



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년04월15일
 (11) 등록번호 10-0822098
 (24) 등록일자 2008년04월07일

(51) Int. Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2003-7006171
 (22) 출원일자 2003년05월03일
 심사청구일자 2006년10월13일
 번역문제출일자 2003년05월03일
 (65) 공개번호 10-2003-0051781
 (43) 공개일자 2003년06월25일
 (86) 국제출원번호 PCT/GB2001/004873
 국제출원일자 2001년11월01일
 (87) 국제공개번호 WO 2002/38127
 국제공개일자 2002년05월16일
 (30) 우선권주장
 0027357.3 2000년11월09일 영국(GB)
 (56) 선행기술조사문헌
 US05424076 A1
 US05795594 A1
 WO1998013136 A1

(73) 특허권자
넥타 세라퓨틱스 유케이 리미티드
 영국 브래드포드 비디7 1에이치알 캠퍼스 로드 유
 닷 69 리스터힐스 사이언스 파크
 (72) 발명자
한나메이즌허미즈
 영국브래드포드비디96피큐히튼우드랜드그로브6
요크피터
 영국일클레이엘에스299피알파리쉬길드라이브47
 (74) 대리인
김성기

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 이동욱

(54) 입자 제조 방법 및 그 생성물

(57) 요약

본 발명은 활성 성분과 첨가제 둘 다를 매질에 용해시켜서 표적 용액을 제조하는 단계, 및 이 표적 용액을 SEDS™ 입자 형성 방법을 이용하여 역용매 유체와 접촉시켜서 활성 성분과 첨가제가 공침전되도록 하는 단계에 의해, 입자 표면에 첨가제 층을 갖는 활성 성분의 입자들을 제조하는 방법을 제공한다. 첨가제는 통상적으로 보호성 첨가제, 특히 맛 및/또는 냄새 차폐제이다. 본 발명은 또한 상기 방법에 의해 제조된 미립자 공배합물을 제공하는데, 이 공배합물은 상대적 첨가제 농도에 있어서 유한 구배를 가지며, 그 농도는 입자의 활성 성분이 농후한 코어에서부터 첨가제 성분이 농후한 표면을 향하여 외측으로 방사상으로 증가한다.

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 에쿠아도르, 필리핀, 콜롬비아, 그라나다, 감비아, 인도네시아, 세르비아 앤 몬테네그로, 가나, 인도, 짐바브웨, 크로아티아, 시에라리온, 오만

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우, 적도 기니

특허청구의 범위

청구항 1

활성 성분과 첨가제의 공배합물의 입자를 제조하는 방법으로서,

활성 성분과 첨가제 둘 다를 매질에 용해시켜서 표적 용액을 제조하는 단계, 및 상기 표적 용액과 초임계 또는 근임계 역용매 유체를 접촉시켜서 상기 역용매가 표적 용액을 분산시킴과 동시에 표적 용액으로부터 매질을 추출하도록 하여 활성 성분과 첨가제가 공침전되도록 하는 단계를 포함하고,

상기 공배합물은 한 성분이 다른 성분 중에 존재하는 고휘 분산물이지만 상대 첨가제 농도에 있어서 유한 구배를 가지며, 그 농도는 입자의 코어에서부터 표면을 향해 외측으로 방사상으로 증가해서, 상기 입자는 첨가제 농후 표면 영역을 지니지만 코어와 코팅층 사이에 뚜렷한 물리적 경계가 있는 분리된 코어와 코팅층은 갖지 않는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 사용된 조작 조건 하에서 활성 성분의 침전 속도는 첨가제의 침전 속도보다 더 빠른 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 사용된 조작 조건 하에서, 활성 성분은 적어도 하나의 다른 디멘션(dimension)보다 한 디멘션으로 현저히 더 긴 결정형으로 침전되고/되거나, 활성 성분의 결정체는 적어도 하나의 다른 디멘션보다 한 디멘션으로 현저히 더 빨리 성장하는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 활성 성분과 첨가제는 서로에 대한 상용성이 낮은 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 역용매 유체가 초임계 형태로 존재하지만 그 특성이 기체보다는 액체와 더 유사하도록 하는 온도 및 압력에서 수행하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 활성 성분은 결정질 물질이며, 표적 용액 중의 활성 성분과 첨가제의 상대 농도는

(a) 사용된 조작 조건 하에서 활성 성분이 결정형으로 침전될 수 있으면서, 동시에

(b) 입자 표면에 첨가제 농후층, 바람직하게는 활성 성분이 없거나 실질적으로 없는 층을 생성하기에 충분한 첨가제가 존재하도록 설정하는 것인 방법.

청구항 7

활성 성분과 첨가제의 미립자 공배합물로서, 이 공배합물은 한 성분이 다른 성분 중에 존재하는 고휘 분산물이지만 상대 첨가제 농도에 있어서 유한 구배를 가지며, 그 농도는 입자의 코어에서부터 표면을 향해 외측으로 방사상으로 증가해서, 상기 입자는 첨가제 농후 표면 영역을 지니지만 코어와 코팅층 사이에 뚜렷한 물리적 경계가 있는 분리된 코어와 코팅층은 갖지 않고, 이 공배합물은 약제 또는 영양약제(nutraceutical agent) 또는 식품이거나, 또는 이들을 포함하는 것인 미립자 공배합물.

청구항 8

제7항에 있어서, 입자 표면에서의 활성 성분:첨가제의 비는 첨가제가 활성 성분 둘레에 보호성 표면층을 효과적으로 형성하도록 충분히 낮은 것인 미립자 공배합물.

청구항 9

제7항에 있어서, 활성 성분 및 첨가제는 유기 물질인 미립자 공배합물.

청구항 10

삭제

청구항 11

제7항에 있어서, 첨가제는 맛 및/또는 냄새 차폐제인 미립자 공배합물.

청구항 12

제7항에 있어서, 활성 성분은 결정형으로 존재하고, 첨가제는 비결정형으로 존재하며, 공배합물의 시차 주사 열량분석(DSC) 및/또는 X-선 회절(XRD) 분석은 활성 성분 단독의 결정도에 비해 감소된 활성 성분 결정도를 나타내는 것인 미립자 공배합물.

청구항 13

제7항에 있어서, 활성 성분의 농도가 70% w/w 이상인 미립자 공배합물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 입자 표면에 맛 차폐 첨가제(taste masking additive)와 같은 첨가제 층을 가진 활성 성분의 입자를 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 방법에 의해 제조된 미립자 생성물에 관한 것이다.

배경기술

<2> 미립자 활성 성분(예컨대, 약물)이 그 입자 표면에 보호 장벽층이 필요한 이유는 여러 가지가 있다. 활성 성분은 물리적 또는 화학적으로 불안정하거나, 또는 이것과 함께 배합되어야 하는 다른 성분과 비상용성일 수 있다. 활성 성분을, 예컨대 수분, 빛, 산소 또는 기타 화학물질에 대해 보호할 필요가 있을 수 있다. 아니면, 표면 코팅은 활성 성분의 방출을 원하는 시간 동안 지연시키거나, 적절한 부위에 도달할 때까지 지연시키기 위해 필요하거나, 또는 그러한 부위로 전달되도록 표적화하기 위해 필요할 수 있다. 경구 투여용 약물은 그 맛을 차폐하여 환자의 입맛에 더 맞도록 하기 위해 코팅이 필요할 수 있다.

<3> 이러한 방식으로 활성 성분을 보호하기 위해서는, 활성 성분 입자의 외면에 보호성 첨가제를 코팅할 필요가 있다. 이러한 코팅을 도포하기 위한 몇 가지 방법이 공지되어 있다. 전통적인 팬 기법, 또는 유동상 기법은 고�형 활성 입자에 유체 코팅을 직접 도포하는 것이다. 대안으로, 코팅 물질의 용액에 입자를 첨가한 다음, 예컨대 증발, 분무 건조 또는 동결 건조에 의해 용매를 제거함으로써 코팅 물질의 박막 층을 입자 표면에 부착시킬 수 있다. 가소제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 용액에 첨가하여 코팅 가요성과 표면 접착성을 개선시킬 수 있다. 이 기법은 정제, 과립 및 분말과 같은 고�형 약물 제형을 코팅하기 위해 제약 업계에서 널리 이용되고 있는 기법이다.

<4> 약물 전달법의 변화 추세에 따라, 약물 입자, 특히 미세 입자를 직접 코팅하는 방법에 대한 수요가 증가하고 있다. 전술한 바와 같은 전통적 코팅 방법은 결정화, 회수, 건조, 분쇄 및 원하는 크기의 입자를 얻기 위한 체질, 및 이어지는 별도의 코팅 단계를 비롯하여 몇 가지 단계를 포함한다. 이로 인해 생성물 손실 및 오염의 위험이 증가한다.

<5> 예컨대 0.5~100 μm의 미세 입자의 코팅은 입자의 큰 표면적과, 종래의 팬 또는 유동상 코팅 기법을 이용하여 얻어진 불균일하고, 종종 불완전한 코팅으로 인해 특히 문제가 되는 것으로 나타났다. 입자의 형태가 불규칙한 경우 문제가 특히 심각할 수 있다. 코팅할 물질이 수용성이라면, 코팅 용액에는 유기 용매가 필요하며, 이는 독성, 가연성 및/또는 환경 문제를 야기시킬 수 있다. 형성된 코팅은 종종 입자 응집의 증가 및 잔류 용매 농도의 증가와 같은 문제를 일으킬 수 있으며, 이는 다시 하류 공정 상에 유해한 영향을 끼칠 수 있다.

<6> 맛 차폐 코팅 중 특정한 경우에는, 연속적이고 균일한 코팅층에 대한 요구가 특히 큰데, 그 이유는 입자의 코팅 불연속성은 최소량이라 하더라도 나쁜 맛의 활성 성분을 방출시키게 되고, 이는 쉽게 인지될 수 있기 때문이다. 따라서, 선행 기술의 코팅 기법이 지니고 있는 상기한 문제점들은 맛을 차폐하는 경우에 더욱 더 심각한 것으로 생각된다.

<7> 미립자 활성 성분의 제조에 있어서 최근 진보된 방법으로는 역용매(anti-solvent)로서 초임계 또는 근임계 유체

를 사용하여 활성 성분을 용액 또는 현탁액으로부터 침전시키는 방법을 들 수 있다. 이러한 기법 중 하나는 SEDS™("Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluids")로서, WO-95/01221에 기술되어 있으며, 다양한 변형법이 WO-96/00610, WO-98/36825, WO-99/44733, WO-99/59710, WO-01/03821 및 WO-01/15664에 기술되어 있다. SEDS™에 관한 문헌은 코팅 물질의 용액에 입자를 현탁시키는 것으로부터 시작하여 미세 입자를 코팅하는 가능성에 대해 언급하고 있다(특히 WO-96/00610, 20쪽 28행~21쪽 2행, WO-95/01221 실시예 5 참조). 그러나, 역시 입자들은 사전에 제조하고 별도의 단계에서 코팅하여야 한다.

- <8> 미립자 활성 성분의 코팅과는 별도로, 약물과 같은 활성 성분과 담체, 충전제 및/또는 용해도 변형제로서 작용하는 부형제(통상적으로 중합체)를 혼합하는 방법 역시 공지되어 있다. 이 목적을 위해 활성 성분과 부형제는 공배합되어 친밀하고 균질한 2 가지 성분의 혼합물을 형성하는 것이 이상적이다. 공지된 기법으로는 활성 성분과 부형제를 이를 둘 다 포함하는 용매계로부터 침전시키는 방법을 들 수 있다. SEDS™ 방법 역시 이와 같은 방식으로 공배합하는 데 이용될 수 있으며, 이에 대해서는, 예컨대 WO-95/01221(실시예 10 및 16), WO-01/03821(실시예 1~4) 및 WO-01/15664에 기술되어 있다.
- <9> 공배합(coformulation) 공정의 생성물은 일반적으로 침전된 성분들의 친밀한 혼합물, 예컨대 중합체 매트릭스 내의 약물의 고형 분산물이다. 이는 특히 매우 빠른 입자 형성 방법, 예컨대 SEDS™(상기 문헌 참조)의 생성물의 경우에 특히 그러하다. 실제로, 선행 기술의 공배합은 대부분의 경우 활성 성분의 용해 속도를 변화시켜야 하는 필요성에 의해 이루어지기 때문에, 활성 성분 및 부형제(들)의 매우 균질한 혼합물을 얻는 데 집중하게 되었고(WO-01/15664에 기술됨), 이때 활성 성분은 결정질 상태와는 대조적으로 가용성이 더 큰 비결정질 상태로 존재하는 것이 바람직하다.
- <10> 많은 생성물의 경우 그러한 고도의 혼합이 바람직하지만, 첨가제가 표면 보호제 또는 맛 차폐제인 경우는 적절하지 않은 것이 분명한데, 그 이유는 첨가제의 상당 부분은 입자 코어 내에 "구속(tying up)"되지만, 활성 성분의 적어도 일부는 입자 표면에 노출된 상태로 남아 있기 때문이다. 불쾌한 맛이 나는 약물의 경우에는, 맛 차폐제가 추가로 존재한다 하더라도 입자 표면에 있는 매우 적은 양도 미뢰를 자극하기에 충분할 수 있다.
- <11> 이러한 선행 기술 제제가, 예컨대 활성 성분의 함량이 더 많아서 부형제 내에 활성 성분을 완전히 균질하게 분산시키지 못한 경우, SEM 분석 결과에 의하면 이 분산물은 순수하게 결정질이고 부형제가 없는 활성 성분의 도메인을 포함한다는 것을 알 수 있었다. 이러한 도메인은 나머지 활성 성분과 부형제의 균질한 혼합물을 포함하는 제2의 상에 의해 둘러싸여진 것으로 예측된다. 이 역시 맛 차폐 시스템 또는 다른 표면 보호 시스템에 있어서 매우 바람직하지 않으며, 활성 성분의 적어도 일부는 여전히 입자 표면에 존재하게 된다. 이러한 이유로, 활성 성분/부형제의 공배합은 활성 성분(바람직하게는 비결정상으로 존재하는)과 부형제의 친밀한 균질 혼합물을 얻기 위해 더 적은 양의 활성 성분을 함유하는 시스템에만 사용되어지는 경향이 있었다. 물리적으로 구별되는 활성 성분 및 부형제 상을 이용하는 다른 기법은, 특히 비교적 높은 활성 성분:부형제 비로 활성 성분을 코팅하는 데 이용되었다.
- <12> 따라서, WO-01/15664에서와 같이 특히 SEDS™을 통한 공배합은 활성 성분을 맛 차폐제와 같은 보호제로 코팅하기 위한 용도로 기존에 이용된 적이 없었다.

