(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0030582
(43) 공개일자 2025년03월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/14 (2006.01) *B41J 2/045* (2006.01)
B41J 2/175 (2006.01) *B41J 2/185* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/146 (2013.01)
B41J 2/0456 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0111708
(22) 출원일자 2023년08월25일
심사청구일자 2023년08월25일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
박범준
경기도 수원시 영통구 봉영로 1526, 712동 303호
김희진
경기도 하남시 감일백제로180번길 30, 101동 1302호
김우식
경기도 수원시 영통구 영통로 460, 대우아파트 305동 1803호
(74) 대리인
김연권

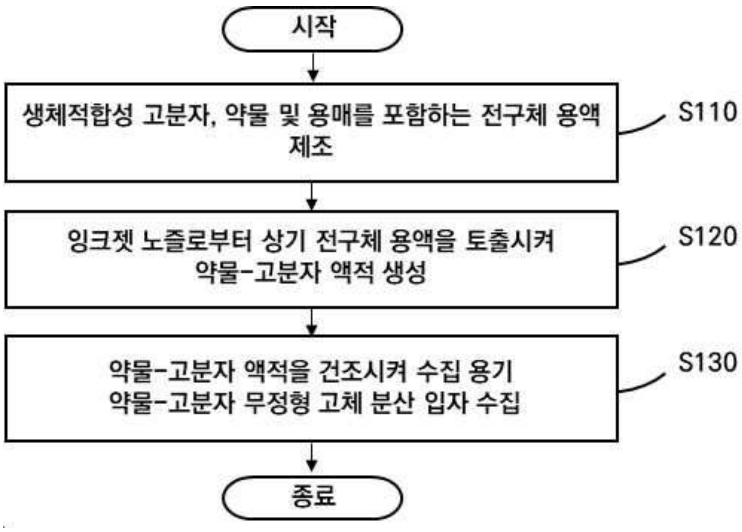
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법 및 이를 이용하여 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 및 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치**

(57) 요 약

본 발명은 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법 및 이를 이용하여 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 및 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치를 개시한다. 본 발명은 생체적합성 고분자, 약물 및 용매를 포함하는 전구체 용액을 제조하는 단계; 잉크젯 노즐로부터 상기 전구체 용액을 토출시켜 약물-고분자 액적을 생성하는 단계; 및 상기 약물-고분자 액적을 건조시켜 수집 용기에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수집하는 단계;를포함하고, 상기 약물-고분자 액적을 건조시켜 수집 용기에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수집하는 단계는, 상기 약물-고분자 액적이 상기 수집 용기에 적하되는 동안 상기 용매가 증발되어 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자로 변환되는 것을 특징으로 한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
B41J 2/175 (2013.01)
B41J 2/185 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711154202
과제번호 NRF-2021R1A5A6002853
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 선도연구센터지원사업
연구과제명 ERC-결정기능화공정기술센터-후속지원
기 여 율 1/2
과제수행기관명 경희대학교 산학협력단
연구기간 2021.03.01 ~ 2024.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1415177485
과제번호 P0017363
부처명 산업통상자원부
과제관리(전문)기관명 한국산업기술진흥원
연구사업명 산업혁신인재성장지원
연구과제명 기능성 유무기 복합소재 실용화 전문인력 양성사업
기 여 율 1/2
과제수행기관명 경희대학교 산학협력단
연구기간 2021.03.01 ~ 2026.02.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

적어도 하나 이상의 생체적합성 고분자, 약물 및 용매를 포함하는 전구체 용액을 제조하는 단계;

잉크젯 노즐로부터 상기 전구체 용액을 토출시켜 약물-고분자 액적을 생성하는 단계; 및

상기 약물-고분자 액적을 건조시켜 수집 용기에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수집하는 단계;

를포함하고,

상기 약물-고분자 액적을 건조시켜 수집 용기에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수집하는 단계는, 상기 약물-고분자 액적이 상기 수집 용기에 적하되는 동안 상기 용매가 증발되어 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자로 변환되는 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 약물-고분자 무정형 고분자 분산 입자는 기공을 포함하는 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 약물은 상기 생체적합성 고분자와 상기 약물의 총 100 중량%에 대해 1 중량% 내지 50중량%인 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 생체적합성 고분자는 폴리락틱산(PLA), 유드라짓, 폴리에틸렌, 폴리다이옥사논, 폴리카프로락톤, 폴리프로필렌, 폴리글리콜산, 폴리포스포에스터, PCL(poly(caprolactone), HEMA(poly(2-hydroxyethyl metacrylate)), PVA(polyvinylalcohol, PEG(Polyethylene glycol), PEO(Polyethyleneoxide), 인지질, 콜라겐, 지방족폴리에스터, PGA(poly(glycolide)), PDO(poly(dioxanone)), PBL(poly(butyrolactone)), PVL(poly(valerolactone)), PLGA(poly(lactide-co-glycolide)), 폴리우레탄, 피므로텍틴, 비트로넥틴, 폴리 L-라이신, 폴리 L-글루탐산, 폴리아스파르트산, 카복시메틸셀룰로오스, 셀룰로오스 설페이트, 아가로스, 알지네이트, 카라기난, 히알루론산, 덱스트란, 키토산, 폴리(하이드록시 뷰티르산), 폴리(알킬렌 숙신산), 폴리아마이드, 폴리안하이드라이드, 폴리(오쏘 에스터), 폴리y(cyano acrylates), 폴리포스파젠, 폴리(하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(테트라플루오로에틸렌), 폴리디메틸실록산, 폴리(에틸렌옥사이드-β-프로필렌옥사이드), Poly(비닐메틸에테로) 및 Poly(N-알킬아크릴아마이드), 탈세포기질 중 적어도 어느 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 약물은 생체약물학 분류 시스템(BCS) II 클래스 화합물, 생체약물학 분류 시스템(BCS) III 클래스 화합물 및 생체약물학 분류 시스템(BCS) IV 클래스 화합물 중 적어도 어느 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 생체적합성 고분자는 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 제1 생체적합성 고분자 및 상기 제2 생체적합성 고분자의 중량비를 조절하여 상기 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 기공의 크기를 조절하는 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 제1 생체적합성 고분자 및 상기 제2 생체적합성 고분자의 중량비는 9:1 내지 1:9인 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법.

청구항 9

제6항에 있어서,

상기 제1 생체적합성 고분자 및 상기 제2 생체적합성 고분자의 중량비를 조절하여 상기 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 부유도가 조절되는 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 비중은 0.01 내지 0.5인 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법.

청구항 11

제6항에 있어서,

상기 제1 생체적합성 고분자 및 상기 제2 생체적합성 고분자의 중량비를 조절하여 상기 약물의 방출 속도가 조절되는 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법.

청구항 12

제1항에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법으로 제조되는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 제1 생체적합성 고분자, 제2 생체적합성 고분자 및 약물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 다공도는 0.08% 내지 10%인 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법.

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 부양성 약물 전달 시스템(FDDS)에 포함되는 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법.

청구항 16

제1항에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법에 사용되는 잉크젯 장치에 있어서,

함수 발생기(function generator)와 유량 센서(flow sensor)를 포함하는 공압 조절 미세유체 제어 시스템(pneumatically regulated microfluidic control system);

상기 공압 조절 미세유체 제어 시스템에 연결되고 전구체 용액을 포함하는 전구체 용액 장착부;

상기 전구체 용액 장착부로부터 상기 전구체 용액이 주입되어 약물-고분자 액적을 토출시키는 잉크젯 노즐;

상기 약물-고분자 액적이 건조되어 수집되는 수집 용기;

를 포함하고,

상기 무정형 고체 분산 입자는 상기 약물-고분자 액적이 상기 잉크젯 노즐로부터 토출되어 상기 수집 용기에 적하되는 동안 용매가 증발되어 상기 수집 용기에 수집되는 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 공압 조절 미세유체 제어 시스템은 제어 프로그램에 의해 압력, 주파수, 전압 진폭 및 전압 지속 시간 중 적어도 어느 하나가 조절되는 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치.

청구항 18

제16항에 있어서,

상기 함수 발생기는 약물-고분자 액적의 부피 및 생성 빈도 중 적어도 어느 하나를 조절하는 것을 특징으로 하는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법 및 이를 이용하여 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 및 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치에 관한 것으로, 보다 상세하게는, 본 발명은 잉크젯 방법을 이용하여 부양성 약물 전달 시스템(FDDS)에 적용이 가능한 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 제조할 수 있는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법 및 이를 이용하여 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 및 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 낮은 용해성을 가진 결정상 약물의 개발과 투여에서 생체 이용률은 지속적인 도전 과제를 제시한다. 특히, 생체약물학 분류 시스템(BCS) II 클래스로 분류된 약물들은 낮은 용해성과 높은 투과성을 가지며, 이로 인해 체내에서 빠른 흡수 및 대사 과정이 이루어진다. 이런 상황은 이러한 종류의 약물에 대해 반감기를 짧게 만들어, 빈번한 투약 요법을 요구한다.

[0004] 빈번한 투약은 부작용의 위험을 증가시키는 것뿐만 아니라, 환자의 약물 복용 일정 준수를 저해할 수도 있으며, 이로 인해 치료 결과에 부정적인 영향을 미치기 때문에, 이런 문제에 대응하여, 약학 연구 분야에서는 여러 전략들이 모색되어 왔다.

[0005] 일반적인 접근법으로는 약물 분자 자체를 수정하여 그 용해성과 투과성을 향상시키는 프로드럭 전략과, 약물의 결정상을 무정형 상태로 변환시키는 무정형 고체 분산체(ASDs) 개발 등이 있다. 또한, 부양성 약물 전달 시스템(FDDS)과 같은 약물 전달 시스템의 발전은, BCS II 클래스 약물의 생체 이용률을 향상시킬 가능성 때문에 상당한 연구 관심을 받아왔다.

[0006] 부양성 약물 전달 시스템(FDDS)은 위장관 내에서 약물을 부유 상태로 유지함으로써 체류 시간을 연장하고 흡수를 향상시키는 것이 가능해져, 이는 관련 도전과제에 대한 유망한 접근법을 제시한다. 부양성 약물 전달 시스템(FDDS)에 필수적인 약물 전달체를 만들기 위해 다양한 제조 기술이 개발되었으며, 기술에는 탄산염 또는 수소탄산염과 산 사이의 반응으로 가스를 방출하여 부력을 얻는 발포성 시스템; 위장액을 흡수하고 부력을 유지하기 위해 팽창하는 고분자에 의존하는 비발포성 시스템; 고분자의 얇은 층으로 둘러싸인 작은 가스 거품인 가스 채움 미립구; 위액 속에서 젤 형성 물질을 방출하여 위내용물 위에 떠 있는 뗏목 형성 시스템; 및 지속적인 약물 방출이 가능한 가스 또는 액체로 채워진 중공 미립구 등이 있다.

[0007] 그러나, 이러한 방법들은 여러 제한점을 가지고 있다. 예를 들어, 이들은 종종 복잡하고 긴 제조 과정을 포함하여 효율성과 생산성을 방해할 수 있고, 합성 과정 중에 높은 온도에 노출되는 경우가 빈번하므로, 이는 약물의 안정성과 효능을 손상시킬 수 있는 약물의 특성 변화를 초래할 수 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허 제10-2486603호, "페로브스카이트-고분자 복합체 입자의 제조 방법 및 이를 통하여 제조된 페로브스카이트-고분자 복합체 입자"

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 실시예는 잉크젯 방법을 이용하여 약물-고분자 액적이 수집 용기에 적하되는 동안 용매가 증발되어 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자로 변환시켜 낮은 밀도 특성을 갖는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를

제조할 수 있는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법 및 이를 이용하여 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 및 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치를 제공하고자 한다.

[0011] 본 발명의 실시예는 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자의 질량비를 조절하여 기공의 크기, 용해도 및 약물 방출 속도 중 적어도 어느 하나를 용이하게 제어할 수 있는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법 및 이를 이용하여 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 및 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치를 제공하고자 한다.

[0012] 본 발명의 실시예는 잉크젯 방법을 이용하여 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 부양성 약물 전달 시스템(FDDS)에 적용할 수 있는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법 및 이를 이용하여 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 및 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치를 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법은 적어도 하나 이상의 생체적합성 고분자, 약물 및 용매를 포함하는 전구체 용액을 제조하는 단계; 잉크젯 노즐로부터 상기 전구체 용액을 토출시켜 약물-고분자 액적을 생성하는 단계; 및 상기 약물-고분자 액적을 건조시켜 수집 용기에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수집하는 단계;를 포함하고, 상기 약물-고분자 액적을 건조시켜 수집 용기에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수집하는 단계는, 상기 약물-고분자 액적이 상기 수집 용기에 적하되는 동안 상기 용매가 증발되어 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자로 변환된다.

[0015] 상기 약물-고분자 무정형 고분자 분산 입자는 기공을 포함할 수 있다.

[0016] 상기 약물은 상기 생체적합성 고분자과 상기 약물의 총 100중량%에 대해 1 중량% 내지 50 중량%일 수 있다.

