



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0044238
(43) 공개일자 2024년04월04일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01) A61K 47/58 (2017.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 9/146 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-0123770
(22) 출원일자 2022년09월28일
심사청구일자 2022년09월28일</p> | <p>(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)</p> <p>(72) 발명자
박범준
경기도 수원시 영통구 봉영로 1526, 712동 303호 (영통동, 살구골 진덕, 서광, 성지, 동아 아파트)
김우식
경기도 수원시 영통구 영통로 460, 305동 1803호 (영통동, 대우.동신아파트)
이지은
경기도 수원시 영통구 청명로 51, 204호(영통동)</p> <p>(74) 대리인
김연권</p> |
|---|---|

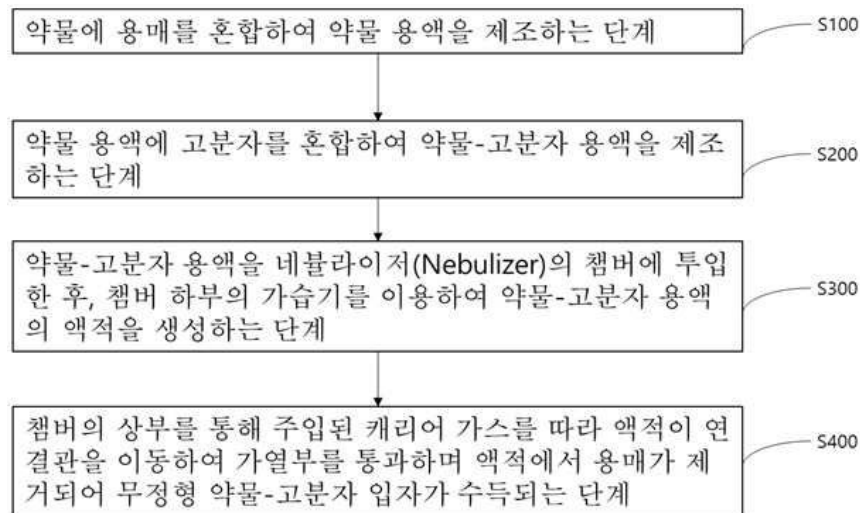
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 무정형 약물-고분자 입자 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 무정형 약물-고분자 입자 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에서는 무정형 약물을 고분자와 복합화하여 무정형 결정 상태의 안정성을 향상시킨다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/7048 (2013.01)

A61K 47/58 (2017.08)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711154202
과제번호	2021R1A5A6002853
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공분야기초연구사업/선도연구센터지원사업/이공학분야(S/ERC)
연구과제명	ERC-결정기능화공정기술센터-후속지원
기 여 율	1/2
과제수행기관명	경희대학교 산학협력단
연구기간	2021.03.01 ~ 2024.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711165630
과제번호	2020R1A2B5B01001949
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공분야기초연구사업/중견후속연구
연구과제명	상전이 촉매반응과 미세교반 시스템을 활용한 바이오 연료 업그레이드 반응 효율성
개선 연구	
기 여 율	1/2
과제수행기관명	경희대학교 산학협력단
연구기간	2020.03.01 ~ 2023.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

약물에 용매를 혼합하여 약물 용액을 제조하는 단계;

상기 약물 용액에 고분자를 혼합하여 약물-고분자 용액을 제조하는 단계;

상기 약물-고분자 용액을 네블라이저(Nebulizer)의 챔버에 투입한 후, 상기 챔버 하부에 배치된 가습기를 이용하여 상기 약물-고분자 용액의 액적을 생성하는 단계; 및

상기 챔버의 상부를 통해 주입된 캐리어 가스를 따라 상기 액적이 연결관을 이동하여 가열부를 통과하며 상기 액적에서 상기 용매가 제거되어 무정형(amorphous) 약물 입자를 수득하는 단계;

를 포함하는 무정형 약물-고분자 입자 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 약물은 엠파글리플로진(Empagliflozin) 또는 일라프라졸(ilaprazole)인 것을 특징으로 하는 무정형 약물-고분자 입자 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 약물-고분자 용액을 제조하는 단계에서,

상기 고분자는 폴리(메타아크릴산-co-메틸 메타아크릴산)(Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate)), 폴리비닐피롤리돈(Polyvinylpyrrolidone; PVP), 폴리아크릴산(Polyacrylic acid; PAA), 폴리(부틸 메타크릴레이트-co-(2-디메틸아미노에틸) 메타크릴레이트-co-메틸 메타크릴레이트)(Poly(butyl methacrylate-co-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-co-methyl methacrylate)), 폴리에틸렌글리콜(Polyethylene glycol), 폴리(1-비닐피롤리돈-co-비닐 아세테이트)(Poly(1-vinylpyrrolidone-co-Vinyl Acetate)), 코포비돈(Copovidone), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(Hydroxypropylmethyl Cellulose; HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(Hydroxypropyl Cellulose; HPC), 폴리락테이트-co-글라이콜라이드(Poly(lactide-co-glycolide); PLGA) 및 폴리젯산(Polylactic acid; PLA)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 무정형 약물-고분자 입자 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 약물-고분자 용액을 제조하는 단계에서,

상기 고분자를 상기 약물 및 상기 고분자의 전체 중량 대비 2 중량% 내지 50 중량% 로 혼합하는 것을 특징으로 하는 무정형 약물-고분자 입자 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 액적을 생성하는 단계에서,

상기 가습기는 진동자에서 초음파를 발생시켜 상기 액적을 생성하는 것을 특징으로 하는 무정형 약물-고분자 입자 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 캐리어 가스는 상기 네블라이저 내의 습기를 제거하는 것을 특징으로 하는 무정형 약물-고분자 입자 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 가열부는 가열선 또는 히터를 포함하는 것을 특징으로 하는 무정형 약물-고분자 입자 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 가열부의 온도는 60 ℃ 내지 110 ℃인 것을 특징으로 하는 무정형 약물-고분자 입자 제조방법.

청구항 9

제1항에 따라 제조되는 무정형 약물-고분자 입자.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 무정형 약물-고분자 입자는 상대습도 90% 이하에서 무정형의 형태가 유지되는 것을 특징으로 하는 무정형 약물-고분자 입자.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 무정형 약물-고분자 입자 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에서는 무정형 약물을 고분자와 복합화하여 안정성을 향상시킨다.

배경 기술

[0003] 다수의 시판 약물 혹은 연구되고 있는 약물들은 낮은 용해도로 인한 문제를 겪고 있다. 용해도가 낮으면 약물이 위장(gastrointestinal) 시스템을 통과할 때 실질적으로 용해되지 않은 상태로 남아있을 수 있으며, 약물의 극히 일부만 체순환 시스템으로 흡수될 수 있다. 약물의 용해도는 생체 이용률에 직접적으로 영향을 주며, 따라서 약물의 용해도를 향상시키기 위하여 무정형으로 제조, 공결정화, co-solvent 활용 등의 많은 방법이 사용되고 있다.

[0004] 결정형(Crystalline)은 분자가 규칙적인 구조를 가지는 것이며, 무정형(Amorphous)은 분자가 질서가 없이 무작위로 배열된 구조를 말한다. 따라서 무정형이 결정형보다 열역학적으로 불안정하다. 약물을 무정형 형태로 제조

할 시, 무정형은 결정형보다 높은 에너지 준위를 가지기 때문에 일반적으로 결정형보다 용해도가 높다. 따라서 약물을 무정형으로 제조하는 것은 낮은 용해도를 극복하는 방안으로 사용된다.

[0005] 본 발명에서는 네블라이저 장비를 이용하여 약물의 무정형을 만드는 데에 성공하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 한국 등록특허공보 제 10-2330597호, " 무정형의 엠파글리플로진을 포함하는 안정성이 향상된 신규 약제학적 제형"

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 일 목적은 네블라이저를 이용하여 추가 물질 또는 추가 공정 없이 무정형 약물을 제조하는 것이다.

[0009] 본 발명의 다른 목적은 상전이가 쉽게 일어나는 무정형 약물의 안정성을 향상시키는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명에 따른 무정형 약물-고분자 입자 제조방법은 약물에 용매를 혼합하여 약물 용액을 제조하는 단계, 약물 용액에 고분자를 혼합하여 약물-고분자 용액을 제조하는 단계, 약물-고분자 용액을 네블라이저의 챔버에 투입한 후, 챔버 하부에 배치된 가습기를 이용하여 약물-고분자 용액의 액적을 생성하는 단계 및 챔버의 상부를 통해 주입된 캐리어 가스를 따라 액적이 연결관을 이동하여 가열부를 통과하며 액적에서 용매가 제거되어 무정형 약물 입자가 획득되는 단계이다.

[0012] 일 실시형태에 따라서는 약물은 엠파글리플로진(Empagliflozin) 또는 일라프라졸(ilaprazole)일 수 있다.

[0013] 일 실시형태에 따라서는 고분자는 폴리(메타아크릴산-co-메틸 메타아크릴산)(Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate)), 폴리비닐피롤리돈(Polyvinylpyrrolidone; PVP), 폴리아크릴산(Polyacrylic acid; PAA), 폴리(부틸 메타크릴레이트-co-(2-디메틸아미노에틸) 메타크릴레이트-co-메틸 메타크릴레이트(Poly(butyl methacrylate-co-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-co-methyl methacrylate)), 폴리에틸렌글리콜(Polyethylene glycol), 폴리(1-비닐피롤리돈-co-비닐 아세테이트)(Poly(1-vinylpyrrolidone-co-Vinyl Acetate)), 코포비돈(Copovidone), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(Hydroxypropylmethyl Cellulose; HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(Hydroxypropyl Cellulose; HPC), 폴리락테이트-co-글라이콜라이드(Poly(lactide-co-glycolide); PLGA) 및 폴리젓산(Polylactic acid; PLA)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0014] 일 실시형태에 따라서는 약물-고분자 용액을 제조하는 단계에서, 고분자를 약물 및 고분자의 전체 중량 대비 2 중량% 내지 50 중량%로 혼합할 수 있다.

[0015] 일 실시형태에 따라서는 액적을 생성하는 단계에서, 가습기는 진동자에서 초음파를 발생시켜 액적을 생성할 수 있다.

[0016] 일 실시형태에 따라서는 캐리어 가스는 네블라이저 내의 습기를 제거할 수 있다.