발명의 상세한 설명

<13> **발명의 개요**

<14> 그러나, SEDS™ 방법은 활성 성분과 첨가제, 일반적으로 보호성 첨가제의 미립자 공배합물을 제조하는 데 이용될 수 있으며, 이렇게 하면 상기 활성 성분은 입자 표면에서 충분히 보호되며, 이 방법은 맛이 차폐된, 또는 다른 방식으로 표면이 보호된 약물을 제조하는 데 이용될 수 있다는 놀라운 발견을 하였다. 이 방법은 활성 성분:첨가제 농도 비가 입자 반경에 걸쳐 변화되며, 표면은 활성 성분을 "보호"(차폐를 포함함)하기 위해 충분히 고농도의 첨가제를 함유하는 반면, 입자의 코어는 충분히 더 고농도의 활성 성분을 함유한다. 따라서, 입자가 엄격히 "코팅되지" 않더라도, 즉 전반적으로 코어와 코팅 층 사이에 뚜렷한 물리적 경계가 없다 하더라도 이 입자들은 마치 코팅된 것처럼 작용할 수 있다.

<15> 이러한 방식으로, SEDS™는 활성 성분을 "코팅" 및 보호하기 위한 매우 유익한 방법을 제공할 수 있다. WO-95/01221 및 상기한 기타 문헌에 개시된 SEDS™ 방법은 생성물의 환경 친화성, 다목적성 및 물리화학적 특성(예

컨대, 입자 크기 및 형태)에 대한 매우 고도의 제어성을 비롯한 다수의 일반적인 이점을 발휘할 수 있다. 이 방법은 또한 다성분 생성물의 1 단계 제조를 가능하게 한다.

- <16> 본 발명의 제1 양태에 따르면, 입자 표면에 첨가제 층을 갖는 활성 성분의 입자를 제조하는 방법이 제공되는데, 이 방법은 활성 성분과 첨가제 둘 다를 매질(vehicle) 내에 용해시켜서 표적 용액을 형성하는 단계, 및 SEDS™ 입자 형성 방법을 이용하여 역용매 유체와 표적 용액을 접촉시켜서 활성 성분과 첨가제가 공침전되도록 하는 단계를 포함한다.
- <17> 후술하는 설명에서는, 다른 언급이 없다면 결정도, 형태, 입자 성장 속도, 물질의 용해도 및 혼화성은 입자 형성 단계를 위해 사용된 조작 조건(예컨대, 압력, 온도, 반응물의 성질) 하에서의 해당 특성을 말하는 것이다.
- <18> "활성 성분"이란 약제, 영양물, 제조제, 살균제 등 어느 것이든 최종 생성물에서 일정한 유용한 기능을 수행할 수 있는 성분을 의미한다. 이 용어는 그 기능이 첨가제를 위한 담체, 희석제 또는 증량제로 작용하는 것인 성분을 포함하는 의미이다(예컨대, 식품의 경우에는 셀룰로스 중합체 등의 중합체를 당과 같은 좋은 맛의 첨가제로 코팅하여 원하는 맛을 지니면서 첨가제 농도가 감소된 생성물을 얻을 수 있다).
- <19> 활성 성분은 단일의 활성 성분 또는 2종 이상의 성분의 혼합물일 수 있다. 이는 단량체, 올리고머 또는 중합체일 수 있고, 유기 물질(유기금속성 물질) 또는 무기 물질일 수 있으며, 친수성 또는 소수성일 수 있다. 이는 작은 분자, 예컨대 합성 약물(예, 파라세타몰), 또는 더 큰 분자, 예컨대 (폴리)펩티드, 효소, 항원 또는 기타 생물학적 물질일 수 있다. 이는 일반적으로(필수적인 것은 아님) 결정질 또는 반결정질, 바람직하게는 결정질이며, 결정질이란 선택된 조작 조건 하에서 결정형으로 존재할 수 있음을 의미한다.
- <20> 활성 성분은 바람직하게는 약학적 활성 성분을 포함하지만, 목적하는 기능에 따라서(예컨대, 제조제, 살균제, 식품, 영양약제(nutraceutical), 염료, 방향제, 화장품, 세제 등) 다수의 다른 활성 성분을 본 발명에 따라 첨가제와 함께 공배합할 수 있다.
- <21> 구체적으로 활성 성분은, 불쾌한 맛 및/또는 냄새를 지니고 있어서 맛 차폐제로 코팅할 필요가 있는, 소비를 목적으로 하는 물질(예컨대, 약물)일 수 있다.
- <22> 그 예로는 쓴맛을 내는 항말라리아 약물인 퀴닌 설페이트 및 클로로퀸; 천식 치료에 사용되는 것과 같은 다수의 경구 코르티코스테로이드; 다수의 항생제; 디시클로민 HCl(항경련제); 디피리다몰(혈소판 억제제); 토프리메이트(항간질제); 옥시코돈(진통제); 카리스포돌(골근육의 활동항진의 치료에 사용됨); 부프로피온(항울제); 수마트리판(편두통 치료에 사용됨); 베라파밀 HCl(칼슘 이온 흐름 억제제); 티니다졸(항기생충제); 아세틸 살리실산(아스피린, 해열제); 시메티딘 HCl(산/소화 장애의 치료에 사용됨); 딜티아젯 HCl(항협심제); 테오필린; 파라세타몰; 및 오르페나드린 시트레이트(항무스카린제)를 들 수 있다. 상기한 예에만 국한되는 것은 분명 아니다.
- <23> 활성 성분은 열, 빛, 수분, 산소, 화학적 오염물 또는 기타 환경 유해물질에 민감하거나, 또는 함께 보관 또는 가공되어야 하는 다른 물질과의 비상용성으로 인해 보호 코팅이 필요한 물질일 수 있다.
- <24> 활성 성분 불안정성은 약제의 경우에 특히 중요한 문제가 될 수 있는데, 왜냐하면 활성 성분이 분해되면 활성 성분 농도 또는 생체이용률이 감소될 뿐 아니라, 유독성 생성물의 발생 및/또는 물리적 형태 또는 외관의 바람직하지 않은 변화를 초래할 수 있기 때문이다. 대기 스트레스에 노출된 약물 성분이 분해되는 가장 흔한 원인은 산화, 가수분해 및 광화학적 분해이다.
- <25> 가수분해에 민감한 활성 성분은 일반적으로 하기 작용기 중에서 1 이상을 포함한다: 아미드(예컨대, 디부카인, 벤질 페니실린, 나트륨 클로람페니콜 및 에르고메트린의 경우); 에스테르(예컨대, 프로카인, 테트라카인, 메틸 라도페이트 및 피소스티그민의 경우); 락탐(예컨대, 세팔로스포린, 니트라제팜 및 클로로디아제프록시드의 경우); 락톤(예컨대, 필로카르핀 및 스피로놀락톤의 경우); 옥심(예컨대, 스테로이드 옥심의 경우); 이미드(예컨대, 글루테티마이드 및 에토숙시마이드의 경우); 말론산 우레아(예컨대, 바비투레이트의 경우); 및 머스타드 질소(예컨대, 멜팔란의 경우).
- <26> 광화학적 분해가 일어나는 활성 성분으로는 히드로코르티손, 프레드니솔론, 일부 비타민, 예컨대 아스코르브산(비타민 C), 페노티아진 및 엽산을 들 수 있다. 종종 주변 조건 하에서 산화적 분해에 의해 영향을 받을 수 있는 것으로는 몰핀, 도파민, 아드레날린, 스테로이드, 항생제 및 비타민이 있다.
- <27> 그러나, 몇몇 경우에는 활성 성분이 아스코르브산이 아닌 것이 바람직할 수 있다.
- <28> 첨가제는 또한 단일 성분 또는 2종 이상의 성분의 혼합물일 수 있으며, 단량체, 올리고머 또는 중합체일 수 있

다(일반적으로 올리고머 또는 중합체 형태임). 첨가제는 유기 물질(유기금속성 물질 포함) 또는 무기 물질일 수 있으며, 친수성이거나 소수성일 수 있다. 첨가제는 일반적으로 열, 빛, 수분, 산소 또는 화학적 오염물과 같은 외부적 영향으로부터 활성 성분을 보호할 수 있고/있거나, 함께 가공 또는 보관되어야 하는 다른 물질과 활성 성분 간의 비상용성을 감소시킬 수 있고/있거나, 활성 성분의 방출을 지연시키거나, 늦추거나, 또는 표적화할 수 있고/있거나(예컨대, 약물 전달 시스템의 경우), 활성 성분의 표면에 도포될 경우 활성 성분의 맛 및/또는 냄새를 차폐할 수 있는 물질이다. 첨가제는 비독성이고 약학적으로 허용 가능한 것이 바람직하다. 구체적으로 소수성 중합체, 예컨대 에틸 셀룰로스일 수 있다.

- <29> 첨가제는 특히 맛 및/또는 냄새 차폐제일 수 있는데, 이 경우 첨가제는 맛과 냄새가 없거나, 또는 적어도 좋은 맛과 냄새를 내는 물질로서 소수성인 것이 바람직하며, 약물 또는 식품과 같은 소비성 생성물의 소비자의 입에서의 일반적인 체류 시간 중에 침에 의해 현저히 분해되지 않아야 한다. 수불용성 중합체가 맛 차폐제로서 특히 적절하다.
- <30> 대안으로, 또는 부가하여, 첨가제의 기능은 활성 성분의 방출을 지연하고/하거나 소정의 위치 또는 반응 성분으로 표적화시킬 수 있다. 이는 활성 성분이 약제인 경우 특히 유용하지만(예컨대, 약물 전달은 위액에서 불용성인 코팅을 사용하여 장 및 결장으로 표적화할 수 있다), 예컨대 활성 성분이 관련된 화학 반응의 개시를 지연시키는 데 필요할 수도 있다.
- <31> 어떤 경우 첨가제는, 예컨대 2종 이상의 약물이 동시에 투여되지만 하나가 다른 하나보다 먼저 방출되어야 하는 경우 그 자체가 "활성"(예컨대, 약리 활성) 성분이 될 수 있다.
- <32> 약학적 허용 첨가제의 예로는 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체(예컨대, 에틸 셀룰로스(소수성 코팅제), 히드록시에틸 셀룰로스(정제 코팅에 일반적으로 사용됨), 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로스); 프탈레이트기를 포함하는 중합체, 예컨대 히드록시프로필 메틸 프탈레이트(정제 및 과립용 장용 코팅으로서 사용됨); 아크릴레이트 및 메타크릴레이트, 예컨대 폴리메틸 아크릴레이트 및 메타크릴레이트(예, EudragitTM으로 시판되는 것); 폴리옥시알킬렌, 예컨대 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 및 이들의 공중합체(예, PoloxamerTM, PluronicTM 및 LutrolTM로 시판되는 것); 비닐 중합체, 예컨대 폴리비닐 알코올; 락트산 및 글리콜산 등의 히드록시 산의 단독중합체 및 공중합체; 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 이들은 모두 비결정질이거나, 락트산을 포함하는 (공)중합체의 경우에는 반결정질이다.
- <33> 일반적으로 사용되는 그 밖의 코팅 첨가제로는 천연 검, 예컨대 셀락, 및 다수의 지질, 예컨대 레시틴, 왁스(예컨대, 카르나우바 왁스 및 미세결정질 왁스), 및 인지질, 예컨대 DPPC(디팔미토일 포스파티딜 콜린)를 들 수 있다. 첨가제는 당 및 감미제를 비롯한 향미료이거나 이를 함유할 수 있다. 역시 전술한 예들에만 국한되는 것은 아니다.
- <34> 바람직한 첨가제는 본래 비결정질 또는 반결정질, 가장 바람직하게는 비결정질인 것들이다. 첨가제는 올리고머 또는 중합체인 것이 적절하며, 중합체 물질인 것이 가장 바람직하다. 첨가제는 또한 사용된 조작 조건 하에서 막 형성 능력을 보유하는 것이 바람직하며, 이러한 능력을 보유하는 것으로 공지된 중합체로는 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로스가 있다.
- <35> 특히 활성 성분이 결정질 또는 반결정질인 경우 첨가제가 폴리 비닐 피롤리돈(PVP)인 것은 부적절한 경우가 있을 수 있는데, 그 이유는 이 물질이 결정화를 억제하여 "코팅된" 형태의 시스템보다는 균질하고 비결정형인 활성/첨가제 분산물을 유도할 수 있기 때문이다.
- <36> 어떤 경우에는, 첨가제가 양이온 중합체 또는 공중합체가 아닌 것이 바람직할 수 있는데, 특히 아크릴레이트 및/또는 메타크릴레이트, 예컨대 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 중성 메타크릴산 에스테르로부터 합성된 양이온 공중합체가 아닌 것이 바람직할 수 있다.
- <37> 어떤 경우에는, 첨가제가 락트산 및 글리콜산과 같은 히드록시산의 단독중합체 또는 공중합체가 아닌 것이 바람직할 수 있는데, 특히 폴리(글리콜산)이 아닌 것이 바람직할 수 있다.
- <38> 또한, 활성 성분이 파라세타몰, 테오필린 또는 아스코르브산, 특히 아스코르브산인 경우, 첨가제는 소수성 중합체, 특히 에틸 셀룰로스인 것은 부적절할 수 있다. 활성 성분이 케토프로펜인 경우, 첨가제가 히드록시프로필 메틸 셀룰로스인 것은 부적절할 수 있다.
- <39> 활성 성분 및/또는 첨가제는 각각 적절한 매질에 의해 운반된 2종 이상의 반응 성분 간의 동일계(in situ) 반응

(즉, 역용매 유체와의 접촉 직전 또는 접촉시에 이루어진 반응)으로부터 형성될 수 있다.

