



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0047207  
(43) 공개일자 2012년05월11일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 31/192 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)<br/>A61K 31/196 (2006.01) A61K 9/51 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7027883</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년04월23일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년11월22일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/AU2010/000465</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/121321<br/>국제공개일자 2010년10월28일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>61/172,301 2009년04월24일 미국(US)<br/>2009901741 2009년04월24일 오스트레일리아(AU)</p> | <p>(71) 출원인<br/>아이슈티카 피티와이 리미티드<br/>오스트레일리아, 웨스턴 오스트레일리아 6017, 오스본 파크, 97 헥터 스트리트, 유닛 4</p> <p>(72) 발명자<br/>도드, 아론<br/>오스트레일리아 뉴 사우스 웨일즈 2021, 센테니얼 파크, 368/58 쿡 로드<br/>메이서, 펠릭스<br/>오스트레일리아 웨스턴 오스트레일리아 6010, 마운트 클레어몬트, 7 비첨 로드<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>손민</p> |
|---|---|

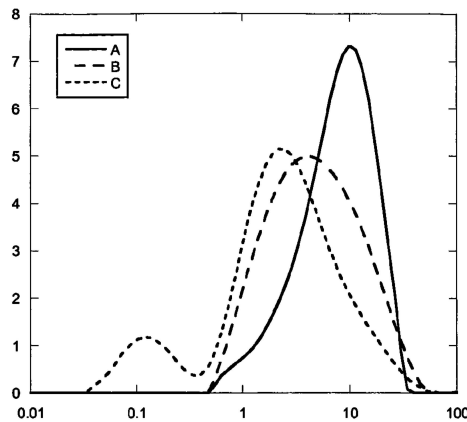
전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 발명의 명칭 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일 개선방법

(57) 요약

본 발명은 고체의 생물학적 활성 물질 및 제분가능한 분쇄 매트릭스를 다수의 밀링 바디(milling body)를 포함하는 밀에서 적어도 부분적으로 밀링된 분쇄 물질에 분산된 생물학적 활성 물질의 입자를 제공하기에 충분한 시간 동안 건식 밀링하는 단계를 포함하는, 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일을 개선하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

**러셀, 에이드리언**

오스트레일리아 웨스턴 오스트레일리아 6103, 리버  
베일, 139 글래드스톤 로드

**노렛, 마크**

오스트레일리아 웨스턴 오스트레일리아 6070, 달링  
턴, 26 스톤 크레센트

**보쉬, 윌리엄, 에이치.**

미국 펜실베이니아주 19010, 브린 마워, 237 로드  
니 서클

**캘러헨, 매트**

오스트레일리아, 웨스턴 오스트레일리아 6016, 마  
운트 호손, 52 페어필드 스트리트

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

고체의 생물학적 활성 물질 및 제분가능한 분쇄 매트릭스를, 다수의 밀링 바디(milling body)를 포함하는 밀(mill)에서 적어도 부분적으로 밀링된 분쇄 물질에 분산된 생물학적 활성 물질의 입자를 제공하기에 충분한 시간동안 건식 밀링하는 단계를 포함하는, 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일을 개선하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 입자 수에 기초해 측정된 상기 입자의 평균 입자 크기가 1  $\mu\text{m}$  이상인 방법.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질의 평균 입자 크기가 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 30% 미만, 40% 미만, 50% 미만, 60% 미만, 70% 미만, 80% 미만, 90% 미만, 95% 미만 및 99% 미만으로 구성된 군 중에서 선택되는 비율로 감소되는 방법.

### 청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 평균 입자 크기가 1-1000  $\mu\text{m}$ , 1-500  $\mu\text{m}$ , 1-300  $\mu\text{m}$ , 1-200  $\mu\text{m}$ , 1-150  $\mu\text{m}$ , 1-100  $\mu\text{m}$ , 1-50  $\mu\text{m}$ , 1-20  $\mu\text{m}$ , 1-10  $\mu\text{m}$ , 1-7.5  $\mu\text{m}$ , 1-5  $\mu\text{m}$  및 1-2  $\mu\text{m}$ 로 구성된 군 중에서 선택되는 범위에 속하는 방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 입자의 중간 입자 크기가 1  $\mu\text{m}$  이상; 및 2  $\mu\text{m}$  이상으로 구성된 군중에서 선택되고, 상기 중간 입자 크기는 입자 부피에 기초해 측정되는 방법.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 입자 부피에 기초해 1  $\mu\text{m}$ 를 초과하는 상기 입자 비율이 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 및 100%로 구성된 군 중에서 선택되는 비율인 방법.

### 청구항 7

제5항에 있어서, 입자 부피에 기초해 2  $\mu\text{m}$ 를 초과하는 상기 입자 비율이 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 및 100%로 구성된 군 중에서 선택되는 비율인 방법.

### 청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중간 입자 크기가 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 30% 미만, 40% 미만, 50% 미만, 60% 미만, 70% 미만, 80% 미만, 90% 미만, 95% 미만 및 99% 미만으로 구성된 군 중에서 선택되는 비율로 감소되는 방법.

### 청구항 9

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중간 입자 크기가 1-1000  $\mu\text{m}$ , 1-500  $\mu\text{m}$ , 1-300  $\mu\text{m}$ , 1-200  $\mu\text{m}$ , 1-150  $\mu\text{m}$ , 1-100  $\mu\text{m}$ , 1-50  $\mu\text{m}$ , 1-20  $\mu\text{m}$ , 1-10  $\mu\text{m}$ , 1-7.5  $\mu\text{m}$ , 1-5  $\mu\text{m}$ , 1-2  $\mu\text{m}$ , 2-1000  $\mu\text{m}$ , 2-500  $\mu\text{m}$ , 2-300  $\mu\text{m}$ , 2-200  $\mu\text{m}$ , 2-150  $\mu\text{m}$ , 2-100  $\mu\text{m}$ , 2-50  $\mu\text{m}$ , 2-20  $\mu\text{m}$ , 2-10  $\mu\text{m}$ , 2-7.5  $\mu\text{m}$  및 2-5  $\mu\text{m}$ 로 구성된 군 중에서 선택되는 범위내에 속하는 방법.

### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일이 생물학적 활성 물질의 적어도 50%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 60%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 70%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 75%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 85%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 90%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 95%가 결정성 및 생물학적 활성 물질의 적어도 98%가

결정성인 것으로 구성된 군 중에서 선택되는 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일, 물질을 제1항 내지 10항중 어느 한 항에 따른 방법에 적용하기 전의 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일과 실질적으로 동일한 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질의 무정형 함량이 생물학적 활성 물질의 50% 미만인 무정형, 생물학적 활성 물질의 40% 미만인 무정형, 생물학적 활성 물질의 30% 미만인 무정형, 생물학적 활성 물질의 25% 미만인 무정형, 생물학적 활성 물질의 15% 미만인 무정형, 생물학적 활성 물질의 10% 미만인 무정형, 생물학적 활성 물질의 5% 미만인 무정형 및 생물학적 활성 물질의 2% 미만인 무정형인 것으로 구성된 군 중에서 선택되는 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질이 물질을 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 방법에 적용하기 전의 무정형 함량에서 현저히 증가하지 않는 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 밀링 시간이 10 분 내지 2 시간, 10 분 내지 1 시간, 10 분 내지 45 분, 10 분 내지 30 분, 5 분 내지 30 분, 5 분 내지 20 분, 2 분 내지 10 분, 2 분 내지 5 분, 1 분 내지 20 분, 1 분 내지 10 분 및 1 분 내지 5 분으로 구성된 군 중에서 선택되는 범위인 방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건식 밀링이 기계적으로 교반되는 어트리터 밀(수평 또는 수직), 진동 밀 또는 장동 밀에서 수행되고, 여기에서 밀링 매질은 1 내지 20 mm, 2 내지 15 mm, 및 3 내지 10 mm 로 구성된 군 중에서 선택되는 직경을 가지는 강구(steel ball)인 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 주어진 시간에 밀내 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 총 배합량이 200 g, 500 g, 1 kg, 2 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75 kg, 100 kg, 150 kg 및 200 kg으로 구성된 군중 에서 선택되는 질량 이상인 방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질이 살진균제, 살충제, 제초제, 종자 처리제, 약용 화장품, 화장품, 보완 약품, 천연물, 비타민, 영양제, 기능성 식품, 활성 약제, 생물제, 아미노산, 단백질, 펩티드, 뉴클레오티드, 핵산, 첨가제, 식품 및 식품 성분 및 그의 유사체, 동족체 및 일차 유도체로 구성된 군 중에서 선택되는 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질이 인도메타신, 디클로페낙, 나프록센, 펠록시캄, 메탁살론, 사이클로스포린 A, 프로게스테론 셀레콕시브, 실로스타졸, 사이프로플록사신, 2,4-디클로로페녹시아세트산, 안트라퀴논, 크레아틴 모노하이드레이트, 글리포세이트, 할루설푸론, 만코젯, 메트설푸론, 살부타몰, 황, 트리베누란 및 에스트라디올 또는 이들의 임의 염 또는 유도체로 구성된 군 중에서 선택되는 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분쇄 매트릭스가 단일 매트릭스 또는 임의 비율의 2 이상의 매트릭스의 혼합물인 방법.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분쇄 매트릭스가 만니톨, 소르비톨, 이소말트, 자일리톨, 말티톨, 락티톨, 에리스리톨, 아라비톨, 리비톨, 글루코스, 프럭토스, 만노스, 갈락토스, 무수 락토스, 락토스 모노하이드레이트, 수크로스, 말토스, 트레할로스, 말토덱스트린, 텍스트린, 이눌린, 텍스트레이트, 폴리덱스트로스, 전분, 밀가루, 옥수수가루, 쌀가루, 쌀 전분, 타피오카가루, 타피오카 전분, 감자가루, 감자 전분, 다른 가루 및 전분, 분유, 탈지 분유, 다른 우유 고형분 및 유도체, 대두가루, 대두 밀 또는 다른 대두 제품, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 미정질 셀룰로스 기반의 공블랜드 물질, 전호화 (또는 부분) 전분, HPMC, CMC, HPC, 시트르산, 타르타르산, 말산, 말레산, 푸마르산, 아스코르브산, 숙신산, 시트르산나트륨, 타르트산나트륨, 말산나트륨, 아스코르브산나트륨, 시트르산칼륨, 타르트산칼륨, 말레산칼륨, 아스코르브산칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산마그네슘, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 및 탄산칼슘, 제2 인산칼슘, 제3 인산칼슘, 황산나트륨, 염화나트륨, 메타중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 염화암모늄, 글라우버 염, 탄산암모늄, 중황산나트륨, 황산마그네슘, 명반, 염화칼륨, 황산수소나트륨, 수산화나트륨, 결정성 수산화물, 탄산수소염, 염화암모늄, 메틸아민 하이드로클로라이드, 브롬화암모늄, 실리카, 서멀 실리카, 알루미늄, 이산화티탄, 탈크, 초크, 운모, 카올린, 벤토나이트, 핵토라이트, 삼규산마그네슘, 클레이 기반 물질 또는 규산알루미늄, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 설페이트, 나트륨 세틸 설페이트, 나트륨 세토스테아릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 테옥시콜산나트륨, N-라우로일사르코신 나트륨 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 카프릴레이트, 글리세릴 올레레이트, 벤잘코늄 클로라이드, CTAB, CTAC, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸피리디늄 브로마이드, 벤제토늄 클로라이드, PEG 40 스테아레이트, PEG 100 스테아레이트, 폴록사머 188, 폴록사머 338, 폴록사머 407, 폴리옥실 2 스테아릴 에테르, 폴리옥실 100 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 스테아릴 에테르, 폴리옥실 10 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 세틸 에테르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 61, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유, 폴리옥실 60 피마자유, 폴리옥실 100 피마자유, 폴리옥실 200 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 60 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 100 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 200 수소첨가 피마자유, 세토스테아릴 알콜, 마크로겔 15 하이드록시스테아레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리올레이트, 수크로스 팔미테이트, 수크로스 스테아레이트, 수크로스 디스테아레이트, 수크로스 라우레이트, 글리코콜산, 글리콜산나트륨, 콜산, 콜산나트륨, 테옥시콜산나트륨, 테옥시콜산, 타우로콜산나트륨, 타우로콜산, 타우로테옥시콜산나트륨, 타우로테옥시콜산, 대두 레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리гно설포네이트 블랜드, 칼슘 도데실벤젠 설포네이트, 나트륨 도데실벤젠 설포네이트, 디이소프로필 나프탈렌설포네이트, 에리스리톨 디스테아레이트, 나프탈렌 설포네이트 포르말데하이드 축합물, 노닐페놀 에톡실레이트 (poe-30), 트리스티틸페놀 에톡실레이트, 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물, 나트륨 알킬벤젠 설포네이트, 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 메틸 나프탈렌 포르말데하이드 설포네이트, 나트륨 n-부틸 나프탈렌 설포네이트, 트리데실 알콜 에톡실레이트 (poe-18), 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르, 트리에탄올아민 트리스티틸포스페이트 에스테르, 트리스티틸페놀 에톡실레이트 설페이트, 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 단일 물질 또는 임의 비율의 2 이상의 물질의 혼합물인 방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 단일 물질 또는 2 이상의 물질의 혼합물 중 주 성분의 농도가 5-99% w/w, 10-95% w/w, 15-85% w/w, 20-80% w/w, 25-75% w/w, 30-60% w/w 및 40-50% w/w로 구성된 군 중에서 선택되고, 제2 또는 후속 물질의 농도가 5-50% w/w, 5-40% w/w, 5-30% w/w, 5-20% w/w, 10-40% w/w, 10-30% w/w, 10-20% w/w, 20-40% w/w 및 20-30% w/w로 구성된 군중에서 선택되거나, 또는 제2 또는 후속 물질이 계면활성제 또는 수용성 폴리머인 경우, 농도는 0.1-10% w/w, 0.1-5% w/w, 0.1-2.5% w/w, 0.1-2% w/w, 0.1-1%, 0.5-5% w/w, 0.5-3% w/w, 0.5-2% w/w, 0.5-1.5%, 0.5-1% w/w, 0.75-1.25% w/w, 0.75-1% 및 1% w/w 중에서 선택되는 방법.

**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분쇄 매트릭스가 다음 (a) 내지 (k)로 구성된 군 중에서 선택되는 방법:

- (a) 락토스 모노하이드레이트, 또는 자일리톨; 무수 락토스; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트

트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 갈슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴 포스페이트 에스테르; 트리스티릴 페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군 중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 락토스 모노하이드레이트,

(b) 무수 락토스, 또는 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 갈슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군 중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 무수 락토스,

(c) 만니톨, 또는 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 무수 락토스; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 갈슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트

리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군 중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 만니톨,

(d) 수크로스, 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미정질 셀룰로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군 중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 수크로스,

(e) 글루코스, 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군 중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 글루코스,

(f) 염화나트륨, 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레

이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군 중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 염화나트륨,

(g) 자일리톨, 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴 포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군 중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 자일리톨,

(h) 타르타르산, 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군 중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 타르타르산,

(i) 미정질 셀룰로스, 또는 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 무수 락토스; 만니톨; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴



설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설페이트 촉합물/리그노설페이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설페이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설페이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설페이트; 나프탈렌 설페이트 포름알데하이드 촉합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설페이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설페이트 촉합물; 나트륨 알킬벤젠 설페이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설페이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설페이트; n-부틸 나프탈렌 설페이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴 포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군 중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 미정질 셀룰로스,

(j) 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 무수 락토스; 만니톨; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설페이트 촉합물/리그노설페이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설페이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설페이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설페이트; 나프탈렌 설페이트 포름알데하이드 촉합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설페이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설페이트 촉합물; 나트륨 알킬벤젠 설페이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설페이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설페이트; n-부틸 나프탈렌 설페이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군 중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 카올린,

(k) 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 무수 락토스; 만니톨; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설페이트 촉합물/리그노설페이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설페이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설페이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설페이트; 나프탈렌 설페이트 포름알데하이드 촉합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설페이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설페이트 촉합물; 나트륨 알킬벤젠 설페이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설페이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설페이트; n-부틸 나프탈렌 설페이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군 중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 탈크.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 밀링 조제 또는 밀링 조제의 배합물이 사용되고, 상기 밀링 조제는 콜로이드성 실리카, 고체 또는 반고체 계면활성제, 액체 계면활성제, 고체 또는 반고체로 제조될 수 있는 계면

활성제, 폴리머, 스테아르산 및 그의 유도체로 구성된 군 중에서 선택되는 방법.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴록사머, 사르코신 기반 계면활성제, 폴리소르베이트, 알킬 설페이트 및 다른 설페이트 계면활성제, 에톡실화 피마자유, 폴리비닐피롤리돈, 테옥시콜레이트 기반 계면활성제, 트리메틸 암모늄 기반 계면활성제, 레시틴 및 다른 포스포리피드 및 담즙산염으로 구성된 군 중에서 선택되는 방법.

**청구항 25**

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 계면활성제가 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 테옥시콜산나트륨, N-라우로일사르코신 나트륨 염, 벤잘코늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸피리디늄 브로마이드, 벤제토늄 클로라이드, PEG 40 스테아레이트, PEG 100 스테아레이트, 폴록사머 188, 브리즈 72, 브리즈 700, 브리즈 78, 브리즈 76, 크레모포어 EL, 크레모포어 RH-40, 데스코픽스920, 콜리돈 25, 크래프트스퍼스 1251, 레시틴, 폴록사머 407, 폴리에틸렌글리콜 3000, 폴리에틸렌글리콜 8000, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 도데실벤젠설펜산, 나트륨 옥타데실 설페이트, 나트륨 펜탄 설포네이트, 솔루플러스 HS15, 테릭305, 터스퍼스 2700, 터위트 1221, 터위트 3785, 트윈 80 및 폴리소르베이트 61로 구성된 군 중에서 선택되는 방법.

**청구항 26**

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 밀링 조제의 농도가 0.1-10% w/w, 0.1-5% w/w, 0.1-2.5% w/w, 0.1-2% w/w, 0.1-1%, 0.5-5% w/w, 0.5-3% w/w, 0.5-2% w/w, 0.5-1.5%, 0.5-1% w/w, 0.75-1.25% w/w, 0.75-1% 및 1% w/w로 구성된 군 중에서 선택되는 방법.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 촉진제 또는 촉진제의 배합물이 사용되고, 상기 촉진제는 계면활성제, 폴리머, 결합제, 충전제, 윤활제, 감미제, 향미제, 방부제, 완충제, 습윤제, 붕해제, 발포제, 고체 투여 형태를 포함한 약제의 일부를 형성할 수 있는 제제로 구성된 군 중에서 선택되는 방법.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 상기 촉진제가 건식 밀링동안 총 밀링 시간의 100% 잔존, 총 밀링 시간의 1-5% 잔존, 총 밀링 시간의 1-10% 잔존, 총 밀링 시간의 1-20% 잔존, 총 밀링 시간의 1-30% 잔존, 총 밀링 시간의 2-5% 잔존, 총 밀링 시간의 2-10% 잔존, 총 밀링 시간의 5-20% 잔존 및 총 밀링 시간의 5-20% 잔존으로 구성된 군 중에서 선택되는 시간에 첨가되는 방법.

**청구항 29**

제27항 또는 제28항에 있어서, 촉진제가 가교화 PVP(크로스포비돈), 가교화 카멜로스(크로스카멜로스), 나트륨 진분 글리콜레이트, 포비돈(PVP), 포비돈 K12, 포비돈 K17, 포비돈 K25, 포비돈 K29/32 및 포비돈 K30으로 구성된 군 중에서 선택되는 방법.

**청구항 30**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 60 분후 생물학적 활성 물질 또는 화합물의 대조 샘플 또는 원형 제제로 달성되는 용해 농도와 동일한 농도로 정의되는 X가 10 분내에 도달, X가 10-20 분내에 도달, X가 10-30 분내에 도달, X가 10-40 분내에 도달, X가 10-50 분내에 도달, X가 20-30 분내에 도달, X가 20-40 분내에 도달, X가 20-50 분내에 도달, X가 30-40분 내에 도달, X가 30-50 분내에 도달 및 X가 40-50 분내에 도달하는 것으로 구성된 군 중에서 선택되는 비율로 측정 샘플 또는 그의 원형 제제의 용해 프로파일이 개선되는 방법.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 30 분후 생물학적 활성 물질 또는 화합물의 대조 샘플 (또는 그의 원형 제제)로 달성되는 용해 농도와 동일한 농도로 정의되는 Y가 5 분내에 도달, Y가 10 분내에 도달, Y가 10-15 분내에 도달, Y가 10-20 분내에 도달, Y가 10-25 분내에 도달, Y가 15-20 분내에 도달, Y가 15-25 분내에 도달 및 Y가 20-25 분내에 도달하는 것으로 구성된 군 중에서 선택되는 비율로 측정 샘플 또는 그의 원형 제제

의 용해 프로파일이 개선되는 방법.

**청구항 32**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 방법으로 제조된 생물학적 활성 물질을 포함하는 조성물.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 입자 수 평균에 기초해 측정된 상기 입자의 평균 입자 크기가 1  $\mu\text{m}$  이상인 조성물.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질의 평균 입자 크기가 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 30% 미만, 40% 미만, 50% 미만, 60% 미만, 70% 미만, 80% 미만, 90% 미만, 95% 미만 및 99% 미만으로 구성된 군 중에서 선택되는 비율로 감소된 조성물.

**청구항 35**

제33항 또는 제34항에 있어서, 상기 평균 입자 크기가 1-1000  $\mu\text{m}$ , 1-500  $\mu\text{m}$ , 1-300  $\mu\text{m}$ , 1-200  $\mu\text{m}$ , 1-150  $\mu\text{m}$ , 1-100  $\mu\text{m}$ , 1-50  $\mu\text{m}$ , 1-20  $\mu\text{m}$ , 1-10  $\mu\text{m}$ , 1-7.5  $\mu\text{m}$ , 1-5  $\mu\text{m}$  및 1-2  $\mu\text{m}$ 로 구성된 군 중에서 선택되는 범위내에 속하는 조성물.

**청구항 36**

제32항에 있어서, 입자 부피에 기초해 측정된 입자의 중간 입자 크기가 1  $\mu\text{m}$  이상; 및 2  $\mu\text{m}$  이상으로 구성된 군 중에서 선택되는 조성물.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 입자 부피에 기초해 1  $\mu\text{m}$ 를 초과한 상기 입자 비율이 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100%로 구성된 군 중에서 선택되는 비율인 조성물.

**청구항 38**

제36항에 있어서, 입자 부피에 기초해 2  $\mu\text{m}$ 를 초과한 상기 입자 비율이 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 및 100%로 구성된 군 중에서 선택되는 비율인 조성물.

**청구항 39**

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 중간 입자 크기가 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 30% 미만, 40% 미만, 50% 미만, 60% 미만, 70% 미만, 80% 미만, 90% 미만, 95% 미만 및 99% 미만으로 구성된 군 중에서 선택되는 비율로 감소되는 조성물.

**청구항 40**

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 중간 입자 크기가 1-1000  $\mu\text{m}$ , 1-500  $\mu\text{m}$ , 1-300  $\mu\text{m}$ , 1-200  $\mu\text{m}$ , 1-150  $\mu\text{m}$ , 1-100  $\mu\text{m}$ , 1-50  $\mu\text{m}$ , 1-20  $\mu\text{m}$ , 1-10  $\mu\text{m}$ , 1-7.5  $\mu\text{m}$ , 1-5  $\mu\text{m}$ , 1-2  $\mu\text{m}$ , 2-1000  $\mu\text{m}$ , 2-500  $\mu\text{m}$ , 2-300  $\mu\text{m}$ , 2-200  $\mu\text{m}$ , 2-150  $\mu\text{m}$ , 2-100  $\mu\text{m}$ , 2-50  $\mu\text{m}$ , 2-20  $\mu\text{m}$ , 2-10  $\mu\text{m}$ , 2-7.5  $\mu\text{m}$  및 2-5  $\mu\text{m}$ 로 구성된 군 중에서 선택되는 범위내에 속하는 조성물.

**청구항 41**

제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일이 생물학적 활성 물질의 적어도 50%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 60%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 70%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 75%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 85%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 90%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 95%가 결정성 및 생물학적 활성 물질의 적어도 98%가 결정성인 것으로 구성된 군 중에서 선택되는 조성물.

**청구항 42**

제32항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일, 물질을 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 방법에 적용하기 전의 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일과 실질적으로 동일한 조성물.

**청구항 43**

제32항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질의 무정형 함량이 생물학적 활성 물질의 50% 미만인 무정형, 생물학적 활성 물질의 40% 미만인 무정형, 생물학적 활성 물질의 30% 미만인 무정형, 생물학적 활성 물질의 25% 미만인 무정형, 생물학적 활성 물질의 15% 미만인 무정형, 생물학적 활성 물질의 10% 미만인 무정형, 생물학적 활성 물질의 5% 미만인 무정형 및 생물학적 활성 물질의 2% 미만인 무정형인 것으로 구성된 군 중에서 선택되는 조성물.

**청구항 44**

제32항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질이 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 방법에 적용된 후 무정형 함량에 상당한 증가를 나타내지 않는 조성물.

**청구항 45**

제32항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질이 살진균제, 살충제, 제초제, 종자 처리제, 약용 화장품, 화장품, 보안 약품, 천연물, 비타민, 영양제, 기능성 식품, 활성 약제, 생물체, 아미노산, 단백질, 펩티드, 뉴클레오티드, 핵산 첨가제, 식품 및 식품 성분 및 그의 유사체, 동족체 및 일차 유도체로 구성된 군 중에서 선택되는 조성물.

**청구항 46**

제32항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질이 인도메타신, 디클로페낙, 나프록센, 벨록시감, 메탁살론, 사이클로스포린 A, 프로그스테론 셀레콕시브, 실로스타졸, 사이프로플록사신, 2,4-디클로로페녹시아세트산, 안트라퀴논, 크레아틴 모노하이드레이트, 글리포세이트, 할루실푸론, 만코젯, 메트살푸론, 살부타몰, 황, 트리베누란 및 에스트라디올 또는 이들의 임의 염 또는 유도체로 구성된 군 중에서 선택되는 조성물.

**청구항 47**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 방법으로 제조된 생물학적 활성 물질과 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

**청구항 48**

유효량의 제47항의 약학 조성물을 인간에 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 인간의 치료 방법.

**청구항 49**

치료를 필요로 하는 인간 치료용 약제를 제조하기 위한, 제47항의 약학 조성물의 용도.

**청구항 50**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 방법으로 제조된 생물학적 활성 물질의 치료적 유효량을 약학적으로 허용가능한 담체와 배합하여 약학적으로 허용가능한 복용형을 제공하는 단계를 포함하는, 제47항의 약학 조성물의 제조방법.

**청구항 51**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 방법으로 제조된 생물학적 활성 물질의 치료적 유효량을 허용가능한 부형제와 배합하여 수의학적 용도에 허용가능한 복용형을 제공하는 단계를 포함하는, 수의학적 제품의 제조방법.

**청구항 52**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 방법으로 제조된 생물학적 활성 물질의 유효량을 허용가능한 부형제와 배합

하는 단계를 포함하는, 농업 제품의 제조방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 발명의 분야

[0002] 본 발명은 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일을 개선시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 방법으로 생성된 미립자 형태의 생물학적 활성 물질, 상기 물질을 포함하는 조성물, 미립자 형태의 상기 생물학적 활성 물질 및/또는 조성물을 사용하여 제조된 약제, 및 상기 약제 형태로 투여된 치료적 유효량의 상기 생물학적 활성 물질을 이용하여 인간을 포함한 동물을 치료하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0003] 생체이용성 부진은 치료 조성물, 특히 생리적 pH에서 수난용성인 생물학적 활성 물질을 함유하는 물질을 개발하는데 부딪히게 되는 심각한 문제이다. 활성 물질의 생체이용성은 활성 물질이 예를 들어, 경구 또는 정맥내 수단을 통해 전신 투여된 후 체내 표적 조직에서 이용가능한 정도를 나타낸다. 복용 형태와 활성 물질의 용해도 및 용출 속도를 비롯하여, 많은 인자가 생체이용성에 영향을 미친다.

[0004] 물에 잘 용해되지 않고 서서히 용해되는 물질은 순환계로 흡수되기 전에 위장관으로부터 제거되는 경향이 있다. 또한, 난용성 활성 약제는 정맥내 투여에 바람직하지 않거나, 심지어는 약제의 입자가 모세관을 통한 혈류를 차단할 위험이 있기 때문에, 안전하지 않다.

[0005] 미립자 약물의 용해 속도는 표면적이 증가함에 따라 증가할 것이다. 표면적을 증가시키는 한 방법은 입자 크기를 감소시키는 것이다. 따라서, 약학 조성물에 대한 약물 입자의 크기 및 크기 범위를 제어하여 미분 또는 미세화 약물을 제조하는 방법이 연구되고 있다.

[0006] 예를 들어, 건식 밀링 기술이 입자 크기를 감소시키고, 그에 따라 약물 흡수에 영향을 미치기 위해 이용되고 있다. 그러나, 통상적인 건식 밀링에서, 분말도 한계는 일반적으로 약 100 마이크로(100,000 nm) 영역에 이르며, 이 점에서 물질은 밀링 챔버상에 케이킹하여 입자 크기의 추가 감소를 방해한다. 다른 한편으로, 입자 크기를 감소시키는데 습식 분쇄를 이용할 수 있으나, 응집이 작은 입자 크기 한계를 약 10 마이크로(10,000 nm)으로 제한할 수 있다. 그러나, 습식 밀링 공정은 오염이 쉬워서 제약 업계에서는 습식 밀링에 편견이 있다. 또 다른 대체 밀링 기술인 상업적 에어젯 밀링은 입자의 평균 크기 범위를 약 1 내지 약 50 마이크로(1,000-50,000 nm) 정도로 낮게 제공한다.

[0007] 현재 난용성 활성 약제를 제제화하기 위한 몇가지 방법이 이용되고 있다. 한가지 방법은 활성 약제를 가용성 염으로 제조하는 것이다. 이러한 방법을 사용할 수 없는 경우, 활성 약제의 용해도를 개선시키기 위해 대안적인(보통 물리적) 방법이 이용된다. 대안의 방법은 일반적으로 활성 약제를 약제의 물리적 및 또는 화학적 성질을 변화시켜 그의 용해도를 개선시키는 물리적 조건에 적용하는 것이다. 이들은 미소화, 결정 또는 다형상 구조 개선, 오일을 기반으로 한 용액 개발, 공용매, 표면 안정화제 또는 복합화제 사용, 마이크로-에멀전, 초임계 유체 및 고체 분산물 또는 용액 생성과 같은 공정 기술을 포함한다. 이들 공정중 복수개를 조합하여 특정 치료 물질의 제제를 개선할 수 있다. 이들 방법중 다수는 약물을 무정형 상태로 전환시키는데, 이는 일반적으로 고 용해 속도에 이르게 한다. 그러나, 무정형 물질을 생성하는 제제 접근 방법은 물질의 안정성 문제 및 재결정화 가능성 때문에, 상용화 제제에 일반적이지 않다.

[0008] 상기 약학 조성물을 제조하기 위한 이들 기술은 복잡한 경향이 있다. 예를 들어, 에멀전 중합에서 마주치게 되는 주요 기술 장애는 제조 공정 종료시 비반응 모노머 또는 개시제와 같은 오염물(독성 수준이 바람직하지 않을 수 있다) 제거이다.

[0009] 입자 크기를 감소시키기 위한 또 다른 방법은 약학적 약물의 마이크로캡슐 제조이며, 이 기술은 미크론화, 중합 및 공분산을 포함한다. 그러나, 이들 기술은 적어도 밀링으로 얻은 것과 같은 충분히 작은 입자를 생성할 수 없고, 공용매 및/또는 제거가 어려운 독성 모노머와 같은 오염물의 존재로 해서 제조 공정에 비용이 드는 것을 비롯한 다수의 단점이 있다.

