

특 허 법 원

제 3 부

판 결

사 건 2022허3700 거절결정(특)
원 고 주식회사 A

대표이사 B

소송대리인 변리사 원대규, 정진철

피 고 특허청장

소송수행자 김병숙

변 론 종 결 2023. 5. 30.

판 결 선 고 2023. 9. 7.

주 문

1. 원고의 청구를 기각한다.
2. 소송비용은 원고가 부담한다.

청 구 취 지

특허심판원이 2022. 5. 18. 2021원3333호 사건에 관하여 한 심결(이하 '이 사건 심결'

이라 한다)을 취소한다.

이 유

1. 기초사실

가. 이 사건 출원발명(갑 제1호증)

- 1) 발명의 명칭: 약물의 지속 방출을 위한 서방형 마이크로입자
- 2) 출원일/ 출원번호: 2020. 9. 7./ 제10-2020-0113924호
- 3) 청구범위(2021. 9. 23. 보정에 의한 것)

【청구항 1】 생분해성 고분자와 약물을 포함하는 서방형 마이크로입자이며(이하 '구성요소 1-①'이라 한다), 상기 마이크로입자는 생분해성 고분자 및 약물이 고르게 분포하며(이하 '구성요소 2-①'이라 한다), 표면이 매끄러운 구형이고(이하 '구성요소 2-②'라 한다), 상기 마이크로입자는 입도분석기에 의해 분석되는 평균 직경(D_{50})이 20 내지 $100\mu\text{m}$ 이고(이하 '구성요소 3-①'이라 한다), 입자 크기의 분포 폭(particle size distribution width)이 35 미크론 이하인 균일한 입자 크기로 구성되고(이하 '구성요소 3-②'라 한다), 입자의 비표면적이 단위 질량당 0.75×10^{-1} 내지 $2.0 \times 10^{-1} \text{m}^2/\text{g}$ 로 구성되어(이하 '구성요소 3-③'이라 한다), 목적한 기간 동안 약물의 지속적인 방출 패턴을 나타내며(이하 '구성요소 4-①'이라 한다), 상기 마이크로입자는 약물의 초기 과다 방출을 나타내지 않고(이하 '구성요소 4-②'라 한다), 방출되는 약물의 초기 혈중 농도(C_{int}) 대 최대 혈중 농도(C_{max})의 비가 1:2 내지 1:30이며(이하 '구성요소 4-③'이라 한다), 상기 생분해성 고분자 및 약물의 중량비는 30:1 내지 1.5:1이며(이하 '구성요소 1-②'라 한다), 상기 생분해성 고분자는 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리락타이드

(PLA) 또는 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA) 및 폴리락타이드(PLA)의 혼합(이하 '구성요소 1-③'이라 한다)인 서방형 마이크로입자(이하 '이 사건 제1항 출원발명'이라 한다).

【청구항 2】 제1항에 있어서, 상기 생분해성 고분자는 상기 마이크로입자의 중량을 기준으로 60 중량% 내지 97 중량% 범위인 것을 특징으로 하는, 서방형 마이크로입자.

【청구항 3, 5, 6, 7】 각 삭제.

【청구항 4】 제1항에 있어서, 상기 마이크로입자에 포함되는 약물은 도네페질(Donepezil), 아리피프라졸(Aripiprazole), 올란자핀(Olanzapine), 팔로노세트론(Palonosetron), 미노사이클린(Minocycline), 메만틴(Memantine), 날트렉손(Naltrexone), 알렌드로네이트(Alendronate), 데옥시콜레이트(Deoxycholate), 리세드로네이트(Risedronate), 이반드로네이트(Ibandronate), 졸레드로네이트(Zoledronate), 리라글루타이드(Liraglutide), 엑세나타이드(Exenatide), 란레오타이드(Lanreotide), 옥트레오타이드(Octreotide), 데스로렐린(Deslorelin), 류프로렐린(Leuprorelin), 고세렐린(Goserelin), 트립토렐린(Triptorelin), 및 피나스테라이드(Finasteride)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 서방형 마이크로입자.

【청구항 5, 6, 7】 각 삭제.

【청구항 8】 제1항에 있어서, 상기 목적한 기간은 1주 내지 12개월 중에서 선택되는 기간을 포함하는 것을 특징으로 하는, 서방형 마이크로입자.

4) 발명의 주요 내용 및 도면

☐ 기술분야

[0001] 본 발명은 약물의 지속 방출을 위한 마이크로입자에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 생분해성 고분자를 포함하는 마이크로입자 내에 약물이 포함되어, 약물의 투여 시에 투여 초기의 과다 방출이 없고 약물 유효량을 일정 기간 지속적으로 방출할 수 있는 서방형 마이크로입자에 관한 것이다.

㉔ 배경기술

[0002] 일반적으로, 마이크로입자는 약물과 이의 운반 및 방출 제어에 사용되는 담체(carrier)로 구성되는 비경구 투여되는 약물의 제형 중 하나이다. 마이크로입자는 생체 내에서 서서히 분해되는 성질을 가진 생분해성(biodegradable) 고분자 담체 내에 약물을 봉입하고, 고분자의 분해가 진행됨에 따라 체내에서 약물을 방출한다.

[0003] 최근 고분자량의 펩타이드나 단백질 등이 새로운 치료 약물로 개발됨에 따라, 이들 약물을 고분자 담체 내에 봉입시켜 지속적으로 방출시키려는 노력이 다양하게 시도되고 있다. 현재 단백질 및 펩타이드 약물에 있어 고분자 담체로 개발되어 사용되는 지방족 폴리에스터는 이미 그 생체 적합성이 인정되어 미국식품의약국(FDA)에 의해 승인을 받았으며, 약물전달용 담체 또는 수술용 봉합사 등의 용도로 널리 사용되고 있다. 지방족 폴리에스터의 구체적인 예로는, 폴리-L-락트산, 폴리글리콜산, 폴리-D-락트산-코-글리콜산, 폴리-L-락트산-코-글리콜산, 폴리-D,L-락트산-코-글리콜산(이하, 'PLGA'라 함), 폴리-카프로락톤, 폴리-발레로락톤, 폴리-하이드록시부티레이트 및 폴리-하이드록시발러레이트 등이 포함된다.

[0004] 이러한 고분자 담체 내에 약물을 봉입시켜 지속적으로 방출시키려는 다양한 시도에도 불구하고, 상기한 지방족 폴리에스터로 이루어진 미립구에 단백질 약물을 봉입한 제형의 경우 약물이 초기에 과다 방출(initial burst effect)되는 문제, 일정 기간 동안 약물의 방출을 속도가 일정하게 조절되지 않아 일정 기간 중 약효가 발휘되지 않는 문제, 봉입된 약물이 100% 방출되지 않는 불완전한 방출과 같은 문제가 예기치 않게 나타나 실제 주사 제형으로 판매되기에는 어려움이 있다.

[0006] 이러한 문제는 미립구의 제조가 상분리법(phase separation), 분무 건조법(spray-drying) 및 에멀전 용매증발법(emulsion solvent evaporation) 중 어느 하나의 방법에 의해 제조되든지 간에, 최종 형성된 미립구의 입자 크기가 변동성이 크다면 크기가 다른 미립구로부터 방출되는 약물의 양은 일정하지 않을 수 밖에 없다.

[0008] 따라서, 약물을 정확한 치료 기간 동안 지속적인 방출 속도로 제공하기 위해서는 입자의 크기의 균일성이 무엇보다 중요하다. 입자 크기는 미립자 물질의 많은 성질에 영

향을 미치며, 입자의 품질과 성능에 중대한 지표인자이다. 입자의 크기와 모양은 입자의 유동성 및 압축성에 영향을 미친다. 더 크고, 더욱 구형인 입자는 더 작거나 높은 중횡비를 가진 입자보다 유동성이 일반적으로 더욱 용이할 것이다. 더 작은 입자는 더 큰 입자보다 더욱 빠르게 용해하고 더욱 높은 현탁 점도를 초래할 것이다[Sarlesh rajput, et al., A REVIEW ON MICROSPHERES: METHODS OF PREPARATION AND EVALUATION, World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Volume 1, Issue 1, 422-438].

[0009] 입자의 크기뿐만 아니라, 입자 크기의 균일성은 입자의 크기가 불균일한 다분산성 미립구보다 약물의 방출 속도를 정확하게 예측할 수 있고 정확한 치료 기간 동안 방출 지속을 보장할 수 있다. 따라서, 입자의 균일한 크기는 지속 방출형 약물에 대해 해결되어야 할 과제이다.

[0010] 지금까지 개발된 많은 마이크로입자형 약물은 여전히 초기 과다 방출(burst)의 문제 및 치료 기간 동안 약물 방출 속도의 불완전한 제어와 같은 문제를 갖고 있으며, 이러한 문제의 근본적인 이유 중 하나는 입자 크기의 불균일성일 것이다.

[0011] 따라서, 본 출원인은 균일한 입자의 제조를 통해 약물을 필요한 기간 동안 제어된 방출 패턴으로 제공할 수 있는 안정성 및 신뢰성이 보장되는 서방형 입자를 완성하는 것에 대해 초점을 맞추어 예의 연구하였다.

㉔ 해결하려는 과제

[0012] 이에, 본 출원인은 약물의 지속 방출형 주사 제형에 사용하기 위한 마이크로입자로서, 생분해성 고분자와 약물이 다양한 비율로 배합되어도 대상체에게 주사제로 투여 시에 이물감 및 통증을 주지 않는 적절한 입자 크기로 제조되고, 제조된 입자 크기들이 높은 균일도를 갖추어, 약물의 초기 과다 방출이 없으면서 생분해성 고분자와 약물의 종류 및 배합 비율의 변동에도 필요한 기간 동안 약물 방출의 균일성을 나타낼 수 있는 마이크로입자를 제공하는 것을 목적으로 한다.

