

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. (45) 공고일자 2006년09월07일  
A61K 9/16 (2006.01) (11) 등록번호 10-0622047  
(24) 등록일자 2006년09월01일

(21) 출원번호 10-2000-7014477 (65) 공개번호 10-2001-0053041  
(22) 출원일자 2000년12월19일 (43) 공개일자 2001년06월25일  
번역문 제출일자 2000년12월19일  
(86) 국제출원번호 PCT/US1999/013755 (87) 국제공개번호 WO 1999/65469  
국제출원일자 1999년06월18일 국제공개일자 1999년12월23일

(81) 지정국  
국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 남아프리카, 중국, 인도네시아, 인도, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 시에라리온, 그라나다, 감비아, 크로아티아,

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

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

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

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

(30) 우선권주장 60/089,852 1998년06월19일 미국(US)

(73) 특허권자 스키페마 캐나다 인코포레이티드  
캐나다, 에이치3이 1에이치4, 퀘백, 버던,아이르 데스 소울스, 체민 듀 골프 1000

(72) 발명자 페이스,게리,더블유.  
미합중국,27615노스캐롤라이나,칼레이,헌터스웨이6913

바콘,쥐.,마이클  
캐나다,퀘백에이취3와이2엑스2,웨스트마운트,뤼스트라쓰코나,445

미쉬라,케이.,어워드쉬  
캐나다,퀘백에이취3이1에이취8,버던,일스테스소울스,드가스페670,아파트먼트201

헨릭센, 잉그, 비.  
노르웨이, 엔-4010스타반게르, 라가르드즈베겐 131

크루코니스, 발  
미합중국, 02173 메릴랜드, 렉싱턴, 에머선로드 287

고디나스, 안쏘니  
미합중국, 01844 메릴랜드, 메쉴, 워싱턴 스트리트 30

(74) 대리인

최홍순  
양부현  
특허법인세신

심사관 : 김경미

## (54) 수-불용성 화합물의 서브마이크론 입자의 제조방법

### 요약

수-불용성 화합물, 특히 의약의 서브마이크론 입자는, 액화 기체내의 화합물 및 표면 변형제의 압축 용액으로부터 수용성 미디엄내로의 신속 팽창에 의해 표면 변형제 분자로 마이크로입자 현탁액을 동시에 안정화시킴으로써 제조되며, 선택적으로는 형성된 수용성 현탁액을 고압 균질화기로 균질화하여 제조된다.

### 대표도

도 2

### 색인어

초임계성 기체, 마이크로입자, 인지질, 계면활성제

### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 수-불용성 또는 거의 물에 용해되지 않는(poorly water-soluble) 생물학적으로 유용한 화합물, 특히 수불용성 약제의 마이크로미터 및 서브마이크로미터 크기의 입자 제제의 제조방법을 제공한다.

#### 배경기술

생물학적 활성 화합물을 제제화하는 데 있어서 주 문제점은 물에 대한 낮은 용해성 또는 불용성이다. 예컨대, 미합중국 약전에 기재되어 있는 의약의 3분의 1 이상이 수-불용성 또는 거의 물에 용해되지 않는 것이다. 수-불용성 의약 또는 생물학적 용도를 갖는 화합물의 경구투여 제제는 종종 열악한 그리고 유동적인 생물학적 유용성을 나타낸다. 또한, 의약의 불용성은 신약 개발을 하는 의약 화학자 및 약제학자가 당면하는 가장 극복하기 어려운 문제점 중 하나이다. 수-불용성 문제점은 다수의 신약 및 다른 생물학적으로 유용한 화합물의 개발을 지연하거나 또는 완전히 봉쇄하거나, 또는 현재 판매되고 있는 의약의 보다 많은 요구를 수용하기 위한 재제제화를 방해한다. 수-불용성 화합물은 유기 용매 또는 수용성-계면활성제 용액내에서 용해화되어 제제화될 수 있으나, 많은 경우에 있어서는 상기한 용해화는 의도하는 생물학적 용도에 대한 수-불용성 제제의 바람직한 운반 방법이 아니다. 예를 들어, 현재 유용한 수-불용성 의약의 다수의 주사제는 그 표지에 중요한 경고문이 부착되어 있고, 이는 용해화를 위해 이용된 청정제 및 다른 시약으로부터 기인하는 것이다.

수-불용성 생물학적 활성 화합물의 제제화를 위한 다른 방법은 표면-안정화 입자 제제이다. 의약의 작은 입자 크기의 제제화는 표면적, 생물학적 유용성 및 해리 요구성을 최대화하기 위하여 종종 요구된다. Pace et al.("불용성 의약의 신규 주사제" in *Pharmaceutical Technology*, 3월 1999)은 수-불용성 또는 거의 용해되지 않는 주사제 의약의 마이크로입자 제제의 유용성을 보고하였다.