- <40> 매질은 활성 성분과 첨가제 둘 다를 용해시킬 수 있는 유체이며, 매질 중에서의 활성 성분 및 첨가제의 용해도는 바람직하게는 0.5~40% w/v, 보다 바람직하게는 1~20% w/v 또는 1~10% w/v이다. 특히, 매질은 활성 성분 및 첨가제와 함께, 예를 들어 에멀전이나 콜로이드 분산물의 다른 형태가 아니라 단일 상 용액을 형성하여야 한다.
- <41> 표적 용액 중의 첨가제의 농도는 (특히 중합체 첨가제의 경우에는) 10% w/v 이하인 것이 적절하며, 5% w/v 이하, 예컨대 1~2% w/v인 것이 보다 적절하다.
- <42> 매질은 SEDS™ 방법을 수행하는 데 사용된 조작 조건 하에서 역용매 유체와 혼화성이어야 한다("혼화성"이란 두 가지 유체가 전체적으로 혼화성이고/이거나, 이들이 사용된 조작 조건 하에서 충분히 잘 혼합되어 동일한 또는 유사한 효과, 즉 서로의 유체에 용해되는 것 및 활성 성분과 첨가제의 침전 효과를 나타낼 수 있는 것을 의미한다). 매질 및 역용매는, 역시 조작 조건 하에 매질/역용매 접촉 시점에서 전체적으로 완전히 혼화성인 것이 바람직하다.
- <43> "매질"이란 용어는 단일 유체 또는 2종 이상의 유체의 혼합물을 포함하며, 이는 통상 액체이지만, 예를 들어 초임계 또는 근임계 유체일 수 있다. 유체는 유기 용매 또는 수성 용매일 수 있다. 2종 이상의 유체를 포함하는 매질의 경우에는, 전체 혼합물이 활성 성분, 첨가제 및 역용매 유체에 대하여 필요한 용해도 특성 및 혼화성을 지녀야 한다.
- <44> 매질 또는 이의 성분 유체는 용액 또는 현탁액 중에 활성 성분 및 첨가제와는 다른 물질을 함유할 수 있다.
- <45> 적절한 매질의 선택은 활성 성분, 첨가제 및 역용매 유체는 물론, 선택된 조작 조건(압력, 온도 및 유체 흐름 속도 등)에 따라 달라진다. 사용된 유체의 혼화성 및 용해도 특성에 관한 상기 지침을 기초로 하여 당업자는 본 발명을 수행하는 데 사용할 적절한 물질을 선택할 수 있을 것이다.
- <46> 매질이 2종 이상의 유체, 예를 들어 소량의 공용매 "개질제", 또는 물/유기 용매 혼합물과 유기 용매로 구성되는 경우, 2종 이상의 유체를 혼합하여 동일계에서, 즉 표적 용액이 역용매 유체와 접촉하여 입자 형성이 일어날 때 또는 그 직전에 표적 용액을 형성할 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 구체예에서 활성 성분은 제1 유체에 용해시키고 첨가제는 제2 유체에 용해시킨 다음, 제1 유체와 제2 유체를 혼합하여 표적 용액을 제조하는데, 이때 또는 그 직후에 표적 용액은 역용매 유체와 접촉하게 되어 침전이 일어난다.
- <47> 매질 유체의 이러한 혼합은, 유체를 입자 형성 용기에 동시 주입하는 데 사용된 노즐의 유출구에서 이루어지는 것이 이상적이다. 예를 들어, 활성 성분이 용해되는 제1 유체는 W0-96/00610(도 3 및 4) 또는 W0-01/03821(도 4)에 기술된 바와 같은 다통로 공축 노즐에 1회 통과시켜서 주입할 수 있다. 첨가제가 용해되는 제2 유체는 노즐의 또 다른 통로에 통과시켜서 주입할 수 있다. 노즐 통로 유출구는 입자 형성 용기의 입구에서 서로 인접하여 종결되도록 배열할 수 있는데, 또 다른 노즐 통로를 통해 주입된 역용매 유체와 접촉하기 직전에 2종의 유체가 노즐 내부에서 만나서 섞이도록 배열할 수 있다. 두 유체를 역용매 유체로 함께 추출하면 활성 성분과 첨가제가 공침전된다. 이를 위해서는, 매질 유체 중 적어도 1종은 역용매 유체와 혼화성이거나, 또는 실질적으로 혼화성이어야 한다. 반드시 필요한 것은 아니지만(W0-01/03821에 기재), 2종의 매질 유체가 서로 혼화성이거나 실질적으로 혼화성인 것이 이상적이다.
- <48> 상기와 같은 매질 유체의 동일계 혼합은, 활성 성분과 첨가제에 대한 입수가 용이한 공통의 용매가 없거나(예컨대, 한 물질은 유기 물질이고 다른 물질은 무기 물질인 경우), 또는 활성 성분과 첨가제 용액이 어느 정도 비상용성인 경우, 예컨대 활성 성분과 첨가제가 공통의 용매에서 불안정한 용액 혼합물을 형성하는 경우에 특히 유용할 수 있다.
- <49> 역용매 유체는 활성 성분과 첨가제 둘 다가 모든 실용적 목적을 위해(특히, 선택된 조작 조건 하에서, 그리고 존재하는 임의의 유체 개질제를 고려하여) 불용성이거나 실질적으로 불용성인 유체, 또는 유체의 혼합물이다. "불용성"이란 역용매가, 매질을 추출하는 시점에서, 입자가 형성됨에 따라 활성 성분 또는 첨가제를 추출 또는 용해할 수 없는 것을 의미한다. 활성 성분 및 첨가제는 역용매 유체 중에서 10⁻⁵ 몰% 미만이 용해될 수 있는 것이 바람직하며, 10⁻⁷ 몰% 미만 또는 10⁻⁸ 몰% 미만이 용해될 수 있는 것이 보다 바람직하다.
- <50> 역용매 유체는 사용된 조작 조건 하에서 초임계 상태이거나, 또는 근임계 상태여야 한다. "초임계 유체"란 임계 압력(P_c) 이상이면서 임계 온도(T_c) 이상에 존재하는 유체를 말한다. 실제적으로, 유체의 압력은 (1.01~9.0)P_c.

바람직하게는 $(1.01 \sim 7.0)P_c$ 일 가능성이 크며, 온도의 범위는 $(1.01 \sim 4.0)T_c$ (여기서 T_c 는 켈빈 온도로 측정)로 존재할 가능성이 크다. 그러나, 어떤 유체(예컨대, 헬륨 및 네온)는 특별히 낮은 임계 압력 및 온도를 갖기 때문에, 그러한 임계값을 훨씬 초과하는(예컨대, 최대 200배) 조작 조건 하에서 사용될 필요가 있을 수 있다.

- <51> "근임계 유체"란 용어는 임계 압력 이상이지만, 임계 온도 이하(바람직하게는 임계 온도 부근)에서 유체 상태인 고압 액체는 물론, 임계 온도 이상이지만, 임계 압력 이하(바람직하게는 임계 압력 부근)에서 유체 상태인 고밀도 증기를 모두 포함하는 용어이다.
- <52> 예를 들어, 고압 액체는 압력이 자신의 P_c 의 약 1.01~9배이며, 온도는 자신의 T_c 의 약 0.5~0.99배, 바람직하게는 0.8~0.99배이다. 이와 유사하게 고밀도 증기의 압력은 자신의 P_c 의 약 0.5~약 0.99배(바람직하게는 0.8~0.99배)이며, 온도는 자신의 T_c 의 약 1.01~4배이다.
- <53> 역용매는 초임계 유체로서, 예컨대 초임계 이산화탄소, 질소, 산화질소, 6불화황, 제논, 에탄, 에틸렌, 클로로트리플루오로메탄, 클로로디플루오로메탄, 디클로로메탄, 트리플루오로메탄 또는 희가스, 예컨대 헬륨 또는 네온, 또는 이들 중 임의의 것의 초임계 혼합물인 것이 바람직하다. 역용매는, 이상적으로는 초임계 질소와 같은 다른 유체와의 혼합물보다는 그 자체로서 존재하는, 초임계 이산화탄소인 것이 가장 바람직하다.
- <54> 초임계 또는 근임계 유체인 역용매를 사용하여 본 발명을 수행할 때에는, 조작 조건은 일반적으로, 역용매가 매질을 추출할 때 형성되는 용액이 입자 형성 단계 중에 초임계/근임계 형태로 남아 있도록 설정되어야 한다. 따라서 이러한 초임계/근임계 용액은 매질/역용매 혼합물의 T_c 및 P_c 보다 높아야 한다. 이는 일반적으로 그 구성 유체 중 적어도 하나(통상 역용매 유체, 일반적으로 혼합물의 주 구성성분이 된다)가 입자 형성시에 초임계 또는 근임계 상태로 존재하여야 한다는 것을 의미한다. 그 시점에서는 매질과 역용매 유체의 단일 상 혼합물이 존재하여야 하며, 그렇지 않으면 미립자 생성물이 2 이상의 유체 상 사이에 분포될 수 있고, 그 중 일부는 재용해될 수 있다. 이것이 역용매 유체가 매질과 혼화성이거나 실질적으로 혼화성이어야 하는 이유이다.
- <55> 역용매 유체는 1종 이상의 개질제, 예를 들어 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세톤을 함유할 수 있다. 개질제(또는 공용매)란 초임계 또는 근임계 유체와 같은 유체에 첨가될 때 임계점 또는 근임계 상태에서의 그 유체의 고유 특성, 특히 다른 물질을 용해시킬 수 있는 능력을 변화시키는 화학물질이라고 설명할 수 있다. 개질제가 사용될 경우에는 이는 역용매 유체의 40 몰% 이하를 구성하는 것이 바람직하고, 20 몰% 이하를 구성하는 것이 보다 바람직하며, 1~10 몰%를 구성하는 것이 가장 바람직하다.
- <56> 역용매 유속은 일반적으로 부형체의 재용해 및/또는 형성된 입자의 응집의 위험을 최소화하도록, 유체가 접촉하게 될 때 표적 용액에 비해 역용매의 양이 과량이 되도록 선택한다. 매질의 추출 시점에서는 매질은 일반적으로 형성된 유체 혼합물의 80 몰% 이하, 바람직하게는 50 몰% 이하 또는 30 몰% 이하, 보다 바람직하게는 20 몰% 이하, 가장 바람직하게는 5 몰% 이하를 구성한다.
- <57> "SEDSTM 입자 형성 방법"이란 WO-95/01221, WO-96/00610, WO-98/36825, WO-99/44733, WO-99/59710, WO-01/03821 및/또는 WO-01/15664에 개시된 방법을 말한다. 이 방법에서는 초임계 또는 근임계 유체인 역용매가 표적 성분의 용액 또는 현탁액으로부터 동시에 유체 매질을 분산시키고 추출하는 데에 사용된다. 이러한 기법은 종래의 공배합물에서 가능했던 것보다 생성물의 물리화학적 특성(입자 크기 및 크기 분포, 입자 형태 등)을 더 우수하고 보다 균일하게 제어할 수 있다.
- <58> 동시 매질 분산 및 추출은, 역용매와 표적 용액 둘 다 같은 시점에 용기에 주입되고, 상기 시점은 이들이 만나서 입자 형성이 일어나는 시점과 실질적으로 동일하도록 입자 형성 용기로 유체를 동시에 주입함으로써 수행하는 것이 바람직하다. 이는 WO-95/01221의 도 3 및 4에 도시된 것과 같은 2 이상의 공축의 동심 통로를 가진 유체 유입 노즐을 사용하여 수행하는 것이 적절하다.
- <59> 본 발명은 상기 특허 공보에 개시된 것의 변형된 형태이기 때문에, 이들 문헌에 기술된 방법들의 기술적 특징은 본 발명에도 적용될 수 있다. 따라서, 기존의 문헌들을 본 출원과 함께 읽어야 한다.
- <60> 표적 용액 중의 활성 성분 및 첨가제의 농도는 최종 생성물 중의 원하는 활성 성분:첨가제 비를 얻도록 선택하여야 한다. 결정질 또는 반결정질 활성 성분의 경우, 이들의 상대 농도는 사용된 조작 조건 하에서 활성 성분이 결정형으로 침전될 수 있도록 하는 것이 바람직하다(몇몇 첨가제의 경우, 특히 중합체 부형제, 가장 구체적으로 반결정질 및/또는 비결정질 중합체의 경우 너무 높은 첨가제 농도는 활성 성분이 첨가제의 "매트릭스" 전체에 균일하게 분산된 비결정형으로 침전되도록 하면서, 외면은 코팅되지 않도록 할 수 있다). 동시에, 본 발명의 수

행시 활성 성분 및 첨가제의 상대 농도는 입자 표면에 첨가제가 농후한 층, 바람직하게는 활성 성분이 존재하지 않거나 또는 실질적으로 존재하지 않는 층을 형성하기에 충분한 첨가제가 존재하도록 하는 것이 바람직하다(너무 적은 농도의 첨가제는 모든 입자를 "코팅"시키기에 충분하지 않을 수 있다).

- <61> 공침전된 입자 중의 첨가제 농도는 최대 50, 60, 70 또는 80% w/w일 수 있다. 그러나, 첨가제의 농도가 비교적 낮은 것이 특히 바람직하며, 예컨대 45% w/w 이하, 바람직하게는 40% w/w 이하, 보다 바람직하게는 30% w/w, 가장 바람직하게는 25% 또는 20% 또는 15% 또는 10% 또는 5% w/w 이하이다. 이에 상응하여 활성 성분의 농도는 55% w/w 이상인 것이 바람직하고, 60% w/w 이상인 것이 보다 바람직하며, 70% 또는 75% 또는 80% 또는 85% 또는 90% 또는 95% w/w 이상인 것이 가장 바람직하다.
- <62> 그러나, 너무 낮은 농도의 첨가제는 활성 성분이 농후한 입자 코어 둘레에 보호성 표면층을 형성하기에 불충분할 수 있다. 따라서, 첨가제의 농도는 1% 이상, 바람직하게는 2% 이상, 보다 바람직하게는 5% 이상, 가장 바람직하게는 10% 또는 20% w/w 이상인 것이 좋다. 맛 차폐 첨가제의 경우에는 그 농도가 전체 조성물의 10% w/w 이상, 바람직하게는 약 15% w/w 이상, 보다 바람직하게는 20~25% 또는 30% 또는 40% w/w인 것이 바람직할 수 있다. 유효한 코팅에 필요한 양은 형성되어질 입자의 크기 정도에 따라 달라지며, 작은 입자일수록 표면적이 더 커지며, 따라서 그에 상응하여 더 고농도의 첨가제가 필요하게 된다.
- <63> 따라서, 바람직한 첨가제의 농도는 1~45% w/w이며, 보다 바람직하게는 5~45% w/w, 가장 바람직하게는 10~40% w/w 또는 15~35% w/w일 수 있다.
- <64> 적절한 활성 성분:첨가제 농도 비는 일반적으로, 본 발명에 따라 공배합하는 경우, 순수한 형태와 비교하여 결정질/반결정질 활성 성분의 결정도의 감소에 의해 자명하게 나타나지만, 결정도가 완전한 비결정상만큼 감소되는 것은 아니다. 이 비는 생성물 공배합물에서 결정질 또는 반결정질 활성 성분이 활성 출발 물질과 비교하여 20~95%, 바람직하게는 50~90%, 보다 바람직하게는 60~90%의 결정도를 나타내도록 하는 것이 바람직하다. 이는 활성 성분/첨가제가 어느 정도 상호작용한다는 것을 나타내나, 정말로 친밀한 고휘 분산물을 나타내는 것은 아니다.
- <65> 따라서, 다양한 비를 갖는 일련의 샘플을 준비하고, 첨가제 농도의 상한선(상한선 이상에서 활성 성분 결정도는 너무 크게 손상된다. 예를 들어, 결정도 10% 미만, 또는 100% 비결정도)을 확인함으로써 결정질 또는 반결정질 활성 성분을 함유하는 시스템에 대해 적절한 활성 성분:첨가제 농도 비를 테스트할 수 있다. 그 후 활성 성분 결정도가 현저히 감소되는(예를 들어, 10% 이상, 보다 바람직하게는 20% 이상에서 가능하게는 30 또는 40 또는 50%까지) 시스템을 확인함으로써 이 한계치 이하의 적절한 첨가제 농도를 찾아낼 수 있다.
- <66> 주사 전자 현미경(SEM)에 의한 분석은 테스트된 생성물의 성질을 파악하기 위해 적절히 이용될 수 있으며, 시차 주사 열량측정(DSC) 및/또는 X-선 회절(XRD)은, 통상적으로 순수한 완전 결정질 활성 출발 물질과 역시 이의 완전한 비결정형으로부터 얻은 데이터와 비교함으로써 결정도를 조사하는 데 이용될 수 있다. 공초점 라만 현미경(예컨대, HoLoLab™ 시리즈 5000과 같은 시스템을 사용함) 역시 특정 생성물이 원하는 활성 성분/첨가제 분포를 갖는 지를 결정하는 데 이용될 수 있다. 이 현미경은 입자를 관통하는 "횡단면" 상을 생성하고, 주사된 단면에 존재하는 성분들의 성질 및/또는 상대적 양을 나타낼 수 있다.
- <67> 활성 성분 및 첨가제의 상대 농도뿐만 아니라, 다른 매개변수도 필요에 따라 변화시켜서 본 발명에 따른 공배합물을 얻을 수 있다. 이러한 매개변수에는 입자 형성 시점에서의 온도 및 압력, 표적 용액 중의 활성 성분 및 첨가제의 농도, 매질의 성질 및 역용매 유체의 성질(존재하는 임의의 개질제를 고려하여) 및 서로 접촉할 때의 유속이 포함된다.
- <68> 공침전법은 SEDS™를 이용하여 수행하면 공침전된 성분의 상대 농도가 어떤든 간에, 성분들의 친밀한 고체 분산 및 한 성분의 다른 성분에 의한 코팅 효과가 모두 존재하는 생성물을 얻을 수 있으며, 이때 2 영역 사이에는 뚜렷한 상 경계가 없다.
- <69> 본 발명의 방법의 공침전된 생성물은 고휘 분산물의 한 형태로 존재하며, 각 입자는 활성 성분 및 첨가제 모두의 분자 수준의 혼합물을 함유한다. 그러나, 생성물이 2 가지 성분의 균질한 혼합물은 아니지만, 입자 코어에 비해 각 입자의 표면과 그 부근에서 첨가제가 사실상 보호성 표면층을 형성하기에 충분하도록 현저히 더 낮은 농도의 활성 성분을 갖는다는 놀라운 사실을 발견하였다. 따라서, 예를 들어, 맛 차폐 첨가제는 강한 맛의 활성 성분까지도 차폐하는 한편, 동시에 각 입자의 표면 아래 코어로 혼입될 수도 있다. 그러나, 일반적으로 보호성 표면 "층" 및 "봉입된" 코어 사이에 뚜렷한 물리적 경계는 없으며, 대신에 활성 성분:첨가제 비가 유한 구배로

