



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0037389
(43) 공개일자 2010년04월09일

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01) *A61K 9/10* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0096699

(22) 출원일자 2008년10월01일

심사청구일자 2008년10월01일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울 서대문구 신촌동 134 연세대학교

(72) 발명자

정형일

서울특별시 은평구 신사동 현대 1차 아파트
101-905호

이광

서울특별시 노원구 중계동 중계무지개아파트
212-1003

(74) 대리인

양부현, 김승진

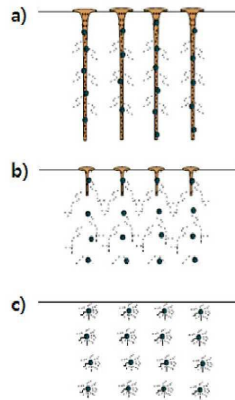
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 다중 약물방출조절이 가능한 솔리드 마이크로구조체 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 생체적합성/생분해성 물질에 마이크로파티클 또는 나노파티클 및/또는 에멀전 제형의 약물운반체를 혼합하여 다중 약물방출조절이 가능한 솔리드 마이크로구조체를 제조하는 방법 및 이에 의해 제조된 솔리드 마이크로구조체에 관한 것이다.

대표도 - 도10



특허청구의 범위

청구항 1

다음의 단계를 포함하는 약물방출 솔리드 마이크로구조체의 제조방법:

- (a) 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질을 준비하는 단계;
- (b) 상기 (a)의 생체적합성/생분해성 물질 및 약물을 혼합하는 단계로서, 상기 약물은 마이크로파티클, 나노파티클 및 에멀전 제형으로 내입(incorporation)되어 있으며; 그리고,
- (c) 상기 (b)의 혼합물을 이용하여 약물운반체가 포함된 솔리드 마이크로구조체를 제조하는 단계.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질은 폴리에스테르, 폴리하이드록시알카노에이트(PHAs), 폴리(α -하이드록시엑시드), 폴리(β -하이드록시엑시드), 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-발러레이트; PHBV), 폴리(3-하이드록시프로피리오네이트; PHP), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트; PHH), 폴리(4-하이드록시엑시드), 폴리(4-하이드록시부티레이트), 폴리(4-하이드록시발러레이트), 폴리(4-하이드록시헥사노에이트), 폴리(에스테르아마이드), 폴리카프로락톤, 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리엔하이드라이드, 폴리(글리콜산-co-트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(타이로신 카보네이트), 폴리카보네이트, 폴리(타이로신 아릴레이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠스, PHA-PEG, 폴리비닐피롤리돈, 폴리부타디엔, 폴리하이드록시부티르산, 폴리메틸 메타크릴레이트(polymethyl methacrylate), 폴리메타크릴산 에스테르(polymethacrylic acid ester), 폴리프로필렌, 폴리스틸렌, 폴리비닐 아세탈 디에틸아미노 아세테이트(polyvinyl acetal diethylamino acetate), 폴리비닐 아세테이트(polyvinyl acetate), 폴리비닐 알코올(polyvinyl alcohol), 폴리비닐부티랄(polyvinyl butyral), 폴리비닐포말(polyvinyl formal), 염화비닐-프로필렌-비닐아세테이트(vinylchloride-propylene-vinylacetate) 공중합체, 염화비닐-비닐아세테이트(vinylchloride-vinylacetate) 공중합체, 쿠마로네인덴 폴리머(cumaroneindene polymer), 디부틸아미노하이드록시프로필 에테르(dibutylaminohydroxypropyl ether), 에틸렌-비닐아세테이트(ethylene-vinylacetate) 공중합체, 글리세롤 디스테아레이트(glycerol distearate), 2-메틸-5-비닐피리딘 메타크릴레이트-메타크릴산(2-methyl-5-vinylpyridine methacrylate-methacrylic acid) 공중합체, 히알루론산, 미리스트산(myristic acid), 팔미트산, 스테아르산, 베헤르산(behenic acids), 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스, 텍스트란, 글루코만난, 글루코사민, 키토산, 헤파린, 알기네이트, 이눌린, 녹말, 글리코젠, 키틴, 콘드로이틴, 텍스트린, 케라틴 설페이트(keratan sulfate), 우지(beef tallow), 고래 왁스(whale wax), 밀랍, 파라핀 왁스 및 캐스터 왁스(castor wax)로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 생체적합성/생분해성 물질은 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스, 텍스트란, 글루코만난, 글루코사민, 키토산, 헤파린, 알기네이트, 이눌린, 녹말 또는 글리코젠인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 약물을 포함하는 마이크로파티클 또는 나노파티클은 폴리에스테르, 폴리하이드록시알카노에이트(PHAs), 폴리(α -하이드록시엑시드), 폴리(β -하이드록시엑시드), 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-발러레이트; PHBV), 폴리(3-하이드록시프로피리오네이트; PHP), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트; PHH), 폴리(4-하이드록시엑시드), 폴리(4-하이드록시부티레이트), 폴리(4-하이드록시발러레이트), 폴리(4-하이드록시헥사노에이트), 폴리(에스테르아마이드), 폴리카프로락톤, 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리엔하이드라이드, 폴리(글리콜산-co-트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(타이로신 카보네이트), 폴리카보네이트, 폴리(타이로신 아릴레이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠스, PHA-PEG, 폴리비닐피롤리돈, 폴리부타디엔, 폴리하이드록시부티르산, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리메타크릴산 에스테르, 폴리프로필렌, 폴리스틸렌, 폴리비닐

아세탈 디에틸아미노 아세테이트, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐부티랄, 폴리비닐포말, 염화비닐-프로필렌-비닐아세테이트 공중합체, 염화비닐-비닐아세테이트 공중합체, 쿠마로네인텐 폴리머, 디부틸아미노하이드록시프로필 에테르, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 글리세롤 디스테아레이트, 2-메틸-5-비닐피리딘 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 히알루론산, 미리스산, 팔미트산, 스테아르산, 베헤르산, 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스, 텍스트란, 글루코만난, 글루코사민, 키토산, 헤파린, 알기네이트, 이눌린, 녹말, 글리코젠, 키틴, 콘드로이틴, 텍스트린, 케라탄 설페이트, 우지, 고래 왁스, 밀랍, 파라핀 왁스 및 캐스터 왁스로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질은 상기 마이크로파티클 또는 나노파티클과 다른 물질인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 솔리드 마이크로구조체는 약물운반체로서 마이크로파티클 또는 나노파티클과 에멀전을 모두 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질은 약물을 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 6 항에 있어서, 상기 마이크로파티클 또는 나노파티클에 포함되어 있는 약물과 에멀전에 포함되어 있는 약물은 서로 다른 속도로 방출되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 7 항에 있어서, 상기 마이크로구조체의 골격 물질에 포함되어 있는 약물과 마이크로파티클, 나노파티클 또는 에멀전에 포함되어 있는 약물은 서로 다른 속도로 방출되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제 6 항에 있어서, 상기 마이크로구조체의 골격, 마이크로파티클 또는 나노파티클, 그리고 에멀전에는 서로 다른 종류의 약물이 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 상기 마이크로구조체는 마이크로니들, 마이크로스파이크, 마이크로블레이드, 마이크로나이프, 마이크로파이버, 마이크로프로브, 마이크로발브(microbarb), 마이크로어레이 또는 마이크로전극인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질에 약물을 포함하는 마이크로파티클, 나노파티클 및 에멀전 제형으로 구성된 군으로부터 선택되는 최소 1종의 약물 운반체가 내입되어 있는 약물방출 솔리드 마이크로구조체.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질은 폴리에스테르, 폴리하이드록시알카노에이트(PHAs), 폴리(α -하이드록시엑시드), 폴리(β -하이드록시엑시드), 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-발러레이트; PHBV), 폴리(3-하이드록시프로피리오네이트; PHP), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트; PHH), 폴리(4-하이드록시엑시드), 폴리(4-하이드록시부티레이트), 폴리(4-하이드록시발러레이트), 폴리(4-하이드록시헥사노에이트), 폴리(에스테르아마이드), 폴리카프로락톤, 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리엔하이드라이드, 폴리(글리콜산-co-트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 폴리사이아

노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(타이로신 카보네이트), 폴리카보네이트, 폴리(타이로신 아릴레이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠스, PHA-PEG, 폴리비닐피롤리돈, 폴리부타디엔, 폴리하이드록시부티르산, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리메타크릴산 에스테르, 폴리프로필렌, 폴리스틸렌, 폴리비닐 아세탈 디에틸아미노 아세테이트, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐부티랄, 폴리비닐포말, 염화비닐-프로필렌-비닐아세테이트 공중합체, 염화비닐-비닐아세테이트 공중합체, 쿠마로네인텐 폴리머, 디부틸아미노하이드록시프로필 에테르, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 글리세롤 디스테아레이트, 2-메틸-5-비닐피리딘 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 히알루론산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 베헤르산, 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스, 텍스트란, 글루코만난, 글루코사민, 키토산, 헤파린, 알기네이트, 이눌린, 녹말, 글리코젠, 키틴, 콘드로이틴, 텍스트린, 케라탄 설페이트, 우지, 고래 왁스, 밀랍, 파라핀 왁스 및 캐스터 왁스로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 마이크로구조체.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 생체적합성/생분해성 물질은 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스, 텍스트란, 글루코만난, 글루코사민, 키토산, 헤파린, 알기네이트, 이눌린, 녹말 또는 글리코젠인 것을 특징으로 하는 마이크로구조체.