[0010] 지난 십년동안, 밀링(milling) 및 분쇄(grinding)와 같은 방법으로 약제를 초미세 분말로 전환시킴으로써 활성 약제의 용해도를 개선시키는데 집중적인 과학적 연구가 행해졌다. 이들 기술을 이용하여 전체 표면적을 증가시

키고 평균입자 크기를 감소시킴으로써 미립자 고체의 용해 속도를 증가시킬 수 있다.

- [0011] 미국 특허 제6,634,576호에 "상승적 공혼합물"을 제조하기 위해서, 약학적 활성 화합물과 같은 고체 기제를 습식 밀링하는 실시예에 대해 개시되었다.
- [0012] 국제 특허 출원 제PCT/AU2005/001977호(나노입자 조성물(들) 및 그의 합성 방법)에는 특히 전구체 화합물을 기계화학적 합성 조건하에서 공반응물과 접촉시키는 단계를 포함하고, 전구체 화합물과 공반응물의 고상 화학적 반응으로 담체 매트릭스중에 분산된 치료적으로 활성인 나노입자를 생성하는 방법이 기술되었다. 국제 특허 출원 제PCT/AU2005/001977호에 기술된 기계화학적 합성은, 예를 들어 반응 혼합물을 밀링 매질의 존재하에 교반하여 기계적 에너지를 반응 혼합물로 전달시킴으로써 기계적 에너지를 사용하여 물질 또는 물질 혼합물의 화학적 반응, 결정 구조 변경 또는 상 변화를 활성화, 개시 또는 촉진하는 것에 관한 것이며, "기계화학적 활성화", "기계화학적 처리", "반응성 밀링" 및 관련 공정을 제한없이 포함한다.
- [0013] 국제 특허 출원 제PCT/AU2007/000910호(나노미립자 형태의 생물학적 활성 화합물의 제조방법)는, 특히 락토시펜과 락토스 및 NaCl을 건식 밀링하여 상당한 응집 문제없이 나노미립자 락토시펜을 제조하는 방법에 대해 개시하였다. 이 방법의 한가지 제한은 나노입자를 제공하기 위해 성공적으로 밀링될 수 있는 약물 함량의 상한이다. 고용량을 필요로 하는 일부 약물의 경우, 이러한 제한은 상업적으로 실행가능한 복용형을 생산할 수 있는 가능성을 제한할 수 있다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0014] 본 발명은 선행 기술에서 나타낸 문제를 일부 개선하였거나, 또는 이에 대안적인 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일을 개선하는 방법을 제공한다.
- [0015] 이러한 기술이 적용될 수 있는 치료 분야의 한 예는 급성 통증 관리 분야이다. 벨록시캅(Boehringer Ingelheim 제약 회사에 의해 Mobic<sup>®</sup>로서 시판) 등의 많은 통증 약제는 만성 통증에서 통증을 경감시키지만, 효과적인 치료 수준을 유지하기 위해 일량으로 섭취해야 한다.
- [0016] 벨록시캅은 체내에 서서히 흡수되는 수난용성 약물(Tmax가 4-5 시간임)로서, 용해도를 개선하는 본 발명과 같은 방법은 흡수를 보다 빨리 일어나게 하여 치료 효과를 보다 신속히 개시시킬 수 있을 것이다. 벨록시캅은 또한 반감기가 길며(15-20 시간), 따라서 하루 한번만 섭취하면 된다. 빠른 흡수를 제공하는 본 발명과 같은 방법을 이용함으로써 벨록시캅 등의 약물은 만성 통증 약물에서 급성 통증 약물로 전환될 수 있다. 벨록시캅의 경우에는, 24 시간에 걸쳐 지속적으로 통증을 경감시키면서 급성 통증을 치료적으로 경감할 수 있는 이점의 약제를 제공한다.
- [0017] 벨록시캅은 또한 경구 캡슐의 경우 준최적 생체이용성이 89%로서 IV 복용형에 견줄만하다. 이같은 준최적 생체이용성의 성분은 또한 약물의 수난용성에 기인할 것으로 보인다. 낮은 용해도가 이러한 준최적 생체이용성에 기여한다면, 본 발명과 같은 방법을 이용하여 상기 약물의 용해도를 개선하는 것은 효과적인 치료 용량을 제공하면서 더 낮은 활성 용량의 복용형을 제공할 수 있다.
- [0018] 수난용성 또는 물에 서서히 용해되는 물질의 생체이용성 개선과 관련하여 본 발명의 배경이 검토되었으나, 본 발명의 방법은 이하 본 발명의 내용으로부터 명백한 바와 같이, 그로만 적용이 제한되는 것은 아니다.
- [0019] 또한, 본 발명의 배경이 치료제 또는 약학 화합물의 생체이용성 개선에 대해 주로 다루어 졌으나, 본 발명의 방법 적용이 명백히 이로만 제한되지 않는다. 예를 들어, 이하 본 발명의 내용으로부터 명백한 바와 같이, 본 발명의 방법의 적용 범위는 기능성 및 영양성 화합물, 보완 의학 화합물, 수의학 치료 적용 및 농약적 적용, 예컨대 살충제, 살진균제 또는 제초제를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0020] 또한, 본 발명은 치료 또는 약학 화합물, 기능성 식품 또는 영양제, 보완 의학품, 예컨대 식물 또는 다른 천연 물질중의 활성 성분, 수의학 치료 화합물 또는 농약 화합물, 예컨대 살충제, 살진균제 또는 제초제를 예로 들 수 있으나, 이들로 제한되지 않는 생물학적 활성 화합물을 함유하는 물질에 적용된다. 특정 예는 활성 화합물 커큐민을 함유하는 강황 향신료, 또는 영양물질 ALA 오메가-3 지방산을 함유하는 아마씨이다. 이들 특정 예로서, 본 발명이 천연 산물 범위, 예컨대 중자, 코코아 및 코코아 고체, 커피, 허브, 향신료, 생물학적 활성 화합물을 함유하는 다른 식물 물질 또는 식품 재료에 제한없이 적용될 수 있음을 보여준다. 상기 종류의 물질에 본 발명이 적용됨으로써 해서 물질내 활성 화합물의 이용성이 관련 출원에서 사용된 것보다 더 커질 수 있다. 예

를 들어, 본 발명에 적용되는 물질은 경구적으로 섭취되는 경우 활성제의 생체이용률이 보다 강화될 수 있다.

**과제의 해결 수단**

- [0021] 본 발명의 개요
- [0022] 일 측면으로, 본 발명은 고체의 생물학적 활성 물질을 1 μm 초과 입자 크기로 건식 밀링하게 되면 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일이 개선될 수 있다는 예기치 않은 발견에 관한 것이다. 본 발명의 놀랄만한 일 측면으로, 물질의 입자 크기의 상당한 감소없이 또는 물질을 나노미립자 형태로 감소시키지 않고도 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일을 개선시킬 수 있다. 본 발명의 또 다른 놀라운 측면으로, 물질은 그의 결정성 구조를 유지하고, 무정형이 아니면서도, 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일이 개선된다. 본 발명의 또 다른 놀라운 측면으로, 계면활성제 또는 안정화제 필요없이 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일이 개선된다. 본 발명의 그밖의 또 다른 놀라운 측면으로, 밀링 공정동안 봉해제 필요없이 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일이 개선된다.
- [0023] 요컨대, 일 측면으로, 본 발명은 고체의 생물학적 활성 물질 및 제분가능한(millable) 분쇄 매트릭스를 다수의 밀링 바디(milling body)를 포함하는 밀에서 적어도 부분적으로 밀링된 분쇄 물질에 분산된 생물학적 활성 물질의 입자를 제공하기에 충분한 시간동안 건식 밀링하는 단계를 포함하는, 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일을 개선하는 방법을 포함한다.
- [0024] 바람직한 일 구체예에 있어서, 입자 수에 기초해 측정된 입자의 평균 입자 크기는 1 μm 이상이다. 더욱 바람직하게, 생물학적 활성 물질의 평균 입자 크기는 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 30% 미만, 40% 미만, 50% 미만, 60% 미만, 70% 미만, 80% 미만, 90% 미만, 95% 미만 및 99% 미만으로 구성된 군중에서 선택되는 비율로 감소될 수 있다. 더욱 더 바람직하게는, 평균 입자 크기는 1-1000 μm, 1-500 μm, 1-300 μm, 1-200 μm, 1-150 μm, 1-100 μm, 1-50 μm, 1-20 μm, 1-10 μm, 1-7.5 μm, 1-5 μm 및 1-2 μm로 구성된 군중에서 선택되는 범위에 속한다.
- [0025] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 입자의 중간 입자 크기는 1 μm 이상; 및 2 μm 이상으로 구성된 군중에서 선택되며, 이때 중간 입자 크기는 입자 부피에 기초해 측정된다. 더욱 바람직하게는, 입자 부피에 기초해 평균 입자 크기가 1 μm를 초과하는 입자 비율은 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 및 100%로 구성된 군중에서 선택되는 비율이다. 다른 한편으로, 입자 부피에 기초해 평균 입자 크기가 2 μm를 초과하는 입자 비율은 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 및 100%로 구성된 군중에서 선택되는 비율이다.
- [0026] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 중간 입자 크기는 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 30% 미만, 40% 미만, 50% 미만, 60% 미만, 70% 미만, 80% 미만, 90% 미만, 95% 미만 및 99% 미만으로 구성된 군중에서 선택되는 비율로 감소될 수 있다.
- [0027] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 중간 입자 크기는 1-1000 μm, 1-500 μm, 1-300 μm, 1-200 μm, 1-150 μm, 1-100 μm, 1-50 μm, 1-20 μm, 1-10 μm, 1-7.5 μm, 1-5 μm, 1-2 μm, 2-1000 μm, 2-500 μm, 2-300 μm, 2-200 μm, 2-150 μm, 2-100 μm, 2-50 μm, 2-20 μm, 2-10 μm, 2-7.5 μm 및 2-5 μm로 구성된 군중에서 선택되는 범위에 속한다.
- [0028] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일은 생물학적 활성 물질의 적어도 50%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 60%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 70%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 75%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 85%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 90%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 95%가 결정성 및 생물학적 활성 물질의 적어도 98%가 결정성인 것으로 구성된 군중에서 선택된다. 더욱 바람직하게는, 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일은 물질이 본원에 기재된 방법에 적용되기 전 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일과 실질적으로 동일하다.
- [0029] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 생물학적 활성 물질의 무정형 함량은 생물학적 활성 물질의 50% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 40% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 30% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 25% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 15% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 10% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 5% 미만이 무정형 및 생물학적 활성 물질의 2% 미만이 무정형인 것으로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질은 물질이 본원에 기재된 방법에 적용된 후 무정형 함량이 유의적으로 증가하지 않는다.
- [0030] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 밀링 시간 범위는 10 분 내지 2 시간, 10 분 내지 1 시간, 10 분 내지 45 분, 10 분 내지 30 분, 5 분 내지 30 분, 5 분 내지 20 분, 2 분 내지 10 분, 2 분 내지 5 분, 1 분 내지 20



분, 1 분 내지 10 분, 및 1 분 내지 5 분으로 구성된 군중에서 선택된다.

[0031] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 밀링 매질은 세라믹, 유리, 폴리머, 강자성 물질 및 금속으로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 밀링 매질은 1 내지 20 mm, 2 내지 15 mm 및 3 내지 10 mm로 구성된 군중에서 선택되는 직경을 가지는 강구(steel ball)이다. 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 밀링 매질은 1 내지 20 mm, 2 내지 15 mm 및 3 내지 10 mm로 구성된 군중에서 선택되는 직경을 가지는 산화지르콘 불이다. 바람직하게, 건식 밀링 장치는 어트리터(attritor) 밀(수평 또는 수직), 장동(nutating) 밀, 타워(tower) 밀, 펄(pearl) 밀, 플래너터리(planetary) 밀, 진동(vibratory) 밀, 에센트릭 진동(eccentric vibratory) 밀, 중력 의존식(gravity-dependent-type) 불 밀, 로드(rod) 밀, 롤러 밀 및 크루셔(crusher) 밀로 구성된 군중에서 선택되는 밀이다. 바람직하게, 밀링 장치내 밀링 매질은 1, 2 또는 3개의 회전축으로 기계적으로 교반된다. 바람직하게, 방법은 생물학적 활성 물질을 연속식으로 생산 (produce)하도록 구성된다. 바람직하게, 임의의 주어진 시간에서 밀내 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 총 배합량은 200 g, 500 g, 1 kg, 2 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75 kg, 100 kg, 150 kg, 200 kg으로 구성된 군중에서 선택되는 질량 이상이다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 총 배합량은 2000 kg 미만이다.

[0032] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 생물학적 활성 물질은 살진균제, 살충제, 제초제, 종자 처리제, 약용 화장품, 화장품, 보온 약품, 천연물, 비타민, 영양제, 기능성 식품, 활성 약제, 생물제, 아미노산, 단백질, 펩티드, 뉴클레오티드, 핵산 첨가제, 식품 및 식품 성분 및 그의 유사체, 동족체 및 일차 유도체로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질은 항비만 약물, 중추신경계 자극제, 카로테노이드, 코르티코스테로이드, 엘라스타제 저해제, 항진균제, 종양 치료제, 항구토제, 진통제, 심혈관계, 항염증제, 예컨대 NSAID 및 COX-2 저해제, 구충제, 항부정맥제, 항생제(페니실린 포함), 항응고제, 항우울제, 항당뇨제, 항간질제, 항히스타민제, 항고혈압제, 항무스카린제, 항미코박테리아제, 항신생물제, 면역억제제, 항갑상선제, 항바이러스제, 항불안제, 진정제(수면제 및 신경이완제), 수렴제, 알파-아드레날린성 수용체 차단제, 베타-아드레날린수용체 차단제, 혈액 제제 및 대체제, 심장수축촉진제, 조영매, 기침 억제제(거담제 및 점액 용해제), 진단 시약, 진단 영상화제, 이뇨제, 도파민작용제(항파킨슨병제), 지혈제, 면역반응제, 지질조절제, 근육이완제, 부교감신경흥분제, 부갑상샘 칼시토닌 및 비포스포네이트, 프로스타글란딘, 방사선 약물, 성호르몬(스테로이드 포함), 항알러지제, 자극제 및 식욕억제제, 교감신경흥분제, 갑상샘제, 혈관확장제 및 크산틴으로 구성된 군중에서 선택된다.

[0033] 바람직하게, 생물학적 활성 물질은 인도메타신, 디클로페낙, 나프록센, 멜록시감, 메탁살론, 사이클로스포린 A, 프로게스테론 셀레콕시브, 실로스타졸, 사이프로폴록사신, 2,4-디클로로페녹시아세트산, 안트라퀴논, 크레아틴 모노하이드레이트, 글리포세이트, 할루실푸론, 만코젯, 메트실푸론, 살부타몰, 황, 트리베누란 및 에스트라디올 또는 이들의 임의 염 또는 유도체로 구성된 군중에서 선택된다.

[0034] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 분쇄 매트릭스는 단일 매트릭스이거나, 임의 비율의 2 이상의 매트릭스의 혼합물이다. 바람직하게, 분쇄 매트릭스의 주 성분은 만니톨, 소르비톨, 이소말트, 자일리톨, 말티톨, 락티톨, 에리스리톨, 아라비톨, 리비톨, 글루코스, 프럭토스, 만노스, 갈락토스, 무수 락토스, 락토스 모노하이드레이트, 수크로스, 말토스, 트레할로스, 말토덱스트린, 텍스트린, 이눌린, 텍스트레이트, 폴리덱스트로스, 전분, 밀가루, 옥수수가루, 쌀가루, 쌀 전분, 타피오카가루, 타피오카 전분, 감자가루, 감자 전분, 그밖의 다른 가루 및 전분, 분유, 탈지 분유, 다른 우유 고형분 및 유도체, 대두가루, 대두 밀 또는 다른 대두 제품, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 미정질 셀룰로스를 기반으로 한 공블렌드 물질, 전호화 (또는 부분) 전분, HPMC, CMC, HPC, 시트르산, 타르타르산, 말산, 말레산, 푸마르산, 아스코르브산, 숙신산, 시트르산나트륨, 타르트산나트륨, 말산나트륨, 아스코르브산나트륨, 시트르산칼륨, 타르트산칼륨, 말산칼륨, 아스코르브산칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산마그네슘, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 및 탄산칼슘, 제2 인산칼슘, 제3 인산칼슘, 황산나트륨, 염화나트륨, 메타중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 염화암모늄, 글라우버(Glauber's) 염, 탄산암모늄, 중황산나트륨, 황산마그네슘, 명반, 염화칼륨, 황산수소나트륨, 수산화나트륨, 결정성 수산화물, 탄산수소염, 염화암모늄, 메틸아민 하이드로클로라이드, 브롬화암모늄, 실리카, 서멀(thermal) 실리카, 알루미늄, 이산화티탄, 탈크, 쇼크, 운모, 카올린, 벤토나이트, 헥토라이트, 삼규산마그네슘, 클레이 기반 물질 또는 규산알루미늄, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 설페이트, 나트륨 세틸 설페이트, 나트륨 세토스테아릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 데옥시콜산나트륨, N-라우로일사르코신 나트륨 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 카프릴레이트, 글리세릴 올레에이트, 벤잘코늄 클로라이드, CTAB, CTAC, 세트리미드(Cetrimide), 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸피리디늄 브로마이드, 벤제토늄 클로라이드, PEG 40 스테아레이트, PEG 100 스테아레이트, 폴록사머 188, 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴리옥실 2 스테아릴 에테르, 폴리옥실 100 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 스테아릴 에테르, 폴



리옥실 10 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 세틸 에테르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 61, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유, 폴리옥실 60 피마자유, 폴리옥실 100 피마자유, 폴리옥실 200 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 60 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 100 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 200 수소첨가 피마자유, 세토스테아릴 알콜, 마크로겔 15 하이드록시스테아레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리올레레이트, 수크로스 팔미테이트, 수크로스 스테아레이트, 수크로스 디스테아레이트, 수크로스 라우레이트, 글리코콜산, 글리콜산나트륨, 콜산, 콜산나트륨, 데옥시콜산나트륨, 데옥시콜산, 타уро콜산나트륨, 타уро콜산, 타уро데옥시콜산나트륨, 타уро데옥시콜산, 대두 레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드, 칼슘 도데실벤젠 설포네이트, 나트륨 도데실벤젠 설포네이트, 디이소프로필 나프탈렌설포네이트, 에리스리톨 디스테아레이트, 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물, 노닐페놀 에톡실레이트(poe-30), 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물, 나트륨 알킬벤젠 설포네이트, 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 메틸 나프탈렌 포름알데하이드 설포네이트, 나트륨 n-부틸 나프탈렌 설포네이트, 트리데실 알콜 에톡실레이트(poe-18), 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르, 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트, 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택된다.

[0035] 바람직하게, 단일 (또는 제1) 물질의 농도는 5-99% w/w, 10-95% w/w, 15-85% w/w, 20-80% w/w, 25-75% w/w, 30-60% w/w, 40-50% w/w로 구성된 군중에서 선택된다.

[0036] 바람직하게, 제2 또는 후속 물질의 농도는 5-50% w/w, 5-40% w/w, 5-30% w/w, 5-20% w/w, 10-40% w/w, 10-30% w/w, 10-20% w/w, 20-40% w/w, 또는 20-30% w/w로 구성된 군중에서 선택되거나, 또는 제2 또는 후속 물질이 계면활성제 또는 수용성 폴리머인 경우, 농도는 0.1-10% w/w, 0.1-5% w/w, 0.1-2.5% w/w, 0.1-2% w/w, 0.1-1%, 0.5-5% w/w, 0.5-3% w/w, 0.5-2% w/w, 0.5-1.5%, 0.5-1% w/w, 0.75-1.25% w/w, 0.75-1% 및 1% w/w로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 분쇄 매트릭스는 다음 (a) 내지 (k)로 구성된 군중에서 선택된다:

[0037] (a) 락토스 모노하이드레이트; 또는 자일리톨; 무수 락토스; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈(brij)700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실(aerosil) R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트 (분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 락토스 모노하이드레이트.

[0038] (b) 무수 락토스; 또는 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트

및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 무수 락토스.

[0039] (c) 만니톨; 또는 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 무수 락토스; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 만니톨.

[0040] (d) 수크로스; 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미정질 셀룰로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 수크로스.

[0041] (e) 글루코스; 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트

나트륨; 폴리옥살-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 글루코스.

[0042]

(f) 염화나트륨; 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥살-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴 포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 염화나트륨.

[0043]

(g) 자일리톨; 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥살-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴 포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 염화나트륨.

도 하나의 물질과 배합된 자일리톨.

[0044]

(h) 타르타르산; 또는 락토스 모노하이드레이트; 무수 락토스; 만니톨; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴 포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 타르타르산.

[0045]

(i) 미정질 셀룰로스; 또는 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 무수 락토스; 만니톨; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴 포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 미정질 셀룰로스.

[0046]

(j) 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 무수 락토스; 만니톨; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 탈크; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설포산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴 포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 미정질 셀룰로스.



포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 카올린.

[0047] (k) 락토스 모노하이드레이트; 자일리톨; 무수 락토스; 만니톨; 미정질 셀룰로스; 수크로스; 글루코스; 염화나트륨; 카올린; 탄산칼슘; 말산; 타르타르산; 시트르산삼나트륨 디하이드레이트; D,L-말산; 나트륨 펜탄 설페이트; 나트륨 옥타데실 설페이트; 브리즈700; 브리즈76; 나트륨 n-라우로일 사크로신; 레시틴; 도큐세이트 나트륨; 폴리옥실-40-스테아레이트; 에어로실 R972 발연 실리카; 나트륨 라우릴 설페이트 또는 사슬 길이 C5 내지 C18의 다른 알킬 설페이트 계면활성제; 폴리비닐 피롤리돈; 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 3000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 6000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 8000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 PEG 10000, 나트륨 라우릴 설페이트 및 브리즈700, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188; 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 188, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드; 칼슘 도데실벤젠 설포네이트(분지형); 디이소프로필 나프탈렌설포네이트; 에리스리톨 디스테아레이트; 선형 및 분지형 도데실벤젠 설펜산; 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물; 노닐페놀 에톡실레이트, POE-30; 포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 유리산; 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물; 나트륨 알킬벤젠 설포네이트; 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트; 나트륨 메틸 나프탈렌; 포름알데하이드 설포네이트; n-부틸 나프탈렌 설포네이트의 나트륨 염; 트리데실 알콜 에톡실레이트, POE-18; 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르; 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르; 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트; 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택되는 적어도 하나의 물질과 배합된 탈크.

[0048] 바람직하게, 분쇄 매트릭스는 약학 제품용으로 GRAS(일반적으로 안전하다고 간주되는) 물질; 농약 제제에 사용될 수 있는 것으로 간주되는 물질; 및 수의학적 제제에 사용될 수 있는 것으로 간주되는 물질로 구성된 군중에서 선택된다.

[0049] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 밀링 조제 또는 밀링 조제의 배합물이 사용된다. 바람직하게, 밀링 조제는 콜로이드성 실리카, 계면활성제, 폴리머, 스테아르산 및 그의 유도체로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴록사머, 폴록사민, 사크로신 기반 계면활성제, 폴리소르베이트, 지방족 알콜, 알킬 및 아릴 설페이트, 알킬 및 아릴 폴리에테르 설포네이트 및 다른 설페이트 계면활성제, 트리메틸 암모늄 기반 계면활성제, 레시틴 및 다른 포스포리피드, 담즙산염, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 수크로스 지방산 에스테르, 알킬 글루코피라노사이드, 알킬 말토피라노사이드, 글리세롤 지방산 에스테르, 알킬 벤젠 설펜산, 알킬 에테르 카복실산, 알킬 및 아릴 포스페이트 에스테르, 알킬 및 아릴 설페이트 에스테르, 알킬 및 아릴 설펜산, 알킬 페놀 포스페이트 에스테르, 알킬 페놀 설페이트 에스테르, 알킬 및 아릴 포스페이트, 알킬 폴리사카라이드, 알킬아민 에톡실레이트, 알킬-나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물, 설포숙시네이트, 리그노설포네이트, 세토-올레일 알콜 에톡실레이트, 축합 나프탈렌 설포네이트, 디알킬 및 알킬 나프탈렌 설포네이트, 디알킬 설포숙시네이트, 에톡실화 노닐페놀, 에틸렌 글리콜 에스테르, 지방 알콜 알콕실레이트, 수소첨가 텔로알킬아민, 모노-알킬 설포숙시네이트, 노닐 페놀 에톡실레이트, 나트륨 올레일 N-메틸 타우레이트, 텔로알킬아민, 선형 및 분지형 도데실벤젠 설펜산으로 구성된 군중에서 선택된다.

[0050] 바람직하게, 계면활성제는 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 설페이트, 나트륨 세틸 설페이트, 나트륨 세토스테아릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 테옥시콜산나트륨, N-라우로일사크로신 나트륨 염, 글리세틸 모노스테아레이트, 글리세롤 디스테아레이트 글리세틸 팔미토스테아레이트, 글리세틸 베헤네이트, 글리세틸 카프릴레이트, 글리세틸 올레레이트, 벤잘코늄 클로라이드, CTAB, CTAC, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸피리디늄 브로마이드, 벤제토늄 클로라이드, PEG 40 스테아레이트, PEG 100 스테아레이트, 폴록사머 188, 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴리옥실 2 스테아릴 에테르, 폴리옥실 100 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 스테아릴 에테르, 폴리옥실 10 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 세틸 에테르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 61, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유, 폴리옥실 60 피마자유, 폴리옥실 100 피마자유, 폴리옥실 200 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피

마자유, 폴리옥실 60 수소첨가 피마자자유, 폴리옥실 100 수소첨가 피마자자유, 폴리옥실 200 수소첨가 피마자자유, 세토스테아릴 알콜, 마크로겔 15 하이드록시스테아레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리올레레이트, 수크로스 팔미테이트, 수크로스 스테아레이트, 수크로스 디스테아레이트, 수크로스 라우레이트, 글리코콜산, 글리콜산나트륨, 콜산, 콜산나트륨, 데옥시콜산나트륨, 데옥시콜산, 타우로콜산나트륨, 타우로콜산, 타우로데옥시콜산나트륨, 타우로데옥시콜산, 대두 레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드, 칼슘 도데실벤젠 설포네이트, 나트륨 도데실벤젠 설포네이트, 디이소프로필 나프탈렌설포네이트, 에리스리톨 디스테아레이트, 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물, 노닐페놀 에톡실레이트(poe-30), 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물, 나트륨 알킬벤젠 설포네이트, 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 메틸 나프탈렌 포름알데하이드 설포네이트, 나트륨 n-부틸 나프탈렌 설포네이트, 트리데실 알콜 에톡실레이트 (poe-18), 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르, 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트, 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 폴리머는 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리비닐알콜, 아크릴산 기반 폴리머 및 아크릴산 코폴리머로 구성된 군중에서 선택된다.

[0051] 바람직하게, 밀링 조제의 농도는 0.1-10% w/w, 0.1-5% w/w, 0.1-2.5% w/w, 0.1-2% w/w, 0.1-1%, 0.5-5% w/w, 0.5-3% w/w, 0.5-2% w/w, 0.5-1.5%, 0.5-1% w/w, 0.75-1.25% w/w, 0.75-1% 및 1% w/w로 구성된 군중에서 선택된다.

[0052] 바람직하게, 생물학적 활성 성분은 락토스 모노하이드레이트; 만니톨; 글루코스; 미정질 셀룰로스; 타르타르산; 또는 락토스 모노하이드레이트 및 나트륨 도데실 설페이트와 함께 밀링된다.

[0053] 바람직하게, 디클로페낙은 락토스 모노하이드레이트와 함께 밀링된다. 바람직하게, 멜록시캄은 만니톨과 함께 밀링된다. 바람직하게, 디클로페낙은 만니톨과 함께 밀링된다. 바람직하게, 멜록시캄은 글루코스와 함께 밀링된다. 바람직하게, 디클로페낙은 글루코스와 함께 밀링된다. 바람직하게, 멜록시캄은 미정질 셀룰로스와 함께 밀링된다. 미정질 셀룰로스내 디클로페낙이 바람직하다. 바람직하게, 멜록시캄은 타르타르산과 함께 밀링된다. 바람직하게, 멜록시캄은 락토스 모노하이드레이트와 함께 밀링된다. 바람직하게, 멜록시캄은 만니톨과 함께 밀링된다. 바람직하게, 디클로페낙은 락토스 모노하이드레이트 및 나트륨 도데실 설페이트와 함께 밀링된다. 바람직하게, 멜록시캄은 락토스 모노하이드레이트 및 나트륨 도데실 설페이트와 함께 밀링된다.

[0054] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 촉진제(facilitating agent) 또는 촉진제 배합물이 사용된다. 바람직하게, 촉진제는 표면 안정화제, 결합제, 충전제, 윤활제, 감미제, 향미제, 방부제, 완충제, 습윤제, 봉해제, 발포제, 고체 복용형을 포함한 약제의 일부를 형성할 수 있는 제제 및 특정 약물 전달에 필요한 다른 부형제로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 촉진제는 건식 밀링중에 첨가된다. 바람직하게, 촉진제는 밀링된 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스에 첨가되고, 기계융합 공정중에 추가로 처리된다. 기계융합 밀링은 마이크로미터 및 나노미터 입자의 분말 또는 혼합물에 기계적 에너지가 인가되도록 한다. 촉진제를 포함하는 이유는 분산성 향상, 응집 제어, 전달 매트릭스로부터 활성 입자의 방출 또는 체류를 제공하기 위한 것이나, 이로만 한정되지는 않는다. 촉진제의 예로는 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 나트륨 스테아릴 락틸레이트, 스테아르산아연, 스테아르산나트륨 또는 스테아르산리튬, 다른 고체 상태 지방산, 예컨대 올레산, 라우르산, 팔미트산, 에루신산, 베헨산, 또는 유도체(에스테르 및 염 등), 아미노산, 예컨대 류신, 이소류신, 라이신, 발린, 메티오닌, 페닐알라닌, 아스파탐 또는 아세살팜 K를 들 수 있으나, 이들로만 한정되는 것은 아니다. 이러한 제제의 바람직한 제조 측면에서, 촉진제는 생물학적 활성 물질 및 공분쇄 매트릭스의 밀링된 혼합물에 첨가되고, 또 다른 밀링 장치, 예컨대 미케노퓨전(Mechanofusion), 사이클로믹싱(cyclomixing), 또는 볼 밀링, 제트 밀링 또는 고압 호모제나이저를 이용한 밀링과 같은 충격 밀링, 또는 이들의 조합에서 추가 처리된다. 매우 바람직한 측면으로, 촉진제는 밀링 공정이 끝나기 전 임의 시점에 생물학적 활성 물질 및 공분쇄 매트릭스의 밀링 혼합물에 첨가된다.

[0055] 바람직하게, 촉진제는 건식 밀링에서 총 밀링 시간의 1-5% 잔존, 총 밀링 시간의 1-10% 잔존, 총 밀링 시간의 1-20% 잔존, 총 밀링 시간의 1-30% 잔존, 총 밀링 시간의 2-5% 잔존, 총 밀링 시간의 2-10% 잔존, 총 밀링 시간의 5-20% 잔존 및 총 밀링 시간의 5-20% 잔존으로 구성된 군중에서 선택되는 시기에 첨가된다.

[0056] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 봉해제는 가교화 PVP, 가교화 카멜로스 및 나트륨 전분 글리콜레이트로 구성된 군중에서 선택된다.

