(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[7]
B01F 3/18
B01F 9/00
B01F 11/00

(45) 공고일자 2003년01월24일
(11) 등록번호 10-0359593
(24) 등록일자 2002년10월22일

(21) 출원번호	10-1996-0704180	(65) 공개번호	특1997-0700541
(22) 출원일자	1996년08월01일	(43) 공개일자	1997년02월12일
번역문제출일자	1996년08월01일		
(86) 국제출원번호	PCT/SE1995/00076	(87) 국제공개번호	WO 1995/21015
(86) 국제출원일자	1995년01월26일	(87) 국제공개일자	1995년08월10일
(81) 지정국	국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 그루지야 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 리투아니아 라트비아 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로베니아 슬로바키아 AP ARIPO특허 : 케냐 말라위 수단 EA 유라시아특허 : 아르메니아 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀랜드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투칼 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		

(30) 우선권주장 9400335-7 1994년02월02일 스웨덴(SE)

(73) 특허권자 아스트라제네카 악티에볼라그
스웨덴 에스-151 85 소델탈제 베스트라 멜라렌함넨 9
(72) 발명자 베너베르크, 카린 구닐라
스웨덴 에스-224 64 룬트 다크 하마르스크욜트스 페크8체
(74) 대리인 장수길

심사관 : 변상현

(54) 응집성분말혼합방법및장치

명세서

<1> 발명의 분야

<2> 본 발명은 입자 크기가 약 10 ㎛ 미만이며 1종 이상의 물질로 구성되는 미분쇄 분말 약제와 같은 응집성 미분쇄 분말을 혼합하여 균질 혼합물을 얻는 방법에 관한 것이다.

<3> 발명의 배경

<4> 분말 혼합 또는 블렌딩은 2 종 이상의 분말화된 물질들이 균질 혼합물을 형성하도록 하는 조작이다. 입자가 다양한 입자간 힘을 받고 이러한 분말은 기계적 교반, 초음파, 전기력 또는 그와 유사한 힘과 같은 외력없이는 운동할 수 없기 때문에 2종 이상의 물질로 구성되는 미분쇄 분말을 혼합하는 조작은 매우 어렵다.

<5> 미분쇄 분말은 물질들의 입자 크기 및 혼합물의 균질도가 매우 중요한 요인인 흡입 치료에 통상 이용된다. 흡입 치료가 기관지 부위 질환에 대한 치료뿐 아니라 기타 질환에 대한 치료에서도 그 중요성이 더해간다는 사실로 인해, 최근 수년간 응집성 의 미세 성분이 조대한 담체 입자에 흡착됨으로써 서로 상호 작용하는 분말들의 혼합에 대한 관심이 증가해왔다. 그러나, 모든 성분들이 미분쇄(예: 입자크기가 10 ㎛ 미만)된 경우에 대한 연구는 거의 없다.

<6> 입자 크기가 약 10 ㎛ 미만인 인자를 높은 비율로 함유하는 미분쇄 분말에있어서는, 반데로 발스힘과 같은 입자간 결합력이 분말들을 응집성으로 만들어 불규칙한 응집체를 형성하게 한다. 이러한 응집체 형성은 2 종 이상의 이러한 응집성 분말들의 혼합을 입자 크기가 10㎛ 이상인 분말들의 혼합보다 한층 더 복잡하고 어렵게 한다. 따라서, 균질 혼합물이 필요한 경우에는, 혼합 공정 중에 이 응집체들을 파쇄하여야 한다.

<7> 고체/고체 혼합에 있어서, 가장 중요한 요건은 예를 들어, 활성 성분을 1 내지 2% 함유하는 분말 혼합물과 같은 저용량 응집성 분말 혼합물을 이용할 때, 임상 효과에 특히 관련된 함량 균질성을 보장하는 것이다. 미분쇄 분말들의 혼합시 직면하는 주요 문제는 통상 이용되는 혼합기가 분말 내에서 형성되는 응집체를 파쇄하지 못한다는 점이다. 소위 저출력 혼합기들은 응집성 분말들내에 형성된 응집체를 이들의 본래 입자로 파쇄하지 못하는데, 이는 이 응집체들이 여전히 잔류하여 균질 혼합물을 얻기 위해 필요한 요인인 입자간 상대 운동을 불가능하게 함을 의미한다. 저용량 응집성 분말 혼합물의 혼합에 있어서 결정적인 단계는 응집체의 파쇄이다. 따라서, 균질 혼합물을 얻기 위해서는 자연적으로 형성되는 응집체를 반

복적으로 파쇄시켜야 한다. 응집체가 그의 본래 입자로 파쇄될 수 있도록 하기 위해서는 충분히 높은 에너지가 이 계에 적용되어야 한다.

<8> 종래의 기술

<9> 혼합에 관한 다수의 참고 문헌 중에서 소수만이 응집성 분말 혼합물(특히 모든 성분들이 응집성인 분말 혼합물)에 관한 문제에 대해 논의하였다.

