(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017 년 6 월 1 일 (01.06.2017)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2017/090874 A1

(51) 국제특허분류:
C08G 81/00 (2006.01) *A61K 8/72* (2006.01)
C08F 293/00 (2006.01) *A61K 9/107* (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01) *A61K 9/51* (2006.01)
A61K 8/06 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2016/010623

(22) 국제출원일: 2016 년 9 월 23 일 (23.09.2016)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2015-0165873 2015 년 11 월 25 일 (25.11.2015) KR

(71) 출원인: **주식회사 엘지화학 (LG CHEM, LTD.)** [KR/KR]; 07336 서울시 영등포구 여의대로 128, Seoul (KR). **주식회사 엘지생활건강 (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD.)** [KR/KR]; 03184 서울시 종로구 새문안로 58, Seoul (KR).

(72) 발명자: **윤정애 (YOON, Jeong Ae)**; 34122 대전시 유성구 문지로 188 LG 화학 기술연구원, Daejeon (KR). **김수정 (KIM, Su Jeong)**; 34122 대전시 유성구 문지로 188 LG 화학 기술연구원, Daejeon (KR). **이선화 (LEE, Sun Hwa)**; 34114 대전시 유성구 가정로 175, Daejeon (KR). **심우선 (SHIM, Woo Sun)**; 34114 대전시 유성구 가정로 175, Daejeon (KR). **윤성수 (YOON, Sung Soo)**; 34122 대전시 유성구 문지로 188 LG 화학 기술연구원, Daejeon (KR). **주창환 (JU, Chang Hwan)**; 34122 대전시 유성구 문지로 188 LG 화학 기술연구원, Daejeon (KR). **김정아 (KIM, Jung A)**; 34114 대전시 유성구 가정로 175, Daejeon (KR). **강내규 (KANG, Nae Gyu)**; 34114 대전시 유성구 가정로 175, Daejeon (KR).

(74) 대리인: **특허법인 다나 (DANA PATENT LAW FIRM)**; 06242 서울시 강남구 역삼로 3 길 11 광성빌딩 신관 5 층, Seoul (KR).

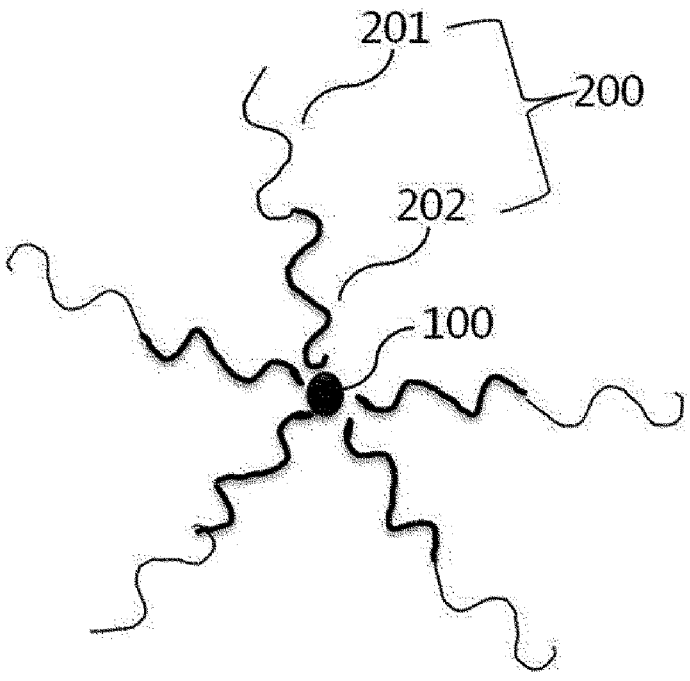
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, 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 역내 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,

[다음 쪽 계속]

(54) **Title**: AMPHIPHILIC POLYMER

(54) **발명의 명칭** : 양친성 고분자



(57) **Abstract**: The present application relates to an amphiphilic polymer and a method for producing the same. In addition, the present application also relates to a micelle comprising a drug encapsulated by the amphipathic polymer and a composition comprising the same. The amphiphilic polymer of the present application has excellent drug encapsulation properties and is excellent in aqueous phase dispersion characteristics.

(57) **요약서**: 본 출원은 양친성 고분자 및 그 제조방법에 대한 것이다. 또한, 본 출원은 상기 양친성 고분자에 의해 캡슐화되어 있는 약물을 포함하는 미셀(micelle) 및 이를 포함하는 조성물에 대한 것이다. 본 출원의 양친성 고분자는 우수한 약물 캡슐화 특성을 가짐과 동시에 수용액 상 분산 특성이 뛰어나다.

WO 2017/090874 A1

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 제 21 조(3))

명세서

발명의 명칭: 양친성 고분자

기술분야

[1] 관련 출원들과의 상호 인용

[2] 본 출원은 2015년 11월 25일자 한국 특허 출원 제10-2015-0165873호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원들의 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서의 일부로서 포함된다.

[3] 기술분야

[4] 본 출원은 양친성 고분자, 이의 제조방법, 양친성 고분자를 포함하는 미셀 및 그 조성물에 대한 것이다.

배경기술

[5] 약학 및 화장품 분야에서 이전부터 피부에 효능이 있는 각종 물질을 제품 내에 안정하게 포집하는 한편, 피부에 효과적으로 작용하여 피부의 상태를 개선시킬 수 있는 제형의 개발이 요구되어 왔다.

[6] 다만, 대부분의 약물이 난용성이거나 불안정하여, 다른 물질과 결합하거나 반응하여 전 체계를 불안정하게 하는 문제점이 존재 하였다.

[7] 이에, 효능 약물을 제형 내에 보다 안정적이고, 또한 용이하게 포집하기 위한 다양한 기술이 개발되고 있는데, 예를 들면 유화 입자를 나노 단위로 제조한 나노 에멀젼, 인지질의 자기 조립 특성을 이용한 리포좀, 고체 지질을 나노 미립화한 고상 지질 나노 미립자 또는 계면 활성제로 계면을 안정화 시킨 고분자형 나노 미립자 등이 예시될 수 있다.

[8] 그러나, 이러한 나노 미립자들 또한, 대상 약물의 난용성 문제 및 분산 특성에 따른 경피 흡수 효과의 개선에는 여전히 난제가 존재 하였다.

[9] 선행기술문헌: 대한민국 공개 특허 공보 제 2009-155282 호

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[10] 본 출원은 약물을 효과적으로 캡슐화하면서, 동시에 우수한 분산 특성을 가질 수 있는 양친성 고분자 및 이의 제조방법을 제공한다.

[11] 본 출원은 또한, 유중 또는 수중에서 효과적으로 분산되어 있으며, 또한 우수한 경피 흡수 특성을 나타낼 수 있는 양친성 고분자를 포함하는 미셀(micelle) 및 상기 미셀(micelle)을 포함하는 조성물을 제공한다.

과제 해결 수단

[12] 본 출원은 양친성 고분자, 이의 제조방법, 양친성 고분자를 포함하는 미셀 및 그 조성물에 대한 것이다.

[13] 상기 양친성 고분자는 하나의 예로서,

[14] 제 1 블록(A); 및

[15] 상기 제 1 블록(A)과 상 분리되며, 단일 고분자의 용해도 파라미터가 10.0 $(cal/cm^3)^{1/2}$ 미만인 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체의 중합 단위(B1) 및 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체의 중합 단위(B2)를 포함하는 제 2 블록(B)을 포함할 수 있다.

[16] 상기 양친성 고분자의 제조방법은 제 1 블록(A)을 형성하는 고분자와 단일 고분자의 용해도 파라미터가 10.0 $(cal/cm^3)^{1/2}$ 미만인 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체, 및 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체를 중합하는 단계를 포함하는 공정일 수 있다.

발명의 효과

[17] 본 출원은 약물을 효과적으로 캡슐화할 수 있고, 또한 수용액 상에서 우수한 분산 특성을 가질 수 있는 양친성 고분자 및 그 제조방법을 제공할 수 있다.

[18] 본 출원은 또한, 유중 또는 수중에서 효과적으로 분산되어 있으며, 제형으로 제조 시, 우수한 경피 흡수 특성을 나타낼 수 있는 미셀(micelle) 및 이를 포함하는 조성물을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[19] 도 1은, 본 출원에 따른 양친성 고분자를 포함하는 미셀(micelle)에 대한 일 모식도이다.

[20] 도 2는, 실시예 및 비교예에 따른 양친성 고분자 및 이에 의해 캡슐화되어 있는 약물의 석출을 광학 현미경을 통해 확인한 이미지이다.

[21] 도 3은, 경피 흡수 실험을 위한 Franz cell에 대한 일 모식도이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[22] 본 출원은 양친성 고분자 및 미셀(micelle)에 대한 것이다. 상기 미셀(micelle)은 양친성 고분자에 의해 캡슐화되어 있는 약물을 포함한다.

