

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2023년 7월 6일 (06.07.2023)



(10) 국제공개번호
WO 2023/128281 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 9/00 (2006.01) *A61K 47/26* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 38/09* (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01) *A61M 37/00* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2022/018362

(22) 국제출원일: 2022년 11월 18일 (18.11.2022)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:

10-2021-0194329 2021년 12월 31일 (31.12.2021) KR
10-2022-0143147 2022년 10월 31일 (31.10.2022) KR

(71) 출원인: 주식회사 스몰랩 (SMALL'LAB CO., LTD.)
[KR/KR]: 34027 대전광역시 유성구 테크노중앙로
243-15, Daejeon (KR).

(72) 발명자: 주소경 (JOO, So Kyoung); 13490 경기도 성남
시 분당구 관교로 393(5/7), 207동 302호, Gyeonggi-do
(KR). 김병수 (KIM, Byeong Su); 34011 대전광역시 유
성구 구죽로 25, 송강그린아파트 315동 101호, Daejeon
(KR). 이정규 (LEE, Jeong Gyu); 34049 대전광역시 유
성구 엑스포로 448, 301동 1002호, Daejeon (KR). 박천
웅 (PARK, Chun Woong); 30063 세종특별자치시 고운
서2길 52-10, Sejong (KR). 한창수 (HAN, Chang Soo);
28160 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명3로 31,
101동 1314호, Chungcheongbuk-do (KR). 최재철 (CHOI,
Jae Cheol); 28222 충청북도 청주시 흥덕구 봉산리 1184,
301호, Chungcheongbuk-do (KR).

(74) 대리인: 조영진 (CHO, Youngshin); 06634 서울특별시
서초구 서초중앙로 20길29, 원성빌딩 5층, 우연특허법
률사무소, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국
내 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,
HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

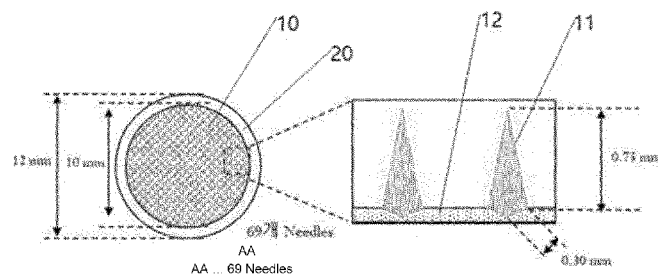
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역
내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM,
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM),
유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME,
MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: MICRONEEDLE COMPRISING HORMONE-CONTAINING SURFACE-MODIFIED MICROSPHERES AND METHOD FOR MANUFACTURING SAME

(54) 발명의 명칭: 호르몬 함유 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들 및 그 제조방법



(57) Abstract: The present invention provides: a microneedle comprising hormone-containing surface-modified microspheres with enhanced sustained-release effects due to enhanced persistence in the body; and a method for manufacturing same. The microneedle comprising hormone-containing surface-modified microspheres according to the present invention is useful for use as a transdermal delivery system for hormone delivery that requires continuous administration because sustained-release effects are excellent due to enhanced persistence in the body.

(57) 요약서: 본 발명에서는 체내 체류 지속성이 증진되어 서방성 효과가 강화된 호르몬 함유 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들 및 그 제조방법이 제공된다. 본 발명에 따른 호르몬을 함유하는 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들은 체내 체류 지속성이 증진되어 서방성 효과가 우수하여 지속적인 투여가 필요한 호르몬 전달용 경피전달시스템으로 사용하기에 유용하다.



WO 2023/128281 A1

명세서

발명의 명칭: 호르몬 함유 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들 및 그 제조방법

기술분야

- [1] 본 발명은 호르몬 함유 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들 및 그 제조방법에 관한 것으로, 더 상세하게는 체내 체류 지속성이 증진되어 서방성 효과가 우수하여 지속적인 투여가 필요한 호르몬 전달에 적합한, 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 호르몬(hormone)은 일반적으로 신체의 내분비기관에서 생성되는 화학물질들을 통틀어 일컫는다. 신경전달물질과 본질적으로는 다르지 않지만 중추신경계를 주요이동 경로로 하는 신경전달물질에 비해서 보다 광범위한 내분비기관에서 분비되어 혈액을 통해 넓은 범위에 비교적 오랜 시간동안 작용하는 물질을 일컬어 호르몬이라 지칭한다. 여러 내분비기관에서 만들어진 호르몬은 혈관을 거쳐 신체의 여러 기관으로 운반되어 그곳에서 각각의 호르몬이 지닌 기능을 발휘하게 된다. 특히 물질대사와 생식, 그리고 세포의 증식에 호르몬이 직접적으로 관계하는 것으로 알려져 있다. 따라서 호르몬은 체내에서 정상 범위 내로 분비되어야 하는데, 부족할 경우 인위적 보충이 필요하며, 보충요법으로는 주사제로 주입하는 방식이 대표적이거나 기존의 피하 또는 근육 주사 시 반감기가 짧은 경우 투여 후 급속한 혈중 농도의 감소가 발생할 수 있다. 이로 인해 약효를 유지하기 위해서는 매일 투여해야 하는 불편함이 있었으며, 특히 주사제라는 특징으로 인해 이러한 불편함은 더욱 가중되었다.
- [3] 피부를 통하여 약물을 전달하는 것은 이의 사용 편리성으로 인하여, 다양한 분야 및 형태로 사용되고 있다. 이러한 피부를 통과하는 약물은, 주로 피부를 통하여 체순환계(systemic circulation)로 전달시키기 위한 것이나, 이외에도 아토피 치료제, 여드름 치료제, 피부병 치료제 등의 약물은 피부 자체의 기관에 전달시키려는 목적으로 사용되기도 한다. 이런 편리성 및 기능성에도 불구하고, 피부의 구조상 약물을 피부를 통과하여 전달하는 것에는 많은 어려움이 존재하여, 피부를 통과하는 약물을 개발하는 것이 쉽지 않다. 피부의 각질층은, 케라틴이 풍부한 각질세포로 이루어져 있는 브릭(brick) 구조와, 이러한 각질세포 사이를 세라마이드, 지방산, 또는 왁스 등과 같은 지질이 채운 모르타르(mortar) 구조로 이루어져 있다. 이러한 구조는 장벽으로 역할하여 물질 투과성이 아주 낮은 특성을 가지게 된다. 500Da 이하의 저분자 구조 성분들만이 확산방식에 의해서 피부 내로 전달될 수 있으며, 지질 친화성이 우수한 물질만이 피부를 통과할 수 있다.

- [4] 이를 극복하기 위해 마이크로니들(microneedle) 등의 새로운 시스템이 개발되고 있으며, 마이크로니들은 부속장비 없이 패치 형태로 적용할 수 있어 일상 생활에서 간편하게 적용할 수 있다는 장점이 있다. 그 중, 마이크로니들 패치는 여러 개의 마이크로니들이 패치 안에 부착되어 있고 마이크로니들이 피부 표면에 작은 구멍들을 뚫어 약물을 전달하는 방식이다.
- [5] 최근에 생분해성 고분자를 기초로 하는 용해성 마이크로니들이 개발되어 마이크로니들이 피부 내로 침투된 후, 체내에서 생분해되면서 효능물질이 피부 내로 용출되는 방식이 개발되고 있다 (특허 10-2234446호). 이와 같이 용해성 마이크로니들에 의해 피부내로 삽입된 효능물질은 피부 탄성으로 인하여 피하에서 이탈되어 체내 체류 지속성이 떨어지는 문제점이 있다. 효능물질이 오랜 기간에 걸쳐 약효가 발효될 필요가 있는 서방성 약물의 경우는 특히 체내 체류 지속성이 높을 필요성이 있다.
- [6] 따라서 체내 체류 지속성이 증진되어 서방성 효과가 강화된 호르몬 함유 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들 및 그 제조방법의 개발이 요구되고 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [7] 이에 본 발명자들은 종래 기술에서의 요구에 부응하기 위해 지속적으로 연구한 결과, 호르몬의 일종인 류프롤라이드(leuprolide)를 함유하고 표면이 개질된 미립구를 이용하여 제조된 마이크로니들의 경우 놀랍게도 체내 체류 지속성이 증진되고 서방성 효과가 강화되어 이 호르몬의 투여가 필요한 질환 치료에 사용하기에 적합하다는 것을 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.
- [8] 따라서 본 발명의 목적은 호르몬을 함유하는 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들을 제공하는 것이다.
- [9] 본 발명의 또 다른 목적은 호르몬을 함유하는 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [10] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 마이크로니들을 포함하는 마이크로니들 경피 패치를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [11] 상기 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 호르몬을 함유하는 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들을 제공한다.
- [12] 본 발명에서 '표면개질'은 미립구의 표면에 주름, 골프공에서 볼 수 있는 딩플(dimple) 구조 등의 홈이 생성되어 있는 표면을 갖는 미립구를 의미한다.
- [13] 본 발명에서 '미립구(microsphere)'는 생분해성 미립구(Biodegradable microsphere)로 체내로 약물 등을 전달하는 전달체(carrier)이다. 생분해성 미립구는 주 구성성분인 생분해성 고분자의 분해기전 및 분해속도에 따라 생체내 소실 기간이 정해지는데, 이들 고분자의 생체내 소실 속도에 따라 내부

봉입된 약물의 방출은 일정 기간에 걸쳐 이루어진다. 상기 미립구의 평균 크기는 특별히 제한되지는 않으나 마이크로니들에 내입되어 사용하기에 적절한 크기이며, 대략적으로 50 μ m 이하, 바람직하게는 10 μ m 이하일 수 있다.