[0017] 일 실시형태에 따라서는 가열부는 가열선 또는 히터를 포함할 수 있다.

[0018] 일 실시형태에 따라서는 가열부는 60℃ 내지 110℃ 일 수 있다.

[0019] 본 발명에 따른 무정형 약물-고분자 입자는 무정형 약물-고분자 입자 제조방법에 따라 제조된다.

[0020] 일 실시형태에 따라서는 무정형 약물-고분자 입자는 상대습도 90% 이하에서 무정형의 형태가 유지될 수 있다.

발명의 효과

- [0022] 본 발명의 실시예에 따르면, 네블라이저를 이용함으로써 추가 물질 또는 추가 공정 없이 간단히 무정형 약물을 제조할 수 있다.
- [0023] 본 발명에 실시예에 따르면, 고분자를 이용하여 무정형 약물의 안정성을 향상시켜 상전이가 발생하는 것을 억제할 수 있다.
- [0024] 본 발명에 실시예에 따르면, 용해도 개선 및 안정화된 무정형 약물의 제조로 이를 상업적으로 사용 가능하다.

도면의 간단한 설명

- [0026] 도 1은 무정형 약물-고분자 입자 제조방법을 나타낸 순서도이다.
- 도 2는 네블라이저의 구조를 나타낸 모식도이다.
- 도 3a는 네블라이저로 제조한 무정형 엠파글리플로진 입자(비교예 1)의 SEM(Scanning Electron Microscope) 이미지이다.
- 도 3b 내지 도 3f는 각각 실시예 1 내지 실시예 3-2의 SEM 이미지이다.
- 도 4a는 결정형 엠파글리플로진 및 무정형 엠파글리플로진의 DSC (Differential Scanning Calorimeter) 이미지이다.
- 도 4b는 초기 엠파글리플로진의 XRD 그래프이다.
- 도 4c는 비교예 2의 XRD 그래프이다.
- 도 5는 무정형 엠파글리플로진의 시간에 따른 변화를 나타낸 XRD(X-ray Diffraction) 그래프이다.
- 도 6a는 무정형 엠파글리플로진-Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate)(10 중량%)의 시간에 따른 변화를 나타낸 XRD 그래프이다.
- 도 6b는 무정형 엠파글리플로진-Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate)(10 중량%) 제조 초기의 XRD 그래프이다.
- 도 6c는 무정형 엠파글리플로진-Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate)(10 중량%) 제조 3개월 후의 XRD 그래프이다.
- 도 6d는 무정형 엠파글리플로진-Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate)(10 중량%)의 DSC 이미지이다.
- 도 7a는 무정형 엠파글리플로진-PVP(10 중량%)의 시간에 따른 변화를 나타낸 XRD 그래프이다.
- 도 7b는 무정형 엠파글리플로진-PVP(10 중량%) 제조 초기의 XRD 그래프이다.
- 도 7c는 무정형 엠파글리플로진-PVP(10 중량%) 제조 3개월 후의 XRD 그래프이다.
- 도 7d는 무정형 엠파글리플로진-PVP(10 중량%) 및 무정형 엠파글리플로진-PVP(20 중량%)의 DSC 이미지이다.
- 도 7e는 무정형 엠파글리플로진-PVP(20 중량%)의 시간에 따른 변화를 나타낸 XRD 그래프이다.
- 도 8a는 무정형 엠파글리플로진-PAA(10 중량%)의 시간에 따른 변화를 나타낸 XRD 그래프이다.
- 도 8b는 무정형 엠파글리플로진-PAA(10 중량%) 제조 초기의 XRD 그래프이다.
- 도 8c는 무정형 엠파글리플로진-PAA(10 중량%) 제조 3개월 후의 XRD 그래프이다.
- 도 8d는 무정형 엠파글리플로진-PAA(10 중량%) 및 무정형 엠파글리플로진-PAA(20 중량%)의 DSC 이미지이다.
- 도 8e는 무정형 엠파글리플로진-PAA(20 중량%)의 시간에 따른 변화를 나타낸 XRD 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 이하 첨부 도면들 및 첨부 도면들에 기재된 내용들을 참조하여 본 발명의 실시예를 상세하게 설명하지만, 본 발

명이 실시예에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다.

- [0028] 본 명세서에서 사용된 용어는 실시예들을 설명하기 위한 것이며 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 명세서에서, 단수형은 문구에서 특별히 언급하지 않는 한 복수형도 포함한다. 명세서에서 사용되는 "포함한다(comprises)" 및/또는 "포함하는(comprising)"은 언급된 구성요소, 단계, 동작 및/또는 소자는 하나 이상의 다른 구성요소, 단계, 동작 및/또는 소자의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다.
- [0029] 본 명세서에서 사용되는 "실시예", "예", "측면", "예시" 등은 기술된 임의의 양상(aspect) 또는 설계가 다른 양상 또는 설계들보다 양호하다거나, 이점이 있는 것으로 해석되어야 하는 것은 아니다.
- [0030] 또한, '또는'이라는 용어는 배타적 논리합 'exclusive or'이기보다는 포함적인 논리합 'inclusive or'를 의미한다. 즉, 달리 언급되지 않는 한 또는 문맥으로부터 명확하지 않는 한, 'x가 a 또는 b를 이용한다'라는 표현은 포함적인 자연 순열들(natural inclusive permutations) 중 어느 하나를 의미한다.
- [0031] 또한, 본 명세서 및 청구항들에서 사용되는 단수 표현("a" 또는 "an")은, 달리 언급하지 않는 한 또는 단수 형태에 관한 것이라고 문맥으로부터 명확하지 않는 한, 일반적으로 "하나 이상"을 의미하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0033] 본 발명에서는 약물의 낮은 용해도를 극복하기 위해 네블라이저를 이용하여 약물 입자를 무정형으로 제조한다. 네블라이저를 이용한 약물 입자 제조 시, 용매를 빠르게 증발시켜 과포화 상태를 만드는 방식을 사용한다. 또한, 낮은 습도와 연결관 내부 온도를 약 75 °C 로 높여 과포화 상태로 빠르게 도달할 수 있는 조건이 갖춰질 시, 무정형 입자가 더 잘 형성된다.
- [0034] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명의 실시예를 상세하게 설명하기로 한다.
- [0036] 도 1은 무정형 약물-고분자 입자 제조방법을 나타낸 순서도이다.
- [0037] 도 1을 참조하면, 본 발명에 따른 무정형 약물-고분자 입자 제조방법은 약물에 용매를 혼합하여 약물 용액을 제조하는 단계(S100), 약물 용액에 고분자를 혼합하여 약물-고분자 용액을 제조하는 단계(S200), 약물-고분자 용액을 네블라이저(Nebulizer)의 챔버에 투입한 후, 챔버 하부의 가습기를 이용하여 약물-고분자 용액의 액적을 생성하는 단계(S300) 및 챔버의 상부를 통해 주입된 캐리어 가스를 따라 액적이 연결관을 이동하여 가열부를 통과하며, 액적에서 상기 용매가 제거되어 무정형 약물-고분자 입자가 수득되는 단계(S400)를 포함한다.
- [0039] 단계 S100에서 먼저 약물과 용매를 교반하여 혼합된 약물 용액을 제조한다. 이때 용매와 혼합하기 전 초기 약물은 분말 형태의 결정형 약물이다.
- [0040] 일 실시형태에 따라서는 약물은 엠파글리플로진(Empagliflozin) 또는 일라프라졸(ilaprazole)일 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 엠파글리플로진(Empagliflozin)은 SGLT-2 억제제로, 제2형 당뇨병 치료제로 사용되고 있다.
- [0042] 약물 용액을 제조하는 단계(S100)에서, 용매는 메탄올, 다이클로로메테인(CH₂Cl₂) 및 클로로포름(CHCl₃)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.
- [0043] 바람직하게는 메탄올 단독 용매, 메탄올과 다이클로로메테인의 부피비가 1:1인 혼합 용매, 메탄올과 클로로포름의 부피비가 1:1인 혼합 용매 등을 사용할 수 있다. 이때 다이클로로메테인 혹은 클로로포름을 단독으로 사용할 시 약물이 녹지 않는 문제가 있기에 메탄올과 혼합하여 사용한다.
- [0044] 용매로 더욱 바람직하게는 메탄올을 사용할 수 있다. 무정형 약물 입자를 제조하기 위해서는 신속한 건조가 수반되어야 하므로 유기용매를 사용하는데, 그 중 메탄올은 끓는점이 낮고, 대다수의 약물을 용해시킬 수 있다.
- [0046] 이후, 단계 S200에서 약물 용액에 고분자를 첨가하고 교반하여 혼합된 약물-고분자 용액을 제조한다.