<10> 하기 주요 참고 문헌들이 특히 주목된다:

<11> -문헌["Powder Mixing"-A Literature Survey" by M.H. Cooke et al., Powder Technology 15(1976), 1-20]: 분말을 혼합하는 기술 분야에 관련된 특별한 문제에 대한 일반적인 배경을 제공한다.

<12> -문헌["Mixing in the Process Industries", edited by N.Harnby, M.F. Edwards 및 A.W.Nienow, Butterworths, London(1990), 375p.].

<13> -문헌["Recent Developments in Solids Mixing" by L.T.Fan et al., Powder Technology, 61(1990), 255-287].

<14> -일본 특허 제62,124,201호(우선권 주장일 1985)에는 응집성의 미세 분말을 체에 친 후 비응집성 분말과 함께 V형 혼합기내에서 혼합하는 방법이 기재되어 있다. 그러나, 이 미세 분말은 조대한 물질에 외부적으로 첨가된다.

<15> 미세 분말을 혼합하는 효율적인 방법으로서 회전식 및 진동식 볼 밀(ball mill)을 이용하는 일부 연구도 있었다[I.Krycer et al., Int.J.Pharmaceutics, 6(1980), 119-129; Powder Techn. 27(1980), 137-141). 이러한 유형의 밀링(milling)에 적용되는 높은 에너지는 입자들의 결정 격자를 파괴함으로써 결정의 화학 및 물리적 안정성에 영향을 미쳐 이 결정들이 습도에 더욱더 민감하게 한다. 장시간 밀링할 경우, 희석제와 소수의 구성 성분간의 응집 현상으로 인해 응집 및 정연한 혼합물(ordered mixture)의 형성 현상이 일어난다. 추가로 분쇄하면 혼합물 균질성이 손상되지 않은 채로 절편화 및 재응집 현상이 야기된다. 그러나, 얻어지는 생성 혼합물의 안정성에 대한 언급은 없다.

<16> 문헌["Mixing in the Process Industries" p.90]에서 N.Harnby 등에 따르면, 응집성 분말의 혼합용 혼합기는 높은 전단 또는 충격 특성을 필요로 할 수 있으며, 통상의 혼합기라기 보다는 입자 분쇄기일 수 있다. 분말의 전체적 순환은 유동층, 텀블러 혼합기 또는 대류형 혼합기에서 수행될 수 있으며, 응집성이 그다지 강하지않은 분말을 혼합할 경우 유용하다. 응집체의 파쇄는 통상 예를 들어, 임펠러와 같이 높은 속도로 회전하는 교반 장치에 의해 수행된다. 따라서, 전단성 혼합이 일어나는 러너 밀이 추천되어 왔다.

<17> 오어(Orr) 및 쇼튼(Shotton)(Chem, Eng, No. 269(1973), 12-19(Mixing of cohesive powders)에 의해 이용된 장치는 뢰디게 모톤(Lödige morton) M4E 혼합기 및 Y-원뿔형 혼합기이다. Y-원뿔형을 유레카 (Eureka) 회전식 기계에 탑재하여 횡축으로 회전하도록 한다.

<18> 고체 혼합에 있어서의 최근의 개발 사항에 대한 상기 팬(Fan) 등의 포괄적 연구는 혼합기 설계 및 스케일 업(scale up)뿐 아니라 혼합 장치 분류, 혼합물 특성 규명 및 혼합 공정의 속도 및 메커니즘을 망라한다. 본 명세서에도 종래의 연구의 포괄적인 참고문헌 목록을 제공한다.

<19> 통상 이용되는 장치는 문헌["Chemical Engineers' Handbook"(5th ed.) by R.H.Perry and C.H. Chilton, Tokyo P. 21-30]에 추가로 기재되어 있다.

<20> 상이한 혼합 방법을 이용하는 많은 연구가 수행되었다(예: 유동층 혼합기). 팬 등에 의해 지적된 바와 같이, 입자성 고체를 위한 혼합기 또는 블렌더의 설계는 혼합시 및 특히 매우 응집성이 높은 분말과의 고체 거동의 복잡성으로 인해 주로 시행착오에 의해 수행된다.

<21> 응집체의 파쇄 및 마모는 잘 알려진 현상이며 충격(회전하는 내부 장치의 원주 속도) 또는 진단 및 압착 작용에 의해 수행된다. 마모는 회분(batch) 성분들에게 다른 문제(입자 크기 감소 등)을 일으킬 수 있다.

<22> 응집체 분쇄기가 이용되는 혼합에 있어서의 가장 흔한 유형의 장치는 텀블러이다. 응집체 파쇄를 위한 별도의 내부 회전 장치가 세그리게이션(segregation)을 최소화하기 위해 제공되는 여러 가지 상이한 유형의 텀블러를 구할 수 있다. 이러한 회전 장치의 형태 및 형상은 다양하나, 어떠한 참고 문헌도 교반 장치의 이용과 관련한 망상체의 용도를 기재하지 않은 것으로 밝혀졌다. 응집체의 효과적인 파쇄가 요구될 경우, 텀블러 자체는 이용될 수 없다.

