

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7665751号
(P7665751)

(45)発行日 令和7年4月21日(2025.4.21)

(24)登録日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 9/14 (2006.01) A 6 1 K 9/14

A 6 1 J 3/02 (2006.01) A 6 1 J 3/02 A

請求項の数 16 (全20頁)

(21)出願番号	特願2023-532784(P2023-532784)	(73)特許権者	519140246
(86)(22)出願日	令和3年8月2日(2021.8.2)		インベンテージ ラボ インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2023-551321(P2023-551321 A)		INVENTAGE LAB INC.
(43)公表日	令和5年12月7日(2023.12.7)		大韓民国 1 3 4 0 3 ギョンギ - ド ソンナム - シ ジュンウォン - グ ドウンチ
(86)国際出願番号	PCT/KR2021/010078		ョン - デロ 3 8 8 ボン - ギル 2 4、1
(87)国際公開番号	WO2022/114450		0 1 号、6 0 1 号、6 1 2 号
(87)国際公開日	令和4年6月2日(2022.6.2)	(74)代理人	100091683
審査請求日	令和5年8月7日(2023.8.7)		弁理士 ▲吉▼川 俊雄
(31)優先権主張番号	10-2020-0164614	(74)代理人	100179316
(32)優先日	令和2年11月30日(2020.11.30)		弁理士 市川 寛奈
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)	(72)発明者	キム, ジュ ヒ
			大韓民国 1 3 6 2 2, ギョンギ - ド, ソンナム - シ, ブンダン - グ, グミ - ロ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 微小球体の製造システムおよび微小球体の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第 1 原料が貯蔵される第 1 原料貯蔵部と、
溶媒、生分解性ポリマーおよび薬物を含む第 2 原料が貯蔵される第 2 原料貯蔵部と、
連続相の前記第 1 原料と分散相の前記第 2 原料を含むエマルジョンを連続的に形成するエマルジョン形成部と、
前記エマルジョン形成部から形成された前記エマルジョンを収容し、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する第 1 溶媒抽出除去部と、
前記第 1 溶媒抽出除去部から離隔し、前記エマルジョン形成部から形成された前記エマルジョンを収容し、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する第 2 溶媒抽出除去部と、を含む微小球体の製造システム。

10

【請求項 2】

前記エマルジョン形成部は、前記第 1 原料が流れる第 1 流路と、前記第 2 原料が流れる第 2 流路と、前記連続相と前記分散相を含む前記エマルジョンが流れる第 3 流路と、を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の微小球体の製造システム。

【請求項 3】

前記エマルジョン形成部は、複数のマイクロチップを含み、それぞれの前記マイクロチップは、前記第 1 流路、前記第 2 流路および前記第 3 流路を含むことを特徴とする請求項 2 に記載の微小球体の製造システム。

【請求項 4】

20

前記エマルジョン形成部は、連続的に生成される前記エマルジョンを前記第 1 溶媒抽出除去部と前記第 2 溶媒抽出除去部に順次 to 供給することを特徴とする請求項 1 に記載の微小球体の製造システム。

【請求項 5】

前記第 1 溶媒抽出除去部または前記第 2 溶媒抽出除去部で形成された前記微小球体を洗浄溶液を用いて洗浄する洗浄部をさらに含むことを特徴とする請求項 1 に記載の微小球体の製造システム。

【請求項 6】

前記洗浄部は、前記第 1 溶媒抽出除去部から形成された前記微小球体を洗浄する第 1 洗浄部と、前記第 2 溶媒抽出除去部から形成された前記微小球体を洗浄する第 2 洗浄部と、
を含み、前記第 1 洗浄部と前記第 2 洗浄部は、互いに離隔することを特徴とする請求項 5 に記載の微小球体の製造システム。

10

【請求項 7】

前記第 1 溶媒抽出除去部または前記第 2 溶媒抽出除去部で形成された前記微小球体を乾燥させて、微小球体粉末を収得する乾燥部をさらに含むことを特徴とする請求項 1 に記載の微小球体の製造システム。

【請求項 8】

前記第 1 原料は、水および界面活性剤を含み、
前記第 2 原料の前記溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、エチルアセテート、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン、酢酸、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、ベンジルアルコールまたはこれらの混合溶媒からなる群から 1 種以上が選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の微小球体の製造システム。

20

【請求項 9】

それぞれの前記第 1 および第 2 溶媒抽出除去部は、前記エマルジョンに流体流動を形成し、前記第 2 原料の前記溶媒を抽出し、抽出した前記溶媒を蒸発させて除去することを特徴とする請求項 1 に記載の微小球体の製造システム。

【請求項 10】

それぞれの前記第 1 および第 2 溶媒抽出除去部は、前記エマルジョンを前記溶媒の沸点 (boiling point) 以上で加熱し、前記溶媒を気化させて除去することを特徴とする請求項 1 に記載の微小球体の製造システム。

30

【請求項 11】

第 1 原料を準備し、生分解性ポリマー、薬物および溶媒を含む第 2 原料を準備する段階と、

前記第 1 原料および前記第 2 原料をエマルジョン形成部に提供し、前記エマルジョン形成部が連続相の前記第 1 原料と分散相の前記第 2 原料とを含むエマルジョンを連続的に形成する段階と、

前記エマルジョン形成部から生成された前記エマルジョンを第 1 溶媒抽出除去部に供給し、前記第 1 溶媒抽出除去部で前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する段階と、

40

前記エマルジョン形成部から生成された前記エマルジョンを前記第 1 溶媒抽出部から離隔した第 2 溶媒抽出除去部に供給し、前記第 2 溶媒抽出除去部で前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する段階と、を含む微小球体の製造方法。

【請求項 12】

前記エマルジョンは、前記第 1 溶媒抽出除去部に供給が完了した後に、前記第 2 溶媒抽出除去部に順次 to 供給されることを特徴とする請求項 11 に記載の微小球体の製造方法。

【請求項 13】

前記第 1 溶媒抽出除去部で形成された前記微小球体を洗浄および乾燥、または乾燥し、乾燥した微小球体粉末を収得する段階をさらに含むことを特徴とする請求項 12 に記載の微小球体の製造方法。

50

【請求項 1 4】

前記第 1 溶媒抽出除去部で形成された前記微小球体を回収した後、

前記エマルジョン形成部で新しく生成されたエマルジョンを前記第 1 溶媒抽出除去部に供給し、前記第 1 溶媒抽出除去部で前記新しく生成されたエマルジョンの分散相の前記第 2 原料から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する段階をさらに含むことを特徴とする請求項 1 3 に記載の微小球体の製造方法。

【請求項 1 5】

前記エマルジョン形成部は、前記第 1 原料が流れる第 1 流路と、前記第 2 原料が流れる第 2 流路と、前記連続相と前記分散相を含む前記エマルジョンが流れる第 3 流路と、を含むマイクロチップを含むことを特徴とする請求項 1 1 に記載の微小球体の製造方法。

10

【請求項 1 6】

前記第 1 溶媒抽出除去部で形成された前記微小球体を第 1 洗浄部で洗浄する段階と、

前記第 2 溶媒抽出除去部から形成された前記微小球体を前記第 1 洗浄部から離隔した第 2 洗浄部で洗浄する段階と、をさらに含むことを特徴とする請求項 1 3 に記載の微小球体の製造方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、微小球体の製造システムおよび微小球体の製造方法に関し、より詳細には、均一な品質の微小球体の大量生産が可能な微小球体の製造システムおよび微小球体の製造方法に関する。

20

【背景技術】**【0 0 0 2】**

現在活発に研究開発および活用されている薬物伝達システムの 1 つは、いわゆるポリマー薬物伝達システム (Polymeric Drug-Delivery System, 「PDDS」という) と称されるものであり、これは、生分解性、生体適合性および非毒性ポリマー、例えば、ポリ乳酸 (PLA) / ポリグリコール酸 (PGA) ポリマーを用いて一定量の治療剤を長期間にわたって、循環投与量で、親水性または疎水性治療剤の両方に対して調節可能に放出することを可能にする。