- [0047] 일 실시형태에 따라서는 약물-고분자 용액을 제조하는 단계(S200)에서, 고분자는 메타아크릴산 계열의 코폴리머(co-polymer), 폴리비닐피롤리돈(Polyvinylpyrrolidone; PVP), 폴리아크릴산(Polyacrylic acid; PAA), 폴리에틸렌글리콜(Polyethylene glycol), 폴리(1-비닐피롤리돈-co-비닐 아세테이트)(Poly(1-vinylpyrrolidone-co-Vinyl Acetate)), 코포비돈(Copovidone), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(Hydroxypropylmethyl Cellulose; HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(Hydroxypropyl Cellulose; HPC), 폴리락테이트-co-글라이콜레이트(Poly(lactide-co-glycolide); PLGA) 및 폴리젖산(Polylactic acid; PLA)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [0048] 메타아크릴산 계열의 코폴리머(co-polymer)로는 폴리(메타아크릴산-co-메틸 메타아크릴산)(Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate), 1:2 몰비), 폴리(부틸 메타아크릴레이트-co-(2-디메틸아미노에틸) 메타아크릴레이트-co-메틸 메타아크릴레이트)(Poly(butyl methacrylate-co-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-co-methyl methacrylate), 1:2:1 몰비), 메타아크릴산-에틸아크릴레이트 코폴리머(Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer, 1:1 몰비) 등이 있다.
- [0049] 특히, 폴리(메타아크릴산-co-메틸 메타아크릴산)은 pH에 따라 용해도가 달라지는 특성을 지녀 위장관 내 적절한 pH에 도달할때까지 약물이 녹지 않게 보호하는 역할을 한다.
- [0051] 일 실시형태에 따라서는 약물-고분자 용액을 제조하는 단계(S200)에서, 고분자를 약물 및 고분자의 전체 중량 대비 2 중량% 내지 50 중량%로 혼합할 수 있다. 바람직하게는 고분자를 약물 및 고분자의 전체 중량 대비 10 중량% 내지 20 중량%로 혼합할 수 있다.
- [0052] 고분자를 상기 범위를 초과하게 혼합하면 그만큼 약물의 비율이 감소하게 되어 알약복용부담(pill burden)이 늘어나며, 고분자를 상기 범위 미만으로 혼합하면 충분한 결정 억제 효과를 내지 못한다.
- [0054] 본 발명에서는 상기와 같이 약물의 중량 대비 고분자를 소량만 사용하여도 무정형에 대한 안정성을 향상시킬 수 있다. 고분자는 결정 격자의 초기 생성을 억제하고, 분자의 이동성을 감소시킴으로써 약물 결정이 생성되는 것을 억제한다. 이 때, 결정화를 억제하는 정도는 고분자와 약물과의 상호작용 정도, 농도 등에 따라 달라질 수 있다. 이와 같이 고분자를 소량 첨가함으로써 약물-고분자 입자에서 약물의 비중이 커지고, 약물의 효과를 극대화시킬 수 있다.
- [0055] 본 발명에서는 무정형 약물 입자 생성 시 고분자를 복합적으로 사용하여 무정형 결정형태의 안정성을 높임으로써, 추가적인 용매의 사용이나, 복잡한 장비 없이 간단하게 안정성이 향상된 무정형 약물 입자를 형성할 수 있다. 이하 도 2를 참조하여 네블라이저를 이용한 약물-고분자 입자 제조방법을 상세히 설명하기로 한다.
- [0057] 도 2는 네블라이저(100)의 구조를 나타낸 모식도이다.
- [0058] 도 1 및 도 2를 참조하면, 단계 S300에서, 네블라이저(100)의 챔버(110)에 약물-고분자 용액을 투입하고 가습기(120)를 작동시키면 약물-고분자 용액이 다량의 미세한 액적 형태로 변형된다.
- [0060] 일 실시형태에 따라서는 액적을 생성하는 단계(S300)에서, 가습기는 진동자에서 초음파를 발생시켜 액적을 생성할 수 있다.
- [0061] 네블라이저는 노즐 없이 진동자를 이용하여 초음파로 액적을 형성한다. 노즐이 존재하지 않으므로, 노즐이 막힐 가능성도 없고, 유체 공급에 있어서 고압이 필요하지도 않다. 노즐을 이용하여 액적을 생성한다면, 작은 입자를 만들때에는 노즐의 크기가 작아지기 때문에 가해지는 압력이 더 커지고 이때 노즐이 터지는 등의 문제가 발생할 수 있다. 반면, 네블라이저는 큰 챔버 내에서 초음파로 액적을 생성하기 때문에 이러한 문제점이 발생하지 않는다. 구체적으로, 네블라이저의 진동자는 기계적 에너지를 전기적 에너지로 변환시키는 압전효과를 이용하며, 압전소자인 진동자에 진동을 가하여 전기 신호를 발생시켜 초음파를 발생시킨다.
- [0062] 초음파로 작은 크기의 액적을 생성하면, 용매가 제거되는 데 소요되는 시간이 짧고, 이로 인해 과포화된 입자를 생성할 수 있다. 이때 과포화된 입자는 무정형의 형태를 띠게 된다.

- [0063] 이때 액적의 크기는 $1\mu\text{m}$ 내지 $10\mu\text{m}$ 일 수 있다. 초음파로 액적을 생성하면, 높은 진동수를 가지기 때문에 때문에 미세액적을 생성할 수 있다. 액적을 너무 크게 생성하면 용매를 충분히 건조하기 어려울 수 있다.
- [0065] 단계 S400에서 액적이 챔버의 상부에 위치하는 캐리어 가스 주입구(160)를 통해 주입된 캐리어 가스를 따라 연결관(미도시)을 이동하여 가열부를 통과하며, 가열부를 통과 중인 액적에서 용매가 증발하여 제거된다. 용매가 제거된 액적은 무정형 약물-고분자 복합 입자가 되어 입자 수득 용기(150)에 얻어진다.
- [0066] 무정형 약물 입자를 제조할 경우 용매를 신속하게 제거하여 과포화도를 높여 결정 구조를 제대로 이루지 못한 상태에서 형성된다. 따라서 약물-고분자 용액의 용매를 빠르게 제거하기 위해 건조한 환경을 형성하는 것이 중요하다. 건조한 환경을 조성하기 위해 본 발명에서 네블라이저는 입자 수득 용기에 용액을 담아 입자를 포집하지 않고, 빈 용기를 이용한다.
- [0068] 일 실시형태에 따라서는, 캐리어 가스는 네블라이저 내의 습기를 제거할 수 있다. 즉, 습기로 인한 영향을 최소화하기 위해 공정 시작 전 연결관을 포함하는 네블라이저 내부에 질소 등 캐리어 가스를 15분 이상 주입하여 캐리어 가스 환경을 유지할 수 있다.
- [0069] 캐리어 가스는 수분을 포함하지 않아, 건조한 상태일 수 있다. 네블라이저 장비를 완전히 세팅한 후 캐리어 가스를 주입하여 캐리어 가스 환경을 만들면, 네블라이저 장비 내부에 남아 있던 공기 환경이 수분이 제거된 캐리어 가스 환경으로 대체되고, 건조한 환경이 조성될 수 있다.
- [0071] 추가적으로, 용매의 빠른 증발을 위해 수분 제거가 중요하므로, 캐리어 가스 관 시작부에 수분 트랩 설치 및 입자 수득 용기 내부에 수분 흡수제(desiccant)를 사용하여 습도 제어를 할 수 있다.
- [0073] 캐리어 가스의 압력은 1bar 내지 1.5bar일 수 있다. 캐리어 가스의 압력이 상기 범위를 초과하면 액적이 건조되는 시간이 충분하지 않아 액적 상태로 배출되며, 상기 범위 미만이면 액적이 이동하는 데 어려움이 있어 입자의 수율이 떨어질 수 있다.
- [0075] 캐리어 가스로 바람직하게는 반응성이 없는 질소를 사용할 수 있다.
- [0077] 일 실시형태에 따라서는, 가열부는 가열선 또는 히터를 포함할 수 있다.
- [0078] 가열부는 가열선(130) 또는 히터(140) 중 하나를 사용하거나, 모두 사용할 수 있다. 가열선(130)과 히터(140)의 온도를 약 $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 맞추어 용매가 빠르게 증발하도록 한다. 마찬가지로, 가열선(130) 및 히터(140)도 미리 예열시켜 고온건조한 환경을 조성할 수 있다.
- [0079] 일 실시형태에 따라서는, 가열부의 온도는 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 일 수 있다. 바람직하게는 가열부의 온도는 용매의 끓는점보다 약간 높은 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 일 수 있다. 더욱 바람직하게는 가열부의 온도는 메탄올의 끓는점인 $64.7\text{ }^{\circ}\text{C}$ 보다 높은 $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 일 수 있다. 가열부의 온도가 상기 범위를 초과하면, 높은 온도로 인해 결정형으로 변할 수 있다. 높은 온도에서는 흡수한 열 에너지를 이용하여 약물의 상(phase)이 안정한 결정형으로 전환하고자 한다. 반면, 가열부의 온도가 상기 범위 미만이면, 약물의 결정형이 온도, 습도 등의 실험 환경에 크게 영향을 받아 결정형과 무정형이 혼합된 형태로 수득될 수 있다.
- [0081] 일 실시형태에 따라서는, 약물 용액을 제조하는 단계(S100)에서 약물과 용매를 300rpm 내지 800rpm으로 교반하여 제조할 수 있다. 상기 범위 미만의 속도로 교반 할 경우, 약물이 녹을 정도로 충분히 교반 되지 않아 약물이 녹는 시간이 오래 걸리며, 상기 범위를 초과한 속도로 교반 할 경우, 높은 교반 속도로 인해 용기가 흔들려 교반 환경이 불안정해질 수 있다.

- [0083] 일 실시형태에 따라서는, 약물 용액을 제조하는 단계(S100)에서 약물과 용매를 30분 내지 3시간으로 교반하여 제조할 수 있다. 상기 범위 미만의 시간동안 교반할 경우, 약물이 다 녹지 않을 수 있다.
- [0085] 일 실시형태에 따라서는, 약물-고분자 용액을 제조하는 단계(S200)에서 약물 용액과 고분자를 300rpm 내지 800rpm으로 교반하여 제조할 수 있다. 고분자가 녹을 정도로 충분히 교반 되지 않아 고분자가 녹는 시간이 오래 걸리며, 상기 범위를 초과한 속도로 교반 할 경우, 높은 교반 속도로 인해 용기가 흔들려 교반 환경이 불안정해질 수 있다.
- [0087] 일 실시형태에 따라서는, 약물-고분자 용액을 제조하는 단계(S200)에서 약물 용액과 고분자를 30분 내지 3시간으로 교반하여 제조할 수 있다. 상기 범위 미만의 시간동안 교반할 경우, 고분자가 다 녹지 않을 수 있다.
- [0089] 무정형 약물은 시차 주사 열량계(Differential Scanning Calorimeter; DSC)에서 유리전이(Glass transition) 피크 및 결정화(Crystallization) 피크가 나타날 수 있다.
- [0090] 결정형 약물은 녹는점(melting point) 피크만 나타나지만, 무정형 약물은 녹는점(melting point) 피크 외에 유리전이 피크와 결정화 피크가 추가로 나타나므로, 네블라이저를 이용하여 제조된 약물 입자가 무정형으로 형성되었음을 확인할 수 있다.
- [0091] 무정형은 분자가 랜덤하게 배열되어 결정형보다 큰 부피를 가진다. 유리전이란 온도가 상승함에 따라 단단한 상태였던 물질이 부드러운 고무와 같은 형태를 나타내는 것을 의미한다. 즉, 분자의 브라운 운동(Brownian motion)이 훨씬 더 활발해진다고 할 수 있다. 일반적으로 결정형은 온도가 상승해도 유리전이가 나타나지 않기에, 유리전이는 무정형에서 나타나는 특징이다. 무작위로 배열되어 있는 약물 분자가 운동성을 가지는 온도가 유리전이 온도라고 할 수 있으며 결정형은 뻣뻣하게 분자가 배열되어 있으므로 유리전이가 일어날 수 없다.
- [0092] 온도를 더 상승시키면 무작위로 배열된 약물 입자들이 결정형을 나타나게 되고, 이 피크가 결정화 피크로 나타난다. 에너지적으로 안정한 형태가 결정형이기 때문에 무정형에서 결정형으로 상전이가 일어난다. 따라서 추가적으로 나타나는 유리전이 피크와 결정화 피크를 통해 생성된 입자가 무정형임을 확인할 수 있다.
- [0094] 본 발명에 따른 무정형 약물-고분자 입자는 본 발명에 따른 무정형 약물-고분자 입자 제조방법으로부터 제조된다.
- [0095] 고분자는 약물에 있어서 결정 격자의 초기 생성을 억제하고, 약물 내 분자의 이동성을 감소시켜, 결정이 생성되는 것을 방지한다.
- [0097] 본 발명에서는 습기에 취약한 무정형 약물을 고분자와 복합체를 형성하여 내습성을 부여한다.
- [0098] 고분자는 약물의 초기 결정 격자 생성을 억제하고, 분자의 이동성을 감소시켜, 약물 결정이 생성되는 것을 억제한다. 습도, 온도 등 에너지가 가해지거나 형태가 변할 수 있는 환경이 가해지면, 불안정한 형태를 지닌 무정형 입자는 안정한 결정형 입자로 쉽게 상전이가 일어나는데 고분자는 약물 내 분자의 이동성을 감소시키기 때문에 상전이가 억제된다.
- [0100] 일 실시형태에 따라서는 무정형 약물-고분자 입자는 상대습도 90% 이하에서 무정형의 형태가 유지될 수 있다. 무정형 약물-고분자 입자는 상대습도 70% 이하에서 무정형의 형태가 유지될 수 있다. 무정형 약물-고분자 입자는 상대습도 55% 내지 65%에서 무정형의 형태가 유지될 수 있다.
- [0102] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설

