



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월21일  
(11) 등록번호 10-2784679  
(24) 등록일자 2025년03월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)  
B01J 19/00 (2018.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/1682 (2013.01)  
A61K 9/145 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7026942
- (22) 출원일자(국제) 2019년02월22일  
심사청구일자 2021년12월23일
- (85) 번역문제출일자 2020년09월18일
- (65) 공개번호 10-2020-0123452
- (43) 공개일자 2020년10월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2019/050495
- (87) 국제공개번호 WO 2019/162688  
국제공개일자 2019년08월29일
- (30) 우선권주장  
110585 2018년02월22일 포르투갈(PT)
- (56) 선행기술조사문헌  
WO2016156841 A1\*  
WO2017129988 A1\*  
JP2010513474 A  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
호비온 사이언티아 리미티드  
아일랜드 카운티 코크 링가스키디 로베그
- (72) 발명자  
비센테 조아오  
포르투갈 1900-136 리스보아 1디 루아 포르타 도  
마르 6  
사 코우토 클라라  
포르투갈 2610-183 아마도라 알프라지테 4씨 라르  
고 25 데 아브릴 엔° 5  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
오국진

전체 청구항 수 : 총 36 항

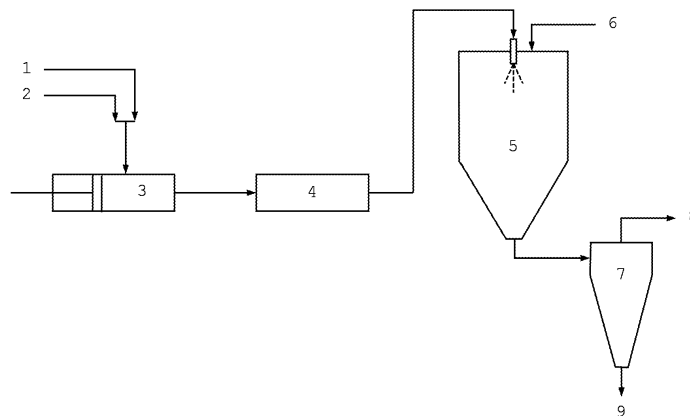
심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 분무 용액의 연속적인 제조를 사용한 분무 건조 방법

(57) 요약

본 발명은 적어도 하나의 활성 약학 성분 및/또는 적어도 하나의 첨가제, 및 적어도 하나의 용매를 포함하는 용액의 연속적인 제조 및 즉시 분무 건조를 특징으로 하는 분무 건조 방법을 개시한다. 상기 활성 약학 성분(들) 및 용매(들)는 단독으로 또는 하나 이상의 첨가제와 함께 조합되어 제1 현탁액을 형성한다. 상기 현탁액은, 적어 (뒷면에 계속)

대표도 - 도2a



도 하나의 마이크로-반응 챔버 및/또는 적어도 하나의 마이크로-채널을 통해 현탁액을 밀어내는 강화 펌프에 연속적으로 공급되며, 상기 마이크로-반응 챔버 및/또는 마이크로-채널에서 현탁액의 고체(들) 성분(들)은 고 에너지 혼합 / 강제 접촉에 의해 마이크로, 나노 및 분자 수준으로 상기 용매(들)에 용해되어 용액 스트림을 형성한다. 이후 상기 용액 스트림은 적어도 하나의 분사 노즐을 통하여 분무 건조기로 즉시 및 연속적으로 공급되고, 상기 분사된 스트림을 건조하여 고체 입자를 얻고 상기 고체 입자를 모은다. 단일 성분 입자 또는 다-성분 입자, 무정형의 고체 분산체 입자 및 약학 조성물이 또한 개시된다. 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 의해 얻어진 무정형의 고체 분산체 및 이를 함유하는 약학 조성물을 개시한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 9/146* (2013.01)

*B01J 19/0093* (2013.01)

(72) 발명자

**페레이라 루이**

포르투갈 2410-841 레이리아 아바디아 코르테스 루아 디오고 길 731

**템템 마르시오**

포르투갈 2973-329 키타 도 콘데 2디 루아 마누엘 데 아리아가 1441

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

하기 단계를 포함하는 무정형의 고체 분산체 또는 활성 약학 성분(API) 단독 입자의 연속적인 제조방법:

활성 약학 성분(API), 첨가제, 및 API와 첨가제와의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택된 적어도 하나의 성분; 및 적어도 하나의 용매를 포함하는 현탁액을 적어도 하나의 미세유동화 장치에 연속적으로 공급하는 단계로서, 상기 첨가제가 활성 약학 성분(API)에 대한 비히클 또는 매질로서 역할을 하는 물질이고, 상기 적어도 하나의 용매가 상기 적어도 하나의 성분이 가용성인 용매 또는 용매의 혼합물인 단계;

마이크로-반응 또는 미세유동화에 의하여 상기 미세유동화 장치 내 현탁액을 혼합하여 균질한 분무 용액을 생성하는 단계;

상기 분무 용액을 분무 건조기에 연속적인 모드로 공급하는 단계;

적어도 하나의 분사 노즐을 사용하여 상기 분무 용액을 분사하여 액적을 생성시키는 단계; 및

상기 액적을 건조 가스를 사용하여 건조 챔버에서 건조하여 입자를 얻는 단계로서, 상기 건조 챔버에서 나오는 건조 가스의 온도가 건조 챔버로 들어갈 때의 가스 온도보다 더 낮은 것을 특징으로 하는 단계.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 현탁액이 적어도 하나의 성분을 적어도 하나의 용매와 연속적인 또는 비연속적인 모드로 혼합함으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 용매가 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아세톤, 부탄올, 테트라히드로퓨란, 디클로로메탄, 헥산, DMSO, 에틸 아세테이트, n-헵탄 및 이들의 조합을 포함하는 균으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 상기 미세유동화가 적어도 하나의 마이크로반응기 및/또는 적어도 하나의 마이크로-챔버를 사용하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 상기 미세유동화가, 재순환 모드로 작동하는, 적어도 하나의 마이크로반응기 및/또는 적어도 하나의 마이크로-챔버를 사용하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 9**

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 마이크로반응기가 연속적인 흐름 반응기인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 10**

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 적어도 하나의 마이크로반응기 또는 마이크로챔버가 하나 이상의 채널을 포함하고, 선택적으로 상기 채널의 수가 1 내지 10의 범위인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 11**

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 적어도 하나의 마이크로반응기 또는 마이크로챔버가 10 마이크로론 내지 1000 마이크로론 범위의 직경을 각각 갖는 하나 이상의 채널을 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 미세유동화가 하나 이상의 마이크로반응기를 사용하여 이루어지고, 상기 마이크로반응기들이 직렬 또는 병렬로 배치되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 직렬 또는 병렬로 배치되는 마이크로반응기의 수가 1 내지 10의 범위인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 14**

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 성분 및 용매를 포함하는 현탁액이 적어도 하나의 펌프를 사용하여 마이크로반응기 및/또는 마이크로챔버에 공급되고, 선택적으로 상기 펌프가 강화 펌프를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 15**

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 현탁액이 완충 탱크에서 적어도 하나의 용매 중에 적어도 하나의 성분을 연속적인 또는 비연속적인 모드로 분산시켜 제조되고, 상기 완충 탱크로부터 상기 현탁액이 적어도 하나의 펌프를 사용하여 마이크로반응기 및/또는 마이크로챔버에 공급되고, 선택적으로 상기 펌프가 강화 펌프를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 16**

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 현탁액이 1 bar 내지 3500 bar 범위의 압력으로 마이크로반응기 및/또는 마이크로챔버에 공급되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 17**

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 성분 및 용매를 포함하는 현탁액이 마이크로반응기 및/또는 마이크로챔버의 하나 이상의 채널에서 혼합되어 성분의 입자 크기가 미세화에 의해 감소되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 18**

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 성분 및 용매를 포함하는 현탁액이 마이크로반응기 및/또는 마이크로챔버의 하나 이상의 채널에서 혼합되어 열이 발생되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 19**

제1항에 있어서, 상기 분무 용액이 미세유동화 장치로부터 완충 탱크로 수송되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 20**

제1항에 있어서, 상기 분무 용액이 미세유동화 장치로부터, 적어도 하나의 성분을 포함하는 스트림 및 적어도 하나의 용매를 포함하는 스트림이 결합되는 제1 완충 탱크로 재순환되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 용액이 제1 완충 탱크로부터 제2 완충 탱크로 이송되고, 선택적으로 상기 용액이 제2 완

층 탱크로부터 분무 건조기로 연속적으로 공급되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 22**

