



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0077066
 (43) 공개일자 2009년07월14일

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01) B01J 2/02 (2006.01)
 B01J 2/04 (2006.01) A61K 38/28 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7009261

(22) 출원일자 2007년10월05일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년05월04일

(86) 국제출원번호 PCT/AU2007/001515

(87) 국제공개번호 WO 2008/040094

국제공개일자 2008년04월10일

(30) 우선권주장

2006905571 2006년10월06일 오스트레일리아(AU)

(71) 출원인

뉴사우스 이노베이션즈 피티와이 리미티드

오스트레일리아 뉴 사우스 웨일즈 2052 유니버시티 오브 뉴 사우스 웨일즈 바커 스트리트 게이트 14 루퍼트 마이어스 빌딩

(72) 발명자

포스터 닐 러셀

오스트레일리아 뉴 사우스 웨일즈 2075 세인트 아이브스 콜린스 로드 115

팽 츠 시 로데릭

오스트레일리아 뉴 사우스 웨일즈 2018 로즈베리 83-93 달메니 에비뉴 유닛 773

(74) 대리인

정홍식

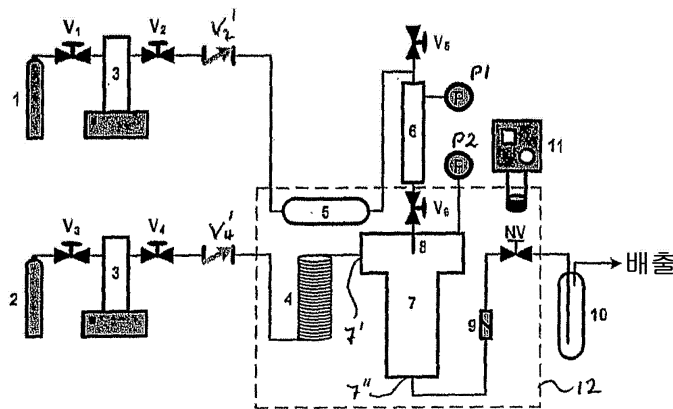
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 입자 형성

(57) 요약

용매 중 물질의 용액을 적어도 1회의 분사를 통해 초임계 유체로 전달함으로써 상기 물질의 입자를 제조하기 위한 방법이 개시된다. 상기 초임계 유체는 상기 물질에 대해서는 비용매이고, 상기 용매와는 혼화 가능하다. 상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물에 분산된 상기 물질의 입자가 형성된다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

용매 중 물질의 용액을 적어도 1회의 분사(shot)로 상기 물질에 대해서는 비용매이고 상기 용매와는 혼화 가능한 초임계 유체로 전달하는 전달 단계; 및

입자가 상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물이 분산되어 있는 것인 상기 물질의 입자를 형성하는 형성단계를 포함하는 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 전달 단계는 상기 용액을 단일 분사로 상기 초임계 유체로 전달하는 것을 포함하는, 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 전달 단계는 상기 용액을 동시에 1회 이상의 분사를 하여 상기 초임계 유체로 전달하는 것을 포함하는, 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 전달 단계는 상기 용액이 상기 전달하는 단계에 따라 상기 초임계 유체 전체에 분산되도록 충분히 신속하게 수행되는 것인, 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 전달 단계는 상기 용액이 상기 초임계 유체로 적어도 약 1L/s의 유속으로, 또는 약 1 내지 약 100L/s의 유속으로 전달되게 수행되는 것인, 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 전달 단계는, 상기 용액을 상기 초임계 유체로 전달하기 전에, 상기 용액을 상기 초임계 유체보다 더 큰 압력으로 가스로 가압하는 단계를 더 포함하며, 상기 가스는 상기 용액에 대해 낮은 용해도를 갖는 것인, 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 용액을 상기 초임계 유체로 전달하기 전에, 상기 용액을 가압하여 상기 용액의 압력이 상기 초임계 유체의 압력보다 적어도 약 20 bar 보다 크도록 하는 단계를 포함하는, 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항에 있어서,

상기 전달 단계는 상기 용액이 상기 초임계 유체와 결합하도록 주입 밸브를 개방하는 것을 포함하는, 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항에 중 어느 한 항에 있어서,

상기 입자 형성 단계는 상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물 전체에 걸쳐 상기 입자를 형성하는 것을 포함하는 것인, 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 용매 및 상기 초임계 유체의 혼합물에서 상기 입자를 분리하는 것을 더 포함하는 것인, 물질의 입자를 제조하는 공정.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 분리하는 것은 상기 혼합물이 초임계 상태를 유지하고 있는 동안 수행되는 것인, 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서,

상기 입자를 초임계 유체로 세척하는 것을 더 포함하는 것인, 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 분리 후에 대기압까지 상기 입자를 감압하는 것을 더 포함하는 것인, 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 초임계 유체는 초임계 이산화탄소인, 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 물질은 약제학적으로 활성 물질인, 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 물질은 인슐린, 하이드록시프로필화 베타 사이클로덱스트린, 부데소나이드(budesonide), 유드라짓 S100, 리도카인(lidocaine), 아데노신(adenosine), 도부타민(dobutamine), 도파민(dopamine), 에피네프린(epinephrine), 노르에피네프린(norepinephrine), 펜톨아민(phentolamine), 독사프람(doxapram), 알펜타닐(alfentanil), 데조신(dezocin), 날부핀(nalbuphine), 부프레노핀(buprenorphine), 날록손(naloxone), 케토롤락(ketorolac), 미다졸람(midazolam), 프로포폴(propofol), 메타큐린(metacurine), 미바큐리움(mivacurium), 숙시닐콜린(succinylcholine), 메티실린(methicillin), 메즈로실린(mezlocillin), 피페라실린(piperacillin), 세토시딘(cetoxitin), 세포니시드(cefonicid), 세프메타졸(cefmetazole) 및 아즈트레오남(aztreonam)으로 이루어진 군에서 선택되거나 또는 이들의 임의의 복합물(combination)인, 물질의 입자를 제조하는 공정.

청구항 17

제1항에 있어서,

상기 용액은 코어 입자를 포함하며, 상기 물질의 상기 입자는 적어도 부분적으로 상기 물질로 코팅한 상기 코어 입자를 포함하는, 물질의 입자를 제조하는 방법.

청구항 18

제1항에 있어서,

제2 용매 중 제2 물질의 용액을 적어도 1회의 분사로 상기 제2 물질에 대해서는 비용매이고 상기 제2 용매와는 혼합 가능한 상기 초임계 유체로 전달하는 전달 단계; 및

상기 제2 물질에 의해 적어도 부분적으로 코팅된 상기 물질의 상기 입자를 포함하고, 상기 용매, 상기 제2 용매 및 상기 초임계 유체의 혼합물 중 분산되어 있는, 적어도 부분적으로 코팅된 입자들을 형성하는 입자 형성 단계;

를 더 포함하는, 물질의 입자를 형성하는 방법.

청구항 19

용매 중 물질의 용액을 수용할 수 있는 가압 가능한 주입 챔버;

상기 물질에 대해서는 비용매이고 상기 용매와는 혼합 가능한 초임계 유체의 초임계 상태를 유지할 수 있고, 상기 초임계 유체를 넣을 수 있는 주입 포트(inlet port)가 구비되어 있는 침전 챔버;

상기 주입 밸브가 개방된 조건에서 상기 주입 챔버가 상기 침전 챔버와 연결되고 상기 주입 밸브가 폐쇄된 조건에서 상기 주입 챔버는 상기 침전 챔버와 분리되도록 배치되어 있는 주입 밸브를 포함하는, 상기 주입 챔버 및 상기 침전챔버를 연결하는 도관; 및

상기 초임계 유체와 상기 용매의 혼합물이 상기 침전 챔버에서 배출되도록 하는 상기 침전 챔버와 연결되는 배출 포트;

를 포함하는 물질의 입자 제조용 장치.

청구항 20

제19항에 있어서,

상기 장치는 상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물이 초임계 상태를 유지하는 동안 상기 혼합물에서 상기 입자를 분리하기 위한 분리 기구를 더 포함하는 것인 물질의 입자 제조용 장치.

청구항 21

제19항 또는 제20항에서,

상기 주입 챔버를 가압하기 위한 가압기를 포함하는 물질의 입자 제조용 장치.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 가압기는 상기 주입 챔버를 가압하여 상기 초임계 유체의 초임계 상태를 유지하는데 필요한 압력보다 더 큰 압력이 되도록 하는 것인 물질의 입자 제조용 장치.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 도관은 상기 침전 챔버로 연장되어 있는 것인 물질의 입자 제조용 장치.

청구항 24

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 도관의 최소 내부 직경은 상기 용액이 상기 초임계 유체로 신속하게 전달될 수 있도록 충분히 큰 것인 물질의 입자 제조용 장치.

청구항 25

제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 침전 챔버의 부피는 상기 주입 챔버의 부피에 비해 적어도 약 10배 더 큰 것인 물질의 입자 제조용 장치.

청구항 26

적어도 1회 분사로 용매 중 물질의 용액을 상기 물질에 대해서는 비용매이고 상기 용매와는 혼화 가능한 초임계 유체로 전달하는 전달 단계; 및

상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물에 분산되는, 상기 물질의 입자를 형성하는 형성 단계;

를 포함하는 방법에 의해 그 입자들이 만들어진 미립자 물질.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 입자는 평균 입자 크기가 약 200nm 미만인 것인 미립자 물질.

청구항 28

평균 입자 크기가 약 10 내지 약 200nm이고, 체적 밀도가 약 1 내지 약 50mg/ml이며, 폐 전달용 약물을 포함하는 미립자 물질.

청구항 29

평균 입자 크기가 약 10 내지 약 200nm이고 비표면적이 약 $10m^2/g$ 보다 크며, 폐 전달용 약물을 포함하는 미립자 물질.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 평균 입자 크기가 약 10 내지 약 50nm인 미립자 물질.

청구항 31

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 미립자 물질을 환자가 흡입하는 단계를 포함하고, 상기 물질은 상기 질병에 대한 치료용으로 지시된 것인, 환자의 질병을 치료하는 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 미립자 형성 방법에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 제약 화합물(pharmaceutical compounds)의 입자 크기가 작을수록 좋다는 것은 공지의 사실이다.
- <3> 일반적으로 입자의 크기를 마이크로화하면, 제약 화합물 입자의 크기를 작게하여 약물의 전달을 더욱 용이하게 하고 용해도를 높일 수 있다.
- <4> 밀집 가스(Dense Gas, DG) 기술을 이용한 제약 화합물의 마이크로화는 일반적으로는 초임계 유체의 급속 팽창 프로세스(Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) process), 가스 역-용매 프로세스(Gas Anti-solvent, (GAS) process), 에어로졸 용매 추출 시스템 프로세스(Aerosol Solvent Extraction System (ASES) process) 및 더욱 최근에는 팽창 유체 유기 용제의 감압 프로세스(Depressurization of an Expanded Liquid Organic Solvent (DELOS) process)기술이 속한다.
- <5> 이산화탄소(CO₂)는 부분적으로는 적용상 용이하고 매우 풍부하기 때문에 밀집가스(DG)로 일반적으로 사용된다.
- <6> RESS 및 DELOS 프로세스가 제약 화합물 처리에 대한 용매 및/또는 보조용매(co-solvent)로서 밀집 또는 초임계 CO₂ 를 사용하는 반면 GAS 및 ASES 프로세스에서는 제약 화합물을 함유한 유기 용액(organic solutions)에 압축된 CO₂의 역-용매 효과를 개발하고 있다.

- <7> 이러한 프로세스의 주요 특징은 다음과 같이 설명할 수 있다.
- <8> GAS: 용해된 제약 화합물(들)이 포함된 용액 또는 모액(working solution)의 일정 부피를 대기압으로 밀봉된 용기에 넣는다. 그런 다음, 역 용매(Anti-solvent)를 분출기를 이용해 바닥으로부터 상기 용기에 넣는다. 상기 모액(working solution)은 팽창되고 미리 용해된 화합물의 침전물이 발생한다. 상기 침전물을 상기 용기의 윗부분에서부터 이산화탄소(CO₂)를 통과시켜 세척한다.
- <9> ASES: ASES 프로세스는 초임계 역용매 시스템(Supercritical Anti-solvent System, SAS)으로도 잘 알려져 있다. ASES 프로세스와 기술적으로 유사한 다른 프로세스로는 '용액 분산 촉진 초임계 공정(Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids (SEDS))이다. ASES에서, 모액(working solution)을 일정한 유속(flowrate)으로 물리적으로 펌핑하여 모세관 노즐(마이크로 사이즈 범위)를 통과한 역용매가 담긴 용기로 투입된다. 상기 모액의 유속은 전형적으로 0.1 내지 4ml/min의 범위에 있다. 다른 노즐은 상기 모액이 역용매와 함께 주입되는 곳에 배치되고, 상기 노즐은 초음파 등에 의해서 활성화된다. SEDS에 있어서, 모액은 역 용매와 동축으로 유입되어 상기 모액과 역용매가 더욱 잘 혼합되도록 한다. 모액의 이송 후, 예를 들어 스프레이 후, 침전물(precipitate)를 이산화탄소로 행구어 잔여 용매를 제거한다.
- <10> DELOS: 모액(working solution)을 밀폐된 용기에 넣고 다음으로 부분적으로 CO₂와 함께 팽창시키는데, GAS 프로세스와 비슷하지만, 침전물(precipitation)은 발생하지 않는다. 팽창된 용액은 다음으로 등압 조건(isobaric condition)인 다른 용기로 연결된 밸브를 통해 천천히 감압된다. CO₂가 순식간에 전달되어 확장된 모액이 급하게 냉각된 결과 감압이 되어 침전물이 발생한다. 상기 침전물을 흐르는 CO₂ 또는 저압의 질소로 행군다.
- <11> RESS: RESS는 상기의 프로세스들과는 기술적으로 다르다. RESS는 제약 화합물을 용해하기 위해 제1 용매(primary solvent)로 초임계 유체를 사용한다. 유기 용매를 매우 소량 첨가하여(만일 첨가한다면) 초임계 이산화탄소에 대한 제약 화합물의 용해도를 조절/증가시킨다. 용기에 들어있는 고형의 제약 화합물이 빠져나가지 않도록 상기 제약 화합물을 입구에 프릿(frit, 용해된 유리 원료)이 실장된 밀폐된 용기에 담는다. 상기 용기는 초임계 유체(supercritical fluid)와 함께 제약 화합물이 용해될 수 있는 조작 조건까지 가압된다. 필요한 경우에, 유기 용액(보조용매)를 첨가하여 초임계 상으로 투입된 제약 화합물의 용해도를 조절하고 증가시킬 수 있다. 초임계 이산화탄소가 제약 화합물로 포화된 후 초임계 유체(supercritical fluid)를 모세관 노즐을 통해 다른 용기로 아주 낮은 압력까지 감압한다. 초임계 유체의 감압화(depressurization)는 이의 용매화하는 능력을 급속하게 저감시키게 되고, 이전에 용해되었던 제약 화합물의 침전물이 영향을 받는다. 침전물은 일반적으로 필터가 있는 두번째 용기에 잔존한다.
- <12> SEDS 및 SAS와 같은 여러 가지 결정화 기술은 침전을 위한 모액의 분무를 위해 모세관 노즐(capillary nozzle)와 저유속(flowrates)(0.1 내지 4ml/min)을 이용한다. 상기와 같이 모액의 전달율이 매우 낮기 때문에 공정이 길어진다. 기존의 SCF(초임계 유체) 결정화 기술은 역용매를 모액에 주입하거나 희석된 양을 점진적으로 역으로 하여, 농도 구배를 형성한다. 결과적으로 제2 핵형성 및 결정 성장은 국지적인 농도에 따라 다른 비율로 발생된다. 이것은 광범위한 입자 사이즈 분포 및 서로 일치하지 않는 결과로 이어진다.
- <13> 기존의 공지된 공정들은 노즐, 유속 등의 비례 계수(scale factors)등에 의해서 실험실 수준에서 산업적 생산 수준으로 대규모화하는데 어려움이 있다. 또한 정확한 모액/역-용매 비율을 달성하는 것은 어려우며 때로는 달성하는 것이 불가능하다. 상기의 공정 중 어떤 것들은 매우 복잡한 장비가 필요하기 때문에 장비를 갖추기 위해 경비가 추가된다. 현재 기존 공정들은 일반적으로 증가된 모액 유속의 작용에 따른 모세관 노즐의 분사 패턴을 예측하기 어렵기 때문에(ASES/SAS) 규모를 확대하기 어렵다. 또한 이러한 공정은, 예를 들어 SEDS의 경우, 노즐 디자인의 기하학적 외삽법(extrapolation)과 같은, 매우 정교하게 고안된 초임계 장비가 필요하다. 기존의 공정에서 사용되는 모세관 노즐은 막히고, 노즐 팁에서 침전이 형성되어 모액의 분무를 방해한다. 추가적으로 기존의 공정은 상기 침전 챔버에서의 농도 구배를 일으킨다. 이러한 공정의 장비를 대규모화 하면 이러한 농도 구배의 위치와 특성이 변화될 것이다.

발명의 상세한 설명

- <14> 발명의 목적
- <15> 본 발명의 목적은 상기의 불이익의 하나 이상을 실질적으로 극복하거나 적어도 개량하기 위한 것이다.
- <16> 발명의 요약

- <17> 본 발명의 제1 측면은 하기와 같이 구성된 물질의 입자를 제조하는 방법(process)을 제공하는 것이다.
- <18> - 용매 중 상기 물질의 용액을 상기 물질에 대해서는 비용매이며, 상기 용매와 혼합 가능한 초임계 유체를 적어도 1회의 분사(one shot)을 통해, 전달하는 전달 단계; 및
- <19> - 상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물이 분산되는, 상기 물질의 입자를 형성하는 입자 형성 단계.
- <20> 상기 방법은 분무(atomization)를 야기하는 모세관 노즐이나 오리피스(orifices)를 사용하지 않고 수행된다.
- <21> 상기 전달 단계는 상기 용액의 단일 다량 전달(single bolus delivery)의 방법으로 수행될 수 있다. 이것은 상기 용액을 단일 분사(single shot)하여 초임계 유체로 전달하는 것(주입하는 것)을 포함한다. 이것은 상기 용액이 초임계 유체로 전달되는 유속(flow rate)이 적어도 1L/s 이거나 0.5 내지 100L/s인 것으로 수행된다. 상기 전달은 순간적으로 또는 거의 순간적으로 또는 신속하게 이루어질 수 있다. 이것은 0.1 내지 500ms의 공간에서 일어날 수 있다. 상기 용액의 전달 단계는 상기 전달 시간이 입자 형성을 위한 시간보다 짧을 정도로 충분히 신속하게 이루어진다. 상기 전달은 상기 입자가 형성되기 전에 상기 용액의 액적(droplet)이 초임계 유체 전체에 분산되도록 충분히 빨라야 한다. 상기 전달은 입자가 형성되기 전에 상기 용액의 액적이 초임계 유체 전체에 분산되기에 충분히 에너지를 부여할 수 있다. 이것은 상기 용액이 상기 전달 후에 초임계 유체 전체에 분산되도록 충분히 신속하고/또는 충분한 에너지를 부여할 수 있다. 이것은 상기 용액의 액적이 상기 전달 후에 초임계 유체 전체에 실질적으로 균일하게 또는 균일하게 분산되도록 충분히 신속하고 및/또는 에너지를 부여할 수 있다.
- <22> 만일 1회 이상 분사되어야 한다면, 상기 분사는 동일하거나 다른 침전 챔버(precipitation chambers)에 대해 이루어질 수 있다. 만일 1회 이상의 단일 분사(single shot)가 사용된다면, 그리고, 만일 상기 분사(들)은 동일한 침전 챔버에 대해 이루어진다면, 그것들은 실질적으로 동시에 일어나거나 동시에 일어나야 한다. 만일 상기 분사(들)이 다른 침전 챔버에 대해 일어난다면, 그것들은 동시에 일어나거나 또는 그렇지 않을 수 있다.
- <23> 이러한 맥락에서, 상기 용어인 '실질적으로 동시에'는 본 방법으로 형성된 입자의 크기가 단일 분사(single shot)로부터 취득된 입자와 동일하거나 더 작아지도록 충분히 가까운 간격을 두어 일어나는 것을 의미한다. 상기 분사들(shots)은 약 500ms보다 적게 또는 약 100 또는 10ms 미만으로, 또는 0 내지 약 500ms 사이 또는 0 내지 약 100ms 또는 0 내지 10ms의 값으로 분리될 수 있다.
- <24> 상기 전달 단계에 있어서, 상기 용매와 초임계 유체의 양의 비율은 상기 물질이 상기 비율의 용매 및 초임계 유체의 혼합물에서 낮은 용해도를 갖도록 하는 정도이다. 상기 비율은, 예를 들어, 부피비, 중량비 또는 몰비로 약 1:10보다 작다. 상기 비율은 단일 분사에 필요한 용매의 양, 또는 상기 전달 단계의 분사들(shots)에 필요한 용매의 총량과 관련이 있다. 입자의 형성 단계 동안 및 직후에, 상기 침전 챔버의 상기 (온도 및 압력) 조건은 초임계 유체 및 용매의 혼합물이 초임계 상태에 있을 수 있는 정도가 되어야 한다. 일반적으로 이 단계 동안 혼합물의 온도는 전달 단계 이전의 초임계 유체의 온도와 동일할 것이며(예를 들어, 5°C 이내), 상기 혼합물의 압력은 전달 단계 이전의 초임계 유체의 압력에 비해 조금 높을 것이다(예를 들어, 약 1 내지 20 bar 높음).
- <25> 상기 방법은 초임계 유체로 상기 용액을 전달하기 전에, 초임계 유체의 압력보다 높은 압력이 되도록 가스를 포함한 용액에 압력을 가하는 단계를 추가적으로 포함할 수 있는데, 상기 가스는 상기 용액에 대한 용해도가 낮거나 상기 용액에 실질적으로 불용성인 것이다.
- <26> 상기 방법은 상기 용액이 초임계 유체로 전달되기 전에, 상기 용액에 초임계 유체의 압력보다 적어도 약 20 bar 높은 압력을 가하는 단계를 추가적으로 포함할 수 있다.
- <27> 상기 전달 단계는 주입 밸브(injection valve)를 개방하여 상기 용액이 상기 초임계 용액과 결합하도록 하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 주입 밸브는, 예를 들어, 볼 밸브(ball valve) 또는 신속하게 개방될 수 있는 다른 기타 다른 밸브인 것이다.
- <28> 상기 형성 단계는 상기 용액과 초임계 유체의 혼합물을 통해 입자를 형성하는 것을 포함한다. 상기 형성단계는 상기 용액과 초임계 유체의 혼합물의 전체에 걸쳐 균일하게 또는 실질적으로 균일하게 입자를 형성하는 것을 포함한다.
- <29> 상기 방법은 상기 초임계 유체와 상기 용매의 혼합물로부터 입자를 분리하는 단계를 추가적으로 포함할 수 있다. 상기 분리 단계는 혼합물이 초임계 상태를 유지하는 동안 수행될 수 있다. 상기 방법은 초임계 유체로 입자를 세척하는 과정을 더 포함할 수 있다.