명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0104] **[비교예 1] 무정형 엠파글리플로진(EMP) 입자**

[0105] 메탄올 100ml에 엠파글리플로진 2g을 500rpm으로 30분 간 교반하여 엠파글리플로진 용액을 제조하였다. 이때 엠파글리플로진 용액은 2.5 중량%로 제조되었다.

[0106] 질소를 15분 간 주입하여 네블라이저를 질소 환경으로 만들고, 가열선과 히터의 온도를 75℃로 맞추어 예열하였다. 엠파글리플로진 용액을 네블라이저의 챔버에 채운 후, 초음파 가습기를 작동시켜 용액 액적을 다량 생성하였다. 챔버의 끝부분에 질소를 주입하여 액적을 유리관을 통해 이동시켰다. 액적이 이동하며 메탄올이 건조되어 수득 용기에 무정형 엠파글리플로진 입자를 수득하였다.

[0108] **[비교예 2] 무정형 엠파글리플로진(EMP) 입자**

[0109] 메탄올 100ml에 엠파글리플로진 2g을 500rpm으로 30분 간 교반하여 엠파글리플로진 용액을 제조하였다. 이때 엠파글리플로진 용액은 2.5 중량%로 제조되었다.

[0110] 실험실 내부의 상대습도(RH)는 40~50%였고, 습도를 제거하기 위한 추가 조치를 취하지 않았다. 가열선은 사용하지 않았고, 히터만 40℃로 유지하였다. 엠파글리플로진 용액을 네블라이저의 챔버에 채운 후, 초음파 가습기를 작동시켜 용액 액적을 다량 생성하였다. 챔버의 끝부분에 질소를 주입하여 액적을 유리관을 통해 이동시켰다. 액적이 이동하며 메탄올이 건조되어 수득 용기에 무정형 엠파글리플로진 입자를 수득하였다.

[0112] **[실시예 1] 무정형 엠파글리플로진(EMP)+ 폴리(메타아크릴산-co-메틸 메타아크릴산)(10 중량%) 입자**

[0113] 메탄올 100ml에 엠파글리플로진 2g을 500rpm으로 30분 간 교반하여 엠파글리플로진 용액을 제조하였다. 이때 엠파글리플로진 용액은 2.5 중량%로 제조되었다.

[0114] Eudragit s100(폴리(메타아크릴산-co-메틸 메타아크릴산) 물비 1:2)을 0.2g 투입하여 500rpm으로 30분 간 교반하여 엠파글리플로진-폴리(메타아크릴산-co-메틸 메타아크릴산) 용액을 제조하였다.

[0115] 질소를 15분 간 주입하여 네블라이저를 질소 환경으로 만들고, 가열선과 히터의 온도를 75℃로 맞추어 예열하였다. 엠파글리플로진-폴리(메타아크릴산-co-메틸 메타아크릴산) 용액을 네블라이저의 챔버에 채운 후, 초음파 가습기를 작동시켜 용액 액적을 다량 생성하였다. 챔버의 끝부분에 질소를 주입하여 액적을 유리관을 통해 이동시켰다. 액적이 이동하며 메탄올이 건조되어 수득 용기에 폴리(메타아크릴산-co-메틸 메타아크릴산)이 10 중량%를 차지하는 무정형 엠파글리플로진-폴리(메타아크릴산-co-메틸 메타아크릴산) 입자를 수득하였다.

[0117] **[실시예 2-1] 무정형 엠파글리플로진(EMP)+ 폴리비닐피롤리돈(PVP)(10 중량%) 입자**

[0118] 메탄올 100ml에 엠파글리플로진 2g을 500rpm으로 30분 간 교반하여 엠파글리플로진 용액을 제조하였다. 이때 엠파글리플로진 용액은 2.5 중량%로 제조되었다.

[0119] 폴리비닐피롤리돈(분자량 29,000 이하)을 0.2g 투입하여 500rpm으로 30분 간 교반하여 엠파글리플로진-폴리비닐피롤리돈 용액을 제조하였다.

[0120] 질소를 15분 간 주입하여 네블라이저를 질소 환경으로 만들고, 가열선과 히터의 온도를 75℃로 맞추어 예열하였다. 엠파글리플로진-폴리비닐피롤리돈 용액을 네블라이저의 챔버에 채운 후, 초음파 가습기를 작동시켜 용액 액적을 다량 생성하였다. 챔버의 끝부분에 질소를 주입하여 액적을 유리관을 통해 이동시켰다. 액적이 이동하며 메탄올이 건조되어 수득 용기에 폴리비닐피롤리돈이 10 중량%를 차지하는 무정형 엠파글리플로진-폴리비닐피롤리돈 입자를 수득하였다.

[0122] **[실시예 2-2] 무정형 엠파글리플로진(EMP)+ 폴리비닐피롤리돈(PVP)(20 중량%) 입자**

[0123] 폴리비닐피롤리돈(분자량 29,000 이하)을 0.5g 투입한 것 외에는 실시예 3-1과 동일하게 제조한다. 수득 용기에

폴리비닐피롤리돈이 20 중량%를 차지하는 무정형 엠파글리플로진-폴리비닐피롤리돈 입자를 수득하였다.

[실시예 3-1] 무정형 엠파글리플로진(EMP)+ 폴리아크릴산(PAA)(10 중량%) 입자

메탄올 100ml에 엠파글리플로진 2g을 500rpm으로 30분 간 교반하여 엠파글리플로진 용액을 제조하였다. 이때 엠파글리플로진 용액은 2.5 중량%로 제조되었다.

폴리아크릴산을 0.2g 투입하여 500rpm으로 30분 간 교반하여 엠파글리플로진-폴리아크릴산 용액을 제조하였다.

질소를 15분 간 주입하여 네블라이저를 질소 환경으로 만들고, 가열선과 히터의 온도를 75℃로 맞추어 예열하였다. 엠파글리플로진-폴리아크릴산 용액을 네블라이저의 챔버에 채운 후, 초음파 가습기를 작동시켜 용액 액적을 다량 생성하였다. 챔버의 끝부분에 질소를 주입하여 액적을 유리관을 통해 이동시켰다. 액적이 이동하며 메탄올이 건조되어 수득 용기에 폴리아크릴산이 10 중량%를 차지하는 무정형 엠파글리플로진-폴리아크릴산 입자를 수득하였다.

[실시예 3-2] 무정형 엠파글리플로진(EMP)+ 폴리아크릴산(PAA)(20 중량%) 입자

폴리아크릴산을 0.5g 투입한 것 외에는 실시예 3-1과 동일하게 제조한다. 수득 용기에 폴리아크릴산이 20 중량%를 차지하는 무정형 엠파글리플로진-폴리아크릴산 입자를 수득하였다.

상기 비교예 및 실시예를 정리하면 아래 표 1과 같다.

표 1

	결정 형태	고분자	고분자 함량
비교예 1	무정형 EMP	-	-
비교예 2	무정형 EMP	-	-
실시예 1	무정형 EMP	Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate)	10 중량%
실시예 2-1		PVP	10 중량%
실시예 2-2			20 중량%
실시예 3-1		PAA	10 중량%
실시예 3-2			20 중량%

도 3a는 이와 같이 네블라이저로 제조한 무정형 엠파글리플로진 입자(비교예 1)의 SEM(Scanning Electron Microscope) 이미지이다. 도 3a를 참고하면, 입자의 크기는 500nm 내지 3 μm 로, 구형 입자를 형성한다.

도 3b 내지 도 3f는 각각 실시예 1 내지 실시예 3-2의 SEM 이미지로, 입자의 크기는 500nm 내지 3 μm를 나타내었다.

도 3a 내지 도 3f를 통해 비교예 및 모든 실시예에서의 혼합 용액의 농도인 2.5 중량% 내지 3.5 중량%가 네블라이저에서 무정형 입자를 형성하는 데 적합한 농도임을 확인할 수 있다.

일 실시형태에 따라서는 혼합 용액의 농도가 2.5 중량% 내지 3.5 중량%일 수 있다. 네블라이저는 챔버에 투입되는 용액의 농도가 입자를 형성하는 데 중요한 요인이다. 혼합 용액의 농도가 상기 범위 미만이면 액적 내 용매의 비율이 높아져 파포화 입자를 형성하기 어렵고, 상기 범위를 넘어서면 용액의 농도가 높아져 입자 형성이 어려워지며, 상분리가 일어날 수 있다.