【0 0 0 3】

30

このような生分解性ポリマーは、多様な公知技術により微小球体 (microsphere) の形態で製造することができる。これらの生分解性ポリマー微小球体の製造時に、最も頻りに使用される方法として、生分解性ポリマーまたは生分解性ポリマーと封入しようとする物質 (薬剤またはその他活性薬剤) を公知の方法を用いて溶媒に溶解させ、界面活性剤を含有する水溶液に分散せたりまたはエマルジョン化させる。次に、溶媒を微小球体から除去した後、乾燥して、微小球体生成物を得る。公知技術による微小球体の製造工程で生分解性ポリマーおよび活性薬剤を溶解させるのにジクロロメタンまたはクロロホルムなどのような毒性溶媒が主に使用されるので、最終製品である微小球体生成物にこれらの溶媒が残留しないように、溶媒の除去に十分な時間と手間をかけなければならず、これによって、微小球体生成物を収得するまでの時間が増加し、大量生産の阻害要素として作用している。これによって、高品質の微小球体を安価に大量生産するための努力が行われてきた。

40

【先行技術文献】**【特許文献】****【0 0 0 4】**

【文献】韓国特許登録第 1 0 - 0 6 8 1 2 1 3 号公報

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0 0 0 5】**

これより、本発明の技術的課題は、このような点に着目されたものであり、本発明の目的

50

は、均一な品質の微小球体の大量生産が可能な微小球体の製造システムを提供することにある。

【 0 0 0 6 】

本発明の他の目的は、均一な品質の微小球体の大量生産が可能な微小球体の製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

上記本発明の目的を実現するための一実施形態による微小球体の製造システムは、第 1 原料が貯蔵される第 1 原料貯蔵部と、溶媒、生分解性ポリマーおよび薬物を含む第 2 原料が貯蔵される第 2 原料貯蔵部と、連続相の前記第 1 原料と分散相の前記第 2 原料を含むエマルジョンを連続的に形成するエマルジョン形成部と、前記エマルジョン形成部から形成された前記エマルジョンを収容し、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する第 1 溶媒抽出除去部と、前記第 1 溶媒抽出除去部から離隔し、前記エマルジョン形成部から形成された前記エマルジョンを収容し、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する第 2 溶媒抽出除去部と、を含む。

10

【 0 0 0 8 】

本発明の一実施形態において、前記エマルジョン形成部は、前記第 1 原料が流れる第 1 流路と、前記第 2 原料が流れる第 2 流路と、前記連続相と前記分散相を含む前記エマルジョンが流れる第 3 流路と、を含んでもよい。

20

【 0 0 0 9 】

本発明の一実施形態において、前記エマルジョン形成部は、複数のマイクロチップを含み、それぞれの前記マイクロチップは、前記第 1 流路、前記第 2 流路および前記第 3 流路を含んでもよい。

【 0 0 1 0 】

本発明の一実施形態において、前記エマルジョン形成部は、連続的に生成される前記エマルジョンを前記第 1 溶媒抽出除去部と前記第 2 溶媒抽出除去部に順次に供給することができる。

【 0 0 1 1 】

本発明の一実施形態において、前記微小球体の製造システムは、前記第 1 溶媒抽出除去部または前記第 2 溶媒抽出除去部で形成された前記微小球体を洗浄溶液を用いて洗浄する洗浄部をさらに含んでもよい。

30

【 0 0 1 2 】

本発明の一実施形態において、前記洗浄部は、前記第 1 溶媒抽出除去部から形成された前記微小球体を洗浄する第 1 洗浄部と、前記第 2 前記溶媒抽出除去部から形成された前記微小球体を洗浄する第 2 洗浄部と、を含んでもよい。前記第 1 洗浄部と前記第 2 洗浄部は、互いに離隔していてもよい。

【 0 0 1 3 】

本発明の一実施形態において、前記微小球体の製造システムは、前記第 1 溶媒抽出除去部または前記第 2 溶媒抽出除去部で形成された前記微小球体を乾燥させて、微小球体粉末を収得する乾燥部をさらに含んでもよい。

40

【 0 0 1 4 】

本発明の一実施形態において、前記第 1 原料は、水および界面活性剤を含んでもよい。前記第 2 原料の前記溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、エチルアセテート、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン、酢酸、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、ベンジルアルコールまたはこれらの混合溶媒からなる群から 1 種以上が選択され得る。

【 0 0 1 5 】

本発明の一実施形態において、それぞれの前記第 1 および第 2 溶媒抽出除去部は、前記エマルジョンに流体流動を形成し、前記第 2 原料の前記溶媒を抽出し、抽出した前記溶媒を

50

蒸発させて除去することができる。

【 0 0 1 6 】

本発明の一実施形態において、それぞれの前記第 1 および第 2 溶媒抽出除去部は、前記エマルジョンを前記溶媒の沸点 (b o i l i n g p o i n t) 以上で加熱し、前記溶媒を気化させて除去することができる。

【 0 0 1 7 】

上記本発明の目的を実現するための一実施形態による微小球体の製造方法は、第 1 原料を準備し、生分解性ポリマー、薬物および溶媒を含む第 2 原料を準備する段階と、前記第 1 原料および前記第 2 原料をエマルジョン形成部に提供し、前記エマルジョン形成部が連続相の前記第 1 原料と分散相の前記第 2 原料とを含むエマルジョンを連続的に形成する段階と、前記エマルジョン形成部から生成された前記エマルジョンを第 1 溶媒抽出除去部に供給し、前記第 1 溶媒抽出除去部で前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する段階と、前記エマルジョン形成部から生成された前記エマルジョンを前記第 1 溶媒抽出部から離隔した第 2 溶媒抽出除去部に供給し、前記第 2 溶媒抽出除去部で前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する段階と、を含む。

10

【 0 0 1 8 】

本発明の一実施形態において、前記エマルジョンは、前記第 1 溶媒抽出除去部に供給が完了した後に、前記第 2 溶媒抽出除去部に順次に供給されてもよい。

【 0 0 1 9 】

本発明の一実施形態において、前記微小球体の製造方法は、前記第 1 溶媒抽出除去部で形成された前記微小球体を洗浄および乾燥、または乾燥し、乾燥した微小球体粉末を収得する段階をさらに含んでもよい。

20

【 0 0 2 0 】

本発明の一実施形態において、前記微小球体の製造方法は、前記第 1 溶媒抽出除去部で形成された前記微小球体を回収した後、前記エマルジョン形成部で新しく生成されたエマルジョンを前記第 1 溶媒抽出除去部に供給し、前記第 1 溶媒抽出除去部で前記新しく生成されたエマルジョンの分散相の前記第 2 原料から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する段階をさらに含んでもよい。

【 0 0 2 1 】

本発明の一実施形態において、前記エマルジョン形成部は、前記第 1 原料が流れる第 1 流路と、前記第 2 原料が流れる第 2 流路と、前記連続相と前記分散相を含む前記エマルジョンが流れる第 3 流路と、を含むマイクロチップを含んでもよい。

30

【 0 0 2 2 】

本発明の一実施形態において、前記微小球体の製造方法は、前記第 1 溶媒抽出除去部で形成された前記微小球体を第 1 洗浄部で洗浄する段階と、前記第 2 前記溶媒抽出除去部から形成された前記微小球体を前記第 1 洗浄部から離隔した第 2 洗浄部で洗浄する段階と、をさらに含んでもよい。

【 発明の効果 】

【 0 0 2 3 】

本発明の実施形態によれば、微小球体の製造システムは、連続相の第 1 原料と分散相の第 2 原料を含むエマルジョンを連続的に形成するエマルジョン形成部と、前記エマルジョン形成部から形成された前記エマルジョンを収容し、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する第 1 溶媒抽出除去部と、前記第 1 溶媒抽出除去部から離隔し、前記エマルジョン形成部から形成された前記エマルジョンを収容し、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する第 2 溶媒抽出除去部と、を含むので、エマルジョン形成工程と溶媒抽出除去工程の効率が最大化され、高品質の微小球体を安価に大量生産することができる。