- <30> 상기 공정은 추가적으로 상기 분리 후에 대기압까지 입자를 감압시키는 것을 더 포함할 수 있다.
- <31> 상기 초임계 유체는 이산화탄소일 수 있다. 상기 용매는 극성 용매일 수 있다. 이는 비수용성 용매이거나 수용성 용매일 수 있다. 상기 물질은 제약 활성 물질이거나 이를 포함할 수 있다. 상기 물질은 치료적으로 활성이 있는 것일 수 있다. 상기 물질은, 예를 들어, 인슐린, 하이드록시프로필화 베타 사이클로덱스트린(hydroxypropylated beta cyclodextrin), 부데소나이드(budesonide) 또는 유드라짓 S100 이거나 이들의 조합일 수 있다. 상기 인슐린은 천연 인슐린, 합성 인슐린, 인슐린 유사체(insulin analogue), 인슐린 유도체 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 물질은 캐리어일 수 있거나, 이 캐리어는 제약적 또는 수의학적 활성 물질과 조합되는 제약적 또는 수의학적으로 허용되는 캐리어일 수 있다. 상기 물질은 펩타이드, 단백질 또는 이의 유사체(analogue), 핵산(nucleic acid), 유기 화학적 또는 항생물질(예를 들어 겐타마이신(gentamycin))일 수 있다. 상기 물질은 건조 분말 백신(dry powder vaccine), 기관지 확장제(bronchodilator), 인간 성장 호르몬(human growth hormone), 인간 성장 호르몬 유사체(human growth hormone analogue), 인간 성장 호르몬 유도체(human growth hormone derivative), 헤파린(heparin), 에리스로포이에틴(erythropoietin), 에포이에틴(epoietin), 인자 VII(Factor VIII), G-CSF, 인터페론 알파(Interferon Alpha), 인터페론 베타(Interferon Beta), 인터페론 감마(Interferon Gamma), 인터루킨-2(Interleukin-2), 액티미룬 (인터페론 감마)(Actimmune (If γ)), 액티베이스(Activase (TPA)), 베네피스(F IX)(BeneFix (F IX)), 베타세론(인터페론 베타)(Betaseron (If β)), 휴물린(Humulin), 노보린(Novolin), 리스프로(Lispro), 인슐린 아스파트(Insulin Aspart), 글라진(Glargine), 페가테마세(AD)(Pegademase (AD)), 에포젠(Epogen), 레그라넥스(PDGF)(Regranex (PDGF)), 노보세븐(F Vila)(Novoseven (F Vila)), 인트론-A(Intron-A), 뉴포젠(Neupogen), 풀모자임(Pulmozyme), 인페르젠(Infergen), 항체(antibody), 단클론항체(monoclonal antibody), 효소(enzyme) 또는 탄수화물(carbohydrate), 또는 그라스(GRAS, Generally Regarded As Safe)인 부형제(excipients), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 폴리에틸렌 글리콜 올리고머(polyethylene glycol oligomer), 폴리에틸렌 옥사이드 올리고머 또는 예를 들어, 이들의 조합이거나 이러한 것들로 구성될 수 있으며, 또는 상기의 것 중 하나 이상과 제약적 또는 수의학적으로 허용가능한 캐리어의 조합으로 구성될 수 있다.
- <32> 상기 용액은 부유된 입자들을 포함할 수 있다. 이 경우에, 상기 방법은 적어도 부분적으로 상기 물질로 상기 부유된 입자를 코팅하기 위한 방법일 수 있다. 이것은 상기 물질로, 적어도 부분적으로, 각각 코팅된 코어 입자를 포함하는 입자들을 생산하기 위한 방법일 수 있다. 따라서, 상기 용액은 코어 입자를 포함할 수 있는데, 이에 따라, 상기 방법에 의해 생산된 상기 물질의 상기 입자는 적어도 부분적으로 상기 물질로 코팅된 코어 입자를 포함한다.
- <33> 상기 방법은 다음의 단계를 더 포함할 수 있다:
- <34> -제2 용매 중 제2 물질의 용액을 적어도 1회 분사로 상기 제2 물질에 대해서는 비용매이며 상기 제2 용매와 혼합 가능한 초임계 유체로 전달하는 전달 단계; 및
- <35> -상기 제2 물질에 의해서 적어도 부분적으로 코팅된 상기 물질의 입자를 포함하고, 상기 용매, 상기 제2 용매 및 상기 초임계 유체의 혼합물에 분산되어 있는 적어도 부분적으로 코팅된 입자들을 형성하는 형성 단계.
- <36> 상기 조건 중 하나 이상은, 적절하게, 본 발명의 특정한 일 실시형태와 관련되어 있을 수 있다.
- <37> 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 하기와 같이 구성된 물질의 입자를 제조하는 방법이 제공된다.
- <38> - 용매 중 상기 물질의 용액을 단일 분사(single shot)로 상기 물질에 대해서는 비용매이며 상기 용매와는 혼합 가능한 초임계 유체로 전달하는 전달 단계; 및
- <39> -상기 용매와 초임계 유체의 혼합물에 분산되어 있는 상기 물질의 입자를 형성하는 형성 단계.
- <40> 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 물질의 입자를 제조하는 방법이 하기와 같이 제공된다.
- <41> - 극성 용매 중 상기 물질의 용액을 상기 용액에 대해 낮은, 선택적으로는 무시할 수 있는 용해도를 갖는 가스로 가압하는 가압 단계;
- <42> - 상기 용액을 단일 분사(single shot)에 의해 상기 물질에 대해서는 비용매이고 상기 용매와는 가압 단계 후 전달 단계의 압력보다 적어도 약 20bar 적은 압력 조건에서 혼합 가능한 초임계 유체로 전달하는 전달 단계;
- <43> - 상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물에 분산되어 있는 상기 물질의 입자를 형성하는 형성 단계;
- <44> - 상기 용매와 초임계 유체의 혼합물이 초임계 상태인 동안 상기 혼합물로부터 수득된 상기 입자를 분리하는 단

계; 및

- <45> - 상기 초임계 유체로 상기 입자를 세척하는 단계.
- <46> 여기에서, 상기 용매와 상기 초임계 유체의 양의 비율은 상기 비율에서 상기 물질이 상기 용매와 초임계 유체의 혼합물에 대해 낮은 용해도를 갖도록 하는 것이다.
- <47> 다른 실시형태에 있어서, 하기와 같이, 상기 물질의 입자를 생산하는 방법이 제공된다.
- <48> - 극성 용매 중 상기 물질의 용액을 질소로 약 140 내지 약 200 bar 범위 내로 가압하는 단계,
- <49> - 약 1 내지 500ms 또는 1 내지 100ms의 시간 간격으로 상기 용액을 가압 단계 후 전달 단계 이전의 상기 용액의 압력보다 약 20bar 에서 약 100bar 작은 범위의 압력하에 있는 초임계 이산화탄소로 전달하는 단계,
- <50> - 상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물에 분산되어 있는 상기 물질의 입자 형성 단계,
- <51> - 상기 용매와 초임계 이산화탄소의 혼합물이 초임계 상태에 있는 동안 상기 혼합물로부터 상기 입자를 분리하는 단계, 및
- <52> - 상기 초임계 유체로 상기 입자를 세척하는 단계.
- <53> 여기에서, 상기 초임계 이산화탄소와 상기 용매의 양의 비율(부피비, 몰비 또는 중량비)은 약 1:10 내지 1:50인 것이다.
- <54> 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 물질의 입자 제조를 위해 하기를 포함하는 방법이 제공된다.
- <55> - 극성용매 중 상기 물질의 용액을 질소로 약 140 내지 약 200bar로 가압하는 단계,
- <56> -상기 전달단계 전 및 상기 가압 단계 후의 용액의 압력에 비해 약 20bar에서 100bar 작은 범위의 압력하에 있는 상기 초임계 이산화탄소로 상기 용액을 전달하는 단계,
- <57> - 상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물에 분산되어 있는 상기 물질의 입자 형성 단계,
- <58> - 상기 용매와 상기 초임계 이산화탄소의 혼합물이 초임계 상태를 유지하는 동안, 상기 혼합물로부터 입자를 분리하는 단계.
- <59> 그리고,
- <60> - 상기 초임계 유체로 상기 입자를 세척하는 단계.
- <61> 여기에서, 상기 용매양 및 초임계 이산화탄소의 양의 비율(부피비, 몰비 또는 중량비)는 약 1:10 내지 약 1:50 인 것이며, 상기 전달은 입자가 평균입경이 약 10 내지 약 200nm 또는 약 10 내지 100nm로 형성되고/형성되거나 체적밀도가 약 1 및 50mg/ml보다 크고/크거나 약 10m²보다 큰 비표면적을 갖도록 형성되기에 충분한 속도이다.
- <62> 상기 속도는 약 0.01 내지 100L/s, 또는 약 1 내지 100L/s 또는 약 10 내지 100L/s인 것이다.
- <63> 다른 실시형태에 있어서, 캡슐화된 물질의 입자를 제조하는 방법이 하기와 같이 제공된다.
- <64> a) 제1 용매에 용해된 상기 물질을 단일 분사(single shot)로 상기 물질에 대해 비용매이고 상기 제1 용매와 혼합 가능한 초임계 유체로 전달하는 제1 용액 전달 단계,
- <65> b) 상기 용매 및 상기 초임계 유체의 혼합물에 분산되어 있는 상기 물질의 입자 형성단계,
- <66> c) 제2 용매에 용해된 캡슐화제를 포함하는 제2 용액을 단일 분사(single shot)로 캡슐화제에 대해 비용매이고 제2 용매와 혼합 가능한 초임계 유체로 전달하여 상기 입자가 초임계 유체에 분산되도록 하는 제2 용액 전달 단계,
- <67> 그리고,
- <68> d) 상기 물질의 입자의 적어도 일부분에 대해 상기 캡슐화제를 이용해 코팅을 형성하는 단계.
- <69> c)단계는 a) 단계 후, 바람직하게는 b)단계 후에 수행되어야 한다. 상기 캡슐화제는 캡슐화된 입자가 놓여지는 환경으로부터 상기 물질을 보호하기 위한 보호재(protective material)이거나 상기 캡슐화된 입자의 경구 섭취를 하는 동안 상기 물질의 맛(taste)을 은폐하기 위한 맛 차단재(taste-masking material)일 수 있다. 상기 캡슐화제는 인체에 있어서 생체적합성 및/또는 생물분해성이 있는 것일 수 있다. 생물체 내에서 캡슐화제의 분해

가 지연되는 동안, 코팅된 재료가 방출이 지속되거나 지연되는 것이 달성될 수 있다. 상기 캡슐화제는 하나 또는 그 이상의 지질(lipid) 타입, 폴리에틸렌글리콜 또는 기타 다른 GRAS 부형제(Generally Regarded As Safe excipients)를 포함하거나 또는 이 중 둘의 조합 또는 모두 또는 이러한 것들을 포함한다. 제1 용매는 제2 용매와 같거나 다를 수 있다. 이것은 c) 단계 및 d) 단계를 1회 또는 그 이상(예를 들어, 1,2,3,4 또는 4회 이상) 반복하여 입자 위에 추가적인 층(layers)이 형성되도록 이 실시예를 변형하여 사용할 수 있다. 만일 상기의 단계들이 반복된다면, 각각의 반복차수에서 사용된 상기 용매 및 상기 캡슐화제는 각각 다른 반복 차수에서 사용된 상기 용매 및 상기 캡슐화제와 동일하거나 다를 수 있다. 본 발명은 여기에 기재된 방법에 의해서 만들어지는 층상 입자를 제공한다. 상기 입자는 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 이상의 층을 갖는다. 매회, c)단계가 수행된다. 초임계 유체와 용매의 혼합물이 단일상 바람직하게는 단일 초임계상이도록 상기 입자 및 상기 캡슐화제에 대해서는 비용매이도록 상기 용매의 양과 특성이 정해져야 한다. 따라서, d) 단계에서 형성된 각 코팅은 입자를 완전히 코팅하거나 부분적(예를 들어, 적어도 약 50, 60, 70, 80, 90 또는 95% 코팅)으로 코팅된다.

- <70> 코팅될 고체입자는 용매 중 현탁액으로 준비될 수 있는데, 이 용매는 용해된 캡슐화제를 함유한다. 상기 현탁액은 초임계 유체로 전달될 수 있다. 상기 전달 후에, 상기 캡슐화제는 상기 고체 입자의 적어도 일부분에 코팅을 형성한다. 이러한 코팅 기술에 적합한 고체 입자로는 자성 산화철 입자(magnetic iron oxide particles), 고체 제약적 성분 및 이들의 유도체, 이식 가능한 마이크로 캡슐 및 생체소자, 에리스로포이에틴(erythropoietin), 에포이에틴(epoietin), 사람 줄기 세포(human stem cells), 뉴클레오타이드 및 다른 공동 인자(cofactor)와 같은 치료제(therapeutic agents), 생체 내 이미지 구현(in-vivo imaging)에 사용되는 제제, 및 환경적 손상으로 부터의 보호를 필요로 하는 생물학적 제제를 포함하나, 여기에 한정되는 것은 아니다.
- <71> 따라서, 다른 실시형태에 있어서, 적어도 부분적으로 캡슐화제에 의해 캡슐화된 코어 입자를 포함하는 입자를 제조하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 다음을 포함한다.
- <72> - 용액 중 캡슐화제를 포함하는 용매 중 코어 입자액을 적어도 1회 분사에 의해서 코어 입자와 캡슐화제에 대해서는 비용매이고 상기 용매와는 혼화 가능한 초임계 유체로 전달하는 단계,
- <73> 그리고,
- <74> - 상기 용매와 초임계 유체의 혼합물에 분산되어 있는 입자를 형성하는 단계.
- <75> 본 발명의 다른 실시예에 있어서, 상기 물질은 하나 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 또는 5 이상의 화합물을 포함한다. 초임계 유체로 용액이 전달되는 동안, 이들은 모두 용매 중의 용액 중에 있거나, 이들 중 하나 이상은 현탁액 또는 용매 중 분산되어 있어야 한다. 용액 중에 없는 화합물은 충분히 미세하게 분배되어야 하고, 상기 용매에 충분히 낮은 농도로 있어서 상기 용액이 상기 초임계 유체로 전달되는 것을 방해하지 않아야 한다. 이 실시예에 있어서, 하나 이상의 화합물이 초임계 유체 내에서 공동으로 침전될 수 있다. 상기 공정은 각각 상기 화합물을 포함하는 입자를 형성한다. 예를 들어서, 화합물 중 하나는 하나 또는 그 이상의 활성 물질(예를 들어, 제약적 또는 수의학적 활성 물질)의 캐리어 일 수 있다. 또 다른 예를 들면, 상기 화합물은 시너지적 활성을 보이는 둘 이상의 제약적 화합물들을 포함할 수 있다.
- <76> 또한 하기를 포함하는 물질의 입자를 생산하기 위한 방법이 제공된다.
- <77> - 용매 중 상기 물질의 용액을, 1회 이상의 단일 분사에 의해서 상기 물질에 대해서 비용매이고 상기 용매와 혼화 가능한 초임계 유체로 전달하는 단계,
- <78> 그리고,
- <79> - 상기 용매 및 상기 초임계 유체의 혼합물에 분산되어 있는 상기 입자를 형성하는 단계.
- <80> 상기 초임계 유체는 하나 또는 그 이상의 침전 챔버에 놓여질 수 있다. 상기 분사들은 동일한 또는 다른 침전 챔버에 대해서 이루어질 수 있다. 만일 상기 분사들이 동일한 침전 챔버에 대해 이루어진다면, 이들은 동시에 전달되거나 또는 실질적으로 동시에 전달되어야 한다(예를 들어, 약 0 및 내지 약 500ms 사이에). 이러한 경우에, 충분히 큰 침전을 사용하는 것이 바람직하며, 충분히 넓은 침전 챔버에 있는 상기 초임계 유체에 상기 용액을 전달하는 전달 포인트를 갖기 때문에, 상기 공정에 의해서 형성된 입자의 입경은 단일 분사(single shot)를 통해 수득된 것과 동일하거나 작다. 만일 분사들이 다른 침전 챔버에 대해 이루어진다면, 이들은 동시에 일어나거나 또는 그렇지 않을 수 있다.
- <81> 본 발명의 제2 측면에 있어서, 하기를 포함하는, 물질의 입자를 제조하기 위한 장치가 제공된다.

- <82> - 용매 중 상기 물질의 용액을 수용할 수 있는 가압 주입 챔버(pressurisable injection chamber);
- <83> - 상기 물질에 대해서는 비용매이고 상기 용매와 혼화 가능한 초임계 유체에 대해 초임계 상태를 유지할 수 있고 상기 초임계 유체를 넣을 수 있는 주입 포트(inlet port)가 설치되어 있는 침전 챔버;
- <84> - 주입 밸브가 개방된 조건에서 상기 주입 챔버가 상기 침전 챔버와 이어지고 주입 밸브가 폐쇄된 조건에서 상기 주입 챔버는 상기 침전 챔버와 분리되도록 배치된 주입 밸브를 포함하고, 상기 주입 챔버와 상기 침전 챔버를 연결하는 도관(導管);
- <85> 그리고,
- <86> - 상기 초임계 유체 및 상기 용매의 혼합물이 침전 챔버에서 배출될 수 있도록 침전챔버와 연결된 배출 포트(outlet port).
- <87> 사용상, 상기 주입 챔버는 침전 챔버의 압력보다 큰 압력까지 가압되어야 한다. 상기 주입 챔버와 상기 침전 챔버 간의 압력 차이는 주입 밸브가 개방되었 때, 주입 챔버에 있는 상기 물질의 상기 용액이 분사되어 침전챔버로 재빠른 전달이 일어나도록 클 수 있다.
- <88> 상기 장치는 분무화(atomization)에 영향을 주는 모세관 노즐이나 오리피스(orifice)가 없다. 상기 장치는 상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물이 초임계 상태를 유지하는 동안 상기 혼합물에서 상기 입자를 분리하는 분리 기구를 더 포함할 수 있다. 상기 분리 기구는 예를 들어, 프릿과 같은 필터를 포함할 수 있다. 이것은 침전 챔버의 배출구(포트)에 위치할 수 있으며, 혹은 침전 챔버와 분리되어 차례로 위치할 수 있다.
- <89> 상기 장치는 주입 챔버를 가압하기 위한 가압기(pressuriser)를 포함할 수 있다. 상기 가압기는 주입 챔버에 초임계 유체가 초임계 상태를 유지하는데 필요한 압력보다 더 높은 압력을 가할 수 있도록 하는 것이다.
- <90> 상기 도관은 침전 챔버까지 연장될 수 있다. 상기 도관의 내부 최소 직경은 단일 분사(single shot)에 의해 상기 용액이 상기 초임계 유체로 전달될 수 있도록 충분히 클 수 있다. 이것은 상기 용액이 상기 초임계 유체로 단일 분사(single shot)에 의해 전달되도록, 즉, 신속하게, 즉시 또는 거의 즉시 일어나도록, 충분히 클 수 있다. 상기 도관은 노즐에서 끝날 수 있는데, 상기 노즐은 침전 챔버내에 위치한다. 상기 노즐은 비 모세관 노즐일 수 있다. 이것은 직경이 충분히 크기 때문에 노즐을 통한 상기 용액의 전달이 차단되지 않는다. 상기 도관은 모세관 노즐이나 오리피스(orifice)를 포함하지 않는 것이다.
- <91> 상기 침전 챔버의 부피는 상기 주입 챔버의 부피에 비해 적어도 약 10배이다.
- <92> 적절하게, 상기 조건 중 하나 또는 그 이상이 본 발명의 구체적인 실시형태에서 조합될 수 있다.
- <93> 본 발명의 제3 측면에 있어서, 미립자 물질이 제공된다. 상기 미립자 물질의 입자는 다음을 포함하여 만들어진다.
- <94> - 용매 중 상기 물질의 용액이 단일 분사(single shot)에 의해서 상기 물질에 대해서 비용매이고 상기 용매와는 혼화 가능한 초임계 유체로 전달되는 전달 단계.
- <95> 그리고,
- <96> - 상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물에 분산되어 있는 상기 물질의 입자를 형성하는 단계.
- <97> 상기 초임계 유체와 상기 용매의 양의 비율은 이 비율에서 상기 물질이 상기 초임계 유체와 상기 용매의 혼합물에 대해 낮은 용해도를 갖는 정도인 것이어야 한다.
- <98> 상기 미립자 물질은 본 발명의 제1 측면의 방법에 의해서 제조될 수 있으며, 추가적으로 상기에 기재된 어느 하나 또는 하나 이상의 추가적인 특징을 더 부가한 방법에 의해 제조될 수 있다.
- <99> 상기 미립자 물질의 입자는 평균 입자 크기가 약 100nm 미만일 수 있다. 상기 미립자 물질은 비표면적이 적어도 약 $10\text{m}^2/\text{g}$ 이거나 적어도 약 $20\text{m}^2/\text{g}$ 일 수 있고, 약 $10\text{m}^2/\text{g}$ 에서 약 $100\text{m}^2/\text{g}$ 의 범위에 있을 수 있다. 상기 입자는 성기계 결합된 응집체로 응집될 수 있다. 상기 성긴 응집체는 평균 직경이 약 20 마이크로론보다 적으며, 또는 약 1 내지 20 마이크로론의 범위에 있다.
- <100> 본 발명의 제4 측면에 있어서, 평균 입자 크기가 약 10 내지 약 200nm인 미립자 물질이 제공된다. 상기 미립자 물질은 폐 전달(pulmonary delivery)을 위한 약물(drug)을 포함한다. 상기 미립자 물질은 체적밀도가 약 1 내지

약 50mg/ml 또는 약 5 내지 20mg/ml의 범위이다. 상기 미립자 물질의 비표면적은 약 $10m^2/g$ 보다 크거나 또는 약 $10m^2/g$ 내지 약 $100m^2/g$ 인 것이다. 이것은 평균 직경이 약 20 마이크로론 보다 작거나 또는 약 1 내지 약 20 마이크로론의 범위에 있는 성긴 응집체의 형태이다.