점진적으로 변화된다.

- <70> 입자 구성은 고품 분산물 전체에 해당되는 것이지만, 입자 반경에 걸쳐서 첨가제가 다양한 농도로 존재한다.
- <71> 또한, 특정 활성 성분/첨가제 시스템의 경우, 특히 특정 약물/중합체 시스템의 경우, SEDSTM 공배합은 비결정질 상의 활성 성분을 쉽게 산출하지 못하며, 어떤 경우에는 첨가제가 심지어 80% w/w까지 존재한다는 놀라운 사실을 발견하였다. 대신에 공배합된 생성물은 여전히 입자 표면에 결정질 활성 성분과 비교적 고농도의 첨가제를 함유할 수 있다.
- <72> (이 이론에 의해 제한되기를 원하지는 않지만) 활성 성분이 사용된 조작 조건(고체 및 유체 반응물의 선택 포함) 하에서 첨가제보다 더 빨리 침전되는 경우 본 발명의 방법은 특별히 효율성을 발휘할 수 있는 것으로 생각된다. 보다 구체적으로, 상기 이점은 활성 성분의 핵 형성 및/또는 입자 성장 속도가 첨가제의 해당 속도보다 더 빠른 경우, 바람직하게는 현저히 더 빠른 경우에 나타난다. 더 빨리 성장하는 활성 성분은 처음에는 "코어" 입자로서 침전되는 것으로 나타나며, 고체 입자가 성장함에 따라 그 주변에 활성 성분 및 첨가제가 모이고, 천천히 성장하는 첨가제의 상대 농도는 입자의 직경이 커짐에 따라 점차적으로 증가한다. 존재하는 활성 성분의 대부분이 이미 침전된 경우, 입자의 외면을 향해 활성 성분의 농도가 충분히 높아지게 되어 활성 성분이 농후한 코어를 효과적으로 "코팅하게" 된다.
- <73> 따라서, 본 발명의 방법에 사용된 조작 조건 및/또는 반응물은 활성 성분과 첨가제의 침전 속도 간의 차이를 증대 또는 최대화하도록 선택하는 것이 이상적이다. ("침전 속도"란 핵 형성 속도 및 입자 성장 속도의 복합적 효과를 의미한다). 이는 한편으로는 활성 성분과 이와 결합된 매질, 다른 한편으로는 첨가제와 이와 결합된 매질 사이에서 입자 형성 직전 또는 형성 시점에, 발생하는 상 분리의 기회를 증대 또는 최대화하는 것을 의미할 수 있다. 상 분리는 활성 성분과 첨가제 간의 진정한 균질 고품 분산물의 형성을 억제할 수 있다.
- <74> 특정 첨가제/첨가제 쌍은 이미 현저히 다른 침전 속도를 보유한다. 이는 특히 활성 성분이 결정형으로 침전되고 첨가제가 비결정형으로 침전되는 경우에 그러한 것으로 보인다. 결정체의 성질은 활성 성분 침전 속도에 영향을 줄 수도 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 침상형 결정성을 지닌 활성 성분에 효과적일 수 있는데, 한 디멘션(dimension)으로의 결정체 성장 속도가 다른 디멘션으로의 성장 속도보다 훨씬 더 빠른 것이 그 이유가 될 수 있다. 일반적으로 말하면, 활성 성분은 적어도 하나의 다른 디멘션보다 한 디멘션으로 훨씬 더 긴 결정형(사용된 조건 하에서)을 가질 수 있고/있거나, 그 결정체는 적어도 하나의 다른 디멘션보다 한 디멘션으로 훨씬 더 빠르게 성장할 수 있다. 이는, 예컨대 침상형 결정체는 물론, 가능하게는 웨이퍼형 또는 판형 결정체(이 경우 제3의 디멘션보다는 2 가지 디멘션으로 더 빨리 성장함) 및 신장된 프리즘형 결정체를 포함한다. 다른 결정체 성질을 갖는 활성 성분, 또는 비결정형 활성 성분 역시, 활성 성분과 첨가제 침전 속도 간의 차이를 증대시키기 위해 적절한 조작 조건 하에서 본 발명의 방법을 이용하여 보호할 수 있다.
- <75> 상기 설명에서, "현저히" 더 긴 또는 더 빠르이란 비교되는 2 가지의 매개변수 중 더 짧은(느린) 것의 길이 또는 속도보다 약 5% 이상, 바람직하게는 10% 또는 20% 또는 30% 이상 더 긴(빠른) 것을 의미한다.
- <76> 본 발명은 또한 활성 성분 및 첨가제가 역용매 유체 중에서 현저히 다른(예컨대, 2 가지 값 중 적은 것을 기준으로 하여 5% 이상, 바람직하게는 10% 이상, 보다 바람직하게는 20% 또는 30% 이상 다른) 용해도를 지니는 경우에도 유효할 수 있으며, 이는 활성 성분 및 첨가제 입자의 상대적 침전 속도에도 영향을 줄 수 있기 때문이다. 이 효과는 역용매 유체 중에 적절한 개질제를 함유시키고/시키거나, WO-99/44733에 기술된 바와 같이 매질을 추출하기 위한 주된 역용매보다 역량이 적은 "제2의" 역용매 유체를 도입함으로써 증대시킬 수 있다. 일반적으로, 첨가제는 역용매 유체 중에서 활성 성분보다 용해도가 커야 하며, 역용매 유체는 입자 표면 더 가까이에 첨가제가 침전되도록 촉진하여야 한다.
- <77> 이와 유사하게, 활성 성분 및 첨가제가 서로에 대한 상용성이 낮을 경우, 즉 서로에 대해 낮은 용해도 또는 낮은 친화도 또는 낮은 혼화성을 가질 경우, 이 역시 이들이 친밀한 혼합물로서 함께 침전될 가능성을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 활성 성분 및 첨가제는 서로에 대한 용해도가 30% w/w 미만인 것이 바람직하며, 25% w/w 미만인 것이 보다 바람직하고, 20% 또는 15% 또는 10% w/w 미만인 것이 가장 바람직하다.
- <78> 따라서, 활성 성분 및 첨가제는 현저히 다른 극성을 가짐으로써, 서로에 대한 낮은 용해도와 낮은 친화도를 갖는 것이 바람직할 수 있다. 이렇게 되면 입자 형성 중에 활성 성분과 첨가제 간의 상호작용을 감소시킬 수 있으며, 생성물 입자 내의 활성 성분 농후 및 첨가제 농후 영역의 성장을 촉진할 수 있다.
- <79> 극성의 차이는, 예컨대 각 반응물을 극성, 비극성 또는 중간 극성으로서 분류함으로써 평가할 수 있다. 한 성분

의 극성은 그 성분 상에 존재하는 작용기의 수, 위치 및 극성을 참고로 하여 당업자가 평가할 수 있는 사항이며, 이는 치환 사슬의 길이와 같은 요인에 의해 영향을 받을 수 있다. 예를 들어 극성 성분은, 통상적으로 극성 작용기, 예컨대 아민, 1차 아미드, 히드록실, 시아노, 카르복실산, 카르복실레이트, 니트릴, 설폰사이드, 설폰, 티올, 할라이드 및 카르복실산 할라이드 기 및 기타 이온화성기(ionizable group)를 상당 부분 포함한다. 중간 극성의 성분은 중간 극성의 작용기, 예컨대 에스테르, 알데히드, 케톤, 설파이드와 2차 및 3차 아미드를 포함할 수 있다. 저극성 성분은 일반적으로 작용기를 포함하지 않거나, 또는 비극성의 작용기, 예컨대 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 에테르기만을 포함한다. 따라서, 예를 들어 사슬 구조에 알킬기가 주로 존재하는 중합체인 에틸 셀룰로스는 비극성인 것으로 간주되는 반면, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC) 내에는 상당수의 히드록실기가 존재함으로 인해 이는 극성 성분이 된다.

- <80> 중합체에 있어서 극성은, 등급, 예컨대 분자량, 치환 정도, 가교 정도 및 존재하는 임의의 다른 공단량체에 따라 달라질 수도 있다.
- <81> 극성 화합물의 예로는 산성 또는 염기성 화합물, 이온성 화합물(염 포함)과, 다른 고하전성 화학종, 비닐 중합체, 예컨대 폴리 비닐 알코올(PVA), 전술한 바와 같은 HPMC, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리아크릴레이트 및 폴리메타크릴레이트 및 폴리옥시알킬렌을 들 수 있다. 저극성/비극성 화합물의 예로는 스테로이드, 에틸 셀룰로스 및 지질을 들 수 있다. 중간 극성의 물질로는 폴리락티드 및 글리콜리드와 이의 혼합물을 들 수 있다.
- <82> 각 반응물에 1, 2 또는 3의 값을 할당하는데, 1은 저극성 또는 비극성 성분을 의미하고, 3은 고극성 성분을 의미하고, 2는 중간 극성의 성분을 나타내며, 본 발명을 실시할 때에는 활성 성분 및 첨가제가 서로 다른 극성값을 갖는 것이 바람직하다. 활성 성분의 극성값은 1이고 첨가제의 극성값은 3이거나, 그 반대의 경우인 것이 보다 바람직하다.
- <83> 종래에는, 이러한 비상용성 활성 성분/첨가제 시스템에서는 SEDSTM와 같은 빠른 용매 제거 과정에 의해 2 가지의 상이한 상을 포함하는 생성물, 즉 활성 성분 및 첨가제가 유체 매질로부터 독립적으로 침전된 생성물이 얻어질 것으로 예측했었다. 본 발명자들은 그 대신에, SEDSTM가 생성물 전체에 걸쳐서 점진적인 활성 성분/첨가제 농도 구배를 갖는 생성물을 생성하는 데 이용할 수 있다는 놀라운 사실을 발견하였다.
- <84> 대안으로, 또는 부가하여, 본 발명의 방법 중에 사용되는 조작 조건은 활성 성분과 첨가제의 침전 속도 간의 차이를 증대시키도록 변화시킬 수 있다. 비교적 온화한 온도 및/또는 압력 하에서의 조작(예컨대, 역용매 유체와 그 안에 존재하는 임의의 개질제의 임계 온도 및/또는 압력보다 약간 위)은 매질 추출 속도를 감소시키고, 활성 성분과 첨가제 성분 간의 상 분리의 기회를 최대화함으로써 입자 침전 속도의 임의의 고유한 차이가 커지게 할 것으로 예상할 수 있다.
- <85> 일반적으로, 상기한 "온화한" 조건은 역용매 유체의 임계 온도 T_c (켈빈 온도)의 약 1~1.1배, 바람직하게는 1~1.05배 또는 1.01~1.1배, 보다 바람직하게는 1.01~1.05배 또는 1.01~1.03배에 해당된다. 압력은 임계 압력 P_c 의 1~1.5배, 바람직하게는 1.05~1.4배, 보다 바람직하게는 1.08~1.1배 및 1.35배가 될 수 있다. 이산화탄소 역용매($T_c = 304K$; $P_c = 74$ 바)와 같은 특별한 경우에는, 통상적인 조작 온도가 304~313K일 수 있으며, 조작 압력은 80~100 또는 120 바일 수 있다.
- <86> "온화한" 작업 조건은 역용매 유체가 초임계 형태로 존재하나, 그 성질이 기체보다는 액체에 가깝게 존재하도록, 즉 온도가 역용매 유체의 T_c (켈빈 온도)에 비교적 가까우나(예컨대 1~1.3배), 역용매 유체의 P_c 보다는 현저히 더 크도록(예컨대, 1.2~1.6배) 설정하는 것이 적절할 수 있다. 일반적으로, 초임계 이산화탄소 역용매의 경우 조작 조건은 역용매 유체의 밀도가 0.4~0.8 g/cm³, 보다 바람직하게는 0.6~0.8 g/cm³가 되도록 선택된다. 따라서, 이산화탄소 역용매에 대한 적절한 조작 조건은 25~50°C(298~323K), 바람직하게는 32~40°C(305~313K), 보다 바람직하게는 32~35°C(305~308K), 및 70~120바, 바람직하게는 70~110바, 보다 바람직하게는 70~100바이다.
- <87> 본 발명을 실시할 때에 전술한 바와 같은 비상용성 활성 성분/첨가제 쌍을 사용하고, 역시 전술한 바와 같이 온화한 조건 하에서 입자 형성을 수행하는 것이 가장 바람직하다.
- <88> 따라서, 본 발명을 실시할 때에 SEDSTM 방법을 이용하되, 역용매에 의한 매질 추출 속도를 최소화할 수 있도록

시도하면서 수행하는 것이 중요할 수 있다. 이는 본 발명에 따른 생성물의 특징인 첨가제의 점진적인 농도 구배를 가능하게 하는 것으로 생각된다. 용매를 매우 신속하게 제거하는 것으로 알려진 SEDS™와 같은 방법이 반응물들을 공배합하여 비균질한 활성 성분/첨가제 분포를 갖는 생성물을 얻는 데 이용될 수 있다는 점은 정말 놀라운 사실이다.