- [0143] 네블라이저를 통하여 무정형으로 처리하기 전 초기 엠파글리플로진의 형태는 결정형이다.
- [0144] 도 4a는 결정형 엠파글리플로진 입자 및 무정형 엠파글리플로진 입자(비교예 1)의 DSC (Differential Scanning Calorimeter) 이미지이다. 이를 참고하면, 결정형 엠파글리플로진 입자의 경우에는 150 ℃ 부근에서 녹는점 피크만 관찰되지만, 무정형 엠파글리플로진 입자의 경우에는 유리전이와 결정화 피크가 함께 관찰되므로 네블라이저를 통해 제조된 엠파글리플로진 입자는 무정형임을 확인할 수 있다.
- [0145] 도 4b는 초기 엠파글리플로진의 XRD 그래프이다. 도 4b를 참고하면 네블라이저의 챔버에 투입한 초기 엠파글리플로진이 결정형 형태임을 확인할 수 있다.
- [0146] 도 4c는 비교예 2의 XRD 그래프이다. 도 4c를 참고하면, 습도와 충분하지 못한 가열 온도로 인해 네블라이저에서 액적이 빠르게 건조되지 못하여 무정형과 결정형이 섞인 약물-고분자 입자가 형성됨을 확인할 수 있다.
- [0148] 도 5는 무정형 엠파글리플로진 입자(비교예 1)의 시간에 따른 변화를 나타낸 XRD(X-ray Diffraction) 그래프이다. 상대습도 60% 환경에 보관하였다.
- [0149] 무정형 입자는 결정형 입자에 비해 불안정한 상태이기 때문에 온도, 습도 환경에 민감하다. 무정형 엠파글리플로진은 습도가 제거된 진공오븐에서 보관 시 3개월간 무정형이 유지되었지만, 도 5를 참고하면, 상대습도 60%에서는 5일 후부터 결정형태가 관찰되기 시작하였으며, 2주만 지나도 완전한 결정형태로 변화하였다. 이와 같이 무정형 형태의 엠파글리플로진은 불안정하기 때문에 상업적으로는 활용이 어렵다는 어려움이 존재한다. 따라서, 결정형으로의 상변화되는 문제를 개선하기 위하여 고분자 복합체를 제조하였다.
- [0151] 도 6a 내지 도 6c는 상대습도 60%에서 실시예 1인 무정형 엠파글리플로진-Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate)(10 중량%) 입자의 시간에 따른 변화를 나타낸 XRD 그래프이다. 도 6b는 무정형 엠파글리플로진-Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate)(10 중량%) 제조 초기, 도 6c는 제조 3개월 후의 XRD 그래프이다.
- [0152] 도 6a 내지 도 6c를 참고하면, 네블라이저를 이용하여 엠파글리플로진-고분자 입자는 완전한 무정형 형태로 초기 제조되었다.
- [0153] 또한, 상대습도 60% 환경에서 무정형 엠파글리플로진-Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate)(10 중량%) 입자는 그래프에서 피크가 관찰되지 않으므로 3개월 동안 결정형으로 변하지 않고 무정형 형태가 유지되었음을 알 수 있다. 따라서, 약물에 고분자를 혼합하여 무정형 약물-고분자 입자를 제조할 경우, 결정성 약물 입자보다 용해도가 높고, 단순 무정형 약물 입자보다 안정해져 활용도가 향상된다.
- [0154] 도 6d는 실시예 1의 DSC (Differential Scanning Calorimeter) 이미지이다. 앞쪽의 피크는 유리전이 피크이고, 뒤쪽의 녹는점 피크는 나타나지 않는 것으로 보아 결정화가 억제되었음을 알 수 있다.
- [0156] 도 7a 내지 도 7c는 상대습도 60%에서 실시예 2-1인 무정형 엠파글리플로진-PVP(10 중량%) 입자의 시간에 따른 변화를 나타낸 XRD 그래프이다. 도 7b는 무정형 엠파글리플로진-PVP(10 중량%) 제조 초기, 도 7c는 제조 3개월 후의 XRD 그래프이다.
- [0157] 도 7a 내지 도 7c를 참고하면, 네블라이저를 이용하여 엠파글리플로진-고분자 입자는 완전한 무정형 형태로 초기 제조되었다.
- [0158] 또한, 상대습도 60% 환경에서 무정형 엠파글리플로진-PVP(10 중량%) 입자는 1달까지는 무정형을 유지할 수 있고, 3개월 후에는 결정형으로 일부 변화하는 것을 확인할 수 있다. 기존 무정형 엠파글리플로진 입자보다 습도 환경에서 높은 안정성을 가진다.
- [0159] 도 7d는 실시예 2-1 및 실시예 2-2의 DSC 이미지이다. 앞쪽의 피크는 유리전이 피크이고, 뒤쪽의 녹는점 피크이다. 도 7d를 참고하면, 고분자의 함량이 증가하면 녹는점 피크가 사라지는 것을 확인할 수 있다. 이는 결정화가 억제되었음을 의미한다.
- [0160] 도 7e는 실시예 2-2의 시간에 따른 변화를 나타낸 XRD 그래프이다. 실시예 2-2 제조 후 상대습도 60%에서 2개월

이 경과하였을 때 얻은 결과이다. 도 7e를 참고하면, 2개월 후에도 무정형을 유지하는 것을 확인할 수 있다.

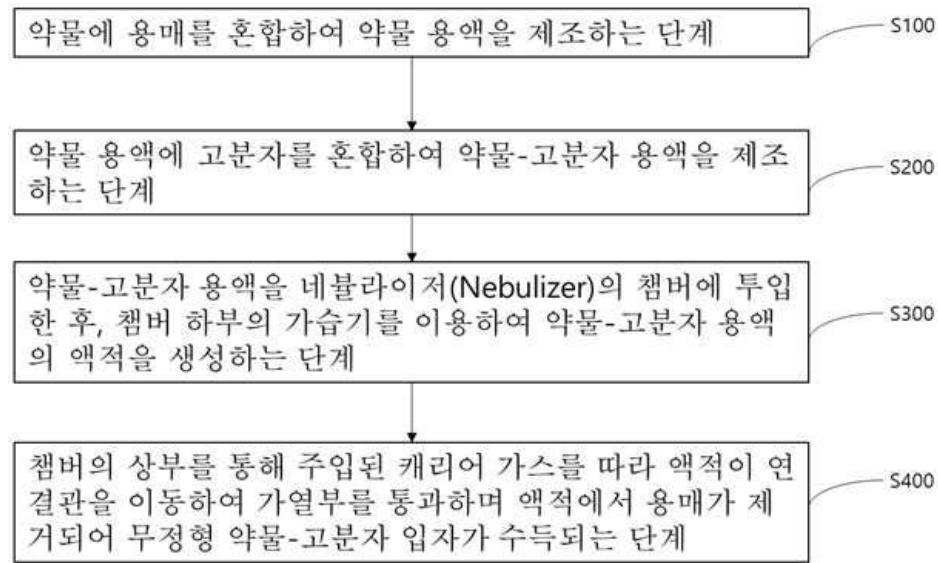
- [0162] 도 8a 내지 도 8c는 상대습도 60%에서 실시예 3-1인 무정형 엠파글리플로진-PAA(10 중량%) 입자의 시간에 따른 변화를 나타낸 XRD 그래프이다. 도 8b는 무정형 엠파글리플로진-PAA(10 중량%) 제조 초기, 도 8c는 제조 3개월 후의 XRD 그래프이다.
- [0163] 도 8a 내지 도 8c를 참고하면, 네블라이저를 이용하여 엠파글리플로진-고분자 입자는 완전한 무정형 형태로 초기 제조되었다.
- [0164] 또한, 상대습도 60% 환경에서 무정형 엠파글리플로진-PAA(10 중량%) 입자는 1주까지는 무정형을 유지할 수 있고, 2주 후부터 결정형으로 일부 변화하는 것을 확인할 수 있다. 기존 무정형 엠파글리플로진 입자보다 습도 환경에서 높은 안정성을 가진다.
- [0165] 도 8d는 실시예 3-1 및 실시예 3-2의 DSC 이미지이다. 앞쪽의 피크는 유리전이 피크이고, 뒤쪽의 녹는점 피크이다. 도 8d를 참고하면, 고분자의 함량이 증가하면 녹는점 피크가 사라지는 것을 확인할 수 있다. 이는 결정화가 억제되었음을 의미한다.
- [0167] 도 8e는 실시예 3-2의 시간에 따른 변화를 나타낸 XRD 그래프이다. 실시예 3-2 제조 후 상대습도 60%에서 2개월이 경과하였을 때 얻은 결과이다. 도 8e를 참고하면, 2개월 후 대부분 무정형을 유지하나, 결정형으로 일부 변화하려고 하는 것을 확인할 수 있다.
- [0169] 이상과 같이 본 발명은 비록 한정된 실시예와 도면에 의해 설명되었으나, 본 발명은 상기의 실시예에 한정되는 것은 아니며, 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이러한 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다. 그러므로, 본 발명의 범위는 설명된 실시예에 국한되어 정해져서는 아니되며, 후술하는 특허청구범위뿐 아니라 이 특허청구범위와 균등한 것들에 의해 정해져야 한다.