[23] 본 출원에 따른 양친성 고분자는, 상 분리 특성을 나타낼 수 있는 블록 공중합체(block copolymer)로써, 자기 조립 특성을 이용하여 대상 물질을 효과적으로 캡슐화 하며, 또한 우수한 분산 특성을 가진 상태로 약학 조성물 또는 화장료 조성물 등에 포함될 수 있다.

[24] 본 출원에서 용어 「양친성 고분자」는, 서로 상이한 물성, 예를 들면 서로 상이한 용해도 파라미터(solubility parameter)를 가지는 영역들을 동시에 포함하고 있는 고분자를 의미하는 것으로써, 예를 들면 친수성 영역 및 소수성 영역을 동시에 포함하는 고분자를 의미할 수 있다.

[25] 본 출원에서 용어 「친수성 또는 소수성 영역」은, 각 영역이 상 분리 되어 있는 것을 확인할 수 있을 정도의 상태에서, 예를 들면 블록(block)을 형성한 채 고분자 내에 포함되어 있는 영역을 의미하는 것으로써, 각각의 친수성 또는 소수성의 정도는 상대적인 것이다.

[26] 본 출원에서 용어 「자기 조립 특성(self aseembly characteristic」은 양친성 고분자가 유중 또는 수중 상에서 자발적으로 미세한 상 분리를 일으켜 일정한

크기의 규칙성을 가지는 현상을 의미한다.

[27] 본 출원에 따른 양친성 고분자는 제 1 블록(A) 및 상기 제 1 블록(A)과 상 분리되는 제 2 블록(B)을 포함한다. 또한, 상기 제 2 블록(B)은 단일 고분자의 용해도 파라미터가 10.0 $(cal/cm^3)^{1/2}$ 미만인 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체의 중합 단위(B1) 및 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체의 중합 단위(B2)를 포함한다.

[28] 본 출원의 양친성 고분자는 서로 상 분리되는 두 블록을 포함하되, 소수성 영역 쪽에 관능기를 가지는 중합성 단량체의 중합 단위를 포함시켜, 약물에 대한 포집 능력이 뛰어나 미셀(micelle)의 안정성을 도모할 수 있다.

[29] 본 출원에서 용어 「서로 상분리 된다」는 것은, 외부 작용이 없는 상태에서 제 1 블록 및 제 2 블록이 서로 섞이지 않고, 각자의 블록을 형성하고 있는 상태를 의미하는 것이다.

[30] 본 출원의 양친성 고분자는 제 1 블록(A) 및 제 1 블록(A)과 상 분리 되는 제 2 블록(B)을 포함한다.

[31] 제 1 블록(A)은, 양친성 고분자의 친수성 영역을 의미하는 것으로써, 예를 들면 용해도 파라미터가 10$(cal/cm^3)^{1/2}$ 이상인 고분자를 포함할 수 있다.

[32] 상기 용해도 파라미터를 구하는 방식은 특별히 제한되지 않고, 이 분야에서 공지된 방식에 따를 수 있다. 예를 들면, 상기 파라미터는 소위 HSP (Hansen solubility parameter)로 공지된 방식에 따라서 계산하거나 구해질 수 있다.

[33] 다른 예시에서, 제 1 블록(A)은 용해도 파라미터가 13$(cal/cm^3)^{1/2}$ 이상, 14$(cal/cm^3)^{1/2}$ 이상, 15$(cal/cm^3)^{1/2}$ 이상, 16$(cal/cm^3)^{1/2}$ 이상 또는 17$(cal/cm^3)^{1/2}$ 이상인 고분자를 포함할 수 있다. 상기 제 1 블록(A)의 용해도 파라미터의 상한은 특별히 제한되는 것은 아니며, 예를 들면 25$(cal/cm^3)^{1/2}$ 이하, 또는 23$(cal/cm^3)^{1/2}$ 이하 일 수 있다.

[34] 상기 제 1 블록(A)은 전술한 용해도 파라미터를 만족하는 것으로써, 본 출원에 따른 약물을 포함할 수 있는 양친성 고분자의 친수성 영역을 형성할 수 있는 것이면 공지의 고분자가 제한 없이 포함될 수 있다.

[35] 하나의 예시에서, 제 1 블록(A)은 폴리 에틸렌 글리콜, 폴리 에틸렌 글리콜-프로필렌 글리콜 공중합체, 폴리비닐 피롤리돈 및 폴리에틸렌 이민으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[36] 구체적으로, 제 1 블록(A)은 수 평균 분자량이 500 내지 100,000의 범위 내에 있는 폴리 에틸렌 글리콜 일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 본 출원에서 용어「수 평균 분자량」은 자기공명장치(NMR)로 측정한 분석 수치를 의미할 수 있고, 특별히 달리 규정하지 않는 한, 어떠한 고분자의 분자량은 그 고분자의 수 평균 분자량을 의미할 수 있다.

[37] 제 2 블록(B)은, 단일 고분자의 용해도 파라미터가 10.0 $(cal/cm^3)^{1/2}$ 미만인 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체의 중합 단위(B1) 및 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체의 중합 단위(B2)를 포함한다.

[38] 본 출원에서 용어 「아크릴계 단량체」란, (메타)아크릴산 또는 그 유도체를

의미하는 것이다. 또한, 상기 용어 「(메타)아크릴산」은 아크릴산 또는 메타크릴산을 의미한다.

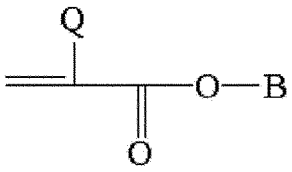
[39] 본 출원의 양친성 고분자의 상기 제 2 블록(B)은 후술하는 바와 같이 약물에 인접하여 약물 주위를 둘러쌓고, 전체적으로 미셀(micelle) 형상을 형성하는 역할을 수행하는 부위이다.

[40] 따라서, 상기 제 2 블록(B)은 양친성 고분자 내에서 상대적으로 소수성인 부위를 의미하며, 용해도 파라미터가 10.0 $(cal/cm^3)^{1/2}$ 미만인 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체의 중합 단위(B1) 및 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체의 중합 단위(B2)를 포함한다.

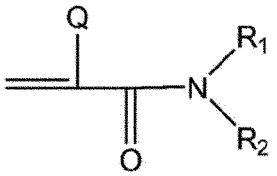
[41] 다른 예시에서, 상기 제 2 블록(B)은 단일 고분자의 용해도 파라미터가 9.8$(cal/cm^3)^{1/2}$ 미만 또는 9.5$(cal/cm^3)^{1/2}$ 미만인 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체의 중합 단위(B1)를 포함할 수 있다. 상기 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체의 용해도 파라미터의 하한은 특별히 제한되는 것은 아니며, 예를 들면 2$(cal/cm^3)^{1/2}$ 이상, 또는 4$(cal/cm^3)^{1/2}$ 이상 일 수 있다.

[42] 상기 아크릴계 단량체는, 하기 화학식 1 또는 2로 표시되는 화합물이 예시될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[43] [화학식 1]

[44] 

[45] [화학식 2]

[46] 

[47] 화학식 1 및 2에서 Q는 수소 또는 알킬기이고, 화학식 1에서 B는 탄소수 1 이상의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 지환식 탄화수소기, 방향족 치환기 또는 카르복실기이며, 화학식 2에서 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1이상의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 지환식 탄화수소기, 또는 방향족 치환기이다.

[48] 화학식 1 및 2에서 Q에 존재하는 알킬기는, 탄소수 1 내지 20, 탄소수 1 내지 16, 탄소수 1 내지 12, 탄소수 1 내지 8 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬기를 사용할 수 있다. 상기 알킬기는 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형일 수 있다. 또한, 상기 알킬기는 임의적으로 하나 이상의 치환기로 치환되어 있을 수 있다.

[49] 화학식 1 및 2에서 B, R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 탄소수 1 이상, 탄소수 3 이상, 탄소수 5 이상, 탄소수 7 이상 또는 탄소수 9 이상의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기일 수 있고, 이는 임의적으로 치환되어 있거나 비치환 상태일 수 있다. 이와 같이 상대적으로 장쇄의 알킬기를 포함하는 화합물은 소수성 화합물로 알려져 있다.

상기 직쇄 또는 분지쇄 알킬기의 탄소수의 상한은 특별히 제한되지 않으며, 예를 들면, 상기 알킬기는, 탄소수 20 이하의 알킬기일 수 있다.