[14] 본 발명에서 표면개질 미립구는 단일 에멀전의 형태로써 수중유 (O/W; oil in water), 유중수 (W/O; water in oil), 유중유 (O/O; oil in oil), S/O(solid in oil), S/W (soild in water) 형일 수 있으며, 바람직하게는 수중유 (O/W; oil in water)형 에멀전이다.

[15] 본 발명에서 미립구의 제조방법은 미립구 제조 시에 사용된 유기용매를 휘발시키고 경화하는 단계를 포함하는 구성 용매 증발법(solvent evaporation method), 분무 건조법(sparry drying method), 초음파 파쇄법(sonication) 등이 사용될 수 있다.

[16] 분무 건조법으로 생분해성 미립구 제조시, 단일 에멀전인 수중유형 미립구의 경우는 내부 유상(oil phase)상으로 물과 섞이지 않는 비극성 유기용매를 사용하며, 생분해성 고분자와 약물을 상기 비극성 유기용매에 동시에 용해하여 제조할 수 있다. 구체적으로는 본 발명에서의 미립구는 i) 호르몬 및 계면활성 생분해성 고분자를 유기 용매에 용해하여 유상을 준비하는 단계; 및 ii) 상기 유상을 분무 건조하여 표면이 개질된 미립구를 얻는 단계;를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 필요에 따라서, 미립구는 에탄올 등의 용매로 세척한 후 사용할 수 있다.

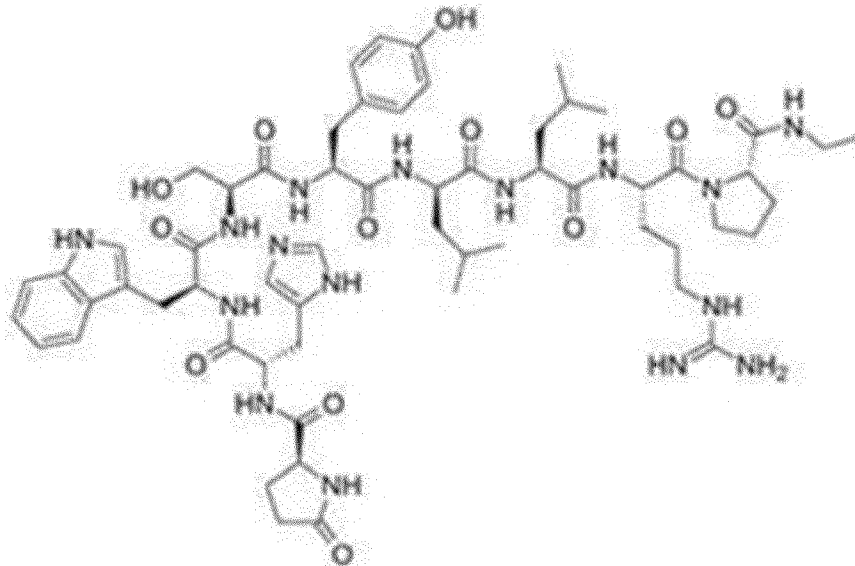
[17] 본 발명에서 호르몬은 지속적인 호르몬 투여가 필요한 질환에 사용되는(서방성 효과를 요구되는) 호르몬이면 사용가능하고 있고, 바람직하게는 물에 난용성 호르몬이다. 구체적으로 호르몬은 성호르몬, 성장호르몬, 부갑상선호르몬, 인간 융모 성선 자극 호르몬, 황체 형성 (leutinizing) 호르몬, 갑상선자극호르몬, 여포자극호르몬, 생식샘자극호르몬, 뇌하수체 호르몬, 부신피질자극호르몬, 인슐린, 연어 칼시토닌, 글루카곤, 에스트로젠, 파라티로이드, 테스토스테론, 옥시토신, 프로락틴, 엔도르핀, 색소세포자극호르몬, 티록신, 삼아이오딘티로닌, 소마토스타틴, 아드레날린, 글루코코르티코이드, 안드로젠, 알도스테론, 프로게스테론, 멜라토닌, 안지오텐시노젠, 가스트린, 소마토스타틴, 그렐린, 세크레틴, 콜레시스토키닌, 레닌, 아데노신, 고나도트로핀, hCG, hPL, 랩틴, 이들의 유사체 및 이들의 혼합물로 선택될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 본 발명의 실시예에서는 호르몬의 일례로 류프롤라이드를 사용하였다.

[18] 류프롤라이드는 LHRH(황체형성호르몬 방출 호르몬) 효현제(Hormone agonist) 중의 1종이다. LHRH은 GnRH (성선자극호르몬 방출 호르몬)으로도 알려져 있으며, 척추 동물의 생식계를 조절하는 시상하부 데카펩티드이다. 이 GnRH의 작용으로 성선자극 호르몬 FSH (난포-자극 호르몬) 및 LH (황체화 호르몬)의 생합성 및 방출이 유도된다. LHRH 작용제 및 길항제는 여성의 자궁내막증, 섬유종, 다낭난소증, 유방암, 난소암 및 자궁내막암, 의료-보조된 출산 프로토콜

동안의 성선자극 뇌하수체 탈감작증의 치료, 남성의 양성 전립선과 다형성증 및 전립선암의 치료, 및 남성 또는 여성의 성조숙증의 치료에 효과적인 것으로 나타났다. 현재 사용되는 LHRH 효현제는 낮은 경구 생체이용률로 인해 일반적으로 정맥내 또는 정맥하 방법으로 투여해야 하는 펩티드 화합물이다. 또한 LHRH 효현제는 만성 질환의 약물로서 장기간 동안 투약 받아야 한다. 류프롤라이드는 기존의 피하 또는 근육 주사 시 반감기가 짧아서 투여 후 급속한 혈중 농도의 감소가 발생하여 수 시간 이내에 사라지는 특성이 있다. 이로 인해 약효를 유지하기 위해서는 매일 투여해야 하는 불편함이 있었으며, 특히 주사제라는 특징으로 인해 이러한 불편함은 더욱 가중 되었다.

[19] 본 발명에서 '류프롤라이드'는 하기 화학식 1의 구조를 가지며 전립선암, 유방암, 자궁내막증, 자궁근종, 성조숙증 등의 치료에 사용된다:

[20] (화학식 1)



[21] 본 발명에서 호르몬을 함유하는 표면개질 미립구를 피부 내로 전달하기 위해서는 마이크로니들의 재료가 피부 내의 수분에 의해 붕괴될 수 있는 용해성이어야 하고, 체내에 부작용 없이 흡수되거나 분해되는 생체적합성이야 하며, 마이크로니들로 제조된 후 피부를 뚫을 수 있는 강도의 재료로 제조되는 것이 바람직하다.

[22] 본 발명의 마이크로니들은 용해성, 즉 체액에 용해되는 수용해성이다.

[23] 본 발명에서 계면활성 생분해성 고분자는 체내에서 자연스럽게 생분해됨으로써 체외로 배출될 수 있는 것일 수 있다. 또한 호르몬을 유화시킬 수 있는 계면활성제의 기능을 가질 수 있다. 상기 계면활성 생분해성 고분자로는 천연에서 유래하는 것이거나, 합성적으로 제조되는 모든 것을 사용할 수 있다. 트윈계열, 폴록사머류, 폴리락타이드-코-글라이콜레이트(PLGA) 또는 폴리(D,L-락트산)(PDLA), 및 폴리D,L-락트산-폴리카프로락톤의 공중합체로 사용할 수 있다. 본 발명에서는 일례로 PLGA를 사용하였다. 계면활성 생분해성 고분자는 중량평균분자량 5,000 내지 1,000,000 일 수 있다.