<101> 본 발명의 제5 측면에 있어서, 환자의 병을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 본 발명의 제3 또는 제4 측면에 따른 미립자 물질을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 상기 물질은 병의 치료를 위해 지시된 것이다. 상기 투여는 폐 투여일 수 있다. 이것은 흡입에 의한다. 이것은 비강 흡입 또는 구강 흡입에 의할 수 있다. 상기 미립자 물질은 치료적 또는 수의학적 유효량이 투여될 수 있다. 상기 투여는 자가 투여일 수 있다.

<102> 본 발명의 제6 측면에 있어서, 체적 밀도가 이의 공기역학적 특성이 미립자의 크기(예를 들어 미립자 물질의 입자 크기)보다 체적 밀도에 좌우되도록 충분히 낮은 미립자 물질이 제공된다. 이것은 레이저 회절법(laser diffraction) 및 다단 임팩션(cascade impaction)으로부터 얻은 다양한 입자 크기 분포에 의해 증명된다. 상기 미립자 물질의 체적 밀도는 충분히 낮아서, 이의 공기 역학적 특성은 미립자 물질의 체적 밀도보다 상기 미립자 물질의 평균 기하 입자 직경에 의해 덜 의존적이다. 상기 미립자 물질은 평균 기하 입자 크기가 약 10 내지 200nm일 수 있다. 상기 미립자 물질은 폐 전달을 위한 약물(drug)을 포함할 수 있다. 상기 미립자 물질은 체적 밀도가 약 1 내지 50mg/ml 또는 약 5 내지 약 20mg/ml인 것이다. 상기 미립자 물질의 비표면적은 약 $10m^2/g$ 보다 크거나, 또는 약 10 내지 약 $100m^2/g$ 인 것이다. 이것은 평균 직경이 약 20 마이크로론보다 적거나 또는 약 1 내지 20 마이크로론의 범위인 성긴 응집체의 형태일 수 있다. 상기 미립자 물질은 간단한 흡입 기구를 사용하여 상기 미립자 물질이 환자의 폐에 부분 특이적으로 축적될 수 있는 정도의 체적 밀도로 처리될 수 있다. 상기 미립자 물질은 본 발명의 방법에 의해서 만들어 질 수 있다. 또한 본 발명은 폐 전달을 위한 약물을 탑재한 흡입 기구를 제공한다. 상기 약물은 본 발명의 제3, 제4 또는 제6 측면에 기재된 미립자 물질의 형태인 것이다.

<103> 본 발명에 따른 방법은 상기 미립자 물질이 연속적인 호흡 특히, 후두(laryngeal), 도관(tracheal), 기관지(bronchial) 또는 말초 침착 및 기타 이들에 복합적으로, 흡입으로 인해 전달될 수 있도록 하는 미립자 물질의 특성(체적 밀도, 평균 입자 크기, 입자 크기 분포)을 나타내도록 하기 위해 사용될 수 있다. 이것은 후두 손상 및 성대 재활(vocal cord rehavilitation), 만성폐쇄폐질환(COPD)의 관리, 이식 항거부(allograft anti-rejection)와 같은 국소적 장애에 대한 치료 또는 체순환으로 약제적 제제를 주입하여 장애를 치료하는데 유용하다.

<104> 상기 물질이 질병의 치료를 위한 치료제 제조용으로 지시된, 본 발명의 제3, 제4 또는 제6 측면에 따른, 미립자 물질의 용도를 제공한다.

<105> 발명의 상세한 설명

<106> 본 발명은 극히 낮은 체적 밀도 및 증강된 공기 역학적 성능의 작은 입자를 형성하는 방법에 대한 것이다. 본 발명의 공정은 단일 물질의 입자 또는 둘 또는 그 이상의 물질들의 균일한 혼합물을 포함하는 입자를 제조하는데 사용될 수 있다. 상기 방법은 또한 현탁액을 가공하거나 코팅 어플리케이션(coating application)을 수행하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 공정에 있어서, 모세관 노즐의 부재는 현탁액이 상기 침전 챔버로 주입될 수 있도록 하고, 후속적으로 코팅된 입자를 형성하게 한다. 선행기술은 모세관 노즐을 사용하는데, 이것은 현탁액의 입자때문에 노즐이 막힐 수 있어서 이를 달성하는데 어려움이 있었다.

<107> 본 발명은 용매 중 상기 물질의 용액을 단일 분사(single shot)의 방법으로 초임계 유체로 전달하는 단계를 포함하는 물질의 입자를 제조하는 공정에 대한 것이다. 상기 전달은 단일 다량 주입(single bolus injection)의 형태로 수행된다. 상기 전달은 모액의 전체 부피가 매우 짧은 시간 내에, 또는 거의 동시에, 또는 단일 다량(single bolus)의 방법으로 초임계 유체로 전달되는 형태로 이루어질 수 있다. 상기 초임계 유체는 상기 물질에 대해서는 비용매이고, 상기 용매와는 혼화 가능하다. 상기 전달 단계 다음으로, 상기 물질의 입자가 형성되는데, 상기 입자는 상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물에 분산되어 있다. 이 공정은 ARISE(Atomised Rapid Injection for Solvent Extraction)라고 칭한다.

<108> 본 발명에 있어서, 역용매와 모액의 균일한 혼합물을 얻기 위해 상기 모액 전량(entire volume)이 역용매(초임계 유체)로 동시에 주입되므로, 상기 침전물의 양(bulk)은 유사한 형성율을 나타내어야 하며, 종래기술을 통해 수득된 것에 비해 산출물이 더욱 균일하여야 한다. 본 발명의 상기 문맥에 있어서, 역용매(antisolvent) 및 비용매(non-solvent)는 상호간에 교환하여 사용될 수 있는 것으로 간주된다. 재결정화가 일어날 수 있는 초과량(excess volume)이 생기기 때문에, 핵형성 밀도가 낮아질 수 있고 이것은 침전 형성이 넓은 공간적인 부피에 걸

쳐서 일어나게된다. 낮은 핵형성 밀도는 이전에 수득한 것에 비해 낮은 체적 밀도를 가진 산출물(product)을 형성하도록 한다. 본 발명은 바람직하게는 분무가 노즐(도관) 구멍에 의한 것이 아니고, 또는 적어도 분무에 대한 노즐 구멍의 영향이 다른 것에 비해 상대적으로 적은 방법으로 행하여진다. 이것은 상기 모액이 상기 초임계 유체로의 전달율에 대한 조절 요소(controlling factor)가 아닌 범위에 있는 크기의 노즐을 이용함으로써 달성될 수 있다. 이것은 상기 장비의 디자인을 단순화할 수 있도록 하며, 모세관 노즐을 사용하지 않도록 한다. 상기 주입(injection)은 각가 상기에 따른 단일 노즐(도관)을 통해서 또는 다중 노즐(도관)을 통해서 이루어질 수 있다.

<109> 만일 1회 이상의 단일 분사(single shot)가 사용된다면, 그리고, 만일 상기 분사(shot)가 동일한 침전 챔버에 대해 이루어진다면, 상기 분사들(shots)은 실질적으로 동시에 이루어지거나 또는 동시적으로 이루어져야 한다. 상기 분사들은 앞의 분사에 의해 전달된 용액에서 입자들이 형성되기 전에 다음의 분사가 이루어지도록 충분히 가깝게 일어날 수 있다. 상기 분사는 약 500ms 보다 짧은 시간 동안, 또는 약 400, 300, 200, 100, 50, 20 또는 10ms 보다 짧은 시간 동안, 또는 약 5 내지 약 500ms 이내의 시간 동안, 또는 약 10 내지 500ms, 20 내지 500, 50 내지 500, 100 내지 500, 200 내지 500, 5 내지 200, 5 내지 100, 5 내지 50, 5 내지 20, 20 내지 50, 50 내지 100, 100 내지 200, 200 내지 300, 300 내지 400, 10 내지 100, 10 내지 50 또는 20 내지 50ms, 예를 들어, 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500ms 시간에 이루어질 수 있다. 상기 분사 또는 각 분사의 전달율(rate of delivering)은 상기 용액의 액적이 상기 입자를 형성하기 전에 초임계 유체에 분산될 수 있도록 충분히 빨리 일어날 수 있다. 상기 분사 또는 각 분사의 전달율은 상기 용액의 액적이 상기 입자를 형성하기 전에 초임계 유체에 분산될 수 있도록 충분히 에너지를 부여할 수 있다. 상기 분사 또는 각 분사의 전달율은 상기 전달 후에 초임계 유체 전체에 상기 용액이 분산될 수 있도록 충분히 빠르고/빠르거나 에너지를 부여할 수 있다. 상기 분사 또는 각 분사는 상기 전달 후에 상기 용액의 액적이 상기 초임계 유체 전체에 실질적으로 균일하게 또는 균일하게 분산될 수 있도록 충분히 빠르고/빠르거나 에너지를 부여할 수 있다. 만일 하나 이상의 분사가 전달된다면, 상기 분사들은 동일한 주입 챔버 또는 다른 주입 챔버들로부터 전달될 수 있다. 상기 분사들은 동일한 도관 또는 다른 도관을 통해서 전달될 수 있다. 상기 분사들은 동일한 노즐 또는 다른 노즐을 통해서 침전 챔버(들)로 들어갈 수 있다. 상기 입자들을 제조하는 장치는 상기 용액의 전달의 시간적 조절을 위한 조절기를 포함할 수 있다. 상기 조절기는 프로그램 가능 조절기일 수 있는데, 상기 침전 챔버(들)로 상기 용액의 전달을 조절하는 상기 장치의 상기 하나 이상의 밸브와 전기적으로 연결되어 있는 것이다. 상기 조절기는 또한 상기 장치의 다른 밸브, 예를 들어, 초임계 유체가, 선택적으로 상기 입자와 함께, 침전 챔버로부터 배출되는 밸브를 조절할 수 있다.

<110> 본 발명은 특대형의(oversized) 침전 챔버를 사용함으로써, 침전 챔버에서 농도 구배의 발생이 최소화되도록 하는데 목적이 있다. 상기 침전 챔버를 특대형화하는 것은 또한 단순히 도입된 모액의 부피가 증가됨으로써 공정 재료 처리량을 증가시키게 된다. 이것은 추가적으로 비이상(non-ideality)(즉, 역용매 내의 모액의 포화수준이 초과되는 점)의 한계에 너무 가깝게 조작하지 않고 달성될 수 있다.

<111> 한 측면에 있어서, 본 발명은 역용매 초임계 유체를 담은 침전 챔버로 용매 중 물질의 용액을 주입하고, 상기 물질의 입자를 형성하기 위해 초임계 유체가 상기 용액으로부터 용매를 추출하여 상기 물질의 입자를 형성하는 것을 포함하는, 미립자 형태의 물질을 준비하기 위한 방법을 제공한다. 상기 침전 챔버의 압력과 온도는 각각 초임계 유체의 임계 압력과 임계 온도를 초과하여야 한다. 상기 용액은 단일 분사(single shot)로 주입되거나 또는 하나 이상의 분사(shot), 또는 단일 다량 전달(single bolus delivery) 또는 1회 이상의 다량 전달(bolus delivery)로 주입되어야 한다.

<112> 여기서 사용되는 분사(shot)는 단일 다량 전달(single bolus delivery)에 의해서 상기 용액이 전달되는 것을 의미하거나 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 그 이상의 분사(shot)들에 의해 상기 용액이 전달되거나 또는 단일 부피(single volume)로 다량 전달(bolus deliveries) 전달되는 것을 의미한다. 상기 단일 부피(single volume)는 단일 분사(single shot)의 부피의 3 내지 100 배인 것이다. 따라서, 상기 용액의 분사의 전달은 상기 용액을 전체 분사들이 상기 용액의 액적으로부터 입자를 형성하기 전에 전달되도록 충분히 빨리 전달될 수 있다. 단일 분사(single shot)는 약 0.2 내지 약 20cm³ 부피, 또는 약 0.2 내지 10, 0.2 내지 5, 0.2 내지 2, 0.2 내지 1, 0.5 내지 20, 0.5 내지 10, 0.5 내지 5, 1 내지 20, 5 내지 20, 10 내지 20, 1 내지 5, 5 내지 10, 5 내지 20, 10 내지 20, 5 내지 15 또는 8 내지 12cm³ 인 것을 포함하는데, 예를 들어, 약 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20cm³인 것이다. 1회 이상의 다량 전달(bolus delivery)인 경우에는, 단일 부피로 했을

때, 각 분사(shot) 또는 다량 전달의 부피가 약 $[(0.2 \text{ 내지 약 } 20\text{cm}^3)/\text{분사들의 전체 개수}]$ 일 수 있다.

<113> 상기 전달은 바람직하게는 상기 용액이 초임계 유체로 전달, 예를 들어 분무되고, 그것을 통해 입자가 형성되기 전에 상기 용액의 액적이 분산되는 것이 충분히 빨라야 한다. 따라서, 입자의 형성은 바람직하게는 침전 챔버, 그리고, 상기 초임계 유체의 전체에서 발생된다. 이것은 상기 용액의 용매가 상기 초임계 유체에 의해서 상기 배합(combination)이 상기 입자에 대해 용매로서 불충분할 정도로 희석되는 공정에 의해서 일어나는 것으로 생각된다.

<114> 상기 전달은 상기 침전 챔버내 액적들의 응집을 최소화하거나 방지하는 침전챔버의 조건하일 수 있다. 이것은 상기 침전 챔버 내의 상기 유체의 액적 내에서 핵이 형성되는 것을 촉진하는 조건(압력, 속도)하일 수 있다. 상기 전달은 상기 입자들이 응집된 액적으로부터 형성되지 않도록 하는 침전챔버의 조건에서 일어날 수 있다. 주입챔버에서 침전챔버로 전달되기 전에 상기 용액은 입자가 없어야 한다. 상기 입자가 상기 용매에 부유되어 있고 그 입경이 충분히 작고 농도가 충분히 낮아서 상기 도관이나 노즐을 막지 않거나 또는 일부분만 막는다면 상기 용액내에 입자가 있을 수 있다. 상기 전달은 적어도 상기 물질의 일부가 침전되는, 즉 입자를 형성하는 것이어야 한다. 이것은 상기 물질의 적어도 약 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%이 침전되는 것일 수 있거나, 또는 80 내지 100, 80 내지 99, 80 내지 98, 80 내지 97, 80 내지 96, 80 내지 95, 80 내지 90, 85 내지 100, 90 내지 100, 95 내지 100, 96 내지 100, 97 내지 100, 98 내지 100 또는 99 내지 100%일 수 있다. 상기 전달은 레이저광산란기(laser light scattering apparatus)를 이용하여 측정되었을때, 쌍극분포(bimodal distribution)를 가지는 미립자 물질을 형성하는 것일 수 있다. 상기 바이모달 분포는 두 극들(modes)중 작은 것의 피크가 약 10 내지 200nm인 것이거나 약 20 내지 200, 50 내지 200, 100 내지 200, 10 내지 150, 10 내지 100, 10 내지 50, 10 내지 40, 20 내지 100, 20 내지 50 이거나, 20 내지 40nm, 예를 들어, 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 200nm인 것이고, 두 극들(modes)중 큰 것의 피크가 약 20 마이크로론 보다 적거나 또는 10, 5, 2, 또는 1 마이크로론 보다 적은 것, 또는 약 1 내지 약 20 마이크로론 또는 약 1 내지 10, 1 내지 5, 5 내지 20, 10 내지 20, 2 내지 10 또는 2 내지 5 마이크로론 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 마이크로론이다. 상기 쌍극성(bimodality)은 상기 물질의 입자의 일부 응집이 성긴 응집을 형성하기 때문인 것일 수 있다.

<115> 상기 전달은 적어도 약 0.01L/s의 속도인 것일 수 있거나, 적어도 약 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 또는 20L/s인 것이거나 또는 약 0.01 내지 100, 0.1 내지 100, 0.01 내지 50, 0.01 내지 10, 0.01 내지 5, 0.01 내지 1, 0.01 내지 0.1, 0.1 내지 10, 0.1 내지 1, 1 내지 100, 1 내지 50, 1 내지 25, 1 내지 10, 1 내지 5, 5 내지 100, 20 내지 100, 50 내지 100, 5 내지 50, 10 내지 50, 25 내지 50, 5 내지 20 또는 5 내지 15L/s 이며, 예를 들어, 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100L/s인 것이다. 어떤 상황에서는, 상기 유속(flow rate)은 이보다 높을 수 있는데, 예를 들어, 약 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500L/s이다. 상기 전달은 적어도 약 20bar, 또는 적어도 약 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100 bar, 또는 약 20 내지 100bar 또는 약 20 내지 60, 20 내지 50, 20 내지 30, 30 내지 100, 50 내지 100, 30 내지 70 또는 40 내지 60 bar 높은, 예를 들어, 약 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100 bar의 감압조건하에서 이루어질 수 있다. 상기 유속(flow rate)은 노즐에 따른 감압은 약 10bar 보다 작거나, 약 5, 2, 1, 0.5 또는 0.1 bar보다 작거나 또는 약 0.01 내지 약 10bar, 또는 약 0.01 내지 5, 0.01 내지 2, 0.01 내지 1, 0.01 내지 0.5, 0.1 내지 10, 0.1 내지 5, 0.1 내지 2, 0.1 내지 1, 1 내지 10, 1 내지 5 또는 5 내지 10 bar인 것으로, 예를 들어, 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 bar인 것이다. 상기 전달은 신속하고, 동시에 일어나거나 또는 거의 동시에 일어나는 것일 수 있다. 이것은 약 0.1 내지 500ms, 또는 약 0.1 내지 200, 0.1 내지 100, 0.1 내지 50, 0.1 내지 10, 0.1 내지 5, 0.1 내지 2, 0.1 내지 1, 1 내지 100, 10 내지 100, 50 내지 100, 0.5 내지 10, 0.5 내지 5, 0.5 내지 2, 1 내지 50, 100 내지 500, 200 내지 500, 50 내지 200, 10 내지 200 또는 1 내지 10ms의 공간에서 일어날 수 있으며, 예를 들어, 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500ms인 것이다. 상기 용액을 상기 초임계 유체로 전달하는데 소요되는 시간은 상기 용액의 특성(특히, 점도), 상기 초임계 유체의 특성(특히, 점도), 전달 직전의 상기 용액과 상기 초임계 유체의 압력차 및 기타 다른 요소에 좌우된다. 상기 전달은 상기 전달 이후 상기 용액이 상기 초임계 유체 전체에 분산될 수 있도록 충분히 신속하게 이루어질 수 있

다. 상기 노즐을 통한 상기 용액의 1차원적인 유속은 약 10 내지 500m/s, 또는 약 10 내지 200, 10 내지 100, 10 내지 50, 50 내지 500, 100 내지 500, 200 내지 500, 50 내지 200 또는 100 내지 200m/s으로, 예를 들어, 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500m/s 또는 약 10 미만 이거나 약 100m/s 초과인 것일 수 있다.

<116> 상기 전달 동안, 각 분사는 상기 초입계 유체의 부피로 팽창하는데 적어도 상기 용액 부피의 10배, 또는 적어도 약 15, 20, 25, 30, 35 또는 40배, 또는 상기 용액 부피의 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50배, 또는 약 10 내지 50, 20 내지 50, 30 내지 50, 10 내지 40, 10 내지 30, 20 내지 40 또는 25 내지 35 배로 팽창할 수 있다.

<117> 본 발명은 상기 모액의 전량의 전달이 단일의 신속한 작용에 의해서 달성될 수 있는 구체적인 실시형태를 제공하는 것을 목적으로 한다. 이것은 일반적으로 기존 공정에서 낮은 유속에서 모액을 전달해야 했는데 이러한 필요성을 제거함으로써 공정 시간을 단축시킬 수 있다. 상기 모액의 방출은 가능한한 고도로 활성화되어야 한다. 따라서 상대적으로 큰 구멍(apertures)의 노즐을 통해 매우 높은 유속에서의 상기 모액의 방출은 본 발명에서 상기에 기재한 것과 같이 분무 스프레이의 형태로 개발되었다. 만일 상기 모액이 상기 침전 챔버 전체를 통해 충분히 효과적으로 분산된다면 농도 구배가 작거나 무시할수 있거나 또는 없는 것과 같다고 생각된다. 본 발명의 상기와 같은 신속한 전달 기술은 일반적으로 압축 가스를 이용하여 상기 모액을 단일의 강력한 단계를 통해, 즉 단일 분사(single shot)에 의해 상기 침전 챔버에 주입한다.