<23> 발명

<24> 본 발명은 응집성 입자를 혼합하는 동안 응집체의 파쇄를 위한 또다른 형태의 혼합 장치 및 방법에 관한 것이다.

<25> 흡입 치료에서의 제제에는 이용되는 입자 크기가 10 ㎛ 미만인 물질이 요구된다. 이러한 입자 크기를 가지는 2 종 이상의 물질이 흡입 제제에 이용될 경우에는, 혼합 단계가 필요하다. 예를 들어, 응집성 및 응집체 형성과 같은 이들 분말의 고유 특성으로 인해, 통상의 혼합 장치는 이용할 수가 없다. 본 발명은 미분쇄 분말의 혼합을 위한 간단하고 효과적인 방법 및 장치를 제공한다.

<26> 따라서, 본 발명의 목적은 특허 청구 범위의 청구항 1에 기재된 바와 같이, 하나 이상의 청공된 칸막이에 의해 2개 이상의 구획으로 나뉘어 있는 용기를 이용하여 분말을 회전 운동시키며, 상기 용기의 회전 운동을 주기적으로 정지시켜 분말이 하나 이상의 천공된 칸막이를 통해 한 구획에서 하나 이상의 다른 구획으로 강제로 이동하게 하는 것을 포함하는(comprising), 입자 크기가 약 10 ㎛ 미만인 미분쇄 분말 약제와 같은 2 종 이상의 응집성 미분쇄 분말의 혼합 방법을 제공하는 것이다.

<27> 본 발명은 또한 특허 청구 범위의 청구항 8에 기재된 바와 같이, 1개 이상의 천공된 칸막이에 의해 분리된 2개 이상의 구획을 가지는 용기를 포함하며, 상기 구획 중 1개 이상의 구획에 분말을 혼합하는 수단, 용기를 180° 의 회전 각도로 한 위치에서 다른 위치로 회전시키는 회전 수단, 및 사용시 한 구획 내의 분말이 하나 이상의 천공된 칸막이를 통해 하나 이상의 다른 구획으로 강제로 이동되도록 회전 전, 회전 동안 또는 회전 후에 용기를 진동시키는 진동 수단이 제공되는 것인, 약 10 ㎛ 미만의 입자 크기를 가지는 미분쇄 분말 약제와 같은 미분쇄 응집성 분말을 혼합하여 균질 혼합물을 얻는 장치를 제공하다.

<28> 상기 방법의 추가의 바람직한 실시 태양은 종속항인 청구항 2 내지 7에 정의되어 있으며, 장치의 바람직한 실시 태양은 종속항인 제9항 내지 제17항에 정의되어 있다.

<29> 본 발명은 또한 본 발명에 따라 제조된 분말 혼합물을 함유하는 호흡 작동 흡입기의 용도뿐 아니라 미분쇄 응집성 분말을 혼합하는 장치의 용도도 제공한다.

<30> 본 발명의 방법 및 장치는 장치의 단순하고 저렴한 구성, 환경 및 건강 문제(먼지, 알레르기 문제)를 일소한 전체적으로 폐쇄된 시스템, 짧은 혼합 시간, 및 균질한 최종 생성물과 같이 종래의 기술에 비해 많은 잇점을 가진다. 시스템으로의 에너지 투입량이 낮아서, 진동 밀 및 기타 공지의 공정을 이용하는 디미니션(diminition) 방법 또는 그와 유사한 방법에 비해 어떠한 결정 구조 변화도 일으키지 않는다.

<31> 도면의 간단한 설명

<32> 본 발명의 방법 및 장치를 뒤에 첨부된 도면을 참고로 하여 예로서 설명한다:

<33> 도 1은 폐쇄된 상태에서의 본 발명의 장치의 개략적인 측면도를 보여준다.

<34> 도 2는 본 발명의 교반 장치의 첫번째 실시 태양을 갖는 도 1의 장치의 개략적인 투시도를 보이준다.

<35> 도 3a는 본 발명의 교반 장치의 두번째 실시 태양을 갖는 도 1의 장치의 개략적인 투시도를 보여준다.

<36> 도 3b는 본 발명의 교반 장치의 두번째 실시 태양의 개략적인 측면도를 보여준다.