[50] 화학식 1 및 2에서 B, R_1 및 R_2는 다른 예시에서 지환식 탄화수소기, 예를 들면, 탄소수 3 내지 20, 탄소수 3 내지 16 또는 탄소수 6 내지 12의 지환식 탄화수소기일 수 있고, 그러한 탄화수소기의 예로는 사이클로헥실기 또는 이소보르닐기 등과 같은 탄소수 3 내지 20, 탄소수 3 내지 16 또는 탄소수 6 내지 12의 지환식 알킬기 등이 예시될 수 있다. 이와 같이 지환식 탄화수소기를 가지는 화합물도, 상대적으로 소수성 화합물로 알려져 있다.

[51] 화학식 1 및 2에서 B, R_1 및 R_2는 다른 예시에서, 방향족 치환기, 예를 들면 아릴기 또는 아릴알킬기 등일 수 있다.

[52] 상기에서 아릴기는 예를 들면, 탄소수 6 내지 24, 탄소수 6 내지 18 또는 탄소수 6 내지 12의 아릴기일 수 있다. 또한, 상기 아릴알킬의 알킬기는, 예를 들면, 탄소수 1 내지 20, 탄소수 1 내지 16, 탄소수 1 내지 12, 탄소수 1 내지 8 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬기일 수 있다. 상기 아릴기 또는 아릴알킬기로는, 페닐기, 페닐에틸기, 페닐프로필기 또는 나프틸기 등이 예시될 수 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[53] 본 출원에서 상기 화학식 1 및 2 에서 알킬기, 아릴기 또는 탄화수소기 등에 임의적으로 치환되어 있을 수 있는 치환기로는, 염소 또는 불소 등의 할로겐, 글리시딜기, 에폭시알킬기, 글리시독시알킬기 또는 지환식 에폭시기 등의 에폭시기, 아크릴로일기, 메타크릴로일기, 이소시아네이트기, 티올기, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기 또는 아릴기 등이 예시될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[54] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은, 예를 들면 알킬 (메타)아크릴레이트 일 수 있다. 상기에서 용어 「(메타)아크릴레이트」는, 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트를 의미한다. 상기 알킬 (메타)아크릴레이트는, 예를 들면 메틸 (메타)아크릴레이트, 에틸 (메타)아크릴레이트, n-프로필 (메타)아크릴레이트, 이소프로필 (메타)아크릴레이트, n-부틸 (메타)아크릴레이트, t-부틸 (메타)아크릴레이트, sec-부틸 (메타)아크릴레이트, 펜틸 (메타)아크릴레이트, 헥실 (메타)아크릴레이트, 2-에틸헥실 (메타)아크릴레이트, 2-에틸부틸 (메타)아크릴레이트, n-옥틸 (메타)아크릴레이트, 이소보르닐 (메타)아크릴레이트, 이소옥틸 (메타)아크릴레이트, 이소노닐 (메타)아크릴레이트 또는 라우릴 (메타)아크릴레이트 등이 예시될 수 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

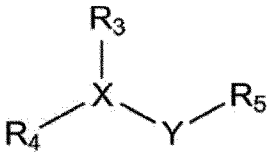
[55] 본 출원에서는 상기와 같은 단량체 중에서 목적하는 양친성 고분자의 물성을 고려하여 적절한 종류가 선택되어 사용될 수 있다.

[56] 하나의 예시에서, 상기 화학식 1의 Q는 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬기이고, B는 탄소수 7 이상의 알킬기 또는 탄소수 6 내지 12의 지환식 탄화수소기 일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[57] 제 2 블록(B)는 단일 고분자의 용해도 파라미터가 10(cal/cm^3)$^{1/2}$ 미만인 비닐계 단량체의 중합 단위(B1)을 포함할 수 있다.

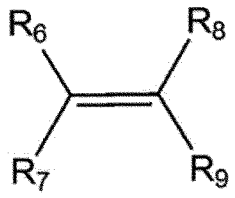
[58] 상기 비닐계 단량체는, 예를 들면 하기 화학식 3 또는 4로 표시되는 화합물 일 수 있다.

[59] [화학식 3]

[60] 

[61] 화학식 3에서 X는 질소 원자 또는 산소 원자이며, Y는 카보닐기 또는 단일 결합이고, R_3 및 R_5는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬기이거나, R_3과 R_5는 함께 연결되어 알킬렌기를 형성하며, R_4는 알케닐기이다 (단, X가 산소 원자인 경우에는 R_3은 존재하지 않는다);

[62] [화학식 4]

[63] 

[64] 화학식 4에서, R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬기이고, R_9는 시아노기 또는 방향족 치환기이다.

[65] 화학식 3에서 Y가 단일 결합인 경우에는 Y로 표시된 부분에는 별도의 원자가 존재하지 않고, R_5와 X가 직접 연결된 구조가 구현될 수 있다.

[66] 화학식 3에서 R_4는, 예를 들면, 탄소수 2 내지 20, 탄소수 2 내지 16, 탄소수 2 내지 12, 탄소수 2 내지 8 또는 탄소수 2 내지 4의 직쇄, 분지쇄 또는 고리형의 알케닐기일 수 있고, 이는 임의적으로 치환 또는 비치환 상태일 수 있다. 일반적으로 상기 알케닐기로는 비닐기나 알릴기 등이 사용될 수 있다.

[67] 화학식 3에서 R_3 및 R_5는 각각 독립적으로 수소 또는 탄소수 1 내지 20, 탄소수 1 내지 16, 탄소수 1 내지 12, 탄소수 1 내지 8 또는 탄소수 1 내지 4의 직쇄, 분지쇄 또는 고리형 알킬기이거나, 함께 연결되어 탄소수 1 내지 20, 탄소수 2 내지 16, 탄소수 2 내지 12 또는 탄소수 2 내지 8의 알킬렌기를 형성할 수 있다. 상기에서 R_3 및 R_5가 알킬렌기를 형성하는 경우 화학식 3의 화합물은 고리형 화합물일 수 있다.

[68] 상기 화학식 3 또는 4로 표시되는 비닐계 단량체는, 예를 들면 스티렌, 또는 메틸 스티렌 등의 스티렌계 단량체; 아크릴로니트릴; N-비닐 아미드 화합물 등의 아미드계 단량체; 비닐 에스테르 화합물 등의 에스테르계 단량체; 또는 비닐 에테르 화합물 등의 에테르계 단량체; 등이 예시될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니며, 전술한 단일 고분자의 용해도 파라미터를 만족하는 것이라면, 제한

없이 본 출원의 양친성 고분자에 중합단위로 포함되는 비닐계 단량체로 이용될 수 있다.

[69] 또한, 제 2 블록(B)은 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체의 중합 단위(B2)를 포함한다.

[70] 본 출원의 양친성 고분자는, 제 2 블록(B)에 전술한 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체의 중합 단위(B1)와 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체의 중합 단위(B2)를 동시에 포함시킴으로써, 대상이 되는 약물에 대한 포집 능력을 향상시키고, 미셀(micelle) 내부(core)에서 약물을 보다 안정적으로 위치시킬 수 있다.

[71] 상기에서 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체는, 전술한 아크릴계 단량체 및 비닐계 단량체를 제외한 중합성 단량체로써, 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 단량체를 의미할 수 있다.

[72] 하나의 예시에서, 상기 중합성 단량체의 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기는 히드록시기, 아민기, 니트로기, 아미노기, 이미드기, 알콕시 실란기 또는 시아노기 등이 예시될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니며, 후술하는 약물 내에 -H와 상호 작용, 구체적으로 수소 결합을 형성하여 약물의 포집 능력을 향상시키고, 미셀(micelle) 내부(core)에서 약물을 보다 안정적으로 위치시킬 수 있는 전자 주개(electron donor)의 역할을 수행하는 관능기이면, 그 제한이 없다.

[73] 아민기를 포함하는 중합성 단량체는, 예를 들면 2-아미노에틸 (메타)아크릴레이트, 3-아미노프로필 (메타)아크릴레이트, N,N-디메틸아미노에틸 (메타)아크릴레이트 또는 N,N-디메틸아미노프로필 (메타)아크릴레이트 등이 예시될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[74] 알콕시 실란기를 포함하는 중합성 단량체는, 예를 들면 비닐 알콕시실란, 알릴 알콕시 실란, (메타)아크릴옥시알킬 알콕시실란 또는 비닐아크릴옥시실란 등이 예시될 수 있다. 또한, 상기 (메타)아크릴옥시알킬 알콕시실란은, 예를 들면, 3-(메타)아크릴옥시프로필 메틸디메톡시실란, 3-(메타)아크릴옥시프로필 메틸디에톡시실란, 3-(메타)아크릴옥시프로필 트리메톡시실란, 3-(메타)아크릴옥시프로필 트리에톡시실란, (메타)아크릴옥시메틸 트리에톡시실란 또는 (메타)아크릴옥시메틸 트리스(트리메틸실록시)실란 등이 예시될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[75] 시아노기를 포함하는 중합성 단량체는, 예를 들면 시아노메틸(메타)아크릴레이트, 시아노에틸(메타)아크릴레이트 또는 시아노프로필(메타)아크릴레이트 등이 예시될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[76] 이와 같은, 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체는 제 2 블록(B)에 중합 단위(B2)를 형성하며, 상기 중합 단위(B2)는, 예를 들면 고분자의 외측에 위치하여, 약물을 포집하는 역할을 수행할 수 있다.

