

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014년 5월 22일 (22.05.2014)



(10) 국제공개번호
WO 2014/077656 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/010507
- (22) 국제출원일: 2013년 11월 19일 (19.11.2013)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2012-0131239 2012년 11월 19일 (19.11.2012) KR
- (71) 출원인: 에스케이케미칼 (주) (SK CHEMICALS CO., LTD.) [KR/KR]; 463-400 경기도 성남시 분당구 삼평동 686번지 SK 케미칼 8, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 김홍기 (KIM, Hong-Kee); 435-040 경기도 군포시 산본동 삼성장미아파트 1140동 704호, Gyeonggi-do (KR). 이규호 (LEE, Kyu Ho); 440-330 경기도 수원시 장안구 천천동 546-3번지 303호, Gyeonggi-do (KR). 신호철 (SHIN, Ho Chul); 440-201 경기도 수원시 장안구 조원동 주공아파트 217-1302, Gyeonggi-do (KR). 오준교 (OH, Joon-gyo); 440-201 경기도 수원시 장안구 조원동 한일타운 153-1704, Gyeonggi-do (KR). 김훈택 (KIM, Hun-Taek); 137-951 서울시 서초구 잠원동 신반포한신아파트 338-1111, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 이희숙 (LEE, Hee Sook) 등; 135-915 서울특별시 강남구 테헤란로 33길 11, 9층 (역삼동, JS 빌딩) 시원국제특허법률사무소, 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, 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, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, 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 (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))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(54) Title: INJECTION COMPOSITION CONTAINING POLYMER PARTICULATE OF WHICH INITIAL DRUG BURST IS REDUCED AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) 발명의 명칭: 초기 약물 방출이 감소된 고분자 미립자를 포함하는 주사용 조성물 및 이의 제조방법

(57) Abstract: The present invention relates to a method for preparing an injection composition containing a polymer particulate of which the initial drug burst is reduced, and more specifically, to a method for preparing injectable polymer particulates of which the initial burst is reduced and which are filled with a drug, a polymer particulate prepared by the method, and the composition for injecting comprising same for delivering a drug, the method comprising the steps of: (a) preparing polymer particulates containing a polymer compound and the drug; (b) redispersing the polymer particulates of step (a) in a dispersion solvent; and (c) obtaining the redispersed polymer particulates from step (b) and processing same with an alcohol aqueous solution for 1 to 120 minutes. The polymer particulates according to the present invention has the reduced initial burst and injectability, and thus can be effective in preparing the composition for injecting containing the polymer particulate as an active ingredient for delivering the drug.

(57) 요약서: 본 발명은 초기 약물 방출이 감소된 고분자 미립자를 포함하는 주사용 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 (a) 고분자 화합물 및 약물을 포함하는 고분자 미립자를 제조하는 단계; (b) 상기 (a) 단계의 고분자 미립자를 분산용매에 재분산하는 단계; 및 (c) 상기 (b) 단계에서 재분산한 고분자 미립자를 수득하여 알콜 수용액으로 1 분 내지 120 분 동안 처리하는 단계를 포함하는 초기 방출 (initial burst)이 감소되고, 주사 가능한(injectable) 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법, 상기 방법에 의해 제조된 고분자 미립자 및 이를 포함하는 약물 전달을 위한 주사용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 고분자 미립자는 초기 방출율이 감소되고, 주사성 (injectability)이 있어, 상기 고분자 미립자를 유효성분으로 포함하는 약물전달을 위한 주사용 조성물의 제조에 효과적이다.

WO 2014/077656 A1

【명세서】**【발명의 명칭】**

초기 약물 방출이 감소된 고분자 미립자를 포함하는 주사용 조성물 및 이의 제조방법

【기술분야】

<1> 본 출원은 2012년 11월 19일에 출원된 대한민국 특허출원 제10-2012-0131239 호(출원번호)를 우선권으로 주장하고, 상기 명세서 전체는 본 출원의 참고문헌이다.

<2> 본 발명은 초기 약물 방출이 감소된 고분자 미립자를 포함하는 주사용 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 (a) 고분자 화합물 및 약물을 포함하는 고분자 미립자를 제조하는 단계; (b) 상기 (a) 단계의 고분자 미립자를 분산용매에 재분산하는 단계; 및 (c) 상기 (b) 단계에서 재분산한 고분자 미립자를 수득하여 알콜 수용액으로 1분 내지 120분 동안 처리하는 단계를 포함하는 초기 방출(initial burst)이 감소되고, 주사 가능한(injectable) 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법, 상기 방법에 의해 제조된 고분자 미립자 및 이를 포함하는 약물 전달을 위한 주사용 조성물에 관한 것이다.

<3>

【배경기술】

<4> 수액제, 현탁제 및 유제와 같은 종래 주사제형들은 근육이나 피하 투여 후 재빨리 체내에서 제거되기 때문에 만성질환 치료시에는 빈번한 주사 투여가 필수적이었다. 이러한 문제점을 해결하고자 고안된 마이크로캡슐화(microcapsulation)는 고분자 화합물(또는 고분자 물질)로 구성된 미립자(microparticle, microsphere; nanoparticle 또는 nanosphere도 포함) 제형에 약물을 봉입시키는 제조공정을 지칭하는데, 미립자는 보통 μm 단위의 크기를 지니므로, 인체나 동물에 근육 또는 피하 주사로 투여 가능하며, 다양한 약물 방출 속도를 지니도록 제조할 수 있어, 약물 전달기간을 제어할 수 있다. 그러므로, 단 한번의 투여만으로도 장시간 동안 유효한 치료약물농도를 유지할 수 있어 치료에 필요한 약물 총 투여량을 극소화시킬 수 있으며, 환자의 약물치료 순응도를 향상시킬 수 있어, 현재 우수한 전 세계 제약회사에서 약물 함유 고분자 미립자 제조에 지대한 관심을 보이고 있다.

<5> 하지만, 서방형 제형 (prolonged release formulation)인 미립자 시스템 (microparticle system) 에 있어서, 많은 경우에 높은 초기 약물 방출 (high

initial drug release), 즉 초기 방출 (initial burst)이 일어난다. 이는 미립자의 표면 및 내부에 존재하는 물이 채워진 공극 (water-filled pores) 와 이들을 연결하는 수 채널 (water channel)을 통해 약물이 빠르게 확산하는 것이 원인이다. 이런 초기 방출은 독성 반응을 비롯한 부작용을 일으킬 수 있기 때문에, 미립자 시스템의 개발에 있어 이런 초기 방출을 없애거나 적어도 최소화 시키는 것이 필요하다.

<6> 이런 이유로 초기 방출을 감소시키고자 하는 수많은 노력이 있어왔는데, 제조 후 미립자를 다른 물질로 코팅 (coating), 미립자를 다른 조절형 방출 시스템 (controlled release system; hydrogel 등)안에 삽입, 제형 의 조절, 제조 공정의 조절, 미립자 표면의 약물을 용매로 씻어서 제거하는 등의 노력이 있어왔다.

<7> 그러나 이런 방법들은 각각 아래와 같은 단점/한계를 가지고 있다.

