

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2023년 10월 19일 (19.10.2023) WIPO | PCT



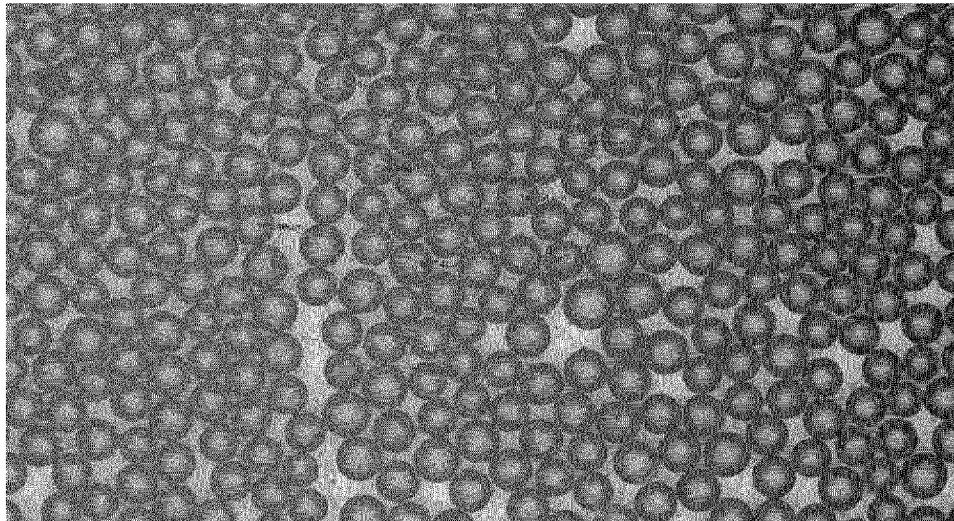
(10) 국제공개번호

WO 2023/200036 A1

- (51) 국제특허분류: *A61K 9/16* (2006.01) *A61K 31/365* (2006.01) 원구 양현로405번길 12, 티엘아이빌딩 6층, Gyeonggi-do (KR).
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 33/10* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2022/005969
- (22) 국제출원일: 2022년 4월 27일 (27.04.2022)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2022-0045778 2022년 4월 13일 (13.04.2022) KR
- (71) 출원인: (주)인벤티지랩 (INVENTAGE LAB INC.) [KR/KR]; 13403 경기도 성남시 중원구 둔촌대로388번길 24, 101호, 601호, 612호, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 김주희 (KIM, Ju Hee); 13438 경기도 성남시 중원구 양현로405번길 12, 티엘아이빌딩 7층, Gyeonggi-do (KR). 이상노 (LEE, Sang No); 13438 경기도 성남시 중
- (74) 대리인: 원대규 (WON, Dae Gyu); 08505 서울특별시 금천구 디지털로 121, 509호, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,

(54) Title: METHOD FOR PREPARING MICROPARTICLES CONTAINING MOXIDECTIN AND SUSTAINED-RELEASE INJECTABLE COMPOSITION COMPRISING MICROPARTICLES PREPARED BY SAME PREPARATION METHOD

(54) 발명의 명칭: 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 마이크로 입자를 포함하는 서방형 주사제 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to microparticles containing moxidectin and a method for preparing same. Unlike conventional drugs for preventing heartworm disease, which have a short half-life and require daily or monthly administration, when the microparticles containing moxidectin are administered, moxidectin is continuously released for 3 months or longer, and thus, a heartworm disease preventive effect can be maintained. In addition, by preparing microparticles having a constant average particle diameter and a narrow diameter distribution width, even when the microparticles are administered, the initial over-release of moxidectin is prevented, and the release of the drug is controlled so that a concentration of moxidectin effective for three months or longer can be kept constant, and when the microparticles are applied as an injection, foreign body sensation and pain can be reduced.

[다음 쪽 계속]



WO 2023/200036 A1

ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 목시택틴을 포함하는 마이크로 입자 및 이의 제조 방법으로, 종래 반감기가 짧아, 매일 또는 매달 투여해야 했던 종래의 심장사상충 예방약과 달리, 목시택틴을 포함하는 마이크로 입자를 투여할 경우, 3개월 이상 지속적으로 목시택틴이 방출되어, 심장사상충 예방 효과를 유지할 수 있다. 또한, 입자의 평균 직경이 일정하고, 직경의 분포 폭이 좁게 형성된 마이크로 입자를 제조하여, 상기 마이크로 입자를 투여하더라도, 목시택틴의 초기 과방출을 방지하고, 약물의 방출을 제어하여 3개월 이상 유효한 목시택틴의 농도를 일정하게 유지될 수 있도록 하며, 주사제로 적용 시 이물감 및 통증을 감소시킬 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 마이크로 입자를 포함하는 서방형 주사제 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 마이크로 입자를 포함하는 서방형 주사제 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 심장사상충(Heartworm Disease; HWD)은 모기에 의해 전염되는 *Dirofilaria immitis*라는 기생충으로 개, 고양이, 족제비에 감염된다. 이름에서 알 수 있듯이 심장사상충은 포유동물의 심장에 기생한다.
- [3] 심장사상충의 성충은 30cm까지 성장하며 주로 폐동맥과 우심실에 기생합니다. 성숙한 암컷, 수컷 심장사상충은 마이크로 필라리아(microfilariae, L1)라고 불리는 매우 작은 유충을 생산한다. 이러한 유충들이 감염된 동물의 혈액 속에 기생하며 모기를 통해 다른 동물에 감염된다. 모기의 몸 속으로 들어간 L1은 2주 후에는 감염능력을 가지게 되며, 감염 능력을 가진 유충은 다시 모기를 통해 다른 동물로 전해지게 된다. 다른 동물에 감염된 유충은 몇 단계 성장을 거쳐 3 내지 4달 후에는 폐동맥으로 이주하게 된다. 이렇게 성숙한 심장사상충 성충은 평균 5 내지 7년간 생존하며 암컷, 수컷 심장사상충은 생식을 통해 수많은 유충을 생산한다.
- [4] 감염된 동물의 심장과 폐동맥에는 심장사상충이 적게는 1마리부터 많게는 200마리까지 기생할 수 있다. 감염에 의해 폐동맥은 두꺼워지고 염증이 생겨 심장사상충을 피해 폐에 혈액을 보내기 위해 심장은 더 많은 일을 해야 한다. 또한 폐에도 염증이 발생한다. 감염된 심장사상충의 수가 적을 때는 특별한 증상이 없을 수 있지만 일반적으로 심장사상충에 감염된 동물은 초기 증상으로 운동 기피, 기침, 체중감소 등을 보일 수 있다. 감염이 심한 경우에는 심한 기침, 호흡 곤란, 심부전 등의 증상이 나타날 수 있다. 심장사상충에 감염된 동물이 이런 증상들을 보이면 심부전으로 인해 죽는 경우도 발생한다.
- [5] 진단을 통해 심장사상충에 감염된 것으로 확인될 경우, 비소계 약물(caparsolate)로 심장사상충 성충을 죽이거나, melarsomine을 이용하여 치료를 진행할 수 있다. 다만, 상기 치료제 모두, 주사 부위에 자극이 심하고 간과 신장에 어느 정도 손상을 입히는 부작용이 있다.
- [6] 이에, 심장사상충의 감염 전에 예방하는 것이 경제적이며 안전하다. 예방은 생후 6 내지 8주에 시행한다. 심장사상충 예방약에는 매일 먹이는 디에틸카바마진(diethylcarbamazine, DEC) 또는 매달 먹이는

이버멕틴(ivermectin), 밀베마이신(milbemycin), 목시텍틴(moxidectin), 세라멕틴(selamectin) 등이 있다. 예방약들은 올바르게 투여되면 모두 예방효과가 뛰어나지만, 매일 또는 매달 먹여야 하는 점에서, 실수로 몇 번 투여하는 것을 빼먹는 것만으로도 감염의 위험성에 노출될 수 있다.

- [7] 이에, 심장사상충을 예방할 수 있는 목시텍틴을 이용하여, 한번 투여로 인해 3개월 이상 약효를 유지시켜 투여 편의성을 개선한 심장사상충 예방약의 개발이 시급한 실정이다.
- [8] (선행기술문헌)
- [9] (특허문헌)
- [10] (특허문헌 1) KR10-2006-0005472 A1

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [11] 본 발명의 목적은 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 마이크로 입자를 포함하는 서방형 주사제 조성물을 제공하는 것이다.
- [12] 본 발명의 다른 목적은 입자의 성상이 매끈하고, 입자의 평균 직경이 균일하며 직경의 분포 폭이 좁게 형성된 마이크로 입자를 제조하여, 상기 마이크로 입자를 투여하더라도, 목시텍틴의 초기 과방출을 방지하고, 약물의 방출을 제어하여 3개월 이상 유효한 목시텍틴의 농도를 일정하게 유지될 수 있도록 하며, 주사제로 적용 시 이물감 및 통증을 감소시킬 수 있는 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법을 제공하는 것이다.
- [13] 본 발명의 다른 목적은 종래 반감기가 짧아, 매달 정기적으로 투여해야 했던 종래의 심장사상충 예방약과 달리, 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자를 투여할 경우, 3개월 이상 지속적으로 목시텍틴이 방출되어, 심장사상충 예방 효과를 유지할 수 있는 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [14] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법에 관한 것으로, 1) 생분해성 고분자 및 목시텍틴을 유기 용매에 용해시켜 유상 용액을 제조하는 단계; 2) 계면활성제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계; 3) 상기 1) 단계의 유상 용액을 직선 방향의 마이크로 채널로 주입하여, 흐르게 하는 단계; 4) 상기 2) 단계의 수상 용액을 상기 3) 단계의 유상 용액이 직선 방향으로 흐르는 마이크로 채널과 교차점을 형성할 수 있도록 양 측면 또는 일 측면에 형성된 마이크로 채널로 주입하여 흐르게 하며, 상기 유상 용액의 흐름과 수상 용액의 흐름이 교차하여, 목시텍틴을 균일하게 포함하는 마이크로 입자를 제조하는 단계; 5) 상기 4) 단계의 교차점에서 생성된 마이크로 입자를 수집하는 단계; 6) 상기 5) 단계에서 수집된 마이크로 입자를 교반하여, 상기 마이크로 입자에 존재하는 유기 용매를 증발시켜 제거하는 단계;

및 7) 상기 6) 단계의 마이크로 입자를 세척 및 건조하는 단계를 포함하며, 상기 생분해성 고분자의 고유 점도는 0.1 dl/g 내지 1 dl/g이며, 상기 마이크로 입자의 입자 평균 직경(MV)은 60 내지 110 μ m일 수 있다.

- [15] 상기 유상 용액 및 수상 용액의 유량 비는 1:45 이상일 수 있다.
- [16] 상기 마이크로 입자는 구형이며, 상기 마이크로 입자 내 목시텍틴을 균일하게 포함할 수 있다.
- [17] 상기 마이크로 입자의 변동계수(coefficient of variation, CV)는 5% 내지 20%일 수 있다.
- [18] 상기 마이크로 입자는 생분해성 고분자 및 목시텍틴을 2:1 내지 12:1의 중량 비율로 포함할 수 있다.
- [19] 상기 마이크로 입자는 목시텍틴을 3개월 이상 지속적으로 방출할 수 있다.
- [20] 상기 생분해성 고분자는 폴리락타이드(PLA)
폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산 및 이들의 혼합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [21] 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 목시텍틴을 포함하는 서방형 주사제 조성물은 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자 및 현탁 용액을 포함할 수 있다.

발명의 효과

- [22] 본 발명은 입자의 성상이 매끈하고, 입자의 평균 직경이 균일하며, 직경의 분포 폭이 좁게 형성된 마이크로 입자를 제조하여, 상기 마이크로 입자를 투여하더라도, 목시텍틴의 초기 과방출을 방지하고, 약물의 방출을 제어하여 3개월 이상 유효한 목시텍틴의 농도를 일정하게 유지될 수 있도록 하며, 주사제로 적용 시 이물감 및 통증을 감소시킬 수 있다.
- [23] 또한, 종래 반감기가 짧아, 매달 정기적으로 투여해야 했던 종래의 심장사상충 예방약과 달리, 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자를 투여할 경우, 3개월 이상 지속적으로 목시텍틴이 방출되어, 심장사상충 예방 효과를 유지할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [24] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 수상 용액 및 유상 용액의 유량비에 의해 형성된 에멀전에 대한 사진이다.
- [25] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 채널이 만나는 교차점에서 dripping 조건을 나타내는 경우와 jetting 현상에 의해 형성될 수 있는 에멀전에 대한 관념도이다.
- [26] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 채널이 만나는 교차점에서 dripping 조건을 나타내 제조한 마이크로 입자에 대한 SEM 사진이다.
- [27] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 채널이 만나는 교차점에서 jetting 조건을 나타내 제조한 마이크로 입자에 대한 SEM 사진이다.
- [28] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 dripping 조건에 의해 제조한 마이크로 입자

및 jetting 조건에 의해 제조한 마이크로 입자의 목시텍틴 방출 패턴에 대한 실험 결과이다.

- [29] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 목시텍틴 방출 패턴에 대한 실험 결과이다.
- [30] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 목시텍틴 방출 패턴에 대한 실험 결과이다.
- [31] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 목시텍틴 방출 패턴에 대한 실험 결과이다.
- [32] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [33] 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [34] 도 11은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [35] 도 12는 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [36] 도 13은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [37] 도 14는 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [38] 도 15는 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [39] 도 16은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [40] 도 17은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [41] 도 18은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [42] 도 19는 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [43] 도 20은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [44] 도 21은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [45] 도 22는 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [46] 도 23은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 SEM 측정 사진이다.
- [47] 도 24는 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자를 포함하는 주사제를 비글건에 투여하고, 측정된 혈중 목시텍틴의 농도에 대한 결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [48] 본 발명은 1) 생분해성 고분자 및 목시텍틴을 유기 용매에 용해시켜 유상 용액을 제조하는 단계; 2) 계면활성제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계; 3) 상기 1) 단계의 유상 용액을 직선 방향의 마이크로 채널로 주입하여, 흐르게 하는 단계; 4) 상기 2) 단계의 수상 용액을 상기 3) 단계의 유상 용액이 직선 방향으로 흐르는 마이크로 채널과 교차점을 형성할 수 있도록 양 측면 또는 일 측면에 형성된 마이크로 채널로 주입하여 흐르게 하며, 상기 유상 용액의 흐름과 수상 용액의 흐름이 교차하여, 목시텍틴을 균일하게 포함하는 마이크로 입자를 제조하는 단계; 5) 상기 4) 단계의 교차점에서 생성된 마이크로 입자를 수집하는 단계; 6) 상기 5) 단계에서 수집된 마이크로 입자를 교반하여, 상기 마이크로 입자에 존재하는 유기 용매를 증발시켜 제거하는 단계; 및 7) 상기 6) 단계의 마이크로 입자를 세척 및 건조하는 단계를 포함하며, 상기 생분해성

고분자의 고유 점도는 0.1 dl/g 내지 1 dl/g이며, 상기 마이크로 입자의 입자 평균 직경(MV)은 60 내지 110 μ m인 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법에 관한 것이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [49] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.
- [50] 본 발명의 일 실시예에 따른 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법은 1) 생분해성 고분자 및 목시텍틴을 유기 용매에 용해시켜 유상 용액을 제조하는 단계; 2) 계면활성제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계; 3) 상기 1) 단계의 유상 용액을 직선 방향의 마이크로 채널로 주입하여, 흐르게 하는 단계; 4) 상기 2) 단계의 수상 용액을 상기 3) 단계의 유상 용액이 직선 방향으로 흐르는 마이크로 채널과 교차점을 형성할 수 있도록 양 측면 또는 일 측면에 형성된 마이크로 채널로 주입하여 흐르게 하며, 상기 유상 용액의 흐름과 수상 용액의 흐름이 교차하여, 목시텍틴을 균일하게 포함하는 마이크로 입자를 제조하는 단계; 5) 상기 4) 단계의 교차점에서 생성된 마이크로 입자를 수집하는 단계; 6) 상기 5) 단계에서 수집된 마이크로 입자를 교반하여, 상기 마이크로 입자에 존재하는 유기 용매를 증발시켜 제거하는 단계; 및 7) 상기 6) 단계의 마이크로 입자를 세척 및 건조하는 단계를 포함하며, 상기 생분해성 고분자의 고유 점도는 0.1 dl/g 내지 1 dl/g이며, 상기 마이크로 입자의 입자 평균 직경(MV)은 60 내지 110 μ m일 수 있다.
- [51] 상기 1) 단계는 유상 용액을 제조하는 단계로, 목시텍틴 및 생분해성 고분자를 유기 용매에 용해시켜 유상 용액을 제조하는 단계로, 상기 생분해성 고분자는 폴리락타이드(PLA), 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리포스포진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시말레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA) 또는 폴리락타이드(PLA)이지만, 상기 예시에 국한되지 않는다.
- [52] 또한, 상기 유기 용매는 물과 섞이지 않는 것으로, 예를 들면, 클로로포름, 클로로에탄, 디클로로에탄, 디클로로메탄, 트리클로로에탄 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 것이며, 바람직하게는 디클로로메탄이지만, 예시에 국한되는 것은 아니며, 생분해성 고분자 및 목시텍틴을 용해시킬 수 있는 유기 용매로, 상기 예시에 국한되지 않고, 당업자가 쉽게 선택할 수 있는 유기 용매라면 모두 사용 가능하다고 할 것이다.
- [53] 상기 1) 단계는 목시텍틴 및 생분해성 고분자를 용해시킨 유상 용액을

제조하는 것으로, 용매는 상기에 기재한 바와 같이, 유기 용매를 사용한다. 이는 목시텍틴 및 생분해성 고분자의 용해 특성을 이용하여, 유기 용매를 사용하여 완전히 용해시킨다. 보다 구체적으로 목시텍틴 및 생분해성 고분자를 유기 용매에 용해시켜 유상 용액으로 제조하였다.

- [54] 상기 유상 용액은 생분해성 고분자 및 목시텍틴의 중량 비율은 2:1 내지 12:1이며, 4:1 내지 10:1이며, 9:1일 수 있다. 상기 범위 내에서 혼합하여 사용 시, 생분해성 고분자의 분해에 의해 목시텍틴이 장시간 지속적으로 방출될 수 있다.
- [55] 상기 목시텍틴 및 생분해성 고분자의 중량 비율이 1:2 미만인 경우, 즉 생분해성 고분자를 상기 중량 비율보다 미만으로 포함하는 경우에는 목시텍틴의 중량에 비해 생분해성 고분자의 중량 비율이 적어, 구형의 생분해성 고분자 입자에 목시텍틴이 고르게 분포하여 포함되고 있는 형태의 마이크로 입자의 제조가 어려운 문제가 발생하며, 생분해성 고분자 및 목시텍틴의 중량 비율이 1:12을 초과하는 경우, 즉 생분해성 고분자를 상기 중량 비율보다 초과하여 포함하는 경우에는, 서방성 입자 내 목시텍틴 함량이 적어 원하는 농도의 약물투여를 위해 많은 양의 서방성 입자를 투여해야 하는 문제가 발생할 수 있다.
- [56] 보다 구체적으로, 상기 유상 용액 내의 생분해성 고분자는 10 내지 20 중량% 포함하며, 바람직하게는 10 내지 15 중량%이며, 보다 바람직하게는 15 중량%이나, 상기 예시에 국한되지 않는다.
- [57] 상기 2) 단계는 수상 용액을 제조하는 단계로, 계면활성제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조한다. 상기 계면활성제는 생분해성 고분자 용액이 안정한 에멀전 형성을 도울 수 있는 것이라면 제한 없이 사용 가능하다. 구체적으로는 비이온성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 것이며, 더욱 구체적으로 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 레시틴, 젤라틴, 폴리비닐알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 라우릴 황산 나트륨, 스테아르산 나트륨, 에스테르 아민, 리니어 디아민, 패티 아민 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 것이며, 바람직하게는 폴리비닐알코올이지만, 예시에 국한되지는 않는다.
- [58] 상기 수상 용액에 포함되는 계면활성제는 0.1 내지 1.0 중량%, 0.2 내지 0.5 중량% 또는 0.25 중량%로 포함될 수 있다. 나머지는 모두 물이다.
- [59] 상기 3) 단계는 웨이퍼 또는 유기 기관 상에 형성된 마이크로 채널로 유상 용액 및 수상 용액을 주입하여, 흐르게 하는 단계이다.
- [60] 종래 본 발명과 동일한 마이크로 입자를 제조하기 위해 사용되었던 마이크로 채널은 실리콘 웨이퍼 상에 7개의 마이크로 채널을 형성하여 제조하였다. 상기 마이크로 채널은 수상 용액을 흐르게 하는 채널, 유상 용액을 흐르게 하는 채널 및 상기 수상 용액 및 유상 용액이 교차점을 형성한 후, 생성된 에멀전이

이동하는 채널을 포함할 수 있다.