㉕ 과제의 해결 수단

[0013] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 생분해성 고분자와 약물을 포함하는 서방형 마이크로입자로서, 상기 마이크로입자는 완전한 구형이고 입자 전체에 상기 생분해성 고분자와 상기 약물이 고르게 분포해 있으며, 입도분석기에 의해 분석되는 입자 크기의 분포 폭(particle size distribution width)이 35 미크론 이하이고 입자의 비표면적은 단위 질량당 0.75×10^{-1} 내지 $2.0 \times 10^{-1} \text{ m}^2/\text{g}$ 인 입자들로 구성되는, 서방형 마이크로입자를 제공한다.

[0014] 일 실시예로서, 상기 서방형 마이크로입자는 약물의 혈중 방출 패턴 분석 시에

약물의 초기 과다 방출을 나타내지 않고 약물 투여가 필요한 목적 기간 동안 약물의 지속적인 방출 패턴을 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0016] 일 실시예로서, 상기 서방형 마이크로입자는 상기 약물과 상기 생분해성 고분자의 배합 비율이 1:1.5 내지 1:30 비율의 범위로 포함되는 것을 특징으로 한다.

[0018] 일 실시예로서, 상기 생분해성 고분자는 폴리-L-락트산, 폴리락타이드, 폴리글리콜산, 폴리-D-락트산-코-글리콜산, 폴리-L-락트산-코-글리콜산, 폴리-D,L-락트산-코-글리콜산, 폴리-카프로락톤, 폴리-발레로락톤, 폴리-하이드록시부티레이트 및 폴리-하이드록시발러레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 한다.

[0019] 일 실시예로서, 상기 마이크로입자의 평균 직경(D_{50})은 20 내지 100 μm 사이의 완전한 구형인 것을 특징으로 한다.

[0020] 일 실시예로서, 상기 서방형 마이크로입자는 상기 마이크로입자로부터 방출되는 약물의 최대 혈중 농도(C_{max}) 대 초기 혈중 농도(C_{int})의 비가 2 내지 30인 것을 특징으로 한다.

㉮ 발명의 효과

[0022] 본 발명의 마이크로입자에 따르면, 균일한 입자 크기를 나타내는 좁은 입자 크기의 분포 폭 및 비표면적 범위를 갖는 입자로 구성되어, 주사용 조성물에 포함되어 환자에게 주사 시에 약물의 방출 속도의 제어가 달성됨으로써, 약물의 초기 과다 방출이 일어나지 않으면서 약물을 원하는 기간 동안 지속적으로 방출시킬 수 있는 효과를 제공한다. 이와 같은 지속 방출형 마이크로입자로부터 원하는 선택 기간 동안 안정된 방출 패턴으로 약물을 제공할 수 있으므로, 매일 복용해야 하는 약물의 불편함을 해소하고 초기 과다 방출 또는 방출의 불안정성으로 인한 약물 부작용이나 약효 부재의 문제를 최소화할 수 있는 효과가 있다.

㉮ 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 생분해성 고분자를 포함하는 마이크로입자는 약물의 지속 방출에 사용하기 위한 미립자 형태의 구체로서 서방형 제제 분야에 이미 잘 알려져 있다. 이러한 고분자 담체 내에 약물을 봉입시켜 지속적으로 방출시키려는 다양한 시도에도 불구하고, 생분해성 고분자로 이루어진 미립구에 약물을 봉입한 제형의 경우 약물의 초기 과다 방출, 또는 입자 크기의 불균일성으로 인한 약물 방출의 제어 불능과 같은 문제가 여전히 존재한다.

[0026] 본 발명은 약물의 지속 방출형 주사 제형으로서 약물의 종류 및 함량, 생분해성 중합체 종류 및 함량, 및 선택된 방출 기간의 변동에 크게 좌우됨이 없이, 약물이 균일하게

봉입되고 제어된 입자 크기 특성을 가짐으로써 약물의 초기 과다 방출이 없으면서 선택된 기간 동안 약물의 지속적인 방출 특성의 완성도를 높인 마이크로입자를 제공한다. 또한, 선택된 기간 동안 필요한 약물 농도를 갖는 균일하고 적절한 크기의 입자를 주사제로 제형화함으로써 대상체에게 주사 시에 이물감 및 통증을 감소시킬 수 있는 서방형 마이크로입자를 포함하는 서방형 주사제 조성물도 고려한다.

[0027] 본 발명의 서방형 마이크로입자는 생분해성 고분자와 약물이 입자 내에 균일하게 분포해 있고, 표면이 매끄러운 완전한 구형이며 입자의 크기 분포 폭이 35 미크론 이하이고 비표면적이 0.75×10^{-1} 내지 $2.0 \times 10^{-1} \text{ m}^2/\text{g}$ 인 단분산성 미립구인 것이다.

[0028] 상기 단분산성 미립구는 생분해성 고분자와 약물이 균일하게 포함되어 있는 완전한 구형의 형상을 갖고, 표면이 흠 또는 함몰 또는 돌출 또는 결함 또는 간극이 없이 온전하고 매끄러운 형상을 갖는다.

[0029] 상기 약물이 균일하게 포함되어 있다는 것은 제조된 마이크로입자로부터 약물의 방출이 초기 과방출 없이 지속적인 방출 패턴을 나타내는 것으로부터 알 수 있다.

[0030] 본 발명의 서방형 마이크로입자는 이 입자로부터 약물의 방출 패턴이 초기 과방출이 없이 최대 혈중 농도(C_{max}) 대 초기 혈중 농도(C_{int})의 비율이 1:2 내지 30인 것을 나타낸다

[0031] 이러한 초기 혈중 농도 값과 최대 혈중 농도 값의 차이는 초기 과방출이 발생하지 않음을 의미한다 할 것이며, 지속적인 방출 패턴으로 인해, 초기 혈중 농도 값에 대해 최대 혈중 농도 값이 큰 차이를 나타내지 않고, 일정한 범위를 유지한다는 것을 의미하기도 한다.

[0032] 또한, 본 발명의 서방형 마이크로입자는 이 입자로부터 약물의 방출 패턴이 지속적인 방출 패턴을 나타내는 것으로서, 입자의 크기 분포 폭이 35 미크론 이하인 거의 동일한 입경을 갖는 입자들로 구성되어 경시적인 약물방출 함량이 균일한 패턴을 나타내는 것이다. 특히, 본 발명의 서방형 마이크로입자에서 바람직한 입자 크기 분포 폭은 25 미크론 이하인 것이다.

[0033] 또한, 본 발명의 서방형 마이크로입자는 입자의 크기 분포 폭이 35 미크론 이하이면서, 비표면적이 0.75×10^{-1} 내지 $2.0 \times 10^{-1} \text{ m}^2/\text{g}$ 범위를 만족시키는 것이다. 즉, 상기 비표면적의 범위에 속하는 입도 특성을 나타내는 마이크로입자라도, 입자 크기 분포 폭이 35 미크론 미만이 아니라면 본 발명의 마이크로입자의 범위에 포함되지 않는다.

[0034] 본 발명의 서방형 마이크로입자에서, 상기 생분해성 고분자는 상기 폴리락트산,

폴리락타이드, 폴리락틱-코-글리콜산, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 특히 폴리락타이드, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA) 및 이의 조합 중에서 선택되는 것이 바람직하다. 하지만, 이러한 특정 예시에 한정되는 것은 아니다.

[0035] 본 발명의 서방형 마이크로입자에서 상기 생분해성 고분자는 상기 마이크로입자의 중량을 기준으로 60 중량% 내지 97 중량% 범위이고, 상기 약물은 상기 생분해성 고분자에 대비하여 1:1.5 내지 1:30 비율의 범위로 포함되는 것이다.

[0036] 상기 생분해성 고분자와 약물을 이용하여 제조하는 본 발명에 따른 마이크로입자의 제조는 1) 제1 혼합물을 제조하는 단계(S100); 2) 제2 혼합물을 제조하는 단계(S200); 3) 제1 혼합물을 직선 방향의 마이크로채널로 주입하는 단계(S300); 4) 제2 혼합물을 양 측면 또는 일 측면의 마이크로채널로 주입하는 단계(S400); 5) 서방성 입자를 수집하는 단계(S500); 6) 수집한 서방성 입자를 교반하는 단계(S600); 및 7) 서방성 입자를 세척 및 건조하는 단계(S700)의 순서로 진행된다.

[0038] 상기 1) 단계(S100)에서 제1 혼합물을 제조하는 단계는 생분해성 고분자 및 약물을 유기 용매에 용해시켜 제1 혼합물을 제조하는 단계로, 상기 생분해성 고분자는 폴리락트산, 폴리락타이드, 폴리락틱-코-글리콜산, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 특히 폴리락타이드, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA) 및 이의 조합 중에서 선택되는 것이 바람직하다. 하지만, 이러한 특정 예시에 한정되는 것은 아니다.

[0043] 상기 제1 혼합물 내의 생분해성 고분자와 약물은 약물의 방출 유효 용량, 약물의 필요한 지속 투여 기간, 약물의 이화학적 특성 등에 따라 다양한 비율로 조절될 수 있다. 단, 약물에 비해 생분해성 고분자의 중량 비율이 지나치게 적으면, 구형의 생분해성 고분자 입자에 약물이 고르게 분포하지 않거나, 구형 입자가 형성되지 않는 문제가 발생하여 바람직하지 않다. 대체로, 약물 대 생분해성 고분자의 최저 함량 비율은 1:1.5인 경우까지

제조할 수 있었지만, 이러한 함량 비율에 의해 본 발명이 제한되는 것은 아니다.

[0044] 또한, 약물에 비해 생분해성 고분자의 중량 비율이 지나치게 많으면, 바람직한 크기의 입자 내에 약물의 유효량을 혼입시킬 수 없어, 필요한 약물 농도를 투여하기 위하여 많은 양의 마이크로입자를 투여해야 하는 문제가 발생할 수 있다.

[0045] 따라서, 약물과 생분해성 고분자의 함량 비율은 필요한 약물의 투여량과 마이크로입자의 크기를 고려하여 적절하게 선택할 수 있다.