미합중국 특허 제 5,091,187호 및 제 5,091,188호에서, Haynes는 수-불용성 의약의 서브마이크론 크기의 입자를 얻기 위하여 표면 안정화제로서 인지질의 이용을 개시하고 있다. 상기 현탁액은 순수한 약물의 중심을 포함하고 인지질 및 콜레스테롤을 포함하는 천연 또는 합성 양극성 지질로 안정화된 입자를 함유하는 표면 변형 마이크로입자 수용성 현탁액의 첫 번째 응용예로 추측된다. 계속하여, 상기한 원칙을 이용한 유사한 운반 시스템이 개시되어 있고(G.G. Liversidge et al., 미합중국 특허 제 5,145,684호; K. J. Illig et al., 미합중국 특허 제 5,340,564호 및 H. William Bosch et al., 미합중국 특허 제 5,510,118호), 이는 입자 수용성 현탁액을 이용한 의약의 운반 시스템의 유용성을 보여준다.

미합중국 특허 제 5,246,707호는 폴리펩타이드 및 단백질과 같은 수용성 생분자의 운반에 있어서 인지질-코팅 마이크로결정의 용도를 교시하고 있다. 상기 단백질은 착물화 과정에 의해 불용성으로 되고, 결과물은 인지질-코팅 입자의 고상의 중심을 형성한다.

상기한 특허 문헌 및 다른 유용한 공정들은 수용성 현탁액의 마멸, 공동화, 고-전단, 충격, 미디어 밀링, 고압력 균질화, 초음파 분쇄 및 마이크로유동화와 같은 기계적 수단에 의해 이루어지는 입자 크기 감소에 기초한다. 그러나, 상기한 입자 크기 감소 방법은 장기간 공정(고압력 균질화 또는 마이크로유동화) 및 오염(미디어 밀링 및 초음파 분쇄)과 같은 단점이 있다. 더욱이, 상기 방법들은 공정에서 주로 채택되는 pH, 온도 및 고압력에서 수용성 미디엄내에서 한정된 안정성을 갖는 수용성 화합물 현탁액에 적합하지 않다.

상기한 문제점을 극복하고자 하는 다른 방법 가운데 하나는 마이크로입자 제제의 생산을 위해 액체 기체를 이용하는 방법이다. 상기 방법에서 미립의 고상 입자 침전물로부터 에어로졸을 형성시키기 위하여 액체 기체를 스프레이한다. 초임계 유체로부터 침전된 고체의 현상은 1879년 초에 확인되었고 Hannay, J.B. 및 Hogarth, J., "기체내 고체의 용해도", *Proc.Roy.Soc. London* 1879 A29, 324에 개시되어 있다.

초임계 부위내에서의 액체 기체 용액로부터의 빠른 팽창에 대한 첫 번째 연구는 Krukoni(1984)에 의해 보고되었고, 상기 저자는 유기, 무기 및 생물학적 물질의 여러의 마이크로입자를 제조하였다. 로바스타틴, 폴리히드록시산 및 메비노린과 같은 유기물에 대한 대부분의 입자 크기는 5-100 마이크로미터 범위였다. 베타-캐로틴의 나노입자(300 nm)는 후기 팽창 입자 응집을 억제하기 위하여 에탄올 점성의 젤라틴 용액내로 팽창시킴으로써 형성되었다. Mohamed, R.S. et al.(1988), "초임계 혼합물의 팽창 후의 고체 제제화", in *Supercritical Fluid Science and Technology*, Johnston, K.P. and Penninger, J.M.L., eds.는 초임계성 이산화탄소내의 고체 나프탈렌 및 로바스타틴의 용액 그리고 미립의 용질을 얻기 위한 압력의 급감을 개시하고 있다. 압력의 급감은 초임계 유체의 용매력을 감소시키고, 이는 미립의 용질의 침전을 야기한다.

Tom, J.W. and DeBenedetti, P.B.(1991), "초임계 유체에 의한 입자 형성-검토", *J. Aerosol. Sci.* 22:555-584는 초임계 용액 기술의 신속한 팽창. 그리고 무기, 유기, 약제학적 및 폴리머성 물질에 대한 이의 적용을 개시하고 있다. 상기한 기술은 충격-민감성 고체의 분쇄에 유용하고, 무정형 물질의 혼합물의 생성, 폴리머성 마이크로구체의 형성 및 박막 필름의 퇴적의 형성에 유용하다.

유기물질 상에서 초임계 용액으로부터의 신속한 팽창은 대부분 초임계성 이산화탄소를 이용한다. 그러나, 베타-캐로틴에 대해서는 에탄이 이산화탄소보다 바람직하고, 이는 특정의 화학적 상호작용 때문이다. 이산화탄소는 일반적으로 그 단독으로서 또는 다른 공동용매와 함께 바람직하다. 소량의 공동용매의 첨가는 용매 특성에 상당한 영향을 미친다. 공동용매가 초임계 용액으로부터의 신속한 팽창에 이용되는 경우에는, 노즐내에 농축되는 용매에 의한 입자의 용질분리 현상을 억제하는 데 주의를 기울여야 한다. 일반적으로, 이는 팽창 전에 초임계 유체를 농축물(안개)이 노즐 팁에서 보이지 않을 정도로 가열함으로써 달성된다.