제1항에 있어서, 상기 분무 용액이 적어도 하나의 펌프를 사용하여 분무 건조기로 연속적으로 공급되고, 선택적으로 상기 펌프가 강화 펌프를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 23**

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 분사 노즐이 2-유체 노즐, 압력 노즐, 회전 노즐, 초음파 노즐 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 24**

제1항에 있어서, 상기 분무 용액으로부터 형성되는 액적이 1 내지 200  $\mu\text{m}$  범위인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 25**

제1항에 있어서, 상기 분무 용액이 1 내지 200 bar 범위의 유체역학적 압력으로 상기 분사 노즐에 공급되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 26**

제1항에 있어서, 상기 건조 가스가 질소, 공기, 이산화탄소 또는 이들의 조합을 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 27**

제1항에 있어서, 건조 가스가 건조 챔버로 들어갈 때 -20 내지 200  $^{\circ}\text{C}$  범위의 온도를 갖는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

제1항에 있어서, 건조 가스가 콘덴서를 통과한 후 건조 챔버로 재순환되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 30**

제1항에 있어서, 상기 분무 건조된 입자를 제2 건조 불연속 작업으로 건조하는 것을 추가로 포함하고, 선택적으로 상기 제2 건조 불연속 작업이 실압 이하의 감압, 실온 위에서의 가온, 또는 교반을 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 31**

활성 약학 성분(API), 첨가제, 및 API와 첨가제와의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 성분 및 적어도 하나의 용매를 포함하는 현탁액을 마이크로-반응 또는 미세유동화에 의해 혼합하여 균질한 분무 용액을 생성하기 위한 미세유동화기로서, 상기 첨가제가 활성 약학 성분(API)에 대한 비히클 또는 매질로서 역할을 하는 물질이고, 상기 적어도 하나의 용매가 상기 적어도 하나의 성분이 가용성인 용매 또는 용매의 혼합물인 미세유동화기;

상기 미세유동화기에 상기 현탁액을 연속적으로 공급하기 위한 수단;

상기 분무 용액을 분사하여 액적을 생성시키기 위한 적어도 하나의 분사 노즐 및 상기 액적을 건조 가스를 사용하여 건조하여 입자를 얻기 위한 건조 챔버를 포함하는 분무 건조기로서, 상기 건조 챔버에서 나오는 건조 가스의 온도가 건조 챔버로 들어갈 때의 가스 온도보다 더 낮은 것을 특징으로 하는 분무 건조기

를 포함하는 무정형의 고체 분산체 또는 활성 약학 성분(API) 단독 입자의 연속적인 제조를 위한 시스템.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 상기 미세유동화기가 적어도 하나의 마이크로반응기 및/또는 적어도 하나의 마이크로-챔버를 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

**청구항 33**

제31항에 있어서, 적어도 하나의 성분 및 적어도 하나의 용매를 연속적인 또는 비연속적인 모드로 혼합하여 현탁액을 제조하기 위한 수단을 추가로 포함하고, 선택적으로 상기 현탁액을 제조하기 위한 수단이 완충 탱크인 것을 특징으로 하는 시스템.

**청구항 34**

제31항에 있어서, 미세유동화기로부터 분무 용액을 수용하기 위한 수단을 추가로 포함하고, 선택적으로 상기 분무 용액을 수용하기 위한 수단이 완충 탱크인 것을 특징으로 하는 시스템.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 상기 완충 탱크가 상기 미세유동화기 및 상기 분무 건조 장치에 각각 연결되어 시스템이 연속적인 모드로 작동하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

**청구항 36**

제31항에 있어서, 상기 미세유동화기에 현탁액을 연속적으로 공급하기 위한 수단이 강화 펌프를 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

**청구항 37**

제31항에 있어서, 상기 분무 용액을 상기 분무 건조 장치에 연속적으로 공급하기 위한 수단이 강화 펌프를 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

**청구항 38**

제31항에 있어서, 제1 완충 탱크 및 제2 완충 탱크를 추가로 포함하고, 상기 제1 완충 탱크가 적어도 하나의 성분을 포함하는 스트림 및 적어도 하나의 용매를 포함하는 스트림을 수용하여 현탁액을 형성하는 것을 특징으로 하는 시스템.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 상기 제1 완충 탱크가 미세유동화기에 연결되어 미세유동화기로부터 제1 완충 탱크로 용액을 이송하도록 재순환 모드로 작동하고, 선택적으로 상기 제1 완충 탱크가 강화 펌프에 연결되어 제1 완충 탱크로부터 미세유동화기로 현탁액을 이송하는 것을 특징으로 하는 시스템.

**청구항 40**

제38항 또는 제39항에 있어서, 복수 배치의 용액을 상기 제1 완충 탱크로부터 반-연속적인 모드로 수용하기 위하여 상기 제2 완충 탱크가 상기 제1 완충 탱크에 연결되고, 상기 제2 완충 탱크로부터의 용액은 상기 분무 건조기에 연속적으로 공급되는 것을 특징으로 하는 시스템.

**청구항 41**

삭제

**청구항 42**

삭제

**청구항 43**

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은, 마이크로 및/또는 나노 범위의 입자 크기를 갖는, 단일 성분 입자, 무정형 또는 결정형 형태의 다-성분 입자 및 무정형의 고체 분산체를 제조하기 위한 기술 분야에 있다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 분무 용액이 연속적인 모드로 제조되고 또한 분무 건조기에 연속적으로 공급되는 분무 건조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 용매 시스템에서 입자의 용해 동역학(dissolution kinetics), 용해도 및 안정성을 개선하는 장치를 사용하여 분무 용액을 연속적으로 제조하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 약학 분야, 특히 활성 약학 성분(APIs), 중간 의약품 또는 의약품의 제조에 적용될 수 있다. 상기 방법은 단일 제조 단계로 고체 분산체 입자의 제조 및 입자 공학을 허용하도록 설계되어, 분무 건조 전에 분무 용액 지연 시간(hold time)을 제거한다.

**배경 기술**

[0002] 현재, 낮은 용해도(때때로 낮은 생체 이용률로 해석된다) 약물 후보물질의 수가 약학 연구 파이프라인에서 증가하고 있다. 이러한 맥락에서, 무정형의 고체 분산체는 흡수 부위에서 약물 과포화를 촉진할 수 있기 때문에 약물 방출 플랫폼으로 부상해 왔다. 다른 기술 중에서도 분무 건조 방법은 무정형의 고체 분산체의 제조를 위하여 점점 더 널리 사용되고 있다.

[0003] 분무 건조된 의약품을 제조하는 방법은 일반적으로 두개의 주요 비연속 단계: (i) 분무 용액을 제조하고 (ii) 상기 용액을 분무 건조하는 단계를 포함한다. 먼저, 상기 분무 용액은 교반 탱크(stirred tank)에서 하나 이상의 수성 또는 비수성 용매에 적어도 하나의 활성 약학 성분을 단독으로 또는 하나 이상의 첨가제와 함께 용해시킴으로써 제조된다. 고체의 완전한 용해가 교반 탱크에서 달성된 후, 상기 분무 용액은 분사 노즐을 통하여 분무 건조 챔버에 공급되며, 여기서 용매는 뜨거운 건조 가스에 의해 미세한 액적으로부터 증발되어 고체 입자를 생성한다.

[0004] 때때로, 활성 약학 성분 및/또는 첨가제는 수성 또는 비수성 용매(들)에서 낮은 용해 동역학을 가지며, 분무 용액을 제조하기 위하여 교반 탱크와 같은 통상의 방법/장치를 사용할 경우 완전한 용해를 달성하기 위하여 많은 시간을 필요로 한다. 또한, 공급 탱크의 용량은 용해도가 낮은 활성 약학 성분의 경우 특히 제한될 수 있다. 이러한 경우, 매우 낮은 농축/대용량 분무 용액이 필수적일 수 있으며, 복수 배치의 분무 용액의 제조를 필요로 한다. 또한, 많은 활성 약학 성분(APIs) 및 첨가제는 용액에 있는 동안 안정성이 낮아, 화학적 분해로 인해 (고

유의 지연 시간(inherent hold times)을 갖는) बै치 모드로 분무 용액을 제조하는 것을 적합하지 않게 한다. 이는 활성 약학 성분 또는 첨가제가 낮은 용해 동역학 및 낮은 용해도를 나타내는 경우 특히 관련된다.