<118> 상기 용매와 초입계 유체의 양의 비율은 상기 물질이 상기 용매와 상기 초입계 유체의 상기 비율의 혼합물에 대해 낮은 용해도를 갖는 정도의 것이다. 상기 비율은, 상기 용액이 상기 초입계 유체로 전달된 후 상기 침전챔버에서 유지되는 조건하에서, 상기 비율에 따른 상기 용매와 상기 초입계 유체의 혼합물이 초입계 상태에 있는 것과 같은 것일 수 있다. 따라서, 상기 용매와 상기 초입계 유체의 혼합물은 이의 형성을 따라, 상기 혼합물의 임계 온도 및 임계 압력을 모두 초과할 수 있다. 따라서, 전달의 단계 이전에, 상기 초입계 유체는 임계적 상태에 있는 혼합물, 상기 전달동안 및 전달 직후 형성된 혼합물과는 바람직하게는 충분히 거리가 있다(다르다). 상기 혼합물은 처음에는 균일하거나 또는 단일상 혼합물이어야 한다. 상기 혼합물 내에서 상기 물질의 용해도(solubility)는 충분히 낮아서, 상기 용액에 존재하는 상기 물질의 적어도 약 80%가 침전되거나 또는 적어도 약 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5 또는 99.9% 가 침전되거나, 또는 약 80 내지 100%가 침전되거나, 약 80 내지 95, 80 내지 90, 80 내지 85, 85 내지 100, 90 내지 100, 95 내지 100, 96 내지 100, 97 내지 100, 98 내지 100, 99 내지 100, 85 내지 95 또는 90 내지 95%가 침전된다. 상기 혼합물에서 상기 물질의 용해도는, 전달 이후 상기 온도 및 압력에서, 약 200mg/l보다 낮을 수 있거나, 또는 약 150, 100, 80, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2 또는 1 mg/L 보다 낮거나, 또는 약 0.1 내지 약 200mg/L이거나, 또는 약 0.1 내지 100, 0.1 내지 50, 0.1 내지 20, 0.1 내지 10, 0.1 내지 5, 0.1 내지 2, 0.1 내지 1, 1 내지 200, 10 내지 200, 50 내지 200, 100 내지 200, 1 내지 50, 1 내지 20, 1 내지 10, 1 내지 5 또는 5 내지 50mg/L, 그리고 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, **440**, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 200mg/L이다. 상기 용해도는 약 1mM보다 적거나, 또는 약 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005 or 0.001mM보다 적거나 또는 약 0.001 내지 1mM, 또는 약 0.001 내지 0.1, 0.001 내지 0.01, 0.01 내지 1, 0.1 내지 1, 0.01 내지 0.1 또는 0.005 내지 0.05, 즉, 약 0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5 또는 1mM이다. 상기 물질은 상기 초입계 유체에서 낮거나, 무시할 정도이거나 또는 '0'의 용해도일 수 있다. 이것은 용해도가 약 200mg/l 보다 적거나, 또는 약 150, 100, 80, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2 또는 1 mg/L 보다 적거나, 또는 약 0.1 내지 200mg/L이거나 또는 약 0.1 내지 100, 0.1 내지 50, 0.1 내지 20, 0.1 내지 10, 0.1 내지 5, 0.1 내지 2, 0.1 내지 1, 1 내지 200, 10 내지 200, 50 내지 200, 100 내지 200, 1 내지 50, 1 내지 20, 1 내지 10, 1 내지 5 또는 5 내지 50mg/L이고, 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, **440**, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 200mg/L인 것이다. 상기 용해도는 약 1mM 보다 적거나, 또는 약 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005 또는 0.001mM 보다 적거나, 또는 약 0.001 내지 1mM 이거나, 또는 약 0.001 내지 0.1, 0.001 내지 0.01, 0.01 내지 1, 0.1 내지 1, 0.01 내지 0.1 또는 0.005 내지 0.05이고, 예를 들어 약 0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5 또는 1mM인 것이다. 만일 상기 물질이 성분들(components)의 혼합물이라면, 각각의 성분들은 독립적으로 상기와 같은 낮은 용해도를 가질 수 있다. 상기 초입계 유체에 대한 상기 용매의 비율은 예를 들어서, 부피비, 중량비 또는 몰비로 약 1:10 보다 적거나, 또는 약 1 :15, 1 :20, 1:25, 1 :30, 1 :35, 1:40, 1:45 또는 1:50 보다 적거나, 예를 들어, 약 1:10, 1 :15, 1 :20, 1 :25, 1 :30, 1 :35, 1 :40, 1:45 또는 1:50 보다 적거나 또는 약 1 :10 내지 약 1:50 또는 약 1 :10 내지 1 :40, 1:10 내지 1 :30, 1:10 내지 1 :20, 1:20 내지 1:50, 1 :30 내지 1 :50, 1:20 내지 1 :40 또

는 1:10 그리고 1:30, 예를 들어, 약 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45 또는 1:50 일 수 있다. 상기 초임계 유체는 부피비, 질량비 또는 몰비에 있어서 상기 용매에 비해 과량으로 존재할 수 있다. 이러한 맥락에서 초임계 유체로 전달되기 전 상기 용액내 상기 용매의 부피를 결정하고 전달 전의 상기 초임계 유체의 부피와 이를 비교하여 상기 비율을 결정하여야 한다.

<119> 상기 공정은 추가적으로 상기 용액을 가압하는 단계를 더 포함할 수 있는데, 상기 가압은 상기 용액을 상기 초임계 유체로 전달하기 전, 상기 초임계 유체에 대한 압력보다 높은 정도로 가압하는 것이다. 상기 가스는 상기 용액에 대해 낮거나 무시할 수 있는 정도의 용해도를 가져야 하거나 또는 상기 용액에서 실질적으로 용해되지 않아서 상기 용액이 상기 가스로 인해 가압되는 동안 실질적으로 팽창되지 않는다. 극성 용매를 포함하는 용액을 가압하는데 적당한 가스로는 질소, 헬륨, 네온 또는 아르곤이 포함된다. 이 문맥에서 '실질적으로 용해되지 않는다'고 하는 것은 약 10 부피% 미만의 용해도 또는 약 5, 2, 1, 0.5 또는 0.1% 미만의 용해도 또는 약 10 내지 0.01%, 5 내지 0.01, 1 내지 0.01, 0.5 내지 0.01, 0.1 내지 0.01, 0.05 내지 0.01 또는 1 내지 0.1%의 용해도, 예를 들어, 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 부피% 용해도인 것이다. 상기 용액의 팽창은 약 10 부피% 미만, 또는 약 5, 2, 1, 0.5 또는 0.1% 미만인 것이다. 어떤 경우에서는 상기 팽창은 이보다 더 클 수 있는데, 예를 들어 약 10 내지 50% 또는 약 10 내지 20%인 것이다. 상기 팽창은 약 0 내지 약 20%, 또는 약 0 내지 10, 0 내지 5, 0 내지 2, 0 내지 1, 0 내지 0.5 또는 0 내지 0.2%, 예를 들어, 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20%일 수 있다. 가압에 사용되는 상기 가스는 역압력 챔버에 수용될 수 있는데, 상기 역압력 챔버는 상기 주입챔버와 연결되어 있다. 상기 역압력 챔버는 가스 주입원, 예를 들어 가스 실린더와 연결될 수 있다. 그 외에 상기 가압은 다른 방법을 사용할 수 있다. 예를 들어, 상기 용액은 피스톤을 이용하여 가압될 수 있다. 따라서, 상기 주입 챔버는 피스톤이 구비된 실린더의 형태로 될 수 있다. 상기 용액은 상기 피스톤에 대한 압력을 적용함(예를 들어 수력이나 기계적 압력)으로써 가압될 수 있다. 상기 피스톤과 상기 실린더 사이에는 가림판(seal)이 있을 수 있는데, 상기 가림판은 주입 챔버가 최대 압력에서도 새지 않고 견딜 수 있도록 하는 것이다. 상기 가림판은 상기 주입챔버에서 사용되는 용액에 대해 내성이 있어야 한다.

<120> 상기 가압은 적어도 상기 용액이 상기 초임계 유체로 전달되기 전 상기 초임계 유체의 압력보다 약 20 bar 보다 큰 정도 또는, 적어도 약 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100 bar 보다 큰 정도, 또는 약 20 내지 100 bar 정도 큰 정도 또는 약 20 내지 60, 20 내지 50, 20 내지 30, 30 내지 100, 50 내지 100, 30 내지 70 또는 40 내지 60 bar 큰 정도, 예를 들어 약 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100 bar 보다 큰 정도로 이루어져야 한다. 상기 가압은 약 100 내지 약 250 bar, 또는 약 120 내지 250, 150 내지 250, 200 내지 250, 100 내지 200, 100 내지 150, 100 내지 130, 120 내지 200, 150 내지 200, 120 내지 150 또는 140 내지 170 bar이고 예를 들어 약 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 또는 250 bar 이다. 상기 전달 전에 상기 초임계 유체의 압력은 약 50 내지 약 200 bar, 또는 약 50 내지 150, 50 내지 100, 100 내지 200, 150 내지 200 또는 100 내지 150 bar일 수 있고, 예를 들어, 약 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 200 bar인 것이다. 공통적으로, 상기 공정이 이루어지는 동안 상기 주입 챔버 및 상기 침전 챔버의 압력은 약 ±10 bar 또는 ±9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 bar의 허용 오차(tolerance)에서 제어된다. 상기 초임계 유체의 온도는 상기 물질이 분해되지 않고, 상기 유체가 초임계인 정도인 것이다. 따라서, 이것은 상기 물질의 특성, 상기 압력 및 상기 초임계 유체의 특성에 좌우된다. 공통적으로 상기 온도는 약 10 내지 약 60°C, 또는 약 20 내지 60, 40 내지 60, 10 내지 40, 10 내지 20, 20 내지 50 또는 30 내지 50°C, 예를 들어, 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 또는 60°C일 것이다. 본 발명의 상기 장치(apparatus)는 상기와 같은 적절한 온도를 유지하기 위한 기구(device)를 포함할 수 있다. 이것은 예를 들어, 조(bath) 즉, 수조(water bath)이고, 상기 조(bath)는 온도 제어기를 구비하여야 한다. 상기 조(bath)(또는 다른 온도 유지 장치)는 2°C 또는 약 1.5, 1, 0.5, 0.2 또는 0.1°C 이내에서 온도를 유지할 수 있는 것이다.

<121> 편리하게는 상기 전달 단계는 주입 밸브를 열어 상기 용액이 상기 초임계 유체와 결합하도록 하는 것으로 구성될 수 있다. 상기 주입 밸브는 상기 용액이 신속한 전달을 용이하게 할 수 있도록 신속하게 개방될 수 있는 것이어야 한다. 예를 들어, 볼 밸브(ball valve), 솔레노이드 밸브 또는 기타 다른 밸브로서 신속한 발동 작용(actuation)이 가능한 것이어야 한다. 따라서, 상기 용액과 상기 초임계 유체 사이의 상기 압력 구배 하에서, 상기 용액은 신속하게 상기 초임계 유체 내로 추진되고, 이로서 미세한 액적들이 상기 초임계 유체에 전체적으로 분산된다. 상기 입자들이 상기 액적으로부터 형성됨으로써, 상기 입자들은 상기 용매 및 상기 초임계 유체의 혼합물의 전체에 형성된다. 이것은 매우 미세한 입자를 형성할 수 있도록 하며 상대적으로 입도 분포는 작다.

상기 입자는 입경이 평균 약 100nm 보다 작거나 또는 약 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30 또는 20nm보다 작거나, 또는 약 20 내지 100, 40 내지 100, 60 내지 100, 20 내지 80, 20 내지 60, 20 내지 40, 20 내지 60 또는 30 내지 50nm 이거나 또는 평균입경이 약 20, 30, 40, 50, 60, 60, 80, 90 or 100nm 일 수 있다. 이들은 약 5 또는 약 4, 3, 2.5, 2, 1.5, 1.4, 1.3 또는 1.2 미만인 다분산도(polydispersity)(수 평균 입자 크기로 무게 평균 입자 크기를 나눈 값으로 정의됨)를 가질 수 있다. 상기 입자는 응집을 형성할 수 있다. 상기 응집은 응집간의 결합이 성길 수 있다. 상기 응집은 평균 입경이 약 20 마이크로미터 미만이거나, 또는 약 15, 10, 5, 2 또는 1 마이크로미터 미만이거나, 또는 약 1 내지 20, 1 내지 10, 1 내지 5, 5 내지 20, 10 내지 20, 1 내지 2, 2 내지 5 또는 5 내지 10 마이크로미터이고, 입경이 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 1.5, 16, 17, 18, 19 또는 20 마이크로미터인 것이다. 이들은 d(0.9)에서 d(0.5)의 비율을 가지며, 광산란(light scattering)의 방법으로 측정된 결과, 약 1.1 내지 10, 또는 약 1.5 내지 10, 2 내지 10, 5 내지 10, 1.1 내지 2, 1.1 내지 1.5 또는 1.2 내지 1.5, 예를 들어 약 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10, 또는 선택적으로 10 이상이다.

<122> 상기 전달 동안, 상기 용액이 최초에는 초임계 유체보다 높은 압력조건에 있기 때문에 상기 주입 챔버 내의 상기 압력은 증가될 것이다. 상기 압력 증가는 상기 주입 챔버와 상기 침전챔버의 압력차 및 상대적인 부피에 좌우될 것이다. 상기 증가는 약 1 내지 10 bar, 또는 약 1 내지 5, 1 내지 2, 2 내지 10, 5 내지 10, 2 내지 8 또는 2 내지 5 bar, 즉, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 bar이다.

<123> 상기 공정은 추가적으로 상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물에서 상기 입자를 분리하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 분리단계는 침강(settling), 원심분리(centrifuging), 여과(filtering) 또는 분리 단계를 위한 기타 다른 공정이 포함될 수 있다. 상기 분리단계는 상기 초임계 유체가 초임계 상태를 유지하는 동안 수행되는 것이 바람직하다. 이것은 상기 입자를 상기 용매로부터 분리하는 것을 촉진하여 상기 입자가 대기압으로 감압될 때, 상기 입자는 실질적으로 용매에서 유리된다. 이것은 입자의 재용해를 방지하고, 상기 용매의 존재로 인해 입자에 영향을 줄 수 있는 독성을 방지한다. 상기 공정은 추가적으로 입자를 감압하기 전에 초임계 유체로 상기 입자를 세척하는 단계를 포함할 수 있다. 따라서, 상기 입자를 초임계 유체로부터 분리한 후, 초임계 유체를 추가하여 침전 챔버를 통과시켜 입자와 접촉시킬 수 있다. 이것은 상기한 바와 같이 상기 입자로부터 분리된다. 이 공정은 입자에 남아있는 미량의 용매를 제거하도록 돕는다. 이 분리 단계는 바람직하게는 여과를 수반한다. 이것은 상기 침전 챔버의 방출 포트에 구비된 또는 상기 침전 챔버의 상기 방출 포트에서 나온 라인에 구비된 프릿 또는 유사한 필터를 이용하여 수행될 수 있다. 따라서 상기 프릿 또는 필터는 일종의 인-라인 필터(in-line filter)이다. 상기 프릿 또는 필터는 상기 초임계 유체, 그리고 바람직하게는 상기 용매에 대해 비활성이고 불용성이어야 한다. 이것은 예를 들어 소결유리(sintered glass) 또는 메탈 프릿인 것이다. 이것은 형성된 응집의 크기에 따라 약 5 마이크로미터 미만 또는 약 4, 3, 2, 1, 0.5 또는 0.1 마이크로미터 미만, 또는 약 0.1 내지 5, 0.5 내지 5, 1 내지 5, 2 내지 5, 0.5 내지 5, 1 내지 5 또는 2 내지 5의 즉, 약 0.1, 0.2, 0.45, 0.5, 0.7, 1, 2, 3, 4 또는 5 마이크로미터인 입자 크기 제한을 가진다. 상기 필터 또는 프릿에서 초임계 조건을 유지하는 동안 상기 필터 또는 프릿을 통해 흐르게 하기 위해 상기 필터 또는 프릿으로부터 아랫부분에는 밸브, 즉 니들밸브를 둘 수 있다.

<124> 상기 공정은 추가적으로 상기 분리 후에 대기압까지 상기 입자를 감압하는 단계를 더 포함할 수 있다.

<125> 여기에서 사용된 상기 "초임계 유체"라는 용어는 동시에 임계 압력인 P_c 및 임계 온도인 T_c 조건에서의 또는 그 이상인 유체를 말한다. 상기 초임계 유체는 압력이 P_c 의 약 1.01 내지 10배 또는 1.1 내지 10, 1.2 내지 10, 1.3 내지 10, 1.4 내지 10, 1.5 내지 10, 1.6 내지 10, 1.7 내지 10, 1.8 내지 10, 1.9 내지 10, 2 내지 10, 3 내지 10, 4 내지 10, 5 내지 10, 1.01 내지 5, 1.01 내지 2, 1.01 내지 1.5, 1.01 내지 1.1, 1.01 내지 1.05, 1.1 내지 1 or 1.1 내지 1.5배 즉, 약 1.01, 1.02, 1.03, 1.04, 1.05, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 배인 것이다. 이것은 T_c (켈빈온도)의 약 1.01 내지 약 4 배의 온도, 또는 약 1.1 내지 4, 2 내지 4, 3 내지 4, 1.01 내지 3, 1.01 내지 2, 1.01 내지 1.5, 1.01 내지 1.1, 1.01 내지 1.05, 1.1 내지 1 또는 1.1 내지 1.5 배, 즉, 약 1.01, 1.02, 1.03, 1.04, 1.05, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 3 또는 4 배의 온도에서 유지될 수 있다. 상기 초임계 유체는 초임계 이산화탄소 또는 초임계 이산화탄소와 알콜(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올 또는 이들 중 하나 이상)의 혼합물일 수 있다. 만일 혼합물이 사용된다면, 이것은 상기 혼합물이 초임계 혼합물을 형성하는 것과 같은 비율인 것이어야 한다. 이산화탄소 내의 알콜(또는 다른 변형물)의 몰 분율은 약 0.4 미만일 수 있거나, 약

0.3, 0.2, 0.1 또는 0.05 미만일 수 있거나 또는 약 0 내지 약 0.4, 또는 약 0 내지 0.3, 0 내지 0.2, 0 내지 0.1, 0.1 내지 0.4, 0.2 내지 0.4 또는 0.1 내지 0.3 이고, 약 0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35 또는 0.4인 것이다. 사용가능한 다른 초임계 유체로는 초임계 질소, 일산화 질소, 육불화황, 제논, 에탄, 에틸렌, 클로로트리플루오로메탄, 클로로디플루오로메탄, 디클로로메탄, 트리플루오로메탄, 헬륨, 네온 또는 이들 중 둘 또는 그 이상의 초임계 혼합물, 또는 이들과 이산화탄소의 초임계 혼합물이 포함된다. 상기 초임계 유체는 상기 유체가 본 발명에서 사용되는 조건 하에서 초임계인, 적절한 비율에서의 변형물을 포함할 수 있다. 상기 변형물은 예를 들어, 유기 액체 예를 들어 알콜 및 에테르, 에스테르 또는 다른 유기 액체일 수 있다. 본 발명에서 초임계 유체의 사용의 장점은 이들이 점도가 낮다는 사실을 포함한다. 이것은 입자를 형성하는 동안 상기 용매와 상기 초임계 유체가 매우 빠르게 혼합되도록 한다. 이것이 액적의 융합(coalescence)의 가능성을 감소시켜 작고 비교적 균일한 크기의 입자를 형성하도록 한다고 생각되어진다. 상기 초임계 유체의 점도는 약 0.1 cP 미만 또는 약 0.05, 0.02, 0.01 또는 0.005cP 미만, 또는 약 0.001 내지 0.1 cP 또는 약 0.001 내지 0.01, 0.01 내지 0.1, 0.005 내지 0.05, 0.05 내지 0.01 또는 0.01 내지 0.05이고, 약 0.001, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.015, 0.02, 0.025, 0.03, 0.035, 0.04, 0.045, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09 또는 0.1cP일 수 있다. 예를 들어, 상기 초임계 이산화탄소의 점도는 약 0.004cP이고, 약 0.3 몰분율 에탄올을 가진 초임계 이산화탄소의 점도는 약 0.04cP이다. 초임계 유체의 이용의 다른 장점은, 대기압까지 압력을 감소시키는 경우, 이들이 가스 상태로 변환되어 상기 고체 입자로부터 쉽게 분리된다는 것이다. 상기 초임계 유체는 입자가 만들어지는 상기 물질에 대해 비용매이어야 한다. 이것은 대부분의 물질은 용매에 대해서 한정된 용해성을 갖는 것으로 이해될 것이다. 이러한 맥락에서, 상기 '비용매'라는 용어는 상기 물질이 상기 초임계 유체에 대한 용해도가 매우 낮다는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 이것은 예를 들어, 약 10mg/L 미만, 또는 약 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.5 또는 0.1mg/L 미만이고, 약 0.1 내지 약 10mg/L, 또는 약 0.01 내지 5, 0.01 내지 1, 0.01 내지 5, 0.5 내지 10, 1 내지 10, 1 내지 5 또는 0.5 내지 5, 예를 들어, 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10mg/L 이다. 이것은 상기 물질의 상기 입자가 입자의 실질적인 양의 손실 없이 상기 초임계 유체로 세척될 수 있을 만큼 충분히 낮을 수 있다. 즉, 그의 10% 이상의 손실은 없이, 또는 그의 5, 2, 1, 0.5, 0.2, 또는 0.1% 미만으로).

<126> 상기 용매는 극성용매일 수 있다. 이것은 비수용성용매일 수 있다. 이것은 비양자성 용매일 수 있다. 이것은 예를 들어 디메틸 설펝사이드, 디메틸 포름아미드, N-메틸 피롤리돈, 헥사메틸 포스포라미드, 프로필렌 카보네이트, 디클로로메탄 또는 기타 다른 용매, 또는 이들 중 둘 또는 그 이상의 혼합물일 수 있다. 상기 용매는 입자가 만들어지는 물질을 용해할 수 있어야 한다. 상기 용매 및 상기 초임계 유체는 다음에 계속되는 단일 분사(single shot) 또는 1회 이상의 분사 방법으로 상기 용액을 주입 챔버로 전달할 때 존재하는 그 비율에서 혼합가능한 것일 수 있다. 이들은 모든 비율에서 혼합가능하거나, 이들은 모든 비율에서 혼합불가능할 수 있다(즉, 이들은 단지 일부 비율에서 잘 혼합될 수 있다).