- <89> 용매 추출 속도는 진술한 바와 같이, 예를 들어 역용매의 임계 온도 및 압력에 대하여 비교적 "온화한" 조건 하에서 수행함으로써 감소시킬 수 있다. 대안으로, 또는 부가하여 매질 및 역용매 유체는 선택된 조작 조건 하에 완전한 혼화성보다는 적은 혼화성을 갖도록(즉, 적어도 일부 상대적 비율은 혼화될 수 없도록), 예컨대 서로에 대해 가용성이 크거나 또는 자유로이 용해될 수 있는 정도보다는 혼화성이 적도록(예컨대, 영국 약전 1999, 1권, 11 및 21쪽에 정의된 것과 같음) 선택될 수 있다. 이산화탄소 역용매의 경우, 적절한 매질은 고비점 용매, 예컨대 비점이 373K 이상인 것, 예컨대 고급(C₄-C₁₀) 알코올(예, 부탄올), 디메틸 설펝사이드(DMSO), 디메틸 포름아미드(DMF) 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 다른 저비점 용매, 예컨대 저급 알코올(예, 메탄올, 에탄올), 케톤(예, 아세톤) 등과 이 용매들의 혼합물 역시 사용될 수 있다. 적절하다면 매질에 소량(예컨대, 10% v/v 미만)의 다른 용매(물을 포함할 수 있음)를 함유시켜 용해도 특성을 변화시킬 수 있다.
- <90> 역용매 유체의 유속에 비해 더 빠른 표적 용액의 유속은 용매 추출률이 증가되도록 촉진할 수 있다. 유체 유속은 표적 용액/역용매 접촉 시점에서 매질:역용매의 물비가 5~20%, 바람직하게는 5~10%가 되도록 선택하는 것이 적절하다. 초임계 CO₂ 역용매에 대한 적절한 유속은, 예컨대 20 ml/분이며, 표적 용액의 유속은 1 ml/분 이상이 적절하다.
- <91> 또한, 반결정질 또는 특히 비결정질의 첨가제를 함유하는 표적 용액은 일반적으로 비교적 높은 점도를 갖는다. 이 역시 용매 제거를 방해하도록 작용할 수 있으며, 이는 또한 입자 형성 과정을 늦추고, 활성 성분이 첨가제보다 더 빨리 침전되도록 할 수 있다.
- <92> 진술한 바와 같이, 본 발명의 방법은 2종의 개별 매질 유체, 즉 활성 성분을 운반하는 것과 첨가제를 운반하는 것을 이용하여 실시할 수 있으며, 이 2종의 매질 유체는 역용매 유체와 접촉되는 시점(즉, 매질 추출 및 입자 형성 시점)에서, 또는 그 직전에만 서로 접촉한다. 2종의 매질 유체가 역용매 유체 중에서 현저히 다른 용해도를 갖는다면, 이는 입자 형성 시점에서 적은 정도의 상 분리를 일으킬 수 있는데, 상 분리 정도는 특히 매질 혼합과 역용매 유체와의 접촉 사이의 시간(이는 유체 유속과 사용된 유체 유입구의 내부 구조에 좌우된다)에 좌우되며, 이 역시 활성 성분과 첨가제 간의 침전 속도의 차이를 초래할 수 있다.
- <93> 일반적으로 말하면, 역용매 유체에 의한 활성 성분 함유 용액과 첨가제 함유 용액 간의 매질 추출 속도의 차이는 본 발명의 유효성을 증가시킬 수 있는 것으로 생각된다. 매질 추출 속도는 각 용질과 그 개별 용매 간의 분자적 상호작용에 의해 영향을 받으며, 높은 상호작용 정도는 용매 추출을 늦추고 침전을 억제하는 것으로 생각된다. 따라서, 본 발명의 이러한 형태에서, 매질 유체 중의 활성 성분의 용해도는 이의 매질 유체 중의 첨가제의 용해도와는 현저히 달라야 한다(예컨대, 2 가지 용해도 중 더 낮은 것을 기준으로 하여 5% 이상, 바람직하게는 10% 또는 20% 또는 30% 이상). 활성 성분의 이의 (제1의) 매질 유체 중에서의 용해도가 첨가제가 이의 (제2의) 매질 유체 중에서의 용해도보다 더 적어서(즉, 상호작용 정도가 더 약해서), 첨가제가 활성 성분보다 약간 더 적게 침전될 수 있는 것이 이상적이다.
- <94> 매질 유체(들) 및/또는 역용매 유체 중 하나 이상 중의 개질제(공용매)는 그러한 효과를 증대시키도록 선택할 수 있으며, 조작 압력 및 온도, 및 유체 유속역시 그러한 효과에 영향을 줄 수 있다.
- <95> 본 발명의 방법은, 바람직하게는 사용된 조건 하에서 활성 성분과 첨가제 간의 입자 침전 속도의 차이를 증가시키기 위해 반응물(즉, 활성 성분, 첨가제, 매질 유체(들), 역용매 유체 및 임의의 개질제 또는 존재하는 임의의 공용매) 및 조작 조건(예컨대, 입자 형성 시점에서의 온도 및 압력, 유체 유속 및 매질 중의 활성 성분 및 첨가제의 농도)을 선택하는 것을 포함한다. 침전 속도 차이는 더 느리게 침전하는 물질의 침전 속도의 5% 이상인 것이 바람직하고, 10% 이상인 것이 보다 바람직하며, 20% 또는 30% 또는 40% 또는 50% 또는 75% 또는 90% 또는 100% 이상인 것이 가장 바람직하다.
- <96> 상기한 설명으로부터, 침전 속도 차이를 본 발명에 따라 증가 또는 최대화될 수 있는 몇 가지의 가능한 방법이 존재한다는 것을 알 수 있다.
- <97> 본 발명의 방법은 활성 성분을 첨가제로 코팅하는 공지된 방법에 비해 큰 이점을 제공할 수 있다. 본 발명의 방법은 SEDS™에 의한 입자 형성을 포함하기 때문에, 밀폐된 공간에서, 필요에 따라서는 빛, 산소 및 기타 오염물

로부터 차폐된 상태에서 수행될 수 있는 1 단계 방법으로서, SEDS™에 대한 선행 기술에서 설명된 바와 같이 생성물의 물리화학적 특성(예컨대, 입자 크기 및 크기 분포, 형태, 순도, 수율 및 취급성)을 적절히 제어할 수 있게 한다. 또한, 본 발명의 방법은 다른 방법으로는 코팅하기가 어려울 수 있는 작은 입자를 배합하는 데 특히 유용하다.

- <98> 본 발명에 따라 제조된 공배합된 입자는 종래의 코팅된 생성물과는 다르다. 본 발명의 입자는 한 물질이 다른 물질 중에 존재하는 고휘 분산물이나, 첨가제의 상대 농도에 있어서 유한 구배를 가지며, 이 농도는 코어에서부터 바깥 방향으로 각 입자의 표면까지 방사적으로 증가한다. 따라서, 예컨대 선행 기술의 공배합 방법으로부터 예측할 수 있는 바와 같이 입자들은(특히 그 표면에서) 2 가지 성분의 진정한 균질 혼합물이 아닌데, 이는 이러한 혼합물은 입자 표면에서 적어도 일부의 노출된 활성 성분을 포함하기 때문이며, 이로 인해 활성 성분을 보호 또는 차폐하는 데 적합하지가 않다. 본 발명에 따라 제조된 입자에서는, 입자 표면에서의 활성 성분:첨가제 비가, 예컨대 맛 차폐 첨가제가 퀴닌 설페이트와 같은 매우 쓴 약물의 맛을 효과적으로 차폐하기에는 충분히 낮을 수 있다.
- <99> 그러나, 통상적인 어의에서 그 입자는 첨가제로 "코팅되지" 않은 것이다. 이들은 그 사이에 뚜렷한 물리적 경계(이 경계에서 첨가제 농도의 "기울기"는 이론적으로는 무제한적이다)를 갖는 코어와 별도의 코팅 층을 보유하지 않는 경향이 있다. 오히려, 이들은 활성 성분이 농후한 코어로부터 첨가제가 농후한(바람직하게는 활성 성분이 없는) 표면까지 점진적으로 변화된다.
- <100> 본 발명에 따른 입자의 코어에서의 활성 성분은 입자에 존재하는 첨가제와 적어도 어느 정도 상호작용하여, 입자는 그 중심을 향하여 활성 성분 및 첨가제의 고휘 분산물 형태를 지닐 수 있는데, 이는 일반적으로 입자 코어에서도 결정질 또는 반결정질 활성 성분의 결정도가 교란되어 있는 것으로 확인된다. 그러나, 중심에 활성 성분이 순수한 형태로(그리고 적절하다면 결정질로) 존재하는 입자가 형성될 수도 있다. 지금까지의 증거(특히 라만 공초점 현미경 연구)는 본 발명의 방법에 의해 제조된 입자가 하나의 분리된 "상"이나 임의의 뚜렷한 상 경계를 나타내지 않으며, 오히려 그 직경에 걸쳐서 활성 성분:첨가제 농도 비가 상이한 영역 사이에 단지 점진적인 변화만을 포함함을 제시한다.
- <101> 이러한 입자 특성은 독특한 것으로 생각되며, 이는 첨가제가 활성 성분의 방출을 억제하는 작용을 하는 경우 그 용해 프로필에 영향을 미치는 것으로 보인다. 방출 억제 효과는 입자 표면에서의 첨가제의 용해에 해당하는 초기 시간 동안 가장 현저하게 나타나다가 그 후 점차적으로 감소되는 것으로 보인다.
- <102> 생성물의 시차 주사 열량분석(DSC) 데이터 역시 이들의 독특한 활성 성분:첨가제 농도 프로필에 의해 영향을 받는 것으로 보인다. 예를 들어, 활성 성분이 결정질 또는 반결정질인 경우, 본 발명에 따라 제조한 생성물에 대한 DSC 프로필은 결정질 활성 성분의 지표인 하나 이상의 피크를 나타내지만, 이 피크(들)은 순수한 활성 성분 에 대한 것보다 적어도 약간은 더 넓은 것이며, 이는 활성 성분과 첨가제가 어느 정도 상호작용함을 나타내는 것이다. 활성 성분과 첨가제가 모두 결정질 또는 반결정질인 경우, 공배합물의 DSC 프로필은 2개의 뚜렷한 피크 또는 피크 세트를 나타내는데, 한 피크는 활성 성분 에 대한 것이고, 다른 한 피크는 첨가제에 대한 것이며, 두 피크/세트는 순수한 출발 물질의 것보다 더 넓으며, 이 역시 교체/교체가 어느 정도 상호작용한다는 것과, 개개 물질의 특성 중 적어도 일부를 보유하고 있음을 나타낸다.
- <103> 이와 유사하게, 본 발명에 따라 제조한 생성물의 X-선 회절(XRD) 분석은 첨가제와의 상호작용에 의해 정상적으로 결정질인 활성 성분 에 대한 감소된 결정도를 나타낼 가능성이 있으나, 진정한 균질 고휘 분산물에서 관찰되는 바와 같이 완전히 비결정형인 시스템은 아니다.
- <104> 입자 반경에 걸친 상대적 첨가제 농도의 기울기는 전술한 바와 같이 존재하는 성분들의 용해도 특성, 이들의 용액의 점성, 이들의 입자의 성질 및 성장 속도 등을 비롯하여 다수의 요인에 좌우된다. 기울기는 반경에 걸쳐서 일정하거나 또는 일정하지 않을 수 있으나, 첨가제 농도의 변화율은 일반적으로 코어에서부터 첨가제 농후 표면(바람직하게는 최외곽에 100% 활성 성분을 함유한다)에 이르기까지 단계화되어 있기보다는 연속적이다. 이들 사이의 농도 구배에 의해 입자의 "코어" 및 "표면" 영역을 확인하는 것이 가능할 수 있다. 이 경우, "코어"는 90~100% w/w의 활성 성분, 보다 바람직하게는 95~100%, 가장 바람직하게는 98~100% w/w의 활성 성분으로 구성된다(코어는 첨가제를 전혀 함유하지 않을 수 있다).
- <105> 코어 내의 활성 성분은 바람직하게는 결정형으로 존재하며, 예를 들어 80~100% 또는 90~100%, 이상적으로는 100%의 결정형으로 존재한다.
- <106> "표면" 층은 바람직하게는 5~0%, 보다 바람직하게는 2~0% 또는 1~0% 또는 0.5~0%, 가장 바람직하게는 0%

w/w의 활성 성분을 함유하며, 즉 입자의 외면에 활성 성분이 노출되어 있지 않은 것이 바람직하다.

