

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일
2010년 12월 29일 (29.12.2010)

PCT

(10) 국제공개번호
WO 2010/150964 A1

(51) 국제특허분류:

B01J 2/06 (2006.01)

B01J 8/10 (2006.01)

B01J 3/04 (2006.01)

B01J 19/26 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2010/001318

(22) 국제출원일:

2010년 3월 3일 (03.03.2010)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2009-0055743 2009년 6월 23일 (23.06.2009) KR

(71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **충남대학교산업협력단 (THE INDUSTRY & COOPERATION IN CHUNGNAM NATIONAL UNIVERSITY)** [KR/KR]; 대전광역시 유성구 대학로 79, 305-764 Daejeon (KR).

(72) 발명자: **김**

(75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **황성주 (HWANG, Sung Joo)** [KR/KR]; 서울특별시 송파구 문정동 1 삼성래미안아파트 128-2104, 138-764 Seoul (KR). **김민수 (KIM, Min Soo)** [KR/KR]; 경상남도 진주시 이현동 106-12, 660-983 Gyeongsangnam-do (KR). **김정수 (KIM, Jeong Soo)** [KR/KR]; 대전광역시 서구 갈매2동 동산아파트 1-605, 302-722 Daejeon (KR). **차광호 (CHA, Kwang Ho)** [KR/KR]; 대전광역시 유성구 장대동 315-11 304, 305-308 Daejeon (KR). **조원경 (CHO, Won Kyung)** [KR/KR]; 전라북도 전주시 덕진구 인후동 위브 어울림아파트 110-2202, 561-713 Jeollabuk-do (KR). **박준성 (PARK, Jun Sung)** [KR/KR]; 대전광역시 유성구 신성동 145-18 송일빌라 402, 305-804 Dae-

jeon (KR). **서석준 (SEO, Suk Jun)** [KR/KR]; 대구광역시 북구 서변동 1746-8, 702-894 Daegu (KR).

(74) 대리인: **백경업 (BAIK, Kyong Up)**; 대전광역시 서구 둔산 2동 946 산업은행빌딩 5층, 302-828 Daejeon (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: MANUFACTURING METHOD AND APPARATUS OF ULTRAFINE PARTICLES HAVING UNIFORM PARTICLE SIZE DISTRIBUTION

(54) 발명의 명칭 : 균일한 입도분포를 가지는 초미세입자의 신규한 제조방법 및 장치

(57) Abstract: The present invention relates to a novel technique wherein a solid material, which is dissolved by a liquid solvent but is not decomposed by heat, is processed into fine particles having a particle size of 0.02 to 3 microns. Industrially applicable fields of the particle preparation techniques provided by the present invention include fields such as the food, fragrance, biopolymer, polymeric composition and pharmaceutical preparation industries.

(57) 요약서: 본 발명은 액상용제에 용해되며 열에 의해 분해되지 않는 고형물을 0.02~3 micron 의 크기를 가지는 미세 입자로 가공하는 신규한 기술에 관한 것이다. 식품, 향장품, biopolymer, 고분자 조성물, 의약품제조 등의 분야가 본 발명이 제안하는 입자제조기술의 산업적 응용 범위에 포함된다.



WO 2010/150964 A1

명세서

균일한 입도분포를 가지는 초미세입자의 신규한 제조방법 및 장치 기술분야

- [1] 본 발명은 액상용제에 용해되는 고형물을 제조된 분체의 10% 이하가 0.02 micron 이하의 크기를 가지며 동시에 90% 이상이 3 마이크론(micron) 이하의 크기를 가지는 균일한 입도분포를 가진 평균입자크기 0.02~3 마이크론의 미세입자로 제조하는 새로운 제조방법 및 장치에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 현재 의약품으로 사용되거나 연구 중인 많은 약물들은 수성용매에 난용성이기 때문에 생체내로 투여할 때 체내로 흡수되는 과정에서 소화액에서의 용해도와 용출속도가 낮으며 이로 말미암아 낮은 생체이용률을 보이는 문제점을 지니고 있다. 이를 해결하기 위한 방법으로 입자의 크기를 감소시켜 입자의 표면적을 극대화함으로써 약물의 용출 속도를 증대시켜 용출이 율속 단계인 약물에 대하여 생체 이용률을 증가시키는 기술들이 이용되고 있다. 미세입자를 만들기 위한 방법은 Bottom-Up 방식인 침전을 이용한 방법과 Top-Down 방식인 분쇄를 이용한 방법이 있다.
- [3] 침전을 이용한 방법중 하나가 GB 2,269,536에 개시되어 있다. 이 특허는 난용성 활성제를 수산화성인 유기용매에 녹인 용액을 불수용성인 콜로이드가 유기용매 중에 존재하거나 수용성 콜로이드가 수중에 존재하는 조건하에서 비교적 다량의 물과 혼합하여 형성시키고자 하는 활성제의 히드로졸을 안정화시키고, 고체 활성제 입자의 히드로졸을 제조한 후, 필요에 따라 물에 재현탁 가능한 형태로 건조시키는 것을 특징으로 하는 방법을 개시한다.
- [4] 침전을 이용한 다른 방법 중 하나가 D 19,637,517, US 7,105,176에 개시되어 있다. 이 특허는 약물의 현탁액을 다른 용매의 첨가나 공정 조건 (온도, 압력)의 변화를 통해 용액상태로 만든 후 이를 단백질성 보호 콜로이드 수성분자 분산액 또는 콜로이드성 분산액에 용해 또는 분산시키고 보호 콜로이드를 활성 화합물과 함께 분산액으로부터 응집시킨 후 용매를 제거하는 방법을 개시한다.
- [5] 상기 특허들은 결정 성장을 방지하기 위한 안정화제가 필수적이며 물과 용매를 제거하는데 부가적인 공정과 시간이 필요하므로 비효율적이다. 침전을 이용한 상기 특허 이외의 방법으로 초임계 유체 공정이 있다.
- [6] 지난 15년 동안 압축된 유체 혹은 초임계 유체를 이용하여 분체를 제조하는 다양한 기술과 장비들이 제안되어 왔으며, 이러한 기술들의 대다수는 공정에 이산화탄소를 이용하고 있다. 현재까지 소개된 다양한 기술 및 특허들은 초임계용액급속팽창법, 초임계유체역용매법, 가스포화입자법의 세 가지로 나누어질 수 있다.
- [7] 초임계용액급속팽창법(Rapid Expansion of Supercritical Solutions, RESS)은

고형물을 초임계 용매에 용해시켜 초임계 용액을 제조하고, 이를 상압으로 팽창시킴으로써 용해된 고형물의 침전을 유도하는 기술이다. 이러한 초임계용액급속팽창법의 원리에 기초한 다양한 변형 기술들이 DE 2943267, US 4,582,831, US 4,734,451, US 4,970,093 에 제안되어 왔다.

- [8] 초임계유체급속팽창법의 가장 큰 단점은 대다수의 고형물이 초임계 용매에 낮은 용해도를 가진다는 것이다. 더불어 생성되는 분체의 입도와 모폴로지를 조절하는 것 또한 매우 어렵다는 단점이 있다.
- [9] 초임계 역용매에 의해 유도되는 고형물 용액으로 부터의 침전(다른 명칭으로는 ASES, SEDS, GAS, SAS 등이 있음) 원리에 기초하는 기술을 초임계유체역용매법 (supercritical antisolvent precipitation)은 Supercritical antisolvent precipitation of micro and nano particles, Recerchon, 1999, J. Supercrit. Fluids, 15, 1-21에 자세히 설명되어 있다. 이 기술을 이용한 입자 제조를 위해서 고형물의 용액을 제조하는데에 사용된 액체 용매는 초임계 역용매에 완전히 용해되어야 하며 동시에 고형물은 초임계 역용매에 전혀 용해되지 않아야 한다. 불행하게도 초임계유체역용매법을 이용한 대다수 고형물의 입자제조는 많은 문제점을 가지고 있다. 그러나 초임계유체역용매법을 이용한 입자 제조가 성공적으로 적용된 경우에는 상당한 정도로 분체의 입도(1 micron 이하~수백 micron) 및 모폴로지를 조절할 수 있다. 더불어 초임계유체역용매법의 경우 다양한 응용예와 변형 기술들이 제안되었다. 예를 들어, Hanna와 York(US 5,851,453)는 초임계유체역용매법 공정에 초임계 역용매와 고형물 용액의 혼합과 분사를 동시에 수행하기 위한 동축인젝터(coaxial injector)를 사용한 입자제조기술을 제안한 바 있다(이러한 방식으로 공정을 수행함으로써 인젝터 말단 유출부에서의 두 유체의 유속에 의한 기계적인 분사력을 이용한 입자 형성이 가능해짐). 더불어 공정의 응용을 달리하거나 다른 유체를 사용하거나(예를 들어, US 6,063,138에서는 유기용제-초임계역용매를 사용한 공정, 초임계용제-초임계역용매를 사용한 공정, 액체용제-유기용제-초임계역용매의 세가지 유체를 사용한 공정 등이 제안됨) 입자제조 장비를 변형시킴으로써 초임계유체역용매법을 이용한 입자 제조방법을 최적화한 다양한 기술들이 제안되어 있다.
- [10] 가스포화입자방법(particles generation from gas saturated solutions, PGSS)은 Weidner와 Knez(EP744992, WO9521688)에 의해 제안되었으며 가열된 용기 안에서 초임계 이산화탄소를 용융된 고분자에 용해시킨 후, 형성된 혼합물을 낮은 압력을 가지는 용기에 분사함으로써 입자를 제조하는 공정이다. 초임계 이산화탄소는 다양한 고분자들에 용해되며, 초임계 이산화탄소가 용해되며 고분자는 용액화 된다(고분자의 유리전이온도 강하 효과에 기인함). 초임계 이산화탄소를 고분자에 용해시킴으로써 형성된 고분자 용액을 낮은 압력을 가지는 용기에 급속히 팽창시킴으로써 고분자 액적이 형성되고 이렇게 형성된 고분자 액적이 이산화탄소의 팽창에 의해 냉각(줄-뜸슨 효과)됨으로써 분체가

형성된다. 가스포화입자방법(PGSS)를 이용한 입자 제조 연구중 보고된 가장 작은 평균입자크기는 7.8 micron 이다.

- [11] 코팅의 효율을 높이기 위한 염료의 미세액적을 형성시키는 것을 목적으로 하는 본 발명의 목적과는 다른 목적을 가진 공정으로 PGSS의 입자제조 원리에 기초한 다양한 분사코팅공정이 US 5,057,342, US 5,066,522, US 5,009,367, US 5,106,650, US 5,211,342, US 5,374,305, US 5,466,490에 제안되어있다. 이러한 공정들에서 초임계 유체는 분사하고자하는 용액의 점도를 낮추기 위한 목적으로 사용되었다. 또한 이 특허들은 휘발성 유기물의 제거 및 감소 효과를 그 특징으로 하고 있으며, 몇몇은 분사에 의한 분체의 제조 기술을 제안하고 있다.
- [12] EP 677332, US 5,639,441, US 6,095,134, US 6,830,714는 PGSS를 개량한 형태의 입자 제조공정에 대하여 기술하고 있다. 그중에서도 Sievers가 제안한 Carbon dioxide Assisted Nebulization with a Bubble Dryer(CAN-BD)이 PGSS의 다양한 개량공정 중 가장 대표적이다. 이러한 공정들은 T 혹은 Y 형태의 매우 작은 내부부피(1 μ l 이하)를 가지는 유니온을 이용하여 입자를 제조하고자 하는 고형물을 용해시킨 수용액 혹은 유기용액을 이산화탄소의 흐름과 접촉시키는 것을 특징으로 한다. 이렇게 함으로써 형성된 액체와 초임계 유체의 혼합되지 않은 혼합물(현탁액, 유제, 미셀 분산액 등으로 표현됨)은 내경이 얇고(125 micron) 긴 모세관 노즐을 통하여 매우 작은 액적으로 분사되고 이를 건조함으로써 입자를 제조한다. 이 기술을 이용한 다양한 입자 제조에 관한 연구가 많은 연구자들에 의해 보고되어 있다.
- [13] Sievers 등이 제안한 CAN-BD는 액상 용액과 이산화탄소의 접촉시간이 매우 짧아 이산화탄소가 충분히 액상 용액에 용해되지 못할 가능성이 있으며 따라서 제조된 입자의 모폴로지와 입도를 조절하기 어렵다는 단점이 있다. 이러한 단점을 보완하고자 Reverchon은 WO 03004142에서 입자 제조공정에 고형물을 용해시킨 수용액 혹은 유기용액을 초임계 이산화탄소와 완전히 혼합하기 위한 포화기(saturator)를 도입한 Supercritical Assisted Atomization(SAA) 공정을 제안하였다.
- [14] SAA는 T 혹은 Y 형태의 매우 작은 내부부피를 가지는 유니온을 대신해 포화기라는 장치를 도입하여 액상 용액과 초임계 이산화탄소를 완전히 혼합시키는 것을 특징으로 하며, 포화기를 거치며 형성된 액상 용액과 초임계 이산화탄소의 혼합액을 모세관 노즐을 통하여 고온으로 가열된 질소(150°C)의 흐름에 분무함으로써 미세액적을 형성하고 이를 건조함으로써 미세입자(0.02~10 micron)를 제조한다.
- [15] 그러나 SAA 공정은 미세액적의 건조를 위해 고온으로 가열된 질소를 사용하므로 제조장비가 매우 복잡하며, 1g 정도의 실험실 단위 소규모 실험에서 제조된 미세입자의 회수율이 약 50% 정도로 낮다는 단점이 있다. 더불어 초임계 이산화탄소만을 분무추진제로 사용하기 때문에 제조된 분체가 넓은 입도 분포를 가질 수 있다.

