

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

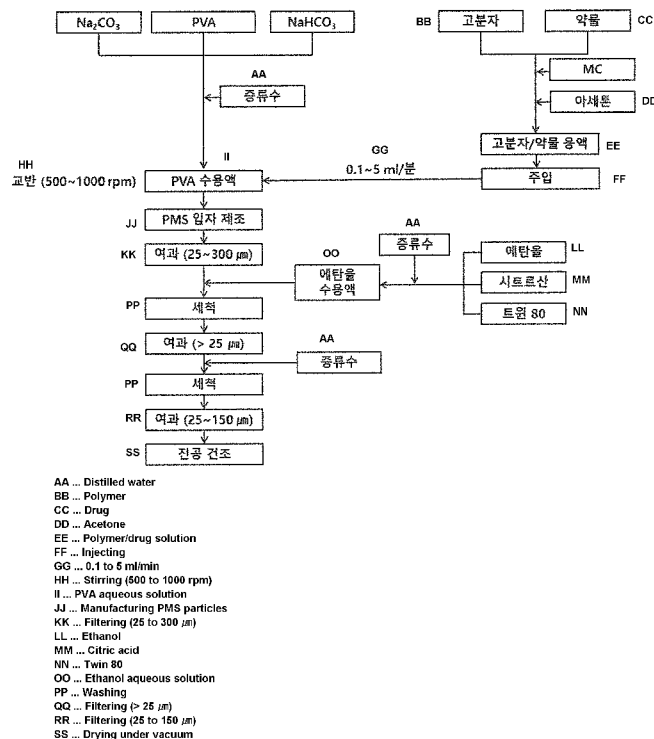
(43) 국제공개일
2018년 1월 18일 (18.01.2018) WIPO PCT

WO 2018/012829 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2017/007359
- (22) 국제출원일: 2017년 7월 10일 (10.07.2017)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2016-0087319 2016년 7월 11일 (11.07.2016) KR
- (71) 출원인: 주식회사 삼양바이오팜 (SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS CORPORATION) [KR/KR]; 03129 서울시 종로구 종로33길 31, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 김봉오 (KIM, Bong Oh); 35212 대전시 서구 청사서로 65, 101동 1005호, Daejeon (KR). 장혜진 (JANG, Hye Jin); 16827 경기도 용인시 수지구 신수로 767, 1328호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 한성 (HANSUNG INTELLECTUAL PROPERTY); 06233 서울시 강남구 강남대로 84길 23, 4층, 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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, 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

(54) Title: CONTINUOUS MANUFACTURING METHOD OF POLYMER MICROSPHERES AND APPARATUS THEREFOR

(54) 발명의 명칭: 고분자 마이크로스피어의 연속 제조방법 및 이를 위한 장치



(57) Abstract: The present invention relates to a continuous manufacturing method of polymer microspheres and an apparatus for the continuous manufacture of polymer microspheres for carrying out the manufacturing method.

(57) 요약서: 본 발명은 고분자 마이크로스피어의 연속 제조방법, 및 상기 제조방법을 수행하기 위한 고분자 마이크로스피어 연속 제조장치에 관한 것이다.

[다음 쪽 계속]

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 고분자 마이크로스피어의 연속 제조방법 및 이를 위한 장치

기술분야

- [1] 본 발명은 고분자 마이크로스피어의 연속 제조방법, 및 상기 제조방법을 수행하기 위한 고분자 마이크로스피어 연속 제조장치에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 고분자를 이용한 약물전달 기술은 일반적으로 약물의 장기약효 지속성 제형, 약물의 지속방출성 제형, 난용성 약물의 흡수촉진, 및 표적지향 약물전달 등 4 가지 기술로 분류할 수 있다. 이 중에서 약물의 지속방출성 제형의 기술에 고분자 마이크로스피어(polymeric microsphere, PMS) 기술이 적용된다.
- [3] 약물의 지속방출성 제형은 나노/마이크로 입자 혹은 하이드로겔 등과 같은 약물저장고(Depot)를 생체 내에 주입하여 농도차에 의한 확산과 생분해를 고분자의 분해에 따른 약물의 방출을 통하여 약물이 체내에 지속적으로 방출되게 하는 약물 전달 시스템이다. PLGA(poly(lactide-co-glycolide)) 공중합체는 생체 흡수성 봉합사를 만드는데 사용되었지만, 바이오의약품의 약물전달체로 활용하고자 하는 연구 역시 진행되어 왔다. PLGA는 분자량 및 공중합체의 조성을 변화시켜 분해 속도를 조절하는 것이 가능할 뿐만 아니라, 생체적합성이 우수하여 지속방출성 약물전달에 많이 사용되어 왔으며, 여러 제품들이 상업화된 바 있다.
- [4] 약물의 빈번한 투여는 환자의 편의성을 떨어뜨리므로, 최근 항암 펩타이드 및 향정신성 약물과 같은 시장성이 큰 약물을 지속 방출 제형에 적용하려는 연구개발이 활발히 진행되고 있으며 시장도 점차로 거대해지고 있다. 이에, 다양한 약물에 적용할 수 있는 지속방출성 제형 개발에 필요한 플랫폼 기술에 대한 요구가 증가하고 있는 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 본 발명의 목적은 수난용성 약물 지속방출성 제형으로서의 고분자 마이크로스피어를 연속적으로 제조할 수 있는 제조공정 및 이를 위한 장치를 제공하는 것이다.
- [6] 그러나, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

- [7] 본 발명의 제1측면은 1) 유기용매에 수난용성 약물 및 생체적합성 생분해성 고분자가 용해된 고분자 약물 용액을, 유화제(emulsifier) 함유 수용액을 갖는

고분자 마이크로스피어 제조 반응기에 주입하여 고분자 마이크로스피어를 제조하고; 2) 단계 1)의 결과물을 고분자 마이크로스피어 저장조로 이송하고; 3) 단계 2)의 결과물로부터 유화제 함유 수용액을 단계 1)의 고분자 마이크로스피어 제조 반응기로 재순환시켜 단계 1) 및 2)를 반복하고; 4) 단계 3)의 결과물로부터 고분자 마이크로스피어를 수득하는 단계를 포함하는, 고분자 마이크로스피어의 연속 제조방법을 제공할 수 있다.

- [8] 본 발명의 제2측면은 1) 유기용매에 수난용성 약물 및 생체적합성 생분해성 고분자가 용해된 고분자 약물 용액을 유화제 함유 수용액에 주입하여 고분자 마이크로스피어를 제조하는 고분자 마이크로스피어 제조 반응기; 2) 단계 1)의 결과물이 이송되어 저장되는 고분자 마이크로스피어 저장조; 및, 3) 단계 2)의 결과물로부터 유화제 함유 수용액을 상기 고분자 마이크로스피어 제조 반응기로 재순환시키기 위한 장치를 포함하는, 본 발명의 제2측면에 따른 방법에 사용하기 위한 고분자 마이크로스피어 연속 제조장치를 제공할 수 있다.
- [9] 상술한 과제 해결 수단은 단지 예시적인 것으로서, 본 발명을 제한하려는 의도로 해석되지 않아야 한다. 상술한 예시적인 구현에 외에도, 도면 및 발명의 상세한 설명에 기재된 추가적인 구현에 및 실시예가 존재할 수 있다.