<8> 코팅이나 다른 조절형 방출 시스템 (hydrogel 등)에 삽입하는 경우 추가적인 물질 및 공정을 요구하게 되어, 경제성이 상대적으로 떨어지고 제품 개발 과정이 보다 복잡하며, 미립자가 주사제인 특징으로 인해 사용할 수 있는 추가적인 물질이 매우 제한적인 한계가 있다.

<9> 제형 및 제조 공정의 조절을 통해 초기 방출을 감소시키려 할 경우, 통상적으로 전체적인 방출 프로파일 (release profile)까지 변하게 되어 초기 방출을 감소시키면서 동시에 원하는 기간 동안 일정하게 지속되는 프로파일 (profile)을 얻는 것이 매우 어려우며, 또한 많은 노력 끝에 원하는 프로파일을 얻는다 해도, 그 제형 및 제조 공정에 적용된 특정 약물 (drug) 및 특정 폴리머 (polymer)에서만 작용하는 것에 그치므로, 새로운 약물 및 폴리머에 대해서는 완전히 새로운 방법을 찾아서 적용해야 하는 한계가 있다.

<10> 용매로 미립자 표면의 약물을 씻어서 제거하는 방법은 주로 친수성의 약물에 대해 사용되었다. 미립자의 제조 방법 중 o/w 및 w/o/w 제조 방법의 경우 폴리머를 유기용매에 녹인 후 수용성 용액에서 에멀전을 형성하여 경화시키므로, 친수성 약물의 경우 외부의 수용성 상 (phase)으로 나가려는 경향이 있어 미립자의 표면에 다량의 약물이 존재하는 경우가 많이 발생하고, 이로 인해 높은 초기 약물 방출이 발생한다. 이러한 표면에 존재하는 다량의 약물을 미리 물로 씻어서 제거하여 최종 제형 의 초기 방출을 감소시키는 것으로 친수성 약물에서의 효과들이 보고된 바 있다. 다만, 소수성 약물의 경우에는 이를 씻기 위해서는 유기 용매가 요구되는 데, 이들은 대체로 미립자의 재료 (PLGA(poly-lactic-co-glycolic acid), PLA(poly-lactic acid) 등)에 대해서도 용매 (solvent)로 작용하므로 미립자 구조의 파괴를

가져오게 되므로 적용할 수 없다.

<11>

이에 본 발명자들은 초기 방출을 감소시키는 방법을 연구한 결과, 고분자 미립자에 알콜 수용액을 처리함으로써, 친수성 약물 뿐만 아니라 소수성 약물을 포함할 수 있으면서, 초기 방출이 현저하게 감소된 고분자 미립자 제조방법을 개발하였다(한국특허 출원번호 제10-2012-0041030호). 그러나 상기 제조방법으로 제조한 고분자 미립자에서 종종 입자가 응집되는 현상이 발견되었다. 이런 응집 현상이 육안으로 눈에 띄는 만큼 과도하지는 않더라도, 주사기 바늘을 통해 체내에 투여되는 물성인 주사성(injectability)에 부정적인 영향을 줄 수 있다.

<12>

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

<13>

이에 본 발명자는 상기 고분자 미립자 제조방법의 처리 조건 등을 변화시켜, 초기 방출이 감소되면서도, 주사성이 향상된 고분자 미립자 제조방법을 발견하여, 본 발명을 완성하였다.

<14>

<15>

따라서 본 발명의 목적은

<16>

(a) 고분자 화합물 및 약물을 포함하는 고분자 미립자를 제조하는 단계;

<17>

(b) 상기 (a) 단계의 고분자 미립자를 분산용매에 재분산하는 단계; 및

<18>

(c) 상기 (b) 단계에서 재분산한 고분자 미립자를 수득하여 알콜 수용액으로 1분 내지 120분 동안 처리하는 단계

<19>

를 포함하는 초기 방출(initial burst)이 감소되고, 주사 가능한(injectable) 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법을 제공하는 것이다.

<20>

<21>

본 발명의 다른 목적은 상기 제조방법으로 제조된 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자를 제공하는 것이다.

<22>

<23>

본 발명의 다른 목적은 상기 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자를 유효성분으로 포함하는 약물전달을 위한 주사용 조성물을 제공하는 것이다.

<24>

【기술적 해결방법】

<25>

상기 본 발명의 목적을 달성하기 위해, 본 발명은

- <26> (a) 고분자 화합물 및 약물을 포함하는 고분자 미립자를 제조하는 단계;
- <27> (b) 상기 (a) 단계의 고분자 미립자를 분산용매에 재분산하는 단계; 및
- <28> (c) 상기 (b) 단계에서 재분산한 고분자 미립자를 수득하여 알콜 수용액으로 1분 내지 120분 동안 처리하는 단계
- <29> 를 포함하는 초기 방출(initial burst)이 감소되고, 주사 가능한 (injectable) 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법을 제공한다.
- <30> 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 상기 제조방법으로 제조된 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자를 제공한다.
- <31> 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 상기 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자를 유효성분으로 포함하는 약물전달을 위한 주사용 조성물을 제공한다.
- <32>
- <33> 다른 정의가 없는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자들에 의해 통상적으로 이해되는 동일한 의미를 가진다. 다음의 참고문헌은 본 발명의 명세서에 사용된 여러 용어들의 일반적인 정의를 갖는 기술(skill)의 하나를 제공한다: Singleton *et al.*, DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY (2ded.1994); THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (Walker *et al.*, 1988); 및 Hale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY.
- <34>
- <35> 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- <36>
- <37> 본 발명의 고분자 미립자 제조방법은 초기 방출(initial burst)이 감소되고, 주사 가능한(injectable) 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법에 관한 것으로,
- <38> (a) 고분자 화합물 및 약물을 포함하는 고분자 미립자를 제조하는 단계;
- <39> (b) 상기 (a) 단계의 고분자 미립자를 분산용매에 재분산하는 단계; 및
- <40> (c) 상기 (b) 단계에서 재분산한 고분자 미립자를 수득하여 알콜 수용액으로 1분 내지 120분 동안 처리하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- <41>
- <42> 본 발명의 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법은 알콜 수용액의 처리에 앞서 고분자 미립자의 제조단계((a) 단계)를 거치게 되는데, 이 때의 고분자 미립자의 제조는 당업계에 공지된 통상의 방법에 의할 수 있다.

<43>

<44>

바람직하게는 i) 유제를 통한 용매증발/추출 또는 용매 분해 방법, ii) 분무 건조에 의한 방법 또는 iii) 상분리에 의한 방법에 의할 수 있으며, 더 바람직하게는 i) 고분자 화합물, 약물 및 분산용매를 포함하는 O/W(oil-in-water)형, O/O(oil-in-oil)형 또는 W/O/W(water-in oil-in-water)형 유제를 제조하고, 이를 미립자로 응집시키는 방법, ii) 고분자 화합물, 약물을 포함한 유기용매를 가열된 공기 중에 분무하여, 고분자를 고화시켜 미립자로 응집시키는 방법 또는 iii) 고분자 화합물, 약물을 포함한 유기용매에 비용매를 첨가하여 상분리를 유도하고, 이를 추가적인 비용매에 옮기어 고분자를 고화시켜 미립자로 응집시키는 방법에 의해서 고분자 미립자를 제조할 수 있다.