이산화탄소를 이용할 때 유사한 문제가 발생된다. 단열팽창(냉각) 동안에, 기체상을 유지하기 위한 충분한 열이 노즐에 공급되지 않으면 이산화탄소는 두 개의 상으로 존재하게 된다. 대부분의 연구자는 상기한 현상을 인식하고 농축 및 노즐내에서의 냉각을 억제하기 위하여 전-팽창 온도를 상승시킨다. 이산화탄소를 기체상으로 유지하기 위해서는 상당한 열의 인풋이 필요하다(40-50 kcal/kg). 전-팽창 온도를 상승시켜 상기 에너지를 공급하면 밀도가 저하되고 결국 초임계 유체의 용매화능이 감소된다. 이는 때 이른 침전 및 노즐의 막힘을 야기한다.

액화 기체의 용매 특성은 유체 임계점 근처에서의 그의 유체 밀도에 의해 크게 영향을 받는다. 액화 기체 용액으로부터의 신속한 팽창에 있어서, 비휘발성 용질은 초임계상 또는 버금임계(sub-critical)상으로 존재하는 액화 기체내에 용해된다. 핵심생성 및 결정화는 액화 기체의 신속한 팽창을 통하여 용액 밀도를 대기 조건으로 감소시킴으로써 촉발된다. 이러한 것을 달성하기 위하여 액화 기체는 전형적으로 5-100의 어스펙트 비율(L/D)을 갖는 10-50 마이크로(내경)의 노즐을 통하여 스프레이된다. 높은 정도의 과포화는 신속한 핵심생성의 속도 및 한정된 결정 성장을 야기한다. 신속하게 퍼지는 기계적 동요 및 높은 과포화의 조합은 액화 기체 용액으로부터의 신속한 팽창의 각별한 특징이다. 상기한 조건들은 좁은 입자 크기 분포의 매우 작은 입자의 형성을 야기한다.

액체 및 초임계 유체 상태에 있는 압축 이산화탄소를 용매 또는 서브마이크론 입자 특성을 갖는 물질의 형성을 위한 안티-용매로 이용하는 것은 다수의 이점을 갖는다. 초임계성 유체 이산화탄소내의 유기 용매의 확산 계수는 종래의 액상 용매내에서 보다 전형적으로 1-2배 정도 크다. 또한, 이산화탄소는 다른 안티용매보다 액체내에서 보다 신속하게 확산될 수 있는 작은 선형 분자이다. 안티용매 침전 공정에 있어서, 양방향으로의 가속화 질량 이동은 매우 신속한 상 분리를 촉진시킬 수 있고, 이에 서브마이크론 특성을 갖는 물질의 생성을 촉진시킬 수 있다. 간단한 감압에 의해 공정의 말단에서 초임계성 유체 용매를 재순환하는 것은 용이하다. 초임계성 유체는 표면 장력을 갖지 않기 때문에, 모세관력에 의한 구조의 파괴 없이도 제거될 수 있다. 생성물로부터의 용매 제거는 매우 신속하다. 생성물내에 이산화탄소 잔여물이 있지 않고, 이산화탄소는 다른 많은 바람직한 특성을 갖으며, 예컨대 이산화탄소는 비독성, 비가연성 및 저가의 특성을 갖는다. 또한, 안티용매대 용매의 전형적인 비율이 30:1이므로 용매 폐기물은 크게 감소된다.

상기한 개념을 이용한 것으로서 Henriksen et al. WO 97/14407은 생물학적 용도를 갖는 수-불용성 화합물, 특히 수-불용성 의약의 서브마이크론 크기의 입자를 생성하기 위하여 압축 유체를 이용한 방법을 개시하고 있고, 상기 방법은 화합물이 용해된 초임계성 용액으로부터의 신속한 팽창에 의하여 화합물을 침전시키거나, 또는 화합물이 용해된 용액을 혼합될 수 있으나 화합물에 대해서는 안티용매로서 작용하는 압축 기체, 액체 또는 초임계성 유체내로 스프레이하여 화합물을 침전시킨다. 상기한 방법에 의해, 압축 유체 안티용매(압축 유체 안티용매)에 의한 침전이 이루어진다.

상기 방법의 핵심 요소는, 의약 입자의 표면을 변형시켜 입자 응집을 막고 결국 의약의 저장 안정성 및 약물동력학적 특성을 개선하기 위하여 인지질 및 다른 표면 변형제를 사용하는 것이다. 상기 방법은 초임계성 용액이 스프레이되는 수용액 또는 분산액으로서 인지질 또는 계면활성제와 같은 다른 적합한 표면 변형제를 조합 또는 통합한다. 상기 계면활성제는 화합물-물 계면에서 활성을 나타내는 것이 선택되며, 이산화탄소가 초임계성 용액으로서 이용되는 이산화탄소-유기 용매 또는 이산화탄소-화합물 계면에서 활성을 나타내는 것이 선택되는 것은 아니다. 수용성 미디엄 내에서 표면 변형제의 이용은 압축 유체 안티용매 공정에 의하여 입자의 응집 또는 엉김 없이 서브마이크론 입자의 형성을 가능케 한다.

