 10시간 제공되며 그 후 적절한 회수로 제공될 것이다. 식사/스낵 메뉴는 모든 연구 기간 동안 동일할 것이다.

[0512] 다음의 고지방 (식사의 총 칼로리 함량의 대략 50%), 고칼로리 (대략 1000 칼로리) 아침식사는 약물 투여 전에 대략 30 분 소화할 것이다.

[0513] 2개의 계란 후라이 버터

[0514] 2조각의 베이컨

[0515] 2 조각의 버터 토스트

[0516] 4 온스의 하쉬 브라운 감자

[0517] 8 온스의 전유

[0518] 이러한 식사는 대략 150 단백질 칼로리, 250 단백질 칼로리, 및 500-600 지방 칼로리를 함유한다. 동일한 식사는 메뉴 및 칼로리 함량의 문서화로 대체할 수 있다.

[0519] 물은 1시간 후 투여 전에 1시간을 제외하고는 본 연구 중에 임의로 허락될 것이다.

[0520] 절식 치료 (B, C, 및 E)

[0521] 특정한 스낵이 체크 인의 밤에 제공될 것이다. 다음에 모든 피검자는 투여량의 계획된 투여 전에 적어도 10 시간 동안 절식이 요구될 것이다. 표준 식사는 약물 투여 후 대략 4 및 10 시간에 제공되며 그 후 적절한 회수로 제공될 것이다. 식사/스낵 메뉴는 모든 연구 기간 동안 동일할 것이다.

[0522] 물은 1시간 후 투여 전에 1시간을 제외하고는 본 연구 중에 임의로 허락될 것이다.

[0523] 약물 투여

[0524] 각각의 피검자는 240mL(8 fl. oz.)의 실온 수돗물로 할당된 나프록센 제형의 경구 투여량을 받을 것이다. 피검자는 연구 약물 그대로 삼켜야 한다. 약물은 쭈그러뜨리거나 씹지 않아야 한다. 마우스 체크는 약물이 대략 삼켜졌다는 것을 보장하도록 투여 직후에 수행할 것이다.

[0525] 피검자는 투여 후 첫 번째 4시간 동안 연구 절차 또는 개인적 필요를 위해 달리 요구되는 것을 제외하고, 자리에 앉아 있을 것이다. 피검자는 투여 후 첫 번째 4시간 동안 임상적 스태프 이차 내지 유해 사건을 제외하고 눕는 것이 허용되지 않을 것이다.

[0526] 혈액 샘플링, 처리 및 수송

[0527] 총 690 mL (115 x 6 mL 시료)가 PK 분석을 위해 수집될 것이다. 그 외에, 대략 40 mL의 혈액이 스크리닝 및 연구 종료 실험실 평가를 위해 수집될 것이다. 수집된 총 용적의 혈액은 730 mL를 초과하지 않을 것이다.

[0528] 혈액 시료 (1 x 6mL)는 0 (투여 전)에 및 투여 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.5, 4, 5, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 및 72 시간에서 보존제로서 K_2EDTA를 함유하는 베큐테이너 관 (vacutainer tube) 속에 수집할 것이다. 투여 전 혈액 시료는 연구 약물의 각각의 투여 전 60 분 이내에 수집될 것이다. 연구에서 무작위 추출한 예비 피검자로부터 입수한 투여 전 혈액은 투여전 수집 창을 초과할 수 있다. 각각의 시료에 대한 수집 시간 및 일자는 기록될 것이다.

[0529] 혈액 시료는 4℃에서 10분 동안 대략 3000 rpm으로 원심분리 할 것이다. 수득된 혈장 시료는 적절히 표지된 폴리프로필렌 스크류 캡 튜브내에 수거하여 옮길 것이다. PK 시료는 출혈 60분 이내에 마이너스 20℃에서 저장 냉동기 내에 넣을 것이다. 시료는 평가될 때까지 냉동으로 잔류할 것이다. 혈장 시료 제제 요건의 더욱 자세한 설명은 분석 실험실에서 제공할 수 있다. 이러한 설명이 제공되는 경우, 실험실에서 제공된 시료 제조방법은 이러한 프로토콜에서 제공된 것을 대체할 것이며 또한 적절한 문서화는 연구 마스터 파일에 놓을 것이다.

[0530] 시료는 임상적 연구 수행 중에 상호 동의된 시점에서 또는 본 연구의 종료 후에 분석 실험실로 옮길 것이다. 수송 전에, 시료는 드라이 아이스 함유 Styrofoam®에서 적절하게 충진될 것이다. 충분한 드라이 아이스는 시료가 지방 수송을 위해 적어도 24시간 동안 및 원격 수송을 위해 적어도 72 시간 동안 냉동으로 유지하는 것을 보장하도록 첨가할 것이다. 수송은 다음과 같은 정보: 연구 약물제품의 이름, 프로토콜 번호, 피검자의 수, 및 수송에 포함된 시료의 수를 포함하는 문서에 첨부할 것이다.

[0531] 연구 종료 절차

[0532] 활력 징후 (혈압, 맥박수, 호흡속도, 및 온도)는 연구 기간 5에서 72 시간 혈액 시료의 수집 전에 측정할 것이다. 연구 기간 5에서 72 시간 혈액 시료의 수집 이후에, 모든 피검자는 신체검사 및 ECG를 할 것이다. ECG는 피검자가 최소 5분 동안 배위에서 있는 후에 수행할 것이다. 혈액 및 뇨는 스크리닝 중에 수행된 동일 혈액학, 화학 및 뇨분석 테스트를 위해 수집할 것이다. 가능한 경우, 연구 종료 절차는 본 연구로부터 피검자의 조기 정지의 경우에 수행할 것이다.

[0533] 안전성 모니터링 및 절차

[0534] 나프록센의 각 투여 전에 및 연구 종료 방문에서 (마지막 PK 혈액 수집 전에) 스크리닝에서, 다음과 같은 활력 징후들이 측정될 것이다:

[0535] 혈압

[0536] 맥박수

[0537] 호흡속도

[0538] 온도

[0539] 연구 참여를 위해 특정한 소정의 피검자를 정량화할 목적으로, 범위 밖의 활력 징후들이 한번 반복할 수 있다.

[0540] 연구 약물의 각각 투여 후 대략 2, 4, 24 및 72시간에서 다음과 같은 활력 징후들이 수집될 것이다:

[0541] 혈압

[0542] 맥박수

[0543] 추가적인 활력 징후 측정들은 연구 인원에 의해 의학적으로 필요하다고 간주되는 경우 수행할 수 있다. 모든 활력 징후 측정들은 피검자들이 최소 3분 앉은 것을 완료한 후에 취할 것이다.

[0544] 피검자들은 연구 시설에서 각각의 금지 기간 동안 면밀하게 모니터링 할 것이다. 피검자들은 투여 후 첫 번째 4시간 동안 연구 절차 및 개인적 필요를 위해 달리 요구되는 경우를 제외하고는 앉아 있을 것이다. 이동할 필요성이 각각의 투여 후에 첫 번째 4시간 동안 일어나는 경우, 피검자는 의학적으로 필요하다고 인정되는 경우에 이러한 절차 또는 연구진에게 안내할 수 있다.

[0545] 피검자들은 본 연구 중에 어느 때에 발생하는 어떠한 부작용(AEs)의 연구의 및/또는 연구진에게 알리도록 지시할 것이다.

[0546] 심장 구명조치를 미리 훈련받은 의료 구급대원은 연구소에 구금 기간 중에 피검자들을 현장에서 모니터링 할 것이다. 이로 제한되지 않지만, 삽관 장치 및 펄스 옥시메트리(pulse oximetry)를 포함한 비상 의료 장비는 필요에 따라 적절한 의료 서비스를 제공하기 위하여 현지에서 유지될 것이다. 의사는 각각의 복용량 투여 후 최소 4시간 동안 현장에서 남아 있으며 또한 그 후 휴대 전화 또는 페이저로 즉시 이용 가능할 것이다.

[0547] 부작용 (adverse events)

[0548] 피검자들은 연구 종료 방문 때까지 구금의 개시로부터 특정한 부작용에 대해 모니터링 할 것이다. 조사자 또는 의학적으로 자격 있는 피지명자는 각각의 작용을 검토할 것이고 연구 약물에 대한 그의 관계를 평가할 것이다. 각각의 신호 또는 징후는 중증도에 대해 등급을 매길 것이며 또한 발병 일자 및 시간, 정지 및 해결을 기록할

것이다. 특정한 부작용의 치료는 적절하다면 연구 현장에서 또는 근처 병원 응급실에서 의사에 의해 평가되고 관리될 것이다.

[0549] 정의

[0550] 부작용(AE)

[0551] AE(adverse event)는 제품과 원인관계를 반드시 갖지 않는 의학 제품을 투여한 환자 또는 임상 조사 피검자에서의 뜻밖의 의학적 발생이다. 따라서 AE는 제품과 관련이 있든 없든 제품과 잠정적으로 관련하는 특정한 불리한 및 원하지 않는 신호 (새로운, 임상적으로 중요한 비정상 검사소견 포함), 증상, 또는 질환일 수 있다.

[0552] 검사 소견을 포함하는 진단 절차의 비정상 결과는 비정상이 다음과 같은 경우에 AEs인 것으로 여겨진다:

[0553] 연구 취소를 유도하는 경우,

[0554] 심각한 부작용(SAE)과 관련하는 경우

[0555] 임상적 신호 또는 징후와 관련하는 경우

[0556] 임상적으로 중요한 것으로 의사에 의해 인정되는 경우

[0557] 연구 치료에 대한 관계는 다음을 특징으로 한다:

[0558]

용어	정의	설명
관련 없음	이러한 카테고리는 세심한 검토 후 분명하게 또한 명백하게 외부 원인(질병, 환경 등)으로 기인하는 이들 부작용에 적용된다	
가능함	이러한 카테고리는 부작용을 평가할 때 세심한 의학적 검토 후 조사 의약품(IMP) 투여와의 관계는 있을 것 같지 않지만 확신을 가지고 통제할 수 없는 부작용들이다.	부작용 경험은 다음(다음의 적어도 2개)의 경우에 아마 관계하는 것으로 간주될 수 있다: 조사의약품(IMP)의 투여로부터 타당한 시계열을 수반한다. 피검자의 임상적 상태, 환경적 또는 독성 인자, 또는 피검자에게 투여된 다른 양상의 요법에 의해 용이하게 제조할 수 없다. IMP에 대한 공지 유형의 반응을 수반한다
가능함	이러한 카테고리는 부작용을 평가할 때 세심한 의학적 검토 후 IPM와 관련된 것으로 고도로 확신을 느끼는 부작용 등에 적용된다	부작용 경험은 다음 (다음의 적어도 3개)의 경우 아마 관계하는 것으로 간주될 수 있다: IMP의 투여로부터 타당한 시계열을 수반한다. 피검자의 임상적 상태, 환경적 또는 독성 인자, 또는 피검자에게 투여된 다른 양상의 요법에 의해 용이하게 제조할 수 없다. 복용량의 정지 또는 감소가 없어지거나 저하한다. 부작용이 약물의 중지시 없어지지 않고, 약제 관련이 분명하게 존재하는 경우를 중요한 예외가 있다. IMP에 대한 공지 유형의 반응을 수반한다

[0559] 심각한 부작용(SAE)

[0560] 심각한 AE (SAE)는 특정한 투여량에서 다음과 같은 뜻밖의 의학적 발생이다:

[0561] 사망 초래

[0562] 생명 위협

[0563] 입원환자 입원기간 또는 현재 입원기간의 연장 필요

[0564] 계속적 도는 현저한 장애/무능력 초래

[0565] 선천성 기형

[0566] 중요한 부작용

[0567] 의학적 및 과학적 판단은, 즉시 생명 위협하거나 사망 또는 입원을 초래하지 않지만, 피검자를 방해할 수 있거나 또는 상기 정의에 나열된 결과들의 또 하나를 방지하기 위해 간섭을 요구할 수 있는 중요한 의료 사례 등의 다른 상황을 심각하게 간주하는 것이 적절한지 여부를 결정하는데 이루어져야 한다.

[0568] 이러한 사례의 예는 알러지 기관지 연축, 혈액 질환, 또는 입원, 또는 약물 의존 또는 약물 남용을 초래하지 않는 경련의 경우, 응급실에서 또는 가정에서 집중적 치료이다.

[0569] 연구 약물에 노출 전에 증상을 치료하기 위한 수의 입원(elective hospital admission), 또는 AE의 진단 평가를 위한 병원 입원은 증상 또는 이벤트를 SAE로 자격이 없다.

[0570] 연구 약물이 피임약과 상호작용하여 임신으로 유도되는 것으로 의심되지 않는 한 연구 약물을 받은 피검자에서의 새로 진단된 임신은 SAE로서 간주되지 않는다. 임신 전에 연구에 노출된 엄마에게서 태어난 유아의 선천적 이상이 SAE이다.

[0571] 조사자는 모든 SAE를 즉시 보고해야 하며 또한 SAE 양식을 완성하여 이벤트를 먼저 안 후 24시간 이내에 보고해야 한다.

[0572] SAE의 첫 번째 통지시에, 다음 정보가 이용 가능하다면 연구 현장에서 제공되어야 한다:

[0573] 피검자의 연구 번호 및 초기

[0574] 피검자의 출생일자

[0575] 피검자의 성

[0576] 연구 약물의 첫 번째 투여일자

[0577] 적용되는 경우, 연구 약물의 마지막 투여 일자

[0578] AE 기간

[0579] 이벤트의 발생 시간 및 날짜

[0580] 이벤트의 간단할 설명, 현재 결과, 및 취한 조치들

[0581] 충족된 심각성 기준

[0582] 이벤트의 발병시 병용 약

[0583] 관련 병력 정보

[0584] 관련 실험실 시험 소견

[0585] 연구 약물에 대한 관계에 관한 피검자의 의견 (연구 약물이 SAE의 원인이 되는 타당한 가능성이 있습니까? 예 또는 아니오?)

[0586] 피검자의 치료 과제가 브라인드 되지 않았는지 여부 및 그러한 경우

[0587] 심각한 (또는 예상하지 않은) AE에 관한 특정한 없어진 또는 추가적인 관련 정보는 다음의 서면 보고에서 제공되어야 한다.

[0588] 조사자는 그의/그녀의 IRB 또는 IEC의 통지에 관한 적용 가능한 규정에 부합할 필요가 있다.

[0589] 임신

[0590] 시험에 참여하는 임신 잠재력을 가진 모든 여성은 적당한 출산 조절을 실시할 필요성에 대하여 또한 연구 참여 중에 임신을 피하는 중요성에 대하여 상담하여야 한다. 여성은 임신이 발생하거나 의심되는 경우에 즉시 조사자 또는 연구진을 접촉하도록 지시해야 한다.

[0591] 부작용을 가진 피검자의 플로우 업

[0592] 임의의 AE는 그것이 안정하게 될 때까지 또는 그것이 또 하나의 공지된 원인(들) (즉 동시조건 또는 약물)에 의

해 설명될 수 있을 때까지 만족스런 해결을 수반할 것이며, 또한 임상적 판단은 추가의 평가가 정당하지 않다는 것을 나타낸다. AE의 최종 결과에 관련된 모든 소견들은 피검자의 의료 기록에서 보고되어야 한다.

[0593] 일반적 검토사항

[0594] 기본 원칙

[0595] 이 연구는 U.S. 21 CFR Parts 50, 56, 및 312에서 정의된 기본 원칙 및 헬신키(개정본 Seoul 2008)의 선언서에서 명시된 원칙으로 정해진 프로토콜, 양호한 임상 진료(GCPs), 및 임상 연구 가이드 라인을 포함하는 적용 가능한 규제 요건(들)에 따라 수행하여야 한다.