발명의 효과

- [10] 본 발명에 따른 고분자 마이크로스피어의 연속 제조방법에 따르면, 수난용성 약물의 지속방출성 제형으로 사용되는 고분자 마이크로스피어를 경제적으로 대량 생산할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [11] 도 1은 본 발명의 고분자 마이크로스피어 연속 제조방법에 사용되는 장치의 개략도이다.
- [12] 도 2는 본 발명의 고분자 마이크로스피어 연속 제조방법의 흐름도이다.
- [13] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 분자량 및 단량체 조성비를 달리하여 제조된 고분자 마이크로스피어의 방출 패턴 관찰 결과이다.
- [14] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 고분자 마이크로스피어의 동물 약물동력학 실험 결과를 나타낸 그래프이다.
- [15] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 고분자 마이크로스피어의 인 비트로 방출 실험 결과를 나타낸 그래프이다.
- [16] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 고분자 마이크로스피어의 동물 약물동력학 실험 결과를 나타낸 그래프이다.
- [17] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 고분자 마이크로스피어의 주사전자현미경 이미지이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [18] 이하, 본 발명의 고분자 마이크로스피어의 연속 제조방법, 및 제조장치에 대하여 구현예 및 실시예와 도면을 참조하여 구체적으로 설명하도록 한다.

그러나, 본 발명이 이러한 구현예 및 실시예와 도면에 제한되는 것은 아니다.

- [19] 본 발명의 제1측면은, 1) 유기용매에 수난용성 약물 및 생체적합성 생분해성 고분자가 용해된 고분자 약물 용액을, 유화제(emulsifier) 함유 수용액을 갖는 고분자 마이크로스피어 제조 반응기에 주입하여 고분자 마이크로스피어를 제조하고; 2) 단계 1)의 결과물을 고분자 마이크로스피어 저장조로 이송하고; 3) 단계 2)의 결과물로부터 유화제 함유 수용액을 단계 1)의 고분자 마이크로스피어 제조 반응기로 재순환시켜 단계 1) 및 2)를 반복하고; 4) 단계 3)의 결과물로부터 고분자 마이크로스피어를 수득하는 단계를 포함하는, 고분자 마이크로스피어의 연속 제조방법을 제공할 수 있다.
- [20] 예를 들어, 상기 수난용성 약물은 물에 대한 용해도(25)가 10 mg/mL 이하인 약물 중에서 선택될 수 있으며, 예를 들어 항정신병제(antipsychotic agent), 항암제(antineoplastic agents), 항진균제(antifungal agents), 면역억제제(immunosuppressants), 마취제(analgesics), 소염진통제(anti-inflammatory agents), 항바이러스제(antiviral agents), 진정제(anxiolytic sedatives), 조영제(contrasting agents), 코르티코스테로이드(corticosteroids), 진단약(diagnostic agents), 진단조영제(diagnostic imaging agents), 이뇨제(diuretics), 프로스타글란딘(prostaglandins), 방사선제(radiopharmaceuticals), 스테로이드(steroid)를 포함하는 성호르몬제(sex hormones)와 이들의 조합 중에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [21] 예를 들어, 상기 재순환은 외부 또는 내부의 펌프에 의해 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 상기 단계 3)의 결과물은, 유화제 함유 수용액만이 재순환되고 고분자 마이크로스피어 저장조 내에 남은 고분자 마이크로스피어를 포함할 수 있다.
- [22] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 바람직하게는 상기 단계 3)에서 유화제 함유 수용액을 별도의 여과 없이 재순환시킬 수 있다.
- [23] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 유기용매는 수불혼화성 유기용매와 수혼화성 유기용매의 혼합물일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 상기 수불혼화성 유기용매 대비 수혼화성 유기용매의 부피비율은 0~50 부피%일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 수불혼화성 유기용매는 할로젠화 지방족 탄화수소 용매이고, 수혼화성 유기용매는 케톤, 니트릴, 아세테이트 또는 알코올 용매일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 할로젠화 지방족 탄화수소 용매는 메틸렌 클로라이드 및 디클로로메탄(dichloromethane, DCM)으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 케톤은 아세톤 또는 메틸에틸케톤, 상기 니트릴은 아세토니트릴, 상기 아세테이트는 메틸 아세테이트 또는 에틸 아세테이트, 그리고 상기 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 부탄올을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [24] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 단계 1)에서 고분자 약물 용액을 약 0.1

내지 약 10 ml/분의 속도로 고분자 마이크로스피어 제조 반응기에 주입하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

- [25] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 바람직하게는 상기 단계 1)에서 고분자 약물 용액을 용매 필터를 통해 고분자 마이크로스피어 제조 반응기에 주입하는 것일 수 있다.
- [26] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 단계 3)에서 유화제 함유 수용액을 20 내지 100 ml/분의 속도로 재순환하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 바람직하게는, 유화제 함유 수용액을 단계 2)의 결과물보다 상층에 설치된 튜브 라인을 통해 재순환시킬 수 있다.
- [27] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 단계 3)에서 유기용매를 제거하며, 가열, 질소 버블링 또는 이들의 조합에 의한 방법을 사용할 수 있다. 질소 버블링 시, 단계 2)의 결과물 보다 상층에 질소를 불어넣는 것이 바람직하다.
- [28] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 유화제 함유 수용액이 조절된 pH를 갖는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 유화제 함유 수용액은 약 6 내지 10, 약 7 내지 10, 약 8 내지 10, 약 9 내지 10, 약 6 내지 7, 약 6 내지 8, 약 6 내지 9, 약 7 내지 10, 또는 약 8 내지 10의 pH를 가질 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 특히, 용해도가 pH의 영향을 받는 약물의 경우 유화제 함유 수용액의 pH 조절이 약물의 봉입 효율에 더 영향을 미칠 수 있다.
- [29] 예를 들어, pH의 조절을 위해 탄산나트륨, 탄산수소나트륨 또는 시트르산 등이 상기 유화제 함유 수용액에 첨가될 수 있으나 이에 제한되지 않을 수 있으며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 용액의 pH 조절을 위해 사용되는 물질이라면 제한 없이 통상의 기술자가 선택하여 사용할 수 있다.
- [30] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 유화제가 폴리비닐알코올, 폴록사머, 폴리솔베이트, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [31] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 생체적합성 생분해성 고분자가 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 폴리피롤리돈 또는 이들의 조합으로 이루어진 공중합체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 마이크로스피어 제조에 사용되는 고분자의 중량평균분자량은 약 10,000 ~ 200,000의 범위일 수 있으며, 약물의 종류 및 지속방출 기간 등을 고려하여 적절한 분자량을 가진 고분자가 선택될 수 있다.
- [32] 본 발명의 제2측면은, 1) 유기용매에 수난용성 약물 및 생체적합성 생분해성 고분자가 용해된 고분자 약물 용액을 유화제 함유 수용액에 주입하여 고분자 마이크로스피어를 제조하는 고분자 마이크로스피어 제조 반응기; 2) 단계 1)의 결과물이 이송되어 저장되는 고분자 마이크로스피어 저장조; 및, 3) 단계 2)의 결과물로부터 유화제 함유 수용액을 상기 고분자 마이크로스피어 제조 반응기로 재순환시키기 위한 장치를 포함하는, 본 발명의 제1측면에 따른 방법에 사용하기 위한 고분자 마이크로스피어 연속 제조장치를 제공할 수 있다.

[33] 본 발명에 따른 고분자 마이크로스피어 연속 제조장치의 개략도가 도 1에 나타나 있다. 도 1에 따르면, 고분자 약물 용액(100)이 유화제 함유 수용액이 담긴 고분자 마이크로스피어 제조 반응기(200)로 주입되고 여기에서 고분자 마이크로스피어가 제조된다. 제조된 고분자 마이크로스피어는 유화제 함유 수용액과 함께 고분자 마이크로스피어 저장조(400)로 이송되어 저장되고, 유화제 함유 수용액은 연동 펌프(300)에 의해 고분자 마이크로스피어 제조 반응기(200)로 재순환된다. 고분자 마이크로스피어는 연속적으로 제조되어 고분자 마이크로스피어 저장조(400)에 저장되며, 상기 저장조로부터 고분자 마이크로스피어가 분리 및 수득될 수 있다.