### 발명의 상세한 설명

한편, 상기 종래의 방법은 소망하는 결과물의 실질적인 양을 수득하기 위하여 초임계성 용액의 스프레이를 매우 긴 시간 동안 실시하여야 한다는 문제점이 있었다. 장기간의 스프레이-공정은 표면 변형제 분자의 저속 연합을 초래하거나 또는 새롭게 침전된 용질 입자를 갖는 수용성 미디엄내에 표면 변형제 분자가 연합을 하게 한다.

상술한 WO 97/14407의 방법을 실시하는 과정에서, 수-불용성 물질내에 표면 변형제를 첨가함과 동시에 초임계성(또는 버금임계성) 액화 기체에 표면 변형제를첨가하는 것이 표면 안정화 나노미터 내지 마이크로미터 크기의 입자 현탁액의 매우 신속한 생성을 야기한다는 경이로운 결과가 확인되었다. 본 발명의 주요한 특징은, 액화 기체내 용액으로부터의 의약의 매우 신속한 침전 단계 동안에 용해된 의약과 표면 변형제의 밀접한 접촉이 신속하게 달성되는 것이다.

매우 신속한 침전이 액화 기체로부터의 용질의 침전의 특징이 되지만, 표면 변형제의 신속한 밀접 접촉은 용해된 의약을 함유하는 액화 기체내에 용해된 표면 변형제에 의해 달성되는 것이다. 표면 변형제와 새롭게 형성된 입자 사이의 신속한 밀접 접촉은 새롭게 형성된 입자의 결정 성장을 실질적으로 억제한다. 또한, 표면 변형제(들)가 용해된 의약과 함께 함유되어 있지 아니한 경우에는, 의약을 함유하는 액화 기체 드롭리트가 안티용매와 접촉하는 속도가 매우 느리게 된다. 따라서, 본 발명의 주 특징은 제조방법의 고생산성이다.

본 발명의 방법에 있어서는, 크기를 감소시키기 위하여 최소 1종(1차) 표면 변형제는 수-불용성 물질과 함께 액화 기체내에 용해되어야 하지만, 동일한 또는 상이한 화학적 성질을 갖는 추가적인(2차) 표면 변형제가 수용성 미디엄내에 포함될 수 있다. 더욱이, 침전 동안 또는 후에, 유체 스트림은 고압 균질화 공정에 의해 추가적인 고전단력, 동공화 또는 난류를 받

게 되어 입자 표면과 표면 변형체의 밀접 접촉이 촉진된다. 따라서, 모든 표면 변형체가 수용성 미디엄내에 분산되고 액화 기체가 단지 수-불용성 물질만을 포함하는 경우에는, 고압 균질화 공정에 의한 추가적인 고전단력, 동공화 또는 난류가 입자 표면과 표면 변형체의 밀접 접촉을 촉진시키기 위하여 이용될 수 있다.

따라서, 본 발명의 목적은 50 nm 내지 약 2000 nm의 평균 입자 크기 및 협범위의 크기 분포를 갖는 수-불용성 의약의 표면 변형체 안정화 현탁액을 수득하는, 액화 기체 용매의 이용에 기초하고, 초임계성 유체 기술을 포함하는 고생산성을 갖는 제조방법을 개발하는 데 있다. 본 발명의 방법은 생물학적 용도를 갖는 다양한 수-불용성 화합물에 적합하고, 스케일 조정이 가능하며 적용성이 있다.

본 발명은 최대 크기 약 2000 nm, 일반적으로는 1000 nm 이하, 소망스럽게는 500 nm 이하, 바람직하게는 약 200 nm 이하, 그리고 종종 5 내지 100 nm 크기의 표면 변형된 입자를 제조하기 위한, 초임계성 또는 압축 유체를 이용하는 방법을 포함한다. 상기 입자의 크기는 수용성 미디엄내에 현탁된 상기 입자의 부피 가중치(volume weighted) 평균 직경을 의미한다.

본 발명의 방법은 수-불용성 또는 물에 거의 용해되지 않는 화합물의 수용성 마이크로입자 현탁액의 형성 단계를 포함하고, 액화 기체내의 상기 화합물과 표면 변형체의 압축 용액으로부터 수용성 미디엄내로의 신속 팽창에 의해 동시에 상기 화합물은 표면 변형체 분자에 의해 안정화된다(액화 기체 용액의 신속 팽창; Rapid Expansion of Liquefied Gas Solution: RELGS).

본 발명의 다른 구현에는 수-불용성 또는 물에 거의 용해되지 않는 화합물의 수용성 마이크로입자 현탁액의 형성 단계를 포함하고, 동시에 액화 기체내의 상기 화합물과 표면 변형체의 압축 용액으로부터 수용성 미디엄내로의 신속 팽창에 의해 상기 화합물은 표면 변형체 분자에 의해 안정화되며, 그리고 고압 균질화기에 의해 형성되는 상기 수용성 현탁액의 균질화 단계를 포함한다(액화 기체 용액의 신속 팽창 및 균질화; Rapid Expansion of Liquefied Gas Solution and Homogenization: RELGS-H).