[0596] 기관 심사위원회

[0597] 이러한 프로토콜은 적절한 IRB에 의해 검토될 것이고, 연구 등록은 위원회가 그의 프로토콜 또는 변형을 승인할 때까지 개시하지 않을 것이다. 위원회는 미국 연방 규칙 코드(21 CFR Part 56)에 기재된 원칙 및 요건에 따라 구성되고 조작한다.

[0598] 통지된 동의

[0599] 서면 통지된 동의는 임의의 베이스라인 연구 특이적 평가를 수행하기 전에 각각의 피검자로부터 얻어질 것이다. 통지된 동의 문서는 후원자에 의해 검토 및 승인 대상이 되는 조사자 또는 지정받은 자에 의해 작성되어 최종 검토 및 승인을 위해 자격 있는 IRB에 보내질 것이다. IRB-승인된 문서는 최소한 통지된 동의의 8가지 기본 요소를 포함하여야 한다. 다만 가장 최근에 IRB-승인된 통지된 문서는 예측 연구 피검자에게 동의를 받는데 사용해야 한다. 서명 및 날짜 통지된 동의문서의 사본 1부는 피검자에게 제공되어야 하고 원본은 조사자/현장에서 유지되어야 한다.

[0600] 피검자 철회를 위한 지시

[0601] 피검자는 어떠한 이유 때문에 어느 때에 철회하는 것이 자유이거나, 또는 그들은 필요에 따라 그들의 건강 및 안전성 또는 연구 데이터의 완전성을 보호하기 위하여 철회할 수 있다. 최종 보고서는 철회 이유들을 포함할 것이다.

[0602] 연구의 중지

[0603] 주요 조사자는 피검자 안전 및 복지의 이익에 관한 연구를 정지할 권리를 유보한다. 후원자는 행정적 이유 때문에 어느 때에 연구를 중지할 권리를 유보한다.

[0604] 문서화

[0605] 통지된 프로토콜의 사본, 통지된 동의문서의 사본 및 의료보험의 상호운용성과 설명 배임에 관한 법률(HIPAA)문서들을 포함하는 연구에 관한 모든 문서들은 사건 보고서 양식(필요시), 약물의 설명 배임 및 보유 기록을 완성하였으며, 또한 다른 연구 관련 문서들은 연구 현장의 영구 기록 보관소에서 보유할 것이다. 이들은 스폰서 또는 FDA에 의해 언제라도 검사에 이용가능할 것이다. 매 21 CFR 312에 따라, 이 연구를 위한 기록 보관은 본 조사의 대상인 시판 목적을 위해 이 연구 약제가 FDA에 의해 승인된 날 이후에 2년의 기간 동안 필요하며, 또는 만약 신청서가 제출되지 않는 경우 또는 신청서가 이러한 표시를 위해 승인되지 않는 경우, 전체 연구(하나 이상의 조사자를 포함하는 경우 단순히 조사자의 연구부분이 아님)가 완료되고, 중단되거나 또한 FDA가 통지되는 날 이후에 2년까지 필요하다.

[0606] 약물 동태학적 분석

[0607] 분석적 방법론

[0608] 정밀성, 정확성, 재생성 및 선택성을 포함하는 현장에서 나프록센에 대한 민감한 LC-MS-MS평가의 완전한 검증은 후원자에게 제공될 것이다. 검증 보고서는 냉동 시료의 안정성, 정량화의 한계, 회복율, 및 Watson LIMS 요약표를 포함할 것이다. 적어도 하나의 연구 기간을 완성하는 모든 평가 가능한 피검체로부터 시료는 분석할 것이다.

[0609] 약물 동태학적 분석

[0610] 나프록센에 대한 약물 동태학적 파라미터는 비-컴파트먼트 해석을 사용하여 계산할 것이다. 다음의 약물 동태학적 파라미터들을 결정할 것이다:

[0611] 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 C_{max} (T_{max})에 대한 시간은 데이터로부터 직접 취할 것이다. 제거율 상수λ_z는 혈장 농도-시간 곡선의 말단 로그-선형 분절의 경사의 음으로서 계산할 것이다. 사용될 데이터의 범위는 농도 대 시간의 반-대수 플롯의 시각 검사로 결정할 것이다. 배설 반감기($T_{1/2}$)는 다음 식에 따라 계산할 것이다:

[0612] $T_{1/2} = 0.693 / \lambda z$

[0613] LOQ (AUC_{last}) 이상의 농도를 가진 최종 시료에 대한 곡선 아래 면적은 선형 치형법(linear trapezoidal method)을 사용하여 계산할 것이며 또한 다음 식을 사용하여 무한으로 삽입될 것이다:

[0614] $AUC_{inf} = AUC_{last} + C_{last}/\lambda z$

[0615] 여기서 C_{last}는 최종 농도 ≥LOQ이다.

[0616] 적어도 하나의 연구기간을 완료하는 모든 평가 가능한 피검체는 약물 동태학적 및 통계적 분석에 포함될 것이다. 약물 동태학적 계산은 적절한 소프트웨어, 예를 들면 WinNonlin (Pharsight Corporation) 및/또는 Windows®용 SAS®(SAS Institute)를 사용하여 수행할 것이다.

[0617] 나프록센의 시험 제형의 상대 생체이용률은 1 x 500 mg 나프로신 치료 (치료D-식이, 치료 E-절식)에 비하여, 2 x 200 mg 치료 (치료 A-식이, 치료 B-절식)후에 AUC_{last} 및 AUC_{inf}를 사용하여 절식 및 식이 조건 하에 평가할 것이다. 상대 생체이용률은 다음 식에 따라 개개의 피검체에 대해 계산할 것이다.

[0618] F = [투여량(ref)* AUC(시험)] / [투여량(시험)*AUC(ref)],

[0619] 여기서 시험 제형의 투여 후 투여량(ref) = 500 mg, 투여량(시험) = 400 mg, AUC(시험) = AUC_{last} 또는 AUC_{inf}, 및 기준제품의 투여 후 AUC(ref) = AUC_{last} 또는 AUC_{inf}. 절식 및 식이 치료는 별개로 평가할 것이며 또한 각각의 조건 하에 생체 이용률 평가는 설명적 통계를 사용하여 요약할 것이다.

[0620] 시험 제형에서 나프록센의 투여량 비례성은 치료 B (2 x 200 mg, 절식) 및 치료 C (1 x 200 mg, 절식)의 투여 후에 얻어진 데이터를 사용하여 평가할 것이다. 개개의 피검체에 대한 약물 동태학적 노출 파라미터 C_{max}, AUC_{last}, 및 AUC_{inf}는 투여 용량 (200 mg 또는 400 mg)에 의해 분할하여 투여량 정규화할 것이다. 다음에 투여량 정규화 파라미터는 색션 8.3에 기술된 바와 같이 ANOVA 모델을 사용하여 계산할 것이다.

[0621] 통계적 분석

[0622] 치료용 나프록센에 대한 로그 변형 약물 동태학적 파라미터C_{max}, AUC_{last}, 및 AUC_{inf}는 분산(ANOVA) 모델의 분석 및 두 개의 일측 t-시험 절차를 사용하여 수행할 것이다. ANOVA 모델은 시퀀스, 시퀀스 내의 피검체, 치료 및 기간에 대한 인자들을 포함할 것이다. 기하학적 수단(참조 시험)의 비율 및 90% 신뢰구간이 보고될 것이다. 통계적 분석은 적절한 소프트웨어 예를 들면 WinNonlin (Pharsight Corporation) 및/또는 Windows®용 SAS®(SAS Institute)를 사용하여 수행할 것이다.

[0623] 약물 공급

[0624] 이 연구를 완료하기 위해 충분한 량의 연구 약물 제형이 공급될 것이다. 나프록센 200 mg 캡슐제 및 나프로신® 500 mg 정제의 연구 약물 제형은 현장 표준 작동 절차(SOPs)에 따라 임상 연구 현장에 공급될 것이다. 조사용 나프록센의 보유 시료는 필요하지 않을 것이다. 연구 약물 제품의 접수 시, 공급자는 환경적으로 조절된 및 확고한 제한 접근 영역에서 나열되어 저장될 것이다. 만료일 (적용시)과 함께 약물의 로트 번호가 기록될 것이며 또한 분석 증명서의 사본(적용시)은 파일에 유지될 것이다.

[0625] 기록은 공급된 약물의 접수 및 분배로 유지될 것이다. 연구의 종료시에, 임의의 미사용 연구 약물은 스폰서에게 되돌아가며 또한 스폰서에 의한 서면 권한 및 적용 가능한 연방 및 주 규칙에 따라 파괴될 것이다.

[0626] 관리상 문제

[0627] 조사자는 나프로신® 패키지 인서트, 연구 개시 방문 중에 제공된 정보, 연구 모니터에 의해 제공된 정보, 및 연구 약물, 상세한 사항, 또는 이 연구 중에 수반될 일반적 검토에 관한 정보를 위해 의약품 임상시험의 실시를 위한 ICH 가이드라인을 인용한다.

[0628] 이벤트 스케쥴

[0629]

절차	스크리닝	연구	연구 종료
알려진 농의	X		
의학적 및 약물 전력	X	X	
ECG	X		X
활력 징후	X	X	X
신체검사	X		X
생화학, 혈액학, 뇨검사	X		X
혈정학	X		
이뇨제 스크린	X		
이뇨제 및 알코올 스크린		X	
임신 테스트(여성 피검자)	X	X	
표준, 고지방, 고칼로리 아침식사[1]		X	
약물 투여		X	
약물 동물 동태학적 분석용 혈액 시료 수집		X	
부작용		X	X

[0630] [1] 치료 A 및 D.

[0631] 상세한 것은 프로토콜 텍스트를 참조한다.

[0632] **실시예 16:**

[0633] 이 실시예는 매복 제3 대구치(Impacted Third Molar)의 외과적 제거 후 통증 치료를 위한 나프록센 나노제형 캡슐제의 2상, 무작위 추출, 이중-블라인드(Double-Blind)의, 단일-투여량의, 평행 군의, 활성- 및 위약-제어된 연구를 기술한다.

[0634] 이 실시예에 기술된 II상 효능 연구는 실시예 13에서 기술된 나프록센 나노제형 캡슐제 200 mg을 사용한다.

[0635] 목적

[0636] 이 연구의 주요 목적은 제3 대구치 발치 후 급성 치통이 있는 피검자에서 위약과 비교하여 나프록센 나노제형 캡슐제의 진통(analgesic) 효능 및 안정성을 평가하기 위한 것이다. 당해 연구의 제2 목적은 나프로신의 표준 제형과 비교하여 나프록센 나노제형 캡슐제에 대한 진통 개시까지의 시간을 평가하기 위한 것이다.

[0637] 피검자의 수

[0638] 계획된 등록(및/또는 완료): 대략 250명의 피검자(각각의 치료 그룹에서 50명)이 포함될 것이다.

[0639] 피검자 집단

[0640] 포함 기준

[0641] 피검자는 다음의 포함 기준 모두가 충족되는 경우 연구에 도입될 것이다:

[0642] 1. ≥18 및 ≤50세 연령의 남성 또는 여성이다.

[0643] 2. 2개 이상의 제3 대구치의 발치가 요구된다. 제3 대구치 중 적어도 하나는 완전히 또는 부분적으로 골-매복된 하악 대구치이어야 한다. 단지 2개의 대구치가 제거된 경우, 이들은 동측이어야 한다.

[0644] 3. 100-mm 규모의 ≥ 50mm의 가시적인 유사체 규모(Visual Analog Scale: VAS)로 측정하는 경우, 수술 후 6 시간 내에 중간 내지 심각한 통증 강도를 경험한다.

[0645] 4. 체중이 ≥45 kg이고 체질량 지수(BMI)가 ≤ 35 kg/m^2이다.

[0646] 5. 여성 및 가임기 여성인 경우, 수유중이 아니고 임신하지 않아야 한다(스크리닝[혈청]시 및 수술 전 수술 당일[뇨]에 음성의 임신 시험 결과를 가진다).

[0647] 6. 여성인 경우 가임기가 아니거나(적어도 1년 동안 폐경기이거나 외과적으로 불임[양쪽 난관결찰, 양쪽 난소절제술, 또는 자궁적제술])이거나 외과적으로 허용되는 다음의 출산 조절 방법이 1회 실시되어야 한다:

[0648] a. 연구 약물 투여 전 1회의 완전한 주기(피검자의 일반적인 월경 주기 기간을 기초로)의 최소에 대해 경구, 주입가능하거나, 주사가능하거나, 경피적인 피임과 같은 호르몬 방법.

[0649] b. 성교(연구 약물 투여 전 마지막 월경 이래로)의 완전한 중단.

[0650] c. 자궁내 장치(IUD).

[0651] d. 이중-장벽 방법(콘돔 스폰지, 피임용 격막, 또는 살정자제 젤리 또는 크림이 들어있는 질 고리.

[0652] 7. 관찰자의 의견상 양호한 건강 상태.

[0653] 8. 연구시 참여에 대해 서면 통보 동의서를 제공할 수 있고 과정 및 연구 요건을 이해할 수 있다.

[0654] 9. 어떠한 연구 과정의 수행 전에 기관감사위원회(Institutional Review Board: IRB)가 승인한 통지된 동의서 양식(ICF)에 반드시 자발적으로 서명하고 날짜를 적어야 한다.

[0655] 10. 연구 요건(식이 및 금연 포함)을 준수할 의사가 있고 준수할 수 있어야 하며, 통증 평가를 완료하여야 하고, 연구 현장에 밤새 있어야 하고, 수술 후 후속되는 7±2일 동안에 돌아와야 한다.

[0656] 제외 기준

[0657] 다음 제외 기준 중 어느 것도 충족하는 경우 피검자는 연구 도입에 적격이 아닐 것이다:

[0658] 1. 알레르기 반응의 공지된 병력이 있거나 아세트아미노펜, 아스피린 또는 특정의 비스테로이드성 소염 약물(나프록센을 포함하는 NSAID)에 대해 임상적으로 유의적인 내성; NSAID-유도된 기관기연축의 병력(천식, 비강 폴립 및 만성 비염의 3개 조를 가진 피검자는 기관지 연축 위험이 보다 크므로 주의 깊게 고려하여야 한다); 또는 설파(설폰아미드) 약제, 연구 약물의 성분 또는, 수술 당일 요구될 수 있는 마취제 및 항생제를 포함하는 연구에 사용된 다른 어떠한 약물에 대한 고민감성, 알레르기 또는 유의적인 반응을 가진다.

[0659] 2. 뇨 약물 스크린 또는 알콜 주기 탐지기 시험(음주 측정기 시험)시 양성으로 시험된다. 스크리닝만으로 양성으로 시험되고 이들의 주치의로부터 약제에 대한 처방을 제공받을 수 있는 피검자는 관찰자의 판단하에 연구 등록으로 고려될 수 있다.

[0660] 3. 연구 약물을 사용한 복용 전에 스크리닝 또는 내성 또는 물리적 의존성의 증거의 2년 내에 알콜 중독 또는

약물 남용 또는 오용의 공지되거나 의심된 병력을 가진다.

[0661] 4. 연구 약물을 복용하기 전 5 반감기(또는 반감기가 알려져 있지 않은 경우, 48시간 내)내에 어떠한 약제(호르몬 피임제, 비타민 또는 영양 보충물 제외)를 제공받거나 요구할 것이다.