- [0005] 요약하면, 활성 약학 성분 및 첨가제의 낮은 용해 동역학, 공급 탱크의 부적절한 용량, 및 낮은 안정성/용해도 특성은 बै치 모드의(예를 들어, 교반 탱크에서의) 분무 용액 제조를 약학적 분무 건조 생성물의 제조에 실현가능하지 않게 할 수 있다.
- [0006] 낮은 용해 동역학을 갖는 활성 약학 성분 및 첨가제는 일반적으로 입자 크기를 감소시키기 위하여 분쇄되며, 따라서 고체로부터 액체 상(liquid phase)으로의 물질 전달(mass transfer) 가능한 표면적을 증가시킨다. 더 높은 표면적의 결과, 용해에 필요한 시간이 감소된다. 현재의 기술은 제트 분쇄, 고전단 혼합 및 볼 분쇄 방법과 같은 입자 크기를 감소시키기 위한 여러 기술을 포함한다. 이러한 기술들이 때때로 효과적이기는 하지만, 이들은 분무 용액의 제조에 있어서 적어도 하나의 추가적이고 비연속적인 단계를 의미한다.
- [0007] 대량 बै치의 분무 용액을 제조할 때 또다른 공통적인 문제는 약물 성분 및/또는 첨가제를 제조 용매에 적절한 시간 내에 완전히 용해시키지 못하는 것이다. 이는 낮은 용해 동역학을 갖는 약물 성분에 관한 경우 또는 중합체성 첨가제가 잘 분산되지 않은 경우이다. 중합체성 첨가제의 경우, 중합체는 용해 동역학을 손상시키는 중합체-용매 계면 상에 확산 제한 겔 층(diffusion limiting gel layer)을 형성하는 덩어리를 형성할 수 있다.
- [0008] 또한 많은 활성 약학 성분은 용액에서 낮은 안정성을 나타내며, 시간이 경과함에 따라 분해되는 경향이 있다. 그 결과, 분무 건조된 물질의 순도는 후자의 분무된 용액 분획에 대해 더 낮을 수 있으며, 분무 건조된 생성물이 बै치 전체에 걸쳐 동일한 용량(dosage)을 갖지 않기 때문에 균질성 문제를 발생시킬 수 있다.
- [0009] 현재 기술은 낮은 용해도 및 용해 동역학을 갖는 약물의 입자를 제조하기 위한 많은 예를 포함한다.
- [0010] 예를 들어, US 2005/0031692는 낮은 용해도 약물과 중합체를 용해시켜 분무 용액을 제조하는 방법에 관한 것이다. 이 문헌은 분무 용액의 비연속적인 제조방법에 관한 것이다. US 2014/0319071은 또한 중합체 용해를 위한 시스템이 사용되는 비연속적인 방법에 관한 것이다.
- [0011] US 5222807은 낮은 전단 혼합을 사용한 중합체 용해만을 위한 연속적인 저 전단 고체 용해 시스템에 관한 것이다. 또한 US 5857773에서, 압력 펌프가 사용되어, 가압하에서 화합물의 용해를 위하여 정적 혼합기(static mixers)를 통해 중합체와 용액의 혼합물을 가속화한다.
- [0012] WO 2010/111132는 분무 건조 방법에 관한 것으로, 비연속적인 공정을 거치지만, 분무 용액은 온도 T1에서 공급 현탁액에 의해 형성되며, 이는 외부 에너지 입력을 사용하여 온도를 T2로 증가시키는 열 교환기를 통과하게 된다. 상기 공급 현탁액 중의 고체 성분은 온도 효과로 인하여 용해되어 분무 용액을 형성한다. 많은 분무 용액의 경우, 온도 증가는 고체 용해도를 증가시키기 위하여 적절할 수 있지만, 용해 동역학을 유의성 있게 개선하기에는 충분하지 않다. 용해 동역학을 개선하기 위하여는, 바람직하게는 고체의 액체 상으로의 확산을 촉진하기 위한 온도 증가와 함께, 고체 크기 감소가 전형적으로 필요하다.
- [0013] WO 2016156841은 적어도 하나의 성분 및 적어도 하나의 용매를 포함하는 제1 용액 및 상기 제1 용액에 포함되는 적어도 하나의 성분의 적어도 하나의 반-용매를 포함하는 제2 용액을 제조하는 단계를 포함하는, 마이크로 및/또는 나노입자를 연속적으로 제조하는 방법을 기술하고 있다. 상기 제1 용액 및 제2 용액은 마이크로-반응기에 공급되고 미세-유동화(micro-fluidization)에 의해 혼합되어 침전 또는 공침에 의해 현탁액을 생성한다. 이후, 상기 현탁액은 여과 시스템에 공급되어 고체 농도를 증가시킨다. 이후, 고체 입자는 현탁액으로부터 분무 건조에 의해 단리된다. 더욱 구체적으로, WO 2016156841의 방법에서, 제조과정에서 입자의 침전을 제어하기 위하여 마이크로-반응(micro-reaction) 기술이 사용된다.
- [0014] US 2009/0269250 및 US 6221332는 강화 펌프(intensifier pump) 및 마이크로-반응기를 통하여 적어도 2개의 액체 공급 스트림을 연속적으로 처리하는 시스템에 관한 것이다.
- [0015] 요약하면, 현재의 기술은 용해도가 낮은 약물의 분무 용액 및 입자 물질을 제조하기 위한 전략을 개시하고 있는 뿐이다. 그러나, 현재의 기술에 개시된 방법 중 어느 것도 용액 제조와 분무 건조 사이의 지연 시간(hold time), 낮은 용해 동역학, 공급 탱크의 부적절한 용량, 활성 약학 성분 또는 첨가제의 낮은 안정성/용해도 특성, 및 बै치 모드 방법과 관련된 문제를 다루고 있지 않다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0016] 본 발명의 발명자들은 상기에서 지적한 문제점들을 효과적으로 극복하는 방법 및 시스템이 필요하다는 것을 인식하였다.
- [0017] 따라서, 본 발명의 목적은 낮은 용해도 및/또는 낮은 용해 동역학 및/또는 용액에서 낮은 안정성을 갖는 활성 약학 성분 및/또는 첨가제를 가용화하는 문제를 해결하는 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 분무 용액의 입자 크기 감소, 열 발생 및 균질한 혼합을 포함하는 하나의 단일 단계 작업으로 활성 약학 성분 및/또는 첨가제를 연속적으로 가용화하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다. 이러한 모든 현상은 연속적인 분무 용액 제조에 있어서 용해 동역학 및 고체 용해도를 증가시킨다. 본 발명을 사용하면, 분무 용액을 제조하기 위해 추가의 배치 작업이 필요하지 않으므로 보다 효율적인 제조가 달성된다. 본 발명의 발명자들은 분무 용액 제조 및 분무 건조 단계가 연속적으로 동시에 수행될 수 있는 제조방법 및 시스템을 설계하였다. 또한, 본 발명은 배치 크기가 공급 탱크 용량에 의해 제한되지 않고 용액 제조와 분무 건조 사이의 지연 시간(hold time)이 필요하지 않아 잠재적인 분무 용액 안정성 문제를 제거하는 제조방법 및 시스템을 제공한다.
- [0018] 본 발명은 또한 분무 용액이 연속적인 모드로 제조되고 또한 정의된 마이크로-반응 챔버 및/또는 마이크로-채널 내에서 마이크로, 나노 및 분자 수준으로 분무 용액 성분들의 고 에너지 혼합 또는 강제 접촉을 통하여 용매 시스템에서 용해 동역학 및/또는 용해도를 개선하는 장치를 사용하여 분무 건조기에 연속적으로 공급하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다. 마이크로-반응 챔버 및/또는 마이크로-채널에서 사용되는 고 에너지 현상은 고체의 미세화, 국소적인 열 생성 및 모든 성분들의 균질한 혼합을 동시에 야기하여, 더욱 빠른 용해 동역학을 촉진하고 용매(들) 시스템에서 용해도를 향상시킨다.