[0017] 상기 생체적합성 고분자는 폴리락틱산(PLA), 유드라짓, 폴리에틸렌, 폴리다이옥사논, 폴리카프로락톤, 폴리프로필렌, 폴리글리콜산, 폴리포스포에스터, PCL(poly(caprolactone), HEMA(poly(2-hydroxyethyl metacrylate)), PVA(polyvinylalcohol, PEG(Polyethylene glycol), PEO(Polyethyleneoxide), 인지질, 콜라겐, 지방족폴리에스터, PGA(poly(glycolide)), PDO(poly(dioxanone)), PBL(poly(butyrolactone)), PVL(poly(valerolactone)), PLGA(poly(lactide-co-glycolide)), 폴리우레탄, 피므로텍틴, 비트로넥틴, 폴리 L-라이신, 폴리 L-글루탐산, 폴리아스파르트산, 카복시메틸셀룰로오스, 셀룰로오스 설페이트, 아가로스, 알지네이트, 카라기난, 히알루론산, 덱스트란, 키토산, 폴리(하이드록시 뷰티르산), 폴리(알킬렌 숙신산), 폴리아마이드, 폴리안하이드라이드, 폴리(오쏘 에스터), 폴리y(cyano acrylates), 폴리포스파젠, 폴리(하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(테트라플루오로에틸렌), 폴리디메틸실록산, 폴리(에틸렌옥사이드-β-프로필렌옥사이드), Poly(비닐메틸에테로) 및 Poly(N-알킬아크릴아마이드), 탈세포기질 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0018] 상기 약물은 생체약물학 분류 시스템(BCS) II 클래스 화합물, 생체약물학 분류 시스템(BCS) III 클래스 화합물 및 생체약물학 분류 시스템(BCS) IV 클래스 화합물 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0019] 상기 제1 생체적합성 고분자 및 상기 제2 생체적합성 고분자의 중량비를 조절하여 상기 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 기공의 크기를 조절할 수 있다.

[0020] 상기 제1 생체적합성 고분자 및 상기 제2 생체적합성 고분자의 중량비는 9:1 내지 1:9일 수 있다.

[0021] 상기 제1 생체적합성 고분자 및 상기 제2 생체적합성 고분자의 중량비를 조절하여 상기 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 부유도가 조절될 수 있다.

[0022] 상기 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 비중은 0.01 내지 0.5일 수 있다.

[0023] 상기 제1 생체적합성 고분자 및 상기 제2 생체적합성 고분자의 중량비를 조절하여 상기 약물의 방출 속도가 조절될 수 있다.

[0024] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법으로 제조된다.

[0025] 상기 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 제1 생체적합성 고분자, 제2 생체적합성 고분자 및 약물을 포함할 수 있다.

[0026] 상기 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 다공도는 0.08% 내지 10%일 수 있다.

[0027] 상기 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 부양성 약물 전달 시스템(FDDS)에 포함될 수 있다.

[0028] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법에 사용되는 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치는 함수 발생기(function generator)와 유량 센서(flow sensor)를 포함하는 공압 조절 미세유체 제어 시스템(pneumatically regulated microfluidic control system); 상기 공압 조절 미세유체 제어 시스템에 연결되고 전구체 용액을 포함하는 전구체 용액 장착부; 상기 전구체 용액 장착부로부터 상기 전구체 용액이 주입되어 약물-고분자 액적을 토출시키는 잉크젯 노즐; 상기 약물-고분자 액적이 건조되어 수집되는 수집 용기;를 포함하고, 상기 무정형 고체 분산 입자는 상기 약물-고분자 액적이 상기 잉크젯 노즐로부터 토출되어 상기 수집 용기에 적하되는 동안 용매가 증발되어 상기 수집 용기에 수집된다.

[0029] 상기 공압 조절 미세유체 제어 시스템은 제어 프로그램에 의해 압력, 주파수, 전압 진폭 및 전압 지속 시간 중 적어도 어느 하나가 조절될 수 있다.

[0030] 상기 함수 발생기는 약물-고분자 액적의 부피 및 생성 빈도 중 적어도 어느 하나를 조절할 수 있다.

발명의 효과

[0032] 본 발명의 실시예에 따르면, 잉크젯 방법을 이용하여 약물-고분자 액적이 수집 용기에 적하되는 동안 용매가 증발되어 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자로 변환시켜 낮은 밀도 특성을 갖는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 제조할 수 있는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법 및 이를 이용하여 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 및 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치를 제공할 수 있다.

[0033] 본 발명의 실시예에 따르면, 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자의 질량비를 조절하여 기공의 크기, 용해도 및 약물 방출 속도 중 적어도 어느 하나를 용이하게 제어할 수 있는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법 및 이를 이용하여 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 및 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치를 제공할 수 있다.

[0034] 본 발명의 실시예에 따르면, 잉크젯 방법을 이용하여 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 부양성 약물 전달 시스템(FDDS)에 적용할 수 있는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법 및 이를 이용하여 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 및 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법을 도시한 흐름도이다.

도 2는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 도시한 개략도이다.

도 3은 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치를 도시한 개략도이다.

도 4는 비교예 1($P_{0:10}$), 비교예 2($P_{10:0}$), 실시예 1($P_{1:9}$), 실시예 2($P_{3:7}$), 실시예 3($P_{7:3}$) 및 실시예 4($P_{9:1}$)의 주사전자 현미경(SEM) 측정 결과를 도시한 이미지이고, 도 5는 광학 현미경 측정 결과를 도시한 이미지이며, 도 6은 주사전자 현미경(SEM)에서 파생된 표면 다공성 분석 결과를 도시한 표이다.

도 7은 비교예 3(NIF), 비교예 4(PLA), 비교예 5(EUD), 비교예 6($P_{5:5}$ W/O NIF), 비교예 7(PM $P_{5:5}$ W/O NIF), 실시예 5($P_{5:5}$ W/ NIF) 및 실시예 6(PM $P_{5:5}$ W/ NIF)의 DSC 스펙트럼을 도시한 그래프이고, 도 8은 다양한 온도에서의 비교예 6의 XRD 스펙트럼을 도시한 그래프이며, 도 9는 비교예 3(NIF), 비교예 4(PLA), 비교예 5(EUD)의 XRD 스펙트럼을 도시한 그래프이다.

도 10은 위액(gastric solution) 표면에서의 비교예 1($P_{0:10}$)의 부력 측정 결과를 도시한 이미지이고, 도 11은 비교예 1($P_{0:10}$; 상부 이미지) 및 비교예 2($P_{10:0}$; 하부 이미지)의 미세구조 및 부유성 진화를 나타내는 광학 현미경 결과를 도시한 이미지이며, 도 12는 실시예 1($P_{1:9}$), 실시예 2($P_{3:7}$), 실시예 3($P_{7:3}$) 및 실시예 4($P_{9:1}$)에 대한

시간 경과에 따른 표면 적용 범위 변화를 도시한 표이다.

도 13은 위액(gastric solution)에서의 다양한 NIF 농도에 따른 UV-Vis 흡광도 스펙트럼을 도시한 그래프이고, 도 14는 NIF 농도의 함수로서 335nm 파장에서의 흡광도를 도시한 그래프이며, 도 15는 실시예 3($P_{7:3}$)을 사용한 FDDS 실험 동안 매시간 수집된 샘플의 UV-Vis 스펙트럼을 도시한 그래프이고, 도 16은 총 초기 약물 질량 (M_0)에 의해 정규화된 시간 경과에 따른 누적 약물 방출(M_t)을 도시한 그래프이다.

도 17 및 도 18은 비교예 1($P_{0:10}$), 비교예 2($P_{10:0}$), 실시예 1($P_{1:9}$), 실시예 2($P_{3:7}$), 실시예 3($P_{7:3}$) 및 실시예 4($P_{9:1}$)의 Korsmeyer-Peppas 모델 결과를 도시한 그래프이고, 도 19는 1차 모델(First order model) 결과를 도시한 그래프이며, 도 20은 히구치 모델(Higuchi model) 결과를 도시한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 이하 첨부 도면들 및 첨부 도면들에 기재된 내용들을 참조하여 본 발명의 실시예를 상세하게 설명하지만, 본 발명이 실시예에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다.

[0038] 본 명세서에서 사용된 용어는 실시예들을 설명하기 위한 것이며 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 명세서에서, 단수형은 문구에서 특별히 언급하지 않는 한 복수형도 포함한다. 명세서에서 사용되는 "포함한다(comprises)" 및/또는 "포함하는(comprising)"은 언급된 구성요소, 단계는 하나 이상의 다른 구성요소, 단계의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다.

[0039] 본 명세서에서 사용되는 "실시예", "예", "측면", "예시" 등은 기술된 임의의 양상(aspect) 또는 설계가 다른 양상 또는 설계들보다 양호하다거나, 이점이 있는 것으로 해석되어야 하는 것은 아니다.

[0040] 또한, '또는'이라는 용어는 배타적 논리합 'exclusive or'이기보다는 포함적인 논리합 'inclusive or'를 의미한다. 즉, 달리 언급되지 않는 한 또는 문맥으로부터 명확하지 않는 한, 'x가 a 또는 b를 이용한다'라는 표현은 포함적인 자연 순열들(natural inclusive permutations) 중 어느 하나를 의미한다.

[0041] 또한, 본 명세서 및 청구항들에서 사용되는 단수 표현("a" 또는 "an")은, 달리 언급하지 않는 한 또는 단수 형태에 관한 것이라고 문맥으로부터 명확하지 않는 한, 일반적으로 "하나 이상"을 의미하는 것으로 해석되어야 한다.

[0042] 아래 설명에서 사용되는 용어는, 연관되는 기술 분야에서 일반적이고 보편적인 것으로 선택되었으나, 기술의 발달 및/또는 변화, 관례, 기술자의 선호 등에 따라 다른 용어가 있을 수 있다. 따라서, 아래 설명에서 사용되는 용어는 기술적 사상을 한정하는 것으로 이해되어서는 안 되며, 실시예들을 설명하기 위한 예시적 용어로 이해되어야 한다.

[0043] 또한, 특정한 경우는 출원인이 임의로 선정한 용어도 있으며, 이 경우 해당되는 설명 부분에서 상세한 그 의미를 기재할 것이다. 따라서 아래 설명에서 사용되는 용어는 단순한 용어의 명칭이 아닌 그 용어가 가지는 의미와 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 이해되어야 한다.

[0044] 다른 정의가 없다면, 본 명세서에서 사용되는 모든 용어(기술 및 과학적 용어를 포함)는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공통적으로 이해될 수 있는 의미로 사용될 수 있을 것이다. 또 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 용어들은 명백하게 특별히 정의되어 있지 않는 한 이상적으로 또는 과도하게 해석되지 않는다.

[0045] 한편, 본 발명의 설명함에 있어서, 관련된 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는, 그 상세한 설명을 생략할 것이다. 그리고, 본 명세서에서 사용되는 용어(terminology)들은 본 발명의 실시예를 적절히 표현하기 위해 사용된 용어들로서, 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 본 발명이 속하는 분야의 관례 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 용어들에 대한 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다.

[0047] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법을 도시한 흐름도이다.

[0048] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법은 적어도 하나 이상의 생체적합성 고분자, 약물 및 용매를 포함하는 전구체 용액을 제조하는 단계(S110), 잉크젯 노즐로부터 전구체 용액을 토출시

켜 약물-고분자 액적을 생성하는 단계(S120) 및 약물-고분자 액적을 건조시켜 수집 용기에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수집하는 단계(S130)을 포함한다.

[0049] 따라서, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법은 잉크젯 방법을 이용하여 약물-고분자 액적이 수집 용기에 적하되는 동안 용매가 증발되어 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자로 변환시켜 낮은 밀도 특성을 갖는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 제조할 수 있다.

[0050] 먼저, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법은 적어도 하나 이상의 생체적합성 고분자, 약물 및 용매를 포함하는 전구체 용액을 제조하는 단계(S110)를 진행한다.

[0051] 전구체 용액은 적어도 둘 이상의 생체적합성 고분자를 포함하여, 이성분계 생체적합성 고분자 또는 삼성분계 생체적합성 고분자를 포함할 수 있다.

[0052] 생체적합성 고분자는 폴리락틱산(PLA), 유드라짓, 폴리에틸렌, 폴리다이옥사논, 폴리카프로락톤, 폴리프로필렌, 폴리글리콜산, 폴리포스포에스터, PCL(poly(caprolactone), HEMA(poly(2-hydroxyethyl metacrylate)), PVA(polyvinylalcohol, PEG(Polyethylene glycol), PEO(Polyethyleneoxide), 인지질, 콜라겐, 지방족폴리에스터, PGA(poly(glycolide)), PDO(poly(dioxanone)), PBL(poly(butyrolactone)), PVL(poly(valerolactone)), PLGA(poly(lactide-co-glycolide)), 폴리우레탄, 피므로텍틴, 비트로넥틴, 폴리 L-라이신, 폴리 L-글루탐산, 폴리아스파르트산, 카복시메틸셀룰로오스, 셀룰로오스 설페이트, 아가로스, 알지네이트, 카라기난, 히알루론산, 덱스트란, 키토산, 폴리(하이드록시 뷰티르산), 폴리(알킬렌 숙신산), 폴리아마이드, 폴리안하이드라이드, 폴리(오쏘 에스터), 폴리y(cyano acrylates), 폴리포스파젠, 폴리(하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(테트라플루오로에틸렌), 폴리디메틸실록산, 폴리(에틸렌옥사이드-β-프로필렌옥사이드), Poly(비닐메틸에테로) 및 Poly(N-알킬아크릴아마이드), 탈세포기질 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0053] 약물은 생체적합성 고분자과 약물의 총 100중량%에 대해 1 중량% 내지 50 중량%일 수 있고, 약물이 50 중량%를 초과하면 잉크젯 노즐이 막히는 문제가 있다. 예를 들어, 생체적합성 고분자과 약물의 중량비는 3:1일 수 있다.