<45>

<46>

이를 보다 구체적으로 설명하면,

<47>

고분자 미립자의 제조 방법 중, 유제를 제조하여 이를 고분자 미립자로 응집시키는 방법으로 제조하기 위하여 우선 고분자 화합물, 약물 및 분산용매를 포함하는 O/W형, O/O형 또는 W/O/W형 유제를 제조한다.

<48>

<49>

유제의 제조는 당업계에 공지된 통상적인 방법이 이용될 수 있으며, 보다 구체적으로, O/W형 또는 O/O형 유제의 제조를 위해서는 고분자 화합물 및 약물을 포함하는 분산상을 분산용매에 첨가하여 제조할 수 있으며, W/O/W형 유제의 제조를 위해서는 약물이 녹아있는 수용액을 고분자 화합물이 녹아있는 용매에 유화시켜 W/O형 유제를 만든 후 이를 다시 분산용매에 첨가하여 W/O/W형 유제를 제조할 수 있다.

<50>

<51>

이러한 약물 함유 고분자 미립자는 용매증발법 또는 용매추출법에 의해 유제를 미립자로 응집시키거나 ammonolysis 또는 hydrolysis 과정에 의한 응집에 의해 제조된다. ammonolysis 과정에 의하는 경우 암모니아의 첨가, hydrolysis 과정에 의하는 경우 산 또는 염기의 첨가로 ammonolysis 또는 hydrolysis 반응이 일어나 수불용성인 유기용매가 수용성 용매로 변환되는 수불용성 유기용매가 유제의 제조 시 추가로 포함된다.

<52>

<53>

용매증발법은 이에 제한되지는 않으나, 예를 들어, 미국 특허 제6,471,996호, 제5,985,309호 및 제5,271,945호 등에 기재된 방법, 고분자 화합물을 녹인 유

기용매 상에 약물을 분산 또는 녹인 후, 물과 같은 분산매에 유화시켜 수중유형(O/W, oil-in-water) 유제를 제조한 다음, 유제에 있는 유기용매를 분산매로 확산시켜 공기/물 계면을 통하여 유기용매를 증발시킴으로써 약물 함유 고분자 미립자를 형성시킬 수 있다.

<54>

<55> 용매추출법은 유제방울에 있는 유기용매를 대량의 가용화 용매를 사용하여 효과적으로 추출하는 것과 같이 약물 함유 고분자 미립자의 제조에 사용되는 통상의 용매추출법을 포함한다.

<56>

<57> 아울러, 용매증발법과 용매추출법을 동시에 적용시키는 방법, 예를 들어, 미국 특허 제4,389,840호, 제4,530,840호, 제6,544,559호, 제6,368,632호 및 제6,572,894호 등에 기재된 방법 등이 포함된다.

<58>

<59> ammonolysis 과정에 의한 응집은 예를 들어, 대한민국 특허 제918092호에 기재된 방법과 같이 수불용성 유기용매가 포함된 O/W형, W/O/W형, 또는 O/O형 유제에 ammonia를 첨가하여 ammonolysis를 유도하여 상기 수불용성 유기용매를 수용성 용매로 변환시켜 미립자를 응집시키는 방법을 나타낸다.

<60>

<61> hydrolysis 과정에 의한 응집은 예를 들어, 대한민국 특허출원 제2009-109809호, 제2010-70407호에 기재된 방법과 같이 수불용성 유기용매가 포함된 O/W형, W/O/W형 또는 O/O형 유제에 NaOH, LiOH, KOH와 같은 염기 또는 HCl, H₂SO₄와 같은 산 용액을 첨가하여 에스테르의 가수분해 반응의 일종인 hydrolysis를 유도하여 상기 수불용성 유기용매를 수용성 용매로 변환시켜 미립자를 응집시키는 방법을 나타낸다.

<62>

<63> 고분자 미립자의 제조 방법 중, 분무 건조(spray drying)에 의해 고분자 미립자를 제조하기 위하여, 고분자 화합물을 휘발성 유기용매에 녹이고, 약물은 이 고분자 용액에 함께 녹이거나 분산시킨다. 이 용액(또는 분산액)을 가열된 공기 중에 분무하면, 용매가 순간적으로 증발되며 고분자가 고화되어 고분자 미립자가 형성된다.

<64>

고분자 미립자의 제조 방법 중, 상분리(코아세르베이션, phase separation)에 의해 고분자 미립자를 제조하기 위하여, 고분자 화합물을 유기용매에 녹이고,

약물은 이 고분자 용액에 함께 녹이거나, 고체 분말 상태로 분산시키거나, 물에 녹인 후 유기 용매에 분산시킨다. 이 용액(또는 분산액)에 비용매를 조금씩 첨가하여 상분리를 유도하고, 이를 추가적인 비용매에 옮기어 고분자를 고화시켜 고분자 미립자를 형성시킨다.

<65>

<66>

상기 (a) 단계의 고분자 화합물은 폴리락트산, 폴리락타이드, 폴리락틱-코-글리콜산, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 락트산과 카프로락톤의 공중합체, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산, 락트산과 아미노산의 공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 한다.

<67>

<68>

본 발명에 사용되는 약물은 친수성 약물과 소수성 약물을 모두 포함하며, 고분자 미립자에 봉입될 수 있으면 제한없이 사용할 수 있다. 상기 약물은 예를 들어, 프로게스테론(progesterone) 할로페리돌(haloperidol), 티오티센(thiothixene), 올란자핀(olanzapine), 클로자핀(clozapine), 브롬페리돌(bromperidol), 피모자이드(pimozide), 리스페리돈(risperidone), 지프라시돈(ziprasidone), 디아제프마(diazepam), 에틸 로플라제페이트(ethyl loflazepate), 알프라졸람(alprazolam), 네모나프라이드(nemonapride), 플루옥세틴(fluxetine), 세르트랄린(sertraline), 베늘라팍신(venlafaxine), 도네페질(donepezil), 타크린(tacrine), 갈란타민(galantamine), 리바스티그민(rivastigmine), 셀레길린(selegiline), 로피니롤(ropinirole), 페르골리드(pergolide), 트리헥시페니딜(trihexyphenidyl), 브로모크립틴(bromocriptine), 벤즈트로핀(benzotropine), 콜치킨(colchicine), 노르다제팜(nordazepam), 에티졸람(etizolam), 브로마제팜(bromazepam), 클로티아제팜(clotiazepam), 맥사졸롬(mexazolom), 부스피론(buspirone), 고세렐린 아세테이트(goserelin acetate), 소마토트로핀(somatotropin), 루프로리드 아세테이트(leuprolide acetate), 옥트레오티드(octreotide), 세트로렐릭스(cetrorelix), 산도스타틴 아세테이트(sandostatin acetate), 고나도트로핀(gonadotropin), 플루코나졸(fluconazole), 이트라코나졸(itraconazole), 미조리빈(mizoribine), 사이클로스포린(cyclosporin), 타크롤리무스(tacrolimus), 날록손(naloxone), 날트렉손(naltrexone), 클라드리빈(cladribine), 클람부실(chlorambucil), 트레티노인(tretinoin), 카르무시틴

