명세서

발명의 명칭: 난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법

기술분야

[1] 본 발명은 난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] 난용성 약물을 함유하는 마이크로 입자 또는 서방성 제제를 제조하기 위해서는, 난용성 약물을 생분해성 고분자와 함께 유기 용매에 용해시키고, 수상에서 분산시켜 에멀전을 제조하는 것이 일반적이다. 예를 들어, 난용성 약물을 함유하는 서방성 제제는 O/W(oil in water) 에멀전을 제조하여 난용성 약물을 함유하는 마이크로 입자(microsphere)를 형성시킨 후, 에멀전으로부터 유기 용매를 제거하는 공정을 거쳐 제조할 수 있다. 다만 에멀전을 제조하여 마이크로 입자를 형성하는 과정에서 난용성 약물과 생분해성 고분자를 유상 용액 내에 모두 잘 용해시키고, 난용성 약물이 수상 용액으로 빠져나가 손실되지 않도록 하여 생분해성 고분자 내의 난용성 약물의 봉입률을 높이고, 마이크로 입자 형성 후 유기 용매를 제거하는 과정에서 난용성 약물이 수상으로 전이되어 손실되지 않도록 하는 것이 중요하다. 이는 어떤 유기 용매를 선택하는지에 따라 달라질 수 있으므로, 난용성 약물을 함유하는 마이크로 입자의 제조 방법에서 용매의 선택은 중요한 문제이다.

[3] 마이크로 입자의 형성 또는 서방성 제제의 제조를 위한 에멀전의 제조 과정에서, 약물 성분을 용매에 용해시키는 것만큼 생분해성 고분자를 용해시키는 것이 중요한데, 이는 약물의 서방성을 달성하기 위해서는 생분해성 고분자 내에 약물을 봉입해야하기 때문이다. 일반적으로 생분해성 고분자를 용해시키기 위한 유기 용매로, 예를 들면, 디클로로메탄이 사용될 수 있다. 그러나 일부 난용성 약물은 디클로로메탄에 대해 상대적으로 낮은 용해도를 나타내므로, 난용성 약물을 디클로로메탄 용매에 녹이기 위해서는 많은 용매량을 사용해야 한다. 그런데 사용되는 용매량이 증가되면, 잔류 유기 용매의 잔존 가능성이 높아지고, 마이크로 입자를 제조하는 과정에서 난용성 약물이 유상 용액으로부터 수상 용액으로 빠져나갈 가능성이 높아진다. 이에 따라, 마이크로 입자 중 약물의 성분이 손실되고 약물의 생분해성 고분자 내의 봉입률이 낮아지는 문제점이 있다.

[4] 또한, 이러한 마이크로 입자를 제조하는 방법에는, 예를 들어, 다공성 멤브레인을 이용하는 방법, 마이크로 채널을 이용하는 미세유체법(microfluidics), 에멀전법, 또는 분무건조법이 있다.

[5] 상기 마이크로 입자를 제조하는 방법은 난용성 약물과 생분해성 고분자를 포함하는 유상 용액의 점도가 제조 공정에 중요한 역할을 하며, 유상 용액의 점도 조절을 위해 유기 용매의 종류와 함량을 선택하는 것이 중요한 문제이다.

그러나 점도 조절을 위해 유기 용매의 함량을 증가시킬 경우, 위에서 언급한 것처럼 난용성 약물이 손실될 가능성이 높아지고, 잔류 유기 용매의 잔존 가능성이 높아지는 문제점이 있다.

[6] 더불어 마이크로 입자로부터 용매를 제거하는 과정에서 용매의 성질에 따라 제거 방법이 달라질 수 있으므로, 어떠한 용매를 사용하여 유상 용액을 제조하는지 여부가 난용성 약물의 생분해성 고분자 내의 봉입률, 잔류 유기 용매의 함량, 및 제법의 경제적 효율성 등에 영향을 미칠 수 있다. 마이크로 입자로부터 용매를 제거하는 방법으로는, 용매 증발법과 용매 추출법이 있다.

[7] 상기 용매 증발법은 상대적으로 끓는점이 낮은 휘발성 용매의 끓는점으로 온도를 상승시켜 용매를 증발시킴으로써 용매를 제거하는 방법이다. 이는 용매 추출법에 비해 공정이 용이하고 시간이 짧은 장점이 있지만, 마이크로 입자의 유효성분에 해당하는 약물의 특징에 따라, 온도 상승에 의해 약물이 용매와 함께 소실될 수 있고, 약물의 생분해성 고분자 내의 봉입률이 저하되는 등의 문제가 발생될 수 있다.

[8] 상기 용매 추출법은 상대적으로 끓는점이 높은 비휘발성 용매를, 농도 차이에 의해 마이크로 입자로부터 외부 용매로 확산시켜 제거하는 방법이다. 약물이 용매와 함께 추출되는 것을 방지하기 위해, 낮은 온도에서 용매 추출이 진행되며, 벤질 알코올 등의 용매 추출을 효율적으로 진행하기 위해 마이크로 입자의 외부 수상 용액에 에틸아세테이트 또는 에탄올 등의 보조 용매를 추가한다.

[9] 난용성 약물의 용해도를 높이기 위한 시도로 벤질 알코올을 용해 보조제로 사용하여 용해도를 개선한 방법이 연구되어 왔는데, 이 경우 용매 추출법이 사용된다. 즉, 벤질 알코올은 끓는점이 205.4 ℃로 높기 때문에, 이를 효과적으로 제거하기 위해서는 용매 증발법이 아닌 용매 추출법을 사용하여 벤질 알코올을 제거하여야 한다. 예를 들어, 난용성 약물 및 생분해성 고분자를 디클로로메탄 및 벤질 알코올과 함께 용해하여 유상 용액을 준비하고, 유상 용액을 수상에 분산시켜 마이크로 입자를 형성시킨 후, 벤질 알코올은 추출용매로서 에틸 아세테이트 또는 에탄올을 사용하여 제거한다.

[10] 그런데, 상기와 같은 용매 추출법은 농도 구배에 의해 추출이 일어나기 때문에, 추출 시간에 비례하여 용매가 제거된다.

[11] 따라서, 잔류 유기 용매의 완전한 제거를 위해서는 많은 작업시간이 소요된다. 만일 벤질 알코올과 같은 용매가 완전히 제거되지 않고 잔류할 경우, 해당 용매는 약물 성분의 가용화제로 작용하여 천천히 방출되어야 하는 생분해성 고분자의 방출 메커니즘을 벗어나 마이크로 입자로부터 약물이 한꺼번에 방출되는 현상(burst effect)이 발생할 수도 있으며, 방출 제어에 어려움을 겪을 수 있다.

[12] 이와 같이, 용매 추출법은 공정이 용매 증발법에 비해 복잡하고 제조 시간이 오래 걸린다는 단점이 있다.

[13] 따라서 난용성 약물을 함유하는 마이크로 입자의 제조 방법에 있어서, 난용성 약물을 잘 용해시키고, 약물의 생분해성 고분자 내의 봉입률을 높이고, 제조 방법이 단순하여 제조 편이성을 높일 수 있고, 균일한 마이크로 입자를 수득할 수 있는, 경제적이며, 효율적인 제조 방법의 개발이 요구되고 있다.

[14] [선행기술문헌]

[15] [특허문헌]

[16] (특허문헌 1) KR 10-2005-0093236 A1

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[17] 본 발명의 목적은 난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[18] 본 발명의 다른 목적은 난용성 약물의 용해 시 2 종 이상의 유기 용매를 사용하여, 균일하고 우수한 품질을 가지고, 난용성 약물의 봉입률이 높으며, 잔류 유기 용매량를 용이하게 제조할 수 있는 제조 방법을 제공하는 것이다.

[19] 본 발명의 다른 목적은 적은 양의 유기용매를 사용하여, 난용성 약물 및 생분해성 고분자를 유기 용매에 용해시켜, 유상 용액의 점도 또는 밀도를 낮출 수 있고, 미세유체법으로 마이크로 입자를 제조할 경우, 마이크로 채널 내에 층류를 유지할 수 있어, 제조된 마이크로 입자가 균질하고 우수한 품질을 가지면서도, 난용성 약물의 봉입률이 높은 마이크로 입자를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[20] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법에 관한 것으로, 1) 난용성 약물 및 생분해성 고분자를 2종 이상의 유기 용매를 포함하는 혼합 용매에 용해시켜 유상 용액을 제조하는 단계; 2) 계면활성제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계; 및 3) 상기 유상 용액 및 상기 수상 용액을 이용하여 마이크로 입자를 제조하는 단계를 포함할 수 있다.

[21] 상기 혼합 용매는 제1 용매 및 공용매를 포함하며, 상기 제1 용매는 디클로로메탄일 수 있다.

[22] 상기 공용매는 밀도가 1.3 g/cm^3 이하이거나, 극성(Polarity index)이 3 이하이거나, 끓는점이 50℃이하이거나, 수용해도가 2^{20} 내지 8^{20} g/100g water 일 수 있다.