- [61] 다만, 상기 종래 실리콘 웨이퍼 상에 총 7개의 채널이 형성되는 칩의 경우, 작은 수의 마이크로 채널이 형성되어 있어, 7개의 마이크로 채널을 이용하여 동시에 마이크로 입자를 제조 시에, 유상 용액 및 수상 용액의 유압을 조절하여 동일한 크기의 마이크로 입자의 제조가 가능하였다.
- [62] 다만, 상기 칩에 형성되는 마이크로 채널의 수가 증가할수록, 유상 용액 및 수상 용액의 유압을 조절하는 방식으로 크기가 균일한 마이크로 입자의 제조가 쉽지 않은 문제가 있다.
- [63] 즉, 한 평면 상에 10개 이상의 마이크로 채널을 형성하는 경우, 1번 채널에서 10번 채널까지 수상 용액 및 유상 용액의 유압을 동일하게 공급하는 것이 용이하지 않고, 각 마이크로 채널 내 유압 분배의 불균일성으로 인해 제조된 마이크로 입자의 크기 및 입도 분포가 상이한 문제가 발생하였다.
- [64] 이에, 본 발명에서는 10개 이상의 마이크로 채널이 형성된 칩에서도 균일한 크기의 마이크로 입자로의 제조가 가능하게 하기 위해, 상기 유상 용액 및 수상 용액의 채널 내 유입되는 유체의 유량 비를 1:45 이상으로 유지하는 것을 특징으로 한다.
- [65] 구체적으로, 유상 용액의 유량을 110 $\mu\text{l}/\text{min}$ 으로 조절하는 경우, 수상 용액은 5,000 $\mu\text{l}/\text{min}$ 의 유량을 나타내는 경우, 교차점에서 균일한 에멀전의 제조가 가능하다.
- [66] 상기와 같이 마이크로 채널을 이용하여 마이크로 입자를 제조하는 것은 미세 유체법(microfluidics)을 활용한 것으로, 상기 미세유체법은 미세유체 공학기술을 이용하여 균질한 직경 분포를 가지는 마이크로 입자를 제조하는 기술로서 유상 용액 및 수상 용액의 극성 차이를 이용하는 것으로, 마이크로 단위의 채널을 통과할 때, 유체 간의 반발력을 통해 에멀전을 생성하는 기술이다.
- [67] 기존 단일 채널 또는 10개 내외 채널의 칩을 사용하였을 때는 채널 내 주입되는 유상 용액 및 수상 용액의 압력(공압) 비를 조절하여 유량 컨트롤이 가능하였지만 다수 채널의 집적칩을 사용할 때는 채널로 주입되는 유상 용액 및 수상 용액의 압력이 아닌 유상 용액 및 수상 용액의 유량 비의 조절이 중요하다.
- [68] 유상 용액 및 수상 용액의 유량 비에 따라 마이크로 채널을 이용한 마이크로 입자의 제조가 가능한지 여부가 차이가 나타난다. 상기 마이크로 채널에 흐르는 유체가 라미나 흐름(laminar flow)를 형성하여 채널이 만나는 교차점(junction) 부분에서 유체의 반발력에 의해 일정하게 끊어지면 dripping 조건을 나타내지만 유상 용액 및 수상 용액의 유량 비가 본 발명의 범위를 벗어나는 경우는, dripping 이 아닌 jetting 현상에 의해 균일하게 에멀전이 제조되지 않는다.
- [69] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 수상 용액 및 유상 용액이 유량비의 범위 내에 포함되어, 채널이 만나는 교차점에서 dripping 조건을 나타내는 경우에 형성된 에멀전에 대한 사진이다.
- [70] 도 1에 나타낸 에멀전은 입자의 크기가 170 내지 190 μm 로 균일하게 분포하고

- 있고, 완전한 구형이며 표면이 매끈한 형태임을 확인할 수 있다.
- [71] 반면, 도 2는 채널이 만나는 교차점에서 dripping 조건을 나타내는 경우와 jetting 현상에 의해 형성될 수 있는 에멀전에 대한 관념도이다.
- [72] 상기와 같이 dripping 되는 경우는 도 1과 같이 균일한 직경을 갖는 에멀전을 형성하는 것을 확인할 수 있으나, jetting 되는 경우는 상이한 직경을 갖는 에멀전을 형성하는 것을 확인할 수 있다.
- [73] 상기, 유상 용액 및 수상 용액의 유량비는 1:45 이상이며, 1:45 내지 1:125일 수 있다. 상기 1:45 이하가 될 경우에는 jetting이 되어 CV 10% 이하의 균일한 크기분포를 가지지 못하며, 1:45보다 수상의 비율이 더 커져서 1:125 이상이 될 경우에는 모두 dripping이 되어 적합한 크기분포를 가지겠지만 수상의 비율이 커지면 커질수록 사용되는 수상 용액의 양이 증가하여 제조수량에 있어 문제가 발생할 수 있다.
- [74] 보다 구체적으로, 상기 마이크로 채널은 유리 기판, 실리콘 웨이퍼 또는 고분자 필름으로 이루어진 균으로부터 선택된 소재에 형성될 수 있으나, 상기 소재의 예시는 상기 예시에 국한되지 않고, 마이크로 채널의 형성이 가능한 소재는 모두 사용 가능하다.
- [75] 상기 고분자 필름은 폴리이미드(Polyimide), 폴리에틸렌(Polyethylene), 플루오르화에틸렌프로필렌(Fluorinated ethylene propylene), 폴리프로필렌(Polypropylene), 폴리에틸렌 테레프탈레이트(Polyethylene terephthalate), 폴리에틸렌 나프탈레이트(Polyethylene naphthalate), 폴리술폰(Polysulfone) 및 이들의 혼합으로 이루어진 균으로부터 선택될 수 있으나, 상기 예시에 국한되지 않는다.
- [76] 일 예시로, 실리콘 웨이퍼에 e-beam evaporator를 이용하여 알루미늄을 증착하며, 포토리소그래피(photolithography) 기법을 이용하여 포토레지스트(photoresist)를 알루미늄 위에 패터닝한다. 이후, 포토레지스트를 마스크로 이용하여 알루미늄 식각(etching)하고, 포토레지스트를 제거한 후 알루미늄을 마스크로 하여 실리콘을 DRIE(deep ion reactive etching)로 에칭하고, 알루미늄 제거 후 웨이퍼 위에 유리를 양극 접합하여 밀봉하여, 상기의 마이크로 채널을 제조한다.
- [77] 상기의 마이크로 채널은 평균 직경이 160 내지 200 μm 이며, 바람직하게는 180 μm 이지만, 예시에 국한되지 않는다. 마이크로 채널의 평균 직경이 160 μm 이하인 경우 제조되는 마이크로 입자의 직경이 50 μm 미만으로 작은 마이크로 입자가 제조될 가능성이 있어 유효한 약물의 방출 및 생체내 흡수에 영향을 미칠 수 있다.
- [78] 또한, 마이크로 채널의 평균 직경이 200 μm 이상인 경우 제조된 마이크로 입자의 평균 크기가 120 μm 초과하게 되고, 주사제로 투여 시 이물감 및 통증이 증가될 수 있으며 마이크로 채널의 직경이 커질수록 제조된 입자의 입도분포가 커져 균일한 입도의 마이크로 입자를 제조하기 어렵다.

- [79] 또한, 상기 마이크로 채널의 평균 직경은 입자의 평균 직경과 밀접하게 관련되지만, 유상 용액 및 수상 용액의 유량비($\mu\text{l}/\text{min}$)와도 밀접한 관련이 있다.
- [80] 또한, 상기 마이크로 채널의 단면 폭(w) 및 단면의 높이(d)는 제조되는 마이크로 입자의 평균 직경(d')과 밀접한 관련이 있다. 상기 마이크로 채널 단면의 폭(w)은 마이크로 입자의 평균 직경(d')에 대해 0.7 내지 1.3의 비율 범위이며, 마이크로 채널 단면의 높이(d)는 마이크로 입자의 평균 직경(d')에 대해 0.7 내지 1.3의 비율 범위이다.
- [81] 즉, 제조하고자 하는 마이크로 입자의 평균 직경(d')이 결정되면, 이에 따라, 마이크로 채널 단면의 폭(w) 및 높이(d)의 길이는 d' 의 0.7 내지 1.3의 비율 범위로 설정해야만, 원하는 크기의 마이크로 입자로의 제조가 가능하다.
- [82] 상기 3) 단계는 유상 용액 및 수상 용액을 교차점이 형성된 제1 마이크로 채널 및 제2 마이크로 채널로 상기 유량 조건 하에서, 흐르게 하는 것이다.
- [83] 즉, 유상 용액은 제1 마이크로 채널을 따라 흐르며, 수상 용액은 상기 제1 마이크로 채널과 교차점을 형성하도록 성형된 제2 마이크로 채널을 따라 흘러, 유상 용액의 흐름과 만나게 된다.
- [84] 보다 구체적으로, 상기 유상 용액을 제1 마이크로 채널에 주입 시, 유량 및 상기 수상 용액을 제2 마이크로 채널로 주입하는 경우, 유상 용액 및 수상 용액의 유량비는 1:45 이상이며, 1:45 내지 1:125일 수 있다.
- [85] 앞서 설명한 바와 같이 종래 마이크로 입자를 제조하기 위해서는 유압을 제어하여, 일정한 직경을 갖는 마이크로 입자로의 제조가 가능하였으나, 10개 이상의 마이크로 채널이 집적된 칩의 경우는 유압의 제어를 통해 균일한 직경을 갖는 마이크로 입자로의 제조가 불가능하다. 이에 유상 용액 및 수상 용액의 유량 비를 조절하여 균일한 직경을 갖는 마이크로 입자로의 제조가 가능하다.
- [86] 상기와 같이, 유상 용액 및 수상 용액의 유량을 다르게 하면, 유상 용액의 흐름과 수상 용액의 흐름이 만나는 지점에서 상대적으로 더 큰 유량을 가지는 수상 용액이 유상 용액을 압축하게 되고, 이때 유상 용액 및 수상 용액의 반발력으로 인해 **dripping** 현상이 나타나게 되어, 생분해성 고분자 및 목시텍틴이 균일하게 분포하는 구형상의 마이크로 입자를 생성하게 된다. 상기 마이크로 입자는 보다 구체적으로, 구형의 생분해성 고분자에 목시텍틴이 고르게 분포되어 있는 형태의 마이크로 입자를 형성하게 된다.
- [87] 상기 4) 단계는, 마이크로 입자를 수집하는 단계로 수상 용액이 담긴 수조 내에서 마이크로 입자를 수집하여, 초기 생성된 마이크로 입자들 간의 뭉치는 현상(**aggregation**)을 방지한다.
- [88] 상기 4) 단계는 상기 2) 단계에서 제조한 수상 용액, 즉 계면활성제 및 물의 혼합 용액을 이용하는 것으로, 수상 용액을 상기 2) 단계에서 제조한 이후, 일부는 마이크로 채널로 주입시키고, 다른 일부는 4) 단계의 수조로 이동시켜, 수집된 마이크로 입자들 간의 뭉치는 현상을 방지하는데 이용된다.
- [89] 상기 5) 단계는, 수조 내에서 수집된 마이크로 입자에 존재하는 유기 용매를

제거하기 위한 단계로, 일정한 온도 조건 및 교반 속도로 교반하여, 마이크로 입자의 내부에 존재하는 유기 용매를 증발시켜 제거한다. 이때, 교반 조건은 5-1) 15 내지 20°C에서 50 내지 70분 동안 150 내지 350rpm의 속도로 1차 교반하는 단계; 및 5-2) 20 내지 30°C에서 50 내지 70분 동안 250 내지 450rpm의 속도로 2차 교반하는 단계; 및 5-3) 40 내지 60°C에서 3 내지 9시간 동안 450 내지 650rpm의 속도로 3차 교반하는 것이다.

- [90] 상기 교반 속도는 1차 및 2차 교반 단계는 온도 조건 및 교반 진행 시간을 달리하여, 교반 공정을 진행한다.
- [91] 상기와 같이, 온도 조건을 1차 교반 공정에 비해 2차 교반 공정에서 상승시켜 교반하는 것을 특징으로 하며, 온도를 단계적으로 상승시킴에 따라, 마이크로 입자의 내부에 존재하는 유기 용매의 증발 속도를 조절할 수 있다. 즉, 마이크로 입자의 내부에 존재하는 유기 용매를 서서히 증발시켜, 마이크로 입자를 제조할 수 있다.
- [92] 유상 용액 및 수상 용액이 마이크로 채널을 흐를 때의 온도 또한 15 내지 20°C이며, 바람직하게는 17°C이다. 즉, 마이크로 채널을 흐르고, 교차점을 형성하여 마이크로 입자를 생성한 이후, 수집된 마이크로 입자를 1차 교반할 때까지는 일정하게 15 내지 20°C로 저온을 유지한다. 마이크로 입자의 제조 과정에서 저온을 유지해야만, 구형의 입자를 제조 및 유지가 가능하다. 즉, 저온 조건이 아닌 경우에는 일정한 구형상의 입자를 제조하기 어려운 문제가 발생한다.
- [93] 이후, 2차 교반 공정은 온도를 점진적으로 상승시키고, 교반 시간을 늘려, 마이크로 입자의 내부에 존재하는 유기 용매가 서서히 표면으로 이동하여, 표면에서 유기 용매가 증발됨에 따라, 마이크로 입자의 성상에 미치는 영향을 최소화할 수 있다. 즉, 급격하게 유기 용매가 증발되는 경우, 유기 용매의 증발에 의해 마이크로 입자의 표면이 매끈하지 못하고, 기공이 형성되는 문제가 발생할 수 있다. 이러한 문제를 방지하고자, 상기와 같이 온도 조건을 점진적으로 상승시키고, 교반 공정을 진행하는 시간 또한 증가시켜, 유기 용매의 증발 속도를 조절할 수 있고, 이러한 유기 용매의 증발 속도 조절로 인해, 제조된 마이크로 입자의 표면 성상을 제어할 수 있다.
- [94] 상기 3차 교반 공정은 에멀전 내 유기용매가 외부 수상으로 추출된 이후 외부 수상을 유기용매 끓는점 근처의 온도로 높여 교반함으로써 포화된 유기용매를 수상으로부터 제거하여 마이크로 입자 내 잔여 유기용매 제거가 용이하게 한다.
- [95] 마지막으로 상기 6) 단계는, 마이크로 입자를 세척 및 건조하는 단계로, 교반하여 표면의 유기 용매를 모두 제거한 마이크로 입자를 제균 여과된 정제수로 수 차례 세척하여 마이크로 입자에 잔존하는 계면활성제를 제거하고, 이후 동결 건조한다.
- [96] 최종적으로 생성된 마이크로 입자는 구형의 생분해성 고분자로 이루어진 마이크로 입자에 목시텍틴이 고르게 분포되어 있는 형태이며, 생분해성 고분자

및 목시텍틴을 2:1 내지 12:1의 중량 비율로 포함한다.

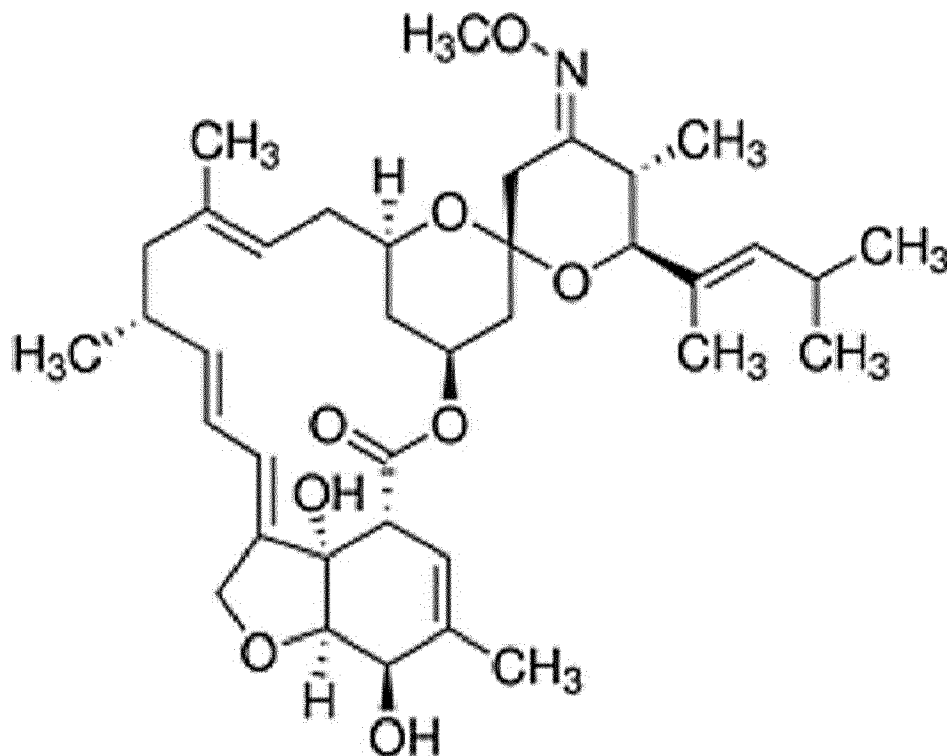
[97] 상기 마이크로 입자 내에 포함된 목시텍틴 및 생분해성 고분자의 중량 비율은 유상 용액에서의 중량 비율과 동일한데, 이는 마이크로채널을 통과하여 유상 에멀전 입자를 제조하고, 에멀전 내 유기 용매를 모두 제거함에 따라, 유상 용액 내에서의 중량 비율과 동일한 비율로 목시텍틴 및 생분해성 고분자를 함유한 마이크로 입자를 제조할 수 있다.

[98] 본 발명의 일 실시예에 따른 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자는 목시텍틴 및 생분해성 고분자를 포함하는 마이크로 입자이며, 상기 생분해성 고분자의 고유 점도는 0.1 dl/g 내지 1 dl/g이며, 상기 마이크로 입자의 평균 직경은 60 내지 110 μ m일 수 있다.

[99] 본 발명의 목시텍틴은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물로, 동물의 심장사상충 예방약으로 사용되는 물질을 의미한다.

[100] [화학식 1]

[101]



[102] 상기 마이크로 입자는 구형이며, 매끈한 표면을 갖는 것을 특징으로 한다.

[103] 또한, 상기 마이크로 입자는 생분해성 고분자 및 목시텍틴을 포함하며, 생분해성 고분자 및 목시텍틴이 균일하게 혼합하는 것을 특징으로 하며, 상기 마이크로 입자 내 목시텍틴이 균일하게 분포되어 있다.

[104] 상기 마이크로 입자는 주사제의 형태로 이용되는 것으로, 상기 마이크로 입자는 동물에 주사되어 체내로 주입될 수 있다. 상기 동물의 체내로 주입된 마이크로 입자는 생분해성 고분자가 분해됨에 따라, 목시텍틴이 서서히 방출될 수 있다.

[105] 상기 본 발명의 마이크로 입자에 의한 목시텍틴의 방출은, 표면의 생분해성

고분자가 분해되며, 목시텍틴이 방출되기 시작하고, 이후 마이크로 입자의 내부로 복수의 홀(hole)이 형성되면, 상기 마이크로 입자의 내부에 포함된 목시텍틴이 동물의 체내로 방출될 수 있다.