[0662] 5. 임상적으로 유의적인 불안정한 심장, 호흡, 신경학적, 면역학적, 혈액학적 또는 신장병 또는, 관찰자의 의견상, 피검자의 복지, 연구 스테프와 교통하는 능력을 절충할 수 있거나 또는 달리는 연구 참여를 금할 수 있는 다른 어떠한 조건을 가진다.

[0663] 6. 관찰자의 의견상, 연구 요건과 부합하는 피검자의 능력에 영향을 미치는 유의적인 정신질환의 병력을 가지거나 현재 진단된다.

[0664] 7. 전신적 화학치료요법을 제공받고, 특정 유형의 활성 악성 종양을 지니거나, 또는 5년의 스크리닝을 갖는 암으로 진단된다(피부의 편평세포 또는 기저 세포 암종은 제외).

[0665] 8. 스크리닝 전 6개월 내에 임상적으로 유의적인(관찰자 의견) 위장(GI) 사건을 가지거나 펩티드성 또는 위장 궤양 또는 GI 출혈의 특정 병력을 가진다.

[0666] 9. 특정 약물 물질의 흡수, 분배 또는 배출을 유의적으로 변경시킬 수 있는 GI 또는 신장 시스템의 외과적 또는 의학적 상태를 갖는다.

[0667] 10. 특정 이유(나프록센 나노제형 캡슐제에 대해 관찰자의 브로셔[IB]의 현재 버젼에서 지침, 경고 및 금기로 기술된 위험을 포함하나, 이에 한정되지 않음)로 관찰자에 의해 연구 약물을 복용하기에 부적합한 후보자로 고려된다.

[0668] 11. 연구 약물을 복용하기 전 6개월내에 특정 상태에 대해 NSAID, 아편제, 또는 글루코코르티코이드(흡입된 비강 스테로이드 및 국소 코르티코스테로이드 제외)의 만성적 사용(> 2주 동안 매일 사용으로 정의됨)의 병력을 갖는다. ≤ 325 mg의 매일 복용량의 아스피린은, 피검자가 스크리닝 전에 ≥ 30일 동안 안정한 복용요법 중에 있고 어떠한 관련된 의학적 문제를 경험하지 않은 경우, 심혈관(CV) 예방을 위해 허용된다.

[0669] 12. 임상적인 실험실적 평가에 의해 나타낸 것으로서(아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제[AST], 알라닌 아미노트랜스퍼라제[ALT], 및 락테이트 데하이드로게나제를 포함하는 어떠한 간 기능 시험에 대해 정상[ULN]의 상한치의 ≥ 3배를 초래하거나 크레아티닌이 ULN의 ≥ 1.5배를 초래한다), 유의적인 신장 또는 간 질병을 가지거나, 관찰자의 의견상 연구 참여를 금기하는 스크리닝시 어떠한 임상적으로 유의적인 실험실적 발견을 갖는다.

[0670] 13. 캡슐제를 삼키기에 유의적으로 어렵거나 또는 경우 투약을 견딜 수 없다.

[0671] 14. 나프록센 나노제형 캡슐제의 다른 연구에 이미 참여하였거나, 스크리닝 전 30일 내에 어떠한 시험 약물 또는 장치 또는 연구 요법을 제공받았다.

[0672] 설계

[0673] 이는 치과수술 후 통증이 있는 피검자에서 나프록센 나노제형 캡슐제(200 mg 및 400 mg)의 효능 및 안정성을 평가하기 위한, 2상, 다기관의, 무작위 추출, 이중-맹검, 단일-투여량, 평행-군의, 활성제- 및 위약-제어된 연구이다. 적격한 피검자는 수술 전 28일 내에 모든 스크리닝 과정을 완료할 것이다.

[0674] 스크리닝시, 피검자는, 특정의 프로토콜-규정된 과정 또는 평가를 완료하기 전에 연구에 참여하는 것에 서면 통지된 동의서를 제공할 것이다. 1일째에, 스크리닝 과정 및 평가가 완료된 후 지속적으로 연구에 참여하는데 적격인 피검자는 제2 또는 제3 대구치를 발치할 것이다. 제3 대구치 중 적어도 1개는 완전히 또는 부분적으로 하악 대구치를 결합-매복시켜야 한다. 2개의 대구치만이 제거된 경우, 이들은 동측이어야 한다. 모든 피검자들은 국소 마취(2% 리도카인과 1:100,000 에피네프린)를 받을 것이다. 아산화질소가 관찰자의 재량하에 허용될 것이다. 수술 후 6시간 내에 중간 내지 심각한 통증 강도(100-mm VAS에서 ≥ 50mm의 점수)를 경험하고 모든 연구 포함 기준을 지속적으로 충족하는 피검자는 1:1:1:1 비로 무작위로 나누어 1회 경구 복용량의 나프록센 나노 제형 캡슐제(200 mg 또는 400 mg), 나프로신 캡슐제(250 mg 또는 500 mg), 또는 위약을 제공받을 것이다. 연구 약물은 어떠한 효능 또는 안정성 평가를 수행하지 않을 섞이지 않은 제3-의 복용자에 의해 투여될 것이다.

[0675] 연구 약물(예비복용량, 0시)을 제공받기 전 이들의 기본 통증 강도(VAS) 및 0시 이후로, 15, 30 및 45분, 및 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 및 12시간 후 시점에서 및 구조 약제의 처음 복용량 직전에 이들의 통증 강도

(VAS) 및 통증 완화(5-점 범주 규모)를 평가할 것이다. 2-스톡워치(stopwatch) 방법을 사용하여 감지하기 위한 시간 및 의미 있는 통증 완화에 대한 시간을 각각 기록할 것이다. 피검자는 0시 후 12시간째 또는 처음 투여량의 구조 약제(처음 발생하는 것에 상관없이) 직전 연구 약물의 전반적인 평가를 완료할 것이다. 활력 신호는, 피검자가 수술전, 0시 전, 0시 이후 12시간째 또는 처음 투여량의 구조 약제 직전에 5분 동안 좌위 상태로 있은 후 기록할 것이다. 부작용(AE)은 후속 방문(또는 조기 종결 방문)까지 ICF의 신호 시기로부터 모니터하고 기록할 것이다. 0시 후 12시간 동안, 피검자는 효능 및 안정성 평가를 완료할 것이다. 피검자는 밤새 연구 현장에 잔류할 것이며 2일째 아침에 떠날 것이다. 연구 현장으로부터 떠날때, 피검자는 다이어리(diary)를 제공하여 섭취한 수반 약제 및 떠난 후 경험한 AE를 기록할 것이다.

[0676] 아세트아미노펜(1000 mg)은 초기 구조 약제로서 허용될 것이다. 피검자는 구조 약제를 섭취하기 전에 연구 약물을 제공받은 후 적어도 60분을 기다릴 것을 주문받을 것이다. 추가의 진통 구조 약제는, 프로토콜-명시된 구조 약제가 부적절한 경우 관찰자의 재량으로 투여될 것이다. 피검자는 연구로부터 떠날 때까지(2일째) 연구 약물을 복용하기 전에 5 반감기(또는, 반감기가 알려져 있지 않을 경우, 48시간 내)내에 의약(호르몬 피임제, 비타민, 영양 보충물 및 연구 약물을 제외함)을 섭취하는 것이 허용되지 않는다. 다른 제한은 다음을 포함한다: 알콜 사용은 2일째에 연구 현장으로부터 떠날 때까지 수술 전 24시간으로부터 금지된다; 수술 전 자정으로부터 수술 후 1시간까지 구강으로 아무것도 먹지 않는다(NPO); 수술 후 1시간째부터 시작하여 복용 후 1시간째까지 투명한 액체만이 허용된다; 식사를 복용한 후 1시간은 표준 실시에 따라 진행될 수 있다.

[0677] 연구 현장으로부터 떠날 때, 피검자는 연구 현장의 표준 실시에 따라서 집에서 사용하기 위한 통증 약제를 처방받을 수 있다. 8일째(± 2일째)에, 피검자는 약술된 확증적인 물리적 평가 및 수반 약제 및 AE 평가를 위해 연구 현장에 되돌아올 것이다.

[0678] 연구 약물

[0679] 200 mg (1 캡슐제) 또는 400 mg (2 캡슐제)의 단일 투여량으로 경구 투여용 나프록센 나노제형 캡슐제(200 mg)

[0680] 참조 제품

[0681] 나프로신 캡슐제 (250 mg 및 500 mg)

[0682] 위약 캡슐제

[0683] 치료 요법

[0684] 모든 연구 도입 기준에 충족되는 적격 피검자를 무작위로 분류하여 다음 치료중 하나를 제공할 것이다:

[0685]

처리	투여량
나프록센 200mg	1개의 200-mg 나프록센 나노제형 캡슐제 2개의 위약 캡슐제
나프록센 400mg	2개의 200-mg 나프록센 나노제형 캡슐제 1개의 위약 캡슐제
나프로신 250mg	1개의 250-mg 나프로신 정제 2개의 위약 캡슐제
나프로신 500mg	1개의 500-mg 나프로신 정제 2개의 위약 캡슐제
위약	3개의 위약 캡슐제

[0686] 연구 기간

[0687] 4주 스크리닝 기간 및, 연구 약물의 복용 후 대략 1주째에 치료 후 후속 방문을 포함하여, 각각의 피검자에 대해 대략 5주 이하.

[0688] 조사 현장 또는 나라

[0689] 미국(US)의 2개 연구 현장.

[0690] 연구 종점

[0691] 효능 종점

[0692] 주요 효능 종점은 0시간 이후부터 0 내지 12시간(TOTPAR-12)에 걸친 총 통증 완화(TOTPAR)의 합이다.

[0693] 두 번째 종점은 다음과 같다:

[0694] ● 0시간 이후 0 내지 4시간(TOTPAR-4) 및 0 내지 8시간(TOTPAR-8)에 걸친 에 걸친 TOTPAR.

[0695] ● 0시간 이후 각각의 계획된 시점에서 VAS 통증 강도 차이(VASPID).

[0696] ● 진통될 때까지 시간(의미있는 통증 완화로 확인된 감지할 수 있는 통증 완화까지의 시간으로 측정됨).

[0697] ● 각각의 계획된 시점에서 VAS 통증 강도 점수.

[0698] ● 0 시간 이후 0 내지 4시간(VASSPID-4), 0 내지 8시간(VASSPID-8), 및 0 내지 12시간(VASSPID-12)에 걸친 VAS 합해진 통증 강도 차이(VASSPID).

[0699] ● 0 시간 이후 0 내지 4시간(SPID-4), 0 내지 8시간(SPID-8), 및 0 내지 12시간(SPID-12)에 걸친 합해진 통증 강도 완화 및 강도 차이(TOTPAR 및 VASSPID[SPRID]의 합).

[0700] ● 0시간 이후 각각의 계획된 시점에서 통증 완화 점수.

[0701] ● 최대 통증 완화.

[0702] ● 최대 통증 완화까지의 시간.

[0703] ● 처음 감지가능한 통증 완화까지 시간.

[0704] ● 의미있는 통증 완화까지의 시간.

[0705] ● 구조 약제를 사용하는 피검자의 비율.

[0706] ● 구조 약제의 처음 사용까지의 시간(진통 기간).

[0707] ● 연구 약물의 환자의 전반적인 평가

[0708] 안정성 종점

[0709] 안정성 종점은 치료-응급 AE(TEAE)의 발생 및 활력 신호 측정에 있어서의 변화이다.

[0710] 통계학적 방법 요약

[0711] 분석 집단

[0712] 분석 집단은 다음을 포함한다:

[0713] ● 치료 의사(intent-to-treat: ITT) 집단은, 연구 약물로 치료되고 0시간 이후 적어도 1회 통증 완화 평가를 갖는 모든 피검자로 이루어질 것이다. ITT 집단은 효능 분석에 대한 주요 집단이다.

[0714] ● 프로토콜당(per-protocol: PP) 집단은 적어도 12시간의 치료 동안 연구에 잔존하며 이들의 데이터의 유효성을 도전할 수 있는 주요 프로토콜은 일어나지 않는 모든 ITT 피검자로 이루어질 것이다. 당해 집단을 이용하여 주요 효능 분석의 민감성을 평가할 것이다.

[0715] ● 안정성 집단은 연구 약물로 치료한 모든 피검자를 포함할 것이다. 안정성 집단은 모든 안정성 평가를 위한 집단이다.

[0716] 피검자 특성

[0717] 인구학적 및 기본 특성(연령, 성별, 인종, 체중, 신장, BMI, 병력, 수술기간, 및 효능 변수의 기본값을 포함)을 각각의 치료 그룹 및 전체 집단에 대해 기술적인 통계로 요약할 것이다. 공식적인 통계학적 분석은 수행되지 않을 것이다.

[0718] 효능 분석

[0719] 당해 연구의 가치없는 가설은, 위약에 대한 TOTPAR-12가 400-mg 투여량의 나프록센 나노제형 캡슐제에 대한 TOTPAR-12과 동일하다는 것이다. 이는 치료 효과 및 유의적인 공변인을 포함하는 공변인(ANCOVA) 모델의 분석을 사용하여 분석할 것이다. 성별, 기본 통증 강도 및 수술 외상 비율과 같은 잠재적인 공변인의 효과는 적절한 ANCOVA 모델을 사용하여 평가할 것이다. 분석은 0.05의 유의성 수준으로서 2-측면 시험을 기초로 할 것이다.

[0720] 200-mg 투여량의 나프록센 나노제형 캡슐제 대 위약, 250-mg 나프로센 정제 대해 위약, 및 500-mg 나프로신 정제 대 위약을 포함하는, 치료 요법 사이의 다른 비교는 부차적으로 고려될 것이다. 다중 종점 또는 다중 비교를 위한 P값 조절은 없다. 각각의 효능 종점은 치료 그룹에 의해 기술적으로 요약할 것이다.

[0721] 각각의 계획된 시점에서 통증 완화, 최대 통증 완화, 및 연구 약물의 글로벌 평가 등의 순위적 2차 종점을 위해, 기술적 요약을 제공하여 각각의 치료 그룹을 위해 각각의 카테고리 내의 피검자의 수 및 퍼센트를 포함시킬 것이다. 위약 군을 다른 치료 군과 비교하는 피셔 정확도 시험 (또는 적절하게는 카이 제곱 시험(chi-square test))으로부터의 명목 P 값을 제공할 것이지만, 공식적인 통계학적 추론은 이들 시험을 기초로 하여 유추되지 않을 것이다.

[0722] 각각의 시간-대-사건 종점의 경우, 카플란-마이어법(Kaplan-Meier method)을 사용하여 치료 효과를 평가할 것이다. 진통될 때까지의 시간(의미있는 통증 완화로 확인된 감지가능한 통증 완화까지의 시간으로 측정됨)은 2-스톱워치 방법을 사용하여 수집한 데이터를 기초로 할 것이다. 진통될 때까지의 시간은 0시간 이후 12-시간 간격 동안 감지가능한 통증 완화 및 의미 있는 통증 완화를 경험하지 않은 피검자에 대해 12시간째에 바르게 검열될 것이다. 진통될 때까지의 시간에서 흥미있는 비교는 200mg 나프록센 나노제형 치료군 대 250 mg 나프로신 군 및 400 mg 나프록센 나노제형 치료군 대 500 mg 나프로신 군일 것이다. 요약표는 분석된 피검자의 수, 검열한 피검자의 수, 사분위수에 대한 추정, 및 추정된 중간 및 제한된 평균 추정치에 대한 95% 신뢰 구간(CIs)을 제공할 것이다. P 값은 윌콕슨(Wilcoxon)을 형성하거나 로그-랭크 시험(log-rank test)(적절하게는)은 치료 효과를 시험하기 위해 사용될 것이다. Cox 비례 위험 모델(proportional hazard model)을 사용하여 적절하게는, 성별, 기본 통증 강도, 및 수술 외상 비와 같은 잠재적인 공변인을 실험할 것이다.