- [24] 사용되는 호르몬과 계면활성 생분해성 고분자의 중량비는 1:4 내지 1:8이며 바람직하게는 1:4이다. 상기 범위에서 미립구에 원하는 홈(주름)이 생성되어 있는 표면이 효과적으로 형성될 수 있다. 또한 원입자(primary particle) 간에 명확하게 분리가 되고 원입자들의 원치 않는 응집을 방지할 수 있다.
- [25] 유기 용매는 특별히 제한되지는 않으며, 디클로로메탄, 메탄올, 에탄올, 클로로포름, 헥산, 에틸아세테이트, 및 이들의 혼합을 사용할 수 있고, 바람직하게는 디클로로메탄을 사용한다. 상기 호르몬과 계면활성 생분해성 고분자의 혼합물과 유기용매의 비율, 즉 분무건조액(유상)에서 고형분 중량비는 0.6 ~ 1.3%(w/w)이며 바람직하게는 1.3%(w/w)이다. 상기 범위에서 미립구에 원하는 홈(주름)이 생성되어 있는 표면이 효과적으로 형성될 수 있도록 해준다. 또한 원입자 간에 명확하게 분리가 되고 원입자들의 원치 않는 응집을 방지할 수 있다.
- [26] 단계 i)에서 용해 시간은 특별히 제한되지는 않으며 용매에 호르몬과 계면활성 생분해성 고분자가 용해되도록 필요에 따라서 교반을 수행하여 행할 수 있다.
- [27] 단계 ii)에서 분무 건조하는 과정은 통상적인 상용의 분무 건조기를 사용할 수 있으며, 상용의 분무 건조기로는 EYELA SD-1000 (Japan), Buchi B-290, (Switzerland), YC-500 (China), Nano Spray Dryer B-90 (Switzerland) 등이 알려져 있다.
- [28] 분무 건조하는 단계에 있어서 분무 건조기의 운영 조건은 분무 건조기의 종류에 따라 미리 설정된 값에 따라서 정해질 수 있으나, 필요에 따라서 변경 가능하다.
- [29] 분무 건조기는 입구 온도, 출구 온도 및 주입 속도를 조절하여 유상(분무건조액)을 분무 건조할 수 있다. 상기 입구 온도는 60 ~ 80°C이며 바람직하게는 60°C이다. 상기 범위 내에서 분무 건조기의 종류, 분무 건조하고자 하는 수용액 내 구성 성분의 종류 및 성상, 온도 등에 따라서 필요에 따라서 조절 가능하다. 출구 온도는 45 내지 95°C 일 수 있다. 출구 온도 역시 제조되는 입자의 형태 및 건조 상태에 따라서 적절하게 조절 가능하다.
- [30] 분무 건조기로의 주입은 소정의 속도로 이루어질 수 있으며, 1 내지 12 mL/min 일 수 있다. 상기 주입 속도 역시 분무 건조기의 종류에 따라서 적절하게 조절될 수 있다. 주입을 위한 노즐의 직경은 분무 건조기의 종류에 따라서 상이하나 0.1 내지 0.7 mm 범위일 수 있다.
- [31] 분무 건조시 입자화시키는 유체(예를 들면 공기)의 압력이 100 내지 150 kPa 일 수 있고, 유체 흐름의 속도가 0.1 내지 0.5 m³/min 일 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.
- [32] 본 발명에서 호르몬을 함유하는 표면개질 미립구를 피부 내로 전달하기 위해서는 마이크로니들의 재료가 피부 내의 수분에 의해 붕괴될 수 있는 용해성이어야 하고, 체내에 부작용 없이 흡수되거나 분해되는 생체적합성이야 하며, 마이크로니들로 제조된 후 피부를 뚫을 수 있는 강도의 재료로 제조되는

것이 바람직하다.

- [33] 본 발명의 마이크로니들은 용해성, 즉 피부 내에서 체액에 용해되는 수용해성이다.
- [34] 본 발명의 마이크로니들의 용해성 재료로는 알긴산, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 히알루론산, 콘드로이친(설페이트), 텍스트란(설페이트), 피브린, 아가로스, 폴루란, 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리비닐알콜(PVA), 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리알콜, 시클로덱스트린, 덱스트린, 트레할로스, 포도당, 과당, 녹말, 수크로스, 글루코스, 말토스, 락토스, 락툴로스, 프락토스, 투라노스, 멜리토스, 멜레지토스, 덱스트란, 솔비톨, 만니톨 및 크실리톨로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 생체적합성 재료; 상기 물질의 유도체; 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 실시예에서는 일례로 알긴산 및 트레할로스를 혼합하여 사용하였다.
- [35] 본 발명의 마이크로니들은 가소제, 계면활성제, 보존제 등을 더 포함할 수 있다.
- [36] 가소제로서는, 예를 들어, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜, 글리세린 등의 폴리올을 단독으로 또는 혼합하여 사용할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 계면활성제로서는, 예를 들어, PEG-8 글리세릴 이소스테아레이트, PEG-10 글리세릴 이소스테아레이트, PEG-15 글리세릴 이소스테아레이트, PEG-20 수소첨가 캐스터 오일, PEG-30 수소첨가 캐스터 오일, PEG-40 수소첨가 캐스터 오일, PEG-60 수소첨가 캐스터 오일, PEG-80 수소첨가 캐스터 오일, 세테아레스-12 등을 단독으로 또는 혼합하여 사용할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 보존제로서는 예를 들어, 파라옥시안식향산메칠, 파라옥시안식향산에칠, 파라옥시안식향산, (이소)프로필파라옥시안식향산, (이소)부틸클로로부탄올(클로로부톨), 염화벤잘코늄, 염화벤젠토늄, 페놀(p체), 크레솔, 클로로크레솔, 디히드로초산, 디히드로초산나트륨, 소르빈산, 소르빈산칼륨, 소르빈산나트륨, 안식향산, 안식향산나트륨 등을 단독으로 또는 혼합하여 사용할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.
- [37] 본 발명에 따른 마이크로니들의 니들부의 모양은 원뿔형, 피라미드형, 스피어형, 단두형 썰기형, 칼날형 등일 수 있으며, 이들은 공통적으로 피부를 투과할 수 있는 모양이어야 한다. 본 발명의 일 실시예에서는 구조적으로 안정한 피라미드 형의 니들부를 갖는 마이크로니들을 채택하였다.
- [38] 본 발명에 따른 마이크로니들(10) 및 마이크로니들 패치(100)의 구조를 도 6a 및 도 6b에 예시하였다. 본 발명의 마이크로니들(10)은 니들부(11)와 매트리스층(12)을 포함할 수 있다. 상기 니들부(11)는 상기에서 정의된 바와 같은 피부에 침투하기 용이한 형상을 갖는다. 상기 니들부(11)의 길이는 500 내지 1000 μm 이며, 바람직하게는 750 μm 이다. 매트리스층(12)은 두께가 0.1 내지 1mm며,

바람직하게는 0.1 내지 0.3mm이다. 니들부와 매트리스층에는 약물을 포함하는 표면개질 미립구가 내입되어 있다, 본 발명의 마이크로니들 패치(100)는 매트리스층(12) 일측면에 위에 점착제층(20)을 적층하여 마이크로니들 패치를 피부에 부착하여 사용할 수 있도록 만들어진 다. 마이크로니들 패치(100)에서 마이크로니들(10)가 점착제층(20)에 접하는 부분 외의 점착제층 부분은 점착제층 전체 면적의 50% 이하이다. 마이크로니들 패치(100)는 또한 점착제층 위에 보호필름(30)을 포함할 수 있다.

- [39] 본 발명에 또 다른 목적에 따라서 상기 마이크로니들의 제조방법을 제공한다.
- [40] 상기 제조방법은
- [41] a) 용해성 재료를 물에 용해하여 제1 용액을 형성하는 단계,
- [42] b) 약물을 함유하는 표면개질 미립구를 제조하는 단계,
- [43] c) 제1 용액과 상기 표면개질 미립구를 혼합하고 균질화(homogenizing)시켜 혼합 용액을 만드는 단계,
- [44] d) 음각의 마이크로니들 몰드에 상기 혼합 용액을 채우는 단계, 및
- [45] e) 채워진 혼합 용액을 건조시켜 몰드에서 분리하는 단계를 포함한다.
- [46] 본 발명의 제조방법에서 용해성 재료, 약물, 표면개질, 미립구는 상기에서 정의된 바와 같다.
- [47] 단계 a)에서 제1 용액은 가소제, 계면활성제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 가소제, 계면활성제, 보존제 등은 상기에서 정의된 바와 같다.
- [48] 단계 b)의 표면개질 미립구를 제조하는 방법은 상기에서 정의된 바와 같다.
- [49] 단계 c)에서 제1 용액 100 중량부에 대하여 표면개질 미립구를 0.1 ~ 20 중량부로 혼합한다.
- [50] 혼합 용액을 만드는 단계는 마이크로니들 내에 약물을 포함하는 표면개질 미립구가 고르게 분포해야 하므로, 제1 용액과 표면개질 미립구를 혼합한 후 볼텍싱 등으로 강하게 균질화시켜 혼합 용액 중의 미립구가 안정한 상태로 균일하게 분산되도록 한다.
- [51] 상기 마이크로니들의 제조에 사용되는 온도 등의 조건은 용해성 재료나 표면개질 미립구를 분해되거나 변형되지 않고 충분히 녹이거나 혼합할 수 있는 한 특별히 제한되지 않는다.
- [52] 단계 d)에서 혼합 용액을 마이크로니들 몰드에 채우는 단계는 혼합 용액을 도포한 후 방치하는 방법, 원심분리기를 이용하여 혼합용액을 주입하는 방법, 진공을 이용해 내부의 공기를 빼내 혼합 용액을 주입하는 방법, 압력을 가하여 혼합 용액을 주입하는 방법 등을 사용할 수 있다
- [53] 단계 e)에서 건조 상온에서는 건조시킬 수 있으며, 열풍건조기 등을 이용하여 실온 내지 80°C에서는 건조시킬 수 있으나, 이를 한정하지는 않는다.
- [54] 본 발명의 또 다른 목적에 따라서, 상기 호르몬을 함유하는 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들 또는 상기와 같은 제조방법에 의해 제조된 호르몬을 함유하는 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들을 포함하는 마이크로니들

경피 패치를 제공한다.

- [55] 상기 호르몬이 류프롤라이드일 경우, 전립선암, 유방암, 자궁내막증, 자궁근종, 성조숙증의 치료 및 개선용인 상기 마이크로니들 경피 패치로 사용될 수 있다.

발명의 효과

- [56] 본 발명에 따른 호르몬을 함유하는 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들은 체내 체류 지속성이 증진되어 서방성 효과가 우수하여 지속적인 투여가 필요한 호르몬 전달용 경피전달시스템으로 사용하기에 유용하다.