[0048] 상기 2) 단계(S200)는 제2 혼합물을 제조하는 단계로, 계면활성제를 물에 용해시켜 제2 혼합물을 제조한다. 상기 계면활성제는 유상인 제1 혼합물에 대비되는 수상을 형성하는 성분으로서, 마이크로채널 내에서 상기 유상 용액을 액적 형태로 끊어 주는 역할을 하며, 이러한 생성된 액적의 응고 시에 사용될 수 있는 것이라면, 제한 없이 사용가능하다. 구체적으로, 비이온성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제 및 이의 2 이상의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상이다. 더욱 구체적으로, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 레시틴, 젤라틴, 폴리비닐알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 라우릴 황산나트륨, 스테아르산 나트륨, 에스테르 아민, 리니어 디아민, 패티 아민 및 이의 2 이상의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상이다. 특히, 폴리비닐알콜(PVA)이 바람직하지만, 이러한 예시에 국한되는 것은 아니다.

[0049] 상기 3) 단계(S300) 및 4) 단계(S400)는 웨이퍼 상에 형성된 마이크로채널로 각각 제1 혼합물 및 제2 혼합물을 주입하여 흐르게 하는 단계이다.

[0053] 또한, 상기 마이크로채널은 평균 직경이 35 내지 200 μm 사이이며, 바람직하게는 50 μm 내지 100 μm 이지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 마이크로채널의 평균 직경이 35 μm 이하인 경우에는 제조되는 마이크로입자의 직경이 20 μm 이하의 지나치게 작은 입자가 제조될 가능성이 있고, 이는 인체내 주입 후 대식세포에 의해 포식될 가능성이 커지며, 이를 통해 유효 약물의 방출 및 생체내 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 또한, 제조된 입자의 크기가 100 μm 초과인 경우에는 주사 투약 시 주사바늘을 막을 수 있고, 이를 예방하기 위해서는 주사바늘의 내경이 큰 것을 사용해야 하지만, 이러한 경우 주사 시 통증이 커지게 되어 바람직하지 않다.

[0054] 상기 마이크로채널의 평균 직경은 입자의 평균 직경과 밀접하게 관련되지만, 제1 혼합물 및 제2 혼합물의 주입 압력과도 밀접한 관련이 있어, 상기 예시에 국한되지 않고, 제조되는 입자의 평균 직경 또는 주입 시 압력 조건에 따라 변경될 수 있다.

[0055] 또한, 상기 마이크로채널의 단면 폭(w) 및 단면의 높이(d)는 제조되는 마이크로 입자의 평균 직경(d')과 밀접한 관련이 있다. 상기 마이크로채널 단면의 폭(w)은 마이크로 입자의 평균 직경(d')에 대해 0.7 내지 2.3의 비율 범위이며, 마이크로채널 단면의 높이(d)는 입자의 평균 직경(d')에 대해 0.7 내지 2.3의 비율 범위이다.

[0056] 즉, 제조하고자 하는 입자의 평균 직경(d')이 결정되면, 이에 따라, 마이크로채널 단면의 폭(w) 및 높이(d)의 길이는 d'의 0.7 내지 2.3의 비율 범위로 설정해야만 원하는 크기의 입자 제조가 가능하다.

[0060] 상기와 같이, 제1 혼합물 및 제2 혼합물의 유속을 다르게 하고, 제2 혼합물의 유속을 제1 혼합물의 유속보다 빠르게 함으로써, 제1 혼합물의 흐름과 제2 혼합물의 흐름이 만나는 지점에서 상대적으로 더 빠른 유속을 가지는 제2 혼합물이 제1 혼합물을 압축하게 되고, 이때 제1 혼합물 및 제2 혼합물의 반발력으로 인해 제1 혼합물 내의 생분해성 고분자 및 약물이 구 형상의 마이크로입자를 생성하게 되며, 보다 구체적으로 구형의 생분해성 고분자에 약물이 고르게 분포되어 있는 형태의 마이크로입자를 형성하게 된다.

[0061] 상기 5) 단계(S500)는, 마이크로입자를 수집하는 단계로 제2 혼합물이 담긴 수조 내에서 마이크로입자를 수집하여, 초기 생성된 마이크로입자들 간의 뭉치는 현상(aggregation)을 방지한다.

[0064] 상기 6) 단계(S600)는, 수조 내에서 수집된 마이크로입자를 교반하는 단계로, 마이크로입자를 일정한 온도 조건 및 교반 속도로 교반하여, 입자의 표면에 존재하는 유기 용매를 증발시켜 제거한다. 이때, 교반 조건은 약물의 종류 및 고분자의 종류에 따라 유기 용매의 제거 및 입자의 경화를 위해 필요한 온도 조건 및 교반 속도를 조절하여 진행할 수 있다.

[0071] 마지막으로 상기 7) 단계(S700)는, 마이크로입자를 세척 및 건조하는 단계로, 교반하여 표면의 유기 용매를 모두 제거한 마이크로입자를 제균 여과된 정제수로 수차례 세척하여 마이크로입자에 잔존하는 계면활성제를 제거하고, 이후 동결건조하거나, 실온에서 감압건조하거나, 또는 35 내지 45℃에서 2 내지 8시간 동안 300 내지 1500rpm 하에 회전 건조한다.

[0072] 최종적으로 생성된 입자 내에 포함된 생분해성 고분자 및 약물의 중량 비율은 상기 제1 혼합물에서의 중량 비율과 동일한데, 이는 마이크로입자를 제조하고, 유기 용매를 모두 증발시켜 제거함에 따라, 제1 혼합물 내에서의 중량 비율과 동일한 비율로 생분해성 고분자 및 약물을 함유한 입자가 제조된다는 것을 입증하는 것이다. 따라서, 본 발명의 마

이크로입자 내에 존재하는 생분해성 고분자의 함량은 상기 마이크로입자의 중량을 기준으로 60 중량% 내지 97 중량% 범위인 것이다. 상기 생분해성 고분자의 함량이 60 중량% 미만인 경우에는 미립구의 형성이 어렵고, 97 중량% 초과인 경우에는 약물의 방출 농도가 지나치게 적어지거나 입자의 크기 증가 없이 약물의 함량 증가가 어려우므로 바람직하지 않다.

[0073] 최종적으로 수득된 마이크로입자는 제조된 입자의 크기가 본 기술분야에 공지된 용매증발법(solvent evaporation)에 의해 제조된 입자 크기에 비해 현저히 균일한 입자 분포를 나타낸다. 본 발명에 따른 생분해성 고분자와 약물로 제조된 마이크로입자는 생분해성 고분자의 종류, 약물의 함량 또는 종류, 생분해성 고분자와 약물의 혼합 비율, 생성된 입자의 크기 등에 크게 좌우됨이 없이, 생성된 총 입자의 입자 크기 분포 폭(particle size distribution width)은 35 미크론 이하인 것이다. 특히, 상기 입자 크기 분포 폭은 30 미크론 이하인 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 서방형 마이크로입자의 입자 크기 분포는 25 미크론 이하인 것이다.

[0074] 공지된 마이크로입자 제조 방법 중 하나인 용매증발법을 사용하여 제조하는 경우에는 본 발명에 사용된 생분해성 고분자와 약물을 통해 수득되는 마이크로입자와 비교하여 적게는 1.5 배, 많게는 2.5 배 이상의 입자 크기 분포 폭을 갖는 마이크로입자가 생성된다. 용매증발법은 일반적으로 상기 생분해성 고분자와 약물을 유기용매에 용해하여 유상으로 만들고, 이 유상 용액을 계면활성제를 함유하는 수상 용액에 넣어 교반하여 액적(droplet) 형태의 분산상을 만들고, 유기용매의 비등점 온도 미만의 온도로 가열하여 용매를 제거하여 미립구를 제조하는 것이다. 이 방법에 의해 제조된 미립구의 입자 크기의 분포 폭은 적게는 55 미크론 이상, 많게는 70 미크론 이상으로서, 입자의 균일성이 크게 떨어지는 문제를 나타낸다. 입자의 크기가 균일하지 못한 다분산성 미립구는 내포하고 있는 약물의 방출 속도가 입자의 크기마다 차이가 날 수 밖에 없고, 보다 미세한 입자 크기의 형성이 많다면 투여 후 초기 과다 방출의 문제가 발생할 수 있고, 이러한 약물의 과다 방출은 약물의 위험성을 초래할 수 있다.

[0075] 또한, 본 발명의 서방형 마이크로입자는 비표면적이 0.75×10^{-1} 내지 $2.0 \times 10^{-1} \text{ m}^2/\text{g}$ 사이인 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 입자의 비표면적은 0.8×10^{-1} 내지 $1.7 \times 10^{-1} \text{ m}^2/\text{g}$ 사이인 것이다. 일반적으로, 비표면적은 입자의 단위 질량 또는 단위 부피당 전 표면적을 의미하는 것으로서, 입자의 크기나 모양에 따라 각각 다르게 나타난다. 따라서, 본 발명의 서방형 마이크로입자는 입자 크기의 분포 폭이 35 미크론 이하로서, 입자 크기의 분포 폭이 매우 좁은 입자, 즉 입자 크기가 매우 균일한 단분산형 입자로 구성된 것이다. 따라

서, 평균 입경(D_{50})이 동일하더라도 입자 크기 분포 폭이 35 미크론을 초과하는 입자들에 비하여, 본 발명의 마이크로입자는 입자 크기 분포 폭이 좁아 비표면적이 크고, 단위 부피당 입자의 밀도가 높아지므로, 균일한 약물 방출은 물론 약물의 투여량을 저하시키는 데에도 역할을 할 수 있다.

[0076] 따라서, 본 발명에 따른 마이크로입자가 나타내는 입자 크기 분포 폭과 비표면적을 갖는 단분산형 입자는 용매증발법에 의해 제조된 마이크로입자에 비해 입자의 크기가 균일하므로 환자에게 주사 시에 생분해성 고분자의 용해 속도 및 약물 방출 속도의 균일성 및 지속성이 달성됨으로써, 약물의 방출 패턴이 일정하고 지속적일 수 밖에 없으므로 약물의 초기 과다 방출 문제가 나타나지 않고, 입자의 함량 조절을 통해 원하는 기간 동안 약물의 지속적인 방출을 유도하는 효과를 획득할 수 있다. 또한, 약물의 지속적인 방출을 유도할 수 있어, 약물의 용량을 저하시켜도 목적인 기간 동안 약효를 유지하는 약물 방출을 달성할 수 있다.