청구항 15

제 12 항에 있어서, 상기 약물을 포함하는 마이크로파티클 또는 나노파티클은 폴리에스테르, 폴리하이드록시알카노에이트(PHAs), 폴리(α -하이드록시엑시드), 폴리(β -하이드록시엑시드), 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-발러레이트; PHBV), 폴리(3-하이드록시프로피리온에이트; PHP), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트; PHH), 폴리(4-하이드록시엑시드), 폴리(4-하이드록시부티레이트), 폴리(4-하이드록시발러레이트), 폴리(4-하이드록시헥사노에이트), 폴리(에스테르아마이드), 폴리카프로락톤, 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리언하이드라이드, 폴리(글리콜산-co-트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(타이로신 카보네이트), 폴리카보네이트, 폴리(타이로신 아릴레이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠스, PHA-PEG, 폴리비닐피롤리돈, 폴리부타디엔, 폴리하이드록시부티르산, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리메타크릴산 에스테르, 폴리프로필렌, 폴리스틸렌, 폴리비닐 아세탈 디에틸아미노 아세테이트, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐부티랄, 폴리비닐포말, 염화비닐-프로필렌-비닐아세테이트 공중합체, 염화비닐-비닐아세테이트 공중합체, 쿠마로네인텐 폴리머, 디부틸아미노하이드록시프로필 에테르, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 글리세롤 디스테아레이트, 2-메틸-5-비닐피리딘 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 히알루론산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 베헤르산, 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스, 텍스트란, 글루코만난, 글루코사민, 키토산, 헤파린, 알기네이트, 이눌린, 녹말, 글리코젠, 키틴, 콘드로이틴, 텍스트린, 케라탄 설페이트, 우지, 고래 왁스, 밀랍, 파라핀 왁스 및 캐스터 왁스로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 마이크로구조체.

청구항 16

제 12 항에 있어서, 상기 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질은 상기 마이크로파티클 또는 나노파티클과 다른 물질인 것을 특징으로 하는 마이크로구조체.

청구항 17

제 12 항에 있어서, 상기 솔리드 마이크로구조체는 약물운반체로서 마이크로파티클 또는 나노파티클과 에멀전을 모두 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로구조체.

청구항 18

제 12 항에 있어서, 상기 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질은 약물을 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로구조체.

청구항 19

제 17 항에 있어서, 상기 마이크로파티클 또는 나노파티클에 포함되어 있는 약물과 에멀전에 포함되어 있는 약물은 서로 다른 속도로 방출되는 것을 특징으로 하는 마이크로구조체.

청구항 20

제 18 항에 있어서, 상기 마이크로구조체의 골격 물질에 포함되어 있는 약물과 마이크로파티클, 나노파티클 또는 에멀전에 포함되어 있는 약물은 서로 다른 속도로 방출되는 것을 특징으로 하는 마이크로구조체.

청구항 21

제 17 항에 있어서, 상기 마이크로구조체의 골격, 마이크로파티클 또는 나노파티클, 그리고 에멀전에는 서로 다른 종류의 약물이 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 마이크로구조체.

청구항 22

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항의 제조방법에 따라 제조된 마이크로구조체.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 다중 약물방출조절이 가능한 생체적합성/생분해성 솔리드 마이크로구조체 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 질병의 치료를 위한 수많은 약물 및 치료제 등이 개발 되었지만 약물을 신체 내로 전달함에 있어서, 생물학적 장벽(biological barrier, 예를 들어, 피부, 구강점막 및 뇌-혈관 장벽 등) 통과 문제 및 약물 전달의 효율 문제는 여전히 개선되어야 할 점으로 남아 있다.

[0003] 약물은 일반적으로 정제제형 또는 캡슐제형으로 경구투여 되지만, 수많은 약물들이 위장관에서 소화 또는 흡수되거나 간의 기전에 의하여 소실되는 등의 이유로 상기와 같은 투여 방법만으로는 유효하게 전달될 수 없다. 게다가, 몇몇 약물들은 장의 점막을 통과하여 유효하게 확산될 수 없다. 또한 환자의 순응도 역시 문제가 된다(예를 들어, 특정 간격으로 약물을 복용해야 하거나, 약을 복용할 수 없는 중환자의 경우 등).

[0004] 약물전달에 있어서 또 다른 일반적인 기술은 종래의 주사바늘(needle)을 이용하는 것이다. 이 방법은 경구 투여에 비하여 효과적인 반면에, 주사부위에서의 통증 수반 및 피부의 국부적 손상, 출혈 및 주사부위에서의 질병 감염 등을 야기하는 문제점이 있다.

[0005] 상기와 같은 문제점들을 해결하기 위하여, 마이크로니들(microneedle)을 포함하는 여러 가지 마이크로구조체들이 개발 되었다.

[0006] 일반적으로 생분해성 솔리드 마이크로니들은 생체 내 약물 전달에 사용된다. 생분해성 솔리드 마이크로니들을 이용한 약물전달은 혈관 또는 림프관과 같은 생체 순환계(bio circulatory system)가 아닌 피부를 통한 경피성 약물전달(transdermal drug delivery)을 목적으로 한다. 따라서, 생분해성 솔리드 마이크로니들은 피부 관통 시 무통증 이어야 하며, 제작 과정에서 약물과 혼합하여 피부 관통 후 생체 내에서 녹아서 목적하는 부위로 약물을 전달 할 수 있는 생분해 능력이 있어야 한다. 또한, 10 내지 20 μm 의 피부 각질층(stratum corneum)을 관통할 수 있는 물리적 경도가 있어야 한다.

[0007] 생분해성 솔리드 마이크로니들은 나노 디바이스 앤드 시스템즈사에 의해 제안되었다(일본특허출원공개 제 2005154321호; 및 “Sugar Micro Needles as Transdermic Drug Delivery System”, *Biomedical Microdevices* 7:3, 185-188, 2005). 이와 같은, 흡수형 마이크로니들은 피부내로 삽입된 마이크로니들을 제거하지 않고 약물전달 또는 미용에 사용하고자 하는 것이다. 이 방법에서는, 주형에 말토스(maltose)와 약물을 혼합한 조성물 가하고 이를 응고시켜 마이크로니들을 제작하였다. 한편, 미국 조지아 대학의 프라우스니츠(Prausnitz)는 유리를 에칭하거나 포토리소그래피(photolithography)로 주형을 만들어 생분해성 폴리머 마이크로니들의 제작방법(Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery, *Journal of Controlled Release* 104, 51-66, 2005)을 제안된 바 있다. 상기 특허들은 마이크로니들을 흡수형으로 제작하여 약물을 피부내로 전달하는 것을 제시하고 있으나, 피부 관통시 통증을 수반하였다. 또한 주형제작의 기술적 한계로 인해, 무통증을 수반하는 적절한 상단부 직경을 지니면서, 효과적인 약물전달에 요구되는 수준의

길이 즉, 1 mm 이상의 길이를 지닌 마이크로니들을 제작하는 것이 어려웠으며, 고온의 제작온도에 따른 화학적 약물 탑재만 가능한 단점이 있었다.

[0008] 또한, 미국 조지아 대학의 프라우스니츠는 여러층의 생분해성 마이크로니들의 제작방법(국제특허출원 제 W002/064193호 및 “Polymer particle-based micromolding to fabricate novel microstructure” *Biomedical Microdevices* 9:223-234, 2007)을 제안하여 생분해성 플라스틱으로 제작된 마이크로파티클을 주형에 누른 후 녹여서 만든 마이크로니들 및 마이크로파티클 일부를 주형에 눌러 녹이고 그 위에 다른 물질을 주형에 넣고 눌러서 제작된 여러층의 마이크로니들을 제작하였다. 하지만 여러층의 마이크로니들은 하나의 마이크로니들보다 약하여 주형에서 분리 시 효과적으로 분리시키기 어려울 뿐만 아니라 피부 관통 시 부러질 가능성이 있었다. 또한, 주물 제작 방법의 한계 때문에 오로지 마이크로파티클을 이용한 한 가지 타입의 캡슐된 생분해성 마이크로니들만을 제작할 수밖에 없었으며, 여러 타입의 다중 약물방출조절이 가능한 생분해성 마이크로니들을 제작할 수 없어 약물전달의 다양성을 만족시키기 위하여 부족하였다.

[0009] 따라서 화학적, 생물학적 약물들의 형태 모두를 생분해성 마이크로니들로서 제작하는 방법 및 약물전달의 효율을 극대화하기 위한 약물방출조절이 가능한 생분해성 마이크로니들이 필요하며, 궁극적으로 여러 약물이 각각 약물방출조절을 할 수 있는 다중 약물방출조절이 가능한 생분해성 솔리드 마이크로니들에 대한 요구가 지속되어 왔다.

[0010] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0011] 본 발명자들은 드로잉 방법을 이용하여 외형과 경도에서 진보된 생분해성 솔리드 마이크로니들(PCT 출원 제 PCT/KR2007/003506호: A biodegradable solid type microneedle and methods for preparing it)을 제안한 이후 마이크로 단위의 직경, 충분한 유효 길이 및 경도를 가지면서 다중 약물방출조절이 가능한 마이크로구조체를 개발하고자 노력하였다. 그 결과 생체적합성/생분해성 물질에 마이크로파티클 또는 나노파티클 및/또는 에멀전 제형의 약물운반체를 혼합하여 제조한 솔리드 마이크로구조체가 상기의 특징을 갖는다는 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0012] 따라서, 본 발명의 목적은 수용성 및 지용성 약물, 미용성분 또는 고분자 물질 등을 다중 약물로서 혼합된 형태 또는 다중 약물방출이 가능하면서도 원하는 특성(예컨대, 유효길이, 상단부 직경 및 경도)을 갖는 솔리드 마이크로구조체의 제조방법을 제공하는 데 있다.

[0013] 본 발명의 다른 목적은 솔리드 마이크로구조체를 제공하는 데 있다.

[0014] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제 해결수단

[0015] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 솔리드 마이크로구조체의 제조방법을 제공한다:

[0016] (a) 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질을 준비하는 단계;

[0017] (b) 상기 (a)의 생체적합성/생분해성 물질 및 약물을 혼합하는 단계로서, 상기 약물은 마이크로파티클, 나노파티클 및 에멀전 제형으로 내입(incorporation)되어 있으며; 그리고,

[0018] (c) 상기 (b)의 혼합물을 이용하여 약물운반체가 포함된 솔리드 마이크로구조체를 제조하는 단계.