(carmustine), 아나그렐리드(anagrelide), 독소루비신(doxorubicin), 아나스트로졸(anastrozole), 이다루비신(idarubicin), 시스플라틴(cisplatin), 닥티노마이신(dactinomycin), 도세탁셀(docetaxel), 파클리탁셀(paclitaxel), 랄티트렉세드(raltitrexed), 에피루비신(epirubicin), 레트로졸(letrozole), 메플로퀸(mefloquine), 프리마퀸(primaquine), 옥시부티닌(oxybutynin), 톨트레로딘(tolterodine), 알릴에스트레놀(allylestrenol), 로보스타틴(lovostatin), 심바스타틴(simvastatin), 프로바스타틴(provastatin), 아트로바스타틴(atorvastatin), 알렌드로네이트(alendronate), 살카토닌(salcatonin), 랄록시펜(raloxifene), 옥사드롤론(oxadrolone), 콘쥬게이티드 에스트로겐(conjugated estrogen), 에스트라디올(estradiol), 에스트라디올 발러레이트(estradiol valerate), 에스트라디올 벤조에이트(estradiol benzoate), 에티닐 에스트라디올(ethinylestradiol), 에토노게스트렐(etonogestrel), 레보노르게스트렐(levonorgestrel), 티볼론(tibolone), 노르에티스테론(norethisterone)일 수 있으며, 인터루킨(interleukin), 인터페론(interferon), 종양괴사인자(tumor necrosis factor), 인슐린(insulin), 글루카곤(glucagon), 성장호르몬(growth hormone), 생식선자극호르몬(gonadotropin), 옥시토신(자궁수축호르몬, oxytocin), 갑상선 자극호르몬(thyroid stimulating hormone), 부갑상선호르몬(parathyroid hormone), 칼시토닌(calcitonin), 콜로니 촉진 인자(colony stimulation factor), 에리쓰로포이에틴(erythropoietin), 트롬보포이에틴(thrombopoietin), 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor), 상피세포 성장인자(epidermal growth factor), 혈소판 유래 성장인자(platelet-derived growth factor), 형질전환 성장인자(transforming growth factor), 섬유아세포 성장인자(fibroblast growth factor), 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor), 골형성단백질(bone morphogenetic protein) 같은 단백질 및 핵산 등의 고분자 물질 일 수도 있다.

<69>

<70>

다시 말하면, 본 발명의 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법은

<71>

(b) 상기 (a) 단계의 고분자 미립자를 분산용매에 재분산하는 단계; 및 (c) 상기 (b) 단계에서 재분산한 고분자 미립자를 수득하여 알콜 수용액으로 1분 이상 내지 120분 동안 처리하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

<72>

<73>

상기 (b) 단계의 분산용매는 폴리비닐 알코올 수용액, 폴리소베이트 계열 수

용액 또는 이의 공용매인 수성 분산용매이거나, 또는 글리세린지방산에스터(Glycerin Esters of Fatty Acids), 레시틴(lecithin)과 같은 유화제를 함유하는 실리콘 오일, 야채 기름, 톨루엔 및 자일렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 비수성 분산용매임을 특징으로 한다.

<74> 상기 분산용매는 유화제를 포함할 수 있고, 함유되는 유화제의 농도는 0.05 내지 15% 일 수 있다.

<75>

<76> 상기 (b) 단계의 고분자 미립자를 분산용매에 재분산시키는 공정은 고분자 미립자의 주사성(injectability)에 필수적이다. 본 발명의 (b) 내지 (c) 단계를 제외한 일반적인 방법으로 제조한 고분자 미립구는 주사성이 있지만, 초기 방출율이 매우 높다(비교예 1 참조). 그러나 일반적인 방법으로 제조한 고분자 미립자에 상기 (b) 단계를 제외하고, 알콜 수용액 처리만으로 제조한 고분자 미립자는 주사성을 전혀 보이지 않았다(비교예 2 참조). 재분산 과정은 잔류 유기용매 농도를 감소시키는 역할만 하는 것으로 알고 있었으나, 본 발명의 실험을 통해서, 재분산 공정이 고분자 미립자의 주사성에 필수적이라는 것을 확인하였다.

<77> 또한, 상기 분산용매는 가온하여 사용할 수 있는데, 가온 공정은 주사성을 부여하는데 필수적이지는 않고, 잔류 유기용매를 낮추는데 목적이 있다.

<78>

<79> 본 발명의 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자를 제조하기 위해서는, 상기 재분산 공정을 거친 고분자 미립자에 알콜 수용액으로 1 분 내지 120분 동안 처리하는 단계가 필요하다.

<80> 상기 알콜 수용액은 1 내지 60%(v/v)의 알콜 수용액인 것을 특징으로 한다. 더 바람직하게는 10 내지 50%(v/v)일 수 있고, 가장 바람직하게는 20 내지 30%(v/v)일 수 있다. 또한, 사용되는 알콜은 저가 알콜인 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 펜탄올, 헥산올 등 탄소수 1 내지 6의 저가알콜 일 수 있으며, 바람직하게는 에탄올일 수 있다.

<81> 본 발명의 제조방법에서 알콜 수용액으로 처리한다는 것은 알콜 수용액과 접촉하는 것으로 예를 들어 고분자 미립자를 알콜 수용액에 넣거나 담가 두는 것에 의해 수행될 수 있다.

<82> 또한, 상기 알콜 수용액 처리 시간은 고분자 화합물의 종류, 알콜 수용액의 농도, 처리 온도 등에 따라 달라질 수 있으나, 1분 내지 120분 인 것을 특징으로 한다. 더 바람직하게는 1분 내지 120분 미만일 수 있고, 가장 바람직하게는 10분

내지 90분일 수 있다.

<83> 제조된 고분자 미립자에 알콜 수용액을 2시간 처리를 했을 경우, 주사성이 없는 것으로 나왔다. 따라서 알콜 수용액 처리 시간은 120분인 것이 적당하다(비교 예 3 참조). 또한 40분, 70분, 90분으로 처리한 경우 주사성이 우수하였다(실시에 1 참조).

<84>

<85> 알콜 수용액 처리로 인해, 고분자 미립자 내의 고분자 화합물의 Tg값이 감소(감소된 Tg값을 $Tg\Delta$ 라고 함)되어 고분자 미립자의 표면 및 내부의 공극구조가 닫히거나 채워져 고분자 미립자가 보다 조밀해지는 효과가 있다.

<86> Tg는 고분자 화합물에서 분자들이 활성을 가지며 움직이기 시작하는 온도인 유리전이 온도(glass transition temperature)를 나타낸다. 일반적으로 저분자 물질은 고체상에 열을 가하면 고체상에서 액상으로 상변화를 하지만, 고분자의 경우 고체 상태에서 열을 가하면 물성의 변화가 발생하여 액상이 아니면서 유연한 상태로 존재하게 되며, 이런 변화가 발생하는 온도를 Tg 라고 한다. 각 고분자 화합물의 종류 또는 함량에 따른 Tg는 제조사 정보 또는 DSC 또는 TGA 방법(Macromol. Res., Vol. 19, No. 11, (2011); C. G. Park et al., AAPS PharmSciTech, Vol. 9, No. 4, December (2008); Dorati et al.)에 따른 측정으로 확인할 수 있고, 이는 당업자에게 자명한 것이다.