- [0057] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 측정 샘플 또는 그의 원형 제제의 용해 프로파일은 60 분후 생물학적 활성 물질 또는 화합물의 대조 샘플 또는 그의 원형 제제로 달성되는 용해 농도와 동일한 농도로 정의되는 X가 10 분내에 도달, X가 10-20 분내에 도달, X가 10-30 분내에 도달, X가 10-40 분내에 도달, X가 10-50 분내에 도달, X가 20-30 분내에 도달, X가 20-40 분내에 도달, X가 20-50 분내에 도달, X가 30-40 분내에 도달, X가 30-50 분내에 도달 및 X가 40-50 분내에 도달하는 것으로 구성된 군중에서 선택되는 비율로 개선된다.
- [0058] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 측정 샘플 또는 그의 원형 제제의 용해 프로파일은 30 분후 생물학적 활성 물질 또는 화합물의 대조 샘플 (또는 그의 원형 제제)로 달성되는 용해 농도와 동일한 농도로 정의되는 Y가 5 분내에 도달, Y가 10 분내에 도달, Y가 10-15 분내에 도달, Y가 10-20 분내에 도달, Y가 10-25 분내에 도달, Y가 15-20 분내에 도달, Y가 15-25 분내에 도달, Y가 20-25 분내에 도달하는 것으로 구성된 군중에서 선택되는 비율로 개선된다.
- [0059] 두번째 측면으로, 본 발명은 본 원에 기재된 방법으로 생성된 생물학적 활성 물질 및 본 원에 기재된 생물학적 활성 물질을 함유하는 조성물을 포함한다. 바람직하게, 입자의 평균 입자 크기는 입자수 평균을 기초로 측정시 1  $\mu\text{m}$  이상이다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질의 평균 입자 크기는 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 30% 미만, 40% 미만, 50% 미만, 60% 미만, 70% 미만, 80% 미만, 90% 미만, 95% 미만 및 99% 미만으로 구성된 군중에서 선택되는 비율로 감소된다. 바람직하게, 평균 입자 크기는 1-1000  $\mu\text{m}$ , 1-500  $\mu\text{m}$ , 1-300  $\mu\text{m}$ , 1-200  $\mu\text{m}$ , 1-150  $\mu\text{m}$ , 1-100  $\mu\text{m}$ , 1-50  $\mu\text{m}$ , 1-20  $\mu\text{m}$ , 1-10  $\mu\text{m}$ , 1-7.5  $\mu\text{m}$ , 1-5  $\mu\text{m}$  및 1-2  $\mu\text{m}$ 로 구성된 군중에서 선택되는 범위에 속한다. 바람직하게, 입자의 중간 입자 크기는 1  $\mu\text{m}$  이상; 및 2  $\mu\text{m}$  이상으로 구성된 군중에서 선택되며, 여기서 중간 입자 크기는 입자 부피에 기초하여 측정된다. 바람직하게, 입자 부피에 기초해 평균 입자 크기가 1  $\mu\text{m}$ 를 초과하는 입자 비율은 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 및 100%로 구성된 군중에서 선택되는 비율이다. 바람직하게, 입자 부피에 기초해 평균 입자 크기가 2  $\mu\text{m}$ 를 초과하는 입자 비율은 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 및 100%로 구성된 군중에서 선택되는 비율이다. 바람직하게, 중간 입자 크기는 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 30% 미만, 40% 미만, 50% 미만, 60% 미만, 70% 미만, 80% 미만, 90% 미만, 95% 미만 및 99% 미만으로 구성된 군중에서 선택되는 비율로 감소된다. 바람직하게, 중간 입자 크기는 1-1000  $\mu\text{m}$ , 1-500  $\mu\text{m}$ , 1-300  $\mu\text{m}$ , 1-200  $\mu\text{m}$ , 1-150  $\mu\text{m}$ , 1-100  $\mu\text{m}$ , 1-50  $\mu\text{m}$ , 1-20  $\mu\text{m}$ , 1-10  $\mu\text{m}$ , 1-7.5  $\mu\text{m}$ , 1-5  $\mu\text{m}$ , 1-2  $\mu\text{m}$ , 2-1000  $\mu\text{m}$ , 2-500  $\mu\text{m}$ , 2-300  $\mu\text{m}$ , 2-200  $\mu\text{m}$ , 2-150  $\mu\text{m}$ , 2-100  $\mu\text{m}$ , 2-50  $\mu\text{m}$ , 2-20  $\mu\text{m}$ , 2-10  $\mu\text{m}$ , 2-7.5  $\mu\text{m}$  및 2-5  $\mu\text{m}$ 로 구성된 군중에서 선택되는 범위에 속한다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일은 생물학적 활성 물질의 적어도 50%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 60%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 70%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 75%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 85%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 90%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 95%가 결정성 및 생물학적 활성 물질의 적어도 98%가 결정성인 것으로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일은 물질이 본 원에 기재된 방법에 적용되기 전 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일과 실질적으로 동일하다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질의 무정형 함량은 생물학적 활성 물질의 50% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 40% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 30% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 25% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 15% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 10% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 5% 미만이 무정형 및 생물학적 활성 물질의 2% 미만이 무정형인 것으로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질은 본 원에 기재된 방법에 적용된 후 무정형 함량 물질이 유의적으로 증가하지 않는다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질은 살진균제, 살충제, 제초제, 기능성 식품, 활성 약제, 생물제, 아미노산, 단백질, 펩티드, 뉴클레오티드, 핵산 및 그의 유사체, 동축제 및 일차 유도체로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질은 항비만 약물, 중추신경계 자극제, 카로테노이드, 코르티코스테로이드, 엘라스타제 저해제, 항진균제, 종양 치료제, 항구토제, 진통제, 심혈관계, 항염증제, 예컨대 NSAID 및 COX-2 저해제, 구충제, 항부정맥제, 항생제 (페니실린 포함), 항응고제, 항우울제, 항당뇨제, 항간질제, 항히스타민제, 항고혈압제, 항무스카린제, 항미코박테리아제, 항신생물제, 면역억제제, 항갑상선제, 항바이러스제, 항불안제, 진정제 (수면제 및 신경이완제), 수렴제, 알파-아드레날린성 수용체 차단제, 베타-아드레날린성 수용체 차단제, 혈액 체제 및 대체제, 심장수축촉진제, 조영매, 기침 억제제 (거담제 및 점액 용해제), 진단 시약, 진단 영상화제, 이노제, 도파민작용제 (항파킨슨병제), 지혈제, 면역반응제, 지질조절제, 근육이완제, 부교감신경흥분제, 부갑상샘 칼시토닌 및 비포스포네이트, 프로스타글란딘, 방사선 약물, 성호르몬(스테로이드 포함), 항알러지제, 자극제 및 식욕억제제, 교감신경흥분제, 갑상샘제, 혈관확장제 및 크산틴으로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질은 인도메타신, 디클로페낙, 나프록센, 멜록시캄, 메탁살론, 사이클로스포린 A, 프로게스테론 셀레콕시브, 실로스타졸, 사이프로플록사신, 2,4-디클로로페녹시아세트산, 안트라퀴논, 크레아틴 모노하이드레이트, 글리포세이트, 할루설푸론, 만코젯, 메트설푸론, 살부타몰, 황, 트리베누란 및 에스트라디올 또

는 이들의 임의 염 또는 유도체로 구성된 군중에서 선택된다.

[0060] 바람직한 일 구체예에 있어서, 본 발명은 본 원에 기재된 분쇄 매트릭스, 분쇄 매트릭스 물질의 혼합물, 밀링 조제, 밀링 조제 혼합물, 촉진제 및/또는 촉진제 혼합물과 함께, 생물학적 활성 성분을 본 발명의 방법아래 본 원에 기재된 바와 같은 농도 및 비로 함유하는 조성물을 포함한다.

[0061] 세번째 측면으로, 본 발명은 본 원에 기재된 방법으로 생성된 생물학적 활성 물질을 함유하는 약학 조성물 및 본 원에 기재된 조성물을 포함한다. 바람직하게, 본 발명은 본 원에 기재된 분쇄 매트릭스, 분쇄 매트릭스 물질의 혼합물, 밀링 조제, 밀링 조제 혼합물, 촉진제 및/또는 촉진제 혼합물과 함께, 생물학적 활성 성분을 본 발명의 방법아래 본 원에 기재된 바와 같은 농도 및 비로 함유하는 약학 조성물을 포함한다. 바람직하게, 입자의 평균 입자 크기는 입자 수에 기초해 측정된 경우 1  $\mu\text{m}$  이상이다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질의 평균 입자 크기는 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 30% 미만, 40% 미만, 50% 미만, 60% 미만, 70% 미만, 80% 미만, 90% 미만, 95% 미만 및 99% 미만으로 구성된 군중에서 선택되는 비율로 감소된다. 바람직하게, 평균 입자 크기는 1-1000  $\mu\text{m}$ , 1-500  $\mu\text{m}$ , 1-300  $\mu\text{m}$ , 1-200  $\mu\text{m}$ , 1-150  $\mu\text{m}$ , 1-100  $\mu\text{m}$ , 1-50  $\mu\text{m}$ , 1-20  $\mu\text{m}$ , 1-10  $\mu\text{m}$ , 1-7.5  $\mu\text{m}$ , 1-5  $\mu\text{m}$  및 1-2  $\mu\text{m}$ 로 구성된 군중에서 선택되는 범위에 속한다. 바람직하게, 입자의 중간 입자 크기는 1  $\mu\text{m}$  이상; 및 2  $\mu\text{m}$  이상으로 구성된 군중에서 선택되며, 여기서 중간 입자 크기는 입자 부피에 기초하여 측정된다. 바람직하게, 입자 부피에 기초해 평균 입자 크기가 1  $\mu\text{m}$ 를 초과하는 입자 비율은 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 및 100%로 구성된 군중에서 선택되는 비율이다. 바람직하게, 입자 부피에 기초해 평균 입자 크기가 2  $\mu\text{m}$ 를 초과하는 입자 비율은 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 및 100%로 구성된 군중에서 선택되는 비율이다. 바람직하게, 중간 입자 크기는 1-1000  $\mu\text{m}$ , 1-500  $\mu\text{m}$ , 1-300  $\mu\text{m}$ , 1-200  $\mu\text{m}$ , 1-150  $\mu\text{m}$ , 1-100  $\mu\text{m}$ , 1-50  $\mu\text{m}$ , 1-20  $\mu\text{m}$ , 1-10  $\mu\text{m}$ , 1-7.5  $\mu\text{m}$ , 1-5  $\mu\text{m}$ , 1-2  $\mu\text{m}$ , 2-1000  $\mu\text{m}$ , 2-500  $\mu\text{m}$ , 2-300  $\mu\text{m}$ , 2-200  $\mu\text{m}$ , 2-150  $\mu\text{m}$ , 2-100  $\mu\text{m}$ , 2-50  $\mu\text{m}$ , 2-20  $\mu\text{m}$ , 2-10  $\mu\text{m}$ , 2-7.5  $\mu\text{m}$  및 2-5  $\mu\text{m}$ 로 구성된 군중에서 선택되는 범위에 속한다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일은 생물학적 활성 물질의 적어도 50%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 60%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 70%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 75%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 85%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 90%가 결정성, 생물학적 활성 물질의 적어도 95%가 결정성 및 생물학적 활성 물질의 적어도 98%가 결정성인 것으로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일은 물질이 본 원에 기재된 방법에 적용되기 전 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일과 실질적으로 동일하다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질의 무정형 함량은 생물학적 활성 물질의 50% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 40% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 30% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 25% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 15% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 10% 미만이 무정형, 생물학적 활성 물질의 5% 미만이 무정형 및 생물학적 활성 물질의 2% 미만이 무정형인 것으로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질은 본 원에 기재된 방법에 적용된 후 무정형 함량 물질이 유의적으로 증가하지 않는다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질은 새로운 화학적 물질, 활성 약제, 생물제, 아미노산, 단백질, 펩티드, 뉴클레오티드, 핵산 및 그의 유사체, 동족체 및 일차 유도체로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질은 항비만 약물, 중추신경계 자극제, 카로테노이드, 코르티코스테로이드, 엘라스타제 저해제, 항진균제, 종양 치료제, 항구토제, 진통제, 심혈관계, 항염증제, 예컨대 NSAID 및 COX-2 저해제, 구충제, 항부정맥제, 항생제 (페니실린 포함), 항응고제, 항우울제, 항당뇨제, 항간질제, 항히스타민제, 항고혈압제, 항무스카린제, 항미코박테리아제, 항신생물제, 면역억제제, 항감상선제, 항바이러스제, 항불안제, 진정제 (수면제 및 신경이완제), 수렴제, 알파-아드레날린성 수용체 차단제, 베타-아드레날린수용체 차단제, 혈액 제제 및 대체제, 심장수축촉진제, 조영매, 기침 억제제 (거담제 및 점액 용해제), 진단 시약, 진단 영상화제, 이노제, 도파민작용제 (항파킨슨병제), 지혈제, 면역반응제, 지질조절제, 근육이완제, 부교감신경흥분제, 부갑상샘 칼시토닌 및 비포스포네이트, 프로스타글란딘, 방사선 약물, 성호르몬(스테로이드 포함), 항알러지제, 자극제 및 식욕억제제, 교감신경흥분제, 갑상샘제, 혈관확장제 및 크산티노로 구성된 군중에서 선택된다. 바람직하게, 생물학적 활성 물질은 인도메타신, 디클로페낙, 나프록센, 멜록시캄, 메탁살론, 사이클로소프린 A, 프로게스테론 셀레루시브, 실로스타졸, 사이프로플록사신, 2,4-디클로로페녹시아세트산, 안트라퀴논, 크레아틴 모노하이드레이트, 글리피세이트, 할루설푸론, 만코캡, 메트설푸론, 살부타몰, 황, 트리베누란 및 에스트라디올 또는 이들의 임의 염 또는 유도체로 구성된 군중에서 선택된다.

[0062] 바람직하게는 약용 화장품, 화장품, 보완 약품, 천연물, 비타민, 영양제 및 기능성 식품은 글리콜산, 락트산, 카라게난, 아몬드, 마호가니 나무, 안드로그라피스 파니쿨라타(*Andrographis Paniculata*), 아니스씨, 안테미스 노빌리스(*Anthemis nobilis*)(카밀레), 행인, 월굴나무잎, 크랜베리잎, 블루베리잎, 배나무잎, 베타-카로텐, 블



랙 엘더베리, 블랙 라즈베리, 검은 호두나무 껍질, 블랙베리, 블레더랙, 블레틸라 스트리아타(*bletilla striata*), 보리지씨, 보이즌베리, 브라질넛, 우엉 뿌리, 나도죽백 추출물, 칼라민, 글루콘산칼슘, 칼렌둘라, 카노신산, 칸텔라 아시아티카(*Cantella asiatica*), 차콜, 체이스트나무(chaste tree) 열매, 치커리 뿌리 추출물, 키토산, 콜린, 치초롬 인티부스(*cichorium intybus*), 클레마티스 비탈바(*clematis vitalba*), 코페아 아라비카(*coffea arabica*), 쿠마린, 크리트뭉 마리티뭉(*crithmum maritimum*), 커큐민, 커피, 코코아, 코코아 분말, 코코아 잎, 코코아 매스, 코코아 리커, 코코아 제품, 층층나무, 에키네이서(Echinacea), 에치움 리코프시스(*echium lycopsis*), 아니스, 아트라갈투스, 빌베리, 광굴, 블랙 코호시(black cohosh), 캐츠 클로(cat's claw), 카밀레, 차스테베리(chasteberry), 크랜베리, 민들레, 에키네이서, 마황, 유러피언 엘더(European elder) 분홍바늘꽃, 마로니에 (horse chestnut), 클로버, 달맞이꽃, 회향씨, 호로파, 피버퓨( feverfew), 아마인, 푸마리아 오피시날리스(*fumaria officinalis*), 마늘, 제라늄, 생강, 은행, 인삼, 히드라스티스, 포도씨, 녹차, 구아바, 산사나무, 헤이플라워(hayflower), 헤이즐넛, 헬리크리슘(helichrysum), 후디아(hoodia), 고추냉이, 멀브 이탈리아(*mulbe italicum*), 히비스쿠스, 행모(hierochloe odorata), 홉, 칠엽수 (horse chestnut), 일렉스 파라구아리엔시스(*ilex paraguariensis*), 인도 구즈베리, 아이리쉬 모스, 주니퍼베리, 칩뿌리, 큰엉겅퀴, 라벤더, 레몬그라스, 표고(lentius edodes), 감초, 롱기폴렌(longifolene), 비파, 연밥, 수세미오이(*luffa cylindrica*), 루핀, 마로인베리(maroinberry), 마저럼, 메도스위트, 자운영뿌리, 미모사 테누이플로라(*mimosa tenuiflora*), 겨우살이, 뽕나무, 노니(noni), 켈프, 오트밀, 오레가노, 파파야, 파슬리, 작약, 석류, 풍감씨, 풍가미아 핀나타(*pongamia pinnata*), 퀴노아씨, 붉은 라즈베리, 로즈힙, 로즈마리, 세이지, 톱아자, 대두, 쓰촨후추, 테프로시아 푸르푸레아(*tephrosia purpurea*), 테르미날리아 카타파(*terminalia catappa*), 테르미날리아 세리세아(*terminalia sericea*), 선더갓바인(thunder god vine), 타임, 강황, 발레리아나 오피시날리스(*Valeriana officinalis*), 월넛, 백차일, 양, 하마메리스, 고애, 야로우, 쥐오줌풀, 요힘베(yohimbe), 망고스틴, 사우어 슝(sour sob), 고지베리, 스피롤리나 및 두리안 껍질로 구성된 군중에서 선택된다.

[0063] 네번째 측면으로, 본 발명은 본 원에 기재된 약학 조성물의 유효량을 인간에 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 인간의 치료방법을 포함한다.

[0064] 다섯번째 측면으로, 본 발명은 본 원에 기재된 방법으로 제조된 치료적 유효량의 생물학적 활성 물질을 약학적으로 허용가능한 담체와 배합하여 약학적으로 허용가능한 복용형을 제공하는 단계를 포함하는, 본 원에 기재된 약학 조성물의 제조방법을 포함한다.

[0065] 여섯번째 측면으로, 본 발명은 본 원에 기재된 방법으로 제조된 치료적 유효량의 생물학적 활성 물질을 허용가능한 부형제와 배합하여 수의학적으로 사용하기에 허용가능한 복용형을 제공하는 단계를 포함하는, 수의학적 제품의 제조방법을 포함한다.

[0066] 일곱번째 측면으로, 본 발명은 본 원에 기재된 방법으로 제조된 치료적 유효량의 생물학적 활성 물질을 허용가능한 부형제와 배합하여 농업적 용도로 사용하기 위한 용액을 제조하는데 사용되는 수분산성 과립, 습윤성 과립, 유동성 건조 과립 또는 가용성 과립이 예시되나 이들로 한정되지 않는 제형을 제공하는 단계를 포함하는, 농약 제품의 제조방법을 포함한다. 바람직하게, 제품은 제조제, 살충제, 종자 처리제, 제조제 약해완화제, 식물 성장 조절제 및 살진균제로 구성된 군중에서 선택된다. 본 발명의 방법은 물 또는 다른 용매중에 생물학적 활성 물질의 입자의 용해도를 증가시켜 더욱 개선되고 신속하면서 보다 완전한 제조 및 혼합이 이루어지도록 하기 위해 이용될 수 있다. 이는 더욱 일관된 제품 성능, 예컨대 개선된 잡초, 질병 및 해충 방제 및 다른 실익, 예컨대 보다 신속한 기계, 탱크 및 스프레이어 세정, 린세이트(rinsate) 감소, 및 환경적인 영향 감소로 이어질 것이다.

[0067] 또 다른 측면으로, 본 발명은 본 원에 기재된 방법으로 제조된 치료적 유효량의 생물학적 활성 물질을 허용가능한 부형제와 배합하여 농업적 용도로 사용하기 위한 건조 분말 또는 입자 현탁물을 제조하는데 사용되는 수분산성 과립, 습윤성 과립, 습윤성 분말 또는 종자처리용 분말이 예시되나 이들로 한정되지 않는 제형을 제공하는 단계를 포함하는, 농약 제품의 제조방법을 포함한다. 바람직하게, 이들 제품은 제조제, 살충제, 종자 처리제, 제조제 약해완화제, 식물 성장 조절제 및 살진균제로 구성된 군중에서 선택된다. 본 발명의 방법의 또 다른 바람직한 측면은 표면적이 높은 활성 입자를 갖는 분말을 제조하는 것이다. 이같은 분말은 건조 분말이 예컨대 살진균제, 제조제 약해완화제, 식물 성장 조절제로서 종자에 적용되는 종자 처리 및 다른 처리와 같은 분야에서 더 나은 성능을 제공할 수 있다. 표면적이 높을수록 사용되는 활성제 질량당 활성이 더 좋아질 수 있다. 또 다른 바람직한 측면으로, 본 발명의 방법에 적용되는 활성제, 예컨대 살충제, 살진균제 및 종자 처리제는 물 또는 다른 용매에 첨가되는 경우, 활성제의 현탁물을 제공하도록 제제화될 수 있다. 이들 현탁물의 입자는 크기가 매우 작고 표면적이 높기 때문에, 적어도 세가지 매우 바람직한 특성을 지닐 것이다. 첫째로, 표면적이 높은 소형

입자는 현탁물이 적용되는 표면, 예컨대 잎 및 다른 엽면에 대한 부착성이 좋다. 이에 따라 비건뢰도가 나아지고, 활성이 장기화될 것이다. 제2 측면으로, 표면적이 높은 소형 입자는 적용되는 활성제의 단위 질량당 뛰어난 도포 범위를 제공한다. 예컨대, 100개의 입자가 잎상에 필요하고, 입자 직경이 본 발명의 방법에 의해 이전 직경의 1/3로 감소되면, 용량은 이전 용량의 약 11% 까지 줄어들 수 있어서 비용을 절감하고, 수확 작물에 잔사가 줄어들고 환경적인 영향을 경감시킬 수 있다. 제3 측면으로, 입자가 작을수록 더 나은 생체이용성을 전달할 것이다. 많은 저 용해도 활성제, 예컨대 살진균제 및 살충제로서, 식물 물질에 부착되는 입자는 수일 및 수주에 걸쳐 서서히 용해되면서 질병 및 해충으로부터 지속적으로 보호를 제공하게 된다. 많은 환경에서 더 나은 생체이용성을 전달할 수 있는 이같은 본 발명의 방법으로 적용에 필요한 활성제의 양을 감소시키는 것이 가능할 것이다. 제2 측면에 따른 이같은 성과로 비용이 절감되고, 잔사가 최소화되며, 환경적인 영향을 경감시킬 수 있을 것이다. 본 발명의 매우 바람직한 측면으로, 밀링 공정으로 제공된 분말은 물 또는 다른 용매에 용이하게 분산 가능하면서 분말을 자유로이 흐를 수 있게 하고 더스트 함량을 낮추는 습식 또는 건식 제립화와 같은 공정에 적용될 수 있다.

[0068]

바람직하게, 생물학적 활성 물질은 2-페닐페놀, 8-하이드록시퀴놀린 설페이트, 아시벤졸라, 알릴 알콜, 아족시스트로빈, 염기성 베포닐, 벤잘코늄 클로라이드, 비페닐, 블라스티시딘-S, 보르도(Bordeaux) 혼합물, 보스칼리드, 버건디 혼합물, 부틸아민, 카텐다짐, 칼슘 폴리설파이드, 갑탄, 카바메이트 살진균제, 카벤다짐, 카르본, 클로로피크린, 클로로탈로닐, 시클로피록스, 클로트리마졸, 코나졸 살진균제, 수산화구리, 옥시염화구리, 황산구리, 탄산구리(II), 황산구리(II), 크레졸, 사이프로디닐, 산화제1구리, 사이클로헥시미드, 사이목사닐, DBCP, 테하이드로아세트산, 디카복시미드 살진균제, 디페노코나졸, 디메토모르프, 디페닐아민, 디설피람, 에톡시퀸, 과목사돈, 페나미돈, 플루디옥소닐, 폼알데하이드, 포세틸, 포세틸-알루미늄, 푸르푸랄, 그리세오폴빈, 헥사클로로벤젠, 헥사클로로부타디엔, 헥사클로로펜, 헥사코나졸, 이마잘릴, 이미다클로프리드, 요오도메탄, 이프로디온, 석회황 배합제, 만코젠, 염화제2수은, 산화제2수은, 염화제1수은, 메탈락실, 메탐, 메틸 브로마이드, 메틸 이소티오시아네이트, 메티람, 나타마이신, 니스타틴, 유기주석 살진균제, 옥시티오퀴녹스, 펜시쿠론, 펜타클로로페놀, 페닐수은 아세테이트, 티오시안산칼륨, 프로사이미돈, 프로피코나졸, 프로피네브, 피라클로스트로빈, 피라졸 살진균제, 피리딘 살진균제, 피리메타닐, 피리미딘 살진균제, 피롤 살진균제, 퀴놀린 살진균제, 퀴논 살진균제, 나트륨 아지드, 스트렙토마이신, 황, 테부카나졸, 티아벤다졸, 티오머살, 톨나프테이트, 톨릴플루아니드, 트리아디메르솔, 트리부틸틴 옥사이드, 트리플록시스트로빈, 트리플루무론, 운데실렌산, 우레아 살진균제, 빈클로졸린, 지람, 3-디하이드로-3-메틸-1,3-티아졸-2-일리덴-자일리덴, 4-D 에스테르, 4-DB 에스테르, 4-파라티온 메틸, 아세트아미프리드, 아클로니펜, 아크리나트린, 알라클로르, 알레트린, 알파-사이퍼메트린, 알루미늄 포스파이드, 아미트라즈, 아닐로포스, 아자코나졸, 아진포스-에틸, 아진포스-메틸, 베날락실, 벤플루랄린, 벤푸라카브, 벤푸레세이트, 벤셀리드, 벤족시메이트, 벤조일프로프-에틸, 베타사이플루트린, 베타-사이퍼메트린, 비페녹스, 비펜트린, 비나프록틸, 비오알레트린, 비오알레트린 S, 비오레스메트린, 비터라놀, 브로디파코움, 브로모포스, 브로모프로필레이트, 브로목시닐, 브로목시닐 에스테르, 부피리메이트, 부프로페진, 부타카복심, 부타클로르, 부타미포스, 부톡시카복신, 부트랄린, 부틸레이트, 황산칼슘, 캄다-사이할로트린, 카베타미드, 카복신, 클로르디메포름, 클로르펜빈포스, 클로르플루아주론, 클로르메포스, 클로르니트로펜, 클로로벤질레이트, 클로로폭심, 클로로프로필레이트, 클로르프로팜, 클로르피리포스, 클로르피리포스-메틸, 신메틸린, 클레토딤, 클로마존, 클로피랄리드 에스테르, CMPP 에스테르, 시아노포스, 사이클로에이트, 사이클로프로트린, 사이클록시미드, 사이플루트린, 사이할로트린, 사이퍼메트린, 사이페노트린, 사이프로코나졸, 텔타메트린, 데메톤-S-메틸, 데스메디팜, 디클로르프로프 에스테르, 디클로르보스, 디클로포프-메틸디에타틸, 디코폴, 디페노코나졸, 디메타클로르, 디메토모르프, 디니코나졸, 디니트라민, 디노부톤, 디옥사벤자포스, 디옥사카브, 디설포톤, 디탈립포스, 도데모르프, 도딘, 에디펜포스, 에마벡틴, 엠펜트린, 엔도설판, 에프네티오펜카브, 에폭시코나졸, 에스펜발레이트, 에탈플루랄린, 에토프메세이트 (ethofumesate), 에토프로포스 (ethoprophos), 에톡시에틸, 에토펜록스, 에트리디아졸, 에트립포스, 과목사돈, 페나미포스, 페나리몰, 페나자퀸, 페니트로티온, 페노부카브, 페녹사프로프에틸, 페녹시카브, 펜프로파트린, 펜프로피딘, 펜프로피모르프, 펜티오카브, 펜티온, 펜발레레이트, 플루아지포프, 플루아지포프-P, 플루클로랄린, 플루사이트리네이트, 플루페녹심, 플루페녹수론, 플루메탈린, 플루오로디펜, 플루오로글리코펜 에틸, 플루오록시피르 에스테르, 플루레콜 부틸, 플루로클로랄린, 플루실라졸, 포르모티온, 감마-HCH, 할록시포프, 할록시포프-메틸, 헥사플루무론, 하이드로프렌, 이미벤코나졸, 인독사카브, 이옥시닐 에스테르, 이소펜포스, 이소프로카브, 이소프로팔린, 이속사티온, 말라티온, 마네브, MCPA 에스테르, 메코프로프-P 에스테르, 메포스폴란, 메트알데하이드, 메티다티온, 메토밀, 메토프렌, 메톡시클로르, 메톨라클로르, 메빈포스, 모날리드, 마이클로부타닐, N-2, 나프로파미드, 니트로펜, 누아리몰, 옥사디아존, 옥시카복신, 옥시플루오르펜, 펜코나졸, 펜디메탈린, 퍼메트린, 페니소팜, 펜메디팜, 페노트린, 펜토에이트, 포살론, 포스폴

란, 포스메트, 피클로람 에스테르, 피리미카브, 피리미포스 (pirimiphos)-에틸, 피리미포스-메틸, 프레틸라클로르, 프로클로라즈, 프로페노포스, 프로플루랄린, 프로메카브, 프로파클로르, 프로파닐, 프로파포스, 프로파퀴자포프, 프로파자이트, 프로페탐포스, 피메트로진, 피라클로포스, 피리데이트, 피리페녹스, 퀴날포스, 퀴잘로포프-P, 레스메트린, 스피네토람 J, 스피네토람 L, 스피노사드 A, 스피노사드 B, 타우-플루발리네이트, 테부코나졸, 테부페노지드, 테플루트린, 테메포스, 테르부포스, 테트라클로린포스, 테트라코나졸, 테트라디폰, 테트라메트린, 티아메톡삼, 톨클로포스-메틸, 트랄로메트린, 트리아디메폰, 트리아디메놀, 트리아조포스, 트리클로피르 에스테르, 트리데모르프, 트리디판, 트리플루미졸, 트리플루랄린, 크실릴카브, 3-디하이드로-3-메틸-1,3-디아졸-2-일리덴-크실리덴, 4-D 에스테르, 4-DB 에스테르, 4-과라티온 메틸, 아세트아미프리트, 아세토클로르, 아클로니펜, 아크리나트린, 알라클로르, 알레트린, 알파-사이퍼메트린, 알루미늄 포스파이드, 아미트라즈, 아닐로포스, 아자코나졸, 아진포스-에틸, 아진포스-메틸, 베날락실, 벤플루랄린, 벤푸라카브, 벤푸레세이트, 벤설리드, 벤족시메이트, 벤조일프로프-에틸, 베타-사이퍼메트린, 비페녹스, 비벤트린, 비나과크릴, 비오알레트린, 비오알레트린 S, 비오레스메트린, 비터라놀, 브로디파코움, 브로모포스, 브로모프로필레이트, 브로목시닐, 브로목시닐 에스테르, 부피리메이트, 부프로페진, 부타카복심, 부타클로르, 부타미포스, 부톡시카복심, 부트랄린, 부틸레이트, 황산갈슘, 캄다-사이할로트린, 카베타미드, 카복심, 클로르디메포름, 클로르펜빈포스, 클로르플루라주론, 클로르메포스, 클로르니트로펜, 클로로벤질레이트, 클로로폭심, 클로로프로필레이트, 클로로프로팜, 클로르피리포스, 클로르피리포스-메틸, 신메틸린, 클레토담, 클로마존, 클로피랄리드 에스테르, CMPP 에스테르, 시아노포스, 사이클로에이트, 사이클로프로트린, 사이클록시딤, 사이플루트린, 사이할로트린, 사이퍼메트린, 사이페노트린, 사이프로코나졸, 텔타메트린, 데메톤-S-메틸, 데스메디팜, 디클로르프로프 에스테르, 디클로르보스, 디클로포프-메틸디에타일, 디코폴, 디메타클로르, 디메토모프, 디니코나졸, 디니트라민, 디노부톤, 디옥사벤자포스, 디옥사카브, 디설포톤, 디탈립포스, 도데모르프, 도딘, 에디펜포스, 에마벡틴, 엠펜트린, 엔도설판, 에프네티오펜카브, 에폭시코나졸, 에스펜발레레이트, 에탈플루랄린, 에토푸메세이트, 에토프로포스, 에톡시에틸, 에톡시퀸, 에토펴프록스, 에트리디아졸, 에트림포스, 페나미포스, 페나리물, 펜아자퀸, 페니트로티온, 페노부카브, 페녹사프로페틸, 페녹시카브, 펜프로파트린, 펜프로피딘, 펜프로피모르프, 펜티오카브, 펜티온, 펜발레레이트, 플루아지포프, 플루아지포프-P, 플루클로랄린, 플루사이트리네이트, 플루페녹심, 플루페녹수론, 플루메탈린, 플루오로디펜, 플루오로글리코펜 에틸, 플루오록시피르 에스테르, 플루레콜 부틸, 플루로클로랄린, 플루실라졸, 포르모티온, 감마-HCH, 할록시포프, 할록시포프-메틸, 헥사플루무론, 하이드로프렌, 이미벤코나졸, 인독사카브, 이옥시닐 에스테르, 이소펜포스, 이소프로카브, 이소프로팔린, 이속사티온, 말라티온, 마네브, MCPA 에스테르, 메코프로프-P 에스테르, 메포스플란, 메트알데하이드, 메티다티온, 메토밀, 메토프렌, 메톡시클로르, 메빈포스, 모날리드, 마이클로부타닐, 마이클로부타닐, N-2, 나프로파미드, 니트로펜, 누아리물, 옥사디아존, 옥시카복심, 옥시플루오르펜, 펜코나졸, 피메트린, 페니소팜, 펜메디팜, 페노트린, 펜토에이트, 포살론, 포스플란, 포스메트, 피클로람 에스테르, 피리미카브, 피리미포스-에틸, 피리미포스-메틸, 프레틸라클로르, 프로클로라즈, 프로페노포스, 프로플루랄린, 프로메카브, 프로파클로르, 프로파닐, 프로파포스, 프로파퀴자포프, 프로파자이트, 프로페탐포스, 피메트로진, 피리데이트, 피리페녹스, 퀴날포스, 퀴잘로포프-P, 레스메트린, 스피네토람 J, 스피네토람 L, 스피노사드 A, 스피노사드 B, 타우-플루발리네이트, 테부페노지드, 테플루트린, 테메포스, 테르부포스, 테트라클로린포스, 테트라코나졸, 테트라디폰, 테트라메트린, 티아메톡삼, 톨클로포스-메틸, 트랄로메트린, 트리아디메놀, 트리아조포스, 트리클로피르 에스테르, 트리데모르프, 트리디판, 트리플루미졸, 트리플루랄린, 크실릴카브 및 이들의 임의 조합으로 구성된 군중에서 선택되는 제초제, 살충제, 종자 처리제, 제초제 약해완화제, 식물 성장 조절제 또는 살진균제이다.