[0019] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 상술한 본 발명의 방법에 의해 제조된 솔리드 마이크로구조체를 제공한다.

[0020] 본 발명자들은 마이크로 단위의 직경, 충분한 유효 길이 및 경도를 가지면서 다중 약물방출조절이 가능한 마이크로구조체를 개발하고자 노력하였다. 그 결과 생체적합성/생분해성 물질에 마이크로파티클 또는 나노파티클 및/또는 에멀전 제형의 약물운반체를 혼합하여 상기의 장점을 가지는 신규한 솔리드 마이크로구조체를 개발하였

다. 본 발명에 따르면 종래 기술로 제작할 수 없었던 약물의 방출속도를 시간에 따라 조절하거나, 수용성 및 지용성 약물의 혼합형태, 미용성분 또는 고분자 물질 등을 추가하여 다중 약물로서 혼합된 형태 또는 다중 약물 방출이 가능하면서도 원하는 특성(예컨대, 유효길이, 상단부 직경 및 경도)을 갖는 솔리드 마이크로구조체를 제조할 수 있음을 확인하였다.

[0021] 본 발명의 방법을 각각의 단계에 따라 상세하게 설명하면 다음과 같다:

[0022] 단계 (a): 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질 준비

[0023] 마이크로구조체를 제조하기 위하여 본 발명에서 이용되는 물질은 생체적합성/생분해성 물질이다. 본 명세서에서 용어 “생체적합성 물질”은 실질적으로 인체에 독성이 없고 화학적으로 불활성이며 면역원성이 없는 물질을 의미한다. 본 명세서에서 용어 “생분해성 물질”은 생체 내에서 체액 또는 미생물 등에 의해서 분해될 수 있는 물질을 의미한다.

[0024] 이러한 생체적합성/생분해성 물질은 마이크로구조체의 골격을 이루게 되며, 바람직하게는 폴리하이드록시알카노에이트(PHAs), 폴리(α -하이드록시엑시드), 폴리(β -하이드록시엑시드), 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-발러레이트; PHBV), 폴리(3-하이드록시프로피리온에이트; PHP), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트; PHH), 폴리(4-하이드록시엑시드), 폴리(4-하이드록시부티레이트), 폴리(4-하이드록시발러레이트), 폴리(4-하이드록시헥사노에이트), 폴리(에스테르아마이드), 폴리카프로락톤, 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리언하이드라이드, 폴리(글리콜산-co-트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(타이로신 카보네이트), 폴리카보네이트, 폴리(타이로신 아릴레이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠스, PHA-PEG, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리부타디엔, 폴리하이드록시부티르산, 폴리메틸 메타크릴레이트(polymethyl methacrylate), 폴리메타크릴산 에스테르(polymethacrylic acid ester), 폴리프로필렌, 폴리스틸렌, 폴리비닐 아세탈 디에틸아미노 아세테이트(polyvinyl acetal diethylamino acetate), 폴리비닐 아세테이트(polyvinyl acetate), 폴리비닐 알코올(polyvinyl alcohol), 폴리비닐부티랄(polyvinyl butyral), 폴리비닐포말(polyvinyl formal), 염화비닐-프로필렌-비닐아세테이트(vinylchloride-propylene-vinylacetate) 공중합체, 염화비닐-비닐아세테이트(vinylchloride-vinylacetate) 공중합체, 쿠마로네인덴 폴리머(cumaroneindene polymer), 디부틸아미노하이드록시프로필 에테르(dibutylaminohydroxypropyl ether), 에틸렌-비닐아세테이트(ethylene-vinylacetate) 공중합체, 글리세롤 디스테아레이트(glycerol distearate), 2-메틸-5-비닐피리딘 메타크릴레이트-메타크릴산(2-methyl-5-vinylpyridine methacrylate-methacrylic acid) 공중합체, 히알루론산, 미리스트산(myristic acid), 팔미트산, 스테아르산, 베헤닉산(behenic acids), 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스, 텍스트란, 글루코만난, 글루코사민, 키토산, 헤파린, 알기네이트, 이눌린, 녹말, 글리코젠, 키틴, 콘드로이틴, 텍스트린, 케라탄 설페이트(keratan sulfate), 우지(beef tallow), 고래 왁스(whale wax), 밀랍, 파라핀 왁스 또는 캐스터 왁스(castor wax)이고, 보다 바람직하게는 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스, 텍스트란, 글루코만난, 글루코사민, 키토산, 헤파린, 알기네이트, 이눌린, 녹말 또는 글리코젠이며, 가장 바람직하게는 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스 또는 키토산이다. 생체적합성/생분해성 물질로 셀룰로오스 유도체를 이용하는 경우, 바람직하게는 셀룰로오스 폴리머, 보다 더 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시알킬 셀룰로오스(바람직하게는, 하이드록시에틸 셀룰로오스 또는 하이드록시프로필 셀룰로오스), 에틸 하이드록시에틸 셀룰로오스, 알킬셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스이며, 보다 더욱 더 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스이고, 가장 바람직하게는 카르복시메틸셀룰로오스이다.

[0025] 마이크로구조체의 골격을 이루는 생체적합성/생분해성 물질은 자체로 점성을 갖거나 다른 증점제(viscosity modifying agent)를 포함할 수 있다. 이러한 생체적합성/생분해성 물질의 점성은 포함되는 물질의 종류, 농도, 온도 또는 증점제의 첨가 등에 따라 다양하게 변화시킬 수 있으며, 본 발명의 목적에 적합하게 조절할 수 있다.

[0026] 예를 들어, 당업계에서 통상적으로 이용되는 증점제, 예컨대 히알루론산과 그의 염, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스 폴리머(cellulose polymer), 텍스트란, 젤라틴, 글리세린, 폴리에틸렌글리콜, 폴리소르베이트, 프로필렌글리콜, 포비돈, 카보머(carbomer), 가티검(gum ghatti), 구아검, 글루코만난, 글루코사민, 담마검(dammer resin), 렌넷카제인(rennet casein), 로커스트콩검(locust bean gum), 미소섬유상셀룰로오스(microfibrillated

cellulose), 사일리움씨드검(psyllium seed gum), 잔탄검, 아라비노갈락탄(arabino galactan), 아라비아검, 알긴산, 젤라틴, 젤란검(gellan gum), 카라기난, 카라야검(karaya gum), 커드란(curdlan), 키토산, 키틴, 타라검(tara gum), 타마린드검(tamarind gum), 트라가칸스검(tragacanth gum), 퍼셀레란(furcelleran), 펙틴(pectin) 또는 풀루란(pullulan)과 같은 증점제를 솔리드 마이크로구조체의 주성분, 예컨대 생체적합성/생분해성 물질에 첨가하여 본 발명에 적합하게 점성을 조절할 수 있다.

[0027] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 생체적합성/생분해성 물질은 적합한 용매에 용해되어 점성을 나타낸다.

[0028] 생체적합성/생분해성 물질을 제조하는 데 이용되는 용매는 특별하게 제한되지 않으며, 물, 탄소수 1-4의 무수 또는 함수 저급 알코올, 아세톤, 에틸 아세테이트, 클로로포름, 다이클로로메탄, 1,3-부틸렌글리콜, 헥산, 디에틸에테르 또는 부틸아세테이트가 용매로 이용될 수 있다.

[0029] 단계 (b): 생체적합성/생분해성 물질 및 약물의 혼합

[0030] 이어, 생체적합성/생분해성 물질 및 약물을 혼합하는 단계로서, 상기 약물은 마이크로파티클, 나노파티클 및 에멀전 제형으로 내입(incorporation)되도록 한다.

[0031] 본 명세서에서 용어 “마이크로파티클”은 약물이 캡슐화된 마이크로 크기의 미립구를 의미하며, “나노파티클”은 약물이 캡슐화된 나노 크기의 미립구를 의미한다. 본 명세서에서 용어 “에멀전 제형”은 솔리드 마이크로구조체의 골격물질인 생체적합성/생분해성 물질에 약물이 유화된 형태이다.

[0032] 솔리드 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질과 상기 제형에 내입된 약물은 다양한 방식으로 혼합할 수 있다.

[0033] 대표적인 세 가지 바람직한 구현예를 설명하면 다음과 같다:

[0034] 첫 번째 구현예에 따르면, 상기 생체적합성/생분해성 물질에 에멀전 제형만으로 혼합할 수 있다(참조: 도 1 내지 도 4). 에멀전 제형의 경우 솔리드 마이크로구조체의 골격물질인 생체적합성/생분해성 물질에 약물을 유화시키는 방법으로 당업계에 공지된 다양한 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 보다 상세하게는, 수중유(oil-in-water) 또는 유중수(water-in-oil) 에멀전 타입 및 다중 에멀전 타입 등으로 제조할 수 있다. 에멀전을 제조하는 방법은 바람직하게는 유화제 없이 생체적합성/생분해성물질 내에 직접 약물을 분산시켜 약물이 내포된 에멀전을 제작하거나, 천연 또는 합성된 다양한 유화제를 이용하여 약물을 포함시킬 수 있다. 유화제를 사용하는 경우, 보다 바람직하게는 천연 유화제로서 레시틴, 붕사, 스테아르산, 아미줄 소프트, 헬리오 젤, 밀랍, 쟁탄검, 이멀시파인웍스 또는 솔루빌라이저를 이용하여 안정화시킬 수 있으며, 합성유화제로서 수중유 에멀전용 유화제인 PEG-8 디라우레이트(PEG-8 dilaurate), PEG-150 디스테아레이트(PEG-150 distearate), PEG-8 스테아레이트, PEG-40 디스테아레이트, PEG-100 디스테아레이트 및 유중수 에멀전용 유화제인 솔비탄 스테아레이트(Sorbitan stearate), 솔비탄 올레이트(Sorbitan oleate), 솔비탄 세스키올레이트(Sorbitan sesquileate), 솔비탄 트리올레이트(Sorbitan trioleate) 등으로 구성된 군에서 선택하거나 이를 조합하여 약물이 내포된 에멀전을 제작하는 것이며, 가장 바람직하게는 유화제 없이 에멀전을 제작한다. 예컨대, 수용성 생체적합성/생분해성 물질에 지용성 약물을 호모게나이저로 수중유(W/O) 타입으로 에멀전화 하거나, 키토산 또는 생분해성 플라스틱과 같은 지용성 생체적합성/생분해성 물질에 수용성 약물을 호모게나이저로 유중수(O/W) 타입으로 에멀전화 하여 상기 혼합물을 제조할 수 있다. 또한, 다중 에멀전 방식을 이용하여 수용성 생체적합성/생분해성 물질과 수용성 약물의 혼합물에 지용성 약물과 수용성 약물의 유중수(W/O) 에멀전 용액을 2차 에멀전하여 수중유중수(W/O/W) 타입으로 에멀전화 하거나, 지용성 생체적합성/생분해성 물질과 지용성 약물의 혼합물에 수용성 약물과 지용성 약물의 수중유(O/W) 에멀전 용액을 2차 에멀전하여 유중수중수(O/W/O) 타입으로 에멀전화 하여 상기 혼합물을 제조할 수 있다. 에멀전을 제작하는 균질속도에 따라 제작되어지는 약물의 에멀전의 크기가 달라진다.

[0035] 두 번째 구현예에 따르면, 상기 생체적합성/생분해성 물질에 마이크로파티클 또는 나노파티클만을 약물운반체로 혼합할 수 있다(참조: 도 6 및 도 7). 생체적합성/생분해성 물질에 상기 파티클을 혼합하는 방법은 당업계에 공지된 다양한 방법을 이용하여 제작할 수 있다. 예컨대, 생체적합성/생분해성 물질에 다중 에멀전(multiple emulsion) 방법, 분산 드라이 방법 또는 파티클 침전 방법 등에 의하여 마이크로파티클 또는 나노파티클을 혼합할 수 있다.

[0036] 세 번째 구현예에 따르면, 상기 솔리드마이크로구조체는 약물운반체로서 마이크로파티클 또는 나노파티클과 에멀전(유중수, 수중유 또는 다중 에멀전 포함)을 모두 포함한다(참조: 도 8 및 도 9).

- [0037] 상기 생체적합성/생분해성 물질에 혼합되는 약물은 특별하게 제한되지 않는다. 예를 들어, 상기 약물은 화학 약물, 단백질 의약, 펩타이드 의약, 유전자 치료용 핵산 분자 및 나노입자 등을 포함한다.
- [0038] 본 발명에 이용될 수 있는 약물은 예를 들어, 항염증제, 진통제, 항관절염제, 진경제, 항우울증제, 항정신병 약물, 신경안정제, 항불안제, 마약길항제, 항과킨스질환 약물, 콜린성 아고니스트, 항암제, 항혈관신생억제제, 면역억제제, 항바이러스제, 항생제, 식욕억제제, 진통제, 항콜린제, 항히스타민제, 항편두통제, 호르몬제, 관상혈관, 뇌혈관 또는 말초혈관 확장제, 피임약, 항혈전제, 이노제, 항고혈압제, 심혈관질환 치료제, 미용성분(예컨대, 주름개선제, 피부노화 억제제 및 피부미백제) 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0039] 본 발명에 이용되는 단백질/펩타이드 의약은 특별하게 제한되지 않으며, 호르몬, 호르몬 유사체, 효소, 효소저해제, 신호전달단백질 또는 그 일부분, 항체 또는 그 일부분, 단쇄항체, 결합단백질 또는 그 결합도메인, 항원, 부착단백질, 구조단백질, 조절단백질, 독소단백질, 사이토카인, 전사조절 인자, 혈액 응고 인자 및 백신 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 보다 상세하게는, 상기 단백질/펩타이드 의약은 인슐린, IGF-1(insulin-like growth factor 1), 성장호르몬, 에리트로포이에틴, G-CSFs (granulocyte-colony stimulating factors), GM-CSFs (granulocyte/macrophage-colony stimulating factors), 인터페론 알파, 인터페론 베타, 인터페론 감마, 인터루킨-1 알파 및 베타, 인터루킨-3, 인터루킨-4, 인터루킨-6, 인터루킨-2, EGFs (epidermal growth factors), 칼시토닌(calcitonin), ACTH (adrenocorticotrophic hormone), TNF (tumor necrosis factor), 아토비스반(atobisban), 부세레린(buserelin), 세트로렉릭스(cetrorelix), 데스로레린(deslorelin), 데스모프레신(desmopressin), 디노르핀 A (dynorphin A) (1-13), 엘카토닌(elcatonin), 엘레이도신(eleidosin), 엠티피바타이드(eptifibatide), GHRH-II(growth hormone releasing hormone-II), 고나도레린(gonadorelin), 고세레린(goserelin), 히스트레린(histrelin), 류프로레린(leuprorelin), 라이프레신(lypressin), 옥트레오타이드(octreotide), 옥시토신(oxytocin), 피트레신(pitressin), 세크레틴(secretin), 신칼라이드(sincalide), 테르립프레신(terlipressin), 티모펜틴(thymopentin), 티모신(thymosine) α1, 트리프토폰레린(triptorelin), 바이발리루딘(bivalirudin), 카르베토신(carbetocin), 사이클로스포린, 엑세딘(exedine), 란레오타이드(lanreotide), LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone), 나파레린(nafarelin), 부갑상선 호르몬, 프람린타이드(pramlintide), T-20 (enfuvirtide), 타이말파신(thymalfasin) 및 지코노타이드를 포함한다.
- [0040] 상기 약물을 포함하는 마이크로파티클 또는 나노파티클은 바람직하게는, 폴리에스테르, 폴리하이드록시알카노에이트(PHAs), 폴리(α-하이드록시엑시드), 폴리(β-하이드록시엑시드), 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-발러레이트; PHBV), 폴리(3-하이드록시프로피리오네이트; PHP), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트; PHH), 폴리(4-하이드록시엑시드), 폴리(4-하이드록시부티레이트), 폴리(4-하이드록시발러레이트), 폴리(4-하이드록시헥사노에이트), 폴리(에스테르아마이드), 폴리카프로락톤, 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리엔하이드라이드, 폴리(글리콜산-co-트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(타이로신 카보네이트), 폴리카보네이트, 폴리(타이로신 아릴레이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠스, PHA-PEG, 폴리비닐피롤리돈, 폴리부타디엔, 폴리하이드록시부티르산, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리메타크릴산 에스테르, 폴리프로필렌, 폴리스틸렌, 폴리비닐 아세탈 디에틸아미노 아세테이트, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐부티랄, 폴리비닐포말, 염화비닐-프로필렌-비닐아세테이트 공중합체, 염화비닐-비닐아세테이트 공중합체, 쿠마로네인텐 폴리머, 디부틸아미노하이드록시프로필 에테르, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 글리세롤 디스테아레이트, 2-메틸-5-비닐피리딘 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 히알루론산, 미리스틴산, 팔미트산, 스테아르산, 베헤르산, 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스, 텍스트란, 글루코만난, 글루코사민, 키토산, 헤파린, 알기네이트, 이눌린, 녹말, 글리코젠, 키틴, 콘드로이틴, 텍스트린, 케라탄 설페이트, 우지, 고래 왁스, 밀랍, 파라핀 왁스 또는 캐스터 왁스로 제조될 수 있으며, 보다 바람직하게는 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스, 텍스트란, 글루코만난, 글루코사민, 키토산, 헤파린, 알기네이트, 이눌린, 녹말 또는 글리코젠이고, 가장 바람직하게는 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스 또는 키토산이다. 생체적합성/생분해성 물질로 셀룰로오스 유도체를 이용하는 경우, 바람직하게는 셀룰로오스 폴리머, 보다 더 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시알킬 셀룰로오스(바람직하게는, 하이드록시에틸 셀룰로오스 또는 하이드록시프로필 셀룰로오스), 에틸 하이드록시에틸 셀룰로오스, 알킬셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스이며, 보다 더욱 더 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스이고, 가장 바람직하게는 카르복시메틸셀룰로오스이다.