<37> 도면의 상세한 설명

<38> 상기 장치 및 방법을 도 1 및 도 2에 개략적으로 도시된 본 발명의 장치의 바람직한 실시 태양과 연관시켜 기술한다. 2 종 이상의 물질로 구성된 미분쇄 분말을 칸막이 (4)에 의해 2개의 구획(2a) 및 (2b)로 나뉜 용기 (2)에 가한다. 구획 (2a), (2b)는 바람직하게는 동일한 크기이지만 반드시 그럴 필요는 없다. 칸막이 (4)는 세공 (6)(도 2 참조)으로 천공되어 있어 분말 혼합물 중에 생성된 응집체 파쇄 후에 분말 혼합물의 입자가 이 세공을 통과할 수 있게 한다. 이 천공된 칸막이 (4)는 바람직하게는 망상 스크린일 수 있으나 임의의 다른 적당한 천공된 벽 또는 막이 이용될 수 있다.

<39> 천공된 칸막이 (4)는 바람직하게는 세공 (6)의 크기가 2 ㎜ 미만이고, 바람직하게는 1 ㎜ 미만인 와이어 메쉬로 제조된 망상 스크린이다. 와이어 메쉬 스크린 또는 그와 유사한 것의 세공 크기는 응집체의 파쇄 후에 입자가 이 스크린을 통과하여 미분쇄 분말 혼합물을 형성하는 것을 보장할 수 있을 만름 충분히 미세해야한다. 응집체의 파쇄는 균질한 혼합을 보장하는데 있어서의 필수 요건이다.

<40> 각각의 구획 (2a), (2b)에는 칸막이 (4)로부터 떨어진 말단부에 개구부가 제공된다. 이 개구부에는 각각 리드 (8a) 및 (8b)와 같은 덮개가 제공되어, 구획들을 열어 용기에 분말을 가하고 혼합 과정이 완료된 후에는 이 용기들을 비울 수 있다. 바람직한 실시 태양에서, 교반 장치 (10)은 하나 이상의 구획 내에 제공된다.

<41> 또한 천공된 칸막이(예: 망상체)상에 진동 또는 초음파를 걸어서 천공된 칸막이를 통해 분말 혼합물을 강제로 통과시키는 것도 가능하다. 이 경우, 교반 장치는 반드시 필요하지는 않다.

<42> 교반 장치 (10)은 바람직하게는 용기 내부에서 자유 자재로 움직일 수 있는 방법으로 제공되며 혼합 도중에 교반 장치는 한 구획 내의 분말 혼합물 내 및 또다른 구획의 천공된 칸막이 (4) 위에서 운동하여 응집체를 분쇄하고 천공 (6)을 통해 분말 입자를 통과시킨다. 상기 교반 장치는 예를 들어, 도 2에 도시된 고리 (10a), (10b)와 같은 금속 또는 다른 물질 피스와 같은 임의의 적당한 유형일 수 있다. 고리 (10a) 및 (10b)는 하나 이상의 구획 내에서 고정되지 않은 채로 느슨하게 장착되어 있다.

<43> 교반 장치 (10')은 또한 도 3a 및 도 3b에 도시된 바와 같이 용기의 종축에 대응하는 위치에 장치된 축 (11)에 활주가 가능하게 또는 고정되어 제공된 로터 블레이드와 같은 스크레이퍼(scraper) 등 (10'a), (10'b)의 모양을 할 수 있다.

<44> 미분쇄 분말을 혼합하려 할 때에는, 분말을 한쪽 구획 내(예: 용기 (2)의 (2a))의 칸막이 (4)에 가한다. 고리(10a), (10b)와 같은 비고정 교반 장치가 이용될 경우, 이들을 제자리에 배치하고 용기를 봉한다.

<45> 이 용기를 수직 방향으로 180° 회전시켜 이 용기를 역전시키는 장치에 탑재시킨다. 매회의 회전 후에 이 용기를 적어도 수직 방향으로, 그러나 바람직하게는, 수평 방향으로도 진동시켜 입자들을 천공된 칸막이 (4)를 동해 강제로 통과시커 분말 중의 응집제의 분쇄를 용이하게 한다. 이들 운동은 개략적으로도 1에 화살표로 표시되어 있으며, 화살표 A는 용기의 수직 방향 회전을 나타내고, 화살표 B는 용기의 수직 방향 진동을 나타내며, 화살표 C는 용기의 수평 방향 진동을 나타낸다. 용기에 이들 회전 및 진동 운동을 부여하는데 이용되는 장치는 예를 들어 렛쉬(Retsch) 모터 또는 다른 유사한 장치일 수 있다. 용기를 180° 역전하는 동안에 분말은 천공된 칸막이 (4)의 세공 (6)을 동하여 구획 (2a)로부터 구획 (2b)로 강제로 통과된다. 사용시 교반 장치(10, 10')는 분말의 혼합 및 형성된 응집체의 파쇄를 유발하고 입자들을 강제로 칸막이의 세공을 통해 통과시킨다.