<127> 상기 물질은 결정질이거나 비결정질이거나 또는 부분적으로 결정질이다. 이것은 물질의 혼합물이거나 또는 순수한 물질일 수 있다. 이것은 유기 또는 유기 금속, 폴리머, 올리고머 또는 모노머, 친수성, 소수성 또는 양매성 물질일 수 있다. 상기 물질은 제약적 활성 물질 또는 수의학적 활성 물질이거나 이들을 포함할 수 있다. 이것은 약물일 수 있다. 이것은 단백질, 펩타이드, 폴리사카라이드, 효소, 항체, 항체 단편(antibody fragment) 또는 기타 다른 타입의 물질일 수 있다. 상기 물질은 예를 들어, 인슐린 또는 이와 유사체(analogue), 에리트로포이에틴(erythropoietin) 또는 이와 유사체, 에포이에틴(epoietin) 또는 이와 유사체, 하이드록시프로필 베타 사이클로덱스트린, 부데소니드(budesonide) 또는 유드라짓(Eudragit S100)일 수 있다. 상기 물질은 환자의 병(condition)을 치료하는 데 사용되거나 사용될 수 있는 것이며, 상기 치료는 상기 미립자 물질을 흡입하는 것을 포함하며, 상기 물질은 상기 병의 치료용으로 지시된 것이다. 상기 환자는 사람일 수 있다. 상기 환자는 포유동물일 수 있다. 상기 환자는 사람이 아닌 포유동물 예를 들어 개, 고양이, 말, 소 또는 황소 등일 수 있다. 상기 병은 예를 들어, 당뇨병, 천식 또는 기타 다른 미립자 물질의 흡입에 의해 치료될 수 있는 병일 수 있다. 상기 물질은 흡입 예를 들어 코로 흡입하여 투여될 수 있다.코 흡입을 위한 물질은 주로 장으로 투여되는 물질에 요구되는 위내성이 요구되지 않는다. 코흡입을 위한 물질은 점액섬모 청소능(mucociliary clearance)을 감소하기 위해 그리고 코로 투여되는 물질의 재현가능한 생체이용성(bioavailability)을 달성하기 위해 주로 약 5 마이크론 미만의 입경이 요구된다. 본 발명은 투여될 미립자 물질을 제한하지 않는다. 상기 물질은 치료제일 수 있다. 상기 치료제는 약물, 생물학적으로 활성이 있는 펩타이드(모노펩타이드, 디펩타이드, 올리고펩타이드 또는 폴리펩타이드 예를 들어, 테스토스테론(testosterone), 난드로렌(nandrolene), 메노트로핀(menotropins), 프로게스테론(progesterone), 인슐린(insulin) 및 유로폴트로핀(urofollitropin), 에리트로포이에틴(erythropoietin) 및 에포이에틴(epoietin)와 같은 호르몬, 인터페론-알파, 인터페론-베타, 인터페론 감마, 인터루킨-1, 인터루킨-2,

인터루킨-4 및 인터루킨 8과 같은 림포카인(lyphokines), 알파-글로불린, 베타-글로불린, 감마-글로불린 및 면역 글로불린 예를 들어, 폴리발렌트 IgG 또는 특정 IgG, IgA 및 IgM과 같은 글로불린, 예를 들어 항과상풍 항체 (antitetanus antibodies, 사람의 혈청 알부민 및 오발부민과 같은 알부민), 백신(예를 들어, 펩타이드 항원 및 독성을 감소시킨 미생물 및 바이러스 예를 들어, 장관 독소원성 대장균의 이열성 장독소의 B 서브유닛, 콜레라 독성의 B-서브유닛, 장 병원균의 캡슐형 항원, 장 병원균의 섬모(fimbriae)나 선모(pili), HIV 표면 항원, 먼지 알레르기 항원 및 진드기 알레르기 항원), 또는 기타 다른 성분일 수 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 약물의 예로는 심장혈관계에 작용하는 약물(예를 들어, 리도카인(lidocaine), 아데노신(adenosine), 도부타민(dobutamine), 도파민(dopamine), 에피네프린(epinephrine), 노르에피네프린(norepinephrine), 펜톨아민(phentolamine)), 중앙신경계에 작용하는 약물(예를 들어, 독사프람(doxapram), 알펜타닐(alfentanil), 데조신(dezocin), 날부핀(nalbuphine), 부프레노핀(buprenorphine), 날록손(naloxone), 케토롤락(ketorolac), 미다졸람(midazolam), 프로포폴(propofol), 메타큐린(metacurine), 미바큐리움(mivacurium), 숙시닐콜린(succinylcholine)), 항종양 약물(예를 들어, 시타라빈(cytarabine), 미토마이신(mitomycin), 독소루비신(doxorubicin), 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine) 및 항생제(메티실린(methicillin), 메즈로실린(mezlocillin), 피페라실린(piperacillin), 세토시틴(cetoxitin), 세포니시드(cefonicid), 세프메타졸(cefmetazole) 및 아스트레오남(aztreonam))이 포함된다. 상기 치료제가 인슐린인 경우에 본 발명의 상기 미립자 물질은 당뇨병의 치료에 유용할 수 있다. 상기 환자에게 투여되는 상기 물질의 양은 치료대상체의 나이, 몸무게 및 성별 뿐만 아니라 상기 미립자 물질, 치료대상인 상기 질병 또는 상태에 크게 좌우될 수 있다.

<128> 구체적인 일 실시형태에서 상기 물질은 제조제, 살충제, 쥐약, 살균제(fungicide) 또는 기타 다른 물질일 수 있다.

<129> 본 발명의 공정은 코팅된 입자를 형성하는데 사용될 수 있다. 상기 입자는 부분적으로 코팅될 수 있다. 상기 입자는 완전히 코팅될 수 있다. 상기 입자는 캡슐화제에 의해서 코팅될 수 있다. 상기 입자는 적어도 부분적으로 캡슐화제에 의해서 캡슐화 될 수 있다. 이러한 입자는 발명의 다른 실시형태에 의해 이루어질 수 있다.

<130> 일 실시형태에서, 상기 공정은 용매 중 코어 입자의 분산액을 상기 초임계 유체로 전달되는 단계를 포함할 수 있으며, 상기 분산액은 용액 중 상기 캡슐화제를 포함하는 것이며, 상기 초임계 유체는 상기 코어 입자 및 상기 캡슐화제에 대해 비용매이며, 상기 용매와는 혼화가능하다. 상기 입자가 형성되면서, 상기 입자는 상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물에 분산된다. 따라서, 상기 분산액이 상기 초임계 유체로 주입되면서, 상기 캡슐화제는 상기 코어 입자 주변에 코팅 또는 부분적인 코팅을 형성한다. 상기 분산액은 현탁액일 수 있다. 이것은 콜로이드 분산액일 수 있다. 상기 분산액 중에서 상기 코어 입자와 상기 캡슐화제의 비율은 중량비 또는 몰비에 따라 약 1:20 내지 약 20:1일 수 있다. 이것은 예를 들어, 약 1:10 내지 10:1, 1:5 내지 5:1, 1:2 내지 2:1, 1:20 내지 1:1, 1:1 내지 20:1, 1:5 내지 1:1 또는 1:1 및 5:1, 그리고, 약 20:1, 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1.5:1, 1 :1, 1 :1.5, 1 :2, 1 :3, 1 :4, 1:5, 1:10 또는 1 :20, 또는 기타 다른 바람직한 비율일 수 있다. 상기 실시형태는 적절한 용매에 용해되기 어려운 코어 입자에 대해 유용하다. 이러한 코어 입자는 염, 금속, 예를 들면, 산화철, 철과 같은 무기 입자가 포함된다. 이 경우에, 상기 캡슐화제는 폴리머 재료일 수 있으며, 또는 상기와 같은 본 발명에 따른 입자로 만들어지는 물질일 수 있다.

<131> 다른 실시 형태에 있어서, 상기 코어 입자는 본 발명의 공정을 이용하여 제조된다. 따라서 적절한 공정은 제1 용매에 용해된 물질을 포함하는 제1 용액을 초임계 유체로 전달하는 단계를 포함하는데, 상기 초임계 유체는 상기 물질에 대해서 비용매이고 상기 제1 용매와 혼화 가능하다. 이것은 상기 물질의 코어 입자를 형성하는 결과를 가져오는데, 상기 입자는 상기 용매 및 상기 초임계 유체의 혼합물에 분산되어 있는 것이다. 다음으로, 제2 용매에 용해되어 있는 캡슐화제를 포함한 제2 용액이 분산된 입자를 가진 상기 초임계 유체로 전달되는데, 상기 초임계 유체는 상기 캡슐화제에 대해서는 비용매이고, 상기 제2 용매와는 혼화 가능하다. 그렇게 한 후 상기 물질의 상기 입자의 적어도 일부분에 대해 상기 캡슐화제의 코팅(부분적 또는 완전한 코팅)이 형성된다. 따라서, 이 실시형태에서는, 상기 코어 입자가 본 발명의 공정을 이용하여 이 공정 내에서 형성되며(in situ), 그런 후 상기 공정은 캡슐화제의 상기 코팅을 형성하기 위해 다시 사용된다. 물질과 캡슐화제의 비율은 앞서 기술한 코팅되는 입자를 형성하는 실시 형태에 기재한 것과 같다. 이 실시 형태는 적절한 용매에 쉽게 용해되는 물질을 포함하는 코어 입자에서 코팅된 입자를 제조하는데 적절하다. 이것은 예를 들어, 약물의 입자 상에 서방(slow release) 또는 제어 방출에 의한 도포가 사용될 수 있다. 이러한 경우에, 적절한 코팅은 상기 코어 입자의 상기 물질의 방출을 제어할 수 있는 폴리머일 수 있다.

<132> 상기 방법을 이용하여 물질의 입자를 제조하는 적절한 장치는 가압이 가능한 주입 챔버 및 침전 챔버를 포함한다. 도관은 상기 주입챔버와 상기 침전챔버를 연결하며, 주입 밸브가 구비되어 있어서 상기 밸브가 개방되면 상

기 주입챔버는 상기 침전챔버와 연결되고, 상기 밸브를 잠그면 상기 주입 챔버는 상기 침전 챔버로부터 차단된다. 상기 침전챔버는 초임계 유체의 초임계 상태(온도 및 압력)를 유지할 수 있는 것이어야 한다. 따라서 상기 침전 챔버는 온도 조절기가 구비되어 있을 수 있다. 이것은 전기적인 조절기이거나 또는 상기 침전 챔버가 적어도 부분적으로 담겨질 수 있는 가온조(heated bath)(예를 들어 수조)일 수 있다. 상기 침전 챔버는 상기 초임계 유체원(source of the supercritical fluid)와 연결된 주입 포트 및 초임계 유체를 배출할 수 있도록 한 배출 포트가 있어야 한다.

- <133> 상기 도관은 튜브나 파이프일 수 있다. 이것은 주입 밸브를 포함하는데, 상기 주입 밸브가 개방되면 액체(liquid)가 상기 도관을 통과하고, 상기 주입 밸브가 잠기면 상기 도관을 통해 액체가 통과되지 못한다.
- <134> 따라서, 상기 주입 챔버는 상기 용액으로 채워지고 상기 밸브가 잠긴 상태에서 상기 침전챔버의 압력보다 높게 가압되며, 상기 밸브가 개방되면 상기 용액이 상기 주입 챔버에서 상기 침전챔버로 매우 신속하게 분출되고, 따라서, 상기 침전 챔버에 상기 용액의 매우 미세한 분무가 형성된다.
- <135> 본 발명에 있어서, 상대적으로 넓은 입구목(access neck)을 가진 침전 챔버를 사용하여 침전물 및 모액의 분무 패턴의 침전물을 시각화하는 것이 편리하다. 넓은 입구는 또한 침전의 회수를 편리하게 한다.
- <136> 일 실시 형태에 있어서, 상기 침전 챔버는 초임계 유체를 주입하기 위한 포트, 상기 모액의 주입을 위한 포트(예를 들어 도관), 압력 모니터링을 위한 포트 및 상기 챔버로부터 초임계 유체를 배출하기 위한 포트를 포함한다.
- <137> 상기 주입 챔버는 상기 공정에 사용되는 조건이나 물질에 대해 물리적으로 및 화학적으로 내성이 있는 적절한 물질로 이루어질 수 있다. 적절한 물질은 12.57 mm O.D.의 스테인레스스틸 배관이다. 상기 배관의 길이는 모액의 바람직한 부피, 예를 들어 10ml를 담을 수 있도록 선택될 수 있다.
- <138> 상기 주입 챔버의 내부 표면은 바람직하게는 평활하여 상기 챔버의 측면을 따라 상기 모액이 정체되는 것이 최소화되어, 용액의 최대량이 상기 침전챔버로 전달되도록 하여야 한다. 따라서, 상기 주입 챔버의 상기 내부 표면은 고 경면 마감(high mirror finish)으로 처리할 수 있다.
- <139> 상기 주입 챔버와 상기 침전챔버는 갑작스런 압력 변화를 견딜 수 있어야 하며 이에 따라 구성되어야 한다. 적절하게는 300ml 크기의 볼트 밀폐 용기가 압력쇼크를 견딜 수 있으며, 침전챔버로서 사용될 수 있다.
- <140> 필요한 역압력 가스의 일정량에 있어서, 더 적은 부피가 더 높은 압력을 의미하기 때문에 상기 모액을 가압하는데 사용되는 가스의 부피를 늘리는 것은 상기 활성화된 전달에 요구되는 압력을 감소시킨다. 또한 상기 가스의 부피를 최대화하기 위해서, 역압력 챔버 내의 압력의 조절이 덜 필요하다. 본 발명의 구체적인 일 실시 형태에 있어서, 150ml의 역-압력 챔버(휘트니(whitey) 150ml 표본 실린더)를 상기 주입 챔버에 직접 연결시켰다.
- <141> 역압력 가스는 필요한 작동 압력내에서 액화되지 않는 것이 바람직하다(예를 들어, 25℃ 내지 40℃에서 약 1 내지 약 200bar의 범위 내). 또한 상기 역압력 가스는 상기 모액과 함께 상호작용하지 않고, 상기 모액(특히 용매)은 상기 가스로 과도하게 증발되지 않는다. 질소는 많은 유기 용액의 액상에 대한 용해도가 낮으며 상기 질소(증발)에 있어서 유기 증기의 용해도는 압력이 증가할수록 낮아진다. 따라서, 주입 챔버에서 사용되는 높은 압력에서 용매가 질소 가스로 증발되는 것은 그만큼 낮을 것으로 예상된다. 따라서, 질소는 본 발명에서 사용하는데 적절한 역-압력 가스이다.
- <142> 상기 장치는 추가적으로 상기 입자를 상기 초임계 유체가 초임계 상태를 유지하는 동안 상기 용매와 상기 초임계 유체의 혼합물로부터 분리하는 분리 장치를 더 포함할 수 있다. 상기한 바와 같이 이것은 입자를 여과하는데 필요한 필터 예를 들어 프릿일 수 있다. 이것은 상기 유체의 초임계 상태에서 분리가 일어나도록 적절한 밸브 및/또는 압력 조절기를 포함하여야 한다. 상기 기구는 상기 초임계 유체로부터 걸러진 상기 입자를 회수하기 위해 접근 가능하도록 설계되어야 한다. 이것은 스크류 피팅(screw fitting) 또는 이와 유사한 방법에 의할 수 있다.
- <143> 상기 기구는 상기 주입 챔버를 가압하기 위한 가압기를 포함할 수 있다. 이것은 예를 들어 가스의 높은 압력원을 포함한다. 상기 주입 챔버는 또한 상기 용액을 상기 챔버에 수용할 수 있는 수단을 가지고 있어야 한다. 이것은 예를 들어 개방가능한 삽입 포트일 수 있으며, 또는 재밀폐가 가능한 격막 포트를 포함할 수 있거나 또는 다른 적절한 수단일 수 있다.
- <144> 상기 도관은 상기 침전챔버까지 연장되어 있다. 이것의 길이는 결정적인 것은 아니지만, 약 5 내지 50mm 길이로 상기 챔버로 연장되어 있다. 이것은 약 5 내지 30, 5 내지 20, 5 내지 10, 10 내지 50, 20 내지 50, 30 내지

50 또는 20 내지 40mm의 길이로 상기 챔버까지 연장되어 있는데, 예를 들어 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50mm인 것이다. 상기 도관의 최소 내부 직경은 상기 용액을 상기 초임계 유체로 단일 분사로 전달할 수 있도록 충분히 클 수 있다. 이것은 상기 용액을 상기 초임계 유체로 신속하게, 즉시 또는 거의 즉시 전달할 수 있도록 충분히 클 수 있다. 일반적으로 상기 직경은 약 0.5 내지 2mm 또는 약 0.5 내지 1.5, 0.5 내지 1, 1 내지 2 또는 1 내지 1.5mm, 예를 들어 약 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 또는 2mm인 것이다. 상기 직경은 상기와 같이 상기 용액이 분출되어 신속하게 상기 침전 챔버로 이동될 수 있을 정도로 충분히 커야 한다. 본 발명의 장점은 모세관 노즐을 사용(기존의 장치에서 사용되고 있다)하지 않더라도 상기 모액의 분무화가 일어날 수 있는 것이다. 모세관 노즐팁(capillary nozzle tips)에서 특유하게 발생하는 높은 핵형성 밀도는 체적 밀도가 높은 산출물로 이어진다. 또한, 상기 모세관 노즐의 부존재는 공정집적화(process intensification)에서 노즐 분사의 효과를 제거함으로써 공정의 확장성을 향상시킨다(즉, 최적화 또는 스케일 업(scale-up)). 본 발명의 구체적인 몇 가지 실시 형태에 있어서, 상기 주입 챔버는 상기 침전 챔버의 윗부분에 직접 연결되고 볼(ball) 밸브에 의해서 거기에 연결된다. 이 배치는 도관의 굴곡(bend)이 적어지게 되므로 상기 모액이 상기 주입 챔버에서 상기 침전 챔버를 통과하면서 도관의 굴곡(bend)에 의해 상기 모액의 흐름의 활성(energy)이 낮아지는 것이 방지된다. 따라서 상기 도관은 직선 또는 실질적으로 직선일 수 있다. 이것은 굴곡을 가지고 있지 않을 수 있다.

<145> 상기 침전 챔버의 부피는 상기 주입 챔버의 부피에 비해 적어도 약 10배인 것일 수 있다. 상기 주입 챔버 및 상기 침전 챔버의 부피간 비율은 약 10 내지 약 50, 또는 약 10 내지 40, 10 내지 30, 10 내지 20, 20 내지 50, 30 내지 50 또는 20 내지 40이며, 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50일 수 있다. 어떤 실시 형태에 있어서, 상기 주입 챔버는 약 2 내지 약 20cm³의 부피이며, 또는 약 2 내지 10, 2 내지 5, 5 내지 20, 10 내지 20, 5 내지 15 또는 8 내지 12cm³이며, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20cm³이다. 상기 침전 챔버의 부피는 약 200 내지 500cm³이거나, 또는 약 200 내지 400, 200 내지 300, 300 내지 500, 400 내지 500, 250 내지 400 또는 250 내지 350cm³인 것이며, 예를 들어 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500cm³인 것이다.

<146> 더 많은 부피의 산출물을 얻도록 장치의 규모를 크게하기 위해, 상기의 장치를 복수로 할 수 있다. 따라서, x 요소에 의해서 생산율을 증가시키기 위해 상기 장치는 x 개가 있을 수 있다. 또는 상기 다중(즉, x) 주입 챔버는 다중(즉, x) 도관에 의해 상기 단일의 침전 챔버로 연결될 수 있는데, 여기에서 상기 침전 챔버는 단일의 주입 챔버에서 사용되는 것에 비해 약 x 배 큰 부피를 가진다. 또 다르게는, 하나의 침전 챔버로 사용되는 것에 비해서 x배 더 큰 하나의 주입 챔버가 다중 도관(즉, x)을 이용하여 다중 침전 챔버에 연결될 수 있다. 이 경우에 x는 바람직한 배수일 수 있다. 이것은 바람직한 생산량에 따라 2 내지 1000 또는 그 이상일 수 있다. 이것은 2 에서 500, 2 에서 100, 2 에서 50, 2 에서 20, 10 에서 1000, 100 에서 1000, 500 에서 1000, 100 에서 500 또는 100 에서 200이고, 예를 들어, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000이다.

<147> 본 발명의 상기 미립자 물질은 평균 입자의 크기가 약 10 내지 200nm, 또는 약 20 내지 200, 50 내지 200, 100 내지 200, 10 내지 150, 10 내지 100, 10 내지 50, 10 내지 40, 20 내지 100, 20 내지 50 또는 20 내지 40nm이고, 예를 들어, 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 200nm일 수 있다. 상기 미립자 물질은 바이모달 입자 분포를 갖을 수 있다. 상기 두 극 중에서 작은 것은 평균 입자 크기로서 상기에서 기재된 것과 같을 수 있다. 상기 두 극 중 큰 것은 아래 기재된 것과 같이 응집에 의한 것일 수 있다. 상기 미립자 물질은 폐 전달을 위한 약물을 포함할 수 있다. 상기 미립자 물질은 약 1 내지 약 50mg/ml 또는 약 5 내지 20, 1 내지 30, 1 내지 20, 1 내지 10, 1 내지 5, 5 내지 50, 10 내지 50, 20 내지 50, 5 내지 30 또는 5 내지 10mg/ml 사이의 체적 밀도를 가질 수 있으며, 예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50mg/ml인 것이다. 상기 미립자 물질은 10m²/g 또는 약 15, 20, 25, 30, 35 or 40m²/g 보다 큰 비표면적을 가질 수 있으며, 또는 10 내지 100 m²/g 또는 약 10 내지 50 m²/g, 또는 약 10 내지 40, 10 내지 30, 20 내지 50, 30 내지 50, 20 내지 40, 50 내지 100 또는 25 내지 35m²/g의 비표면적을 가질 수 있는데, 예를 들어 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100m²/g인 것이다. 이것은 평균 입경이 약 20 마이크로론 미만인 또는 약 10, 5, 2, 또는 1 마이크로론 미만인, 또는 약 1 내지 약 20 마이크로론인 또는 약 1 내지 10, 1 내지 5, 5 내지 20, 10 내지 20, 2 내지 10

또는 2 내지 5마이크론인, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 마이크론인 성긴 응집의 형태일 수 있다.