[34]

[35] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 본 발명의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.

[36]

[37] [실시예]

[38] **1. 리스페리돈-PMS**

[39] **1.1. 리스페리돈-PMS 제조 공정**

[40] 도 1은 PMS(polymeric microsphere) 연속 제조 장치 및 공정의 개략도를 나타낸다. PMS 연속 제조 공정을 설정하기 위해, PMS가 제조되는 반응기(200)로부터 제조된 입자를 모으고, 메틸렌 클로라이드(methylene chloride, MC)를 제거하기 위해서 PMS 저장조(400)를 분리하였다. 반응기(200)에서 제조된 PMS는 튜브 라인을 따라 흘러서 저장조에 모이게 되고, 유화제로 사용된 폴리비닐알코올(PVA)의 수용액만이 순환될 수 있도록 튜브를 용액 상층에 설치하여 제조된 입자가 다시 순환되는 것을 최소화한다. 그리고 저장조를 40°C로 가열하고, 질소를 1 L/분으로 흘려 주면서 MC의 제거를 용이하게 하였다. 질소 라인을 용액 속으로 넣어서 버블링(bubbling)시키면 MC 제거 효과를 증가시킬 수 있지만 PVA 수용액이 심하게 거품을 형성시키기 때문에 바람직하지 않았으므로, 저장조 상층에서 질소를 불어 넣기만 하였다.

[41] PVA 수용액은 연동펌프(300)를 이용하여 순환시키고, 순환속도는 50 ml/분의 속도로 유지하였다. 또한 고분자와 약물은 유기용매에 녹여서(100), 시린지 펌프를 사용하여 25~100 ml/시간의 속도로 변화를 주면서 PMS 제조 반응기(200)에 투입되었다. 고분자를 녹인 유기용매는 보통 니들(needle)을 통해서 반응기에 주입되지만, 본 실시예에서는 HPLC에 사용되는 용매 필터를 사용하였다. 용매 필터를 사용함으로써 유기용매 주입속도를 증가시킬 수 있어 대량합성에 유리한 점이 있고, 또한 동일한 주입속도에서 니들을 사용할 경우보다 입자사이즈가 작고 균일한 이점을 가진다.

[42] 본 실시예에서는 입자 사이즈를 25~150 μm 로 정하고 체(sieve)를 사용하여 분리하였다. 분리된 입자는 세척하여 진공건조 시켜서 최종 PMS를 수득하였다.

[43] 리스페리돈-PMS 제조를 위해서 PVA 수용액의 pH를 조절하여 봉입 효율을 증가시켰고, 제조된 PMS 입자는 세척공정을 거쳐 표면의 리스페리돈을 제거하여 방출실험시 발생하는 초기 과다방출현상을 줄일 수 있었다. PMS 입자 제조 공정 흐름도는 도 2에 나타내었다.

[44]

[45] **1.2. 공용매(Co-solvent) 효과**

[46] 약물과 고분자를 녹이는 유기용매의 종류에 따라 리스페리돈의 봉입 효율과 수득률에 영향을 미친다. 수용액 상에서 에멀전을 형성하기 위해서는 물과 섞이지 않은 유기용매인 메틸렌 클로라이드(MC)를 주로 사용하지만, 친수성이 높은 유기용매를 함께 사용함으로써 봉입 효율과 수득률을 향상시킬 수 있다. 그 결과를 표 1에 나타내었다

[47] [표 1]

[48]

고분자 (mg)	리스페리돈 (mg)	용매	수득률 (%) (25 μm < d < 150 μm)	약물 함량 (%)	효율 (%)
900	600	MC 4.5ml	50.9	35.48	88.7
900	600	MC 4.5 ml Acetone 3.0 ml	72.9	37.75	94.4

[49] 표 1에 나타난 바와 같이, MC만을 사용할 경우에는 수득률이 약 50% 정도였지만, 아세톤을 함께 사용함으로써 수득률이 크게 증가되었고, 봉입 효율도 함께 증가하는 긍정적인 효과를 얻었다. 사용되는 아세톤의 비율에 따라 수득률을 추가적으로 조절할 수 있을 것으로 판단되었다.

[50] 이와 같이 제조조건을 최적화하고, 고분자의 구성비와 분자량이 다른 두 가지 고분자 (DLG 7525 7E 및 DLG 6535 5E)를 사용하여 리스페리돈이 봉입된 마이크로스피어를 제조하였다. 제조 조건 및 결과는 표 2에 나타내었다.

[51] [표 2]

[52]

실험 No.	고분자	고분자 (g)	RSP (g)	MC (ml)	Acetone (ml)	약물 함량 (%)	봉입효율 (%)	수득률(%)
RSP-0119	DLG 7525 7E	2	1.33	10	5	36	90.0	60.5
RSP-0804	DLG 6535 5E	2	1.33	8	2	34	85	74.5

[53] 결과적으로, 마이크로스피어의 제조 과정에서 pH를 조절하고 수혼화성이 있는 공용매를 사용함으로써 약물의 봉입효율을 높일 수 있었다. 여기서 제조된 마이크로스피어 및 비교예로서 시판 제품인 리스페달 콘스타(Risperdal Consta®

)를 이용하여 인 비트로 방출 실험과 동물 (랫트)을 이용한 약물동력학 실험을 실시하였다.

[54]

[55] 1.3 인 비트로(In vitro) 방출 실험

[56] 도 2에 나타난 공정 흐름도에 따라 제조된 리스페리돈-PMS의 방출 실험을 실시하여 지속방출 효과를 관찰하였다. 방출 실험에 사용된 용매는 트윈 80 및 소듐 아자이드를 각각 녹인 수용액을 사용하였다. 방출 실험에 사용된 리스페리돈-PMS의 제조조건 및 분석결과는 위의 표 2에 나타내었다. DLG7525 7E (MW~110,000)와 DLG 6535 5E (MW~70,000)의 두 가지 고분자 및 비교예로서 리스페달 콘스타를 사용하여 분자량 및 단량체 조성비에 대한 방출 패턴을 비교하였다.

[57] 방출실험의 결과는 도 3에 나타내었다. 두 고분자에 대한 방출 패턴 관찰 결과, 제조 공정에서 만들어진 PMS 입자에서는 초기 방출이 관찰되지 않았다. 또한, 상대적으로 분자량이 큰 고분자를 사용할수록 누적 방출이 지연되는 것도 관찰할 수 있었다.

[58]

[59] 1.4. 랫트를 이용한 동물 약물동력학(PK) 실험

[60] 방출 패턴을 확인한 시료를 이용하여 랫트에 대해 동물 PK 실험을 실시하였다. 동물 PK 결과를 평가하기 위하여 시제품인 Risperdal Consta를 대조군으로 포함시켰고, 실험군으로는 RSP-0119 및 RSP-0804를 사용하였다. 비히클로는 CMC(카르복시메틸셀룰로스) 0.5%/Polysorbate20 0.1%/NaCl 적당량/PH7.4 PBS를 사용하였고, 조제 농도는 리스페리돈 2.5 mg/0.3 ml/200 g이었다. 근육 주사로 투여하였고, 샘플링은 혈장 300 μ l을 채취하여 수행하였다. 실험 결과는 도 4에 나타나 있다. 도 4에 따르면, 비교예로 사용된 Consta의 경우 동물실험에서 1~3 일에 초기방출이 발생되었고, 3 주까지는 약물의 방출이 억제되었다가 다시 2 주 동안 약물이 서서히 방출되는 패턴을 보였다. 본 발명에서 제조된 마이크로스피어 제형에서도 초기방출이 1~2 일 동안 일어났고, RSP-0804의 경우에는 약 7 일이 경과된 후부터 2 주 동안 약물이 서서히 방출되는 패턴을 보였고, RSP-0119의 경우에는 리스페달 콘스타와 유사한 약물 지속 방출패턴을 보였다. 다만 차이점은 RSP-0119의 경우에는 초기방출이 있는 1 주후에도 약물의 방출이 서서히 지속되었고, 3 주부터는 약물의 방출이 증대되어 다시 2 주동안 약물의 방출이 유지되는 패턴을 보였다.