- [16] 본 발명자는 위에 기술된 초임계 유체공정들을 이용하여 다양한 난용성 약물들에 적용하여 입도가 균일하며 용해도, 용출 및 생체이용률이 증가한 미세입자 제조하는데 성공하였으며 이에 대한 기술들을 KR 0529757, KR 0592511, KR 0667366, KR 0667367, KR 0673810, KR 0742571에 개시하였다. 초임계 유체기술의 큰 장점에도 불구하고 발리데이션이 확립된 공정을 생산 스케일로 적용하는데에 문제점을 가지고 있어 아직까지 제품에 응용하지 못하고 있다.
- [17] Top-Down 방식으로 습식분쇄를 이용한 미세입자 제조 기술이 US 5,145,684에 개시되어 있다. 이 특허는 조약한 약제물질을 거의 용해되지 않는 액체 매체에 부가하고 표면변형제를 첨가하여 프리믹스를 만든 후 이를 기계적 수단인 볼 밀, 아트리티터 밀, 진동식 밀, 샌드 밀 및 비드 밀을 이용하여 분산물 내에서의 평균입자크기를 400nm미만으로 감소시킨다. 이 분산물은 현탁액으로 존재하므로 고체상의 미세입자를 얻기 위해서 건조과정을 거친다. 상기 특허는 밀링 공정 시간이 길며 분쇄용 매질로부터 발생하는 오염의 위험이 있다. 액체 분산 매체, 주로 쓰이는 물을 제거하는데 비효율적인 추가적 공정을 거치게 되며 물에 의한 화학적 손상을 받는 의약품에는 사용하기 어렵다. 또한 원료물질의 입도가 어느 정도 조절된 입자를 사용하는 단점 또한 지니고 있다.
- [18] Top-Down 방식으로 고압균질기를 이용한 미세입자 제조기술중 하나가 US 5,858,410에 개시되어 있다. 이 특허는 물, 수성매질 또는 유기용매에서 거의 용해되지 않거나 약간만 용해된 활성 물질을 계면활성제 및 안정제를 첨가하여 피스톤-갭 균질화기를 사용하여 고압 균질처리함으로써 나노서스펜션을 제조하는 기술이다. 이외에 물이 아닌 증기압이 보다 낮은 비-수성 액체(액상폴리에틸렌글리콜, 무수 글리세린)을 분산매체로 하여 활성 성분 및 안정화제를 분산시켜 더 낮은 온도에서 피스톤-갭 균질화기, 제트-스트림 균질화기, 초음파 균질화기 등을 이용하여 균질화 시키는 PCT/EP00/06535에 개시된 기술과 활성 성분을 수-환화성 유기용매에 용해시킨 후 비용매인 물과 혼합하여 침전시켜 예비 현탁액을 생성한 후 이를 고전단 혼합 또는 열에너지로 가하여 미세입자를 제조하는 US 6,884,436에 개시된 기술이 있다. 상기 고압균질기를 이용한 특허들은 고에너지를 요구하는 공정들로 공정전에 마이크로 단위의 입도가 조절된 원료물질을 사용해야 하며 많은 공정 횟수와 공정중 열에너지의 발생으로 인한 약물 손상의 위험이 있으며 강한 전단 응력에 의한 기계의 마모로부터 발생되는 금속의 오염이 문제가 될 수 있다. 또한 분산 매체로 물을 사용하는 경우가 많기 때문에 활성 성분의 가수분해에 대한 위험도 존재한다.
- [19] 상기 기술들 이외의 Bottom-Up 방식중 하나인 분무건조 공정 (US 5,624,530, US 2004/0175328A1)은 약물의 용액을 열풍 속에 분무시켜, 미세한 물방울 상태로 기류에 동반시키면서 건조시키는 방법으로 사용된 용매를 단시간에 휘발시킬 수 있는 정도의 비교적 낮은 온도에서 사용이 가능하며 설사 고온 조건이라

하더라도 매우 짧은 시간 동안만 노출되므로 약물의 안정성에 큰 영향을 주지 않는 장점을 지닌다. 또한 단일공정으로써 추가적인 입도 균일화나 건조 공정이 필요하지 않으며 공정의 자동화와 모니터링이 가능한 연속공정으로 GMP규격의 스케일 업이 용이하다. 하지만 나노입자가 아닌 마이크로 크기의 입자가 얻어지는 경우가 대부분이며 수득율에도 문제점을 가지고 있다. 이는 입도가 균일한 나노 입자를 제조할 수 있는 초임계 유체공정에 비교하여 분무 건조기술의 한계라 할 수 있다.

- [20] 상기의 다양한 미세입자 제조기술들의 단점들을 보완하기 위해 본 발명에서는 기존의 초임계 유체 공정의 장점과 분무건조 공정의 장점을 융합한 새로운 미세입자 제조 기술을 제안하고자 한다. 이 새로운 입자 제조공정은 액상 용액과 압축된 유체의 혼합물을 가열된 압축기체와 함께 분사함으로써 입자형성시 물질이동을 촉진시킴으로써 기존 입자제조공정보다 더 미세한 입자(20~3000 nm)의 형성을 가능하게 하며, 용매를 제거하는 과정이 단일 공정으로 수행되어 매우 효과적이며 더불어 기존공정보다 더 좁고 균일한 입도분포를 가지는 분체제조가 가능한 공정이다. 더구나, 본 발명은 습식분쇄법으로는 불가능한 물에 녹는 약물이나 단백질 약물의 나노입자 제조에도 적용할 수 있는 장점이 있다.

- [21] 또한, 본 발명은 기존 공정들과는 다르게 끓는점이 120°C미만인 휘발성 유기용제에만 국한되지 않고 대부분의 유기용제와 물까지 사용할 수 있으며 원료물질의 입도를 고려하지 않아도 되므로 원료물질의 입도를 조절하는 추가적인 공정이 필요한 기존의 습식 분쇄법과 비교하여 매우 우수한 공정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [22] 이에 본 발명자들은 균일한 입도분포를 가지는 초미세입자를 제공할 수 있는 방법에 대해 연구한 결과, 입자를 제조하고자 하는 고형물을 함유한 액상용액과 압축유체의 혼합물을 가열된 압축기체와 함께 분사함으로써 매우 균일한 입도분포를 가지는 초미세입자를 제조할 수 있음을 알아내어 본 발명을 완성하게 되었다.

- [23] 따라서 본 발명의 목적은 균일한 입도분포를 가지는 초미세입자의 신규한 제조방법 및 장치를 제공하는 것이다.

기술적 해결방법

- [24] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 압축된 유체를 이용하여 수십 나노에서 수마이크로의 입자크기를 가지는 미세입자를 제조하는 신규하고 효율적인 방법을 제공한다.

- [25] 본 발명에서 제안하는 공정은 액상용액과 압축유체의 혼합물을 가열된 압축 기체와 함께 분사하기 때문에 초임계 유체를 이용하는 기존의 다른 입자 제조법으로는 얻어낼 수 없는 매우 좁고 균일한 입도분포를 가지며 그

평균크기가 0.02~3 micron인 미세입자를 제조할 수 있다.

- [26] 본 발명에서 제공하는 입자 제조 방법에서 사용하는 용매와 고형물의 종류를 달리함으로써 다음과 같은 공정을 대체하는 것이 가능하다.
- [27] 1) 물 및 유기용제를 사용하는 기존의 다양한 고형 미세입자 제조 기술
- [28] 2) 물 및 유기용제를 사용하는 두 가지 혹은 그 이상의 물질의 조합으로 구성되는 캡슐 혹은 매트릭스 형태의 고형 미세입자 조성물 제조 기술
- [29] 본 발명에서 제안하는 초임계 유체를 이용한 신규한 초미세입자 제조방법은 다음의 세가지 단계로 구성된다.
- [30] 1) 액상용제에 고형물의 용질을 용해시켜 액상 용액을 제조하고, 제조된 액상 용액을 압축유체의 흐름에 주입하여 접촉시키는 단계;
- [31] 2) 두 유체를 혼합유닛에 주입하여 완전히 혼화시키는 단계;
- [32] 3) 형성된 혼합 유체를 노즐을 통해 가열된 압축 기체와 함께 건조기체의 흐름속에 분사하여 미세 액적을 형성시키고 이를 건조하여 미세입자를 형성시키는 단계; 를 포함한다.
- [33] 본 발명은 또한,
- [34] 용질의 액상용액 또는 분산액 제조 및 이송장치;
- [35] 초임계 압축유체를 수용하는 압축유체 저장용기 및 이송장치;
- [36] 상기 용질의 액상용액 또는 분산액과 상기 초임계 압축유체가 연속적으로 접촉시키게 하여 단일상 또는 콜로이드상의 혼합물 유체가 이루어지는 혼합 반응용기;
- [37] 가열된 압축 건조공기를 수송하기 위한 압축 건조기체 공급장치;
- [38] 상기 혼합 반응용기의 단일상 또는 콜로이드상 혼합물 유체와 상기 가열된 압축 건조기체를 각각 동축노즐의 내측과 외측을 통해 상압상태의 증발관에 분무건조시켜 초미세입자를 제조하는 반응용기; 및
- [39] 상기 형성된 초미세입자를 회수하는 회수장치;를 포함하는 상기 본 발명에 따른 균일한 입도분포를 가지는 초미세입자의 제조방법을 수행하기 위한 장치를 제공한다.
- [40] 본 발명에서 압축된 유체라 함은 30~90 °C 및 60~300 bar의 온도 및 압력범위, 바람직하게는 40~80 °C 및 75~120 bar의 온도 및 압력범위를 가지는 클로로플루오로카본류(chlorofluorocarbons), 하이드로클로로플루오로카본류(hydrochlorofluorocarbons), 하이드로플루오로카본류(hydrofluorocarbons), 플루오로카본류(fluorocarbons)을 포함하는 불화탄화수소류[예를 들면, R-10(tetrachloromethane), R-11(trichlorofluoromethane), R-12(dichlorofluoromethane), R-13(chlorotrifluoromethane), R-14, R-20, R-21, R-22(chlorodifluoromethane), R-23, R-30(dichloromethane), R-40, R-41, R-111, R-112, R-113, R-114, R-115, R-116(hexafluoroethane), R-122, R-123, R-124, R-125, R-130, R-131, R-132, R-133, R-134, R-140, R-141, R-142, R-143, R-150, R-151, R-152, R-160(chloroethane),

R-161, R-211, R-212, R-213, R-214, R-222, R-224(trichlorotetrafluoropropane), R-235(chloropentfluoropropane) 등], 디메틸에테르(dimethylether), 디에틸에테르(diethylether), 디이소프로필에테르(diisopropylether), 디-tert-부틸에테르(di-tert-butylether), 이산화탄소 또는 암모니아로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 혼합물이 될 수 있으며, 바람직하게는 불화탄화수소류, 에테르류, 이산화탄소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 혼합물이 될 수 있고, 더 바람직하게는 이산화탄소가 사용될 수 있다.

[41] 본 발명에서 액상용제라 함은 정제수, 알코올류(메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 옥탄올), 케톤류 (아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸케톤), N-헥산, 에틸아세테이트, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세트산, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 디메틸아마이드, 디메틸포름아마이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 혼합물이 될 수 있다.

[42] 본 발명에서 노즐이라 함은 분사유출부에서 압축된 유체와 액상용액으로 이루어진 단일상 혹은 콜로이드상 형태의 혼합물과 가열된 압축기체를 접촉시켜 분사를 가능하게 하는 형태의 장치로 다중유체 동축노즐을 포함한 2유체 이상의 다중 유체 노즐을 사용한다.

[43] 상기 동축노즐이라함은 단면이 원통형이며 내경이 서로 다른 관을 같은 중심축에 배열한 형태의 노즐로 그 말단부는 각각의 유로를 통해 유출되는 유체들의 혼합접촉 및 분사를 효율적으로 수행하기 위하여 원뿔의 형태를 가지는 노즐을 말한다.

[44] 본 발명에서 용질로 사용되는 고형물의 용질로서 생리활성을 갖는 물질로는 페니실린계 항생제, 결핵치료제, 나병치료제, 항염기성균 & 항원충제, 항진균제, 항바이러스제, 항말라리아제, 구충제, 세팔로스포린계 항생제, 기타 베타락탐계 항생제, 아미노글리코사이드계 항생제, 마크로라이드계 항생제, 퀴놀론계 항생제, 테트라사이클린계 항생제, 설파제, 외용 항균제, 구내염, 구강살균소독제, 질감염치료제, 항종양제, 항암제, 조혈제, 항응고제, 항혈전, 혈소판응집억제제, 혈전용해제, 지혈제, 혈액응고제, 순환개선제, 치질약 & 정맥류 치료제, 심부전치료제, 기타 고혈압치료제, 고지혈증 치료제, 편두통 치료제, 저혈압 관련약물, 기타 심혈관계 약물, 항부정맥제, α 차단제, β 차단제, 이뇨제, 혈관확장제, 칼슘채널길항제, ACE 저해제, 비선택성 α , β 차단제, 백신, 면역글로불린제, 기타 생물학적제제, 제산제 & 흡착제, 기타 위장관계 약물, 식욕억제제, 궤양치료제, H₂ 차단제, 프로톤 펌프 저해제, 기타 궤양치료제, 소화제, 위장운동조절 및 진경제, 정장제, 변비약, 완하제, 진토제, 담즙산분비촉진제 & 간보호제, 여성호르몬제, 골대사관련약물, 경구피임제, 안드로겐, 단백동화스테로이드, 부신피질호르몬, 인슐린제제, 경구용 혈당강하제, 생식선자극호르몬, 갑상선호르몬 및 관련제제, 항갑상선약물, 항히스타민 & 항알러지약, 면역억제제, 면역증강제, 전신마취제, 항조증 약물,

중추신경 흥분제, 항파킨슨제, 정신부활약, 현기증 치료제, 관절염치료 & 항류마티스제, 근이완제, 소염효소제, 통풍치료제, 기타 신경근계 약물, 국소마취제, 신경근계이상 관련약물, 마약성 진통제, 비스테로이드성 소염진통제, COX-2 선택성 NSAIDs, 항경련제, 수면진정제 및 신경안정제와 항정신병약물, Major 트란퀼라이저, 항우울제, 호흡촉진제, 기관지확장제, 기관지천식, 진해거담제, 비염, 류코트리엔조절제, 산동약, 축동약, 녹내장치료제, 백내장치료제, 인공누액, 윤활, 각막보호제, 기타 안과용약, 비노생식계 평활근 이완제, 자궁수축제, 질상태 관련 약물, 전립선염, 전립선 비대증 관련약물, 발기부전 치료제, 기타 약학적 물질 또는 약학적 제제등을 포함하는 생리활성을 가지는 화합물로부터 선택되는 1종 이상의 혼합물이 될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

- [45] 상기 생리활성 물질의 대표적 예들은 일반적 약학적 용도에 따르며 하기와 같다.
- [46] 페니실린계 항생제: 아목시실린, 피페라실린 나트륨, 토실산설타미실린
- [47] 1세대 세팔로스포린계: 세파드록실, 세파드록실 일수화물, 세파트리진, 세파조돈 나트륨, 세파졸린 나트륨, 세프테졸 나트륨, 세팔렉신, 세파드린
- [48] 2세대 세팔로스포린계: 세파클러, 세파만돌나페이트, 세프메타졸 나트륨, 세프미녹스 나트륨, 세포라니드, 세포테탄디나트륨, 세포티암, 염산세포티암, 세폭시틴 나트륨, 세프프로질, 세푸록심악세틸, 세푸록심나트륨
- [49] 3세대 세팔로스포린계: 세프디니르, 세프디니르 일수화물, 세프디니르 헤미하이드레이트, 세프디토렌 피복실, 세픽심, 세프메녹심, 세포페라존 나트륨, 세포탁심 나트륨, 세프피라마이드 나트륨, 세프포독심 프록세틸, 세프타지덤, 세프테람피복실, 세프티죽심나트륨, 세프트리악손나트륨
- [50] 4세대 세팔로스포린계: 염산세페핌, 세프피롬설페이트
- [51] 기타 베타락탐계 항생제: 아즈트레오남, 카루모남나트륨, 에타페넌나트륨, 메로페넌
- [52] 아미노글리코사이드계 항생제: 황산아미카신, 황산겐타마이신, 황상이세파신, 황산미크로노마이신, 황산네틸마이신, 황산리보스타마이신, 황산카나마이신, 토브라마이신, 황산토브라마이신, 염산반코마이신
- [53] 마크로라이드계 항생제: 아지스로마이신, 클레리스로마이신, 에리스로마이신, 에리스로마이신프로피오네이트, 미데카마이신아세테이트, 록시스로마이신, 스피라마이신, 텔리스로마이신
- [54] 퀴놀론계 항생제: 염산시프로플록사신, 에녹사신, 가티플록사신, 메탄설폰산제미플록사신, 레보플록사신, 염산로메플록사신, 염산목시플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 메탄설폰산페플록사신, 피페미드산, 피페미드산 삼수화물, 토실산토수플록사신
- [55] 테트라사이클린계 항생제: 구아야콜설폰산 독시사이클린, D독시사이클린하이클레이트, 독시사이클린일수화물, 메타사이클린,