<87>

<88> 상기 알콜 수용액 처리 단계를 더 상세히 설명하자면,

<89> 고분자 미립자를 알콜 수용액으로 처리하여 고분자 화합물의 Tg를 낮추어 $Tg\Delta$ 로 되도록 하는 단계를 의미한다. 또는 약물 또는 사용하는 화합물에 따라, 상기 단계에 고분자 미립자를 상기 미립자 내의 고분자 화합물의 $Tg\Delta$ 보다 높은 온도로 승온하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

<90>

<91> 상기에서 승온 온도는 $Tg\Delta$ 온도보다 1°C 높은 온도에서 $Tg\Delta$ 온도보다 50°C 높은 온도까지의 범위, 즉 $Tg\Delta+1^{\circ}\text{C}$ 내지 $Tg\Delta+50^{\circ}\text{C}$ 일 수 있다. 바람직하게는 $Tg\Delta+1^{\circ}\text{C}$ 내지 $Tg\Delta+20^{\circ}\text{C}$ 일 수 있다. 30°C ($Tg\Delta+1^{\circ}\text{C}$) 및 40°C ($Tg\Delta+11^{\circ}\text{C}$)로 알콜 수용액 처리를 하였을 때, 주사성이 우수한 것을 확인하였다(실시에 1 참조).

<92>

<93> 한편, 본 발명은 본 발명의 고분자 미립자 제조방법에 따라 제조된 고분자 미립자를 제공한다. 본 발명의 고분자 미립자는 초기 약물 방출이 현저하게 감소하

므로 초기 약물 방출로 인해 발생하는 부작용을 현저하게 감소시킬 수 있다. 또한, 본 발명의 고분자 미립자는 주사성(injectability)을 갖는다(실시예 1 참조).

<94>

<95>

본 발명의 고분자 미립자를 사용하는 경우, 고분자 미립자에 포함되는 약물을 효과적으로 전달할 수 있고 주사 주입이 가능하므로, 본 발명은 본 발명의 제조 방법에 의해 제조된 고분자 미립자를 유효성분으로 포함하는 약물 전달을 위한 주사용 조성물을 제공한다. 본 발명의 주사용 조성물은 본 발명의 제조방법에 의해 제조된 고분자 미립자 1 내지 99%(w/w) 및 이의 담체 99% 내지 1%(w/w)를 포함할 수 있다.

<96>

<97>

본 발명의 약물 전달을 위한 주사용 조성물은 포함되는 약물에 따라 대상질환이 달라질 수 있으며, 이는 당업자가 용이하게 이해할 수 있다.

<98>

또한, 본 발명의 주사용 조성물은 필요한 경우, 완충제 (예를 들어, 소듐 디히드로젠 포스페이트, 디소듐 히드로젠 포스페이트 등), 등장화제 (예를 들어, 글루코스, 염화나트륨 등), 안정화제 (예를 들어, 소듐 히드로겐술피트 등), 무통화제 (예를 들어, 글루코스, 벤질 알콜, 염산 메피바카인, 염산 크실로카인, 염산 프로카인, 염산 카르보카인 등), 보존제 (예를 들어, p-옥시벤조산 에스테르, 예컨대 메틸 p-옥시벤조에이트 등, 티메로살 (thimerosal), 클로로부탄올, 벤질 알콜 등) 등을 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 주사용 조성물은 비타민 등을 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 주사용 조성물은, 필요한 경우, 수성 용매를 함유할 수 있다. 수성 용매의 예로는 주사용 정제수, 생리 식염액, 및 글루코스 용액이 포함된다.

<99>

또한, 주사용 조성물은 항상 무균 상태이어야 하며, 특히 분할 사용을 목적으로 할 경우에는 보존제 또는 방부제가 첨가될 수 있다. 이러한 목적으로 사용되는 첨가제로는 벤질 알코올, 클로로부탄올, 페놀 및 파라옥시안식향산에스테르류 등이 있다. 주사용 조성물은 투여시 통증을 수반할 수 있으므로, 무통화제를 첨가할 수도 있다. 이러한 목적으로 사용되는 첨가제로는 벤질알코올, 클로로부탄올, 페놀 또는 프로카인, 크실로카인(xylocaine) 등의 국소 마취제가 있다.

<100>

본 발명의 주사용 조성물은 정맥 주사, 피하 주사, 피내 주사, 근육 주사, 정맥 점적 주사(intravenous drip infusion) 등에 이용될 수 있다.

<101>

<102>

참고로, 상기에서 언급한 뉴클레오티드 및 단백질 작업에는 다음의 문헌을 참조할 수 있다(Maniatis et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold

Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.(1982); Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2d Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press(1989); Deutscher, M., Guide to Protein Purification Methods Enzymology, vol. 182. Academic Press. Inc., San Diego, CA(1990)).

<103>

【유리한 효과】

<104>

본 발명의 고분자 미립자는 초기 방출율이 감소되고, 주사성(injectability)이 있어, 상기 고분자 미립자를 유효성분으로 포함하는 약물전달을 위한 주사용 조성물의 제조에 효과적이다.

<105>

【발명의 실시를 위한 형태】

<106>

이하 본 발명을 상세히 설명한다.

<107>

단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<108>

<109>

<비교예 1>

<110>

일반방법으로 제조한 미립자의 초기 방출률 및 주사성 시험

<111>

<112>

<1-1> 미립자의 제조

<113>

15%(w/v) 의 8515 Poly(DL-lactide-co-glycolide) 4.5E(MW : 66.1kDa) 및 PLA 5E(MW : 68kDa)와 아나스트로졸을 함유한 에틸 포르메이트 용액과 0.5wt% 폴리비닐알콜(PVA) 수용액을 혼합한 후, 교반하여 o/w 유제를 제조하였다. 제조된 유제를 NaOH 용액과 반응시키고, 증류수를 추가하여 분산 후, 여과시켜 미립자(미립구)를 회수하였다. 회수한 미립자에 포함된 약물의 함량은 미립자와 약물의 총합의 11.08%(질량비)이고 크기는 60um 이었다.

<114>

<115>

<1-2> 초기 방출률 및 주사성 측정

<116>

초기 방출 측정 방법은 아나스트로졸을 함유한 미립자를 dialysis membrane에 넣고, 37℃ PBS(phosphated buffered saline)에 담그어 100 rpm으로 continuous shaking 하여 방출시켰다. 24시간 경과 후, UPLC(Ultra performance liquid chromatography)를 사용해 방출된 아나스트로졸 약물 양을 측정하였다.

<117>

측정 결과, 처음 미립자에 포함된 약물 함량 중 7.71% 가 첫 1일 동안 용출

되는 높은 초기 방출율을 보였다.