[77] 또한, 제 2 블록(B)은 전술한 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체의 중합

단위(B1)와 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체의 중합 단위(B2)를 소정 중량 비율로 포함할 수 있다.

[78] 예를 들면, 제 2 블록(B) 내의 단일 고분자의 용해도 파라미터가 10.0 $(cal/cm^3)^{1/2}$ 미만인 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체의 중합 단위(B1)와 수소 결합을 형성할 수 있는 가교성 관능기를 가지는 중합성 단량체의 중합 단위(B2)의 중량비(B1:B2)는 같거나 다를 수 있다. 예를 들면, 상기 중량비(B1:B2)는 1:9 내지 9:1의 범위 내에 있을 수 있다. 다른 예시에서, 상기 중량비(B1:B2)는 2:8 내지 8:2, 3:7 내지 7:3 또는 4:6 내지 6:4의 범위 내에 있을 수 있다. 이와 같은 중량비(B1:B2)의 범위 내에서, 약물을 효과적으로 포집하고, 수용액 내에 안전하게 분산되어 있는 양친성 고분자를 형성할 수 있다.

[79] 제 2 블록(B)은 예를 들면 수 평균 분자량이 500 내지 100,000의 범위 내에 있을 수 있다. 이와 같은 범위 내에서 목적하는 소수성 특성 및 약물에 대한 포집 능력을 확보할 수 있다.

[80] 본 출원의 양친성 고분자는 제 1 블록(A)과 제 2 블록(B)의 블록비(block ratio, A:B)는 같거나 또는 상이할 수 있다.

[81] 하나의 예시에서, 출원의 양친성 고분자는 제 1 블록(A)과 제 2 블록(B)의 블록비(block ratio, A:B)는 상이할 수 있다.

[82] 구체적으로, 본 출원의 양친성 고분자는 제 1 블록(A) 및 제 2 블록(B)의 블록비(block ratio, A:B)를 1:9 내지 9:1의 범위 내로 조절할 수 있다. 상기에서 용어 블록비(block ratio, A:B)는 각 블록 사이의 중량 비율을 의미한다.

[83] 다른 예시에서, 제 1 블록(A) 및 제 2 블록(B)의 블록비(block ratio, A:B)는 2:8 내지 8:2, 3:7 내지 7:3 또는 4:6 내지 6:4일 수 있다.

[84] 상기 양친성 고분자는, 수평균 분자량 (Mn)이 1,000 내지 500,000의 범위 내에 있을 수 있다.

[85] 본 출원은 또한, 전술한 양친성 고분자에 의해 캡슐화된 약물을 포함하는 미셀(micelle)에 대한 것이다.

[86] 즉, 본 출원의 미셀(micelle)은 전술한 양친성 고분자 및 상기 양친성 고분자에 의해 캡슐화되어 있는 약물을 포함한다.

[87] 본 출원에서 용어 「미셀(micelle)」 은 양친성 고분자의 자기 조립 특성에 의해 코어/쉘 구조를 가지는 수 나노 내지 수만 나노 크기의 입자를 의미할 수 있다.

[88] 본 출원의 양친성 고분자를 포함하는 미셀(micelle)은 수중 또는 유중 우수한 분산 특성을 가질 수 있고, 또한 뛰어난 안정성을 가질 수 있다.

[89] 이러한 미셀(micelle)은, 예를 들면 양친성 고분자에 의해 캡슐화되어 있는 약물을 더 포함할 수 있다.

[90] 하나의 예시에서, 도 1 에 도시된 바와 같이, 본 출원의 미셀(micelle)은 약물(100) 및 상기 약물(100)을 캡슐화하고 있는 양친성 고분자(200)을 포함하는 구조일 수 있다. 또한, 상기 양친성 고분자(200)는 제 1 블록(201) 및 제 2 블록(202)을 포함하고, 상기 양친성 고분자(200)의 제 2 블록(202)이 약물(100)에

인접하는 구조를 가질 수 있다. 상기에서 캡슐화는, 도 1과 같이, 약물 주변을 양친성 고분자가 둘러쌓고 있는 구조를 의미하는 용어로써, 「포집」과 같은 의미로 본 출원에서 사용된다.

[91] 통상적으로, 약물은 난용성이나, 본 출원의 약물은 소수성 영역 및 친수성 영역을 동시에 가지는 양친성 고분자에 의해 캡슐화되어, 유중 또는 수중에서 약물의 우수한 분산 특성을 확보할 수 있다.

[92] 또한, 본 출원은 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체의 중합 단위(B2)를 포함하는 제 2 블록(B)을 가지는 양친성 고분자에 의해 약물을 캡슐화 하여, 약물에 대한 포집 능력이 우수하고 안정성이 확보된 미셀(micelle)을 제공할 수 있다.

[93] 더욱이, 본 출원의 미셀(micelle)은 제 1 블록(A)과 제 2 블록(B)의 블록비(block ratio, A:B)가 같거나 또는 상이한 양친성 고분자로 캡슐화되어 있는 약물을 포함하는 구조를 가져, 전술한 분산 특성의 우수성을 더 확보할 수 있다.

[94] 본 출원의 미셀(micelle)에 포함되는 약물은, 특별히 제한되는 것은 아니나, 예를 들면 생리 활성 물질을 포함할 수 있다.

[95] 하나의 예시에서, 생리 활성 물질은 난용성 일 수 있다.

[96] 이러한 생리 활성 물질은, 예를 들면 제니스테인, 다이드제인, 쿠커비타신, 프랑게니딘 또는 이들의 유도체; 폴리페놀; 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[97] 상기 생리 활성 물질의 일례로써, 상기 제니스테인, 다이드제인, 쿠커비타신, 프랑게니딘 또는 이들의 유도체는 대두에 포함되어 있는 페놀계 화합물 또는 그 배당체를 의미하는 것으로써, 여성 호르몬은 에스트로겐과 유사한 구조를 가지며, 항산화 효과 등이 우수하여, 피부 미용에서부터 항암 치료에 까지 다양한 분야에서 이용되고 있다.

[98] 구체적으로, 상기 이소 플라본(isoflavone)은 제니스테인(Genistein) 또는 상기 제니스테인(Genistein)의 배당체, 예를 들면 아세틸 제니스테인(Acetyl Genistein) 또는 말로닐 제니스테인(Malonyl Genistein) 등 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[99] 상기 제니스테인, 다이드제인, 쿠커비타신, 프랑게니딘 또는 이들의 유도체 등의 이소 플라본(isoflavone)은 페놀계 화합물로써, 분자 내 -H를 포함하고, 상기 분자 내 -H는 양친성 고분자의 제 2 블록(B)에 포함되어 있는 수소 결합이 가능한 관능기와 수소 결합을 하여, 미셀(micelle) 내부에 위치하는 약물의 안정성을 향상시킬 수 있다.

[100] 상기 미셀(micelle)에 포함되는 약물은, 미셀(micelle)이 제형으로 제조되었을 때, 생리학적 활성을 발현할 수 있을 정도의 양으로 미셀(micelle)에 포함될 수 있다.

[101] 하나의 예시에서, 약물의 함량은 미셀(micelle)의 총 중량에 대하여, 1 내지 60 중량%, 1 내지 50 중량%, 1 내지 40 중량% 또는 1 내지 20 중량%의 범위 내일 수

있다. 약물의 함량이 60 중량%를 초과하는 경우, 효과적인 포집이 이루어지지 않을 수 있고, 약물이 미셀(micelle) 밖으로 유출되어 결정형으로 응집되거나 변성될 수 있다.

[102] 이러한, 미셀(micelle)은, 예를 들면 평균 입경이 1 nm 내지 10,000nm의 범위 내에 있을 수 있다. 상기 미셀(micelle)의 평균 입경은, 동적산란방식 (Dinamic light scattering) 방식에 의해 측정된 값으로써, 단일 미셀(micelle) 또는 미셀(micelle)의 집합체(micelle aggregates) 자체의 입경을 포괄하는 범위 일 수 있다.

[103] 본 출원은 또한, 이와 같은 미셀(micelle)을 포함하는 조성물에 대한 것이다.

[104] 하나의 예시에서, 본 출원은 상기 양친성 고분자를 포함하는 미셀(micelle)을 포함하는 입자 제조용 조성물에 대한 것이다.