**과제의 해결 수단**

- [0019] **발명의 요약**
- [0020] 본 발명에 따라, 하기 단계를 포함하는 단일 성분 입자 및/또는 다-성분 입자의 연속적인 제조방법이 제공된다:
- [0021] - 적어도 하나의 성분 및 적어도 하나의 용매를 포함하는 현탁액을 적어도 하나의 미세유동화 장치(microfluidization device)에 연속적으로 공급하는 단계;
- [0022] - 마이크로-반응(micro-reaction) 또는 미세유동화에 의하여 상기 미세유동화 장치 내 현탁액을 혼합하여 균질한 분무 용액을 생성하는 단계;
- [0023] - 상기 분무 용액을 분무 건조기에 연속적인 모드로 공급하는 단계;
- [0024] - 적어도 하나의 분사 노즐을 사용하여 상기 분무 용액을 분사하여 액적을 생성시키는 단계; 및
- [0025] - 상기 액적을 건조 챔버에서 건조하여 입자를 얻는 단계.
- [0026] 바람직하게는, 상기 현탁액은 적어도 하나의 성분을 포함하는 용액과 적어도 하나의 용매를 포함하는 용액과 연속적인 또는 비연속적인 모드로 혼합함으로써 제조된다. 상기 적어도 하나의 성분은 적어도 하나의 활성 약학 성분(API) 단독 또는 적어도 하나의 첨가제와의 조합을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 활성 약학 성분은 낮은 용해도, 낮은 용해 동역학 또는 용액에서의 낮은 안정성을 갖는다. 바람직하게는, 단일 성분 입자 및/또는 다-성분 입자는 무정형의 고체 분산체를 포함한다. 바람직하게는, 상기 미세유동화는 적어도 하나의 마이크로반응기(microreactor) 및/또는 적어도 하나의 마이크로-챔버(micro-chamber)를 사용하여 이루어지며, 이는 연속적인 흐름 반응기(continuous flow reactor)일 수 있다. 바람직하게는, 상기 미세유동화 장치는 재순환 모드로 작동한다. 상기 활성 성분 및 용매를 포함하는 현탁액은, 바람직하게는 약 1 bar 내지 약 3500 bar 범위, 선택적으로 약 1 bar 내지 약 2000 bar 범위의 압력으로, 적어도 하나의 강화 펌프(intensifier pump)를 사용하여 마이크로반응기/마이크로챔버에 공급된다.
- [0027] 바람직하게는 상기 활성 성분 및 용매를 포함하는 현탁액은 마이크로반응기/마이크로챔버의 하나 이상의 채널에서 혼합되어 활성 성분의 입자 크기가 미세화에 의해 감소되고 열이 발생된다.
- [0028] 본 발명의 다른 태양에 따라,
- [0029] - 적어도 하나의 성분 및 적어도 하나의 용매를 포함하는 현탁액을 마이크로-반응 또는 미세유동화에 의해 혼합하여 균질한 분무 용액을 생성하기 위한 미세유동화기;

- [0030] - 바람직하게는 적어도 하나의 마이크로반응기 및/또는 적어도 하나의 마이크로-챔버를 포함하는, 상기 미세유동화에 상기 현탁액을 연속적으로 공급하기 위한 수단; 및
- [0031] - 상기 분무 용액을 분사하여 액적을 생성시키기 위한 적어도 하나의 분사 노즐 및 상기 액적을 건조하여 입자를 얻기 위한 건조 챔버를 포함하는 분무 건조기
- [0032] 를 포함하는 단일 성분 입자 및/또는 다-성분 입자의 연속적인 제조를 위한 시스템이 제공된다.
- [0033] 본 발명의 다른 태양에 따라, 본 발명에 따른 시스템을 사용하여 단일 성분 입자 및/또는 다-성분 입자를 제조하는 방법이 제공된다. 바람직하게는, 상기 단일 성분 입자 또는 다-성분 입자는 무정형의 고체 분산체 또는 무정형의 분산체 입자(particulate amorphous dispersion)를 포함한다.
- [0034] 본 발명의 다른 태양에 따라, API의 생체이용률을 증가시키는데 있어서의 사용을 위한 본 발명의 제조방법에 의해 얻어질 수 있는 단일 성분 입자 또는 다-성분 입자 또는 무정형의 분산체 입자가 제공된다.
- [0035] 본 발명의 또다른 태양은 본 발명의 제조방법에 의해 얻어질 수 있는 단일 성분 입자, 다성분 입자 및 무정형의 고체 분산체 입자, 및 상기 단일 성분 입자, 다성분 입자 및 무정형의 고체 분산체 입자를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0036] 용어 "고체(solid)"는 고체 혹은 고체 혼합물로서 정의되며, 적어도 하나의 활성 약학 성분 및/또는 적어도 하나의 첨가제를 포함한다.
- [0037] 용어 "무정형의 고체 분산체(amorphous solid dispersion)"는, 무정형 상태로, 매트릭스 내에서의 적어도 하나의 API의 분산체로서 정의된다. 상기 매트릭스는 결정형 또는 무정형의 중합체, 계면활성제 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0038] 용어 "API-단독(API-only)"은 첨가제 없이 적어도 하나의 API를 포함하는 입자로서 정의된다.
- [0039] 용어 "첨가제(excipient)"는 약물 또는 다른 활성 물질에 대한 비히클(vehicle) 또는 매질(medium)로서 역할을 하는 물질로서 정의된다.
- [0040] 본 발명에 따른 용어 "용매(solvent)"는 용매 또는 용매의 혼합물이며, 여기에서 고체, 예를 들어 활성 약학 성분, 및 적용가능할 경우, 첨가제 또는 관심있는 첨가제는 가용성이다.
- [0041] 본 발명에 따른 용어 "현탁액(suspension)"은 "고체" 스트립과 "용매" 스트립의 혼합물이며, 여기에서 고체는 용매에 완전히 용해되지 않는다.
- [0042] 용어 "마이크로반응(microreaction)"은 마이크로반응기(microreactors), 마이크로혼합기(micromixers), 마이크로채널(microchannels) 또는 본 분야에 포함된 기타 구성 요소 내에서 물리적 및/또는 화학적 반응을 포함하는 기술을 의미한다. 용어 "미세유동화(microfluidization)"는 이러한 마이크로채널을 통한 연속적인 유체 처리를 포함하며, 메조(meso)- 및 마이크로 혼합 범위의 고전단, 캐비테이션(cavitation) 및 균일한 혼합을 포함한다. 바람직하게는, 다성분 입자의 경우, 적어도 하나의 활성 약학 성분과 하나 이상의 첨가제의 비율은 95 중량% 대 5 중량% 내지 5 중량% 대 95 중량%의 범위이다.
- [0043] 용어 "단일 성분 입자(single component particles)"는, 단일의 성분 또는 물질, 예를 들어 활성 약학 성분, 첨가제를 함유하는 입자를 지칭한다.
- [0044] 용어 "다-성분 입자(multi-component particles)"는 여러 성분 또는 물질, 예를 들어 활성 약학 성분, 첨가제의 혼합물을 포함하는 입자를 지칭한다.
- [0045] 본 발명의 상기한 및 다른 특징 및 장점은 하기 발명의 상세한 설명 및 첨부 도면을 고려하면 보다 쉽게 이해될 것이다.

**도면의 간단한 설명**

- [0046] 도 1a는 현재 기술에 따른 제조 단계의 모식도(schematic representation)를 나타낸다.
- 도 1b는 본 발명의 개시에 따른 제조 단계의 모식도를 나타낸다.
- 도 2a는 본 발명의 시스템의 일 구현예의 모식도를 나타낸다.
- 도 2b는 본 발명의 시스템의 일 구현예의 모식도를 나타낸다.

도 2c는 본 발명의 시스템의 일 구현예의 모식도를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