[23] 상기 제1 용매 및 공용매는 1:0.5 내지 1:10의 중량비로 포함될 수 있다.

[24] 상기 난용성 약물은 날트렉손(Naltrexone), 도네페질(Donepezil), 피나스테리드(Finasteride), 아리피프라졸(Aripiprazole), 올란자핀(Olanzapine), 팔로노세트론(Palonosetron), 미노사이클린(Minocycline), 메만틴(Memantine), 알렌드로네이트(Alendronate), 데옥시콜레이트(Deoxycholate),

리세드로네이트(Risedronate), 이반드로네이트(Ibandronate), 졸레드로네이트(Zoledronate), 리라글루타이드(Liraglutide), 엑세나타이드(Exenetide), 란레오타이드(Lanreotide), 옥트레오타이드(Octreotide), 데스로렐린(Deslorelin), 류프로렐린(Leuprorelin), 고세렐린(Goserelin), 트립토렐린(Triptorelin), 또는 두타스테리드(Dutasteride)일 수 있다.

[25] 상기 1) 단계의 난용성 약물 및 혼합 용매가 1:7 내지 1:30의 중량비로 혼합될 수 있다.

[26] 상기 1) 단계의 난용성 약물 및 생분해성 고분자가 1:0.5 내지 1:10의 중량비로 포함될 수 있다.

[27] 상기 생분해성 고분자는 폴리락티드, 폴리락트산, 폴리락티드-코-글리코리드, 폴리락틱-코-글리콜산, 폴리포스파진, 폴리이미노카르보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드리드, 폴리오르토에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리히드록시발레이트, 폴리히드록시부티레이트, 폴리아미노산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[28] 상기 계면활성제는 폴리에틸렌글리콜 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 올레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리비닐알콜(polyvinyl alcohol; PVA), 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 레시틴, 젤라틴, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 스테아르산 나트륨, 에스테르 아민, 리니어 디아민, 패티 아민 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[29] 상기 3) 단계는 유상 용액 및 수상 용액을 이용하여 에멀전법, 다공성 멤브레인법, 분무 건조법 또는 미세유체법에 의해 마이크로 입자를 제조할 수 있다.

[30] 상기 3) 단계에서 제조된 마이크로 입자 내 잔류 유기 용매를 제거하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[31] 상기 잔류 유기 용매를 제거하는 단계는, 잔류 유기 용매를 포함하는 마이크로 입자를 수상 용액에 넣고 교반하여 잔류 유기 용매를 제거하는 것일 수 있다.

[32] 상기 교반 공정은 10℃ 내지 20℃에서 200 내지 400 rpm으로 30분 내지 2시간 동안 제1 교반하는 단계; 25℃ 내지 35℃에서 200 내지 400 rpm으로 30분 내지 2시간 동안 제2 교반하는 단계; 및 45℃ 내지 55℃에서 200 내지 400 rpm으로 30분 내지 2시간 동안 제3 교반하는 단계를 포함할 수 있다.

[33] 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자는 상기 제조 방법에 의해 제조될 수 있다.

[34] 상기 마이크로 입자는 난용성 약물의 봉입률이 90% 이상이며, 표면이 매끄럽고 완전한 구 형상일 수 있다.

발명의 효과

[35] 본 발명은 난용성 약물의 용해 시 2 종 이상의 유기 용매를 사용하여, 균일하고

우수한 품질을 가지고, 난용성 약물의 봉입률이 높으며, 잔류 유기 용매량를 용이하게 제조할 수 있다.

[36] 또한, 적은 양의 유기용매를 사용하여, 난용성 약물 및 생분해성 고분자를 유기 용매에 용해시켜, 유상 용액의 점도 또는 밀도를 낮출 수 있고, 미세유체법으로 마이크로 입자를 제조할 경우, 마이크로 채널 내에 층류를 유지할 수 있어, 제조된 마이크로 입자가 균질하고 우수한 품질을 가지면서도, 난용성 약물의 봉입률이 높은 마이크로 입자를 제조할 수 있다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[37] 본 발명은 1) 난용성 약물 및 생분해성 고분자를 2종 이상의 유기 용매를 포함하는 혼합 용매에 용해시켜 유상 용액을 제조하는 단계; 2) 계면활성제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계; 및 3) 상기 유상 용액 및 상기 수상 용액을 이용하여 마이크로 입자를 제조하는 단계를 포함하는 난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법에 관한 것이다.

발명의 실시를 위한 형태

[38] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

[39] 난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자가 우수한 치료효과를 나타내기 위해서는, 난용성 약물이 잘 용해되어 높은 비율로 마이크로 입자 내에 포함되어야 하고, 약물의 효능과 무관한 유기 용매의 잔류량이 적어야 하며, 마이크로 입자의 크기가 균일해야 한다.

[40] 난용성 약물에 따라서는 염 형태로는 상온에서 물에 대해 어느 정도 용해되나(예: 난용성 약물인 날트렉손의 염산염인 경우 수용해도가 25℃에서 100 mg/mL), 유리 염기 형태인 경우 물에 거의 녹지 않으면서 유기 용액에서도 완전한 용해가 이루어지지는 않는 난용성을 나타낸다. 이러한 유리 염기 형태의 난용성 약물을 포함하면서 우수한 성질을 가지는 마이크로 입자를 제조하기 위한 유기용매로서는, 난용성 약물을 생분해성 고분자와 함께 용해시킬 수 있으면서 난용성 약물이 수상 용액으로 손실되지 않도록 방지해야 하고, 마이크로 입자의 제조 후에는 쉽게 제거될 수 있어야 한다.

[41] 따라서, 이에 적합한 특성을 갖는 유기 용매의 선택이 중요하다.

[42] 또한 균일한 크기의 마이크로 입자를 경제적이고 효율적으로 제조하기 위해서도 용매의 선택이 중요하다. 예를 들어, 미세 유체법의 경우, 균일한 크기의 마이크로 입자를 만들기 위해서는 마이크로 채널 내에서 수상과 유상이 층류(laminar flow)를 유지해야 한다.

[43] 동일한 유체라도 마이크로 채널 내에서의 유체의 점도, 밀도, 유속, 채널의 길이 등에 의해 레이놀즈 수(Re)가 달라지고, 레이놀즈 수가 2300 이하일 때 층류를

형성하며 레이놀즈 수가 4000 이상일 때 난류를 형성한다. 난류는 수상 용액이 흐르는 마이크로 채널에 유상 용액이 주입되었을 때 유상 용액 입자(즉 분산상)에 대해 불균일한 힘을 가하게 되므로, 일정한 크기의 유상 용액 입자의 형성을 방해하여 마이크로 입자의 품질 및 생산 수율을 저해할 수 있다. 따라서 층류를 형성하기 위해서는 유체의 속도를 낮추거나 유상 용액의 점도 및/또는 밀도를 낮추어야 한다.

[44] 상기 유체의 속도를 낮추는 방법은 생산 조건 변경을 통해 간단하게 층류를 형성할 수 있다는 장점이 있지만, 속도가 낮아짐으로 인해 생산성의 저하를 초래할 수 있다.

[45] 따라서 생산성을 확보하면서 층류를 유지할 수 있도록, 유상 용액의 점도나 밀도를 낮출 수 있는 적절한 용매가 사용될 필요가 있다.

[46] 그 밖에 마이크로 입자를 제조할 수 있는 방법으로, 다공성 멤브레인을 이용하여 마이크로 입자를 제조할 경우, 유상 용액이 멤브레인의 공극을 잘 통과해야 하므로 유상 용액의 점도가 중요하다.

[47] 다른 방법인 에멀전법에서도 점도가 너무 높을 경우, 외부에너지에 의한 유상 용액의 분산이 불리해지므로 유상 용액의 점도가 중요하다.

[48] 또한, 분무 건조법의 경우에도, 액적을 분산시키고 바람으로 용매를 휘발시켜 마이크로 입자를 제조하는 것이므로, 휘발성이 높은 용매를 사용하는 것이 중요하다. 마이크로 입자를 제조함에 있어서, 용매 휘발 에너지를 낮추기 위한, 용매의 선택도 중요하다.

[49] 마이크로 입자를 제조함에 있어서, 충분한 점도를 달성하기 위하여 용매를 과량으로 사용하는 경우, 미세 유체법에 의하는 경우, 층류를 유지하거나 마이크로 입자의 제조가 용이할 수 있으나, 과량의 용매를 제거하는 데 많은 에너지와 시간이 소모되고, 유상 용액 입자(분산상)로부터 유기 용매를 빠르게 제거하는 것이 어려우므로 약물이 수상 용액으로 전이되어 손실될 가능성이 높아진다.

[50] 이에 본 발명에서는 상기와 같은 문제를 해결하여, 난용성 약물의 봉입률을 높이고, 마이크로 입자 내 잔류 유기 용매를 효율적으로 제거할 수 있는 마이크로 입자의 제조 방법에 관한 것이다.

[51] 구체적으로, 본 발명의 난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법은 1) 난용성 약물 및 생분해성 고분자를 2종 이상의 유기 용매를 포함하는 혼합 용매에 용해시켜 유상 용액을 제조하는 단계; 2) 계면활성제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계; 및 3) 상기 유상 용액 및 상기 수상 용액을 이용하여 마이크로 입자를 제조하는 단계를 포함할 수 있다.