- [106] 상기와 같은 목시텍틴의 방출로 인해, 본 발명의 마이크로 입자는 동물의 체내에서 목시텍틴을 3개월 이상 방출할 수 있으며, 바람직하게는 6개월 동안 또는 12개월 동안 지속적으로 목시텍틴을 방출할 수 있다.
- [107] 상기 목시텍틴의 방출은, 심장 사상충의 치료 또는 예방을 위한 농도 범위 이상일 수 있다. 즉, 단순히 목시텍틴을 장시간 지속적으로 방출하는 것이 아닌, 실질적으로 목시텍틴에 의한 약효를 발휘할 수 있는 혈중 농도 이상으로 지속적으로 방출되는 것을 의미한다.
- [108] 상기와 같이 본 발명의 마이크로 입자에 의한 지속적인 목시텍틴의 방출 및 심장사상충의 예방 효과를 나타낼 수 있는 것은, 앞서 설명한 마이크로 입자의 평균 직경, 후술할 변동계수(CV) 및 생분해성 고분자의 고유 점도에 의한 것이다.
- [109] 본 발명의 마이크로 입자는 평균 직경(MV)이 60 내지 110 μm 이며, 60 내지 100 μm 이며, 70 내지 100 μm 일 수 있다. 상기 범위 내에서 사용 시, 원하는 기간 동안 목시텍틴의 방출 효과를 나타낼 수 있고, 주사로 투여 시 이물감이 없이 투여가 가능하며, 체내에서 대식세포에 의해 흡수작용을 방지할 수 있다.
- [110] 상기 마이크로 입자는 변동계수(coefficient of variation, CV)가 5% 내지 20%이며, 6% 내지 19%이며, 7% 내지 18.5%이며, 8% 내지 18.5%일 수 있다. 상기 변동계수는 입자 크기 분포도의 단분산도(monodispersity)를 나타내는 값으로, CV 값이 작을수록 입자의 크기가 균일함을 의미한다.
- [111] 상기 변동계수는 하기 식 2에 의해 계산될 수 있다.
- [112] [식 2]
- [113] (직경의 표준편차/직경의 평균값)*100
- [114] 상기 범위 내의 변동계수를 갖는 마이크로 입자를 포함함에 따라, 목시텍틴의 방출 패턴을 제어할 수 있다. 또한, 후술하는 바와 같이, 본 발명의 마이크로 입자를 제조하는 방법에 의해서 제조 시, 균일한 크기의 마이크로 입자로 제조가 가능하며, 이로 인해, 서로 다른 생분해성 고분자를 포함하는 마이크로 입자를 제조하고, 이를 혼합하여 사용이 가능할 수 있다.
- [115] 목시텍틴과 같은 약물을 포함하는 마이크로 입자는, 앞서 설명한 바와 같이 생분해성 고분자가 체내에서 분해되어, 약물을 방출할 수 있다. 이에, 상기 마이크로 입자는 균일한 크기로 포함되어야, 원하는 기간 동안 약물을 지속적으로 방출할 수 있다.
- [116] 구체적으로, 마이크로 입자가 다양한 크기로 분포하는 경우, 입자가 작은 마이크로 입자는 체내에서 빠르게 분해되거나, 대식 세포에 의해 약물의 방출을 나타내지 못하는 문제가 있다. 즉, 입자의 크기가 작은 마이크로 입자는 약물을 방출하더라도, 체내에서 초기에만 작용하고 장시간 약물 방출이 불가능하다.

- [117] 또한, 마이크로 입자의 크기가 큰 경우에는, 초기 약물의 방출 효과가 미비하고, 너무 오랜 시간 동안 약물이 방출될 수 있다. 상기 마이크로 입자는 원하는 기간 동안 약물을 방출하고자 하는 것으로, 원하는 기간 이상으로 약물이 방출되는 경우에는 약물의 방출 패턴을 조절하지 못해, 반복 투약에 어려움이 발생할 수 있다.
- [118] 다양한 크기를 갖는 마이크로 입자는, 앞서 설명한 바와 같이 작은 크기의 마이크로 입자 및 큰 크기의 마이크로 입자를 모두 포함하는 것이다. 즉, 마이크로 입자의 크기를 조절하지 못함을 의미하는 것으로, 이는 약물의 방출 시간을 조절하지 못함을 의미하는 것으로 1회 사용이 아닌 지속적인 사용에 어려움이 발생할 수 있다.
- [119] 본 발명의 마이크로 입자는 입자의 평균 직경(MV)이 60 내지 110 μ m이며, 변동계수가 5% 내지 20%인 것을 특징으로 한다. 이는 평균 직경 범위 내에 마이크로 입자가 분포하는 것을 의미하는 것으로, 직경이 균일한 마이크로 입자만을 포함하는 것을 의미한다.
- [120] 상기와 같이 균일한 크기의 마이크로 입자를 포함함에 따라, 동물의 체내로 주입하여, 초기 목시텍틴의 과방출을 방지하고, 3개월 동안, 6개월 동안 또는 12개월 동안 목시텍틴의 방출 효과를 나타낼 수 있다.
- [121] 상기 생분해성 고분자는 폴리락타이드(PLA), 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산 및 이들의 혼합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [122] 상기 생분해성 고분자는 바람직하게는 폴리락타이드(PLA), 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA) 및 이들의 혼합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [123] 구체적으로, 폴리락타이드(PLA) 또는 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함할 수 있고, 폴리락타이드(PLA) 및 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함할 수 있다.
- [124] 보다 구체적으로, 상기 마이크로 입자는 PLA 및 목시텍틴을 포함할 수 있고, PLGA 및 목시텍틴을 포함할 수 있고, PLA, PLGA 및 목시텍틴을 포함할 수 있다. 상기 PLA 및 PLGA를 모두 포함하는 것은 후술하는 바와 같이 생분해성 고분자 및 목시텍틴을 유기 용매에 용해 시, PLA 및 PLGA를 모두 포함하는 것으로, 제조된 마이크로 입자 내 PLA 및 PLGA가 모두 포함되는 것을 특징으로 한다.
- [125] 또한, 본 발명의 마이크로 입자는 후술하는 바와 같이 서방형 주사제 조성물에 포함될 수 있고, 이때, 포함되는 마이크로 입자는 PLA 및 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자, PLGA 및 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자, PLA, PLGA 및 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자 및 이들의 혼합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

- [126] 상기 주사제 조성물에 포함되는 마이크로 입자는 1종의 생분해성 고분자만을 포함할 수 있고, 서로 다른 2종 이상의 생분해성 고분자를 포함할 수 있고, 1종 이상의 생분해성 고분자를 포함하는 서로 다른 마이크로 입자가 2종 이상 포함할 수 있다. 상기와 같이 다양한 종류의 마이크로 입자를 포함하는 것은, 목시텍틴의 방출 시간을 조절하기 위한 것이다.
- [127] 상기 생분해성 고분자의 고유 점도는 0.1 dl/g 내지 1 dl/g이며, 0.1 dl/g 내지 0.8 dl/g이며, 0.1 dl/g 내지 0.7 dl/g이며, 0.1 dl/g 내지 0.6 dl/g일 수 있다. 또한, 상기 생분해성 고분자의 분자량(MW)은 10 kg/mol 내지 100 kg/mol이며, 11 kg/mol 내지 80 kg/mol이며, 12 kg/mol 내지 70 kg/mol이며, 15 kg/mol 내지 65 kg/mol일 수 있다.
- [128] 본 발명의 마이크로 입자는 3개월 동안, 6개월 동안 또는 12개월 동안 목시텍틴을 지속적으로 방출하기 위한 것으로, 바람직하게는 6개월 동안 또는 12개월 동안 목시텍틴을 동물의 체내에서 지속적으로 방출하고자 하는 것이다.
- [129] 상기 마이크로 입자의 목시텍틴 방출은 앞서 설명한 바와 같이 입자의 평균 직경도 관련되나, 고유 점도에 의해서도 큰 영향을 받는다. 일반적으로 생분해성 고분자의 점도가 클수록 목시텍틴의 방출이 지연될 수 있으나, 이러한 특징이 반드시 적용되는 것은 아니며, 생분해성 고분자의 고유 점도 및 목시텍틴의 점도가 상호간에 영향을 미쳐 생분해성 고분자의 분해 및 목시텍틴의 방출에 영향을 미치게 된다.
- [130] 상기 생분해성 고분자는 FDA 등에 승인되어 인체 의약품 주사제로 사용될 수 있는 것으로, 생분해성 고분자의 종류에 따라 분해 기간이 특정되어 있다. 즉, 특정 고분자의 생분해 기간은 2 내지 3개월인 것, 6 내지 9개월인 것, 10 내지 14개월 등인 것과 같이 다양하게 이용되고 있다.
- [131] 다만, 이는 생분해성 고분자에 대한 생분해 기간을 의미하는 것으로, 이를 목시텍틴과 혼합하여 마이크로 입자로 제조하는 경우에는 생분해성 고분자의 생분해 기간에 목시텍틴이 영향을 미쳐 생분해되는 기간이 상이해질 수 있다.
- [132] 이에, 목시텍틴을 원하는 기간 동안 체내에서 지속적으로 방출하기 위해선, 생분해성 고분자 및 목시텍틴의 조합이 중요하다.
- [133] 즉, 3개월 동안 목시텍틴을 방출하기 위해, 단순히 생분해 기간이 3개월인 생분해성 고분자를 이용하면 가능한 것이 아니며, 목시텍틴과 생분해성 고분자의 조합에 의해 3개월 동안 생분해가 가능한지 여부의 검토를 필요로 한다.
- [134] 이에 본 발명에서는 생분해성 고분자의 고유 점도를 0.1 dl/g 내지 1 dl/g으로 한정하며, 상기 범위 내 고유 점도를 가지는 생분해성 고분자를 목시텍틴과 조합하여 사용 시, 원하는 기간 동안 지속적인 목시텍틴의 방출 효과를 나타낼 수 있다.
- [135] 상기 마이크로 입자는 생분해성 고분자 및 목시텍틴을 2:1 내지 12:1의 중량 비율로 포함하며, 4:1 내지 10:1의 중량 비율로 포함하며, 9:1의 중량 비율로

포함할 수 있다. 상기 범위 내에서 생분해성 고분자 및 목시텍틴을 포함하는 경우, 동물의 체내로 주입 시, 초기 과방출을 방지하고, 원하는 기간 동안 지속적인 목시텍틴의 방출 효과를 나타낼 수 있다.

[136] 일반적인 주사 제형의 경우, 초기 목시텍틴의 과방출로 인해 부작용이 발생할 수 있으나, 본 발명에서는 주사제로 주입 시에도 초기 과방출을 방지할 수 있으며, 원하는 기간 동안 지속적으로 목시텍틴의 방출 효과를 나타낼 수 있다.

[137] 또한, 앞서 설명한 바와 같이 3개월 이상이며, 3개월 내지 12개월이며, 3개월 동안, 6개월 동안 또는 12개월 동안 목시텍틴을 지속적으로 방출한다 함은, 심장사상충의 예방 또는 치료 효과를 나타낼 수 있는 수준으로 목시텍틴이 방출됨을 의미한다고 할 것이다.

[138] 상기 마이크로 입자는 하기 식 1에 의해 0.3 내지 3일 수 있다:

[139] [식 1]

[140] $C_{\max\text{-peak } n} / C_{\max\text{-peak } n+1}$

[141] 여기서,

[142] 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자를 현탁 용액에 혼합하여 주사제로 제조하고, 상기 주사제를 비글전에 투여하고 목시텍틴의 혈중 농도를 측정하는 것으로,

[143] $C_{\max\text{-peak } n}$ 은 주사제를 투입하고, n차 C_{\max} 값이며,

[144] $C_{\max\text{-peak } n+1}$ 는 상기 n차 C_{\max} 값 이후 목시텍틴의 혈중 농도가 다시 증가함에 따른 n+1차 C_{\max} 값이다.

[145] 상기 식 1은 본 발명의 마이크로 입자를 주사제로 비글전에 투여하고, 목시텍틴의 혈중 농도를 측정하는 것이다.

[146] 상기 식 1은 주사제에 포함되는 마이크로 입자가 서로 다른 종류의 고분자를 포함할 수 있다.

[147] 구체적으로, 앞서 설명한 바와 같이 본 발명의 마이크로 입자는 서로 다른 2종 이상의 생분해성 고분자로 제조될 수 있다. 즉, 복수의 마이크로 입자는 서로 다른 생분해성 고분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, PLGA 및 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자와 PLA 및 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자를 포함할 수 있다. 상기 마이크로 입자는 생분해성 고분자로 PLGA 및 PLA를 각각 포함할 수 있다.

[148] 상기와 같이 서로 다른 생분해성 고분자를 포함하는 마이크로 입자는 식 1과 같이 n차 목시텍틴의 최대혈중농도($C_{\max\text{-peak } n}$)를 나타내고, 이후 n+1차 목시텍틴의 최대혈중농도($C_{\max\text{-peak } n+1}$)를 나타낼 수 있다.

[149] 상기 n차 목시텍틴의 최대혈중농도는 주사 후 목시텍틴의 최대 혈중 농도로, 목시텍틴의 혈중 농도 값이 점진적으로 증가하고, 이후 다시 감소하는 추세에서의 최대 값을 의미하는 것이며, 상기 n+1차 목시텍틴의 최대 혈중 농도는 상기 n차 목시텍틴의 최대 혈중 농도 이후, 목시텍틴의 혈중 농도가 다시 증가하는 추세에서 다시 감소하는 추세에서의 최대 값을 의미하는 것으로, 본

발명의 마이크로 입자를 포함하는 주사 제형은 복수 개의 최대 혈중 농도 값을 나타낼 수 있다.

- [150] 이는 앞서 설명한 바와 같이, 상기 마이크로 입자를 서로 다른 생분해성 고분자를 이용하여 제조하는 경우, 생분해성 고분자의 생분해 속도가 차이가 나타나게 된다. 이러한 특성을 이용하게 되면, 주사제로 투여 시, 초기 목시텍틴의 방출 효과를 나타낼 수 있는 마이크로 입자와 후기 목시텍틴의 방출 효과를 나타낼 수 있는 마이크로 입자를 혼합하여 사용함에 따라, 장시간 지속적인 목시텍틴의 방출 효과를 나타낼 수 있다.
- [151] 본 발명의 마이크로 입자는 체내에 투여된 후, 초기 과방출을 방지하는 것을 특징으로 한다. 종래 주사 제형은 체내 투여 후, 목시텍틴이 1일 이내 과방출되고, 이후 급격하게 감소하여, 실질적으로 원하는 기간 동안 목시텍틴에 의한 효과를 유지할 수 없는 문제가 있다.
- [152] 이에 반해, 본 발명의 마이크로 입자는 체내에 투여된 후, 목시텍틴의 최대혈중농도(Cmax)가 특정 시점을 경과하여 나타나는 것을 특징으로 한다.
- [153] 상기 본 발명의 마이크로 입자를 투여한 후, 체내 목시텍틴의 최대혈중농도(Cmax)는 마이크로 입자의 평균 직경, 입자의 크기 분포, 생분해성 고분자의 종류 등에 의해 영향을 받을 수 있다.
- [154] 예를 들어, 3개월 내지 6개월 제형의 마이크로 입자는 체내에 투여된 후, 10일 내지 90일 내 최대혈중농도(Cmax)를 나타낼 수 있다. 구체적으로 본 발명의 마이크로 입자는 초기 과방출을 억제하고, 체내 주입 후, 서서히 목시텍틴의 방출량이 증가하며, 10일 내지 90일 범위 내에서 최대 혈중 농도를 나타낸 후, 이후 목시텍틴의 방출량이 감소하며, 3개월 동안 또는 6개월 동안 목시텍틴이 지속적으로 방출할 수 있다. 앞서 설명한 바와 달리, 1종의 생분해성 고분자만 이용한 경우에는 복수의 목시텍틴 최대 혈중 농도 피크가 나타나지 않고, 단일 최대 혈중 농도 피크만 나타나며, 상기 최대 혈중 농도는 주사 후 10일 내지 90일의 범위에서 나타날 수 있다.
- [155] 또한, 12개월 제형의 경우 앞서 3개월 제형 또는 6개월 제형과 같이 10일 내지 90일 사이에 최대혈중농도(Cmax)를 나타낼 수 있다. 다만, 앞서 설명한 바와 같이, 마이크로 입자의 평균 직경, 입자의 크기 분포, 생분해성 고분자의 종류 등에 의해 영향을 받을 수 있다.
- [156] 상기 최대 혈중 농도를 나타내는 일자의 범위는 투여 대상 및 투여 용량에 따라 차이가 나타날 수 있으나, 본 발명의 실시예와 같이 비글견에 투여된 목시텍틴의 총 함량이 0.2mg/kg 내지 1mg/kg인 경우, 10일 내지 90일 내 목시텍틴의 최대혈중농도(Cmax)를 나타낼 수 있다. 상기 범위 내에서 목시텍틴의 최대혈중농도(Cmax)를 나타내는 경우, 3개월 동안, 6개월 동안 또는 12개월 동안 목시텍틴의 지속 방출이 가능하며, 바람직하게는 6개월 동안 또는 12개월 동안 목시텍틴이 지속 방출될 수 있다.
- [157] 상기 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자를 현탁 용액에 혼합하여 주사제로

제조하고, 상기 주사제를 복수의 비글전에 투여하였다. 상기 식 1과 동일한 방법으로 투여하였으며, 동일한 주사제로, 0.2mg/kg의 목시텍틴을 10마리의 비글전에 투여하고, 비글전의 혈중 목시텍틴 농도를 측정하며, 상기 비글전 간 동일 시간대의 혈중 목시텍틴의 농도에 대한 표준편차가 0.01 내지 10이며, 0.01 내지 5이며, 0.01 내지 3일 수 있다.

- [158] 상기와 같은 혈중 목시텍틴 농도의 표준 편차 값은 제조된 마이크로 입자의 균질성이 우수함을 의미하며, In vivo 실험 결과에서의 재현성이 우수함은 목시텍틴의 투여에 따른 유효성 및 안전성이 우수함을 의미한다고 할 것이다.
- [159] 동일한 주사제를 비글전에 투여하더라도, 비글전에 따라 혈중 목시텍틴의 농도에서 차이가 발생할 수 있다. 이는 투여 대상의 개체 간 약물 대사 효소의 차이에 따른 것으로 동일한 주사제를 투여 시에도 체내에서 방출된 약물의 대사속도 등에서 차이가 나타날 수 있음에 따른 것이다.
- [160] 다만, 서방형 제형으로 제공하기 위해선, 체내에 투여 후 혈중 목시텍틴의 농도 값이 큰 차이를 나타나지 않도록 제어하는 것이 필요하며, 이는 제조된 목시텍틴을 포함하는 입자의 품질에 의해 영향을 받는 요소라 할 것이다.
- [161] 본 발명의 마이크로 입자는 후술하는 제조 방법에 의해 제조되는 것으로, 입자의 크기가 매우 균일하며, 입자의 표면이 매끈하고 완전한 구 형상으로 제조될 수 있다.
- [162] 즉, 상기와 같이 균일한 크기 및 성상을 갖는 마이크로 입자를 제조함에 따라, 이를 주사제로 이용하여 비글전 등에 투여 시에도 개체 간의 차이에 따라 혈중 목시텍틴의 농도에서 일부 차이가 발생할 수 있으나, 그 차이가 미차에 불과하다.
- [163] 반면, 본 발명과 달리, 입자의 크기가 균일하지 않거나, 성상이 매끈하지 않은 마이크로 입자의 경우는 주사제에 포함되는 마이크로 입자의 크기가 다양하고, 성상의 차이로 인해 비글전 등에 투여 시에 개체 간의 차이 뿐 아니라 마이크로 입자들간의 차이로 인해 혈중 목시텍틴의 농도 측정하면, 그 값이 차이가 크다.
- [164] 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 목시텍틴을 포함하는 서방형 주사제 조성물은 상기 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자 및 현탁 용액을 포함할 수 있다.
- [165] 상기 현탁 용제는 등장화제, 현탁화제 및 용제를 포함한다.
- [166] 보다 구체적으로, 상기 등장화제는 D-만니톨(D-Mannitol), 말티톨(Maltitol), 솔비톨(Sorbitol), 락티톨(Lactitol), 자일리톨(Xylitol), 염화나트륨(Sodium chloride) 및 이의 혼합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 바람직하게는 D-만니톨이지만, 상기 예시에 국한되지 않는다.
- [167] 상기 현탁화제는 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(Sodium Carboxymethylcellulose), 폴리소르베이트80(Polysorbate 80), 녹말(starch), 녹말 유도체, 다가알콜류, 키토산(chitosan), 키토산 유도체, 셀룰로스(cellulose), 셀룰로스 유도체, 콜라겐(collagen), 젤라틴 (gelatin), 히알루론산(hyaluronic acid),

HA), 알긴산(alginic acid), 알진(algin), 펙틴(pectin), 카라기난(carrageenan), 콘드로이틴(chondroitin), 콘드로이틴 설페이트(chondroitin sulfate), 덱스트란(dextran), 덱스트란 설페이트(dextran sulfate), 폴리라이신(polylysine), 티틴(titin), 피브린(fibrin), 아가로스 (agares), 플루란(fluran), 잔탄검(xanthan gum) 및 이의 혼합으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 및 폴리소르베이트 80이지만, 상기 예시에 국한되지 않는다.