[0087] [실시예]

[0088] 제조예: 마이크로입자의 제조

[0089] 제조예 1A

[0090] 피나스테라이드 1개월 용량을 포함하는 마이크로입자의 제조

[0091] 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA) 56.0mg 및 피나스테라이드 28.0mg을 디클로로메탄(NF) 317mg에 용해하여 제1 혼합물을 제조하였다. 이때, 제1 혼합물 내의 폴리락타이드-코-글리콜라이드는 12.5%(w/w)의 비율로 포함하며, 폴리락타이드-코-글리콜라이드 및 피나스테라이드의 중량 비율은 2:1로 사용하였다.

[0092] 계면활성제인 폴리비닐알콜 48mg을 물에 혼합하여 폴리비닐알콜을 0.5 중량% 포함하는 제2 혼합물을 제조하였다.

[0093] 상기 제1 혼합물 및 제2 혼합물을 실리콘 웨이퍼 상에 형성된 마이크로채널에 주입하여 흐르게 하였다. 이때 사용된 마이크로채널은 120/80 μ m 오리피스 7 채널 칩을 사용하였다. 또한, 제1 혼합물 및 제2 혼합물을 각각 다른 유속으로 흐르게 하기 위해, 제1 혼합물은 450 mbar의 압력 조건 하에서, 제2 혼합물은 2,100 mbar의 압력 조건 하에서 흐르게 하였다. 온도 조건은 17 $^{\circ}$ C로 유지하였다.

[0094] 상기 제1 혼합물의 흐름 및 제2 혼합물의 흐름이 만나는 교차점에서 생성된 마이크로입자를 내경이 0.5mm인 tubing을 따라 이동시켜 0.25 중량%의 폴리비닐알콜 수용액이 담긴 수조 내에 수집하고, 상기 수조 내에 수집된 마이크로입자를 17 $^{\circ}$ C에서 280 rpm

으로 교반을 유지하며 입자의 형성을 완성하였다.

[0095] 그 다음, 형성된 마이크로입자를 17℃에서 1시간 동안 200 내지 400 rpm의 속도로 1차 교반하고, 43℃로 온도를 상승시켜 4 시간 동안 300 내지 800 rpm의 속도로 2차 교반하고, 20℃에서 1시간 동안 200 내지 1,000 rpm의 속도로 3차 교반하여 입자를 경화시키고 유기 용매를 제거하였다

[0096] 교반 완료한 마이크로입자를 제균 여과된 정제수로 수차례 세척하고, 동결 건조하여 피나스테라이드 1개월 용량을 함유하는 서방성 입자를 수득하였다.

[0097] 상기와 같이 수득한 피나스테라이드를 함유하는 마이크로입자의 직경은 Microtac 사의 S3500 모델인 입도분석기를 사용하여 소량의 계면활성제를 용해시킨 물을 분산액으로 하여 습식 분석 방법으로 분석하였고, 평균 직경은 35.7 마이크로미터(μm)였으며, 직경의 범위는 D10 %Tile 32.12 μm 내지 D90 %Tile 41.26 μm 범위였으며, 입자 크기의 분포 폭(width)은 7.24 μm 였다.

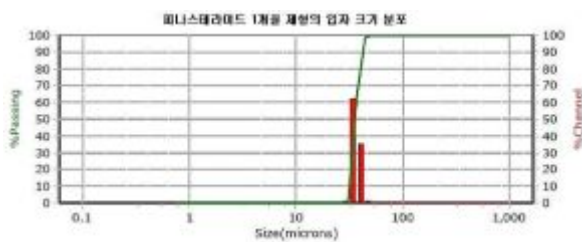
[0098] 그 결과는 이하 표 1에 나타내었고, 도 1a에 그래프로 나타내었다.

[0159] 표 1

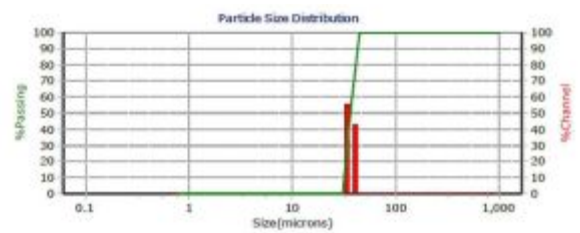
	제조예(본 발명)						
	제조예 1A 피나스테라 이드(1M)	제조예 1B 피나스테라 이드(3M)	제조예 2 도네페릴 (1M)	제조예 3 날트렉손 (1M)	제조예 4 엑세나타이 드(1M)	제조예 5 류프로렐린 (3M)	제조예 6 레스토렐린 (6M)
약물 함량(mg)	28	84	150	100	100	200	300
고분자 함량 (mg)	56	168	300	200	2400	1,000	2,200
약물:고분자	1:2	1:2	1:2	1:2	1:24	1:5	1:6.7
%Tile	입자 크기(μm)						
10.00	32.12	32.46	36.43	33.73	41.36	64.87	65.02
20.00	33.09	33.50	38.01	35.86	44.13	66.92	67.13
30.00	33.98	34.48	39.19	37.47	45.56	68.85	69.12
40.00	34.83	35.43	40.28	38.78	46.85	70.71	71.04
50.00	35.70	36.42	41.37	40.01	48.08	72.69	73.05
60.00	36.66	37.49	42.51	41.30	49.36	74.82	75.22
70.00	37.84	38.68	43.79	42.70	50.75	77.23	77.58
80.00	39.30	40.06	45.62	44.46	52.32	80.12	80.29
90.00	41.26	41.76	48.29	47.46	55.36	83.70	83.63
95.00	42.59	42.90	50.38	50.03	57.88	86.18	85.87
입자 크기 분 포폭(width)	7.24	7.6	9.08	10.38	10.23	15.33	15.27
비표면적(m^2/g)	1.67×10^{-1}	-	1.39×10^{-1}	1.43×10^{-1}	1.28×10^{-1}	0.82×10^{-1}	0.82×10^{-1}

[0161] 이하 비교예에서는 서방형 미립구를 제조하는 일반적인 방법 중 하나인 용매증발법을 사용하여 입자를 제조하고 그 입자의 특성을 확인하여 본 발명의 마이크로입자의 특성과 비교하였다.

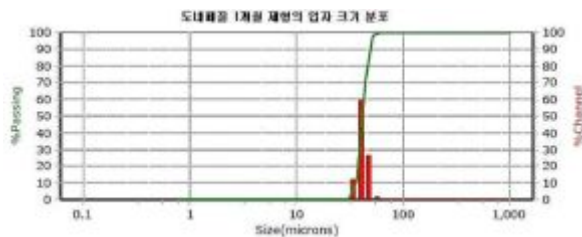
[도 1a] 약물이 피나스테라이드 (Finasteride) 1개월 용량인 제조에 1A에 따라 제조된 마이크로입자의 입자 크기 분포 그래프



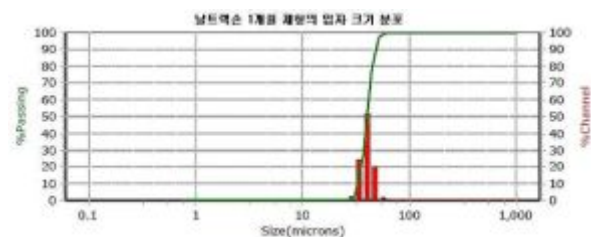
[도 1b] 약물이 피나스테라이드 3 개월 용량인 제조에 1B에 따라 제조된 마이크로입자의 입자 크기 분포 그래프



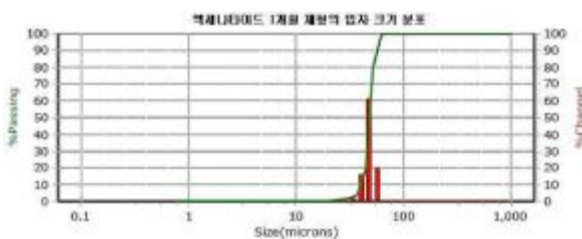
[도 2] 약물이 도네페질(Donepezil) 1개월 용량인 제조에 2에 따라 제조된 본 발명의 마이크로입자의 입자 크기 분포 그래프



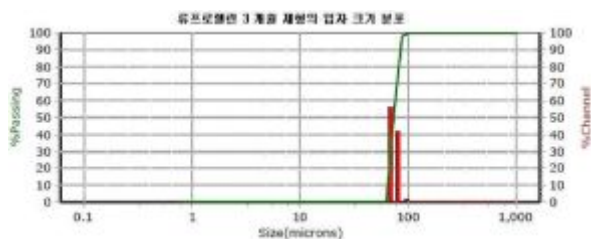
[도 3] 약물이 날트렉손(Naltrexone) 1개월 용량인 제조에 3에 따라 제조된 본 발명의 마이크로입자의 입자 크기 분포 그래프



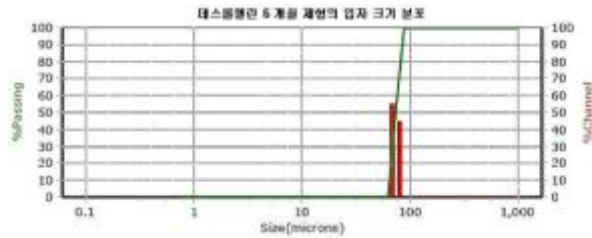
[도 4] 약물이 엑세나타이드(Exenatide)인 제조에 4에 따라 제조된 본 발명의 마이크로입자의 입자 크기 분포 그래프