도면의 간단한 설명

- [57] 도 1은 제조예 1에서 제조된 미립구들의 전자현미경 사진이다.
 [58] 도 2는 제조예 1에서 제조된 제형 LSD5의 표면개질 미립구의 확대된 전자현미경 사진이다.
 [59] 도 3은 비교제조예 1에서 제조된 종래의 매끄러운 표면을 갖는 미립구의 전자현미경 사진이다.
 [60] 도 4는 비교제조예 1에서 제조된 제형 L6의 매끄러운 표면을 갖는 미립구의 확대된 전자현미경 사진이다
 [61] 도 5a는 본 발명에 따른 표면개질된 류프롤라이드를 함유한 미립구의 분산 안정성을 LUMiSizer를 이용하여 측정한 결과이다.
 [62] 도 5b는 종래의 매끄러운 표면을 갖는 류프롤라이드를 함유한 미립구의 분산 안정성을 LUMiSizer를 이용하여 측정한 결과이다.
 [63] 도 6a 및 도 6b는 본 발명에 따른 마이크로니들 및 마이크로니들 패치의 일례의 모식도이다.
 [64] 도 7은 본 발명에 따른 마이크로니들의 현미경 사진이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [65] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 구체적인 실시예를 통하여 본 발명의 구성 및 효과를 보다 상세히 설명하기로 한다. 그러나 하기 실시예는 본 발명을 보다 명확하게 이해시키기 위하여 예시한 것일 뿐이며, 본 발명의 권리범위가 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[66] 제조예 1: 류프롤라이드를 함유한 표면개질 미립구 제조

- [67] 류프롤라이드를 함유한 미립구를 분무건조법(spray drying method)을 통하여 제조하였다. 류프롤라이드로는 류프롤라이드 아세테이트를 사용하고 계면활성 생분해성 고분자로 PLGA를 사용하였다. 제조 조건은 하기 표 1 및 표 2와 같이 하여 수행하였다.

- [68] 구체적으로는 류프롤라이드 아세테이트 (애니젠(주))와 PLGA 503H (Evonik Ltd., Germany)에 디클로메탄과 메탄올의 혼합 용매를 표 1 및 표 2와 같은 용량으로 첨가하여 30분간 동안 교반하여 용해하여 유상(분무건조용액)을 제조한 후, 분무건조용액을 입구 온도 80°C에서 표 1 및 표 2와 같은 조건으로

주입 속도 6.5 mL/min, 기압 130 kPa, 공기 흐름 속도 0.3 m³/min의 조건으로 분무건조기(EYELA SD-1000, Japan)를 사용하여 건조 분말 미립구를 얻었다. 미립구에 에탄올 99.5%을 첨가하여 5분간 볼텍싱하여 세척하였다.

[69] [표1]

제형 번호.	LSD1	LSD2	LSD3	LSD4	LSD5	LSD6	LSD7	LSD8
(1) Leuprolide acetate (mg)	41.65	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	125	62.5
(2) PLGA 503H (mg)	250	250	250	250	250	250	250	250
(3) DCM (g)	35	35	17.5	17.5	17.5	17.5	35	8.725
(4) MeOH (g)	15	15	7.5	7.5	7.5	7.5	15	3.75
고형분%(w/w) = $\{(1)+(2)\} \times 100$ / $\{(3)+(4)\} \times 100$	0.6	0.6	1.3	1.1	1.3	1.3	0.8	2.5
D/P = (1)/(2)	1/6	1/4	1/4	1/8	1/4	1/4	1/2	1/4
입구 온도	80	80	80	80	60	100	80	80

[70] [표2]

분무건조기(Spray dryer)	EYELA SD-1000, Japan
입구 온도(Inlet Temp.)	60~80°C
출구 온도(Outlet Temp.)	45~95°C
주입 속도(Feeding rate)	6.5mL/min
기압(Pressure air atomizing)	130kPa
공기 흐름 속도(Air flow rate)	0.3 m ³ /min
노즐 크기(Nozzle size)	0.4mm

[71] 제조된 각각의 류프롤라이드 아세테이트를 함유한 미립구의 입자크기 분포를 측정하여 표 3에 나타냈고, 각각의 미립구의 전자현미경 사진을 도 1 및 도2에 나타냈다 (제형 LSD8 제외, 응집이 매우 심하여 전자현미경 사진 촬영이 불가하였음).

[72] [표3]

제형		LSD1	LSD2	LSD3	LSD4	LSD5	LSD6	LSD7	LSD8
μm	Dv10	0.336	0.425	0.331	0.330	0.395	0.316	ND	ND
	Dv50	7.67	7.06	5.13	6.69	7.02	6.60	ND	ND
	Dv90	34.1	42.1	23.2	19.9	22.6	625	ND	ND
	Span	4.399	5.910	4.447	2.923	3.166	94.65	ND	ND
수율 (%)		55.2	60.2	56.6	48.4	68.2	57.9	ND	ND

[73] * ND : 미립구 입자가 과도하기 응집되어 장비 측정 범위를 벗어남

[74] 도 1 및 표 3에 의하면, 제형 LSD1~LSD5에서 입자간 응집이 없으면서 주름 구조(홈)로 표면개질된 류프롤라이드 아세테이트를 함유한 미립구를 확인할 수 있었으나, 제형 LSD6~LSD8에서는 미립구 입자의 응집이 발생한 것으로 확인되었다.

[75] <표면개질 미립구 제조를 위한 최적 조건 도출>

[76] 제형 LSD2, LSD3과 제형 LSD8을 비교해 보면, 용매량 양 증가시 응집 없는 미립구가 형성되는 바, 입자간 응집이 없으면서 주름 구조(홈)로 표면개질된 미립구를 제조하기 위해서는 분무건조액(유상)에서 고형분 비율이 0.6 ~ 1.3 % (w/w)이며, 바람직하게는 1.3% (w/w)이다.

[77] 제형 LSD4, LSD3과 제형 LSD7을 비교해 보면, 약물(호르몬) : 고분자(PLGA) 중량비 감소시 응집 없는 미립구기 형성되는바, 입자간 응집이 없으면서 주름 구조(홈)로 표면개질된 미립구를 제조하기 위해서는 약물(호르몬) : 고분자(PLGA)의 적정 중량비는 1:4 내지 1 : 8 이며, 바람직하게는 1 : 4이다.

[78] 제형 LSD5, LSD3과 제형 LSD6을 비교해 보면, 분무건조기 입구 온도의 감소시 응집 없는 미립구기 형성되는바, 입자간 응집이 없으면서 주름 구조(홈)로 표면개질된 미립구를 제조하기 위해서는, 입구 온도가 60°C~80°C이며, 바람직하게는 60°C이다.

[79] 비교제조예 1: 류프롤라이드를 함유한 매끄러운(smooth) 표면을 갖는 미립구 제조

[80] 류프롤라이드를 함유하는 매끄러운 표면을 갖는 미립구를 수중유(O/W) 에멀전 용매증발법을 통하여 제조하였다. 제형 조성, 유상, 수상, 용매 조성, 호모게나이저, 매커니칼 스테러에 대한 조건은 하기 표 4과 같이 하여 수행하였다.

[81] 구체적으로는 류프롤라이드 아세테이트 100 mg과 PLGA 503H (Evonik Ltd., Germany) 600 mg에 디클로메탄 11.2g과 메탄올 2.9g의 혼합 용매를 첨가하여 용해하여 유상을 제조한 후,

[82] 0.5% 폴리비닐 알코올(PVA 500, OCI Company, Ltd., Korea) 용액의 수상400ml과 호모게나이저로 10,000 rpm으로 2분 혼합하여 수중유 에멀전을

형성하였다. 수중유 에멀전을 메커니칼 스테러를 사용하여 1,000rpm으로 3시간 교반하면서 유기용매를 증발시켜 미립구를 형성하였다. 남아있는 PVA와 고분자에 포집되지 못한 약물입자를 제거하기 위해, 원심분리기 X 200g를 5분 진행한 후 동결건조하여 파우더 형태의 입자를 얻었다. 미립구 사진을 도 3 및 도 4에 나타냈다.

[83] [표4]

제형		L6
약물	Leuprolide acetate (mg)	100
고분자	PLGA 503H (mg)	600
유상용매	DCM (g)	11.2
	MeOH (g)	2.9
수상	PVA 수용액 (w/v, %)	0.5 %, 400mL

[84] 시험예 1: 표면개질 미립구의 분산 안정성 분석

[85] 제조예 1에서 제조된 표면개질(주름 홈 구조) 미립구 (LSD5)와 매끄러운 표면의 미립구(제형 L6) 각각의 분산 안정성을 LUMiSizer를 이용하여 측정하였으며 그 결과를 각각 도 5a 및 도 5b와 표 5에 나타냈다:

[86] [표5]

제형	Instability test	Mean RCA in g	Time in s
L6	0.284	11.70	3,000
LSD5	0.032	12.04	2,989

[87] 본 발명에 따른 표면개질 미립구가 Instability Index 결과값이 낮아서 분산 안정성이 높다는 것을 확인할 수 있다.

[88] 제조예 2: 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들 제조

[89] 제조예 1에서 제조된 류프롤라이드 아세테이트를 함유한 표면개질(주름 홈) 미립구 (제형 LSD5)와 비교제조예 1에서 제조된 매끄러운 표면의 미립구(제형 L6)를 포함하는 각각 실시예 1 및 비교예 1의 마이크로니들을 제조하였다.