부호의 설명

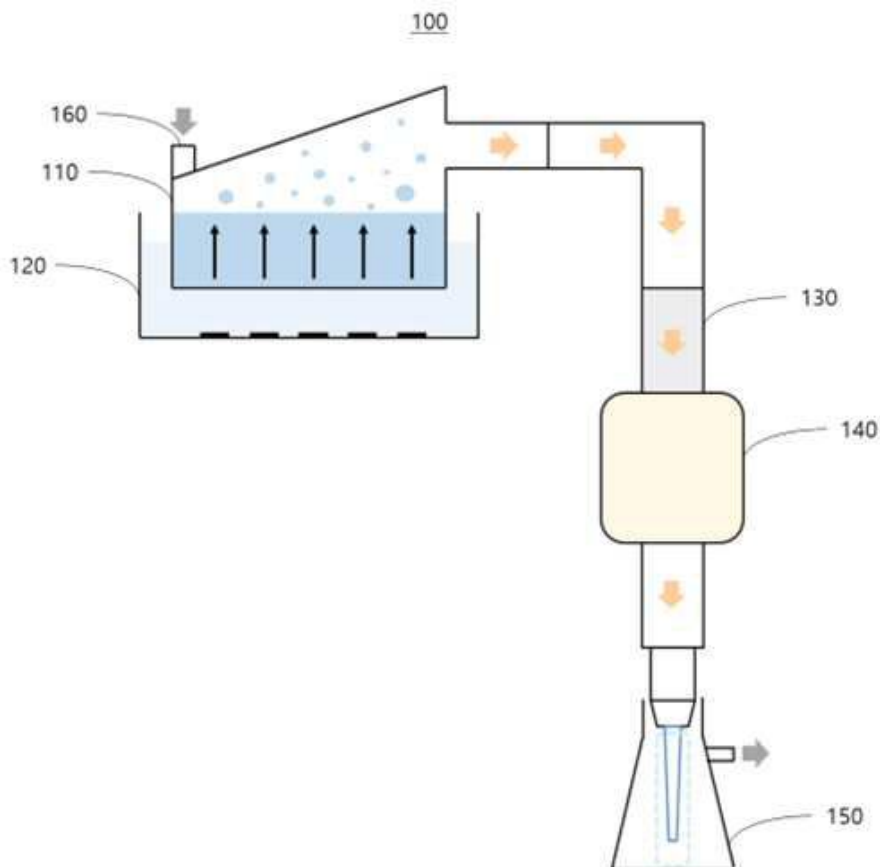
- [0171] 100: 네블라이저
110: 챔버
120: 가습기
130: 가열선
140: 히터
150: 입자 수득 용기
160: 캐리어 가스 주입구