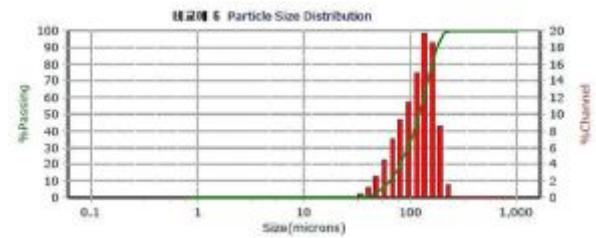
[도 5] 약물이 류프로렐린(Leuprorelin)인 제조에 5에 따라 제조된 본 발명의 마이크로입자의 입자 크기 분포 그래프



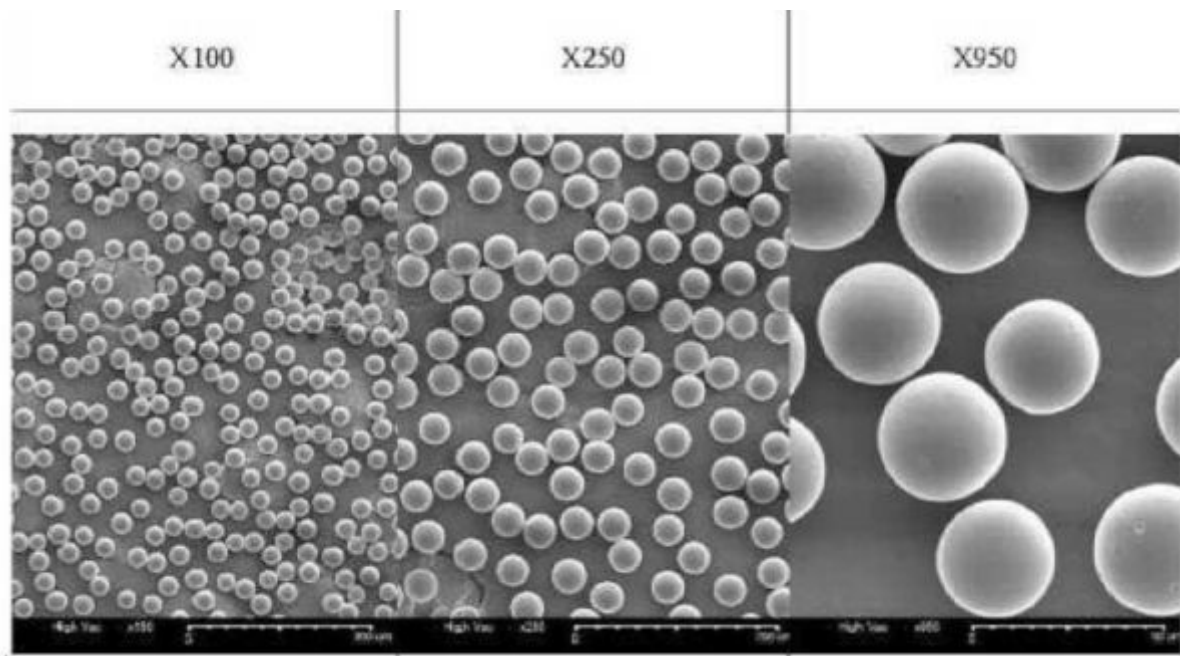
[도 6] 약물이 데스로렐린(Deslorelin)인 제조예 6에 따라 제조된 본 발명의 마이크로입자의 입자 크기 분포 그래프



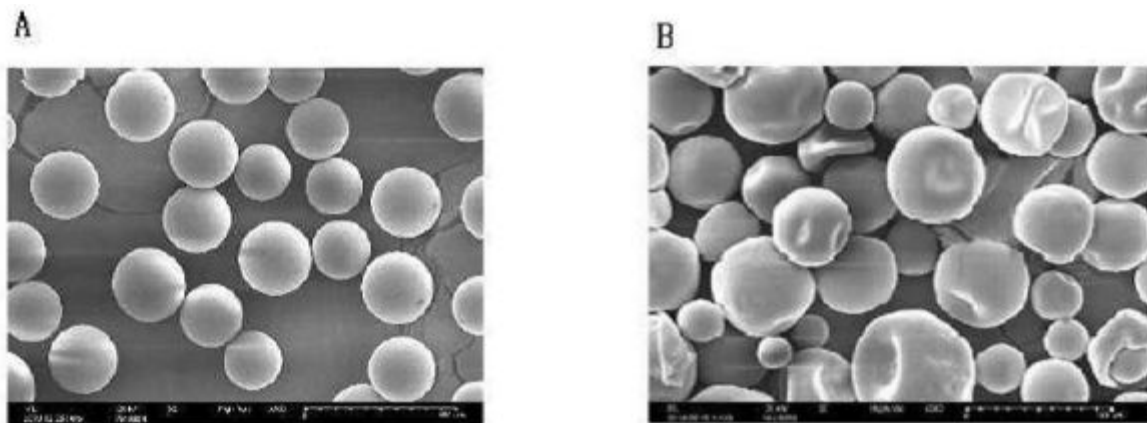
[도 13] 제조예 1A에 따라 제조된 피나스테라이드를 함유하는 마이크로입자를 SEM(주사전자현미경, x500 배율) 촬영 사진을 도시한 것



[도 14] 제조예 2에 따라 제조된 도네페질을 함유하는 마이크로입자를 x100, x250, x950 배율로 SEM 촬영한 사진을 도시한 것



[도 15] 제조예 3에 따라 제조된 날트렉손을 함유하는 마이크로입자 (A)를 x550 배율로, 날트렉손의 시판 제품인 Naltrexone Reference LAI(Long-Acting Injectable) (B)를 x500 배율로 SEM 촬영한 사진



[0162] 비교예 1

[0163] 용매증발법을 이용한 피나스테라이드를 포함하는 마이크로입자의 제조

[0164] 피나스테라이드 및 생분해성 고분자는 제조예 1과 동일한 함량과 조성으로 혼합하고 neele gauge가 16G(내경 1.19mm)인 Syringe를 이용하여 0.5% 폴리비닐알콜 수용액 내로 주입하여 입자를 제조하였다. 주입 속도는 0.15ml/sec를 사용하였다. 이 때, 교반 조건은 17℃, 및 2,000rpm의 조건하에 고속 교반하여 액적 형태의 분산상을 형성하고, 20℃ 온도에서 3 시간 동안 고형화한 후 35℃ 온도에서 1 시간 동안 교반하면서 디클로로메탄 용매를 제거하여 마이크로입자를 형성하였다. 상기 마이크로입자를 물로 3회 세척하여 폴리비닐알콜을 제거하였다.

[0165] 상기와 같이 수득한 피나스테라이드를 함유하는 마이크로입자의 직경은 상기 본 발명의 제조예에서와 동일한 입도분석기를 사용하여 동일한 방법으로 분석하였고, 그 결과 평균 직경(D50)은 103.1 마이크로미터(μm), 직경의 범위는 D10 %Tile 50.68 μm 내지 D90 %Tile 138.5 μm 범위였으며, 입자 크기의 분포 폭(width)은 70.94 μm 였다.

[0166] 상기 마이크로입자의 입자 특성의 측정 결과는 이하 표 2에 나타내었고, 도 7에 그래프로 나타내었다.

[0171] 비교예 3

[0172] 날트렉손의 시판 장기 지속 방출 제형인 Naltrexone Reference LAI(Long-Acting Injectable) 마이크로입자의 특성

[0173] 현재 판매되고 있는 날트렉손을 함유한 서방형 제제(Naltrexone Reference LAI)를 구입하여 입자 특성을 본 발명의 제조예에서와 동일한 장치와 방법을 사용하여 분석하

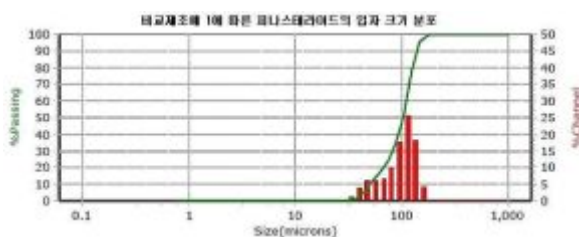
었다. 그 결과, 평균 직경은 77.05 마이크로미터(μm), 직경의 범위는 D10 %Tile 46.40 μm 내지 D90 %Tile 122.2 μm 범위였으며, 입자 크기의 분포 폭은 55.98 μm 였다.

[0174] 상기 마이크로입자의 입자 특성의 측정 결과는 이하 표 2에 나타내었고, 도 9에 그래프로 나타내었다.

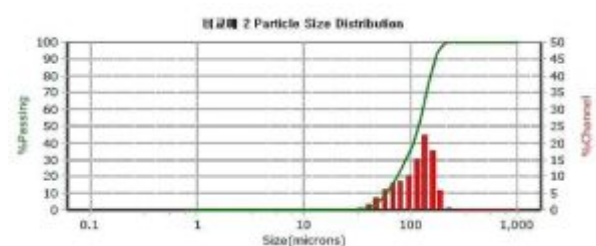
[0183] 표 2

%Tile	비교예 1 (피나스테라이드) (μm)	비교예 2 (도네페질) (μm)	비교예 3 (Naltrexone Reference LAI) (μm)	비교예 4 (엑세나타이드) (μm)	비교예 5 (듀프로렐린) (μm)	비교예 6 (데스로렐린)
10.00	50.68	59.48	46.40	62.92	84.63	64.08
20.00	67.14	74.60	56.61	78.66	101.7	79.94
30.00	83.10	90.86	63.94	93.21	116.1	94.81
40.00	94.30	106.8	70.62	107.2	127.1	109.1
50.00	103.1	120.2	77.05	120.2	138.6	122.4
60.00	110.6	131.1	84.01	132.3	150.3	134.3
70.00	118.3	141.3	92.24	144.3	162.6	146.4
80.00	126.9	152.9	103.2	157.7	176.7	159.6
90.00	138.6	167.9	122.2	174.9	196.0	176.3
95.00	147.1	180.2	206.6	189.6	210.8	190.7
입자크기분포폭(width) (μm)	70.94	89.9	66.98	91.16	87.76	91.61
비표면적	0.7×10^{-1}	0.6×10^{-1}	0.67×10^{-1}	0.59×10^{-1}	0.49×10^{-1}	0.65×10^{-1}