[90] 구체적으로는 알긴산 나트륨(Sodium alginate, (주)선화인글로벌) 1.0g, 트레할로스(Trehalose, (주)선화인글로벌) 1.0g, H₂O 33g으로 제1 용액을 제조한 후, 제1 용액 9.9g과 제조예 1에서 제조된 제형 LSD5의 표면개질 미립구 0.1g 또는 제형 L6의 매끄러운 표면의 미립구를 혼합하여 볼텍싱을 5분 이상하여 입자를 분산시켜 균질화한 후, 깊이 750 μ m의 피라미드 형태의 음각 실리콘 몰드에 채운 후, 몰드를 데시케이터에 넣고 -0.04 Mpa로 감압하여 30분간 유지한 후, 열풍건조기에서 35°C로 2시간 10분 건조하였다. 건조 완료된 마이크로니들은 접착테이프를 사용하여 회수한 후, 패치 모양에 맞게 가장자리를 가위를

사용하여 등글게 재단하였고 (도 6b), 완성된 마이크로니들의 현미경 사진을 촬영하여 도 7에 나타냈다.

[91] 도 7에 도시된 바와 같이, 마이크로니들이 잘 형성되어 있음을 확인할 수 있다.

[92] 또한 완성된 실시예 1의 마이크로니들의 강도를 Texture analysers로 표 6의 조건으로 평가하였고 그 결과를 표 7에 나타냈다.

[93] [표6]

측정조건(TA.XT Plus Texture analyser)	
Mode	Compression
Pre-Test Speed	1.00mm/sec
Test Speed	0.1mm/sec
Post-Test Speed	10.00 mm/sec
Distance	0.800 mm
Trigger Force	0.049 N

[94] [표7]

	Needle 당 강도			
	No.	강도 (N)	Average	STD
비교예 1	1	3.50	3.54	0.07
	2	3.62		
	3	3.51		
실시예 1	1	3.37	3.45	0.07
	2	3.49		
	3	3.50		

[95] 표 7에 나타낸 바와 같이, 실시예 1의 마이크로니들의 강도는 평균 3.45로 피부 침투하기에 충분한 강도를 갖는다는 것을 확인할 수 있다.

[96] 시험예 2: 약물의 피하 체내 체류 지속성 분석

[97] 8주령의 수컷 SD(Sprague-Dawley)-랫의 제모한 등피부(dorsal skin)를 취하여 in-vitro Franz cell permeation test ((Phoenix DB-6, Teledyne, US) 400rpm, 37°C 조건)에 장착하고 제조예 2에서 제조된 실시예 1 및 비교예 1 각각의 마이크로니들 패치를 부착하여 0.5분이 경과한 후에 마이크로니들 패치를 제거한 후 각각 0, 1, 24 hr의 샘플링 시간에 등피부를 취하여 표면을 알코올 솜으로 닦아내고, HPLC 이동상으로 진탕 혼합 추출하고 추출액의 상등액을 취하여 HPLC 정량 분석하여 그 결과를 표 8에 나타냈다.

[98] [표8]

단위: %	실시예 1	비교예 1
초기	100.0	100.0
1hr	30.9	16.3
24hr	25.2	3.3

[99] 표 9에 나타낸 바와 같이, 24시간까지 경과 후 실시예 1의 표면개질된 미립구를 포함하는 마이크로니들 패치를 사용한 경우, 류프롤라이드의 피하 잔존량은 초기 대비 25.2%로 높게 잔류되었으나, 비교예 1의 매끄러운 표면의 미립구를 포함하는 마이크로니들 패치를 사용한 경우, 류프롤라이드의 피하 잔존량은 초기 대비 3.3%로 잔류량이 매우 낮았다.

[100] 삽입된 미립구는 피부 탄성으로 인해서 피하에서 제거될 수 있는데, 실시예 1의 표면개질 미립구는 표면 거칠기로 인해서 비교예 1의 매끄러운 표면의 미립구에 비하여 피하에서 이탈하지 않아서 체내 체류 지속성이 높은 것으로 확인된다. 따라서 본 발명에 따른 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들은 체내 체류 지속성이 증진되어 결과적으로 미립구 내의 호르몬의 지속효 (서방성 효과)가 달성됨을 알 수 있다.

[101] [부호의 설명]