40

【 0 0 2 4 】

ただし、本発明の効果は、前記効果に限定されるものではなく、本発明の思想および領域を逸脱しない範囲で多様に拡張できる。

50

【図面の簡単な説明】**【 0 0 2 5 】**

【図 1】図 1 は、本発明の一実施形態による微小球体の製造システムの概略図である。

【図 2】図 2 は、図 1 の微小球体の製造システムを用いた微小球体の製造方法を説明するための図である。

【図 3】図 3 は、本発明の一実施形態による微小球体の製造システムの概略図である。

【図 4】図 4 は、図 3 の微小球体の製造システムを用いた微小球体の製造方法を説明するための図である。

【図 5】図 5 は、本発明の一実施形態による微小球体の製造システムの概略図である。

【図 6】図 6 は、図 5 の微小球体の製造システムを用いた微小球体の製造方法を説明するための図である。

10

【図 7】図 7 は、本発明の一実施形態による微小球体の製造システムの概略図である。

【図 8】図 8 は、図 7 の微小球体の製造システムを用いた微小球体の製造方法を説明するための図である。

【図 9】図 9 は、本発明の一実施形態による微小球体の製造システムのエマルジョン形成部のマイクロチップおよびその内部に形成された流れの概略図である。

【発明を実施するための形態】**【 0 0 2 6 】**

以下、図面を参照して本発明の好ましい実施形態をより詳細に説明する。

【 0 0 2 7 】

20

本発明は、多様な変更を加えることができ、様々な形態を有することができる場所、特定の実施形態を図面に例示し、本文に詳細に説明する。しかしながら、これは、本発明を特定の開示形態に対して限定しようとするものではなく、本発明の思想および技術範囲に含まれるすべての変更、均等物や代替物を含むものと理解すべきである。

【 0 0 2 8 】

図 1 は、本発明の一実施形態による微小球体の製造システムの概略図である。

【 0 0 2 9 】

図 1 を参照すると、前記微小球体の製造システムは、原料貯蔵部、エマルジョン形成部 2 0 0、溶媒抽出除去部、洗浄部 4 0 0 および乾燥部 5 0 0 を含む。

【 0 0 3 0 】

30

前記原料貯蔵部は、第 1 原料貯蔵部 1 1 0 および第 2 原料貯蔵部 1 2 0 を含んでもよい。前記溶媒抽出除去部は、第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 および第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 を含んでもよい。

【 0 0 3 1 】

前記第 1 原料貯蔵部 1 1 0 は、第 1 原料を貯蔵することができる。前記第 1 原料は、純水 (P u r i f i e d W a t e r) および界面活性剤 (s u r f a c t a n t) を含んでもよい。例えば、前記第 1 原料は、純水にポリビニルアルコール (P o l y v i n y l A l c o h o l , 「 P V A 」) が界面活性剤として溶解した水相溶液であってもよい。

【 0 0 3 2 】

前記界面活性剤の種類は、特に制限されず、生分解性ポリマー溶液が連続相の水溶液相内で安定した液滴の分散相の形成を助けることができるものであれば、いずれでも使用することができる。前記界面活性剤は、好ましくは、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油誘導体およびこれらの混合物からなる群から選択することができる。

40

【 0 0 3 3 】

前記第 2 原料貯蔵部 1 2 0 は、第 2 原料を貯蔵することができる。前記第 2 原料は、油相 (o i l - p h a s e) 溶液であり、有機溶媒、これに溶解した生分解性ポリマー (b i o d e g r a d a b l e p o l y m e r) および薬物を含んでもよい。前記有機溶媒は、前記生分解性ポリマーを溶解させるのに使用される溶媒であり、水と混和しない性質を

50

有していてもよい。このような生分解性ポリマーを溶解させる有機溶媒の種類は、特に制限されないが、好ましくは、ジクロロメタン、クロロホルム、エチルアセテート、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン、酢酸、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、ベンジルアルコールまたはこれらの混合溶媒からなる群から１種以上を選択することができる。

【００３４】

前記生分解性ポリマーの種類は、特に制限されないが、好ましくは、ポリエステルを使用することができる、特にポリラクチド、ポリグリコライド、ポリ（ラクチド-コ-グリコライド）、ポリ（ラクチド-コ-グリコライド）グルコース、ポリカプロラクトンおよびこれらの混合物からなる群から選択することができる。

10

【００３５】

前記薬物の種類は、特に制限されず、例えば、認知症治療剤；パーキンソン病治療剤；抗癌剤；抗不安剤、抗うつ剤、神経安定剤および精神神経用剤などのような抗精神病薬物；高脂血症治療剤、高血圧治療剤、低血圧治療剤、抗血栓剤、血管弛緩剤および不整脈治療剤などのような心血管系治療剤；てんかん治療剤；抗潰瘍剤などのような消化器系治療剤；リウマチ治療剤；鎮痙剤；結核治療剤；筋弛緩剤；骨粗しょう症治療剤；勃起不全治療剤；止血剤；性ホルモン剤などのようなホルモン剤；糖尿病治療剤；抗生剤；抗真菌剤；抗ウイルス剤；解熱鎮痛消炎剤；自律神経調節剤；コルチコステロイド；利尿剤；抗利尿剤；鎮痛剤；麻酔剤；抗ヒスタミン剤；抗原虫剤；抗貧血剤；抗喘息剤；けいれん防止剤；解毒剤；抗片頭痛剤；抗嘔吐剤；抗パーキンソン剤；抗てんかん剤；抗血小板剤；鎮咳去痰剤；気管支拡張剤；強心剤；免疫調節剤；タンパク質薬物；遺伝子薬物；およびこれらの混合物から選択することができる。

20

【００３６】

前記前述した薬物の種類のうち特に制限されないが、好ましくは、ドネペジル、メマンチン、リバスチグミン、エンテカビル、ラミブジン、ロチゴチン、ロピニロール、プピバカイン、ロピバカイン、メロキシカム、ブプレノルフィン、フェンタニル、ニモジピン、グラニセトロン、トリアムシノロン、シタラピン、カルムスチン、タムスロシン、ボルマコキシブ、テストステロン、エストラジオール、リスペリドン、パリペリドン、オランザピン、アリピプラゾール、ゴセレリン、リユープロレリン、トリプトレリン、プセレリン、ナファレリン、デスロレリン、オクトレオチド、パシレオチド、ランレオチド、バプレオチド、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、セマグルチドおよびこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択することができる。

30

【００３７】

前記エマルジョン形成部２００は、前記第１原料と第２原料を前記第１原料貯蔵部１１０および前記第２原料貯蔵部１２０から供給を受けることができる。前記第１原料および前記第２原料を用いて、連続相の前記第１原料と分散相の前記第２原料を含むエマルジョンを連続的に形成することができる。

【００３８】

本実施形態によれば、前記エマルジョン形成部２００は、前記エマルジョンをバッチ（batch）工程単位でなく、連続工程で形成することができる。すなわち、前記エマルジョン形成部２００は、前記第１原料および前記第２原料を連続的に供給され、前記エマルジョンを連続的に形成することができる。例えば、前記エマルジョン形成部２００は、前記第１原料が流れる第１流路と、前記第２原料が流れる第２流路と、前記連続相と前記分散相を含む前記エマルジョンが流れる第３流路と、を含むマイクロチップを含み、前記マイクロチップは、複数個が並列的に連結され、所望の量のエマルジョンを連続的に形成することができる（マイクロチップの具体的な原理については、図９を参照して後述する）。

40

【００３９】

他の実施形態によれば、前記エマルジョン形成部２００は、前記第１原料および第２原料を混合してエマルジョンを形成する複数のタンクが順次にエマルジョンを形成する構成を有することもできる。例えば、第１タンクで混合方式でエマルジョンを形成する間に、第

50

2タンクに前記第1および第2原料が供給され、前記第2タンクでエマルジョンを形成する間に、第3タンクまたはエマルジョン形成を終了し微小球体を回収した第1タンクに前記第1および第2原料が再び供給され、再びエマルジョンを形成する方式で、混合方式でエマルジョンを形成する場合にも、連続的なエマルジョンの形成が可能である。

【0040】

前記第1原料貯蔵部110と前記エマルジョン形成部200は、第1連結路FL1により連結され、前記第1原料貯蔵部110から前記エマルジョン形成部200に前記第1原料が継続して供給されることができる。前記第2原料貯蔵部120と前記エマルジョン形成部200は、第2連結路FL2により連結され、前記第2原料貯蔵部120から前記エマルジョン形成部200に前記第2原料が継続して供給されることができる。

10

【0041】

前記第1連結路FL1および前記第2連結路FL2には、原料供給調節部150が形成され、前記エマルジョン形成部200が必要とする前記第1原料および前記第2原料の量を適切に調節しつつ供給することができる。