도면

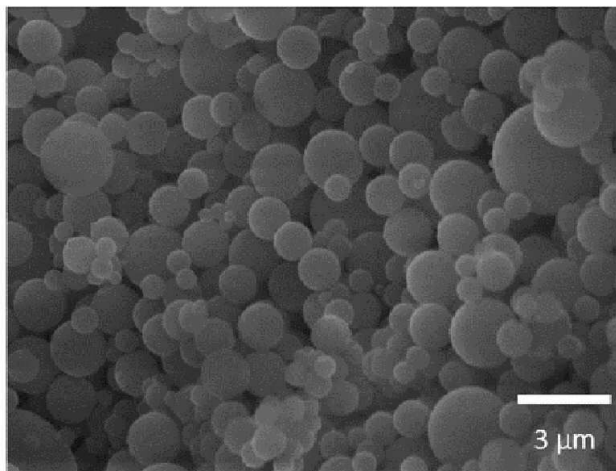
도면1



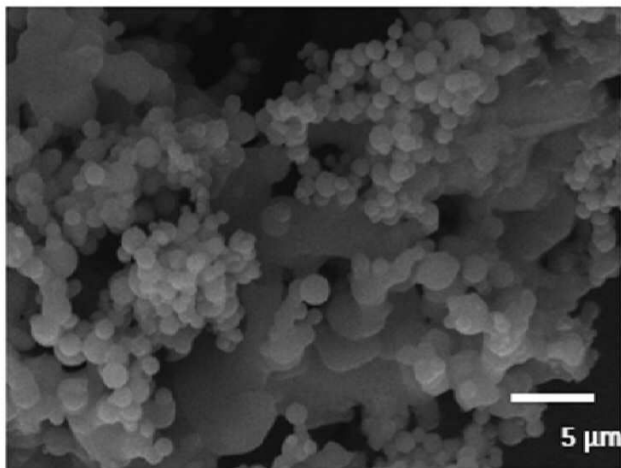
도면2



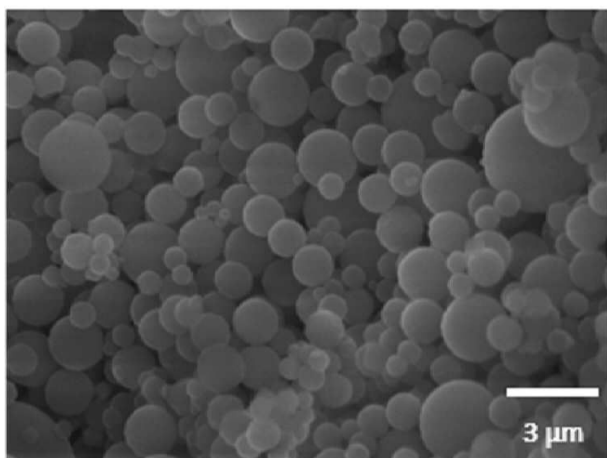
도면3a



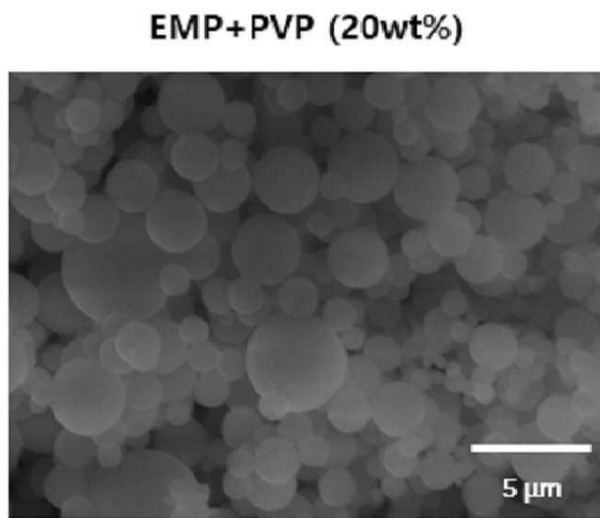
도면3b



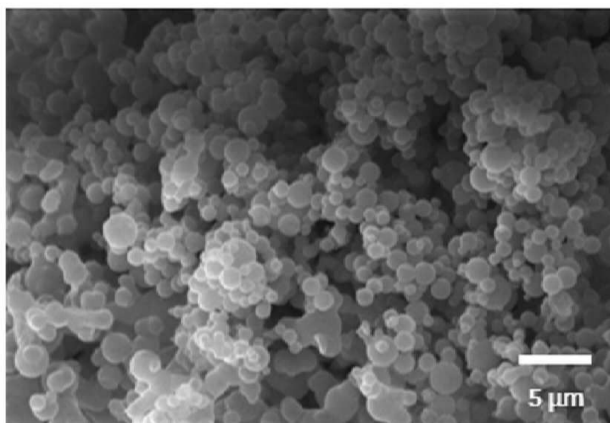
도면3c



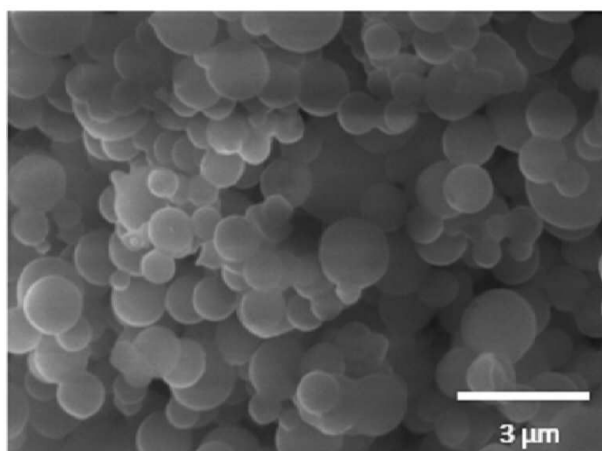
도면3d



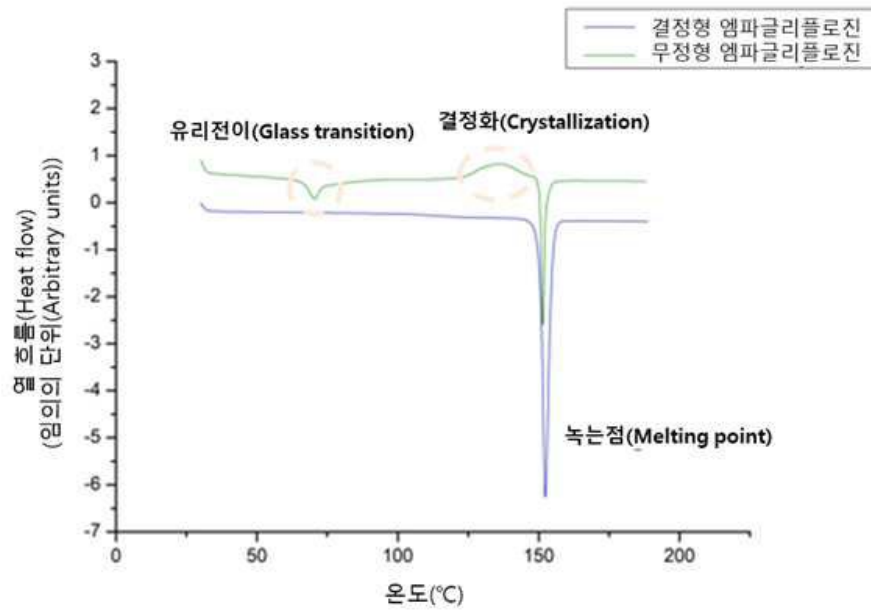
도면3e



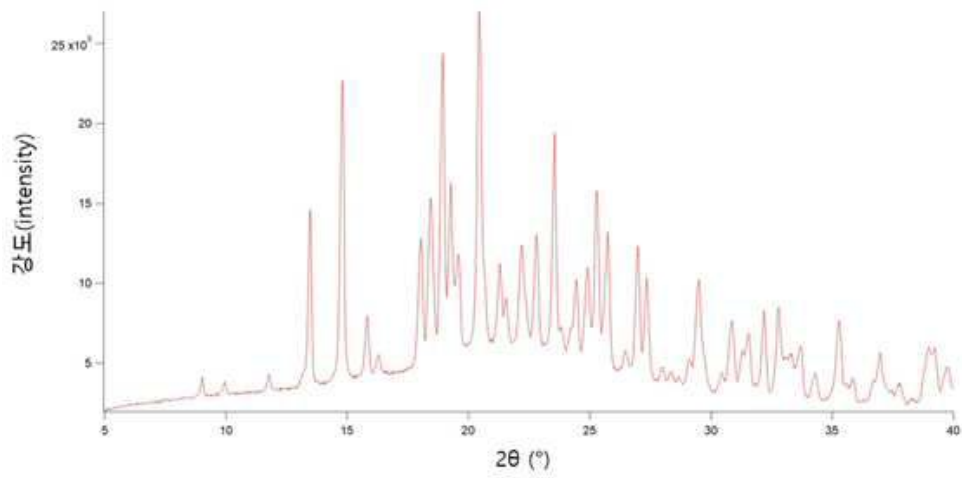
도면3f



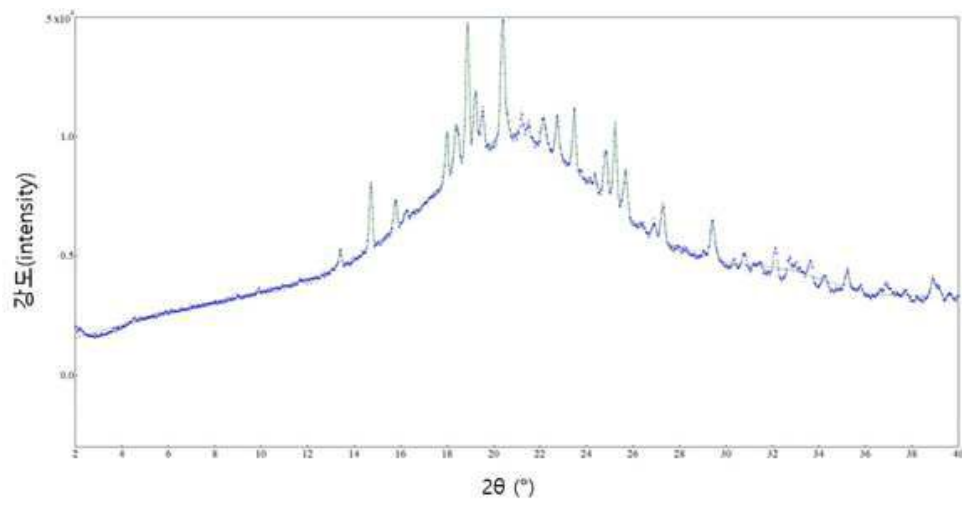
도면4a



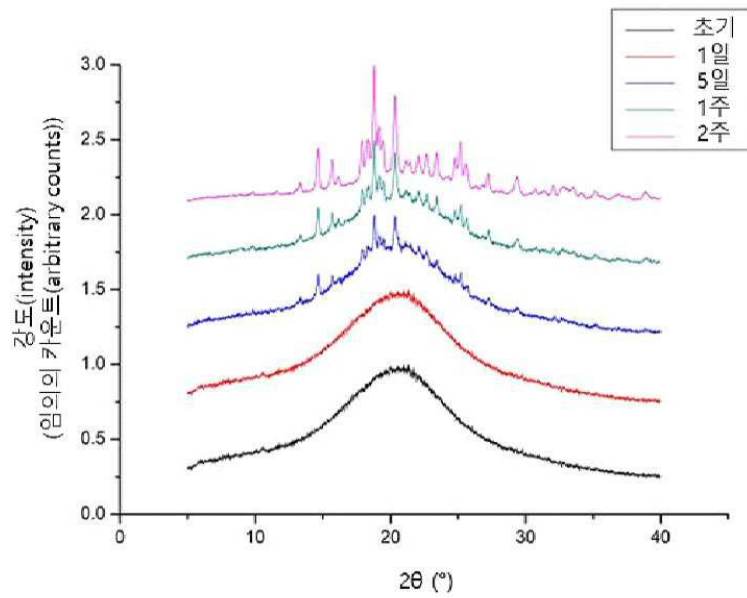
도면4b



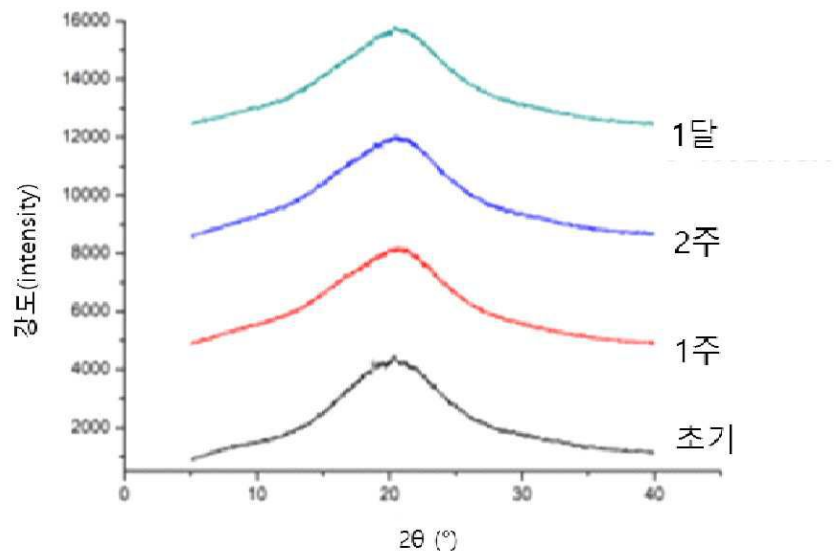
도면4c



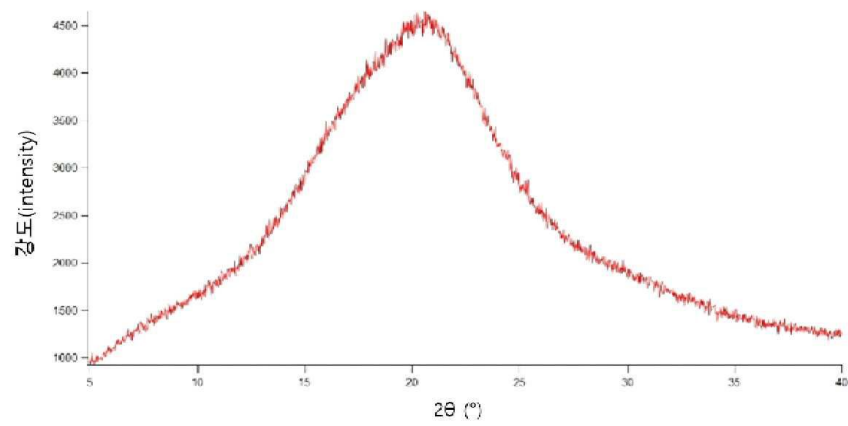