[0054] 약물은 생체약물학 분류 시스템(BCS) II 클래스 화합물, 생체약물학 분류 시스템(BCS) III 클래스 화합물 및 생체약물학 분류 시스템(BCS) IV 클래스 화합물 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다. 예를 들어, 생체약물학 분류 시스템(BCS) II 클래스 화합물은 니페디핀(nifedipine), 페노피브레이트(fenofibrate) 및 인도메사신(indomethacin) 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있고, 생체약물학 분류 시스템(BCS) III 클래스 화합물은 메트포르민(metformin), 시메티딘(cimetidine) 및 아사이클로비르 (acyclovir) 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있으며, 생체약물학 분류 시스템(BCS) IV 클래스 화합물은 푸로세미드(furosemide), 타크로리무스(tacrolimus) 및 히드로클로로치아짓(hydrochlorothiazide) 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 바람직하게는, 약물은 니페디핀 및 아스피린 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0055] 니페디핀(NIF)은 BCS II 클래스 화합물의 대표적인 예로, 고혈압 및 관상동맥질환 치료에 사용되는 칼슘 채널 차단제이다.

[0056] 실시예에 따라, 약물은 비칼루타미드, 아나스트로졸, 알벤다졸, 아미트립틸린, 아르테메테르, 클로로프로마진, 시프로플록사신, 클로파지민, 댑손, 딜록사니드, 에파비렌즈, 엽산, 푸로세미드, 글리벤클라미드, 그리세오풀빈, 할로페리돌, 이버멕틴, 이부프로펜, 이디나비어, 로피나비어, 루메판트린, 메벤다졸, 메플로퀸, 니클로사미드, 넬피나비어, 니트로푸란토인, 페니토인, 피란텔, 피레메타민, 레티놀, 니토나비어, 스피로놀락톤, 술파디아진, 술파살라진, 술파메톡사졸, 트리클라벤다졸, 트리메토프림, 밸프로산, 베라파밀, 와파린, 날리딕스산, 네비라핀, 프라지퀀텔, 리팜피신, 글리미피라이드, 닐루타미드, 브로모크립틴, 케토티펜, 레트로졸, 나라트립탄, 간시클로버, 오르리스타트, 미소프로스톨, 그라니스트론, 피오글리타존, 라미부딘, 로시글리타존, 지도부딘, 에날라프릴, 에테놀롤, 나돌롤, 펠로디핀, 베프리딜, 디곡신, 디지톡신, 카르바마제핀, 아세타졸라미드, 알로푸리놀, 시메티딘, 라니티딘 및 옥스카르바제핀 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0057] 실시예에 따라, 적어도 하나 이상의 생체적합성 고분자는 적어도 둘 이상의 생체적합성 고분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 생체적합성 고분자로 분자량이 상이한 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자를 포함할 수 있다.

[0058] 예를 들어, 제1 생체적합성 고분자는 폴리락틱산(PLA)를 포함할 수 있고, 제2 생체적합성 고분자는 유드라짓을 포함할 수 있다.

[0059] 폴리락틱산(PLA)은 생체적합성, 생분해성 및 낮은 면역원성을 가질 수 있다.

[0060] 유드라짓(EUD)은 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 소량의 메타크릴산 에스테르의 공중합체로, 이차 아모늄 기를 포함하고 있어 투과성과 점착성이 증가하므로, 지속적인 약물 전달 시스템에 적합하다.

[0061] 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자의 중량비를 조절하여 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 기공의 크기를 조절할 수 있다.

[0062] 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 기공의 공극률은 생체적합성 고분자 의 비율에 따라 0.08% 내지 10% 로 조절될 수 있다.

[0063] 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자의 중량비는 9:1 내지 1:9일 수 있다. 예를 들어, 제1 생체적합성 고분자(PLA)의 함량이 증가되면, 용해도가 증가되어 약물 방출 속도가 빨라지고, 제2 생체적합성 고분자(유드라짓)가 증가되면 용해도가 낮아져 약물 방출 속도가 느려질 수 있기 때문에, 적절한 서방성을 위해서는 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자의 중량비는 9:1 내지 1:9 일 수 있다. 다만, 약물에 따라 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자의 중량비는 적절히 조절될 수 있다.

[0064] 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자의 중량비를 조절하여 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 비중이 조절될 수 있다.

[0065] 잉크젯 방법은 용매의 빠른 증발을 통해 바로 고체화된 입자를 제조할 수 있고, 이때, 내부에 공극이 많이 생성되어 저비중을 가질 수 있다. 따라서, 잉크젯 방법을 이용하여 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 저비중이고, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 물에 뜰 수 있다면 특별히 제한되지 않으나, 예를 들어, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 비중은 0.01 내지 0.5일 수 있다.

[0066] 따라서, 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자의 중량비를 조절하여 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 부유도가 조절될 수 있다.

[0067] 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자의 중량비를 조절하여 약물의 방출 속도가 조절될 수 있다.

[0068] 예를 들어, 제1 생체적합성 고분자로 PLA를 사용하고, 제2 생체적합성 고분자로 EUD를 사용하는 경우, 위액에서의 EUD의 높은 용해도 및 투과성으로 인해 용매가 ASD 입자로 빠르게 침투하기 때문일 수 있기 때문에 높은 약물 방출 속도를 나타낼 수 있으나, PLA의 비율이 증가함에 따라 방출 속도 모두 감소될 수 있다. 따라서, 장기간에 걸쳐 느리고 지속적인 약물 방출이 필요한 경우 PLA 비율을 높이는 것이 바람직하며, 반대로 상대적으로 높은 약물 방출 속도가 필요한 경우 EUD의 비율을 증가시켜 약물 방출 시간을 조절할 수 있다.

[0069] 약물의 방출 속도는 약물의 방출량이 시간에 따라 선형을 변하지 않기 때문에 정량적으로 나타낼수는 없으나, 생체적합성 고분자의 비율을 조절하여, 1시간 동안 방출 되는 약물의 방출양은 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자에 포함된 약물의 5% 내지 60% 로 제어할 수 있다.

[0070] 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자의 중량비를 조절하여 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 형상을 조절할 수 있다.

[0071] 제1 생체적합성 고분자는 제2 생체적합성 고분자보다 높은 분자량으로 인해 제1 생체적합성 고분자의 함량이 증가되면, 약물-고분자 액적이 건조될 때, 약물-고분자 액적의 잔류 유기 용매 환경에서 느린 확산으로 인해 조대화 시간이 길어져 다공도가 증가하고 표면이 비교적 주름진 형태를 가질 수 있다.

[0072] 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자의 중량비를 조절하여 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 용해성을 조절될 수 있다.

[0073] 용매는 휘발성 용매가 사용될 수 있고, 용매는 적어도 하나 이상의 생체적합성 고분자의 종류에 따라 종류가 달라질 수 있고, 용매는 적어도 하나 이상의 생체적합성 고분자(예; 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자) 물질을 모두 녹여 단일상으로 만들 수 있다. 따라서, 약물-고분자 액적에 포함된 적어도 하나 이상의 생체적합성 고분자(예; 제1 생체적합성 고분자 및 제2 생체적합성 고분자) 물질의 분리가 일어나지 않는다. 실시예에 따라, 용매는 공용매가 사용될 수 있다.

[0074] 용매의 농도는 0.5wt% 내지 0.75wt% 일 수 있다. 이 때, 용매의 농도가 0.5wt% 미만이면 용매(Solvent)의 양이 증가되어 긴 체류시간이 요구되어 다공성 고분자 입자의 크기가 작아지는 문제가 있으며, 0.75wt%를 초과하면 노즐이 막혀 토출이 불균일해질 수 있다.

[0075] 예를 들어, 용매는 물, 메탄올 (methanol), 에탄올 (ethanol), 프로판올 (propanol), 부탄올 (butanol), 이소프로필알코올 (isopropyl alcohol), 이소부틸알콜 (isobutyl alcohol), 에틸렌글리콜 (ethylene glycol), 아세톤 (acetone), 메틸에틸케톤 (methylethylketone), 사이클로헥사논 (cyclohexanone), 헥산 (hexane), 디에틸아민 (Diethylamine) ,트리에틸아민 (Triethylamine), 옥타데실아민 (Octadecylamine), 사이클로 헥산 (cyclohexane), 에틸아세테이트 (ethylacetate), 아세톤 (acetone), 디메틸포름아미드 (Dimethylformamide), 디메틸아세트아미드 (Dimethylacetamide), 메틸렌 클로라이드 (methylene chloride), 디클로로메탄 (Dichloromathane), 클로로포름 (Chloroform), 사염화탄소 (Tetrachloromethane), 디메틸설폭사이드 (Dimethylsulfoxide), 다이옥신 (Dioxin), 니트로메탄 (Nitromethane), 톨루엔 (toluene), 자이렌 (xylnene), 디클로로벤젠 (Dichlorobenzene), 디메틸벤젠 (Dimethylbenzene), 트리메틸벤젠 (trimethylbenzene), 메틸나프탈렌 (methylnaphthalene), 테트라하이드로퓨란 (Tetrahydrofurane), N-메틸 -2-피롤리돈 (N-methyl-r-pyrrolidone), 피리딘 (pyridine), 아크릴로니트릴 (acrylonitrile), 아닐린 (aniline), 솔비톨 (sorbitol), 카비톨(carbitol), 카비톨아세테이트 (carbitolacetate), 메틸셀로졸브 (methyl cellosolve) 및 에틸셀로졸브 (ethyl cellosolce) 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0076] 또한, 전구체 용액에 포함되는 용매의 종류에 따라 점도가 조절될 수 있다.

[0077] 이 후, 잉크젯 노즐로부터 전구체 용액을 토출시켜 약물-고분자 액적을 생성하는 단계(S120)를 진행한다.

[0078] 잉크젯은 약물-고분자 액적을 토출하는 노즐 및 노즐을 수축하여 약물-고분자 액적을 토출시키는 압전 소자를 포함할 수 있다. 잉크젯은 잉크젯에 주입된 전구체 용액을 압전 소자의 작용으로 노즐을 통하여 약물-고분자 액적으로 토출시키고, 토출된 약물-고분자 액적은 공기 중에 건조되어 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자가 생성될 수 있다.

[0079] 따라서, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법은 압전 소자를 이용하여 균일한 크기의 약물-고분자 액적을 용이하게 형성할 수 있고, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 대량으로 생산할 수 있다.

[0080] 잉크젯의 노즐로부터 전구체 용액이 토출될 때, 잉크젯에 가해지는 주파수에 따라 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 직경이 조절될 수 있다. 보다 구체적으로, 잉크젯에 가해지는 주파수를 증가시키면 병합되는(합쳐지는) 약물-고분자 액적의 각각의 개수가 증가되므로, 약물-고분자 액적의 크기가 증가되어 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 직경이 증가될 수 있고, 잉크젯에 가해지는 주파수를 감소시키면 병합되는 약물-고분자 액적의 각각의 개수가 감소되므로, 약물-고분자 액적의 크기가 감소되어 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 직경이 감소될 수 있다.

[0081] 또한, 잉크젯의 노즐로부터 전구체 용액이 토출될 때, 잉크젯에 가해지는 주파수에 따라 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 개수를 조절할 수 있다. 보다 구체적으로, 잉크젯에 가해지는 주파수를 증가시키면 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 개수가 증가되고, 잉크젯에 가해지는 주파수를 감소시키면 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 개수가 감소될 수 있다.

[0082] 이 때, 잉크젯에 가해지는 주파수는 600hz 내지 900hz 일 수 있고, 주파수가 600hz 미만이면 약물-고분자 액적에 충분한 힘이 가해지지 못해 약물-고분자 액적이 토출 되지 못하는 문제가 있고, 900hz를 초과하면 기계 특성상 최대 주파수 조정이 불가한 문제가 있다.

[0083] 잉크젯의 노즐로부터 전구체 용액이 토출될 때, 잉크젯에 가해지는 전압에 따라 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 직경이 조절될 수 있다. 보다 구체적으로, 잉크젯에 가해지는 전압은 오리피스(orifice)에 큰 압력이 가해지는 것과 유사하게 작용될 수 있고, 잉크젯에 가해지는 전압이 증가되면 오리피스 표면을 벗어나기 위해 필요한 최소의 힘을 얻어 오리피스의 선단에 약물-고분자 액적이 형성되고, 전압이 감소되면 약물-고분자 액적을 토출시킬 정도로 전압이 충분히 인가되지 않아 약물-고분자 액적이 오리피스 내의 용매에 부착되어 토출되지 못하는 문제가 있다.

[0084] 또한, 잉크젯의 노즐로부터 전구체 용액이 토출될 때, 잉크젯에 가해지는 전압에 따라 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 크키를 조절할 수 있다. 보다 구체적으로, 잉크젯에 가해지는 전압을 증가시키면 크기가 증가되고, 잉크젯에 가해지는 전압 감소시키면 크기가 감소될 수 있다.