특정 이론에 구속되지 않는다면, 본 발명의 제조방법은 표면 변형체의 존재하에서 액화 기체에 용해된 의약 및 다른 생물학적 활성 물질의 신속한 핵심 형성을 유도하는 것으로 추측되며, 이에 의해 매우 짧은 시간에 소망하는 크기 분포를 갖는 입자 형성이 초래된다. 요구되는 바와 같이, 인지질 또는 계면활성제와 같은 다른 적합한 표면 변형체가 액화 기체내의 용액 또는 분산액 상태로서 본 발명의 공정에 추가될 수 있다. 또한, 상기 표면 변형체는 수용성 미디엄내의 용액 또는 분산액을 통하여 추가될 수 있고 또는 추가되지 않을 수도 있다. 변형예로서, 어떤 표면 변형체는 수-불용성 물질과 함께 액화 기체에 용해될 수 있고, 제제의 표면 변형체의 나머지 부분의 균질화된 수용성 분산액내로 팽창될 수 있다. 상기한 과정에 적합한 표면 변형체의 투입은 생성된 작은 입자를 안정화시키고 입자 응집을 억제하거나 또는 응집이 발생된 경우에는 입자 성장을 억제한다.

본 발명의 산업적으로 유용한 불용성 또는 거의 용해되지 않는 화합물은 생물학적 유용 화합물, 투여제, 약제학적 유용 화합물 그리고 사람 및 동물의 약물 치료용 의약을 포함한다. 일반적으로, 수-불용성 화합물은 6.5 내지 7.4의 생리학적 pH에서 5 mg/ml 이하의 낮은 물에 대한 용해도를 갖는 것이며, 물에 대한 용해도는 1 mg/ml 이하 그리고 0.1 mg/ml 이하일 수도 있다.

본 발명의 바람직한 수-불용성 의약의 예는 면역억제제, 면역활성제, 항바이러스 및 항균제, 항종양제, 진통제 및 항-염증제, 항생제, 항-간질제, 마취제, 수면제, 진정제, 항정신병제, 신경이완제, 항우울제, 불안관해제, 항경련제, 길항제, 신경방해제, 콜린 억제제 및 콜린성작용제, 항무스카린제 및 무스카린제, 항아드레날린제 및 항부정맥제, 항고혈압제, 호르몬 그리고 영양분을 포함한다. 상기한 의약 및 다른 적합한 의약의 상세한 내용은 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18판, 1990, Mack 출판사, 필라델피아, PA에서 확인할 수 있다.

상기 초임계성 또는 버금임계성 유체상내의 압축 기체의 범위는 선행 기술(예, 미합중국 특허 제 5,776,486호 및 Tom, J.W. 및 Debenedetti, P.B.(1991), "초임계 유체에 의한 입자 형성-검토", *J. Aerosol. Sci.* 22:555-584)에 보고되어 있고, 상기 문헌으로부터 본 발명의 목적에 적합한 기체를 선택할 수 있다. 상기 기체는 이산화탄소 및 아산화질소와 같은 기체성 옥시드; 에탄, 프로판, 부탄 및 펜탄과 같은 알칸; 에틸렌 및 프로필렌과 같은 알켄; 에탄올 및 이소프로판올과 같은 알코올; 아세톤과 같은 케톤; 디메틸 또는 디에틸 에테르와 같은 에테르; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르; 설퍼 헥사플루오리드, 트리클로로플루오로메탄( $CCl_3F$ , 프레온 11로 공지됨), 디클로로플루오로메탄( $CHCl_2F$ , 프레온 21로 공지됨), 디플

루오로클로로메탄( $\text{CHCl}_2$ , 프레온 22로 공지됨)과 같은 클로로플루오로카본, 및 트리플루오로메탄( $\text{CHF}_3$ , 프레온 23로 공지됨)과 같은 플루오로카본을 포함하는 할로겐화 화합물; 그리고 크세논 및 질소 및 다른 액화 압축 기체로 공지된 것과 같은 원소성 액화 기체를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

액화 이산화탄소는 하기의 실시예에 개시된 의약의 신속 팽창 용액을 제조하는 데 이용되었다. 이산화탄소는 31.3°C의 임계 온도 및 72.9 대기압(1072 psi)의 임계 압력, 낮은 화학적 반응성, 생리학적 안정성, 그리고 비교적 저가라는 특성을 갖는다. 다른 바람직한 초임계성 유체는 프로판이다.