[102] 10: 마이크로니들

[103] 11: 니들부

[104] 12: 매트리스층

[105] 20: 점착제층

[106] 30: 보호필름

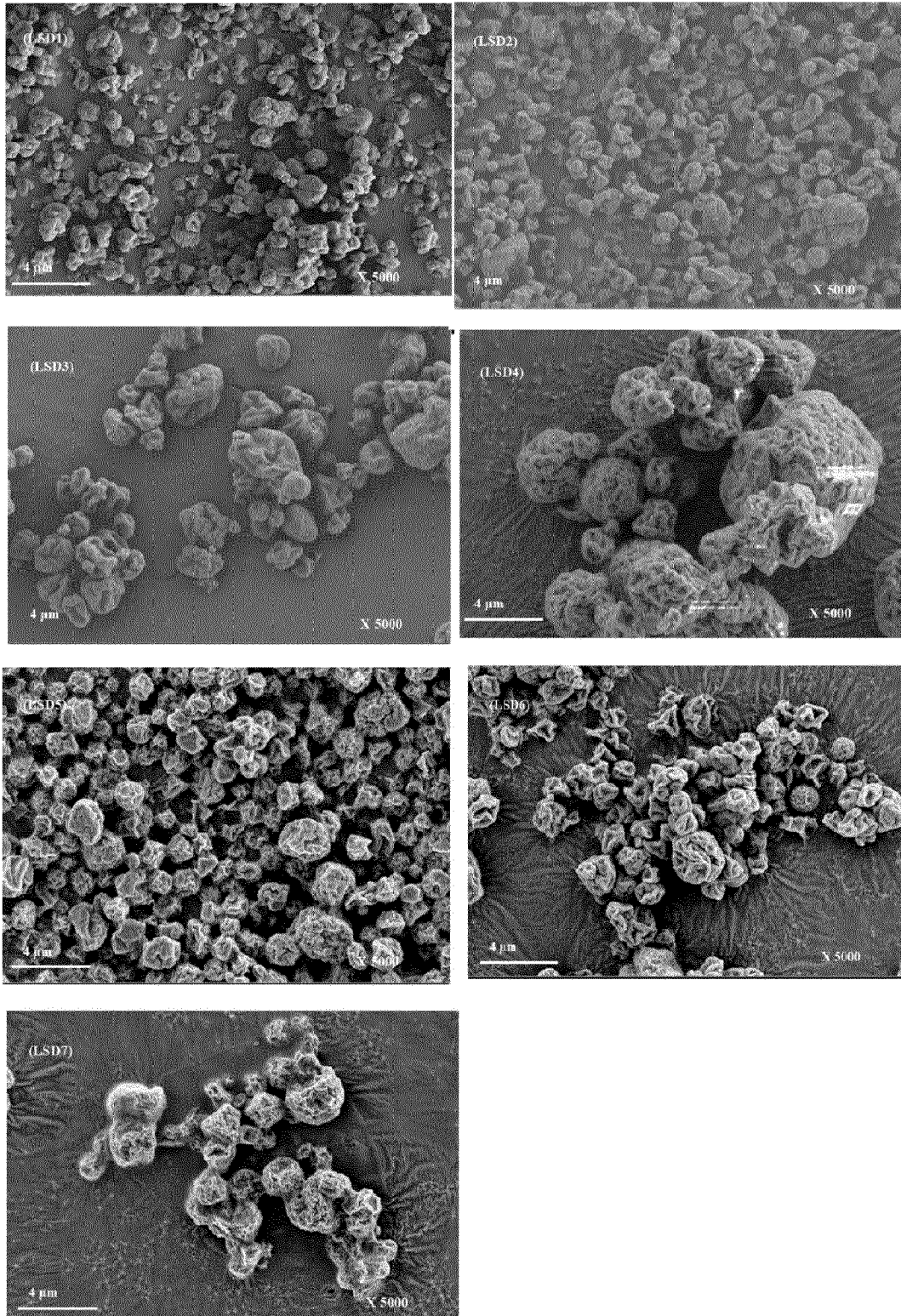
[107] 100: 마이크로니들 패치

청구범위

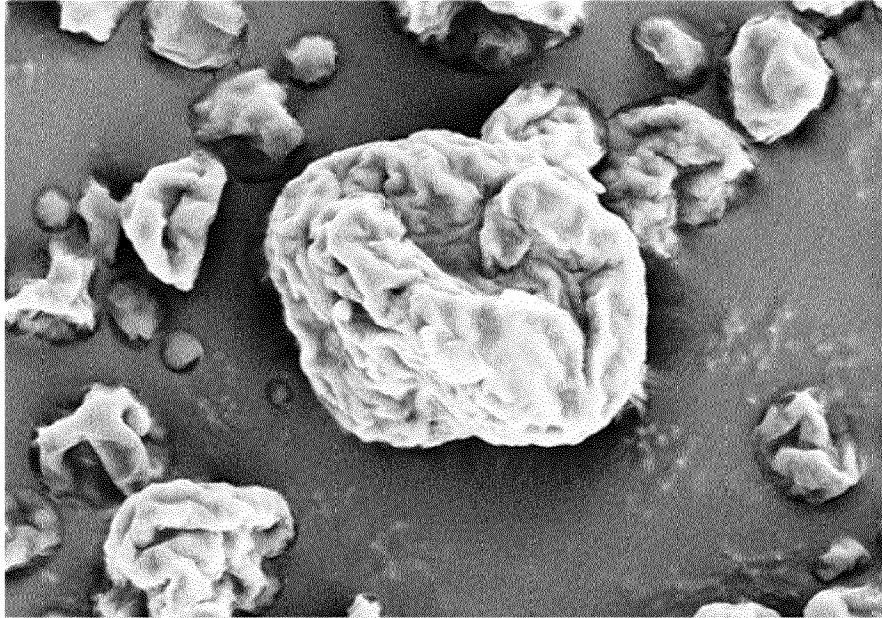
- [청구항 1] 약물을 함유하는 표면개질미립구를 포함하는 마이크로니들로, 상기 약물은 호르몬이고, 상기 표면개질미립구는 딥플(dimple) 구조 또는 주름의 홈이 생성되어 있는 표면을 갖는 생분해성 미립구이며, 상기 마이크로니들은 피부 내에서 용해성이고 증진된 체내 체류 지속성을 갖는 것인 마이크로니들.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 호르몬은 성호르몬, 성장호르몬, 부갑상선호르몬, 인간 융모 성선 자극 호르몬, 황체 형성 (leutinizing) 호르몬, 갑상선자극호르몬, 여포자극호르몬, 생식샘자극호르몬, 뇌하수체 호르몬, 부신피질자극호르몬, 인슐린, 연어 칼시토닌, 글루카곤, 에스트로젠, 파라티로이드, 테소게스트렐, 에티닐에스트라디올, 테스토스테론, 옥시토신, 프로락틴, 엔도르핀, 색소세포자극호르몬, 티록신, 삼아이오딘티로닌, 소마토스타틴, 아드레날린, 글루코코르티코이드, 안드로젠, 알도스테론, 프로게스테론, 펠라토닌, 안지오텐시노젠, 가스트린, 소마토스타틴, 그렐린, 세크레틴, 콜레시스토키닌, 레닌, 아데노신, 고나도트로핀, hCG, hPL, 랩틴, 이들의 유사체 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 하나 이상인 것인 마이크로니들.
- [청구항 3] 제 2항에 있어서, 상기 호르몬은 류프롤라이드인 것인 마이크로니들.
- [청구항 4] 제 1항에 있어서, 상기 미립구의 평균 크기는 $50\mu\text{m}$ 이하인 것인 마이크로니들.
- [청구항 5] 제 1항에 있어서, 상기 미립구는 용매 증발법, 분무건조법 및 초음파 파쇄법 중 어느 하나의 방법에 의해 제조되는 것인 마이크로니들.
- [청구항 6] 제 5항에 있어서, 분무건조법은,
i) 호르몬 및 계면활성 생분해성 고분자를 유기 용매에 용해하여 유상을 준비하는 단계; 및
ii) 상기 유상을 분무 건조하여 표면이 개질된 미립구를 얻는 단계를 포함하는 것인 마이크로니들.
- [청구항 7] 제 6항에 있어서, 계면활성 생분해성 고분자는 트윈계열, 폴록사머류, 폴리락테이트-코-글라이콜레이트(PLGA), 폴리(D,L-락트산)(PDLA), 및 폴리D,L-락트산-폴리카프로락톤의공중합체중 어느 하나이고, 수용성 고분자는 폴리비닐아세테이트(PVA), 폴리아크릴산(PAA), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리아크릴아마이드(PAM), 폴리에틸렌옥사이드(PEG), 폴리스베이트(Tween) 및 폴록사머(Poloxamer) 중 어느 하나인 것인 마이크로니들.
- [청구항 8] 제 6항에 있어서, 유상에서 고형분 비율이 0.6 ~ 1.3 % (w/w)이고, 호르몬 : 계면활성 생분해성 고분자의 중량비는 1:4 내지 1 : 8 이며, 분무건조기의

- 입구 온도가 60°C ~ 80°C인 것인 마이크로니들.
- [청구항 9] 제 1항에 있어서, 마이크로니들을 형성하는 용해성 재료는 알긴산, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 히알루론산, 콘드로이친(설페이트), 덱스트란(설페이트), 피브린, 아가로스, 폴루란, 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리비닐알콜(PVA), 비닐피롤리돈-비닐아세테이트공중합체, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리알콜, 시클로덱스트린, 덱스트린, 트레할로스, 포도당, 과당, 녹말, 수크로스, 글루코스, 말토스, 락토스, 락툴로스, 프락토스, 투라노스, 멜리토스, 멜레지토스, 덱스트란, 솔비톨, 만니톨, 크실리톨, 이들의 유도체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인 마이크로니들.
- [청구항 10] 제 9항에 있어서, 마이크로니들을 형성하는 용해성 재료는 알긴산 및 트레할로스의 혼합물인 것인 마이크로니들.
- [청구항 11] 제 1항에 있어서, 마이크로니들의 니들부의 모양은 원뿔형, 피라미드형, 스피어형, 단두형 쐐기형, 칼날형 중 어느 하나인 것인 마이크로니들.
- [청구항 12] 제 1항에 있어서, 마이크로니들의 니들부의 길이는 500 내지 1000 μm 인 것인 마이크로니들.
- [청구항 13] 제 1항에 따른 마이크로니들의 제조방법으로, 상기 방법은
- a) 용해성 재료를 물에 녹여 제1 용액을 형성하는 단계,
 - b) 약물을 함유하는 표면개질 미립구를 제조하는 단계,
 - c) 제1 용액과 상기 표면개질 미립구를 혼합하고 균질화시켜 혼합 용액을 만드는 단계,
 - d) 음각의 마이크로니들 몰드에 상기 혼합 용액을 채우는 단계, 및
 - e) 채워진 혼합 용액을 건조시켜 몰드에서 분리하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [청구항 14] 제 13항에 있어서, 단계 c)에서 제1 용액 100 중량부에 대하여 표면개질 미립구를 0.1 ~ 20 중량부로 혼합하는 것인 마이크로니들의 제조방법.
- [청구항 15] 제 13항에 있어서, 상기 표면개질 미립구는 주름의 홈이 생성되어 있는 표면을 갖는 생분해성 미립구이며, 상기 약물은 류프롤라이드인 것인 마이크로니들의 제조방법.
- [청구항 16] 제 1항에 따른 호르몬을 함유하는 표면개질 미립구를 포함하는 마이크로니들을 포함하는 마이크로니들 경피 패치.
- [청구항 17] 제 16항에 있어서, 상기 호르몬은 류프롤라이드인 마이크로니들 경피 패치.
- [청구항 18] 제 17항에 있어서, 전립선암, 유방암, 자궁내막증, 자궁근종, 성조숙증의 치료 및 개선용인 마이크로니들 경피 패치.

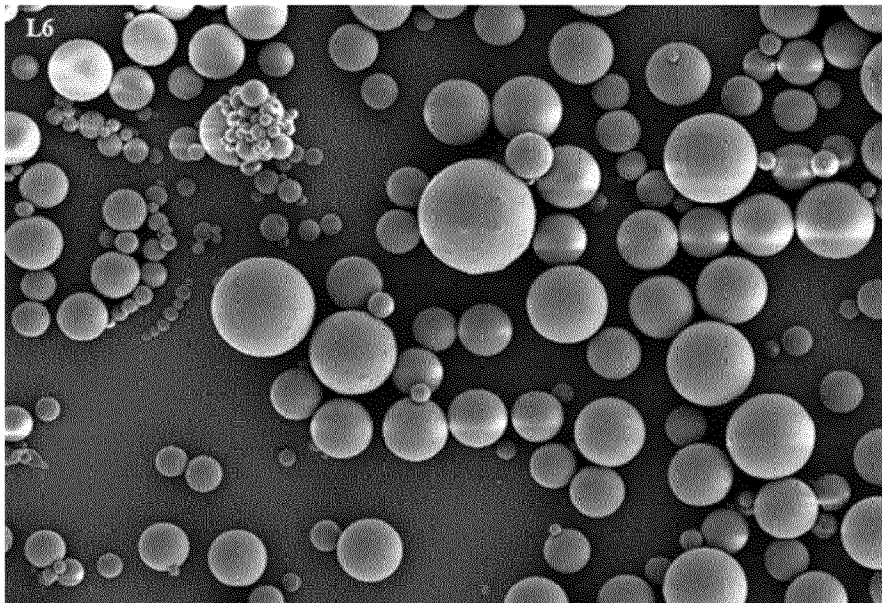
[도1]



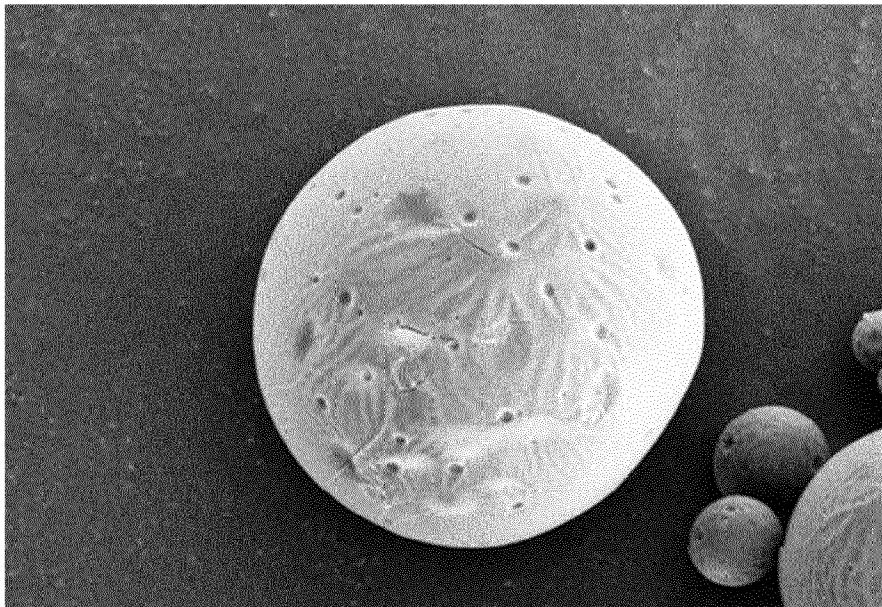
[도2]