**[0047] 발명의 상세한 설명**

- [0048] 본 발명은 적어도 하나의 활성 약학 성분 또는 적어도 하나의 첨가제 또는 하나 이상의 APIs 및 첨가제의 조합, 및 적어도 하나의 용매를 포함하는 분무 용액의 연속적인 제조 및 분무 건조를 특징으로 하는 연속적인 분무 건조 방법을 개시한다.
- [0049] 본 발명을 더욱 상세하게 설명하면, 도 2a에는 적어도 하나의 용매 스트림(1) 및 적어도 하나의 고체 스트림(2)을 수용하는 선택적인(optional) 완충 탱크; 펌프(3); 미세유동화 기구/장치(4); 선택적인(optional) 완충 탱크; 건조 챔버(5) 및 건조된 입자를 회수하기 위한 수단(7)을 포함하는 분무 건조기를 포함하는 시스템이 도시되어 있다.
- [0050] 바람직하게는, 용매 스트림(1) 및 고체 스트림(2)은 완충 탱크(2)에 공급되고, 비연속적으로 또는 연속적으로, 바람직하게는 각각 제어된 속도로 결합되어 현탁액을 형성한다.
- [0051] 바람직하게는, 상기 완충 탱크는 펌프(3)에 연결되고, 차례로 미세유동화 장치(4)에 연결될 수 있다. 상기 펌프(3)는, 미세유동화 장치(4)에 현탁액을 연속적으로 이송하기에 충분한 압력으로, 완충 탱크에서 상기 현탁액을 펌핑하는데 적합한 본 기술분야의 당업자에게 알려져 있는 강화 펌프 또는 임의의 펌프를 포함한다.
- [0052] 바람직하게는, 상기 미세유동화 장치(4)는 하나 이상의 마이크로반응기 및/또는 마이크로-채널을 포함한다. 바람직하게는, 상기 미세유동화 장치(4)는 재순환 모드로 작동된다.
- [0053] 바람직하게는, 상기 마이크로-반응기 내의 반응 챔버는 잘-정의된 직경 및 크기의 하나 이상의 채널을 포함한다. 바람직하게는, 상기 채널의 직경은 약 10 마이크로미터 내지 약 1000 마이크로미터의 범위 또는 약 10 마이크로미터 내지 약 400 마이크로미터의 범위이다. 더욱 바람직하게는, 상기 직경은 약 50 마이크로미터 내지 약 200 마이크로미터의 범위이다. 상기 마이크로-채널은 또한 1 내지 10  $\mu\text{m}$  혹은 1 내지 5  $\mu\text{m}$  범위의 직경을 가질 수 있다.
- [0054] 본 발명에서 사용되는 마이크로-채널 및/또는 마이크로-반응기의 수는 제한되지 않으나, 바람직하게는 1 내지 10의 범위이다. 하나 이상의 마이크로-반응기를 사용하는 구현예에서, 상기 마이크로-반응기는 직렬 또는 병렬로 배치될 수 있다.
- [0055] 상기 미세유동화 장치는 현탁액 내의 입자들의 추가의 혼합 및 미세화를 촉진하여 균질한 분무 용액을 형성한다. 상기 미세유동화 장치는 또한 열 발생을 촉진하거나 온도를 증가시켜, 현탁액 내의 고체의 용해도를 증가시킨다.
- [0056] 상기 미세유동화 장치는 분무 건조 유닛(5)에 연결된다. 바람직하게는, 상기 미세유동화 장치는 완충 탱크를 경유하여 분무 건조 유닛(5)에 연결된다.
- [0057] 바람직하게는, 분무 건조기(5)에 공급되기 전에 미세유동화 장치로부터 균질한 분무 용액을 배출하기 위하여 완충 탱크가 사용된다.
- [0058] 바람직하게는, 분무 용액을 상기 완충 탱크 또는 상기 미세유동화 장치로부터, 고체 입자를 건조하고 분리하기 위한 분무 건조기 내의 분사기로 연속적으로 이송하기 위하여 강화 펌프가 사용된다.
- [0059] 바람직하게는, 상기 미세유동화 장치는 재순환 모드로 작동한다. 상기 미세유동화 장치는, 적어도 하나의 성분 및 적어도 하나의 용매가 결합되는 완충 탱크에 연결되어, 원하는 고체 용해가 달성될 때까지 미세유동화 장치로부터 용액을 재순환시킬 수 있다. 바람직하게는, 상기 시스템은, 반-연속적인 모드로 제1 완충 탱크로부터 복수(multiple) 배치의 용액을 수용하기 위한, 제1 완충 탱크에 연결된 제2 완충 탱크를 제공함으로써, 제2 완충 탱크로부터의 용액이 분무 건조기로 연속적으로 공급되도록 한다.
- [0060] 본 발명의 일 구현예에서, 분무 건조 유닛은 현탁액으로부터 고체 물질을 건조 및 회수하기 위하여 사용된다. 상기 분무 건조 유닛은 본 기술분야에 알려져 있는 임의의 적합한 분무 건조 장치일 수 있다. 바람직하게는, 상기 분무 건조 장치는 분무 건조 챔버(5)를 포함하며, 여기에서 액체 스트림 형태의 미세유동화 장치(4)로부터의 용액이 분사 노즐을 사용하여 연속적으로 공급되어 액적을 형성하고, 건조 가스(6)로 건조된다.
- [0061] 상기 분무 건조 장치는 또한 건조된 입자를 분무 건조 챔버로부터 회수하기 위한 수단을 포함한다. 도 2a에서, 건조된 입자는 사이클론(7)에서 건조 가스로부터 분리되어 출구 스트림(9)에 모아지는 반면, 건조 가스는 출구

스트림(8)으로 사이클론(7)에서 배출된다. 그러나, 분무 건조 챔버로부터 건조된 입자를 회수하기 위한 수단은 또한, 여과 백(filter bag)과 같이, 본 기술분야의 당업자에게 알려져 있는 다른 수단의 형태를 취할 수 있다.

- [0062] 도 1a는 종래기술 방법의 모식도를 나타낸다. 종래 기술에서, 분무 용액은 먼저 비연속적인 방법으로 고체(APIs)를 분쇄하여 제조된 다음 분쇄된 고체 스트림과 용매 스트림이 교반 탱크에 공급되며, 여기에서 상기 고체는 일정 시간 동안 교반 및 혼합에 의해 용매에 용해된다. 필요한 경우, 혼합 단계 과정에서 외부(external source)의 열이 또한 가해질 수도 있다. 이후, 생성된 현탁액은 고체 입자를 얻기 위한 분무 건조 공정을 거친다. 도 1b는 본 발명의 방법의 모식도를 나타낸다.
- [0063] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 적어도 하나의 용매를 포함하는 스트림(1) 및 적어도 하나의 고체를 포함하는 스트림(2)은 개별적으로 제어된 속도로 비연속적으로 또는 연속적으로 결합되어 현탁액을 형성한다. 바람직하게는, 고체를 포함하는 스트림 및 용매를 포함하는 스트림은 완충 탱크로 공급된다. 바람직한 구현예에서, 용매 스트림으로의 고체 스트림의 분산을 촉진하기 위하여, 용매 스트림과 고체 스트림의 혼합이 제어된 조건하에서 발생한다. 바람직하게는, 완충액 및/또는 정적 혼합기(static mixer)를 사용하여 고체 및 용매 스트림을 결합하여 현탁액을 형성한다. 바람직하게는, 고체 및 용매 스트림은 고체가 용매 시스템에서 용해도 한계 내에 있는 비율로 결합되며, 약 1 중량% 내지 약 50 중량% 혹은 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 범위이나, 이에 제한되는 것은 아니다. 용매와 고체의 비율은 또한 분무 건조 후 입자 특성(예를 들어, 입자 크기 및 밀도)을 제어하기 위하여 최적화될 수 있다.
- [0064] 바람직하게는, 현탁액은, 예를 들어 현탁액의 특성에 따라 제어되는 속도로, 하나 이상의 강화 펌프(3)에 연속적으로 공급된다. 이후, 현탁액은 하나 이상의 강화 펌프(3)를 사용하여 하나 이상의 마이크로-반응기(4)로 가압되어, 현탁액의 성분들이 마이크로, 나노 및 분자 수준에서 상호작용하도록 하여 균질한 분무 용액을 생성한다. 마이크로 반응기는 정의된 반응 챔버 및/또는 마이크로 채널 내에서 현탁액 성분들의 매우 효과적인 분자 접촉/상호작용을 촉진하여, 고체 미분화 및 고 에너지 혼합을 야기하여 궁극적으로 개선된 용해 동역학 및 용해도를 야기한다.
- [0065] 바람직하게는, 현탁액은 적어도 하나의 용매, 적어도 하나의 활성 약학 성분 및/또는 적어도 하나의 첨가제를 포함한다. 바람직하게는, 적어도 하나의 활성 약학 성분 및/또는 첨가제는 용액에서의 낮은 안정성, 낮은 용해도 및/또는 낮은 용해 동역학 특성을 갖는다.
- [0066] 바람직한 구현예에서, 마이크로-반응을 촉진하도록 현탁액 중의 공정 압력 및 고체 농도를 최적화하여, 현탁액에서의 고체의 용해를 증가시킬 수 있다.
- [0067] 바람직한 구현예에서, 현탁액은 균질한 분무 용액을 형성하기에 충분한 압력으로 마이크로반응기/마이크로채널에 공급된다.
- [0068] 상기 압력은 약 1 bar 내지 약 3500 bar, 바람직하게는 약 20 내지 약 3500 bar, 더욱 바람직하게는 약 100 내지 약 3000 bar, 또는 약 300 bar 내지 약 2500 bar의 범위일 수 있다. 바람직하게는, 상기 압력은 또한 약 1 bar 내지 약 2000 bar 또는 10 내지 1500 bar의 범위일 수 있다.
- [0069] 마이크로-반응기에서의 혼합 단계 과정에서, 현탁액은 온도  $T_{in}$ 에서 바람직하게 공급되고, 고 에너지 상호작용의 결과로  $T_{out}$ 까지 온도를 증가시킬 수 있는 것이 또한 개시된다.  $T_{in}$ 과  $T_{out}$ 의 차이는 작동 조건 및 현탁액 스트림의 특성에 의존한다. 바람직하게는, 고체는  $T_{in}$ 과  $T_{out}$  사이에 포함된 범위 내에서 용매에 가용성이다.  $T_{in}$  및  $T_{out}$ 은 외부 에너지 입력에 의해 제어되어, 분해, 용해도 및 용해 동역학을 제어할 수 있다.
- [0070] 온도  $T_{in}$ 은 약  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  내지  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 범위, 바람직하게는  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  내지  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 범위일 수 있다.
- [0071] 온도  $T_{out}$ 은 약  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  내지  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 범위, 바람직하게는  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  내지  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 범위일 수 있다.
- [0072] 바람직하게는, 분무 현탁액은 적어도 약 1 내지 10개의 마이크로-반응기 또는 마이크로-채널을 갖는 일련의 마이크로-반응기/마이크로-채널로 펌핑된다.
- [0073] 바람직하게는, 마이크로반응기에서 형성된 균질한 분무 용액은, 분무 건조기(5)로 분무 용액을 이송하기에 적합한, 강화 펌프 또는 임의의 펌프와 같은 펌프를 사용하여 분무 건조기에 연속적으로 공급된다.
- [0074] 바람직하게는, 마이크로-반응기 또는 미세유동화 장치로부터의 분무 용액은 분무 건조기에 즉시 연속적으로 공급된다.
- [0075] 바람직하게는, 분무 건조기(5)에 공급되기 전에 균질한 분무 용액을 연속적으로 또는 비연속적으로 배출하기 위