[61] 고함량의 고분자 입자에서 초기 방출을 억제하는 조건을 만족하는 제형이 개발되어야 2~4 주간 방출되는 제형의 제품 개발이 가능할 것으로 생각되었다. 본 발명에서 제조된 RSP-0119의 제형은 시판제품과 유사한 초기방출의 패턴을 보이고 지속기간도 유사함을 확인할 수 있었다.

[62]

[63] 2. 탐솔로신-PMS

- [64] **2.1. 탐솔로신·HCl 탈염화수소법(dehydrochlorination method)**
- [65] PMS 입자를 제조하기 위해서는 약물이 물에 녹지 않는 난용성 성질을 가져야 한다. 탐솔로신·HCl은 염 구조를 가지며 물에 잘 녹는 약물이다. 여기서 HCl을 제거하여 물에 녹지 않는 난용성 탐솔로신을 제조하였다.
- [66] 실험방법은 아래와 같이 진행하였다:
- [67] 1) 탐솔로신·HCl을 1.0 g 칭량하여 둥근 플라스크에 넣었다.
- [68] 2) 증류수(DW) 100 mL에 녹였다 (완전하게 녹지 않음).
- [69] 3) 1N NaHCO₃(sodium bicarbonate)용액을 이용하여 pH를 9.0 정도로 높여주었다.
- [70] 4) MC 50 mL을 넣고 10 분 이상 빠르게 교반하여 추출하였다.
- [71] 5) 4) 단계를 3 회 이상 반복하였다.
- [72] 6) 추출한 MC에 MgSO₄(Magnesium Sulfate, anhydride)를 충분히 넣고 교반하여 수분을 완전히 제거하였다.
- [73] 7) 여과하였다.
- [74] 8) 회전증발농축기(Rotary evaporator)로 MC를 모두 제거하였다.
- [75] 9) 1 시간 정도 상온에서 건조하였다.
- [76]
- [77] 여기서 얻어진 약물을 유기용매에 녹여서 리스페리돈-PMS 제조 공정과 유사한 실험법으로 PMS 입자를 제조하였다. 도 2의 리스페리돈-PMS 제조공정과의 차이점은 PVA 수용액을 제조할 때 NaHCO₃와 Na₂CO₃를 첨가하지 않았고, 에탄올 수용액을 제조할 때 시트르산을 첨가하지 않았다는 점이다. 이는 탐솔로신의 용해도는 pH에 영향을 받지 않기 때문에 사용되는 용액의 pH를 조절할 필요가 없기 때문이다.
- [78] 약물의 목표함량도 ~20%로 설정하여 PMS 입자를 제조하였다. 제조된 PMS입자의 결과는 표 3에 나타내었다.

[79] [표 3]

[80]

고분자	고분자 (mg)	탐솔로신 (mg)	용매		약물 함량 (%)	효율 (%)
			MC (ml)	Acetone (ml)		
7525 7E	800	200	2.66	1.33	18.3	91.5
7525 7E	800	200	2.66	1.33	17.4	87.0

- [81] 탐솔로신은 물에 대한 용해도가 낮은 약물이기 때문에 높은 봉입 효율을 얻을 수 있었다.

[82]

- [83] **2.2. 인 비트로 방출 실험**

- [84] 표 3에 따른 탐솔로신-PMS의 방출실험을 실시하여 지속방출 효과를 관찰하였다. 방출시험에 사용된 용매는 트윈 80 및 소듐 아자이드를 각각 0.02% 녹인 수용액을 사용하였다. 재현성 확인을 위하여 3 개의 방출실험시료를 준비하여 실시하였다 (도 5).
- [85] 방출 패턴은 S자 곡선을 그렸으며, 고분자에 의해서 초기방출은 억제되었고, 약 20 일이 경과하면서 약물의 방출이 급격하게 진행되었음을 보여주었다. 약물의 함량이 ~20%로 제조되어 상대적으로 고분자의 함량이 많아졌기 때문에 약물이 PMS 입자의 코어에 많이 분포된 결과일 것으로 생각되었다. 약 35 일 이상에서 봉입된 모든 약물이 방출됨을 확인할 수 있었다. 이러한 방출 결과로부터 동물 PK를 예상해보면, 혈중 농도는 약 2 주 이후부터 증가될 것으로 짐작할 수 있었다.

[86]

[87] **2.3. 래트 PK 실험**

- [88] 방출 패턴을 확인한 시료를 이용하여 동물 PK 실험을 실시하였다. 비히클로는 CMC 0.5%/polysorbate 20 0.1%/NaCl 적당량/pH 7.4 PBS를 사용하였고, 투여량을 10, 20, 30 mg/kg으로 설정하여 근육주사 하였다 (도 6). 탐솔로신 약물의 경우 서방성(SR) 제형의 시제품이 없기 때문에 그에 해당하는 대조군을 포함시키지 못하였다. 방출 패턴에서 예상되었듯이, 약물은 2 주 경과 후 방출되기 시작하였고, 4 주까지 방출되는 좋은 결과를 얻었다. 혈중 농도도 투여량에 비례하여 증가하는 결과를 보였다. 따라서 제형 개발시 임상 투여량을 원활히 조절할 수 있을 것으로 예상되었다.

[89]

[90] **3. PMS 제조**[91] **3.1. 100 g/B(배치) PMS 제조**

- [92] 고분자 입자 제조: 반응기 (1L, jacket type, thermocouple 장착) + 기계식 교반기 (0~2000 rpm)
- [93] 유기용매 제거: 반응기 (2L) + 기계식 교반기 (0~500rpm) + 워터 베스 (~100°C)
- [94] 고분자/약물 용액 투입: 반응기 (1L) + 연동펌프 (5 mL~10 L/hr)
- [95] 수용액 순환: 연동펌프 (5 mL~10 L/hr) + 실리콘 튜브
- [96] 반응기 조작 판넬: N2 유량계/온도 디스플레이

[97]

[98] **3.2. PMS 입자 제조 시험**

- [99] 새롭게 구축된 설비에서 PMS 입자의 제조 가능성을 시험하기 위하여 제조 스케일을 점차로 증가시키면서 실험을 실시하였다. 약물은 포함시키지 않았고, 사용된 고분자는 PLGA 503으로서 분자량은 ~30,000 정도였다. 고분자 용액의 농도는 200 mg/ml로 제조하였고, 투입속도는 0.5 ml/min, 교반기는 500 rpm으로 설정하였다. 사용된 PVA 수용액 (1%)의 부피는 PMS 입자 제조량에 따라 1,250~2,000 ml로 조절하였다. 그 결과를 표 4에 나타내었다.