- 염산미노사이클린, 염산옥시테트라사이클린, 염산테트라사이클린
- [56] 기타항생제: 클로르암페니콜, 염산클린다마이신, 리네졸리드, 리팍시민, 푸시딘사나트륨, 테이코플라닌, 치암페니콜, 타이제사이클린
- [57] 외용 항균제: 바시트라신, 클로르헥시딘클루코네이트, 푸시딘산, 무피로신, 무피로신칼슘, 황산네오마이신, 니트로푸라존, 설파디아진은
- [58] 질감염치료제: 질산이소코나졸, 질산세르타코나졸, 시클로피록스올아민, 클로트리마졸
- [59] 결핵 및 나병 치료제: 시클로세린, 황산에비오마이신, 염산에탐부톨, 이소니아질, 프로치온아마이드, 피라진아마이드, 리팜피신, 답손
- [60] 항염기성균, 항원충제, 항진균제, 구충제, 항말라리아제: 인산클로르퀸, 메트로니다졸, 오니다졸, 티니다졸, 암포테리신비, B염산부테나핀, 플루코나졸, 그리세오폴빈, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미카펜진나트륨, 니스타틴, 염산테르비나핀, 알벤다졸, 플루벤다졸, 메벤다졸, 프라지판텔, 황산하이드록시클로르퀸, 인산프리마퀸
- [61] 항바이러스제: 아시클로버, 디다노신, 에파비렌즈, 엠트리시타빈, 엔푸버타이드, 엔테카비어, 팜시클로버, 황산인디나비어, 이노시플렉스, 인터페론베타-1a, 인터페론베타-1b, 라미부딘, 로피나비르, 네비라핀, 인산오셀타미비르, 페그인터페론알파-2a, 페그인터페론알파-2b, 랄테그라빌칼륨, 리바비린, 리토나비어, 텔비부딘, 테노포비어디소프록실푸마레이트, 염산발라시클로버, 염산발간시클로버, 잘시타빈, 자나미비어, 지도부딘
- [62] 조혈제: 오프렐베킨, 에리스로포이에틴알파, 다베포에틴알파
- [63] 항응고제, 항혈전, 혈소판응집억제제, 혈전용해제: 폰다파리녹스나트륨, 나드로파린, 메실산나파모스탯트, 염산사르포그릴레이트, 염산티로피반일수화물, 압식시맙, 아가트로반, 아스피린, 실로스타졸, 클로피도그렐, 베실산클로피도그렐, 황산수소클로피도그렐, 캄실산클로피도그렐, 클로피도그렐나파디실레이트일수화물, 클로피도그렐레시네이트, 디피리다몰, 염산티클로피딘, 트라피딜, 트리플루살, 스트렙토키나제, 유로키나제, 리마프로스트, 테넥테플라제
- [64] 지혈제, 혈액응고제: 메탄설폰산아드레노크롬모아미노구아니딘, 아미노카프론산, 카르바조크롬설폰산나트륨, 파라아미노메칠안식향산, 트라넥사민산, 비타민K1
- [65] 순환개선제: 염산부풀로메딜, 인산피리독살부풀로메딜, 시토콜린, 메실산에르고노이드, 감마오리자놀, 이부딜라스트, 칼리디오게나제, 구연산니카메데이트, 펜톡시필린, 빈포세틴, 염산비퀴딜
- [66] 치질약 & 정맥류 치료제: 디오스민, 칼슘도베실레이트
- [67] 항종양제, 항암제 (Antineoplastics): 염산아클라루비신, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알트레타민, 아미포스틴, 암사크린, 염산아나그렐리드,

아나스트로졸, 아자시티딘, BCG 코나우트스트레인, BCG 스트레인타이스, 벨로테칸, 베바시주맵, 비칼루타미드, 염산블레오마이신, 보르테조밐, 초산부세렐린, 부설판, 카페시타빈, 카보플라틴, 카르모푸르, 카르무스틴, 세톡시맵, 크롤람부실, 시녹사신, 시스플라틴, 클라드리빈, 시클로포스파마이드, 초산시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다사티닙, 염산다우노루비신, 데시타빈, 도세탁셀, 독시플루리딘, 염산독소루비신, 에노시타빈, 염산에피루비신, 염산엘로티닙, 에스트라무스틴 인산나트륨, 에토포시드, 엑스메스탄, 염산플록스우리딘, 인산플루다라빈, 플루오우라실, 플루타미드, 포르메스탄, 게피티니브, 염산젬시타빈, 갬투주맵오조가마이신, 초간고세렐린, 헵타플라틴, 히드록시우레아, 이브리투모맵튜세탄, 염산이다루비신, 이포스파미드, 메실산이메티닙, 인터페론알파, 인터페론알파-2a, 인터페론알파-2b, 인터페론감마, 염산이리노테칸, 라파티닙디토실레이트, 엘아스파라기나제, 렌티난, 레트로졸, 류프로렐린아세트산염, 염산레바미솔, 로무스틴, 초산메게스트롤, 멜팔란, 메르캅토프린, 메토티렉세이트, 미토마이신C, 미토테인, 염산미톡산트론, 염산니무스틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉시드이나트륨칠수화물, 펜타미딘이세치오네이트, 염산피라루비신, 폴리사카라이드케이, 염산프로카바진, 랄티트렉시드, 리톡시맵, 시조피란, 요오드화나트륨, 소라페닙토실레이트, 수니티닙, 말산수니티닙, 구연산타목시펜, 테가푸르, 테모졸로마이드, 탈리도마이드, 치오구아닌, 염산토포테칸, 구연산토레미펜, 트라스트주마브, 트리메트렉세이트, 초산트립토티레인, 트립토티레인파모에이트, 우베니멕스, 빈블라스틴황산염, 비노렐빈, 겨우살이

- [68] 심부전치료제: 데노파민, 디곡신, 유비데카레논
- [69] 기타 고혈압치료제: 헤미푸마르산 알리스크렌, 보센탄하이드레이트, 클로니딘, 염산클로니딘, 메칠도파, 염산데모카프릴
- [70] 고지혈증 치료제: 아토르바스타틴칼슘, 세리바스타틴나트륨, 시프로피브레이트, 에토포브레이트, 에제티미브, 페노피브레이트, 플루바스타틴나트륨, 로바스타틴, 니코틴산, 피타바스타틴칼슘, 프라바스타틴나트륨, 프로부콜, 로수바스타틴칼슘, 심바스타틴
- [71] 편두통 치료제: 말산알모트립탄, 주석산에르고타민, 염산플루나리진, 리자트립탄벤조에이트, 수마트립탄, 호박산수마트립탄
- [72] 저혈압 관련약물: 염산도파민, 염산미도드릴
- [73] 기타 심혈관계 약물: 주석산이펜프로딜, L-카르니틴, 구연산니카메테이트, 니코란딜, 오메가3, 라우바신, 염산트리메타지딘
- [74] 항부정맥제: 염산아미오다론, 초산플레카이니드, 염산멕실레틴, 염산프로카인아마이드, 염산소타롤
- [75] α 차단제: 염산부나조신, 독사조신메실레이트, 염산페녹시벤자민, 염산프라조신, 염산테라조신, 염산치목사민, 염산톨라졸린

- [76] β 차단제: 염산아세부톨올, 염산아로티놀올, 아테놀올, 염산베반톨올, 헤미푸마르산비소프롤올, 염산카르테올롤, 클로르탈리돈, 염산클로라놀롤, 호박산메토프로롤, 주석산메토프로롤, 염산네비보롤, 황산펜부톨롤, 핀돌롤, 염산프로프라놀롤, 에스아테놀롤, 염산소타롤, 염산테르타톨롤
- [77] 이노제: 아세타졸라마이드, 염산아밀로라이드, 아조세미드, 염산부메타니드, 클로르탈리돈, 디-만니톨, 푸로세미드, 하이드로클로르치아짚, 인다파미드, 메톨라존, 피레타니드, 스피로노락톤, 토라세미드, 트리아 X렌, 트리파미드
- [78] 혈관확장제: 알프로스타딜, 알프로시타딜알파사이클로텍스트린, 디아족사이드, 염산딜라제프, 니코틴산에토펴린, 염산히드랄라진, 일로프로스트, 이질산이소소르비드, 질산이소소르비드, 염산이속슈프린, 칼리크레인, 미녹시딜, 몰시도민, 수산나프로닐, 니트로글리세린, 니트로프루시드나트륨, 염산베라파밀
- [79] 칼슘채널길항제: 암로디핀아디페이트, 암로디핀베실레이트, 암로디핀캄실레이트, 암로디핀말레이트, 암로디핀메실레이트일수화물, 암로디핀니코티네이트, 오로트산암로디핀, 염산베프리딜, 실니디핀, 염산딜티아젬, 염산에포니디핀, 펠로디핀, 염산갈로파밀, 이스라디핀, 라시디핀, 염산레르카니디핀, 염산마니디핀, 염산니카르디핀, 니코란딜, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 에스-암로디핀아디핀산염, 베실산에스암로디핀, 겐티스산에스암로디핀, 에스암로디핀니코티네이트, 염산베라파밀
- [80] ACE 저해제: 알라세프릴, 염산베나제프릴, 캅토프릴, 실라자프릴, 염산델라프릴, 말레인산에날라프릴, 포시노프릴나트륨, 염산이미다프릴, 리지노프릴, 염산모엑시프릴, 페린도프릴 제3부틸아민, 퀴나프릴, 라미프릴, 염산스피라프릴, 염산테모카프릴, 트란돌라프릴, 조페노프릴칼슘
- [81] 비선택성 α, β 차단제: 염산아모수라롤, 카르베딜롤, 카르베딜롤, 염산라베타롤
- [82] 백신: 약독 사람 로타생바이러스, 약독수두생바이러스, 정제불활화인플루엔자바이러스항원, 흡착파상풍독소이드, 약독화일본뇌염바이러스, 약독홍역생바이러스, 약독풍진생바이러스, 약독풍진생바이러스, 약독수두생바이러스, 약독폴리오바이러스, 동결건조광견병백신, 동결건조글루타메이트 BCG, 칼멜게량균, 헤모필루스 인플루엔자, 인플루엔자바이러스의헤마글루티닌, 에이형간염바이러스항원, B형간염백신, 항B형간염면역글로불린, 불활성한탄바이러스, 불활성일본뇌염바이러스, 불활성 황달출혈성렙토스피라 균주, 불활성폴리오바이러스, 홍역생바이러스백신, 장티푸스생균, 칼메레량균, 비씨지백신, 정제약독인플루엔자바이러스항원, 정제B형간염표면항원, 정제불활화A형간염항원, 정제불활화인플루엔자바이러스항원, 레렴구균으로부터추출된정제협막폴리사카라이드, 정제장티푸스균브이아이협막폴리사카라이드, 파상풍안티독신

- [83] 면역글로불린제: 항B형간염인면역글로불린, 항파상풍인면역글로불린, 항디(알에취오)면역글로불린,면역글로불린-지, 인싸이토메갈로바이러스, 수두사람면역글로불린, 면역글로불린, 면역글로불린-지,면역글로불린-엠, 건조살모사말항독소, 광견병인면역글로불린
- [84] 기타 생물학적제제: 인터페론알파콘-1
- [85] 기타 위장관계 약물: 발사라자이드 디소디움, 메실산카모스타트, 디메치콘, 마그네슘하이드레이트, 오르리스타트, 시메치콘, 말레인산수소 테가세로드
- [86] 식욕억제제: 주석산펜디메트라진,염산펜터민, 염산시부트라민
- [87] 궤양치료제: 메살라진, 레바프라잔, 에카베트 나트륨, 미소프로스톨, 염산옥시펜사이클리민, 염산피렌제핀, 프로글루미드,레바미피드, 소팔콘, 수크랄페이트, 테프레논, 구연산비스무스칼륨
- [88] H2 차단제: 시메티딘, 파모티딘, 니자티딘, 구연산비스무스라니티딘, 염산라니티딘, 염산록사티딘아세테이트
- [89] 프로톤 펌프 저해제: 에스오메프라졸마그네슘, 에스오메프라졸스토톤튍사수화물,란소프라졸, 오메프라졸, 오메프라졸나트륨, 판토프라졸나트륨, 판토프라졸나트륨세스끼히드레이트,라베프라졸나트륨
- [90] 소화제: 알리벤돌, 마그네슘디메크로테이트, 판크레아제, 판크레아틴, 판크레리파제
- [91] 위장운동조절 및 진경제: 아클라토늄나파디실레이트, 구연산알베린, 부트로피움브로마이드, 카로베린, 염산카로베린, 주석산시사프라이드, 염산디싸이클로민, 염산디페메린, 돔페리돈, 말레인산돔페리돈, 페노베린, 염산이토프리드, 레보설피리드, 염산메베버린, 염산메토클로프라미드, 구연산모사프라이드, 브롬화옥틸로늄, 브롬화부칠스코폴라민,염산티로프라미드, 말레인산트리메부틴, 염화트로스피움
- [92] 정장제, 지사제: 바실루스리케니포르미스균, 바실루스폴리퍼멘티구스, 바실루스서브틸리스, 락토바실루스아시도필루스, 사카로마이세스세레비시아한센씨비에스, 디옥타헤드랄스펙타이트, 염산로페라마이드, 로페라미드옥사이드일수화물, 니푸록사짓
- [93] 변비약, 완하제: 비사코딜, 산화마그네슘, 피코황산나트륨
- [94] 진토제: 아프리피탄트, 염산아자세트론,도라세트론메실레이트, 온단세트론, 염산팔로노세트론, 프로클로르페라진, 염산라모세트론, 염산트리메토벤자미드
- [95] 담즙산분비촉진제 & 간보호제: 염산아르기닌, 시아노코발라민,엘-시스테인, 엘-글루타치온, 엘-아스파라긴산-엘-오르니친,실리마린,타우린, 초산토코페롤, UDCA
- [96] 여성호르몬제: 구연산클로미펜, 드로스피레논, 에스트라디올, 에스트라디올반수화물, 길초산에스트라디올, 에스트로젠, 에치닐에스트라디올, 에토노제스트렐, 초산메드록시프로게스테론,노르에치스테론,