[0085] 따라서, 잉크젯에 가해지는 전압은 20V 내지 50V 일 수 있고, 전압이 20V 미만이면 약물-고분자 액적이 토출되지 않는 문제가 있고, 50V를 초과하면 노즐이 막히는 문제가 있다.

[0086] 잉크젯의 노즐로부터 전구체 용액이 토출될 때, 잉크젯에 가해지는 드웰 시간(Dwell time)에 따라 약물-고분자 액적의 생성 속도가 조절될 수 있다. 보다 구체적으로, 약물-고분자 액적은 잉크젯에 가해지는 드웰 시간이 일정량 이상의 값을 갖지 못하면 약물-고분자 액적이 생성되지 않기 때문에, 약물-고분자 액적이 잉크젯의 노즐로부터 토출되기 위해서는 드웰 시간이 중요한 요인이 된다.

[0087] 따라서, 드웰 시간이 증가되면, 약물-고분자 액적에 힘을 가하는 시간 간격이 길어져 약물-고분자 액적이 생성되는 속도가 느려지기 때문에 오리피스의 선단에 약물-고분자 액적이 볼록히 뛰어나와 막힘 현상이 발생할 수 있고, 반대로, 드웰 시간이 감소되면, 약물-고분자 액적에 힘을 가하는 시간 간격이 짧아져 오리피스 내부의 용매에서 약물-고분자 액적이 토출되기 위한 힘을 충분히 받지 못하여 약물-고분자 액적이 생성되지 않을 수 있다.

[0088] 또한, 잉크젯의 노즐로부터 고분자 용액이 토출될 때, 잉크젯에 가해지는 드웰 시간에 따라 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 개수가 조절될 수 있다. 보다 구체적으로, 잉크젯에 가해지는 드웰 시간을 증가시키면 시간 간격이 증가되어 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 개수가 감소되고, 잉크젯에 가해지는 드웰 시간을 감소시키면 시간 간격이 감소하여 입자의 개수가 증가될 수 있다.

[0089] 따라서, 드웰 시간은 28㎲ 내지 32㎲ 일 수 있고, 드웰 시간이 28㎲ 미만이면 약물-고분자 액적이 생성되지 않는 문제가 있으며, 32㎲를 초과하면 약물-고분자 액적에 의해 노즐이 막히는 문제가 있다.

[0090] 잉크젯의 노즐로부터 전구체 용액이 토출될 때, 잉크젯에 가해지는 압력에 따라 약물-고분자 액적의 생성 유무가 결정될 수 있다. 보다 구체적으로, 잉크젯에 적당한 압력을 가하지 않으면 오피피스에서 용액의 표면장력에 의해 토출되기 위한 최소한의 힘을 얻을 수 없어 아무리 높은 주파수, 드웰 시간 및 전압을 가하더라도 약물-고분자 액적이 토출되지 않을 수 있다.

[0091] 또한, 잉크젯에 가해지는 압력을 증가시키면 오리피스에 약물-고분자 액적이 형성되기는 하나, 공기 중에서 쉽게 노즐이 막히게 되어, 장시간 동안 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 만들 수 없기 때문에, 잉크젯에 가해지는 압력을 적절히 조절하여야 한다.

[0092] 따라서, 잉크젯의 노즐로부터 전구체 용액이 토출될 때, 잉크젯에 가해지는 압력은 21mbar 내지 34.75mbar일 수 있고, 압력이 21mbar 미만이면 약물-고분자 액적이 토출되지 않는 문제가 있으며, 34.75mbar를 초과하면 너무 큰 약물-고분자 액적이 생성되어 노즐의 선단에서 약물-고분자 액적이 생성되는 젖음(jetting) 상태가 되어 노즐이 막히는 문제가 있다.

[0093] 보다 구체적으로, 압력이 21mbar 미만인 경우, 약물-고분자 액적이 모세관에서 외부 압력에 의해 전부 채워지지 못하기 때문에, 노즐 밖으로 토출되지 않을 수 있다.

[0094] 압력이 21mbar 내지 34.75mbar의 범위를 가지는 경우, 전구체 용액이 모세관에 전부 채워져 주파수, 드웰 시간, 및 전압을 조절하여 노즐을 지속적으로 조여줘 약물-고분자 액적을 토출시킬 수 있다.

[0095] 그러나, 압력이 34.75mbar를 초과하는 경우, 젖음(jetting) 상태가 되기 때문에, 노즐을 조여 약물-고분자 액적이 생성되기 보다는 압력만으로 약물-고분자 액적이 생성(일정 이상일 경우 운동학적으로 안정(kinetically stable)하게 건조되는 과정이 일어나지 않음)되기 때문에 약물-고분자 액적의 크기를 조절하기 어려워 공기 중에 약물-고분자 액적이 굳어 노즐이 쉽게 막힐 수 있다.

[0096] 따라서, 압력을 조절하여 전구체 용액이 공기 중과 접촉이 최소인 모세관 내에서 노즐의 조임에 의해 약물-고분자 액적으로 생성됨으로써, 장시간동안 연속적으로 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자가 생성될 수 있다.

[0097] 앞서 살펴본 바와 같이, 잉크젯의 노즐에서 약물-고분자 액적이 토출될 때 가해지는 주파수, 전압, 드웰 시간 및 압력은 약물-고분자 액적을 형성하기 위해 중요한 요인으로 작용하고, 이를 적절히 조절하여 충분한 시간과 거리로 건조가 된다면 균일한 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 제조할 수 있으며, 노즐의 막힘없이 연속적으로 안정적인 약물-고분자 액적을 생성할 수 있다.

[0098] 바람직하게는, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법의 제조 방법은 잉크젯의 노즐로부터 전구체 용액을 토출시켜 약물-고분자 액적을 생성할 때, 잉크젯에 700hz의 주파수, 30v의 전압, 30us의 드웰 시간 및 32.75mbar의 압력을 인가할 수 있다.

[0099] 마지막으로, 약물-고분자 액적을 건조시켜 수집 용기에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수집하는 단계(S130)를 진행한다.

[0100] 약물-고분자 액적을 건조시켜 수집 용기에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수집하는 단계(S130)는 약물-고분자 액적이 수집 용기에 적하되는 동안 용매가 증발되어 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자로 변환될 수 있다.

[0101] 구체적으로, 약물-고분자 액적에 포함된 용매가 휘발되는 시간이 매우 짧기 때문에 약물-고분자 액적의 건조가 순식간에 일어나므로 용이하게 다공성을 갖는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 제조할 수 있다.

[0102] 실시예에 따라, 잉크젯의 노즐과 수집 용기 사이의 거리를 조절하여 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 다공도를 조절할 수 있다.

[0103] 따라서, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법은 잉크젯 노즐과 수집 용기 사이의 거리를 조절하여 약물-고분자 액적의 용매를 단시간에 완전히 증발시킴으로써, 균일한 직경을 갖는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 제조할 수 있다.

[0104] 더욱이, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법은 잉크젯의 노즐로부터 토출된 약물-고분자 액적이 공기 중에 체류하는 시간 동안만 액체 상태로 존재하기 때문에 약물-고분자 액적들 사이의 융착을 막기 위해 사용되는 계면활성제의 사용을 배제할 수 있다. 따라서, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 표면에 반영구적으로 계면활성제가 흡착되어 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 표면 성질이 변형되는 것을 방지할 수 있다.

[0105] 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 다공도는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자에 형성된 공극의 크기 또는 개수의 정도를 의미할 수 있다.

[0106] 약물-고분자 무정형 고분자 분산 입자는 기공을 포함할 수 있다.

[0107] 수집 용기는 생성된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수득하는 곳으로, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 직경이 작아 바람에 영향을 받는 것을 최소화하고, 대량의 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수득하기 위하여 수집 용기의 주변을 차단시킬 수 있다.

[0108] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 내에 적어도 둘 이상의 성분을 포함하고, 적어도 둘 이상의 성분의 고분자 사슬들이 무작위(random)로 배치될 수 있다.

[0109] 보다 구체적으로, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 적어도 둘 이상의 성분을 포함하고, 적어도 둘 이상의 성분은 용매가 휘발되는 건조 시간(잉크젯의 노즐로부터 토출되는 시점부터 수집 용기에 수득되는 시점까지의 시간)이 매우 짧아 약물-고분자 액적의 건조가 순식간에 진행되기 때문에, 약물-고분자 액적 내에 포함되어 있는 적어도 둘 이상의 성분의 고분자 사슬이 열역학적으로 안정한 구조를 형성하기에 충분한 시간이 제공되지 않아, 이종의 성분들의 고분자 사슬이 무작위적으로 엉켜있는 상태에서 약물-고분자 액적의 건조가 종결되게 된다.

[0110] 예를 들어, 생체적합성 고분자는 여러 개의 단량체들이 뭉쳐있는 상태이나, 이를 용매에 녹이게 되면 당량체들이 풀어지게되어 용매 내에 단량체들이 분산된 형태로 존재하게 된다. 즉, 용매에 제1 고분자 물질 및 제2 고분자 물질을 녹이게 되면, 제1 성분(제1 단량체) 및 제2 성분(제2 단량체)이 용매 내에 뒤섞여 분산되어 있다.

[0111] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조 방법은 잉크젯의 노즐을 통해 약물-고분자 액적을 토출시키면, 약물-고분자 액적의 용매가 단시간에 증발하게 되어 약물-고분자 액적 내에 포함된 제1 성분(제1 단량체) 및 제2 성분(제2 단량체)가 안정하게 자리를 잡기 전에 건조되므로, 다공성을 갖는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 제조할 수 있다.

[0112] 따라서, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조 방법을 통해 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 속도론적으로는 안정한 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 제조할 수 있다.

[0113] 따라서, 약물-고분자 액적을 건조시켜 수집 용기에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수집하는 단계(S130)는 잉크젯의 노즐과 수집 용기 사이의 거리를 조절함으로써, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 다공도를 조절할 수 있다.

[0114] 적어도 둘 이상의 고분자 물질과 용매가 혼합되어 있는 약물-고분자 액적이 잉크젯의 노즐로부터 토출되어 수집 용기로 떨어지는 동안 공기 중에서 체류하게 되고, 체류 시간 동안 약물-고분자 액적 내의 용매가 빠른 시간 내에 공기 중으로 증발되기 때문에, 열역학적으로 불안정한 상태에서 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자가 생성

되기 때문에 계면활성제와 같은 첨가제 없이 고분자 입자를 제조할 수 있다.

[0115] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 잉크젯의 노즐로부터 토출되는 시점부터 수집 용기에 도달하는 시점, 즉, 공기 중에 체류되는 시간 동안 약물-고분자 액적에 포함된 용매가 증발되어 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자가 생성되므로, 잉크젯의 노즐과 수집 용기 사이의 거리를 조절하여 약물-고분자 액적을 단 시간에 건조시킬 수 있다.

[0116] 즉, 잉크젯의 노즐로부터 토출된 약물-고분자 액적이 공기 중에서 체류하는 시간 동안만 액체 상태로 존재하기 때문에, 약물-고분자 액적들 사이의 융착(coalescence)을 막기 위해 사용되는 계면활성제를 완전히 배제할 수 있고, 약물-고분자 액적 내에 포함된 용매가 증발되는 시간이 매우 짧아 약물-고분자 액적의 건조가 단시간에 일어나기 때문에 용이하게 다공성을 갖는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 제조할 수 있다.

[0117] 또한, 노즐과 수집 용기 사이의 거리(높이)가 충분히 주어진다면 균일한 직경을 갖는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 제조할 수 있다.

[0118] 잉크젯의 노즐과 수집 용기 사이의 거리는 3cm 내지 30cm 일 수 있고, 잉크젯의 노즐과 수집 용기 사이의 거리가 3cm 미만이면 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 내에 용매가 완전히 증발되지 않아, 수집 용기 내에서 수득된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자가 터져 약물-고분자 액적들이 서로 뭉치는 문제가 있으며, 30cm 를 초과하면 수집 용기에 약물-고분자 액적이 램덤(random)하게 낙하되어 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 입자들을 수집하는데 어려운 문제가 있다.

[0119] 따라서, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조 방법으로 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 마이크로 크기를 가질 수 있다.

[0120] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조 방법으로 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 직경은 1㎛ 내지 100㎛일 수 있고, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 직경이 1㎛ 내지 100㎛를 벗어나면 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자가 균일하지 않은 문제가 있다.

[0121] 또한, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 직경은 고분자 용액의 농도 또는 노즐의 크기에 따라 제어될 수 있다.

[0122] 실시예에 따라, 약물-고분자 액적을 건조시켜 수집 용기에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수집하는 단계(S130)는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자에 포함된 적어도 하나 이상의 성분을 선택적으로 제거하는 단계를 포함할 수 있다.

[0123] 바람직하게는, 약물-고분자 액적을 건조시켜 수집 용기에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수집하는 단계(S130)를 진행한 다음, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자에 포함된 적어도 하나 이상의 성분을 선택적으로 제거하는 단계를 진행할 수 있다.