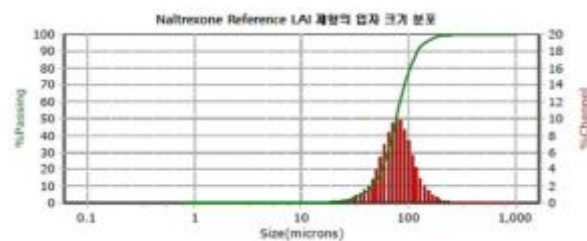
[도 7] 약물이 피나스테라이드이되, 에멀전 용매증발법(emulsion solvent evaporation)을 사용한 비교예 1에 따라 마이크로입자의 입자 크기 분포 그래프



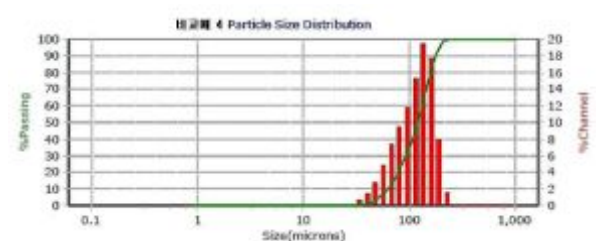
[도 8] 약물이 도네페질이되, 에멀전 용매증발법(emulsion solvent evaporation)을 사용한 비교예 2에 따라 마이크로입자의 입자 크기 분포 그래프



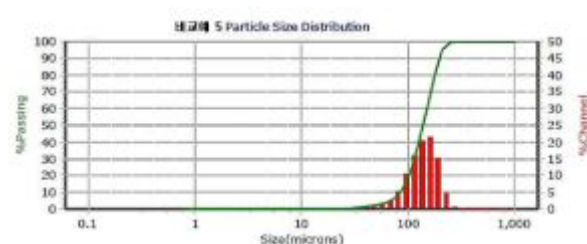
[도 9] 알콜 중독 치료제인 날트렉손의 서방형 주사제로 판매되고 있는 Naltrexone Reference LAI(Long-Acting Injectable)의 입자 크기 분포 그래프



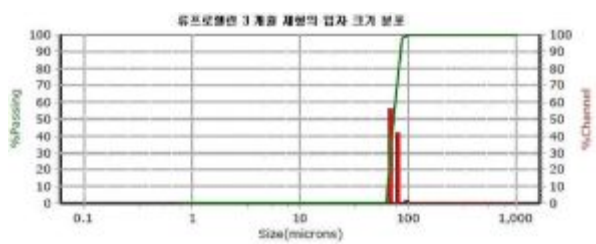
[도 10] 약물이 엑세나타이드이되, 에멀전 용매증발법(emulsion solvent evaporation)을 사용한 비교예 4에 따라 제조된 마이크로입자의 입자 크기 분포 그래프



[도 11] 약물이 류프로렐린이되, 에멀전 용매증발법(emulsion solvent evaporation)을 사용한 비교예 5에 따라 제조된 마이크로입자의 입자 크기 분포 그래프



[도 5] 약물이 류프로렐린(Leuprorelin)인 제조예 5에 따라 제조된 본 발명의 마이크로입자의 입자 크기 분포 그래프



[0186] 이와 같이 입경이 작고 입자 크기 분포 폭이 작은 균일한 입자로 이루어진 본 발명의 마이크로입자가 균일한 약물 방출 패턴을 나타내는지 조사하기 위해 하기와 같이 피나스테라이드, 도네페질 및 날트렉손 함유 마이크로입자를 각각 주사용 조성물로 제조하여 동물 실험을 수행하였다.

[0203] 시험예 2: 마이크로입자의 방출 프로파일(in vivo 방출 실험)

[0204] 시험예 2-1. 피나스테라이드 약물 방출

[0205] 제조된 마이크로입자에 대한 약물 방출 정도를 평가하였다. 시간의 경과에 따라 약물의 방출 양상을 평가하여 서방형 제형으로 이용가능 여부를 확인하였다.

[0206] 상기 조성물 제조예 1의 주사용 조성물을 비글견에 단회 투여 후 혈중 피나스테

라이드의 농도를 LC-MS/MS를 이용하여 정량화하였다.

[0207] 약동학(Pharmacokinetics, PKs) 분석은 WinNonlin® 소프트웨어(vesion 8.0, Pharsight®, Certara™ Company)를 이용하여 진행하였다. 분석 방법 및 분석에 사용된 주요 기기 및 장치는 본 기술분야에 통상적인 기기를 사용하여 분석할 수 있으며, 당업자라면 충분히 이해할 수 있을 것이다.

[0208] 채취한 용출 시료는 HPLC를 이용하여 각 약물의 함량을 분석하였고, 용출률을 계산하였다. 피나스테라이드를 함유하는 마이크로입자의 약물 방출 그래프는 도 16에 도시한다. 도 16에 도시된 그래프에서, 5개의 약물은 마이크로입자의 투약 비율[10%(Test01), 20%(Test02), 40%(Test03), 60%(Test04) 및 100%(Test05)]에 따른 방출 패턴으로서, 투약 비율에 상관없이 초기 과다 방출을 나타냄이 없이 균일한 지속 방출 패턴을 보여준다. 대조군으로서, 경구 투약 제형의 방출 패턴은 검은 선으로 표시하였다.

[0209] 또한, 시험약 투여군의 PK 파라미터는 'WinNonlin® program(ver. 8.0, Pharsight®, a Certara™ company)'를 이용하여 혈중 농도 시간-곡선하 면적(AUC_{0-t}), 평균(Mean), SD(표준편차), 및 최대 혈중 농도(C_{max})($\mu g/L$), 평균 및 SD를 산출하였다.

[0210] AUC_{0-t} 는 투여 후 측정 가능한 마지막 채혈 시점(t)까지의 혈장 농도로부터 산출한 혈중 농도-시간 곡선하 면적을 합하여 계산한 값이다. C_{max} 는 각 시험 개체의 혈중 농도 측정값 중 최대값으로 산출하였다. 시험 결과는 도 17에 제시하였다.

[0211] 또한, 방출된 약물의 효과를 확인하기 위해, 비글견의 혈장 중 DHT 농도를 분석하였고, 주사제 1a의 투여후 시간에 따른 혈중 평균 피나스테라이드 농도(왼쪽 y축, 상위선) 및 기저치 대비 DHT 농도 변화율(오른쪽 y축, 하위선)은 도 18에 제시하였다.

[0212] 도 18의 그래프로부터 알 수 있듯이, 1개월 제형의 피나스테라이드 역시 약물이 초기 과다 방출 문제가 없고 지속적인 약물 방출 효과와 이로 인한 DHT 생성 억제 효과가 있는 것으로 나타났다. 상기 DHT 생성 억제 효과는 피나스테라이드의 방출로 인한 탈모 방지 및 양성 전립선 비대증의 치료 효과를 입증하는 것이다.

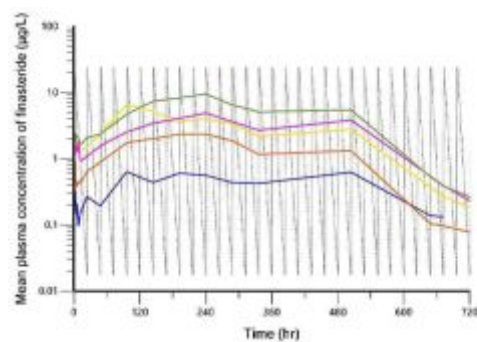
[0215] 시험예 2-2. 도네페질 약물 방출

[0216] 제조예 2의 도네페질을 함유하는 마이크로입자의 약물 방출 실험도 상기 시험예 2-1과 유사하게 수행하였다. 단, 도네페질은 경구 제형인 아리셉트 5mg(G1)에 대비하여 주사 제형의 경우에는 도네페질 base의 28일 분량의 1/2 분량인 63.84mg을 마이크로입자 191.5mg의 함량으로 투여하였다.

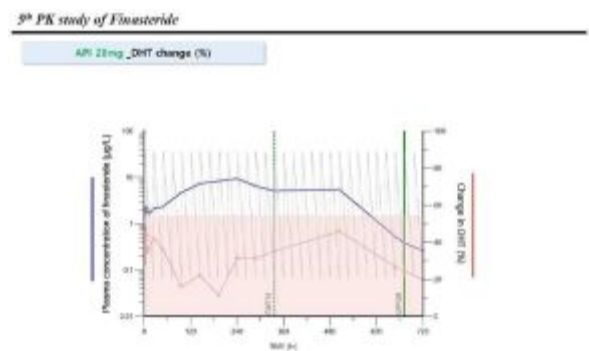
[0217] 시간에 따른 혈중 도네페질의 방출 패턴을 도 22에 도시하였다. 시간에 따른 시

험 개체별 PK 파라미터의 분석 결과는 대조군인 경구 제형과 함께 이하 표 4에 정리하였다.