[52] 상기 난용성 약물 및 생분해성 고분자를 용해시키기 위한, 혼합 용매는 제1 용매 및 공용매를 포함하며, 상기 제1 용매는 디클로로메탄일 수 있다.

[53] 일반적으로 유기 용매를 이용하여 마이크로 입자를 제조하기 위해, 약물 및 생분해성 고분자가 쉽게 용해되는 용매를 이용하며, 이때, 일반적으로 사용되는

용매는 디클로로메탄일 수 있다.

[54] 다만, 상기 디클로로메탄과 같은 유기 용매를 사용하는 경우에도, 일부 난용성 약물은 낮은 용해도를 갖고 있고, 이러한 문제를 해결하기 위해, 본 발명에서는 제1 용매 이외에 공용매를 추가로 포함하여, 난용성 약물에 대한 용해도를 높이고, 추후, 유기 용매 제거 시에도 쉽게 제거가 가능하도록 한 것을 특징으로 한다.

[55] 상기 공용매는 밀도가 1.3 g/cm^3 이하이거나, 극성(Polarity index)이 3 이하이거나, 끓는점이 50℃이하이거나, 수용해도가 2^{20} 내지 8^{20} g/100g water 일 수 있다. 구체적으로, 상기 공용매는 밀도가 1.3 g/cm^3 이하이며, 0.5 내지 1.3 g/cm^3 이며, 0.5 내지 1.0 g/cm^3 이며, 0.6 내지 0.9 g/cm^3 일 수 있다.

[56] 또한, 극성이 3 이하이며, 1 내지 3이며, 2 내지 3일 수 있다.

[57] 또한, 끓는 점이 50℃이하이며, 30℃ 내지 50℃이며, 30℃ 내지 40℃일 수 있다.

[58] 또한, 수용해도가 2^{20} 내지 8^{20} g/100g water이며, 3^{20} 내지 8^{20} g/100g water이며, 5^{20} 내지 8^{20} g/100g water일 수 있다.

[59] 상기 밀도 조건, 극성 조건, 끓는점 조건 또는 수용해도를 충족하는 공용매를 제1 용매와 혼합하여 사용하는 경우, 1차 용매를 도와 난용성 약물의 용해도를 증가시키는 역할을 하며, 제조된 마이크로 입자 내에서 잔류 유기 용매를 제거할 때도, 공용매를 사용할 경우 공용매가 제1 용매인 디클로로메탄 보다 먼저 제거되면서, 약물이 수상 용액으로 빠져나가는 것을 방지하고, 유상 용액에 존재하는 생분해성 고분자의 농도 또는 점도를 상승시키고, 난용성 약물과 생분해성 고분자 간의 결합을 더 강하게 만들어 약물의 생분해성 고분자 내의 봉입률을 상승시킬 수 있다.

[60] 또한, 상기 공용매의 끓는 점이 50℃ 이하이기 때문에, 용매 제거 과정에서 가열하더라도 생분해성 중합체의 성질이 변하지 않게 되고, 마이크로 입자의 방출 패턴을 변화시키지 않을 수 있다. 더불어 상기 공용매는 낮은 밀도를 가지는 것이므로, 적은 양으로 사용하여도 유상 용액의 점도 또는 밀도를 낮출 수 있으며, 이에 따라 균일하고 우수한 품질을 가지는 마이크로 입자의 제조가 가능하다.

[61] 상기와 같은 공용매는 구체적으로 휘발성 유기 용매 또는 휘발성 비극성 유기 용매일 수 있다.

[62] 상기 휘발성 유기 용매는 아세톤, 아세토니트릴, 벤젠, 부틸알코올 카본 디설피드, 카본 테트라클로리드, 클로로포름, 시클로헥산, 1,1-디클로로에탄, 디메톡시에탄, 에탄올, 디에틸에테르, 에틸 아세테이트, 헵탄, 헥산, 메탄올, 메틸 아세테이트, 메틸 t-부틸 에테르, 펜탄, 프로필알코올, 테트라히드로퓨란 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[63] 또한, 상기 휘발성 비극성 유기 용매는 시클로헥산, 펜탄, 헥산, 헵탄, 카본 테트라클로리드, 카본디설피드, 벤젠, 디에틸에테르, 메틸 t-부틸 에테르, 테트라히드로퓨란, 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 클로로포름 및 이들의

조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[64] 상기 공용매를 제1 용매와 혼합 용매로 이용하는 경우, 상기 공용매는 비록 그 자체로서는 난용성 약물 또는 생분해성 중합체를 잘 용해시키지 못하는 것이더라도, 제1 용매인 디클로로메탄과 함께 작용할 경우 오히려 난용성 약물 또는 생분해성 중합체의 용해도를 상승시키며 유상 용액의 점도를 낮출 수 있다.

[65] 또한 앞서 설명한 바와 같이, 상기 공용매는 디클로로메탄 보다 먼저 휘발하거나 증발하는 성질을 가지는 것일 수 있다. 일반적으로 약물의 수상 용액으로의 전이는 완전히 건조되지 않은 마이크로 입자의 표면에서 발생하며, 마이크로 입자의 내부에 잔류하는 유기 용매가 제거되면서 내부 점도가 높아지고 경화가 일어나면, 수상 용액과의 반응성이 낮아져 수상 용액으로 약물이 전이될 확률이 낮아진다.

[66] 이에, 상기와 같은 특성을 가지는 공용매를 사용할 경우 공용매가 1차 용매인 디클로로메탄 보다 먼저 제거되면서, 약물이 수상 용액으로 빠져나가는 것을 방지하고, 유상 용액에 존재하는 생분해성 고분자의 농도 또는 점도를 상승시키고, 난용성 약물과 생분해성 고분자 간의 결합을 더 강하게 만들어 약물의 생분해성 고분자 내의 봉입률을 상승시킬 수 있다.

[67] 균일하고 우수한 품질의 마이크로 입자를 제조하기 위해서는, 마이크로 입자, 생분해성 고분자 및 유기 용매를 포함하는 유상 용액의 점도 또는 밀도가 중요하다. 상기 공용매는 1차 용매보다 낮은 밀도를 가지므로, 적은 양으로 사용하여도 유상 용액의 밀도를 낮출 수 있어, 미세 유체법에 의해 마이크로 입자를 제조하고자 하는 경우, 마이크로 채널 내에서 유상 용액과 수상 용액이 층류를 유지하도록 하여 균일하고 우수한 품질의 마이크로 입자의 제조를 가능케하고, 잔류 유기 용매가 용이하게 제거될 수 있도록 할 수 있다.

[68] 상기 공용매는 바람직하게는 디에틸에테르 또는 펜탄일 수 있으나 상기 예시에 국한되지 않고, 앞선 공용매의 조건을 충족하며, 제1 용매와 함께 난용성 약물의 용해도를 높이고, 제1 용매보다 먼저 휘발하거나 증발하는 성질을 가지는 것은 제한 없이 모두 사용 가능하다.

[69] 상기 1) 단계에서, 난용성 약물 및 혼합 용매의 중량비는 약 1:7 내지 약 1:30이며, 약 1:7 내지 약 1:29이며, 약 1:7 내지 약 1:28이며, 약 1:7 내지 약 1:27이며, 약 1:7 내지 약 1:26이며, 약 1:7 내지 약 1:25이며, 약 1:7 내지 약 1:24이며, 약 1:7 내지 약 1:23이며, 약 1:7 내지 약 1:22이며, 약 1:7 내지 약 1:21이며, 약 1:7 내지 약 1:20이며, 약 1:7 내지 약 1:19이며, 약 1:7 내지 약 1:18이며, 약 1:7 내지 약 1:17이며, 약 1:7 내지 약 1:16이며, 약 1:7 내지 약 1:15일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[70] 상기 1) 단계에서 난용성 약물 및 생분해성 고분자의 중량비는 약 1: 0.5 내지 약 1:10이며, 약 1: 0.5 내지 약 1:9이며, 약 1: 0.5 내지 약 1:8이며, 약 1:0.5 내지 약 1:7이며, 약 1:0.5 내지 약 1:6이며, 약 1:1 내지 약 1:5일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[71] 상기 1) 단계에서, 공용매 및 1차 용매의 중량비는 약 1: 0.5 내지 약 1:10이며, 약 1: 0.5 내지 약 1:9이며, 약 1: 0.5 내지 약 1:8이며, 약 1:0.5 내지 약 1:7이며, 또는 약 1:0.5 내지 약 1:6일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