[168] 상기 용제는 주사용수(Water for injection)를 이용할 수 있으며, 주사용수로 사용가능한 용제는 제한 없이 모두 사용 가능하다.

[169] 제조예 1

[170] 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조

[171] 점도가 0.2dl/g이며, 말단의 카르복실산기를 포함하며, 분자량(MW)이 17kg/mol이고 락타이드와 글리콜라이드의 비율이 75:25인

폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA) 및 목시텍틴을

디클로로메탄(dichloromethane)에 용해하여 유상 용액을 제조하였다. 이때, 상기 유상 용액 내의 폴리락타이드-코-글리콜라이드는 15 중량%의 비율로 포함하며, 폴리락타이드-코-글리콜라이드 및 목시텍틴의 중량 비율은 9:1이다.

[172] 계면활성제인 폴리비닐알콜을 물에 혼합하여, 폴리비닐알콜을 0.25 중량% 포함하는 수상 용액을 제조하였다.

[173] 상기 유상 용액 및 수상 용액을 실리콘 웨이퍼 상에 형성된 마이크로 채널에 주입하여 흐르게 하였다. 이때, 유상 용액 및 수상 용액은 각 마이크로 채널로 주입하고, 유량비가 1:50이며, 온도 조건은 17°C로 유지하였다.

[174] 상기 유상 용액의 흐름 및 수상 용액의 흐름이 만나는 교차점에서 생성된 마이크로 입자를 제2 혼합물이 담긴 수조 내에서 수집하였다. 상기 수조 내에 수집된 마이크로 입자를 17°C에서 1시간 동안 250rpm의 속도로 1차 교반하고, 25°C에서 1시간 350rpm의 속도로 2차 교반하고, 55°C로 온도를 상승시켜, 4시간 동안 550rpm의 속도로 3차 교반 하였다.

[175] 교반을 완료한 마이크로 입자를 제균 여과된 정제수로 수 차례 세척하고, 동결 건조하여 마이크로 입자를 제조하였다.

[176] 제조예 2-1

[177] 폴리락타이드-코-글리콜라이드를 대신하여, 점도가 0.2dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 17kg/mol인 폴리락트산을 이용한 것을 제외하고 제조예 1과 동일한 방식으로 마이크로 입자를 제조하였다.

[178] 제조예 2-2

[179] 폴리락타이드-코-글리콜라이드를 대신하여, 점도가 0.2dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 17kg/mol인 폴리락트산을 이용하며 이때, 유상 용액 내의 폴리락트산은 10 중량%의 비율로 포함하는 것을 제외하고 제조예 1과 동일한 방식으로 마이크로 입자를 제조하였다.

[180] 제조예 3-1

[181] 폴리락타이드-코-글리콜라이드를 대신하여, 점도가 0.4dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 45kg/mol인 폴리락트산을 이용한 것을 제외하고 제조예 1과 동일한 방식으로 마이크로 입자를 제조하였다.

[182] 제조예 3-2

[183] 폴리락타이드-코-글리콜라이드를 대신하여, 점도가 0.4dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 45kg/mol인 폴리락트산을 이용하며 이때, 유상 용액 내의 폴리락트산은 10 중량%의 비율로 포함하는 것을 제외하고 제조예 1과 동일한 방식으로 마이크로 입자를 제조하였다.

[184] 제조예 4

[185] 폴리락타이드-코-글리콜라이드를 대신하여, 점도가 0.4dl/g이며, 말단의 에스터기를 포함하며, 분자량(MW)이 45kg/mol인 폴리락트산을 이용하며 이때, 유상 용액 내의 폴리락트산은 10 중량%의 비율로 포함하는 것을 제외하고 제조예 1과 동일한 방식으로 마이크로 입자를 제조하였다.

[186] 제조예 5

[187] 폴리락타이드-코-글리콜라이드를 대신하여, 점도가 0.5dl/g이며, 말단의 에스터기를 포함하며, 분자량(MW)이 61kg/mol인 폴리락트산을 이용하며 이때, 유상 용액 내의 폴리락트산은 10 중량%의 비율로 포함하는 것을 제외하고 제조예 1과 동일한 방식으로 마이크로 입자를 제조하였다.

[188] 제조예 6

[189] 생분해성 고분자로, 점도가 0.2dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 17kg/mol이고 락타이드와 글리콜라이드의 비율이 75:25인 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA) 및 점도가 0.2dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 17kg/mol인 폴리락타이드(PLA)을 이용하고, 상기 PLGA 및 PLA의 중량 비율은 1 대 1 이며 이때, 유상 용액 내의 폴리락타이드-코-글리콜라이드 및 폴리락트산은 10 중량%의 비율로 포함하는 것을 제외하고 제조예 1과 동일한 방식으로 마이크로 입자를 제조하였다.

[190] 제조예 7-1

[191] 생분해성 고분자로, 점도가 0.2dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 17kg/mol인 폴리락타이드(PLA) 및 점도가 0.4dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 45kg/mol인 폴리락타이드(PLA)을 이용하고, 상기 각각 다른 PLA의 중량 비율은 1 대 1 인 것을 제외하고 제조예 1과 동일한 방식으로 마이크로 입자를 제조하였다.

[192] 제조예 7-2

[193] 생분해성 고분자로, 점도가 0.2dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 17kg/mol인 폴리락타이드(PLA) 및 점도가 0.4dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 45kg/mol인 폴리락타이드(PLA)을 이용하고, 상기 각각 다른 PLA의 중량 비율은 1 대 1 이며 이때, 유상 용액 내의

총 폴리락트산은 10 중량%의 비율로 포함하는 것을 제외하고 제조예 1과 동일한 방식으로 마이크로 입자를 제조하였다.

[194] 제조예 8

[195] 생분해성 고분자로, 점도가 0.2dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 17kg/mol인 폴리락타이드(PLA) 및 점도가 0.4dl/g이며, 말단의 에스터기를 포함하며, 분자량(MW)이 45kg/mol인 폴리락타이드(PLA)을 이용하고, 상기 각각 다른 PLA의 중량 비율은 1 대 1 이며 이때, 유상 용액 내의 총 폴리락트산은 10 중량%의 비율로 포함하는 것을 제외하고 제조예 1과 동일한 방식으로 마이크로 입자를 제조하였다.

[196] 제조예 9-1

[197] 생분해성 고분자로, 점도가 0.2dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 17kg/mol인 폴리락타이드(PLA) 및 점도가 0.4dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 45kg/mol인 폴리락타이드(PLA)을 이용하고, 상기 각각 다른 PLA의 중량 비율은 1 대 3 인 것을 제외하고 제조예 1과 동일한 방식으로 마이크로 입자를 제조하였다.

[198] 제조예 9-2

[199] 생분해성 고분자로, 점도가 0.2dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 17kg/mol인 폴리락타이드(PLA) 및 점도가 0.4dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 45kg/mol인 폴리락타이드(PLA)을 이용하고, 상기 각각 다른 PLA의 중량 비율은 1 대 3 이며, 이때, 유상 용액 내의 총 폴리락트산은 10 중량%의 비율로 포함하는 것을 제외하고 제조예 1과 동일한 방식으로 마이크로 입자를 제조하였다.

[200] 제조예 10

[201] 생분해성 고분자로, 점도가 0.4dl/g이며, 말단의 에스터기를 포함하며, 분자량(MW)이 45kg/mol인 폴리락타이드(PLA) 및 점도가 0.5dl/g이며, 말단의 에스터기를 포함하며, 분자량(MW)이 61kg/mol인 폴리락타이드(PLA)을 이용하고, 상기 각각 다른 PLA의 중량 비율은 1 대 1 이며, 이때, 유상 용액 내의 총 폴리락트산은 10 중량%의 비율로 포함하는 것을 제외하고 제조예 1과 동일한 방식으로 마이크로 입자를 제조하였다.

[202] 제조예 11

[203] 생분해성 고분자로, 점도가 0.2dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 17kg/mol이고 락타이드와 글리콜라이드의 비율이 50:50인 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 점도가 0.2dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 17kg/mol이고 락타이드와 글리콜라이드의 비율이 75:25인 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA) 및 점도가 0.2dl/g이며, 말단의 카르복실기를 포함하며, 분자량(MW)이 17kg/mol인 폴리락타이드(PLA)을 이용하고, 상기 각각 다른 고분자의 중량 비율은 1 대 1 대 4 인 것을 제외하고 제조예 1과 동일한 방식으로 마이크로 입자를 제조하였다.

[204]

[205] 실시에 1[206] 목시텍틴을 포함하는 서방형 주사제 조성물의 제조

[207] 상기 제조예 1의 마이크로 입자를 각각 1 바이알을 기준으로, 2.0 mL의 현탁 용제를 가한 후, 균일하게 현탁시켜 피하 주사용 조성물로 제조하였다.

[208] 상기 현탁 용제는 하기 표 1과 같은 조성으로 구성하였다.

[209] [표1]

함량기준	배합목적	성분명	분량	단위
2.0 mL	등장화제	D-만니톨 (D-Mannitol)	100.0	mg
	현탁화제	카르복시메틸셀룰로오스나트륨 (Sodium Carboxymethylcellulose)	10.0	mg
	현탁화제	폴리소르베이트80(Polysorbate 80)	20.0	mg
	용제	주사용수(Water for injection)	나머지	

[210] 실시에 2

[211] 제조예 1의 마이크로 입자 및 제조예 2-1의 마이크로 입자를 1:2의 중량비율로 혼합하여, 목시텍틴의 함량이 0.2mg/kg이 되도록 한 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 피하 주사용 조성물을 제조하였다.

[212] 실험예 1[213] 수상 및 유상의 유량비에 따른 생성 조건 검토

[214] 상기 제조예 1의 마이크로 입자의 제조 방법과 동일하게 제조하며, 유상 및 수상의 유량비를 하기 표 2와 같이 조절하여 에멀전의 생성 조건을 검토하였다.

[215] 구체적인 실험 조건은 하기 표 2와 같다.

[216] [표2]

유상 ($\mu\text{l}/\text{min}$)	40	50	60	70	80	90	100	110	120
수상 ($\mu\text{l}/\text{min}$)	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
유량비	1:125	1:100	1:83.3	1:71.4	1:62.5	1:55.6	1:50	1:45.5	1:41.7
생성조건	drippin g	drippin g	drippin g	drippin g	drippin g	drippin g	drippin g	drippin g	jetting

[217] 상기 유량비의 변화에 따른 에멀전의 생성 조건을 검토한 결과, 유상 및 수상의

유량비가 1:45 이하인 경우는 dripping되지 않고, jetting에 의해 마이크로 입자가 생성되는 것을 확인하였다. 보다 구체적으로 도 3 및 도 4는 마이크로 입자의 성상을 구체적으로 확인하기 위해, Scanning Electron Microscope(SEM)를 이용하여 입자에 대한 성상을 확인한 것이다.

[218] 상기 도 3은 제조예 1의 마이크로 입자에 대한 SEM 사진이고, 도 4는 유량비가 1:41.7인 조건으로 제조한 마이크로 입자에 대한 SEM 사진이다. 도 3의 마이크로 입자는 입자의 크기가 균일하고, 매끈한 표면을 가진 구형상의 마이크로 입자로 제조됨을 확인할 수 있고, 도 4의 마이크로 입자는 크기 분포가 균일하지 않음을 확인할 수 있다.

[219] 상기 도 3 및 도 4의 마이크로 입자에 대해 방출 실험을 진행하였다. 방출 실험에 이용된 방출시험액은 정제수 내 2% 트윈(Tween)20을 포함하는 용액으로 100mg의 마이크로 입자를 상기 방출시험액 100ml가 담긴 주사약병에 넣고, 밀봉시킨 후, 55°C, 120rpm으로 교반 진탕하여 용출율의 차이를 확인하였다.

[220] 실험 결과는 도 5와 같다.

[221] 도 4와 같이 Jetting에 의해 제조된 입자는 입도 분포가 불균일하여 dripping에 의해 제조된 마이크로 입자에 비하여 초반 방출이 빠르고 방출 유지시간도 짧았다. 반면, Dripping에 의해 제조되어 입도분포가 균일한 마이크로 입자는 약물방출이 zero-order에 가깝게 일정한 방출을 보임을 확인하였다.

[222]

[223] 실험예 2

[224] 방출 양상

[225] 상기 제조예 1, 2-1, 4, 5의 마이크로 입자에 대한, 목시텍틴 방출을 확인하기 위해, 방출 실험을 진행하였다.

[226] 방출 실험에 이용된 방출시험액은 정제수 내 2% 트윈(Tween)20을 포함하는 용액으로 100mg의 마이크로 입자를 상기 방출시험액 100ml가 담긴 주사약병에 넣고, 밀봉시킨 후, 55°C, 120rpm으로 교반 진탕하여 용출율의 차이를 확인하였다.

[227] 실험 결과는 도 6과 같다.

[228] 제조예 1의 마이크로 입자는 목시텍틴이 50% 방출되는 시점이 15시간이 경과하는 때로, 3개월 제형에 적용될 수 있고, 제조예 2-1의 마이크로 입자는 목시텍틴이 50% 방출되는 시점이 20시간으로, 6개월 제형에 이용이 가능하다.

[229] 제조예 4의 마이크로 입자는 목시텍틴이 50% 방출되는 시점이 84시간으로, 상기 제조예 1 및 제조예 2-1에 비해 보다 오랜 시간 동안 목시텍틴을 방출하는 제형으로의 적용이 가능하다.

[230] 또한, 제조예 5의 마이크로 입자는 제조예 3의 마이크로 입자에 비해 목시텍틴이 50% 방출되는 시점이 더 장시간 소요되는 것을 확인할 수 있다.

[231]

[232] 실험예 3

[233] 방출 양상

[234] 상기 제조예 2-1, 3-1, 9-1, 7-1 및 11의 마이크로 입자에 대한, 목시텍틴 방출을 확인하기 위해, 방출 실험을 진행하였다.

[235] 방출 실험에 이용된 방출시험액은 정제수 내 2% 트윈(Tween)20 및 탄산수소나트륨(sodium bicarbonate) 0.001M을 포함하는 용액으로 100mg의 마이크로 입자를 상기 방출시험액 100ml가 담긴 주사약병에 넣고, 밀봉시킨 후, 55°C, 120rpm으로 교반 진탕하여 용출율의 차이를 확인하였다.

[236] 실험 결과는 도 7과 같다.

[237] 평균 직경(MV)이 95 μ m내외로, 유사한 사이즈를 가지는 마이크로 입자의 방출 시험에서 마이크로 입자를 구성하고 있는 고분자의 분자량에 따라 방출패턴의 차이가 있었다. 제조예 2-1, 3-1, 7-1 및 9-1의 마이크로 입자 방출율을 비교하였을 때 마이크로 입자 내 분자량(MW)이 17kg/mol인 폴리락티드 보다는 분자량(MW)이 45kg/mol인 폴리락티드의 비율이 높을수록 오랜 시간 동안 목시텍틴을 방출하는 제형으로의 적용이 가능하다.

[238] 제조예 7-1과 9-1에서 분자량(MW)이 17kg/mol인 폴리락티드와 분자량(MW)이 45kg/mol인 폴리락티드의 비율이 1:1 내지 1:3에 따라 방출 지연시간이 달라짐을 확인하였다.

[239] 또한, 제조예 11의 마이크로 입자는 다른 제조예의 마이크로 입자에 비해 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하고 있어 목시텍틴의 방출이 더 빨리 이루어지는 것을 확인할 수 있다.

[240]

[241] 실험예 4[242] 방출 양상

[243] 상기 제조예 2-2, 3-2, 4, 7-2, 8 및 9-2의 마이크로 입자에 대한, 목시텍틴 방출을 확인하기 위해, 방출 실험을 진행하였다.

[244] 방출 실험에 이용된 방출시험액은 정제수 내 2% 트윈(Tween)20 및 탄산수소나트륨(sodium bicarbonate) 0.001M을 포함하는 용액으로 100mg의 마이크로 입자를 상기 방출시험액 100ml가 담긴 주사약병에 넣고, 밀봉시킨 후, 55°C, 120rpm으로 교반 진탕하여 용출율의 차이를 확인하였다.

[245] 실험 결과는 도 8과 같다.

[246] 평균 직경(MV)이 85 μ m 내외로, 유사한 사이즈를 가지는 마이크로 입자의 방출 시험에서 마이크로 입자를 구성하고 있는 고분자의 분자량의 비율 및 고분자 말단기의 차이에 따라 방출패턴의 차이가 있다. 각각 제조예의 마이크로 입자 방출율을 비교하였을 때 마이크로 입자 내 분자량(MW)이 17kg/mol인 폴리락티드 보다는 분자량(MW)이 45kg/mol인 폴리락티드의 비율이 높을수록 오랜 시간 동안 목시텍틴을 방출하는 제형으로의 적용이 가능하다.

[247] 또한, 제조예 3-2와 4의 마이크로 입자를 비교하였을 때 말단기의 차이에 따라 카르복실기보다 에스터기를 포함하고 있을 때 목시텍틴의 방출이 더 지연되는

것을 확인할 수 있다.

[248] 실험예 5

[249] PSA 분석 결과

[250] 마이크로 입자의 직경을 구체적으로 확인하기 위해, Microtrac 입도분석기를 이용하여 제조예 1 내지 11에 대한 분석을 진행하였다.

[251] D10 내지 D90의 단위는 μm 이며, CV(%)는 $\text{SD}/\text{Mean} \times 100$ 으로 계산하였다.

[252] Span value는 $(\text{D90}-\text{D10})/\text{D50}$ 으로 계산하며 입도분포의 균일도를 나타낸다.

[253] 제조예들에 대한 입도 분석 결과는 하기 표 3와 같다.

[254] [표3]

	제조예 1	제조예 2-1	제조예 2-2	제조예 3-1	제조예 3-2	제조예 4	제조예 5	제조예 6
D10	71.27	78.36	75.90	78.52	74.66	77.40	73.46	68.69
D20	75.74	81.69	78.09	82.33	76.88	80.20	76.68	72.62
D30	78.91	84.63	79.98	85.61	78.76	82.77	79.27	75.42
D40	81.87	87.40	81.84	88.63	80.56	85.33	81.74	77.77
D50	84.85	90.70	83.69	91.41	82.38	87.92	84.20	79.98
D60	88.12	92.75	85.77	94.20	84.20	90.86	87.01	82.28
D70	92.36	95.49	87.97	97.14	86.43	94.06	90.58	84.73
D80	97.90	98.63	91.56	100.40	89.29	97.75	95.38	87.71
D90	107.00	102.50	97.06	104.60	94.61	102.50	103.10	93.91
Width	26.29	19.46	16.19	21.08	15.01	20.32	22.51	18.46
Mean(MV)	90.85	93.29	85.26	96.05	83.67	89.51	87.22	81.87
SD	13.14	9.73	8.09	10.54	7.51	10.16	11.26	9.23
Span value	0.42	0.27	0.25	0.29	0.24	0.29	0.35	0.32
CV(%)	14.46	10.43	9.49	10.97	8.98	11.35	12.91	11.27

[255] 상기 표 3에 의하면, 본 발명의 제조예에 의한 마이크로 입자는 D50이 $84.85\mu\text{m}$, $90.70\mu\text{m}$, $83.69\mu\text{m}$, $91.41\mu\text{m}$, $82.38\mu\text{m}$, $87.92\mu\text{m}$, $84.20\mu\text{m}$ 및 $79.98\mu\text{m}$ 로 측정되었으며, CV 값이 14.46%, 10.43%, 9.49%, 10.97%, 8.98%, 11.35%, 12.91% 및 11.27%로 균일한 입자 분포를 나타냄을 확인할 수 있다. 또한, 마이크로 입자의 평균 입자 직경(MV)는 $90.85\mu\text{m}$, $93.29\mu\text{m}$, $85.26\mu\text{m}$, $96.05\mu\text{m}$, $86.67\mu\text{m}$, $89.51\mu\text{m}$, $87.22\mu\text{m}$ 및 $81.87\mu\text{m}$ 로 70 내지 $100\mu\text{m}$ 의 범위 내에서 균일한 입자 분포를 나타냄을 확인할 수 있다.