[0069] 여덟번째 측면으로, 본 발명은 본 원에 기재된 방법으로 제조된 치료적 유효량의 생물학적 활성 물질을 허용가능한 부형제와 배합하여 치료적 유효량의 활성제를 폐 또는 비강에 전달할 수 있는 제제를 제공하는 단계를 포함하는, 약학 제제의 제조방법을 포함한다. 이 제제는 폐로 경구 흡입하기 위한 건조 분말제 또는 비강 흡입용 제제일 수 있으나, 이들에만 한정되는 것은 아니다. 바람직하게, 이같은 제제의 제조방법은 공분쇄 매트릭스로서 락토스, 만니톨, 수크로스, 소르비톨, 자일리톨 또는 다른 당 또는 폴리올을 레시틴, DPPC(디팔미토일 포스파티딜콜린), PG(포스파티딜글리세롤), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민(DPPE), 디팔미토일 포스파티딜이노시톨(DPPI) 또는 다른 포스포리피드를 예로 들 수 있으나 이들에만 제한되지 않는 계면활성제와 함께 사용한다. 본 원에 기재된 방법으로 제조된 물질의 입자 크기에 의해, 물질은 용이하게 에어졸화될 수 있고, 폐 및 비강 전달 방법을 비롯한, 이를 필요로 하는 대상에 전달하는 방법에 적합해진다.

[0070] 본 발명의 방법이 특히 수난용성 생물학적 활성 물질의 제조에 적용되기는 하지만, 본 발명의 영역이 이로만 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 본 발명의 방법으로 고수용성 생물학적 활성 물질을 생성하는 것도 가능하다. 이 물질은 예를 들어, 신속한 치료 작용 또는 저용량과 같이 통상의 물질에 비해 이점을 나타낸다. 이에 반해,

물(또는 다른 유사 극성 용매)을 이용하는 습식 분쇄 기술은 입자가 용매에 현저히 용해되기 때문에, 이러한 물질에 적용될 수 없다. 본 발명의 다른 측면 및 이점에 대해서는 이하 설명을 검토함으로써 당업자들이 용이하게 알 수 있을 것이다.

**발명의 효과**

[0071] 선행 기술에서 나타난 문제를 일부 개선하거나, 또는 이에 대안적인 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일을 개선하는 방법을 제공할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0072] 도 1은 락토스에서 각각 1 분 (B) 또는 2 분 (C)동안 밀링된 멜록시캄의 입자 크기 분포를 시판 멜록시캄 (A)의 입자 크기 분포와 비교하여 나타낸 것이다.

도 2는 락토스에서 각각 1 분 (B) 또는 2 분 (C)동안 밀링된 멜록시캄의 용해도를 시판 멜록시캄 (A)의 용해도와 비교하여 나타낸 것이다.

도 3은 락토스에서 각각 1 분 (B) 또는 2 분 (C)동안 밀링된 디클로페낙의 입자 크기 분포를 시판 디클로페낙 (A)의 입자 크기 분포와 비교하여 나타낸 것이다.

도 4는 락토스에서 각각 1 분 (B) 또는 2 분 (C)동안 밀링된 디클로페낙의 용해도를 시판 디클로페낙 (A)의 용해도와 비교하여 나타낸 것이다.

도 5는 만니톨, 만니톨에서 2 분동안 밀링된 10% 멜록시캄 (실시예 3) 및 만니톨에서 2 분동안 밀링된 20% 멜록시캄 (실시예 11)의 시차주사열량측정 (DSC) 기록을 나타낸다.

도 6은 멜록시캄 (A), 밀링된 락토스 모노하이드레이트 (B), 락토스에서 20%로 2 분동안 밀링된 멜록시캄 (실시예 10) (C) 및 락토스에서 1% SDS와 함께 50%로 10 분동안 밀링된 멜록시캄 (실시예 17) (D)의 XRD 스펙트럼을 나타낸다.

도 7은 멜록시캄 (A), 만니톨 (B), 락토스중 20% 멜록시캄의 물리적 혼합물 (C) 및 만니톨에서 20%로 2 분동안 밀링된 멜록시캄 (실시예 11) (D)의 XRD 스펙트럼을 나타낸다.

도 8은 락토스에서 1% SDS와 함께 20%로 10 분동안 밀링된 디클로페낙 (A), 락토스에서 1% SDS와 함께 30%로 10 분동안 밀링된 디클로페낙 (실시예 12) (B), 락토스에서 1% SDS와 함께 40%로 10 분동안 밀링된 디클로페낙(실시예 13) (C) 및 락토스에서 1% SDS와 함께 50%로 10 분동안 밀링된 디클로페낙 (실시예 14) (D)의 XRD 스펙트럼을 나타낸다.

도 9는 락토스중 20% 디클로페낙과 1% SDS (A), 락토스중 30% 디클로페낙과 1% SDS (B), 락토스중 40% 디클로페낙과 1% SDS (C) 및 락토스중 50% 디클로페낙과 1% SDS (D)의 물리적 혼합물의 XRD 스펙트럼을 나타낸다.

도 10은 디클로페낙산 (A), 락토스 모노하이드레이트 (B) 및 밀링된 락토스 모노하이드레이트 (C)의 XRD 스펙트럼을 나타낸다.

도 11은 멜록시캄 (A), 락토스중 50% 멜록시캄과 1% SDS의 물리적 혼합물 (B) 및 밀링된 락토스 모노하이드레이트 (C)의 XRD 스펙트럼을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0073] 발명의 상세한 설명

[0074] 일반적인 설명

[0075] 당업자들이라면 본 원에서 본 발명에 대해 구체적으로 기술된 것과 다르게 변형 및 수정이 가해질 수 있음을 알 수 있을 것이다. 본 발명은 이러한 모든 변형 및 수정을 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 본 발명은 또한 명세서에 언급되거나 제시된 모든 단계, 특징, 조성물 및 물질을 개별적으로 또는 조합하여 포함하고, 임의 2 이상의 단계 또는 특징을 임의로 모두 포함한다.

[0076] 본 발명의 영역이 본 원에 기재된 특정 구체예에만 한정되는 것은 아니며, 상기 구체예는 예시만을 목적으로 한다. 기능적으로 동등한 제품, 조성물 및 방법은 명백히 본 원에 기재된 본 발명의 영역내에 속한다.



- [0077] 본 원에 기재된 본 발명은 하나 이상의 범위 값 (예를 들면, 크기, 농도 등)을 포함할 수 있다. 값의 범위는 범위를 한정하는 값, 및 범위의 경계를 한정하는 값에 바로 인접한 값과 같거나 실질적으로 같은 결과로 이어지는 범위에 근접한 값을 포함하여, 범위내 모든 값을 포함하도록 이해하여야 한다.
- [0078] 본 원에 인용된 모든 문헌 (특허, 특허 출원, 저널 기사, 실험 매뉴얼, 책 또는 다른 문서)의 전체 내용은 본 원에 참고로 인용된다. 임의의 참고가 선행 기술이거나, 본 발명의 관련 분야에 종사하는 업자들에게 일반적인 지식 수준내에 있다고 인정하는 것은 아니다.
- [0079] 본 원 명세서를 통해 문맥상 달리 언급이 없으면, 용어 "포함하다 (comprise)" 또는 변형어, 예컨대 "포함하다 (comprises)" 또는 "포함하는"은 제시된 정수 또는 정수군을 포함하고 어떤 다른 정수 또는 정수군을 배제하지는 않는 것으로 이해하여야 할 것이다. 또한, 본 원 설명, 및 특히 청구범위 및/또는 단락에서, "포함하다", "포함한", "포함하는" 등과 같은 용어는 미국 특허법에 따른 의미를 가질 수 있으며; 예를 들어 이들은 "함유하다", "함유한", "함유하는" 등을 의미할 수 있다.
- [0080] 치료 방법 및 특정 약물 용량과 관련하여 본 원에 사용된 "치료적 유효량"은 약물이 이를 필요로 하는 상당수의 대상에 투여되어 특정 약리 반응을 제공하는 용량을 의미할 것이다. 특정의 경우에 특정 대상에 투여되는 "치료적 유효량"이 본 원에 기재된 질병을 치료하는데 언제나 효과적인 것은 아닐 것이나, 이러한 용량이 당업자들에게 의해 "치료적 유효량"으로 간주됨을 강조하고자 한다. 약물 용량이 특정의 경우에 경구 용량으로서 측정되거나, 또는 혈액에서 측정된 약물 수준과 관련된 것임을 이해하여야 한다.
- [0081] 용어 "억제하다"는 진행 또는 중증 및 수반되는 증상에 대한 이러한 작용의 금지, 예방, 억제, 및 저하, 중단 또는 역전을 포함하여, 그의 일반적으로 허용되는 의미를 포함하도록 정의된다. 이에 따라, 본 발명은 필요에 따라 의학적 치료 및 예방적 투여를 모두 포함한다.
- [0082] 용어 "생물학적 활성 물질"은 생물학적 활성 화합물 또는 생물학적 활성 화합물을 포함하는 물질을 의미하도록 정의된다. 이 정의에서, 화합물은 일반적으로 이를 나타내는데 화학식(들)이 사용될 수 있는 상이한 화학적 실체를 의미한다. 이러한 화합물은 일반적으로 문헌에서 독자적인 분류 시스템, 예컨대 CAS 넘버로 확인할 수 있지만 반드시 그러하지는 않다. 일부 화합물은 보다 복잡할 수 있으며, 혼합 화학 구조를 가질 수 있다. 이러한 화합물의 경우, 이들은 실험식만을 가질 수 있거나, 정성적으로만 확인될 수 있다. 화합물은 일반적으로 순수 물질일 것이지만, 물질의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 까지는 다른 불순물들로 이루어질 수 있다. 생물학적 활성 화합물의 예로는 활성 약제, 살진균제, 살충제, 제초제, 기능성 식품, 약용 화장품, 화장품, 보완 약품, 천연물, 비타민, 영양제, 생물제, 아미노산, 단백질, 펩티드, 뉴클레오티드, 핵산을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 생물학적 활성 화합물을 함유하는 물질은 그의 성분중 하나로 생물학적 활성 화합물을 가지는 임의의 물질이다. 생물학적 활성 화합물을 함유하는 물질의 예로는 약학 제제 및 제품, 화장품 제제 및 제품, 공업용 제제 및 제품, 농화학적 제제 및 제품, 식품, 종자, 코코아 및 코코아 고체, 커피, 허브, 향신료, 다른 식물 물질, 미네랄, 동물 제품, 폐각 및 다른 골격 물질을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.
- [0083] 용어, "생물학적(으로) 활성제", "활성제", "활성 물질"은 생물학적 활성 물질과 동일한 의미를 가질 것이다.
- [0084] 용어 "분쇄 매트릭스"는 생물학적 활성 물질이 함께 조합되고 밀링될 수 있거나, 조합 및 밀링되는 임의의 불활성 물질로 정의된다. 용어 "공분쇄 매트릭스" 및 "매트릭스"는 "분쇄 매트릭스"와 혼용하여 사용된다.
- [0085] 입자 크기
- [0086] 물질의 입자 크기를 특정하는데 광범위 기술이 이용될 수 있다. 입자크기는 자를 이용하여 측정되기도 하지만, 입자 크기를 나타내도록 해석되는 물리적 현상도 측정되기 때문에, 당업자들이라면 거의 모든 이들 기술이 실제 입자 크기를 물리적으로 측정하는 것은 아니라는 것을 알고 있다. 해석 과정의 일부로서 수학적 계산에 가정이 필요할 수 있다. 이러한 가정으로 동등한 구형 입자 크기 또는 유체학적 반경을 유도할 수 있다.
- [0087] 다양한 이들 방법중에서도, 두가지 측정 방법이 가장 일반적으로 사용되고 있다. '동적광산란' (DLS)으로도 알려져 있는 광자상관측정법 (PCS)이 크기가 10 마이크로 미만인 입자를 측정하는데 보통 사용된다. 전형적으로, 이 측정에 따라 수 분포의 평균 크기로 종종 표현되는 동등한 유체학적 반경이 산출된다. 다른 일반적인 입자 크기 측정은 100 nm 내지 2000 마이크로미터의 입자 크기를 측정하는데 보통 사용되는 레이저 회절이다. 이 기술은 중간 입자 크기 또는 제시된 크기 아래의 입자와 같은 기술어를 이용하여 표현될 수 있는 동등한 구형 입자의 부피 분포를 계산한다.

- [0088] 당업자들은 상이한 특정화 기술, 예컨대 광자상관측정법 및 레이저 회절이 전체적인 입자의 상이한 성질을 측정한다는 것을 인식하고 있다. 따라서, 다중 기술은 "입자 크기가 무엇일까"에 대한 문제에 여러가지 답을 줄 것이다. 이론적으로는, 각 기술 측정에 대한 여러 변수들을 전환시키고 비교할 수 있지만, 현실적인 입자 시스템에서 이는 실현성이 없다. 따라서, 본 발명을 기술하기 위해 사용된 입자 크기는 각각 이들 두가지 일반적인 측정 기술과 관련된 두개의 상이한 값 세트로서 주어질 것이어서, 양 기술에 대해 측정을 행한 후 본 발명의 내용을 평가할 수 있을 것이다. 광자상관측정장치 또는 당업계에 공지된 동등한 방법을 이용하여 행해진 측정에서, 용어 "수 평균 입자 크기"는 개수를 기초로 결정된 평균 입자 직경으로 정의된다.
- [0089] 레이저 회절 장치 또는 당업계에 공지된 동등한 방법을 이용하여 행해진 측정에서, 용어 "중간 입자 크기"는 동등한 구형 입자의 부피를 기초로 결정된 중간 입자 직경으로 정의된다. 용어 중간이 사용되는 경우, 이는 전체 집단의 50%가 이 크기보다 크거나 작게 전체 집단을 반으로 나눈 입자 크기를 나타내기 위한 것으로 이해하여야 한다. 중간 입자 크기는 종종 D50, D(0.50) 또는 D[0.5] 또는 유사한 방식으로 쓰여진다. 본 원에 사용된 D50, D(0.50) 또는 D[0.5] 또는 유사 표현은 '중간 입자 크기'를 의미하도록 취해질 것이다.
- [0090] 용어 "입자 크기 분포의 Dx"는 x 번째 분포 백분위수를 가리킨다; 따라서, D90은 90번째 백분위수를, D95는 95번째 백분위수 등등을 나타낸다. 예시로 D90은 D(0.90) 또는 D[0.9] 또는 유사 표현으로 나타내어질 수 있다. 중간 입자 크기 및 Dx 대문자 D 또는 소문자 d는 상호호환적이며, 동일한 의미를 가진다. 레이저 회절 또는 당업계에 공지된 동등한 방법을 이용하여 측정된 입자 크기 분포를 표현하는 다른 일반적으로 사용되는 방식은 지정 크기 아래 또는 위에 있는 분포를 나타내는 것이다. "% <"로도 쓰여지는 용어 "백분율 미만"은 지정 크기 아래에 있는 입자 크기 분포의 부피 백분율로서 정의되며, 예를 들면, % <1000 nm이다. "%>"로도 쓰여지는 용어 "백분율 초과"는 지정 크기 위에 있는 입자 크기 분포의 부피 백분율로서 정의되며, 예를 들면, % >1000 nm이다.
- [0091] 본 발명을 설명하기 위해 사용된 입자 크기는 사용시 또는 사용 직전에 측정된 입자 크기를 의미하도록 취해져야 한다. 예를 들어, 입자 크기는 물질을 본 발명의 밀링 방법에 적용시키고 2 개월후에 측정된다. 바람직한 형태로, 입자 크기는 밀링 1 일후, 밀링 2 일후, 밀링 5 일후, 밀링 1 개월후, 밀링 2 개월후, 밀링 3 개월후, 밀링 4 개월후, 밀링 5 개월후, 밀링 6 개월후, 밀링 1 년후, 밀링 2 년후, 밀링 5 년후로 구성된 군중에서 선택되는 시간에 측정된다.
- [0092] 본 발명의 방법에 적용되는 많은 물질은 입자 크기가 용이하게 측정될 수 있다. 활성 물질이 수난용성이고 밀링된 매트릭스의 수용해도가 우수한 경우, 분말은 수성 용매에 단순히 분산될 수 있다. 이러한 시나리오상, 매트릭스는 활성 물질이 용매에 분산되도록 용해된다. 이어, 이 현탁물을 PCS 또는 레이저 회절 등의 기술로 측정할 수 있다.
- [0093] 활성 물질이 실질적인 수성 용해도를 가지거나, 매트릭스가 수계 분산물에 용해도가 낮은 경우, 정확한 입자 크기를 측정하기에 적당한 방법을 아래에 예시하였다.
- [0094] 1. 불용성 매트릭스, 예컨대 미정질 셀룰로스가 활성 물질의 측정을 방해하는 경우, 분리 기술, 예컨대 여과 또는 원심분리를 이용하여 활성 물질 입자로부터 불용성 매트릭스를 분리할 수 있다. 임의 활성 물질을 분리 기술로 제거하여 고려해야 하는지를 결정하기 위해 다른 보조 기술이 또한 필요할 수 있다.
- [0095] 2. 활성 물질이 물에 너무 잘 용해되는 경우, 입자 크기를 측정하는데 다른 용매가 평가될 수 있다. 용매가 활성 물질은 난용성이지만, 매트릭스에 우수한 용매인 것으로 밝혀진 경우, 측정은 비교적 간단할 수 있다. 이러한 용매를 찾는 것이 어려운 경우 둘 다 불용성인 용매 (예컨대 이소-옥탄)에서 매트릭스 및 활성 물질 조합을 측정하기 위한 다른 방법이 이용될 수 있다. 이어, 분말을 활성 물질이 가용성이나 매트릭스는 가용성이 아닌 다른 용매에서 측정할 수 있다. 매트릭스 입자 크기를 측정한 것과 매트릭스 및 활성 물질의 크기를 함께 측정할 것을 이용하여 활성 물질의 입자 크기를 해석할 수 있다.
- [0096] 3. 일부 경우에는, 이미지 분석을 이용하여 활성 물질의 대략적인 입자 크기 분포를 얻을 수 있다. 적합한 이미지 측정 기술은 투과전자현미경 (TEM), 주사전자현미경 (SEM), 광현미경 및 공초점 현미경을 포함한다. 또한, 이들 표준 기술외에, 활성 물질 및 매트릭스 입자를 구별하기 위하여 일부 추가의 기술이 병행하여 사용될 필요가 있다. 물질의 화학적 구성에 따라, 포함될 수 있는 가능한 기술은 원소 분석, 라만 분광법, FTIR 분광법 또는 형광 분광법이다.
- [0097] 기타 정의

- [0098] 본 원 명세서를 통해, 문맥상 달리 언급이 없으면, "건식 밀"이란 문구 또는 그의 변형어구, 예컨대 "건식 밀링"은 적어도 액체가 실질적으로 존재하지 않는 상태에서의 밀링을 가리키는 것으로 이해하여야 한다. 액체가 존재한다면, 밀의 함량은 건조 분말의 특성을 유지하는 양으로 존재한다.
- [0099] "유동가능한"은 분말이 약학 조성물 및 제제를 제조하는데 사용되는 전형적인 장치를 사용하여 추가 처리하기에 적합한 물리적 특성을 가짐을 의미한다.
- [0100] 본 원에 사용된 선택된 용어에 대한 기타 정의는 본 발명의 상세한 설명으로부터 확인할 수 있으며, 도처에 쓰여있다. 달리 정의되지 않으면, 본 원에 사용된 다른 모든 과학 및 기술 용어는 본 발명이 속하는 당업자들이 일반적으로 이해하고 있는 의미와 동일하다.
- [0101] 용어 "제분가능한(millable)"은 분쇄 매트릭스가 본 발명의 방법의 건식 밀링 조건하에서 물리적으로 분해될 수 있음을 의미한다. 본 발명의 일 구체예에 있어서, 밀링된 분쇄 매트릭스는 그 입자 크기가 생물학적 활성 물질에 비할만하다. 본 발명의 또 다른 구체예에 있어서, 매트릭스의 입자 크기는 실질적으로 감소되나, 생물학적 활성 물질 정도로 작지는 않다.
- [0102] 본 원에서 사용된 선택된 다른 용어는 본 발명의 상세한 설명으로부터 확인할 수 있으며, 도처에 쓰여있다. 달리 정의되지 않으면, 본 원에 사용된 다른 모든 과학 및 기술 용어는 본 발명이 속하는 당업자들이 일반적으로 이해하고 있는 의미와 동일하다.
- [0103] *구체예*
- [0104] 일 구체예로, 본 발명은 고체의 생물학적 활성 물질 및 제분가능한 분쇄 매트릭스의 혼합물을 다수의 밀링 바다를 포함하는 밀에서 건식 밀링하여 적어도 부분적으로 밀링된 분쇄 매트릭스에 분산된 생물학적 활성 물질의 입자를 생성하는 단계를 포함하는, 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일을 개선하는 방법에 관한 것이다.
- [0105] 이어, 활성 물질 및 매트릭스의 혼합물을 밀링 바다로부터 분리하여 밀로부터 제거할 수 있다.
- [0106] 일 측면으로, 활성 물질 및 매트릭스의 혼합물이 추가로 처리될 수 있다. 또 다른 측면으로, 분쇄 매트릭스를 생물학적 활성 물질의 입자로부터 제거할 수 있다. 그밖의 다른 측면으로, 밀링된 분쇄 매트릭스의 적어도 일부를 미립자 생물학적 활성 물질로부터 제거한다.
- [0107] 밀링 바다는 건식 밀링 공정시에 파괴 (fracture) 및 부식 (erosion)에 실질적으로 내성이 있다. 미립자 형태의 생물학적 활성 물질의 양에 대비한 분쇄 매트릭스의 양, 및 분쇄 매트릭스의 밀링 정도는 밀링된 활성 물질의 용해 프로파일을 개선하기에 충분하다.
- [0108] 본 발명은 또한 상기 방법으로 제조된 생물학적 활성 물질, 상기 생물학적 활성 물질을 사용하여 제조된 약제 및 상기 약제 형태로 투여된 치료적 유효량의 상기 생물학적 활성 물질을 이용하여 인간을 포함한 동물을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0109] *용해 프로파일 개선*
- [0110] 본 발명에 따라서 용해 프로파일이 개선된다. 개선된 용해 프로파일은 생물학적 활성 물질의 생체내 생체이용성의 개선을 비롯하여 상당한 이점을 가진다.
- [0111] 바람직하게, 개선된 용해 프로파일은 시험관내에서 관찰된다. 다른 한편으로, 개선된 용해 프로파일은 생체내에서 개선된 생체이용성 프로파일 관측으로 관찰된다. 물질의 시험관내 용해 프로파일을 결정하기 위한 표준 방법은 업계에 공지되어 있다. 시험관내 개선된 용해 프로파일을 결정하기에 적합한 방법은 용액중 샘플 물질의 농도를 시간 경과에 따라 측정하여 샘플 물질에서 얻은 결과를 대조 샘플에서 얻은 결과와 비교하는 것을 포함할 수 있다. 샘플 화합물이 대조군보다 짧은 시간에 피크 혈장 농도에 도달한 것으로 관찰되었다는 것 (가령 통계학적 유의성으로부터)은 샘플 화합물의 용해 프로파일이 개선되었음을 나타낸다.
- [0112] 본 원에서 측정 샘플은 본 원에 기재된 본 발명의 공정에 적용되는 생물학적 활성 물질과 분쇄 매트릭스 및/또는 다른 첨가제의 혼합물로 정의된다. 본 원에서 대조 샘플은 측정 샘플중 성분들의 물리적 혼합물 (본 원에 기재된 공정에 적용되지 않음)로 정의되며, 측정 샘플로서 활성제, 매트릭스 및/또는 첨가제의 상대 비율은 동일하다. 용해도를 측정하기 위해 샘플의 원형 제제가 또한 사용될 수 있다. 이 경우, 대조 샘플이 동일한 방식으로 제제화될 수 있다.
- [0113] 생체내에서 물질의 개선된 용해 프로파일을 측정하기 위한 표준 방법은 업계에 공지되어 있다. 인간에서 개선된

용해 프로파일을 측정하기에 적합한 방법은 활성 물질의 흡수 속도를 측정하기 위한 용량 전달 후 샘플 화합물의 혈장 농도를 특정 시간에 걸쳐 측정하고, 샘플 화합물의 결과를 대조군의 것과 비교함으로써 얻을 수 있다. 샘플 물질이 대조 샘플보다 짧은 시간에 피크 용액 농도에 도달한 것으로 관찰되었다는 것 (가령 통계학적 유의성으로부터)은 샘플 물질의 생체이용성 및 용해 프로파일이 개선되었음을 나타낸다.

[0114] 바람직하게는, 시험관내에서 관찰하였을 때 관련 위장 pH에서 개선된 용해 프로파일이 관찰된다. 바람직하게, 측정 샘플을 대조 화합물과 비교하였을 때 용해 개선을 나타내기 위해 유리한 pH에서 개선된 용해 프로파일이 관찰된다.

[0115] 시험관내 샘플 또는 생체내 샘플중 화합물의 농도를 정량하기에 적합한 방법은 업계에 널리 알려져 있다. 적합한 방법은 분광법 또는 방사성동위원소 표지의 사용을 포함한다. 바람직한 일 구체예에 있어서, 용해도의 정량 방법은 pH 1, pH 2, pH 3, pH 4, pH 5, pH 6, pH 7, pH 7.3, pH 7.4, pH 8, pH 9, pH 10, pH 11, pH 12, pH 13, pH 14로 구성된 군중에서 선택되는 pH 또는 상기 임의의 군에서 pH 단위가 0.5인 pH 용액에서 결정된다.

[0116] *결정화 프로파일*

[0117] 생물학적 활성 물질의 결정도 프로파일을 결정하는 방법은 업계에 널리 알려져 있다. 적합한 방법은 X-선 회절, 시차주사열량측정, 라만 또는 IR 분광법을 포함할 수 있다.

[0118] *무정형 프로파일*

[0119] 생물학적 활성 물질의 무정형 함량을 결정하는 방법은 업계에 널리 알려져 있다. 적합한 방법은 X-선 회절, 시차주사열량측정, 라만 또는 IR 분광법을 포함할 수 있다.

[0120] *분쇄 매트릭스*

[0121] 이후 기술되는 바와 같이, 적절한 분쇄 매트릭스의 선택으로 본 발명의 방법에 특정 이점을 제공한다.

[0122] 본 발명의 방법의 매우 이로운 적용은 수난용성 생물학적 활성 물질과 관련하여서 수용성 분쇄 매트릭스를 사용하는 것이다. 이는 적어도 두가지 이점을 제공한다. 첫째는 생물학적 활성 물질을 함유하는 분말을 물에 위치시키면 - 예컨대 경구 약제의 부분으로 분말이 소화되어 - 매트릭스가 용해되어 최대 표면적이 용액에 노출되도록 미립자 활성 물질을 방출함으로써 활성 화합물이 신속히 용해될 수 있도록 할 수 있다는 것이다. 두번째 이점은, 필요하다면 추가 처리 또는 제제화 전에 매트릭스를 제거하거나, 또는 부분적으로 제거할 수 있다는 것이다.

[0123] 본 발명의 방법의 또 다른 이점은, 특히 농약 사용 분야에서, 살진균제와 같은 생물학적 활성 물질이 건조 분말 또는 현탁물 부분으로 통상 전달되는 경우 수불용성 분쇄 매트릭스를 사용하는 것이다. 수불용성 매트릭스의 존재는 예컨대 비견되도 증가와 같은 혜택을 제공할 것이다.

[0124] 이론적인 결부없이, 제분가능한 분쇄 매트릭스의 물리적 분쇄 (입자 크기 감소를 포함하나 이에 제한되지 않음)는 입자 크기가 더 큰 분쇄 매트릭스보다 효과적인 회색제로 작용함으로써 본 발명의 이점을 제공할 것으로 판단된다.

[0125] 이후 기술되는 바와 같이, 본 발명의 매우 유리한 측면은 본 발명의 방법에 사용하기에 적절한 특정 분쇄 매트릭스가 약제에 사용하기에도 적절하다는 것이다. 본 발명은 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스를 모두 포함하거나, 또는 일부의 경우 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 일부를 포함하는 약제의 제조방법, 제조된 약제 및 및 상기 약제에 의해 치료적 유효량의 상기 생물학적 활성 물질을 이용하여 인간을 포함한 동물을 치료하는 방법을 포함한다.