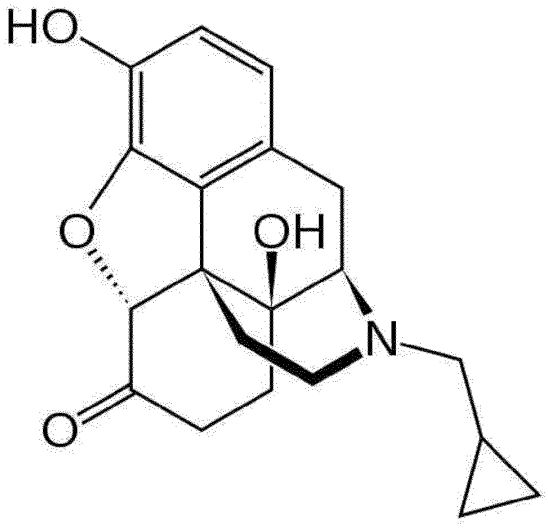
[72] 바람직하게, 난용성 약물 및 혼합 용매의 중량비는 1:15 내지 1:20이고, 공용매 및 제1 용매의 중량비는 1:0.5 내지 1:6일 수 있으나, 상기 예시에 제한되는 것은 아니다. 상기 범위 내에서 난용성 약물이 잘 용해될 수 있는 것으로, 상기 범위 값 미만으로 혼합 용매가 포함되는 경우, 난용성 약물이 재결정화되어 석출되는 문제가 발생하고, 점도가 너무 높아지므로 여과 및 제조에 어려움이 발생할 수 있다. 용매량을 너무 많이 사용하는 경우 제조에는 큰 문제가 없으나 절대적인 유기 용매 사용량이 많아져 난용성 약물이 수상 용액으로 손실될 수 있고 잔류 유기 용매를 제거하기 어려울 수 있다.

[73] 유기 용매 내 생분해성 고분자의 함량은 생분해성 고분자(예: 폴리락티드-코-글리코리드 공중합체)의 사용량을 기준으로 약 5 내지 약 50 중량%이며, 약 5 내지 약 40 중량%이며, 약 5 내지 약 30 중량%이며, 약 5 내지 약 20 중량%이며, 약 5 내지 약 10 중량%일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 유기 용매의 전체 사용량은 생분해성 고분자의 점도 및 난용성 약물의 사용량에 따라 변경될 수 있다. 난용성 약물의 양이 많거나 생분해성 고분자의 점도가 높다면 유기 용매 사용량을 늘려 전체 농도를 낮출 수 있다. 다만, 상기 범위 내에서 유기 용매 내에 생분해성 고분자를 용해하는 경우, 마이크로 입자의 제조 편의를 달성하며, 잔류 유기 용매 제거도 용이한 범위 내일 수 있다.

[74] 상기 난용성 약물은 날트렉손(Naltrexone), 도네페질(Donepezil), 피나스테리드(Finasteride), 아리피프라졸(Aripiprazole), 올란자핀(Olanzapine), 팔로노세트론(Palonosetron), 미노사이클린(Minocycline), 메만틴(Memantine), 알렌드로네이트(Alendronate), 데옥시콜레이트(Deoxycholate), 리세드로네이트(Risedronate), 이반드로네이트(Ibandronate), 졸레드로네이트(Zoledronate), 리라글루타이드(Liraglutide), 엑세나타이드(Exenetide), 란레오타이드(Lanreotide), 옥트레오타이드(Octreotide), 데스로렐린(Deslorelin), 류프로렐린(Leuprorelin), 고세렐린(Goserelin), 트립토렐린(Triptorelin), 또는 두타스테리드(Dutasteride)일 수 있다.

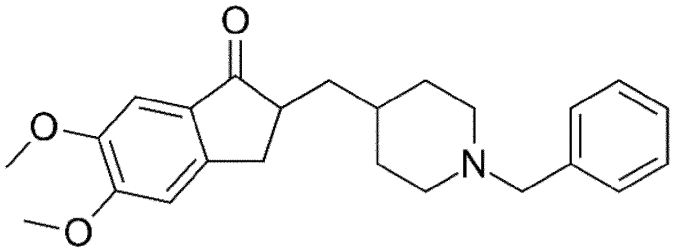
[75] 상기 날트렉손은 N-시클로프로필-메틸노르옥시모르폰(N-Cyclopropyl-methylnoroxymorphone), N-시클로프로필메틸-14-히드록시디히드로-모르피논(N-Cyclopropylmethyl-14-hydroxydihydro-morphinone), 17-(시클로프로필메틸)-4,5알파-에폭시-3,14-디히드록시모르피난-6-온(17-(Cyclopropylmethyl)-4,5α-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one), EN-1639A, 또는 UM-792로도 불릴 수 있다.

[76] 상기 날트렉손은 하기 화학식으로 나타내는 화합물일 수 있다:

[77] 

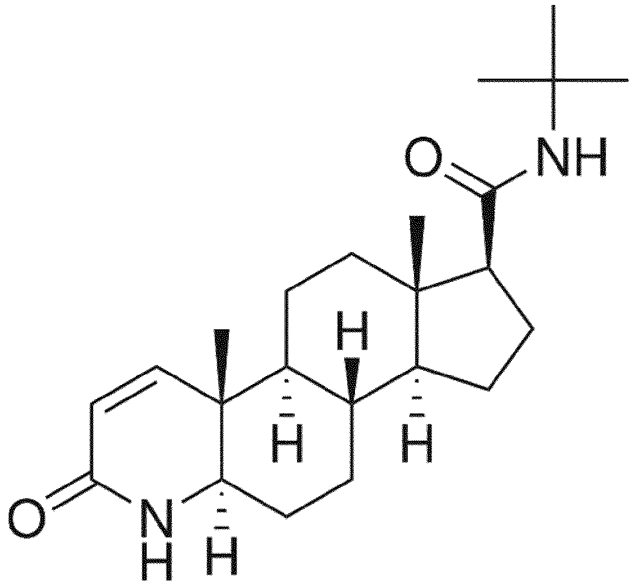
[78] 상기 도네페질은
1-벤질-4-[5,6-디메톡시-1-인다논)-2-일메틸]피페리딘(1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon-2-YL)methyl]piperidine)으로도 불릴 수 있다.

[79] 상기 도네페질은 하기 화학식으로 나타내는 화합물일 수 있다:

[80] 

[81] 상기 피나스테리드는
N-(1,1-디메틸에틸)-3-옥소-(5α,17β)-4-아자안드로스트-1-엔-17-카르복사마이드(N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-(5α,17β)-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide)로도 불릴 수 있다.

[82] 상기 피나스테리드는 하기 화학식으로 나타내는 화합물일 수 있다:

[83] 

[84] 상기 본 발명의 난용성 약물은 난용성 약물의 용매화물, 입체이성질체, 프로드러그(prodrug), 대사체(예, 6β-naltrexol), 유도체(예를 들어, naloxone), 유리 염기(free base) 또는 이들의 조합 형태일 수 있다.

[85] 상기 입체이성질체(stereoisomer)는 분자식 및 구성원자의 연결 방법도 같으나 원자 사이의 공간적 배치가 다른 것을 말한다. 상기 용매화물(solvate)는 유기 또는 무기 용매에 용매화된 화합물을 말한다. 상기 용매화물은 예를 들어, 수화물이다. 상기 입체 이성질체는 부분 입체 이성질체(diastereomer) 또는 거울상 이성질체(enantiomer)일 수 있다. 상기 프로드러그는 화합물을 투여한 후 생체 내에서 표적 화합물로 변화되는 화합물일 수 있다. 상기 대사체는 화합물이 생체 내 대사과정을 통해 생성된 화합물일 수 있다. 상기 유도체(derivative)는 난용성 약물의 구조 일부를 다른 원자나 원자단으로 치환하여 얻어지는 화합물을 말한다.

[86] 상기 생분해성 고분자는 폴리락티드, 폴리락트산, 폴리락티드-코-글리코리드, 폴리락틱-코-글리콜산, 폴리포스파진, 폴리이미노카르보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드리드, 폴리오르토에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리히드록시발레이트, 폴리히드록시부티레이트, 폴리아미노산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 상기 예시에 제한되는 것은 아니다.

[87] 상기 일 예시로, 폴리락티드-코-글리코리드는 락티드에 대한 글리콜리드의 몰비가 약 60:40 내지 약 90:10이며, 약 60:40 내지 약 85:15이며, 약 60:40 내지 약 80:20이며, 약 60:40 내지 약 75:25이며, 약 65:35 내지 약 90:10이며, 약 70:30 내지 약 90:10이며, 약 75:25 내지 약 90:10이며, 약 65:35 내지 약 85:15이며, 약 70:30 내지 약 80:20일 수 있으나, 상기 예시에 제한되는 것은 아니지만, 바람직하게는

폴리락티드-코-글리코리드에서 락티드에 대한 글리콜리드의 몰비는 약 75:25일 수 있다.

[88] 상기 생분해성 고분자는 1종 이상의 폴리락티드 및 1종 이상의 폴리락티드-코-글리코리드를 포함할 수 있다. 본 발명에서 생분해성 고분자는 예를 들어, 폴리락티드 2종, 폴리락티드 1종과 폴리락티드-코-글리코리드 1종, 폴리락티드-코-글리코리드 2종, 폴리락티드 3종, 폴리락티드 2종과 폴리락티드-코-글리코리드 1종, 폴리락티드 1종과 폴리락티드-코-글리코리드 2종 등의 조합을 포함할 수 있고, 특히, 폴리락티드 1종과 폴리락티드-코-글리코리드 1종, 또는 폴리락티드-코-글리코리드 2종을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[89] 상기 생분해성 고분자는 2종 이상의 폴리락티드-코-글리코리드를 포함할 수 있다.