【0042】

前記第1溶媒抽出除去部310は、前記エマルジョン形成部200から形成された前記エマルジョンを供給されて収容し、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成することができる。前記第1溶媒抽出除去部310は、前記エマルジョンを収容するためのタンクと、前記エマルジョンを攪拌するための攪拌器(stirrer)と、前記エマルジョンを加熱するための加熱器と、を含んでもよい。

20

【0043】

具体的には、前記第1溶媒抽出除去部310で、前記エマルジョンを、前記有機溶媒の沸点未満の温度で一定時間、例えば、2時間 48時間維持または攪拌すると、分散相である液滴形態の生分解性ポリマー溶液から連続相で有機溶媒を抽出することができる。連続相で抽出した有機溶媒の一部は、表面から蒸発することができる。液滴形態の生分解性ポリマー溶液から有機溶媒が抽出および蒸発されるにつれて、前記液滴形態の分散相が固化され、微小球体を形成することができる。この際、前記エマルジョンに流動を起こしたり加熱して、抽出および蒸発を加速化することができる。例えば、前記エマルジョンに流体流動を形成して、前記第2原料の前記溶媒を抽出し、抽出した前記溶媒を蒸発させて除去することができる。前記エマルジョンを前記溶媒の沸点(boiling point)以上で加熱して、前記溶媒を気化させて除去することができる。分散相から抽出した有機溶媒が含まれた連続相の一部を除去し、この除去された連続相を代替できる新しい水溶液を供給することによって、分散相に存在する有機溶媒が連続相として十分に抽出および蒸発され得る。この際、新しい水溶液には、選択的に界面活性剤をさらに含むこともできる。

30

【0044】

前記第2溶媒抽出除去部320は、前記エマルジョン形成部200から形成された前記エマルジョンを供給されて収容し、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成することができる。

【0045】

40

前記第2溶媒抽出除去部320は、前記第1溶媒抽出除去部310から離隔する別個の構成であり、具体的な機能および構成要素は、前記第1溶媒抽出除去部320と実質的に同一であってもよい。

【0046】

前記第1溶媒抽出除去部310と前記エマルジョン形成部200は、第3連結路FL3により連結されてもよい。前記第2溶媒抽出除去部320と前記エマルジョン形成部200は、第4連結路FL4により連結されてもよい。

【0047】

前記第3連結路FL3と前記第4連結路FL4には、エマルジョン供給調節部250が形成され、前記エマルジョンを必要に応じて前記第1溶媒抽出除去部310または前記第2

50

溶媒抽出除去部 3 2 0 に選択的に供給することができる。

【 0 0 4 8 】

前記洗浄部 4 0 0 は、前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 または前記第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 から形成された前記微小球体を回収して洗浄することができる。前記第 1 または第 2 溶媒抽出除去部 3 1 0、3 2 0 から形成された前記微小球体を含む連続相から前記微小球体を回収し洗浄する方法は、特に制限されず、ろ過または遠心分離などの方法を用いて回収した後、水を用いた洗浄などが行われ得る。これを通じて、残存する有機溶媒および界面活性剤（例えば、ポリビニルアルコール）を除去することができる。洗浄段階は、通常、水を用いて行うことができ、前記洗浄段階は、数回にわたって繰り返すことができる。

【 0 0 4 9 】

前記乾燥部 5 0 0 は、洗浄した前記微小球体を乾燥させて、微小球体粉末を収得することができる。ろ過および洗浄段階後、収得した微小球体を通常の乾燥方法を用いて乾燥させて、最終的に乾燥した微小球体粉末を得ることができる。前記微小球体を乾燥する方法は制限されない。しかしながら、使用される乾燥方法が特に制限されるものではなく、凍結乾燥、真空乾燥または減圧乾燥方式を用いて行われ得る。なお、前記洗浄部 4 0 0 は、前記第 1 または第 2 溶媒抽出除去部 3 1 0、3 2 0 と別個の構成で図示されているが、前記第 1 または第 2 溶媒抽出除去部 3 1 0、3 2 0 内に一体に形成され、前記第 1 または第 2 溶媒抽出除去部 3 1 0、3 2 0 内で前記洗浄部 4 0 0 の洗浄段階が行われ得る。

【 0 0 5 0 】

前記微小球体の乾燥過程を経て最終的に目的とする単分散生分解性ポリマーベースの微小球体粉末が製造され、その後、収得した微小球体粉末を懸濁液に懸濁させて、適切な容器、例えば、使い捨て注射器などに充填して最終製品を得ることができる。

【 0 0 5 1 】

図 2 は、図 1 の微小球体の製造システムを用いた微小球体の製造方法を説明するための図である。図面上で、横軸は、時間軸であり、当該段階の持続時間を示す。

【 0 0 5 2 】

図 1 および図 2 を参照すると、第 1 原料および第 2 原料を準備する（S 1 0）。前記第 1 原料は、第 1 原料貯蔵部 1 1 0 に貯蔵し、前記第 2 原料は、第 2 原料貯蔵部 1 2 0 に貯蔵することができる。

【 0 0 5 3 】

前記第 1 原料および前記第 2 原料をエマルジョン形成部 2 0 0 に供給する（S 2 0）。前記第 1 および第 2 原料貯蔵部 1 1 0、1 2 0 から前記第 1 原料および前記第 2 原料を持続的に前記エマルジョン形成部 2 0 0 に供給することができる。

【 0 0 5 4 】

前記エマルジョン形成部 2 0 0 がエマルジョンを連続に形成する（S 2 1）。前記第 1 および第 2 原料貯蔵部 1 1 0、1 2 0 から持続的に供給される前記第 1 および第 2 原料を用いて、前記エマルジョンを連続的に形成することができる。

【 0 0 5 5 】

初期に形成されるエマルジョンは、第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 に供給される（S 3 0）。その後、前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 で前記エマルジョンの分散相の溶媒を抽出および除去する（S 3 1）。

【 0 0 5 6 】

後期に形成されるエマルジョンは、第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 に供給される（S 4 0）。その後、前記第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 で前記エマルジョンの分散相の溶媒を抽出および除去する（S 4 1）。

【 0 0 5 7 】

前記第 1 および第 2 溶媒抽出除去部 3 1 0、3 2 0 で溶媒が除去されて形成された微小球体は、洗浄段階（S 5 0）および乾燥段階（S 6 0）を経て最終的に微小球体粉末として収得することができる。

【 0 0 5 8 】

10

20

30

40

50

本実施形態によれば、前記エマルジョン形成部 200 は、前記第 1 溶媒抽出除去部 310 に供給するエマルジョンを形成した後にも、継続してエマルジョンを形成し、前記第 1 溶媒抽出除去部 310 と別個である前記第 2 溶媒抽出除去部 320 に提供することができる。すなわち、図面上の「追加生産」分を従来のバッチサイズより多く生産することができ、これによって、大量生産が可能となる。

【0059】

また、微小球体の製造において長時間がかかる工程である溶媒抽出除去のための工程、すなわち、段階 S31 と段階 S41 は、別途の構成で行われ、図面上で「短縮時間」だけ同時に行われるので、「追加生産」分をさらに処理するための時間を短縮することができる。これを通じ、エマルジョン形成工程と溶媒抽出除去工程の効率を最大化することができる。これを通じ、高品質の微小球体を大量生産することができる。特に、バッチ (batch) 工程ベースの従来の製造技術に比べて、同じ工程装備サイズでさらに多くの微小球体の生産が可能であり、これによって、1つのバッチ (batch) ごとに行うべき洗浄、滅菌、品質管理 (QC) に対するロード (load) が減少し、結果的に、安価に高品質の微小球体を大量生産することができる。

【0060】

図 3 は、本発明の一実施形態による微小球体の製造システムの概略図である。

【0061】

図 3 を参照すると、前記微小球体の製造システムは、原料貯蔵部、エマルジョン形成部 200、溶媒抽出除去部、洗浄部および乾燥部を含む。前記原料貯蔵部は、第 1 原料貯蔵部 110 および第 2 原料貯蔵部 120 を含んでもよい。前記溶媒抽出除去部は、第 1 溶媒抽出除去部 310 および第 2 溶媒抽出除去部 320 を含んでもよい。前記洗浄部は、第 1 洗浄部 410 および第 2 洗浄部 420 を含んでもよい。前記乾燥部は、第 1 乾燥部 510 および第 2 乾燥部 520 を含んでもよい。