[도3]



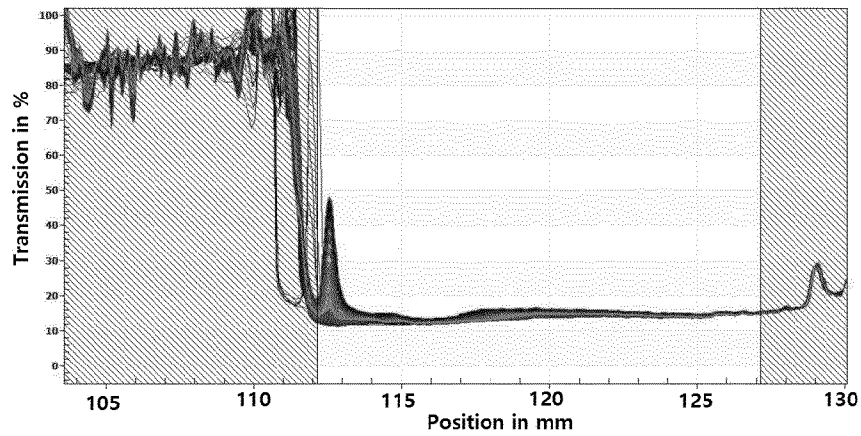
[도4]



[도5a]

SOP

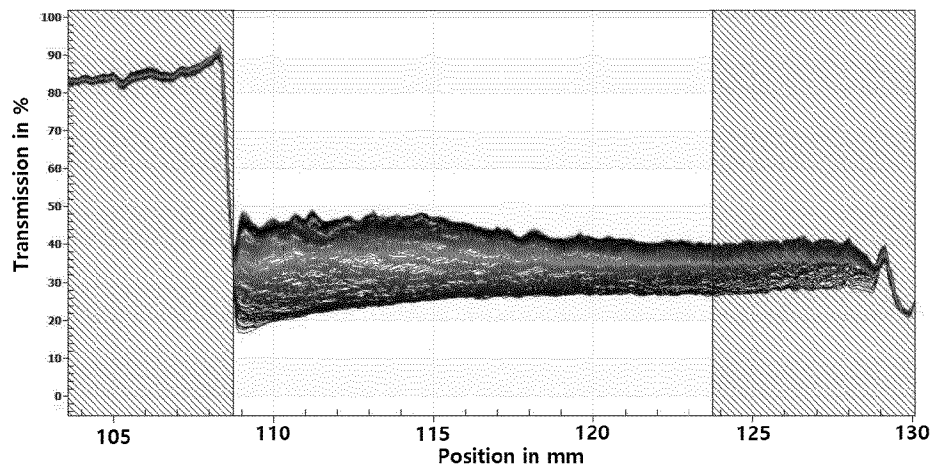
#	Profiles	Interval	Speed	Light Factor	Temperature
1	300	10s	300 RPM	1.00	25.0°C



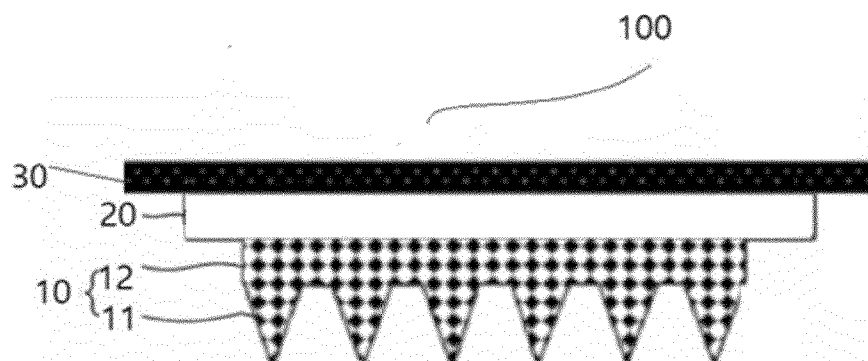
[도5b]

SOP

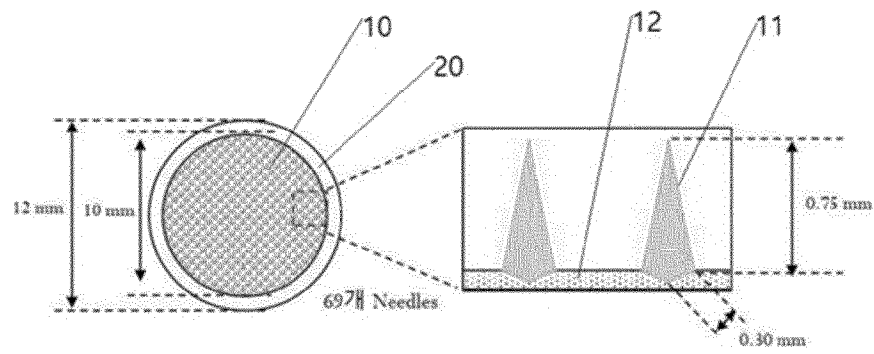
#	Profiles	Interval	Speed	Light Factor	Temperature
1	300	10s	300 RPM	1.00	25.0°C



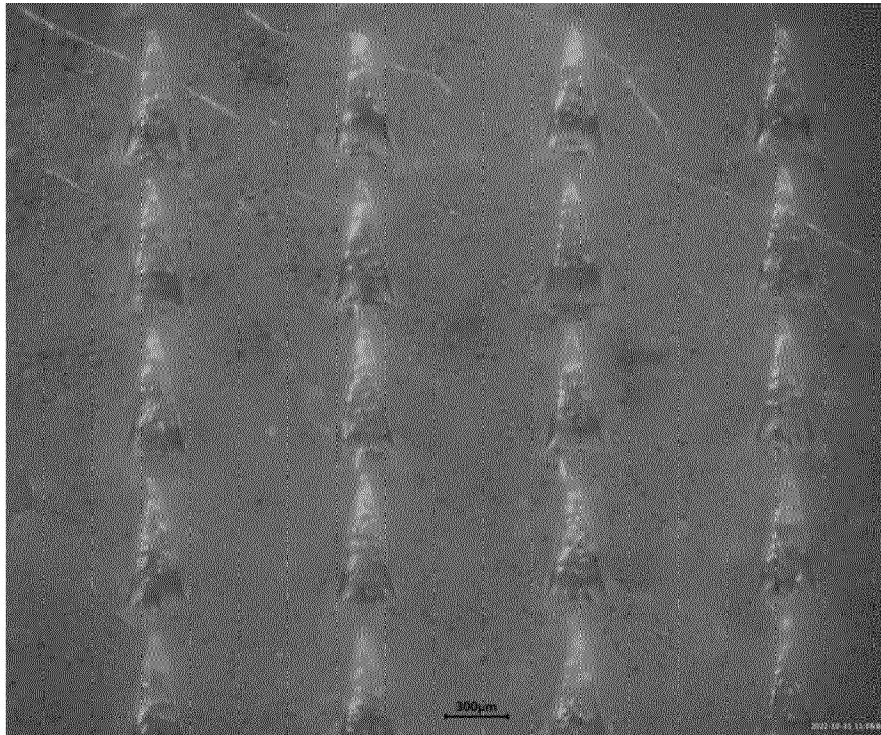
[도6a]



[도6b]



[도7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/018362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 9/00(2006.01)i; A61K 9/16(2006.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 38/09(2006.01)i; A61M 37/00(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 9/00(2006.01); A61K 38/29(2006.01); A61K 39/00(2006.01); A61M 37/00(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 호르몬(hormone), 류프롤라이드(leuprolide), 표면개질미립구(surface modified microsphere), 마이크로니들(microneedle), 딩플(dimple), 주름(wrinkle), 분무건조(spray drying)																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>KR 10-1549086 B1 (SMALL'LAB CO., LTD.) 02 September 2015 (2015-09-02) See abstract; paragraphs [0026], [0028], [0033], [0036], [0037], [0043]-[0046], [0050], [0051] and [0059]-[0061]; claims 1, 8 and 11; and figures 1a, 2a, 6a and 6b.</td> <td>1,2,4,5,9-14,16</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>3,6-8,15,17,18</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>SHI, Nian-Qiu et al. Microencapsulation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist in poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres by spray-drying. Journal of Controlled Release. 2020, vol. 321, pp. 756-772. See abstract; page 757, left column-page 758, left column and page 763, right column; table 1; and figures 1 and 5.</td> <td>3,6-8,15,17,18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2008-0050580 A (THERAJECT, INC. et al.) 09 June 2008 (2008-06-09) See entire document.</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2014-0343499 A1 (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 20 November 2014 (2014-11-20) See entire document.</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	KR 10-1549086 B1 (SMALL'LAB CO., LTD.) 02 September 2015 (2015-09-02) See abstract; paragraphs [0026], [0028], [0033], [0036], [0037], [0043]-[0046], [0050], [0051] and [0059]-[0061]; claims 1, 8 and 11; and figures 1a, 2a, 6a and 6b.	1,2,4,5,9-14,16	Y		3,6-8,15,17,18	Y	SHI, Nian-Qiu et al. Microencapsulation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist in poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres by spray-drying. Journal of Controlled Release. 2020, vol. 321, pp. 756-772. See abstract; page 757, left column-page 758, left column and page 763, right column; table 1; and figures 1 and 5.	3,6-8,15,17,18	A	KR 10-2008-0050580 A (THERAJECT, INC. et al.) 09 June 2008 (2008-06-09) See entire document.	1-18	A	US 2014-0343499 A1 (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 20 November 2014 (2014-11-20) See entire document.	1-18
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	KR 10-1549086 B1 (SMALL'LAB CO., LTD.) 02 September 2015 (2015-09-02) See abstract; paragraphs [0026], [0028], [0033], [0036], [0037], [0043]-[0046], [0050], [0051] and [0059]-[0061]; claims 1, 8 and 11; and figures 1a, 2a, 6a and 6b.	1,2,4,5,9-14,16																		
Y		3,6-8,15,17,18																		
Y	SHI, Nian-Qiu et al. Microencapsulation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist in poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres by spray-drying. Journal of Controlled Release. 2020, vol. 321, pp. 756-772. See abstract; page 757, left column-page 758, left column and page 763, right column; table 1; and figures 1 and 5.	3,6-8,15,17,18																		
A	KR 10-2008-0050580 A (THERAJECT, INC. et al.) 09 June 2008 (2008-06-09) See entire document.	1-18																		
A	US 2014-0343499 A1 (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 20 November 2014 (2014-11-20) See entire document.	1-18																		
☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 27 February 2023		Date of mailing of the international search report 27 February 2023																		
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/018362