<46> 원뿔형 혼합기와 같은 혼합기에서 회전은 전체 분말의 특정 위치에서 종종 분말의 치밀화를 유발

하며, 응집성 분말 중에 생성된 정전기적 전하로 인해, 분말 입자들이 용기벽에 접착한다. 따라서 교반 장치는 이들 문제들을 피할 수 있어야 한다. 시험에 의하면 가장 효과적인 형태의 교반 장치는 위에서 기술한 바와 같이 각각의구획에 제공된 금속 고리이지만, 다른 형태의교반 장치도 또한 사용 가능하다. 매 회전 후, 장치를 진동시키는 동안, 윗쪽 구획 내의 고리는 칸막이의 세공을 통해 분말을 강제로 통과시키며 아래쪽 구획의 고리는 이 구획의 최하부에 위치하여 분말이 계속 운동하도록 함으로써 혼합 효과를 증진시키는 것 뿐 아니라 분말이 벽에 접착하는 것을 방지한다.

<47> 분말 혼합물 중에서 입자 사이 및 입자와 용기벽 사이에 정전기력이 발생함으로 인해, 칸막이뿐 아니라 용기 및 교반 장치는 바람직하게는 금속, 예를 들어, 스테인레스 스틸과 같은 전기 전도성 물질로 제조되거나 또는 금속층 또는 테플론?과 같은 기타 유사 물질층과 같은 전기 전도층이 제공되어야 한다. 또한 용기가 회전 및(또는) 진동될 경우에 벽에 작용하는 스크레이퍼 또는 그와 유사한 것을 제공하는 것도 가능하다.

<48> 따라서 역전 과정은 용기를 수직 방향으로 180° 왕복 회전시킴으로써 반복된다. 이러한 방법으로 망상체의 앙쪽면은 응집체를 효율적으로 파쇄하는데 이용된다. 일정 시간 간격을 두고 반복되는 역전 과정 도중에는 각각의 역전 간격 사이에 용기를 수직 및(또는) 수평으로 진동시킨다.

<49> 균질 혼합물을 얻기 위하기, 상기 과정을 수차례 반복할 수 있다. 최적 혼합시간 및 필요한 역전 횟수를 결정하기 위한 시험들이 실시되어 왔다. 이 시험들을 하기하며 결과의 요지는 표에 기술한다.

<50> 상술한 장치에서의 변수

<51> 용기는 상이한 방법으로 구성될 수 있다. 본 발명의 장치에 이용되는 용기의 전체 조건은 이것이 전체적으로 폐쇄되고 텀블러 혼합기와 같이 축 주위로 회전할 수 있다는 점이다. 따라서 용기는 실린더-, 입방형-, 더블원뿔형-, 드럼-, V- 또는 U-형과 같은 적당한 형태일 수 있다.

<52> 용기의 하나 이상, 바람직하게는 모든 구획에 장치된 교반 장치는 임의의 적당한 형태일 수 있다. 교반 장치는 하나 이상의 구획 내에 느슨하게, 즉, 고정되지 않은 채로 장치될 수 있으며; 이는 고리 형태 또는 삼각형, 직사각형, 이차형(quadratic) 또는 타원형과 같은 임의의 기타 형태일 수 있다. 교반 장치는 또한 하나 이상의 구획에 제공된 축 상에 위치한 회전 스크레이퍼일 수 있다. 이 경우, 납작하고, 고정된 또는 다중의 패들, 나선형 리본, 앵커 임펠러, 나선형 스크류 또는 기타 유사한 형태와 같은 회전 스크레이퍼는 바람직하게는 칸막이의 망상체를 온화하게 압착하도록 배치된다. 이 교반 장치는 축 상에 정치 상태로 또는 슬라이딩 가능하게 /축 주위로 회전 가능하게 장치될 수 있다.

<53> 망상체의 세공을 통해 분말 혼합물에 힘을 가하는 조작도 예를 들어 회전 및 동시에 진동하는 회전 스크레이퍼가 장착된 교반 장치를 이용함으로써 수행될 수 있다.

<54> 회전 및(또는) 진동 수단에는 용기를 용기의 종축 주위로 회전시키는 수단이 제공될 수 있다.

<55> 다른 변형법에서는 진동하는 천공된 망상체가 제공되어 이 망상체를 통한 분말의 통과를 용이하게 하며, 교반 장치는 꼭 필요하지는 않다.

<56> 응집성 분말의 혼합에 대한 실험 데이타의 요약

<57> 가능한 용기 형태 유형에는 바람직하게는 평면상의 말단을 가지는 입방형 혼합기, 실린더형 혼합기 또는 변형된 원뿔형 혼합기와 같은 다양한 텀블링 혼합기가 포함된다. 용기의 크기는 크게는 약 100 ℓ 이상으로부터, 작게는 1 ℓ 미만까지 다양할 수 있다. 응집성 분말의 부피가 클 경우 그 취급이 매우 어렵기 떼문에, 분말 및 회전 및(또는) 진동 장치의 기술적 취급이 크기에 있어서의 제한 요인이다. 시험에 따르면, 혼합은 용기가 클때 조차도 적당한 양상으로 일어난다. 용기의 부피 충전은 바람직하게는 용기 총 부피의 30 내지 40% 미만으로 한다. 최종 결과는 추가로 혼합기의 기하학적 모양 및 설계, 회전 진동수, 혼합 시간 및 혼합되는 물질의 성질에 의해 좌우된다. 또한 관찰되는 분말 혼합 실험에 있어서의 총 오차는 분석 방법, 시료 채취, 혼합 및 불순물에 기인한다. 분말 혼합의 균질성으로부터의 편차는 본 딸명을 이용할때 5% 미만이며, 더욱 바람직하게는 3% 미만일 수 있다.