- [0041] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질은 상기 마이크로파티클 또는 나노파티클과 다른 물질인 것이다.
- [0042] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질은 약물을 추가적으로 포함한다. 포함되는 약물은 제한되지 않지만, 보다 바람직하게는 생체적합성/생분해성 물질에 포함되는 약물은 마이크로파티클 또는 나노파티클, 또는 에멀전에 포함되는 약물과 다른 것이고, 가장 바람직하게는 마이크로구조체의 골격, 마이크로파티클 또는 나노파티클, 그리고 에멀전에는 각각 서로 다른 종류의 약물을 포함한다.
- [0043] 본 발명의 가장 큰 특징 중 하나는 마이크로구조체에 다양한 약물을 탑재하여 다중 약물방출조절을 할 수 있는 마이크로구조체를 제조하는 것이다. 본 명세서에서 용어 “약물방출조절”은 생체적합성/생분해성 물질 및 마이크로파티클 또는 나노파티클이 체내에서 생분해되는 시간 및 정도가 각각 다른 성질을 이용하여, 여러 약물들이 필요에 따라 생체내에서 약물전달 효능이 다르게 조절될 수 있음을 의미한다.
- [0044] 본 발명의 또 다른 특징 중 하나는 마이크로구조체에 한 가지의 약물을 다양한 방법으로 탑재 하는 것이다. 이 경우, 마이크로구조체의 골격, 마이크로파티클 또는 나노파티클이 다른 속도로 분해되는 성질을 이용하면 같은 약물이라 하여도 원하는 시간에 맞춰 약물 방출이 가능하도록 조절된 마이크로구조체를 제조할 수 있다.
- [0045] 본 발명에서 이용되는 약물들은 특별히 제한되지 않으며, 바람직하게는 마이크로파티클 또는 나노파티클에 포함되어 있는 약물과 에멀전에 포함되어 있는 약물은 서로 다른 속도로 방출되는 것이고, 가장 바람직하게는 상기 마이크로구조체의 골격 물질에 포함되어 있는 약물과 마이크로파티클, 나노파티클 또는 에멀전에 포함되어 있는 약물은 서로 다른 속도로 방출되는 것이다.
- [0046] 단계 (c): 약물운반체가 포함된 솔리드 마이크로구조체의 제조
- [0047] 약물을 포함하거나 포함하지 않은 생체적합성/생분해성 물질에 상기 약물운반체를 혼합한 다음, 최종적으로 솔리드 마이크로구조체를 제작한다. 마이크로구조체를 제작하는 방법은 당업계에 공지된 다양한 방법을 이용하여 제작할 수 있다. 예를 들어, 생체적합성/생분해성 물질에 약물을 수중유(O/W) 또는 유중수(W/O) 에멀전하여 생성된 혼합물, 생체적합성/생분해성 물질에 약물을 포함하는 마이크로파티클 또는 나노파티클을 혼합하여 생성된 혼합물, 약물이 포함된 생체적합성/생분해성 물질에 다른 약물을 수중유(O/W) 또는 유중수(W/O) 에멀전하고 또 다른 약물을 포함하는 마이크로파티클 또는 나노파티클을 혼합하여 생성된 혼합물 등을 기판의 표면위에 준비한다. 약물운반체 및 생체적합성/생분해성 물질의 혼합물을 수용하는 기판은 특별하게 제한되지 않으며, 예를 들어, 폴리머, 유기화학 물질, 금속, 세라믹, 반도체 등의 물질로 제조될 수 있다. 이어, 목적하는 형태로 제작된 지지체(support)를 상기 혼합물의 표면에 접촉시킨 후, 드로잉하면서 응고 시키면, 혼합물은 기판으로부터 지지체 접촉면으로 향하면서 직경이 감소하는 구조를 형성하게 된다. 이때, 드로잉 속도를 가속하여 혼합물에 인장강도 이상의 힘을 가하거나, 레이저를 이용하여 특정부위를 절단 처리하여 가늘고 긴 구조의 생체적합성/생분해성 솔리드 마이크로구조체를 제작한다. 드로잉시 조절하는 조건 및 드로잉 속도는 당업계에 공지된 통상의 방법에 따라 실시할 수 있으며, 예를 들어, 생체적합성/생분해성 물질, 약물운반체, 증점제 또는 혼합물을 포함하는 용매의 점성이나 점착성 등에 따라, 적절하게 조절할 수 있다.
- [0048] 마지막으로, 드로잉된 혼합물의 임의의 부위를 절단하여 최종적으로 마이크로구조체를 얻는다. 절단은 다양한 방법으로 실시할 수 있으며, 예컨대, 드로잉 속도를 가속하거나 응력 이상의 힘을 가하는 등의 물리적인 절단 또는 레이저를 이용한 절단 등 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해 실시할 수 있다.
- [0049] 본 발명은 다양한 마이크로구조체를 제공할 수 있으며, 바람직하게는 본 발명에 의해 제공되는 마이크로구조체는 마이크로니들, 마이크로스파이크, 마이크로블레이드, 마이크로나이프, 마이크로파이버, 마이크로프로브, 마이크로발브(microbarb), 마이크로어레이 또는 마이크로전극이고, 보다 바람직하게는, 마이크로니들, 마이크로스파이크, 마이크로블레이드, 마이크로나이프, 마이크로파이버, 마이크로프로브 또는 마이크로발브이고, 가장 바람직하게는 솔리드 마이크로니들이다.
- [0050] 마이크로니들은 피부 관통시 통증과 삽입 후 이물감을 최소화 하기 위해 충분히 가늘고 긴 구조를 갖는 것이 중요하다. 본 발명에 따라 제작되는 솔리드 마이크로니들은 직경 및 길이를 목적하는 형태로 제한 없이 제작할 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 솔리드 마이크로니들은 상단부(top) 직경 1-100 μm , 보다 바람직하게는 2-50 μm , 가장 바람직하게는 5-10 μm 이고, 바람직하게는 유효길이 100-10,000 μm , 보다 바람직하게는 200-10,000 μm , 보다 더 바람직하게는 300-8,000 μm , 가장 바람직하게는 500-2,000 μm 이며, 이의 모든 타입은 패치타입 및 롤러 타입으로도 제작 가능하다.

- [0051] 본 명세서에서 사용되는 용어 마이크로구조체의 “상단부”는 최소직경을 갖는 마이크로구조체의 일 말단부를 의미한다. 본 명세서에서 사용된 용어 “유효길이”는 마이크로구조체의 상단부로부터 지지체 표면까지의 수직 길이를 의미한다. 본 명세서에서 사용된 용어, “솔리드 마이크로니들”은 중공의 형성 없이 일체형으로 제작된 마이크로니들을 의미한다.
- [0052] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질에 약물을 포함하는 마이크로파티클, 나노파티클 및 에멀전 제형으로 구성된 군으로부터 선택되는 최소 1종의 약물 운반체가 내입되어 있는 약물방출 솔리드 마이크로구조체를 제공한다.
- [0053] 본 발명의 솔리드마이크로구조체는 상기 생체적합성/생분해성 물질, 마이크로파티클, 나노파티클 또는 에멀전 제형을 이용하기 때문에, 이 둘 사이에 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여, 그 기재를 생략한다.
- [0054] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명인 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질은 폴리에스테르, 폴리하이드록시알카노에이트(PHAs), 폴리(α -하이드록시엑시드), 폴리(β -하이드록시엑시드), 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-발러레이트; PHBV), 폴리(3-하이드록시프로피리오네이트; PHP), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트; PHH), 폴리(4-하이드록시엑시드), 폴리(4-하이드록시부티레이트), 폴리(4-하이드록시발러레이트), 폴리(4-하이드록시헥사노에이트), 폴리(에스테르아마이드), 폴리카프로락톤, 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리언하이드라이드, 폴리(글리콜산-co-트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(타이로신 카보네이트), 폴리카보네이트, 폴리(타이로신 아릴레이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠스, PHA-PEG, 폴리비닐피롤리돈, 폴리부타디엔, 폴리하이드록시부티르산, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리메타크릴산 에스테르, 폴리프로필렌, 폴리스틸렌, 폴리비닐 아세탈 디에틸아미노 아세테이트, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐부티랄, 폴리비닐포말, 염화비닐-프로필렌-비닐아세테이트 공중합체, 염화비닐-비닐아세테이트 공중합체, 쿠마로네인텐 폴리머, 디부틸아미노하이드록시프로필 에테르, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 글리세롤 디스테아레이트, 2-메틸-5-비닐피리딘 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 히알루론산, 미리스탄산, 팔미트산, 스테아르산, 베헤르산, 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스, 텍스트란, 글루코만난, 글루코사민, 키토산, 헤파린, 알기네이트, 이눌린, 녹말, 글리코젠, 키틴, 콘드로이틴, 텍스트린, 케라탄 설페이트, 우지, 고래 왁스, 밀랍, 파라핀 왁스 및 캐스터 왁스로 구성된 군으로부터 선택되며, 보다 바람직하게는 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스, 텍스트란, 글루코만난, 글루코사민, 키토산, 헤파린, 알기네이트, 이눌린, 녹말 또는 글리코젠이고, 가장 바람직하게는 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스 또는 그의 유도체, 말토오스 또는 키토산이다.
- [0055] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 상기 약물을 포함하는 마이크로파티클 또는 나노파티클은 폴리에스테르, 폴리하이드록시알카노에이트(PHAs), 폴리(α -하이드록시엑시드), 폴리(β -하이드록시엑시드), 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-발러레이트; PHBV), 폴리(3-하이드록시프로피리오네이트; PHP), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트; PHH), 폴리(4-하이드록시엑시드), 폴리(4-하이드록시부티레이트), 폴리(4-하이드록시발러레이트), 폴리(4-하이드록시헥사노에이트), 폴리(에스테르아마이드), 폴리카프로락톤, 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리언하이드라이드, 폴리(글리콜산-co-트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(타이로신 카보네이트), 폴리카보네이트, 폴리(타이로신 아릴레이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠스, PHA-PEG, 폴리비닐피롤리돈, 폴리부타디엔, 폴리하이드록시부티르산, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리메타크릴산 에스테르, 폴리프로필렌, 폴리스틸렌, 폴리비닐 아세탈 디에틸아미노 아세테이트, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐부티랄, 폴리비닐포말, 염화비닐-프로필렌-비닐아세테이트 공중합체, 염화비닐-비닐아세테이트 공중합체, 쿠마로네인텐 폴리머, 디부틸아미노하이드록시프로필 에테르, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 글리세롤 디스테아레이트, 2-메틸-5-비닐피리딘 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 히알루론산, 미리스탄산, 팔미트산, 스테아르산, 베헤르산, 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스, 텍스트란, 글루코만난, 글루코사민, 키토산, 헤파린, 알기네이트, 이눌린, 녹말, 글리코젠, 키틴, 콘드로이틴, 텍스트린, 케라탄 설페이트, 우지, 고래 왁스, 밀랍, 파라핀 왁스 및 캐스터 왁스로 구성된 군으로부터 선택되며, 보다 바람직하게는 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스 또는 그의 유도체, 말토오스 또는 키토산이다.