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OGUNJIMI, Abayomi T. et al. Design and characterization of spray-dried chitosan-naltrexone microspheres for microneedle-assisted transdermal delivery. <i>Pharmaceutics</i> . 2020, vol. 12, 496, pp. 1-19. See entire document.	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/018362

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-1549086	B1	02 September 2015	CN	105581975	A	18 May 2016
				CN	105581975	B	11 December 2020
				EP	3017841	A1	11 May 2016
				EP	3017841	B1	30 December 2020
				JP	2016-087474	A	23 May 2016
				JP	6169149	B2	26 July 2017
				KR	10-1618523	B1	04 May 2016
				US	10376615	B2	13 August 2019
				US	2016-0129164	A1	12 May 2016
KR	10-2008-0050580	A	09 June 2008	CN	101687094	A	31 March 2010
				CN	101687094	B	26 September 2012
				EP	1940459	A2	09 July 2008
				EP	1940459	A4	03 November 2010
				EP	1940459	B1	09 April 2014
				JP	2009-507573	A	26 February 2009
				JP	2012-110726	A	14 June 2012
				JP	2013-027742	A	07 February 2013
				JP	5161776	B2	13 March 2013
				KR	10-1264334	B1	14 May 2013
				US	2009-0035446	A1	05 February 2009
				WO	2007-030477	A2	15 March 2007
				WO	2007-030477	A3	28 May 2009
US	2014-0343499	A1	20 November 2014	CN	104080441	A	01 October 2014
				CN	104080441	B	28 February 2020
				CN	104080506	A	01 October 2014
				CN	104080506	B	08 March 2017
				EP	2785327	A1	08 October 2014
				EP	2785406	A1	08 October 2014
				EP	2785406	A4	21 October 2015
				KR	10-2014-0096151	A	04 August 2014
				KR	10-2014-0097454	A	06 August 2014
				KR	10-2143435	B1	11 August 2020
				KR	10-2143482	B1	11 August 2020
				US	10154957	B2	18 December 2018
				US	2014-0330198	A1	06 November 2014
				US	2017-0209367	A1	27 July 2017
				US	9623087	B2	18 April 2017
				US	9675675	B2	13 June 2017
				WO	2013-082418	A1	06 June 2013
				WO	2013-082427	A1	06 June 2013

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/00(2006.01)i; A61K 9/16(2006.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 38/09(2006.01)i; A61M 37/00(2006.01)i																				
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/00(2006.01); A61K 38/29(2006.01); A61K 39/00(2006.01); A61M 37/00(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 호르몬(hormone), 류프롤라이드(leuprolide), 표면개질미립구(surface modified microsphere), 마이크로니들(microneedle), 딩플(dimple), 주름(wrinkle), 분무건조(spray drying)																				
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>KR 10-1549086 B1 (주식회사 스볼랩) 2015.09.02 요약; 단락 [0026], [0028], [0033], [0036], [0037], [0043]-[0046], [0050], [0051], [0059]-[0061]; 청구항 1, 8, 11; 및 도면 1a, 2a, 6a, 6b 참조.</td> <td>1,2,4,5,9-14,16</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>3,6-8,15,17,18</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>SHI, NIAN-QIU 등, "Microencapsulation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist in poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres by spray-drying", Journal of Controlled Release, 2020, 321권, 페이지 756-772 요약; 페이지 757, 좌측 컬럼-페이지 758, 좌측 컬럼; 페이지 763, 우측 컬럼; 표 1; 및 도면 1, 5 참조.</td> <td>3,6-8,15,17,18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2008-0050580 A (테라펙트, 인코포레이티드 등) 2008.06.09 전체 문헌 참조.</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2014-0343499 A1 (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 2014.11.20 전체 문헌 참조.</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	X	KR 10-1549086 B1 (주식회사 스볼랩) 2015.09.02 요약; 단락 [0026], [0028], [0033], [0036], [0037], [0043]-[0046], [0050], [0051], [0059]-[0061]; 청구항 1, 8, 11; 및 도면 1a, 2a, 6a, 6b 참조.	1,2,4,5,9-14,16	Y		3,6-8,15,17,18	Y	SHI, NIAN-QIU 등, "Microencapsulation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist in poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres by spray-drying", Journal of Controlled Release, 2020, 321권, 페이지 756-772 요약; 페이지 757, 좌측 컬럼-페이지 758, 좌측 컬럼; 페이지 763, 우측 컬럼; 표 1; 및 도면 1, 5 참조.	3,6-8,15,17,18	A	KR 10-2008-0050580 A (테라펙트, 인코포레이티드 등) 2008.06.09 전체 문헌 참조.	1-18	A	US 2014-0343499 A1 (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 2014.11.20 전체 문헌 참조.	1-18
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항																		
X	KR 10-1549086 B1 (주식회사 스볼랩) 2015.09.02 요약; 단락 [0026], [0028], [0033], [0036], [0037], [0043]-[0046], [0050], [0051], [0059]-[0061]; 청구항 1, 8, 11; 및 도면 1a, 2a, 6a, 6b 참조.	1,2,4,5,9-14,16																		
Y		3,6-8,15,17,18																		
Y	SHI, NIAN-QIU 등, "Microencapsulation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist in poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres by spray-drying", Journal of Controlled Release, 2020, 321권, 페이지 756-772 요약; 페이지 757, 좌측 컬럼-페이지 758, 좌측 컬럼; 페이지 763, 우측 컬럼; 표 1; 및 도면 1, 5 참조.	3,6-8,15,17,18																		
A	KR 10-2008-0050580 A (테라펙트, 인코포레이티드 등) 2008.06.09 전체 문헌 참조.	1-18																		
A	US 2014-0343499 A1 (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 2014.11.20 전체 문헌 참조.	1-18																		
☒ 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 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌																				
국제조사의 실제 완료일 2023년02월27일 (27.02.2023)		국제조사보고서 발송일 2023년02월27일 (27.02.2023)																		
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373																		

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	OGUNJIMI, ABAYOMI T. 등, “Design and characterization of spray-dried chitosan-naltrexone microspheres for microneedle-assisted transdermal delivery”, Pharmaceutics, 2020, 12권, 496, 페이지 1-19 전체 문헌 참조.	1-18

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1549086 B1	2015/09/02	CN 105581975 A	2016/05/18
		CN 105581975 B	2020/12/11
		EP 3017841 A1	2016/05/11
		EP 3017841 B1	2020/12/30
		JP 2016-087474 A	2016/05/23
		JP 6169149 B2	2017/07/26
		KR 10-1618523 B1	2016/05/04
		US 10376615 B2	2019/08/13
		US 2016-0129164 A1	2016/05/12
KR 10-2008-0050580 A	2008/06/09	CN 101687094 A	2010/03/31
		CN 101687094 B	2012/09/26
		EP 1940459 A2	2008/07/09
		EP 1940459 A4	2010/11/03
		EP 1940459 B1	2014/04/09
		JP 2009-507573 A	2009/02/26
		JP 2012-110726 A	2012/06/14
		JP 2013-027742 A	2013/02/07
		JP 5161776 B2	2013/03/13
		KR 10-1264334 B1	2013/05/14
		US 2009-0035446 A1	2009/02/05
		WO 2007-030477 A2	2007/03/15
		WO 2007-030477 A3	2009/05/28
US 2014-0343499 A1	2014/11/20	CN 104080441 A	2014/10/01
		CN 104080441 B	2020/02/28
		CN 104080506 A	2014/10/01
		CN 104080506 B	2017/03/08
		EP 2785327 A1	2014/10/08
		EP 2785406 A1	2014/10/08
		EP 2785406 A4	2015/10/21
		KR 10-2014-0096151 A	2014/08/04
		KR 10-2014-0097454 A	2014/08/06
		KR 10-2143435 B1	2020/08/11
		KR 10-2143482 B1	2020/08/11
		US 10154957 B2	2018/12/18
		US 2014-0330198 A1	2014/11/06
		US 2017-0209367 A1	2017/07/27
		US 9623087 B2	2017/04/18
		US 9675675 B2	2017/06/13
		WO 2013-082418 A1	2013/06/06
		WO 2013-082427 A1	2013/06/06