- <107> 이러한 목적을 위해, "표면" 층은 총 입자 부피의 0.0001% 이상, 바람직하게는 0.001% 이상을 함유하는 최외곽 영역이 되도록 하는 것이 적절할 수 있다. "코어" 영역은 총 입자 부피의 0.0001% 이상, 가장 바람직하게는 0.001% 이상을 함유하는 중심 영역이 되도록 하는 것이 적절할 수 있다. 어느 영역이든지 총 입자 부피의 0.01%, 0.1%, 1%, 5%, 10% 또는 15%까지 함유하도록 할 수 있다.
- <108> 본 발명의 방법에서는, 전술한 바와 같이 조작 조건을 변화시켜서 활성 성분:첨가제 농도 구배를 조절할 수 있다. 농도 구배는 상기한 것들과, 특히 활성 성분 및 첨가제의 성질에 의해 영향을 받을 뿐 아니라, 매질 및 역용매 유체에 의해서도 영향을 받는다. 당업자라면 그가 사용하는 반응물의 용해도, 혼화성 및 점도에 관한 입수 가능한 데이터를 이용하여 생성물 입자 내의 첨가제 분포에 영향을 주는 조작 조건을 선택 및 변화시킬 수 있을 것이다.
- <109> 일반적인 결정질 활성 성분의 결정도는 또한 코어에서 입자 표면까지 점진적으로 변화된다. 중심에서는 활성 성분이 많이, 가능하게는 100%까지 결정질로 존재하지만 표면으로 향하면서 첨가제와의 상호작용에 의해 일반적으로 그 결정도는 파괴되고, 입자 표면에 가까워짐에 따라 비결정성 활성 성분의 농도가 점점 증가할 수 있다. 예를 들어, 약물/부형제 배합물에 있어서, 활성 성분은 더 쉽게 용해될 수 있는(따라서 생체이용률이 더 큰) 비결정형으로 존재하는 것이 바람직한 경우가 종종 있으며; 따라서 본 발명의 생성물의 이러한 특성은, 특히 활성 성분의 불쾌한 맛을 차폐하고/하거나 활성 성분의 방출을 장시간 동안 지연시킬 수 있는 코팅 효과와 함께 이용될 경우에 유용할 수 있다.
- <110> 본 발명의 제2 양태에 의하면, 전술한 유형의 활성 성분 및 (일반적으로는 보호성인) 첨가제의 미립자 공배합물을 제공한다. 이 공배합물은 한 성분을 다른 성분으로 분산시킨 고휘 분산물이나, 입자의 코어에서부터 입자의 표면을 향하여 방사형으로 증가하는 상대적 첨가제 농도의 유한 구배를 지니며, 입자는 첨가제 농후 표면 영역을 지니나, 바람직하게는 그 영역과 입자의 나머지 부분 사이에 뚜렷한 물리적 경계가 없다.
- <111> 본 발명에 따른 미립자 공배합물은 다르게 표현하면 활성 성분과 첨가제의 친밀한, 분자 수준의 고체상 혼합물로서, 이의 입자는 첨가제가 농후한, 바람직하게는 활성 성분이 없는 표면 영역을 갖는다. 입자 표면에서의 활성 성분:첨가제 비는 첨가제가 활성 성분 주변에 보호성 표면층을 효과적으로 형성하도록 충분히 낮은 것이 바람직하다.
- <112> 활성 성분이 불쾌한 맛 또는 냄새를 내고 첨가제가 맛 차폐제인 경우에는 입자 표면에서의 활성 성분:첨가제의 중량비는 첨가제가 활성 성분의 맛 또는 냄새를 효과적으로 차폐하도록 충분히 낮은 것이 바람직하다.
- <113> 첨가제 외층은 본 발명의 생성물이 소비자의 입에서 침과 접촉한 후(또는 pH 중성 수용액 중에 생성물을 침지시킨 후) 30초 이상 동안, 바람직하게는 60초 이상 동안, 보다 바람직하게는 90초 이상 또는 120초 또는 150초 또는 180초 또는 심지어 240초 또는 300초 이상 동안 임의의 인지할 수 있는 활성 성분의 방출을 막기에 충분한 것이 바람직하다. 또한, pH 1~2 사이의 수용액에 생성물을 침지시킨 후 인지할 수 있는 활성 성분의 방출을 2분 이상, 보다 바람직하게는 3분 또는 4분 또는 5분 이상 동안 나타내지 않으면서, 소비자의 위에서의 조건을 모방하는 것이 바람직할 수 있다.
- <114> 외면 첨가제("코팅") 층의 두께는 활성 성분 및 첨가제의 성질, 전체적인 입자의 크기 및 목적 용도에 따라 달라진다. 적절한 외층은 그 두께가 0.1~10 μm , 보다 바람직하게는 0.1~5 μm 일 수 있다.
- <115> 본 발명에 따른 공배합물은 주로 활성 성분 및 첨가제로 구성된 것이 바람직한데, 즉 추가 성분, 예컨대 계면활성제, 유화제 및 안정화제를 전혀 함유하지 않거나, 또는 소량만(예를 들어, 5% w/w 미만, 바람직하게는 2% w/w 미만 또는 1% w/w 미만) 함유하는 것이 바람직하다. 이것은 실리카, 특히 콜로이드성 실리카와 같은 증량제를 함유하지 않는 것이 바람직하다.
- <116> 본 발명의 제2 양태에 따른 공배합물은 제1 양태에 따른 방법에 의해 제조되는 것이 바람직하다. 따라서, 활성 성분 및 첨가제의 성질, 양 및 분포와 같은 공배합물의 양태는 본 발명의 제1 양태와 관련하여 전술한 것과 같은 것이 바람직하다. 공배합물은 특히 약제나 영양약제 또는 식품이거나, 또는 이를 포함할 수 있다. 활성 성분은 결정형으로 존재하고 첨가제는 비결정형으로 존재하는 것이 바람직하다.
- <117> 공배합물은 입자 부피 평균 직경(구형 또는 거의 구형인 입자의 경우)이 0.5~100 μm , 바람직하게는 0.5~20 μm , 보다 바람직하게는 0.5~10 μm 또는 1~10 μm 일 수 있다. 침상형 입자의 경우에는 부피 평균 입자 길이가 일반적으로 5~100 μm , 바람직하게는 10~100 μm , 보다 바람직하게는 50~100 μm 이고, 부피 평균 두께는 0.5~5

μm, 바람직하게는 1~5 μm이다. 관형 입자의 경우에는 부피 평균 두께가 일반적으로 0.5~5 μm이다. 따라서, 본 발명은 표면에 효과적인 코팅 처리가 된 작은 입자들을 제조하는 데 특히 유용할 수 있는데, 그 이유는 종래의 코팅 기법을 이용하면 미세 입자(예컨대, 10~5 μm, 보다 구체적으로는 1 μm 이하의 크기의 입자)의 코팅이 매우 어려울 수 있기 때문이다. 본 발명은 코어와 코팅이 단일 공정 단계에서 생성될 수 있게 하며, 크기 및 크기 분포와 같은 생성물 특성에 대한 제어성이 매우 높다.

<118> 본 발명의 제3의 양태는 제2의 양태에 따른 공배합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 이 조성물은, 예를 들어 정제 또는 분말, 현탁액 또는 임의의 다른 제형, 특히 경구 또는 비강 전달용으로 사용되는 제형일 수 있다.

<119> 본 발명의 제4의 양태는 제2의 양태에 따른 공배합물을 포함하는 식품 또는 영양약제 조성물을 제공한다.

<120> 본 발명의 제5의 양태는 입자 표면에 첨가제 층을 갖는 활성 성분의 입자를 제조하는 데 SEDS™ 공침전법을 사용하는 용도를 제공한다. "공침전법"이란 활성 성분과 첨가제 둘 다를 매질에 용해시켜서 단일 표적 용액을 형성하는 단계, 및 표적 용액과 역용매 유체를 접촉시켜서 활성 성분과 첨가제가 공침전되도록 하는 단계를 포함하는 방법을 의미한다.

<121> 본 발명의 상기 제5 양태에 의하면, SEDS™ 공침전법은 입자 표면에 첨가제를 코팅하기 위해 사용된다. 바람직하게는 코팅은 보호층이며, 특히 맛 및/또는 냄새 차폐층이다. SEDS™ 공침전법(즉, 활성 성분과 첨가제가 모두 공통의 용매계로부터 함께 침전된다)은 기존에는 이러한 목적으로는 사용된 적이 없었다.

실시예

<128> 실험적 실시예 A

<129> 하기 실시예는 SEDS™를 사용하여 제조한 고극성 향말라리아 약물인 퀴논 설페이트(QS)(Sigma™, 영국)와 비극성 중합체인 에틸 셀룰로스(EC-N7, Hercules™, 영국)의 공배합물에 대해 설명한다. QS는 불쾌한 쓴맛을 가지고 있어서 통상적으로 투여 전에 맛 차폐제로 코팅할 필요가 있었다.

<130> SEDS™ 방법은 단일 "표적 용액"으로부터 약물과 중합체를 함께 침전시키기 위해 이용되었다. 사용된 장치는 WO-95/01221(도 1)에 기재된 것과 유사한 것으로서, 입자 형성 용기로서 50 ml Keystone™ 압력 용기를 사용하고, WO-95/01221의 도 3에 도시된 형태의 2통로 동심 노즐을 이용하는 것이다. 노즐 유출구는 내부 직경이 0.2 mm이다. 선택된 역용매는 초임계 이산화탄소였다. 입자 형성 용기는 100 바 및 35℃로 유지하였다.

<131> 실시예 A1 - QS 단독의 침전

<132> 무수 에탄올 중의 1% w/v QS 용액을 내부 노즐 통로를 통해 0.3 ml/분의 속도로 입자 형성 용기에 주입하였다. 외부 노즐 통로를 통해 9 ml/분의 속도로 초임계 이산화탄소를 주입하였다. 입자가 형성되었고 이를 용기에 모았다.

<133> 생성물은 미세하고 솜털같은 백색 분말이었다. SEM(주사 전자 현미경)으로 관찰해보니 출발 물질의 형태(도 2)와는 다른 침상 형태(도 1)를 나타내었다.

<134> 실시예 A2 - QS와 에틸 셀룰로스의 공침전

<135> 역시 20 중량%(총 약물/중합체 혼합물 기준)의 에틸 셀룰로스를 함유하는 무수 에탄올 중의 1% w/v QS 용액을 실시예 A1의 경우와 같이, 동일한 조작 온도 및 압력과 동일한 유체 유속을 이용하여 초임계 이산화탄소를 포함하는 입자 형성 용기에 주입하였다.

<136> 용기에 모아진 생성물은 역시 미세한 솜털같은 백색 분말로서, 실시예 A1의 생성물과 입자 형태가 유사하였다(도 3의 SEM 사진 참고).

<137> 실시예 A3~A10 - 중합체 농도를 증가시킴

<138> 에틸 셀룰로스 중합체를 각각 5%, 10%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 및 80% w/w로 사용하여 실시예 A2를 반복하였다.

<139> 모든 생성물은 미세한 솜털같은 백색 분말이었다. 실시예 A3~A7의 생성물(각각 각각 5%, 10%, 30%, 40% 및 50%

w/w의 에틸 셀룰로스)은 매끈한 표면을 지닌 침상형 입자 형태를 지녔다. 실시예 A3, A4 및 A6의 각각의 생성물에 대해서 도 4, 5 및 6의 대표적 SEM 사진 참고.

<140> 실시예 A8 생성물(60% w/w 에틸 셀룰로스)은 침상형 입자의 가장자리에 퇴적된, 대부분이 에틸 셀룰로스로 보이는 구형 입자를 함유하였다(도 7 참조). 이러한 효과는 에틸 셀룰로스 함량이 증가할수록 더 두드러졌으며, 구형 중합체 입자가 실시예 A9(70% w/w 에틸 셀룰로스, 도 8) 및 A10(80% w/w 에틸 셀룰로스, 도 9)의 생성물의 거의 모든 QS 결정체 표면을 커버하였다.

<141> **결과 및 고찰**

<142> 실시예 A2~A10의 생성물에 대한 X-선 회절(XRD) 패턴은 순수한 미가공의 QS 분말의 것과 사실상 유사하였다(피크 위치로 보면)(도 10).

<143> 이는 SEDS™ 공정 중에 QS에서 고체 상태 상(중합체) 변화가 없었음을 나타내며, 이의 결정질 상은 여전히 모든 생성물에 존재한다는 것을 나타낸다. 다시 말해서, 생성물은 중합체 중의 약물의 진정한 고형 "분산물"이 아니었다(예를 들어 WO-01/15664에 기재된 생성물과 같다). 도 11 및 12는 실시예 A6 및 A8 각각의 생성물에 대한 XRD 패턴을 나타낸 것이다. 결정도가 약간 변화된 것이 관찰되었으며, 이는 입자의 표면 영역에 중합체가 존재한다는 사실과 일치하는 것이다.

<144> XRD 데이터는 입자 표면 상의 중합체 유사 특징을 가진 결정질 입자의 SEM 관찰 결과와도 일치한다.

<145> 약물과 약 40% w/w 이상의 중합체를 공배합하는 경우, 대체로 비결정질 미립자 생성물이 얻어질 것으로 예상된다. 일반적으로, 중합체가 40% w/w 이하의 농도로 존재할지라도 중합체의 존재는 약물 결정도를 크게 감소시키는 원인으로 작용할 것으로 예상된다. 이에 대해서는 WO-01/15664의 교시에서 그 설명을 찾아 확인할 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시예의 생성물이 60% w/w(도 7 및 12) 또는 80% w/w(도 9)의 중합체를 함유하는 것에서도 상당한 정도의 결정도를 유지한다는 것을 발견한 것은 놀라운 것이다. 이는 이용된 비교적 온화한 작업 조건 하에서, 한편으로는 약물, 다른 한편으로는 중합체의 용액 구성 성분으로부터의 초임계 이산화탄소에 의한 용매 추출 속도의 차이에 기인한 것일 수 있다고 생각된다. QS와 에탄올 간의 상호작용에 비해 중합체와 에탄올 용매 간의 비교적 높은 정도의 상호작용은 극성 약물과 소수성 중합체 간의 비교적 낮은 정도의 상호작용과 함께 작용하여 중합체 분자 영역에서 용매 추출 속도를 더 늦춤으로써 이들의 침전을 지연시키거나 억제할 수 있다.

<146> 실시예 A5~A10의 생성물을 (4명의 패널이) 맛 보았을 때, 120초 이상까지 쓴맛을 느끼지 못했다. 이와는 대조적으로 순수한 QS는 즉시 쓴맛이 인지되었다. 이는 적어도, 공배합된 생성물 중의 입자 표면에 인지할 수 있는 QS가 없고, 에틸 셀룰로스의 농도가 매우 높았다(아마도 100%)는 것을 나타낸다. 이러한 현상을 최대 70% w/w QS(실시예 A5)에서도 볼 수 있다는 점은 퀴닌 설페이트 제형의 제조에 있어서 매우 유익하게 작용할 수 있다.

<147> 이러한 맛보기 실험은 비록 정확하진 않지만, 입자 표면에 코팅과 유사한 연속 보호층이 존재한다는 것의 유효한 지표가 되는데, 이는 공배합 방법으로부터 얻을 수 있을 것으로 예상하지 못했던 것이다. 실시예 A8~A10 생성물(도 7~9)에서는 결정체 표면 상에 식별 가능한 과량의 중합체의 개별 입자들 외에도 이러한 연속층이 존재하는 것으로 보인다.

<148> **실험적 실시예 B**

<149> 이들 실시예에서는 인공 감미료인 아스파탐(L-아스파틸-L-페닐알라닌 메틸 에스테르, Aldrich™, 영국)과 에틸 셀룰로스(EC-N7, Hercules™, 영국)를 SEDS™를 이용하여 공배합하는 방법을 설명한다. 아스파탐은 강한 단맛을 내는 화학물질로서, 당도가 수크로스 당도의 약 180~200배이며, 음료, 식탁용 감미료 및 기타 식품과 영양약제(예컨대, 비타민 제제)에 널리 사용되고 있다. 맛이 충분히 차폐되지 않으면 그 맛이 인지되기 쉽다는 이유 때문에 아스파탐을 본 실험에 사용하였다.

<150> 아스파탐(극성) 및 에틸 셀룰로스(비극성)를 1:1 v/v의 아세톤:메탄올 용매 혼합물 중의 단일 "표적 용액"으로부터 함께 침전시켰다. 사용된 장치 및 조작 조건(온도, 압력 유체 유속)은 실시예 A에서와 동일하였다. 역용매는 역시 초임계 이산화탄소였다.

<151> **실시예 B1 - 아스파탐과 에틸 셀룰로스의 공침전**

<152> 표적 용액은 1% w/v 아스파탐과 10% w/w 에틸 셀룰로스를 함유하였다. 입자 형성 용기에 모아진 생성물은 미세한 솜털같은 백색 분말이었다. SEM으로 관찰해 보니 아스파탐 출발 물질의 것(도 13)과 유사한 침상형인 것으로

보였으나(도 14), 이러한 비교적 낮은 중합체 농도에서도 아스파탐 결정체 표면 상에 작은 구형의 중합체 입자가 관찰되었다.