[0723] 구조 약제를 사용하는 피검자의 비에 대해, 경우에 따라, 기본 통증 강도에 대해 조절한 로지스틱 회귀 모델(logistic regression model)을 사용하여 치료 효과를 평가할 것이다. TOTPAR-12에 대한 통계적으로 유의적인 공변인이 존재하는지를 확인해야 하는 경우 성별에 의한 서브군 분석을 수행할 것이다. 기본 값은 연구 약물을 사용한 복용 전에 수행된 마지막 측정으로 정의된다.

[0724] 통증 강도의 경우, 놓친 관측은 효능의 부재 또는 연구 약물에 대한 AE/내성으로 인해 연구를 포기한 피검자에 대한 기본-관측-수반된-포워드(baseline-observation-carried-forward: BOCF)를 사용하여 전가(imputing)할 것이다. BOCF 전가(imputation)는 0시간 전에 취한 기본 관측을 사용하여 효능의 결여 또는 연구 약물에 대한 AE/내성으로 인한 조기 종결의 시간 후 모든 계획된 평가 대산 적용할 것이다.

[0725] 효능의 결여 또는 연구 약물에 대한 AE/내성 이외의 다른 이유로 인하여 연구를 포기하는 피검자의 경우, 통증 강도 및 통증 완화에 대해 빠진 관측은 최종-관측-수반된 포워드(last-observation-carried-forward: LOCF)를 사용하여 전가할 것이다. LOCF 전가는 효능의 결여 또는 약물에 대한 AE/내성 이외의 이유로 인하여 조기 종결 시간 이후 모든 계획된 평가 대신 적용될 것이다.

[0726] 구조 약제의 특정 복용량을 제공받은 피검자의 경우, 구조 약제의 처음 복용량 후 후속적인 측정은 무시될 것이다. 대신, 처음 복용량의 구조 약제 후 모든 계획된 평가를 0시간 이전에 입수한 기본 관측을 사용한 BOCF를

이용하여 전가될 것이다. 단일의 빠진 데이터 점은, 이들이 연구 종결시에 발생되지 않는 경우, 선형 보간법을 사용하여 전가될 것이다. 조기 종결 또는 구조 약제 전의 다른 조건의 경우, 빠진 데이터는 LOCF를 사용하여 전가될 것이다.

[0727] 안정성 분석

[0728] 데이터 목록이 프로토콜-명시된 안정성 데이터를 위해 제공될 것이다. 조절 활성을 위한 의학 사전(Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) (Version 9.1 이상)을 사용하여 시스템 기관 부류 및 바람직한 용어와 관련한 모든 AE를 분류할 것이다. 부작용 요약은 각각의 치료 군에 대해 요약할 TEAE만을 포함할 것이다. 피셔 2-측면 정확도 시험(Fisher's 2-sided exact test)을 사용하여 모든 TEAE에 대한 위약 및 나프록센 나노제형 캡슐 군 사이의 발생률을 비교할 것이다. 활력 신호 측정을 위해, 기술적 통계를 각각의 치료 군에 대해 각각의 계획된 시점에서 제공할 것이다. 활력 신호에 대한 기준선으로부터의 변화를 각각의 피검자에 대해 계산하고, 기술적 통계를 기본 이후 각각의 계획된 시점에서 각각의 치료군에 대한 기준선으로부터의 활력 신호에 있어서의 변화시 제공할 것이다.

[0729] 시료 크기

[0730] TOTPAR-12의 표준 편차는 ≤ 14.0로 추정된다. 치료 군당 50명의 피검자의 시료 크기는 ≥ 80% 능력을 제공하여 0.05 2-측면 유의성 수준(nQuery v6.0)으로 2-시료 t-시험을 사용하는 TOTPAR-12에서 8.0의 최소 차이를 검출할 것이다.

표 16

[0731] 사건 스케쥴

	A	B[a]						J	K
		C	D						
			E	F	G	H	I		
서면 통지된 동의서	X								
스크리닝 수 지정	X								
포함/배제 기준	X	X							
인구통계	X								
병력	X	X[b]							
물리적 시험[c]	X								X
활력 신호[d]	X	X	X				X		X
신장, 체중 및 BMI	X								
임상 실험실적 시험(혈액학, 화학, 뇨 분석)	X								
가임기의 여성 피검자에 대한 임신 시험[c]	X	X							
뇨 약물 스크린	X	X							
음주측정기 시험		X							
경구 방사선촬영[f]	X								
피검자와의 연구 제한 검토	X								
통증 강도 (VAS)[g]			X		X	X	X		
무작위 추출			X						
연구 약물의 복용				X					
스톱워치 평가[h]				X					
통증 완화(5-점 범주 규모)[g]					X	X	X		
연구 약물의 전반적인 평가[i]							X		
동시 약제(동반 투약)		X[b]	X	X	X	X	X	X	X

부작용 사건[j]		X	X	X	X	X	X	X	X
구조 약제/통증 약제 제공								X	
사용하지 않은 구조 약제/통증 약제 수집									X
피검자 일지 제공/수집								X	X
연구 현장으로부터 떠남								X	

[0732] A: 스크리닝(-28일 내지 -1일); B: 수술일(1일); C:preop; D:postop ; E: 복용전; F: 0 시간; G: 15, 30, 45 분; H: 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10시간; I: 12시간; J: 2일; K: 후속일(8일 ± 2일 또는 ET).

[0733] 약어: BMI, 체질량 지수; ET, 조기 종결; h, 시간; min, 분; preop, 수술전; postop, 수술후; VAS, 시각 통증 등급.

[0734] [a]나열된 시간은 연구 약물의 복용과 관련된다.

[0735] [b]스크리닝은 수술 전 1일째에 업데이트될 것이므로 병력 및 동시 약제를 사용한다.

[0736] [c] 완전한 물리적 시험(비뇨생식 시험 제외)을 스크리닝시 수행할 것이다. 피검자의 입 및 목의 시험을 포함하는, 축약된 확인 물리적 평가를 후속 방문(또는 조기 종결 방문)시 수행할 것이다.

[0737] [d] 활력 신호는, 피검자가 다음 시간에 5분 동안 좌위에 있은 후 기록할 것이다: 스크리닝시, 수술 전, 0시간 전, 0시간 이후로 12시간, 및/또는 구조 약제의 처음 복용 직전, 및 후속 방문(또는 조기 종결 방문).

[0738] [e] 1일째 수술 전 스크리닝 및 뇨 임신 시험시 혈청 임신 시험(임신 가능성이 있는 여성 피검자에 한함). 시험 결과는 피검자에 대해 연구에서 지속적으로 음성이어야 한다.

[0739] [f] 스크리닝전 1년 내에 취한 경구 방사선촬영은 허용될 것이며 반복될 필요는 없다.

[0740] [g] 통증 평가는 0시간 이후 15, 30, 및 45분에 및 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 및 12 시간에 및 구조 약제의 처음 복용 직전에 수행될 것이다. 통증 강도는 또한 복용전 평가될 것이다. 각각의 평가 시점에서, 통증 강도 평가가 첫번째로 완료될 것이고 통증 완화 평가가 두번째로 완료될 것이다. 피검자는 이들의 반응을 이들의 앞선 반응과 비교할 수 없을 것이다.

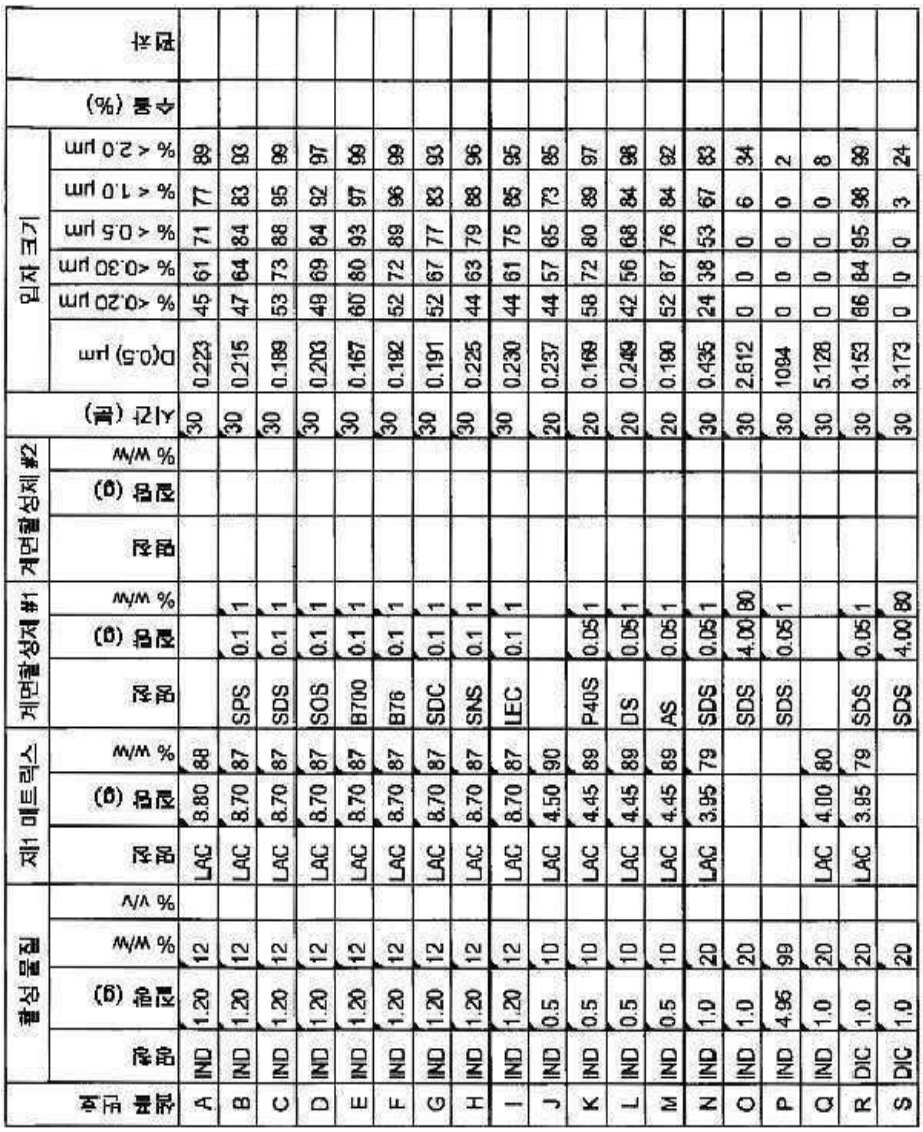
[0741] [h] 2개의 스톱워치를 피검자가 연구 약물을 8온스의 물과 함께 삼킨 후(0시간) 즉시 시작할 것이다. 피검자는 스톡워치를 중지시킴에 의해 처음으로 감지되고 및 의미있는 통증 완화까지의 시간을 각각 기록할 것이다.

[0742] [i] 피검자는 0시간 이후 12시간째 또는 구조 약제(첫번째로 발생하는 것에 상관없이)의 첫번째 복용 직전 연구의 전반적인 평가를 완료할 것이다.

[0743] [j] 부작용 사건은 후속 방문(또는 조기 종결 방문)까지 통지된 동의서 양식(ICF)에 서명한 시점으로부터 모니터링하고 기록할 것이다.