<118> 주사성 측정은 다음과 같은 방법으로 하였다.

<119> 약물 90mg 에 해당하는 양의 미립자를 diluent 와 섞어서 총 부피가 3mL 이 되도록 현탁시켰다. 이를 실험용 beagle dog 의 근육에 주사하면서, 전체 부피가 원활히 근육 속으로 주사 되는지 아니면 중간에 더 이상 투여가 되지 않고 막히는지를 관찰하였다.

<120> 그 결과, 상기 비교예 <1-1>에서 제조된 미립자는 근육 속으로 원활히 투여되는 것을 확인하였다.

<121>

<122> <비교예 2>

<123> 일반적인 방법에 에탄올 처리만 하여 제조한 미립자 및 이의 초기 방출율, 주사성 측정

<124>

<125> 상기 비교예 <1-1>의 미립자를 20% EtOH에 70분 동안 처리하였다. 에탄올 처리 과정은 세부적으로는 25~27℃ 상온에서 1시간 동안 처리 후, 여과시켜, 미립자를 회수하였다. 회수한 상기 미립자에 다시 20% EtOH를 40℃에서 10분간 처리한 후, 여과시켜 미립자를 회수하여, 동결건조 시켰다.

<126> 상기 제조한 미립자는 초기 방출율은 3.52%로 비교예 <1-1>을 기준으로 46%로 감소하여 초기 방출율의 감소 효과는 좋은 편이었으나, 주사성 측정 시에는 beagle dog 의 근육 주사 도중에 막혀서 전체 미립자를 투여할 수 없었다.

<127>

<128> <비교예 3>

<129> 일반적인 방법에 PVA 재분산, 에탄올 처리를 모두 한 미립자의 제조 및 이의 초기 방출율, 주사성 측정

<130>

<131> 상기 비교예<1-1>의 미립자를 0.1wt% PVA(폴리비닐알코올) 수용액에 40℃에서 2시간 동안 재분산 시킨 후, 여과시켜 미립자를 회수하였다. 회수한 미립자에 에탄올을 2시간 동안 처리하였다. 에탄올 처리 과정은 세부적으로는 20% EtOH, 25~27℃ 1시간 처리 후, 여과하여 회수 후, 다시 20% EtOH, 40℃, 1시간으로 처리, 여과 회수하였다. 그 결과, 제조된 미립자에 함유된 약물 함량은 7.54% 였고, 1일 동안의 방출된 약물은 1.5%로서, 비교예 <1-1> 수치의 19% 수준으로 감소하여 초기 방출율의 감소 효과는 우수하였다. 하지만, 주사성 시험 결과는 근육 주사 도중에

막히는 나쁜 결과를 보였다.

<132>

<133>

<실시예 1>

<134>

에탄올 처리 시간에 따른 미립자의 초기 방출율 및 주사성 측정

<135>

<1-1> 70분 동안 처리

<136>

상기 비교예<1-1>의 미립자를 0.1wt% PVA(폴리비닐알코올) 수용액에 40℃에서 2시간 재분산 시킨 후, 여과시켜 미립자를 회수하였다. 회수한 미립자에 에탄올을 70분으로 처리하였다. 에탄올 처리 과정은 세부적으로는 20% EtOH, 25~27℃ 1시간 처리 후, 여과 회수하여, 다시 30℃($T_g\Delta+1^\circ\text{C}$)에서 10분 동안 처리 및 여과하였다.

<137>

상기 에탄올에서 70분간 처리한 미립자는 초기 방출율이 4.8%로, 비교예<1-1>을 기준으로 62%로 감소하는 우수한 초기 방출율 감소효과를 보였을 뿐 아니라, 주사성 까지도 우수하였다.

<138>

<139>

<1-2> 40분, 70분, 90분에서 처리

<140>

상기 비교예<1-1>의 미립자를 0.1wt% PVA(폴리비닐알코올) 수용액에 40℃에서 2시간 재분산 시킨 후, 여과시켜 미립자를 회수하였다. 회수한 미립자를 에탄올로 40분, 70분, 90분으로 처리하였다. 에탄올 처리과정은 세부적으로는 40분 처리는 20% EtOH, 25~27℃ 30분 처리 후, 여과 회수하여, 다시 40℃($T_g\Delta+11^\circ\text{C}$)에서 10분 동안 처리 및 여과하였다. 70분과 90분 처리의 세부적으로는 20% EtOH, 25~27℃ 1시간 처리 후, 여과 회수하여, 다시 40℃에서 10분, 30분 동안 처리 및 여과하였다.

<141>

상기 에탄올에서 40분간 처리한 미립자는 초기 방출율이 2.69%로 비교예<1-1>을 기준으로 35%로 감소하는 우수한 초기 방출율 감소효과를 보였을 뿐 아니라, 주사성 까지도 우수하였다. 또한 70분간 처리한 미립자는 초기 방출율이 3.1%로 비교예<1-1>을 기준으로 40%로 감소하는 우수한 초기 방출율 감소효과를 보였을 뿐 아니라, 주사성까지도 우수하였다. 또한 90분 동안 처리한 미립자는 초기 방출율이 2.7% (초기 함량 8.7%)로 비교예<1-1>을 기준으로 35%로 감소하는 우수한 초기 방출율 감소효과를 보였을 뿐 아니라, 주사성 까지도 우수하였다.

<142>

<143>

<실시예 2>

<144>

약물 함유 미립자의 에탄올 처리에 따른 초기 약물 방출율 비교

<145>

<146>

아나스트로졸 외에 다른 약물을 봉입한 고분자 미립자를 제조하여 에탄올 처리 여부에 따른 초기 약물 방출율의 변화를 측정하였다.

<147>

<148>

<2-1> 올란자핀 함유 미립자의 에탄올 처리에 따른 초기 약물 방출율 비교

<149>

상기 <실시예 1>에 기재된 방법에서 약물의 종류가 변경되고, 에탄올 처리 시간이 다른 것을 제외하고는 동일한 방법으로 올란자핀이 봉입된 고분자 미립자와 에탄올 처리를 하지 않은 올란자핀이 봉입된 고분자 미립자를 각각 제조하여 초기 약물 방출율을 측정하여 비교하였다.

<150>

구체적으로, 15%(w/v)의 8515 Poly(DL-lactide-co-glycolide) 4.5E(MW : 66.1kDa) 및 PLA 5E(MW : 68kDa)와 올란자핀을 함유한 에틸 포르메이트 용액과 0.5wt% 폴리비닐알코올(PVA) 수용액을 혼합한 후, 교반하여 o/w 유제를 제조하였다. 제조된 유제를 NaOH 용액과 반응시키고, 증류수를 추가하여 분산 후, 여과시켜 미립자(미립구)를 회수하였다. 상기 미립자를 0.1wt% PVA(폴리비닐알코올) 수용액에 40℃에서 2시간 재분산 시킨 후, 여과시켜 미립자를 회수하였다. 회수한 미립자에 에탄올을 110분으로 처리하였다. 에탄올 처리 과정은 세부적으로 20% EtOH, 25-27℃ 1시간 처리 후, 여과 회수하여, 다시 30℃(TgΔ+1℃)에서 10분 동안 처리 및 여과하였다.