<153> 실시예 B2 및 B3 - 중합체 농도를 증가시킴

<154> 표적 용액 중의 에틸 셀룰로스 농도를 각각 30% 및 60% w/w로 하여 실시예 B1을 반복하였다. 두 가지 경우 모두 생성물은 미세한 스펀같은 백색 분말로서, 실시예 B1의 것과 형태가 유사하였으나, 이 농도에서는 중합체 입자가 아스파탐 결정체를 완전히 커버하는 것으로 나타났다. 도 15는 실시예 B2의 생성물(30% w/w 에틸 셀룰로스)의 SEM 사진이고, 도 16은 실시예 B3의 생성물(60% w/w 에틸 셀룰로스)의 SEM 사진이다.

<155> 실시예 B2의 생성물(30% w/w 에틸 셀룰로스)은 7명의 패널이 맛을 보았다. 600초가 넘게 단맛을 느끼지 못하였다. 이와는 달리, 공급된 그 상태의 아스파탐 출발 물질에서는 단맛을 금방 느낄 수 있었다. 맛 차폐 효과는 사실상 모든 아스파탐 입자를 커버하는 소수성 에틸 셀룰로스 층에 의한 것으로 생각된다(도 15).

<156> 실험적 실시예 C

<157> 이 실시예에서는 본 발명의 방법을 수용액으로부터 침전된 고극성 활성 성분(NaCl)에 맛 차폐 코팅을 도포하는데 이용하였다. 2종의 다른 가공 방법을 이용하였다(실험 C1 및 C2). 두 실험의 생성물을 5명의 패널이 맛을 보았다. 300초이상 동안 어떠한 짠맛도 거의 느끼지 못하였으며, 이는 맛 차폐 첨가제가 NaCl을 효율적으로 코팅했음을 나타내는 것이다.

<158> 상기 결과는 본 발명의 폭넓은 응용성을 추가로 입증하는 것이다.

<159> 실시예 C1 - 활성 성분과 첨가제 용액의 동일계 혼합

<160> WO-96/00610의 도 3에 도시된 유형의 3통로 공축 노즐을 사용하여 50 ml의 Keystone™ 압력 용기에 (a) 탈이온수 중의 순수한 NaCl(>99%, Sigma™, 영국)의 30% w/v 용액, (b) 순수한 메탄올 중의 EC-N7의 0.22% w/v 용액(실시예 B에서와 같음) 및 (c) 역용매로서 초임계 이산화탄소를 동시에 주입하였다. 각각 중간 노즐 통로와 내부 노즐 통로를 통해 주입된 NaCl 및 EC-N7 용액은 외부 노즐 통로를 통해 흘러들어오는 이산화탄소와 접촉하기 직전에 노즐 내부에서 만난다.

<161> 유체의 유속은 (a) 0.02 ml/분, (b) 1.2 ml/분 및 (c) 36 ml/분이었다. 압력 용기는 100 바 및 35°C로 유지하였다. 노즐 유출구는 내부 직경이 0.2 mm였다.

<162> 이러한 상대적 NaCl 및 EC-N7 농도는 30% w/w의 에틸 셀룰로스를 함유하는 공배합물을 산출하였다. 이 생성물은 미세한 스펀같은 백색 분말이었으며, SEM 분석시 입수한 그 상태의 분쇄된 순수한 NaCl의 형태(도 17)보다 훨씬 더 작은 둥근 형태(도 18)를 지닌 미세 입자로 관찰되었다.

<163> 도 20 및 21은 각각 NaCl 출발 물질 및 실시예 C1 생성물에 대한 XRD 패턴이다. C1 생성물에 대한 패턴은 중합체의 존재로 인해 출발 물질에 대한 것에 비해 결정도가 약간 감소된 것으로 나타난다.

<164> 실시예 C2 - 활성 성분과 첨가제 용액의 예비 혼합

<165> 이 실험에서는, 0.3 g의 순수한 NaCl을 탈이온수 1 ml에 용해시켜서 용액 A를 제조하였다. EC-N7 0.13 g을 순수한 메탄올 60 ml에 용해시켜서 용액 B를 제조하였다. 그 후 용액 B를 용액 A에 첨가하여 용액 혼합물 C를 제조하였다. 그 후 혼합물 C를 100 바 및 35°C로 유지시킨 50 ml Keystone™ 용기에 실시예 B에서 사용된 것과 같은 2통로 공축 노즐(외부 직경 0.2 mm)을 통해 0.3 ml/분의 속도로 펌핑하였다. 초임계 이산화탄소는 외부 노즐 통로를 통해 9 ml/분의 속도로 주입하였다.

<166> 생성물은 실시예 C1 생성물의 것과 유사한 형태를 지닌 미세한 스펀같은 백색 분말(도 19에 도시된 SEM 현미경 사진)이었다.

<167> 실험적 실시예 D - 생성물 특성 규명

<168> 이 실시예에서는 본 발명에 따라 제조한 생성물의 구성을 분석하였다.

<169> 생성물은 20% w/w의 퀴닌 설페이트(QS)와 에틸 셀룰로스(EC) 코팅제를 함유하였다. 이는 동일한 조작 온도, 압력 및 유체 유속과, 동일한 2통로 공축 노즐을 사용하여 실시예 A에서와 동일한 방식으로 제조하였다. 초임계 이산화탄소는 역용매였으며, 약물 및 코팅제는 무수 에탄올에 1% w/v로 용해시켰다.

<170> 생성물은 Kaiser™ 라만 공초점 현미경 시스템(HoloLab™ 시리즈 5000)을 사용하여 라만 현미경으로 분석하였다. 이는 생성물 입자 구성의 횡단면 상을 형성하여 보여준다. 샘플에서의 레이저 강도는 감쇠된 Kaiser™ Invicuts™ 다이오드 레이저로부터 785 nm에서 약 27 mW였다.

<171> 도 22A는 샘플의 시각적 상을 도시한 것인데, 이 상에서는 침상형 QS 결정체가 관찰된다. 두개의 ×표는 라만 맵핑 면적인 15 x 18 μm를 나타낸다. 도 22B는 퀴닌의 진동에 해당하는 1370 cm⁻¹에서의 밴드로부터의 시그널을 적분한 값을 기초로 한 등고선 맵이다. 이 밴드는 순수한 EC 중합체의 스펙트럼에는 존재하지 않으며, 이것의 부재는 도 22B의 가장 어두운 음영 외부 영역으로 표시된다. 백색 영역은 순수한 QS를 나타낸다.

<172> 도 22B는 생성물 입자가 순수한 EC의 외부 영역을 포함하고 있으며, 따라서 완전히 "코팅되어" 있다는 것을 분명하게 보여준다. 일부는 또한 EC 보호제가 전혀 존재하지 않는 QS "코어"를 포함한다. 도 22B의 다른 음영 영역은 1370 cm⁻¹ 스펙트럼 밴드의 강도 스케일 기울기를 반영하며, 따라서 상이한 약물:중합체 비를 나타낸다. 이러한 등고선은 상이한 화합물 또는 분리된 상이 존재하는 것이 아니라, 입자의 코어와 표면간에 QS:EC 농도비가 점진적으로 변화됨을 나타낸다.

<173> **실험적 실시예 E**

<174> 이들 실시예에서는 본 발명에 따라 제조한 에틸 셀룰로스(EC) 코팅된 퀴닌 설페이트(QS)의 잔류 용매 함량 및 용해도를 조사하였다.

<175> 실시예 A7의 생성물(EC 중의 50% w/w QS)을 헤드 스페이스 기체 크로마토그래피법(Varian™ 3400 시리즈 크로마토그래프 상에 장착된 Genesis™ 헤드스페이스 분석기)을 이용하여 잔류 용매(에탄올) 함량에 대해 분석하였다.

<176> 이 분석은 잔류 에탄올 함량이 500 ppm 미만임을 보여주었는데, 이는 더 낮은 정량 가능한 하한치를 나타내는 것이다. 이는 또한 에탄올의 경우 현재 5000 ppm인, ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) 지침서에 명기된 한계값보다 훨씬 더 낮은 것이다.

<177> 안정성 평가를 위해서는, 실시예 A6 생성물(EC 중의 60% w/w QS) 200 mg을 입수한 상태의 순수한 QS의 샘플과 함께 실온 및 상대 습도 100%에서 1개월 동안 보관하였다. 본 발명에 따라 제조한 샘플은 보관 후 분말의 물리적 외관 또는 유동성이 변화되지 않았다. 이와는 달리 코팅되지 않은 QS는 부분적으로 덩어리진 조짐과 낮은 분말 유동성을 나타내었다. 이는 본 발명의 생성물이 효과적인 중합체 코팅을 가지며, 캡슐화된 활성 성분을 주변 습도로부터 보호하기에 적절하고, 보관 안정성이 향상되었음을 시사하는 것이다.

도면의 간단한 설명

<122> 본 발명을 첨부하는 예시적 도면을 참조로 하여 단지 예로서 설명할 것이다.

<123> 도 1~9는 하기 실시예 A1~A10에 대한 생성물과 출발 물질 중 일부의 주사 전자 현미경(SEM) 사진이다.

<124> 도 10~12는 각각 순수한 퀴닌 설페이트와 실시예 A6 및 A8의 생성물에 대한 X-선 회절(XRD) 패턴이다.

<125> 도 13~19는 하기 실시예 B1~B3, C1 및 C2에 대한 생성물과 출발 물질 중 일부의 SEM 사진이다.

<126> 도 20 및 21은 각각 순수한 염화나트륨과 실시예 C1의 생성물에 대한 XRD 패턴이다.

<127> 도 22A 및 22B는 본 발명에 따른 생성물의 구성의 공초점 라만 현미경 분석 결과를 보여준다.