[0126] 유사하게, 이후 기술되는 바와 같이, 본 발명의 매우 유리한 측면은 본 발명의 방법에 사용하기에 적절한 특정 분쇄 매트릭스가 농약, 예컨대 살충제, 살진균제, 또는 제초제의 담체에 사용하기에도 적절하다는 것이다. 본 발명은 미립자 형태의 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스를 모두 포함하거나, 또는 일부의 경우 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 일부를 포함하는 농화학적 조성물의 제조방법, 및 제조된 농화학적 조성물을 포함한다. 약제는 생물학적 활성 물질만을 밀링된 분쇄 매트릭스와 함께 포함하거나, 또는 더욱 바람직하게는, 생물학적 활성 물질 및 밀링된 분쇄 매트릭스가 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체뿐 아니라 임의의 필요한 부형제 또는 약제 제조시 통상 사용되는 다른 유사 제제와 배합될 수 있다.

[0127] 유사하게, 농화학적 조성물은 생물학적 활성 물질만을 밀링된 분쇄 매트릭스와 함께 포함하거나, 또는 더욱 바람직하게는, 생물학적 활성 물질 및 밀링된 분쇄 매트릭스가 하나 이상의 담체뿐 아니라 임의의 필요한 부형제



또는 농화학적 조성물 제조시 통상 사용되는 다른 유사 제제와 배합될 수 있다.

- [0128] 본 발명의 특정 일 양태로, 분쇄 매트릭스는 약제에 사용하기에 적합하며, 입자 크기에 좌우되지 않는 방법으로 생물학적 활성 물질로부터 용이하게 분리될 수 있다. 이러한 분쇄 매트릭스는 이하 본 발명의 상세한 설명에 기술되어 있다. 상기 분쇄 매트릭스는 분쇄 매트릭스가 생물학적 활성 물질과 함께 약제로 도입될 수 있는 정도로 상당한 유연성을 제공한다는 점에서 매우 유리하다.
- [0129] 매우 바람직한 양태로, 분쇄 매트릭스는 생물학적 활성 물질보다 경질이며, 따라서 본 발명의 건식 밀링 조건하에서 활성 물질의 용해 프로파일을 개선할 수 있다. 이론적인 결부없이, 이러한 상황에서 제분가능한 분쇄 매트릭스는 제2 경로를 통해 본 발명의 이점을 제공할 것으로 판단되며, 건식 밀링 조건하에 생성된 분쇄 매트릭스의 소형 입자는 생물학적 활성 물질과 더 많이 상호작용을 한다. 생물학적 활성 물질의 양에 대비한 분쇄 매트릭스의 양, 및 분쇄 매트릭스의 물리적 분해 정도는 밀링된 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일을 개선하기에 충분하다. 분쇄 매트릭스는 예를 들어, 매트릭스가 기계-화학적 반응을 거치도록 의도적으로 선택되는 경우를 제외하고는, 일반적으로 본 발명의 밀링 조건하에서 생물학적 활성 물질과 화학적으로 반응성이 있도록 선택되지 않는다. 이 반응으로 유리 염기 또는 산은 염으로 전환되거나, 이의 반대 현상이 일어난다.
- [0130] 상술된 바와 같이, 본 발명의 방법은 생물학적 활성 물질과 밀링될 분쇄 매트릭스를 필요로 한다; 즉, 분쇄 매트릭스는 본 발명의 건식 밀링 조건하에서 물리적으로 분해되어 용해 프로파일 개선과 동시에 생물학적 활성 물질의 미립자 형성 및 보유를 돕는다. 필요한 정확한 분해 정도는 분쇄 매트릭스 및 생물학적 활성 물질의 특정 성질, 생물학적 활성 물질 대 분쇄 매트릭스의 비, 및 생물학적 활성 물질을 포함하는 입자의 입자 크기 분포에 따라 달라질 것이다.
- [0131] 필요한 분해를 제공하기 위해 필요한 분쇄 매트릭스의 물리적 성질은 정확한 밀링 조건에 좌우된다. 예를 들어, 경질 분쇄 매트릭스는 제공된[적용되는] 보다 격렬한 건식 밀링 조건에서 충분한 정도로 분해될 수 있다. 건식 밀링 조건하에서 제제의 분해 정도를 좌우할 분쇄 매트릭스의 물리적 성질은 경도, 파괴 인성 및 취성도 등의 지수로 측정되는 경도, 견고성도를 포함한다.
- [0132] 처리동안 입자를 반드시 파괴시켜 밀링동안 복합 마이크로구조가 발생하도록 하기 위해, 생물학적 활성 물질의 경도가 낮은 (전형적인 모스(Mohs) 경도가 7 미만) 것이 바람직하다. 바람직하게, 경도는 모스 경도 스케일로 측정된 것으로 3 미만이다.
- [0133] 바람직하게, 분쇄 매트릭스는 저마모성이다. 매질 밀의 밀링 바디 및/또는 밀링 챔버에 의한 분쇄 매트릭스중 생물학적 활성 물질의 혼합물의 오염을 최소화하기 위해 저마모성인 것이 바람직하다. 밀링-기반 오염물 수준을 측정하여 간접 마모성 표시를 구할 수 있다.
- [0134] 바람직하게, 분쇄 매트릭스는 건식 밀링동안 응집 경향이 낮다. 밀링중 응집 경향을 객관적으로 정량화하는 것이 어렵긴 하지만, 건식 밀링이 진행됨에 따라 매질 밀의 밀링 바디 및 밀링 챔버상에서 분쇄 매트릭스의 "케이킹" 수준을 주관적으로 측정하는 것은 가능하다.
- [0135] 분쇄 매트릭스는 무기 또는 유기 물질일 수 있다.
- [0136] 일 구체예로, 분쇄 매트릭스는 다음중에서 선택되는 단일 물질 또는 2 이상의 물질의 조합물일 수 있다: 폴리올 (당 알콜), 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 만니톨, 소르비톨, 이소말트, 자일리톨, 말티톨, 락티톨, 에리스리톨, 아라비톨, 리비톨, 모노사카라이드, 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 글루코스, 프럭토스, 만노스, 갈락토스, 디사카라이드 및 트리사카라이드, 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 무수 락토스, 락토스 모노하이드레이트, 수크로스, 말토스, 트레할로스, 폴리사카라이드, 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 말토덱스트린, 텍스트린, 이눌린, 텍스트레이트, 폴리텍스트로스, 다른 탄수화물, 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 전분, 밀가루, 옥수수가루, 쌀가루, 쌀 전분, 타피오카가루, 타피오카 전분, 감자가루, 감자 전분, 다른 가루 및 전분, 대두가루, 대두 밀 또는 다른 대두 제품, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 미정질 셀룰로스 기반의 공블렌드 부형제, 화학적으로 변형된 부형제, 예컨대 전호화 (또는 부분) 전분, 변형 셀룰로스, 예컨대 HPMC, CMC, HPC, 장용 폴리머 코팅, 예컨대 하이프로멜로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (Aquacoat®), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (Sureteric®), 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (AQOAT®), 및 폴메타크릴레이트 (Eudragit® 및 아크릴- EZE®), 유제품, 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 분유, 탈지 분유, 다른 우유 고형분 및 유도체, 다른 기능성 부형제, 유기산, 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 시트르산, 타르타르산, 말산, 말레산, 푸마르산, 아스코르브산, 숙신산, 유기산의 접합염, 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 시트르산나트륨, 타르트산나트륨, 말산나

트륨, 아스코르브산나트륨, 시트르산칼륨, 타르트산칼륨, 말레산칼륨, 아스코르브산칼륨, 무기물, 예컨대 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산마그네슘, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 및 탄산칼슘, 제2 인산칼슘, 제3 인산칼슘, 황산나트륨, 염화나트륨, 메타중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 염화암모늄, 글라우버 염, 탄산암모늄, 중황산나트륨, 황산마그네슘, 명반, 염화칼륨, 황산수소나트륨, 수산화나트륨, 결정성 수산화물, 탄산수소염, 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘 및 바륨이 예시되나 이로 한정되지 않는 약학적으로 허용가능한 알칼리 금속의 탄산수소염, 암모늄염 (또는 휘발성 아민염), 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 염화암모늄, 메틸아민 하이드로클로라이드, 브롬화암모늄, 다른 무기물, 예를 들어 (한정되는 것은 아님), 서멀 실리카, 초크, 운모, 실리카, 알루미늄, 이산화티탄, 탈크, 카올린, 벤토나이트, 핵토라이트, 삼규산마그네슘, 다른 클레이 또는 클레이 유도체 또는 규산알루미늄, 계면활성제 예를 들어 (한정되는 것은 아님) 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 설페이트, 나트륨 세틸 설페이트, 나트륨 세토스테아릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 테옥시콜산나트륨, N-라우로일사르코신 나트륨 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 카프릴레이트, 글리세릴 올레에이트, 벤잘코늄 클로라이드, CTAB, CTAC, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸피리디늄 브로마이드, 벤체토늄 클로라이드, PEG 40 스테아레이트, PEG 100 스테아레이트, 폴록사머 188, 폴록사머 338, 폴록사머 407, 폴리옥실 2 스테아릴 에테르, 폴리옥실 100 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 스테아릴 에테르, 폴리옥실 10 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 세틸 에테르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 61, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유, 폴리옥실 60 피마자유, 폴리옥실 100 피마자유, 폴리옥실 200 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 60 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 100 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 200 수소첨가 피마자유, 세토스테아릴 알콜, 마크로겔 15 하이드록시스테아레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리올레에이트, 수크로스 팔미테이트, 수크로스 스테아레이트, 수크로스 디스테아레이트, 수크로스 라우레이트, 글리코콜산, 글리콜산나트륨, 콜산, 콜산나트륨, 테옥시콜산나트륨, 테옥시콜산, 타уро콜산나트륨, 타уро콜산, 타우로테옥시콜산나트륨, 타우로테옥시콜산, 대두 레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리그노설포네이트 블렌드, 칼슘 도데실벤젠 설포네이트, 나트륨 도데실벤젠 설포네이트, 디이소프로필 나프탈렌설포네이트, 에리스리톨 디스테아레이트, 나프탈렌 설포네이트 포름알데하이드 축합물, 노닐페놀 에톡실레이트 (poe-30), 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물, 나트륨 알킬벤젠 설포네이트, 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 메틸 나프탈렌 포름알데하이드 설포네이트, 나트륨 n-부틸 나프탈렌 설포네이트, 트리데실 알콜 에톡실레이트 (poe-18), 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르, 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트, 비스(2-하이 드록시에틸)텔로알킬아민.

[0137] 바람직한 구제예에 있어서, 분쇄 매트릭스는 제약 업계의 숙련가들에 의해 GRAS로 간주되는 (일반적으로 안전한 것으로 간주되는) 매트릭스이다.

[0138] 또 다른 바람직한 측면으로, 2 이상의 적합한 매트릭스, 예컨대 상술된 것의 배합물이 개선된 성질, 예컨대 케 이킹 감소 및 보다 큰 입자 크기 감소 개선을 제공하기 위해 분쇄 매트릭스로 사용될 수 있다. 매트릭스가 상이 한 용해도를 가짐으로써 한 매트릭스의 제거 또는 부분적 제거가 가능하면서 다른 매트릭스 또는 다른 매트릭스 부분은 남겨 생물학적 활성 물질의 캡슐화 또는 부분 캡슐화를 제공하는 경우, 조합 매트릭스가 또한 유리할 수 있다.

[0139] 방법의 또 다른 매우 바람직한 측면은 매트릭스중에 적합한 밀링 조제를 포함시켜 밀링 성능을 개선하는 것이다. 밀링 성능 개선은 예컨대, 케 이킹 감소 또는 밀로부터 분말의 고도 회수를 들 수 있으나, 이들로만 한정되는 것은 아니다.

[0140] 적합한 밀링 조제의 예에는 계면활성제, 폴리머 및 무기물, 예컨대 실리카 (콜로이드성 실리카 포함), 규산알루 미늄 및 클레이가 포함된다.

[0141] 적합한 밀링 조제를 만들 수 있는 계면활성제는 광범위하다. 매우 바람직한 형태는 계면활성제가 고체이거나, 또는 고체로 제조될 수 있는 것이다. 바람직하게, 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴록사머, 폴록사민, 사르코신 기반 계면활성제, 폴리소르베이트, 지방족 알콜, 알킬 및 아릴 설페이트, 알킬 및 아릴 폴리메틸 설포네이트 및 다른 설페이트 계면활성제, 트리메 틸 암모늄 기반 계면활성제, 레시틴 및 다른 포스포리피드, 담즙산염, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥 시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 수크로스 지방산 에스테르, 알킬 글루코피라노

사이드, 알킬 말토피라노사이드, 글리세롤 지방산 에스테르, 알킬 벤젠 설펜산, 알킬 에테르 카복실산, 알킬 및 아릴 포스페이트 에스테르, 알킬 및 아릴 설펜에이트 에스테르, 알킬 및 아릴 설펜산, 알킬 페놀 포스페이트 에스테르, 알킬 페놀 설펜에이트 에스테르, 알킬 및 아릴 포스페이트, 알킬 폴리사카라이드, 알킬아민 에톡실레이트, 알킬-나프탈렌 설펜에이트 포름알데하이드 축합물, 설펜숙시네이트, 리그노설펜에이트, 세토-올레일 알콜 에톡실레이트, 축합 나프탈렌 설펜에이트, 디알킬 및 알킬 나프탈렌 설펜에이트, 디알킬 설펜숙시네이트, 에톡실화 노닐페놀, 에틸렌 글리콜 에스테르, 지방 알콜 알콕실레이트, 수소첨가 텔로알킬아민, 모노-알킬 설펜숙시나메이트, 노닐 페놀 에톡실레이트, 나트륨 올레일 N-메틸 타우레이트, 텔로알킬아민, 선형 및 분지형 도데실벤젠 설펜산으로 구성된 군중에서 선택된다.

[0142] 바람직하게는, 계면활성제는 나트륨 라우릴 설펜에이트, 나트륨 스테아릴 설펜에이트, 나트륨 세틸 설펜에이트, 나트륨 세토스테아릴 설펜에이트, 나트륨 도큐세이트, 데옥시콜산나트륨, N-라우로일사르코신 나트륨 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세롤 디스테아레이트 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 카프릴레이트, 글리세릴 올레에이트, 벤잘코늄 클로라이드, CTAB, CTAC, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸피리디늄 브로마이드, 벤제토늄 클로라이드, PEG 40 스테아레이트, PEG 100 스테아레이트, 폴록사머 188, 폴록사머 338, 폴록사머 407, 폴리옥실 2 스테아릴 에테르, 폴리옥실 100 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 스테아릴 에테르, 폴리옥실 10 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 세틸 에테르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 61, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유, 폴리옥실 60 피마자유, 폴리옥실 100 피마자유, 폴리옥실 200 피마자유, 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 60 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 100 수소첨가 피마자유, 폴리옥실 200 수소첨가 피마자유, 세토스테아릴 알콜, 마크로겔 15 하이드록시스테아레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리올레에이트, 수크로스 팔미테이트, 수크로스 스테아레이트, 수크로스 디스테아레이트, 수크로스 라우레이트, 글리코콜산, 글리콜산나트륨, 콜산, 콜산나트륨, 데옥시콜산나트륨, 데옥시콜산, 타уро콜산나트륨, 타уро콜산, 타уро데옥시콜산나트륨, 타уро데옥시콜산, 대두 레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, 알킬 나프탈렌 설펜에이트 축합물/리그노설펜에이트 블렌드, 칼슘 도데실벤젠 설펜에이트, 나트륨 도데실벤젠 설펜에이트, 디이소프로필 나프탈렌설펜에이트, 에리스리톨 디스테아레이트, 나프탈렌 설펜에이트 포름알데하이드 축합물, 노닐페놀 에톡실레이트 (poe-30), 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 폴리옥시에틸렌 (15) 텔로알킬아민, 나트륨 알킬 나프탈렌 설펜에이트, 나트륨 알킬 나프탈렌 설펜에이트 축합물, 나트륨 알킬벤젠 설펜에이트, 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설펜에이트, 나트륨 메틸 나프탈렌 포름알데하이드 설펜에이트, 나트륨 n-부틸 나프탈렌 설펜에이트, 트리데실 알콜 에톡실레이트 (poe-18), 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르, 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설펜에이트, 비스(2-하이드록시에틸)텔로알킬아민으로 구성된 군중에서 선택된다.

[0143] 바람직하게, 폴리머는 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리비닐알콜, 아크릴산 기반 폴리머 및 아크릴산 코폴리머중에서 선택된다.

[0144] 바람직하게, 밀링 조제는 0.1-10% w/w, 0.1-5% w/w, 0.1-2.5% w/w, 0.1-2% w/w, 0.1-1%, 0.5-5% w/w, 0.5-3% w/w, 0.5-2% w/w, 0.5-1.5%, 0.5-1% w/w, 0.75-1.25% w/w, 0.75-1% 및 1% w/w로 구성된 군중에서 선택되는 농도를 가진다.

[0145] 밀링 바디

[0146] 본 발명의 방법에서, 밀링 바디는 바람직하게는 화학적으로 불활성이고, 강성이다. 본 원에 사용된 용어 "화학적으로 불활성"이란 밀링 바디가 생물학적 활성 물질 또는 분쇄 매트릭스와 화학적으로 반응하지 않음을 의미한다.

[0147] 상술한 바와 같이, 밀링 바디는 밀링 공정시 실질적으로 파괴 및 부식에 내성이다.

[0148] 밀링 바디는 바람직하게는 각종 평활, 규칙적 형상, 평탄 또는 만곡 표면중 임의 것을 가질 수 있고, 날카롭거나 용기된 모서리를 갖지 않는 바디 형태로 제공된다. 예를 들어, 적합한 밀링 바디는 타원형, 난형, 구형 또는 직원형 형상의 바디 형태일 수 있다. 바람직하게, 밀링 바디는 비드, 볼, 구체, 막대, 직원형, 드럼 또는 반경-끝 직원형 (즉, 실린더와 동일한 반경의 반구형을 갖는 직원형)의 하나 이상의 형태로 제공된다.

[0149] 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 특성에 따라, 밀링 매질 바디는 바람직하게는 약 0.1 내지 30 mm, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 15 mm, 더욱 더 바람직하게는 약 3 내지 10 mm의 유효 중간 입자 직경 (즉, "입자

크기")을 가진다.

- [0150] 밀링 바디는 미립자 형태의 다양한 물질, 예컨대 세라믹, 유리, 금속 또는 폴리머 조성을 포함할 수 있다. 적합한 금속 밀링 바디는 전형적으로 구형이며, 일반적으로 우수한 경도 (즉, RHC 60-70), 원마도, 고내마모성, 및 좁은 크기 분포를 지니며, 예를 들어, 52100 타입의 크롬 스틸, 316 또는 440C 타입의 스테인레스강 또는 1065 타입의 고탄소강으로부터 제조된 볼을 포함할 수 있다.
- [0151] 바람직한 세라믹은 예를 들어, 바람직하게는 충분한 경도 및 내파괴성을 가져 밀링동안 잘리거나 파쇄 (crush) 되지 않고 충분한 고밀도를 가지는 광범위 세라믹으로부터 선택될 수 있다. 밀링 매질에 적합한 밀도는 약 1 내지 15 g/cm<sup>3</sup>, 바람직하게는 약 1 내지 8 g/cm<sup>3</sup> 범위일 수 있다. 바람직한 세라믹은 동석, 산화알루미늄, 산화지르콘, 지르코니아-실리카, 이트리아-안정화 산화지르콘, 마그네시아-안정화 산화지르콘, 실리콘 니트라이드, 실리콘 카바이드, 코발트-안정화 텅스텐 카바이드 등 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.
- [0152] 바람직한 유리 밀링 매질은 구형 (예: 비드)이며, 좁은 크기 분포를 갖고, 내구성이 있으며, 예를 들어, 무납 소다 석회 유리 및 보로실리케이트 유리를 포함한다. 폴리머 밀링 매질은 바람직하게는 실질적으로 구형이며, 밀링동안 잘리거나 파쇄되는 것을 피할 수 있을 정도로 충분한 경도 및 건고성도를 갖고 제품의 오염을 최소화하기 위한 내마모성을 가지면서 불순물, 예컨대 금속, 용매, 및 잔류 모노머를 함유하지 않는 다양한 폴리머 수지로부터 선택될 수 있다. 바람직한 폴리머 수지는, 예를 들어, 가교화 폴리스티렌, 예컨대 디비닐벤젠과 가교화된 폴리스티렌, 스티렌 코폴리머, 폴리아크릴레이트, 예컨대 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리카보네이트, 폴리아세탈, 비닐 클로라이드 폴리머 및 코폴리머, 폴리우레탄, 폴리아미드, 고밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 등으로부터 선택될 수 있다. (기계화학적 합성과 반대로) 물질이 매우 작은 입자 크기로 축소되도록 분쇄하기 위해 폴리머 밀링 매질을 사용하는 것에 대해, 예를 들어, 미국 특허 제5,478,705호 및 5,500,331호에 기술되었다. 폴리머 수지는 전형적으로 밀도 범위가 약 0.8 내지 3.0 g/cm<sup>3</sup>이다. 고밀도 폴리머 수지가 바람직하다. 다른 한편으로, 밀링 매질은 폴리머 수지가 흡착된 조밀한 코어 입자를 가지는 복합 입자일 수 있다. 코어 입자는 밀링 매질로서 유용한 것으로 공지된 물질, 예를 들어, 유리, 알루미늄, 지르코니아 실리카, 산화지르콘, 스테인레스강 등으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 코어 물질은 밀도가 약 2.5 g/cm<sup>3</sup>을 초과한다.
- [0153] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 밀링 매질은 강자성 물질로 형성되기 때문에 자성 분리 기술의 사용으로 밀링 매질이 마모되어 초래되는 오염물의 제거 측진이 가능하다.
- [0154] 각 형태의 밀링 바디는 그의 고유 이점을 갖는다. 예를 들어, 금속은 비중이 가장 높아서, 충격 에너지 증가로 분쇄 효율이 증가한다. 금속 비용 범위는 낮은 것에서 높은 것에 이르기 까지 다양하나, 최종 제품의 금속 오염이 문제가 될 수 있다. 비용이 저렴하고 0.004 mm 정도로 낮은 비드 크기가 가능하다는 점에서, 유리 (glasses)가 유리하다. 그러나, 유리의 비중은 다른 매질의 것보다 떨어지며, 밀링 시간이 훨씬 더 많이 필요하다. 마지막으로, 저마모 및 오염, 세정 용이 및 고경도 측면에서 세라믹이 유리하다.
- [0155] *건식 밀링*
- [0156] 본 발명의 건식 밀링 공정에서, 결정, 분말 등의 형태의 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스는 밀링 챔버에서 적당한 비율로 다수 밀링 바디와 조합되어 예정된 시간동안 예정된 진탕 강도로 기계적으로 진탕된다 (예컨대, 교반 존재 또는 부재). 전형적으로, 밀링 장치는 외부 진탕 적용으로 다양한 병진, 회전 또는 반전 운동, 또는 이들의 조합을 밀링 챔버 및 그의 내용물에 적용시키거나, 회전축을 통해 날, 프로펠러, 임펠러 또는 패들에서 끝나는 내부 진탕 적용에 의해서 또는 이들 두 작용의 조합으로 밀링 바디에 운동성을 부여하도록 사용된다.
- [0157] 밀링동안, 밀링 바디에 부여된 운동성으로 밀링 바디와 생물학적 활성 물질의 입자 및 분쇄 매트릭스 사이에 상당한 강도를 지니는 다수의 충격 또는 충돌뿐만 아니라 전단력이 인가될 수 있다. 밀링 바디에 의해 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스에 적용되는 힘의 성격 및 강도는 밀링 장치의 종류; 발생된 힘의 강도, 공정의 운동학적 측면; 밀링 바디의 크기, 밀도, 형상 및 조성; 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스 혼합물 대 밀링 바디의 중량비; 밀링 시간; 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스 모두의 물리적 성질; 활성화동안 존재하는 대기 등을 포함하는 각종 처리 변수에 영향을 받는다.
- [0158] 유리하게, 매질 밀은 기계적 압축력 및 전단 스트레스를 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스에 반복하여 연속적으로 적용할 수 있다. 적합한 매질 밀은 고에너지 볼, 모래, 비드 또는 펄 밀, 바스켓 밀, 플래너터리 밀, 진동 작용 볼 밀, 다축 진탕기/믹서, 교반 볼 밀, 수평 소형 매질 밀, 다환 분말화 밀 등, 예를 들어 소형 밀링 매질을 포함하나, 이들에만 한정되지는 않는다. 밀링 장치는 또한 하나 이상의 회전축을 가질 수 있다. 본 발명



의 바람직한 양태로, 건식 밀링은 볼 밀에서 수행된다. 이하 명세서 부분에서는 건식 밀링과 관련하여 볼 밀을 예로 들어 설명된다. 이러한 타입의 밀의 예로는 어트리터 밀, 장동 밀, 타워 밀, 플래너터리 밀, 진동 밀 및 중력 의존형 볼 밀이 있다. 본 발명의 방법에 따른 건식 밀링이 볼 밀링 이외의 다른 임의 적합한 수단으로 행해질 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 예를 들어, 건식 밀링은 제트 밀, 로드 밀, 롤러 밀 또는 크루셔 밀을 사용하여서도 수행될 수 있다.

- [0159] 생물학적 활성 물질
- [0160] 생물학적 활성 물질은 활성 약제, 기능 식품, 약용 화장품, 화장품, 보안 약품, 천연물, 비타민, 영양제, 생물제, 아미노산, 단백질, 펩티드, 뉴클레오티드, 핵산 및 농약 화합물, 예컨대 살충제, 제초제 및 살진균제, 발아제 등이 예시되나, 이들에 한정되지 않는 수의학 및 인간에 사용하기 위한 화합물을 비롯한 활성 화합물을 포함한다.
- [0161] 다른 생물학적 활성 물질로는 식품, 종자, 코코아 및 코코아 고체, 커피, 허브, 향신료, 다른 식물 물질, 미네랄, 동물 제품, 폐각 및 다른 골격 물질을 예로 들 수 있으나, 이들에 한정되지는 않는다
- [0162] 본 발명의 바람직한 양태로, 생물학적 활성 물질은 유기 화합물이다. 본 발명의 매우 바람직한 양태로, 생물학적 활성 물질은 수의학 또는 인간용 유기 치료적 활성 화합물이다.
- [0163] 본 발명의 바람직한 양태로, 생물학적 활성 물질은 무기 화합물이다. 본 발명의 매우 바람직한 양태로, 생물학적 활성 물질은 황, 수산화구리, 유기금속성 복합체 또는 옥시염화구리이다.
- [0164] 생물학적 활성 물질은 통상 당업자들에 의해서 용해 성질이 개선되기를 희망하는 물질이다. 생물학적 활성 물질은 통상적인 활성 약제 또는 약물일 수 있으나, 본 발명의 방법은 그의 통상적인 형태에 비해 입자 크기가 감소된 제제 또는 약제에도 사용될 수 있다.
- [0165] 본 발명에 사용하기에 적합한 생물학적 활성 물질은 활성제, 생물제, 아미노산, 단백질, 펩티드, 뉴클레오티드, 핵산, 및 그의 유사체, 동족체 및 일차 유도체를 포함한다. 생물학적 활성 물질은 항비만 약물, 중추신경계 자극제, 카로테노이드, 코르티코스테로이드, 엘라스타제 저해제, 항진균제, 종양 치료제, 항구토제, 진통제, 심혈관계, 항염증제, 예컨대 NSAID 및 COX-2 저해제, 구충제, 항부정맥제, 항생제 (페니실린 포함), 항응고제, 항우울제, 항당뇨제, 항간질제, 항히스타민제, 항고혈압제, 항무스카린제, 항미코박테리아제, 항신생물제, 면역억제제, 항감상선제, 항바이러스제, 항불안제, 진정제 (수면제 및 신경이완제), 수렴제, 알파-아드레날린성 수용체 차단제, 베타-아드레날린수용체 차단제, 혈액 제제 및 대체제, 심장수축촉진제, 조영매, 기침 억제제 (거담제 및 점액 용해제), 진단 시약, 진단 영상화제, 이노제, 도파민작용제 (항파킨슨병제), 지혈제, 면역반응제, 지질 조절제, 근육이완제, 부교감신경흥분제, 부갑상샘 칼시토닌 및 비포스포네이트, 프로스타글란딘, 방사선 약물, 성호르몬(스테로이드 포함), 항알러지제, 자극제 및 식욕억제제, 교감신경흥분제, 갑상샘제, 혈관확장제 및 크산틴을 포함한 공지된 각종 약물 부류로부터 선택될 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.
- [0166] 이들 부류의 활성 약제에 대한 내역 및 각 부류에 속하는 종류 목록은 [Martindale's Extra Pharmacopoeia, 31st Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1996)]에서 확인할 수 있으며, 이는 참고로 인용된다. 활성 약제의 또 다른 자료로는 당업자들에게 친숙한 [Physicians Desk Reference (60<sup>th</sup> Ed., pub. 2005)]가 있다. 활성 약제는 시판되는 것이고/것이거나, 당업자들에게 공지된 기술로 제조될 수 있다.
- [0167] 본 발명의 방법에 적합한 약물의 완전 목록은 본 원 명세서에서 나열하기에는 너무 길지만, 상술된 일반 약전을 참조함으로써 당업자들은 사실상 본 발명의 방법에 적용될 수 있는 임의의 약물을 선택할 수 있을 것이다.
- [0168] 또한, 본 발명의 방법에 적합한 새로운 화학적 물질 (NCE) 및 다른 활성제는 앞으로 발견될 것이거나, 또는 시판될 것으로 예상된다.
- [0169] 그렇기는 해도, 본 발명의 방법의 일반적 적용성을 고려하여, 생물학적 활성 물질의 보다 특정한 예로서 할로페리돌 (도파민 길항제), DL 이소프로테레놀 하이드로클로라이드 ( $\beta$ -아드레날린성 작용제), 티페나딘 (H1-길항제), 프로프라놀롤 하이드로클로라이드 ( $\beta$ -아드레날린성 길항제), 데스피라민 하이드로클로라이드 (항우울제), 실데파닐 시트레이트, 타달라필 및 바데파닐을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지 않는다. 약한 진통제 (사이클로옥시게나제 저해제), 페남산, 피록시캄, Cox-2 저해제 및 나프록센 등이 모두 제조면에서 유리할 수 있다.
- [0170] 본 발명의 배경기술에서 논의한 바와 같이, 위장 pH에서 수난용성인 생물학적 활성 물질이 제조면에서 특히 유

리하고, 본 발명의 방법은 위장 pH에서 수난용성인 물질에 특히 유리하게 적용된다.