[105] 본 출원의 입자 제조용 조성물은, 양친성 고분자의 자기 조립 특성에 기인하여 형성된 미셀(micelle)을 포함한다. 또한, 이러한 미셀(micelle)을 형성하는 양친성 고분자는, 예를 들면 약물을 캡슐화하고 있을 수 있다.

[106] 예를 들면, 입자 제조용 조성물에 포함되는 미셀(micelle)은 양친성 고분자에 의해 캡슐화되어 있는 약물을 더 포함할 수 있다.

[107] 또한, 본 출원은 상기 양친성 고분자를 포함하는 미셀(micelle)을 포함하는 약학 또는 화장료 조성물에 대한 것이다.

[108] 구체적으로, 상기 약학 또는 화장료 조성물에 포함되는 미셀(micelle)은 양친성 고분자 및 상기 양친성 고분자에 의해 캡슐화되어 있는 약물을 포함할 수 있다.

[109] 하나의 예시에서, 상기 조성물이 약학 조성물 일 경우, 미셀(micelle) 내의 약물은 약학적으로 허용되는 형태로 조성물 내에 포함될 수 있다. 또한, 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다.

[110] 또한, 약학 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다.

[111] 약학 조성물을 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.

[112] 하나의 예시에서, 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 또는 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다.

[113] 하나의 예시에서, 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 또는 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물이나 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 또는 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 또는 좌제가 포함될 수 있다.

[114] 상기 약학 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 또는 에어로졸 등의 경구형 제형; 연고나 크림 등의

외용제; 좌제; 또는 멸균 주사용액 등을 비롯하여 약학적 제제에 적합한 어떠한 형태로든 제형화 되어 사용될 수 있다.

[115] 다른 예시에서, 상기 조성물은 예를 들면 유연 화장수, 수렴 화장수, 영양 화장수, 영양 크림, 클렌징 폼, 에센스, 또는 팩 등의 제형을 가지는 피부 외용제에 포함될 수 있는 화장료 조성물 일 수 있다.

[116] 상기 화장료 조성물 및 피부 외용제에는 공지의 첨가제 성분, 예를 들면, 분말형 기제 또는 담체(결합제, 붕괴제, 부형제 또는 활택제 등), 유성 기제 또는 담체(동식물유, 왁스, 바셀린, 파라핀 오일, 실리콘 오일, 고급 지방산 에스테르 또는 고급 지방산 등), 수성 기제 또는 담체(잔탄검 등의 겔 기제 등), 방부제, 킬레이트제, 항산화제, 청량화제, 안정화제, 유동화제, 유화제, 점조화제, 완충제, 분산제, 흡착제, 보습제, 습윤제, 방습제, 대전 방지제 또는 기타 수지(폴리아미드계 수지수소 첨가 폴리부텐등의 올레핀계 수지 등) 등이 포함될 수 있다.

[117] 이러한 약학 조성물 또는 화장료 조성물은, 유중 수형 또는 수중 유형의 에멀젼 형태일 수 있다.

[118] 상기 조성물 내에 미셀(micelle)은, 예를 들면 집합체를 형성하고 있을 수 있다. 이러한 미셀 집합체(micelle aggregates)는 소수성 영역 사이의 반데르 발스 힘 등에 기인하여, 형성되는 것일 수 있다. 이러한 미셀 집합체(micelle aggregates)의 크기는, 예를 들면 10 nm 내지 10,000nm의 범위 내에 있을 수 있다.

[119] 본 출원은 또한, 전술한 양친성 고분자의 제조방법에 대한 것이다.

[120] 즉, 본 출원의 제조방법은 제 1 블록(A)을 형성하는 고분자와 단일 고분자의 용해도 파라미터가 10.0 $(cal/cm^3)^{1/2}$ 미만인 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체, 및 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체를 중합하는 단계를 포함한다.

[121] 구체적으로 본 출원의 양친성 고분자의 제조방법에 있어서, 제 1 블록(A)을 형성하는 고분자와 전술한 단량체를 중합하는 방법은, 특별히 제한되는 것은 아니나, 좁은 분자량 분포 및 목적하는 분자량의 효과적 달성을 위하여, 리빙 라디칼 중합, 예를 들면 원자이동 라디칼 중합법(Atom Transfer Radical Polymerization, ATRP)을 이용할 수 있다.

[122] 보다 구체적으로, 본 출원의 양친성 고분자는, 할로겐 원자를 포함하는 제 1 블록(A)을 형성하는 고분자를 전이 금속 복합체 촉매와 반응시켜, 라디칼을 생성하고, 이러한 라디칼이 제 2 블록 형성용 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체, 및 수소결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체의 이중 결합 부위 전자를 받아들이며, 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체의 중합 단위(B1) 및 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 단량체의 중합 단위(B2)를 포함하는 제 2 블록(B)을 형성함으로써, 제조될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[123] 상기 제 1 블록을 형성하는 고분자는, 예를 들면 할로겐 원자를 포함하거나

포함하지 않는 용해도 파라미터가 10(cal/cm^3)$^{1/2}$ 이상인 고분자로써, 만약 할로겐 원자를 포함하지 않는 제 1 블록 형성용 고분자를 이용하는 경우, 할로겐 원자를 포함하는 화합물과의 반응을 통해 ATRP용 개시제를 제조하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[124] 본 출원은 또한, 상기와 같이 제조된 양친성 고분자에 약물을 혼합하는 단계를 포함하는 미셀(micelle)의 제조방법에 대한 것이다.

[125] 상기 미셀(micelle)을 제조하기 위하여, 양친성 고분자와 약물을 혼합하는 방법은 특별히 제한되는 것은 아니며, 예를 들면 양친성 고분자를 소정의 유기 용매, 예를 들며 에탄올 등에 용해시킨 후, 제조된 용액과 약물을 포함하는 용액을 혼합하는 것을 포함할 수 있다.

[126] 또한, 상기 공정 후에 후속공정으로 용매를 제거하는 공정을 포함할 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니고, 상기 각 공정들 사이 또는 후속 공정으로 공지의 추가 공정이 수반될 수 있다.

[127] 상기 용매를 제거하는 공정에서의 온도는, 각 용매의 비점에 따라 상이하며, 예를 들면 50℃ 이상의 온도에서 용매를 제거할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

발명의 실시를 위한 형태

[128] 이하 본 출원에 대해서 실시예를 통해 보다 상세히 설명하겠지만, 본 출원의 요지에 국한된 실시예에 지나지 않는다. 한편 본 출원은 이하의 실시예에서 제시하는 공정조건에 제한되는 것이 아니며, 본 출원의 목적을 달성하기에 필요한 조건의 범위 안에서 임의로 선택 할 수 있음은 이 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다.

[129]

[130] **실시예** 1. - 양친성 고분자의 제조(P1)

[131] 제 1 블록을 형성하는 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르 (polyethyleneglycol monomethyl ether) 고분자(분자량:5,000 , 제조사:Aldrich)를 디클로로메탄(dichloromethane)에 30% 농도로 용해 시킨 후, -OH 작용기에 대하여, 트리에틸아민(triethylamine) 3 당량과 2-브로모 이소부티릴 브로마이드(2-bromo isobutyryl bromide) 2 당량을 넣고, 반응시켜 ATRP용 개시제를 제조한다. 그 후, 디에틸 에테르 용매에 침전 및 포집 과정을 2회 반복하고 건조하여 불순물이 제거된 브로민 말단의 폴리에틸렌글리콜 고분자를 수득한다. 상기 수득된 브로민 말단의 폴리에틸렌 글리콜 고분자100중량부를 플라스크 상에서 아니솔(anisole) 반응 용매 250 중량부에 녹이고, 메틸 메타크릴레이트(methyl methcarylate, 용해도 파라미터 : 9.5(cal/cm^3)$^{1/2}$): N,N-디메틸아미노에틸 메타크릴레이트(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate, 용해도 파라미터 : 9.6(cal/cm^3)$^{1/2}$)를 80:20 중량비로 투입하고, 고무 마개로 플라스크를 밀봉하였다. 그 후, 상온에서 30분간 질소 퍼징 및 교반을 통해 용존

산소를 제거하고, 60℃로 세팅되어 있는 오일 배스(oil bath)에 담그고 제2브롬화 구리 착체와 촉매환원제를 투입하여 반응을 진행하였다. 원하는 분자량이 제조되면 반응을 종료하여 양친성 고분자(P1)를 제조하였다. 상기 양친성 고분자(P1)의 분자량 및 블록비(block ratio, A:B)와 제 2 블록(B) 내 중합 단위 중량비(B1:B2)는 하기 표1에 나타난 바와 같다.