본 발명에 적합한 표면 변형제의 예는: (a) 카제인, 젤라틴, 천연 인지질, 트라가칸스, 왁스, 장의 레진, 파라핀, 아카시아, 젤라틴, 및 콜레스테롤과 같은 천연 계면활성제; (b) 폴리옥시에틸렌 지방 알코올 에테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 소르비탄 에스테르, 글리세롤 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 세틸 알코올, 세토스테아릴 알코올, 스테아릴 알코올, 폴록사머, 폴락사님, 메틸셀룰로오스, 히드록시셀룰로오스, 히드록시 프로필셀룰로오스, 히드록시 프로필메틸셀룰로오스, 비결정성 셀룰로오스, 및 합성 인지질과 같은 비이온성 계면활성제; (c) 포타슘 라우레이트, 트리에탄올아민 스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 알킬 폴리옥시에틸렌 설페이트, 소듐 알기네이트, 디옥틸 소듐 설페이스네이트, 음이온 대전된 인지질(포스파티딜 글리세롤, 포스파티딜 이노시트, 포스파티딜세린, 포스파티드산 및 이의 염), 및 음이온 대전된 글리세릴 에스테르, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 및 칼슘 카복시메틸셀룰로오스와 같은 음이온성 계면활성제; (d) 사차 암모늄 화합물, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 및 라우릴디메틸벤질-암모늄 클로라이드와 같은 양이온성 계면활성제; (e) 벤토나이트 및 비검(veegum)과 같은 콜로이드성 클레이; (f) 포스파티딜콜린, 포스파티딜글리에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 라이소 인지질, 난성 또는 두성 인지질 또는 이의 조합을 포함한다. 상기 인지질은 염화 또는 탈염 상태일 수 있고, 수소화된 또는 부분적 수소화된 또는 천연 반합성 또는 합성 인지질일 수 있다. 상기 계면활성제의 상세한 내용은 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18판, 1990, Mack 출판사, 필라델피아, PA; 및 *Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lachman et al., 1986에서 확인할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

도 1은 실시예 3에서 제조된 사이클로스포린의 입자 크기 분포(상대적 부피 v. 입자 크기 in nm)를 나타낸 그래프; 및  
 도 2는 실시예 4에서 제조된 사이클로스포린의 입자 크기 분포(상대적 부피 v. 입자 크기 in nm)를 나타낸 그래프.

**실시예**

하기의 실시예는 본 발명을 보다 상세하게 설명하고 예시한다:

**실시예 1: 압축 액화 기체내의 수-불용성 화합물의 상 행동**

액화 기체내의 용액으로부터 특정 수-불용성 화합물이 수용성 서브마이크론 입자 현탁액으로 제제화 되어야 하는 지 여부를 평가하기 위하여, 액화 기체내 후보 의약들의 용해도를 측정하였다.

일정한 물 조성을 갖는 용액을 제조하기 위하여, 의약(페노피브레이트)의 측정량을 일정한 부피 뷰 셀에 투입하였다. 온도는 60°C로 일정하게 유지하였다. 압력은 압축 액화 기체를 상기 뷰 셀에 펌핑함으로써 1300 내지 4000 psi로 변화시켰다. 고상의 의약이 용해되는 압력을 관찰하여 상 행동을 결정하였다. 액화 이산화탄소, 프로판 및 에탄내에서의 페노피브레이트 용해도는 다음 표 1에 요약되어 있다. 용매에서 >1% w/w의 용해도 값은 이 용매로부터 미립 제제의 제조를 가능하게 한다.

**[표 1]**

액화 이산화탄소, 프로판 및 에탄에서의 페노피브레이트 용해도 실험, 60°C		
액화 기체	압력(psi)	용해도(% w/w)
이산화탄소	1800	0.01
	2000	0.08
	2800	1.4

프로판	1500	2.5
	2000	2.3
에탄	1300	0.016
	2000	0.79
	3000	1.80
	4000	1.90

**실시예 2: RELGS 방법에 의한 페노피브레이트의 마이크로입자 제조**

3000 psi로 가압된 액화 이산화탄소내의 페노피브레이트(2 g), 리포이드 E-80(0.2 g), 트윈-80(0.2 g)을 포함하는 용액을 50 mm의 오리피스 플레이트를 통하여 대기압 및 실온(22℃)으로 유지되고 있는 물로 팽창시켰다. 평균 입자 크기가 약 200 nm인 페노피브레이트의 미립 현탁액을 수득하였다. 입자 크기의 결정은 서브마이크론 입자 크기 결정기-자동희석 모델 370(NICOMP Particle Sizing Systems, Santa Barbara, CA)를 이용하여 광자 상관 스펙트로스코피로 실시하였다. 상기 장치는 수 가중치, 세기 가중치 및 부피 가중치 입자 크기 분포 뿐만 아니라 입자 크기 분포의 다양상을 제공한다.