[0124] 보다 구체적으로, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자에 포함된 적어도 하나 이상의 성분을 선택적으로 제거하는 단계는 잉크젯의 방식으로 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자에 후처리를 진행하여 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 내에 포함된 적어도 하나의 성분을 제거함으로써, 다양한 형태 및 형상을 갖는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자(를 제조할 수 있고, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 공극의 깊이 또는 개수를 조절할 수 있다.

[0125] 예를 들어, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자에 포함된 적어도 하나 이상의 성분을 선택적으로 제거하는 단계는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자가 수집 용기에 수득될 때, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 후처리하기 위한 후처리 용액이 담긴 수집 용기 내에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수득함으로써, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 후처리 할 수 있다.

[0126] 또한, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자에 포함된 적어도 하나 이상의 성분을 선택적으로 제거하는 단계는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수집 용기에 수득한 다음, 별도의 공정으로 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 후처리할 수 있다.

[0127] 후처리로는 가수분해(hydrolysis) 방식, 산(acid) 처리 또는 알칼리(alkali) 처리가 사용될 수 있다.

[0128] 가수분해 방식은 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 내에 포함된 적어도 하나 이상의 성분을 가수분해 시킬 수 있는 용액(즉, 가수분해 용액)에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 담지하면, 가수분해 용액에 의해 가수분해 되는 적어도 하나 이상의 성분이 선택적으로 가수분해되어 제거됨으로써, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입

자의 형태 및 형상을 변형시키거나, 공극의 깊이 또는 개수를 증가시킬 수 있다.

[0129] 예를 들어, 가수분해 용액은 아세톤(acetone)이 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0130] 산 처리는 산을 포함하는 산 용액에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 담지하면, 산에 의해 가수분해 되는 적어도 하나 이상의 성분이 선택적으로 가수분해되어 제거됨으로써, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 형태 및 형상을 변형시키거나, 공극의 깊이 또는 개수를 증가시킬 수 있다.

[0131] 산 용액은 염산, 황산, 아세트산 및 말론산 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0132] 알칼리 처리는 알칼리를 포함하는 알칼리 용액에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 담지하면, 알칼리에 의해 가수분해 되는 적어도 하나 이상의 성분이 선택적으로 가수분해되어 제거됨으로써, 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 형태 및 형상을 변형시키거나, 공극의 깊이 또는 개수를 증가시킬 수 있다.

[0133] 알칼리 용액은 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨이 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0134] 따라서, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조 방법은 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자에 포함된 적어도 하나 이상의 성분을 선택적으로 제거하여 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 공극의 크기가 조절될 수 있다.

[0135] 보다 구체적으로, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조 방법은 속도론적으로 안정한 다성분 고분자 입자를 제조 한 후, 화학적인 방법을 통하여 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자에 포함된 적어도 하나 이상의 성분을 선택적으로 제거하므로, 다성분 고분자 입자의 공극의 크기가 조절되어 표면적이 큰 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 제조할 수 있다.

[0136] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조 방법으로 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 다공도가 조절될 수 있다.

[0137] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조 방법은 약물-고분자 액적을 균일하게 한 방울씩 형성하고, 형성된 약물-고분자 액적이 공기 중에 빠르게 건조되어 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 직경에 대한 변동계수(Coefficient of variation, CV)는 5 % 내지 50 %일 수 있다.

[0138] 이때, 변동계수 값은 작을수록 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자가 균일하게 제조되었음을 의미하고, 변동계수 값이 클수록 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자가 불균일하게 제조되었음을 의미한다.

[0140] 도 2는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 도시한 개략도이다.

[0141] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법으로 제조된다.

[0142] 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 제1 생체적합성 고분자(111), 제2 생체적합성 고분자(112) 및 약물(120)을 포함할 수 있다.

[0143] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조 방법에 따라 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 잉크젯 방식을 사용하여 약물-고분자 액적을 토출시키면 약물-고분자 액적 내의 용매가 순간적으로 증발(잉크젯의 노즐로부터 토출되는 시점부터 수집 용기에 수득되는 시점까지의 시간동안 증발)되어 제1 생체적합성 고분자(111)의 제1 성분 및 제2 생체적합성 고분자(112)의 제2 성분이 안정적으로 자리 잡기 전에 순식간에 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 제조하므로, 계면활성제 없이 다공성을 갖는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 제조할 수 있다.

[0144] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조 방법에 따라 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 약물-고분자 액적 내의 용매가 순간적으로 증발(잉크젯의 노즐로부터 토출되는 시점부터 수집 용기에 수득되는 시점까지의 시간동안 증발)되므로, 약물-고분자 액적에 포함된 제1 생체적합성 고분자(111)의 제1 성분 및 제2 생체적합성 고분자(112)의 제2 성분이 열역할적으로 안정한 구조를 형성하기에 충분한 시간이 주어지지 않아, 제1 생체적합성 고분자(111)의 제1 성분 및 제2 생체적합성 고분자(112)의 제2 성분의 고분자 사슬들이 무작위적으로 엉켜있는 상태에서 건조가 완료될 수 있다.

[0145] 따라서, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 제1 생체적합성 고분자(111)의 제1 성

분 및 제2 생체적합성 고분자(112)의 제2 성분의 고분자 사슬들이 무작위적으로 배치되어 있기 때문에, 제1 생체적합성 고분자(111)의 제1 성분 및 제2 생체적합성 고분자(112)의 제2 성분을 고르게 배치하기 위한 계면활성제의 사용을 배제할 수 있고, 다공성을 갖는 입자를 제조할 수 있다.

[0146] 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 다공도(공극률에 대응됨)는 0.08% 내지 10%일 수 있다. 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 다공도는 생체적합성 고분자의 비율에 때래 조절될 수 있다.

[0147] 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 낮은 밀도 특성을 가질 수 있고, 약물 분자와 고분자 사슬이 균일하게 분산될 수 있다.

[0148] 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 비중은 0.01 내지 0.5일 수 있다.

[0149] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자는 경구 투여 시 결정질 약물의 용해도를 증가시켜 인체 내 생체 이용률을 향상시킬 수 있다.

[0150] 본 발명의 실시예에 따르면, 잉크젯 방법을 이용하여 제조된 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 부양성 약물 전달 시스템(FDDS)에 적용할 수 있다.

[0152] 도 3은 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치를 도시한 개략도이다.

[0153] 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치는 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조 방법과 동일한 구성 요소를 포함하고 있으므로, 동일한 구성 요소에 대한 설명은 생략하기로 한다.

[0154] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 제조방법에 사용되는 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치는 함수 발생기(function generator)와 유량 센서(flow sensor)를 포함하는 공압 조절 미세유체 제어 시스템(pneumatically regulated microfluidic control system), 공압 조절 미세유체 제어 시스템에 연결되고 전구체 용액을 포함하는 전구체 용액 장착부, 전구체 용액 장착부로부터 전구체 용액이 주입되어 약물-고분자 액적을 토출시키는 잉크젯 노즐, 약물-고분자 액적이 건조되어 수집되는 수집 용기를 포함한다.

[0155] 따라서, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치는 약물-고분자 액적이 잉크젯 노즐로부터 토출되어 수집 용기에 적하되는 동안 용매를 증발시켜 무정형 고체 분산 입자를 수집 용기에 수집할 수 있다.

[0156] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치는 압전 전기 잉크젯 시스템일 수 있다.

[0157] 압전 전기 잉크젯 시스템은 주기적인 전기 유도 압력을 활용하여 노즐을 통한 연속적이고 균일한 액적 생성을 가능하고, 단순화된 과정, 최소한의 재료 낭비 및 전반적인 비용 효율성을 가질 수 있다.

[0158] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치는 약물의 용해성을 향상시킬 수 있고, 다공성 구조와 낮은 밀도를 가진 운동학적으로 안정된 입자를 제조할 수 있다.

[0159] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치는 함수 발생기(function generator)와 유량 센서(flow sensor)를 포함하는 공압 조절 미세유체 제어 시스템(pneumatically regulated microfluidic control system)을 포함한다.

[0160] 공압 조절 미세유체 제어 시스템은 제어 프로그램에 의해 압력, 주파수, 전압 진폭 및 전압 지속 시간 중 적어도 어느 하나가 조절될 수 있다.

[0161] 함수 발생기는 약물-고분자 액적의 부피 및 생성 빈도 중 적어도 어느 하나를 조절할 수 있다.

[0162] 함수 발생기는 잉크젯 노즐에서 안정적으로 액적이 토출되게 하기 위한 장치로, 액적의 부피는 잉크젯 노즐 오리피스 크기에 따라 조절 될 수 있다.

[0163] 잉크젯 노즐에서 액적이 토출될 때, 피에조(압전장치) 잉크젯 노즐에 주기적인 압력을 인가하는데, 이때, 함수 발생기는 주기적인 압력을 조절하는 부분으로, 용액의 점도 조건에 따라 주파수(frequency)가 조절될 수 있다.

[0164] 유량 센서는 유체를 잉크젯 노즐까지 지정된 유량으로 전달하는 역할을 한다.

[0165] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치는 공압 조절 미세유체 제어 시스템에 연결되고 전구체 용액을 포함하는 전구체 용액 장착부를 포함한다.

[0166] 전구체 용액은 적어도 하나 이상의 생체적합성 고분자, 약물 및 용매를 포함할 수 있다.

[0167] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치는 전구체 용액 장착부로부터 전구체 용액이 주입되어 약물-고분자 액적을 토출시키는 잉크젯 노즐을 포함한다.

[0168] 장착된 공압 조절 미세유체 제어 시스템에 의해 공급된 전구체 용액이 노즐의 오리피스에 도달하면 오리피스에서 평평한 전구체 용액 표면을 보장하도록 N_2 가스 압력을 조절할 수 있다.

[0169] N_2 가스를 상대적으로 높은 압력을 가하면 노즐 외부에 아래로 오목한 표면 프로파일이 형성될 수 있다. 이러한 과도한 습윤 상태는 용매 증발로 인한 막힘 문제와 노즐 오리피스 주변의 생체적합성 고분자/약물의 침전으로 이어져 전구체 용액을 통한 액적의 지속적이고 안정적인 생성을 방해할 수 있다.

[0170] 반면, N_2 가스를 상대적으로 낮은 압력을 가하면 노즐 내에서 위로 오목한 표면 프로필을 초래하여 압전 노즐은 용액을 불규칙하게 분배하고 균일한 크기의 액적을 형성하지 못할 수 있다.

[0171] 오리피스에서 평평한 전구체 용액 표면을 형성하도록 전압 강도, 지속 시간 및 빈도를 조절할 수 있다.

[0172] 예를 들어, 고속 카메라를 통해 모니터링할 때 최소 5분 동안 안정적인 액적을 생성할 수 있는 최적의 조건은 가스 압력 12 mbar 내지 15mbar, 전압 강도 45 V 내지 50 V, 전압 지속 시간 30 ms 내지 35ms 및 주파수 600Hz일 수 있다.

[0173] 가스 압력이 12 mbar 미만이면 액적이 안정적으로 토출되지 않는 문제가 있고, 15 mbar를 초과하면 액적 형태가 아닌 젯팅(jetting) 형태로 토출되어 균일한 크기의 입자가 제조되지 않는 문제가 있다.

[0174] 전압 강도 또는 전압 지속 시간이 전술한 범위를 벗어나면 액적이 안정적으로 토출되지 않는 문제가 있다.

[0175] 노즐과 수집 용기 사이의 거리는 3cm 내지 5cm로 유지될 수 있고, 이는 개별 액적에서 용매가 완전히 증발하고 적하될 때 응고된 입자의 형성을 보장하기에 충분하다.

[0176] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치는 약물-고분자 액적이 건조되어 수집되는 수집 용기를 포함한다.

[0177] 대량의 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 수득하기 위하여 수집 용기의 주변을 공기 또는 빛으로부터 차단시킬 수 있다.

[0178] 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자 제조용 잉크젯 장치는 수집 용기는 포함된 약물 용액이 튜브를 따라 잉크젯 노즐까지 도달되고, 잉크젯 노즐에 적절한 압력과 전압 및 주파수가 인가되면 액적으로 토출됨으로써, 최적화된 미세유체제어장치 및 연속식 반응기를 구현하여 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자를 제조할 수 있다.

[0180] **제조예 : ASD 입자**

[0181] 압전 잉크젯 시스템은 함수 발생기(JetDriveTM III 컨트롤러, MicroFab Technologies Inc., USA)와 유량 센서(MFS4, Elveflow, France)가 장착된 공압 조절 미세유체 제어 시스템(MFCS, OB1 Mk3, Elveflow, France)을 포함한다.

[0182] 이러한 구성 요소는 주파수, 전압 진폭 및 전압 지속 시간과 같은 변수를 조정하기 위해 제어 프로그램(JetLab ®, MicroFab Technologies Inc., USA)을 통해 작동되었다.

[0183] 디클로로메탄(DCM)에 용해된 약물과 고분자로 구성된 전구체 용액은 호박색 50mL 코니칼 튜브(SPL Life Sciences, South Korea)에 보관하였고, 전구체 용액을 내경 0.8636 mm의 테플론 튜브(Scientific Commodities Inc., USA)를 통해 압전 잉크젯 노즐(MJ-ATP-01, MicroFab Technologies Inc., USA)에 전달하였다.