[0171] 이러한 물질로는 알벤다졸, 알벤다졸 설펡사이드, 알파살론, 아세틸 디곡신, 아시클로비르 유사체, 알프로스타딜, 아미노포스틴, 아니파밀, 안티트롬빈 III, 아테놀롤, 아지도티미딘, 베클로브레이트, 베클로메타손 (beclomethasone), 벨로마이신, 벤조카인 및 유도체, 베타 카로틴, 베타 엔도르핀, 베타 인터페론, 베자피브레이트, 비노분, 비페리덴, 브로마제팜, 브로모크립틴, 부신돌롤, 부플로메딜, 부피바카인, 부설판, 카드랄라진, 캄프토테신, 칸탁산틴, 캄토프릴, 카바마제핀, 카보프로스트, 세팔렉신, 세팔로틴, 세파만돌, 세파제돈, 세플루오록심, 세피네녹심, 세포페라존, 세포탁심, 세폭시틴, 세프실로딘, 세프티죽심, 클로람부실, 크로모글리신산, 클로니케이트, 시글리타존, 클로니딘, 코르텍솔론, 코르티코스테론, 코르티솔, 코르티손, 사이클로포스포미드, 사이클로스포린 A 및 기타 사이클로스포린, 사이타라빈, 데소크립틴, 데소게스트렐, 텍사메타손 에스테르, 예컨대 아세테이트, 데조신, 디아제팜, 디클로페낙, 디데옥시아데노신, 디데옥시이노신, 디기톡신, 디곡신, 디하이드로에르고타민, 디하이드로에르고톡신, 딜티아젠펜, 도파민 길항제, 독소루비신, 에코나졸, 엔드랄라진, 엔케팔린, 예날라프릴, 에포프로스테놀, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에포피브레이트, 에토포시드, 인자 ix, 인자 viii, 펠바메이트, 펜벤다졸, 페노피브레이트, 펙소페네티딘, 플루나리진, 플루르비프로펜, 5-플루오로우라실, 플루르아제팜, 포스포마이신, 포스미도마이신, 푸로세미드, 갈로파밀, 감마 인터페론, 젠타마이신, 게페프린, 글리클라지드, 글리피지드, 그리세오폴빈, 합토글로불린, B형 간염 백신, 히드랄라진, 하이드로클로로티아지드, 하이드로코르티손, 이부프로펜, 이부프로삼, 인디나비르, 인도메타신, 요오드화 방향족 x-선 조영제, 예컨대 이오다미드, 이프라트로피움 브로마이드, 케토코나졸, 케토프로펜, 케토티펜, 케토티펜 푸마레이트, K-스트로판틴, 라베탈롤, 락토바실리우스 백신, 리도카인, 리도플라진, 리수리드, 리수리드 하이드로젠 말레에이트, 로라제팜, 로바스타틴, 메페남산, 멜팔란, 메판틴, 메솔레긴, 메테르골린, 메토티렉세이트, 메틸 디곡신, 메틸프레드니솔론, 메트로니다졸, 메티소프레놀, 메티프라놀롤, 메트케파미드, 메틀라존, 메토프롤롤, 메토프롤롤 타르테이트, 미코나졸, 미코나졸 니트레이트, 미녹시딜, 미소니다졸, 몰시도민, 나돌롤, 나피베린, 나파자트롬, 나프록센, 천연 인슐린, 네사피딜, 니카르디핀, 니코란딜, 니페디핀, 닐루디핀, 니모디핀, 니트라제팜, 니트레디핀, 니트로캄프토테신, 9-니트로캄프토테신, 올란자핀, 옥사제팜, 옥스프레놀롤, 옥시테트라사이클린, 페니실린, 예컨대 페니실린 G 베네타민, 페니실린 O, 페닐부타존, 피코타미드, 핀돌롤, 피포설판, 피레타니드, 피리베딜, 피록시카, 피르프로펜, 플라스미노게니시 활성제, 프레드니솔론, 프레드니손, 프레그네놀론, 프로카바신, 프로카테롤, 프로게스테론, 프로인슐린, 프로파페논, 프로파놀롤, 프로펜토필린, 프로포폴, 프로프라놀롤, 랄록시펜, 리파펜틴, 심바스타틴, 반합성 인슐린, 소브레롤, 소마스토틴 및 그의 유도체, 소마트로핀, 스틸라민, 설피날롤 하이드로클로라이드, 설핀피라존, 설록티딜, 수프로펜, 설펡로스톤, 합성 인슐린, 탈리놀롤, 탁솔, 탁소테레, 테스토스테론, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스토스테론 운데카노에이트, 테트라칸 HI, 티아라미드 HCl, 톨메틴, 트라닐라스트, 트리클라, 트로만타딘 HCl, 유로키나제, 발리움, 베라파밀, 비다라빈, 비다라빈 인산나트륨 염, 빈블라스틴, 빈부린, 빈카민, 빈크리스틴, 빈데신, 빈포세틴, 비타민 A, 비타민 E 숙시네이트, 및 x-선 조영제를 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 약물은 중성 물질 또는 염기성 또는 산성 물질뿐만 아니라 산 또는 염기의 염일 수 있다. 구체적으로, 용해성이 개선된 생물학적 활성 물질을 성공적으로 형성하기 위하여, 특정 매트릭스와의 가능한 화학적 반응을 제외하고, 산 또는 염기 그룹을 포함한 화학적 구성원 및 기능성 그룹은 일반적으로 결정 요소가 아니다. 본 발명은 특정 부류, 적용 타입, 화학적 타입 또는 기능 그룹의 어떤 약물에도 제한이 없다. 그보다, 본 발명에 사용하기 위한 생물학적 활성 물질의 적합성은 물질의 기계적 성질로 주로 결정된다. 또한, 일부 생물학적 활성 물질은 입자 제제에 존재하는 경우, 피부를 통한 흡수 혜택을 가질 수 있다. 이러한 생물학적 활성 물질은 볼타렌 (디클로페낙), 로페록시브 및 이부프로펜을 포함하나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0172] 편의상, 생물학적 활성 물질은 80 °C를 초과할 수 있는 비냉각 건식 밀링에 전형적인 온도를 견딜 수 있다. 따라서, 융점이 약 80 °C 이상인 물질이 매우 적합하다. 저융점 생물학적 활성 물질의 경우, 매질 밀은 냉각될 수 있으며, 그에 따라 상당히 낮은 용융 온도를 갖는 물질이 본 발명의 방법에 따라 처리될 수 있다. 예를 들어, 단순 수냉 밀은 50 °C 아래의 온도를 유지하거나, 또는 냉수가 밀링 온도를 추가로 저하시키는데 사용될 수 있다. 당업자들이라면 고에너지 볼 밀이 -30 내지 200 °C의 임의 온도에서 행해지도록 설계될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 일부 생물학적 활성 물질의 경우, 밀링 온도를 생물학적 활성 물질의 융점보다 상당히 낮은 온도로 제어하는 것이 유리할 수 있다. 생물학적 활성 물질은 통상적인 상업적 형태로 얻어지고/지거나, 당업계에 공지된 기술로 제조된다.

[0173] 체 분석으로 측정하였을 때 생물학적 활성 물질의 입자 크기가 약 1000 μm 미만인 것이 바람직하지만 필수적인 것은 아니다. 생물학적 활성 물질의 거친 입자 크기가 약 1000 μm를 초과하는 경우에는, 또 다른 표준 밀링 방

법을 이용하여 생물학적 활성 물질의 입자 크기를 1000  $\mu\text{m}$  미만으로 감소시키는 것이 바람직하다.

- [0174] *처리된 생물학적 활성 물질*
- [0175] 바람직하게, 본 발명의 방법에 적용되는 생물학적 활성 물질은 입자 수에 기초해 결정된 것으로, 평균 입자 크기 직경이 1  $\mu\text{m}$  이상인 생물학적 활성 물질의 입자를 포함한다.
- [0176] 바람직하게, 본 발명의 방법에 적용되는 생물학적 활성 물질은 입자 부피에 기초해 결정된 것으로 중간 입자 크기 직경이 1  $\mu\text{m}$  이상인 생물학적 활성 물질의 입자를 포함한다.
- [0177] 상기 크기는 완전히 분산되었거나, 부분적으로 응집된 입자를 가리킨다.
- [0178] *처리후 생물학적 활성 물질의 응집물*
- [0179] 입자 크기가 상술된 범위내에 드는 생물학적 활성 물질의 입자를 포함하는 응집물은 본 발명의 영역내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 총 응집 크기가 상술된 범위내에 드는 생물학적 활성 물질의 입자를 포함하는 응집물은 본 발명의 영역내에 포함되는 것으로 이해하여야 한다.
- [0180] 사용 시간 또는 추가 처리시에 응집물의 입자 크기가 상술된 범위내에 드는 생물학적 활성 물질의 입자를 포함하는 응집물은 본 발명의 영역내에 포함되는 것으로 이해하여야 한다.
- [0181] *처리 시간*
- [0182] 바람직하게, 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스는, 활성 물질의 용해 개선으로 매질 밀 및/또는 다수의 밀링 바다로부터의 임의 가능한 오염을 최소화하도록 하기 위해서, 분쇄 매트릭스중에 생물학적 활성 물질의 혼합물을 형성하는데 필요한 최단 시간동안 건식 밀링된다. 이러한 시간은 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스에 따라 상당히 달라지며, 1 분 정도로 짧은 시간에서 수 시간에 이르는 범위일 수 있다. 건식 밀링 시간이 2 시간을 초과하면, 생물학적 활성 물질이 분해하여 바람직하지 않은 오염물의 수준이 증가할 수 있다.
- [0183] 적합한 진탕 속도 및 총 밀링 시간은 밀링 장치 및 밀링 매질의 타입 및 크기, 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스 혼합물 대 다수 밀링 바다의 중량비, 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 화학적 및 물리적 성질, 및 실험적으로 최적화될 수 있는 다른 변수로 조정된다.
- [0184] *분쇄 매트릭스에 생물학적 활성 물질의 포함 및 생물학적 활성 물질로부터 분쇄 매트릭스 분리*
- [0185] 바람직한 측면으로, 분쇄 매트릭스는 생물학적 활성 물질로부터 분리되지 않고 최종 생성물중에 생물학적 활성 물질과 유지된다. 바람직하게, 분쇄 매트릭스는 약학 제품의 GRAS인 것으로 간주된다.
- [0186] 다른 측면으로, 분쇄 매트릭스는 생물학적 활성 물질로부터 분리된다. 일 측면으로, 분쇄 매트릭스가 완전히 밀링되지 않은 경우, 밀링되지 않은 분쇄 매트릭스는 생물학적 활성 물질로부터 분리된다.
- [0187] 또 다른 측면으로, 밀링된 분쇄 매트릭스의 적어도 일부가 생물학적 활성 물질로부터 분리된다.
- [0188] 분쇄 매트릭스의 10%, 25%, 50%, 75%, 또는 실질적으로 전부를 포함하나, 이들에 한정되지 않는 분쇄 매트릭스의 임의 부분이 제거될 수 있다.
- [0189] 본 발명의 일부 구체예에서, 밀링된 분쇄 매트릭스의 상당 부분은 생물학적 활성 물질을 포함하는 입자와 유사하고/하거나 그보다 작은 크기의 입자를 포함할 수 있다. 생물학적 활성 물질을 포함하는 입자로부터 분리되는 밀링된 분쇄 매트릭스 부분이 생물학적 활성 물질을 포함하는 입자와 유사하고/하거나 그보다 작은 크기의 입자를 포함하는 경우, 크기 분포에 기초한 분리 기술은 적용할 수 없다.
- [0190] 이 경우, 본 발명의 방법은 정전기적 분리, 자성 분리, 원심분리 (밀도 분리), 유체학적 분리, 부유를 포함하나 이들에 한정되지 않는 기술에 의해 생물학적 활성 물질로부터 밀링된 분쇄 매트릭스의 적어도 일부를 분리하는 것을 포함할 수 있다.
- [0191] 유리하게, 생물학적 활성 물질로부터 밀링된 분쇄 매트릭스의 적어도 일부를 제거하는 단계는 선택적 용해, 세척 또는 승화와 같은 수단을 통해 수행될 수 있다.
- [0192] 본 발명의 유리한 측면은 적어도 하나의 성분은 수용성이고, 적어도 하나의 성분은 수용해도가 낮은 2 이상의 성분을 가지는 분쇄 매트릭스를 사용하는 것이다. 이 경우에는 세척을 이용하여 수용성 매트릭스 성분을 제거함으로써 남겨진 매트릭스 성분에 캡슐화된 생물학적 활성 물질이 남게 된다. 본 발명의 매우 유리한 측면으로, 용해도가 낮은 매트릭스는 기능성 부형제이다.

- [0193] 본 발명의 매우 유리한 측면은 (건식 밀링 조건하에서 필요한 정도로 물리적으로 분해될 수 있다는 점에서) 본 발명의 방법에 사용하기에 적절한 특정 분쇄 매트릭스가 또한 약학적으로 허용가능하며, 따라서 약제에 사용하기에 적절하다는 것이다. 본 발명의 방법이 생물학적 활성 물질로부터 분쇄 매트릭스의 완전한 분리를 포함하지 않는 경우, 본 발명은 생물학적 활성 물질 및 밀링된 분쇄 매트릭스의 적어도 일부를 다 포함하는 약제의 제조 방법, 상기 제조된 약제, 및 상기 약제 형태로 투여된 치료적 유효량의 상기 생물학적 활성 물질을 이용하여 인간을 포함한 동물을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0194] 약제는 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스만을 포함할 수 있거나, 더욱 바람직하게는, 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체뿐 아니라 임의의 필요한 부형제 또는 약제 제조시 통상 사용되는 다른 유사 제제와 배합될 수 있다.
- [0195] 유사하게, 본 발명의 매우 유리한 측면은 또한 (건식 밀링 조건하에서 필요한 정도로 물리적으로 분해될 수 있다는 점에서) 본 발명의 방법에 사용하기에 적절한 특정 분쇄 매트릭스가 또한 농화학적 조성물에 사용하기에 적절하다는 것이다. 본 발명의 방법이 생물학적 활성 물질로부터 분쇄 매트릭스의 완전한 분리를 포함하지 않는 경우, 본 발명은 생물학적 활성 물질 및 밀링된 분쇄 매트릭스의 적어도 일부를 다 포함하는 농화학적 조성물의 제조방법, 상기 제조된 농화학적 조성물, 및 상기 조성물의 사용방법을 포함한다.
- [0196] 농화학적 조성물은 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스만을 포함할 수 있거나, 더욱 바람직하게는, 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스는 하나 이상의 허용가능한 담체뿐 아니라 임의의 필요한 부형제 또는 농화학적 조성물 제조시 통상 사용되는 다른 유사 제제와 배합될 수 있다.
- [0197] 본 발명의 특정 일 양태로, 분쇄 매트릭스는 약제에 사용하는 것과, 입자 크기에 좌우되지 않는 방법으로 생물학적 활성 물질로부터 용이하게 분리되는 것 모두에 대해 적합하다. 이러한 분쇄 매트릭스에 대해서는 이하 본 발명의 상세한 설명에 기술되어 있다. 상기 분쇄 매트릭스는 분쇄 매트릭스가 생물학적 활성 물질과 함께 약제로 도입될 수 있는 정도로 상당한 유연성을 제공한다는 점에서 매우 유리하다.
- [0198] 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 혼합물은 밀링 바다로부터 분리되어 밀에서 제거될 수 있다.
- [0199] 일 구체예로, 분쇄 매트릭스는 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 혼합물로부터 분리된다. 분쇄 매트릭스가 완전히 밀링되지 않은 경우, 밀링되지 않은 분쇄 매트릭스는 생물학적 활성 물질로부터 분리된다. 또 다른 측면으로, 밀링된 분쇄 매트릭스의 적어도 일부가 생물학적 활성 물질로부터 분리된다.
- [0200] 밀링 바디는 건식 밀링 공정시에 파괴 및 부식에 실질적으로 내성이 있다. 생물학적 활성 물질의 양에 대비한 분쇄 매트릭스의 양, 및 분쇄 매트릭스의 밀링 정도는 생물학적 활성 물질의 용해 프로파일을 개선하기에 충분하다.
- [0201] 분쇄 매트릭스는 매트릭스가 기계-화학적 반응을 거치도록 의도적으로 선택되는 경우를 제외하고는, 본 발명의 방법의 건식 밀링 조건하에서 약학 물질과 화학적으로나 기계적으로 반응성이 없다. 이 반응으로 유리 염기 또는 산은 염으로 전환되거나, 이의 반대 현상이 일어난다.
- [0202] 바람직하게, 약제는 고체 복용형이나, 당업자들에 의해 다른 복용형도 제조될 수 있다.
- [0203] 일 양태로, 다수의 밀링 바다로부터 상기 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 혼합물을 분리하는 단계 후, 그리고 약제 제조에 상기 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 혼합물을 사용하는 단계 전에, 방법은 상기 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 혼합물로부터 분쇄 매트릭스의 일부를 제거하여 생물학적 활성 물질이 풍부한 혼합물을 제공하는 단계; 및 약제 제조에 상기 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 혼합물, 더욱 특히 생물학적 활성 물질 형태가 풍부한 생물학적 활성 물질 및 분쇄 매트릭스의 혼합물을 사용하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0204] 본 발명은 상기 방법으로 제조된 약제, 및 상기 약제 형태로 투여된 치료적 유효량의 상기 생물학적 활성 물질을 이용하여 인간을 포함한 동물을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0205] 본 발명의 또 다른 구체예로, 촉진제 또는 촉진제 배합물이 또한 밀링된 혼합물에 포함된다. 본 발명에 사용하기에 적절한 이러한 촉진제로는 희석제, 계면활성제, 폴리머, 결합제, 충전제, 윤활제, 감미제, 향미제, 방부제, 완충제, 습윤제, 봉해제, 발포제 및 약제의 일부를 형성할 수 있는 제제, 예를 들면 고체 복용형, 또는 다른 특정 약물 전달에 필요한 기타 부형제, 예컨대 *Medicinal and Pharmaceutical Compositions* 제목 아래에 기술되어 있는 제제 및 매질, 또는 이들의 임의 조합이 포함된다.



[0206] 생물학적 활성 물질 및 조성물

[0207] 본 발명은 본 발명의 방법에 따라 제조된 약학적으로 허용가능한 물질, 이러한 물질을 포함하는 조성물, 상기 물질을 분쇄 매트릭스, 분쇄 매트릭스의 적어도 일부와 함께, 또는 분쇄 매트릭스 없이 포함하는 조성물을 포함한다.

[0208] 본 발명의 조성물내에 약학적으로 허용가능한 물질은 약 0.1 내지 약 99.0 중량%의 농도로 존재한다. 바람직하게, 조성물내 약학적으로 허용가능한 물질의 농도는 약 5 내지 약 80 중량%이지만, 10 내지 약 50 중량%의 농도가 매우 바람직하다. 바람직하게, (필요에 따라) 분쇄 매트릭스의 임의 부분을 임의로 후속 제거하기전 조성물에서, 상기 농도는 약 10 내지 15 중량%, 15 내지 20 중량%, 20 내지 25 중량%, 25 내지 30 중량%, 30 내지 35 중량%, 35 내지 40 중량%, 40 내지 45 중량%, 45 내지 50 중량%, 50 내지 55 중량%, 55 내지 60 중량%, 60 내지 65 중량%, 65 내지 70 중량%, 70 내지 75 중량% 또는 75 내지 80 중량% 범위일 것이다. 분쇄 매트릭스의 일부 또는 전부가 제거되는 경우, 조성물중 약학적으로 허용가능한 물질의 상대 농도는 제거되는 분쇄 매트릭스의 양에 따라 상당히 높아질 수 있다. 예를 들어, 분쇄 매트릭스의 전부가 제거되는 경우, 제제중 입자의 농도는 100 중량%에 근접할 수 있다(촉진제의 존재하).

[0209] 본 발명에 따라 제조된 조성물은 약학적으로 허용가능한 물질의 단일 종만을 포함하는 것에 한하지 않는다. 따라서, 복수종의 약학적으로 허용가능한 물질이 조성물중에 존재할 수 있다. 복수종의 약학적으로 허용가능한 물질이 존재하는 경우, 형성된 조성물은 건식 밀링 단계로 제조될 수 있거나, 또는 약학적으로 허용가능한 물질을 별도로 제조하고 배합하여 단일 조성물을 형성할 수 있다.

[0210] 약제

[0211] 본 발명의 약제는 약학적으로 허용가능한 물질을 임의로 분쇄 매트릭스 또는 분쇄 매트릭스의 적어도 일부와 함께, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체뿐 아니라 약학적으로 허용가능한 조성물의 제조시 통상 사용되는 다른 제제와 배합하여 포함할 수 있다.

[0212] 본 원에 사용된 "약학적으로 허용가능한 담체"는 생리적으로 상용성인 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 바람직하게, 담체는 비경구 투여, 정맥내, 복강내, 근육내, 설하, 폐, 경피 또는 경구 투여에 적합하다. 약학적으로 허용가능한 담체는 멸균 주사 용액 또는 분산물의 즉석 제제용 멸균 수용액 또는 분산물 및 멸균 분말을 포함한다. 약제를 제조하는데 이러한 매질 및 제제를 사용하는 것은 업계에 주지 사실이다. 임의 통상적인 매질 또는 제제가 약학적으로 허용가능한 물질과 비상용성인 경우를 제외하고, 본 발명에 따른 약학 조성물의 제조에 이들을 사용하는 것이 구상된다.

[0213] 본 발명에 따른 약학적으로 허용가능한 담체는 하기에 (1) 내지 (13) 중 하나 이상을 포함할 수 있다:

[0214] (1) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리비닐알콜, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈-폴리비닐아크릴레이트 코폴리머, 셀룰로스 유도체, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 카복시메틸에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 폴리아크릴레이트 및 폴리메타크릴레이트, 우레아, 당, 폴리올, 및 그의 폴리머, 유화제, 슈가 감, 전분, 유기산 및 그의 염, 비닐 피롤리돈 및 비닐 아세테이트를 포함하나 이들에 한정되지 않는 계면활성제 및 폴리머; 및/또는

[0215] (2) 각종 셀룰로스 및 가교화 폴리비닐피롤리돈, 미정질 셀룰로스와 같은 결합제; 및/또는

[0216] (3) 락토스 모노하이드레이트, 무수 락토스, 미정질 셀룰로스 및 각종 전분과 같은 충전제; 및/또는

[0217] (4) 콜로이드성 이산화규소, 탈크, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 실리카겔을 비롯한 압축될 분말의 유동성에 작용하는 제제와 같은 윤활제; 및/또는

[0218] (5) 수크로스, 자일리톨, 사카린 나트륨, 사이클라메이트, 아스파탐 및 아세실팜 K를 비롯한 임의의 천연 또는 인공 감미제와 같은 감미제; 및/또는

[0219] (6) 향미제; 및/또는

[0220] (7) 소르브산칼륨, 메틸파라벤, 프로파라벤, 벤조산 및 그의 염, 파라하이드록시벤조산의 다른 에스테르, 예컨대 부틸파라벤, 알콜, 예컨대 에틸 또는 벤질 알콜, 페놀 화합물, 예컨대 페놀, 또는 사금 화합물, 예컨대 벤잘코늄 클로라이드와 같은 방부제; 및/또는

[0221] (8) 완충제; 및/또는

- [0222] (9) 약학적으로 허용가능한 불활성 충전제, 예컨대 미정질 셀룰로스, 락토스, 제2 인산칼슘, 사카라이드, 및/또는 이들의 임의 혼합물과 같은 희석제; 및/또는
- [0223] (10) 콘 전분, 감자 전분, 옥수수 전분, 및 변성 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 이들의 혼합물과 같은 습윤제; 및/또는
- [0224] (11) 붕해제; 및/또는
- [0225] (12) 유기산 (예: 시트르산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 아디프산, 숙신산 및 알긴산 및 무수물 및 산 염), 또는 탄산염 (예: 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산마그네슘, 나트륨 글리신 카보네이트, L-라이신 카보네이트 및 아르기닌 카보네이트) 또는 중탄산염 (예; 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨)과 같은 발포 결합제 등의 발포제; 및/또는
- [0226] (13) 다른 약학적으로 허용가능한 부형제.
- [0227] 동물 및 특히 인간에 사용하기에 적합한 본 발명의 약제는 전형적으로 멸균되어야 하고, 제조 및 저장 조건하에서 안정하여야 한다. 생물학적 활성 물질을 포함하는 본 발명의 약제는 고체, 용액, 마이크로에멀전, 리포솜이나 고약물 농도에 적합한 다른 규칙적 구조로서 제형화될 수 있다. 본 발명의 약제중 생물학적 활성 물질의 실제 용량 수준은 생물학적 활성 물질의 특성뿐 아니라 생물학적 활성 물질의 제공 및 투여 이점으로 인한 효율 증가 잠재성 (예를 들면, 생물학적 활성 물질의 용해도 증가, 보다 신속한 용해, 표면적 증가 등)에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 원에 사용된 "치료적 유효량"은 동물에서 치료 반응을 일으키는데 필요한 생물학적 활성 물질의 양을 가리킨다. 그의 유효한 사용량은 필요한 치료 효과; 투여 경로; 생물학적 활성 물질의 효능; 필요한 치료기간; 치료할 질병의 단계 및 경중도; 환자의 체중 및 일반적인 건강 상태; 및 처방 의사의 판단에 따라 달라질 것이다.
- [0228] 또 다른 구체예로, 본 발명의 생물학적 활성 물질은 임의로 분쇄 매트릭스 또는 분쇄 매트릭스의 적어도 일부와 함께, 다른 생물학적 활성 물질 또는 심지어는 동일한 생물학적 활성 물질과 배합될 수 있다. 후자의 구체예에서, 초기에는 생물학적 활성 물질로부터 방출되고, 나중에는 평균 크기보다 더 큰 생물학적 활성 물질로부터 방출되는 것과 같이, 방출 특성이 상이한 약제가 구현될 수 있다.
- [0229] *생물학적 활성 물질을 포함하는 약제의 투여 방식*
- [0230] 본 발명의 약제는 약학적으로 허용가능한 임의의 방식, 예컨대 경구, 직장, 폐, 질내, 국소 (분말, 연고제 또는 점적제), 경피, 비경구 투여, 정맥내, 복강내, 근육내, 설하, 또는 구강 또는 비강 스프레이에 의해 인간을 비롯한 동물에 투여될 수 있다.
- [0231] 경구 투여용 고체 복용형은 캡슐, 정제, 환제, 분말제, 펠렛 및 과립을 포함한다. 또한, 예컨대 전술한 것과 같은 통상적으로 사용되는 임의의 부형제 및 일반적으로 5-95% 및 더욱 바람직하게는 10%-75% 농도의 생물학적 활성 약제를 포함하는 약학적으로 허용가능한 비독성 경구 조성물이 형성될 것이다.
- [0232] 본 발명의 약제는 허용가능한 담체, 바람직하게는 수성 담체에 현탁된 생물학적 활성 약제의 용액으로서 비경구적으로 투여될 수 있다. 각종 수성 담체, 예를 들면, 물, 완충용수, 0.4% 염수, 0.3% 글리신, 히알루론산 등이 사용될 수 있다. 이들 조성물은 통상적인 주사의 멸균화 기술로 멸균될 수 있거나, 또는 멸균 여과될 수 있다. 생성된 수용액은 그대로 사용되도록 패키징되거나, 동결건조될 수 있으며, 동결건조된 제제는 투여전에 멸균 용액과 배합된다.
- [0233] 에어로졸 투여의 경우, 본 발명의 약제는 바람직하게는 계면활성제 또는 폴리머 및 추진제와 함께 공급된다. 계면활성제 또는 폴리머는 물론 비독성이어야 하고, 바람직하게는 추진제에 용해되어야 한다. 이의 대표적인 예는 탄소수 6 내지 22의 지방산 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 카프로산, 옥탄산, 라우르산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 올레스테르산 및 올레산과 지방족 다가 알콜 또는 그의 사이클릭 무수물의 것이다. 혼합 에스테르, 예컨대 혼합 또는 천연 글리세리드가 사용될 수 있다. 계면활성제 또는 폴리머는 조성물의 0.1-20 중량%, 바람직하게는 0.25-5%를 구성할 수 있다. 조성물의 잔량은 통상적으로 추진제이다. 비강 전달용 레시틴과 같이, 필요에 따라 담체가 또한 포함될 수 있다.
- [0234] 본 발명의 약제는 또한 특정 조직, 예컨대 림프 조직에 활성 약제를 표적화하도록 제공되거나, 세포에 선택적으로 표적화된 리포솜으로 투여될 수 있다. 리포솜은 에멀전, 폼, 미셀, 불용성 단층, 액정, 포스포리피드 분산물, 라멜라층 등을 포함한다. 이들 제제에, 복합 마이크로구조 조성물이 리포솜의 일부로, 단독으로 또는

다른 치료 또는 면역원성 조성물에 결합되거나 이와 결합된 분자와 함께 포함된다.

- [0235] 상술한 바와 같이, 생물학적 활성 물질은 분쇄 매트릭스 또는 그의 적어도 일부와 함께 고체 복용형 (예: 경구 또는 좌약 투여)으로 제형화될 수 있다. 이 경우에는, 분쇄 매트릭스가 고체 상태의 안정화제로서 효과적으로 작용할 수 있기 때문에 안정화제를 첨가할 필요가 거의 없거나, 전혀 없다.
- [0236] 그러나, 생물학적 활성 물질이 액체 현탁물에 사용될 경우, 생물학적 활성 물질을 포함하는 입자는, 고체 담체를 실질적으로 제거하여 배제시키거나, 또는 적어도 입자 응집이 최소화된 경우 추가로 안정화될 필요가 있다.
- [0237] 치료 용도
- [0238] 본 발명의 약제의 치료 용도는 통증 경감, 항염증, 편두통, 천식 및 활성 약제를 고생체이용성으로 투여할 필요가 있는 다른 질환을 포함한다.
- [0239] 생물학적 활성 물질의 신속한 생체이용성이 요구되는 분야는 통증 경감이다. 약한 진통제, 예컨대 사이클옥스게나제 저해제 (아스피린 관련 약물)가 본 발명에 따라 약제로 제조될 수 있다.
- [0240] 본 발명의 약제는 또한 안질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 즉, 생물학적 활성 물질은 생리염수중 수성 현탁물 또는 겔로서 눈에 투여하도록 제형화될 수 있다. 또한, 생물학적 활성 물질은 중추신경계에 신속히 침투하도록 코를 통해 투여하기 위한 분말형으로 제조될 수 있다.
- [0241] 협심증과 같은 심혈관 질환의 치료가 또한 본 발명에 따른 생물학적 활성 물질로 혜택을 받을 수 있으며, 특히, 몰시도민이 더 좋은 생체이용성으로 유리할 수 있다.
- [0242] 본 발명의 약제의 다른 치료 용도는 탈모, 성기능장애 치료, 또는 건선 피부의 치료를 포함한다.
- [0243] 본 발명이 이하 비한정적인 실시예로 설명될 것이다. 실시예의 설명은 상술된 명세서 내용을 제한하기 위한 것이 아니며, 단지 본 발명의 방법 및 조성물을 구체화할 목적으로 제공되는 것이다.

[0244] **실시예**

[0245] 밀링 및 제약 업계의 숙련자들에게 기본적인 발명의 구상으로부터 벗어남이 없이 다양하게 개선 및 변형이 이루어질 수 있음은 자명할 것이다. 예를 들어, 일부 적용에서, 생물학적 활성 물질은 예비처리되고, 예비처리된 형태로 공정에 공급될 수 있다. 이같은 모든 변형 및 개선은 본 발명의 영역내에 포함되는 것으로 간주되며, 그의 존재는 상술된 내용 및 청구범위로부터 결정될 것이다. 또한, 다음의 실시예는 설명만을 목적으로 제공되며, 본 발명의 방법 또는 조성물을 한정할 의도는 아니다. 실시예에서는 다음의 물질들이 사용되었다: 멜록시캄 (Dayang, China), 디클로페낙 (Unique, India), 락토스 모노하이드레이트 (Capsulac 60, Meggle, Germany), 만니톨 (Sigma-Aldrich, US), 타르타르산 (BDH, UK), 소르비톨 (Sigma-Aldrich, US), 글루코스 (Ajax Finechem, Australia), 미정질 셀룰로스 (Sigma-Aldrich, US).

[0246] 4 암(arm) 회전축이 장착된 Union Process 어트리터 밀 (모델 1HD, 110mL 밀링 챔버)이 밀링 실험을 수행하는데 사용되었다. 강구 (5/16", 300g)가 밀링 실험에서 분쇄 매질로 사용되었다. 밀에는 적재 포트(loading port)를 통해 건조 물질 및 매트릭스가 먼저 첨가되고 이어서 분쇄 매질이 첨가되어 적재되었다. 밀링 공정은 실온에서 500 rpm으로 회전하는 축을 이용하여 수행되었다. 밀링이 완결되면, 밀링된 분말을 밀에서 제거하고 체질하여 분쇄 매질을 제거하였다. 입자 크기 분포 (PSD)를 Malvern Hydro 2000S 펌프 유닛이 장착된 Malvern Mastersizer 2000으로 측정하였다. 사용된 분산제는 (0.01M HCl, R1: 1.33) 이었다. 측정 시간: 12 초, 측정 사이클: 3의 측정 세팅이 이용되었다. 3회 측정을 평균내어 결과를 산출하였다. 멜록시캄 특정 조건: 굴절률 (R1): 1.73, 흡수: 0.01. 디클로페낙 특정 조건: R1: 1.69, 흡수: 0.01. 200mg의 밀링된 분말을 5.0mL의 0.01M 염산 (HCl)중 1% PVP 용액에 첨가하고, 1 분간 와동시킨 후, 호른으로 1 분간 샘플이 분산될 때까지 음파처리하여 샘플을 제조하였다. 이 용액을 분산제에 충분히 첨가하여 적색 레이저 약 2.0%의 소정 차폐 수준으로 만들었다.