<151>

에탄올을 처리하기 전에 회수된 미립자와 에탄올을 처리한 후의 미립자의 초기 약물 방출율을 비교예 <1-2>와 동일한 방법으로 측정하였다.

<152>

<153>

【표 1】

	에탄올 처리 시간(분)	초기 약물 방출율(%)
에탄올 미처리 군	0	29.64 ± 0.37
에탄올 처리 군	110	7.70 ± 0.33

<154>

<155>

상기 [표 1]에 기재된 바와 같이, 본 발명의 방법에 의해 제조된 올란자핀이 함유된 고분자 미립자는 주사성이 우수하고, 초기 방출율이 감소된 것을 확인하였다.

<156>

<157>

<2-2> Leuprolide acetate 함유 미립자의 에탄올 처리에 따른 초기 약물 방출율 비교

<158> 봉입 약물로 Leuprolide acetate을 사용하고, 재분산 시간을 30분, 에탄올 처리시간을 60분으로 하여 상기 <실시예 2-1>와 동일한 방법으로 미립자 제조 및 초기 약물 방출을 측정을 하였다.

<159>

<160>

【표 2】

	에탄올 처리 시간(분)	초기 약물 방출율(%)
에탄올 미처리 군	0	50.52 ± 2.85
에탄올 처리 군	60	20.29 ± 1.35

<161>

<162> 그 결과 [표 2]에 기재된 바와 같이, 본 발명의 방법에 의해 제조된 Leuprolide acetate가 함유된 고분자 미립자는 주사성이 우수하고, 초기 방출율이 감소된 것을 확인하였다.

<163>

<164> <2-3> Goserelin acetate 함유 미립자의 에탄올 처리에 따른 초기 약물 방출을 비교

<165> 봉입 약물로 Goserelin acetate을 사용하고, 재분산 시간을 30분, 에탄올 처리시간을 70분으로 하여 상기 <실시예 2-1>와 동일한 방법으로 미립자 제조 및 초기 약물 방출을 측정을 하였다.

<166>

<167>

【표 3】

	에탄올 처리 시간(분)	초기 약물 방출율(%)
에탄올 미처리 군	0	20.14 ± 1.15
에탄올 처리 군	70	7.70 ± 0.37

<168>

<169>

<170> 그 결과 [표 3]에 기재된 바와 같이, 본 발명의 방법에 의해 제조된 Goserelin acetate가 함유된 고분자 미립자는 주사성이 우수하고, 초기 방출율이 감소된 것을 확인하였다.

<171>

【산업상 이용가능성】

<172> 본 발명의 고분자 미립자는 초기 방출율이 감소되고, 주사성(injectability)이 있어, 상기 고분자 미립자를 유효성분으로 포함하는 약물전달을 위한 주사용 조

성물의 제조할 수 있으므로 산업상 이용가능성이 높다.

<173>

【청구의 범위】**【청구항 1】**

(a) 고분자 화합물 및 약물을 포함하는 고분자 미립자를 제조하는 단계;
(b) 상기 (a) 단계의 고분자 미립자를 분산용매에 재분산하는 단계; 및
(c) 상기 (b) 단계에서 재분산한 고분자 미립자를 수득하여 알콜 수용액으로 1분 내지 120분 동안 처리하는 단계

를 포함하는 초기 방출(initial burst)이 감소되고, 주사 가능한 (injectable) 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 (a) 단계의 고분자 미립자 제조방법은 고분자 화합물, 약물 및 분산용매를 포함하는 O/W(oil-in-water)형, O/O(oil-in-oil)형 또는 W/O/W(water-in oil-in-water)형 유제를 제조하고, 이를 미립자로 응집시키는 방법인 것을 특징으로 하는 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법.

【청구항 3】

제1항에 있어서, 상기 (a) 단계의 고분자 미립자의 제조방법은 고분자 화합물, 약물을 포함한 유기용매를 가열된 공기 중에 분무하여, 고분자를 고화시켜 미립자로 응집시키는 방법인 것을 특징으로 하는 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법.

【청구항 4】

제1항에 있어서, 상기 (a) 단계의 고분자 미립자의 제조방법은 고분자 화합물, 약물을 포함한 유기용매에 비용매를 첨가하여 상분리를 유도하고, 이를 추가적인 비용매에 옮기어 고분자를 고화시켜 미립자로 응집시킨 방법인 것을 특징으로 하는 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법.

【청구항 5】

제1항에 있어서, 상기 (a) 단계의 고분자 화합물은 폴리락트산, 폴리락타이드, 폴리락틱-코-글리콜산, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스

테르, 락트산과 카프로락톤의 공중합체, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산, 락트산과 아미노산의 공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법.

【청구항 6】

제1항에 있어서, 상기 (b) 단계의 분산용매는 폴리비닐 알코올 수용액, 폴리소베이트 계열 수용액 또는 이의 공용매인 수성 분산용매이거나, 또는 글리세린지방산에스터(Glycerin Esters of Fatty Acids), 레시틴(lecithin)과 같은 유화제를 함유하는 실리콘 오일, 야채 기름, 톨루엔 및 자일렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 비수성 분산용매임을 특징으로 하는 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법.

【청구항 7】

제1항에 있어서, (c) 단계의 알콜 수용액 처리 시간은 10분 내지 90분인 것을 특징으로 하는 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법.

【청구항 8】

제1항에 있어서, 상기 약물은 프로게스테론(progesterone) 할로페리돌(haloperidol), 티오틱센(thiothixene), 올란자핀(olanzapine), 클로자핀(clozapine), 브롬페리돌(bromperidol), 피모자이드(pimozide), 리스페리돈(risperidone), 지프라시돈(ziprasidone), 디아제프마(diazepam), 에틸 로플라제페이트(ethyl loflazepate), 알프라졸람(alprazolam), 네모나프라이드(nemonapride), 플루옥세틴(flouxetine), 세르트랄린(sertraline), 베날라팍신(venlafaxine), 도네페질(donepezil), 타크린(tacrine), 갈란타민(galantamine), 리바스티그민(rivastigmine), 셀레길린(selegiline), 로피니롤(ropinirole), 페르골리드(pergolide), 트리헥시페니딜(trihexyphenidyl), 브로모크립틴(bromocriptine), 벤즈트로핀(benzotropine), 콜치킨(colchicine), 노르다제팜(nordazepam), 에티졸람(etizolam), 브로마제팜(bromazepam), 클로티아제팜(clotiazepam), 멕사졸람(mexazolam), 부스피론(buspirone), 고세렐린 아세테이트(goserelin acetate), 소마토트로핀(somatotropin), 루프롤리드 아세테이트(leuprolide acetate), 옥트레오