[256] 제조예 7-1 내지 11에 대한 입도 분석 결과는 하기 표 4와 같다.

[257] [표4]

	제조예 7-1	제조예 7-2	제조예 8	제조예 9-1	제조예 9-2	제조예 10	제조예 11
D10	86.34	74.13	79	82.95	75.79	67.67	81.3
D20	90.28	75.89	82.67	87.6	78.23	71.29	85.49
D30	93.19	77.57	85.82	90.53	80.35	74.17	88.66
D40	95.84	79.02	88.68	93.16	82.42	76.38	91.06
D50	98.5	80.46	91.23	95.64	84.5	78.52	93.32
D60	101.3	81.96	93.78	98.26	86.88	80.61	95.52
D70	104.4	83.47	96.38	101.1	89.86	82.88	97.89
D80	108.9	85.24	99.29	104.4	93.93	85.45	100.3
D90	115.3	87.28	102.9	111.4	99.9	88.98	103.6
Width	22.19	10.87	19.22	20.84	18.47	16.72	17.6
Mean(MV)	99.63	80.54	91.22	96.96	86.72	78.61	93.04
SD	11.09	5.43	9.61	10.42	9.23	8.36	8.8
Span value	0.29	0.16	0.26	0.30	0.29	0.27	0.24
CV(%)	11.13	6.74	10.53	10.75	10.64	10.63	9.46

[258] 상기 표 4에 의하면, 본 발명의 제조예에 의한 마이크로 입자는 D50이 98.5 μ m, 80.46 μ m, 91.23 μ m, 95.64 μ m, 84.5 μ m, 78.52 μ m 및 93.32 μ m로 측정되었으며, CV 값이 11.13%, 6.74%, 10.53%, 10.75%, 10.64%, 10.63% 및 9.46%으로 균일한 입자 분포를 나타냄을 확인할 수 있다. 또한, 마이크로 입자의 평균 입자 직경(MV)는 99.63 μ m, 80.54 μ m, 91.22 μ m, 96.96 μ m, 86.72 μ m, 78.61 μ m 및 93.04 μ m로 70 내지 100 μ m의 범위 내에서 균일한 입자 분포를 나타냄을 확인할 수 있다.

[259]

[260] 상기 표 3 및 표 4에 의한 PSA 분석 결과에 의하면, 제조된 유상 용액 내 고분자가 10 중량%의 비율로 포함하면 각각 입자의 평균 입도사이즈(MV)는 평균 84.96이고, 표준편차는 4.17로 확인되며, 유상 용액 내 고분자가 15 중량%의 비율로 포함하면 각각 입자의 평균 입도사이즈(MV)는 평균 94.97이고, 표준편차는 3.17로 확인되어 유상 용액 내 고분자의 농도가 증가함에 따라 입자의 평균 입도사이즈(MV)가 증가하는 것을 알 수 있다.

[261] 또한 각각의 제조예에 따른 입자는 입도의 분포 정도를 나타내는 Span value는

0.5이하, CV(%)는 5 내지 20% 내로서 위의 제조방법에 따라 제조된 입자는 매우 균일한 입도 분포를 나타내는 것을 알 수 있다.

[262] 유상 내 고분자 함량에 따른 제조된 마이크로 입자의 입도 분석결과는 하기 표 5와 같다.

[263] [표5]

Polymer Content	5%	10%	15%	20%
Polymer	폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)			
ID	101-OP30	IC-4	IC-17	IC-16
D10	46.00	66.38	81.67	90.66
D20	48.33	69.40	85.89	93.63
D30	50.36	71.99	88.95	96.30
D40	52.23	74.35	91.29	98.86
D50	53.97	76.41	93.47	101.50
D60	55.72	78.49	95.60	104.40
D70	57.55	80.56	97.90	108.20
D80	59.59	82.93	100.20	112.80
D90	62.47	85.73	103.40	118.90
Width	12.8	15.58	17.03	22.37
MV(μm)	57.98	76.27	93.14	103.30
SD	6.63	7.79	8.51	11.19
Span value	0.31	0.25	0.23	0.28
CV(%)	11.43	10.21	9.14	10.83

[264] 상기 표에 의한 PSA 분석결과에 의하면, 동일한 고분자(PLGA)에 의해 제조된 유상 용액 내 고분자가 5 중량%의 비율로 포함하면 각 입자의 평균 입도사이즈(MV)는 57.98이고, 유상 용액 내 고분자가 10 중량%의 비율로 포함하면 각 입자의 평균 입도사이즈(MV)는 평균 76.27이고, 유상 용액 내 고분자가 15 중량%의 비율로 포함하면 각 입자의 평균 입도사이즈(MV)는 평균 93.14이고, 유상 용액 내 고분자가 20 중량%의 비율로 포함하면 각 입자의 평균 입도사이즈(MV)는 평균 103.30으로 확인되어 유상 용액 내 고분자의 농도가 증가함에 따라 입자의 평균 입도사이즈(MV)가 증가하는 것을 알 수 있다. 따라서 동일한 마이크로 채널을 사용하고 유상과 수상의 유량 비를 dripping 조건으로 일정하게 유지하였을 때 유상액을 구성하는 고분자의 중량%를 변경하여 원하는 입도 사이즈의 마이크로 입자를 제조할 수 있다. 이를 통하여

initial burst 억제 등 마이크로 입자의 크기에 의한 약물 방출 패턴을 제어할 수 있으며 약물 유지 기간을 설정하는 데 활용할 수 있다.

[265] 실험예 6

[266] SEM 분석 결과

[267] 마이크로 입자의 성상을 구체적으로 확인하기 위해, Scanning Electron Microscope(SEM)를 이용하여 제조예 1 내지 11에 대한 분석을 진행하였다.

[268] 제조예 1 내지 11에 대한 SEM 분석 결과는 하기 도 9 내지 23과 같다.

[269] SEM 측정 사진에 의하면, 입자의 크기가 균일하고, 표면이 매끈한 완전한 구형상의 마이크로 입자로 제조됨을 확인하였다.

[270]

[271] 실험예 7

[272] 약동학 분석 결과

[273] 실시예 1에 대한 약동학 평가를 확인하였다.

[274] 상기 실시예 1은 3개월 이상 지속 방출 제형으로, 주사 후 3개월 동안 목시텍틴을 지속적으로 방출하여 목시텍틴에 의한 약효를 유지하는지 여부를 확인하였다.

[275] 본 발명의 마이크로 입자를 통해, 비글전에 투여되는 목시텍틴은 0.2mg/kg이며, 총 5마리에게 SC injection 방식으로 투여하였다.

[276] 목시텍틴의 혈중 농도 분석 결과는 하기 표 6과 같다.

[277] [표6]

실시예 1		
Time(hr)	Average	STDEV
0	0.00	0.00
1	0.18	0.00
4	0.29	0.09
12	0.34	0.11
24	0.34	0.16
168	1.46	0.41
336	4.49	1.33
408	5.67	2.30
504	7.06	2.56
552	7.34	2.92
600	7.34	2.92
648	7.42	3.19
672	6.60	2.64
696	6.59	3.15
744	5.90	3.23
1008	4.02	2.82
1344	2.50	1.64
1680	1.93	0.95
2160	0.96	0.54

[278] 상기 실험 결과에 의하면, 목시텍틴의 혈중 농도는 초기 과방출이 없고, 주사 후 27일 경 C_{max}를 나타냄을 확인하였다. 또한, 상기 실시예 1에 대한 약동학 특성에 대한 분석 결과는 하기 표 7과 같다.

[279] [표7]

실시예 1	Average	STDEV
AUClast (ng·hr/ml)	6788.80	3664.94
AUCinf (ng·hr/ml)	7530.44	3956.44
Cmax (ng/ml)	7.92	2.86
Tmax (hr)	537.60	128.80
T1/2	458.86	188.76

[280] 실시예 8[281] 약동학 분석 결과

[282] In vivo 실험에 있어, 투여 개체별 혈중 목시텍틴의 농도를 비교하여 동일한 시험 약물 투여 시 재현성을 확인하는 실험을 진행하였다.

[283] 비교를 위해, 현재 시판 중인 ProHeart SR-12를 3마리의 비글견에 투여하고, 180일간 혈중 목시텍틴의 농도를 측정하였다.

[284] 본 발명의 마이크로 입자는 실시예 2로, 목시텍틴의 투여량이 0.2mg/kg이 되도록 하였으며, 총 10마리의 비글견에 투여하고, 180일간 혈중 목시텍틴의 농도를 측정하였다.

[285] 실험 결과는 하기 표 7, 표 8 및 도 24와 같다.

[286] [표8]

ProHeart SR-12(목시텍틴의 투여량 0.5mg/kg)					
Time(Days)	1	2	3	평균	편차
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	11.96	10.30	12.02	11.43	0.98
14	31.22	12.20	9.50	17.64	11.84
21	28.13	13.36	6.36	15.95	11.11
28	26.40	12.38	4.59	14.46	11.05
35	27.77	10.28	3.20	13.75	12.65
49	20.42	7.83	1.62	9.96	9.58
63	18.33	6.25	0.84	8.47	8.95
77	16.52	3.71	0.72	6.98	8.39
84	15.29	3.71	0.86	6.62	7.64
91	13.88	2.70	0.76	5.78	7.08
98	11.15	1.89	0.73	4.59	5.71
105	12.89	1.72	0.77	5.13	6.74
112	9.22	1.70	0.75	3.89	4.64
126	6.35	1.28	0.46	2.70	3.19
140	5.59	1.30	0.61	2.50	2.70
154	7.06	1.52	0.75	3.11	3.44
168	4.35	1.39	0.62	2.12	1.97
180	3.8	1.34	0.57	1.90	1.69

[287] (단위 ng/ml)

[288] [표9]

실시예 2												
Time (Days)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	평균	편차
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.87	0.55	0.33	0.92	0.85	0.69	0.43	0.73	0.78	0.42	0.66	0.21
14	1.36	0.98	0.36	1.72	2.05	1.29	0.60	1.74	1.45	0.86	1.24	0.54
21	3.29	1.59	1.31	3.03	3.68	2.15	1.30	3.11	2.17	1.07	2.27	0.95
28	3.44	3.22	1.77	3.82	4.75	3.49	2.24	3.60	3.38	1.51	3.12	0.99
35	3.06	2.97	1.79	2.32	4.75	4.54	2.01	3.15	4.56	2.54	3.17	1.09
49	1.19	0.86	0.97	1.52	2.88	2.84	1.30	2.36	1.54	1.48	1.69	0.74
63	2.34	2.32	0.66	1.88	3.42	2.73	0.64	2.20	1.49	1.01	1.87	0.92
77	2.65	1.77	0.92	2.31	3.70	3.20	1.61	3.19	2.18	1.68	2.32	0.87
84	1.97	1.08	1.18	2.80	4.46	2.83	2.05	2.36	2.64	2.05	2.34	0.96
91	1.70	0.95	1.25	2.81	4.49	3.70	1.90	3.00	2.41	1.67	2.39	1.12
98	3.78	1.89	1.85	4.94	5.08	7.17	3.45	5.06	4.80	3.06	4.11	1.63
105	3.34	1.98	2.29	5.52	6.24	8.50	3.96	6.34	5.80	5.42	4.94	2.03
112	2.96	3.26	2.11	4.97	7.15	9.84	3.47	7.33	4.78	4.55	5.04	2.39
126	4.74	2.72	3.31	3.10	7.75	7.62	5.32	5.35	5.17	3.52	4.86	1.78
140	1.67	1.10	2.59	0.90	4.48	5.41	2.69	2.82	3.11	1.84	2.66	1.43
154	-	0.69	1.32	-	2.74	3.21	0.93	1.53	1.52	0.83	1.60	0.91
168	-	-	1.01	-	1.75	2.87	-	1.01	0.75	0.68	1.35	0.84
180	-	-	0.57	-	1.10	1.88	-	0.60	-	-	1.04	0.61

[289] (단위 ng/ml)

[290] 상기 실험 결과에 의하면, 시판되는 되는 ProHeart SR-12는 비글견 간 혈중 농도에서 큰 차이를 나타내는 반면, 본 발명의 실시예 1은 10마리의 비글견에 대해 혈중 목시텍틴의 농도를 측정된 결과에서 편차가 0.2 내지 2.39로 매우 차이가 없음을 확인할 수 있다.

[291] 이상에서 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본

발명의 권리범위에 속하는 것이다.

산업상 이용가능성

- [292] 본 발명은 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 마이크로 입자를 포함하는 서방형 주사제 조성물에 관한 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 1) 생분해성 고분자 및 목시텍틴을 유기 용매에 용해시켜 유상 용액을 제조하는 단계;
 2) 계면활성제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계;
 3) 상기 1) 단계의 유상 용액을 직선 방향의 마이크로 채널로 주입하여, 흐르게 하는 단계;
 4) 상기 2) 단계의 수상 용액을 상기 3) 단계의 유상 용액이 직선 방향으로 흐르는 마이크로 채널과 교차점을 형성할 수 있도록 양 측면 또는 일 측면에 형성된 마이크로 채널로 주입하여 흐르게 하며, 상기 유상 용액의 흐름과 수상 용액의 흐름이 교차하여, 목시텍틴을 균일하게 포함하는 마이크로 입자를 제조하는 단계;
 5) 상기 4) 단계의 교차점에서 생성된 마이크로 입자를 수집하는 단계;
 6) 상기 5) 단계에서 수집된 마이크로 입자를 교반하여, 상기 마이크로 입자에 존재하는 유기 용매를 증발시켜 제거하는 단계; 및
 7) 상기 6) 단계의 마이크로 입자를 세척 및 건조하는 단계를 포함하며, 상기 생분해성 고분자의 고유 점도는 0.1 dl/g 내지 1 dl/g이며, 상기 마이크로 입자의 입자 평균 직경(MV)은 60 내지 110 μ m인 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
 상기 유상 용액 및 수상 용액의 유량 비는 1:45 이상인 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
 상기 마이크로 입자는 구형이며,
 상기 마이크로 입자 내 목시텍틴을 균일하게 포함하는 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
 상기 마이크로 입자의 변동계수(coefficient of variation, CV)는 5% 내지 20%인 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
 상기 마이크로 입자는 생분해성 고분자 및 목시텍틴을 2:1 내지 12:1의 중량 비율로 포함하는 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
 상기 마이크로 입자는 목시텍틴을 3개월 이상 지속적으로 방출하는 목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,

상기 생분해성 고분자는 폴리락타이드(PLA),
폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리포스파진,
폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드,
폴리오르쏘에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시발레이트,
폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산 및 이들의 혼합으로 이루어진
군으로부터 선택되는

목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자의 제조 방법.

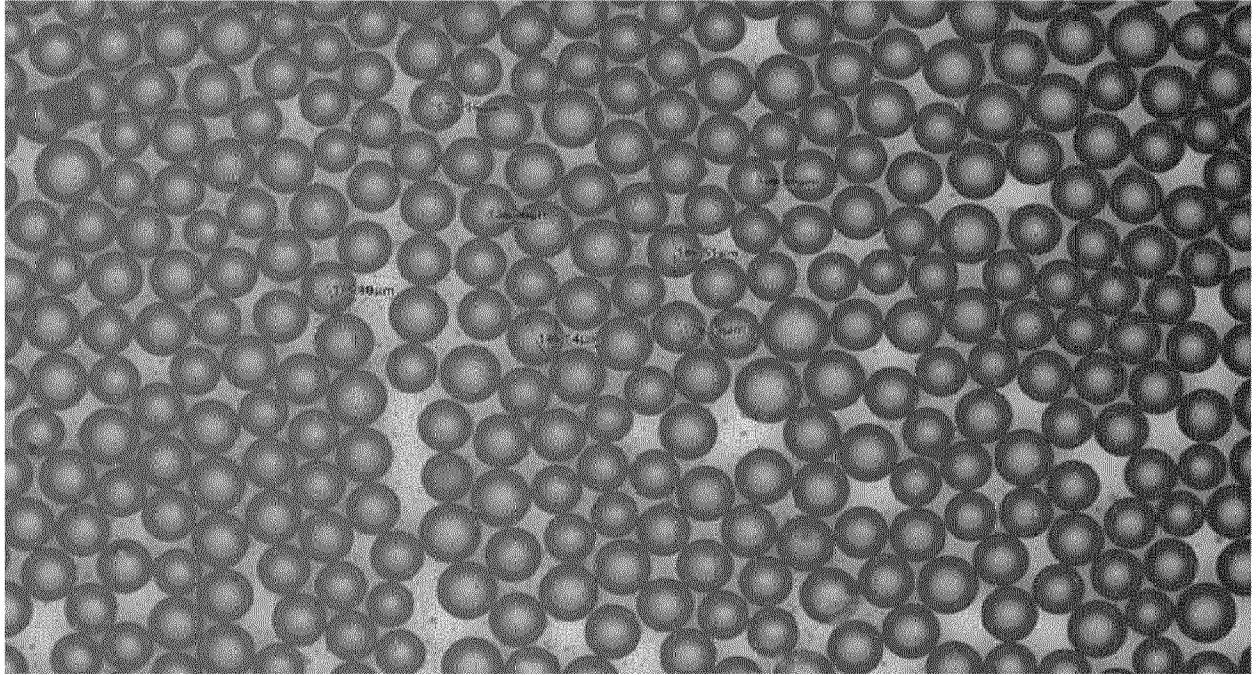
[청구항 8]

목시텍틴을 포함하는 마이크로 입자; 및

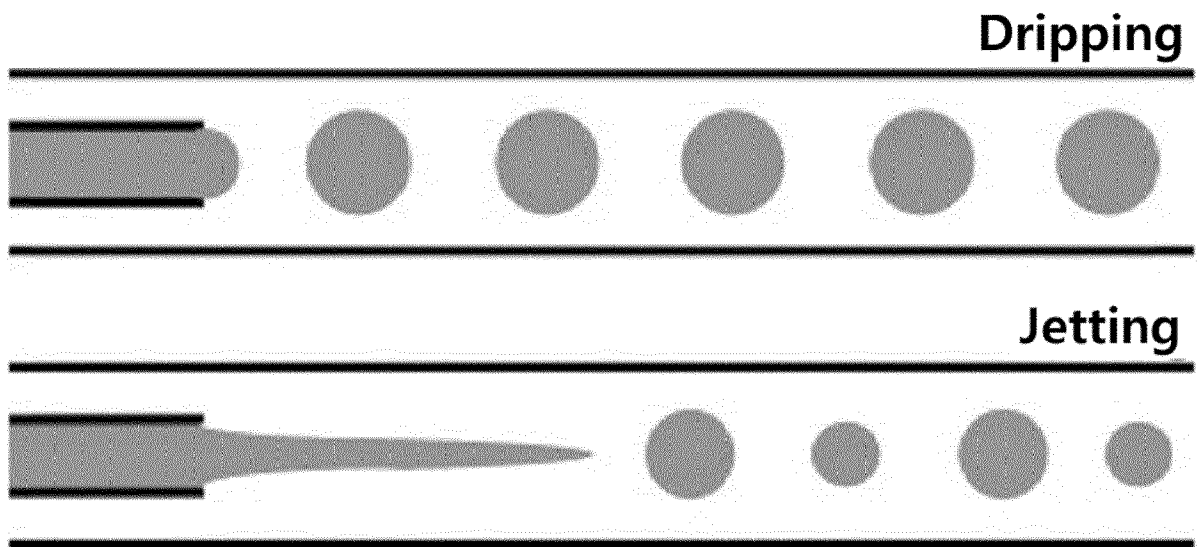
현탁 용액을 포함하는

목시텍틴을 포함하는 서방형 주사제 조성물.