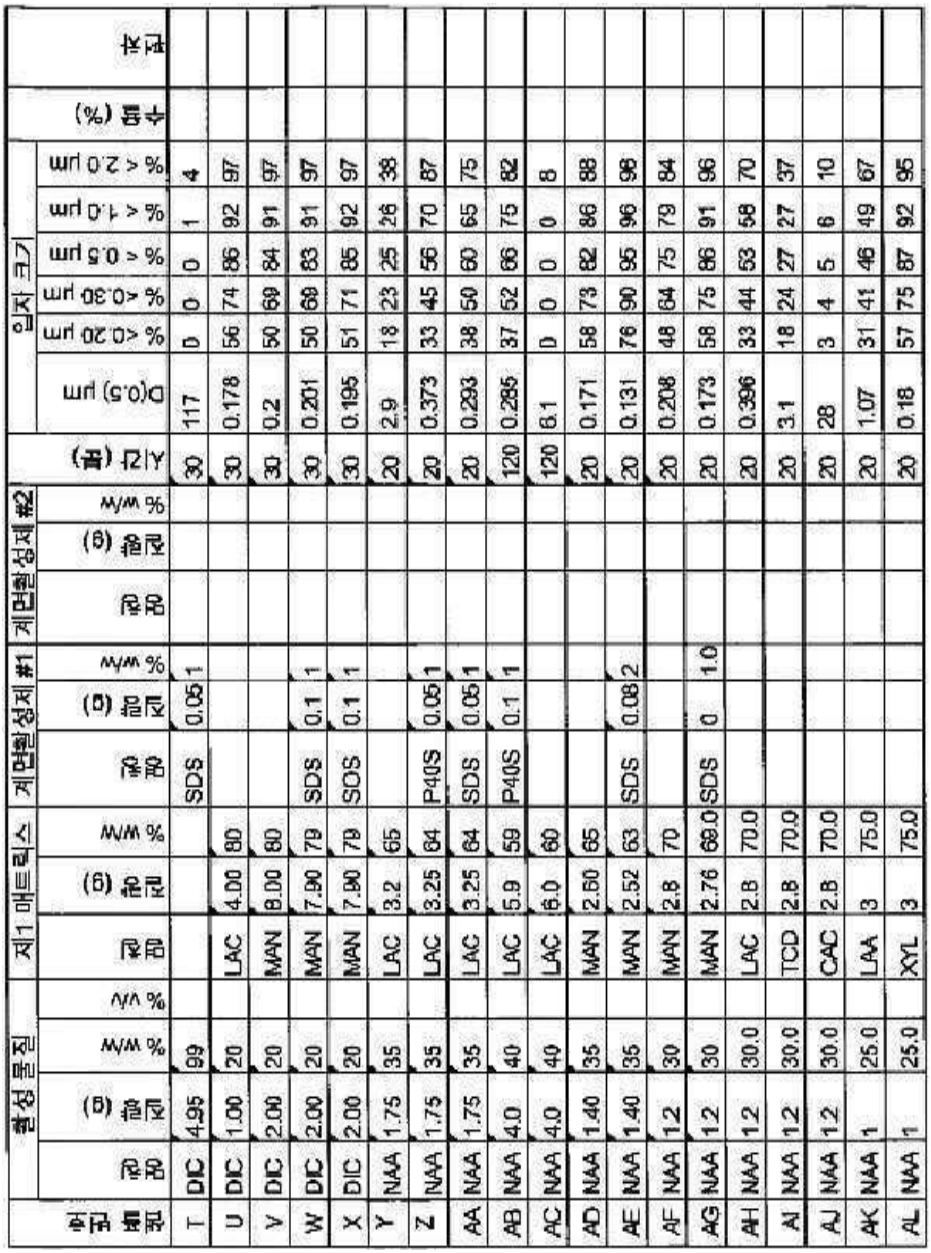
도면

도면1a



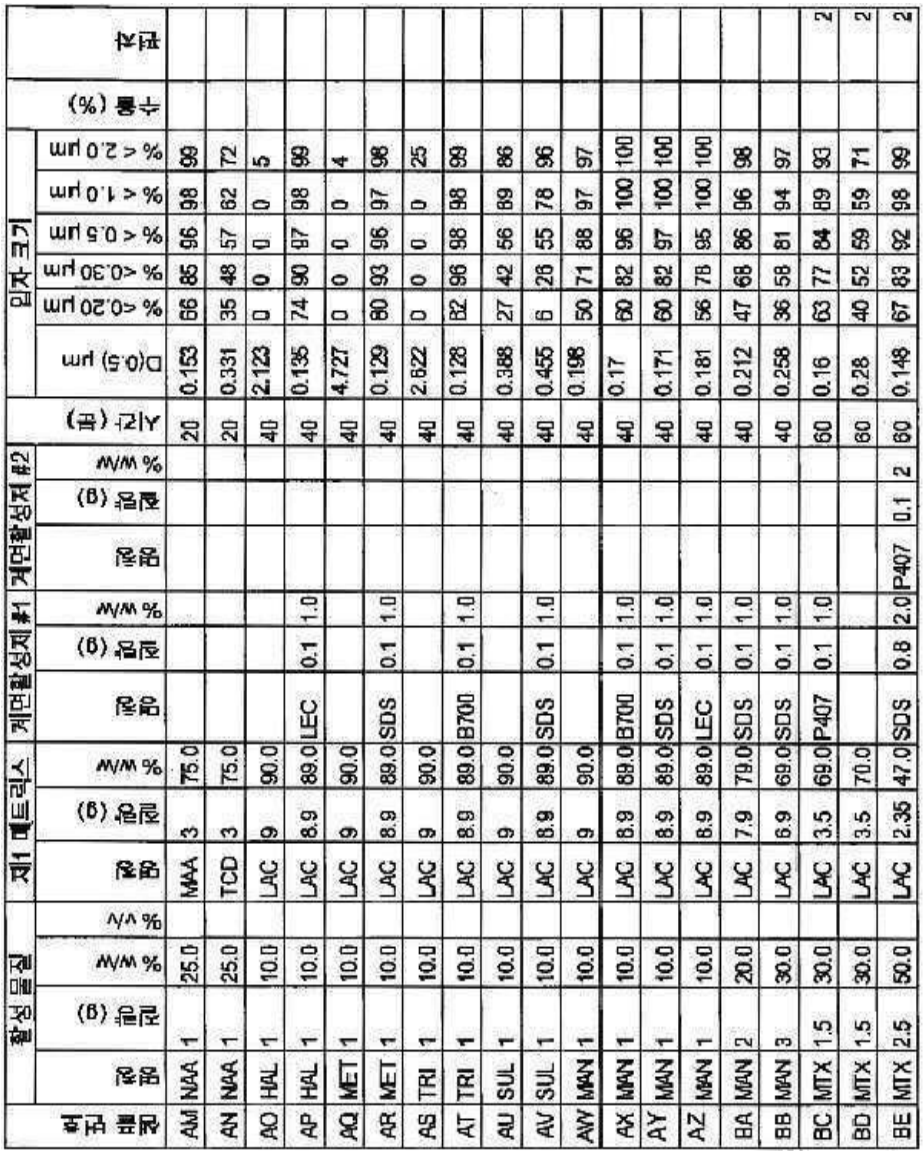
실시예 번호	결합 물질			제1 메트릭스			계면활성제 #1			계면활성제 #2			시간 (분)	입자 크기						수율 (%)	비고
	종류	양 (g)	% w/w	% v/v	종류	양 (g)	% w/w	종류	양 (g)	% w/w	종류	양 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm		
A	IND	1.20	12		LAC	8.80	88							30	0.223	45	61	71	77	89		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SPS	0.1	1				30	0.215	47	64	84	83	93		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1				30	0.189	53	73	88	95	99		
D	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SOS	0.1	1				30	0.203	49	69	84	92	97		
E	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1				30	0.167	60	80	93	97	99		
F	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B76	0.1	1				30	0.192	52	72	89	96	99		
G	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDC	0.1	1				30	0.191	52	67	77	83	93		
H	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SNS	0.1	1				30	0.225	44	63	79	88	96		
I	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	LEC	0.1	1				30	0.230	44	61	75	85	95		
J	IND	0.5	10		LAC	4.50	90							20	0.237	44	57	65	73	85		
K	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	P40S	0.05	1				20	0.169	58	72	80	89	97		
L	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	DS	0.05	1				20	0.249	42	56	68	84	98		
M	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	AS	0.05	1				20	0.190	52	67	76	84	92		
N	IND	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.435	24	38	53	67	83		
O	IND	1.0	20					SDS	4.00	80				30	2.612	0	0	0	6	34		
P	IND	4.95	99					SDS	0.05	1				30	1094	0	0	0	0	2		
Q	IND	1.0	20		LAC	4.00	80							30	5.128	0	0	0	0	8		
R	DIC	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.153	66	84	95	98	99		
S	DIC	1.0	20					SDS	4.00	80				30	3.173	0	0	0	3	24		

도면1b



화합물 번호	활성 물질			제1 매트릭스			계면활성제 #1			계면활성제 #2			시간 (분)	입자 크기						수율 (%)	비고
	명칭	질량 (g)	% w/w	% v/v	명칭	질량 (g)	% w/w	명칭	질량 (g)	% w/w	명칭	질량 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% < 0.20 μm	% < 0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm		
T	DIC	4.95	99					SDS	0.05	1				30	117	0	0	0	1	4		
U	DIC	1.00	20		LAC	4.00	80							30	0.178	56	74	86	92	97		
V	DIC	2.00	20		MAN	8.00	80							30	0.2	50	69	84	91	97		
W	DIC	2.00	20		MAN	7.90	79	SDS	0.1	1				30	0.201	50	69	83	91	97		
X	DIC	2.00	20		MAN	7.90	79	SOS	0.1	1				30	0.195	51	71	85	92	97		
Y	NAA	1.75	35		LAC	3.2	65							20	2.9	18	23	25	26	38		
Z	NAA	1.75	35		LAC	3.25	64	P40S	0.05	1				20	0.373	33	45	56	70	87		
AA	NAA	1.75	35		LAC	3.25	64	SDS	0.05	1				20	0.293	38	50	60	65	75		
AB	NAA	4.0	40		LAC	5.9	59	P40S	0.1	1				120	0.285	37	52	66	75	82		
AC	NAA	4.0	40		LAC	6.0	60							120	6.1	0	0	0	0	8		
AD	NAA	1.40	35		MAN	2.60	65							20	0.171	58	73	82	86	88		
AE	NAA	1.40	35		MAN	2.52	63	SDS	0.08	2				20	0.131	76	90	95	96	96		
AF	NAA	1.2	30		MAN	2.8	70							20	0.208	48	64	75	79	84		
AG	NAA	1.2	30		MAN	2.76	69.0	SDS	0	1.0				20	0.173	58	75	86	91	96		
AH	NAA	1.2	30.0		LAC	2.8	70.0							20	0.396	33	44	53	58	70		
AI	NAA	1.2	30.0		TCD	2.8	70.0							20	3.1	18	24	27	27	37		
AJ	NAA	1.2	30.0		CAC	2.8	70.0							20	28	3	4	5	6	10		
AK	NAA	1	25.0		LAA	3	75.0							20	1.07	31	41	46	49	67		
AL	NAA	1	25.0		XYL	3	75.0							20	0.18	57	75	87	92	95		

도면1c



처방 배합	활성 물질				제1 메트릭스			계면활성제 #1			계면활성제 #2			시간 (분)	입자 크기						수율 (%)	분석
	명칭	함량 (g)	% w/w	% v/v	명칭	함량 (g)	% w/w	명칭	함량 (g)	% w/w	명칭	함량 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm		
AM	NAA	1	25.0		MAA	3	75.0							20	0.153	66	85	96	98	99		
AN	NAA	1	25.0		TCD	3	75.0							20	0.331	35	48	57	62	72		
AO	HAL	1	10.0		LAC	9	90.0							40	2.123	0	0	0	0	5		
AP	HAL	1	10.0		LAC	8.9	89.0	LEC	0.1	1.0				40	0.135	74	90	97	98	99		
AQ	MET	1	10.0		LAC	9	90.0							40	4.727	0	0	0	0	4		
AR	MET	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.129	80	93	96	97	98		
AS	TRI	1	10.0		LAC	9	90.0							40	2.622	0	0	0	0	25		
AT	TRI	1	10.0		LAC	8.9	89.0	B700	0.1	1.0				40	0.128	82	96	98	98	99		
AU	SUL	1	10.0		LAC	9	90.0							40	0.388	27	42	56	89	86		
AV	SUL	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.455	6	26	55	78	96		
AW	MAN	1	10.0		LAC	9	90.0							40	0.198	50	71	88	97	97		
AX	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	B700	0.1	1.0				40	0.17	60	82	96	100	100		
AY	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.171	60	82	97	100	100		
AZ	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	LEC	0.1	1.0				40	0.181	56	78	95	100	100		
BA	MAN	2	20.0		LAC	7.9	79.0	SDS	0.1	1.0				40	0.212	47	68	86	96	98		
BB	MAN	3	30.0		LAC	6.9	69.0	SDS	0.1	1.0				40	0.258	36	58	81	94	97		
BC	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0				60	0.16	63	77	84	89	93		2
BD	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	70.0							60	0.28	40	52	59	59	71		2
BE	MTX	2.5	50.0		LAC	2.35	47.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.1	2	60	0.148	67	83	92	98	99		2

도면1d

화합물 번호	활성 물질			제1 메트릭스			계면활성제 #1			계면활성제 #2			입자 크기						분산 안정성 (%)	평가
	화합물	함량 (g)	% w/w	% v/v	화합물	함량 (g)	% w/w	화합물	함량 (g)	% w/w	화합물	함량 (g)	% w/w	시간 (분)	D(0.5) μm	% < 0.20 μm	% < 0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm		
BF	NAA	1	25	30	MAN	3	75							20	0.181	55	74	87	94	97		
BG	NAA	1	25	30	XYL	3	75							20	0.177	56	74	85	91	95		
BH	NAS	1.25	25	30	TA	3.75	75							20	0.311	37	49	59	84	75		
BI	NAS	1.25	25	30	TA	3.75	74	P40S	0.1	1				30	0.303	36	50	62	77	89		
BJ	DIC	3	30	31	LAC	6.9	69	SDS	0.1	1				90	0.202	49	69	83	88	92		
BK	2,4D	1	20		LAC	4	80							30	1.205	17	23	29	43	72	93	1
BL	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	SDA	0.05	1				30	0.473	20	33	52	75	82	91	1
BM	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	T3785	0.05	1				30	0.414	24	38	57	78	94	93	1
BN	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	D920	0.05	1				30	0.402	26	40	57	78	91	93	1
BO	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.276	36	54	74	92	96		1
BP	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	B700	0.05	1				30	0.269	38	54	69	86	95	92	1
BQ	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	K1251	0.05	1				30	0.252	41	58	71	89	96	91	1
BR	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	T305	0.05	1				30	0.231	44	59	73	87	98	94	1
BS	GLY	1	20		LAC	3.95	79	T2700	0.05	1				30	0.876	25	35	43	50	64	59	4
BT	GLY	1	20		LAC	3.95	79	B700	0.05	1				30	1.449	21	27	33	42	57	84	4
BU	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	30	0.311	37	49	58	66	79	81	4
BV	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	30	1.085	26	34	41	49	66	82	4
BW	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	P188	0.05	1	30	1.48	8	11	16	33	62	86	4
BX	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	60	0.176	57	74	86	94	96	79	4

도면1e



화합물	활성 물질			제1 메트릭스			계면활성제 #1			계면활성제 #2			입자 크기						백분율 (%)	복사
	화합물	함량 (g)	% w/w	% v/v	화합물	함량 (g)	% w/w	화합물	함량 (g)	% w/w	화합물	함량 (g)	% w/w	시간 (분)	D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm		
BY	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	60	0.658	0	0	21	93	100	81	4
BZ	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	60	0.159	63	78	88	94	95	79	4
CA	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	60	0.297	34	50	70	95	100	81	4
CB	MEL	0.5	10		LAC	4.4	88	CEL	0.1	2				25	1.128	31	39	42	48	68	68	1
CC	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	BC	0	0	25	0.27	38	53	59	82	81	73	1
CD	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	CEL	0	1	25	0.278	40	52	58	62	76	74	1
CE	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	DS	0	1	25	0.12	82	96	100	100	100	88	1
CF	MEL	0.5	10		LAC	4.4	89	P188	0.1	1	K25	0	1	25	0.249	42	55	59	61	74	89	1
CG	MEL	0.25	5		MAN	4.6	92	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.123	81	96	100	100	100	58	1
CH	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.144	71	86	94	94	97	68	1
CI	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	SDC	0.02	0.5	25	0.184	54	70	79	81	87	63	1
CJ	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	T80	0	1	25	0.224	45	61	70	75	87	88	1
CK	MEL	0.25	5		LAC	4.7	94	P188	0.1	1				25	0.158	63	81	90	90	93	48	1
CL	MEL	0.5	10		LAC	4.4	87	P188	0.2	3				25	0.169	59	76	85	87	93	58	1
CM	MEL	0.25	5		LAC	4.6	92	P188	0.2	3				25	0.221	46	60	68	89	75	68	1
CN	MEL	0.5	10		LAC	4.3	85	P188	0.3	5				25	0.309	39	49	55	56	66	74	1
CO	MEL	0.5	9.5		MAN	4.6	88	P188	0.2	3				25	0.251	43	55	61	62	68	55	1
CP	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	P3000	0.1	1				25	1.343	29	36	39	43	63	61	1
CQ	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	SDC	0.1	1				25	1.699	25	31	32	37	56	77	1