하여 완충 탱크가 사용된다. 분무 용액을 분무 건조기의 분사기로 이송하기 위하여 강화 펌프가 사용될 수 있다.

- [0076] 바람직한 구현예에서, 마이크로-반응기 또는 마이크로-채널을 완충 탱크에 연결하기 위해 연결 수단/장치가 제공되며, 이는 차례로 분무 건조 장치에 연결된다.
- [0077] 바람직한 구현예에서, 도 2b는 용매 스트림(1) 및 고체 스트림(2)을 갖는 수단 또는 장치를 나타내며, 이들은 완충 탱크(10)에 연결되고, 상기 완충 탱크는 차례로 강화 펌프(3)에 연결될 수 있다. 강화 펌프(3)는 마이크로-반응기/마이크로-채널(4)에 연결되고, 이러한 구성 요소들(즉, 용매 및 고체 스트림, 완충 탱크, 펌프 및 마이크로반응기를 포함하는 장치를 포함하는 유닛)은 분무 건조 장치(5)에 연결된다.
- [0078] 다른 바람직한 구현예에서, 도 2c는 연속적으로 또는 비연속적으로 제1 완충 탱크(13)로 배출되는 고체 스트림(11) 및 용매 스트림(12)을 나타낸다. 완충 탱크(13)에서 고체 및 용매를 포함하는 용액 또는 현탁액은, 바람직하게는 강화 펌프(14)를 사용하여, 마이크로-반응기/마이크로-채널(미도시)로 이송된다. 마이크로-반응기/마이크로-채널로부터의 용액 또는 현탁액은 원하는 고체 용해가 달성될 때까지 완충 탱크(12)로 다시 재순환될 수 있다. 반-연속적인 모드로 완충 탱크(12)로부터의 용액은 제2 완충 탱크(15)로 이송될 수 있으며, 분무 건조 챔버(16)를 포함하는 분무 건조 장치에 차례로 연결된다. 바람직하게는, 반-연속적인 모드로 복수 배치의 용액이 제1 완충 탱크(13)에서 제조될 수 있다. 분무 건조 공정을 연속적인 모드로 작동시키면서, 용액이 제2 완충 탱크(15)에서 고갈되지 않도록, 제1 완충 탱크(13) 중의 복수 배치의 용액은 연속적으로 또는 비연속적으로 제2 완충 탱크(15)로 이송될 수 있다. 바람직하게는, 제2 완충 탱크(15)로부터의 용액은 분사 노즐을 사용하여 분무 건조 챔버(16)로 연속적으로 공급되어 액적을 형성시키고 건조 가스(17)로 건조된다. 분무 건조 장치는 또한 분무 건조기 챔버(16)로부터 건조된 입자(20)를 회수하기 위한 수단(19)을 포함하며, 반면에 건조 가스는 출구 스트림(18)으로 배출된다.
- [0079] 본 발명에 있어서, 건조 챔버(5) 내부의 액적으로 분무 용액을 분사하는 적어도 하나의 분사기에 분무 용액이 연속적으로 공급되고, 용매가 건조 가스의 효과에 의해 증발되어, 분무 건조된 입자 스트림(9)을 형성하고, 이는 건조 챔버(5)의 출구에 설치된 사이클론 또는 여과 백(7)에 모아지는 것이 또한 개시된다.
- [0080] 분사(atomization)는 특정 유형의 분사기를 사용하여 촉진될 수 있으며, 예를 들어 회전 노즐(rotary nozzle), 압력 노즐(pressure nozzle), 2-유체 노즐(two fluid nozzle), 초음파 노즐(ultrasonic nozzle) 또는 용액을 분사할 수 있는 다른 임의의 장치 또는 우선적으로 용액으로부터 액적을 형성할 수 있는 임의의 장치 등이나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는, 분사 조건 및 분무 건조 공정 파라미터를 최적화하여 원하는 입자를 제조할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 약 1 내지 약 200 bar 또는 약 10 내지 약 100 bar 범위의 유체역학적 압력(hydrodynamic pressure)으로 분무 용액을 분사할 수 있는 압력 노즐이 사용된다. 본 발명에서 형성된 액적은 바람직하게는 약 1 마이크로미터 내지 약 1000 마이크로미터, 바람직하게는 1 마이크로미터 내지 200 마이크로미터, 바람직하게는 30 마이크로미터 내지 200 마이크로미터 또는 30 마이크로미터 내지 80 마이크로미터의 범위이다.
- [0081] 분무 건조 챔버로 분사기를 통하여 연속적으로 공급되는 분무 용액은 적어도 하나의 용해된 활성 약학 성분 및 적어도 하나의 용매를 단독으로 또는 하나 이상의 첨가제와 함께 포함할 수 있다.
- [0082] 더욱 구체적으로는, 상기 첨가제(들)는 중합체, 계면활성제, 계면 변형제(surface modifiers), 당, 아미노산, 다당류, 예를 들어 셀룰로오스 다당류 또는 유도체/셀룰로오스계 중합체, 키틴 및 키토산, 알지네이트, 또는 비닐 중합체와 같은 다른 중합체 군, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 또는 아크릴 기를 갖는 중합체, 예를 들어 폴리 메틸 아크릴(poly methyl acrylic), 및 다른 중합체 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0083] 상기 분무 용액을 제조하는데 사용되는 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아세톤, 부탄올, 테트라히드로퓨란, 디클로로메탄, 헥산, 에틸 아세테이트, n-헵탄, 다른 유기 용매 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0084] 바람직하게는, 수산화나트륨, 염산, 트리스 완충액 또는 시트레이트, 아세테이트, 락테이트, 메글루민 등과 같은 pH 조절제가 상기 "용매" 용액에 첨가될 수 있다. 바람직하게는, 상기 용매의 온도는 조절될 수 있다. 바람직하게는, 상기 온도는 약 -20 내지 70 °C의 범위에서 조절된다. 그러나, 용매에 분산되는 물질 또는 성분에 기초하여, 본 기술분야의 당업자는 온도를 적절히 조절할 수 있다.
- [0085] 바람직하게는, 분사 조건 및 분무 건조 공정 파라미터는 원하는 입자를 제조하기 위하여 최적화될 수 있다.
- [0086] 바람직하게는, 상기 건조 가스 스트림(6)은 공기, 질소 또는 이산화탄소를 포함한다. 바람직하게는, 건조 가스

는 고체 입자가 형성되는 정도까지 분사된 분무 용액으로부터 용매(들)를 증발시키기에 충분한 유속 및 온도로 공급된다. 바람직하게는, 건조 가스 유속은 0.1 kg/h 내지 5000 kg/h의 범위이고, 더욱 바람직하게는 건조 가스 유속은 1 kg/h 내지 2000 kg/h의 범위이다. 바람직하게는, 건조 가스 온도는 약 -20 °C 내지 약 200 °C의 범위, 더욱 바람직하게는 -10 °C 내지 100 °C의 범위이다. 건조 가스는 콘덴서 유닛을 통하여 재순환되어 대부분의 용매를 농축할 수 있다. 이후, 농축된 액체는 펌핑되고 가스는 건조 챔버로 다시 들어가기 전에 약 -20 °C 내지 약 200 °C 범위의 온도로 가열된다. 콘덴서 유닛은 전형적으로 약 -20 °C 내지 약 30 °C 범위의 온도에서 작동한다.