[100] [표 4]

[101]

배치 크기	교반 속도 (rpm)	PVA(1%) sol'n (ml)	제조 결과 (yield %)	
			25~150 μm	150 ~300 μm
10 g/배치	500	1,250 ml	73.5 %	9.1 %
20 g/배치	500	1,250 ml	68.3 %	16.2 %
50 g/배치	500	2,000 ml	77.8 %	14.8 %

[102] 본 실시예에 따라 제조된 입자는 SEM으로 확인한 결과 구형으로 잘 제조되었음을 확인할 수 있었다 (도 7).

[103]

[104] 상기의 투입 속도에서는 많은 양의 PMS 입자를 제조하기 위해서 시간이 오래 걸리므로, 투입 속도를 증가시키면서 추가적인 실험을 실시하였다. 추가 실험에서는 100 g/B까지 스케일을 증가시켜서 제조하였다. 그 결과를 표 5에 나타내었다.

[105] [표 5]

[106]

배치 크기	고분자 용액 투입 속도	고분자 농도	질소	MC 제거 시간	제조 결과 (yield %)	
					25~150 μm	150~300 μm
100 g/배치	2.0 ml/min	200 mg/ml	2,000 ml/min	3 hr	입자 제조 실패 : DW 세척 중 paste 형성	
100 g/배치	1.5 ml/min	200 mg/ml	3,000 ml/min	20 hr	85.3 %	9.2 %
100 g/배치	2.0 ml/min	250 mg/m	2,000 ml/min	15 hr	81.8 %	14.2 %
50 g/배치	5.0 ml/min	200 mg/ml	2,000 ml/min	5 hr	88.8	1.5%
50 g/배치	10.0 ml/min	200 mg/ml	2,000 ml/min	5 hr	87.5	-

[107]

[108] 마이크로스피어의 제조량이 많아지면서 사용되는 MC의 양이 증가하기

때문에 유기용매를 어떻게 제거하느냐가 중요한 요인으로 보였다. PMS 제조량이 증가하여도 유기용매 제거시간을 적절히 조절함으로써 입자를 제조할 수 있으며 높은 수득률을 얻을 수 있었다. 50 g/배치 제조량에서는 투입속도를 10 ml/분으로 증가시켜도 입자 제조에는 문제가 없었으며, 높은 수득률도 얻을 수 있었다.

[109]

[110] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며, 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

[111] 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

[112]

[113] [부호의 설명]