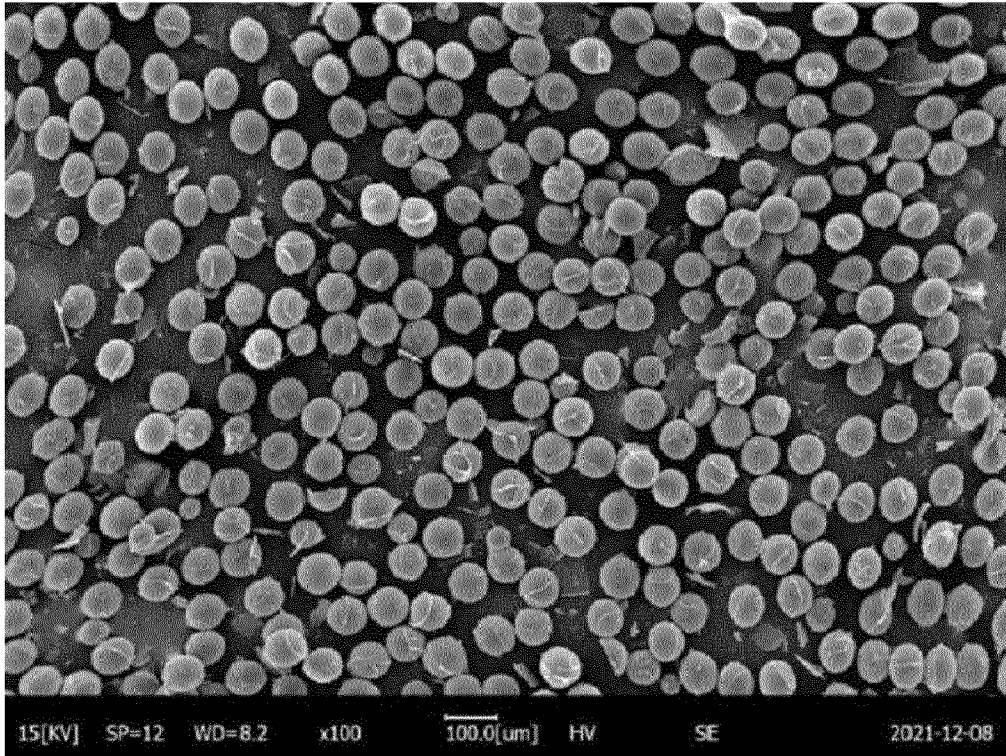
[도1]



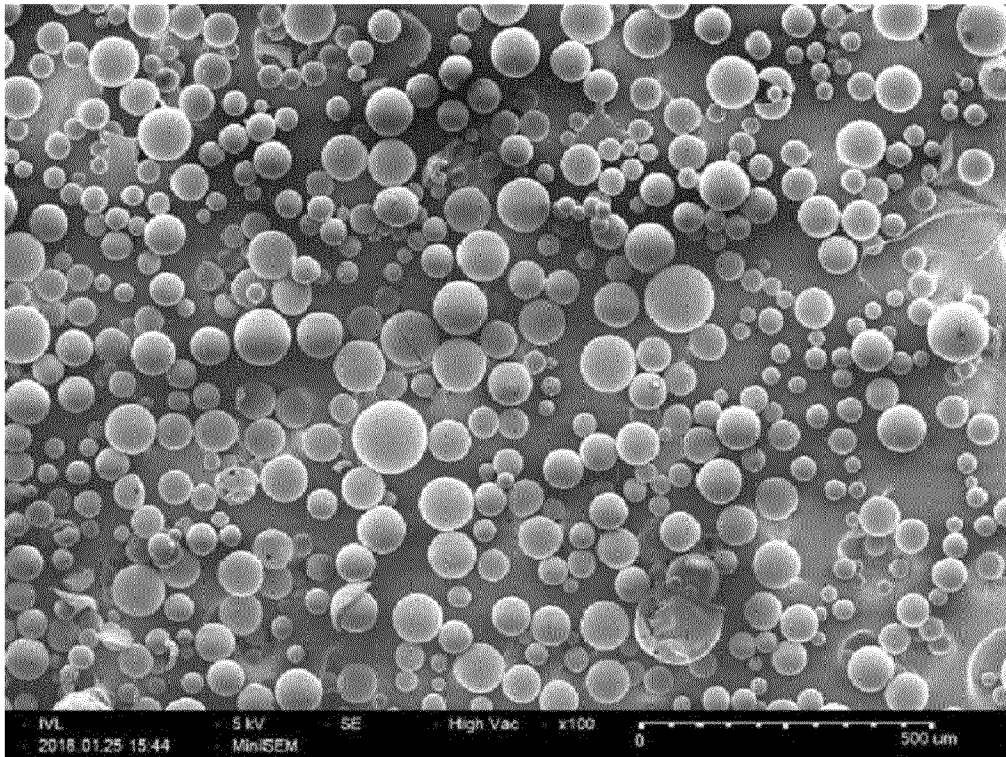
[도2]



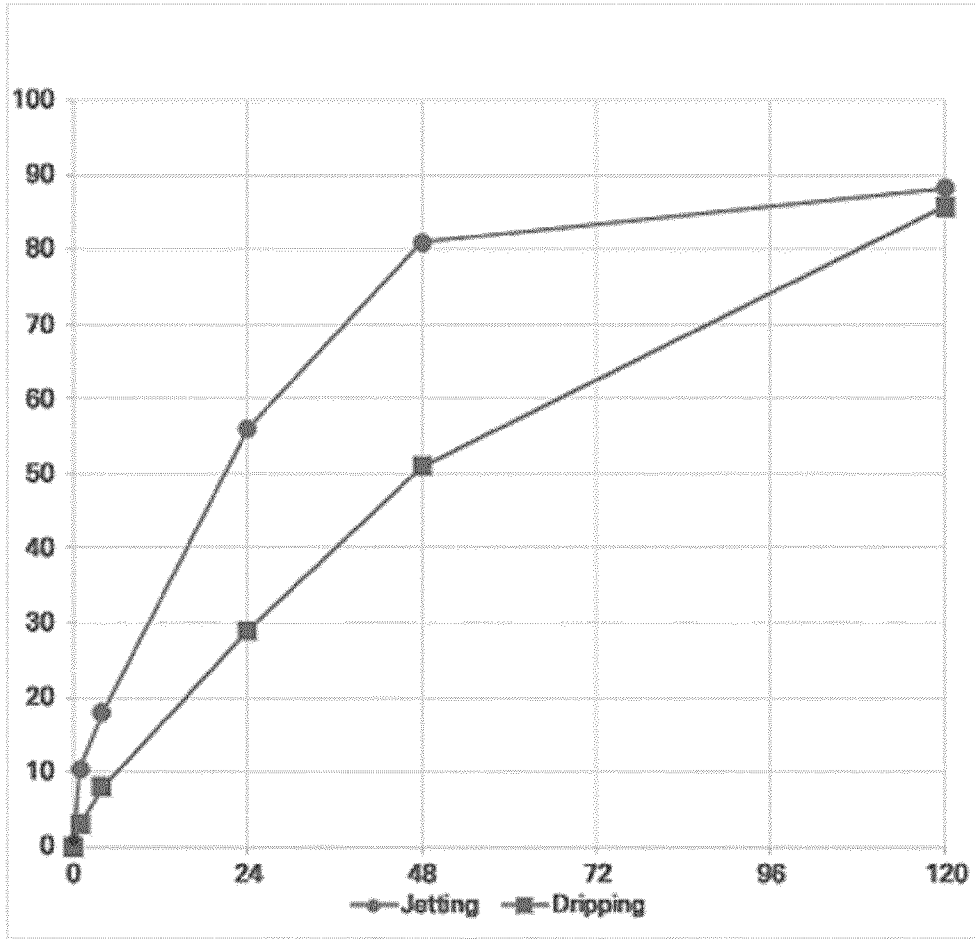
[도3]



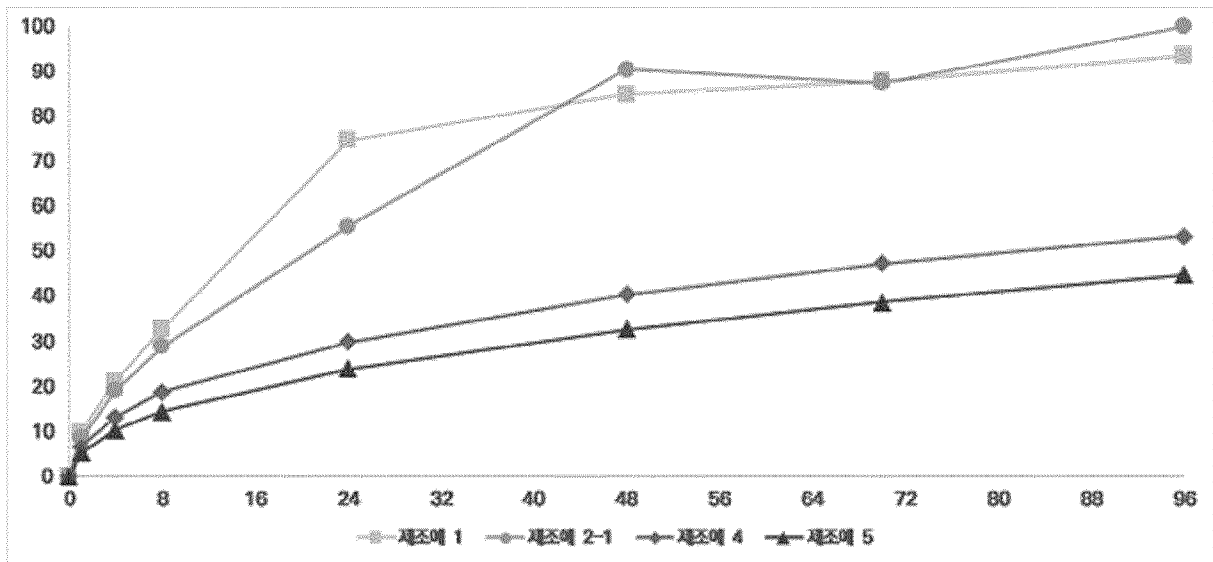
[도4]



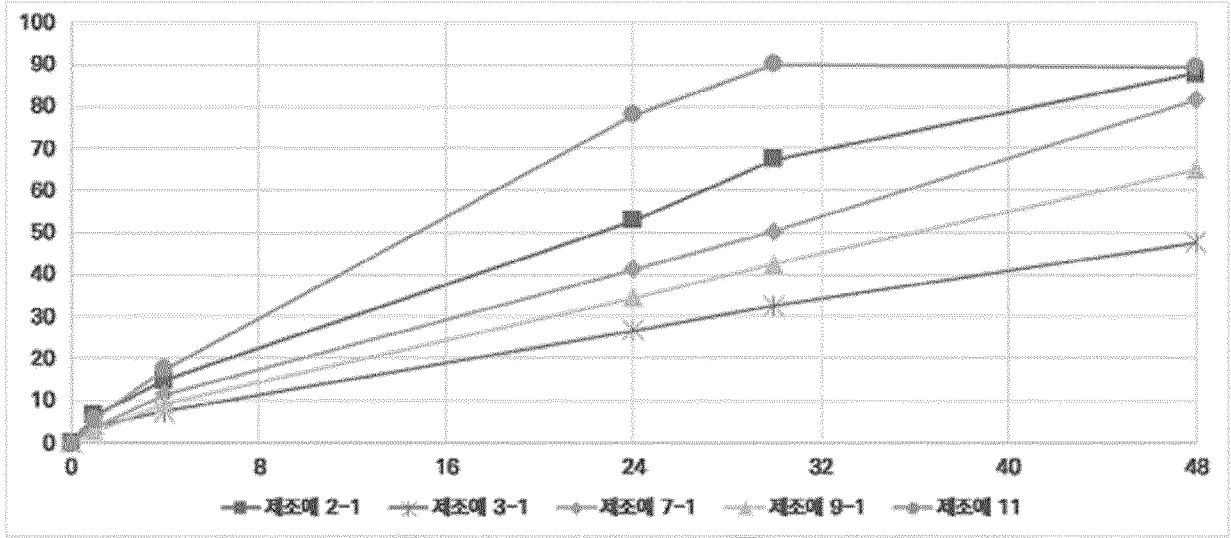
[도5]



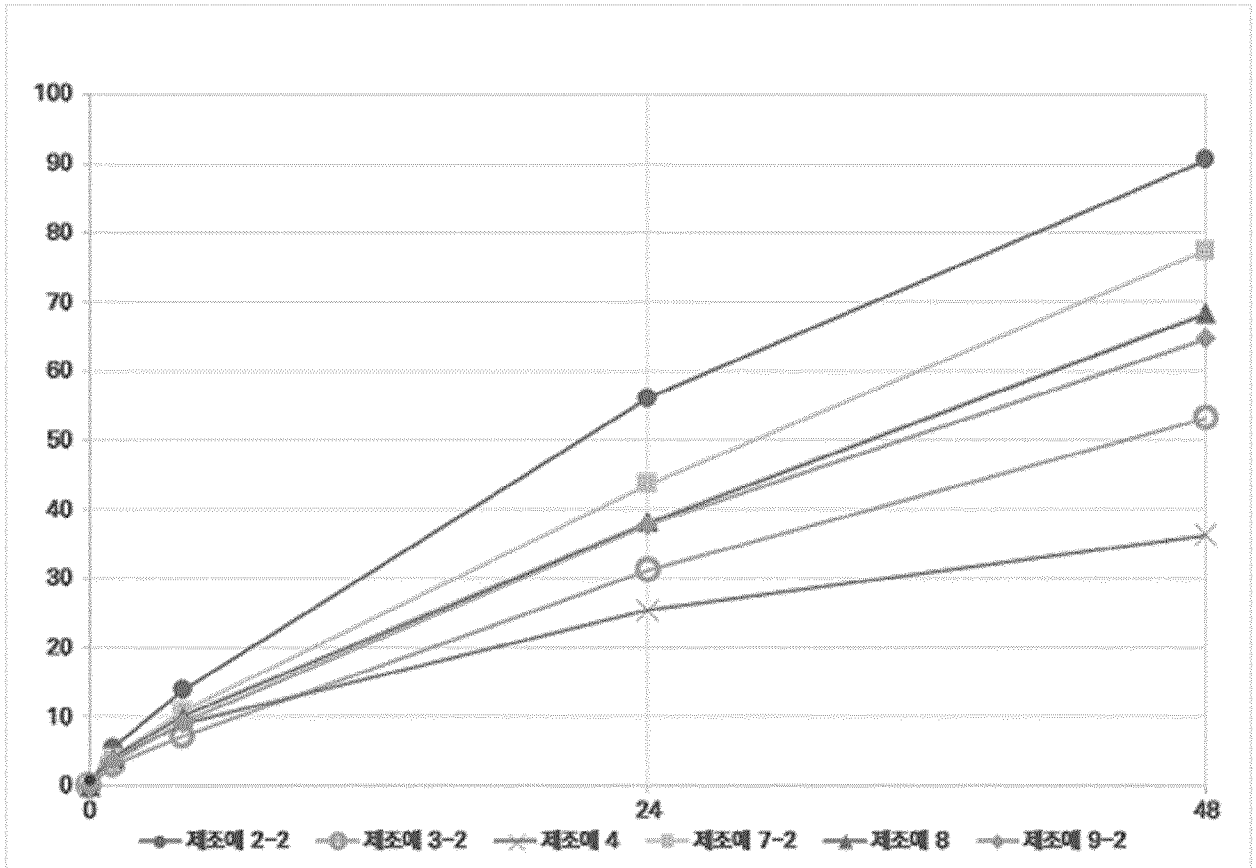
[도6]



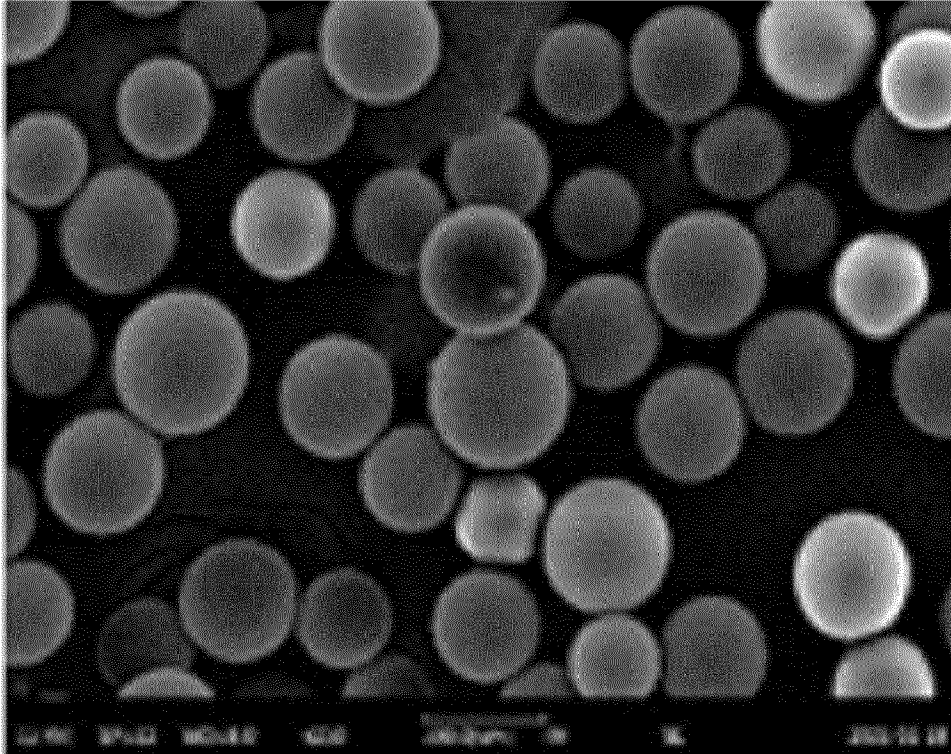
[도7]



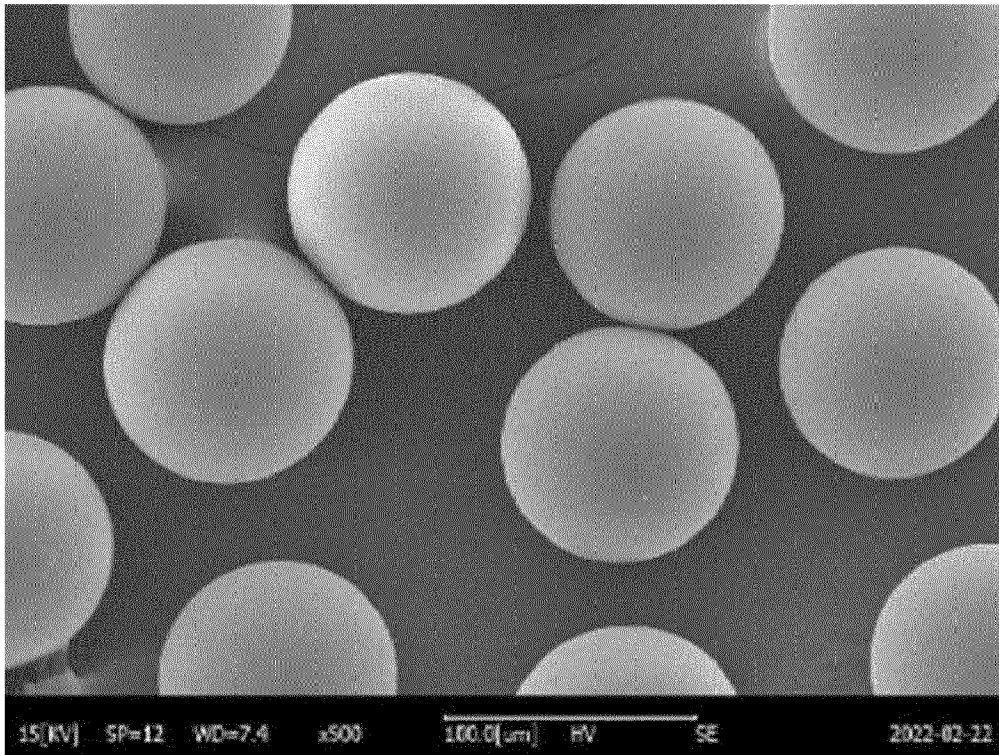
[도8]