[132]

[133] **실시예** 2. - 양친성 고분자의 제조(P2)

[134] 메틸 메타크릴레이트(methyl methcarylate, 용해도 파라미터 : 9.5(cal/cm^3)$^{1/2}$): N,N-디메틸아미노에틸 메타크릴레이트(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate, 용해도 파라미터 : 9.6(cal/cm^3)$^{1/2}$)를 60:40 중량비로 투입한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방식으로 양친성 고분자(P2)를 제조하였다. 상기 양친성 고분자(P2)의 분자량 및 블록비(block ratio,A:B)와 제 2 블록(B) 내 중합 단위 중량비(B1:B2)는 하기 표1에 나타난 바와 같다.

[135]

[136] **비교예** 1 - 양친성 고분자의 제조(P3)

[137] 폴리에스터계 고분자인 폴리카프로락톤(용해도 파라미터 : 약 10(cal/cm^3)$^{1/2}$)이 적용된 폴리에틸렌글리콜(A)-폴리카프로락톤(B) 공중합체(P3)를 하기와 같은 방식으로 제조하였다.

[138] 구체적으로, 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르 (polyethyleneglycol monomethyl ether) 고분자(분자량:5000, 제조사:Aldrich)를 개시제로 하는 개환 중합 반응을 통해 합성하였다. 반응 촉매로는 Stannous 2-ethyl-hexanoate ($Sn(Oct)_2$)를 사용하였다. 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르 (polyethyleneglycol monomethyl ether)와 $Sn(Oct)_2$를 2-neck round flask에서 110℃, 진공 하에서 4시간 건조하여 수분을 제거한 후, 반응기를 상온으로 냉각하였다. 질소 분위기의 반응기에 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르 (polyethyleneglycol monomethyl ether)와 동량의 ε-카프로락톤을 첨가한 후 60℃에서 1시간 동안 진공 건조하였다. 반응기를 질소 분위기에서 130℃로 서서히 승온 하여, 18시간 동안 반응시켰으며, 실온으로 냉각하여 반응을 종결시켰다. 실온으로 냉각된 반응기에 메틸렌 클로라이드(methylene chloride)를 첨가하여 반응물을 녹인 후 과량의 차가운 에틸에테르(cold ethyl ether)에 서서히 첨가하면서 공중합체를 침전시켰다. 침전된 블록 공중합체 는 필터링 한 후 48시간 40℃에서 진공 건조하여, 최종적으로 폴리에틸렌글리콜(A)-폴리카프로락톤(B) 공중합체(P3)를 얻었다.

[139]

[140] **비교예** 2 - 양친성 고분자의 제조(P4)

[141] 폴리에스터계 고분자인 폴리카프로락톤(용해도 파라미터 : 약 10(cal/cm^3)$^{1/2}$)이 적용된 폴리에틸렌글리콜(A)-폴리카프로락톤(B) 공중합체 합성시 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르 (polyethyleneglycol monomethyl ether)에 대해

2배 양의 ε-카프로락톤을 첨가한 것을 제외하고는 비교예 1과 동일한 방식으로 합성하여, 양친성 고분자(P4)를 제조 하였다.

[142]

[143] **실험예** 1- 제조된 양친성 고분자의 블록비(block ratio, A:B) 및 분자량 평가

[144] 제조된 양친성 고분자(P1 내지 P4)의 블록비 및 분자량을 하기 방법에 의해 평가하여 표 1에 도시 하였다.

[145] 구체적으로, 촉매를 완전히 제거한 고분자 용액의 정제 단계를 거쳐 고형화 한 다음 1H NMR 분석을 통해 양친성 고분자의 블록비를 확인하였다. 고분자 용액의 정제는 알루미나 칼럼을 통과하여 구리 착화합물 촉매를 제거한 다음 과량의 디에틸에테르에 교반과 함께 적하하여 잔류 단량체를 제거하여 고형화한다. 고형화된 고분자를 진공 오븐에서 24시간 건조한다. 상기 방법으로 정제한 양친성 고분자는 $CDCl_3$ 용매에 용해하여1H-NMR 분석 장비로 측정한다. 실시예 1및2의 경우 분석한 결과 이중결합 말단의 $CH_2=C(CH_3)-$ 로부터 유래되는 1H 피크는 확인 되지 않았고, 이를 통해 미반응 단량체가 존재하지 않는 것을 확인할 수 있다. 또한 실시예 1및 2와 비교예 1및 2의 경우 에틸렌글리콜 블록 말단의 $-OCH_3$에서 유래된 3H 피크가 3.2 ppm 부근에서 확인 되며 이를 기준으로 각 고분자 블록의 비율과 분자량을 계산하였다. 고분자로 형성된 에틸렌글리콜의 $-CH_2CH_2O-$로부터 유래된 450가량의 H피크(4H x 반복단위 113개)가 3.6 내지 3.8 ppm 영역에서 나타나며, 실시예 1내지 3의 경우 고분자로 형성된 메틸메타크릴레이트의 주쇄에 인접한 $-CH_3$로부터 유래된 3H 피크가 3.5 내지 3.6 ppm 영역에서 나타나고, 고분자로 형성된 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 측쇄의 -COO-에 인접한 $-OCH_2-$ 로부터 유래된 2H 피크가 4.0 내지 4.2 ppm 영역에서 나타나므로 이의 면적비를 통해 각 구성 단량체의 함량을 질량 분율로 계산 하였다. 비교예 1 및 2의 경우 고분자로 형성된 카프로락톤의 사슬인 $-(CO-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-O-)n$ 에서 -CO- 우측 첫번째 $-CH_2-$ 로부터 유래된 2H 피크가 2.3 내지 2.4 ppm 영역에서 나타나므로 에틸렌글리콜 블록 말단의 $-OCH_3$에서 유래된 3H피크 면적과 카프로락톤의 -CO- 우측 첫번째 $-CH_2-$ 로부터 유래된 2H 피크 면적으로 통해 분자량을 확인하였다.

[146] [표1]

	분자량 (Mn, 제 1 블록:제 2 블록)	블록비(A:B)	제 2 블록(B) 중합 단위 중량비 (B1:B2)[a]
실시예 1	11,000 (5,000:6,000)	4.55: 5.45	80:20
실시예 2	11,000 (5,000:6,000)	4.55: 5.45	60:40
비교예 1	9,900 (5,000:4,900)	5.05:4.95	-
비교예 2	14,700 (5,000:9,700)	0.34:0.66	-

[147] a : 메틸 메타크릴레이트(B1):N,N-디메틸아미노에틸 메타크릴레이트(B2) 질량

비율

[148]

[149] **실험예** 2 - 미셀(micelle)의 제조 및 약물의 용해농도 확인

[150] 합성된 양친성 고분자(P1내지 P4)를 이용하여 난용성 물질인 제니스테인(Genistien)을 캡슐화 하였다. 먼저, 양친성 고분자10g을 30mL의 에탄올에 녹인 용액을 디프로필렌 글리콜(Dipropylene glycol, DPG)) 20g에 제니스테인 2g을 녹인 용액과 혼합하였다. 0.5% 폴리비닐 알코올(Polyvinyl alcohol) 수용액100mL에 교반하면서 상기 용액을 서서히 첨가하였다. 에탄올 용매를 증발 하기 위해 일정시간 동안 교반하면서 방치한 후, 잔여 에탄올을 rotary evaporator를 이용하여 제거하여, 제니스테인 함량이 2%가 되도록 용액을 제조하였다. 제조된 용액을 10배의 정제수로 희석한 후 7일간 상온(25℃)에서 보관하여 경시 변화 여부를 광학현미경(Optical Microscope)으로 확인하여 도 2에 나타내었다. 또한, 상기 액을 syringe filter(기공 사이즈: 1㎛)로 여과하여 석출된 제니스테인을 제거한 후 액체크로마토크래피(HPLC)로부터 양친성 고분자 미셀(micelle) 입자에 캡슐화 된 제니스테인의 함량을 측정하였다. 양친성 고분자의 약물 포집 용량(Drug loading capacity) 및 약물 포집 효율(Drug loading efficiency)는 다음과 같은 식에 의해 계산되었으며, 약물이 포집된 양친성 고분자를 포함하는 미셀(micelle)의 입자 크기는 Malvern사의 Zetasizer 3000를 이용하여 측정하였다.

[151] [수학식 1]

[152]

$$\text{약물포집용량} = \frac{\text{약물함침량}}{\text{약물함침량} + \textit{Blockcopolymer}\text{함량}} \times 100(\%)$$

[153] [수학식 2]

[154]

$$\text{약물포집효율} = \frac{\text{약물함침량}}{\text{초기약물투입량}} \times 100(\%)$$

[155] 하기 표 2에는 미셀(micelle) 입자의 크기를 측정한 결과와, 이에 따른 약물 포집 용량 및 약물 포집 효율을 나타내었다.