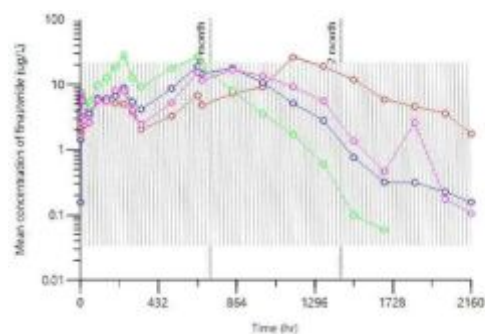
[도 16] 본 발명의 제조예 1A에 따라 제조된 피나스테라이드를 함유하는 마이크로입자의 약물 방출 실험 결과를 나타내는 그래프



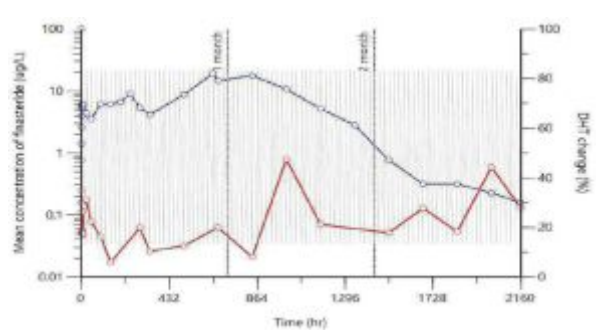
[도 18] 주사제 1을 비글견(beagle dog)에게 투여하여 기간별 혈중 약물 농도를 측정한 동물 실험에 의한 기간별 피나스테라이드의 평균 혈중 농도 프로파일 및 DHT의 변화율에 대한 PK 및 PD 측정 결과



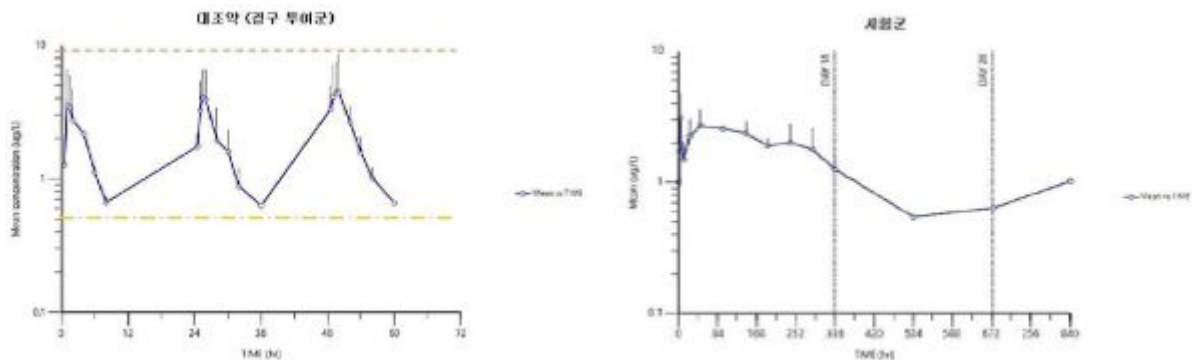
[도 19] 주사제 2를 비글견(beagle dog)에게 투여하여 기간별 혈중 약물 방출 실험 결과를 나타내는 그래프



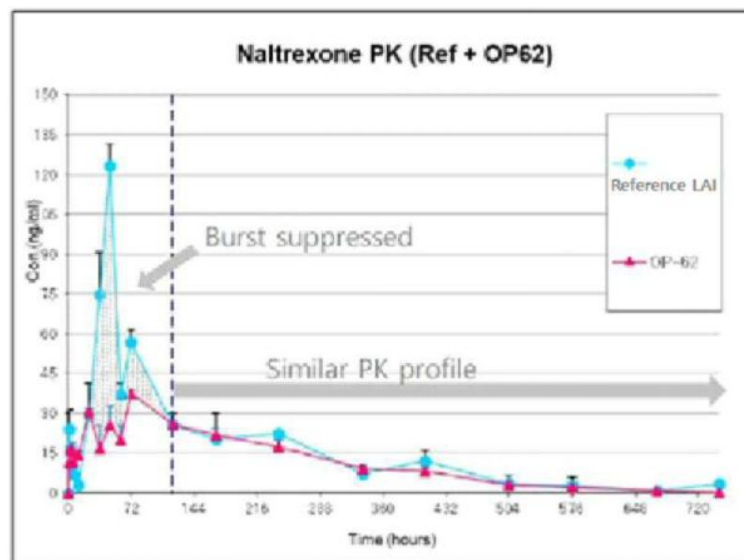
[도 21] 주사제 2의 약동학(PK) 및 약력학 (PD) 분석 결과를 나타낸 그래프



[도 22] 제조예 2에 따라 제조된 도네페질을 함유하는 마이크로입자의 약물 방출 그래프를 경구 제형인 대조약의 약물 방출 패턴과 비교하여 도시한 것



[도 23] 제조예 3에 따라 제조된 날트렉손을 함유하는 마이크로입자의 비글견(beagle dog)에서 약물 방출 실험 결과를 제시한 것[비교군으로서 날트렉손 시판 주사제인 Naltrexone Reference LAI(Long-Acting Injectable)의 방출 그래프를 함께 제시]



[0225] 이상과 같이 본 발명의 마이크로입자는 종래 공정에 의해 제조된 미립구에 비해 초기 과다 방출 문제가 없고 목적한 기간 동안 지속적인 방출 패턴을 나타냄을 통해, 작은 평균 입경, 높은 비표면적 및 좁은 입자 분포 폭을 갖는 입자 특성의 조합이 서방형 약물의 최적화된 방출 패턴에 지대한 영향을 미칠 수 있음을 확인시켜준다.

[0226] 따라서, 본 발명의 마이크로입자는 초기 과다 방출 없이 지속적인 방출 패턴을 나타내므로 1주 내지 12개월 중 다양한 방출 기간 동안에도 조절된 방출을 나타내는 주사제형으로 충분히 제조될 수 있다. 이러한 방출 기간의 제어는 상기 실시예에 예시된 바와

같이 다양한 약물 및 생분해성 중합체 농도의 배합 비율로부터 모두 평균 입경 20 내지 $100\mu\text{m}$ 이내 및 입자 크기 분포 폭 $35\mu\text{m}$ 이하이면서 비표면적이 단위 질량당 0.75 내지 $2.0 \times 10^{-1} \text{m}^2/\text{g}$ 인 입자들에 의해 1개월, 3개월 및 6개월과 같은 여러 기간 동안 약물 방출이 지속되는 것으로부터 본 발명의 마이크로입자를 통해 달성될 수 있는 것임이 입증된다.

[0227] 특히 상기 제조예와 비교예를 통해 예시된 바와 같이, 본 발명에 따라 제조된 마이크로입자는 종래 용매증발법에 의해 제조된 입자들에 비해 크기가 훨씬 작고 입자 크기 분포 폭이 좁은 균일한 입자들로만 구성된 주사제형을 제공할 수 있고, 다양한 약물을 주사제형화할 수 있으며, 이물감 또는 통증 유발 없이 1회의 주사제로 약물의 지속적인 효과를 나타내어 장기적인 치료를 필요로 하는 환자에게 투약의 편의성을 높일 수 있는 효과가 있다.

나. 선행발명들

1) 선행발명 1(갑 제11호증)

2019년 RSC Advances 제9권 2055면부터 2072면까지에 게재된 'Microfluidic assisted synthesis of PLGA drug delivery systems(PLGA 약물 전달 시스템의 미세유체-보조 합성)'라는 제목의 논문으로, 주요 내용 및 도면은 [별지 1]과 같다.

2) 선행발명 2(갑 제12호증)

2019년 Polymers 제11권 제419호 1면부터 14면까지에 게재된 'Microfluidic based fabrication and characterization of highly porous polymeric microspheres(고다공성 고분자 미소구체의 미세유체 기반 제조 및 특성분석)'라는 제목의 논문으로, 이 사건의 쟁점과 관련된 내용 및 도면은 [별지 2]와 같다.

다. 이 사건 심결의 경위

1) 원고는 2020. 9. 7. 이 사건 출원발명을 출원하였는데, 특허청 심사관은 2020. 12. 1. 원고에게 "이 사건 출원발명의 청구항 1항에서 8항은 그 발명이 속하는 기술분

야에서 통상의 지식을 가진 사람(이하 '통상의 기술자'라고 한다)이 인용발명 1, 2에 의하여 쉽게 발명할 수 있으므로, 특허법 제29조 제2항에 따라 특허를 받을 수 없다."라는 거절이유가 포함된 의견제출통지를 하였다.

2) 원고는 2021. 2. 1. 이 사건 출원발명의 청구항 6항을 삭제하고 청구항 1항에서 5항, 7항, 8항을 정정하는 내용의 보정서 및 거절이유에 관한 의견서를 제출하였으나, 특허청 심사관은 2021. 4. 28. "이 사건 출원발명의 청구항 1항에서 5항, 7항, 8항은 통상의 기술자가 인용발명 1, 2에 의하여 쉽게 발명할 수 있으므로 특허법 제29조 제2항 위반의 거절이유가 해소되지 않았다."라는 이유로 이 사건 출원발명에 관하여 특허 거절결정을 하였다.

3) 원고는 2021. 6. 24. 이 사건 출원발명의 청구항 3항, 5항, 7항을 삭제하고 이 사건 출원발명의 청구항 1항에 부가하여 한정하는 내용의 보정서를 제출하면서 재심사를 청구하였으나, 특허청 심사관은 2021. 7. 26. 원고에게 "이 사건 출원발명의 청구항 1항, 2항, 4항, 8항은 통상의 기술자가 선행발명 1, 2에 의하여 쉽게 발명할 수 있다."라는 거절이유가 포함된 의견제출통지를 하였다. 원고는 2021. 9. 23. 이 사건 출원발명의 청구항 1항을 정정하는 내용의 보정서 및 거절이유에 관한 의견서를 제출하였으나, 특허청 심사관은 2021. 11. 29. "거절이유가 해소되지 않았다."라는 이유로 재심사 거절결정을 하였다.

4) 원고는 2021. 12. 29. 특허심판원 2021원3333호로 거절결정의 취소를 구하는 심판을 청구하였으나, 특허심판원은 2022. 5. 18. "이 사건 제1항 출원발명은 통상의 기술자가 선행발명 1, 2에 의하여 쉽게 발명할 수 있으므로 특허를 받을 수 없는데, 특허출원에 있어 청구범위가 여러 개의 청구항으로 되어 있는 경우 어느 하나의 청구항

이라도 거절이유가 있는 때에는 그 출원은 전부가 거절되어야 하므로, 이 사건 출원발명은 전부가 특허를 받을 수 없다."라는 이유로 원고의 심판청구를 기각하는 이 사건 심결을 하였다.