[114] 100: 고분자 약물 용액

[115] 200: 고분자 마이크로스피어 제조 반응기

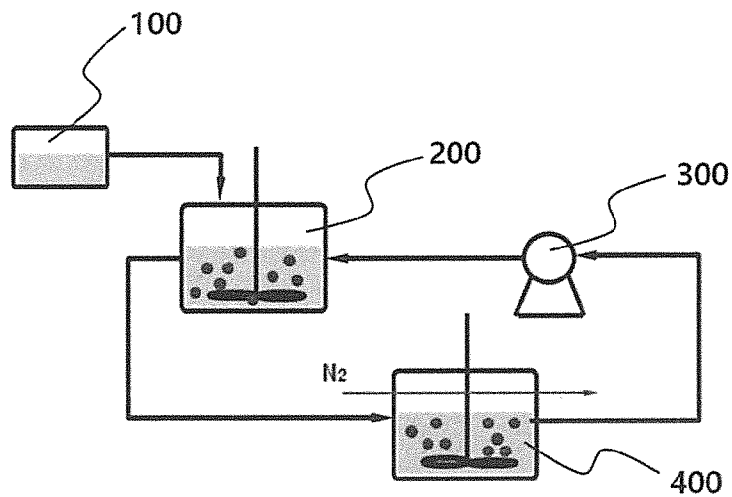
[116] 300: 연동 펌프

[117] 400: 고분자 마이크로스피어 저장조

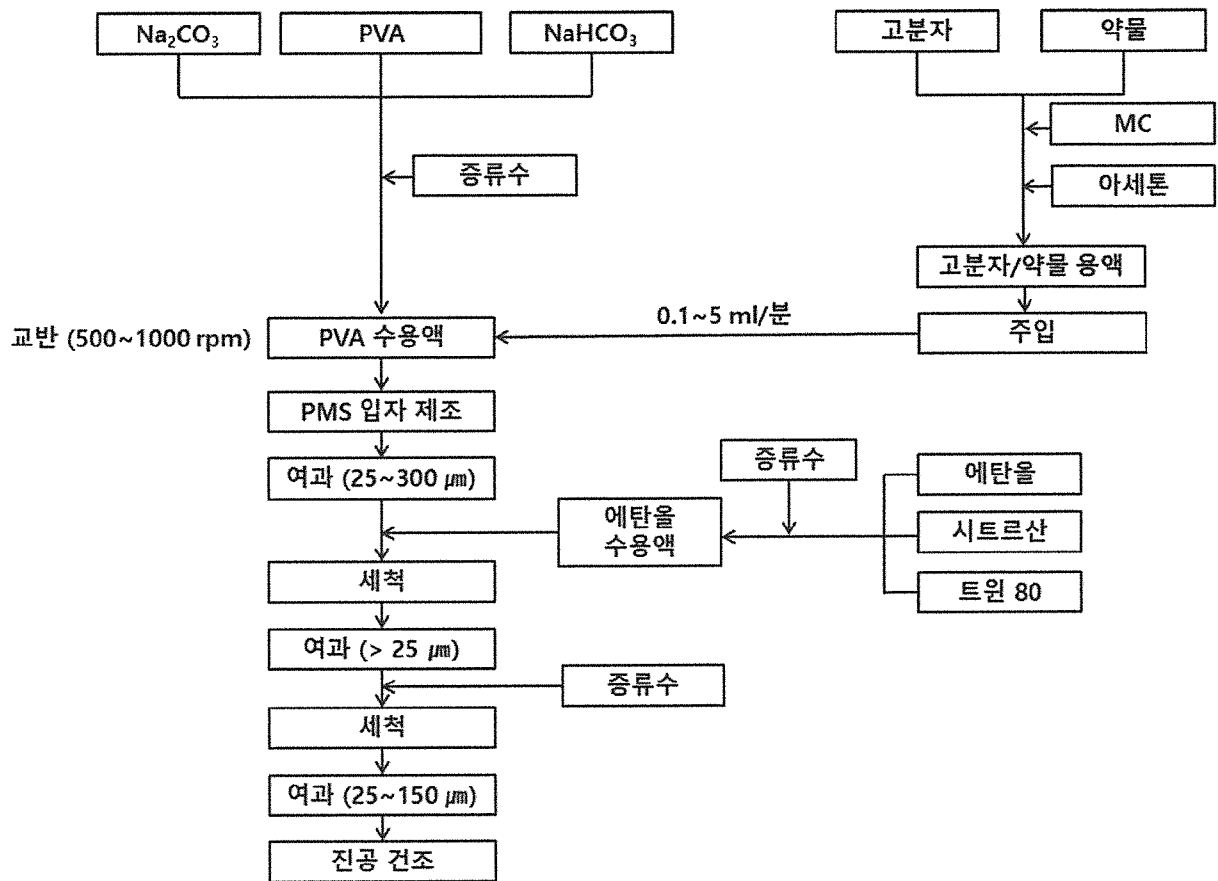
청구범위

- [청구항 1] 1) 유기용매에 수난용성 약물 및 생체적합성 생분해성 고분자가 용해된 고분자 약물 용액을, 유화제(emulsifier) 함유 수용액을 갖는 고분자 마이크로스피어 제조 반응기에 주입하여 고분자 마이크로스피어를 제조하고;
2) 단계 1)의 결과물을 고분자 마이크로스피어 저장조로 이송하고;
3) 단계 2)의 결과물로부터 유화제 함유 수용액을 단계 1)의 고분자 마이크로스피어 제조 반응기로 재순환시켜 단계 1) 및 2)를 반복하고;
4) 단계 3)의 결과물로부터 고분자 마이크로스피어를 수득하는;
단계를 포함하는, 고분자 마이크로스피어의 연속 제조방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 단계 3)에서 유화제 함유 수용액을 별도의 여과 없이 재순환시키는 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 유기용매는 수불혼화성 유기용매와 수혼화성 유기용매의 혼합물인 방법.
- [청구항 4] 제3항에 있어서, 수불혼화성 유기용매는 할로젠화 지방족 탄화수소 용매이고, 수혼화성 유기용매는 케톤, 니트릴, 아세테이트 또는 알코올 용매인 것인 방법.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 단계 1)에서 고분자 약물 용액을 0.1 내지 10 ml/분의 속도로 고분자 마이크로스피어 제조 반응기에 주입하는 방법.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 단계 1)에서 고분자 약물 용액을 용매 필터를 통해 고분자 마이크로스피어 제조 반응기에 주입하는 방법.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 단계 3)에서 유화제 함유 수용액을 20 내지 100 ml/분의 속도로 재순환하는 방법.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 유화제가 폴리비닐알코올, 폴록사머, 폴리솔베이트, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 방법.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 생체적합성 생분해성 고분자가 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 폴리피롤리돈 또는 이들의 조합으로 이루어진 공중합체를 포함하는 방법.
- [청구항 10] 1) 유기용매에 수난용성 약물 및 생체적합성 생분해성 고분자가 용해된 고분자 약물 용액을 유화제 함유 수용액에 주입하여 고분자 마이크로스피어를 제조하는 고분자 마이크로스피어 제조 반응기;
2) 단계 1)의 결과물이 이송되어 저장되는 고분자 마이크로스피어 저장조; 및,
3) 단계 2)의 결과물로부터 유화제 함유 수용액을 상기 고분자 마이크로스피어 제조 반응기로 재순환시키기 위한 장치;
를 포함하는, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 방법에 사용하기 위한 고분자 마이크로스피어 연속 제조장치.

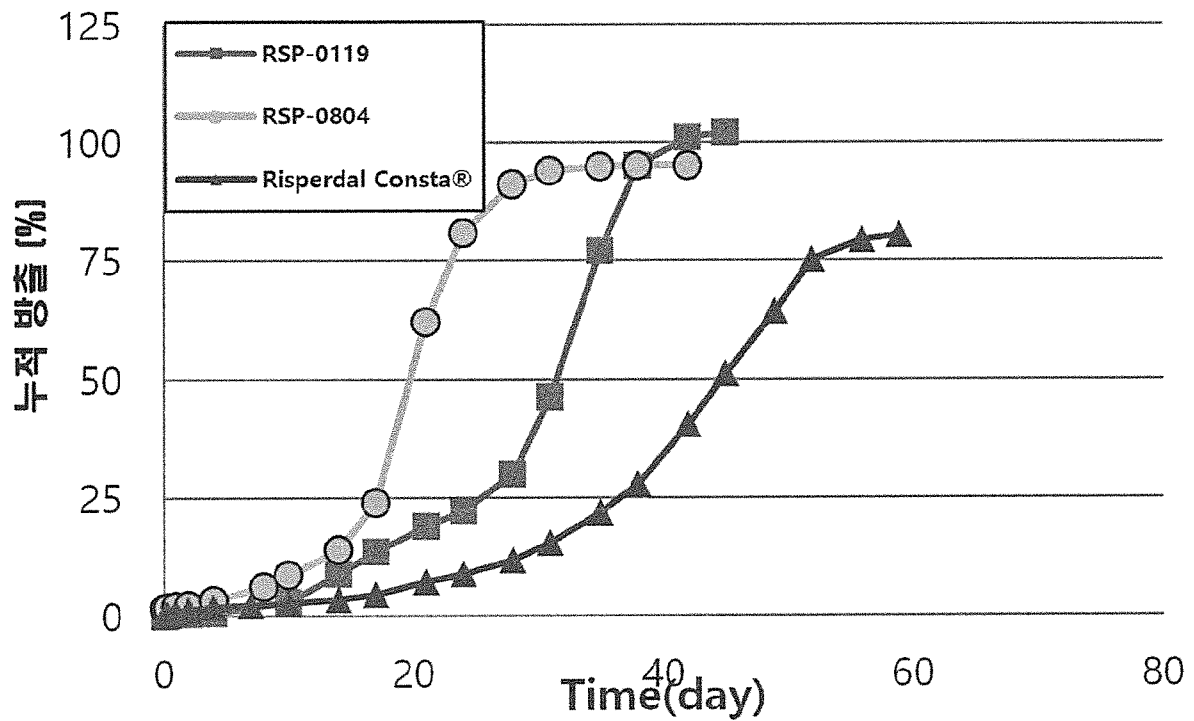
[도1]



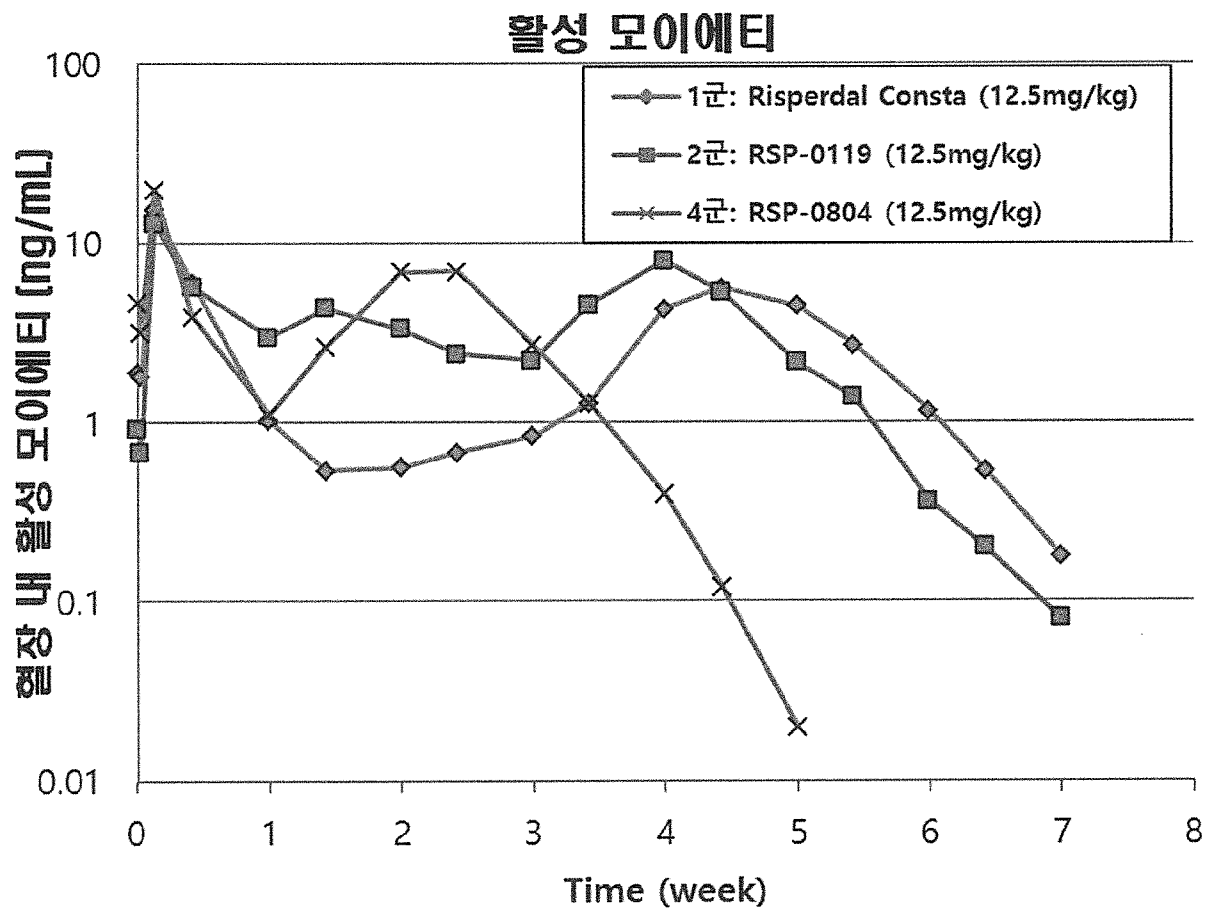
[도2]