도면1f

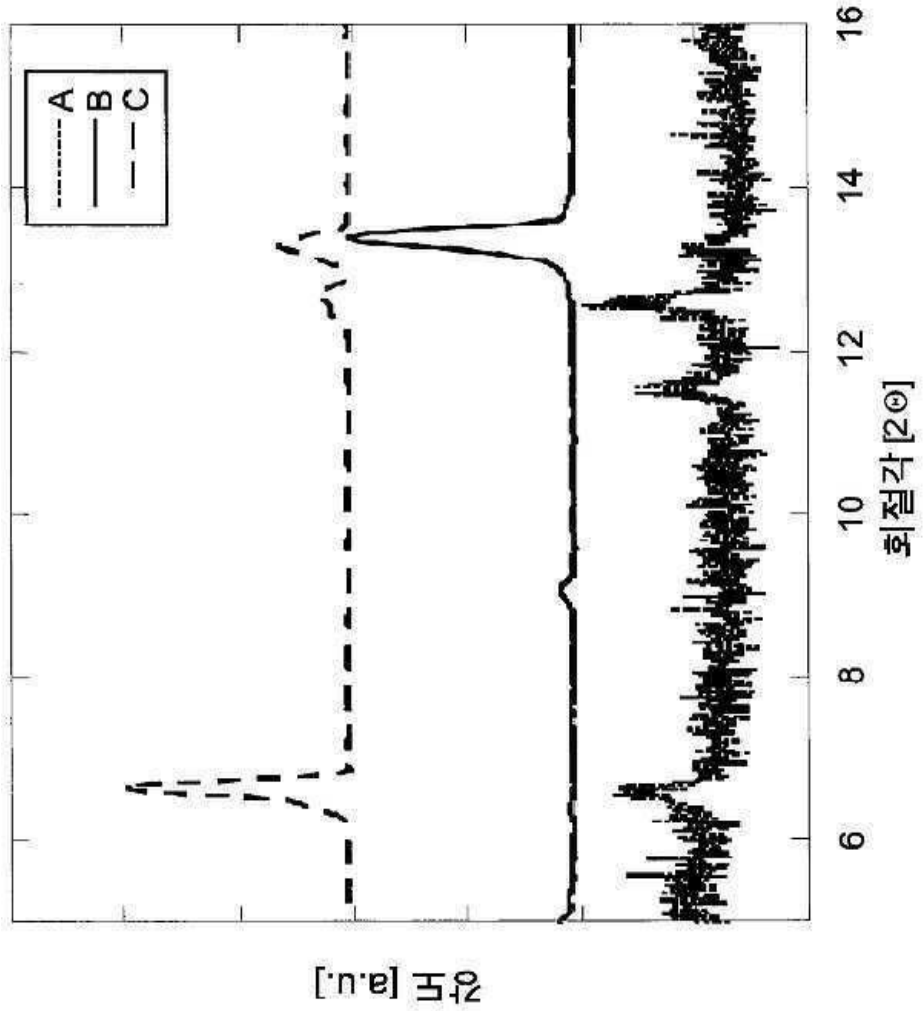
화합물	활성 물질			제1 메트릭스		계면활성제 #1			계면활성제 #2			시간 (분)	입자 크기					백분율 (%)	복사
	종류	함량 (g)	% w/w	% v/v	종류	함량 (g)	% w/w	종류	함량 (g)	% w/w			D(0.5) μm	% < 0.20 μm	% < 0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm	
CR	MEL	0.5	10		LAC	4.4	88	T80	0.1	2		25	1.279	28	35	38	44	65	68	1
CS	MAN	2.5	50	45	LAC	2.35	47	SDS	0.15	3		15	0.318	31	48	65	80	84		5
CT	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P188	0.05	1		15	0.33	30	46	64	77	82		5
CU	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P40S	0.05	1		15	0.333	30	46	63	75	80		5
CV	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	B700	0.05	1		15	0.337	29	46	63	76	81		5
CW	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P407	0.05	1		15	0.342	28	45	63	76	82		5
CX	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	T1221	0.05	1		15	0.411	24	40	56	89	75		5
CY	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	DS	0.05	1		15	0.462	22	37	52	85	71		5
CZ	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1		15	1.369	1	6	20	43	56		5
DA	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDA	0.05	1		15	1.766	0	2	14	38	52		5
DB	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	CEL	0.05	1		15	1.86	0	2	14	37	51		5
DC	MAN	2.5	50	45	LAC	2.5	50					15	2.578	0	1	11	31	45		5
DD	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	2	P40S	15	0.134	76	88	91	91	93	88	1
DE	CEL	0.5	10		LAC	4.3	88	SDS	0.1	2	P407	15	0.14	75	83	83	83	86	90	1
DF	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	LEC	15	0.181	55	70	79	83	89	90	1
DG	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	B700	15	1.903	28	37	44	46	51	90	1
DH	CEL	0.5	10		LAC	4.5	90					15	5.296	8	11	13	13	16	85	1
DI	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	P3000	15	0.397	33	45	53	59	71	88	1
DJ	CEL	0.5	10		LAC	4.4	88	SDS	0.1	1	P8000	15	0.234	44	58	69	77	87	87	1

도면1g

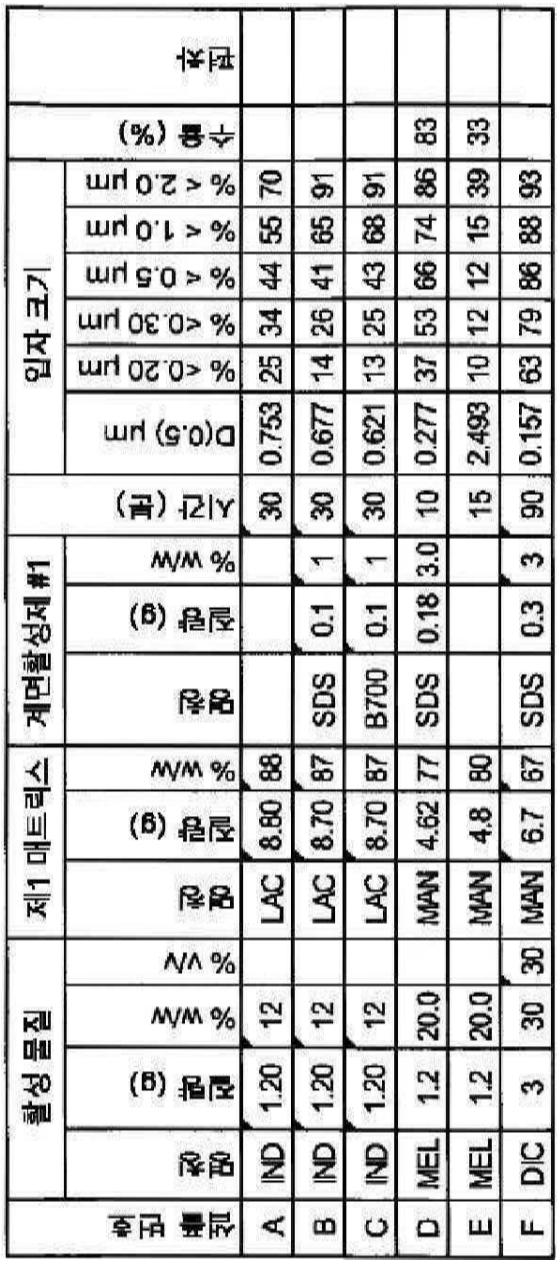


배합 번호	활성 물질			제1 매트릭스		계면활성제 #1		계면활성제 #2		시간 (분)	입자 크기					회수율 (%)	복제
	종류	질량 (g)	% w/w	종류	질량 (g)	% w/w	종류	질량 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% <0.5 μm	% <1.0 μm	% <2.0 μm	
DK	CEL	0.5	10	LAC	4.3	86	DS	0.1	2	15	0.319	35	48	61	69	74	88	1
DL	CEL	0.5	10	SOR	4.5	90				15	16.031	0	0	0	0	0.8	46	1
DM	CEL	0.5	10	SOR	4.45	89	SDS	0.1	1	15	0.173	57	72	79	80	86	52	1
DN	CYA	0.5	10	LAC	4.45	89	SDS	0.1	1	20	0.159	65	84	95	100	100	79	5
DO	CYA	0.5	10	MAN	4.45	89	SDS	0.1	1	20	0.194	52	68	79	84	84	87	5
DP	PRO	0.5	10	LAC	4.45	89	SDS	0.1	1	20	0.229	43	63	83	97	98	87	5
DQ	PRO	0.5	10	MAN	4.45	89	SDS	0.1	1	20	0.553	15	27	45	77	94	89	5
DR	PRO	0.5	10	LAC	4.45	89	C40	0.1	1	20	0.546	10	23	45	76	89	72	5
DS	SAL	0.51	10	LAC	4.5	89.5	LEC	0.05	1	20	0.128	84	98	100	100	100		
DT	SAL	0.51	10	LAC	4.5	89.5	LEC	0.05	1	20	0.42	31	42	53	57	57		
DU	CIP	0.76	15	MAL	4.1	83	T80	0.05	1	20	0.22	40	74	85	85	92	96	6
DV	CIP	0.76	15	LAC	4.2	85				20	25.909	1	2	3.1	4.8	7	89	6
DW	CIP	0.76	15	MAL	4.3	85				20	0.238	43	56	58	58	61	93	6
DX	CIP	0.75	15	LAA	4.3	85				20	0.205	49	62	65	65	71	97	6
DY	CIP	0.75	15	LAA	4.2	84	T80	0.06	1	20	0.14	75	91	94	94	96	96	6
DZ	CIP	0.75	15	LAA	4.2	84	SOL	0.05	1	20	0.237	35	66	78	78	84	97	6
EA	CIP	0.75	15	LAA	4.2	84	CEL	0.06	1	20	0.23	37	69	81	81	87	87	6
EB	CIP	0.75	15	LAA	4.2	84	DS	0.05	1	20	0.216	42	74	83	83	91	96	6
EC	CIP	0.75	15	LAA	4.2	84	P8000	0.05	1	20	0.243	33	64	75	75	82	97	6

도면1h



도면2a



제형 번호	활성 물질			제1 매트릭스			계면활성제 #1			시간 (분)	입자 크기							수율 (%)	비고
	종류	함량 (g)	% w/w	종류	함량 (g)	% w/w	종류	함량 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm			
A	IND	1.20	12	LAC	8.80	88				30	0.753	25	34	44	55	70			
B	IND	1.20	12	LAC	8.70	87	SDS	0.1	1	30	0.677	14	26	41	65	91			
C	IND	1.20	12	LAC	8.70	87	B700	0.1	1	30	0.621	13	25	43	68	91			
D	MEL	1.2	20.0	MAN	4.62	77	SDS	0.18	3.0	10	0.277	37	53	66	74	86	83		
E	MEL	1.2	20.0	MAN	4.8	80				15	2.493	10	12	12	15	39	33		
F	DIC	3	30	MAN	6.7	67	SDS	0.3	3	90	0.157	63	79	86	88	93			

도면3a

제형 번호	활성 물질			제1 매트릭스			제2 매트릭스			입자 크기							수율 (%)	비고
	명칭	함량 (g)	% w/w	명칭	함량 (g)	% w/w	명칭	함량 (g)	% w/w	시간 (분)	D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm		
A	NAA	1.2	30.0	LAC	2	50.0	TCD	0.8	20.0	20	0.188	48	64	75	81	92		
B	NAA	1.2	30.0	LAC	2	50.0	CAC	0.8	20.0	20	0.213	47	63	76	84	91		
C	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	XYL	0.8	20.0	20	0.2	50	65	75	79	89		
D	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	MAA	0.8	20.0	20	0.223	46	60	70	76	87		
E	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	TCD	0.8	20.0	20	0.215	47	62	70	73	83		

도면4a

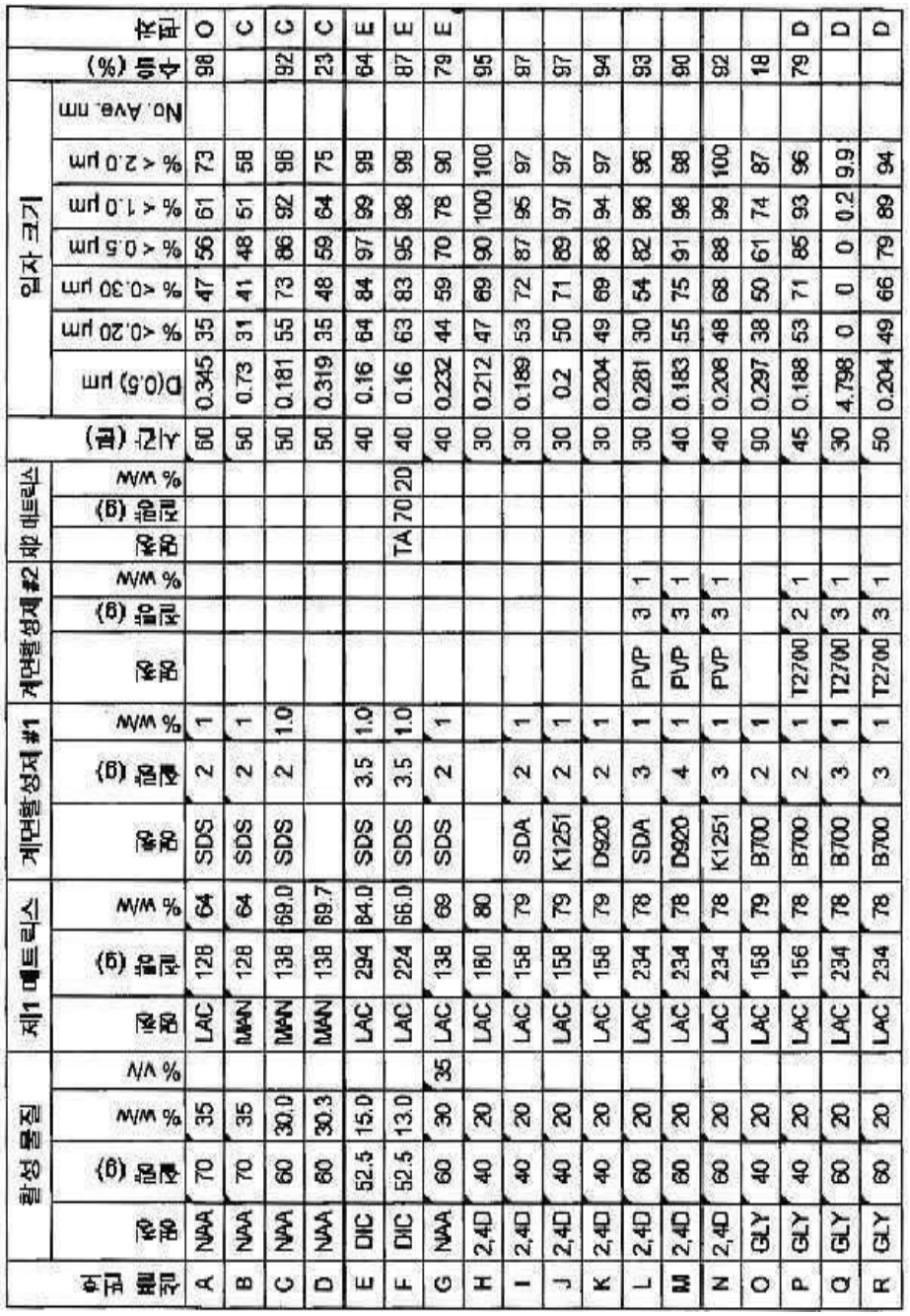


실험 번호	활성 물질			제1 매트릭스		계면활성제 #1		제2 매트릭스		시간 (분)	입자 크기						응집
	화합물	함량 (g)	% w/w	화합물	함량 (g)	화합물	% w/w	화합물	함량 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% <0.5 μm	% <1.0 μm	% <2.0 μm	침전 (%)	
A	MEL	20	20.0	LAC	77	SDS	3.0				15	0.24	39	64	87	97	100	90	
B	MEL	20	20.0	LAC	80						15	0.166	59	74	82	87	90	0.7	
C	IND	13	13.0	LAC	87						30	3.255	0	0	0	4	27	1	
D	IND	13	13.0	LAC	65.5			TA	22	21.5	30	0.272	34	55	76	87	93	0	
E	IND	13	13.0	LAC	86	SDS	1			1.0	30	0.836	22	31	39	56	83	76	
F	IND	13	13.0	LAC	64.5	SDS	1	TA	22	21.5	30	0.629	15	28	43	67	91	85	
G	MEL	25	25	LAC	72	SDS	3				15	0.283	33	53	73	84	92		

도면5a

제형 번호	활성 물질			제1 매트릭스			계면활성제 #1			계면활성제 #2			시간 (분)	입자 크기						수율 (%)	비고
	화합물	함량 (g)	% w/w	화합물	함량 (g)	% w/w	화합물	함량 (g)	% w/w	화합물	함량 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm		
A	NAA	17.5	35.0	MAN	32	64.0	SDS	0.5	1.0				80	0.249	42	56	64	67	74		
B	NAA	17.5	35.0	MAN	31.5	63.0	SDS	0.5	1.0	P40S	0.5	1	80	0.261	39	55	57	77	88		
C	NAA	17.5	35.0	MAN	31.5	63.0	SDS	0.5	1.0	P3000	0.5	1	80	0.188	53	70	81	88	95		
D	IND	6	12.0	LAC	43.5	87.0	SDS	0.5	1.0				40	0.231	43	61	78	91	97		
E	IND	6	12.0	LAC	43	86.0	SDS	0.5	1.0	P407	0.5	1	40	0.152	66	85	95	97	98		
F	IND	6	12.0	LAC	43	86.0	SDS	0.5	1.0	P40S	0.5	1	40	0.155	65	85	96	98	98		