[0247] 밀링된 물질 및 비밀링된 대조군의 용해 거동을 Cary 50 Tablet UV 가시 광도계가 장착된 자동 Varian 7025 용해 유닛을 이용하여 측정하였다. 사용한 용해 세팅은 교반기 속도 100 rpm으로 USP 2에 따랐다. 멜록시캄 특정 조건: 파장 λ=362nm, pH 6.1 (10mM 포스페이트 완충제), 표준 사이즈의 젤라틴 캡슐은 15mg의 멜록시캄을 함유하였으며, 예를 들어, 10wt% 멜록시캄 밀링으로 제조된 캡슐은 150mg의 밀링 분말이 필요하였다. 디클로페낙 특정 조건: 파장 λ=276nm, pH 5.75 (10mM 시트레이트 완충제), 표준 사이즈의 젤라틴 캡슐은 20mg의 디클로페낙

을 함유하였으며, 예를 들어 10wt% 디클로페낙 밀링으로 제조된 캡슐은 200mg의 밀링된 분말이 필요하였다. 밀링된 물질의 캡슐은 Profill® 장비를 사용하여 충전하였다. 비밀링 대조 샘플은 적절한 사이즈의 캡슐을 손으로 충전하여 제조하였다. 각 용해 결과는 3개의 캡슐 결과를 평균내어 얻었다. 정량적인 결과는 X 및 Y에 도달하는 시간으로 주어진다: X는 60 분후 생물학적 활성 물질 또는 화합물의 대조 샘플 (또는 그의 원형 제제)로 달성되는 용해 농도와 동일한 농도로 정의된다. Y는 30 분후 생물학적 활성 물질 또는 화합물의 대조 샘플 (또는 그의 원형 제제)로 달성되는 용해 농도와 동일한 농도로 정의된다.

[0248] 분말 X-선 회절 (XRD) 패턴을 회절계 D 5000, Kristalloflex (Siemens)으로 측정하였다. 측정 범위는 5-18° 2θ 였다. 슬릿 폭은 2 mm로 설정하고, 음극선 튜브는 40 kV 및 35 mA로 작동시켰다. 측정은 실온에서 기록하였다. 기록 과정을 Bruker EVA 소프트웨어로 처리하여 회절 패턴을 얻었다.

[0249] DSC 기록은 TA 장비 DSC Q 10을 사용하여 측정하였다. 질소 흐름하에서 10 °C/분의 가열 속도로 데이터를 얻었다. 알루미늄Tzero 오픈팬이 측정에 사용되었다.

[0250] 실시예 1. 락토스 모노하이드레이트중 10% 멜록시감:

[0251] 멜록시감 (0.60g) 및 락토스 모노하이드레이트 (5.40g)의 혼합물을 1 (B) 또는 2 (C) 분동안 밀링하였다. 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD가 도 1에 도시되었다. 용해 거동은 도 2에 도시되었다. 결과를, 멜록시감 (0.40g) 및 락토스 모노하이드레이트 (3.60g)를 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 제조된 비밀링 대조군 (A)에서 얻은 결과와 함께 표 1에 요약하였다. 도 1은 1 분 밀링후 입자 크기가 약 절반 정도로 감소되었음을 나타낸다. 다시 1 분 밀링후 입자 크기는 더 감소되었으나, 주로 1 내지 10 마이크론 범위였다. 이에 반해, 1 분동안 밀링된 물질의 용해는 밀링되지 않은 대조 샘플보다 약간 빨라졌을 뿐이다. 2 분이 되었을 때 용해도는 1 분간 밀링된 물질 및 밀링되지 않은 물질에 비해 현저히 향상되었다. 표 1에 중간 크기 및 용해의 정량적 평가가 나타나 있다. 측정치 X 및 Y (상술되었음)에 따르면, 2 분간 밀링된 물질의 용해성은 밀링되지 않은 샘플 및 1 분간 밀링된 샘플에 비해 훨씬 향상되었다.

[0252] 1 내지 2 분 물질의 크기 변화가 비밀링 내지 1 분의 크기 변화와 그 정도가 동일하기 때문에, 2 분 샘플의 용해성이 개선된 주 이유가 입자 크기 감소이지는 않다.

표 1

[0253]

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	8.79 μm	30	60
1 분 (B)	4.86 μm	23	45
2 분 (C)	2.53 μm	8	11

[0254] 실시예 2. 락토스 모노하이드레이트중 10% 디클로페낙:

[0255] 디클로페낙 (0.60g) 및 락토스 모노하이드레이트 (5.40g)의 혼합물을 1 (B) 또는 2 (C) 분동안 밀링하였다. 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD가 도 3에 도시되었다. 용해 거동은 도 4에 도시되었다. 결과를, 디클로페낙 (0.40g) 및 락토스 모노하이드레이트 (3.60g)를 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 제조된 비밀링 대조군 (A)에서 얻은 결과와 함께 표 2에 요약하였다. 락토스 모노하이드레이트에서 밀링된 디클로페낙에 대한 데이터는 실시예 1에서의 데이터와 매우 유사하였다. 도 3은 1 분 밀링후 입자 크기가 절반으로 감소되었음을 나타낸다. 다시 1 분 밀링후 입자 크기는 약간 더 감소되었으며, 두 밀링 물질은 2 내지 4 마이크론 범위였다. 또다시 이에 반해, 1 분동안 밀링된 물질의 용해는 밀링되지 않은 대조 샘플보다 약간 빨라졌을 뿐이다. 2 분이 되었을 때 용해도는 1 분간 밀링된 물질 및 밀링되지 않은 물질에 둘 다에 비해 현저히 향상되었다. 표 2에 중간 크기 및 용해의 정량적 평가가 나타나 있다. 측정치 X 및 Y (상술되었음)에 따르면, 2 분간 밀링된 물질의 용해성은 밀링되지 않은 샘플 및 1 분간 밀링된 샘플에 비해 훨씬 향상되었다.

[0256] 1 내지 2 분 물질의 크기는 매우 비슷하기 때문에, 2 분 샘플의 용해성이 개선된 주 이유가 입자 차이는 아니다.



표 2

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	9.50 $\mu\text{m}$	30	60
1 분 (B)	4.09 $\mu\text{m}$	18	29
2 분 (C)	2.57 $\mu\text{m}$	8	10

[0257]

실시예 3. 만니톨중의 10% 멜록시캄:

[0258]

멜록시캄 (0.60g) 및 만니톨 (5.40g)의 혼합물을 1 (B) 또는 2 (C) 분동안 밀링하였다. 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD 뿐 아니라 용해 거동을 측정하였다. 결과를 표 3에 요약하였다. 멜록시캄 (0.40g) 및 만니톨 (3.60g)을 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다.

[0259]

[0260]

PSD는 1 및 2 분동안 밀링된 물질이 비밀링 물질과 비교되는 크기 감소를 나타내나, 크기 감소는 현저하지 않음을 입증한다. 용해 측정치 X 및 Y에 따르면, 양 물질의 용해 속도는 비밀링 샘플에 비해 월등히 개선되었다. 이 데이터는 또한 충분한 밀링 에너지가 투입되어 용해가 개선 (1 분 밀링)되기만 하면, 추가의 크기 감소 (2 분)는 용해 속도에 거의 영향을 미치지 않음을 보여준다.

[0261]

도 5에서, 2 분동안 밀링된 물질의 DSC 기록을 만니톨의 DSC 기록과 비교하여 나타냈다. 이 기록은 단지 멜록시캄의 정상 용점인 약 240 °C에서 만니톨 이외의 것이 용융되었음을 나타내고 있다. 이러한 DSC 기록은 임의의 무정형 물질이나 다른 형태의 멜록시캄이 존재한다는 증거를 나타내지 않는다. 이에 따라 멜록시캄은 밀링 공정 동안 그의 결정도를 보유하고 있음이 확실하다.

표 3

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	8.79 $\mu\text{m}$	30	60
1 분 (B)	3.80 $\mu\text{m}$	10	12
2 분 (C)	2.19 $\mu\text{m}$	8	9

[0262]

실시예 4. 만니톨중 10% 디클로페낙:

[0263]

디클로페낙 (0.60g) 및 만니톨 (5.40g)의 혼합물을 1 (B) 또는 2 (C) 분동안 밀링하였다. 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD 뿐 아니라 용해 거동을 측정하였다. 결과를 표 4에 요약하였다. 디클로페낙 (0.40g) 및 만니톨 (3.60g)을 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다.

[0264]

[0265]

PSD는 1 및 2 분동안 밀링된 물질이 비밀링 물질과 비교되는 크기 감소를 나타내나, 그 범위가 1 내지 10 마이크론임을 보여준다. 용해 측정치 X 및 Y에 따르면, 양 물질의 용해 속도는 비밀링 샘플에 비해 월등히 개선되었다. 이 데이터는 또한 충분한 밀링 에너지가 투입되어 용해가 개선 (1 분 밀링)되기만 하면, 추가의 크기 감소 (2 분)는 용해 속도에 거의 영향을 미치지 않음을 보여준다.

표 4

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	9.50 $\mu\text{m}$	30	60
1 분 (B)	2.20 $\mu\text{m}$	8	11
2 분 (C)	1.23 $\mu\text{m}$	8	11

[0266]

실시예 5. 글루코스중 10% 멜록시캄:

[0267]

멜록시캄 (0.60g) 및 글루코스 (5.40g)의 혼합물을 1 (B) 또는 2 (C) 분동안 밀링하였다. 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD 뿐 아니라 용해 거동을 측정하였다. 결과를 표 5에 요약하였다. 멜록시캄 (0.40g) 및 글루코스 (3.60g)를 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다.

[0268]



[0269] PSD는 1 및 2 분동안 밀링된 물질이 비밀링 물질과 비교되는 크기 감소를 나타내었음을 보여준다. 비밀링 내지 1 분에 약 50% 감소 및 1 분 내지 2 분에 약 50%의 또 다른 감소가 있었다. 용해 측정치 X 및 Y에 따르면, 두 밀링 물질 모두의 용해 속도는 비밀링 샘플에 비해 월등히 개선되었다. 이 데이터는 또한 용해 개선이 최종 입자 크기와 무관하며, 대신 대부분의 개선이 활성제와 분쇄 매트릭스와의 밀링에 기인함을 보여준다.

표 5

[0270]

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	8.79 $\mu\text{m}$	30	60
1 분 (B)	4.04 $\mu\text{m}$	9	10
2 분 (C)	1.61 $\mu\text{m}$	7	8

[0271] 실시예 6. 글루코스중 10% 디클로페낙:

[0272] 디클로페낙 (0.60g) 및 글루코스 (5.40g)의 혼합물을 1 (B) 또는 2 (C) 분동안 밀링하였다. 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD 뿐 아니라 용해 거동을 측정하였다. 결과를 표 6에 요약하였다. 디클로페낙 (0.40g) 및 글루코스 (3.60g)를 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다.

[0273] PSD는 1 및 2 분동안 밀링된 물질이 비밀링 물질과 비교되는 크기 감소가 있음을 보여준다. 비밀링 내지 1 분에 약 60% 감소 및 1 분 내지 2 분에 약 30%의 또 다른 감소가 있었다. 용해 측정치 X 및 Y에 따르면, 1 분동안 밀링된 물질의 용해 속도는 비밀링 샘플에 비해 크게 개선되었다. 2 분동안 밀링된 물질의 용해 속도는 샘플 B에 비해 훨씬 저하되었으나, 크기가 더 작음에도 비밀링 물질에 비해 약간만 개선되었다.

표 6

[0274]

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	9.50 $\mu\text{m}$	30	60
1 분 (B)	3.13 $\mu\text{m}$	15	24
2 분 (C)	1.97 $\mu\text{m}$	25	55

[0275] 실시예 7. 미정질 셀룰로스중 10% 벨록시캄:

[0276] 벨록시캄 (0.60g) 및 미정질 셀룰로스 (5.40g)의 혼합물을 1 (B) 또는 2 (C) 분동안 밀링하였다. 불용성 부형제의 방해로 PSD를 측정할 수 없었다. 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 용해 거동을 측정하였다. 결과를 표 7에 요약하였다. 벨록시캄 (0.40g) 및 미정질 셀룰로스 (3.60g)를 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다. 용해 측정치 X 및 Y에 따르면, 두 밀링 물질 모두 용해 속도가 비밀링 샘플에 비해 개선되었다.

표 7

[0277]

밀링 시간	농도 도달 시간	
	Y(분)	X(분)
비밀링 (A)	30	60
1 분 (B)	10	14
2 분 (C)	9	10

[0278] 실시예 8. 미정질 셀룰로스중 10% 디클로페낙:

[0279] 디클로페낙 (0.60g) 및 미정질 셀룰로스 (5.40g)의 혼합물을 1 (B) 또는 2 (C) 분동안 밀링하였다. 불용성 부형제의 방해로 PSD를 측정할 수 없었다. 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 용해 거동을 측정하였다. 결과를 표 8에 요약하였다. 디클로페낙 (0.40g) 및 미정질 셀룰로스 (3.60g)를 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다. 용해 측정치 X 및 Y에 따르면, 밀링 물질 모두 용해 속도가 비밀링 샘플에 비해 개선되었다.

표 8

[0280]

밀링 시간	농도 도달 시간	
	Y(분)	X(분)
비밀링 (A)	30	60
1 분 (B)	18	28
2 분 (C)	24	31

[0281]

실시예 9. 타르타르산중 10% 멜록시캄:

[0282]

멜록시캄 (0.60g) 및 타르타르산 (5.40g)의 혼합물을 1 (B) 또는 2 (C) 분동안 밀링하였다. 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD 뿐 아니라 용해 거동<sup>#</sup>을 측정하였다. 결과를 표 9에 요약하였다. 멜록시캄 (0.40g) 및 타르타르산 (3.60g)을 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다.

[0283]

PSD는 1 및 2 분동안 밀링된 물질이 비밀링 물질과 비교되는 크기 감소가 있음을 보여준다. 비밀링 내지 1 분에 약 40% 감소 및 1 분 내지 2 분에 약 40%의 또 다른 감소가 있었다. 용해 측정치 X 및 Y에 따르면, 두 밀링 물질 모두의 용해 속도는 비밀링 샘플에 비해 훨씬 개선되었다. 용해 데이터는 두 밀링 물질 모두 밀링시 크기 감소가 크지 않음에도 매우 신속히 용해됨을 나타낸다.

표 9

[0284]

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	8.79 $\mu\text{m}$	30	60
1 분 (B)	5.10 $\mu\text{m}$	9	11
2 분 (C)	3.03 $\mu\text{m}$	8	9

[0285]

<sup>#</sup> 100 mM 포스페이트 완충제, pH 5.8에서 용해 시험 측정

[0286]

실시예 10. 락토스 모노하이드레이트중 20% 멜록시캄:

[0287]

멜록시캄 (1.20g) 및 락토스 모노하이드레이트 (4.80g)의 혼합물을 1 (B) 또는 2 (C) 분동안 밀링하였다. 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD 뿐 아니라 용해 거동을 측정하였다. 결과를 표 10에 요약하였다. 멜록시캄 (0.80g) 및 락토스 모노하이드레이트 (3.20g)를 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다.

[0288]

PSD는 1 및 2 분동안 밀링된 물질이 비밀링 물질과 비교되는 크기 감소가 있음을 보여준다. 용해 측정치 X 및 Y에 따르면, 두 밀링 물질 모두 용해 속도가 비밀링 샘플에 비해 개선되었다.

[0289]

도 6에 2 분동안 밀링된 물질의 XRD 스펙트럼이 도시되었다. 순수한 멜록시캄 및 순수한 밀링 락토스의 스펙트럼도 도시되었다. 이에 따르면 대부분의 멜록시캄 피크가 락토스 스펙트럼에 의해 불명료한 것으로 나타났다. 가장 명확한 멜록시캄 피크는  $2\theta$  15°에 위치해 있다. 2 분간 밀링된 물질에서 이 피크는 작았으나 (20% 멜록시캄 단독으로 인해), 밀링후 결정성 멜록시캄의 존재가 확인되었다. 스펙트럼에 따르면 락토스 또한 밀링후 결정성인 것으로 나타났다.

표 10

[0290]

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	8.79 $\mu\text{m}$	30	60
1 분 (B)	5.72 $\mu\text{m}$	14	26
2 분 (C)	3.52 $\mu\text{m}$	17	20

[0291] 실시예 11. 만니톨중 20% 멜록시캄:

[0292] 멜록시캄 (1.20g) 및 만니톨 (4.80g)의 혼합물을 1 (B) 또는 2 (C) 분동안 밀링하였다. 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD 뿐 아니라 용해 거동을 측정하였다. 결과를 표 11에 요약하였다. 멜록시캄 (0.80g) 및 만니톨 (3.20g)을 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다.

[0293] PSD는 1 및 2 분동안 밀링된 물질이 비밀링 물질과 비교되는 크기 감소가 있음을 보여준다. 10%로 밀링된 물질 (실시예 3)과 비교된 크기 감소 수준은 동일하다. 20%로 밀링된 물질의 용해 속도는 10%로 밀링된 물질 (실시예 3)의 속도보다 다소 느렸으나, 그 속도는 비밀링 물질의 것보다는 양호하게 개선되었다. 이 데이터도 마찬가지로, 관찰된 용해 개선이 주로 입자 크기 때문이 아님을 보여준다.

[0294] 도 5에서, 2 분동안 밀링된 물질의 DSC 기록을 만니톨의 DSC 기록과 비교하여 나타냈다. 이 기록은 단지 멜록시캄의 정상 용점인 약 240 °C에서 만니톨 이외의 것이 용융되었음을 나타내고 있다. 이러한 DSC 기록은 어떠한 무정형 물질이나 다른 형태의 멜록시캄도 존재하지 않음을 입증한다. 이에 따라 멜록시캄은 밀링 공정동안 그의 결정도를 보유하고 있음이 확실하다.

[0295] 도 7에 2 분동안 밀링된 물질의 XRD 스펙트럼이 도시되었다. 순수한 멜록시캄, 순수한 만니톨 및 만니톨중 멜록시캄의 20% 물리적 혼합물의 스펙트럼이 또한 도시되었다. 이에 따르면 대부분의 멜록시캄 피크가 만니톨 스펙트럼에 의해 불명료한 것으로 나타났다. 가장 명확한 멜록시캄 피크는 2θ 13°에 위치해 있다. 스펙트럼에 따르면 멜록시캄 및 만니톨 모두 밀링후 결정성인 것으로 나타났다.

표 11

[0296]

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	8.79 μm	30	60
1 분 (B)	3.53 μm	14	22
2 분 (C)	2.39 μm	18	21

[0297] 실시예 12. 69% 락토스 모노하이드레이트 및 1% 나트륨 도데실 설페이트중 30% 디클로페낙:

[0298] 디클로페낙 (1.80g), 락토스 모노하이드레이트 (4.14g) 및 나트륨 도데실 설페이트 (SDS) (0.06g)의 혼합물을 10 분동안 밀링하였다 (B). 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD 뿐 아니라 용해 거동을 측정하였다. 결과를 표 12에 요약하였다. 디클로페낙 (1.20g), 락토스 모노하이드레이트 (2.76g) 및 SDS (0.04g)를 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다. 더 높은 API 함량에서는 1% SDS를 밀링 조제로 사용하여 밀링동안 유동이 양호해지도록 도왔다. SDS로 인한 용해의 임의 개선이 설명되도록 동일 농도의 SDS를 또한 용해 측정용 비밀링 대조 샘플에 포함시켰다. 이 API 농도에서 더 많은 밀링 에너지를 제공하기 위해서 밀링 시간을 또한 연장하였다. 이때 얻어진 PSD는 실시예 2의 2 분 샘플 (10%)과 유사하였으며, 용해 측정치 X 및 Y 또한 유사한 수준의 용해 개선을 나타내었다. 본 실시예는 API 및 분쇄 매트릭스의 상승적 밀링을 통한 용해 개선이 높은 API 수준에서 이뤄짐을 입증한다.

[0299] 도 8에 20 내지 50%의 다양한 중량 퍼센트로 밀링된 디클로페낙의 XRD 스펙트럼이 도시되었다. 총 20% w/w 디클로페낙을 이루도록 디클로페낙 및 락토스의 양만을 달리하여 본 실시예와 동일한 방식으로 20% 물질이 제조되었다. 도 9에 동일한 조성물의 비밀링된 물리적 혼합물의 스펙트럼이 비교용으로 도시되었다. 도 10에 순수한 디클로페낙, 순수한 락토스 및 밀링된 순수한 락토스에 대한 스펙트럼이 또한 도시되었다. 도 10은 명확한 (unobscured) 피크가 2θ 11°, 15°에 위치하고, 28°에 부분적으로 불명료한 피크가 위치함을 보여준다. 이들 피크를 도 8 (밀링된)과 도 9 (물리적 혼합물)에서 비교하였을 때, 스펙트럼은 본 실시예로 제조된 물질이 밀링후에도 결정성임을 나타낸다.

표 12

[0300]

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	9.50 μm	30	60
10 분 (B)	2.75 μm	12	13

[0301] 실시예 13. 59% 락토스 모노하이드레이트 및 1% 나트륨 도데실 설페이트중 40% 디클로페낙:

[0302] 디클로페낙 (2.40g), 락토스 모노하이드레이트 (3.54g) 및 나트륨 도데실 설페이트 (SDS) (0.06g)의 혼합물을 10 분동안 밀링하였다 (B). 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD 뿐 아니라 용해 거동을 측정하였다. 결과를 표 13에 요약하였다. 디클로페낙 (1.60g), 락토스 모노하이드레이트 (2.36g) 및 SDS (0.04g)를 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다. 이 API 농도에서 얻은 PSD는 실시예 12 (30%)에 비해 다소 조악하였다. 용해 측정치 X 및 Y 또한 용해 개선을 나타내었다.

[0303] 도 8에 20 내지 50%의 다양한 중량 퍼센트로 밀링된 디클로페낙의 XRD 스펙트럼이 도시되었다. 총 20% w/w 디클로페낙을 이루도록 디클로페낙 및 락토스의 양만을 달리하여 실시예 12와 동일한 방식으로 20% 물질이 제조되었다. 도 9에 동일한 조성물의 비밀링된 물리적 혼합물의 스펙트럼이 비교용으로 도시되었다. 도 10에 순수한 디클로페낙, 순수한 락토스 및 밀링된 순수한 락토스에 대한 스펙트럼이 또한 도시되었다. 도 10은 명확한 피크가  $2\theta$   $11^\circ$ ,  $15^\circ$ 에 위치하고,  $28^\circ$ 에 부분적으로 불명료한 피크가 위치함을 보여준다. 이들 피크를 도 8 (밀링된)과 도 9 (물리적 혼합물)에서 비교하였을 때, 스펙트럼은 본 실시예로 제조된 물질이 밀링후에도 결정성임을 나타낸다.

표 13

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	9.50 $\mu\text{m}$	30	60
10 분 (B)	4.45 $\mu\text{m}$	18	25

[0305] 실시예 14. 49% 락토스 모노하이드레이트 및 1% 나트륨 도데실 설페이트중 50% 디클로페낙:

[0306] 디클로페낙 (3.00g), 락토스 모노하이드레이트 (2.94g) 및 나트륨 도데실 설페이트 (SDS) (0.06g)의 혼합물을 10 분동안 밀링하였다 (B). 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD 뿐 아니라 용해 거동을 측정하였다. 결과를 표 14에 요약하였다. 디클로페낙 (2.00g), 락토스 모노하이드레이트 (1.96g) 및 SDS (0.04g)를 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다. 이 API 농도에서 얻은 PSD는 실시예 12 (30%) 및 실시예 13 (40%)에 비해 다소 조악하였다. 용해 측정치 X 및 Y 또한 용해 개선을 분명히 나타내었다. 본 실시예는 API 및 분쇄 매트릭스의 상승적 밀링을 통한 용해 개선이 적어도 50% 이하까지의 API 수준에서 이뤄짐을 입증한다.

[0307] 도 8에 20 내지 50%의 다양한 중량 퍼센트로 밀링된 디클로페낙의 XRD 스펙트럼이 도시되었다. 총 20% w/w 디클로페낙을 이루도록 디클로페낙 및 락토스의 양만을 달리하여 실시예 12와 동일한 방식으로 20% 물질이 제조되었다. 도 9에 동일한 조성물의 비밀링된 물리적 혼합물의 스펙트럼이 비교용으로 도시되었다. 도 10에 순수한 디클로페낙, 순수한 락토스 및 밀링된 순수한 락토스에 대한 스펙트럼이 또한 도시되었다. 도 10은 명확한 피크가  $2\theta$   $11^\circ$ ,  $15^\circ$ 에 위치하고,  $28^\circ$ 에 부분적으로 불명료한 피크가 위치함을 보여준다. 이들 피크를 도 8 (밀링된)과 도 9 (물리적 혼합물)에서 비교하였을 때, 스펙트럼은 본 실시예로 제조된 물질이 밀링후에도 결정성임을 나타낸다.

표 14

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	9.50 $\mu\text{m}$	30	60
10 분 (B)	5.65 $\mu\text{m}$	23	33

[0309] 실시예 15. 69% 락토스 모노하이드레이트 및 1% 나트륨 도데실 설페이트중 30% 멜록시캄:

[0310] 멜록시캄 (1.80g), 락토스 모노하이드레이트 (4.14g) 및 나트륨 도데실 설페이트 (SDS) (0.06g)의 혼합물을 10 분동안 밀링하였다 (B). 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD 뿐 아니라 용해 거동을 측정하였다. 결과를 표 15에 요약하였다. 멜록시캄 (1.20g), 락토스 모노하이드레이트 (2.76g) 및 SDS (0.04g)를 바이알에서 외관상 균질

해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다.

[0311] 디클로페낙 실시예와 마찬가지로, 더 높은 API 함량에서는 고 멜록시캄 함량 밀링과 함께 1% SDS를 또한 밀링 조제로 사용함으로써 밀링동안 유동이 양호해지도록 도왔다. SDS로 인한 용해의 임의 개선이 설행되도록 동일 농도의 SDS를 또한 용해 측정용 비밀링 대조 샘플에 포함시켰다. 이 API 농도에서 더 많은 밀링 에너지를 제공하기 위해서 밀링 시간을 또한 연장하였다. 이때 얻어진 PSD는 실시예 1의 2 분 샘플 (10%) 보다 다소 컸다. 용해 측정치 X 및 Y는 실시예 1의 2 분 샘플에 비해 용해성이 약간 더 개선된 것으로 나타났다.

표 15

[0312]

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	8.79 $\mu\text{m}$	30	60
10 분 (B)	3.69 $\mu\text{m}$	6	7

[0313] 실시예 16. 59% 락토스 모노하이드레이트 및 1% 나트륨 도데실 설페이트중 40% 멜록시캄:

[0314] 멜록시캄 (2.40g), 락토스 모노하이드레이트 (3.54g) 및 나트륨 도데실 설페이트 (SDS) (0.06g)의 혼합물을 10 분동안 밀링하였다 (B). 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD 뿐 아니라 용해 거동을 측정하였다. 결과를 표 16에 요약하였다. 멜록시캄 (1.60g), 락토스 모노하이드레이트 (2.36g) 및 SDS (0.04g)를 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다. 여기서 얻어진 PSD는 30% 샘플 (실시예 15) 보다는 다소 컸으나, 용해 측정치 X 및 Y는 실질적으로 동일하였으며, 또다시 개선된 용해를 강력히 보여준다.

표 16

[0315]

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	8.79 $\mu\text{m}$	30	60
10 분 (B)	4.91 $\mu\text{m}$	7	8

[0316] 실시예 17. 49% 락토스 모노하이드레이트 및 1% 나트륨 도데실 설페이트중 50% 멜록시캄:

[0317] 멜록시캄 (3.00g), 락토스 모노하이드레이트 (2.94g) 및 나트륨 도데실 설페이트 (SDS) (0.06g)의 혼합물을 10 분동안 밀링하였다 (B). 밀링 제품 및 비밀링 물질 (A)의 PSD 뿐 아니라 용해 거동을 측정하였다. 결과를 표 17에 요약하였다. 멜록시캄 (2.00g), 락토스 모노하이드레이트 (1.96g) 및 SDS (0.04g)를 바이알에서 외관상 균질해 보일 때까지 물리적으로 혼합하여 비밀링 대조군 (A)을 제조하였다. 여기서 얻어진 PSD는 40% 샘플 (실시예 16) 보다는 다소 컸으나, 비밀링 물질보다는 약간 더 작았다. 용해 측정치 X 및 Y는 30 및 40%와 매우 유사하였으며, 또 다시 개선된 용해를 강력히 보여준다. 고 멜록시캄 함량에서 이러한 일련의 밀링 (실시예 15, 16, 17)은 API와 분쇄 매트릭스의 상승 밀링에 의한 용해 개선이 적어도 50% 까지 가능함을 분명히 입증한다. 이러한 일련의 PSD 분포는 또한 이 공정에서 관찰되는 용해 개선이 입자 크기와는 무관함을 제시한다. 30% 내지 50%로 거의 두배의 PSD 임에도, 용해가 비교적 일정하게 남아 있다는 것은 입자 크기에 거의 영향을 받지 않거나 전혀 받지 않음을 나타내는 것이다. 도 6에 물질의 XRD 스펙트럼이 도시되었다 (스펙트럼 D). 순수한 멜록시캄 및 밀링된 순수한 락토스의 스펙트럼도 도시되었다. 이들은 대부분의 멜록시캄 피크가 락토스 스펙트럼에 의해 불명료한 것으로 나타났다. 가장 명확한 멜록시캄 피크는  $2\theta$  15°에 위치해 있다. 도 11에 밀링된 물질의 물리적 혼합물에 대한 스펙트럼이 또한 도시되었다. 스펙트럼으로부터 밀링후 결정성 멜록시캄이 존재함을 알 수 있다. 스펙트럼에 따르면 락토스 또한 밀링후 결정성인 것으로 나타났다.