<58> 본 발명에 따른 혼합 방법에 설명

<59> 이 조작은 미분쇄 활성 약물 물질(예: 살부타몰) 0.80 g(2.0%) 및 미분쇄 충전제 또는 담체(예: 락토즈)(두 분말 모두 입자 크기가 10㎛ 미만)으로 구성된 분말 40 g을 도 1에 도시된 용기(총 부피: 860 ml)의 한쪽 구획에 가함으로써 실시하였다. 이 구획은 페쇄되어 있으며, 이 장치를 수직 및 수평 방향 진동 운동을 제공하는 진동 장치(렛쉬 모터)에 장착시켰다. 혼합기를 혼합 시간 (20분)동안 손으로 9회 회전시켰다. 이 절차가 완료된후, 분말층의 상이한 위치로부터 10 개의 시료를 채취하였다. 이 시료를 분석한 결과 2.0 %의 균질성 편차를 보였다. 시료 부피는 작어서(10 mg 미만) 분말층의 총 부피에 유의하게 영향을 미치지 않는다.

<60> 혼합시간 40 분 및 손을 이용하여 18회 회전시킨 것만 제외하고 상기 실험과 동일한 조건하에서 추가의 실험을 실시한 결과 균질성 편차가 0.96%였다.

<61> 시험 결과 활성 성분의 미분쇄 응집성 분말 0.1% 내지 50%를 다른 성분과 혼합하면 균질 혼합물이 60분 이내에 얻어진다는 것도 밝혀졌다. 역전 회수, 진동의 진폭 및 혼합시간 등의 혼합 파라미터의 설정은 회분 크기에 좌우된다. 하기 표는 다양한 혼합 시간을 투여하여 얻어지는 혼합물의 균질성을 결정하기 위하여 실시된 시험 결과의 요약을 보여준다.

시험 번호	회분 크기 (g)	혼합 용기의 부피	역전 횟수	혼합 시간 (분)	채취된 시료 수	% 활성 물질	RSD %
1	18	A	9	16	5	31.30	2.90
2	20	A	9	12	3	27.60	0.90
3	20	A	9	20	3	6.70	0.10
4a	24	A	3	5	4	1.65	0.70
4b	24	A	9	20	4	1.69	0.40
5	40	A	9	16	3	2.21	0.74
6	570 (2×285)	B	16	30	10	1.90	1.80
7	300	B	9	20	5	0.95	1.70
,8	500	C	11	30	10	1.98	1.49

<63> A = 혼합 용기 860 ml

<64> B = 혼합 용기 4400 ml

<65> C = 혼합 용기 5500 ml

<66> 본 발명의 방법은 소규모 뿐아니라 대규모의 미분쇄 응집성 성분들의 효율적 혼합을 제공하여 수종의 약물 물질/충전제/희석제/첨가제의 동시 흡입이 필요한 흡입 치료에서의 분말 혼합물의 이용을 용이하게 한다. 충전제, 담체, 희석제 및 첨가제는 극소량으로 투여되어야 하는 효력이 강한 약물 물질이 이용될때 투여량에 정확성을 기하기 위해 종종 필요하다. 기관지 부위내의 조직을 통과하기가 어려운 물질의 경우에도 흡입 경로 치료가 이용될 수 있도록 흡수 촉진제와 같은 다른 종류의 첨가제가 필요할 수 있다.

<67> 혼합시키기가 극도로 어려운 입자를 가지는 분말들의 일부 혼합물들은 추가로 혼합하여 균질 혼합물을 얻을 수 있다. 이 목적을 위해 본 발명의 방법을 수차례 반복할 수 있다. 각각의 혼합 공정 사이에 용기를 비우고 분말 혼합물을 동일하거나 또는 새로운 용기에 충전시킨다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