[90] 상기 수상 용액은 물 및 계면활성제를 포함할 수 있다. 여기서 계면활성제는 유상 용액이 안정한 마이크로 입자의 형성을 도울 수 있는 것이라면 제한되지 않고 사용될 수 있다.

[91] 구체적으로 계면활성제는 비이온성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다. 예를 들어, 계면활성제는 폴리에틸렌글리콜 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 올레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리비닐알콜(polyvinyl alcohol; PVA), 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 레시틴, 젤라틴, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 스테아르산 나트륨, 에스테르 아민, 리니어 디아민, 패티 아민 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[92] 상기 수상 용액에 포함되는 계면활성제의 함량은 0.1 내지 1.0 %(w/v)이며, 0.2 내지 0.8 %(w/v)이며, 0.25 내지 0.7 %(w/v)이며, 0.4 내지 0.6 %(w/v)이며, 0.4 내지 0.5 %(w/v)이며, 0.5 내지 0.6 %(w/v)이며, 0.1 내지 0.3 %(w/v)이며, 0.2 내지 0.3 %(w/v)이며, 0.25 내지 0.3 %(w/v)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 계면활성제를 포함하는 수상 용액은 0.5%(w/v)의 PVA 용액일 수 있으나, 상기 예시에 제한되지 않는다.

[93] 상기 1) 단계의 유상 용액에 대한 점도는 유체의 점도(단위: cP; centipoise)가 마이크로 채널 내에서의 유체가 층류 상태를 유지하도록 하는 범위에 있을 수 있다. 상기 유체의 점도는 브룩필드 모델(Brookfield Model) LVT 점도계로 측정될 수 있으며, LV 01 또는 LV 02 스핀들을 사용하여 80 내지 100 rpm에서 측정될 수 있다. 상기 유상 용액의 점도 측정은 25 ℃에서 측정하며, 점도계로 측정을 시작하게 되면 측정 용액이 안정화된 이후 일정한 수치의 점도 측정하게 되고, 일반적으로 용액의 안정화는 1분 내외로 진행하였다.

[94] 상기 1) 단계의 유상 용액은 상기 2) 단계의 수상 용액과 층류 상태를

유지하도록 하는 점도 또는 밀도를 가지는 것일 수 있다. 구체적으로, 마이크로 채널 내에 흐르고 있는 수상 용액에 유상 용액이 주입되었을 때, 마이크로 채널 내의 유체가 층류 상태를 유지하도록, 유상 용액이 점도 또는 밀도를 가질 수 있다. 예를 들어, 마이크로 채널 내에 흐르는 유체의 레이놀즈 수가 2,300 이하를 만족하도록, 유상 용액이 점도 또는 밀도를 가질 수 있다.

[95] 상기 3) 단계는 유상 용액 및 수상 용액을 이용하여 에멀전법, 다공성 멤브레인법, 분무 건조법 또는 미세유체법에 의해 마이크로 입자를 제조할 수 있다.

[96] 구체적으로, 상기 미세유체법에 의해 마이크로 입자를 제조하는 공정은, a) 유상 용액을 직선 방향의 마이크로 채널로 주입하는 단계, b) 수상 용액을 양 측면 또는 일 측면의 마이크로 채널로 주입하는 단계 및 c) 마이크로 입자를 수집하는 단계를 포함할 수 있다.

[97] 상기 a) 단계는 유상 용액을 직선 방향의 마이크로 채널로 주입하여, 흐르게 하는 것이며, 상기 b) 단계는 수상 용액을 직선 방향의 마이크로 채널과 교차점을 형성하도록 형성된 양 측면 또는 일 측면의 마이크로 채널로 주입하여 흐르게 하는 것이다. 즉, 유상 용액은 직선 방향의 마이크로 채널을 따라 흐르며, 수상 용액은 상기 직선 방향의 마이크로 채널을 기준으로 양 측면 또는 일 측면에서 직선 방향의 마이크로 채널과 교차점을 형성하는 마이크로 채널을 따라 흘러, 유상 용액의 흐름과 만나게 될 수 있다.

[98] 또한 직선 방향의 마이크로 채널로 주입되는 유상 용액보다 유상 용액의 흐름과 교차점을 형성하는 수상 용액의 흐름을 더 빠른 유속으로 흐르게 하기 위해, 더 높은 압력 조건 하에서 수상 용액을 흐르게 할 수 있다.

[99] 상기와 같이, 유상 용액 및 수상 용액의 유속을 다르게 하고, 수상 용액의 유속을 유상 용액의 유속보다 빠르게 함으로써, 유상 용액의 흐름과 수상 용액의 흐름이 만나는 지점에서 상대적으로 더 빠른 유속을 가지는 수상 용액이 유상 용액을 압축하게 되고, 이때 유상 용액 및 수상 용액의 반발력으로 인해 유상 용액 내의 생분해성 고분자 및 난용성 약물이 구 형상의 마이크로 입자를 생성하게 되며, 상기 구 형상의 마이크로 입자는 구형의 생분해성 고분자에 약물이 고르게 분포되어 있는 형태로 형성할 수 있다.

[100] 상기 미세유체법에 의한 마이크로 입자의 제조는, 난용성 약물, 유기 용매, 및 생분해성 고분자가 용해되어 있는 유상 용액을 수상 용액과 함께 마이크로 채널에 투입하여 일정한 크기의 마이크로 입자를 형성하는 방법으로, 수상 용액 내에서 마이크로 입자를 제조하는 방법일 수 있다. 이렇게 형성된 마이크로 단위의 입자는 수상 용액 내의 계면활성제에 의해 안정화되고, 형성된 입자는 건조 조건에 따라 입자 내부의 유기 용매가 증발 또는 휘발되면서 입자 내의 유기 용매가 제거되어 마이크로 입자를 형성할 수 있다.

[101] 상기 에멀전법은 난용성 약물, 유기 용매, 및 생분해성 고분자가 용해되어 있는 유상 용액과 계면 활성제가 포함된 수상 용액을 혼합한 후, 그 혼합물에 외부의

에너지(초음파, 또는 고속 회전력 등)를 가하여 유상 용액이 수상 용액 내에서 마이크로 단위의 입자를 형성하게 하는 방법일 수 있다. 상기 에멀전법에 의해 형성된 마이크로 입자는 건조 조건에 따라 입자 내부의 유기 용매가 증발 또는 휘발되면서 입자 내의 유기 용매가 제거되고 마이크로 입자가 형성될 수 있다.

[102] 상기 다공성 멤브레인법은 난용성 약물, 유기 용매, 및 생분해성 고분자가 용해되어 있는 유상 용액(분산상)을 미세 공극(micro pore)이 뚫려있는 다공성 멤브레인의 일측면에 흘려주고, 다공성 멤브레인의 반대쪽 측면에 계면 활성제 포함된 수상 용액(연속상)을 흘려주어, 수상 용액의 흐름으로 유상 용액을 끊어주어 마이크로 입자를 제조하는 방법이다.

[103] 상기 분무 건조법은 수상 용액을 사용하지 않고, 난용성 약물, 유기 용매, 및 생분해성 고분자가 용해되어 있는 유상 용액을 분무 건조기에서 분무하면서 가온된 공기를 불어주어 마이크로 입자를 제조하는 방법이다. 유상 용액을 미세 분무하면서 마이크로 단위의 입자가 형성되고, 가온된 공기에 의해 입자 내부의 유기 용매가 증발 또는 휘발되면서 용매가 제거되고 마이크로 입자가 형성될 수 있다.

[104] 상기 에멀전법 및 분무 건조법의 구체적인 예는, 예를 들어 문헌[Koerner, J. (2019). Harnessing Dendritic Cells for Poly (D,L-lactide-co-glycolide) Microspheres (PLGA MS)—Mediated Anti-tumor Therapy. Frontiers] 및 문헌[Wang, Y (2016). Manufacturing Techniques and Surface Engineering of Polymer Based Nanoparticles for Targeted Drug Delivery to Cancer. Nanomaterials 6(2), 26]에 기재되어 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[105] 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자는 상기 제조 방법에 의해 제조된 마이크로 입자이다.

[106] 상기 마이크로 입자의 난용성 약물에 대한 봉입률은 약 90%이며, 약 91%이며, 약 92%이며, 약 93%이며, 약 94%이며, 약 95%이며, 약 96%이며, 약 97%이며, 약 98%이며, 약 99%이며, 약 100%일 수 있다.

[107] 상기 마이크로 입자는 미립구 또는 마이크로스피어로도 지칭될 수 있으며, 입자 내에 유효 성분으로 난용성 약물을 포함할 수 있는 것을 의미할 수 있다.