도면5



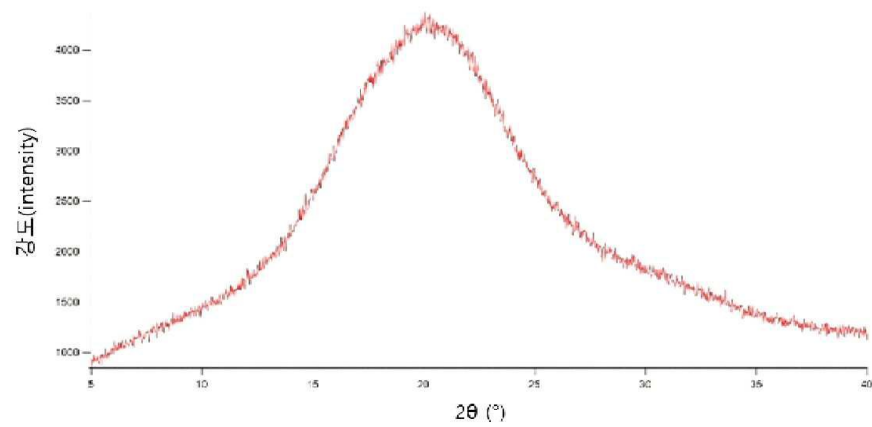
도면6a



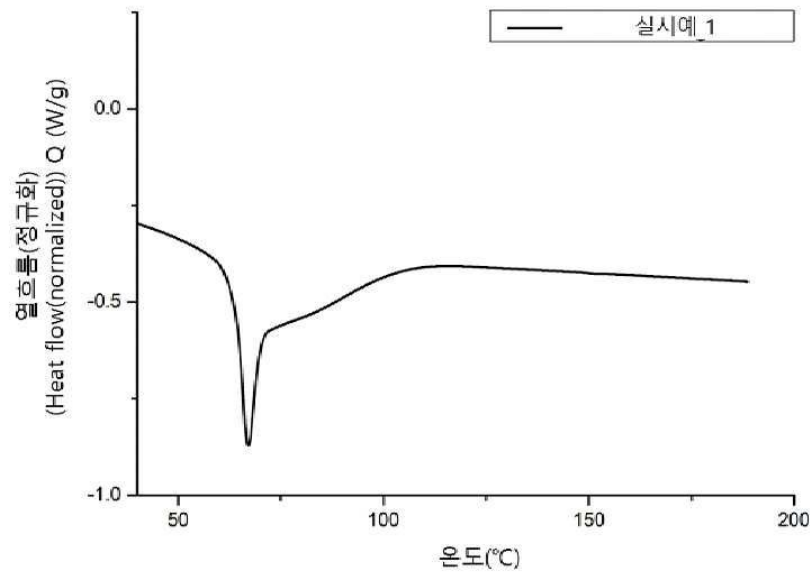
도면6b



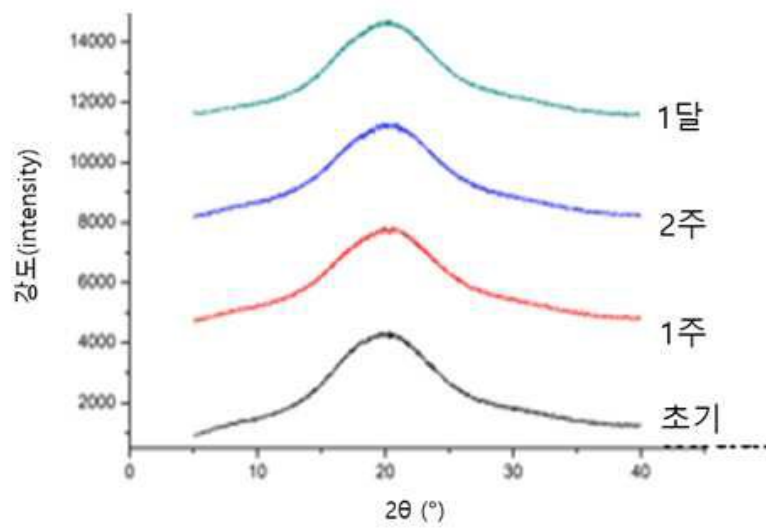
도면6c



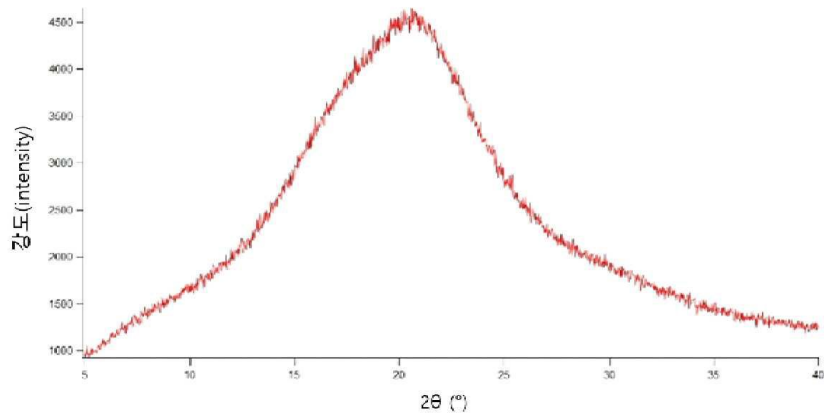
도면6d



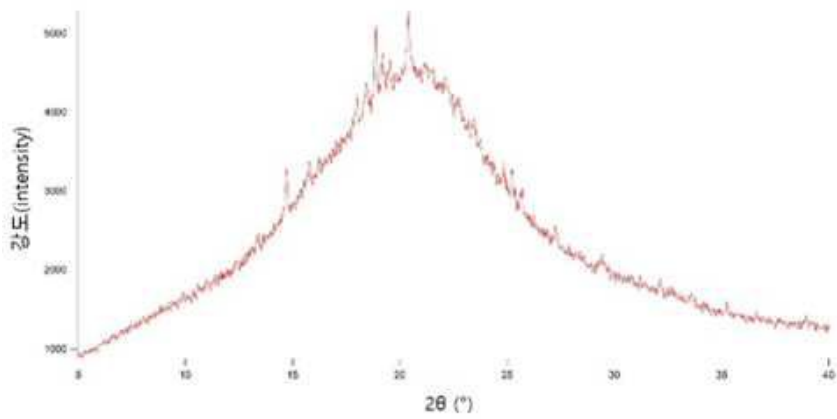
도면7a



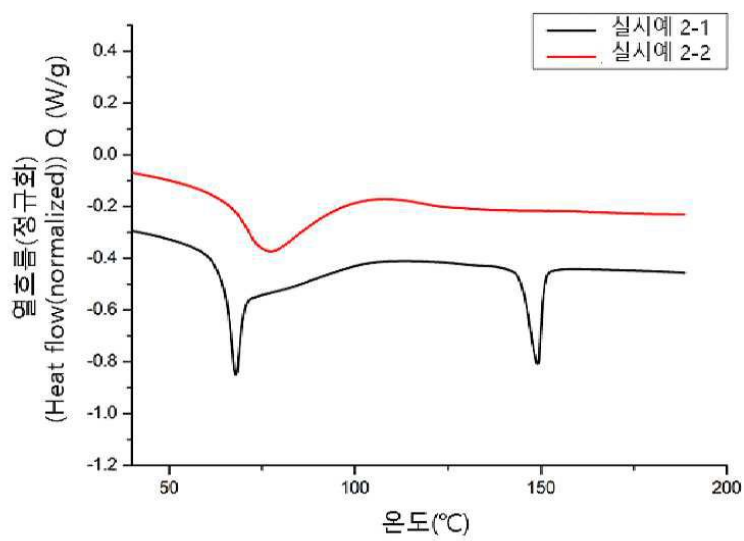
도면7b



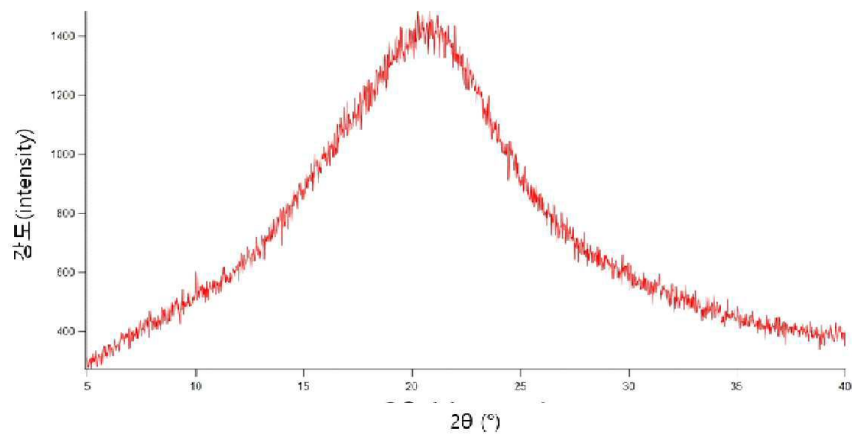
도면7c



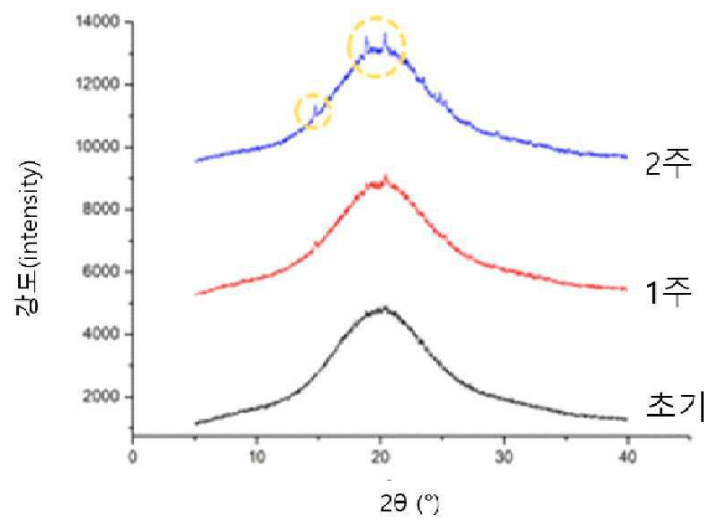
도면7d



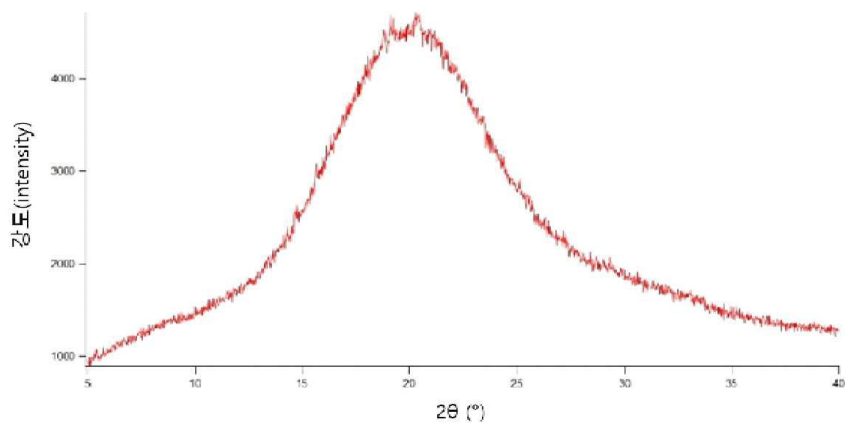
도면7e



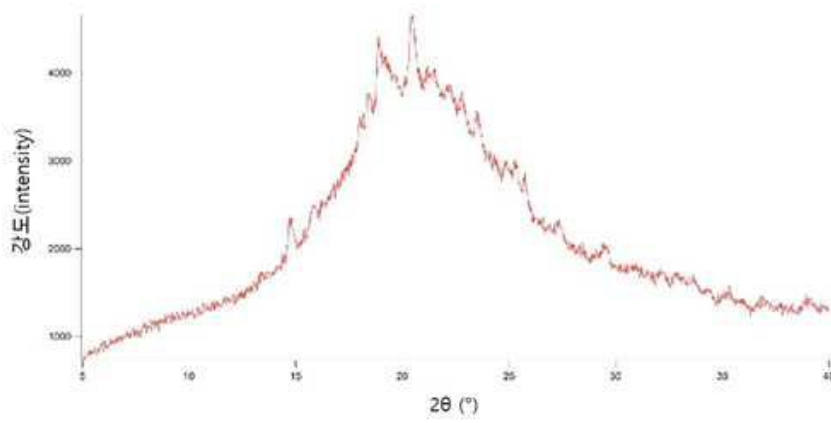
도면8a



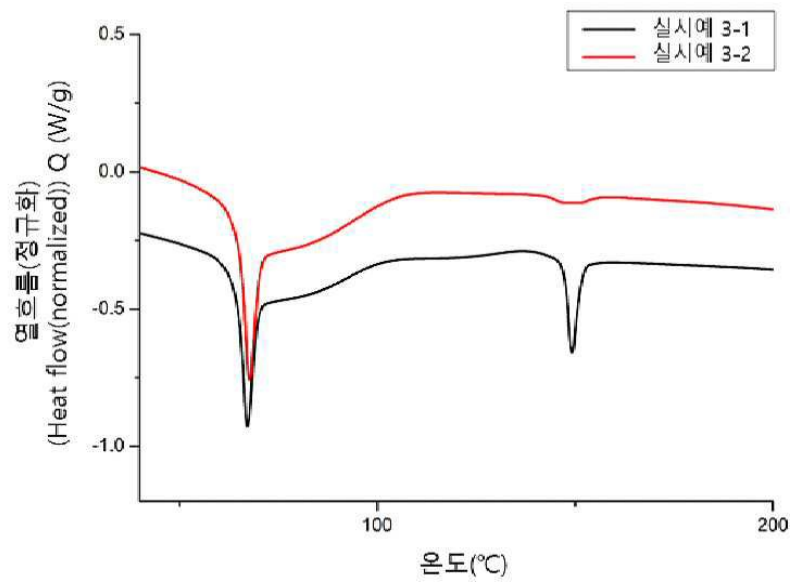
도면8b



도면8c



도면8d



도면8e