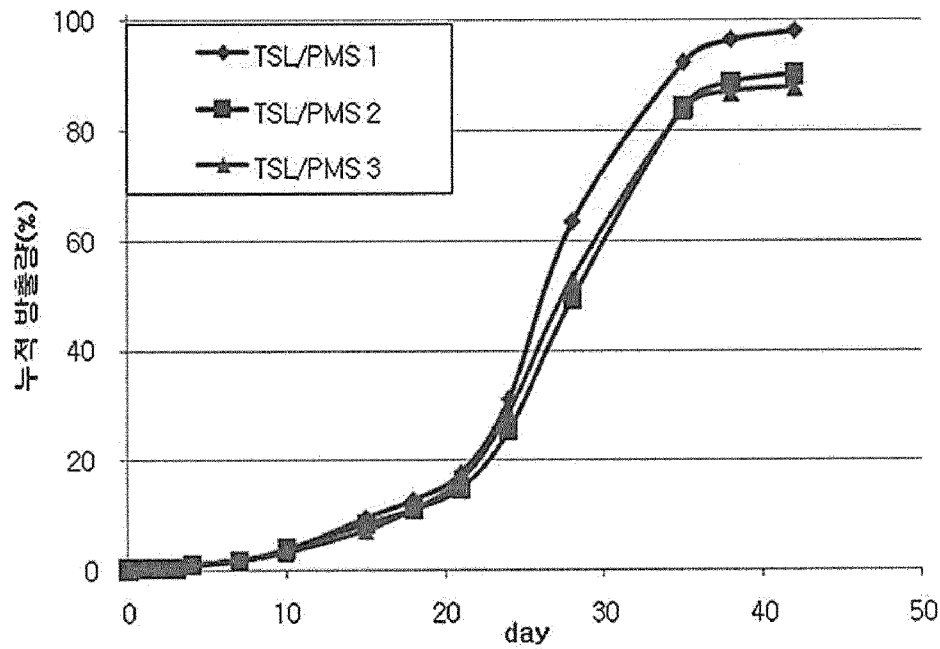
[도3]



[도4]



[도5]

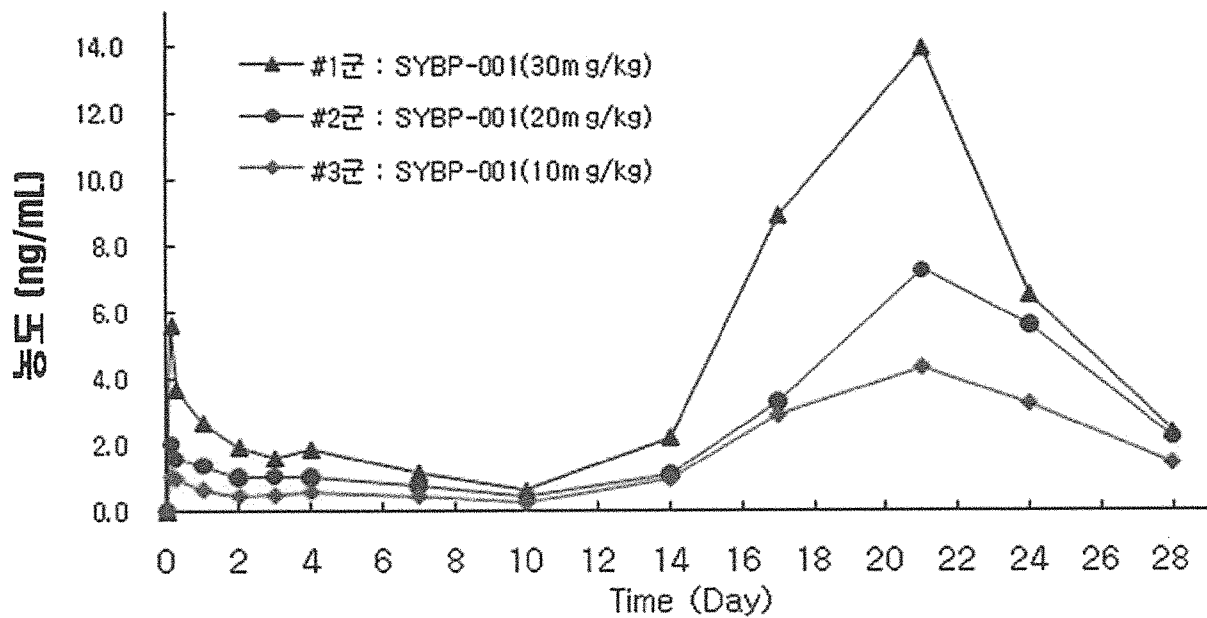


• 방출 용매: PBS(7.4)
 0.02% tween-80
 0.02% sodium azide

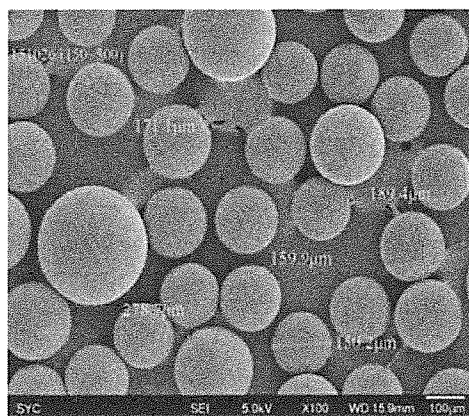
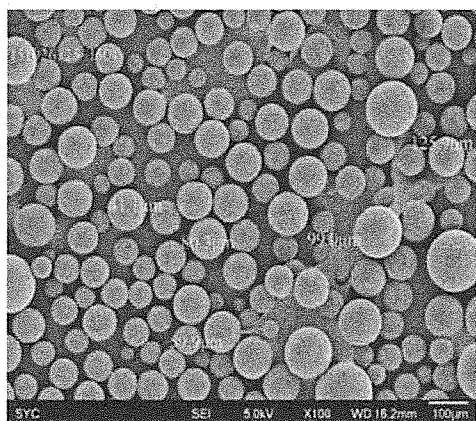
• 온도 : 37 °C

[도6]

랫트 혈장 내 총 담솔로신



[57]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/007359**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***A61K 9/14(2006.01)i, A61K 47/34(2006.01)i, A61K 9/16(2006.01)i, A61K 31/519(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 9/14; C07K 19/00; A61K 38/46; A61K 9/50; A61K 9/107; A61K 9/16; A61K 47/34; A61K 31/519

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: polymeric microsphere, continuous preparation, water insoluble drug, biodegradable polymer, emulsifying agent, recycling