[108] 상기 마이크로 입자의 중간 입자 크기(D50)은 약 30 ㎛ 내지 약 65 ㎛이며, 약 30 ㎛ 내지 약 60 ㎛이며, 약 30 ㎛ 내지 약 55 ㎛이며, 약 30 ㎛ 내지 약 50 ㎛이며, 약 35 ㎛ 내지 약 65 ㎛이며, 약 40 ㎛ 내지 약 65 ㎛이며, 약 45 ㎛ 내지 약 65 ㎛이며, 약 35 ㎛ 내지 약 60 ㎛이며, 약 40 ㎛ 내지 약 55 ㎛이며, 약 45 ㎛ 내지 약 50 ㎛일 수 있다.

[109] 일 양상에 있어서, 마이크로 입자는 중간 입자 크기를 기준으로 ±5μm, ±7μm, ±10μm, ±12μm, 또는 ±15μm의 범위에서 입도 분포를 가지는 것일 수 있다.

[110] 또한 마이크로 입자는 이러한 입도 분포 범위 내에 전체 마이크로 입자를 기준으로 60 중량% 이상, 65 중량% 이상, 70 중량% 이상, 75 중량% 이상, 80 중량% 이상, 85 중량% 이상, 90 중량% 이상, 95 중량% 이상, 또는 99 중량%

이상의 마이크로 입자가 존재하는 것일 수 있다.

[111] [실험예 1] 디클로로메탄 및 디에틸에테르의 조합에 따른 용해도 비교

[112] 용매의 종류 및 조합에 따른 난용성 약물의 용해도 비교를 위해, 난용성 약물인 유리염기 형태의 날트렉손(Mallinckrodt사 제조; 이하 동일) 0.5g에 생분해성 고분자(Corbion사 제조; PDLG7504(에스테르형) 사용; 이하 동일) 1.0g을 동일한 총량의 유기 용매(7.0g)에 용해시키되, 하기 표 1에 나타낸 바와 같이 혼합하고 상온에서 날트렉손과 생분해성 고분자의 용해 여부를 육안으로 관찰하였다. 이때 육안으로 결정이나 입자가 보이지 않는 투명한 상태는 완전 용해로 판단하였다.

[113] [표1]

	비교예 1	비교예 2	실시예 1	실시예 2
날트렉손	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g
75/25 DL-락티드/글리코리드 공중합체	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
디클로로메탄	7.0 g	-	5.0 g	4.0 g
디에틸에테르	-	7.0 g	2.0 g	3.0 g
용해 여부	재결정	날트렉손 및 생분해성 고분자 모두 용해되지 않음	완전 용해	완전 용해

[114] 디클로로메탄을 과량으로 사용할 경우 날트렉손을 용해시킬 수는 있으나, 그로 인해 총 사용되는 용매량이 증가하여 위에서 언급한 잔류 유기용매 등의 문제점들이 발생할 수 있다. 이러한 문제점을 회피하기 위하여 비교예 1과 같이 디클로로메탄을 단독으로 사용하되 그 사용량을 가능한 최소로 하여 날트렉손을 용해시킬 수는 있으나, 날트렉손이 석출되는 재결정 현상이 발생하였으며, 이는 유상 용액을 수상 용액과 함께 모듈을 통해 분사할 때 압축 공기에 의한 압력의 변화 및 용매의 휘발 등으로 인해 포화 용액에서 날트렉손이 결정으로 석출되는 것으로 추정된다. 또한, 디에틸에테르를 유기 용매로 단독으로 사용한 비교예 2는 날트렉손뿐만 아니라 생분해성 고분자도 전혀 용해되지 않았다. 이와 달리, 제1 용매인 디클로로메탄에 공용매로 디에틸에테르를 혼합한 실시예 1 및 2에서는 날트렉손 및 생분해성 고분자가 모두 완전히 용해되었으며, 용매를 각각을 단독으로 사용했을 때보다 용해도도 훨씬 높아지고 재결정 현상도 발생하지 않았다.

[115] 이는 날트렉손 및 생분해성 고분자에 대한 용해도가 좋지 않은 디에틸에테르를 공용매로서 사용하는 것이 제1 용매인 디클로로메탄 및 날트렉손 분자 간의

배치에 영향을 주어, 날트렉손 및 생분해성 고분자에 대한 용해도를 증가한 것일 수 있다.

[116] 상기 실험 결과에 의하면, 디클로로메탄 또는 디에틸에테르를 단독으로 사용하면 날트렉손 및 생분해성 고분자 모두 용해되지 않지만, 디에틸에테르를 디클로로메탄과 조합하여 공용매로 사용하는 경우, 날트렉손과 생분해성 고분자의 용해도를 상승시키는 것을 확인할 수 있다.

[117] 상기와 같이, 디클로로메탄과 디에틸에테르를 함께 사용하면, 적은 용매량을 사용하여도 날트렉손 및 생분해성 고분자를 완전히 용해시킬 수 있음을 확인하였다.

[118] 이에 따라, 상기 실시예 1 및 2와 같은 혼합 용매를 사용하여 마이크로 입자를 제조하는 경우, 날트렉손의 손실도 감소시켜 봉입률을 상승시킬 수 있고, 유기 용매의 사용량을 줄일 수 있어, 잔류 유기 용매를 효과적으로 제거할 수 있을 것이다.

[119] 이후에서는, 이러한 효과를 확인하고 위한 추가 실험을 진행하였다.

[120]

[121] [실험예 2] 용매에 따른 날트렉손 마이크로 입자의 봉입률, 잔류 유기 용매 및 용해 비교 실험

[122] (1) 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자의 제조

[123] 실험에 사용하기 위한 마이크로 입자를 아래와 같이 제조하였으며, 마이크로 입자 제조 시 사용한 성분들의 함량은 표 2에 정리하였다.

[124] [실시예 3]

[125] 유리염기 형태의 날트렉손 0.5g 및 DL-락티드/글리코리드 공중합체 1.0g을 디클로로메탄 10.0g 및 디에틸에테르 2.3g에 혼합하여 용해하였다. 혼합한 유상 용액을 마이크로 채널에 각각 적용하여, 유상 용액 및 수상 용액의 교차점에서 마이크로 입자로 제조하고, 이를 수상 용액 상(10℃)에서 수집하였다. 수상 용액은 0.5 %(w/v)의 PVA 용액(물에 0.5 %(v/v)의 PVA를 혼합함)이다.

[126] 상기 제조된 마이크로 입자는 10℃에서 1시간, 30℃에서 1시간 및 50℃에서 1시간 교반하여 유기 용매를 제거하였다. 제조된 마이크로 입자를 체로 획득한 후 동결건조하여 건조된 마이크로 입자 제조를 완료하였다.

[127] [실시예 4]

[128] 디클로로메탄 8.0g 및 디에틸에테르 2.0g을 혼합한 것을 제외하고 실시예 3과 동일하게 제조하였다.

[129] [비교예 3]

[130] 디에틸에테르 없이 디클로로메탄 8.0g을 혼합한 것을 제외하고 실시예 3과 동일하게 제조하였다.

[131] [비교예 4]

[132] 디에틸에테르 없이 디클로로메탄 12.3g을 혼합한 것을 제외하고 실시예 3과 동일하게 제조하였다.

[133] [표2]

	비교예3	비교예4	실시예3	실시예4
날트렉손	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g
75/25 DL-락티드/글리코리드 공중합체	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
디클로로메탄	8.0 g	12.3 g	10.0 g	8.0 g
디에틸에테르	-	-	2.3 g	2.0 g

[134] (2) 공용매 사용 및 유기 용매량에 따른 봉입률, 잔류 유기 용매, 석출 여부 비교

[135] 상기 실험예 2.(1)로부터 제조된 마이크로 입자에 대하여 용해도, 봉입률, 잔류 유기 용매를 평가하였다. 용해 여부는 육안으로 석출이 되었는지 확인하였고, 봉입률은 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography, HPLC)를 이용하여 측정하였다. 잔류 유기 용매는 기체 크로마토그램(GC, gas chromatogram)을 통해 분석하였다. 그 결과를 표 3에 기재하였다.

[136] [표3]

	봉입률(%)	잔류 유기 용매(ppm)	비고
비교예3	-	-	석출
비교예4	84.67	디클로로메탄: 1,764.2	-
실시예3	90.97	디클로로메탄: 806.9디에틸에테르: 322.9	-
실시예4	93.08	디클로로메탄: 1,000.5디에틸에테르: 289.8	-

[137] 비교예3 및 비교예4 비교 시, 날트렉손은 디클로로메탄에 난용성이므로 디클로로메탄의 양이 충분하지 않을 경우, 유상 용액을 제조하는 과정에서 유기 용매에 용해된 날트렉손이 재결정화로 인해 석출되는 현상이 발생하였고, 이에 따라 마이크로 입자를 제조할 수 없었다.비교예 4와 실시예 3 및 실시예 4 비교 시, 공용매로 디에틸에테르를 사용하면, 디클로로메탄을 단독으로 사용했을 때 보다 봉입률이 약 6% 상승하고, 디클로로메탄의 잔류 유기 용매량도 줄어드는 것을 확인하였으며, 전체 유기용매의 잔류량도 감소함을 확인하였다.