티드(octreotide), 세트로렐릭스(cetrorelix), 산도스타틴 아세테이트(sandostatin acetate), 고나도트로핀(gonadotropin), 플루코나졸(fluconazole), 이트라코나졸(itraconazole), 미조리빈(mizoribine), 사이클로스포린(cyclosporin), 타크롤리무스(tacrolimus), 날록손(naloxone), 날트렉손(naltrexone), 클라드리빈(cladribine), 클람부실(chlorambucil), 트레티노인(tretinoin), 카르무시틴(carmustine), 아나그렐리드(anagrelide), 독소루비신(doxorubicin), 아나스트로졸(anastrozole), 이다루비신(idarubicin), 시스플라틴(cisplatin), 닥티노마이신(dactinomycin), 도세탁셀(docetaxel), 파클리탁셀(paclitaxel), 랄티트렉세드(raltitrexed), 에피루비신(epirubicin), 레트로졸(letrozole), 메플로퀸(mefloquine), 프리마퀸(primaquine), 옥시부티닌(oxybutynin), 톨트레로딘(toltreredine), 알릴에스트레놀(allylestrenol), 로보스타틴(lovostatin), 심바스타틴(simvastatin), 프로바스타틴(provastatin), 아트로바스타틴(atorvastatin), 알렌드로네이트(alendronate), 살카토닌(salcatonin), 랄록시펜(raloxifene), 옥사드롤론(oxadrolone), 콘쥬게이티드 에스트로젠(conjugated estrogen), 에스트라디올(estradiol), 에스트라디올 발러레이트(estradiol valerate), 에스트라디올 벤조에이트(estradiol benzoate), 에티닐 에스트라디올(ethinylestradiol), 에토노게스트렐(etonogestrel), 레보노르게스트렐(levonorgestrel), 티볼론(tibolone), 노르에티스테론(norethisterone), 인터루킨(interleukin), 인터페론(interferon), 종양괴사인자(tumor necrosis fiactor), 인슐린(insulin), 글루카곤(glucagon), 성장호르몬(growth hormone), 생식선자극호르몬(gonadotropin), 옥시토신(자궁수축호르몬, oxytocin), 갑상선 자극호르몬(thyroid stimulating hormone), 부갑상선호르몬(parathyroid hormone), 칼시토닌(calcitonin), 콜로니 촉진 인자(colony stimulation factor), 에리쓰로포이에틴(erythropoietin), 트롬보포이에틴(thrombopoietin), 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor), 상피세포 성장인자(epidermal growth factor), 혈소판 유래 성장인자(platelet-derived growth factor), 형질전환 성장인자(transforming growth factor), 섬유아세포 성장인자(fibroblast growth factor), 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor) 및 골형성단백질(bone morphogenetic protein) 로 이루어진 군에서 선택된 하나 또는 둘이상인 것을 특징으로 하는 초기 방출이 감소된 약물 봉입 고분자 미립자의 제조방법.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자.

【청구항 10】

제9항의 초기 방출이 감소되고, 주사 가능한 약물 봉입 고분자 미립자를 유효성분으로 포함하는 약물전달을 위한 주사용 조성물.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/010507**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****A61K 9/16(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/16; A61K 9/14; A61K 9/22; A61K 9/10; A61K 9/66; A61K 9/08; A61K 9/20; A61K 47/30

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, GOOGLE(KIPO internal) & Keywords: polymer, microsphere, glycolide, manufacturing method, alcohol, microsphere, PLGA, PLA, injection, alcohol, PVA, release

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-0722607 B1 (PEPTRON CO., LTD et al.) 28 May 2007 See abstract, line 2 from the bottom of page 3-line 24 on page 5, manufacturing example 1, experimental examples 1-2, "effect of the invention", claims 1-3, 5-9 and 11.	1-10
Y	PARK, Cheol-Wan et al., "Fabrication of Fibroin Microspheres and Hollow Spheres", Polymer(Korea), vol. 34, no. 4, pp. 321-325 (2010) See abstract, "fabrication of microspheres" on page 322, figure 1.	1-10
A	KR 10-2012-0011344 A (SK CHEMICALS CO., LTD. et al.) 08 February 2012 See the entire document.	1-10
A	KR 10-2010-0092581 A (DONG KOOK PHARM. CO., LTD) 23 August 2010 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

26 MARCH 2014 (26.03.2014)

Date of mailing of the international search report

26 MARCH 2014 (26.03.2014)

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
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/010507

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-0722607 B1	28/05/2007	CN 101528206 A	09/09/2009
		CN 101528206 B	15/02/2012
		EP 2015737 A1	21/01/2009
		JP 05-191480 B2	08/05/2013
		JP 2009-536942 A	22/10/2009
		US 2007-0264341 A1	15/11/2007
		US 2009-0269414 A1	29/10/2009
		WO 2007-133020 A1	22/11/2007
KR 10-2012-0011344 A	08/02/2012	CA 2805430 A1	26/01/2012
		EP 2595606 A2	29/05/2013
		JP 2013-531061 A	01/08/2013
		US 2013-0224257 A1	29/08/2013
		WO 2012-011740 A2	26/01/2012
		WO 2012-011740 A3	31/05/2012
		WO 2012-011740 A8	26/01/2012
		WO 2012-011740 A9	26/01/2012
KR 10-2010-0092581 A	23/08/2010	NONE	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/16(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/16; A61K 9/14; A61K 9/22; A61K 9/10; A61K 9/66; A61K 9/08; A61K 9/20; A61K 47/30 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, GOOGLE(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 고분자, 미립구, 글리콜리드, 제조방법, 알콜, microsphere, PLGA, PLA, injection, alcohol, PVA, release		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-0722607 B1 (주식회사 팹트론 외 1명) 2007.05.28 요약, 제3면 하단부터 2행~제5면 24행, 제조실시에 1, 시험실시에 1-2, '발명의 효과', 청구항 1-3, 5-9 및 11 참조.	1-10
Y	박철완 외 2명, "피브로인 미립구 및 중공미립구의 제조", Polymer(Korea), vol.34, no.4, pp.321-325 (2010) 초록, 제322면의 '미립구 제조', 도 1 참조.	1-10
A	KR 10-2012-0011344 A (에스케이케미칼주식회사 외 1명) 2012.02.08 전체 문헌 참조.	1-10
A	KR 10-2010-0092581 A (동국제약 주식회사) 2010.08.23 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 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 2014년 03월 26일 (26.03.2014)		국제조사보고서 발송일 2014년 03월 26일 (26.03.2014)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140		심사관 한정희 전화번호 +82-42-481-5604 

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-0722607 B1	2007/05/28	CN 101528206 A	2009/09/09
		CN 101528206 B	2012/02/15
		EP 2015737 A1	2009/01/21
		JP 05-191480 B2	2013/05/08
		JP 2009-536942 A	2009/10/22
		US 2007-0264341 A1	2007/11/15
		US 2009-0269414 A1	2009/10/29
		WO 2007-133020 A1	2007/11/22
KR 10-2012-0011344 A	2012/02/08	CA 2805430 A1	2012/01/26
		EP 2595606 A2	2013/05/29
		JP 2013-531061 A	2013/08/01
		US 2013-0224257 A1	2013/08/29
		WO 2012-011740 A2	2012/01/26
		WO 2012-011740 A3	2012/05/31
		WO 2012-011740 A8	2012/01/26
KR 10-2010-0092581 A	2010/08/23	WO 2012-011740 A9	2012/01/26
		없음	