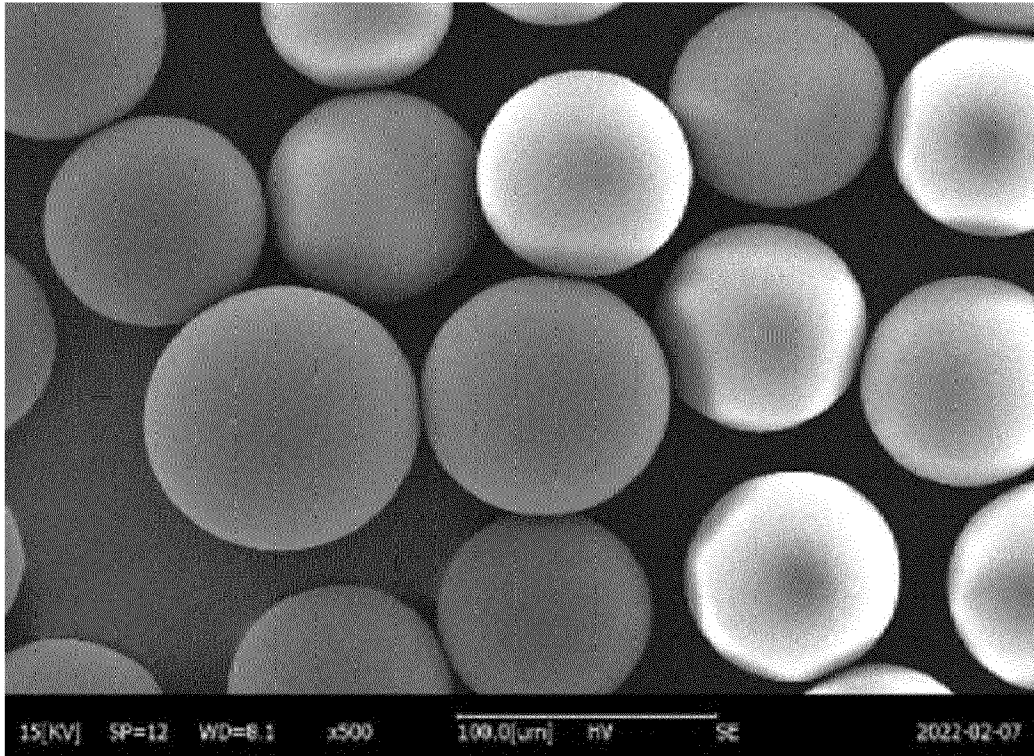
[도9]



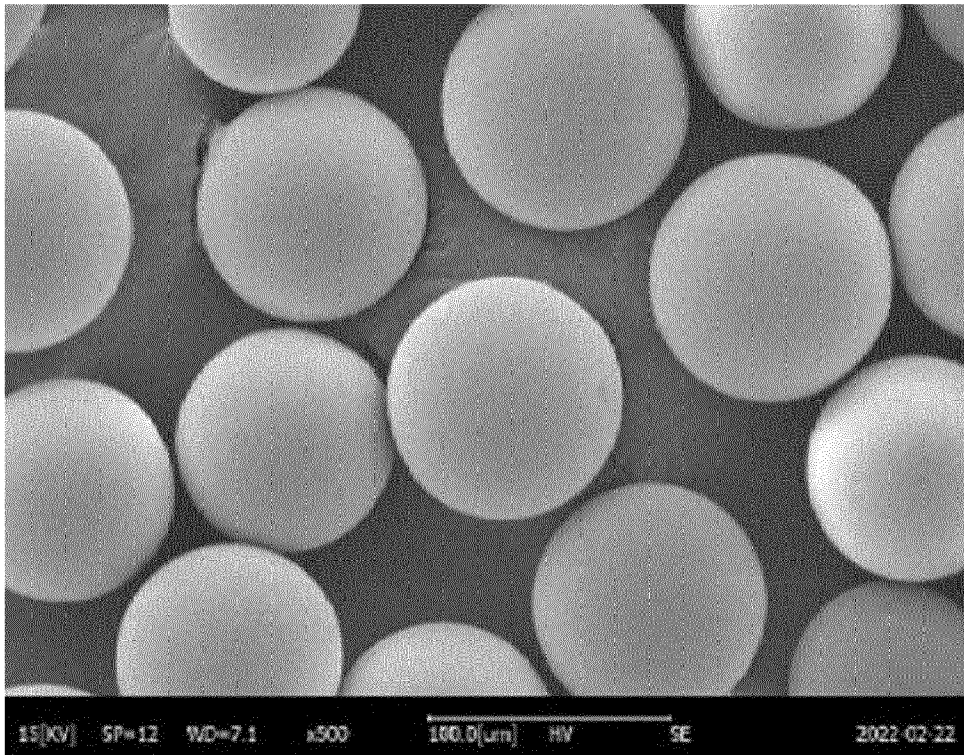
[도10]



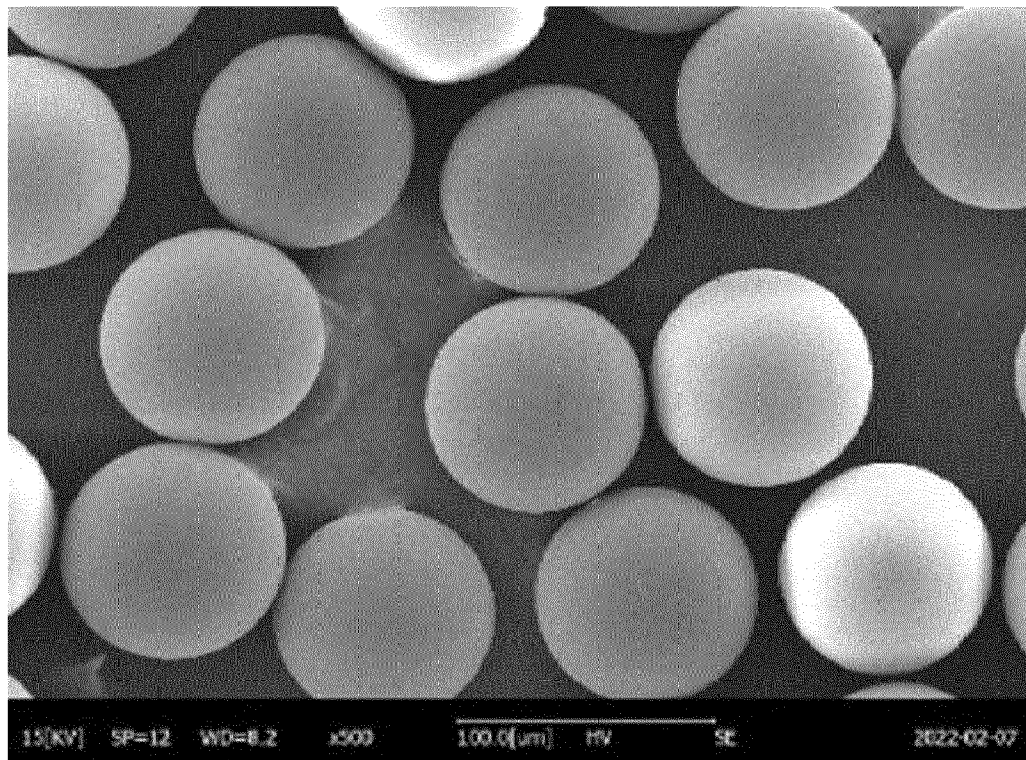
[도11]



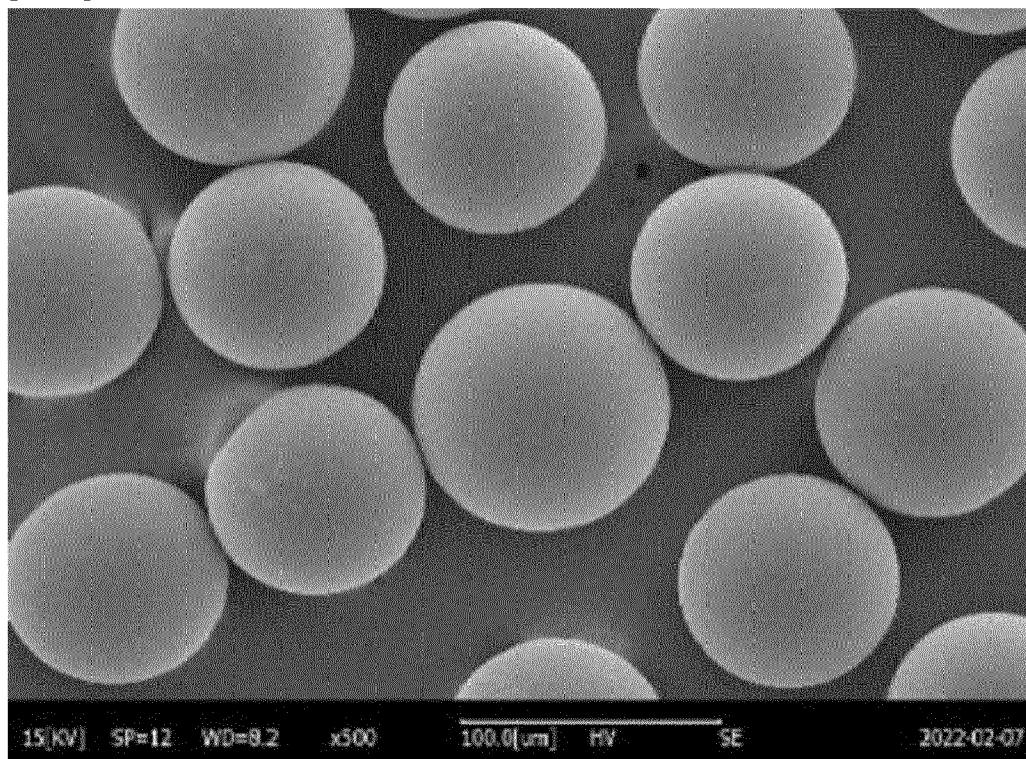
[도12]



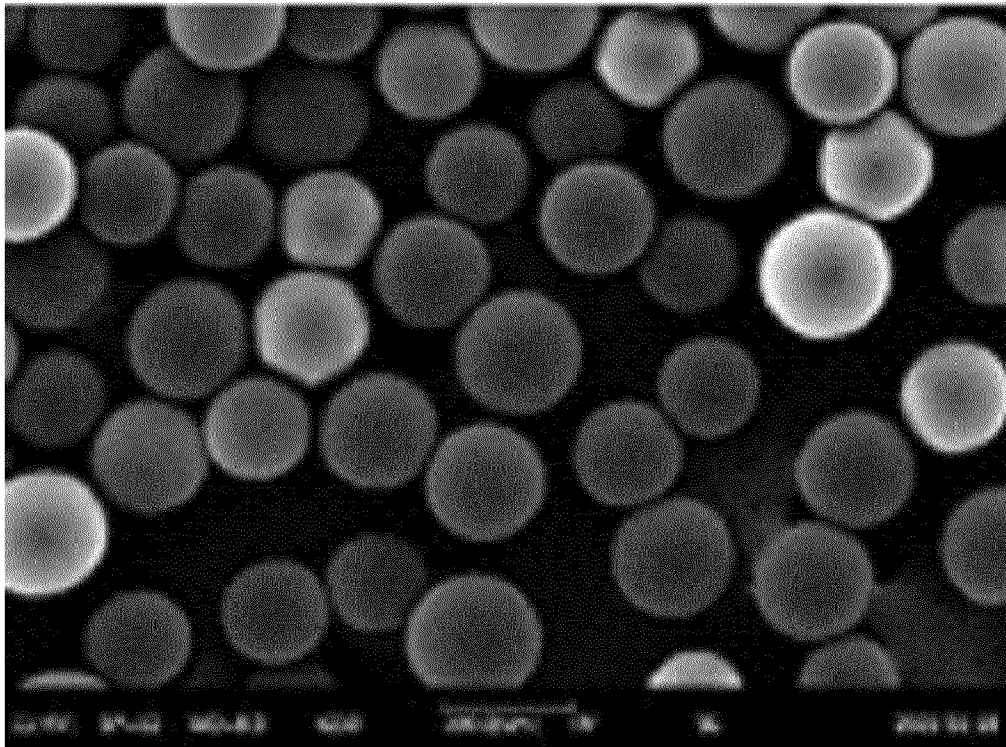
[도13]



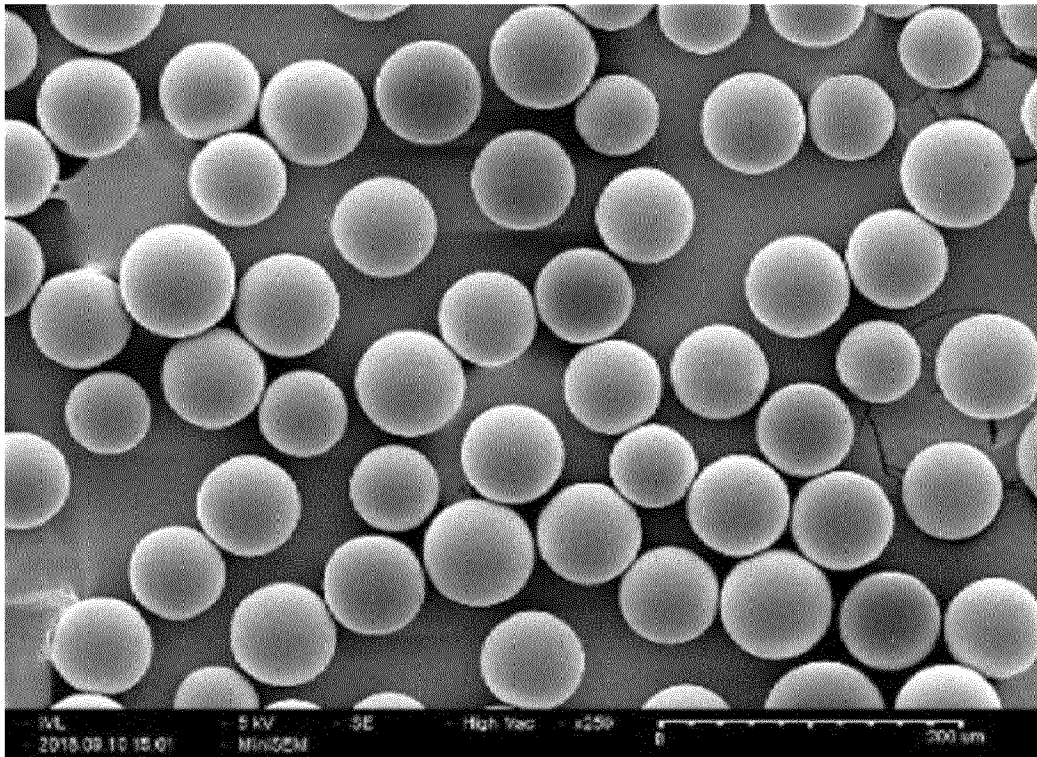
[도14]



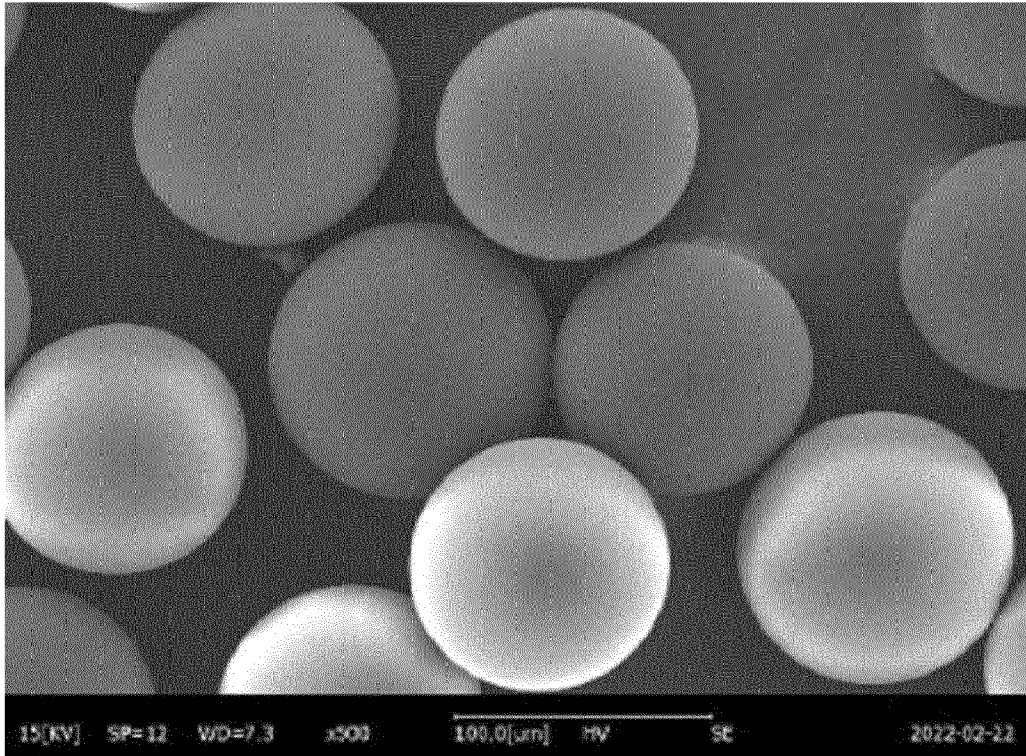
[도15]



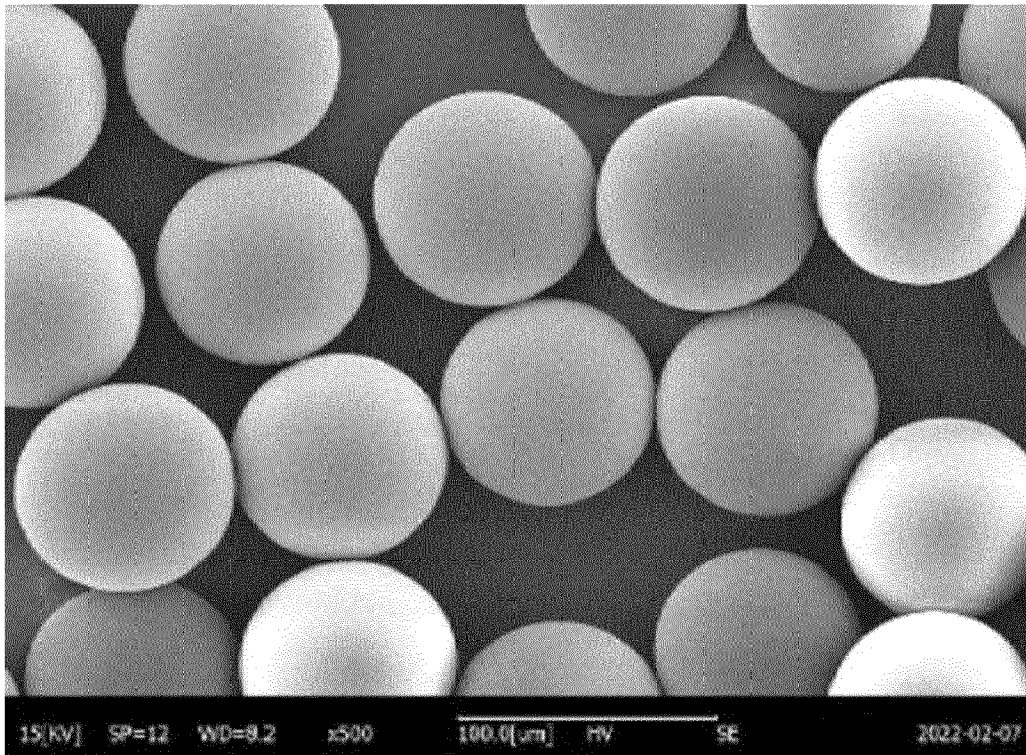
[도16]