[156] [표2]

	실시예 1	실시예 2	비교예 1	비교예 2
입자 크기(nm)	125	135	100	150
약물포집용량(%)	10.7	16.1	1.2	1.8
약물포집효율(%)	60	96	6	9

[157]

[158] **실험예** 3 - 경피 흡수 실험

[159] 돼지 피부(2x2 cm, 두께 1000㎛) 및 Franz diffusion cell을 이용하여 위에서 제조한 제니스테인이 포집된 양친성 고분자 용액으로부터 제니스테인의 경피 흡수를 평가하였다. 수용액(acceptor solution)으로는 30 중량%의 디프로필렌 글리콜(Dipropylene glycol, DPG))이 함유된 PBS(Phosphate buffered saline) 용액을 사용하여, 제니스테인에 대한 sink condition을 유지하였다. 돼지 피부가 장착된 Franz diffusion cell에 제니스테인이 포집된 양친성 고분자 용액 0.2g loading 한 후 24시간 피부 온도와 유사한 32℃에서 실험하였다. 제니스테인이 흡수된 피부 조직을 분쇄-추출하여, 피부 조직내 흡수된 제니스테인 함량과 acceptor solution내 제니스테인 함량을 HPLC를 통해 분석하여 표 3에 나타내었다.

[160] [표3]

	실시예 1	실시예 2	비교예 1	비교예 2
피부 투과량(㎍/cm^2)	1.85	3.70	0.22	0.35
피부 투과율(%)	1.05	2.10	0.13	0.20

산업상 이용가능성

[161] 본 발명에 따른 양친성 고분자는 약학 및 화장품 분야에서 사용할 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 제 1 블록(A); 및

상기 제 1 블록(A)과 상 분리되며, 단일 고분자의 용해도 파라미터가 10.0(cal/cm^3)$^{1/2}$ 미만인 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체의 중합 단위(B1) 및 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체의 중합 단위(B2)를 포함하는 제 2 블록(B)을 포함하며,

제 2 블록(B) 내의 단일 고분자의 용해도 파라미터가 10.0 (cal/cm^3)$^{1/2}$ 미만인 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체의 중합 단위(B1)와 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체의 중합 단위(B2)의 중량비(B1:B2)는 1:9 내지 9:1의 범위 내에 있는 양친성 고분자.

[청구항 2] 제 1항에 있어서,

제 1 블록(A)은 용해도 파라미터가 10.0(cal/cm^3)$^{1/2}$ 이상인 고분자를 포함하는 양친성 고분자.

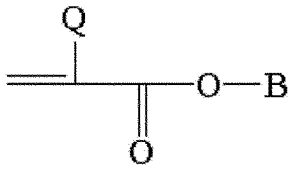
[청구항 3] 제 1항에 있어서,

제 1 블록(A)은 폴리 에틸렌 글리콜, 폴리 에틸렌 글리콜-프로필렌 글리콜 공중합체, 폴리비닐 피롤리돈 및 폴리에틸렌 이민으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 양친성 고분자.

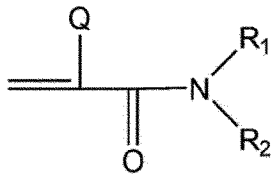
[청구항 4] 제 1항에 있어서,

아크릴계 단량체는 하기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물인 양친성 고분자:

[화학식 1]



[화학식 2]

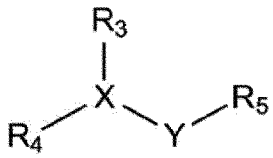


화학식 1 및 2에서 Q는 수소 또는 알킬기이고, 화학식 1에서 B는 탄소수 1 이상의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 지환식 탄화수소기, 방향족 치환기 또는 카르복실기이며, 화학식 2에서 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1이상의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 지환식 탄화수소기, 또는 방향족 치환기이다.

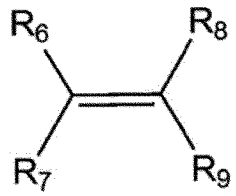
[청구항 5] 제 4항에 있어서,

화학식 1의 Q는 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬기이고, B는 탄소수 1 이상의 알킬기 또는 탄소수 6 내지 12의 지환식 탄화수소기인 양친성 고분자.

[청구항 6] 제 1항에 있어서,
비닐계 단량체는 하기 화학식 3 또는 화학식 4로 표시되는 화합물인 양친성 고분자:
[화학식 3]



화학식 3에서 X는 질소 원자 또는 산소 원자이며, Y는 카보닐기 또는 단일 결합이고, R_3 및 R_5는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬기이거나, R_3과 R_5는 함께 연결되어 알킬렌기를 형성하며, R4는 알케닐기이다 (단, X가 산소 원자인 경우에는 R_3은 존재하지 않는다);
[화학식 4]



화학식 4에서, R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬기이고, R_9는 시아노기 또는 방향족 치환기이다.

[청구항 7] 제 1항에 있어서,
수소 결합을 형성 할 수 있는 관능기는 히드록시기, 아민기, 니트로기, 아미노기, 이미드기, 알콕시 실란기 또는 시아노기인 양친성 고분자.

[청구항 8] 제 1항에 있어서,
제 1 블록과 제 2 블록의 블록비(block ratio, A:B)는 상이한 양친성 고분자.

[청구항 9] 제 8항에 있어서,
제 1 블록과 제 2 블록의 블록비(block ratio, A:B)는 1:9 내지 9:1인 양친성 고분자.

[청구항 10] 제 8항에 있어서,
제 1 블록과 제 2 블록의 블록비(block ratio, A:B)는 3:7 내지 7:3인 양친성 고분자.

[청구항 11] 제 1항의 양친성 고분자를 포함하는 미셀(micelle).

[청구항 12] 제 11항에 있어서,
양친성 고분자에 의해 캡슐화되어 있는 약물을 더 포함하는 미셀(micelle).

[청구항 13] 제 12항에 있어서,

양친성 고분자의 제 2 블록이 약물에 인접하는 미셀(micelle).

[청구항 14] 제 11항에 있어서,
평균 입경이 1 nm 내지 10,000 nm의 범위 내에 있는 미셀(micelle).

[청구항 15] 제 12항에 있어서,
약물은 생리 활성 물질을 포함하는 미셀(micelle).

[청구항 16] 제 15항에 있어서,
생리 활성 물질은 난용성인 미셀(micelle).

[청구항 17] 제 16항에 있어서,
난용성 생리 활성 물질은 제니스테인, 다이드제인, 쿠커비타신, 프랑게니딘 또는 이들의 유도체; 폴리페놀; 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 미셀(micelle).

[청구항 18] 제 11항의 미셀(micelle)을 포함하는 입자 제조용 조성물.

[청구항 19] 제 18항에 있어서,
미셀(micelle)은 양친성 고분자에 의해 캡슐화되어 있는 약물을 더 포함하는 입자 제조용 조성물.

[청구항 20] 제 11항의 미셀(micelle)을 포함하는 약학 또는 화장료 조성물.

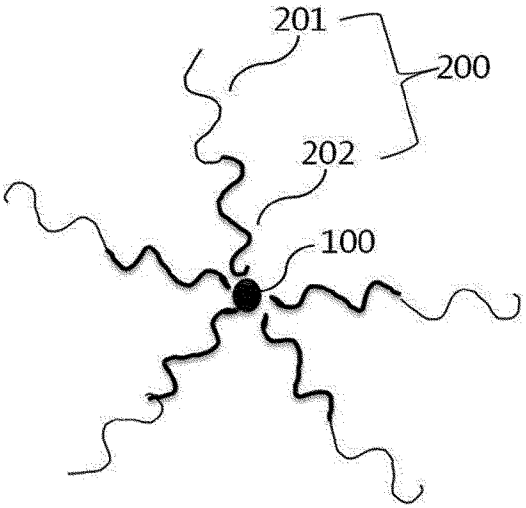
[청구항 21] 제 20항에 있어서,
미셀(micelle)은 양친성 고분자에 의해 캡슐화되어 있는 약물을 더 포함하는 약학 또는 화장료 조성물.

[청구항 22] 제 21항에 있어서,
유중 수형 또는 수중 유형의 에멀젼 형태인 약학 또는 화장료 조성물.

[청구항 23] 제 1 블록(A)을 형성하는 고분자와 단일 고분자의 용해도 파라미터가 10.0$(cal/cm^3)^{1/2}$ 미만인 아크릴계 단량체 또는 비닐계 단량체, 및 수소 결합을 형성할 수 있는 관능기를 가지는 중합성 단량체를 중합하는 단계를 포함하는 제 1항의 양친성 고분자의 제조방법.