- <148> 상기 미립자 물질의 입자는 구형, 다면체형(면의 수가 약 6 내지 약 50개인), 불규칙형, 계란형, 바늘형, 평평한 판형, 편구형 또는 기타 다른 모양일 수 있다.
- <149> 본 발명은 높은 압력하에서 밀집 가스를 조작하는 것과 관련된 고유의 장점을 제공한다. 본 발명의 방법을 사용해서 침전된 산출물(products)은 상기 공정에서 사용되는 높은 압력의 결과로 상기 공정 내에서 살균될 수 있다. 상기 생산물(produce)이 침전되는 동안 산소가 존재하지 않는 것은 상기 입자의 산화에 의한 분해를 막고, 줄이고 제거하는데 도움이 될 수 있다. 따라서 상기 공정은 실질적으로 무산소 조건에서 수행될 수 있다. 밀집 가스가 기체 상태로 변환될 때, 입자 형성 후 압력이 방출되는 동안 또한 반 고형 매트릭스(matrices)의 형성이 이루어질 수 있다.
- <150> 본 공정의 주요 특성은 다음과 같다.
- <151> - 압력차를 이용하여 약제학적 화합물이 용해되어 있는 모액을 역용매가 담겨있는 밀폐된 용기로 완전히 전달함.
- <152> - 상기 용액의 전달은 제어되지 않고, 상기 전달의 지속은, 동시적인 아닌 경우에는, 거의 동시적이다.
- <153> - 모세관 노즐을 사용하지 않고, 압력차를 사용하여 모액이 전달되는 동안 상기 모액을 효과적으로 분무한다.
- <154> - 상기 모액은 전달 전에 실질적으로 미리 팽창되지 않는다.
- <155> - 상기 모액이 신속하게 전달되어 조작 시간을 줄일 수 있다.
- <156> - 역용매가 과량으로 사용된다. - 상기 모액이 전달되는 동안, 이것은 역용매가 담긴 전체 용기에 분포되어 용기내에서 모액의 농도를 낮추며 용매와 모액의 균일한 혼합물을 만든다.
- <157> - 상기 용기 내에서 이러한 모액의 낮은 농도는 더욱 낮은 체적 밀도를 가진 입자를 형성하도록 한다.
- <158> - 상기 모액의 전체 부피를 거의 동시에 전달하여, 용매 추출의 국소적 효과를 최소화 하고, 용매 추출의 동일한 수준을 보이는 모액의 전체 체적으로, 산출물이 더욱 일정한 특성을 보이도록 한다(입자 크기의 편차가 작다).
- <159> - 모세관 노즐이 없고, 결과적으로 모세관 노즐을 통한 흐름의 차이로 인한 분무 패턴이 변하는 효과가 없기 때문에 공정 확장성의 정도가 높다.
- <160> GAS와 ASES 공정과 유사하게, 본 발명에 따른 방법은 용매로부터 미리 용해된 화합물의 침전에 영향을 주는 CO₂와 같은 초임계적 비용매인 역용매의 능력을 이용한다. 그러나, 용액을 본 방법의 역용매 주변 매질(media)로 효과적인 신속한 방출은 다른 공정 기준(processing platform)에 걸쳐 주요한 잇점을 제공한다. 상기한 공정의 운영상 특징을 하기 표 1에 요약하였다.

표 1

<161> 다양한 SCF 입자 형성 공정의 조작 특성

공정	용매	역용매	분무기	침전메카니즘
RESS	CO ₂	없음	모세관 노즐/구멍 (orifice)	감압 및 감온
GAS	유기 용매	CO ₂	소결된 프리트 (sintered frit)	역용매
ASES	유기 용매	CO ₂	모세관 노즐/구멍 (orifice)	역용매
DELOS	CO ₂ 및 유기 용매	없음	압력차	감온
ARISE	유기 용매	CO ₂	압력차 및 1mm ID 배관	역용매

실시예

<162> 재료 및 방법

<163> 상기 실시예에서 사용되는 상기 기구의 개요를 도 1에 도시하였다. 도 1에 있어서, 질소 실린더 1 및 이산화탄소 실린더 2는 상기 장치에 가스를 공급하기 위해 제공된다. 시린지 펌프 3 및 3'는 각각 질소와 이산화탄소를 가압하기 위해 제공된다. 실린더 1은 시린지 펌프 3과 볼 밸브 V1에 의해 연결되어 있는데, 이것은 실린더 1을 시린지 펌프 3으로부터 분리할 수 있다. 이와 유사하게 실린더 2는 시린지 펌프 3'와 볼 밸브 V3에 의해 연결되어 있는데 이것은 실린더 2를 시린지 펌프 3'와 분리할 수 있다. 가열 코일(heating coil) 4는 압축된 이산화탄소를 사용하는데 적절한 온도로 가열하기 위해 제공된다. 밸브 V4 및 체크 밸브 V4'는 시린지 펌프 3' 및 코일 4 사이에 제공되어 펌프 3' 및 코일 4의 연결을 열거나 잠그고, 이산화탄소가 시린지 펌프 3'로 역으로 흐르는 것을 방지한다. 역 압력 챔버 5는 전달 전 상기 모액을 가압하기 위한 압축 질소의 저장소로서 제공된다. 밸브 V2 및 체크 밸브 V2'는 시린지 펌프 3 및 역압력 챔버 5 사이에 제공되어 펌프 3 및 챔버 5 사이의 연결을 열거나 잠그고, 시린지 펌프 3으로 이산화탄소가 역으로 흐르는 것을 방지한다. 주입 챔버 6은 역압력 챔버 5와 연결되고, 챔버 5의 압력을 측정하는 압력 변환기 P1, 상기 모액을 주입 챔버 6으로 주입시키고 역압력 챔버 5 및 주입 챔버 6을 대기로부터 차단하는 밸브 V5가 구비되어 있다. 침전챔버 7은 코일 4와 연결되어 있는 포트 7'을 가지고 있어 초임계 이산화탄소를 챔버 7로 주입시킬 수 있다. 챔버 6은 챔버 7과 볼밸브 V6을 통해 연결되어 있는데, 이것은 노즐 8과 연결되어 챔버 7까지 이어진다. 챔버 7은 또한 챔버 7 내의 압력을 측정하기 위해 압력 변환기 V2를 구비하고 있다. 챔버 7의 배출구 7"은 인라인 필터 9를 통해 니들 밸브(needle valve) NV와 연결되어 있는데, 이것은 침전된 산출물을 모으기 위해 제공되는 것이다. 상기 장치에서 만들어진 산출물에 접근할 수 있도록 필터 9는 열고 다시 밀폐할 수 있는 것이다. 니들 밸브 NV는 인라인 필터 9 내의 압력이 상기 산출물을 여과하는 동안 챔버 7로부터의 혼합물을 초임계 조건으로 유지하는데 압력이 충분하도록 하기 위해 제공되는 것이다. 용매 트랩 10은 상기 초임계 유체와 용매의 혼합물이 비 초임계 상태로 돌아갔을 때 상기 액체 상태로 돌아간 용매를 모아 놓기 위해(trap) 니들밸브 NV와 연결되어 있다. 트랩 10으로부터 배출되는 것은 배출되어 폐기된다. 수가열기 11(water heater 11) 및 수조 12는 적절한 온도에서 상기 장치의 초임계 성분을 유지하기 위해 제공되는 것이다. 따라서, 조작상, 초임계 유체를 담아두어야 하는 상기 기구의 그러한 부분은 수조 12에 담겨져서 정확한 초임계 온도가 유지되도록 하여야 한다.

<164> 젖게되는 부분은 모두 316 등급의 스테인레스 스틸로 구성되어 있다. 주입 챔버 6은 12.7mm 길이의 배관으로 만들어지고, 300ml의 볼트 밀폐 용기(오토클레이브 엔지니어)가 침전 챔버 7로 사용되었다. 상기 주입 챔버 6의 내부 부피는 약 10ml였다. 150ml 표본 실린서 5(휘트니(Whitey))는 6.4mm 배관의 주입 챔버 6에 직접 연결되어 모액이 전달되는 동안 역압력을 제공한다. 상기 주입 챔버 6 및 침전 챔버 7은 내부 직경이 약 1mm인 3.2mm 배관으로 연결되었다. 상기 3.2mm 인치 배관은 침전 챔버 7의 캡(cap)을 지나 약 30mm 정도 연장되었고, 이것은 모액이 전달되는 동안 노즐의 역할을 하였다. 상기 두 챔버의 연결은 볼 밸브 6에 의해서 분리되었다. 주입 챔버 6 및 침전 챔버 7의 내부 압력은 각각 두 개의 압력 변환기(드럭(Druck))인 P1 및 P2에 의해 각각 모니터링되었다. 상기 공정의 임계적인 요소는 40°C인 온도가 조절되는 수조 12에 담겨졌다.

표 2

<165> 화학물질 및 화합물

화학물질	공급원	로트번호	순도
이산화탄소	린데, 호주(Linde, Aust)	-	≥99.5%
질소	린데, 호주(Linde, Aust)	-	≥99.999%
메탄올	아작스 파인캠(Ajax Finechem), 호주	403041	≥99.7%
에탄올	머크(Merck), 호주	36739	≥99.7
아세톤	아작스 파인캠(Ajax Finechem), 호주	AH310108	≥99.5%
다이메틸설폭사이드	아작스 파인캠(Ajax Finechem), 호주	AH412153	≥99.9%
탈이온수	밀리-Q 아카데미 수정화 시스템으로 제조(From Milli-Q Academic Water Purification System)	-	18.2MΩ.cm

유드라짓 S100	테구사 주식회사 (Degussa GmbH Pharma polymere)	0490305044	-
하이드록시-프로필화 베타-사이클로덱스트린	바커화학 주식회사 (Wacker-Chemie GmbH)	-	≥
소 인슐린	시그마 알드리히 주식회사 (Sigma-Aldrich GmbH)	054K1375	28 USP units/mg(HPLC)
사람 인슐린	바이오콘 유한회사 (Biocon Limited)	B-0510741C/00073	99.3%
Fe ₃ O ₄ 산화철 나노입자	나노매터리얼 피티이 유한회사 (Nanomaterials Pte. Ltd)	NMT-Fe-070806-1	-

표 3

기성 장비 (도 1 참조)

<166>

도면 번호	장비	제조사/모델
3	시린지 펌프(Syringe pump)	Isco Model 500D, 500ml 용량
7	300ml 오토클레이브	오토클레이브 엔지니어 Inc. 300ml 볼트 잠금 용기
P1, P2	압력변환기(Pressure Transducer)	드럭(Druck) 0 에서 350bar(Zero to 350 bar)
Vn	볼 밸브(Ball valve)(또한 주입 용기류 침전 용기에서분리하기위해 사용됨)	Swagelok, Series 41, SS-41S2, minimum orifice 직경 2.4mm

표 4

주문제작 장비

<167>

1.0mm I.D. 노즐		
재료	치수	부품 번호
316SS	길이: 100mm O.D.:3.175mm I.D.:1.0mm	-
*노즐은 배관의 길이로부터 절단된다. 말단은 균형잡힌 전달 패턴을 유지하기 위해 직각으로(squared), 거칠거나 울퉁불퉁하지 않고 평활한 것이다.		
0.762mm I.D. Nozzle: 1.0mm I.D. 상기 부품에 대한 노즐은 다음과 같다.		
재료	치수	부품 번호
스테인레스 스틸	-	-
스테인레스 스틸	길이: 17.272 O.D.:1.588mm I.D.:0.762mm	0.762mm
0.762mm의 총길이I.D. 노즐= 124.4mm		

<168>

주입 챔버		
위쪽 덮개		
재료	치수	부품 번호
스테인레스스틸	-	리듀싱 유니온 스와겔락 (Reducing Union Swagelok) SS-810-6-4
아래쪽 덮개		

재료	치수	부품번호
스테인레스스틸	-	리듀싱 유니온 스와겔락 (Reducing Union Swagelok) SS-810-6-2
몸체(body)		
스테인레스스틸	길이: 150mm O.D.: 12.7mm I.D.: 9.56mm	-
몸체 내부(internal bore)는 고경면마감(high mirror finish)하여 전달하는 동안 모액이 모액이 표면에 들러붙는 것을 감소시킨다.		

- <169> 역압력 챔버 및 주입 챔버 서킷의 부피: 182.0±0.6ml
- <170> 침전 용기 서킷의 부피: 355.3±1.3ml
- <171> 용액의 준비
- <172> - 화합물의 양을 재어서 50ml의 유리병에 담는다.
- <173> - 용매의 양을 계량하여 상기 50ml 유리병에 첨가한다.
- <174> - 필요한 경우, 유리병을 초음파조(ultrasound bath)에 15분 동안 넣고 상기 화합물을 완전히 녹인다.
- <175> - 화합물을 완전히 녹여서 맑은 용액을 얻는다.
- <176> 산성화된 탈이온수 용액의 인슐린 준비
- <177> - 인슐린의 양을 재어서 50ml 유리병에 넣는다.
- <178> - 5ml의 탈이온수를 상기 50ml 유리병에 첨가한다.
- <179> - 상기 인슐린이 물에 잘 녹게 하기 위해서, 상기 50ml 유리병을 교반하면서 0.1 노르말 농도의 염산 14방울을 천천히 넣고 상기 용액을 산성화한다.
- <180> - 맑은 용액을 얻은 후, 교반하면서 상기 50ml 유리병에 1.0 노르말 농도의 수산화나트륨을 2방울 넣고 약 pH 5의 용액을 얻는다.
- <181> 팽창된 에탄올 역용매 시스템의 이산화탄소 준비
- <182> - 침전 챔버가 조립되기 직전에 역용매 시스템을 준비하기 위해 필요한 양의 에탄올을 상기 침전 챔버에 넣는다.
- <183> - 50bar의 이산화탄소를 상기 장치에 넣고 상기 기구를 꼭대기에서부터 감압하여 상기 장치의 공기(atmospheric air)를 제거한다.
- <184> - 다음으로 에탄올을 팽창시키기 위해 이산화탄소를 상기 침전 챔버의 밑에서부터 첨가하는데, 이것이 에탄올의 상태로 응축된다.
- <185> - 실험에서 선택된 압력과 온도의 조작은 단일상 시스템(single phase systems), 즉, 상기 침전 챔버에서 액상 및 기체상태의 부존재를 달성하기 위해 상응하는 것이다.
- <186> - 추가적인 이산화탄소는 필요하면 상기 침전 챔버에 추가되며 상기 시스템은 평형상태에 도달하기 위해 하룻밤 동안(과도한 지속) 그 상태로 놓아둔다.
- <187> 일반적인 방법
- <188> - 상기 침전 챔버 7을 규정된 실험 조건에 맞춰 이산화탄소를 채우고, 이후 이산화탄소를 감압하여 상기 시스템을 정화하고, 새지 않는지 확인하였다.
- <189> - ARISE 공정에서 역용매 시스템을 준비하기 위해 상기 침전 챔버를 하기로 채웠다.
- <190> o 규정된 실험 조건을 달성하기 위한 이산화탄소 또는
- <191> o 상기와 같이 에탄올로 변형된 이산화탄소

- <192> - 역용매 시스템은 평형에 도달할 때까지, 이산화탄소의 경우에는 30분, 에탄올로 변형된 이산화탄소의 경우에는 하룻 밤동안 놓아둔다.
- <193> - 상기와 같이 준비된 모액을 시린지가 있는 주입 챔버 6에 넣는다.
- <194> - 질소를 역압력 챔버 5 및 주입 챔버 6에 넣어 침전 챔버 7보다 큰 압력이 되게, 전형적으로 50 bar를 초과하게 한다.
- <195> - 역압력 챔버 5 및 주입 챔버 6은 일정한 압력이 되도록 5분간 그대로 둔다.
- <196> - V₆ 5초동안 탁 열어두었다.
- <197> - 상기 전체 공정은 압력이 안정되도록 10분 동안 그대로 두었다.
- <198> - 다음으로 이산화탄소의 규정된 부피를 등압 및 등온 조건하에서 일정한 유속(flow rate)으로 침전 챔버 7을 지나가도록 하여 잔여 용매의 상기 용기를 흘러가게 하였다.
- <199> - 기본적으로 0.5 마이크론 크기의 스테인레스 스틸 필터가 있는 상기 침전챔버에서 침전이 유지되었다.
- <200> - 침전 챔버 7은 침전을 회수하기 위해 상기 시스템으로부터 연결이 끊어지고 분리되었다. 분리되는 동안 용기를 조심스럽게 다루고 뒤집지 않아 침전 챔버 7내에서 침전된 물질을 교란시키는 것을 최소화 하였다.
- <201> - 주입 챔버 6을 연결을 끊고 분리하여 잔여 모액이 있는지 확인하였는데, 아주 소량(0.05ml 이하)이 남아있었다.

<202>
<203> 특별한 방법

<204> 이 실험예에서, 200mg의 인슐린(소 체장-시그마 알드리히(Sigma-Aldrich), 또는 사람 재조합 인슐린-바이오콘 리미티드(Biocon Limited))를 10ml 메틸 설펑사이드(DMSO 99.5%-아작스 파인켄(AJAX Finechem))에 녹여서 모액을 만들었다. 상기 침전 챔버 7의 공기를 이산화탄소(99.5%-린데(Linde))로 제거한 후, 시린지 펌프 3(ISCO 500D)이 있는 나선 가열 코일 4을 통해 이산화탄소를 침전 챔버 7에 주입시켜 적당한 운전 압력(working pressure)으로 가압하였다. 그리고 상기 챔버 7을 밀폐하였다. 이 실험에서 선택된 운전 압력은 CO₂/DMSO 시스템의 포화 압력을 초과하였다. 상기 침전 챔버 7을 평형상태가 도달하도록 30분간 유지하였다. 다음으로 상기 모액이 V₅를 통해 시린지가 있는 상기 주입챔버 6에 주입되었다. 다음으로 상기 주입 챔버 6 및 역압력 용기 5를 질소(99.999%, 린데(Linde))로 채워 압력이 상기 침전 용기 7을 50bar 초과하도록 하고 밀폐하였다. 전달 전에 원하지 않은 팽창 및 침전을 방지하도록 질소를 사용하여(모액의 낮은 용해도 때문에) 압력차를 달성하였다.

<205> 5초 동안 V₆를 신속하게 개방하여, 상기 모액이 3.2mm 배관 8을 통해 상기 침전챔버 7로 효과적으로 전달시켰다. V₆를 개방함으로써, 주입 챔버 6에 담겨 있던 것들이 거의 동시에 침전 용기 7로 옮겨져 주입 챔버 6이 비어지게 됨으로써 주입 챔버 6이 갑작스럽게 감압되었다. 상기 침전 챔버 7의 압력은 동시에 증가되었다. 침전 챔버 7에 담겨진 것들은 다음으로 압력을 안정시키기 위해 10분 동안 유지되었다. 다음으로 이산화탄소를 등압 및 등온조건 하에서 침전 챔버 7을 통과하게 하여 DMSO의 시스템을 흐르게 하였다. 추출된 용매와 역용매가 상기 침전 챔버 7을 빠져나가는 동안 기본적으로 0.5 마이크론의 프릿이 구비된 상기 침전 챔버 7에서 침전이 유지되었다.

<206> 실험 결과

<207> 5개의 ARISE 실험에 대한 실험 조건 및 입자의 크기 분포를 표 6에 정리하였다. 분말의 입자 크기의 분포를 광산란법(Malvern Mastersizer 2000)을 이용하여 얻었다. 분산매로 에탄올을 이용하였다. 모든 실험은 40℃에서, 200mg의 인슐린이 포함된 10ml의 모액을 가지고, 주입 챔버에서 초기 압력은 50bar를 초과한 조건에서 수행되었다.