[0184] 전구체 용액의 유속은 질소 가스(N_2) 압력을 사용하는 MFCS 장치에 의해 제어되었으며, 액적 부피 및 생성 빈도는 함수 발생기를 통해 조정되었다. 액적 생성 과정은 발광 다이오드 스트로보(Cyclops III, Komi, Korea)가

장착된 고속 카메라(Micro C110 8G Mono, Phantom, USA)를 사용하여 촬영하였다.

[0185] 대기 중에서 5분 동안 용액 방울의 안정적인 생성을 확인한 후, 응고된 입자를 유리 페트리 접시에 모았다. 이때, 각 액적의 용매는 수집 접시에 도달하기 전에 완전히 증발되었고, 빛에 민감한 약물을 보호하기 위해 어두운 아크릴 상자 안에서 수행되었다. 각 실험 실행 전후에 튜빙과 노즐을 순수한 DCM으로 3분 내지 5분 동안 헹구었다.

[0186] 전구체 용액은 DCM에서 0.5wt%의 농도로 3:1의 폴리머 대 약물 질량비를 유지했고, PLA와 EUD 두 폴리머의 양을 PLA:EUD = 0:10, 1:9, 3:7, 7:3, 9:1, 10:0의 비율로 변화시켰고, 생성된 ASD 입자 $P_{PLA:EUD}$(예: $P_{0:10}$, $P_{1:9}$, $P_{3:7}$, $P_{7:3}$, $P_{9:1}$ 및 $P_{10:0}$)로 레이블이 지정하였다(표 1 참조).

표 1

[0187]

샘플		PLA와 EUD 두 폴리머 질량비	NIF 포함 여부
비교예 1	$P_{0:10}$	0:10	O
실시예 1	$P_{1:9}$	1:9	O
실시예 2	$P_{3:7}$	3:7	O
실시예 3	$P_{7:3}$	7:3	O
실시예 4	$P_{9:1}$	9:1	O
비교예 2	$P_{10:0}$	10:0	O
비교예 3	NIF		O
비교예 4	PLA	10:0	X
비교예 5	EUD	0:10	X
비교예 6	$P_{5:5}$ W/O NIF	5:5	X
실시예 5	$P_{5:5}$ W/ NIF	5:5	O
비교예 7	PM $P_{5:5}$ W/O NIF	5:5	X
실시예 6	PM $P_{5:5}$ W/ NIF	5:5(물리적 혼합)	O

[0188] 도 4는 비교예 1($P_{0:10}$), 비교예 2($P_{10:0}$), 실시예 1($P_{1:9}$), 실시예 2($P_{3:7}$), 실시예 3($P_{7:3}$) 및 실시예 4($P_{9:1}$)의 주사전자 현미경(SEM) 측정 결과를 도시한 이미지이고, 도 5는 광학 현미경 측정 결과를 도시한 이미지이며, 도 6은 주사전자 현미경(SEM)에서 파생된 표면 다공성 분석 결과를 도시한 표이다.

[0189] 도 4 내지 도 6을 참조하면, 비교예 1($P_{0:10}$), 비교예 2($P_{10:0}$), 실시예 1($P_{1:9}$), 실시예 2($P_{3:7}$), 실시예 3($P_{7:3}$) 및 실시예 4($P_{9:1}$)는 ASD 입자가 약 10 μm 내지 15μm 범위의 균일한 크기로 주름진 다공성 표면 구조를 형성하는 것을 알 수 있다.

[0190] ASD 입자의 주름진 다공성 구조의 형성은 생체적합성 고분자 사슬이 중앙 영역으로 확산되는 속도에 비해 액적 표면에서 더 빠른 용매 증발 속도에 기인한다.

[0191] 또한, 표면 다공도(기공률과 동일한 의미를 가짐)가 EUD에 대한 PLA의 질량비에 의해 크게 영향을 받는 것을 알 수 있다.

[0192] 구체적으로, SEM 이미지 분석에서 파생된 표면 공극률은 $\frac{A_{pore}}{A_{particle}}$ 로 정의되며, 여기서 A_{pore} 는 기공 영역의 2차원 투영 영역을 나타내고, $A_{particle}$ 은 전체 ASD 입자의 2차원 투영 영역을 나타낸다.

[0193] EUD보다 약 10배 더 큰 PLA의 더 높은 분자량으로 인해 건조 공정 중 개별 액적의 잔류 유기 용매 환경에서 더 느린 확산으로 인해 조대화 시간이 길어져 PLA의 비율이 증가함에 따라 다공도도 증가하고, 반면에, EUD의 비율이 증가한 입자는 다공성이 낮고 표면이 비교적 매끄러운 것을 알 수 있다.

[0195] 도 7은 비교예 3(NIF), 비교예 4(PLA), 비교예 5(EUD), 비교예 6($P_{5:5}$ W/O NIF), 비교예 7(PM $P_{5:5}$ W/O NIF), 실시

예 5($P_{5:5}$ W/ NIF) 및 실시예 6(PM $P_{5:5}$ W/ NIF)의 DSC 스펙트럼을 도시한 그래프이고, 도 8은 다양한 온도에서의 비교예 6의 XRD 스펙트럼을 도시한 그래프이며, 도 9는 비교예 3(NIF), 비교예 4(PLA), 비교예 5(EUD)의 XRD 스펙트럼을 도시한 그래프이다.

[0196] 압전 잉크젯 시스템을 사용하여 제조된 입자의 무정형 상태를 확인하기 위해 DSC 및 XRD 분석을 수행하였다.

[0197] 도 7을 참조하면, 174℃에서 NIF에 의해 표시된 유일한 날카로운 용융 피크는 결정질 특성을 나타내는 것을 알 수 있다.

[0198] 날카로운 피크는 NIF와 두 생체적합성 폴리머가 1:1 질량비로 구성된 물리적 혼합물(PM) 샘플에서 지속되었고, 대조적으로, 이 피크는 실시예 5($P_{5:5}$ W/ NIF)에는 없었으며, 이는 약물이 ASD 입자 내에서 무정형 상태로 존재함을 시사하는 것을 알 수 있다.

[0199] 무정형 상태의 생체적합성 폴리머 매트릭스에 분산된 약물로 구성된 ASD 입자는 속도론적으로 안정한 형태를 나타내나, 고에너지 무정형 형태는 증가된 내부 에너지 및 분자 이동성으로 인해 시간이 지남에 따라 열역학적으로 안정한 결정 상태로 자발적으로 되돌아가는 경향이 있기 때문에, 무정형 형태를 유지하는 것이 높은 약물 생체 이용률을 달성하는 데 중요한 요인이다.

[0200] 이에, ASD 입자의 열 안정성을 평가하기 위해 다양한 온도에서 XRD 분석을 실시예 5에서 수행하였다.

[0201] 도 8을 참조하면, 27 ℃, 70 ℃, 115 ℃ 및 160 ℃에서 측정 된 실시예 5($P_{5:5}$ W/ NIF)의 XRD 스펙트럼에서 결정질 날카로운 피크가 관찰되지 않았으나, 70℃와 115℃ 에서는 16.18° 에서 반결정성 피크가 나타나는 것을 알 수 있다.

[0202] 도 9를 참조하면, 비교예 3(NIF)는 8.7° , 12° , 16° 및 26° 에서 특징적인 날카로운 피크를 나타내고, 비교예 5(EUD)는 무정형 상태를 나타내며, 비교예 4(PLA)는 16.18° 에서 반결정성 피크를 나타내는 것을 알 수 있다.

[0203] 이는 가열 조건에서 관찰된 실시예 5($P_{5:5}$ W/ NIF)의 반결정성 피크(도 8 참조)가 PLA의 존재 때문임을 나타내고, 고분자 용융온도(160℃ 이상의 온도에서 PLA가 용융되어 넓은 그래프 모양을 갖게 되는 것을 알 수 있다.

[0204] 따라서, 도 7 내지 도 9를 참조하면, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자가 성공적으로 형성되는 것을 알 수 있다.

[0205] 또한, 동역학적으로 안정한 생체적합성 고분자들의 얽힘 구조의 존재는 약물 결정의 핵 생성 및 성장을 방해하여 재결정화를 억제하는 것을 알 수 있다.

[0207] 이하에서는, 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 FDDS에서의 잠재적 적용에 대해 평가를 진행하였다.

[0208] 도 10은 위액(gastric solution) 표면에서의 비교예 1($P_{0:10}$)의 부력 측정 결과를 도시한 이미지이고, 도 11은 비교예 1($P_{0:10}$; 상부 이미지) 및 비교예 2($P_{10:0}$; 하부 이미지)의 미세구조 및 부유성 진화를 나타내는 광학 현미경 결과를 도시한 이미지이며, 도 12는 실시예 1($P_{1:9}$), 실시예 2($P_{3:7}$), 실시예 3($P_{7:3}$) 및 실시예 4($P_{9:1}$)에 대한 시간 경과에 따른 표면 적용 범위 변화를 도시한 표이다.

[0209] 도 12에 삽입된 표는 위액(gastric solution)에서의 비교예 4(PLA) 및 비교예 5(EUD)의 용해도를 도시한 표이다.

[0210] 도 10을 참조하면, 비교예 4(PLA) 및 비교예 5(EUD)는 용액 표면에서 부력을 유지하였고, ASD 입자 전체 질량(~0.05 g)보다 약 20배 무거운 클립을 표면에 놓았을 때 ASD 입자가 클립을 안정적으로 지지하여 상당한 부상성을 나타내는 것을 알 수 있다(비교예 4(PLA) 및 비교예 5(EUD)가 없으면 클립이 즉시 용액에 가라앉았다).

[0211] 도 11을 참조하면, 비교예 1($P_{0:10}$)은 위액(gastric solution)의 표면에 고도로 침투된 네트워크를 형성하였고, 이 구조는 비구형 ASD 입자 주변의 국부 인터페이스 변형으로 인한 입자 간 모세관력에 기인하는 것을 알 수 있다.

[0212] 또한, 네트워크 구조는 현미경 측정 8시간 동안 변경되지 않았고, 비교예 1($P_{0:10}$)은 초기에 모세관력에 의해 유도된 응집체와 네트워크 구조를 보여주었지만 시간이 지남에 따라 ASD 입자의 수가 감소되는 것을 알 수 있다.

[0213] 도 12를 참조하면, 비교예 2($P_{10:0}$)의 초기 부유 90% 이상이 8시간 후에 용액 표면에 남아 있었고, 이 감소는 PLA의 비율이 감소함에 따라 더욱 뚜렷해졌으며 나머지 비율은 실시예 2($P_{3:7}$), 실시예 3($P_{7:3}$) 및 비교예 1($P_{0:10}$)에 대해 각각 ~70%, ~60% 이었다. 이 결과는 EUD와 PLA의 용해도가 ~0.65g·L^{-1} 및 ~0.05g·L^{-1} 이고, PLA에 비해 위 액에서 EUD의 용해도가 더 높기 때문인 것을 알 수 있다.

[0214] 따라서, 도 10 내지 도 12를 통해 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자가 FDDS로 사용할 수 있으며, 각 생체적합성 고분자의 상대적 양을 조정하여 부력을 제어할 수 있는 것을 알 수 있다.

[0216] 도 13은 위액(gastric solution)에서의 다양한 NIF 농도에 따른 UV-Vis 흡광도 스펙트럼을 도시한 그래프이고, 도 14는 NIF 농도의 함수로서 335nm 파장에서의 흡광도를 도시한 그래프이며, 도 15는 실시예 3($P_{7:3}$)을 사용한 FDDS 실험 동안 매시간 수집된 샘플의 UV-Vis 스펙트럼을 도시한 그래프이고, 도 16은 총 초기 약물 질량 (M_0)에 의해 정규화된 시간 경과에 따른 누적 약물 방출(M_t)을 도시한 그래프이다.

[0217] 도 13 내지 도 16을 참조하면, 위액에서의 EUD의 높은 용해도 및 투과성으로 인해 용매가 ASD 입자로 빠르게 침투하기 때문일 수 있기 때문에 비교예 1($P_{0:10}$)은 약 45%의 초기 약물 방출, 이어서 높은 방출률을 나타내는 것을 알 수 있다.

[0218] ASD 입자에서 PLA의 비율이 증가함에 따라(즉, P1:9, P3:7, P7:3 및 P9:1), 초기 약물 방출 및 방출 속도 모두 감소하는 경향을 보였으며, 비교예 2($P_{10:0}$)은 초기 방출이 1%이고 최종 방출이 6%로 가장 낮은 약물 방출을 나타내는 것을 알 수 있다.

[0219] 따라서, 장기간에 걸쳐 느리고 지속적인 약물 방출이 필요한 경우 PLA 비율을 높이는 것이 좋으며, 반대로 상대적으로 높은 약물 방출 속도를 원하는 경우 EUD의 비율을 증가시켜 약물 전달 시간을 조절할 수 있다.

[0220] 예를 들어, FDDS 실험에서 위액의 교반 속도도 방출 속도에 영향을 줄 수 있기 때문에, 비교예 1($P_{0:10}$)을 200rpm의 교반 속도로 테스트한 경우, 100rpm에서 얻은 결과에 비해 초기 약물 방출이 약 15% 증가하였다.