- 노르게스티메이트, 프로게스테론
- [97] 골대사관련약물: 알렌드론산나트륨, 디소디움에티드로네이트, 이반드론산나트륨, 이반드론산나트륨, 오소판물질, 파미드론산디나트륨, 염산랄록시펜, 리세드로네이트나트륨, 졸레드론산
- [98] 안드로겐, 단백동화스테로이드: 다나졸, 메칠테스토스테론, 옥산드로론, 옥시메톨론, 테스토스테론
- [99] 부신피질호르몬: 데플라자코르트, 덱사메타손, 덱사메타손인산나트륨, 팔미틴산덱사메타손, 히드로코르티손, 호박산히드로코르티손나트륨, 메칠프레드니솔론, 초산메칠프레드니솔론, 호박산메칠프레드니솔론나트륨, 모메타손푸로에이트, 모메타손푸로에이트일수화물, 중주석산노르에피네프린, 프레드니솔론, 초산프레드니솔론, 호박산프레드니솔론나트륨, 프레드니솔론스테아로일글리콜레이트, 트리암시놀론, 트리암시놀론아세토니드, 인산베타메타손나트륨
- [100] 기타 호르몬제: 초산데스모프레신, 엑세나타이드, 초산란레오타이드, 라로니다제, 옥트레오티드, 옥트레오타이드아세테이트, 치옥트산, 초산트립토텐린, 레보노르게스트렐
- [101] 인슐린제제: 휴먼인슐린, 인슐린아스파르트, 순수정제소인슐린, 인슐린디터머, 인슐린글라진, 인슐린글루리신, 인슐린라이스프로, 돼지인슐린
- [102] 경구용 혈당강하제: 아카보즈, 글리벤클라미드, 글리클라짓, 글리메피리드, 염산메트포르민, 글리브라이드, 나테글리니드, 염산피오글리타존, 레파글리니드, 말레인산로시글리타존, 인산시타글립틴일수화물, 빌다글립틴
- [103] 생식선자극호르몬: 초산부세렐린, 폴리트로핀, 초산류프롤리드
- [104] 갑상선호르몬 및 관련제제: 레보치록신나트륨, 리오치로닌나트륨
- [105] 항갑상선약물: 염산시나칼셋, 메치마졸, 프로필치오우라실
- [106] 항히스타민 & 항알러지약: 염산아젤라스틴, 베실산베포타스틴, 염산세티리진, 테스로라타딘, 디멘히드리네이트, 에바스틴, 에메다스틴디푸마레이트, 염산에피나스틴, 펙소페나딘, 염산펙소페나딘, 필그라스티민, 염산히드록시진, 푸마르산케토티펜, 염산레보세티리진, 로라타딘, 메퀴타진, 올로파타딘, 옥사토마이드, 페그필그리스티민, 피프린히드리네이트, 테르페나딘, 미분화플루티카손푸로에이트, 염산레보카바스틴, 염산페닐에프린, 염산슈도에페드린, 염산키실로메타졸린
- [107] 면역억제제: 사이클로스포린, 에베로리무스, 인플릭시맵, 미조리빈, 류로모넵-CD3, 마이코페놀린산, 마이코페놀레이트모페틸, 염산마이코페놀레이트모페틸, 팔리비주맵, 시롤리무스, 타크롤리무스, 타크롤리무스수화물
- [108] 면역증강제: 피도티모드, 치모모듈린

- [109] 전신마취제: 엔푸루란, 에토미데이트, 이소푸르란, 염산케타민, 프로포폴, 세보플루란
- [110] 중추신경 흥분제: 염산아토목세틴, Dexmethylphenidate, 염산메칠페니데이트, 모다피닐
- [111] 항파킨슨제: 염산아만타딘, 메실산브로모크립틴, 엔타카폰, 레보도파, 이염산프라미펙솔, 염산로피니롤, 염산셀레길린, 테트라메나진, 염산트리헥시페니딜
- [112] 정신부활약: 염산아세틸카르니틴, 콜린알포세레이트, 염산도네페질, 브롬화수소산갈란타민, 옥시라세탐, 피라세탐, 리바스티그민, 주석산리바스티그민
- [113] 관절염치료 & 항류마티스제: 아달리무맙, 오라노핀, 황산콘드로이친나트륨, 디아세레인, 에몰파존, 에타너셉트, 황산글루코사민, 레프루노미드, 펠루비프로펜, S-아데노실-L-메치오닌-설페이트-p-톨루엔설포네이트, 히알루론산나트륨
- [114] 근이완제: 아프로쿠알론, 카르바민산클로르페네신, 시사트라큐리움베실레이트, 클로스트리디움보툴리눔A형독소, 염산시클로벤자프린, 단트롤렌나트륨, 갈라민트리에치오다이드, 메토카르바몰, 구연산오르페나드린, 염산오르페나드린, 브롬화판크로늄, 메실산프리디놀, 브롬화로쿠로니움, 염화석시닐콜린, T치오콜치코시드, 염산티자니딘, 염산톨페리손, 브롬화베쿠로늄
- [115] 소염효소제: 키모파파인, 염화리소짐, 프로나제, 세미알칼리프로테아제, 세라티오헵티다제
- [116] 통풍치료제: 알로푸리놀, 콜키신, 프로베네시드, 라스부리카제
- [117] 기타 신경근계 약물: 염산메만틴, 염산나록손, 타크린
- [118] 국소마취제: 염산부피바카인, 리도카인, 염산리도카인, 염산프로파라카인, 로피바카인, 염산로피바카인
- [119] 신경근계이상 관련약물: 아캄프로세이트, 브롬화피리도스티그민, 텔루졸
- [120] 마약성 진통제: 염산부프레노르핀, 인산코데인, 펜타닐, 구연산펜타닐, 중주석산히드로코돈, 염산하이드로모르폰, 염산모르핀, 황산모르핀, 염산날부핀, 염산옥시코돈, 옥시코돈테레플탈레이트, 염산페치딘, 염산프로폭시펜, 염산레미펜타닐
- [121] 비스테로이드성 소염진통제: 설페록시브, 아세트아미노펜, 클로닉신리지네이트, 디클로페낙나트륨, 이부프로펜, 케토프로펜, 케토롤락트로메타민, 나프록센나트륨, 염산나라트립탄, 염산트라마돌, 졸미트립탄
- [122] 항경련제: 카르바마제핀, 클로나제팜, 디아제팜, 가바펜틴, 라모트리진, 레비티라세탐, 로라제팜, 발프로산마그네슘, 옥스카르바제핀, 페니토인, 페니토인나트륨, 프레가발린, 프리미돈,

- 발프로산나트륨, 토피라메이트, 바프로산, 비가바트린, 조니사마이드
- [123] 수면진정제 및 신경안정제와 항정신병약물, Major 트란퀼라이저: 알프라졸람, 아미설프리드, 아리피프라졸, 브롬페리돌, 할로페리돌, 할로페리돌데카노에이트, 말레이산레보메프로마진, 록사핀, 메소리다진베실레이트, 염산몰린돈, 네모나프리드, 올라자핀, 팔리페리돈, 페르페나진, 피모짓, 푸마르산쿠에티아핀, 리스페리돈, 설피리드, 염산치오리다진, 치오척센, 염산티아프리드, 염산트리플루오페라진, 염산지프라시돈일수화물, 주적산졸피뎀, 조테핀
- [124] 항우울제: 모클로베미드, 톨록사톤, 염산아미트리프틸린, 염산클로미프라민, 염산도치에핀, 염산독세핀, 염산이미프라민, 염산마프로틸린, 염산미안세린, 염산노르트리프틸린, 퀴누프라민, 브롬화시탈로프람, 염산돌록세틴, 수산에스시탈로프람, 염산플루옥세틴, 말레인산플루복사민, 염산파록세틴, 염산설텐탈린, 염산부프로피온, 미르타자핀, 염산네파조돈, 티아넵틴나트륨, 염산트라조돈, 염산벤라팍신
- [125] 호흡촉진제: 염산독사프람일수화물, 돼지폐추출물
- [126] 기관지확장제: 아미노필린, 염산밤부테롤, 프로피온산플루티카손, 브롬화이프라트로피움, 염산이소프로테레놀, 미분화브롬화티오토트로피움일수화물, 염산프로카테롤, 살부타몰 (Albuterol), 황산살부타몰, 살메테롤, 황산테르부탈린, 투로부테롤, 염산톨로부테롤, 디프로피온산베클로메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 푸마르산포르모테롤, 푸마르산포르모테롤이수화물, 크로모글리크산나트륨
- [127] 진해거담제 & 기침감기약: 아세브로필린, 아세틸시스테인, 염산암브록솔, 벤조나테이트, 염산브롬헥신, 브롬화수소산텍스트로메토르판, 옥소필린, 에르도스테인, 레토스테인, 레보드로프로피진, 메스나, 디아세틸시스테인산메틸, 네도크로밀나트륨, 카르복시메칠시스테인, 소브레롤, 테노치올라나트륨, 테오필린
- [128] 기타 기관지 관련 약물: 오말리주맙
- [129] 류코트리엔조절제: 몬테루카스트나트륨, 프란루카스트수화물, 자필루카스트
- [130] 비뇨생식계 평활근 이완제
- [131] 페소테로딘 푸마레이트, 염산플라복세이트, 염화옥시부티닌, 염산옥시부티닌, 염산프로피베린, 솔리페나신숙신산, 엘-주석산톨테로딘
- [132] 자궁수축제: 디노프로스톤, 옥시토신
- [133] 전립선염, 전립선 비대증 관련 약물: 염산알푸조신, 알릴에스트레놀, 초산클로르마디논, 두타스테리드, 피나스테리드, 염산탐스로신
- [134] 발기부전 치료제: 알프로스타딜, 염산미로데나필, 구연산실데나필, 타다라필, 유데나필, 염산바데나필
- [135] 기타 비뇨기계 약물: 염화베타네콜, 니트로퓨란토인,

펜토산폴리황산나트륨, 염산리토드린

- [136] 본 발명에서 용질로 사용되는 고형물의 용질로서 생리활성을 갖는 물질의 물리화화적인 특성을 조절하기 위하여 약학적으로 허용 가능한 첨가제로서 하이드로프로록시 메틸셀룰로스(현재 하이드로멜로스로서 공지됨), 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리바이닐피롤리돈, 폴리에틸렌글라이콜, 소듐라우릴 설페이트, 다이옥틸설포숙시네이트, 젤라틴, 카세인, 레시틴(포스파타이드), 텍스트란, 검 아카시아, 콜레스테롤, 트라가칸트, 스테아르산, 벤즈알코늄 클로라이드, 칼슘 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 세토스테아릴 알콜, 세토마크로콜 유화 왁스, 소르비탄 에스터, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(예를 들어, 마크로콜 에테르, 예컨대 세토마크로콜 1000), 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터(예를 들어, 상업적으로 입수가능한 트윈(Tweens, 등록상표), 예컨대 트윈20(등록상표) 및 트윈 80(등록상표)(ICI 스페셜리티 케미칼즈(Speciality Chemicals)); 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 카보왁스(Carbowaxs) 3550(등록상표) 및 934(등록상표)(유니온 카바이드(Union Carbide)), 폴리옥시에틸렌스테아레이트, 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드, 포스페이트, 카복시메틸셀룰로스, 칼슘, 카복시메틸셀룰로스 소듐, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드로멜로스 프탈레이트, 비결정 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트라이에탄올아민, 폴리바이닐 알콜(PVA), 에틸렌 옥사이드 및 포름 알데히드를 갖는 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체(또한 틸옥사폴, 수페리온 및 트리톤으로서 공지됨, 폴록사머(예를 들어, 플루론닉스(Pluronic) F68(등록상표) 및 F108(등록상표), 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공합체임); 폴록사민(예를 들어, 테트로닉(Tetronic) 908(등록상표), 폴록사민 908(등록상표)로서 공지되어 있으며), 에틸렌다이아민에 프로필렌 옥사이드 에틸렌 옥사이드의 순차적인 첨가에 의해 유도된 4작용성 블록 공중합체(BASF 완도트 코포레이션(Wyandotte Corporation, 뉴저리주 파르시파니 소재); 테트로닉 1508(등록상표, T-1508, (BASF 완도트코포레이션), 알킬 아릴 폴리에테르 설포네이트인 트리톤 X-200(등록상표, 롬 앤 하스(Rohm and Haas)); 수크로스 스테아레이트 및 수크로스 다이스테아레이트의 혼합물인 크로데타스(Crodestas) F-110(등록상표, 크로다 인코포레이티드(Croda Inc.)); 올린(Olin)-IOG(등록상표) 또는 계면활성제 10-G(등록상표)(올린 케미칼스(Olin Chemicals, 코네티컷주 스탬포드 소재)로서 공지된 p-아이소노일펜옥시폴리-(글리시돌); 크로데스타스 SL-40(등록상표, 크로다 인코포레이션); 및 $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ 인 SA9OHCO(이스트만코닥 코포레이션(Eastman Kodak Co.)); 데카노일-N-메틸글루카마이드; n-데실 β -D-글루코피라노사이드; n-데실 β -D-말토피라노사이드; n-도데실 β -D-글루코피라노사이드; n-도데실 β -D-말토사이드; 헵타노일-N-메틸글루카마이드; n-헵틸

β -D-글루코피라노사이드; n-헵틸 β -D-티오글루코사이드; n-헥실 β -D-티오글루코사이드; 노나노일-N-메틸글루카마이드; n-노일 β -D-글루코피라노사이드; 옥타노일 N-메틸글루카마이드; n-옥틸 β -D-글루코피라노사이드; 옥틸 β -D-티오글로코피라노사이드; PEG-인지질, PEG-콜레스테롤, PEG-콜레스테롤 유도체, PEG-바이타민 A, PEG-바이타민 E, PEG 유도된 바이타민 E인 바이타민 E 티피취에스 (등록상표, 이스트만코닥 코포레이션), 리소자임, 바이닐 피롤리돈 및 바이닐 아세테이트의 임의의 공중합체 등 USFDA에 의해 GRAS(generally recognized as safe)등급으로 분류되어 있는 다양한 중합체, 저분자량 올리고머, 천연 생성물과 비이온성, 음이온성, 양이온성, 양쪽이온성 계면활성제로부터 선택되는 1종 이상의 혼합물이 부가적으로 사용 될 수 있다.

- [137] 더불어 부가적으로 사용될 수 있는 물질은 대부분 공지된 약학적 첨가제로서 미국 약학회(American Pharmaceutical Association) 및 영국 약학사(The Pharmaceutical Society of Great Britain)에 의해 공개된, 본원에서 참조로서 특별히 인용하는 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients]에 개시되어 있다.
- [138] 본 발명은 기존 공정들과는 다르게 입자의 형성 단계에서 가열된 압축 기체를 압축된 유체와 액상 용액의 혼합물과 함께 분사함으로써 입자의 형성 단계에서 가열된 압축공기에 의한 촉진된 물질이동 현상이 일어나게 되어 더 미세하고 균일한 분포를 가지는 분체를 제조할 수 있음을 특징으로 하며, 상기 가열된 압축 기체라 함은 공기, 질소, 아르곤 중 선택되는 1종의 물질로 30~120 °C 및 50~1000 kPa의 온도 및 압력을 가질 수 있다.
- [139] 본 발명은 균일한 입도분포를 가지는 초미세입자를 제조하기 위하여 가열된 압축 기체를 압축된 유체와 액상용액으로 이루어진 단일상 혹은 콜로이드상 형태의 혼합물과 함께 분사하는 것을 특징으로 하며, 이와 같은 조작을 수행하기 위하여 분사유출부에서 가열된 압축기체와 압축된 유체와 액상용액으로 이루어진 단일상 혹은 콜로이드상 형태의 혼합물의 접촉 및 분사를 가능하게 하는 형태의 노즐인 2 유체 이상의 다중유체노즐(다중유체 동축노즐을 포함)이 사용 될 수 있다.
- [140] 본 발명에서 건조기체라 함은 20~300 °C로 가열된 공기, 질소, 아르곤 중 선택되는 1종의 물질로, 바람직하게는 100~150 °C로 가열된 공기가 이용될 수 있다. 또한 건조 기체의 유량은 0.1~10.0 m³/min이 될 수 있으며, 바람직하게는 0.2~5.0 m³/min정도 이다.
- [141] 본 발명에서 혼합유닛이라 함은 액상용제와 압축된 유체가 극대화된 접촉면적을 가지게 함으로써 두 물질의 혼합을 효율적으로 수행하기 위해 금속, 세라믹, 강화유리, 동으로 제조된 충전제로 채워진 압력 용기 혹은 교반장치가 달려있는 압력 용기를 말한다.
- [142] 본 발명에서 압축된 유체와 액상용액의 주입속도비(압축된 유체의 주입속도/액상용액의 주입속도)는 0.1~50이 될 수 있으며, 바람직하게는 1~3이

될 수 있고, 더 바람직하게는 1.5~2.5가 될 수 있다.