- [0087] 분무 건조 챔버(7)는 분사된 분무 용액과 개별적으로 제어되는 유속으로 공급되는 건조 가스 사이의 접촉을 허용하기에 충분한 부피를 갖는다. 바람직하게는, 분무 건조 챔버는 분사된 분무 용액과 건조 가스 사이의 접촉을 허용하고 또한 고체 입자가 형성되는 정도까지 분사된 분무 용액으로부터 용매(들)의 증발을 허용하기에 충분한 부피를 갖는다.
- [0088] 바람직하게는, 분무 건조된 물질은 다음 수단 중 적어도 하나를 사용하여 2차 건조 비연속 작업에서 추가로 건조된다: 실압 이하의 감압, 실온 위에서의 가온 또는 교반에 의해.
- [0089] 본 발명에 있어서, 분무 용액은 마이크로-채널 및/또는 마이크로-반응기와 같은 장치에서 고전단 혼합(high shear mixing)을 사용하여 제조된다. 이러한 고전단 혼합은, 입자 크기 감소 및 온도를 자발적으로 증가시키는 분무 용액의 국소적인 열 생성에 의한 약물 및/또는 첨가제 입자의 증가된 표면적의 결과로, 더 빠른 용해 동역학 및 향상된 용해도를 허용한다.
- [0090] 또한, 본 발명의 방법에 있어서, 미세유동화는 미세화를 촉진하고 고체 용해 동역학 및 용해도를 개선하기 위해 마이크로-채널 및/또는 마이크로-반응기와 같은 장치를 사용하여 이루어진다. 본 발명에 있어서, 적어도 하나의 고체 성분 및 적어도 하나의 용매를 포함하는 현탁액은 균질한 분무 용액을 얻기 위해 미세유동화에 의해 미세화될 수 있다. 이후, 생성된 균질한 분무 용액은 분무 건조됨으로써, 용매를 제거하여 고체 입자를 생성할 수 있다.
- [0091] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 적어도 하나의 고체 성분 및 적어도 하나의 용매를 포함하는 현탁액의 단지 하나의 스트림만이 분무 용액 제조에 사용된다. 단일 스트림의 현탁액은 마이크로 반응기에 연속적으로 공급된 다음, 분무 건조기에 공급되어 고체 물질 입자를 얻는다.
- [0092] 또한, 본 발명의 바람직한 구현예에서, 용액을 분무 건조기에 공급하기 전에 마이크로 반응기로부터 얻어진 분무 용액을 농축하기 위한 여과 시스템을 필요로 하지 않는다. 또한, 본 발명의 바람직한 구현예에서, 고체 스트림을 분쇄 공정에 적용할 필요가 없다. 결과적으로, 본 발명의 방법은, 현탁액에서 고체의 더 빠르고/신속한 용해의 관점에서, 지연 시간 없이 공정을 수행하기 위한 더 적은 장비를 필요로 하므로, 간단하고, 더 효율적이다.
- [0093] 본 발명의 장점은 하기 사항을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다:
- [0094] - 미분화에 의해 현탁액에서 고체의 입자 크기를 감소시키는데 도움을 준다;
- [0095] - APIs 및 첨가제와 같은 저 용해성 고체의 용해 동역학 및 용해도를 증가시키거나 향상시킨다;
- [0096] - 외부의 열 에너지 원(heat energy source)에 대한 필요성 없이 미분화 공정 동안 온도를 증가시킬 수 있다;
- [0097] - 분무 용액을 준비하기 위하여 추가 बै치 작업을 필요로 하지 않으므로 효율적인 공정을 가능하게 한다;
- [0098] - बै치 크기가 공급 탱크 용량에 의해 제한되지 않는 방법을 제공한다;
- [0099] - 용액 제조와 분무 건조 사이의 지연 시간이 짧거나 없어, 특히 약물 활성 물질 및 첨가제와 같은 저 용해성 고체와 관련된 잠재적인 분무 용액 안정성 문제를 제거한다;
- [0100] - 분무 용액의 연속적인 제조를 제공한다.
- [0101] - 고체 입자의 연속적인 제조방법을 제공한다.
- [0102] - 쉽게 규모확대될 수 있는-scalable) 방법을 제공한다.
- [0103] 본 발명의 개시는 분무 용액을 연속적으로 건조하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 분무 용액은 적어도 하나의 고체 활성 약학 성분 및/또는 적어도 하나의 약학적 첨가제를 적어도 하나의 용매에 공급하여 분무 현탁액을 형성시킴으로써 형성되며, 분무 현탁액은 마이크로-반응기 또는 마이크로-채널 시스템에 공급되어 연속적으로 분

무 용액을 형성하고, 이는 상기 분무 용액을 건조 챔버 내부의 액적에 분산시키는 노즐에 연속적으로 공급되며, 건조 챔버에서 건조 가스는 각각의 액적으로부터 용매를 증발시켜 사이클론에 모이는 고체 입자를 형성한다.

- [0104] 본 명세서에서 하기 단계를 포함하는 단일 성분 입자 및/또는 다성분 입자를 제조하는 방법이 개시된다:
- [0105] - 적어도 하나의 활성 약학 성분을 단독으로 또는 하나 이상의 첨가제와 함께 적어도 하나의 용매와 연속적이거나 비연속적인 모드로 혼합하여 현탁액을 형성하는 단계;
- [0106] - 상기 현탁액을 강화 펌프에 연속적으로 공급하고, 차례로 상기 현탁액을 적어도 하나의 마이크로-반응기 및/또는 적어도 하나의 마이크로-챔버에 연속적으로 공급하는 단계;
- [0107] - 마이크로-반응 또는 미세유동화에 의하여 상기 마이크로-반응기(들) 및/또는 마이크로-챔버(들) 내의 현탁액을 고-에너지 혼합(High energy mixing)하여 균질한 분무 용액 스트림을 제조하는 단계;
- [0108] - 상기 분무 용액을 분무 건조기에 연속적으로 공급하는 단계;
- [0109] - 적어도 하나의 분사 노즐을 사용하여 상기 분무 용액 스트림을 분사하여 액적 스트림을 제조하는 단계;
- [0110] - 상기 액적 스트림을 건조 챔버에서 건조하여 고체 입자를 얻는 단계; 및
- [0111] - 상기 고체 입자를 모으는 단계.
- [0112] 본 발명은 또한 고체 입자의 연속적인 제조를 위한 시스템을 제공한다.
- [0113] 본 발명은 또한 본 발명의 시스템을 사용한 고체 입자의 연속적인 제조방법을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 시스템을 사용한 고체 입자의 연속적인 제조방법에 의해 얻어진 생성물을 제공한다.
- [0114] 바람직하게는, 본 발명에 있어서, 현탁액의 단지 하나의 스트림이 사용되며, 분무 건조기에 연속적으로 공급되어 공정 종료시 고체 물질을 얻는다.
- [0115] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 시스템을 사용한 본 발명의 제조방법에 의해 얻어진 고체 입자를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 상기 약학 조성물은 약제로서 사용된다. 바람직하게는, 상기 고체 입자는 단일 성분 입자, 무정형 또는 결정형 형태(공-결정)의 다성분 입자 및 무정형의 고체 분산체를 포함하며, 바람직하게는 마이크로- 및/또는 나노-범위의 입자 크기를 갖는다.
- [0116] 본 발명은 또한 단일 성분 입자 및/또는 다-성분 입자의 연속적인 제조방법에 있어서, 적어도 하나의 성분 및 적어도 하나의 용매를 포함하는 현탁액에서 입자의 미세화를 위한 적어도 하나의 마이크로반응기 및/또는 적어도 하나의 마이크로-챔버의 용도를 제공한다. 상기 적어도 하나의 성분은 용액에서의 낮은 안정성, 낮은 용해도, 및/또는 낮은 용해 동역학 특성을 갖는 활성 약학 성분 및/또는 첨가제일 수 있다.
- [0117] 본 발명에 대한 기술한 설명은 당업자가 현재 최선의 모드로 간주되는 것을 제조하고 사용할 수 있도록 하나, 당업자는 본 명세서에 기재된 특정 구현예, 방법, 및 실시예에 대한 변형, 조합 및 등가물의 존재를 이해하고 인식할 것이다. 따라서 본 발명은 기술한 구현예, 방법 및 실시예에 의해 제한되지 않으며, 특허청구된 본 발명의 범위 및 사상 내의 모든 구현예 및 방법에 의해서만 제한되어야 한다.
- [0118] 본 발명을 실시하는 방법을 제안하기 위한 것일 뿐이고 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아닌, 적합한 실시예는 다음과 같다:
- [0119] **실시예**
- [0120] 실시예 1
- [0121] 폴리비닐피롤리돈 비닐 아세테이트(PVP/VA, 11.9 g)를 물(467.3 g)에 실온에서 교반하에 완충 탱크에서 첨가하여 2.5 %w/w 고체 부하(solids load)를 갖는 현탁액을 제조하였다. 생성된 현탁액을 1862 bar의 압력으로 강화 펌프(MicroDeBEE)를 사용하여 500 마이크로미터 직경을 갖는 마이크로채널을 구비한 직렬의 5개의 마이크로-반응기를 통해 연속적으로 통과시켰다. 직렬의 5 개의 마이크로-반응기를 통해 현탁액을 한 번 통과시킨 후, 균질한 용액을 얻었다.
- [0122] 비교의 목적으로, PVP/VA(5.0 g)을 물(203.6 g)과 실온에서 교반 용기에서 혼합하였다. PVP/VA의 완전한 용해는 1시간 12분 후에 달성되었다.
- [0123] 다른 약학적 첨가제 및 용매에 대하여 동일한 설정(setup)으로 동일한 실험을 반복하였다. 트레할로오스는 결정