【0062】

前記微小球体の製造システムは、前記洗浄部が前記第 1 洗浄部 410 と、前記第 1 洗浄部 410 から離隔する第 2 洗浄部 420 と、を含み、前記乾燥部が前記第 1 乾燥部 510 と、前記第 1 乾燥部 510 から離隔する第 2 乾燥部 520 と、を含むことを除いて、図 1 の微小球体の製造システムと実質的に同一である。したがって、繰り返される説明は省略する。

【0063】

前記第 1 洗浄部 410 は、前記第 1 溶媒抽出除去部 310 から形成された微小球体を回収して洗浄することができる。前記第 2 洗浄部 420 は、前記第 2 溶媒抽出除去部 320 から形成された微小球体を回収して洗浄することができる。前記第 2 洗浄部 420 は、前記第 1 洗浄部 410 から離隔する別個の構成であり、具体的な機能および構成要素は、前記第 1 洗浄部 410 と実質的に同一であってもよい。

【0064】

前記第 1 乾燥部 510 は、前記第 1 洗浄部 410 で洗浄された前記微小球体を乾燥させて、微小球体粉末を収得することができる。前記第 2 乾燥部 520 は、前記第 2 洗浄部 420 で洗浄された前記微小球体を乾燥させて、微小球体粉末を収得することができる。前記第 2 乾燥部 520 は、前記第 1 乾燥部 510 から離隔する別個の構成であり、具体的な機能および構成要素は、前記第 1 乾燥部 510 と実質的に同一であってもよい。

【0065】

図 4 は、図 3 の微小球体の製造システムを用いた微小球体の製造方法を説明するための図である。

【0066】

図 3 および図 4 を参照すると、第 1 原料および第 2 原料を準備する (S10)。前記第 1 原料は、第 1 原料貯蔵部 110 に貯蔵し、前記第 2 原料は、第 2 原料貯蔵部 120 に貯蔵することができる。

【0067】

前記第 1 原料および前記第 2 原料をエマルジョン形成部 2 0 0 に供給する (S 2 0)。前記第 1 および第 2 原料貯蔵部 1 1 0、1 2 0 から前記第 1 原料および前記第 2 原料を持続的に前記エマルジョン形成部 2 0 0 に供給することができる。

【 0 0 6 8 】

前記エマルジョン形成部 2 0 0 がエマルジョンを連続に形成する (S 2 1)。前記第 1 および第 2 原料貯蔵部 1 1 0、1 2 0 から持続的に供給される前記第 1 および第 2 燃料を用いて、前記エマルジョンを連続的に形成することができる。

【 0 0 6 9 】

初期に形成されるエマルジョンは、第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 に供給される (S 3 0)。その後、前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 で前記エマルジョンの分散相の溶媒を抽出および除去する (S 3 1)。

10

【 0 0 7 0 】

後期に形成されるエマルジョンは、第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 に供給される (S 4 0)。その後、前記第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 で前記エマルジョンの分散相の溶媒を抽出および除去する (S 4 1)。

【 0 0 7 1 】

前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 で溶媒が除去されて形成された微小球体は、第 1 洗浄部 4 1 0 で洗浄段階 (S 3 2) を経て、第 1 乾燥部 5 1 0 で乾燥段階 (S 3 3) を経て、最終的に微小球体粉末として収得することができる。

【 0 0 7 2 】

20

前記第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 で溶媒が除去されて形成された微小球体は、第 2 洗浄部 4 2 0 で洗浄段階 (S 4 2) を経て、第 2 乾燥部 5 2 0 で乾燥段階 (S 4 3) を経て、最終的に微小球体粉末として収得することができる。

【 0 0 7 3 】

本実施形態によれば、前記エマルジョン形成部 2 0 0 は、前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 に供給するエマルジョンを形成した後にも、継続してエマルジョンを形成し、前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 と別個である前記第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 に提供することができる。すなわち、図面上の「追加生産」分を従来のバッチサイズより多く生産することができ、これによって、大量生産が可能となる。

【 0 0 7 4 】

30

また、微小球体の製造において長時間がかかる工程である溶媒抽出除去のための工程、すなわち、段階 (S 3 1) と段階 (S 4 1) は、別途の構成で行われ、また、洗浄および乾燥も個別的に行われ (S 3 2 と S 4 2、S 3 3 と S 4 3)、図面上で「短縮時間」だけ同時に行われるので、「追加生産」分をさらに処理するための時間を短縮することができ、エマルジョン形成工程と溶媒抽出除去工程の効率を最大化することができる。これを通じて、高品質の微小球体を大量生産することができる。

【 0 0 7 5 】

図 5 は、本発明の一実施形態による微小球体の製造システムの概略図である。

【 0 0 7 6 】

図 5 を参照すると、前記微小球体の製造システムは、原料貯蔵部、エマルジョン形成部 2 0 0、溶媒抽出除去部、洗浄部および乾燥部を含む。前記原料貯蔵部は、第 1 原料貯蔵部 1 1 0 および第 2 原料貯蔵部 1 2 0 を含んでもよい。前記溶媒抽出除去部は、第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0、第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 および第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 を含んでもよい。前記洗浄部は、第 1 洗浄部 4 1 0、第 2 洗浄部 4 2 0 および第 3 洗浄部 4 3 0 を含んでもよい。前記乾燥部は、第 1 乾燥部 5 1 0、第 2 乾燥部 5 2 0 および第 3 乾燥部 5 3 0 を含んでもよい。

40

【 0 0 7 7 】

前記微小球体の製造システムは、前記溶媒抽出除去部が前記第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 をさらに含み、前記洗浄部が前記第 3 洗浄部 4 3 0 をさらに含み、前記乾燥部が前記第 3 乾燥部 5 3 0 をさらに含むことを除いて、図 3 の微小球体の製造システムと実質的に同一で

50

ある。したがって、繰り返される説明は省略する。

【 0 0 7 8 】

前記第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 は、前記エマルジョン形成部 2 0 0 から形成されたエマルジョンを供給されて収容し、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成することができる。前記第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 と前記エマルジョン形成部 2 0 0 は、第 5 連結路 F L 5 により連結されてもよい。

【 0 0 7 9 】

前記第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 は、前記第 1 および第 2 溶媒抽出除去部 3 1 0、3 2 0 と離隔する別個の構成であり、具体的な機能および構成要素は、前記第 1 溶媒抽出除去部 3 2 0 または前記第 2 溶媒抽出除去部 3 3 0 と実質的に同一であってもよい。

10

【 0 0 8 0 】

前記第 3 洗浄部 4 3 0 は、前記第 3 溶媒抽出除去部 3 1 0 から形成された微小球体を回収して洗浄することができる。前記第 3 洗浄部 4 3 0 は、前記第 1 および第 2 洗浄部 4 1 0、4 2 0 から離隔する別個の構成であり、具体的な機能および構成要素は、前記第 1 洗浄部 4 1 0 または前記第 2 洗浄部 4 2 0 と実質的に同一であってもよい。

【 0 0 8 1 】

前記第 3 乾燥部 5 3 0 は、前記第 3 洗浄部 4 3 0 で洗浄された前記微小球体を乾燥させて、微小球体粉末を収得することができる。第 3 乾燥部 5 3 0 は、前記第 1 および第 2 乾燥部 5 1 0、5 2 0 から離隔する別個の構成であり、具体的な機能および構成要素は、前記第 1 乾燥部 5 1 0 または前記第 2 乾燥部 5 2 0 と実質的に同一であってもよい。

20

【 0 0 8 2 】

第 3 連結路 F L 3、第 4 連結路 F L 4 および前記第 5 連結路 F L 5 には、エマルジョン供給調節部 2 5 0 が形成され、前記エマルジョンを必要に応じて前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0、前記第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 または前記第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 に選択的に供給することができる。

【 0 0 8 3 】

図 6 は、図 5 の微小球体の製造システムを用いた微小球体の製造方法を説明するための図である。

【 0 0 8 4 】

図 5 および図 6 を参照すると、第 1 原料および第 2 原料を準備する (S 1 0)。前記第 1 原料は、第 1 原料貯蔵部 1 1 0 に貯蔵し、前記第 2 原料は、第 2 原料貯蔵部 1 2 0 に貯蔵することができる。

30

【 0 0 8 5 】

前記第 1 原料および前記第 2 原料をエマルジョン形成部 2 0 0 に供給する (S 2 0)。前記第 1 および第 2 原料貯蔵部 1 1 0、1 2 0 から前記第 1 原料および前記第 2 原料を持続的に前記エマルジョン形成部 2 0 0 に供給することができる。