**실시예 3**

내경 63.5 mm의 PEEK 모세관 튜빙으로 미립 스프레이-노즐을 제조하였다. 상기 PEEK 노즐을 M-100 미니타이트 매일 너트로 고정화하고 Upchurch SS20V 유니온 몸체에 결합시킨 다음 적합한 크기의 Swagelok™ 브랜드 결합체를 통하여 이를 1/4 인치 고압 마니폴드에 결합시켰다. PEEK 튜빙을 제외하고 모든 다른 구조는 316 스테인레스강으로 제조하였다. 수-불용성 물질의 액화 기체 용액을 고압(>1000 psig)하에서 1/4 인치 고압 마니폴드를 통하여 63.5 mm의 PEEK 노즐로 투입하여 수용성 미디엄내로 팽창되도록 하였다. 액화 기체 용액의 용기에 사이클로스포린 1.0 g 및 트윈-80 0.2 g을 투입하였다. 상기 용기를 5000 psig에서 이산화탄소로 채웠고 약 24℃까지 가열하였다. 상기 용기를 약 20분 동안 정치시켜 완전한 용해 및 평형이 이루어지도록 하였다. 별도로, 5.5% 만니톨 용액내의 난성 인지질(리포이드 GmbH로부터 구입한 리포이드 E80)의 2% w/w 현탁액을 아베스틴 에멀시플렉스 C50 균질화기(Avestin Inc, Ottawa, Canada)를 이용하여 6000 psi에서 15분 동안 균질화 처리하여 맑은 분산액을 얻었다. 균질화 처리 전에 인지질 현탁액의 pH는 수용성 NaOH 용액으로 8.0으로 조절하였다. 사이클로스포린 및 트윈-80의 이산화탄소 용액은 24℃ 및 5000 psig로 유지하였고, 이를 난성 인지질의 수용성 분산액으로 팽창시켰다. 매우 신속하게, 약 3분 이내에 약 23 nm 입자 크기의 반투명 수용성 현탁액이 수득되었다(참조 도 1). 본 실시예는 마니폴드내에 수 개의 PEEK 노즐을 결합시키고 동시에 적합한 양의 수용성 미디엄을 포함하는 저장소로 팽창시킴으로써 스케일 조절이 가능한 간단한 방법을 제공한다. 상기 PEEK 노즐이 불활성이고 매우 저가라는 것은 공지되어 있다. 상기 노즐의 구축은 매우 용이하고 10분 미만으로 실시할 수 있다.

**실시예 4: RELGS-H 방법에 의한 사이클로스포린의 마이크로입자 제조**

만니톨(5.5%), 리포이드 E-80(2%) 및 트윈-80(2%)을 포함하는 수용성 현탁액을 제조하였다. 또한 액화 기체내의 사이클로스포린 용액을 제조하고 이를 2000 psig 및 60℃로 유지하였다. 상기 용액을 63.5 mm의 PEEK 노즐을 통하여 수용성 현탁액으로 팽창시켰다. 약 3 g의 사이클로스포린 현탁액을 상기한 방법으로 제조하였다. 결과 현탁액을 6,000 psig에서 8 패스 동안 균질화 처리하였다. 균질화 후의 최종 평균 입자 크기는 150 nm에서 99 퍼센틸을 갖는 86 nm이었고, 이는 서브마이크론 입자 크기 결정기-자동희석 모델 370(NICOMP Particle Sizing Systems, Santa Barbara, CA)를 이용하여 측정하였다.

본 발명은 위에서 가장 실제적이고 바람직한 구현예로 간주되는 것에 의해 상세히 설명되었으나, 본 발명은 개시된 구현예에 한정되는 것은 아니며, 하기의 청구범위의 요지에 포함되는 다양한 변형 및 등가물을 포함한다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

다음과 같은 단계를 포함하는 수-불용성 또는 물에 거의 용해되지 않는 생물학적 활성 화합물의 최대 크기 2000 nm의 서브마이크론 입자의 현탁액 제조방법:

(a) 수-불용성 또는 물에 거의 용해되지 않는 생물학적 활성 화합물 및 1차 표면 변형제를 액화 압축 기체 용매내에 용해하여 용액을 형성시키는 단계; 및

(b) 상기 단계 (a)에서 형성된 압축 유체 용액을 2차 표면 변형제와 수용성 제제를 함유하는 물 또는 수용액내로 팽창시키는 단계,

상기 1차 표면 변형제와 2차 표면 변형제는 인지질, 계면활성제 또는 이의 조합이고, 동일하거나 상이한 것을 특징으로 함.

## 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 방법은 상기 단계 (b)로부터 형성된 현탁액의 고압 균질화 단계를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 방법은 형성된 마이크로입자를 회수하는 단계를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 4.

삭제

## 청구항 5.

삭제

## 청구항 6.

삭제

## 청구항 7.

삭제

## 청구항 8.

삭제

## 청구항 9.

삭제

## 청구항 10.

제 1 항에 있어서, 상기 표면 변형제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 블록 공중합체, 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 에틸렌디아민으로의 순차적 추가로부터 유도된 4작용기성 블록 공중합체, 알킬 아릴 폴리에테르 설포네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시 프로필메틸셀룰로오스, 소듐 도데실설페이트, 소듐 디옥시콜레이트, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리옥시에틸렌 지방 알코올 에테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 소르비탄 에스테르, 글리세롤 모노스테아레이트, 세틸 알코올, 세토스테아릴 알코올, 스테아릴 알코올, 폴록사머, 폴락사민, 메틸셀룰로오스, 히드록시셀룰로오스, 히드록시 프로필셀룰로오스, 비결정성 셀룰로오스, 포타슘 라우레이트, 트리에탄올아민 스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 알킬 폴리옥시에틸렌 설페이트, 소듐 알기네이트, 디옥틸 소듐 설포숙시네이트, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 칼슘 카복시메틸셀룰로오스, 벤즈알코늄 클로라이드, 라우