- [143] 본 발명에서 제조된 초미세입자의 회수는 금속 혹은 고분자 재질의 필터 및 망 등이나 기류의 흐름을 이용해 집진하는 사이클론 등을 포함하여 통상적으로 집진에 사용하는 장비 중 어느 것으로도 수행될 수 있다.

유리한 효과

- [144] 상기에 서술한 바와 같이, 압축된 유체를 이용하는 본 발명의 방법에 따라 0.2~3 micron의 평균입자크기를 가지며 입자의 90% 이상이 3 micron 이하의 입도 분포를 가지는 다양한 화합물의 미세입자 및 미세입자 조성물을 제조할 수 있음을 확인하였다.
- [145] 또한 본 발명에서 제공하는 입자제조방법은 입자형성단계에서 가열된 압축기체를 사용함으로써 매우 균일한 입도분포를 가지는 초미세입자의 생산이 가능하다.

도면의 간단한 설명

- [146] 도 1은 본 발명의 일 구현예에 따른 균일한 입도분포를 가지는 초미세입자 제조방법 및 장치의 모식도이다.
- [147] 도 2 내지 9는 각각 실시예 3, 실시예 4, 실시예 9, 실시예 12, 실시예 14, 실시예 20, 실시예 26 및 실시예 32에서 제조한 입자의 전자주사현미경 분석 결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [148] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다.
- [149] 그러나, 이들 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [150] <실시예 1 내지 9> 사이클로스포린 초미세입자 제조
- [151] 본 발명에서 고안된 입자 제조 공정으로 사이클로스포린 초미세입자를 제조하였다. 먼저 사이클로스포린을 에탄올에 30 mg/ml 농도로 하여 녹였다. 미리 압축 가열된 이산화탄소 혹은 이산화탄소와 에테르의 혼합물 혹은 이산화탄소와 불화탄화수소(R-22, chlorodifluoromethane)의 혼합물과 상기의 제조용액을 일정한 유속으로 주입하여 혼합한 후 동축노즐의 내측 구멍을 통해 분사하였다. 동시에 동축노즐의 외측 구멍을 통해 미리 압축 가열된 공기를 일정한 압력과 온도로 분사하였다. 이때의 온도와 압력은 각각 30-90 °C와 60-300 bar 정도가 적당하다. 바람직하게는 40-80 °C와 75-120 bar 이다. 실시예1-9는 45 °C, 82 bar에서 실시하였다. 압축된 유체와 약물용액의 주입량은 각각 1-50 g/min와 1-30 g/min이 적당하다. 더욱더, 압축된 유체와 약물용액의 비가 1-3이 적당하다. 또한 동축노즐의 내측 구멍의 크기는 1-500 μm 가 적당하며, 바람직하게는 100 μm 가 좋다. 건조공기의 유량과 온도는 0.2-0.4 m³/min와 120-150 °C에서 실시하였다. 하기 표1 에 실시예1-9의 공정조건과 제조된 입자의 입도를 나타내었다. 입도는 동적광산란법과 레이저회절입도분석법을 이용하여 측정하였다. 본 발명에 따라 제조된 입자를 확인하기 위하여, 실시예 3, 실시예 4,

실시에 9에서 제조된 입자를 전자주사현미경을 이용하여 관찰하여 도 2 내지 4에 나타내었다.

[152] 표 1

실시 예	압축원유체 주입속도	약물용액 주입속도	가열압축기체 압력 및 온도	평균입도 (동적광산란법)	레이저회절입도분석법 (부피기준)			
					D10%	D50%	D90%	SPAN
1	CO ₂ -40 g/min	18 g/min	100 KPa, 40℃	550.2 nm	0.51 μ m	0.88 μ m	2.11 μ m	1.8
2	CO ₂ -40 g/min	18 g/min	100 KPa, 80℃	535.4 nm	0.41 μ m	0.76 μ m	1.91 μ m	2.0
3	CO ₂ -40 g/min	18 g/min	200 KPa, 40℃	510.2 nm	0.39 μ m	0.77 μ m	1.71 μ m	1.7
4	CO ₂ -40 g/min	18 g/min	200 kPa, 80℃	490.5 nm	0.32 μ m	0.73 μ m	1.75 μ m	2.0
5	CO ₂ -40 g/min	12 g/min	100 KPa, 40℃	399.2 nm	0.35 μ m	0.66 μ m	1.46 μ m	1.7
6	CO ₂ -40 g/min	15 g/min	200 KPa, 40℃	470.2 nm	0.31 μ m	0.71 μ m	1.55 μ m	1.7
7	CO ₂ -35 g/min R-22-5 g/min	18 g/min	300 KPa, 120℃	486.7 nm	0.33 μ m	0.71 μ m	1.64 μ m	1.8
8	CO ₂ -30 g/min Dimethylether - 10 g/min	18 g/min	500 KPa, 120℃	453.8 nm	0.37 μ m	0.75 μ m	1.69 μ m	1.8
9	CO ₂ -40 g/min	18 g/min	없음	958.6 nm	0.65 μ m	1.12 μ m	3.83 μ m	2.8

[153] 상기 표1에서 보는 바와 같이, 실시예1-8에 따라 제조된 사이클로스포린 입자의 평균 입도는 399.2-550.2 nm이다. 또한 실시예 1-8에서 제조된 입자는 90%이상이 3 μ m보다 작은 것으로 나타났다. 또한 상기 표1에서 보는 바와 같이, 동축노즐의 외측 구멍으로 주입되는 건조공기의 압력과 온도가 증가함에 따라 제조된 입자의 평균 입도가 감소하였으며, 입도 분포 또한 균일해지는 것으로 나타났다. 따라서 이러한 건조공기의 도입은 입자를 생성함에 있어 물질이동을 더 촉진함으로써 나노단위의 균일한 초미세입자를 생성할 수 있다. 더욱이 이러한 건조공기를 사용하지 않은 실시예 9의 경우를 비교하면 더욱더 명백해진다. 또한 도 4에서 볼 수 있는 바와 같이 건조공기를 사용하지 않은 실시예 9는 마이크로 단위의 입자가 많았으며, 건조공기를 사용한 실시예 3과 실시예 4는 나노단위의 미세입자가 제조되었음을 확인할 수 있다.

[154] <실시예 10-17> 실로스타졸 초미세입자 제조

[155] 본 발명에서 고안된 입자 제조 공정으로 실로스타졸 초미세입자를 제조하였다. 먼저 실로스타졸을 초산 또는 메칠렌클로라이드에 50 mg/ml 농도로 하여 녹였다. 미리 압축 가열된 이산화탄소 혹은 이산화탄소와 에테르의 혼합물 혹은 이산화탄소와 불화탄화수소(R-22, chlorofluoromethane)의 혼합물과 상기의 제조용액을 일정한 유속으로 주입하여 혼합한 후 동축노즐의 내측 구멍을 통해 분사하였다. 이때의 온도와 압력은 각각 30-90 ℃와 60-300 bar 정도가 적당하다. 바람직하게는 40-80 ℃와 75-120 bar 이다. 실시예 10-14는 용제로 초산을

사용하였으며 70 °C, 95 bar에서 실시하였다. 실시예 15-17은 메칠렌클로라이드를 사용하였으며 40 °C, 82 bar에서 실시하였다. 압축된 유체와 약물용액의 주입량은 각각 1-50 g/min와 1-30 g/min이 적당하다. 더욱더, 압축된 유체와 약물용액의 비가 1-3이 적당하다. 또한 동축노즐의 내측 구멍의 크기는 1-500 μm 가 적당하며, 바람직하게는 100 μm 가 좋다. 건조공기의 유량과 온도는 0.2-0.4 m³/min와 120-160 °C에서 실시하였다. 하기 표에 실시예 10-17의 공정조건과 제조된 입자의 입도를 나타내었다. 입도는 동적광산란법과 레이저회절입도분석법을 이용하여 측정하였다. 본 발명에 따라 제조된 입자를 확인하기 위하여, 실시예 12과 14에서 제조된 입자를 전자주사현미경을 이용하여 관찰하여 도 5와 6에 나타내었다.

[156] 표 2

실시 예	압축된유체 주입속도	약물용액 주입속도	가열압축기체 압력및온도	평균입도 (동적광산란법)	레이저회절입도분석법(부피기준)			
					D10%	D50%	D90%	SPAN
10	CO ₂ -40 g/min	15 g/min	100 KPa, 40°C	515.6 nm	0.50 μm	0.89 μm	2.02 μm	1.7
11	CO ₂ -40 g/min	15 g/min	100 KPa, 80°C	505.2 nm	0.49 μm	0.81 μm	1.95 μm	1.8
12	CO ₂ -40 g/min	15 g/min	200 KPa, 80°C	450.5 nm	0.42 μm	0.79 μm	2.05 μm	2.1
13	CO ₂ -35 g/min R-22 - 5 g/min	15 g/min	400 KPa, 120°C	432.8 nm	0.39 μm	0.74 μm	1.87 μm	2.0
14	CO ₂ -40 g/min	15 g/min	없음	962.5 nm	0.66 μm	1.21 μm	3.94 μm	2.7
15	CO ₂ -40 g/min	18 g/min	200 KPa, 40°C	435.6 nm	0.39 μm	0.85 μm	1.92 μm	1.8
16	CO ₂ -35 g/min R-22 - 5 g/min	18 g/min	500 KPa, 80°C	423.1 nm	0.40 μm	0.81 μm	1.79 μm	1.7
17	CO ₂ -40 g/min	18 g/min	없음	812.2 nm	0.61 μm	1.25 μm	3.75 μm	2.5

[157] 상기 표2에서 보는 바와 같이, 실시예10-17에 따라 제조된 실로스타졸 입자의 평균 입도는 515.6-962.5 nm이다. 또한 실시예 10-13 및 15-16에서 제조된 입자는 90%이상인 3 μm 보다 작은 것으로 나타났다. 또한 상기 표2에서 보는 바와 같이, 동축노즐의 외측 구멍으로 주입되는 건조공기의 압력과 온도가 증가함에 따라 제조된 입자의 평균 입도가 감소하였으며, 입도 분포 또한 균일해지는 것으로 나타났다. 따라서 이러한 건조공기의 도입은 입자를 생성함에 있어 물질이동을 더 촉진함으로써 나노단위의 균일한 초미세입자를 생성할 수 있다. 더욱이 이러한 건조공기를 사용하지 않은 실시예 14와 17의 경우를 비교하면 더욱더 명백해진다.

[158] <실시예 18-22> 두타스테라이드 초미세입자 제조

[159] 본 발명에서 고안된 입자 제조 공정으로 두타스테라이드 초미세입자를 제조하였다. 먼저 실로스타졸을 초산 또는 메칠렌클로라이드에 50 mg/ml 농도로

하여 녹였다. 미리 압축 가열된 이산화탄소 혹은 이산화탄소와 에테르의 혼합물 혹은 이산화탄소와 불화탄화수소(R-22)의 혼합물과 상기의 제조용액을 일정한 유속으로 주입하여 혼합한 후 동축노즐의 내측 구멍을 통해 분사하였다. 동시에 동축노즐의 외측 구멍을 통해 미리 압축 가열된 공기를 일정한 압력과 온도로 분사하였다. 이때의 온도와 압력은 각각 30-90 °C와 60-300 bar 정도가 적당하다. 바람직하게는 40-80 °C와 75-120 bar 이다. 실시예 17-21은 45 °C, 82 bar에서 실시하였다. 압축된 유체와 약물용액의 주입량은 각각 1-50 g/min와 1-30 g/min이 적당하다. 더욱더, 압축된 유체와 약물용액의 비가 1-3이 적당하다. 또한 동축노즐의 내측 구멍의 크기는 1-500 μm 가 적당하며, 바람직하게는 100 μm 가 좋다. 건조공기의 유량과 온도는 0.2-0.4 m³/min와 120-150 °C에서 실시하였다. 하기 표3에 실시예 17-21의 공정조건과 제조된 입자의 입도를 나타내었다. 입도는 동적광산란법과 레이저회절입도분석법을 이용하여 측정하였다. 본 발명에 따라 제조된 입자를 확인하기 위하여, 실시예 20에서 제조된 입자를 전자주사현미경을 이용하여 관찰하여 도 7에 나타내었다.

[160] 표 3

실시 예	압축된유체 주입속도	약물용액 주입속도	가열압축기체 압력및온도	평균입도 (동적광산란법)	레이저회절입도분석법(부피기준)			
					D10%	D50%	D90%	SPAN
18	CO ₂ -40 g/min	12 g/min	200 KPa, 40 °C	402.2 nm	0.35 μm	0.61 μm	1.23 μm	1.4
19	CO ₂ -40 g/min	15 g/min	200 KPa, 40 °C	465.5 nm	0.39 μm	0.69 μm	1.42 μm	1.5
20	CO ₂ -40 g/min	18 g/min	200 KPa, 40 °C	550.2 nm	0.45 μm	0.79 μm	1.91 μm	1.8
21	CO ₂ -35 g/min Dimethylether - 5 g/min	18 g/min	350 KPa, 80 °C	541.3 nm	0.47 μm	0.77 μm	1.83 μm	1.8
22	CO ₂ -30 g/min Dimethylether - 10 g/min	18 g/min	500 KPa, 120 °C	524.3 nm	0.41 μm	0.73 μm	1.77 μm	1.9

[161] 상기 표3에서 보는 바와 같이, 실시예 18-22에 따라 제조된 두타스테라이드 입자의 평균 입도는 402.2-550.2 nm이다. 또한 실시예 18-22에서 제조된 입자는 90%이상이 3 μm 보다 작은 것으로 나타났다.

[162] <실시예 23-25> 메게스테롤 아세테이트 초미세입자 제조

[163] 본 발명에서 고안된 입자 제조 공정으로 메게스테롤 아세테이트 초미세입자를 제조하였다. 먼저 메게스테롤을 아세테이트 아세톤에 녹였다. 미리 압축 가열된 이산화탄소와 상기의 제조용액을 일정한 유속으로 주입하여 혼합한 후 동축노즐의 내측 구멍을 통해 분사하였다. 동시에 동축노즐의 외측 구멍을 통해 미리 압축 가열된 공기를 일정한 압력과 온도로 분사하였다. 이때의 온도와 압력은 각각 30-90 °C와 60-300 bar 정도가 적당하다. 바람직하게는 40-80 °C와 70-120 bar 이다. 이산화탄소와 약물용액의 주입량은 각각 1-50 g/min와 1-30

g/min이 적당하다. 더욱더, 이산화탄소와 약물용액의 비가 1-3이 적당하다. 실시예 23-25는 45 °C, 82 bar에서 이산화탄소와 약물용액을 40 g/min과 15 g/min으로 실시하였다. 또한 동축노즐의 내측 구멍의 크기는 1-500 μm 가 적당하며, 바람직하게는 100 μm 가 좋다. 건조공기의 유량과 온도는 0.2-0.4 m³/min와 120-150 °C에서 실시하였다. 하기 표4에 실시예 23-25의 공정조건과 제조된 입자의 입도를 나타내었다. 입도는 동적광산란법과 레이저회절입도분석법을 이용하여 측정하였다.