형 형태이며, 모방(mimic) API의 결정형 분자를 위한 모델로서 사용하였다. 얻어진 결과는 하기 표 1에 요약되어 있다.

표 1

[0124]

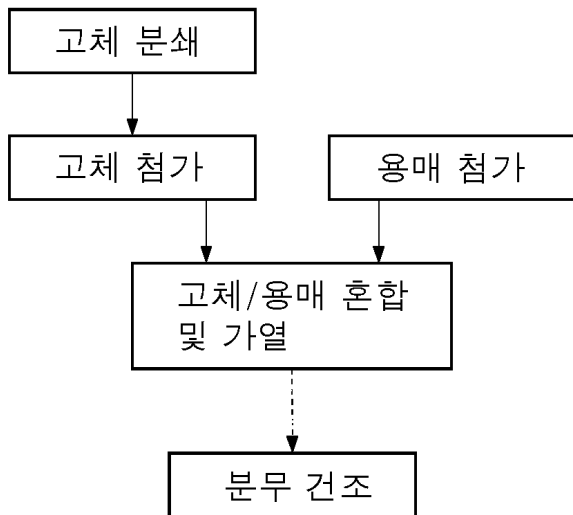
제제		연속적인 용액 제조				실온에서의 교반 탱크 용해			
고체	용매	고체 (g)	용매 (g)	농도 (%wt)	연속적인 용해	고체 (g)	용매 (g)	농도 (%wt)	용해를 위한 시간 (hh:mm)
PVP/VA	물	11.9	467.3	2.5	YES	5.0	203.6	2.4	01:12
	에탄올	4.25	180.2	2.4	YES	---	---	---	비 시험
	에탄올	7.95	181.1	4.2	YES	---	---	---	비 시험
폴록사머 188	에탄올	10.55	411.6	2.5	YES	5.12	200.5	2.5	00:06
	에탄올	13.67	333.8	3.9	YES	---	---	---	비 시험
L-류신	H2O	1.38	451.2	0.3	YES	1.34	461.3	0.3	00:48
L-류신 + 트레할로오스	H2O	1.58 + 3.42	450	1.1% (32% L-류신+68% 트레할로오스)	YES	0.71 + 1.65	203.2	1.1	00:10

[0125]

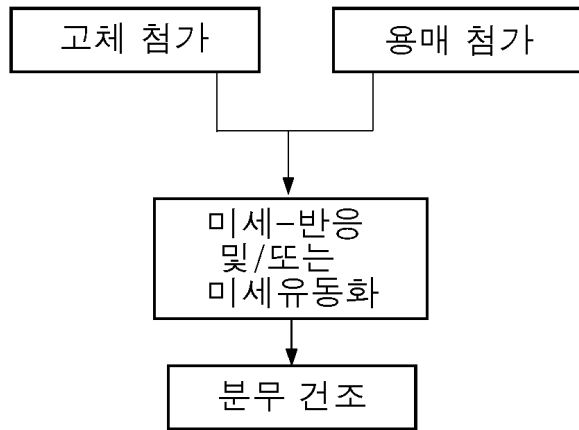
본 발명의 연속적인 용액 제조에서는 고체 입자의 용해가 즉시 또는 수초 이내에(즉, 연속적인 용해) 일어나는 반면, 현재 기술에 따른 교반 탱크 용해에 있어서는 입자의 용해에 걸리는 시간이 10분 내지 1.12 시간의 범위라는 것을 상기 시험 결과로부터 알 수 있다. 따라서, 상기 시험 결과는 분무 용액이 본 발명의 방법에 의해 수초의 시간에 연속적으로 제조될 수 있음을 입증한다. 교반 용기 용해와 비교할 때, 용해 동역학의 증가는 마이크로-반응기 내에서의 미세화 및 고전단 혼합 효과의 결과로 설명될 수 있다.

도면

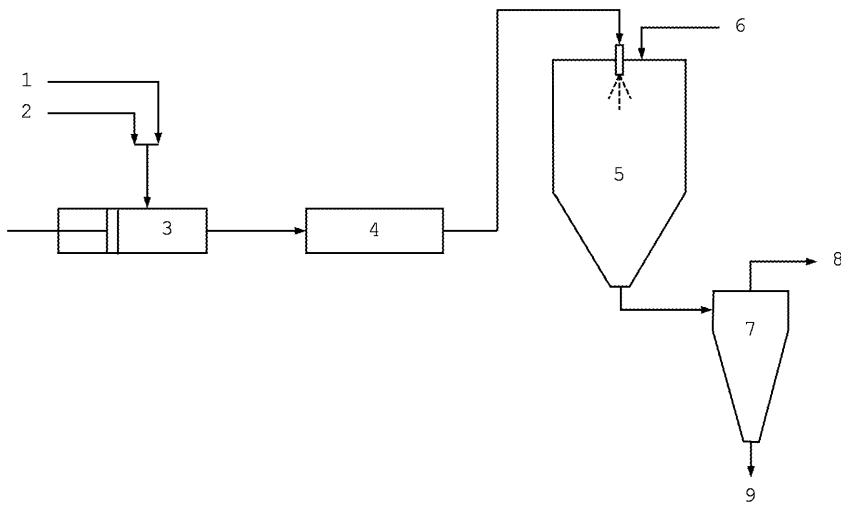
도면1a



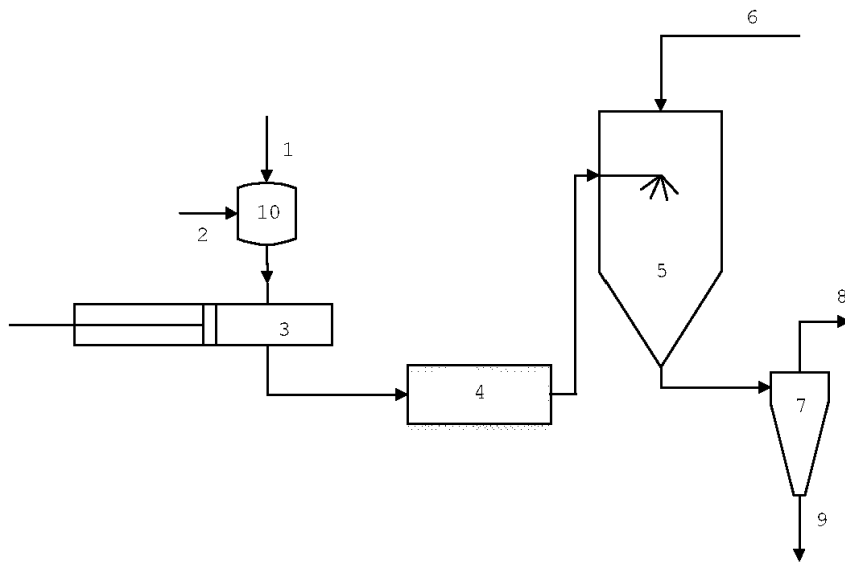
도면1b



도면2a



도면2b



도면2c