[0221] 또한, 뛰어난 부력과 제어 방출 기능을 가진 ASD 입자를 생산하는 잉크젯 방법의 다양성을 평가하기 위해 다른 약물인 아스피린(ASP)을 테스트를 진행하였는데, NIF을 사용한 결과와 일치하였다. 아스피린(ASP)을 테스트는 NIF 대신 ASP를 사용한 것을 제외하면 제조예와 동일하게 제조되었다.

[0223] 도 17 내지 도 20은 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 약물 방출 메커니즘을 해석하기 위해 누적 약물 방출(CDR) 결과에 대한 동역학 모델 분석을 수행하였다.

[0224] 도 17 및 도 18은 비교예 1($P_{0:10}$), 비교예 2($P_{10:0}$), 실시예 1($P_{1:9}$), 실시예 2($P_{3:7}$), 실시예 3($P_{7:3}$) 및 실시예 4($P_{9:1}$)의 Korsmeyer-Peppas 모델 결과를 도시한 그래프이고, 도 19는 1차 모델(First order model) 결과를 도시한 그래프이며, 도 20은 히구치 모델(Higuchi model) 결과를 도시한 그래프이다.

[0225] 도 17 내지 도 20을 참조하면, Korsmeyer-Peppas 모델이 가장 높은 R^2 값을 나타내 본 발명의 실시예에 따른 약물-고분자 무정형 고체 분산 입자의 약물 방출 동역학을 설명하는 모델로 적합한 것을 알 수 있다.

[0227] 이상과 같이 본 발명은 비록 한정된 실시예와 도면에 의해 설명되었으나, 본 발명은 상기의 실시예에 한정되는 것은 아니며, 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이러한 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다. 그러므로, 본 발명의 범위는 설명된 실시예에 국한되어 정해져서는 아니 되며, 후술하는 특허청구범위뿐 아니라 이 특허청구범위와 균등한 것들에 의해 정해져야 한다.

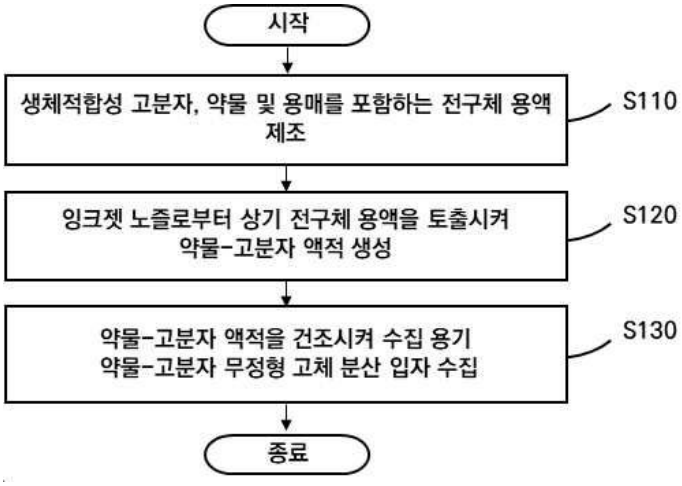
부호의 설명

[0229] 111: 제1 생체적합성 고분자 112: 제2 생체적합성 고분자

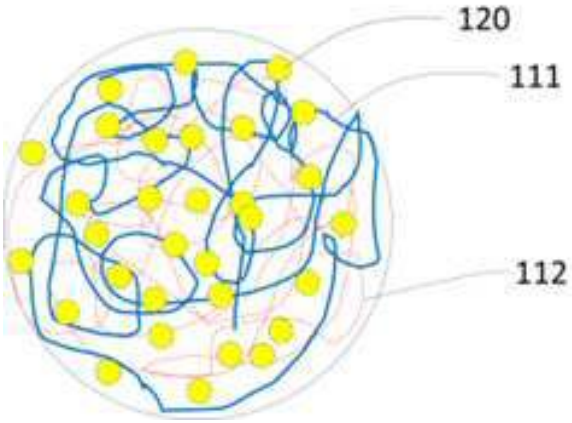
120: 약물

도면

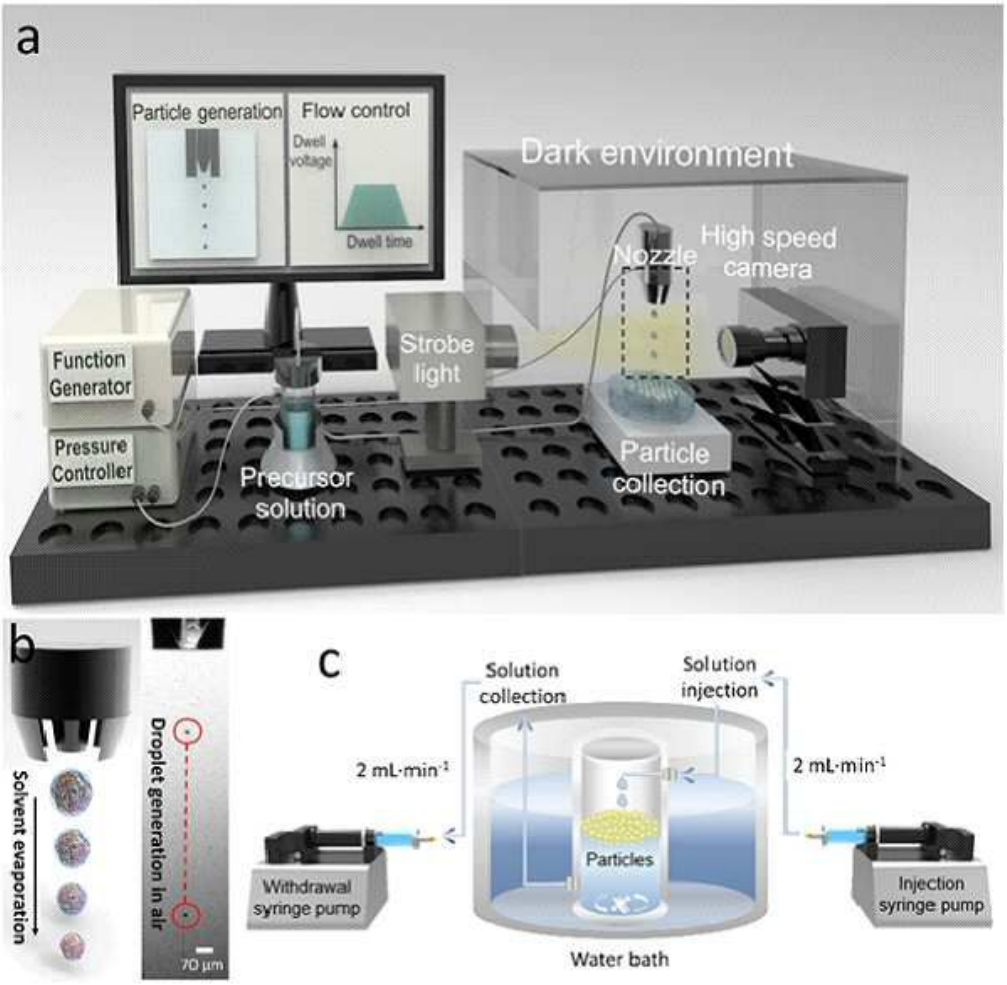
도면1



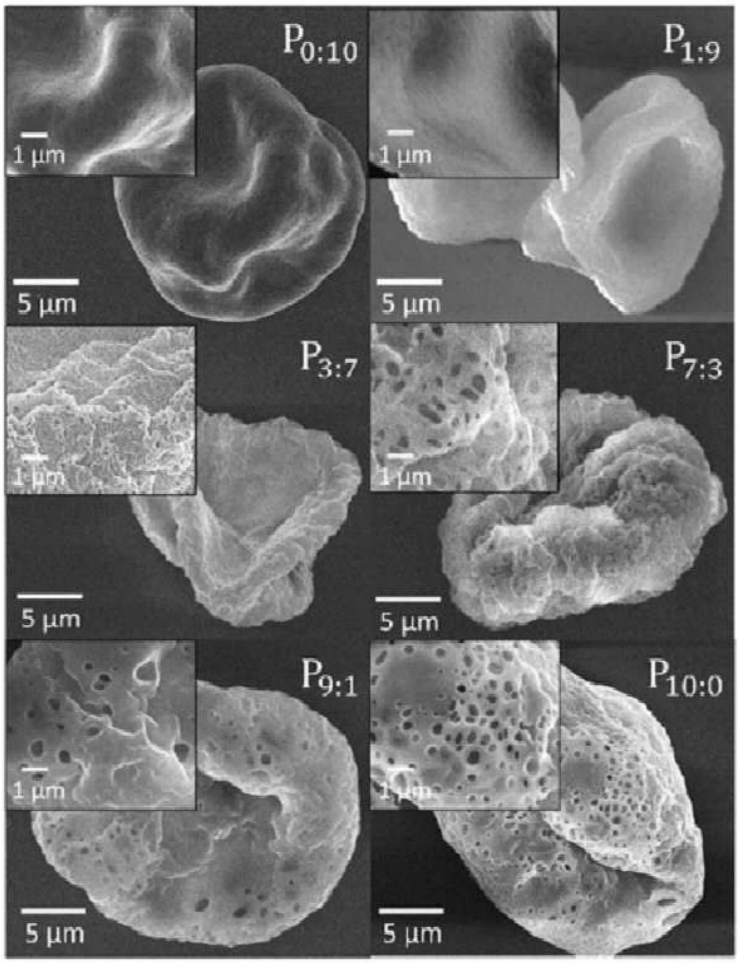
도면2



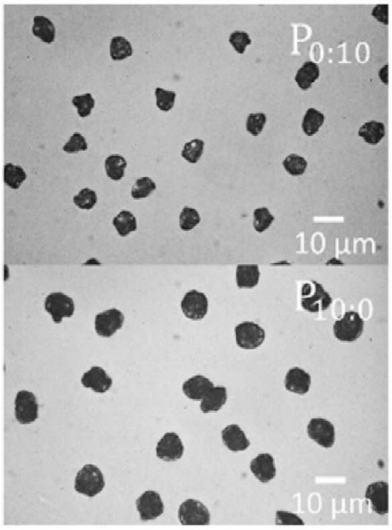
도면3


a
Particle generation
Flow control
Dwell voltage
Dwell time
Dark environment
Nozzle
High speed camera
Strobe light
Function Generator
Pressure Controller
Precursor solution
Particle collection
b
Solvent evaporation
Droplet generation in air
70 μm
c
Solution collection
Solution injection
2 mL·min-1
2 mL·min-1
Withdrawal syringe pump
Particles
Injection syringe pump
Water bath