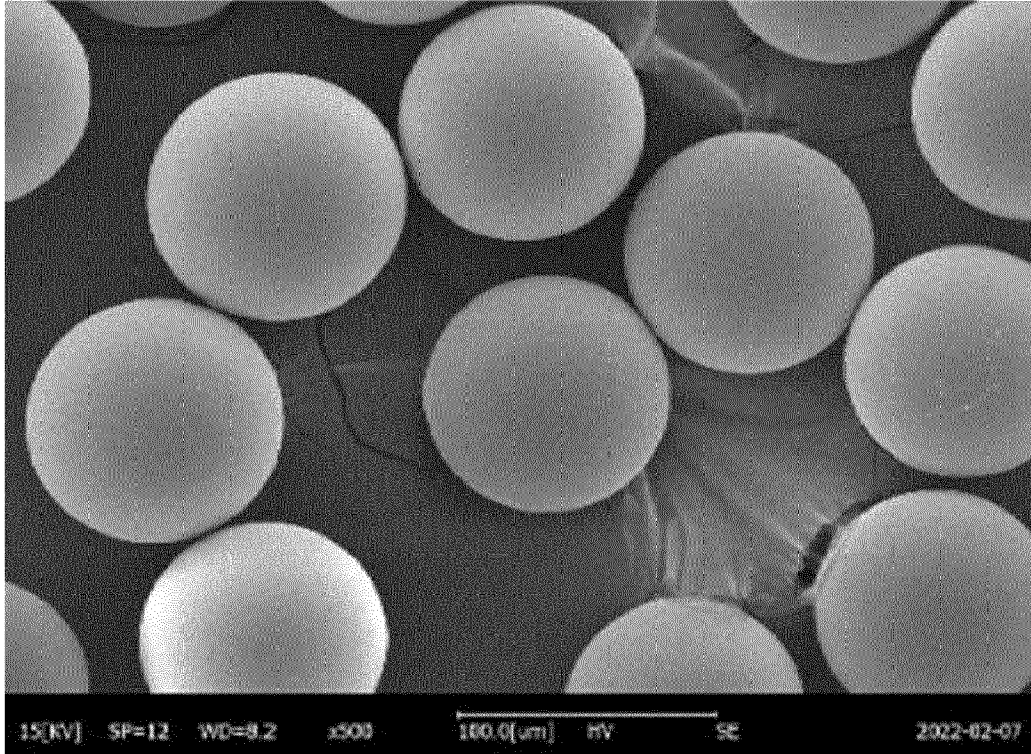
[도17]



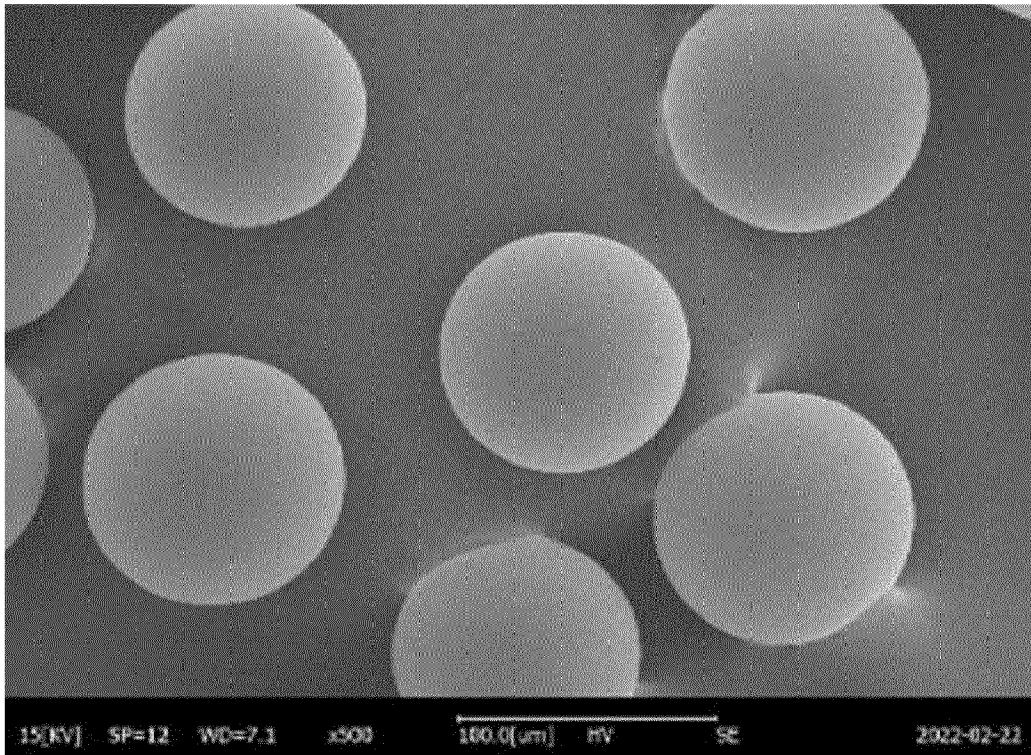
[도18]



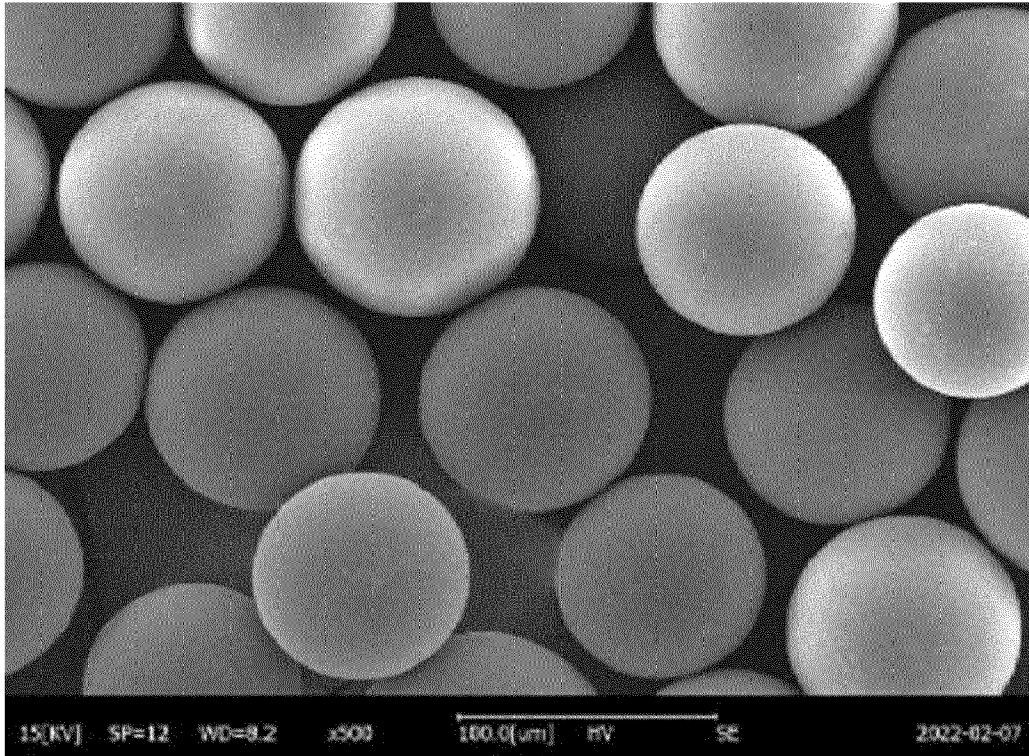
[도19]



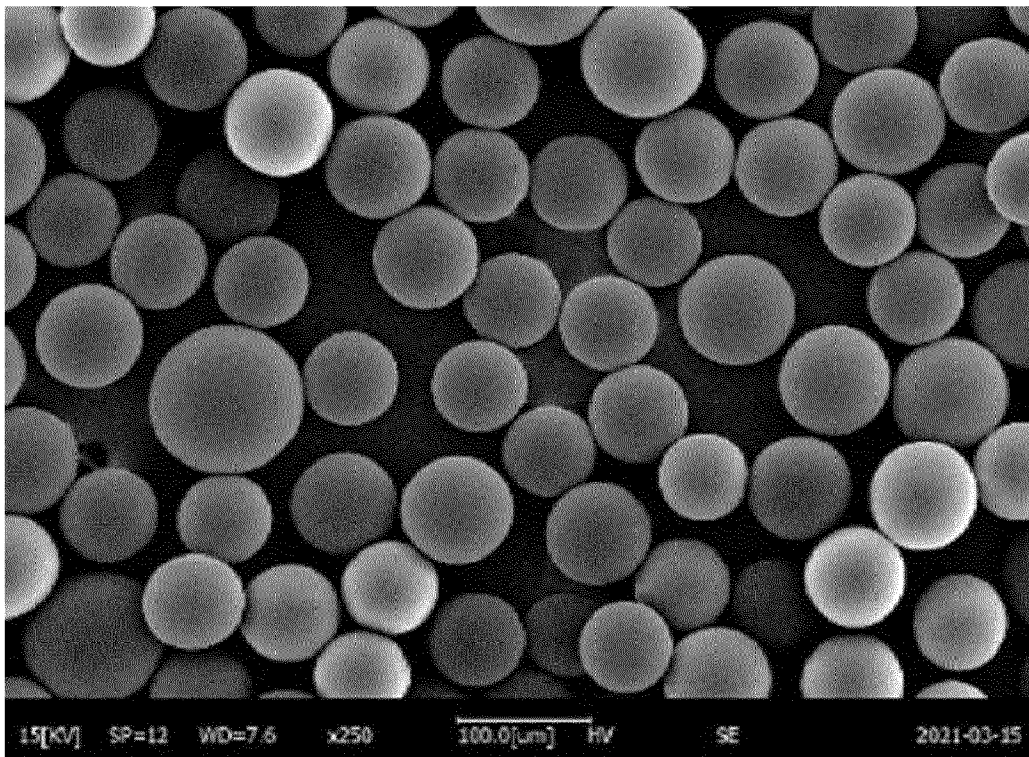
[도20]



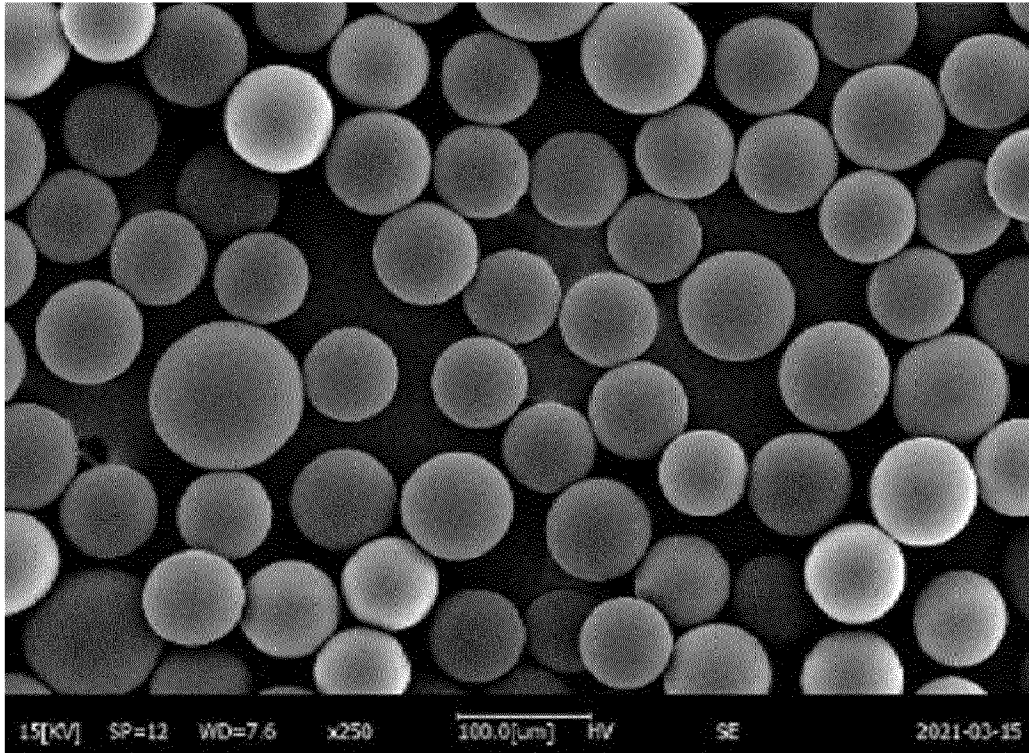
[도21]



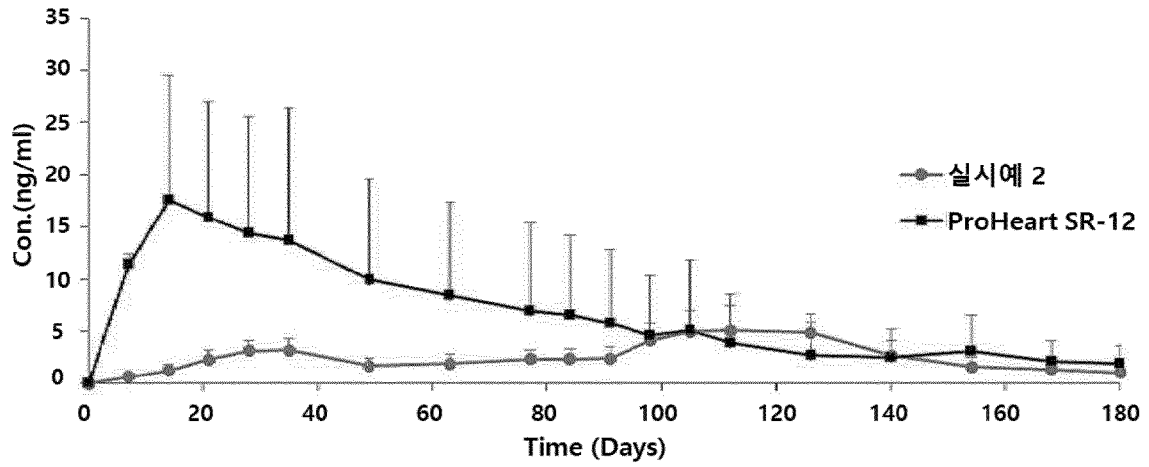
[도22]



[도23]



[도24]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/005969

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 9/16(2006.01)i; A61K 9/00(2006.01)i; A61K 31/365(2006.01)i; A61P 33/10(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 9/16(2006.01); A61K 35/12(2006.01); A61K 47/34(2006.01); A61K 9/50(2006.01); B01J 13/14(2006.01); B01J 19/00(2006.01); C08G 63/08(2006.01); C08J 3/12(2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 마이크로 입자(microparticle), 목시택틴(moxidectin), 생분해성 고분자 (biodegradable polymer), 유기 용매(organic solvent), 고유 점도(intrinsic viscosity), 평균 직경(average diameter)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2019-0027302 A (INVENTAGE LAB INC. et al.) 14 March 2019 (2019-03-14) See claims 1-9.	8
Y		1-7
Y	KR 10-2012-0115302 A (EVONIK DEGUSSA CORPORATION) 17 October 2012 (2012-10-17) See paragraphs [0078]-[0097]; and claims 1 and 17.	1-7
Y	KR 10-2018-0066895 A (INVENTAGE LAB INC.) 19 June 2018 (2018-06-19) See claims 1 and 8.	2
A	KR 10-2012-0080267 A (KONGJU NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-UNIVERSITY COOPERATION FOUNDATION) 17 July 2012 (2012-07-17) See entire document.	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 December 2022		Date of mailing of the international search report 27 December 2022
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/005969

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2017-0061499 A (DANKOOK UNIVERSITY CHEONAN CAMPUS INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 05 June 2017 (2017-06-05) See entire document.	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/005969

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2019-0027302 A	14 March 2019	JP 2021-509662 A	01 April 2021
		JP 7040818 B2	23 March 2022
		KR 10-2019-0027349 A	14 March 2019
		KR 10-2101969 B1	22 April 2020
		US 2020-0375902 A1	03 December 2020
		WO 2019-050259 A1	14 March 2019
KR 10-2012-0115302 A	17 October 2012	JP 2013-515059 A	02 May 2013
		JP 2015-037792 A	26 February 2015
		JP 5791629 B2	07 October 2015
		JP 5984903 B2	06 September 2016
		KR 10-1862416 B1	29 May 2018
		US 2011-0204533 A1	25 August 2011
		US 9486416 B2	08 November 2016
		WO 2011-087689 A2	21 July 2011
KR 10-2018-0066895 A	19 June 2018	KR 10-1902471 B1	07 November 2018
		KR 10-1902475 B1	28 September 2018
		KR 10-2018-0066896 A	19 June 2018
		KR 10-2018-0066901 A	19 June 2018
		KR 10-2020-0044977 A	29 April 2020
		KR 10-2039339 B1	27 November 2019
		KR 10-2346823 B1	04 January 2022
		US 10632442 B2	28 April 2020
		US 10843159 B2	24 November 2020
		US 2018-0133672 A1	17 May 2018
		US 2018-0133677 A1	17 May 2018
		US 2020-0197893 A1	25 June 2020
		US 2020-0261878 A1	20 August 2020
		WO 2018-088731 A1	17 May 2018
		WO 2018-088732 A1	17 May 2018
WO 2019-078583 A1	25 April 2019		
KR 10-2012-0080267 A	17 July 2012	KR 10-1222408 B1	17 January 2013
KR 10-2017-0061499 A	05 June 2017	KR 10-2072465 B1	03 February 2020

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/16(2006.01)i; A61K 9/00(2006.01)i; A61K 31/365(2006.01)i; A61P 33/10(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/16(2006.01); A61K 35/12(2006.01); A61K 47/34(2006.01); A61K 9/50(2006.01); B01J 13/14(2006.01); B01J 19/00(2006.01); C08G 63/08(2006.01); C08J 3/12(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 마이크로 입자(microparticle), 목시택틴(moxidectin), 생분해성 고분자 (biodegradable polymer), 유기 용매(organic solvent), 고유 점도(intrinsic viscosity), 평균 직경(average diameter)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2019-0027302 A ((주)인벤티지랩 등) 2019.03.14 청구항 1-9 참조.	8
Y		1-7
Y	KR 10-2012-0115302 A (에보닉 데구사 코포레이션) 2012.10.17 단락 [0078]-[0097]; 및 청구항 1, 17 참조.	1-7
Y	KR 10-2018-0066895 A ((주)인벤티지랩) 2018.06.19 청구항 1, 8 참조.	2
A	KR 10-2012-0080267 A (공주대학교 산학협력단) 2012.07.17 전체 문헌 참조.	1-8
A	KR 10-2017-0061499 A (단국대학교 천안캠퍼스 산학협력단) 2017.06.05 전체 문헌 참조.	1-8
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일	
2022년12월27일 (27.12.2022)	2022년12월27일 (27.12.2022)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관	
대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)	허주형	
팩스 번호 +82-42-481-8578	전화번호 +82-42-481-5373	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2019-0027302 A	2019/03/14	JP 2021-509662 A	2021/04/01
		JP 7040818 B2	2022/03/23
		KR 10-2019-0027349 A	2019/03/14
		KR 10-2101969 B1	2020/04/22
		US 2020-0375902 A1	2020/12/03
		WO 2019-050259 A1	2019/03/14
KR 10-2012-0115302 A	2012/10/17	JP 2013-515059 A	2013/05/02
		JP 2015-037792 A	2015/02/26
		JP 5791629 B2	2015/10/07
		JP 5984903 B2	2016/09/06
		KR 10-1862416 B1	2018/05/29
		US 2011-0204533 A1	2011/08/25
		US 9486416 B2	2016/11/08
		WO 2011-087689 A2	2011/07/21
KR 10-2018-0066895 A	2018/06/19	KR 10-1902471 B1	2018/11/07
		KR 10-1902475 B1	2018/09/28
		KR 10-2018-0066896 A	2018/06/19
		KR 10-2018-0066901 A	2018/06/19
		KR 10-2020-0044977 A	2020/04/29
		KR 10-2039339 B1	2019/11/27
		KR 10-2346823 B1	2022/01/04
		US 10632442 B2	2020/04/28
		US 10843159 B2	2020/11/24
		US 2018-0133672 A1	2018/05/17
		US 2018-0133677 A1	2018/05/17
		US 2020-0197893 A1	2020/06/25
		US 2020-0261878 A1	2020/08/20
		WO 2018-088731 A1	2018/05/17
		WO 2018-088732 A1	2018/05/17
WO 2019-078583 A1	2019/04/25		
KR 10-2012-0080267 A	2012/07/17	KR 10-1222408 B1	2013/01/17
KR 10-2017-0061499 A	2017/06/05	KR 10-2072465 B1	2020/02/03