WO 2017/090874 PCT/KR2016/010623

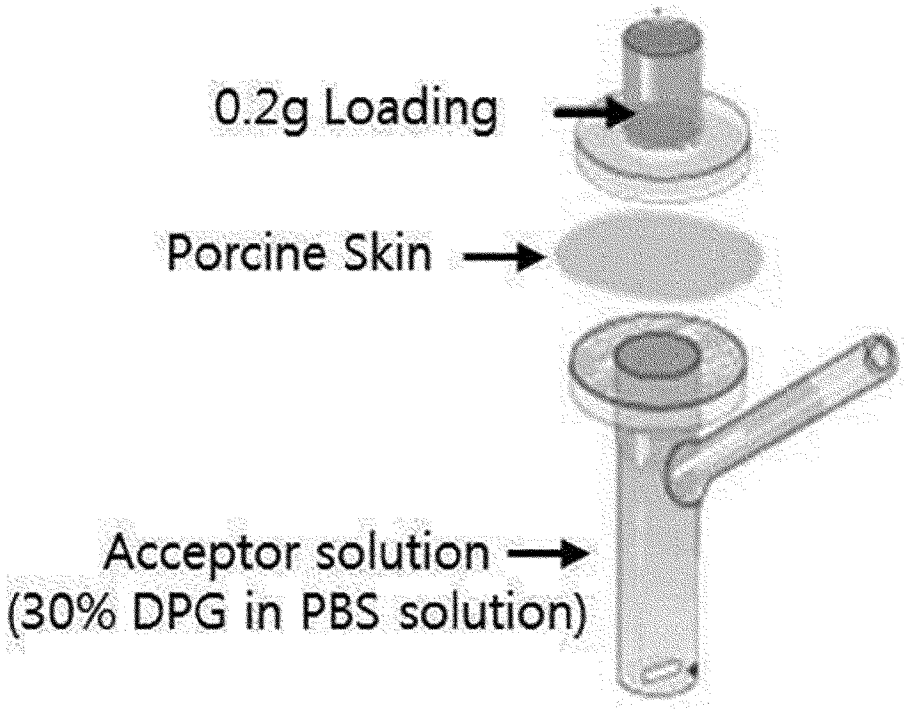
[도1]



[도2]



[도3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2016/010623

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08G 81/00(2006.01)i, C08F 293/00(2006.01)i, A61K 8/02(2006.01)i, A61K 8/06(2006.01)i, A61K 8/72(2006.01)i, A61K 9/107(2006.01)i, A61K 9/51(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)

C08G 81/00; A01P 13/00; A61K 8/04; C08G 65/48; A01N 25/00; C08F 293/00; A61K 8/02; A61K 8/06; A61K 8/72; A61K 9/107; A61K 9/51

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), Google & Keywords: amphiphilic polymer, block, acryl, vinyl, solubility, hydroxyl group, nitro group, amino acid, imide group, alkoxysilane group, cyano group, micelle, capsule, drug, poorly soluble, cosmetic composition

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009-0069186 A1 (SHIRLEY, I. M. et al.) 12 March 2009 See abstract; paragraphs [0023], [0036], [0041], [0053], [0054]; examples A4, A5, A8, A9; table 1; and claim 1.	1-11,14,23
Y		12,13,15-22
Y	KR 10-1549484 B1 (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD.) 02 September 2015 See abstract; claims 1-13; and paragraph [0001].	12,13,15-22
X	Material Safety Data Sheet, Polymer Source, 14 March 2008, Retrieved from the Internet: <https://polymersource.com/browse2.php?ID=183> See the entire document.	1-11,14,23
X	NELSON, C. E. et al., "Balancing Cationic and Hydrophobic Content of PEGylated siRNA Polyplexes Enhances Endosome Escape, Stability, Blood Circulation Time, and Bioactivity In Vivo", ACS Nano, [Electronic publishing] 16 September 2013, vol. 7, no. 10, pages 8870-8880 See abstract; and figure 1.	1-5,7-11,14,23
Y		12,13,15-22

☒ 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	Date of mailing of the international search report
23 DECEMBER 2016 (23.12.2016)	**23 DECEMBER 2016 (23.12.2016)**

Name and mailing address of the ISA/KR
Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea
Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2016/010623

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MITEVA, M. et al., "Tuning PEGylation of Mixed Micelles to Overcome Intracellular and Systemic siRNA Delivery Barriers", Biomaterials, 2015, vol. 38, pages 97-107 (Electronic Publishing on 01 November 2014) See abstract; page 98, right column, 2.3.2. Synthesis of diblock PEG-b-(DMAEMA-co-PAA-co-BMA); and diagram 1.	1-5,7-11,14,23
Y		12,13,15-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2016/010623

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2009-0069186 A1	12/03/2009	AU 2006-224439 A1	21/09/2006
		AU 2006-224439 B2	23/08/2012
		BR PI0608538 A2	12/01/2010
		CA 2599687 A1	21/09/2006
		CN 101141877 A	12/03/2008
		EA 013453 B1	30/04/2010
		EA 200702013 A1	28/02/2008
		EP 1863347 A1	12/12/2007
		IL 185773 A	31/01/2013
		JP 2008-533116 A	21/08/2008
		JP 2013-067628 A	18/04/2013
		MX 2007011332 A	09/11/2007
		NO 20074582 A	18/10/2007
		NZ 561213 A	29/10/2010
		WO 2006-097690 A1	21/09/2006
		ZA 200707654 B	25/06/2008
KR 10-1549484 B1	02/09/2015	KR 10-2016-0051556 A	11/05/2016

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2016/010623

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C08G 81/00(2006.01)i, C08F 293/00(2006.01)i, A61K 8/02(2006.01)i, A61K 8/06(2006.01)i, A61K 8/72(2006.01)i, A61K 9/107(2006.01)i, A61K 9/51(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
C08G 81/00; A01P 13/00; A61K 8/04; C08G 65/48; A01N 25/00; C08F 293/00; A61K 8/02; A61K 8/06; A61K 8/72; A61K 9/107; A61K 9/51

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), 구글 & 키워드: 양친성 고분자, 블록, 아크릴, 비닐, 용해도, 히드록시기, 니트로기, 아미노기, 이미드기, 알콕시실란기, 시아노기, 미셀, 캡슐, 약물, 난용성, 화장료

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	US 2009-0069186 A1 (SHIRLEY, I. M. 등) 2009.03.12 요약; 단락 [0023], [0036], [0041], [0053], [0054]; 실시예 A4, A5, A8, A9; 표 1; 및 청구항 1 참조.	1-11,14,23
Y		12,13,15-22
Y	KR 10-1549484 B1 (주식회사 엘지생활건강) 2015.09.02 요약; 청구항 1-13; 및 단락 [0001] 참조.	12,13,15-22
X	Material Safety Data Sheet, Polymer Source, 2008.03.14, 인터넷 입수: <https://polymersource.com/browse2.php?ID=183> 전문 참조.	1-11,14,23
X	NELSON, C. E. 등, "Balancing cationic and hydrophobic content of PEGylated siRNA polyplexes enhances endosome escape, stability, blood circulation time, and bioactivity in vivo", ACS Nano, [전자공개] 2013.09.16, 제7권, 제10호, 페이지 8870-8880 초록; 및 도면 1 참조.	1-5,7-11,14,23
Y		12,13,15-22

☒ 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 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
2016년 12월 23일 (23.12.2016)	2016년 12월 23일 (23.12.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
김동석
전화번호 +82-42-481-5405

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2016/010623

C(계속). 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	MITEVA, M. 등, "Tuning PEGylation of mixed micelles to overcome intracellular and systemic siRNA delivery barriers", Biomaterials, 2015, 제38권, 페이지 97-107 (전자적 공개 2014.11.01) 초록; 페이지 98, 오른쪽 컬럼, 2.3.2. Synthesis of diblock PEG-b-(DMAEMA-co-PAA-co-BMA); 및 도식 1 참조.	1-5,7-11,14,23
Y		12,13,15-22

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2016/010623

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2009-0069186 A1	2009/03/12	AU 2006-224439 A1	2006/09/21
		AU 2006-224439 B2	2012/08/23
		BR PI0608538 A2	2010/01/12
		CA 2599687 A1	2006/09/21
		CN 101141877 A	2008/03/12
		EA 013453 B1	2010/04/30
		EA 200702013 A1	2008/02/28
		EP 1863347 A1	2007/12/12
		IL 185773 A	2013/01/31
		JP 2008-533116 A	2008/08/21
		JP 2013-067628 A	2013/04/18
		MX 2007011332 A	2007/11/09
		NO 20074582 A	2007/10/18
		NZ 561213 A	2010/10/29
		WO 2006-097690 A1	2006/09/21
		ZA 200707654 B	2008/06/25
KR 10-1549484 B1	2015/09/02	KR 10-2016-0051556 A	2016/05/11