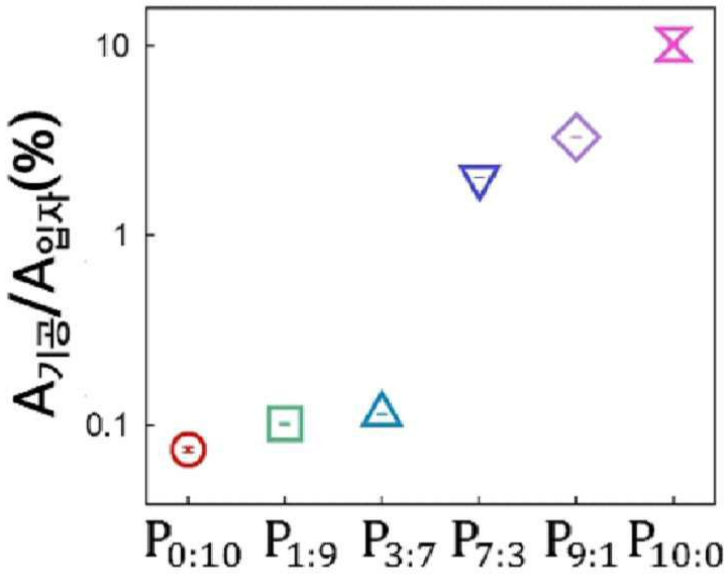
도면4



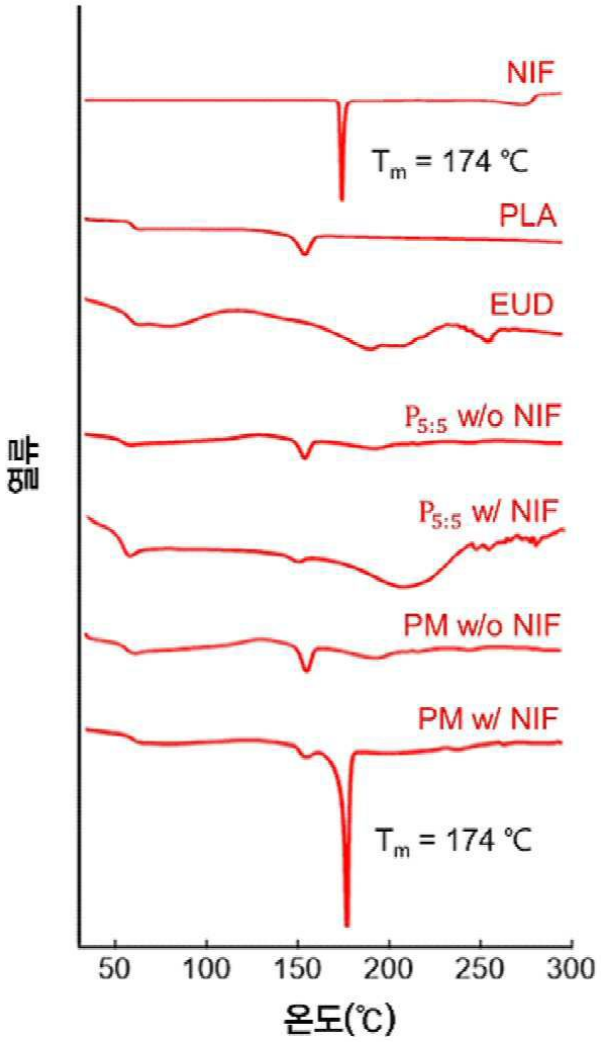
도면5



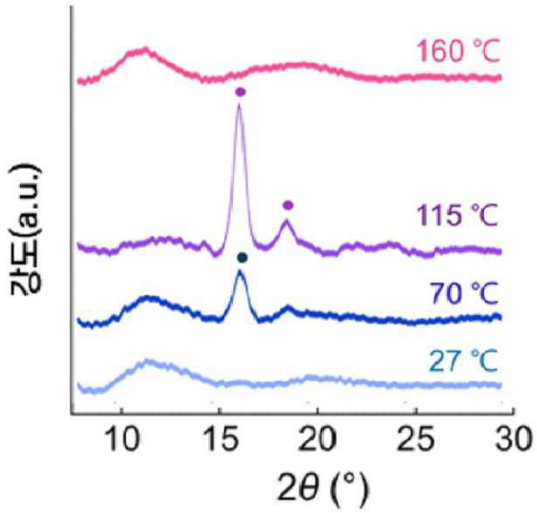
도면6


10
1
0.1
A기공/A입자(%)
P0:10
P1:9
P3:7
P7:3
P9:1
P10:0

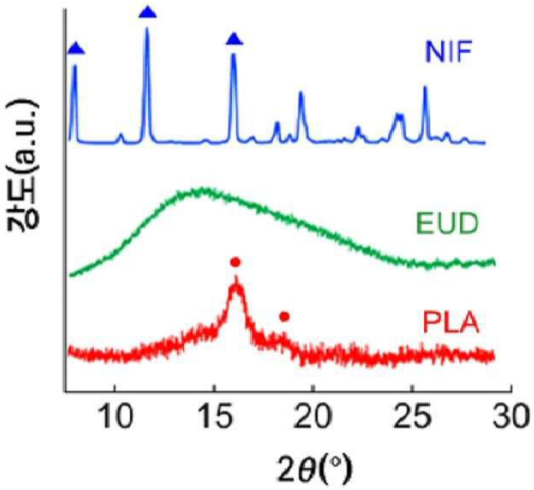
도면7


NIF
Tm = 174 ℃
PLA
EUD
P5:5 w/o NIF
P5:5 w/ NIF
PM w/o NIF
PM w/ NIF
Tm = 174 ℃
흡열
50
100
150
200
250
300
온도(℃)

도면8


160 ℃
115 ℃
70 ℃
27 ℃
강도(a.u.)
10
15
20
25
30
2θ (°)

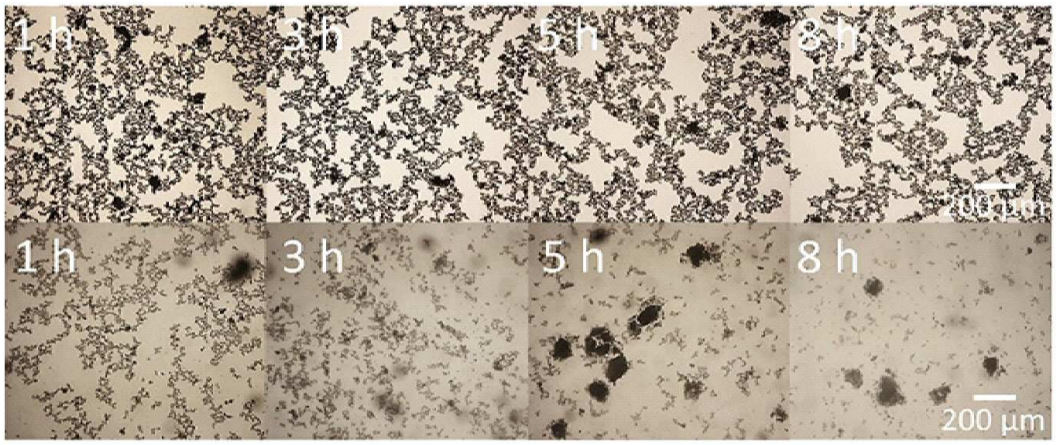
도면9


NIF
EUD
PLA
강도(a.u.)
10
15
20
25
30
2θ(°)

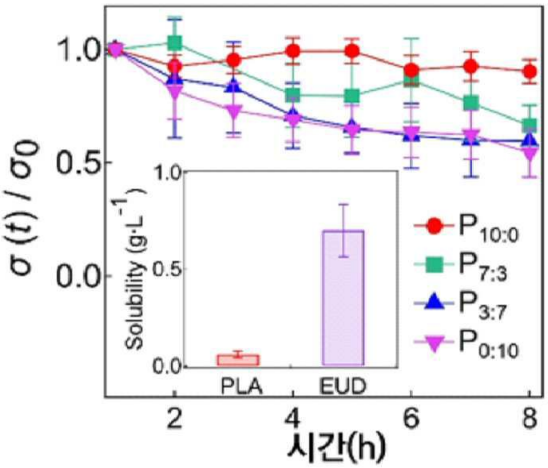
도면10


1 cm

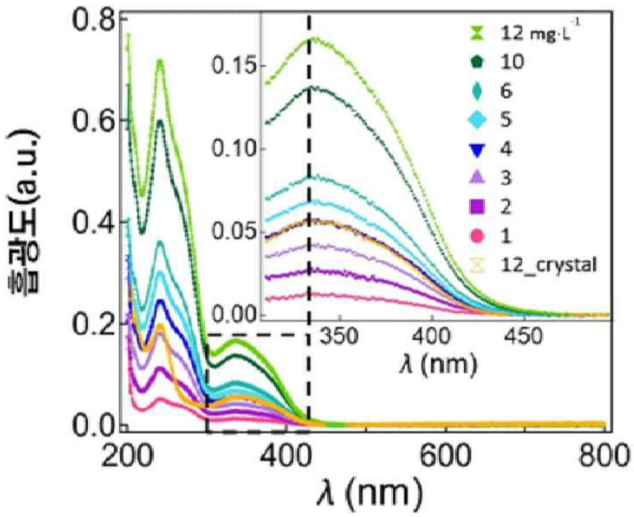
도면11



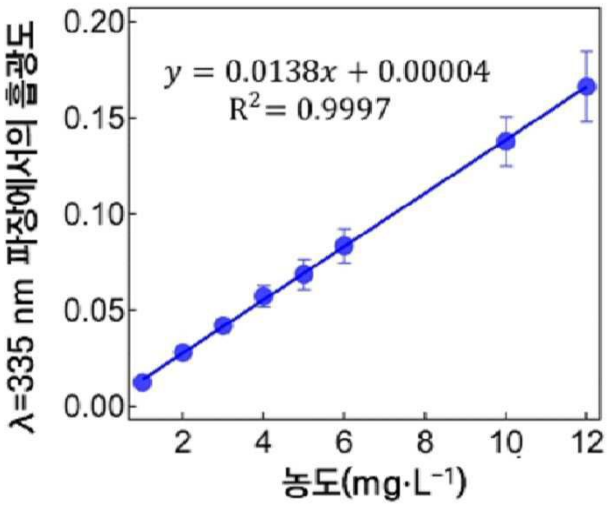
도면12



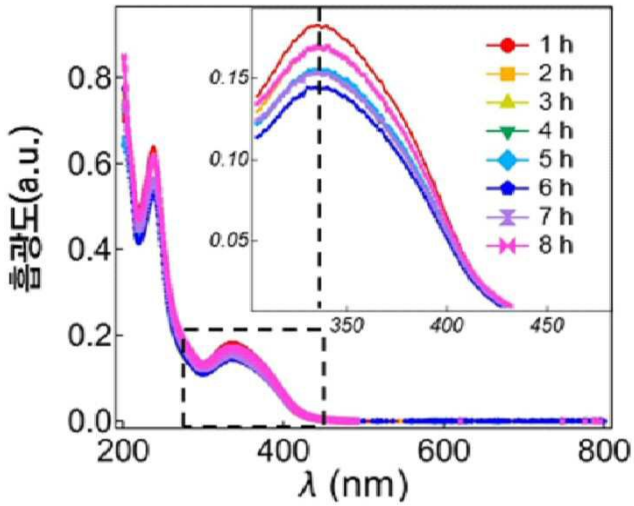
도면13



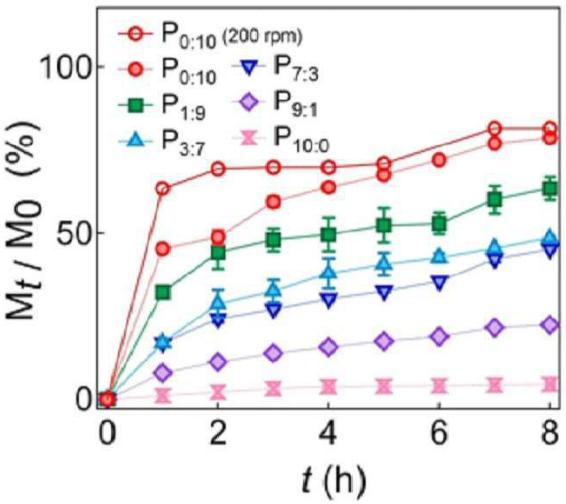
도면14



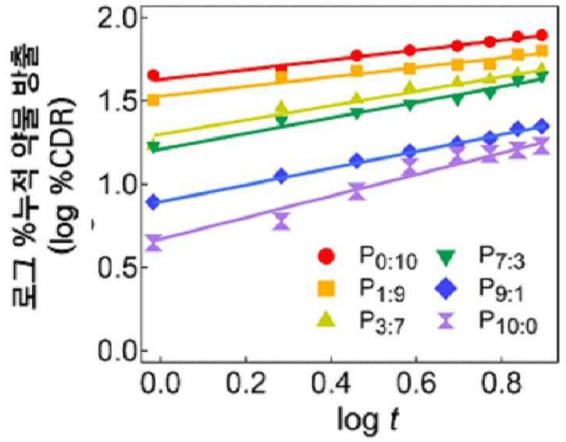
도면15



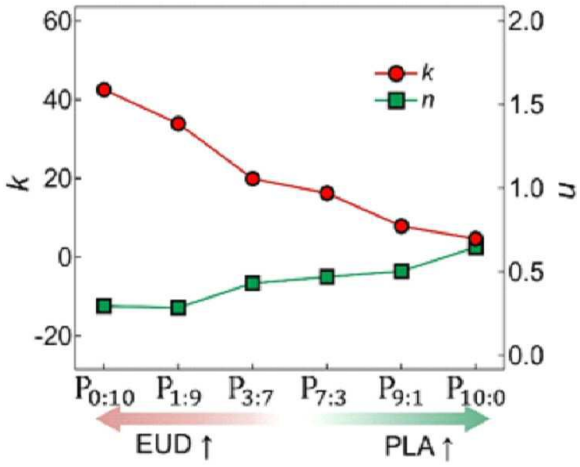
도면16



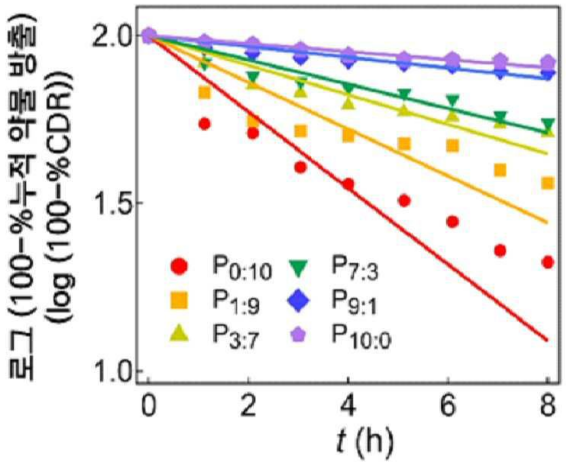
도면17



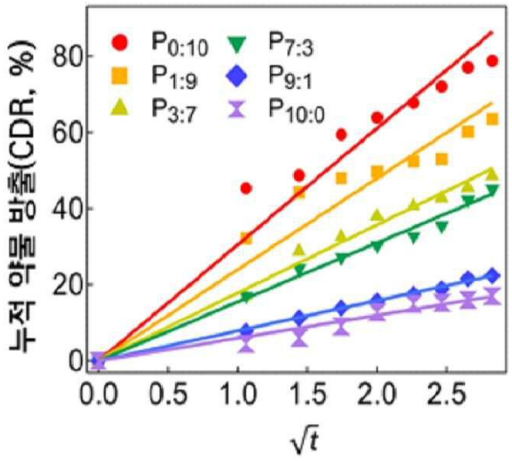
도면18



도면19



도면20


누적 약물 방출(CDR, %)
80
60
40
20
0
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
√t
P0:10
P1:9
P3:7
P7:3
P9:1
P10:0