표 6

<208> ARISE 인슐린 침전의 실험 조건 및 결과

실험번호	침전 용기 압력(bar)		광산란 결과(μm)		
	전달 전	전달 후	d(0.1)	d(0.5)	d(0.9)

1	90	97.1	3.875	6.318	10.134
2	120	124.7	0.082	0.245	1.942
3	120	124.7	0.083	0.253	2.282
4	120	124.7	0.083	0.250	2.103
5	150	158.4	0.081	0.239	2.532

- <209> 상기 5개의 ARISE 실험들은 상기 침전 공정이 상기 공정이 마이크론 수준의 인슐린 입자의 침전, 심지어는 1 마이크로 미만의 인슐린 입자를 만들 수 있다는 것을 증명한다. 실험 2, 3 및 4는 유사한 입자 크기 분포를 보였는데 이는 상기 공정의 재현성을 증명한 것이다. 실험 1, 2 및 5 간의 대조되는 조건은 또한 상기 고정된 조율 특성-상기 침전 챔버의 초기 압력을 변경함으로써 산출물의 특성을 쉽게 변경할 수 있다는 것을 보여준다.
- <210> 실험 4의 산출물의 전자현미경 이미지(히타치(Hitachi) S900)은 ARISE 공정에서 회수된 인슐린으로, 1 마이크로 미만의 개개의 입자들이 많이 응집되어 있는 것을 확인할 수 있다.
- <211> 상기 5개의 실험에서 얻은 상기 분말은 체적 밀도에 있어서 현저한 감소를 보이고 있다. 상기 산출물의 낮은 체적 밀도는 ASES에서와 같이 상기 침전 챔버의 일부분에서가 아니라 전체 부피에서 발생되고 이의 파생된 기준(platform)인 상기 침전의 결과인 것으로 생각되어진다. 전달하는 동안 상기 모액을 높은 에너지를 가지고 방출함으로써, 상기 모액을 일정하게 전 침전 챔버 전체에 분포시키게 되었다.
- <212> 결론
- <213> 상기 인슐린의 마이크로화는 새롭게 개발된 ARISE 방법으로 보여지는 것과 같이 성공적이었다. 상기 ARISE 공정은 압력차 및 신속한 전달 기술을 이용하여 모액을 효과적으로 분무화하여 모세관 노즐을 사용하지 않고 역용매로 전달시킨다는 점에서 기본적으로는 기존의 공정과 차이가 있다. 혼합을 강화하기 위해 상기 모액의 관성을 이용함으로써, 상기 침전 챔버의 전 부피에서 침전이 발생하였다. 이것은 상기 ARISE 방법으로 처리되는 분말에 특징적으로 낮은 체적 밀도를 주는 것으로 생각된다.
- <214> 상기 도(들)은 이 실험 또는 관련된 공정에서 개시된 장치 및 산출물에 대한 이 방법의 다양한 측면을 보여준다. 도 2는 본 발명의 방법을 이용하여 생산된 인슐린 미립자의 전자 현미경 이미지이다. 각각 다른 확대율인 상기 세 개의 현미경 이미지들은 상기 방법에 의해 생산된 성긴 응집 입자를 보이고 있으며, 일차 입자를 더 높은 배율로 확대해서 보면 입자 크기의 분포가 상대적으로 낮다는 것을 확인할 수 있다.
- <215> 도 3 내지 도 6은 사용된 상기 장치의 일부분에 대한 개요이다. 여기에서 도 3은 도 1의 노즐 8과 같이 사용된 1.0mm ID 노즐이다. 상기 용액의 상기 침전 챔버로의 전달을 용이하게 하기 위해서 상기 노즐의 말단을 매끄럽게 하고 거친 면을 없앤다. 도 4는 0.762mm I.D. 노즐의 개요도이다. 이 경우에, 도 3에서 보는 것과 같은 0.1mm 노즐은 리듀싱 커플러(reducing coupler)(리듀싱 유니온 스와겔락®(Reducing union Swagelok)® SS-200-6-1)을 이용하여 0.762mm ID 배관(포트 커넥터 스와겔락®(Port connector Swagelok)®)SS-101-PC) 연결하였다. 도 5는 상기 실험에서 사용된 상기 주입 챔버의 개요이다. 도 5에서 상기 주입 챔버의 몸체(body)는 스테인레스 스틸 튜브 50으로 I.D.가 9.56mm, 벽 두께가 12.7mm, 길이가 150mm이다. 이것은 리듀싱 커넥트 51이 구비되어 있는데, 이것은 챔버 5(도 1)에 연결된다. 튜브 50의 다른 말단에는 리듀싱 커넥트 52(리듀싱 유니온 스와겔락®(Reducing union Swagelok)® SS-200-6-2)가 구비되어 있는데, 배출 직경이 3.175mm이고, 도 4에서 보이는 노즐을 받기 위해 구비되어 있는 것이다. 도 6은 상기 실험에서 사용된 상기 침전 챔버의 개요이다. 침전 챔버 60은 300ml 볼트 밀폐 용기로 스테인레스 스틸로 만들어져 있다. 이것은 덮개 62 및 몸체 64를 포함하는데, 이것은 볼트를 이용하여 밀폐가 가능하게 되어 있는 것이다. 덮개 62는 노즐 8(도 1 참조)가 구비되어 있는데, 이것은 챔버 60의 내부까지 약 20mm가 연장되어 있다. 덮개 62는 또한 포트 7'(도 1 참조)를 가지고 있어서 이산화탄소를 들어가게 할 수 있고, 포트 66은 압력 변환기 P2(도 1 참조)를 받기 위해서 장착되어 있다. 덮개 62와 몸체 64 사이를 밀폐하기 위해 스테인레스 스틸 개스킷(gasket)이 제공된다. 몸체 64는 재료(산출물, 유체, 용매)를 챔버 60으로 보내기 위해 아랫부분에 배출 포트 7"가 구비되어 제공된다. 챔버 60의 내부의 전체적인 높이는 700mm 이고, 직경은 46mm이다.
- <216> 도 7은 소 인슐린의 사진이다. 상기 왼쪽의 사진은 공정 전의 인슐린 사진이고, 오른쪽은 본 발명에 따른 입자로 형성된 동량의 인슐린의 사진이다. 상기 유리병의 직경은 약 38mm이다. 상기 본 발명에 따른 상기 산출물의 상기 체적 밀도는 상기 산출물의 재료인 원 물질에 비해 매우 낮다. 도 8은 본 발명의 공정에 의해 생산된 미립자 물질의 전자 현미경 사진이다. 다른 확대율에서, 상기 응집의 개방된 성긴 특성과 상기 응집을 포함하는 입

자의 균일한 특성을 확인할 수 있다.

- <217> 도 9는 본 발명의 공정에 의해 생산된 인슐린 입자의 입자 크기 분석 보고이다. 두 분리된 종류를 확인할 수 있는데, 하나는 약 0.1에서 0.2 마이크로론을 보이고 다른 종류는 약 1 내지 2 마이크로론이다. 전자는 본 방법에서 생산된 1차 입자를 보여주는 것이며, 반면에 후자는 일차 입자의 성긴 응집을 보여주는 것이다.
- <218> 도 10은 본 발명의 방법에서 생산된 인슐린 입자에 대한 생체 밖에서의 흡입 실험의 결과이다. 상기 그래프는 사람 폐에서 산출물의 모의 분포를 보여준다. MMAD는 "공기역학중량평균지름(mass median aerodynamic diameter)"으로 상기 산출물의 공기역학 특성에 대한 것이다. 상기 그래프 막대는 사람 폐 내에서의 모의 침전을 보여주는 것으로 오른편의 그래프 막대는 상기 깊은 폐에서의 침전을 나타낸다. 상기 짝을 이룬 그래프 막대는 두 개별적인 분석 결과를 나타낸다. 도 11은 본 발명의 공정에 의해 생산된 인슐린 입자를 기구를 사용해서 또는 기구를 사용하지 않은 흡입 실험 결과이다. 상기 두 경우에서, 대부분의 입자는 0.4 마이크로론 미만의 ECD를 가지는데, 이것은 흡입으로 상기 약이 효과적으로 폐로 전달되는 것을 나타내는 것이다. ECD는 효과적인 최대 직경(Effective Cutoff Diameter)로 이것은 실험하는 동안 산출물의 공기역학적 특성을 반영하는 것이다. 공기역학적 직경은 기하학적 직경과 매우 다르다는 것을 염두해 두어야 한다.
- <219> 상기의 이러한 요점을 바탕으로 한 절차를 이용하여 다음의 실험이 수행되었다.
- <220> 1) 하이드록시프로필화 베타 사이클로덱스트린(HP βCD)(도 12)
- <221> HP βCD: 2000 mg
- <222> 메탄올: 10ml
- <223> 온도: 40℃
- <224> 침전 용기의 전달 전 압력: 120 bar
- <225> 침전 용기의 전달 후 압력: 136.8 bar
- <226> 이 실험에서 2000mg의 HP βCD를 10ml 메탄올에 용해하여 모액을 제조하였다. 상기 침전 챔버 7의 공기를 이산화탄소(99.5%, 린데(Linde))로 제거한 후 이산화탄소를 시린지 펌프 3(ISCO 500D)를 구비한 나선 가열 코일 4를 통해 상기 침전챔버 7로 주입하여 바람직한 운전 압력으로 하였다. 이후 상기 챔버 7을 밀폐하였다. 이 실험에서 선택된 운전 압력은 이산화탄소/메탄올 시스템의 포화압력보다 높게 하였다. 상기 침전 챔버 7을 30분 동안 그대로 두어 평형상태가 되도록 하였다. 다음으로 상기 모액을 시린지를 구비한 상기 주입 챔버 6에 V₅를 통해 넣었다. 다음으로 상기 주입 챔버 6 및 역압력 용기 5를 질소(99.999% 린데(Linde))로 채워 압력이 상기 침전 챔버 7을 50bar 초과하도록 하고 밀폐하였다. 전달 전에 원하지 않은 팽창 및 침전을 방지하도록 질소를 사용하여 (모액의 낮은 용해성 때문에) 압력차를 달성하였다.
- <227> V₆를 재빨리 5초 동안 개방하여, 상기 모액이 효과적으로 상기 3.2mm 배관 8을 통해 상기 침전 챔버로 전달되도록 하였다. V₆를 개방함으로써, 주입 챔버 6에 담겨 있던 것들이 거의 동시에 침전 용기 7로 옮겨져 비어지게 됨으로써 주입 챔버 6이 갑작스럽게 감압되었다. 상기 침전 챔버 7의 압력은 동시에 증가되었다. 다음으로 상기 침전 챔버 7에 담겨있던 내용물은 10분 동안 그대로 두어 안정된 압력에 도달하도록 하였다. 다음으로 이산화탄소를 상기 침전 챔버 7을 등압 및 등온조건으로 통과하게 하여 메탄올 시스템을 흘러가게 하였다. 추출된 용매 및 역용매가 상기 침전 챔버 7을 빠져나가는 동안 기본적으로 0.5 마이크로론 프릿이 있는 상기 침전챔버에 침전이 남아있었다.
- <228> 2) 유드라짓 S100(도 13)
- <229> 유드라짓 S100: 200mg
- <230> 아세톤 10ml
- <231> 온도 : 40℃
- <232> 침전 용기의 전달 전 압력: 120 bar
- <233> 침전 용기의 전달 후 압력: 128.8 bar
- <234> 이 실험에서, 유드라짓 S100 200mg을 아세톤 10ml에 용해하였다. 상기 침전 챔버 7의 공기를 이산화탄소(99.5%,

린데(Linde))로 제거한 후 이산화탄소를 시린지 펌프 3(ISCO 500D)를 구비한 나선 가열 코일 4를 통해 상기 침전 챔버 7로 주입하여 바람직한 운전 압력으로 하였다. 이후 상기 챔버 7을 밀폐하였다. 이 실험에서 선택된 운전 압력은 이산화탄소/아세톤 시스템의 포화 압력을 초과하였다. 상기 침전 챔버 7을 30분 동안 두어 평형이 되도록 하였다. 다음으로 상기 모액을 시린지가 있는 상기 주입 챔버에 V_5 를 통해 주입하였다. 다음으로 상기 주입 챔버 6 및 역압력 용기 5를 질소(99.999% 린데(Linde))로 채워 압력이 상기 침전 챔버 7을 50bar 초과하도록 하고 밀폐하였다. 전달 전에 원하지 않은 팽창 및 침전을 방지하도록 질소를 사용하여(모액의 낮은 용해성 때문에) 압력차를 달성하였다.

<235> V_6 를 재빨리 5초 동안 개방하여, 상기 모액이 효과적으로 상기 3.2mm 배관 8을 통해 상기 침전 챔버로 전달되도록 하였다. V_6 를 개방함으로써, 주입 챔버 6에 담겨 있던 것들이 거의 동시에 침전 용기 7로 옮겨져 비어지게 됨으로써 주입 챔버 6이 갑작스럽게 감압되었다. 상기 침전 챔버 7의 압력은 동시에 증가하였다. 다음으로 상기 침전 챔버 7에 담겨있던 내용물은 10분 동안 그대로 두어 안정된 압력에 도달하도록 하였다. 다음으로 이산화탄소를 상기 침전 챔버 7을 등압 및 등온조건으로 통과하게 하여 아세톤 시스템을 흘러가게 하였다. 추출된 용매 및 역용매가 상기 침전 챔버 7을 빠져나가는 동안 기본적으로 0.5 마이크론 프리티가 있는 상기 침전챔버에 침전이 남아있었다.

<236> 3) 하이드록시프로필화 베타 사이클로 텍스트린(HP β CD)으로 캡슐화된 산화철(Fe_3O_4)(도 14 및 도 15)

<237> HP β CD: 1000mg

<238> Fe_3O_4 :60mg

<239> 메탄올 10ml

<240> 온도 40℃

<241> 침전 용기의 전달 전 압력: 120 bar

<242> 침전 용기의 전달 후 압력: 138.7 bar

<243> 이 실험에서 60mg의 산화철(Fe_3O_4)을 1000mg의 HP β CD 에 넣고 다음으로 10ml의 메탄올을 상기 분말 혼합물에 추가하였다. HP β CD는 메탄올에 용해되었지만, 산화철(Fe_3O_4)은 용해되지 않고 남아있었다. 상기 침전 챔버 7의 공기를 이산화탄소(99.5%, 린데(Linde))로 제거한 후 이산화탄소를 시린지 펌프 3(ISCO 500D)를 구비한 나선 가열 코일 4를 통해 상기 침전 챔버 7로 주입하여 바람직한 운전 압력으로 하였다. 이후 상기 챔버 7을 밀폐하였다. 이 실험에서 선택된 운전 압력은 이산화탄소/메탄올 시스템의 포화 압력을 초과하였다. 상기 침전 챔버 7을 30분 동안 두어 평형이 되도록 하였다. 다음으로 상기 메탄올에 용해되어 있는 HP β CD과 부유되어 있는 산화철(Fe_3O_4)을 포함한 모액 서스펜션(working suspension)을 V_5 를 통해 시린지가 구비되어 있는 상기 주입 챔버 6에 넣는다. 다음으로 상기 주입 챔버 6 및 역압력 용기 5를 질소(99.999% 린데(Linde))로 채워 압력이 상기 침전 챔버 7을 50bar 초과하도록 하고 밀폐하였다. 전달 전에 원하지 않은 팽창 및 침전을 방지하도록 질소를 사용하여(모액의 낮은 용해성 때문에) 압력차를 달성하였다.

<244> V_6 를 재빨리 5초 동안 개방하여 상기 모액 서스펜션이 효과적으로 상기 3.2mm 배관 8을 통해 상기 침전 챔버 7로 전달되었다. V_6 를 개방함으로써, 주입 챔버 6에 담겨 있던 것들이 거의 동시에 침전 용기 7로 옮겨져 비어지게 됨으로써 주입 챔버 6이 갑작스럽게 감압되었다. 상기 침전 챔버 7의 압력은 동시에 증가하였다. 다음으로 상기 침전 챔버 7에 담겨있던 내용물은 10분 동안 그대로 두어 안정된 압력에 도달하도록 하였다. 다음으로 이산화탄소를 상기 침전 챔버 7을 등압 및 등온조건으로 통과하게 하여 메탄올 시스템을 흘러가게 하였다. 추출된 용매 및 역용매가 상기 침전 챔버 7을 빠져나가는 동안 기본적으로 0.5 마이크론 프리티가 있는 상기 침전챔버에 침전이 남아있었다.

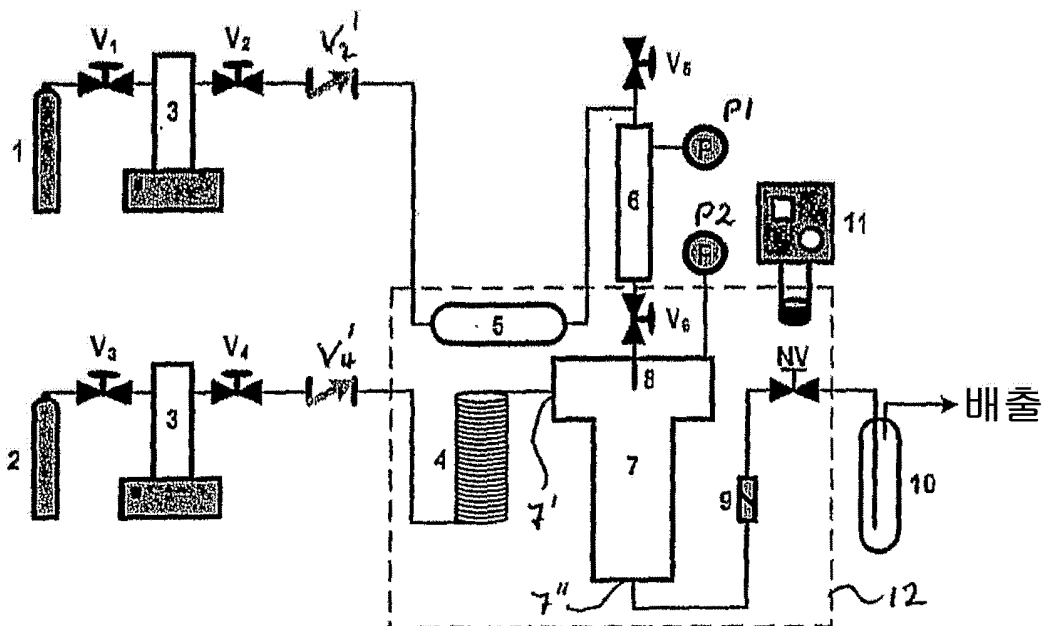
<245> 도 12 내지 14에서, 본 발명에 따른 방법이 각각의 경우에 전구체 물질(이전)보다 매우 적은 체적 밀도를 가지는 더 가벼운 물질(이후)을 제공한다는 것을 확인할 수 있다. 도 15는 전구체로서 자성 물질을 이용하여 산출된 상기 입자의 자성 특성을 보여준다. 따라서, 도 15에서는 상기 자성 코어 입자는 실질적으로 캡슐화되었다는 것을 보여주며, 자성 코어를 가진 상기 입자가 상기 컨테이너의 맨 윗부분의 자석에 끌린다.

도면의 간단한 설명

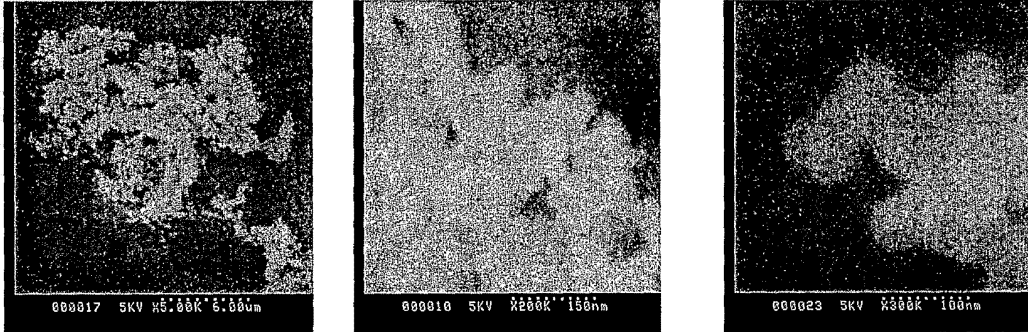
- <246> 본 발명의 바람직한 실시형태는 여기에 기재된 도면을 참조할 수 있으며, 이러한 예로 한정되는 것은 아니다.
- <247> 도 1은 본 발명의 공정을 수행하기 위한 도구의 개략적인 대표도이다.
- <248> 도 2는 본 발명의 공정을 이용하여 산출된 인슐린 입자의 SEM(주사전자현미경, scanning electron microscope)사진이다.
- <249> 도 3은 1.0mm I.D. 노즐의 개요도이다.
- <250> 도 4는 0.762mm I.D. 노즐의 개요도이다.
- <251> 도 5는 실시예에서 사용되는 주입 챔버의 모형을 나타낸 것이다.
- <252> 도 6은 실시예에서 사용되는 침전 챔버의 모형을 나타낸 것이다.
- <253> 도 7은 본 발명에 의해 준비된 인슐린(좌) 및 인슐린 입자(우)를 나타낸 것이다.
- <254> 도 8은 본 발명의 공정에 의해 제조된 미립자 물질의 전자 현미경 사진이다.
- <255> 도 9는 본 발명의 상기 공정에 의해 제조된 인슐린 입자의 입자 크기 분석 보고를 나타낸 것이다.
- <256> 도 10은 본 발명의 공정에 의해 제조된 인슐린 입자의 인체 흡입 실험의 수치적인 결과를 도시한 것이다.
- <257> 도 11은 본 발명에 의해서 제조된 인슐린 입자의 흡입 실험의 결과를 그래프로 나타낸 것이다.
- <258> 도 12는 본 발명의 공정에 의한 입자로 형성되기 전 및 후의 하이드록시프로필레이트 베타 사이클로덱스트린(hydroxypropylated beta-cyclodextrin (HP β CD))의 사진이다.
- <259> 도 13은 본 발명의 공정에 의해 입자가 생성되기 전 및 생성된 후의 유드라짓 S100의 사진을 나타낸 것이다.
- <260> 도 14는 (이전) 혼합된 산화철(Fe_3O_4) 및 하이드록시프로필화 베타 사이클로덱스트린((HP β CD) 및 (후) HP β CD)의 사진이다.
- <261> 도 15는 도 14의 캡슐화된 철 입자의 사진으로, 상기 입자의 자성 특성을 보여주기 위해서 상기 용기(bottle)의 맨 위에 적용된 자성을 도시한 것이다.