【 0 0 8 6 】

前記エマルジョン形成部 2 0 0 がエマルジョンを連続に形成する (S 2 1)。前記第 1 および第 2 原料貯蔵部 1 1 0、1 2 0 から持続的に供給される前記第 1 および第 2 燃料を用いて、前記エマルジョンを連続的に形成することができる。

40

【 0 0 8 7 】

初期に形成されるエマルジョンは、第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 に供給される (S 3 0)。その後、前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 で前記エマルジョンの分散相の溶媒を抽出および除去する (S 3 1)。

【 0 0 8 8 】

中期に形成されるエマルジョンは、第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 に供給される (S 4 0)。その後、前記第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 で前記エマルジョンの分散相の溶媒を抽出および除去する (S 4 1)。

【 0 0 8 9 】

後期に形成されるエマルジョンは、第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 に供給される (S 5 0)。

50

その後、前記第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 で前記エマルジョンの分散相の溶媒を抽出および除去する (S 5 1)。

【0090】

前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 で溶媒が除去されて形成された微小球体は、第 1 洗浄部 4 1 0 で洗浄段階 (S 3 2) を経て、第 1 乾燥部 5 1 0 で乾燥段階 (S 3 3) を経て、最終的に微小球体粉末として収得することができる。

【0091】

前記第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 で溶媒が除去されて形成された微小球体は、第 2 洗浄部 4 2 0 で洗浄段階 (S 4 2) を経て、第 2 乾燥部 5 2 0 で乾燥段階 (S 4 3) を経て、最終的に微小球体粉末として収得することができる。

10

【0092】

前記第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 で溶媒が除去されて形成された微小球体は、第 3 洗浄部 4 3 0 で洗浄段階 (S 5 2) を経て、第 3 乾燥部 5 3 0 で乾燥段階 (S 5 3) を経て、最終的に微小球体粉末として収得することができる。

【0093】

本実施形態によれば、前記エマルジョン形成部 2 0 0 は、前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 に供給するエマルジョンを形成した後にも、継続してエマルジョンを形成し、前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 と別個である前記第 2 または第 3 溶媒抽出除去部 3 2 0、3 3 0 に提供することができる。すなわち、図面上の「追加生産」分を従来のバッチサイズより多く生産することができ、これによって、大量生産が可能となる。

20

【0094】

また、微小球体の製造において長時間がかかる工程である溶媒抽出除去のための工程、すなわち、段階 (S 3 1)、段階 (S 4 1) および段階 (S 5 1) は、別途の構成で行われ、これによって「短縮時間 1」および「短縮時間 2」だけ同時に行われるので、「追加生産」分をさらに処理するための時間を短縮することができ、エマルジョン形成工程と溶媒抽出除去工程の効率を最大化することができる。これを通じて、高品質の微小球体を大量生産することができる。

【0095】

図 7 は、本発明の一実施形態による微小球体の製造システムの概略図である。

【0096】

図 7 を参照すると、前記微小球体の製造システムは、原料貯蔵部、エマルジョン形成部 2 0 0、溶媒抽出除去部、洗浄部および乾燥部を含む。前記原料貯蔵部は、第 1 原料貯蔵部 1 1 0 および第 2 原料貯蔵部 1 2 0 を含んでもよい。前記溶媒抽出除去部は、第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0、第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 および第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 を含んでもよい。前記洗浄部は、第 1 洗浄部 4 1 0 および第 2 洗浄部 4 2 0 を含んでもよい。前記乾燥部は、第 1 乾燥部 5 1 0 および第 2 乾燥部 5 2 0 を含んでもよい。

30

【0097】

前記微小球体の製造システムは、前記溶媒抽出除去部が前記第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 をさらに含むことを除いて、図 3 の微小球体の製造システムと実質的に同一である。したがって、繰り返される説明は省略する。

40

【0098】

前記第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 は、前記エマルジョン形成部 2 0 0 から形成されたエマルジョンを供給されて収容し、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成することができる。前記第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 と前記エマルジョン形成部 2 0 0 は、第 5 連結路 F L 5 により連結されてもよい。

【0099】

前記第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 は、前記第 1 および第 2 溶媒抽出除去部 3 1 0、3 2 0 から離隔する別個の構成であり、具体的な機能および構成要素は、前記第 1 溶媒抽出除去部 3 2 0 または前記第 2 溶媒抽出除去部 3 3 0 と実質的に同一であってもよい。

【0100】

50

本実施形態において溶媒抽出除去部は、３個の構成であり、洗浄部および乾燥部は、２個の構成であるが、相対的に長時間を必要とする溶媒抽出除去部のみを３個で構成し、作業が完了した洗浄部または乾燥部を適切に交互に使用することによって、製造効率を最大化することができる。また、作業が完了した溶媒抽出除去部を交互に使用することによって、製造効率を最大化することができる。これに関する詳しい説明は図８を参照して後述する。

【０１０１】

図８は、図７の微小球体の製造システムを用いた微小球体の製造方法を説明するための図である。

【０１０２】

図７および図８を参照すると、第１原料および第２原料を準備する（Ｓ１０）。前記第１原料は、第１原料貯蔵部１１０に貯蔵し、前記第２原料は、第２原料貯蔵部１２０に貯蔵することができる。

【０１０３】

前記第１原料および前記第２原料をエマルジョン形成部２００に供給する（Ｓ２０）。前記第１および第２原料貯蔵部１１０、１２０から前記第１原料および前記第２原料を持続的に前記エマルジョン形成部２００に供給することができる。

【０１０４】

前記エマルジョン形成部２００がエマルジョンを連続に形成する（Ｓ２１）。前記第１および第２原料貯蔵部１１０、１２０から持続的に供給される前記第１および第２原料を用いて、前記エマルジョンを連続的に形成することができる。

【０１０５】

第１期に形成されるエマルジョンは、第１溶媒抽出除去部３１０に供給される（Ｓ３０）。その後、前記第１溶媒抽出除去部３１０で前記エマルジョンの分散相の溶媒を抽出および除去する（Ｓ３１）。

【０１０６】

第２期に形成されるエマルジョンは、第２溶媒抽出除去部３２０に供給される（Ｓ４０）。その後、前記第２溶媒抽出除去部３２０で前記エマルジョンの分散相の溶媒を抽出および除去する（Ｓ４１）。

【０１０７】

第３期に形成されるエマルジョンは、第３溶媒抽出除去部３３０に供給される（Ｓ５０）。その後、前記第３溶媒抽出除去部３３０で前記エマルジョンの分散相の溶媒を抽出および除去する（Ｓ５１）。

【０１０８】

この際、前記第１溶媒抽出除去部３１０で溶媒が除去されて形成された微小球体は、第１洗浄部４１０で洗浄段階（Ｓ３２）を経る。これによって、前記第１溶媒抽出除去部３１０は、さらにエマルジョンを収容し、溶媒を抽出、除去する準備状態となりうる。

【０１０９】

第４期に形成されるエマルジョンは、さらに前記第１溶媒抽出除去部３１０に供給される（Ｓ６０）。その後、前記第１溶媒抽出除去部３１０で前記エマルジョンの分散相の溶媒を抽出および除去する（Ｓ６１）。

【０１１０】

前記第１溶媒抽出除去部３１０で溶媒が除去されて形成された微小球体は、第１洗浄部４１０で洗浄段階（Ｓ３２）を経て、第１乾燥部５１０で乾燥段階（Ｓ３３）を経て、最終的に微小球体粉末として収得することができる。

【０１１１】

前記第２溶媒抽出除去部３２０で溶媒が除去されて形成された微小球体は、第２洗浄部４２０で洗浄段階（Ｓ４２）を経て、第２乾燥部５２０で乾燥段階（Ｓ４３）を経て、最終的に微小球体粉末として収得することができる。

【０１１２】

10

20

30

40

50

前記第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 で溶媒が除去されて形成された微小球体は、前記第 1 洗浄部 4 1 0 で洗浄段階 (S 5 2) を経て、前記第 1 乾燥部 5 1 0 で乾燥段階 (S 5 3) を経て、最終的に微小球体粉末として収得することができる。この際、前記第 1 洗浄部 4 1 0 および前記第 1 乾燥部 5 1 0 は、すでに前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 から供給された微小球体をそれぞれ洗浄、乾燥完了した状態であるから、前記第 3 溶媒抽出除去部 3 3 0 から微小球体をさらに受ける準備ができています。