표 17

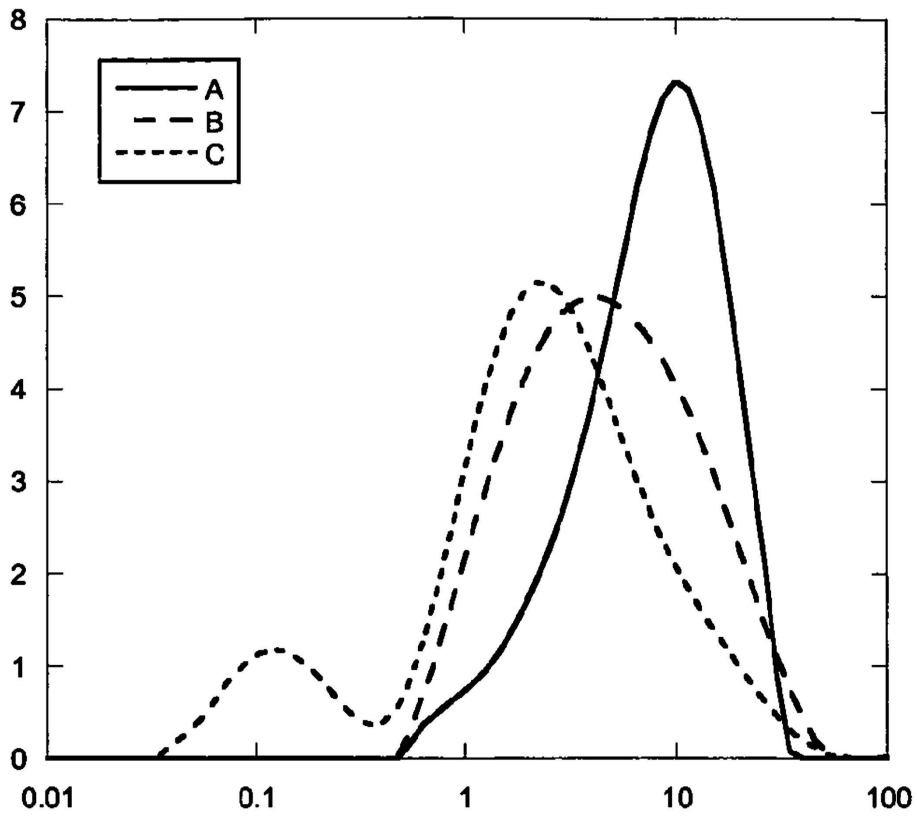
[0318]

밀링 시간	크기	농도 도달 시간	
		Y(분)	X(분)
	D(0.50)		
비밀링 (A)	8.79 $\mu\text{m}$	30	60
10 분 (B)	6.22 $\mu\text{m}$	10	13

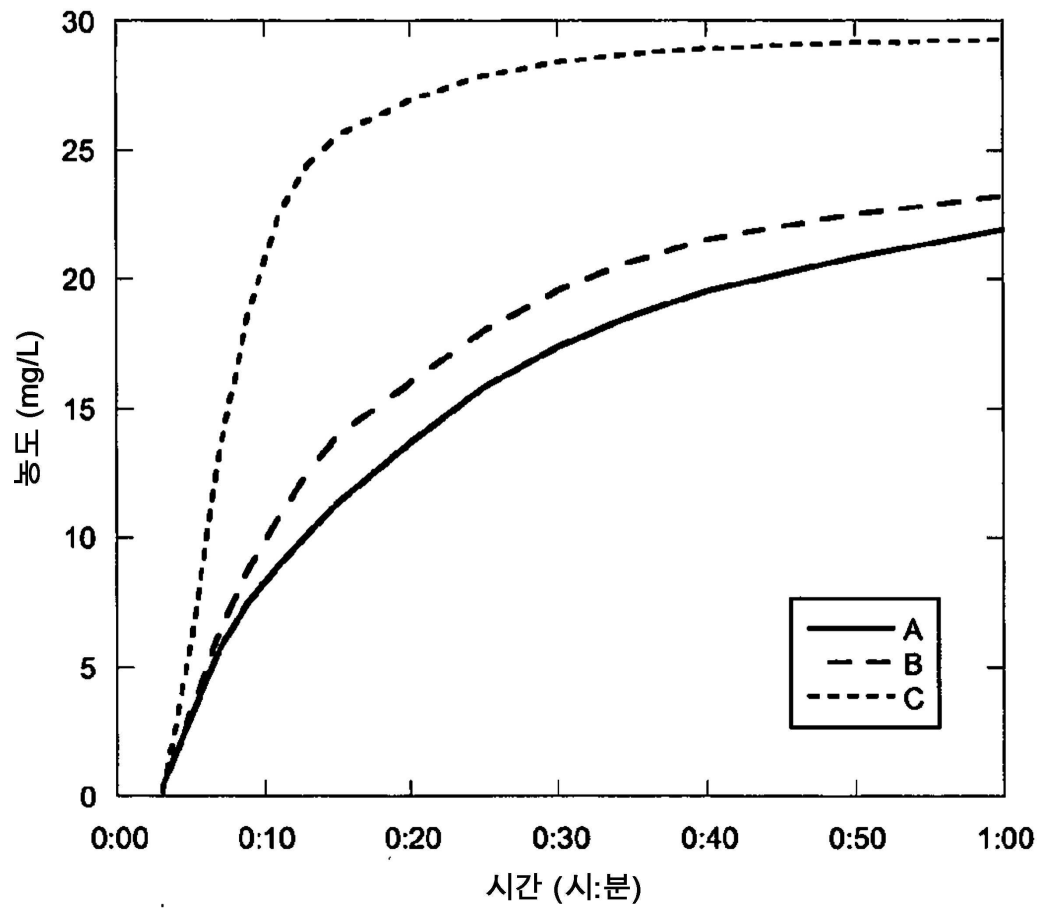


도면

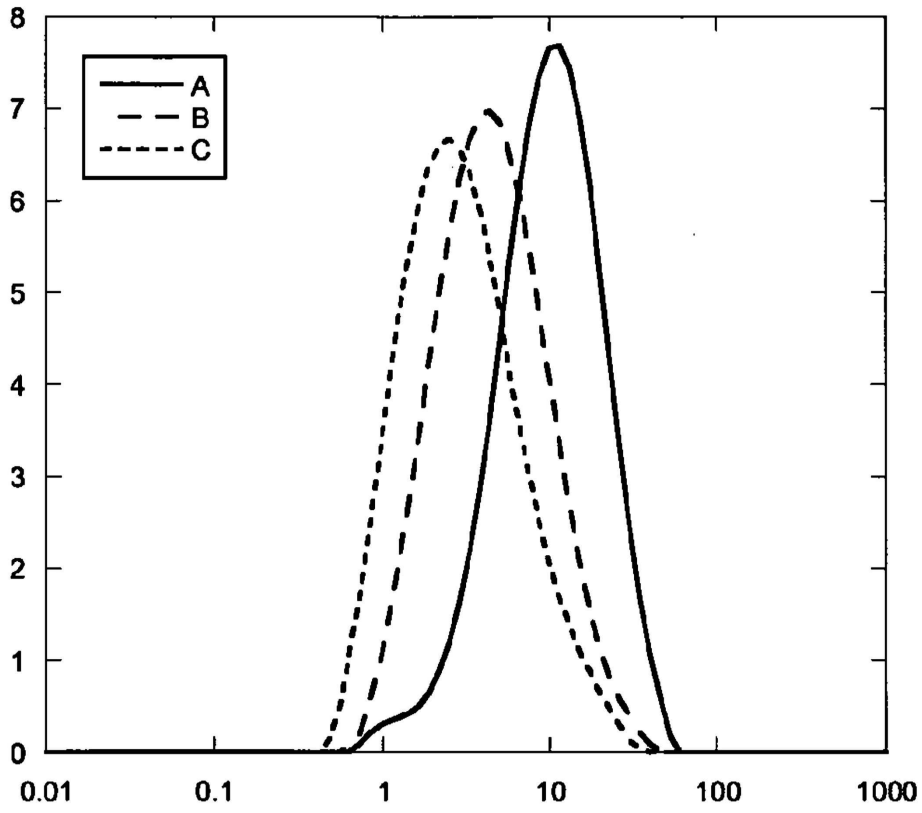
도면1



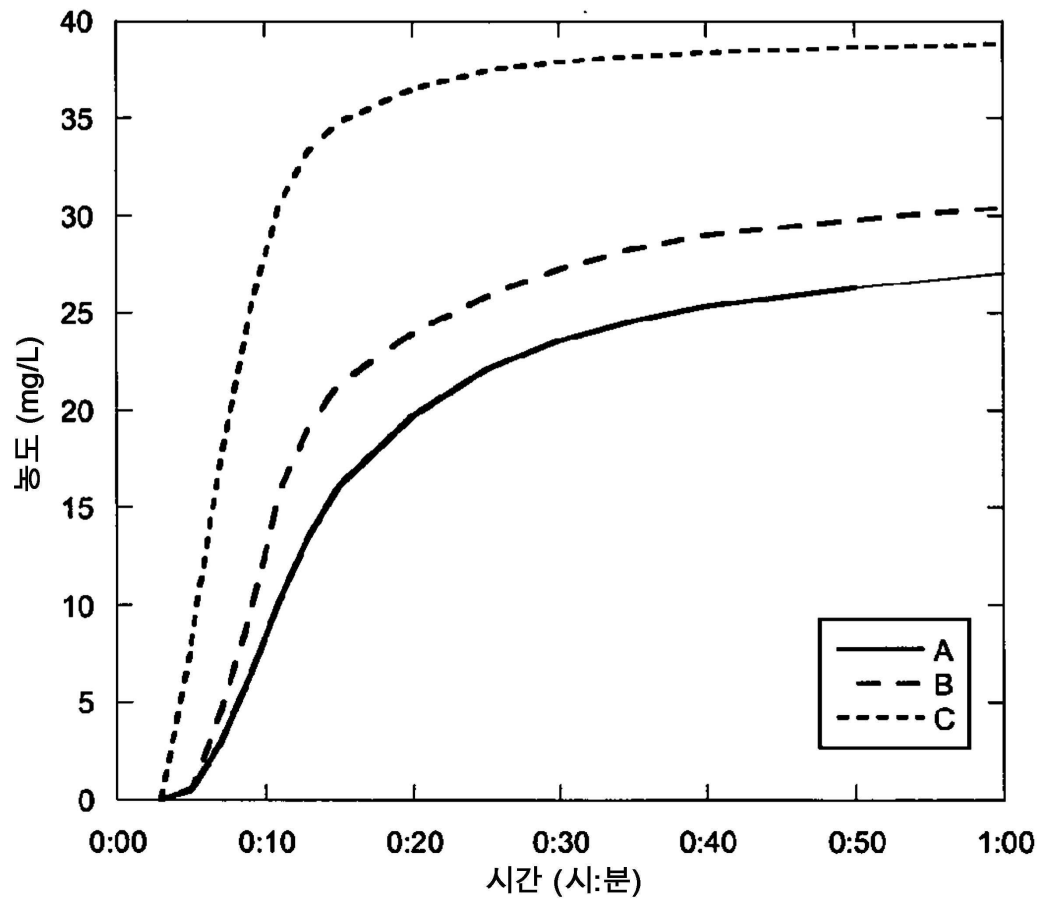
도면2



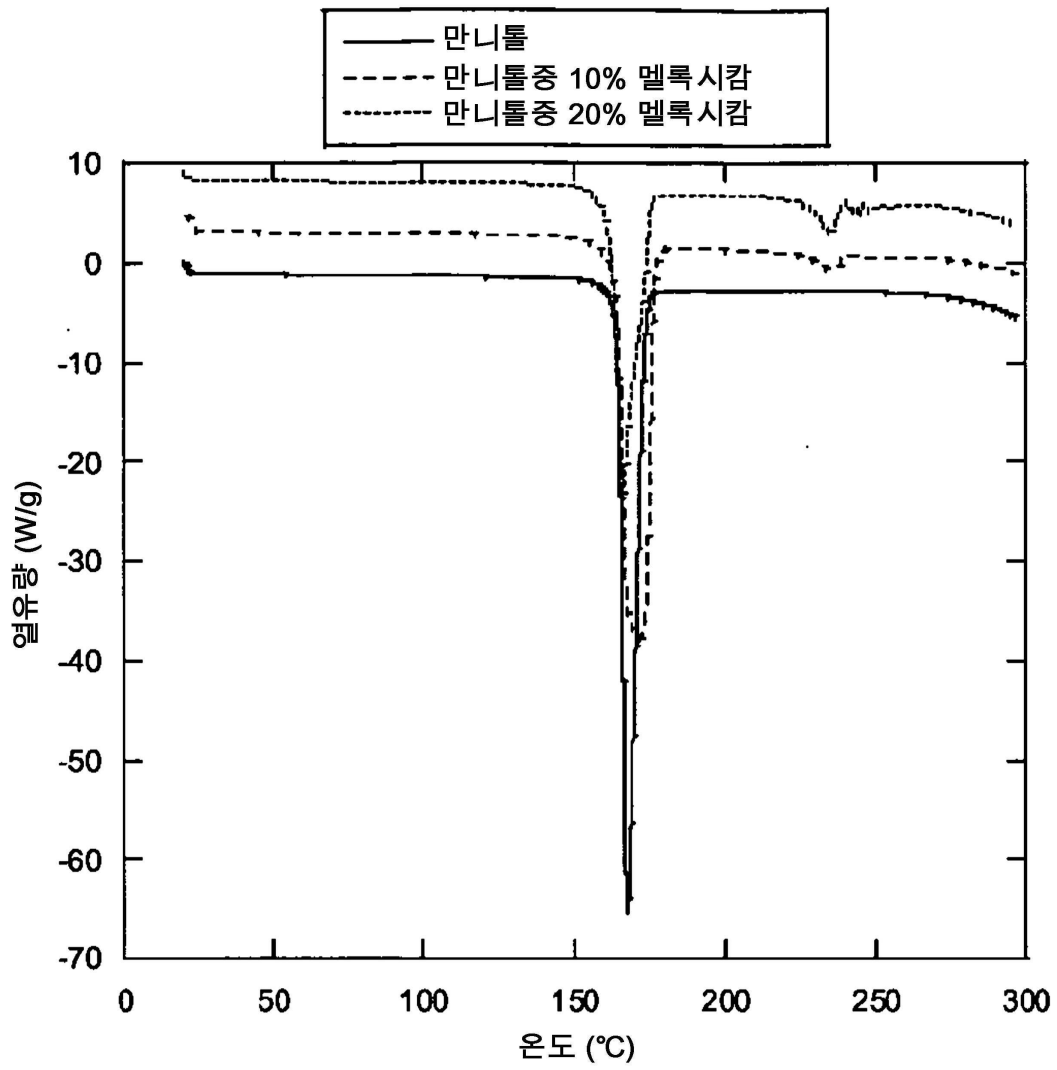
도면3



도면4

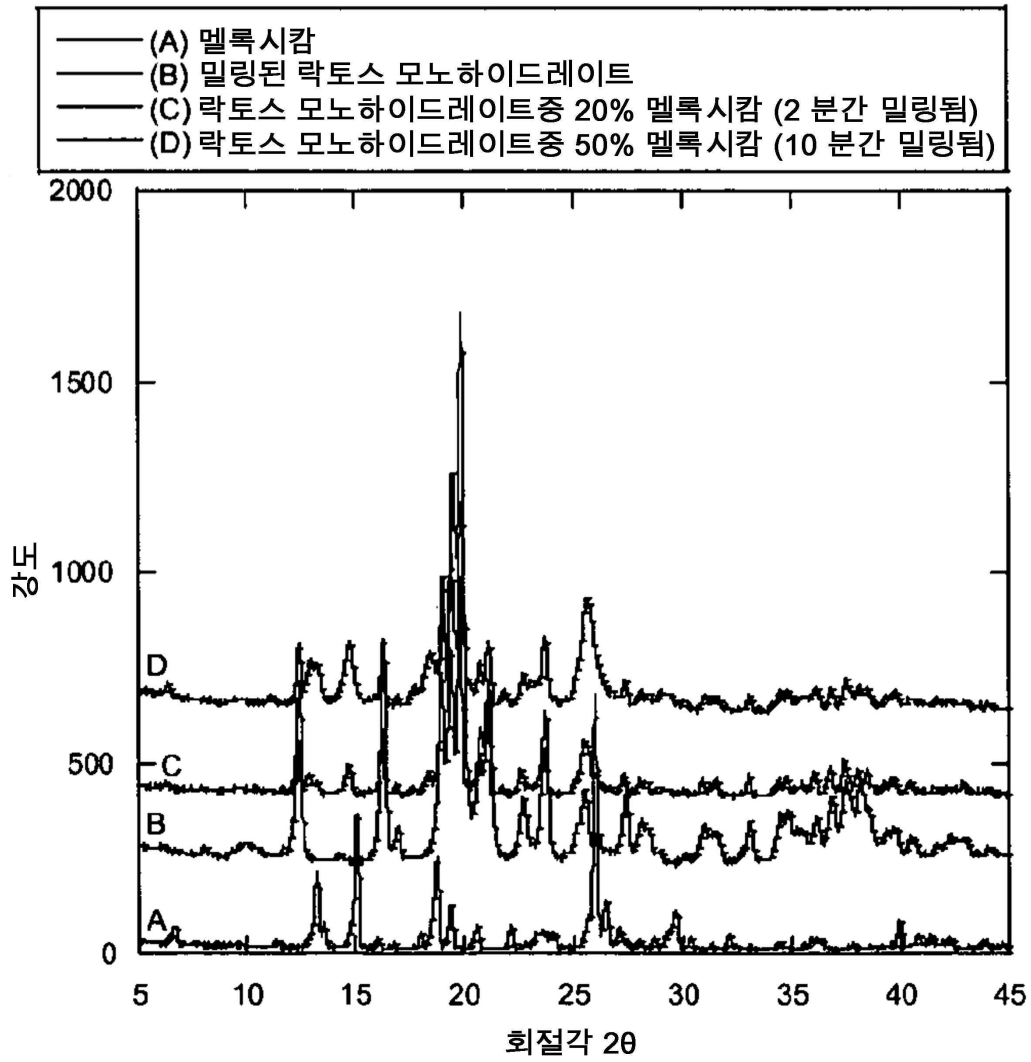


도면5

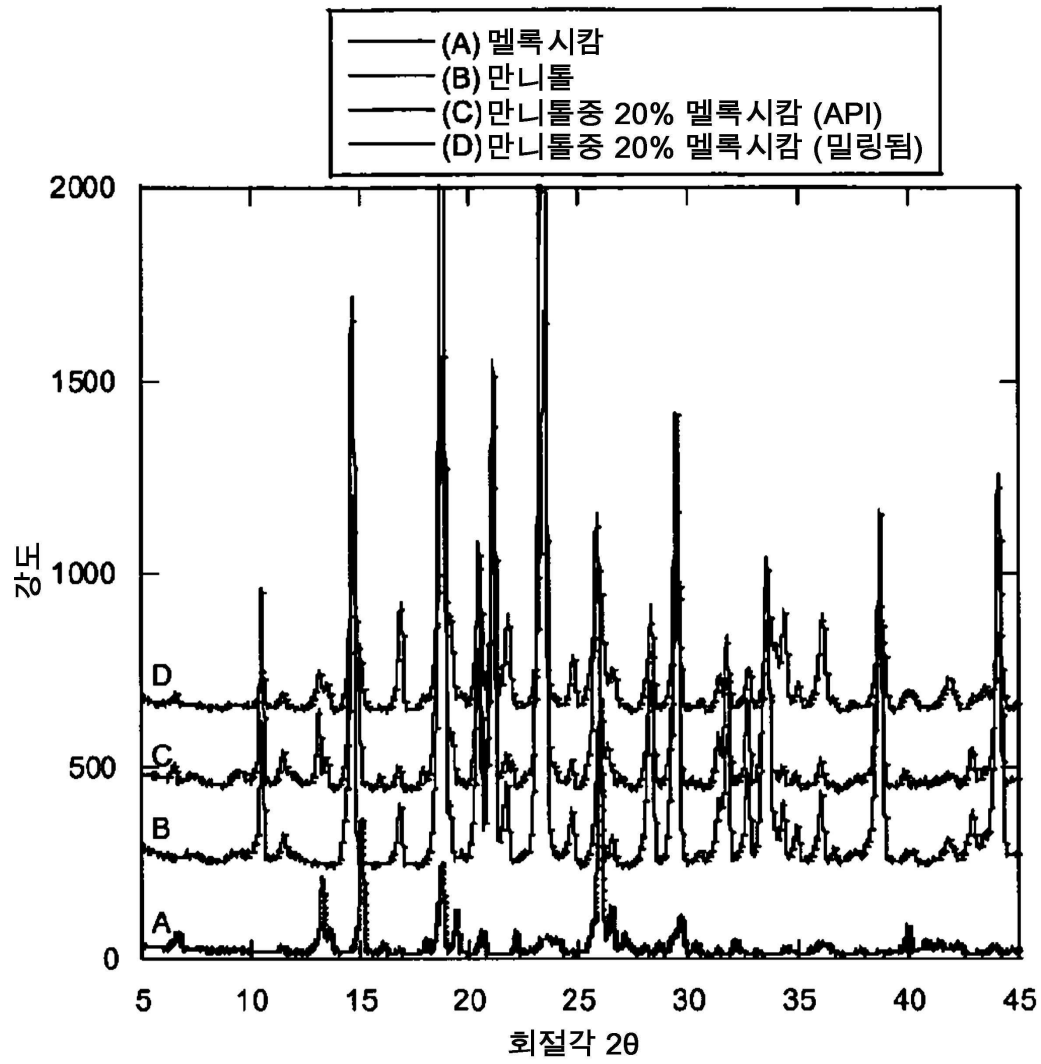




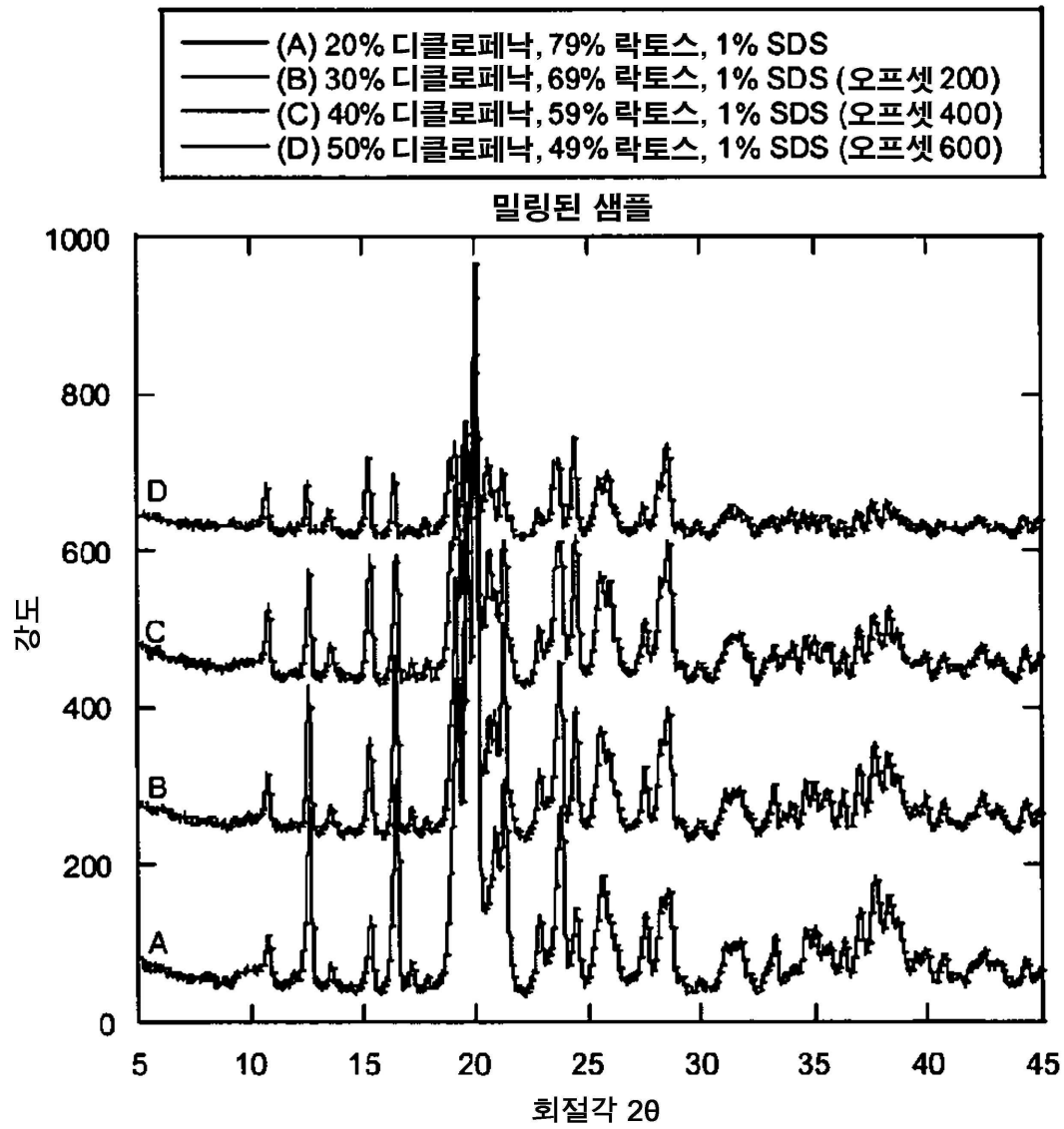
도면6



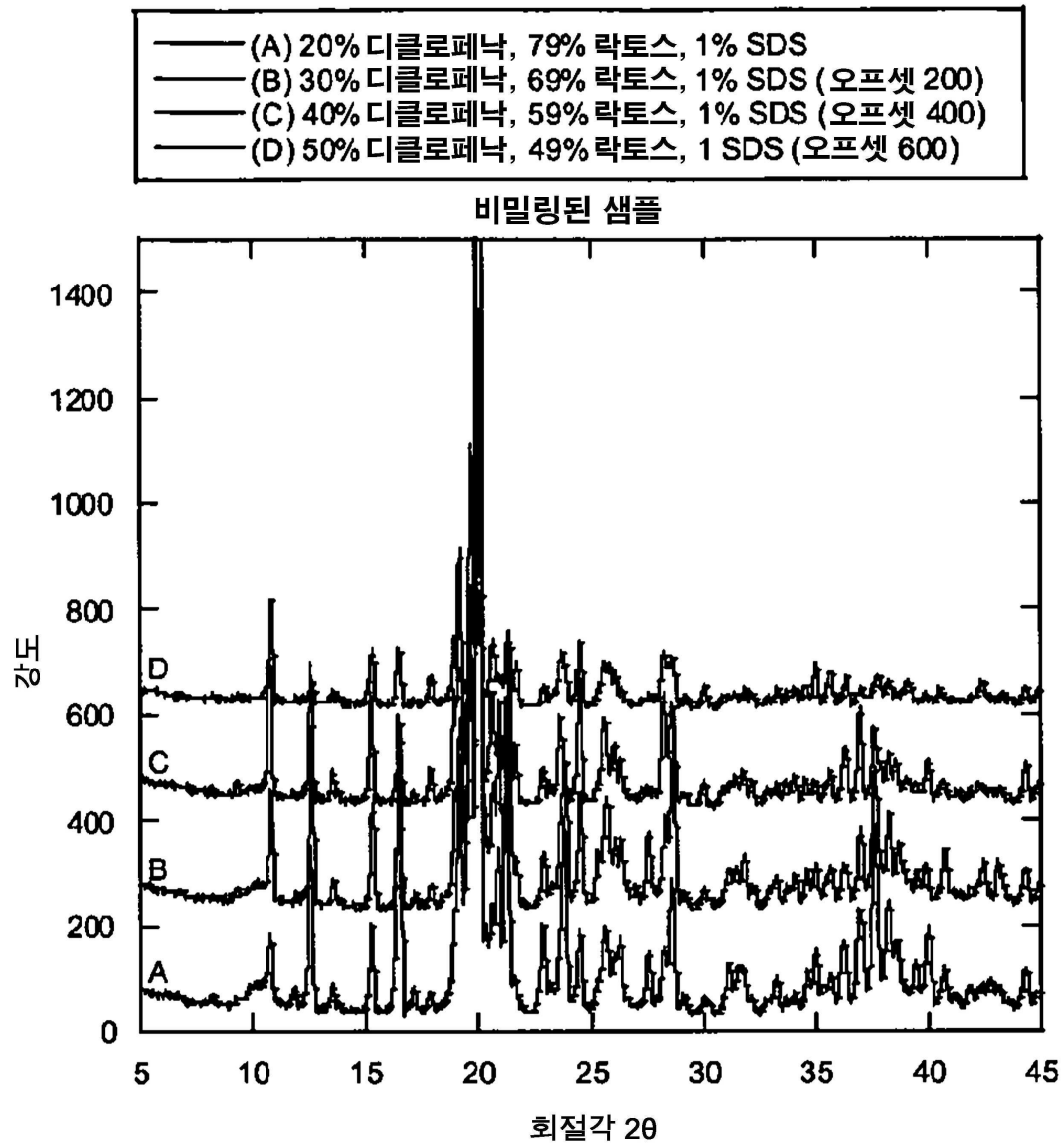
도면7



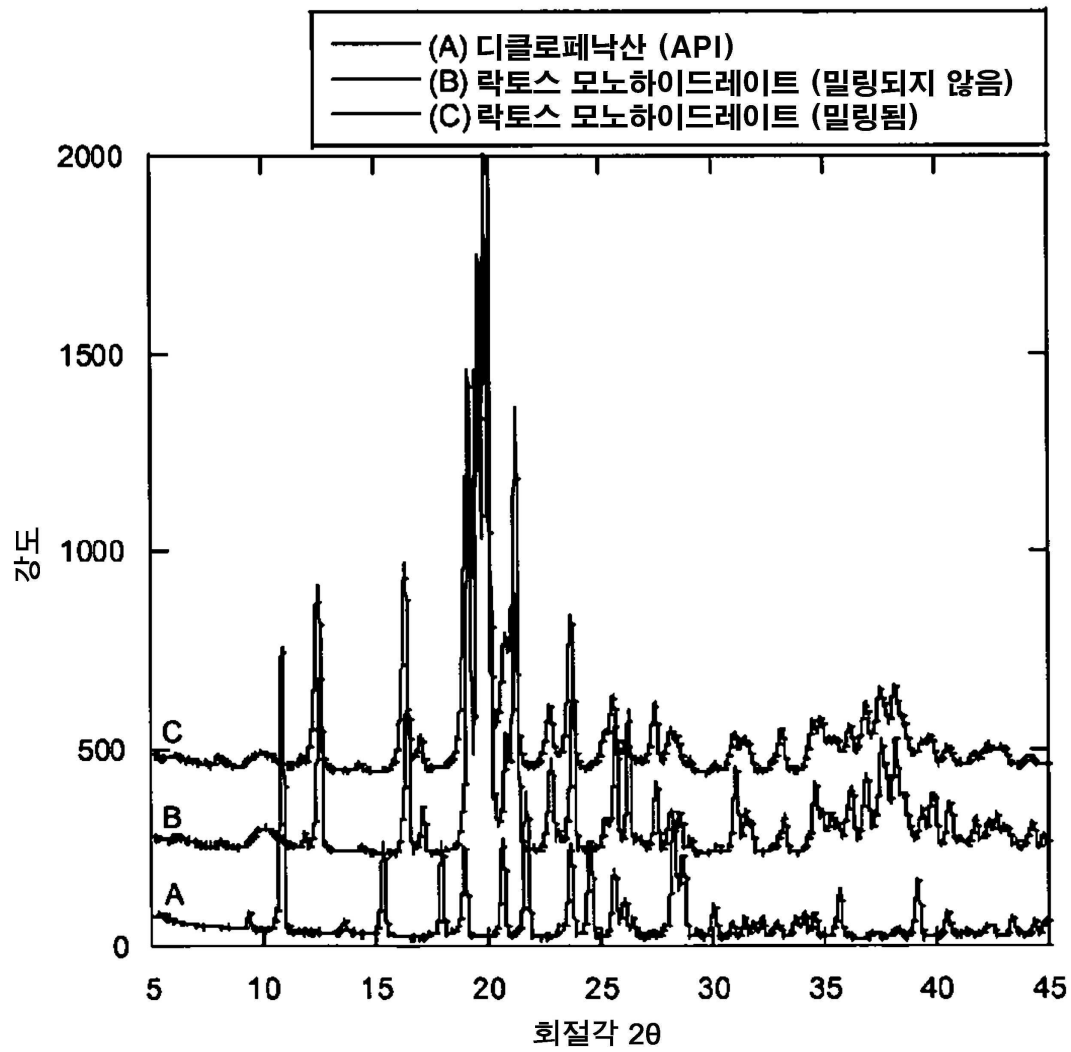
도면8



도면9



도면10





도면11