도면6a



처방 제조예	활성 물질			제1 매트릭스			계면활성제 #1			계면활성제 #2			제2 매트릭스			시간 (분)	입자 크기						수율 (%)	평가
	종류	함량 (g)	% w/w	% v/v	종류	함량 (g)	% w/w	종류	함량 (g)	% w/w	종류	함량 (g)	% w/w	종류	함량 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% <0.5 μm	% <1.0 μm	% <2.0 μm	No. Ave. nm		
A	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1							60	0.345	35	47	56	61	73		98	O
B	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1							50	0.73	31	41	48	51	58			C
C	NAA	60	30.0		MAN	138	69.0	SDS	2	1.0							50	0.181	55	73	86	92	98		92	C
D	NAA	60	30.3		MAN	138	69.7										50	0.319	35	48	59	64	75		23	C
E	DIC	52.5	15.0		LAC	294	84.0	SDS	3.5	1.0							40	0.16	64	84	97	99	98		64	E
F	DIC	52.5	13.0		LAC	224	66.0	SDS	3.5	1.0				TA	70	20	40	0.16	63	83	95	98	99		87	E
G	NAA	60	30	35	LAC	138	69	SDS	2	1							40	0.232	44	59	70	78	90		79	E
H	2,4D	40	20		LAC	160	80										30	0.212	47	69	90	100	100		95	
I	2,4D	40	20		LAC	158	79	SDA	2	1							30	0.189	53	72	87	95	97		97	
J	2,4D	40	20		LAC	158	79	K1251	2	1							30	0.2	50	71	89	97	97		97	
K	2,4D	40	20		LAC	158	79	D920	2	1							30	0.204	49	69	86	94	97		94	
L	2,4D	60	20		LAC	234	78	SDA	3	1	PVP	3	1				30	0.281	30	54	82	96	96		93	
M	2,4D	60	20		LAC	234	78	D920	4	1	PVP	3	1				40	0.183	55	75	91	98	98		90	
N	2,4D	60	20		LAC	234	78	K1251	3	1	PVP	3	1				40	0.208	48	68	88	99	100		92	
O	GLY	40	20		LAC	158	79	B700	2	1							90	0.297	38	50	61	74	87		18	
P	GLY	40	20		LAC	156	78	B700	2	1	T2700	2	1				45	0.188	53	71	85	93	96		79	D
Q	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				30	4.798	0	0	0	0.2	9.9			D
R	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				50	0.204	49	66	79	89	94			D

도면6b



제조 번호	활성 물질			제1 매트릭스			제면활성제 #1			제면활성제 #2			제2			입자 크기								수율	
	화합물	함량 (g)	함량 % w/w	화합물	함량 (g)	함량 % w/w	화합물	함량 (g)	함량 % w/w	화합물	함량 (g)	함량 % w/w	화합물	함량 (g)	함량 % w/w	시간 (분)	D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% <0.5 μm	% <1.0 μm	% <2.0 μm	평균 Ave. nm	(%)	
S	GLY	60	20	LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				70	0.17	58	75	88	95	97		94.1	D
T	MEL	35	10	LAC	311.5	89	LEC	3.5	1							40	0.127	80	94	98	98	99		81	
U	MEL	35	10	MAN	311.5	89	LEC	3.5	1							20	0.199	50	67	76	82	91		59	1
V	MEL	35	10	LAC	309.8	89	P188	3.5	1	DS	1.77	1				20	0.13	77	94	100	100	100		90	1
W	MEL	17.5	5	MAN	323.8	93	P188	7	2	LEC	1.75	0.5				25	0.124	80	96	100	100	100		67	1
X	MEL	17.5	5	LAC	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				40	0.129	78	94	99	99	99		94	1
Y	MEL	17.5	5	MAN	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				25	0.14	72	88	93	94	98		97	1
Z	MEL	35	10	LAC	302.8	87	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				30	0.168	59	75	83	87	94		52	1
AA	MEL	35	10	LAC	311.5	89	P188	3.5	1							40	0.118	87	99	100	100	100		87	1
AB	MEL	35	10	MAN	311.5	89	P188	3.5	1							30	0.164	60	77	87	93	97		32	1
AC	MEL	35	10	LAC	315.0	90										20	0.143	71	89	95	96	98		78	1
AD	MEL	35	10	MAN	315.0	90										25	0.26	39	55	66	73	85		56	1
AE	CRM	60	20	LAC	138	69	LEC	1	2							60	0.152	64	78	84	87	89		79	7
AF	CIL	30	10	LAC	267	89	SDS	3	1							20	0.162	64	86	99	100	100		84	5,D
AG	PRO	30	10	LAC	267	89	SDS	3	1							30	0.62	12	24	42	67	89		74	5,D
AH	PRO	30	10	LAC	270	90										30	0.91	9	18	33	52	61		88	5,D
AI	CIP	30.0	15	LAA	168.0	84	T80	2.00	1							20	0.139	76	91	94	94	95	88	94	E
AJ	CIP	30.1	15	LAA	170.0	85										20	0.171	60	75	79	79	82		36.7	E
AK	CIP	30.0	15	LAA	168.0	84	CEL	2.00	1							20	0.277	41	51	54	54	56		72	E

도면6c



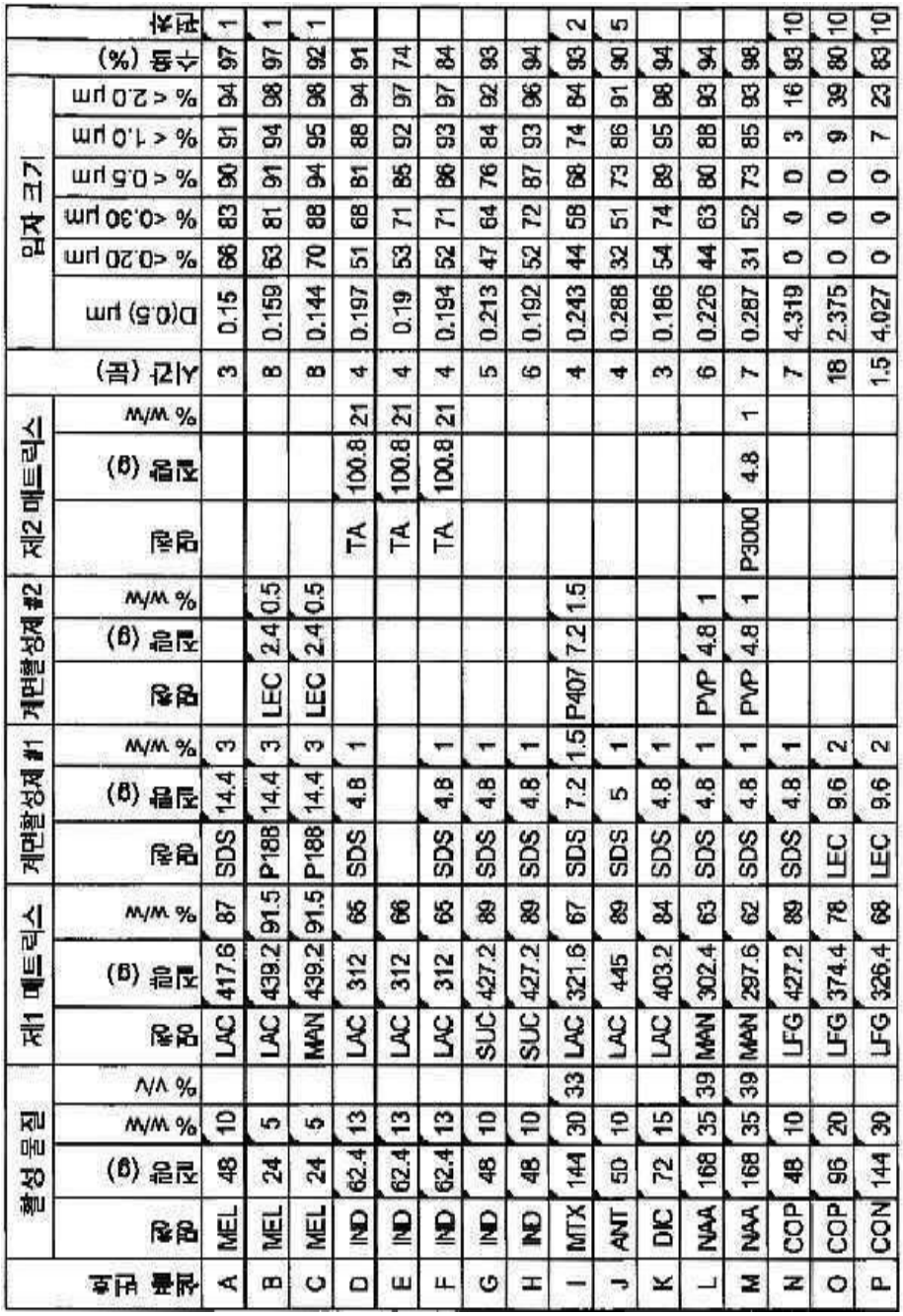
비교 제조예	활성 물질			제1 매트릭스			계면활성제 #1			계면활성제 #2			제2			입자 크기							분산 안정성	
	종류	함량 (g)	% w/w	% v/v	종류	함량 (g)	% w/w	종류	함량 (g)	% w/w	종류	함량 (g)	% w/w	종류	함량 (g)	% w/w	시간 (분)	D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% <0.5 μm	% <1.0 μm	% <2.0 μm	No. Ave. nm	침전율 (%)	분산 안정성
AL	GLY	60.0	20		LAC	240.0	80										70	50.4	0	0	0	0.9	4.4	1282	25	3,P
AM	CEL	20.0	10		LAC	176.1	88	SDS	2.00	1	P40S	2	1				10	0.205	49	66	79	86	92	81	86	1,D
AN	CEL	20.0	10		LAC	180.1	90										10	4.775	0	0	0	0	6.4	2560	57	1,D
AO	CEL	20.0	10		LAC	176.0	88	SDS	2.00	1	P8000	2	1				10	0.353	34	46	56	64	77	80	86	1,D
AP	MAN	150.1	50	45	LAC	147.1	49	T3785	3.00	3							5	0.22	46	60	72	84	87	89	90	8,D
AQ	MAN	150.1	50	45	LAC	150.0	50										5	0.292	35	51	67	81	85	109	56	8,D
AR	MAN	150.0	50	45	LAC	147.0	49	DS	3.02	3							5	0.274	38	53	67	80	84		76	8,D
AS	NAA	105.1	35	39	MAN	195.0	65										80	0.189	53	70	82	87	91	80	81	
AT	NAA	105.0	35		MAN	180.1	60	MCC	15.00	5							80	0.261	40	54	65	69	75	81	66	D
AU	NAA	105.0	35		MAN	180.0	60	PML	15.10	5							80	0.243	42	58	69	76	85	83	51	D

도면7a



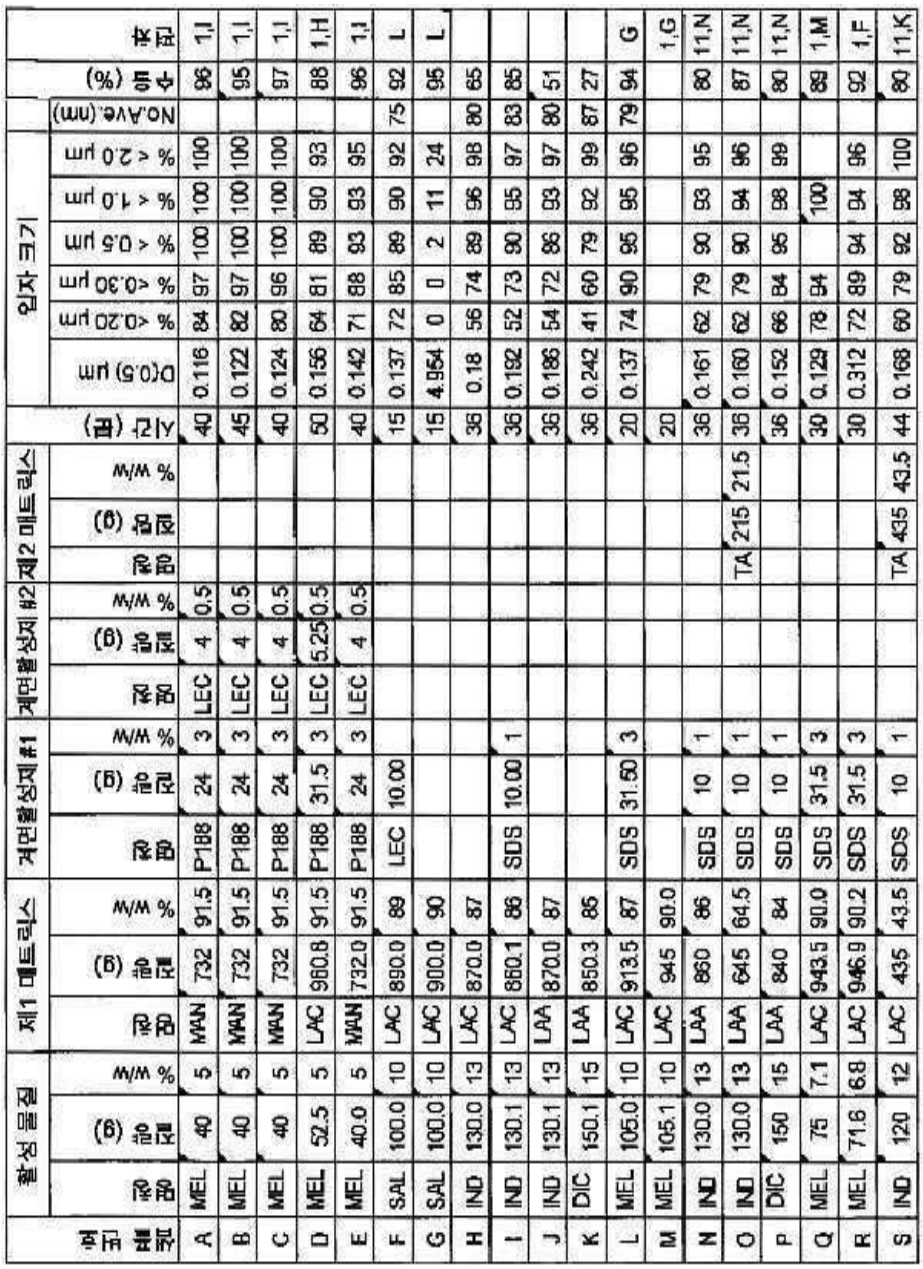
화합물	활성 물질			제1 매트릭스		계면활성제 #1			계면활성제 #2			제2 매트릭스			붕해제			입자 크기						수율 (%)	분류
	종류	함량 (g)	% w/w	종류	함량 (g)	% w/w	종류	함량 (g)	% w/w	종류	함량 (g)	% w/w	종류	함량 (g)	% w/w	종류	함량 (g)	% w/w	건조 (분)	D(0.5) μm	% < 0.20 μm	% < 0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm		
A	MTX	1.5	30.0	LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0										60	0.16	83	77	84	88	93		2
B	MTX	1.5	30.0	LAC	3.5	70.0													60	0.28	40	52	59	59	71		2
C	MTX	17.2	43.0	LAC	22	56.0	SDS	0.4	1.0										60	0.142	70	83	88	91	94		2
D	MTX	20	50.0	LAC	10.4	26.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.8	2	SB	8	20.0				60	0.137	73	89	95	100	100		9
E	MTX	2.5	50.0	LAC	2.35	47.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.1	2							60	0.148	67	83	92	98	99		2
F	MTX	17.2	43.0	MAN	22.4	56.0	SDS	0.4	1.0										60	0.254	42	55	64	67	72		2
G	MTX	1	20	LAC	4	80													60	13.45	0	0	0	0	0	92	2
H	MTX	1	20	LAC	3.9	78	SDS	0.05	1	P407	0.05	1							60	0.13	76	91	96	98	98	97	2
I	MTX	1.25	25	LAC	2.85	68	SDS	0.05	1	P407	0.05	1	PVP	0.05	1	PRI	0.25	5	50	0.201	90	67	80	84	84	85	2
J	MTX	60	30	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							5	3.943	20	27	30	31	38		2
K	MTX	60	30	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							10	0.223	46	61	72	77	83		2
L	MTX	60	30	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							16	0.153	64	79	86	93	96		2
M	MTX	60	30	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							21	0.142	67	85	92	95	96		2
N	7M	151	94							PVP	1.61	1				PRI	8.04	5	2						97	2
O	MTX	60	30	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							20	0.8	32	42	48	51	63	70	2.E