【 0 1 1 3 】

なお、2 番目に進行された前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 で溶媒が除去されて形成された微小球体は、前記第 2 洗浄部 4 2 0 で洗浄段階 (S 6 2) を経て、前記第 2 乾燥部 5 2 0 で乾燥段階 (S 6 3) を経て、最終的に微小球体粉末として収得することができる。この際、前記第 2 洗浄部 4 2 0 および前記第 2 乾燥部 5 2 0 は、すでに前記第 2 溶媒抽出除去部 3 2 0 から供給された微小球体をそれぞれ洗浄、乾燥完了した状態であるから、前記第 1 溶媒抽出除去部 3 3 0 から微小球体をさらに受ける準備ができています。

10

【 0 1 1 4 】

本実施形態によれば、前記エマルジョン形成部 2 0 0 は、前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 に供給するエマルジョンを形成した後にも、継続してエマルジョンを形成し、後続工程に提供することができる。すなわち、図面上の「追加生産」分を従来のバッチサイズより多く生産することができ、これによって、大量生産が可能になる。前記第 1 溶媒抽出除去部 3 1 0 が二回使用され、前記第 1 および第 2 洗浄部 4 1 0、4 2 0、前記第 1 および第 2 乾燥部 5 1 0、5 2 0 がそれぞれ二回使用された例が説明されたが、これに限定されない。すなわち、同様の原理で、エマルジョンが連続に形成され、作業が完了したそれぞれの構成を継続して繰り返し使用することによって、所望量の微小球体を収得することができる。

20

【 0 1 1 5 】

また、微小球体の製造において長時間がかかる工程である溶媒抽出除去のための工程が別途の構成で行われ、これによって、「短縮時間 1」、「短縮時間 2」および「短縮時間 3」だけ同時に行われるので、「追加生産」分をさらに処理するための時間を短縮することができ、エマルジョン形成工程と溶媒抽出除去工程の効率を最大化することができる。これを通じて、高品質の微小球体を大量生産することができる。

【 0 1 1 6 】

30

図 9 は、本発明の一実施形態による微小球体の製造システムのエマルジョン形成部のマイクロチップおよびその内部に形成された流れの概略図である。

【 0 1 1 7 】

図 9 を参照すると、前記マイクロチップは、3 個のマイクロ流路 (同図のチャンネル 1、チャンネル 2、チャンネル 3) を含む。マイクロ流路の 1 つは、生分解性ポリマー溶液が流動する (流動 2) 通路となり、残りの 2 個のマイクロ流路は、水相溶液が流動する (流動 1、流動 3) 通路となる。生分解性ポリマー溶液の流動を収容するマイクロ流路は、水相溶液の流動を収容するマイクロ流路の間に位置する。水相溶液の流動を収容するマイクロ流路は、併合地点 1 5 で ψ 角で生分解性ポリマー相溶液の流動を収容するマイクロ流路と合わさる。マイクロ流路を介して流動する溶液の相互作用および併合地点で会う溶液の非混和性によって、併合地点で生分解性ポリマーベースの微小球体液滴が形成される。水相溶液の流動を収容するマイクロ流路は、それぞれ、導入路 1 1 および 1 3 を含み、これを介して、マイクロ流路内に溶液が導入される。生分解性ポリマー相溶液の流動を収容するマイクロ流路は、導入路 1 2 および排出路 1 4 を含む。生分解性ポリマーベースの微小球体液滴を含む溶液は、排出路 1 4 を介してマイクロチップから排出される。溶液の流動を収容するためのマイクロチップ内マイクロ流路の個数は、最終製品に対する要求値に応じて変わることができる。生分解性ポリマーベースの微小球体液滴を含む溶液は、以下では、分散相溶液 (dispersed phase solution) と称される。

40

【 0 1 1 8 】

本発明において、水相溶液は、前記導入路 1 1、1 3 を介してマイクロチップにそれぞれ

50

流入し、マイクロ流路 1、3 内に流動 1 および流動 3 をそれぞれ形成し、生分解性ポリマー相溶液の流動 2 と併合地点 15 で所定の角度で会う。ここで、水相溶液、すなわち、流動 1 および流動 3 により、生分解性ポリマー溶液、すなわち、流動 2 が分節されること (segmentation) および 2 つの溶液の非混和性であることから、微小球体液滴が形成される。これによって、分散相溶液が形成され、併合地点 15 で形成された微小球体液滴は、排出路 14 を介してマイクロチップ外へ排出される。

【0119】

マイクロチップを用いてエマルジョンを形成する場合、生成された微小球体の品質が攪拌方式の場合より向上することができる。ただし、マイクロチップを用いた連続生産の場合、1 つのバッチ (one batch) 工程を用いて、製品を生産した後は、前記マイクロチップを再使用せず、廃棄後に新規マイクロチップを使用しなければならない問題などによって大量生産に不利であるという問題があった。

10

【0120】

本発明の実施形態によれば、微小球体の製造システムは、連続相の第 1 原料と分散相の第 2 原料を含むエマルジョンを連続的に形成するエマルジョン形成部と、前記エマルジョン形成部から形成された前記エマルジョンを収容し、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する第 1 溶媒抽出除去部と、前記第 1 溶媒抽出除去部から離隔し、前記エマルジョン形成部から形成された前記エマルジョンを収容し、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する第 2 溶媒抽出除去部と、を含むので、エマルジョン形成工程と溶媒抽出除去工程の効率が最大化され、高品質の微小球体を安価に大量生産することができる。

20

【0121】

なお、本発明の実施形態では、エマルジョンの分散相が油相溶液を含み、連続相が水相溶液を含む場合が説明されたが、これに限定されない。エマルジョンの分散相が水相溶液を含み、連続相が油相溶液を含むことも可能であり、この場合、微小球体に含まれる薬物は、親水性治療剤を含んでもよい。

【0122】

以上、実施形態を参照して説明したが、当該技術分野における熟練した当業者は、下記の特許請求の範囲に記載された本発明の思想および領域を逸脱しない範囲内で本発明を多様に修正および変更させることができることを理解することができる。

30

【符号の説明】

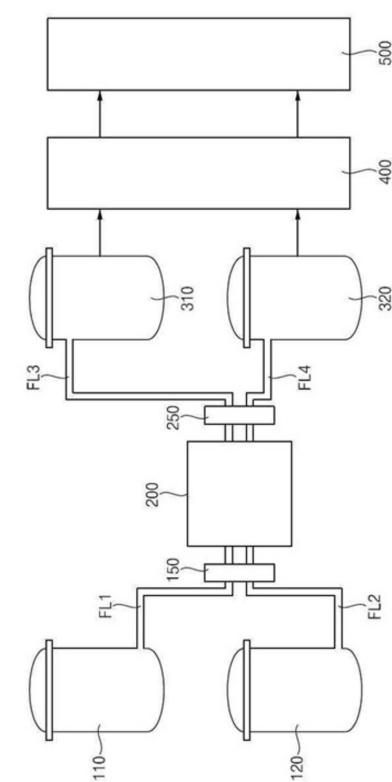
【0123】

- 110 第 1 原料貯蔵部
- 120 第 2 原料貯蔵部
- 200 エマルジョン形成部
- 310 第 1 溶媒抽出除去部
- 320 第 2 溶媒抽出除去部
- 400 洗浄部
- 500 乾燥部