도면

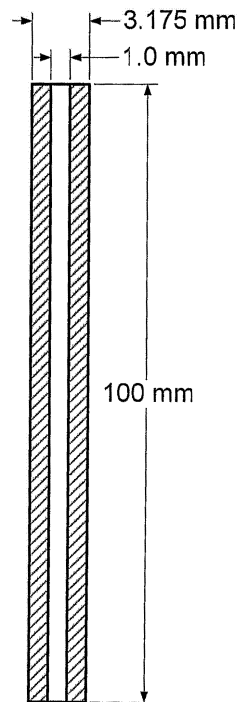
도면1



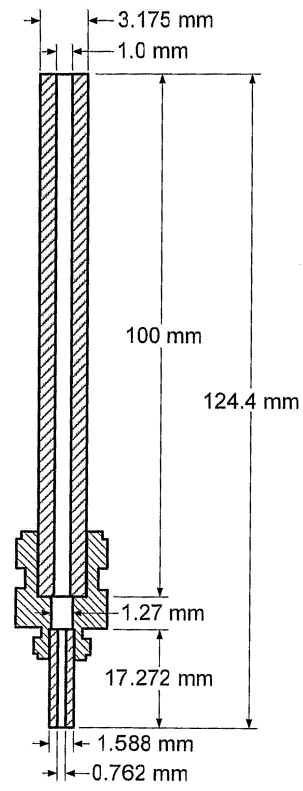
도면2



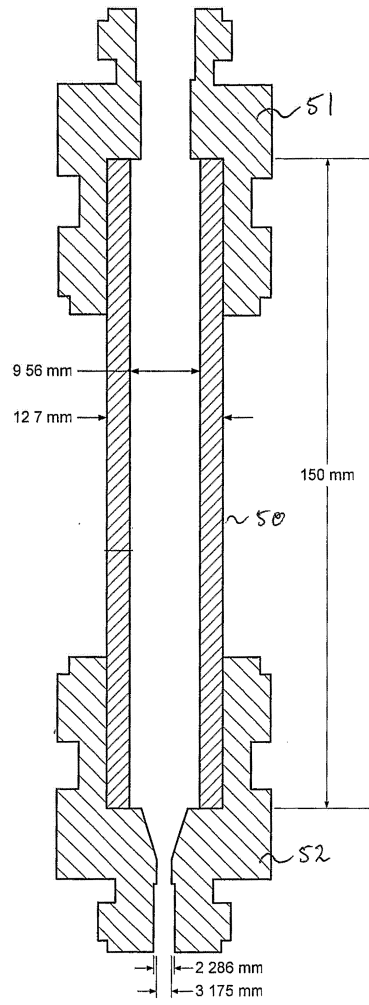
도면3



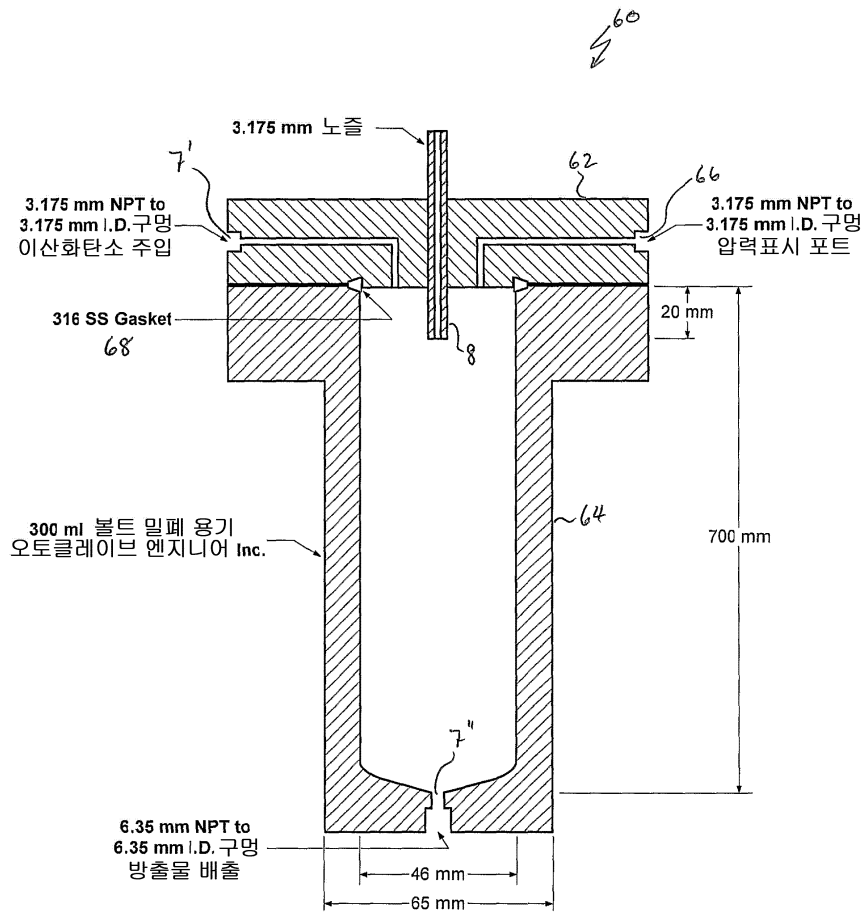
도면4



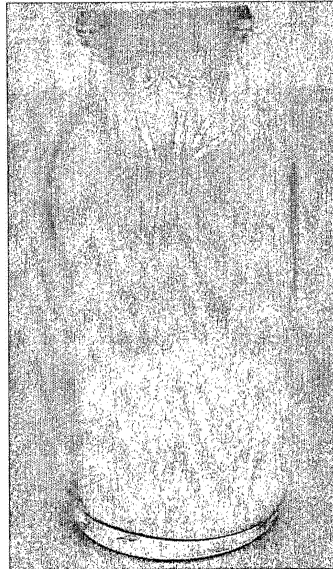
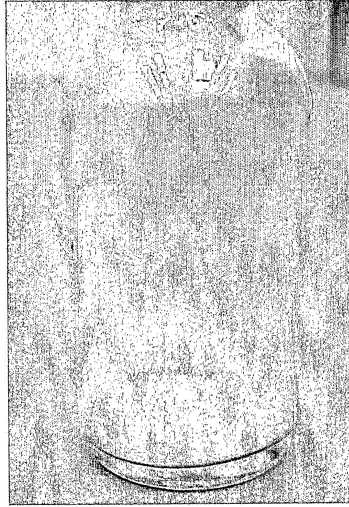
도면5



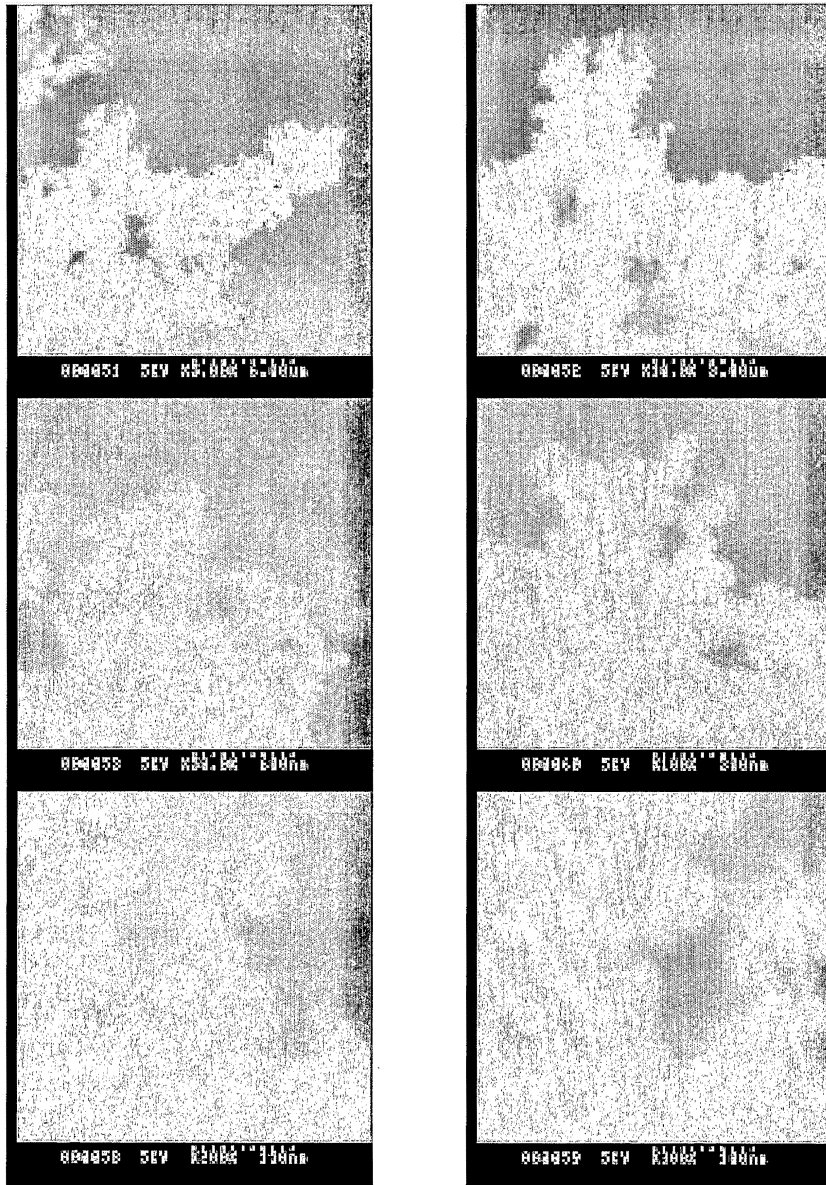
도면6



도면7



도면8



도면9a

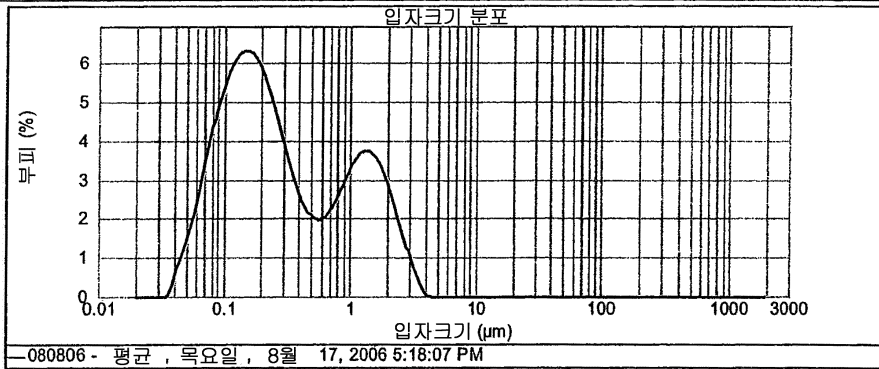
결과 분석 보고

샘플이름: 080806 - 평균 SOP 이름: 측정일자: 2006년 8월 17일 목요일 5:18:07(오후)
 샘플출처 & 유형: 연구 측정자: 분석일자: 2006년 8월 17일 목요일 5:18:08(오후)
 샘플용적 로트번호: 평균치 결과근거:

입자명칭: 인슐린 부속품 명칭: 하이드로(Hydro)2000µP (A) 분석모델: 일반목적 민감도: 정상
 입자 RI: 1.500 흡수: 0 크기범위: 0.020 to 2000.000 µm 암호화: 없음
 분산제 명칭: 에탄올 분산제 RI: 1.360 가중잉여: 1.661 % 결과 에디션: 없음

농도: 10048 %Vol 지름: 6.758 균일도: 1.94 결과유닛: 부피
 비표면적: 22.3 m²/g 표면가중평균 D[3,2]: 0.180 µm 부피가중 평균 D[4,3]: 0.586 µm

d(0.1): 0.081 µm d(0.5): 0.235 µm d(0.9): 1.670 µm



—080806 - 평균, 목요일, 8월 17, 2006 5:18:07 PM

AI02(µm)	부피(%)	AI02(µm)	부피(%)	AI02(µm)	부피(%)	AI02(µm)	부피(%)	AI02(µm)	부피(%)	AI02(µm)	부피(%)
0.010	0.00	0.105	6.25	1.096	3.27	11.482	0.00	120.226	0.00	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	5.57	1.259	3.38	13.183	0.00	138.038	0.00	1445.440	0.00
0.013	0.00	0.138	5.70	1.445	3.29	15.136	0.00	158.489	0.00	1699.587	0.00
0.015	0.00	0.158	5.38	1.690	3.02	17.378	0.00	181.970	0.00	1905.481	0.00
0.017	0.00	0.182	4.95	1.905	2.57	19.853	0.00	208.930	0.00	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.209	4.38	2.198	2.00	22.909	0.00	239.883	0.00	2511.886	0.00
0.023	0.00	0.240	3.75	2.512	1.38	26.303	0.00	275.423	0.00	2894.032	0.00
0.026	0.00	0.275	3.10	2.894	0.80	30.200	0.00	316.226	0.00	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	2.53	3.311	0.34	34.674	0.00	363.978	0.00	3801.684	0.00
0.035	0.10	0.363	2.09	3.802	0.04	39.811	0.00	418.969	0.00	4385.168	0.00
0.040	0.68	0.417	1.84	4.365	0.00	45.799	0.00	478.830	0.00	5011.872	0.00
0.046	1.14	0.479	1.76	5.012	0.00	52.481	0.00	549.541	0.00	5764.899	0.00
0.052	1.72	0.550	1.82	5.754	0.00	60.256	0.00	630.967	0.00	6606.934	0.00
0.060	2.43	0.631	2.22	6.607	0.00	69.163	0.00	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.069	3.29	0.724	2.81	7.586	0.00	79.433	0.00	831.764	0.00	8709.636	0.00
0.079	4.09	0.832	2.89	8.710	0.00	91.201	0.00	954.993	0.00	10000.000	0.00
0.091	4.75	0.955	2.09	10.000	0.00	104.713	0.00	1096.478	0.00		
0.105		1.096		11.482	0.00	120.226	0.00				

작동 주의점:

멜버른 연구소
영국 멜버른

마스터사izer 2000 Ver. 5.22
일련번호: MAL 100459

파일명: 인슐린 040806 to 100806
레코드 번호: 84

도면9b

파라미터 보고서

샘플명칭: 060806 - Average	SOP 명칭:	측정일: 2006년 8월 17일 목요일 5:18:07(오후)
샘플출처 및 타입: 연구	측정자: 로데릭(Roderick)	분석일: 2006년 8월 17일 목요일 5:18:08(오후)
샘플용적 로트번호:	결과 근거: 평균치	

기구 모델: 마스터사이저(MasterSizer)2000	표시된 데이터 채널: 62	광선 길이: 1.35 mm
기구 일련번호: MAL100459	기구 커널(kernel) 버전: 1.00	기구 펌웨어 번호: 1.05
소프트웨어 버전: 5.22		

부품명칭: 하이로드 (Hydro) 2000µP (A)	부품 코드: 6
----------------------------------	-------------

입자 명칭: 인슐린	분속 모델: 일반 용도	민감도: 정상	결과 예물레이션 없음
입자 RI: 1.500	흡수: 0	크기범위: 0.020 to 2000.000 um	결과 단위: 부피
분산제 명칭: 에탄올	분산제 RI: 1.360	결과 밴드의 수: 70	

초점면 일련번호: 2688-LOS	특정일: 2005년 10월 14일 금요일 12:08:36(오후)
측면 산란기 일련번호: 11711977-S	특정일: 2003년 3월 19일 수요일 1:39:31(오후)
대각도 일련번호: 11612665-S	특정일: 2003년 3월 19일 수요일 1:39:32(오후)
후방 산란기 일련번호: 12512210-S	특정일: 2003년 3월 19일 수요일 1:39:32(오후)
레이저 모니터 일련번호: 11911965-S	특정일: 2003년 3월 19일 수요일 1:39:33(오후)
청광 일련번호: 1611950-S	특정일: 2003년 3월 19일 수요일 1:39:33(오후)

측정 통합 시간: 5000 ms	자동희석: 꺼짐	자동희석 중단 시간: 0 초	농도: 0.0048
농도 경보: 꺼짐	유인된 저농도 경보: 없음	유인된 고농도 경보: 없음	
유인된 조절 경보: 없음	조절 알람 레벨: 50.0		
배경정보: 없음	유인된 배경 경보: 없음		
결과 예물레이션 파일명:	결과 예물레이션 파일 데이터:		

멜버른 연구소
영국 멜버른

마스터사이저 2000 Ver. 5.22
일련번호: MAL 100459

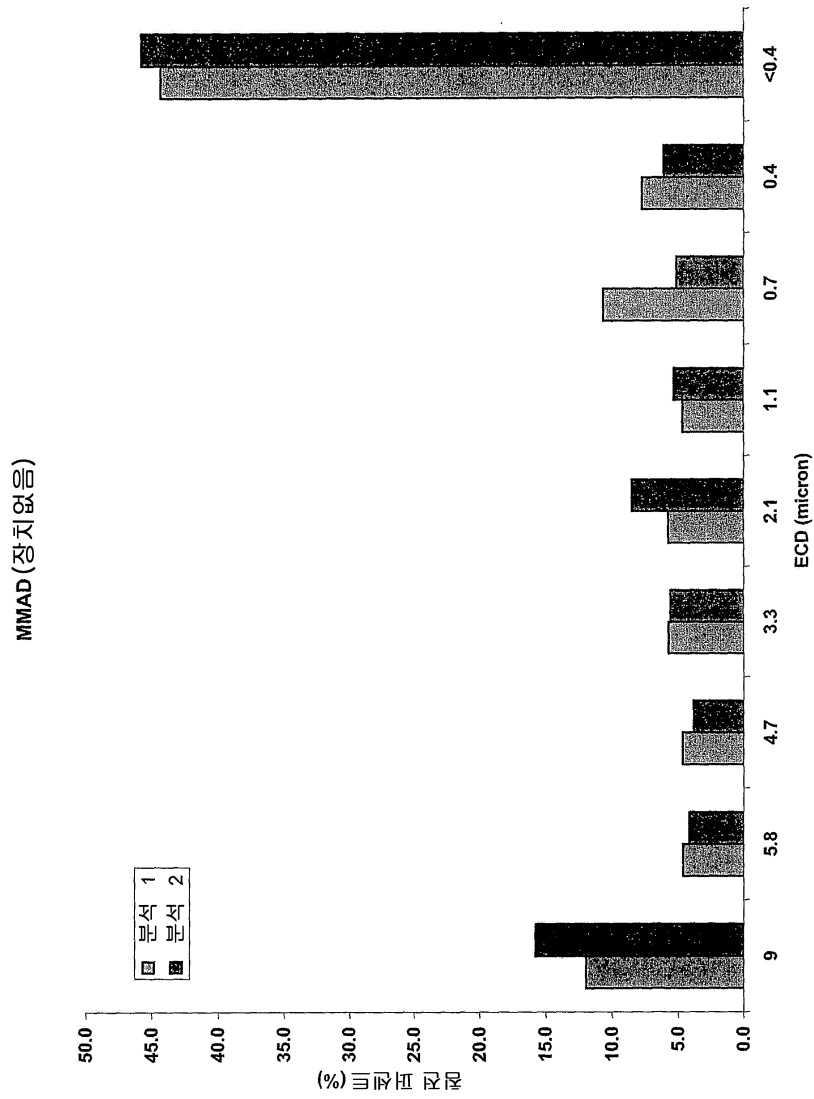
파일명: 인슐린 040806 to 100806
레코드 번호: 84

도면10

표본 I.D. 080806
 화합물: 소 인슐린
 용매: 0.1N HCl
 자외선 파장 (nm): 276
 유량: 28.3 l/min
 간격: 10 초
 장치: 핸드헬러(Handihaler (베링거 인겔하임(Boehringer Ingelheim)))
 캡슐: No.3 캡슐(Capsugel)

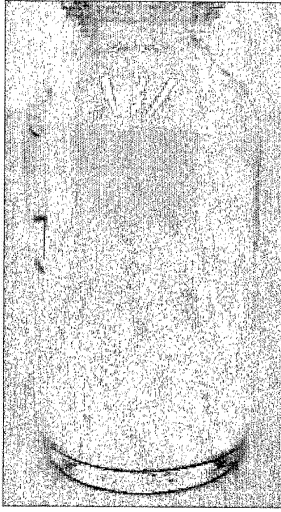
샘플 080806의 에어로졸 수행					
		분석 1		분석 2	
캡슐 + 장치	ECD (µm)	MMAD (%) 장치있음	MMAD (%) 장치없음	MMAD (%) 장치있음	MMAD (%) 장치없음
캡슐 정제		6.4	-	6.1	-
머사전분리기 (preseparator)	9	11.2	12.0	14.8	15.8
1	5.8	4.3	4.6	3.9	4.1
2	4.7	4.4	4.7	3.6	3.8
3	3.3	5.4	5.7	5.2	5.6
4	2.1	5.4	5.8	7.9	8.4
5	1.1	4.3	4.6	5.0	5.3
6	0.7	9.9	10.6	4.8	5.1
7	0.4	7.2	7.7	5.7	6.1
여과	<0.4	41.5	44.3	43.0	45.8
총계		100.0	100.0	100.0	100.0
	사용량 (mg)	3.0		1.8	
	흡입량 (%)	88		84.2	
	방출량 (%)	94.1		94.1	
	회수량 (%)	91.2		97.5	

도면11

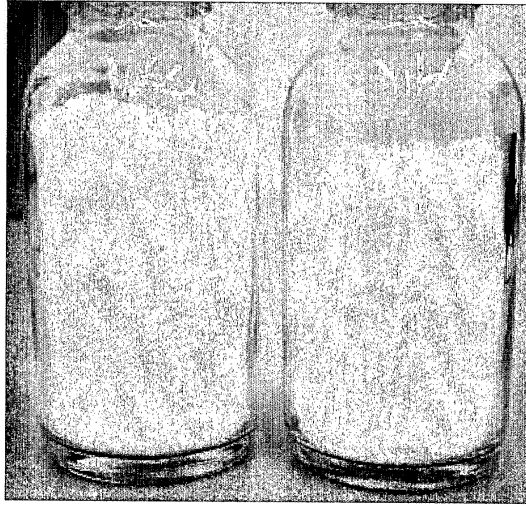


도면12

전

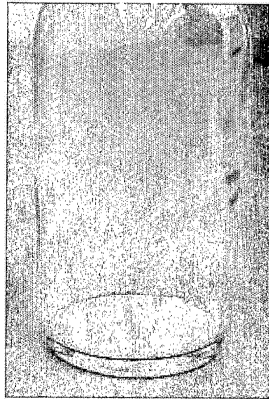


후

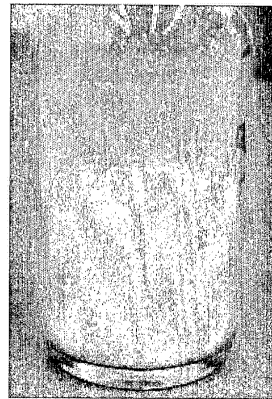


도면13

전



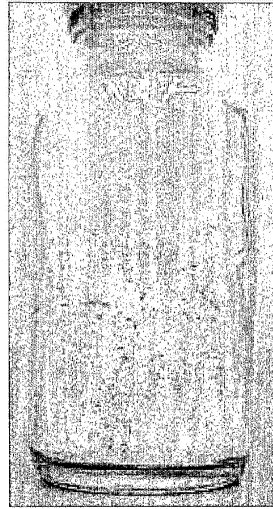
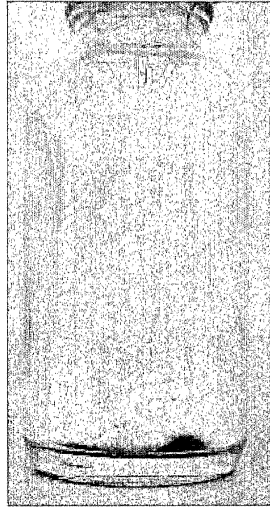
후



도면14

전

후



도면15