스, 텍스트란, 글루코만난, 글루코사민, 키토산, 헤파린, 알기네이트, 이눌린, 녹말 또는 글리코젠이고, 가장 바람직하게는 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 셀룰로오스 또는 그의 유도체, 말토오스 또는 키토산이다.

[0056] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명인 솔리드 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질은 상기 마이크로파티클 또는 나노파티클과 다른 물질인 것이다.

[0057] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명인 솔리드 마이크로구조체는 약물운반체로서 마이크로파티클 또는 나노파티클과 에멀전을 모두 포함하는 것이다.

[0058] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명인 솔리드 마이크로구조체의 골격 물질로서의 생체적합성/생분해성 물질은 약물을 추가적으로 포함하는 것이다. 포함되는 약물은 제한되지 않지만, 보다 바람직하게는 생체적합성/생분해성 물질에 포함되는 약물은 마이크로파티클 또는 나노파티클, 또는 에멀전에 포함되는 약물과 다른 것이고, 가장 바람직하게는 마이크로구조체의 골격, 마이크로파티클 또는 나노파티클, 그리고 에멀전에는 각각 서로 다른 종류의 약물을 포함하는 것이다.

[0059] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 구성요소인 상기 마이크로파티클 또는 나노파티클에 포함되어 있는 약물과 에멀전에 포함되어 있는 약물은 서로 다른 속도로 방출되는 것이며, 가장 바람직하게는 마이크로구조체의 골격 물질에 포함되어 있는 약물과 마이크로파티클, 나노파티클 또는 에멀전에 포함되어 있는 약물은 서로 다른 속도로 방출되는 것이다.

효 과

[0060] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

[0061] (i) 본 발명은, 생체적합성/생분해성 물질에 마이크로파티클 또는 나노파티클 및/또는 에멀전 제형의 약물운반체를 혼합하여 제조된 다중 약물방출 솔리드 마이크로구조체 및 그의 제조방법으로, 이러한 전략은 종래에 채택된 바 없다.

[0062] (ii) 본 발명에 따르면, 마이크로 단위의 직경, 충분한 유효 길이 및 경도를 가지면서 다양한 약물을 동시에 포함할 수 있는 솔리드 마이크로구조체를 제조할 수 있다.

[0063] (iii) 본 발명에 따르면, 종래 기술로 제작할 수 없었던 수용성 및 지용성 약물의 혼합형태, 미용성분 또는 고분자 물질 등을 다중 약물로서 혼합된 형태 또는 다중 약물방출이 가능한 스마트 약물로써 솔리드 마이크로구조체를 제작 가능하다.

[0064] (iv) 본 발명에 따르면, 한 가지 약물의 방출속도를 시간에 따라 조절하거나 다양한 약물을 하나의 솔리드 마이크로구조체로 속방형 및/또는 서방형 방식으로 무통증 전달이 가능하다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0065] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0066] 실시예

[0067] 실시예 1:

[0068] 생분해성 중합체인 PLA(Poly-L-lactide: Sigma) 또는 PLGA [Poly(DL-lactide-co-glycolide) 50:50: Sigma]를 사용하여 유중수 타입의 캡슐화된 생분해성 솔리드 마이크로니들을 제작하였다. PLA 또는 PLGA를 다이클로로메탄(Sigma) 용매에 녹이고 칼세인(Calcein, Sigma) 용액을 혼합하여 호모게나이저를 이용하여 24,000 rpm으로 2분간 유중수(W/O) 타입으로 에멀전화 하였다. 이 유중수 에멀전 용액을 유리 평판에 일정 두께로 코팅한 후, 직경 200 μm 를 갖는 3 X 3 패터닝 한 프레임에 접촉시켰다. 다이클로로메탄의 강한 휘발성에 의하여 코팅된 유중수 에멀전 용액이 경화되면서 프레임간의 접촉성을 증가시켰다. 3분 후 PLA 또는 PLGA 에멀전 용액과 접촉된 프레임을 이용하여 코팅된 유중수 에멀전 용액을 25 $\mu\text{m/s}$ 의 속도로 90초간 드로잉하여, 2,200 μm 길이의 솔리드 마이크로니들을 제작하였다. 후속하여, 형성된 솔리드 마이크로니들은 드로잉 속도를 높이거나, 절단하여 프레임으로부터 분리 할 수 있다. 제작된 솔리드 마이크로니들을 140℃ 또는 170℃ 온도의 진공 오븐에서 결정화시킨 결과, 상단부 직경 5 μm , 유효길이 2,000 μm 의 캡슐화된 생분해성 중합체 마이크로니들을 제작하

였다.

실시예 2:

셀룰로오스 유도체인 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC: Sigma)를 사용하여 수중유 타입의 생분해성 마이크로니들을 제작하였다. 용매인 물에 수용성 비타민 C 유도체(Ascorbic acid: Sigma)를 혼합하고, 유기용매인 다이클로로메탄(Sigma)에 녹인 지용성 비타민 A 유도체인 레티놀(Retinol: Sigma)을 혼합하여 호모게나이저를 이용하여 11,000 rpm 교반 속도로 수중유(O/W) 타입으로 에멀전화 하였다. 후에 CMC를 에멀전 용액에 녹여 4% CMC 수중유 에멀전 용액을 만든다. 유리 평판에 CMC 수중유 에멀전 용액을 일정 두께로 코팅한 후, 미리 직경 200 μm 를 갖는 3 X 3 패터닝 한 프레임에 접촉시켰다. 접촉 후 10초 동안 코팅된 에멀전 CMC 면이 드라이 되어 프레임과 CMC 간의 접촉성을 증가시켰다. CMC와 접촉된 프레임을 이용하여 코팅된 CMC 수중유 에멀전 코팅면을 30 $\mu\text{m/s}$ 의 속도로 60초간 드로잉하여, 1,800 μm 의 솔리드 마이크로니들을 제작하였다. 후속하여, 5분 동안의 강력한 드라이로 응축하는 동시에 고형화하여 형성된 솔리드 마이크로니들은 드로잉 속도를 높이거나, 절단하여 프레임으로부터 분리 할 수 있다. 그 결과, 상단부 직경 5 μm , 유효길이 1,800 μm 의 비타민 A와 비타민 C가 캡슐화된 생분해성 셀룰로오스 마이크로니들을 제작하였다. 호모게나이저 교반 속도에 따라 에멀전 크기가 달라지며, 드로잉 속도 및 드로잉 시간에 따라 제작된 마이크로니들의 길이가 달라진다.

실시예 3:

천연 당인 분말형태의 말토오스(Maltose monohydrate : Sigma)를 사용하여 마이크로파티클이 캡슐화된 생분해성 마이크로니들을 제작하였다. 말토오스 분말을 140°C에서 녹여서 말토오스 캔디로 만들고 칼세인을 혼합하였다. FITC-BSA(fluorescein isothiocyanate-bovine serum albumin, Sigma)이 포함되도록 호모게나이저를 이용하여 다중 에멀전 방법으로 PLGA(Sigma) 마이크로파티클을 만들고, 필터(Millex)에 걸러 직경 5 마이크로미터 이하의 마이크로파티클만 이용한다. 말토오스 캔디 혼합 용액에 마이크로파티클을 혼합하여 유리 평판에 말토오스와 마이크로파티클 혼합 캔디를 일정 두께로 코팅한 후, 미리 직경 200 μm 를 갖는 2 X 2 패터닝 한 프레임에 접촉시켰다. 접촉 후 10초 동안 코팅된 말토오스 캔디와 프레임간의 접촉성을 증가시켰다. 말토오스 캔디와 접촉된 프레임을 이용하여 코팅된 말토오스 캔디를 30 $\mu\text{m/s}$ 의 속도로 60초간 드로잉하여, 1,800 μm 의 솔리드 마이크로니들을 제작하였다. 후속하여, 형성된 솔리드 마이크로니들은 드로잉 속도를 높이거나, 절단하여 프레임으로부터 분리 할 수 있다. 그 결과, 상단부 직경 5 μm , 유효길이 1,800 μm 의 마이크로파티클이 캡슐화된 다중 약물 탑재 및 다중 약물방출조절이 가능한 생분해성 말토오스 마이크로니들을 제작하였다. 말토오스 이외에 상기의 셀룰로오스 유도체인 CMC로도 위와 같은 타입으로 제작 가능하다. 호모게나이저 교반 속도와 필터에 마이크로파티클 크기가 달라지며, 드로잉 속도 및 드로잉 시간에 따라 제작된 마이크로니들의 길이가 달라진다.

실시예 4:

CMC를 사용하여 수중유 타입과 마이크로파티클 캡슐화 방법을 이용하여 다중약물방출이 가능한 생분해성 마이크로니들을 제작하였다. 용매인 물에 수용성 비타민 C 유도체(Ascorbic acid: Sigma)를 혼합하고, 유기용매인 다이클로로메탄(Sigma)에 녹인 지용성 비타민 A 유도체인 레티놀(Retinol: Sigma)을 혼합하여 호모게나이저를 이용하여 11,000 rpm 교반 속도로 수중유(O/W) 타입으로 에멀전화 하였다. 후에 CMC를 에멀전 용액에 녹여 4% CMC 수중유 에멀전 용액을 만든다. 또한, FITC-BSA(fluorescein isothiocyanate-bovine serum albumin, Sigma)이 포함되도록 다중 에멀전 방법으로 PLGA(Sigma) 마이크로파티클을 만들고, 필터(Millex)에 걸러 직경 5 마이크로미터 이하의 마이크로파티클만 이용한다. CMC 수중유 에멀전 용액에 FITC-BSA가 캡슐화된 마이크로파티클을 혼합하였다. 유리 평판에 상기의 혼합 용액을 일정 두께로 코팅한 후, 미리 직경 200 μm 를 갖는 2 X 2 패터닝 한 프레임에 접촉시켰다. 접촉 후 10초 동안 코팅된 마이크로파티클이 포함된 에멀전 CMC 면이 드라이 되어 프레임과 CMC 간의 접촉성을 증가시켰다. CMC와 접촉된 프레임을 이용하여 코팅된 CMC 수중유 에멀전 코팅면을 30 $\mu\text{m/s}$ 의 속도로 60초간 드로잉하여, 1,800 μm 의 솔리드 마이크로니들을 제작하였다. 후속하여, 5분 동안의 강력한 드라이로 응축하는 동시에 고형화하여 형성된 솔리드 마이크로니들은 드로잉 속도를 높이거나, 절단하여 프레임으로부터 분리 할 수 있다. 그 결과, 상단부 직경 5 μm , 유효길이 1,800 μm 의 레티놀과 BSA, 카세인이 캡슐화된 다중약물방출 타입의 생분해성 셀룰로오스 마이크로니들을 제작하였다. 호모게나이저 교반 속도와 필터에 에멀전 및 마이크로파티클 크기가 달라지며, 드로잉 속도 및 드로잉 시간에 따라 제작된 마이크로니들의 길이가 달라진다.