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2001-0002589 A (SAMYANG CORPORATION) 15 January 2001 See abstract and claims 1-11.	1-10
A	KR 10-1543507 B1 (CJ HEALTHCARE CORPORATION) 11 August 2015 See the entire document.	1-10
A	KR 10-2005-0001896 A (PEPTRON, INC.) 07 January 2005 See the entire document.	1-10
A	KR 10-2011-0022096 A (SAMYANG CORPORATION) 04 March 2011 See the entire document.	1-10
A	JP 5457680 B2 (ANSUN BIOPHARMA, INC.) 02 April 2014 See the entire document.	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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

“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

13 OCTOBER 2017 (13.10.2017)

Date of mailing of the international search report

13 OCTOBER 2017 (13.10.2017)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Sconsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

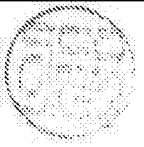
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/007359

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2001-0002589 A	15/01/2001	AU 5573400 A US 6630156 B1 WO 00-76483 A1	02/01/2001 07/10/2003 21/12/2000
KR 10-1543507 B1	11/08/2015	CN 104161731 A EP 2803351 A1 JP 2014-224114 A JP 6038838 B2 KR 10-2014-0135337 A US 2014-0341997 A1	26/11/2014 19/11/2014 04/12/2014 07/12/2016 26/11/2014 20/11/2014
KR 10-2005-0001896 A	07/01/2005	EP 1646366 A1 EP 1646366 B1 JP 2005-035994 A JP 4072830 B2 KR 10-0466637 B1 US 2007-0059363 A1 US 7399486 B2 WO 2004-112752 A1	19/04/2006 05/10/2011 10/02/2005 09/04/2008 13/01/2005 15/03/2007 15/07/2008 29/12/2004
KR 10-2011-0022096 A	04/03/2011	KR 10-1140360 B1 KR 10-2008-0077183 A WO 2007-073035 A1	23/05/2012 21/08/2008 28/06/2007
JP 5457680 B2	02/04/2014	AU 2007-233349 A1 CA 2639925 A1 CA 2639925 C CA 2932997 A1 CN 101404980 A CN 104758253 A EP 1981483 A1 HK 1210720 A1 JP 2009-524667 A JP 2013-064010 A JP 6063239 B2 KR 10-1501780 B1 KR 10-2008-0090525 A KR 10-2015-0001844 A KR 10-2016-0147067 A KR 10-2017-0091184 A US 2007-0190163 A1 US 2010-0166874 A1 US 2012-0116062 A1 US 2014-0134150 A1 US 2015-0290134 A1 US 8623419 B2 WO 2007-114881 A1	11/10/2007 11/10/2007 12/07/2016 11/10/2007 08/04/2009 08/07/2015 22/10/2008 06/05/2016 02/07/2009 11/04/2013 18/01/2017 16/03/2015 08/10/2008 06/01/2015 21/12/2016 08/08/2017 16/08/2007 01/07/2010 10/05/2012 15/05/2014 15/10/2015 07/01/2014 11/10/2007

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/14(2006.01)i, A61K 47/34(2006.01)i, A61K 9/16(2006.01)i, A61K 31/519(2006.01)i																				
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/14; C07K 19/00; A61K 38/46; A61K 9/50; A61K 9/107; A61K 9/16; A61K 47/34; A61K 31/519 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: 고분자 마이크로스피어, 연속 제조, 수난용성 약물, 생분해성 고분자, 유화제, 재순환																				
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2001-0002589 A (주식회사 삼양사) 2001.01.15 요약 및 청구항 1-11 참조.</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-1543507 B1 (씨제이헬스케어 주식회사) 2015.08.11 전체 문헌 참조.</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2005-0001896 A (주식회사 켈트론) 2005.01.07 전체 문헌 참조.</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2011-0022096 A (주식회사 삼양사) 2011.03.04 전체 문헌 참조.</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 5457680 B2 (ANSUN BIOPHARMA, INC.) 2014.04.02 전체 문헌 참조.</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	A	KR 10-2001-0002589 A (주식회사 삼양사) 2001.01.15 요약 및 청구항 1-11 참조.	1-10	A	KR 10-1543507 B1 (씨제이헬스케어 주식회사) 2015.08.11 전체 문헌 참조.	1-10	A	KR 10-2005-0001896 A (주식회사 켈트론) 2005.01.07 전체 문헌 참조.	1-10	A	KR 10-2011-0022096 A (주식회사 삼양사) 2011.03.04 전체 문헌 참조.	1-10	A	JP 5457680 B2 (ANSUN BIOPHARMA, INC.) 2014.04.02 전체 문헌 참조.	1-10
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항																		
A	KR 10-2001-0002589 A (주식회사 삼양사) 2001.01.15 요약 및 청구항 1-11 참조.	1-10																		
A	KR 10-1543507 B1 (씨제이헬스케어 주식회사) 2015.08.11 전체 문헌 참조.	1-10																		
A	KR 10-2005-0001896 A (주식회사 켈트론) 2005.01.07 전체 문헌 참조.	1-10																		
A	KR 10-2011-0022096 A (주식회사 삼양사) 2011.03.04 전체 문헌 참조.	1-10																		
A	JP 5457680 B2 (ANSUN BIOPHARMA, INC.) 2014.04.02 전체 문헌 참조.	1-10																		
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.																				
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 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 신구성 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 2017년 10월 13일 (13.10.2017)		국제조사보고서 발송일 2017년 10월 13일 (13.10.2017)																		
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 이동욱 전화번호 +82-42-481-8163 																		

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2001-0002589 A	2001/01/15	AU 5573400 A US 6630156 B1 WO 00-76483 A1	2001/01/02 2003/10/07 2000/12/21
KR 10-1543507 B1	2015/08/11	CN 104161731 A EP 2803351 A1 JP 2014-224114 A JP 6038838 B2 KR 10-2014-0135337 A US 2014-0341997 A1	2014/11/26 2014/11/19 2014/12/04 2016/12/07 2014/11/26 2014/11/20
KR 10-2005-0001896 A	2005/01/07	EP 1646366 A1 EP 1646366 B1 JP 2005-035994 A JP 4072830 B2 KR 10-0466637 B1 US 2007-0059363 A1 US 7399486 B2 WO 2004-112752 A1	2006/04/19 2011/10/05 2005/02/10 2008/04/09 2005/01/13 2007/03/15 2008/07/15 2004/12/29
KR 10-2011-0022096 A	2011/03/04	KR 10-1140360 B1 KR 10-2008-0077183 A WO 2007-073035 A1	2012/05/23 2008/08/21 2007/06/28
JP 5457680 B2	2014/04/02	AU 2007-233349 A1 CA 2639925 A1 CA 2639925 C CA 2932997 A1 CN 101404980 A CN 104758253 A EP 1981483 A1 HK 1210720 A1 JP 2009-524667 A JP 2013-064010 A JP 6063239 B2 KR 10-1501780 B1 KR 10-2008-0090525 A KR 10-2015-0001844 A KR 10-2016-0147067 A KR 10-2017-0091184 A US 2007-0190163 A1 US 2010-0166874 A1 US 2012-0116062 A1 US 2014-0134150 A1 US 2015-0290134 A1 US 8623419 B2 WO 2007-114881 A1	2007/10/11 2007/10/11 2016/07/12 2007/10/11 2009/04/08 2015/07/08 2008/10/22 2016/05/06 2009/07/02 2013/04/11 2017/01/18 2015/03/16 2008/10/08 2015/01/06 2016/12/21 2017/08/08 2007/08/16 2010/07/01 2012/05/10 2014/05/15 2015/10/15 2014/01/07 2007/10/11