[164] 표 4

실시 예	압축된유체 주입속도	약물용액 주입속도	용액 농도	가열압축기체 압력및온도	평균입도 (동적광산란법)	레이저회절입도분석법(부피기준)			
						D10%	D50%	D90%	SPAN
23	CO ₂ -40g/m in	15g/min	5mg/ml	200 KPa,40°C	395.5 nm	0.33 μm	0.62 μm	1.18 μm	1.4
24	CO ₂ -40g/m in	15g/min	10mg/ ml	200 KPa,40°C	462.4 nm	0.43 μm	0.69 μm	1.46 μm	1.5
25	CO ₂ -40g/m in	15g/min	20mg/ ml	200 KPa,40°C	593.2 nm	0.56 μm	0.81 μm	2.01 μm	1.8

[165] 상기 표4에서 보는 바와 같이, 실시예 23에 따라 제조된 메게스테롤 아세테이트 입자의 평균 입도는 395.5 nm이다. 또한 실시예 23-25에서 제조된 입자는 90%이상이 3 μm 보다 작은 것으로 나타났다.

[166] <실시예 26-28> 라이소자임 초미세입자 제조

[167] 본 발명에서 고안된 입자 제조 공정으로 라이소자임 초미세입자를 제조하였다. 먼저 라이소자임을 물에 녹였다. 미리 압축 가열된 이산화탄소와 상기의 제조용액을 일정한 유속으로 주입하여 혼합한 후 동축노즐의 내측 구멍을 통해 분사하였다. 동시에 동축노즐의 외측 구멍을 통해 미리 압축 가열된 공기를 일정한 압력과 온도로 분사하였다. 이때의 온도와 압력은 각각 30-90 °C와 60-300 bar 정도가 적당하다. 바람직하게는 40-80 °C와 75-120 bar 이다. 이산화탄소와 약물용액의 주입량은 각각 1-50 g/min와 1-30 g/min이 적당하다. 더욱더, 이산화탄소와 약물용액의 비가 1-3이 적당하다. 실시예 26-28은 70 °C, 96 bar에서 이산화 탄소와 약물용액을 40 g/min과 15 g/min으로 실시하였다. 또한 동축노즐의 내측 구멍의 크기는 1-500 μm 가 적당하며, 바람직하게는 100 μm 가 좋다. 건조공기의 유량과 온도는 0.2-0.4 m³/min와 140-160 °C에서 실시하였다. 하기 표5에 실시예 26-28의 공정조건과 제조된 입자의 입도를 나타내었다. 입도는 건식 레이저회절입도분석법을 이용하여 측정하였다. 본 발명에 따라 제조된 입자를 확인하기 위하여, 실시예 26에서 제조된 입자를 전자주사현미경을 이용하여 관찰하여 도 8에 나타내었다.

[168] 표 5

실시 예	압축된 유체 주입속도	약물용액 주입속도	용액 농도	가열압축기체 압력및온도	평균입도 (동적광산란법)	레이저회절입도분석법(부피기준)			
						D10%	D50%	D90%	SPAN
26	CO ₂ -40g/ min	15g/min	5mg/ml	200KPa, 40℃	672.4nm	0.45 μ m	0.89 μ m	1.65 μ m	1.3
27	CO ₂ -40g/ min	15g/min	10mg/ml	200KPa, 40℃	713.5nm	0.49 μ m	0.94 μ m	1.89 μ m	1.5
28	CO ₂ -40g/ min	15g/min	20mg/ml	200KPa, 40℃	767.7nm	0.52 μ m	0.99 μ m	2.12 μ m	1.6

[169] 상기 표5와 도 8에서 보는 바와 같이, 실시예 26-28에 따라 제조된 라이소자임 입자의 평균 입도 672.4-767.7 nm의 구형의 균일한 입자임을 확인 할 수 있다.

[170] <실시예 29-32> 두타스테라이드 조성물 초미세입자 제조

[171] 본 발명에서 고안된 입자 제조 공정으로 두타스테라이드 고체분산체 초미세입자를 제조하였다. 먼저 두타스테라이드, 폴리비닐피롤리돈 K30과 계면활성제를 에탄올에 녹였다. 미리 압축 가열된 이산화탄소와 상기의 제조용액을 일정한 유속으로 주입하여 혼합한 후 동축노즐의 내측 구멍을 통해 분사하였다. 동시에 동축노즐의 외측 구멍을 통해 미리 압축 가열된 공기를 일정한 압력과 온도로 분사하였다. 이때의 온도와 압력은 각각 30-90℃와 60-300 bar 정도가 적당하다. 바람직하게는 40-80℃와 75-120 bar 이다. 이산화 탄소와 약물용액의 주입량은 각각 1-50 g/min와 1-30 g/min이 적당하다. 더욱더, 이산화탄소와 약물용액의 비가 1-3이 적당하다. 실시예 29-32은 45℃, 82 bar에서 이산화탄소와 약물용액을 40 g/min과 15 g/min으로 실시하였다. 또한 동축노즐의 내측 구멍의 크기는 1-500 μ m가 적당하며, 바람직하게는 100 μ m가 좋다. 건조공기의 유량과 온도는 0.2-0.4 m³/min와 120-150℃에서 실시하였다. 하기 표6에 실시예 29-32의 공정조건과 제조된 입자의 입도를 나타내었다. 입도는 동적광산란법과 레이저회절입도분석법을 이용하여 측정하였다. 본 발명에 따라 제조된 입자를 확인하기 위하여, 실시예 32에서 제조된 입자를 전자주사현미경을 이용하여 관찰하여 도 9에 나타내었다.

[172] 표 6

실시 예	압축된 유체 주입속도	약물용액 주입속도	가열압축 기체 압력및온도	조성	평균입도 (동적 광산란법)	레이저회절입도분석법 (부피기준)			
						D10%	D50%	D90%	SPAN
29	CO ₂ -40g/ min	15g/min	200KPa, 80 ℃	약물:PVP 30=1:19	560.7nm	0.45 μ m	0.82 μ m	2.13 μ m	2.0
30	CO ₂ -40g/ min	15g/min	400KPa, 80 ℃	약물:PVP K30:소디움라 우릴 설페이트 =1:15:4	505.3nm	0.42 μ m	0.88 μ m	1.92 μ m	1.7
31	CO ₂ -40g/ min	15g/min	400KPa, 40 ℃	약물:PVP K30:비타민 E 티피 지에스=1 :15:4	850.7nm	0.51 μ m	1.43 μ m	2.61 μ m	1.5
32	CO ₂ -40g/ min	15g/min	200KPa, 40 ℃	약물:PVP K30:수크로스 에스터 15=1:1 5:4	601.5nm	0.49 μ m	1.02 μ m	2.15 μ m	1.6

[173] 상기 표6과 도 9에서 보는 바와 같이, 실시예 29-32에서 제조한 두타스테라이드 고체분산체는 입자의 90% 이상이 $3\mu\text{m}$ 이하인 구형의 균일한 입자임을 확인 할 수 있다. 또한 시차주사열량분석과 분말 x-선회절분석에서 두타스테라이드는 고체분산체에서 무정형으로 존재함이 확인되었다.

[174] <실시예 33-35> 이트라코나졸 조성물 초미세입자 제조

[175] 본 발명에서 고안된 입자 제조 공정으로 이트라코나졸 고체분산체 초미세입자를 제조하였다. 먼저 이트라코나졸, 폴리비닐피롤리돈 K30과 계면활성제를 에탄올과 메칠렌클로라이드 혼합용액에 녹였다. 미리 압축 가열된 이산화탄소와 상기의 제조용액을 일정한 유속으로 주입하여 혼합한 후 동축노즐의 내측 구멍을 통해 분사하였다. 동시에 동축노즐의 외측 구멍을 통해 미리 압축 가열된 공기를 일정한 압력과 온도로 분사하였다. 이때의 온도와 압력은 각각 $30-90^{\circ}\text{C}$ 와 $60-300\text{ bar}$ 정도가 적당하다. 바람직하게는 $40-80^{\circ}\text{C}$ 와 $75-120\text{ bar}$ 이다. 이산화탄소와 약물용액의 주입량은 각각 $1-50\text{ g/min}$ 와 $1-30\text{ g/min}$ 이 적당하다. 더욱더, 이산화탄소와 약물용액의 비가 1-3이 적당하다. 실시예 33-35은 45°C , 82 bar 에서 이산화탄소와 약물용액을 40 g/min 과 15 g/min 으로 실시하였다. 또한 동축노즐의 내측 구멍의 크기는 $1-500\mu\text{m}$ 가 적당하며, 바람직하게는 $100\mu\text{m}$ 가 좋다. 건조공기의 유량과 온도는 $0.2-0.4\text{ m}^3/\text{min}$ 와 $120-150^{\circ}\text{C}$ 에서 실시하였다. 하기 표7에 실시예 33-35의 공정조건과 제조된 입자의 입도를 나타내었다. 입도는 동적광산란법과 레이저회절입도분석법을 이용하여 측정하였다.

[176] 표 7

실시 예	압축된 유체 주입속도	약물용액 주입속도	가열압축 기체 압력및온도	조성	평균입도 (동적 광산란법)	레이저회절입도분석법 (부피기준)			
						D10%	D50%	D90%	SPAN
33	$\text{CO}_2-40\text{ g/min}$	15 g/min	$300\text{ KPa}, 40^{\circ}\text{C}$	약물:PVP VA64=1:5	603.5 nm	$0.56\mu\text{m}$	$0.89\mu\text{m}$	$1.82\mu\text{m}$	1.4
34	$\text{CO}_2-40\text{ g/min}$	15 g/min	$100\text{ KPa}, 40^{\circ}\text{C}$	약물: PVP VA64:젤루시르 44/14=1:4:1	806.2 nm	$0.53\mu\text{m}$	$1.33\mu\text{m}$	$2.21\mu\text{m}$	1.3
35	$\text{CO}_2-40\text{ g/min}$	15 g/min	$50\text{ KPa}, 40^{\circ}\text{C}$	약물: PVP VA64:비타민 E 티피지에스=1:4:1	875.2 nm	$0.51\mu\text{m}$	$1.52\mu\text{m}$	$2.89\mu\text{m}$	1.6

[177] 상기 표7과 도 9에서 보는 바와 같이, 실시예 33-35에서 제조한 이트라코나졸 고체분산체는 입자의 90% 이상이 $3\mu\text{m}$ 이하인 균일한 입자임을 확인 할 수 있다. 또한 시차주사열량분석과 분말 x-선회절분석에서 이트라코나졸은 고체분산체에서 무정형으로 존재함이 확인되었다.

[178] <실시예 36-40> 펠로디핀 조성물 초미세입자 제조

[179] 본 발명에서 고안된 입자 제조 공정으로 펠로디핀 고체분산체 초미세입자를 제조하였다. 먼저 펠로디핀, 하이드록실프로필메칠셀룰로오즈(HPMC2910)과 계면활성제를 에탄올과 메칠렌클로라이드 혼합용액에 녹였다. 미리 압축

가열된 이산화탄소 혹은 이산화탄소와 에테르의 혼합물 혹은 이산화탄소와 불화탄화수소(R-22)의 혼합물과 상기의 제조용액을 일정한 유속으로 주입하여 혼합한 후 동축노즐의 내측 구멍을 통해 분사하였다. 동시에 동축노즐의 외측 구멍을 통해 미리 압축 가열된 공기를 일정한 압력과 온도로 분사하였다. 이때의 온도와 압력은 각각 30-90 °C와 60-300 bar 정도가 적당하다. 바람직하게는 40-80 °C와 75-120 bar 이다. 압축된 유체와 약물용액의 주입량은 각각 1-50 g/min와 1-30 g/min이 적당하다. 더욱더, 압축된 유체와 약물용액의 비가 1-3이 적당하다. 실시예 36-40은 45 °C, 82 bar에서 이산화 탄소와 약물용액을 40 g/min과 15 g/min으로 실시하였다. 또한 동축노즐의 내측 구멍의 크기는 1-500 μm 가 적당하며, 바람직하게는 100 μm 가 좋다. 건조공기의 유량과 온도는 0.2-0.4 m³/min와 120-150 °C에서 실시하였다. 하기 표8에 실시예 36-40의 공정조건과 제조된 입자의 입도를 나타내었다. 입도는 동적광산란법과 레이저회절입도분석법을 이용하여 측정하였다.

[180] 표 8

실시 예	압축된 유체 주입속도	약물용액 주입속도	가열압축 기체 압력및온도	조성	평균입도 (동적 광산란법)	레이저회절입도분석법 (부피기준)			
						D10%	D50%	D90%	SPAN
36	CO ₂ -40 g/min	15g /min	300KPa, 40°C	약물:HPMC =1:5	672.5nm	0.51 μm	0.91 μm	1.96 μm	1.6
37	CO ₂ -40 g/min	15g /min	100KPa, 40°C	약물:HPMC: 폴록사머 =1:4:1	820.7nm	0.59 μm	1.46 μm	2.85 μm	1.5
38	CO ₂ -40 g/min	15g /min	50KPa, 40°C	약물:HPMC :Myrj 52=1:4:1	1015.2nm	0.68 μm	1.55 μm	4.1 μm	2.2
39	CO ₂ -35 g/min R-22-5 g/min	15g /min	300KPa, 80°C	약물:HPMC =1:5	667.4nm	0.49 μm	0.90 μm	1.93 μm	1.7
40	CO ₂ -30 g/min R-22-10 g/min	15g /min	300KPa, 120°C	약물:HPMC =1:5	659.5nm	0.48 μm	0.87 μm	1.91 μm	1.6

[181] 상기 표8에서 보는 바와 같이, 실시예 36-40에서 제조한 펠로디핀 고체분산체는 입자의 90% 이상이 3 μm 이하인 균일한 입자임을 확인 할 수 있다. 또한 시차주사열량분석과 분말 x-선회절분석에서 펠로디핀은 고체분산체에서 무정형으로 존재함이 확인되었다.

[182] **시험예 1: 제조된 초미세입자의 평균입도 및 입도분포 (D10%, D50%, D90%, SPAN) 측정**

[183] 상기 실시예 1-39에서 제조한 본 발명에 따라 제조된 다양한 고형물의 초미세입자의 평균입도는 동적광산란법으로 측정되었으며, 입도분포를 평가하기위해서 건식 레이저회절입도분석법으로 입자의 부피에 기초하여 D10%, D50%, D90%를 측정하였고 측정된 값을 이용하여 다음과 같은 식으로

SPAN값을 산출하였다.