도면

도면1



도면2



도면3



도면4



도면5



도면6



도면7



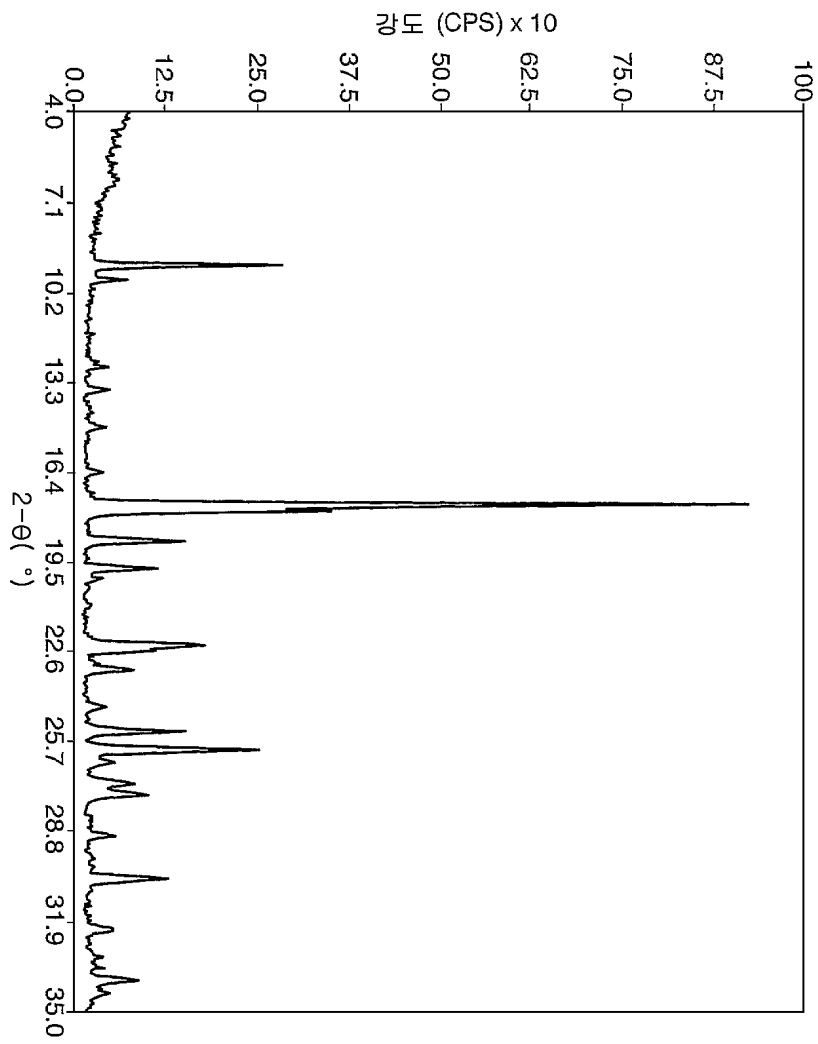
도면8



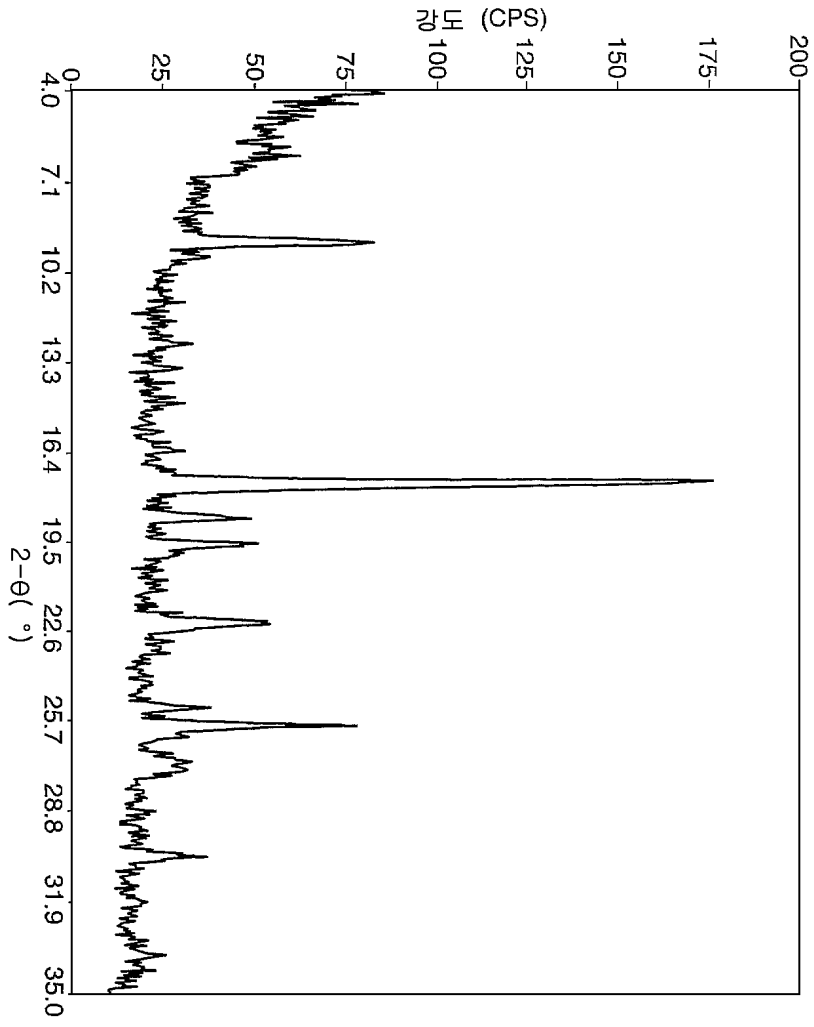
도면9



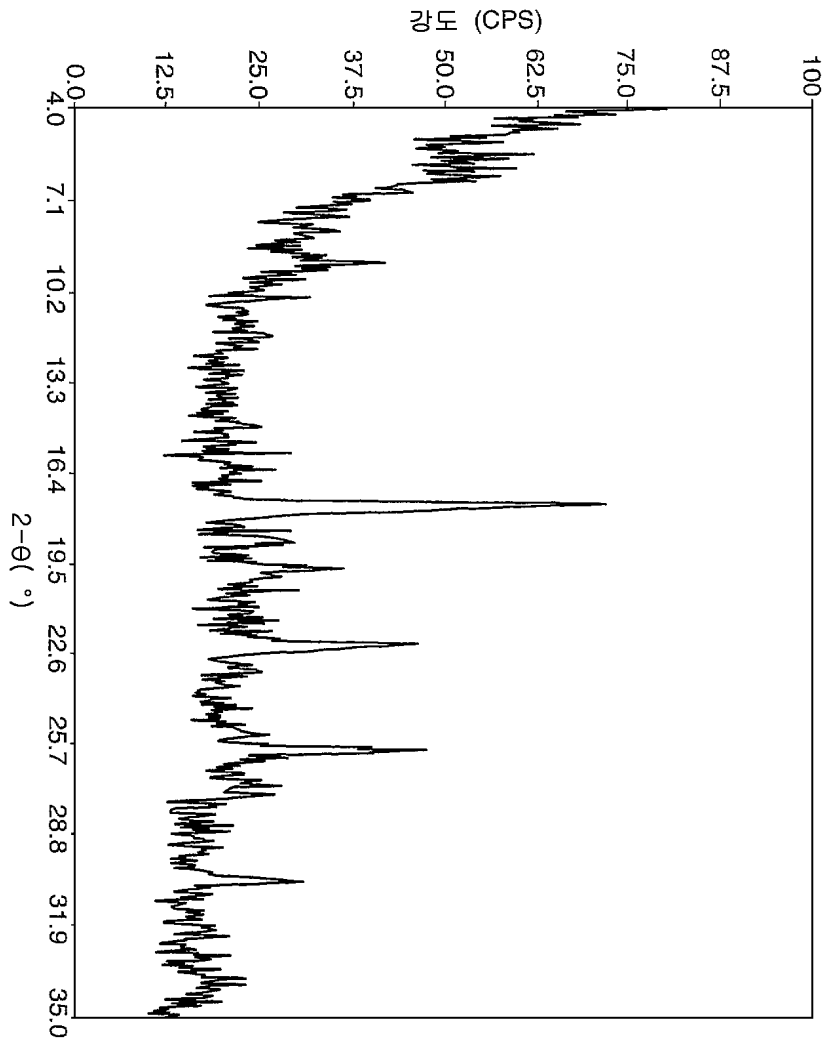
도면10



도면11



도면12



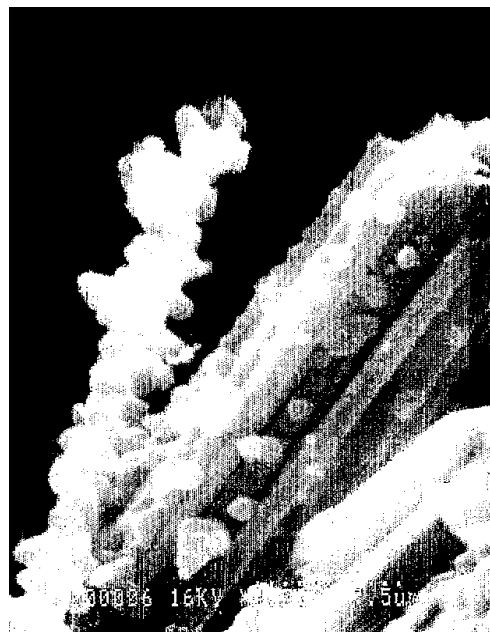
도면13



도면14



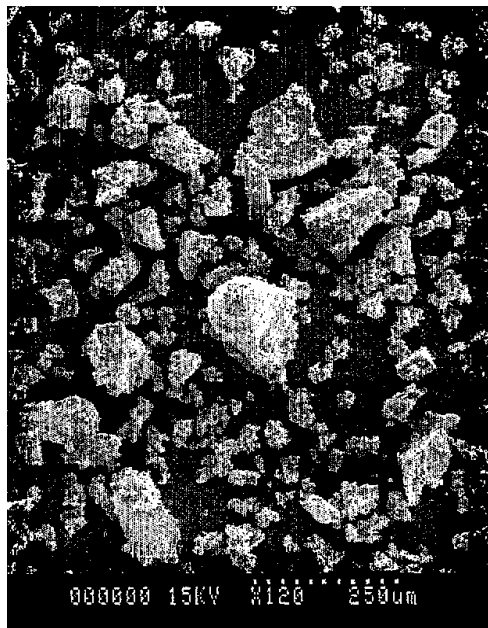
도면15



도면16



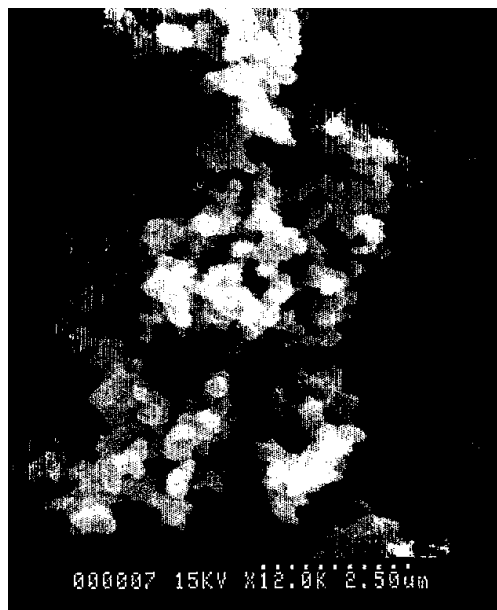
도면17



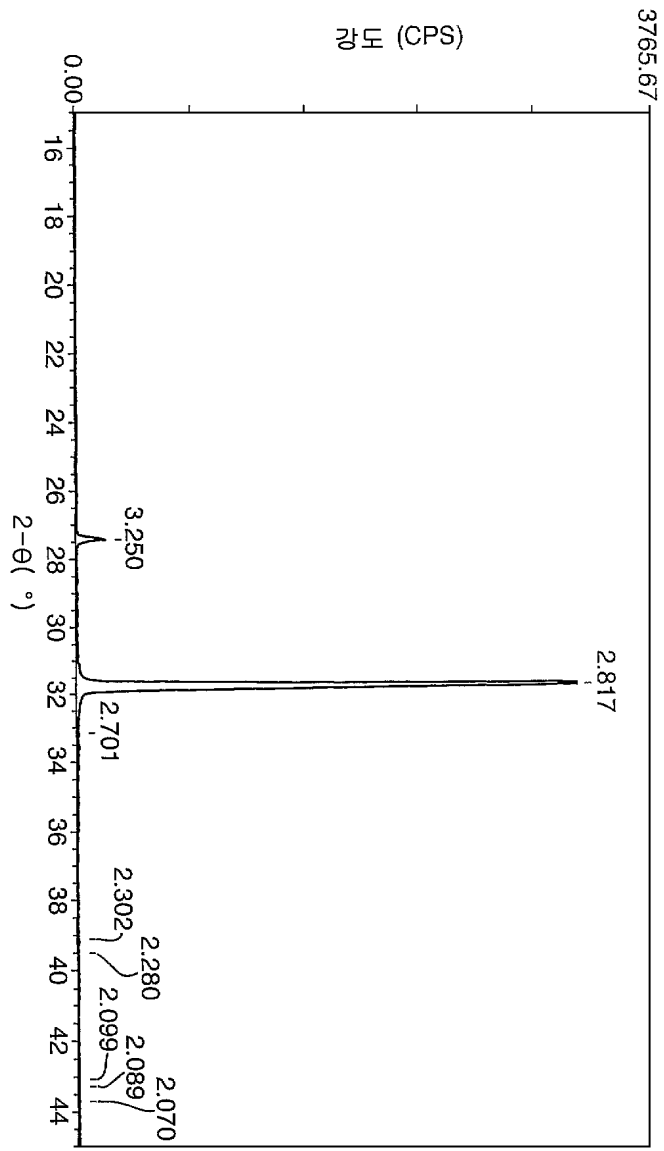
도면18



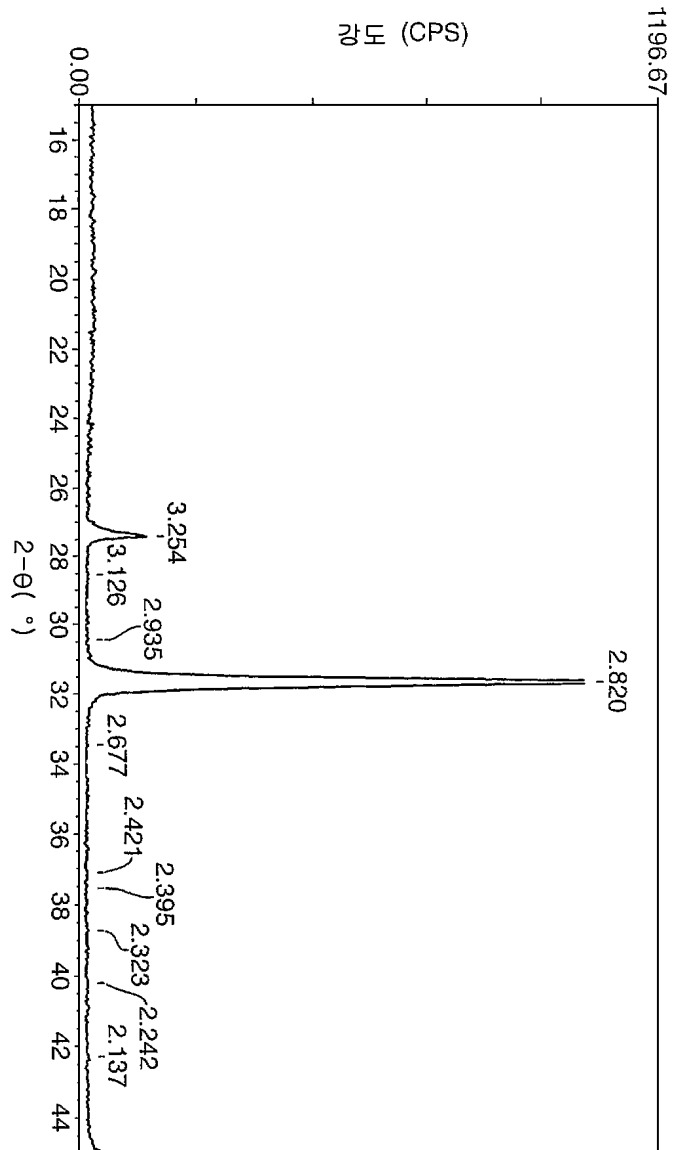
도면19



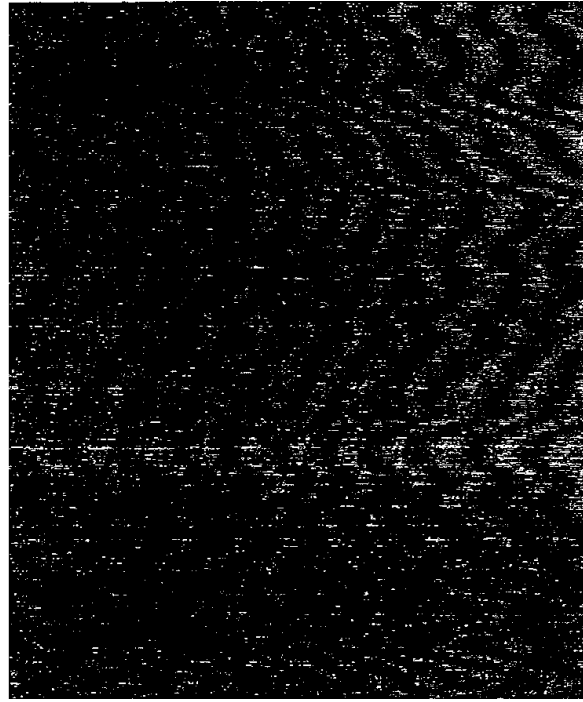
도면20



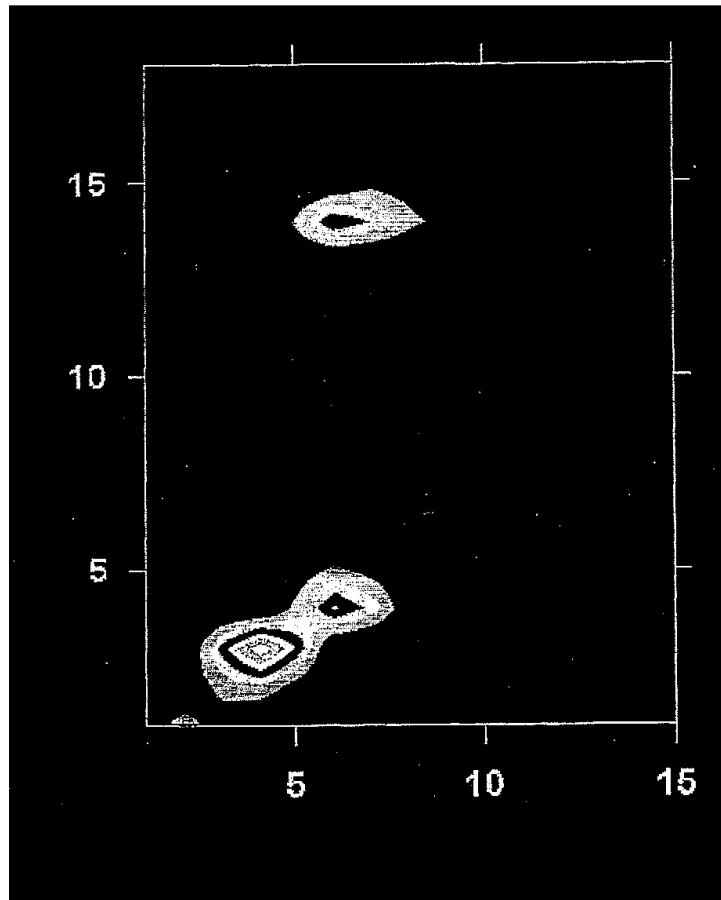
도면21



도면22a



도면22b



1370cm⁻¹에서의 밴드를 기초로 한 맵