이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다.

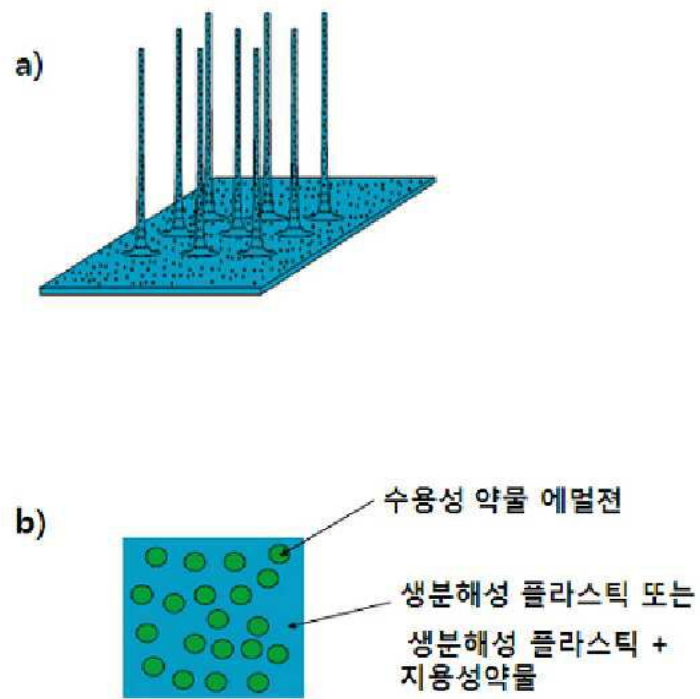
따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면의 간단한 설명

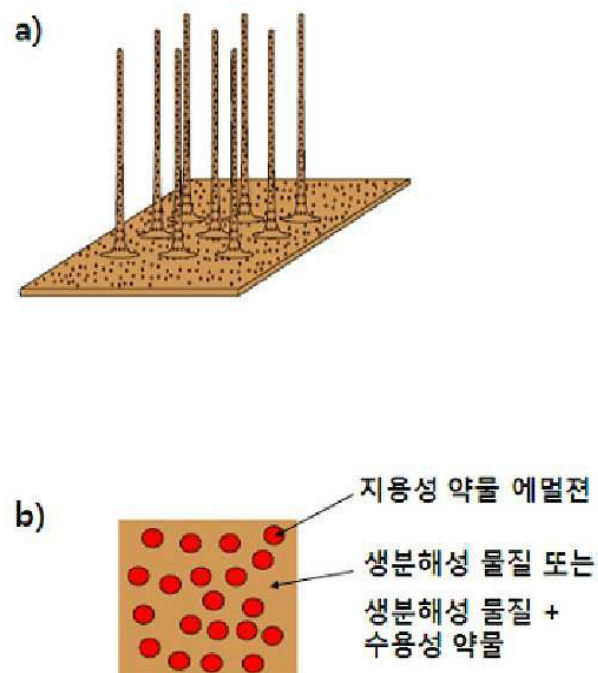
- [0076] 도 1은 본 발명의 구체적인 일 실시예에 따라 생체적합성/생분해성 물질 단독 또는 지용성 약물을 포함하는 생체적합성/생분해성 물질에 수용성 약물을 유중수 에멀전(W/O) 방법으로 혼합하여 제작한 약물방출용 솔리드 마이크로니들의 구조를 나타낸 도면이다.
- [0077] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따라 생체적합성/생분해성 물질 단독 또는 수용성 약물을 포함하는 생체적합성/생분해성 물질에 지용성 약물을 수중유 에멀전(O/W) 방법으로 혼합하여 제작한 다중 약물방출조절이 가능한 솔리드 마이크로니들의 구조를 나타낸 도면이다.
- [0078] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 생체적합성/생분해성 물질 단독 또는 수용성 약물을 포함하는 생체적합성/생분해성 물질에 지용성 약물과 수용성 약물의 유중수 에멀전(W/O) 용액을 2차 에멀전하여 수중유중수 에멀전(W/O/W) 방법으로 혼합하여 제작한 다중 약물방출용 솔리드 마이크로니들의 구조를 나타낸 도면이다.
- [0079] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 생체적합성/생분해성 물질 단독 또는 지용성 약물을 포함하는 생체적합성/생분해성 물질에 수용성 약물과 지용성 약물의 수중유 에멀전(O/W) 용액을 2차 에멀전하여 유중수중수 에멀전(O/W/O) 방법으로 혼합하여 제작한 다중 약물방출용 솔리드 마이크로니들의 구조를 나타낸 도면이다.
- [0080] 도 5는 본 발명의 구체적인 실시예인 도 1, 도 2, 도 3 또는 도 4의 솔리드 마이크로니들을 패치형으로 제작하여 피부에 적용한 도면이다. 패널 a내지 c는 다중 약물방출조절 과정으로 수용성 및 지용성 약물의 동시 전달 또는 서방형으로 전달하는 과정을 나타낸다.
- [0081] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따라 생체적합성/생분해성 물질 단독 또는 수용성 약물을 포함하는 생체적합성/생분해성 물질에 같은 약물 또는 다른 약물을 포함하는 마이크로파티클 또는 나노파티클을 혼합하여 제작한 다중 약물방출조절이 가능한 솔리드 마이크로니들의 구조를 나타낸 도면이다. 같은 약물을 포함하는 경우 원하는 시간에 따른 약물방출조절이 가능하도록 할 수 있다.
- [0082] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따라 생체적합성/생분해성 물질 단독 또는 지용성 약물을 포함하는 생체적합성/생분해성 물질에 같은 약물 또는 다른 약물을 포함하는 마이크로파티클 또는 나노파티클을 혼합하여 제작한 다중 약물방출조절이 가능한 솔리드 마이크로니들의 구조를 나타낸 도면이다. 같은 약물을 포함하는 경우 원하는 시간에 따른 약물방출조절이 가능하도록 할 수 있다.
- [0083] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따라 생체적합성/생분해성 물질 단독 또는 수용성 약물을 포함하는 생체적합성/생분해성 물질에 지용성 약물을 수중유 에멀전(O/W) 방법으로 혼합하고 또 다른 약물을 포함하는 마이크로파티클 또는 나노파티클을 혼합하여 제작한 다중 약물방출조절이 가능한 솔리드 마이크로니들의 구조를 나타낸 도면이다.
- [0084] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따라 생체적합성/생분해성 물질 단독 또는 수용성 약물을 포함하는 생체적합성/생분해성 물질에 지용성 약물과 수용성 약물을 유중수 에멀전(W/O) 방법으로 혼합하고 다시 2차 에멀전하여 수중유중수 에멀전(W/O/W)한 다음, 또 다른 약물을 포함하는 마이크로파티클 또는 나노파티클을 혼합하여 제작한 다중 약물방출조절이 가능한 솔리드 마이크로니들의 구조를 나타낸 도면이다.
- [0085] 도 10은 본 발명의 일 실시예인 도 6, 도 7, 도 8 또는 도 9의 솔리드 마이크로니들을 패치형으로 제작하여 피부에 적용한 도면이다. 패널 a내지 c는 다중 약물방출조절 과정을 나타내는 것으로, 패널 a는 마이크로니들을 피부에 적용시 생체적합성/생분해성 물질이 분해되기 시작하는 모습을 나타내며, 패널 b는 수용성 및 지용성 약물의 동시 전달을 나타내고, 패널 c는 최종적으로 마이크로파티클 또는 나노파티클에 포함된 약물이 방출되는 모습을 나타낸다.