- [184] 상기와 같이 산출된 SPAN값은 분체의 입도분포의 정도를 나타내주는 수치로서, 작은 값일수록 그 분체가 더 균일하고 좁은 입도분포를 가지고 있다는 것을 의미한다.
- [185] 제조된 초미세입자의 평균입도측정을 위해서 각 검체를 광유에 분산시켜 완전한 분산액을 제조한 후 이를 동적광산란법을 이용한 입도측정기 (ELS-8000, Otsuka Electronics, Japan) 를 이용하여 평균입도를 측정하였다. 제조된 초미세입자의 입도분포 평가를 위해 건식 레이저회절입도분석법을 이용한 입도측정기 (HELOS/RODOS, Sympatec GmbH, Germany)를 이용하여 1.0 bar의 기류를 이용하여 53 mbar의 진공에 검체를 균일하게 분산시켜 D10%, D50%, D90%을 측정하였다.
- [186]

청구범위

- [1] 평균입자크기 0.02~3 미크론의 균일 입도분포를 가진 초미세입자 제조방법에 있어서,
용질을 액상용제에 용해시켜 얻어진 액상용액 혹은 분산액과 30~90 °C의 온도와 60~300 bar로 압축된 유체를 연속적으로 접촉시키고 혼합유닛에 주입하여 균질하게 혼합시킴으로써 단일상 또는 콜로이드상으로 이루어지는 형태의 혼합물을 제조하는 단계;
상기 혼합물을 노즐을 통해 가열된 압축 기체와 함께 건조 기체가 흐르고 있는 상압상태의 증발관(evaporation chamber)에 분무건조하여 초미세입자를 형성시키는 단계;
상기 형성된 초미세입자를 회수하는 단계;
를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조된 분체의 10 부피% 이하가 0.02 micron 이하의 크기를 가지며 동시에 90 부피% 이상이 3 micron 이하의 크기를 가지는 균일한 입도분포를 가진 평균입자크기 0.02~3 micron의 초미세입자 제조방법.
- [2] 제 1 항에 있어서,
액상용제는 정제수, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 옥탄올, 아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸케톤, N-헥산, 에틸아세테이트, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세트산, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 디메틸아마이드 또는 디메틸포름아마이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종 이상인 것을 특징으로 하는 초미세입자 제조방법.
- [3] 제 1 항에 있어서,
압축된 유체는 30~90 °C 및 60~300 bar의 온도 및 압력범위를 가지는 클로로플루오로카본류, 하이드로클로로플루오로카본류, 하이드로플루오로카본류, 플루오로카본류, 디메틸에테르, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 디-tert-부틸에테르, 이산화탄소 또는 암모니아로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종 이상인 것을 특징으로 하는 초미세입자 제조방법.
- [4] 제 1 항에 있어서,
혼합유닛은 액상용제와 압축된 유체가 극대화된 접촉면적을 통해 효율적으로 혼합되기 위해 금속, 세라믹, 강화유리, 동으로 제조된 충전제로 채워진 압력 용기 혹은 교반장치가 달려있는 압력 용기인 것을 특징으로 하는 초미세입자 제조방법.
- [5] 제 1 항에 있어서,
단일상 또는 콜로이드상 형태의 혼합물은 60-300 bar, 20-100 °C의 압력 및 온도 조건을 가지는 것을 특징으로 하는 초미세입자 제조방법.

- [6] 제 1 항에 있어서,
노즐은 분사유출부에서 압축된 유체와 액상용액으로 이루어진 단일상
혹은 콜로이드상 형태의 혼합물과 가열된 압축기체를 접촉시켜 분사를
가능하게 하는 형태의 장치로 다중유체 동축노즐을 포함한 2유체 이상의
다중 유체 노즐인 것을 특징으로 하는 초미세입자 제조방법.
- [7] 제 1 항에 있어서,
가열된 압축 기체는 공기, 질소, 아르곤 중 선택되는 적어도 1종 이상인
기체로 60-1000 kPa의 압력과 30~120 °C의 온도를 가지는 것을 특징으로
하는 초미세입자 제조방법.
- [8] 제 1 항에 있어서,
건조기체는 공기, 질소, 아르곤 중 선택되는 1종 이상인 기체로 20-300 °C의
온도를 가지고 0.1~10.0 m³/min의 유량으로 연속적으로 흐르는 것을
특징으로 하는 방법.
- [9] 제 1 항에 있어서,
초미세입자의 회수는 금속 혹은 고분자 재질의 필터 및 망 등이나 기류의
흐름을 이용해 집진하는 사이클론을 사용하는 것을 특징으로 하는
초미세입자 제조방법.
- [10] 제 1 항에 있어서,
용질은 생리활성 물질로는 단백질, 펩타이드, 뉴클레오타이드, 기능성식품,
약학적 물질 또는 약학적 제제로부터 선택되는 적어도 1종 이상인 것을
특징으로 하는 초미세입자 제조방법.
- [11] 제 10 항에 있어서,
생리활성 물질은 사이클로스포린, 실로스타졸, 메게스테롤 아세테이트,
라이소자임, 두타스체라이트, 이트라코나졸 또는 펠로디핀 중에서
선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 초미세입자 제조방법.
- [12] 제 11 항의 제조방법으로 제조된 분체의 10 부피% 이하가 0.02 micron
이하의 크기를 가지며 동시에 90 부피% 이상이 3 micron 이하의 크기를
가지는 균일한 입도분포를 가진 평균입자크기 0.02~3 micron의
초미세입자의 생리활성 물질.
- [13] 제 10 항에 있어서,
용질로 사용되는 생리활성 물질은 약학적 허용가능한 첨가제를 함유하고
있는 것을 특징으로 하는 초미세입자 제조방법.
- [14] 제 13 항에서,
약학적 허용가능한 첨가제는 하이드로프로кси 메틸셀룰로스,
하이드록시프로필셀룰로스, 폴리바이닐피롤리돈, 폴리에틸렌글라이콜,
소듐 라우릴 설페이트, 다이옥틸설포숙시네이트, 젤라틴, 카세인,
레시틴(포스파타이드), 텍스트란, 검 아카시아, 콜레스테롤, 트라가칸트,
스테아르산, 벤즈알코늄 클로라이드, 칼슘 스테아레이트, 글리세롤

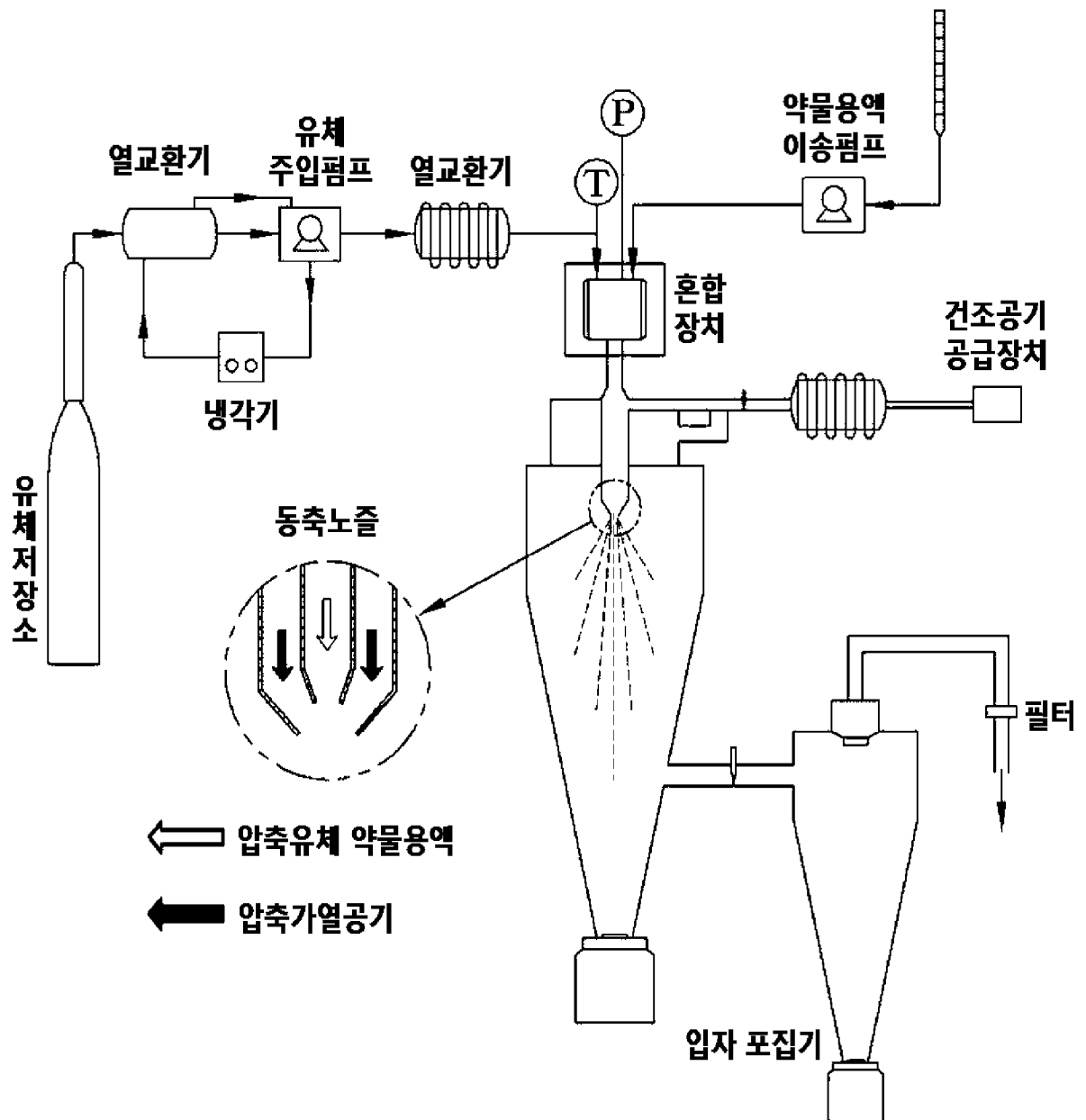
모노스테아레이트, 세토스테아릴 알콜, 세토마크로글 유화 왁스, 소르비탄 에스터, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터(Tweens), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌스테아레이트, 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드, 포스페이트, 카복시메틸셀룰로스, 칼슘, 카복시메틸셀룰로스 소듐, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이프로멜로스 프탈레이트, 비결정 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트라이에탄올아민, 폴리바이닐 알콜, 에틸렌 옥사이드 및 포름 알데히드를 갖는 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체, 폴록사머, 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공합체임), 폴록사민, 에틸렌디아민에 프로필렌 옥사이드 에틸렌 옥사이드의 순차적인 첨가에 의해 유도된 4작용성 블록 공중합체, 테트로닉 1508, 알킬 아릴 폴리에테르 설포네이트인 트리톤 X-200, 수크로스 스테아레이트 및 수크로스 다이스테아레이트의 혼합물인 크로데타스(Crodestas) F-110, 올린(Olin)-IOG 또는 계면활성제 10-G, 크로데타스 SL-40, 및 $C_{18}H_{37}CH_2$ (CON(CH₃)-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂)인 SA9OHCO, 데카노일-N-메틸글루카마이드, n-데실 β-D-글루코피라노사이드, n-데실 β-D-말토피라노사이드, n-도데실 β-D-글루코피라노사이드, n-도데실 β-D-말토사이드, 헵타노일-N-메틸글루카마이드, n-헵틸 β-D-글루코피라노사이드, n-헵틸β-D-티오글루코사이드, n-헥실 β-D-티오글루코사이드, 노나노일-N-메틸글루카마이드, n-노일 β-D-글루코피라노사이드, 옥타노일 N-메틸글루카마이드, n-옥틸 β-D-글루코피라노사이드, 옥틸 β-D-티오글루코피라노사이드, PEG-인지질, PEG-콜레스테롤, PEG-콜레스테롤 유도체, PEG-바이타민 A, PEG-바이타민 E, PEG 유도된 바이타민 E인 바이타민 E 티피취에스, 리소자임, 바이닐 피롤리돈 또는 바이닐 아세테이트의 공중합체로부터 선택되는 적어도 1종 이상인 것을 특징으로 하는 초미세입자 제조방법.

[15]

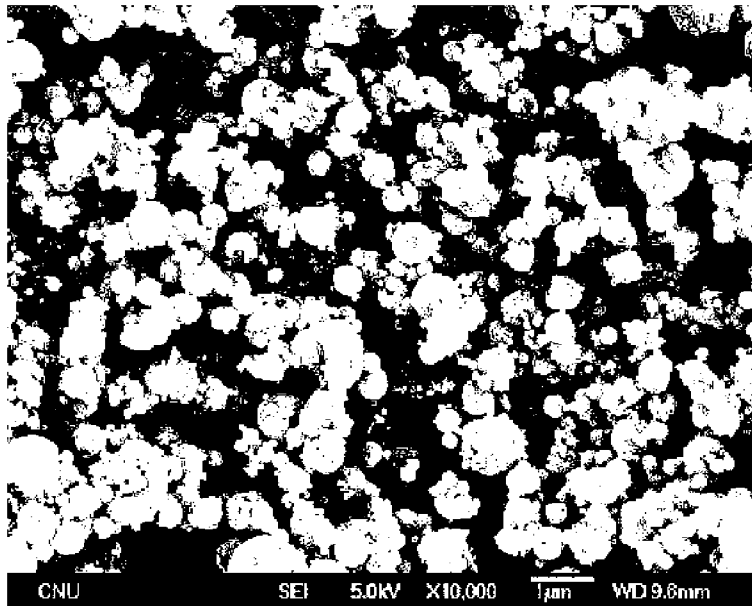
용질의 액상용액 또는 분산액 제조 및 이송장치;
초임계 압축유체를 수용하는 압축유체 저장용기 및 이송장치;
상기 용질의 액상용액 또는 분산액과 상기 초임계 압축유체가 연속적으로 접촉시키게 하여 단일상 또는 콜로이드상의 혼합물 유체가 이루어지는 혼합 반응용기;
가열된 압축 건조공기를 수송하기 위한 압축 건조기체 공급장치;
상기 혼합 반응용기의 단일상 또는 콜로이드상 혼합물 유체와 상기 가열된 압축 건조기체를 각각 동축노즐의 내측과 외측을 통해 상압상태의 증발관에 분무건조시켜 초미세입자를 제조하는 반응용기; 및
상기 형성된 초미세입자를 회수하는 회수장치;
를 포함하는 제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 따른 제조방법을

수행하기 위한 장치.