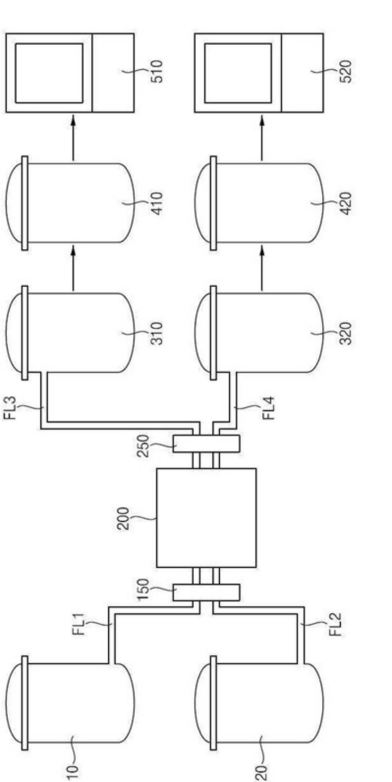
40

【図面】

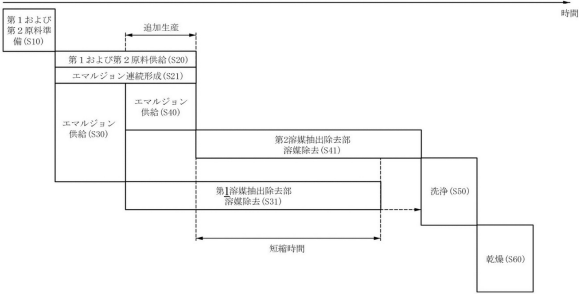
【図 1】



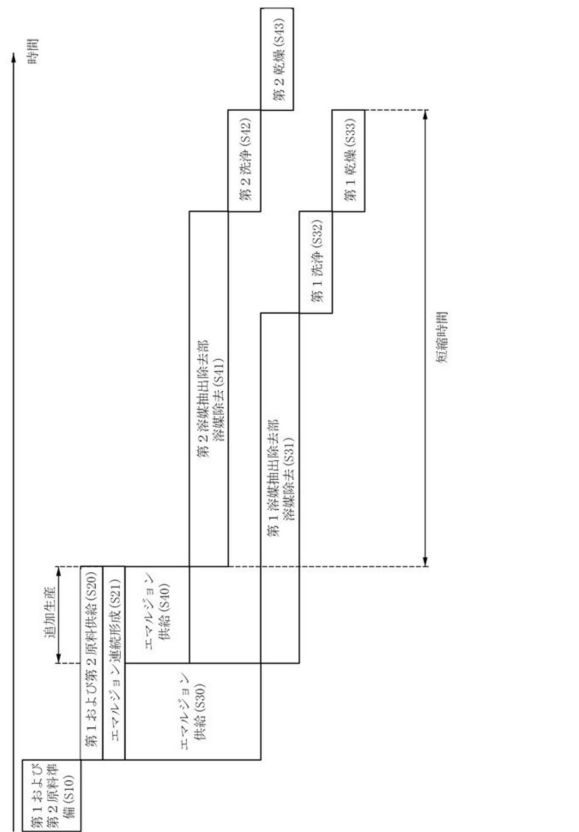
【図 3】



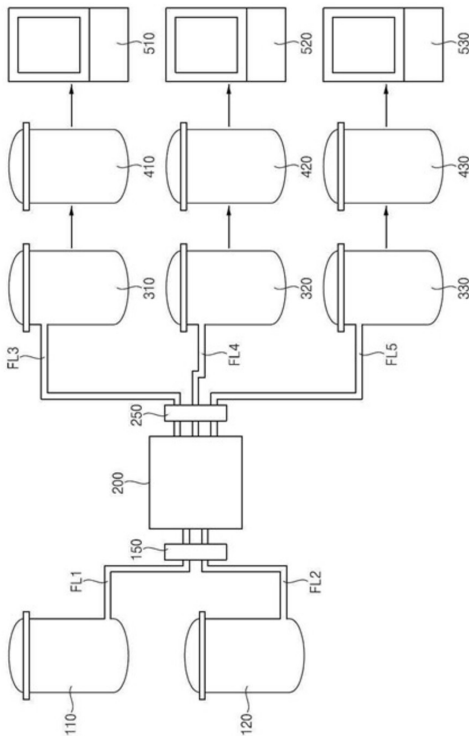
【図 2】



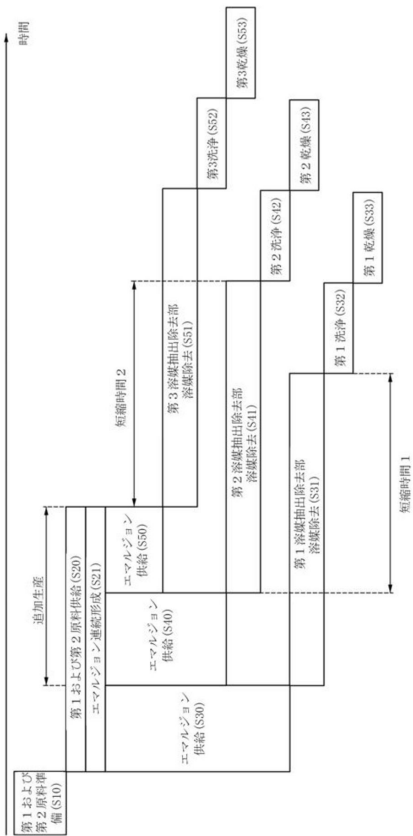
【図 4】



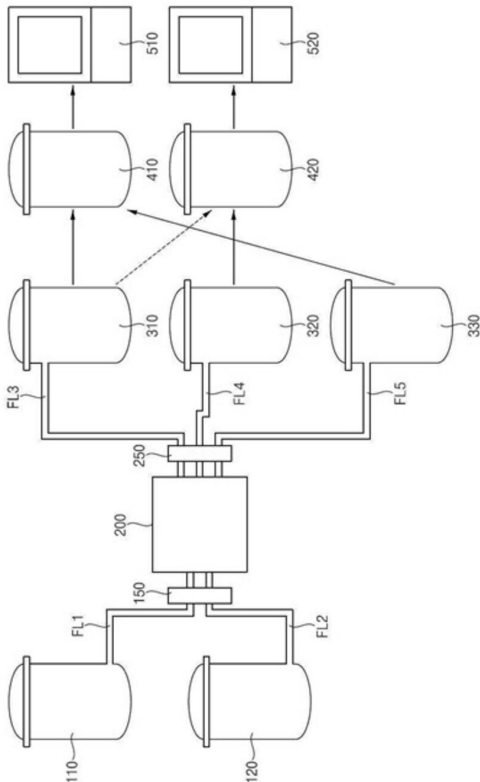
【図 5】



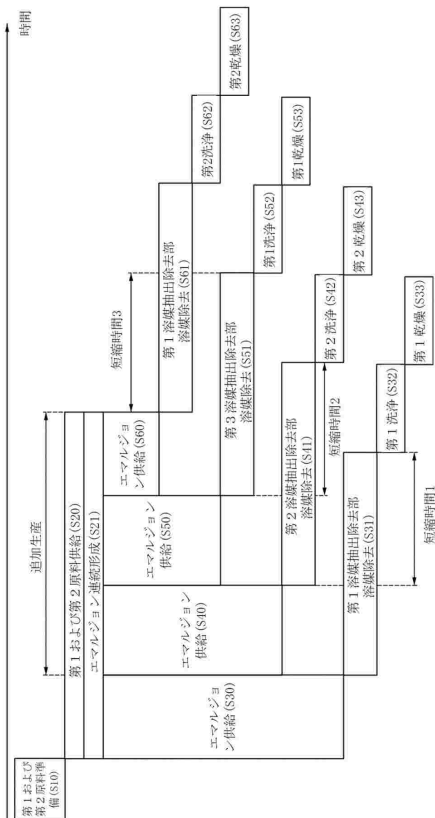
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

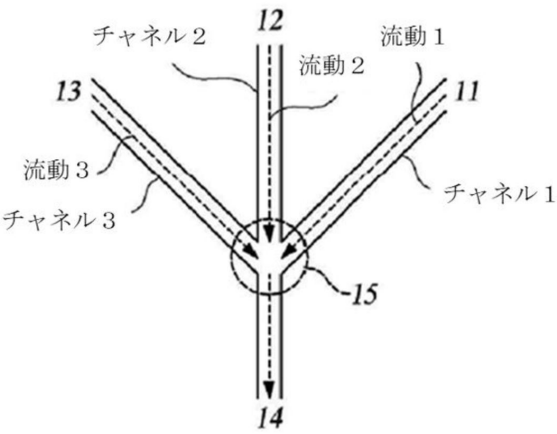
20

30

40

50

【図 9】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

1 7 4 ボン - ギル , 2 6 , 2 0 3 ホ

(72)発明者 チョン , チャン ヒ

大韓民国 1 3 1 6 5 , ギョンギ - ド , ソンナム - シ , ジュンウォン - グ , ファンソン - ロ , 7 7
, 1 0 9 - 1 0 0 2

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 8 / 0 1 3 3 6 7 2 (U S , A 1)

米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 1 4 2 0 9 3 (U S , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 J 3 / 0 2