[138] 위 결과에 따르면 끓는점이 디클로로메탄보다 낮은 디에틸에테르를 함께 사용함으로써 봉입률의 상승 효과를 볼 수 있는데, 이는 디에틸에테르가 디클로로메탄보다 낮은 온도에서 용매 휘발이 일어나면서, 마이크로 입자 내의 날트렉손과 생분해성 고분자의 농도가 증가하여, 마이크로 입자 내에 존재하는 유상 용액의 점도를 상승시키고, 이에 따라 날트렉손과 생분해성 고분자 간의

결합을 더 강하게 유지시켜 줌에 따른 것일 수 있다.

[139] [실험예 3] 용매 혼합 비율에 따른 날트렉손 마이크로 입자의 봉입률, 잔류 유기 용매, 용해 비교 실험

[140] (1) 날트렉손을 포함하는 마이크로 입자의 제조

[141] 실험에 사용하기 위한 마이크로 입자를 아래와 같이 제조하였으며, 마이크로 입자 제조 시 사용한 성분들의 함량은 표 4에 정리하였다.

[142] [실시예 5]

[143] 날트렉손 0.5g 및 DL-락티드/글리코리드 공중합체 1.0g을 디클로로메탄 6.0g 및 디에틸에테르 2.0g에 혼합하여 용해하였다. 혼합한 유상 용액을 마이크로 채널에 각각 적용하여, 유상 용액 및 수상 용액의 교차점에서 마이크로 입자로 제조하고, 이를 수상 용액 상(10℃)에서 수집하였다. 수상 용액은 0.5 %(w/v)의 PVA 용액이다. 제조된 마이크로 입자는 10℃에서 1시간, 30℃에서 1시간 및 50℃에서 1시간 교반하여 유기 용매를 제거하였다. 제조된 마이크로 입자를 체로 획득한 후 동결건조하여 건조된 마이크로 입자 제조를 완료하였다.

[144] [실시예 6]

[145] 마이크로 입자를 10℃에서 1.5시간, 30℃에서 1.5시간 및 50℃에서 1.5시간 교반하여 유기 용매를 제거한 것을 제외하고 실시예 5와 동일하게 제조하였다.

[146] [실시예 7]

[147] 디에틸에테르 3.0g을 혼합한 것을 제외하고 실시예5와 동일하게 제조하였다.

[148] [표4]

	실시예5	실시예6	실시예7
날트렉손	0.5 g	0.5 g	0.5 g
75/25 DL-락티드/글라이콜라이드 공중합체	1.0 g	1.0 g	1.0 g
디클로로메탄	6.0 g	6.0 g	6.0 g
디에틸에테르	2.0 g	2.0 g	3.0 g

[149] (2) 용매 혼합 비율에 따른 날트렉손 마이크로 입자의 봉입률, 잔류 유기 용매, 용해 비교

[150] [표5]

	봉입률(%)	잔류 유기 용매(ppm)	비고
실시예5	98.97	디클로로메탄: 1,360.0디에틸에테르: 264.2	-
실시예6	90.70	디클로로메탄: 1,827.7디에틸에테르: 427.3	-
실시예7	101.19	디클로로메탄: 1,207.2디에틸에테르: 344.9	-

[151] 실시예 5 및 실시예 6 비교 시, 유기 용매 제거 시간을 오래할수록 봉입률이 오히려 저하됨을 확인할 수 있었으며, 이러한 결과는, 유기 용매 제거 시간이 길수록 유기 용매 잔류량에 있어서 유의한 차이는 없는 것으로 확인하였다.

[152] 실시예 5 및 실시예7 비교 시, 유기 용매로 사용한 디클로로메탄과 디에틸에테르의 비율이 봉입률에 영향을 미침을 확인하였다. 디클로로메탄에 대한 디에틸에테르의 비율이 증가하면 마이크로 입자의 날트렉손 봉입률이 상승하는 것을 확인할 수 있다.

[153] [실험예 4] 공용매로서 유기 용매 종류에 따른 실험

[154] 디에틸에테르 외에 다른 공용매를 사용하였을 때, 마이크로 입자의 봉입률 및 잔류 유기 용매 함량을 평가하였다. 실험예 2의 실시예 3과 동일한 방법으로 마이크로 입자를 제조하였다. 디에틸에테르를 포함하는 사용가능한 공용매의 특성을 표 6에 정리하였으며, 표 7에 다양한 공용매를 사용한 실시예를 정리하였다.

[155] [표6]

용매	끓는 점(℃)	상대 극성	용해도(물, g/mL)	증기압(20→, hPa)
메틸렌 클로라이드	39.8	0.309	1.32	475
디에틸에테르	34.6	0.117	7.5	587
펜탄	36.1	-	0.0039	573

[156] (1) 도네페질을 포함하는 마이크로 입자의 제조

[157] [실시예 8]

[158] 도네페질 0.98264g, DL-락티드/글리코리드 공중합체 1.0g 및 락티드 공중합체 3.0g을 디클로로메탄 22.667g을 혼합하여 용해하였다. 혼합한 유상 용액을 마이크로 채널에 각각 적용하여, 유상 용액 및 수상 용액의 교차점에서 마이크로 입자로 제조하고, 이를 수상 용액 상(10℃)에서 수집하였다. 수상 용액은 0.25 %(w/v)의 PVA 용액이다. 제조된 마이크로 입자는 10℃에서 1시간, 30℃에서

1시간 및 40℃에서 3시간 교반하여 유기 용매를 제거하였다. 제조된 마이크로 입자를 체로 획득한 후 동결건조하여 건조된 마이크로 입자 제조를 완료하였다.

[159] [실시예 9]

[160] 도네페질 0.98264g, DL-락티드/글리코리드 공중합체 1.0g 및 락티드 공중합체 3.0g을 디클로로메탄 6.0g 및 디에틸에테르 4.5g을 혼합하여 용해하였으며, 제조방법은 실시예 8과 동일하게 제조하였다.

[161] [실시예 10]

[162] 도네페질 0.98264g, DL-락티드/글리코리드 공중합체 1.0g 및 락티드 공중합체 3.0g을 디클로로메탄 8.0g 및 펜탄 3.0g을 혼합하여 용해하였으며, 제조방법은 실시예 8과 동일하게 제조하였다.

[163] [실시예 11]

[164] 도네페질 0.98264g, DL-락티드/글리코리드 공중합체 1.0g 및 락티드 공중합체 3.0g을 디클로로메탄 6.0g 및 메틸-t-부틸 에테르 4.5g을 혼합하여 용해하였으며, 제조방법은 실시예 8과 동일하게 제조하였다.

[165] [표7]

	실시예8	실시예9	실시예10	실시예11
도네페질	0.98264 g	0.98264 g	0.98264 g	0.98264 g
75/25 DL-락티드/글라이콜라이드 공중합체	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
락티드 공중합체	3.0 g	3.0 g	3.0 g	3.0 g
디클로로메탄	22.667 g	6.0 g	8.0 g	6.0 g
디에틸에테르	-	4.5 g	-	-
펜탄	-	-	3.0 g	-
메틸-t-부틸 에테르	-	-	-	4.5 g

[166] (2) 공용매 종류에 따른 도네페질 마이크로 입자의 봉입률, 잔류 유기 용매 비교

[167] [표8]

	봉입률(%)	잔류 유기 용매(ppm)	비고
실시예8	105.95	디클로로메탄: 3,744.1	-
실시예9	106.38	디클로로메탄: 440.4디에틸에테르: 4,050.4	-
실시예10	88.83	디클로로메탄: 435.4펜탄: 25,537.9	-
실시예11	82.04	디클로로메탄: 42.6메틸-t-부틸에테르: 7,537.7	porous

[168] 실시예 8 및 실시예 9 비교 시, 공용매인 디에틸에테르의 사용으로 인해 디클로로메탄의 사용량이 줄어 동일한 건조 조건에서 디에틸에테르를 사용한 실시예 9에서, 디클로로메탄 잔류용매가 더 낮았다.

[169] 또한 실시예 10의 경우 공용매로 사용한 펜탄의 잔류용매가 매우 높게 측정되었는데, 이는 펜탄의 끓는 점이 디에틸에테르보다 낮지만 물에 대한 용해도가 좋지 않아 펜탄이 물을 통해 외부로 제거되지 못했기 때문이일 수 있다.

[170] 실시예 11의 경우 메틸-t-부틸 에테르의 끓는 점이 펜탄보다 높지만 물에 대한 용해도가 펜탄보다 높아 잔류용매가 제거된 것으로 보이나, 끓는 점이 최종 건조온도보다 높아 충분히 용매가 제거되지 않았으며, 마이크로 입자 표면이 매끈하지 못하고 구멍이 나 있는 것을 확인할 수 있었다.

[171]

[172] [실험예 5] 공용매 사용으로 인한 유상용액의 폴리머 비율 증가 평가

[173] 유상 용액 조제시 공용매 사용으로 점도가 낮아져 디클로로메탄 단독 용매 사용시보다 높은 농도의 폴리머를 용해하고 제조가 가능하다.