도면

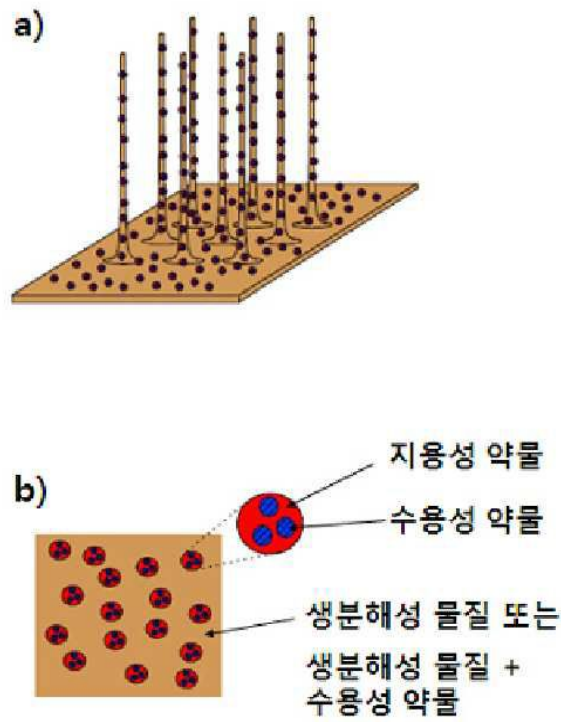
도면1



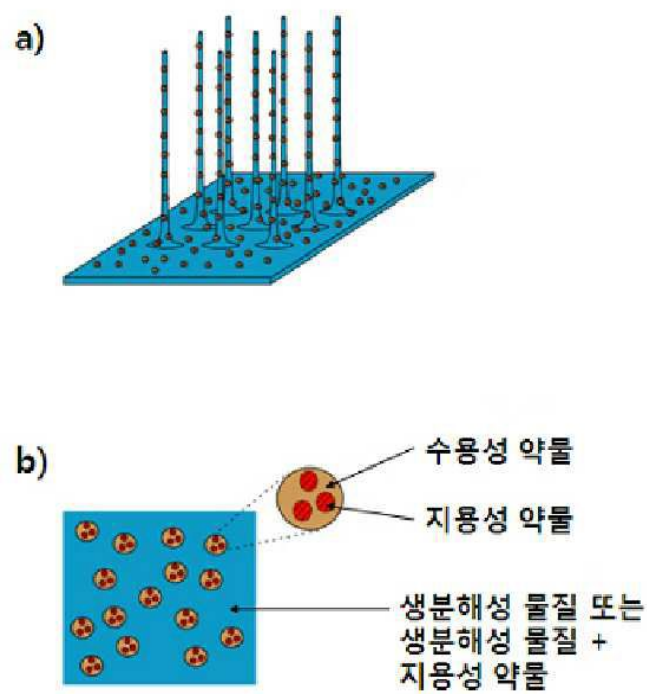
도면2



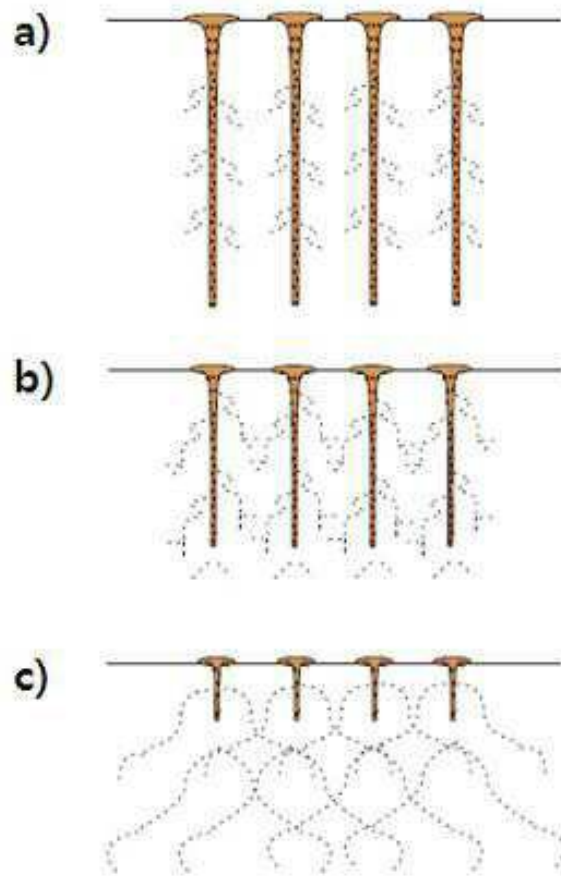
도면3



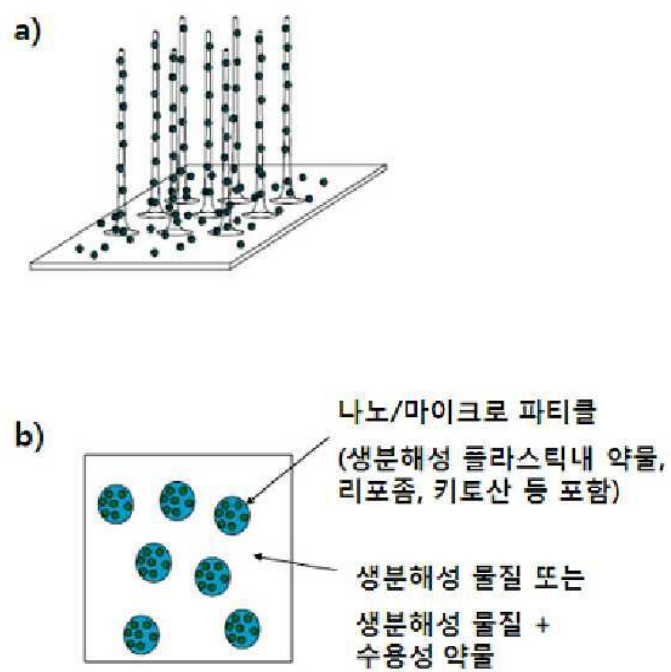
도면4



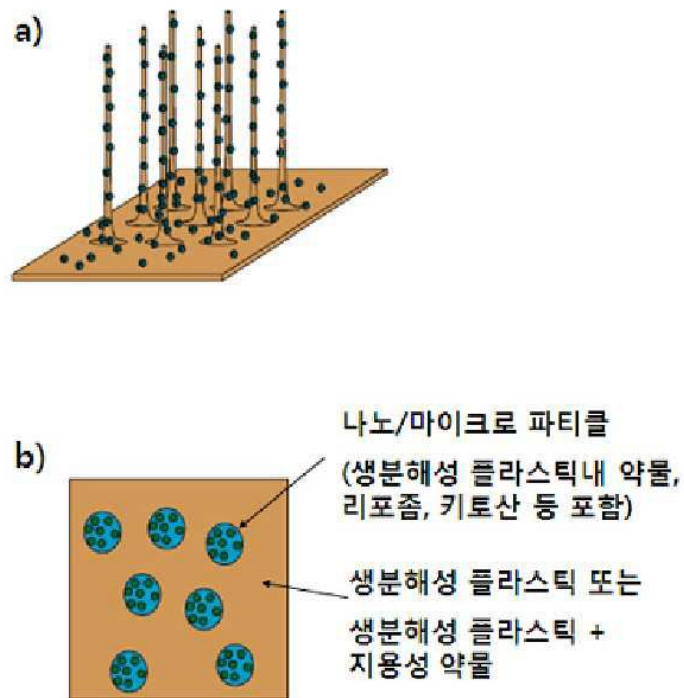
도면5



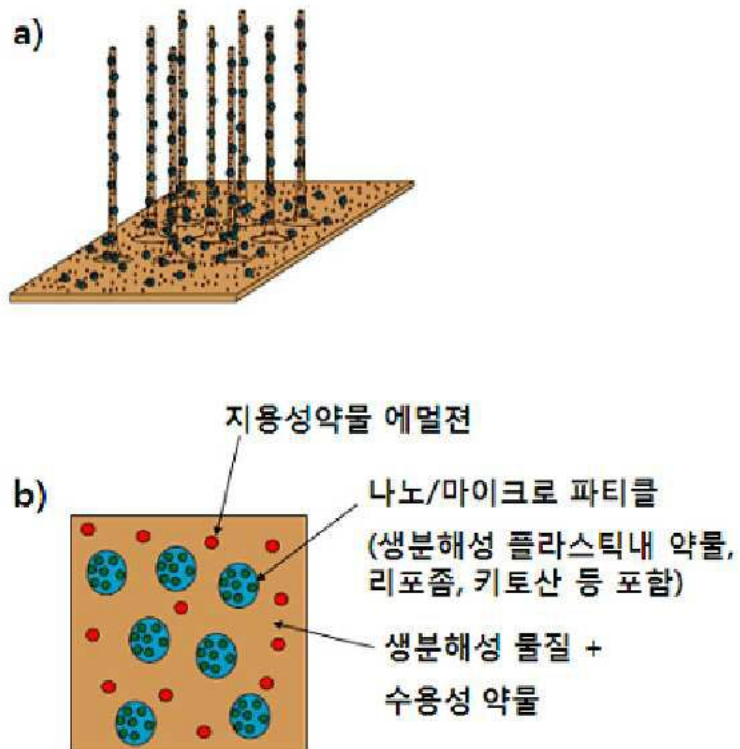
도면6



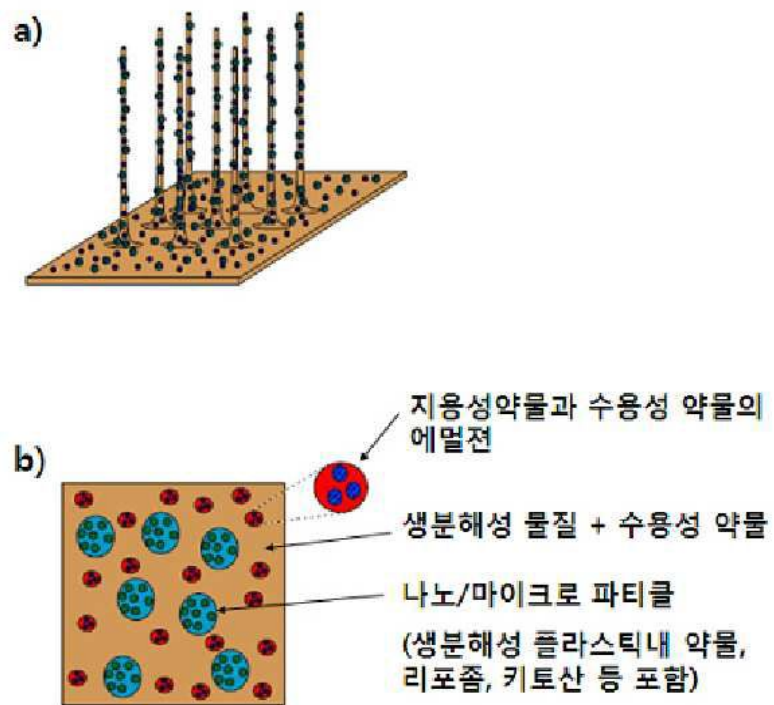
도면7



도면8



도면9



도면10