2종 이상의 응집성 미분쇄 분말을 1개 이상의 천공된 칸막이에 의해 분리된 2개 이상의 구획을 갖는 용기를 이용하여 회전 운동시키며, 상기 용기의 회전 운동을 주기적으로 중단하고, 분말을 하나의 구획으로부터 1개 이상의 천공된 칸막이를 통해 1개 이상의 다른 구획으로 강제적으로 통과시키는 것을 포함하는, 입자 크기가 약 10 ㎛ 미만인 미분쇄 분말상 약제와 같은 2종 이상의 응집성 미분쇄 분말을 혼합하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 용기를 실질적으로 180 ° 의 각도로 수직 방향으로 회전시키고, 매 회전 후, 분말을 천공된 칸막이를 통해 강제로 통과시키는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 회전 운동 이외에, 용기를 회전시키기 전, 회전시키는 동안 또는 회전시킨 후에 진동 운동시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 진동 운동이 수직 및 수평 방향 모두에서 일어나는 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 용기의 회전이 중단될 때마다, 실질적으로 모든 분말이 1개 이상의 천공된 칸막이를 통해 강제로 통과되는 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 1개 이상의 천공된 칸막이에 진동 또는 초음파를 적용시켜 1개 이상의 천공된 칸막이의 세공을 통해 분말 혼합물을 강제로 통과시키는 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법을 1회 이상 반복하고, 상기 방법의 단계들을 반복하기 전

에 용기를 비우는 것인 방법.

청구항 8

1개 이상의 천공된 칸막이 (4)에 의해 분리되는 2개 이상의 구획 (2a,2b)를 갖는 용기 (2)를 포함하고, 상기 구획 중 1개 이상에 분말을 혼합시키는 수단, 용기를 180 ° 의 회전 각도로 한 위치에서 다른 위치로 회전시키는 회전 수단 및 사용시한 구획 내에 있는 분말이 1개 이상의 천공된 칸막이(4)를 통해 1개 이상의 다른 구획으로 강제로 통과되도록, 회전 전, 회전 동안 또는 회전 후 용기를 진동시키는 진동 수단이 제공되는 것인, 입자 크기가 약 10 ㎛ 미만인 미분쇄 분말상 약제와 같은 응집성 미분쇄 분말을 혼합하여 균질 혼합물을 얻기 위한 장치.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 진동 수단이 용기를 사용시 수직 및 수평 방향으로 진동시키는 것인 장치.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 구획(2a,2b)의 1개 이상에 제공된 혼합 수단이 바람직하게는 고리(10a,10b) 형태인 1개 이상의 자유로이 이동가능한 부품을 포함하는 것인 장치.

청구항 11

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 혼합 수단이 용기(2)를 통해 종방향으로 연장되는 축 (11) 상에 제공된 회전 스크레이퍼(10a',10b')를 포함하는 것인 장치.

청구항 12

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 구획(2a,2b)에는 1개 이상의 칸막이(4)로부터 떨어진 말단부에 개구부가 제공되고, 이 개구부 위에 리드(8a,8b)가 배치되는 것인 장치.

청구항 13

제8항 또는 제9항에 있어서, 천공된 칸막이가 망상 스크린인 장치.

청구항 14

제8항 또는 제9항에 있어서, 천공된 칸막이가 체(sieve) 형태인 장치.

청구항 15

제8항에 있어서, 천공된 칸막이 중의 세공의 크기가 2 ㎜ 미만인 장치.

청구항 16

제8항 또는 제9항에 있어서, 1개 이상의 천공된 칸막이에 진동 또는 초음파가 적용되는 장치.

청구항 17

제8항 또는 제9항에 있어서, 용기, 교반 장치 및 1개 이상의 천공된 칸막이가 분말 혼합물이 용기벽, 교반 장치 및(또는) 1개 이상의 천공된 칸막이에 접착하는 것을 방지하는 물질로 제조되거나 또는 이러한 물질이 제공되는 장치.

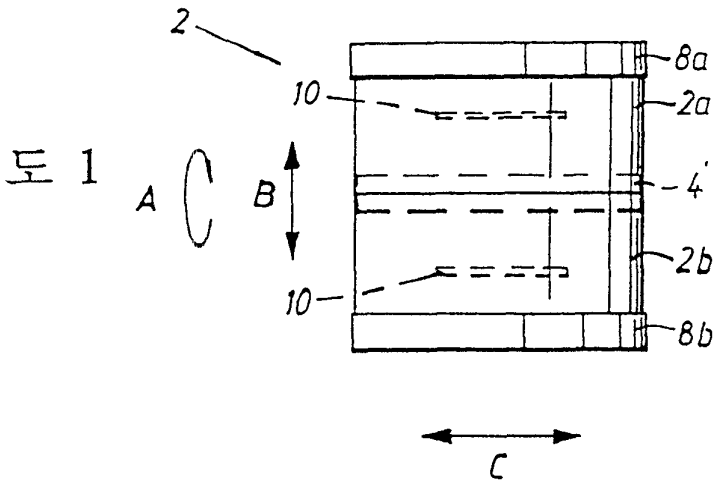
청구항 18

제8항에 있어서, 천공된 칸막이 중의 세공의 크기가 1 ㎜ 미만인 장치.