릴디메틸벤질-암모늄 클로라이드, 벤토나이트, 비검(veegum), 포스파티딜글리세롤 및 이의 염, 포스파티딜이노시톨 및 이의 염, 포스파티딜콜린 및 이의 염, 디미리스토일 포스파티딜글리세롤 소듐염, 포스파티딜에탄올아민 및 이의 염, 포스파티딜세린 및 이의 염, 포스파트산 및 이의 염, 라이소인지질 또는 이들의 조합인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 11.**

삭제

**청구항 12.**

제 1 항, 제 2 항, 제 3 항 및 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 사이클로스포린, 페노피브레이트 또는 알파 살론인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 13.**

삭제

**청구항 14.**

삭제

**청구항 15.**

삭제

**청구항 16.**

삭제

**청구항 17.**

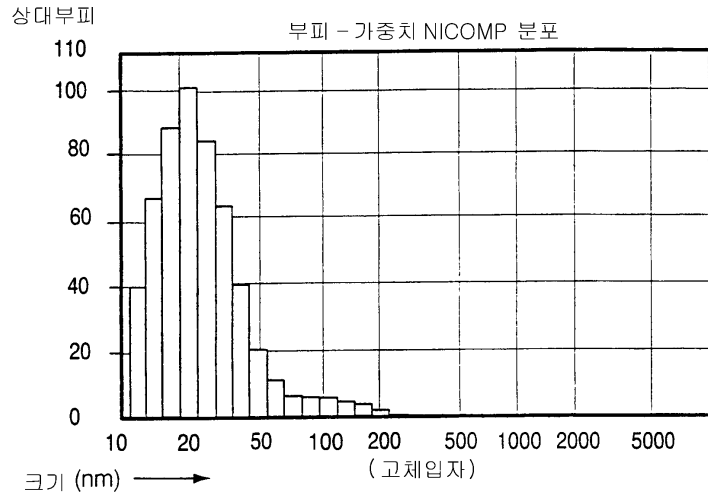
제 12 항에 있어서, 상기 화합물은 페노피브레이트인 것을 특징으로 하는 제조방법.

도면

도면1

부피 - 가중치 NICOMP 분포 분석  
(고체 입자)

NICOMP 요약 :  
피크수 1: 평균 직경 =22.7nm 부피 : 100.00%



평균 직경 = 30.1 nm      피트 에러 = 3.897      잔여 = 2.015

NICOMP 스케일 변수 :  
Min. Diam. = 10.0 nm      플롯 크기 = 36  
스무팅 = 4      플롯 범위 = 1000

런 타임	= 0 Hr 7 Min 26 Sec	파장	= 632.8 nm
카운트 속도	= 301 KHz	온도	= 21 deg C
채널 #1	= 267.8 K	점도	= 0.933 cp
채널 폭	= 11.0 uSec	Ref.의 인덱스	= 1.333

가우스 요약 :

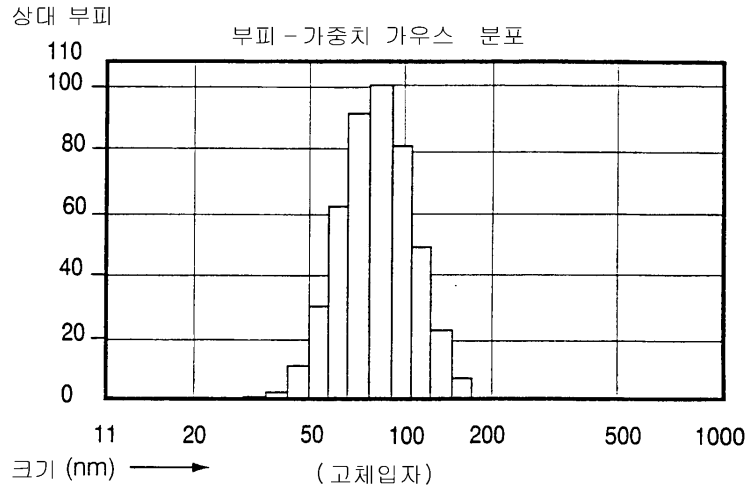
평균 직경	= 37.7 nm	카이 스퀘어	= 36.603
표준 편차	= 22.1 nm (58.6%)	바탕선 조정	= 0.016%
변이 계수	= 0.586	평균 미분 계수	= 1.24E-07 cm <sup>2</sup> /s

도면2

부피 - 가중치 가우스 분포 분석  
(고체 입자)

가우스 요약 :

평균 직경	= 86.0 nm	카이 스퀘어	= 0.218
표준 편차	= 24.9 nm (29.0%)	바탕선 조정	= 0.012%
변이 계수	= 0.290	평균 미분 계수	= 5.37E-08 cm <sup>2</sup> /s



누적결과

분포의 25%	< 62.68 nm
분포의 50%	< 76.22 nm
분포의 75%	< 93.05 nm
분포의 99%	< 151.39 nm

런 타임	= 0 Hr 7 Min 12 Sec	파장	= 632.8 nm
카운트 속도	= 324 Khz	온도	= 21 deg C
채널 #1	= 310.1 K	점도	= 0.933 cp
채널 폭	= 12.0 uSec	Ref.의 인덱스	= 1.333