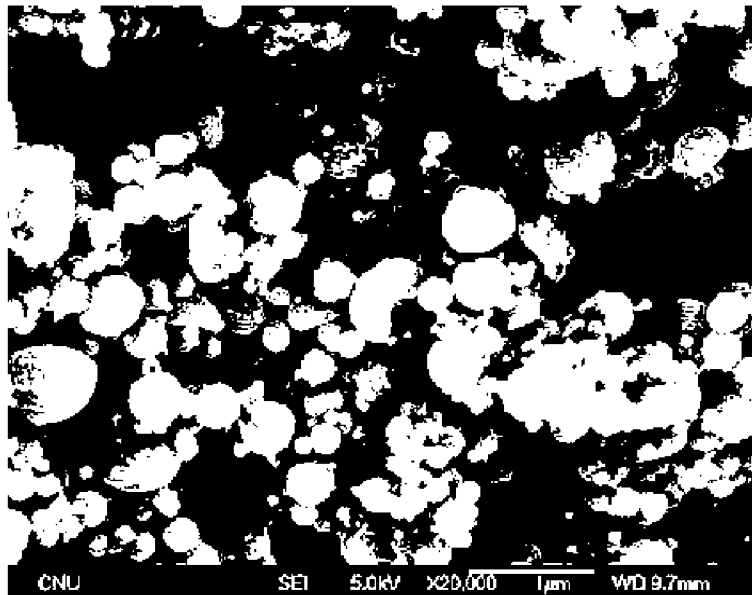
[Fig. 1]



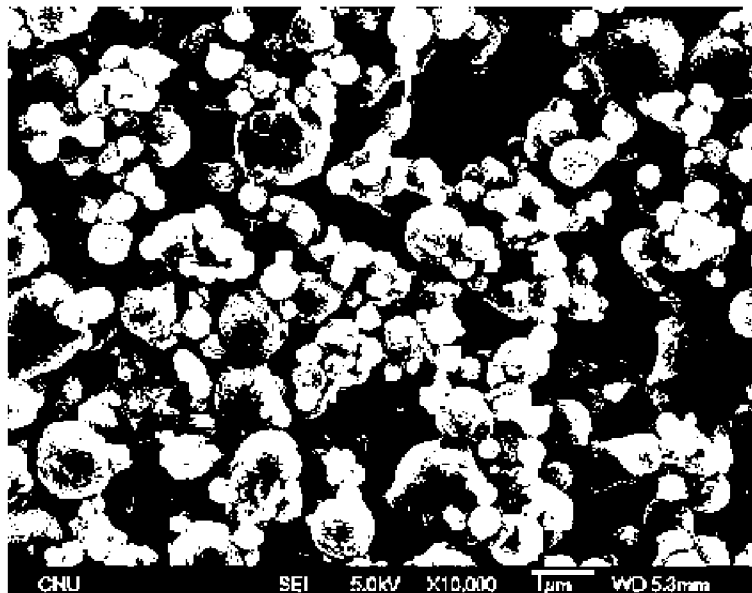
[Fig. 2]



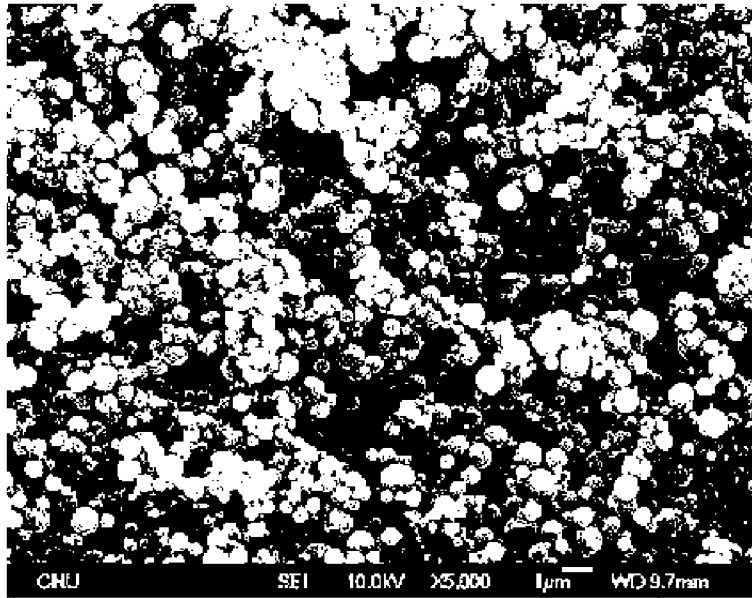
[Fig. 3]



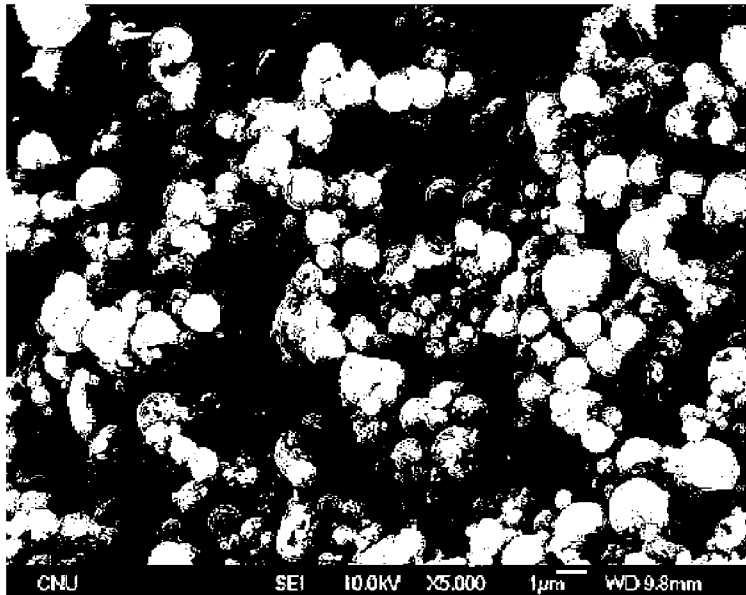
[Fig. 4]



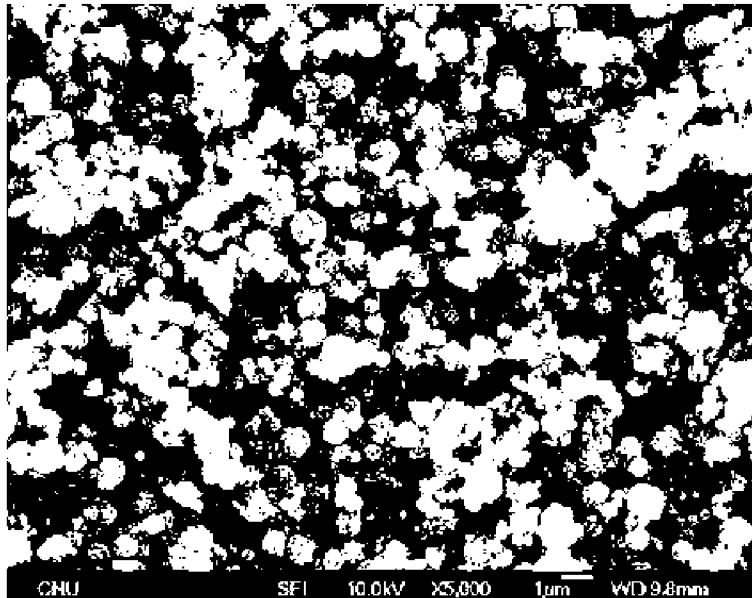
[Fig. 5]



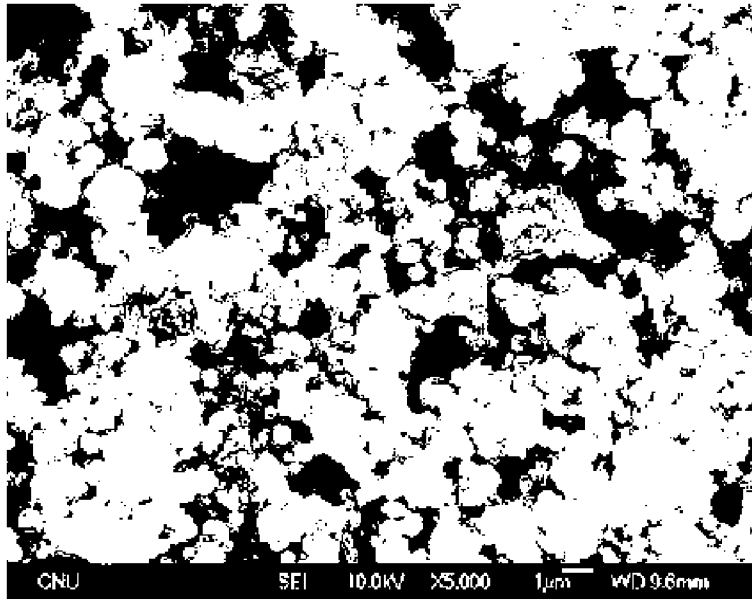
[Fig. 6]



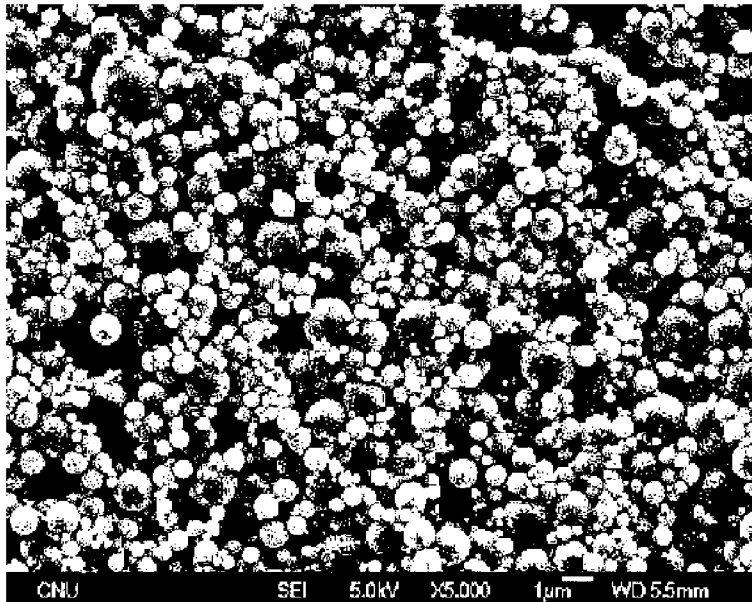
[Fig. 7]



[Fig. 8]



[Fig. 9]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2010/001318**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****B01J 2/06(2006.01)i, B01J 3/04(2006.01)i, B01J 8/10(2006.01)i, B01J 19/26(2006.01)i***

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

B01J 2/06; A61K 9/14; B01D 11/00; A61K 38/00; B29B 9/00; C07C 7/14; A23J 1/00; B01D 9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: supercritical, particle, distribution, spray, drying, fluid, dispersion

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 7279181 B2 (PRATIBHASH CHATTOPADHYAY et al.) 09 October 2007 See the claims, columns 5-7	1-15
Y	US 6056791 A1 (WEIDNER; ECKHARD et al.) 02 May 2000 See the claims column 4	1-15
A	US 5770559 A1 (MANNING; MARK C. et al.) 23 June 1998 See the entire document	1-15
A	US 2004-0026319 A1 (PRATIBHASH CHATTOPADHYAY et al.) 12 February 2004 See the entire document	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 SEPTEMBER 2010 (15.09.2010)

Date of mailing of the international search report

27 SEPTEMBER 2010 (27.09.2010)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2010/001318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 7279181 B2	09.10.2007	US 2006-0153921 A1 WO 2004-110603 A2 WO 2004-110603 A3	13.07.2006 23.12.2004 23.12.2004
US 6056791 A1	02.05.2000	NONE	
US 5770559 A1	23.06.1998	US 2002-0032166 A1 US 5981474 A1 WO 94-08599 A1 WO 98-10649 A1	14.03.2002 09.11.1999 28.04.1994 19.03.1998
US 2004-0026319 A1	12.02.2004	AT 369198 T AU 2003-281210 A1 AU 2003-304413 A1 CA 2483563 C CA 2483563-A1 CN 1318116 C0 CN 1665576 A CN 1665576 C0 DE 60315489 D1 DE 60315489 T2 EP 1549410 A1 EP 1549410 A4 EP 1549410 B1 EP 1551523 A1 EP 1551523 A4 EP 1551523 B1 EP 1590071 A2 ES 2289308 T3 JP 04-421475 B2 JP 2005-531408 A JP 2005-531408 T US 2004-0071781 A1 US 2004-0156911 A1 US 2006-0008531 A1 US 6966990 B2 US 6998051 B2 US 7083748 B2 WO 2004-004862 A1 WO 2004-071634 A2 WO 2004-071634 A3 WO 2005-016485 A1	15.08.2007 23.01.2004 07.03.2005 26.08.2008 15.01.2004 30.05.2007 07.09.2005 30.05.2007 20.09.2007 24.04.2008 06.07.2005 16.11.2005 03.01.2007 13.07.2005 16.11.2005 08.08.2007 02.11.2005 01.02.2008 11.12.2009 20.10.2005 20.10.2005 15.04.2004 12.08.2004 12.01.2006 22.11.2005 14.02.2006 01.08.2006 15.01.2004 26.08.2004 26.08.2004 24.02.2005

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) <i>B01J 2/06(2006.01)i, B01J 3/04(2006.01)i, B01J 8/10(2006.01)i, B01J 19/26(2006.01)i</i>																	
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) B01J 2/06; A61K 9/14; B01D 11/00; A61K 38/00; B29B 9/00; C07C 7/14; A23J 1/00; B01D 9/00 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 초임계, 입자, 분포, 분무, 건조, 유체, 분산																	
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 7279181 B2 (PRATIBHASH CHATTOPADHYAY 외 2명) 2007.10.09 청구범위, 컬럼5-7 참조</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6056791 A1 (WEIDNER; ECKHARD 외 2명) 2000.05.02 청구범위 컬럼 4 참조</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 5770559 A1 (MANNING; MARK C. 외 3명) 1998.06.23 문헌전체 참조</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2004-0026319 A1 (PRATIBHASH CHATTOPADHYAY 외 3명) 2004.02.12 문헌전체 참조</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	Y	US 7279181 B2 (PRATIBHASH CHATTOPADHYAY 외 2명) 2007.10.09 청구범위, 컬럼5-7 참조	1-15	Y	US 6056791 A1 (WEIDNER; ECKHARD 외 2명) 2000.05.02 청구범위 컬럼 4 참조	1-15	A	US 5770559 A1 (MANNING; MARK C. 외 3명) 1998.06.23 문헌전체 참조	1-15	A	US 2004-0026319 A1 (PRATIBHASH CHATTOPADHYAY 외 3명) 2004.02.12 문헌전체 참조	1-15
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항															
Y	US 7279181 B2 (PRATIBHASH CHATTOPADHYAY 외 2명) 2007.10.09 청구범위, 컬럼5-7 참조	1-15															
Y	US 6056791 A1 (WEIDNER; ECKHARD 외 2명) 2000.05.02 청구범위 컬럼 4 참조	1-15															
A	US 5770559 A1 (MANNING; MARK C. 외 3명) 1998.06.23 문헌전체 참조	1-15															
A	US 2004-0026319 A1 (PRATIBHASH CHATTOPADHYAY 외 3명) 2004.02.12 문헌전체 참조	1-15															
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.																	
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌																	
국제조사의 실제 완료일 2010년 09월 15일 (15.09.2010)		국제조사보고서 발송일 2010년 09월 27일 (27.09.2010)															
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 선사로 139, 정부대전청사 팩스 번호 82-42-472-7140		심사관 박함용 전화번호 82-42-481-8409 															

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 7279181 B2	2007.10.09	US 2006-0153921 A1 WO 2004-110603 A2 WO 2004-110603 A3	2006.07.13 2004.12.23 2004.12.23
US 6056791 A1	2000.05.02	없음	
US 5770559 A1	1998.06.23	US 2002-0032166 A1 US 5981474 A1 WO 94-08599 A1 WO 98-10649 A1	2002.03.14 1999.11.09 1994.04.28 1998.03.19
US 2004-0026319 A1	2004.02.12	AT 369198 T AU 2003-281210 A1 AU 2003-304413 A1 CA 2483563 C CA 2483563-A1 CN 1318116 C0 CN 1665576 A CN 1665576 C0 DE 60315489 D1 DE 60315489 T2 EP 1549410 A1 EP 1549410 A4 EP 1549410 B1 EP 1551523 A1 EP 1551523 A4 EP 1551523 B1 EP 1590071 A2 ES 2289308 T3 JP 04-421475 B2 JP 2005-531408 A JP 2005-531408 T US 2004-0071781 A1 US 2004-0156911 A1 US 2006-0008531 A1 US 6966990 B2 US 6998051 B2 US 7083748 B2 WO 2004-004862 A1 WO 2004-071634 A2 WO 2004-071634 A3 WO 2005-016485 A1	2007.08.15 2004.01.23 2005.03.07 2008.08.26 2004.01.15 2007.05.30 2005.09.07 2007.05.30 2007.09.20 2008.04.24 2005.07.06 2005.11.16 2007.01.03 2005.07.13 2005.11.16 2007.08.08 2005.11.02 2008.02.01 2009.12.11 2005.10.20 2005.10.20 2004.04.15 2004.08.12 2006.01.12 2005.11.22 2006.02.14 2006.08.01 2004.01.15 2004.08.26 2004.08.26 2005.02.24