요약

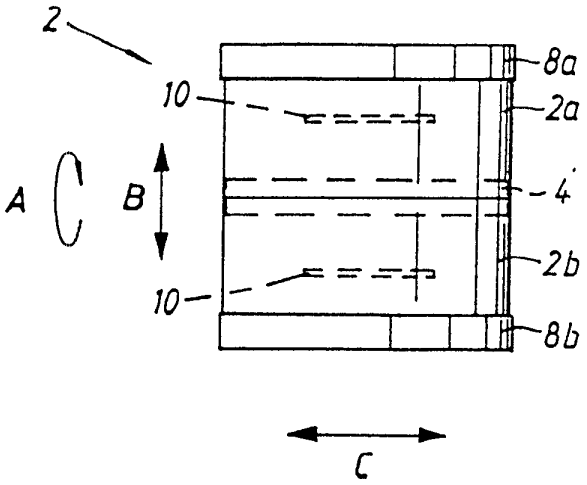
본 발명은 물질의 미분쇄 분말화 혼합물을 용기 내의 천공된 칸막이에 가하고, 이 용기를 수평 및(또는) 수직 방향으로 회전 및 바람직하게는 진동 운동시키며, 여기서 회전 운동이 일정 시간 간격으로 실시되고 매회 역전 때마다 용기가 수직 방향으로 실질적으로 180° 각으로 회전되는 단계들로 구성되며, 사분(sieving) 조작을 이용한 회전/진동 운동의 조합으로 이루어진, 입자 크기가 10㎛ 미만인 미분쇄 약제와 같은 응집성 미분쇄 분말을 혼합하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 방법에 이용된 미분쇄 분말을 혼합하기 위한 장치 및 응집성 미분쇄 분말을 혼합하기 위한 본 발명의 방법의 온도를 포함한다.

대표도

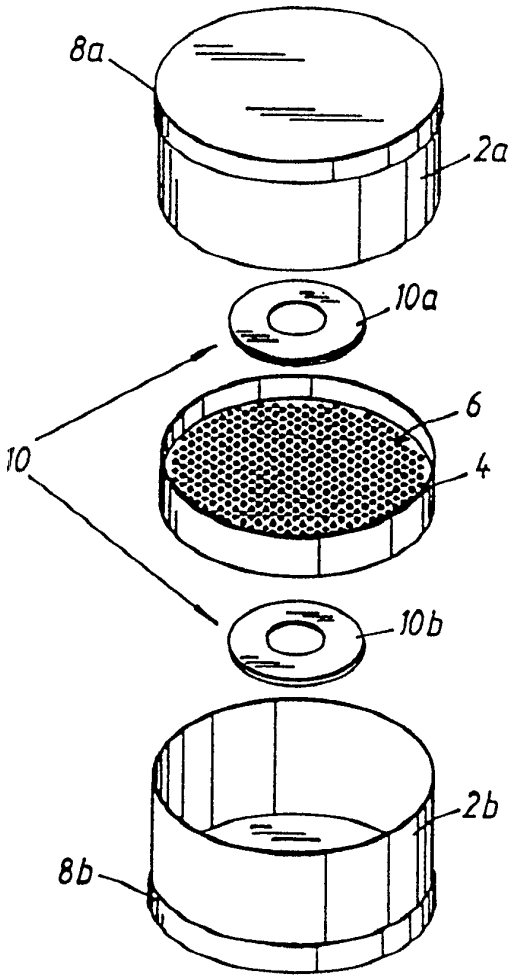


도면

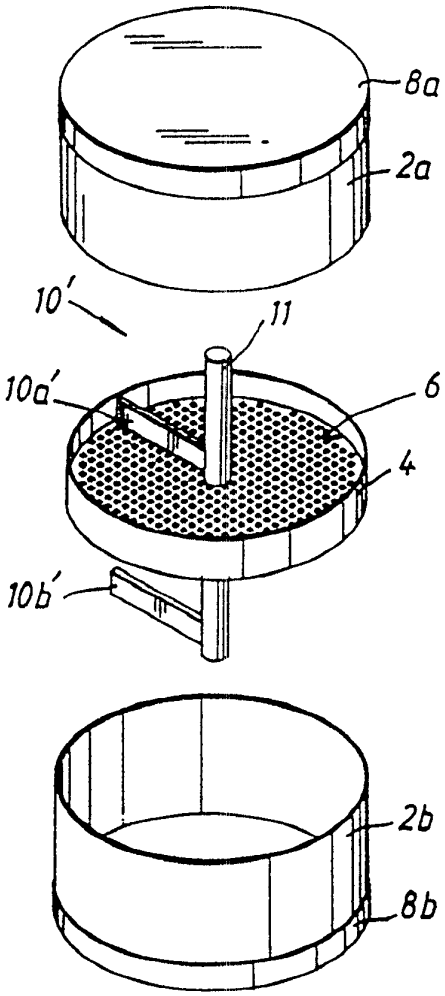
도면1



도면2



도면3a



도면3b