[174]

[175] (1) 도네페질을 포함하는 마이크로 입자의 제조

[176] [표9]

	실시예 8	실시예12	실시예13	실시예14	실시예15	실시예16
도네페질	0.98264 g	-	0.98264 g	0.98264 g	0.98264 g	0.98264 g
75/25 DL-락티드/글라이콜라이드 공중합체	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
락티드 공중합체	3.0 g	3.0 g	3.0 g	3.0 g	3.0 g	3.0 g
디클로로메탄	22.667 g	22.667 g	6.0 g	10.5 g	6.0 g	4.0 g
디에틸에테르	-	-	-	-	4.5 g	3.0 g

[177] [실시예 12]

[178] DL-락티드/글리코리드 공중합체 1.0g 및 락티드 공중합체 3.0g을 디클로로메탄 22.667g에 혼합하여 용해하였으며 제조방법은 실시예 8과 동일하게 제조하였다.

[179] [실시예 13]

[180] 도네페질 0.98264g, DL-락티드/글리코리드 공중합체 1.0g 및 락티드 공중합체 3.0g을, 디클로로메탄 6.0g에 혼합하여 용해하였으며, 제조방법은 실시예 8과 동일하게 제조하였다.

[181] [실시예 14]

[182] 도네페질 0.98264g, DL-락티드/글리코리드 공중합체 1.0g 및 락티드 공중합체 3.0g을 디클로로메탄 10.5g에 혼합하여 용해하였으며, 제조방법은 실시예 8과 동일하게 제조하였다.

[183] [실시예 15]

[184] 도네페질 0.98264g, DL-락티드/글리코리드 공중합체 1.0g 및 락티드 공중합체 3.0g을 디클로로메탄 6.0g 및 디에틸에테르 4.5g에 혼합하여 용해하였으며, 제조방법은 실시예 8과 동일하게 제조하였다.

[185] [실시예 16]

[186] 도네페질 0.98264g, DL-락티드/글리코리드 공중합체 1.0g 및 락티드 공중합체 3.0g을 디클로로메탄 4.0g 및 디에틸에테르 3.0g을 혼합하여 용해하였으며, 제조방법은 실시예 8과 동일하게 제조하였다.

[187] (2) 공용매 비율에 따른 유상 용액의 점도 비교 및 제조 가능 여부 확인

[188] [표10]

	고형분 비율(%)	점도(cp)	제조가능 여부
실시예8	18.02	10.9	가능
실시예12	15.00	11.0	가능
실시예13	45.37	399.9	불가능
실시예14	32.18	53.4	불가능
실시예15	32.18	28.6	가능
실시예16	41.58	109.0	가능

[189] 실시예 8과 비교하여 주성분을 용해하지 않은 플라시보 용액인 실시예 12의 점도는 유사하며, 이는 주성분이 점도에 큰 영향을 미치지 않는다는 것을 의미한다.

[190] 또한 실시예 13과 실시예 14를 통해 디클로로메탄 단일 용매를 사용하고 고형분의 비율이 30%가 넘는 고농도의 유상 용액은 제조가 불가능함을 확인할 수 있었다.

[191] 하지만 공용매 디에틸에테르를 사용한 실시예 15 및 실시예 16의 경우 고형분의 비율이 30%를 넘음에도 불구하도 동일한 고형분 비율이 동일한 디클로로메탄 단일 용매 군과 비교하여 점도도 낮으며 문제없이 마이크로 입자의 제조가 가능함을 확인할 수 있다.

[192] 마이크로 입자의 제조를 위한 유기 용액의 점도 또는 밀도에 따라, 얼마나 균일한 마이크로 입자가 제조되는지를 평가하고, 마이크로 입자의 제조시간을 얼마나 단축할 수 있으며 얼마나 효율적으로 잔류 유기 용매를 제거할 수 있는지를 평가하고 이에 따라 마이크로 입자의 제조가 용이하게 수행될 수 있는지를 평가하였다.

[193] 이상의 설명으로부터, 본 발명의 속하는 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

산업상 이용가능성

[194] 본 발명은 난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법에 관한 것이다.

[195] 본 발명은 하기 국가연구개발사업의 지원을 받았습니다.

[196] [과제고유번호] 1465031634

[197] [과제번호] HI20C0936

[198] [부처명] 보건복지부

[199] [과제관리(전문)기관명] 한국보건산업진흥원

[200] [연구사업명] 바이오헬스 투자인프라 연계형 R&D

[201] [연구과제명] 제어 최적화된 제조기술을 이용한 오포이드(opioid) 및 알코올 의존성 치료용 장기지속형 주사제 개발

[202] [기여율] 1/1

[203] [과제수행기관명] 인벤티지랩

[204] [연구기간] 2022.01.01 ~ 2022.12.31

청구범위

[청구항 1] 1) 난용성 약물 및 생분해성 고분자를 2종 이상의 유기 용매를 포함하는 혼합 용매에 용해시켜 유상 용액을 제조하는 단계;
2) 계면활성제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계; 및
3) 상기 유상 용액 및 상기 수상 용액을 이용하여 마이크로 입자를 제조하는 단계를 포함하는
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 혼합 용매는 제1 용매 및 공용매를 포함하며,
상기 제1 용매는 디클로로메탄인
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 3] 제2항에 있어서,
상기 공용매는 밀도가 1.3 g/cm^3 이하인
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 4] 제2항에 있어서,
상기 공용매는 극성(Polarity index)이 3 이하인
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 5] 제2항에 있어서,
상기 공용매는 끓는점이 50℃이하인
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 6] 제2항에 있어서,
상기 공용매는 수용해도가 2^{20} 내지 8^{20} g/100g water인
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 7] 제2항에 있어서,
상기 제1 용매 및 공용매는 1:0.5 내지 1:10의 중량비로 포함되는
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 난용성 약물은 날트렉손(Naltrexone), 도네페질(Donepezil),
피나스테리드(Finasteride), 아리피프라졸(Aripiprazole),
올란자핀(Olanzapine), 팔로노세트론(Palonosetron),
미노사이클린(Minocycline), 메만틴(Memantine),
알렌드로네이트(Alendronate), 데옥시콜레이트(Deoxycholate),
리세드로네이트(Risedronate), 이반드로네이트(Ibandronate),
졸레드로네이트(Zoledronate), 리라글루타이드(Liraglutide),
엑세나타이드(Exenetide), 란레오타이드(Lanreotide),
옥트레오타이드(Octreotide), 데스로렐린(Deslorelin),
류프로렐린(Leuprorelin), 고세렐린(Goserelin), 트립토렐린(Triptorelin),

또는 두타스테리드(Dutasteride)인
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 9] 제1항에 있어서,
상기 1) 단계의 난용성 약물 및 혼합 용매가 1:7 내지 1:30의 중량비로 혼합되는
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 10] 제1항에 있어서,
상기 1) 단계의 난용성 약물 및 생분해성 고분자가 1:0.5 내지 1:10의 중량비로 포함되는
난용성 약물을 포함하는 마이크로 임자의 제조 방법.

[청구항 11] 제1항에 있어서,
상기 생분해성 고분자는 폴리락티드, 폴리락트산,
폴리락티드-코-글리코리드, 폴리락틱-코-글리콜산, 폴리포스파진,
폴리이미노카르보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드리드,
폴리오르토에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리히드록시발레이트,
폴리히드록시부티레이트, 폴리아미노산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 12] 제1항에 있어서,
상기 계면활성제는 폴리에틸렌글리콜 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 올레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리비닐알콜(polyvinyl alcohol; PVA),
메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 레시틴, 젤라틴, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체,
스테아르산 나트륨, 에스테르 아민, 리니어 디아민, 패티 아민 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 13] 제1항에 있어서,
상기 3) 단계는 유상 용액 및 수상 용액을 이용하여 에멀전법, 다공성 멤브레인법, 분무 건조법 또는 미세유체법에 의해 마이크로 입자를 제조하는
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 14] 제1항에 있어서,
상기 3) 단계에서 제조된 마이크로 입자 내 잔류 유기 용매를 제거하는 단계를 추가로 포함하는
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 15] 제14항에 있어서,
상기 잔류 유기 용매를 제거하는 단계는,
잔류 유기 용매를 포함하는 마이크로 입자를 수상 용액에 넣고 교반하여

잔류 유기 용매를 제거하는 것인
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 16] 제15항에 있어서,
상기 교반 공정은 10℃ 내지 20℃에서 200 내지 400 rpm으로 30분 내지 2시간 동안 제1 교반하는 단계;
25℃ 내지 35℃에서 200 내지 400 rpm으로 30분 내지 2시간 동안 제2 교반하는 단계; 및
45℃ 내지 55℃에서 200 내지 400 rpm으로 30분 내지 2시간 동안 제3 교반하는 단계를 포함하는
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

[청구항 17] 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 마이크로 입자의 제조 방법에 의해 제조된
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자.

[청구항 18] 제17항에 있어서,
난용성 약물의 봉입률이 90% 이상이며, 표면이 매끄럽고 완전한 구형상인
난용성 약물을 포함하는 마이크로 입자.