도면8a



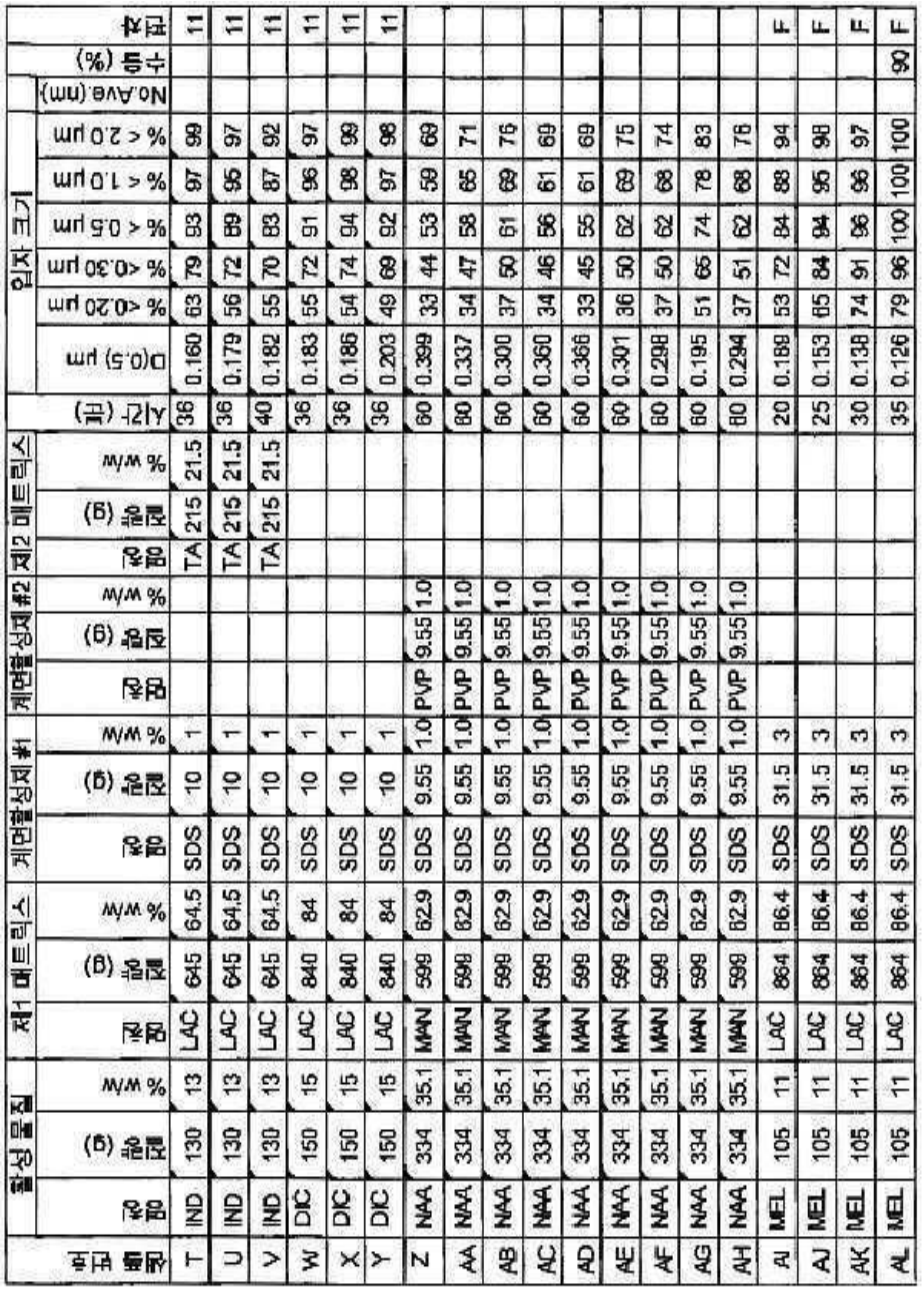
처방 번호	활성 물질			제1 메트릭스			계면활성제 #1			계면활성제 #2			제2 메트릭스			시간 (분)	입자 크기						수율 (%)	부피
	종류	양 (g)	% w/w	% v/v	종류	양 (g)	% w/w	종류	양 (g)	% w/w	종류	양 (g)	% w/w	종류	양 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% < 0.20 μm	% < 0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm		
A	MEL	48	10		LAC	417.6	87	SDS	14.4	3							3	0.15	66	83	90	91	94	97	1
B	MEL	24	5		LAC	439.2	91.5	P188	14.4	3	LEC	2.4	0.5				8	0.159	63	81	91	94	98	97	1
C	MEL	24	5		MAN	439.2	91.5	P188	14.4	3	LEC	2.4	0.5				8	0.144	70	88	94	95	98	92	1
D	IND	62.4	13		LAC	312	65	SDS	4.8	1				TA	100.8	21	4	0.197	51	68	81	88	94	91	
E	IND	62.4	13		LAC	312	66							TA	100.8	21	4	0.19	53	71	85	92	97	74	
F	IND	62.4	13		LAC	312	65	SDS	4.8	1				TA	100.8	21	4	0.194	52	71	86	93	97	84	
G	IND	48	10		SUC	427.2	89	SDS	4.8	1							5	0.213	47	64	76	84	92	93	
H	IND	48	10		SUC	427.2	89	SDS	4.8	1							6	0.192	52	72	87	93	96	94	
I	MTX	144	30	33	LAC	321.6	67	SDS	7.2	1.5	P407	7.2	1.5				4	0.243	44	58	68	74	84	93	2
J	ANT	50	10		LAC	445	89	SDS	5	1							4	0.288	32	51	73	86	91	90	5
K	DIC	72	15		LAC	403.2	84	SDS	4.8	1							3	0.186	54	74	89	95	98	94	
L	NAA	168	35	39	MAN	302.4	63	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1				6	0.226	44	63	80	88	93	94	
M	NAA	168	35	39	MAN	297.6	62	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1	P3000	4.8	1	7	0.287	31	52	73	85	93	98	
N	COP	48	10		LFG	427.2	89	SDS	4.8	1							7	4.319	0	0	0	3	16	93	10
O	COP	96	20		LFG	374.4	78	LEC	9.6	2							18	2.375	0	0	0	9	39	80	10
P	CON	144	30		LFG	326.4	68	LEC	9.6	2							1.5	4.027	0	0	0	7	23	83	10

도면9a



현탁액	활성 물질			제1 메트릭스			계면활성제 #1			계면활성제 #2			제2 메트릭스			입자 크기									참조
	화합물	양 (g)	% w/w	화합물	양 (g)	% w/w	화합물	양 (g)	% w/w	화합물	양 (g)	% w/w	화합물	양 (g)	% w/w	시간 (분)	D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm	NO.Ave.(nm)	수율 (%)	
A	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.116	84	97	100	100	100		96	1,I
B	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				45	0.122	82	97	100	100	100		95	1,I
C	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.124	80	96	100	100	100		97	1,I
D	MEL	52.5	5	LAC	960.8	91.5	P188	31.5	3	LEC	5.25	0.5				50	0.156	64	81	89	90	93		88	1,H
E	MEL	40.0	5	MAN	732.0	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.142	71	88	93	93	95		96	1,I
F	SAL	100.0	10	LAC	890.0	89	LEC	10.00								15	0.137	72	85	89	90	92	75	92	L
G	SAL	100.0	10	LAC	900.0	90										15	4.954	0	0	2	11	24		95	L
H	IND	130.0	13	LAC	870.0	87										36	0.18	56	74	89	96	98	80	65	
I	IND	130.1	13	LAC	860.1	86	SDS	10.00	1							36	0.192	52	73	90	95	97	83	85	
J	IND	130.1	13	LAA	870.0	87										36	0.186	54	72	86	93	97	80	51	
K	DIC	150.1	15	LAA	850.3	85										36	0.242	41	60	79	92	99	87	27	
L	MEL	105.0	10	LAC	913.5	87	SDS	31.50	3							20	0.137	74	90	95	95	96	79	94	G
M	MEL	105.1	10	LAC	945	90.0										20									1,G
N	IND	130.0	13	LAA	860	86	SDS	10	1							36	0.161	62	79	90	93	95	80	11,N	
O	IND	130.0	13	LAA	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.160	62	79	90	94	96	87	11,N	
P	DIC	150	15	LAA	840	84	SDS	10	1							36	0.152	66	84	95	98	99	80	11,N	
Q	MEL	75	7.1	LAC	943.5	90.0	SDS	31.5	3							30	0.129	78	94		100		89	1,M	
R	MEL	71.6	6.8	LAC	946.9	90.2	SDS	31.5	3							30	0.312	72	89	94	94	96	92	1,F	
S	IND	120	12	LAC	435	43.5	SDS	10	1				TA	435	43.5	44	0.168	60	79	92	98	100	80	11,K	

도면9b



제조 번호	활성 물질			제1 매트릭스			계면활성제 #1			계면활성제 #2			제2 매트릭스			입자 크기									비고
	종류	질량 (g)	% w/w	종류	질량 (g)	% w/w	종류	질량 (g)	% w/w	종류	질량 (g)	% w/w	종류	질량 (g)	% w/w	시간 (분)	D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm	No.Ave.(nm)	수율 (%)	
T	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.160	63	79	93	97	99			11
U	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.179	56	72	89	95	97			11
V	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	40	0.182	55	70	83	87	92			11
W	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.183	55	72	91	96	97			11
X	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.186	54	74	94	98	99			11
Y	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.203	49	69	92	97	98			11
Z	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.399	33	44	53	59	69			
AA	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.337	34	47	58	65	71			
AB	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.300	37	50	61	69	76			
AC	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.360	34	46	56	61	69			
AD	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.366	33	45	55	61	69			
AE	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.301	36	50	62	69	75			
AF	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.298	37	50	62	68	74			
AG	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.195	51	66	74	78	83			
AH	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				80	0.294	37	51	62	68	76			
AI	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							20	0.188	53	72	84	88	94			F
AJ	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							25	0.153	65	84	94	95	98			F
AK	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							30	0.138	74	91	96	96	97			F
AL	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							35	0.126	79	96	100	100	100		90	F

도면10a

제형 번호	활성 물질				제1 매트릭스			계면활성제 #1			시간 (분)	입자 크기						수율 (%)	특징
	화합물	질량 (g)	% w/w	% v/v	화합물	질량 (g)	% w/w	화합물	질량 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% <0.5 μm	% <1.0 μm	% <2.0 μm		
A	DIC	2.50	10		MAN	22.5	89	SDS	0.25	1	30	0.237	40	63	83	93	97		
B	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1	60	0.224	72	81	92	81	92		
C	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1	60	0.177	57	74	86	90	93		
D	NAA	80	40	40	LAC	118	60				45	2.039	19	26	31	36	49		
E	DIC	1650	15		LAC	9240	84	SDS	110	1	20	0.24	42	58	74	86	94	91	
F	DIC	3750	15		LAC	21000	84	SDS	250	1	25	0.214	49	68	82	93	97	97	

도면11a



배합 번호	활성 물질			지1 매트릭스			계면활성제 #1			계면활성제 #2			계면활성제 #3			붕해제			시간 (분)	입자 크기						백분율		비고
	제품	함량 (g)	% w/w	제품	함량 (g)	% w/w	제품	함량 (g)	% w/w	제품	함량 (g)	% w/w	제품	함량 (g)	% w/w	제품	함량 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% <0.5 μm	% <1.0 μm	% <2.0 μm	수율 (%)		
A	NAA	105	35	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1							80	0.19	53	71	84	91	95	90		
B	NAA	105	35	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							40	0.89	26	36	45	57	57			
C	NAA	105	35	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							60	0.31	36	49	61	69	76			
D	NAA	105	35	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							80	0.19	52	70	84	90	93	82		
E	NAA	105.1	35	MAN	192	64	SDS	3	1										80	0.24	43	59	72	78	81	84.6		
F	NAA	105	35	MAN	171	57	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3	1	PML	15	5	80	0.27	39	54	67	74	78	89.2		12
G	NAA	105	35	MAN	171	57	SDS	3	1	P407	3	1	PVP	3.02	1	PML	15.1	5	80							88.2		
H	NAA	105.2	35	MAN	174	58	SDS	3	1	PVP	3	1				PML	15.0	5	80							87.1		
I	NAA	105	35	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1							80	0.25	27	67	91	100	100	88		
J	NAA	105.7	35	MAN	186	64	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3.01	1				80	0.24	29	68	90	99	100	89.7		
K	NAA	105.1	35.0	MAN	195	65.0													80	0.19	53	70	82	87	91	81		
L	NAA	105	35.0	MAN	180	60.0										MCC	15	5	80	0.26	40	54	65	69	75	86	12,D	
M	NAA	105	35.0	MAN	180	60.0										PML	15	5	80	0.24	42	58	69	76	85	51	12,D	

도면12a



비교 예제	활성 물질			제1 매트릭스			계면활성제 #1			계면활성제 #2			시간 (분)	입자 크기					수율 (%)	부피
	화합물	함량 (g)	% w/w	화합물	함량 (g)	% w/w	화합물	함량 (g)	% w/w	화합물	함량 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% <0.5 μm	% <1.0 μm	% <2.0 μm	
A	NAA	1.5	30	LAC	3.2	64	SDS	0.05	1	MCC	0.25	5	40	2.6	29	41	47	61	77	86
B	14A													0.2	68	79	84	94	99		12
C	NAA	1.5	30	LAC	3.45	69	SDS	0.05	1				40	0.2	79	95	98	100	100	95	
D	14C													0.2	80	94	97	100	100		12
E	14C	2.5	95	MCC	0.13	5							1	1.3	34	49	52	56	60	88	
F	14C	2.5	91	MCC	0.25	9							1	0.8	36	52	56	62	72	83	
G	14E													0.2	79	92	98	99	100		12
H	14F													0.2	79	93	97	99	100		12
I	NAA	1.5	30	LAC	2.95	59	SDS	0.05	1	MCC	0.5	10	40	6.4	12	19	25	43	64	96	
J	NAA	1.5	30	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1	MCC	1	20	40	8.6	0	0	7	31	56	95	
K	14I													1.7	32	44	53	77	94		12
L	14J													4.1	0	0	12	61	92		12