[인정근거] 다툼 없는 사실, 갑 제1에서 17호증의 각 기재, 변론 전체의 취지

2. 당사자의 주장

가. 원고의 주장

이 사건 제1항 특허발명은 선행발명 1, 2에 의하여 진보성이 부정되지 않는다.

나. 피고의 주장

이 사건 제1항 특허발명은 통상의 기술자가 선행발명 1, 2에 의하여 쉽게 발명할 수 있으므로 특허법 제29조 제2항을 위반하였다.

3. 판단

가. 이 사건 제1항 출원발명의 진보성 인정 여부

1) 관련 법리

새롭게 창출한 물리적, 화학적, 생물학적 특성값을 이용하거나 복수의 변수 사이의 상관관계를 이용하여 발명의 구성요소를 특정한 이른바 '파라미터 발명'과 이와 다른 성질 또는 특성 등에 의해 물건 또는 방법을 특정하고 있는 선행발명을 대비할 때, 특허발명의 청구범위에 기재된 성질 또는 특성이 다른 정의 또는 시험·측정방법에 의한 것으로 환산이 가능하여 환산해 본 결과 선행발명의 대응되는 것과 동일하거나 또는 특허발명의 명세서의 상세한 설명에 기재된 실시형태와 선행발명의 구체적 실시형태가 동일한 경우에는, 달리 특별한 사정이 없는 한 양 발명은 발명에 대한 기술적인 표현만 달리할 뿐 실질적으로는 동일한 것으로 보아야 할 것이므로, 이러한 특허

발명은 신규성이 부정된다. 반면, 위와 같은 방법 등을 통하여 양 발명이 실질적으로 동일하다는 점이 증명되지 않으면, 신규성이 부정된다고 할 수 없다.

파라미터 발명이 공지된 발명과 파라미터에 의해 한정된 구성에서만 차이가 있는 경우, 발명의 명세서 기재 및 출원 당시 통상의 기술자의 기술 수준을 종합하여 보았을 때 파라미터가 공지된 발명과는 상이한 과제를 해결하기 위한 기술수단으로서의 의의를 가지고, 그로 인해 특유한 효과를 갖는다고 인정되는 경우에는 진보성이 부정되지 않는다. 한편 파라미터의 도입 자체에 대하여는 위와 같은 기술적 의의를 인정할 수 없더라도 발명이 새롭게 도입한 파라미터를 수치로 한정하는 형태를 취하고 있는 경우에는, 한정된 수치범위 내에서 현저한 효과의 차이가 생기거나, 그 수치한정이 공지된 발명과는 상이한 과제를 달성하기 위한 기술수단으로서의 의의를 가지고 그 효과도 이질적인 경우라면, 진보성이 부정되지 않는다(대법원 2021. 12. 30. 선고 2017후 1298 판결 등 참조).

2) 이 사건 제1항 출원발명과 선행발명들의 목적 대비

이 사건 제1항 출원발명은 약물의 지속 방출을 위한 마이크로입자에 관한 것으로, 미립구에 약물이 초기에 과다 방출(initial burst effect)되는 문제, 일정기간 동안 약물의 방출 속도가 일정하게 조절되지 않아 일정 기간 약효가 발휘되지 않는 문제를 해결하기 위해 마이크로입자가 높은 균일도를 갖추어, 약물의 초기 과다 방출이 없으면서 필요한 기간 동안 약물 방출의 균일성을 나타낼 수 있는 마이크로입자를 제공하는 것을 목적으로 한다(문단번호 [0001], [0003], [0004], [0012]).

선행발명 1은 최근 약물 전달 시스템의 담체로 사용되는 생체적합성 중합체인 PLGA 입자에 관한 논문으로, 기존의 막 에멀전화, 단일/이중 에멀전, 나노침전과 같은

벌크 방법으로 PLGA 입자를 제조하는 경우 낮은 약물 담지율 및 붕입, 넓은 크기 분포 및 초기 약물 방출의 단점이 있었는데, 매개변수로서 표면 전하, 크기 및 크기 분포가 약물 방출 속도를 제어하기 때문에 미세유체장치와 같은 소형 장치는 혼합 속도, 열 및 물질 전달이 더욱 정확하므로 소형 장치에서의 합성을 통해 기존 방법의 문제를 해결하여 정교하고 정확한 특성을 가진 PLGA DDS를 제공하려는 것이다(초록, 2055면 우측 컬럼 제2단락에서 2056면 좌측 컬럼 제1단락, 2063면 우측 컬럼 제2단락).

또한 선행발명 2는 생분해성 PLGA 마이크로입자 기반 약물 제어 방출 담체에 관한 것으로서, 생분해성 다공성 구조는 3D 세포 배양, 조직 공학 및 약물 전달을 위한 최적의 마이크로온반체가 될 것으로 기대되므로 다공성 PLGA 입자의 모양 및 크기에 영향을 미치는 매개변수를 검토하여 최적화하고자 한 발명으로서, 다공성 입자와 비다공성 입자의 동역학적 방출 연구를 수행한 결과를 제시하고 있고, 전통적인 배치 방법과 비교하여 좁은 크기 분포로 더 높은 정밀도를 가진 입자를 제공한다고 기재하고 있다(초록 및 결론).

그렇다면 이 사건 제1항 출원발명과 선행발명 1, 2는 PLGA 기반 마이크로입자에 관한 것이라는 점에서 기술분야가 동일하다.

또한 이 사건 제1항 출원발명과 선행발명 1은 종래 벌크 방법으로 제조된 PLGA 미립구의 약물이 초기에 과다 방출되는 문제, 일정기간 동안 약물의 방출 속도가 일정하게 조절되지 않아 일정 기간 약효가 발휘되지 않는 문제를 매개변수로 하여 입자의 크기 및 입자크기 분포를 통해 약물 방출을 제어할 수 있는 정교하고 정확한 특성을 갖는 마이크로입자를 제공한다는 점에서 발명의 목적이 공통된다. 그리고 선행발명 2도 입자의 표면 특성으로서 다공성 및 비다공성 입자의 약물 방출 특성을 검토하고

있고, 좁은 크기 분포로 더 높은 정밀도를 가진 입자를 제공한다는 점에서 이 사건 제 1항 출원발명과 선행발명 2는 발명의 목적이 일부 공통된다.

한편, 원고는 이 사건 출원발명은 입자의 평균직경, 입자크기 분포 폭, 입자의 비표면적의 3가지 특성을 모두 만족하는 경우에만 초기 과다 방출을 억제하고, 목적하는 기간 동안 지속적인 방출을 나타내는 특징을 나타내는 마이크로입자를 제공하는 것으로서 기술적 의의가 있다고 주장하나, '초기 과다 방출 억제' 및 '지속 방출'은 서방성 마이크로입자 분야에서의 기본적 과제이고, 나아가 아래 구성요소의 차이점 검토와 같이 3가지 특성의 한정이 공지된 발명과 대비하여 상이한 과제의 해결을 위한 기술수단으로서의 의의를 가진다고 볼 수 없다. 원고의 주장은 이유 없다.

3) 이 사건 제1항 출원발명과 선행발명들의 구성 및 효과 대비

가) 이 사건 제1항 출원발명과 선행발명 1의 구성요소 대비

이 사건 제1항 출원발명의 각 구성요소에 대응하는 선행발명 1의 각 구성요소는 아래 표 기재와 같다.

구성요소	이 사건 제1항 출원발명	선행발명 1
1-①	생분해성 고분자와 약물을 포함하는 서방형 마이크로입자이며,	○ 생체적합성 및 생분해성 고분자가 약물을 원하는 부위에 지속 가능한 방식으로 전달하도록 특별히 설계됨(초록, 2055면 좌측 컬럼 제1단락) ○ 마이크로입자 형태로 사용됨(2055면 우측 컬럼 제2단락, 도 5, 표 2)
1-②	상기 생분해성 고분자 및 약물의 중량비는 30:1 내지 1.5:1이며,	○ 코어-셸 구조는 마이크로스피어(4.26 ± 0.54)보다 더 높은 약물 함량(약 6.4%) 및 유사한 크기(약 50 μ m)의 마이

		크로스피어(46.78 ± 5.89)에 비해 더 높은 봉입 효율($70.47 \pm 1.85\%$)을 나타냄 (2066면)
1-③	상기 생분해성 고분자는 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리락타이드(PLA) 또는 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA) 및 폴리락타이드(PLA)의 혼합인 서방형 마이크로입자.	○ PLGA는 신체에서 무독성 생성물로 분해 제거되는 가장 잘 특성화된 생분해성 및 생체적합성 공중합체의 하나임 ○ PLGA/PLA 혼합물 사용(2060면 좌측 컬럼 제1단락) ○ PLA 마이크로스피어 기재(2064면 좌측 컬럼 제2단락)
2-①	상기 마이크로입자는 생분해성 고분자 및 약물이 고르게 분포하며,	○ 미세유체 장치에서 고분자와 약물이 혼합되어 단일 또는 다중 코어 액적을 만듦(2057면 우측 컬럼 3단락 및 도 3)
2-②	표면이 매끄러운 구형이고,	○ 미세유체 장치에서 마이크로입자의 모양과 형태는 쉽게 제어되며, PEG 함량이 0일 때는 표면이 매끄러운 구형 입자이고 60%까지 증가하면서 점점 더 울퉁불퉁한 입자로 변함(2064면 좌측 컬럼 하단부터 우측 컬럼 제1단락, 도 71)
3-①	상기 마이크로입자는 입도분석기에 의해 분석되는 평균 직경(D_{50})이 20 내지 $100\mu\text{m}$ 이고,	○ 입자 크기 $10\mu\text{m}$ 내지 $100\mu\text{m}$ 임(도 5) ○ 입자 크기 $10\sim 67\mu\text{m}$ 범위임(표 2)
3-②	입자 크기의 분포 폭(particle size distribution width)이 35 미크론 이하인 균일한 입자 크기로 구성되고,	○ 도 5에서 입자 크기 범위에 상응하는 선의 길이가 35 미크론 이하인 입자 존재(ref. 40, 44, 93, 97, 115, 119, 120) ○ 표 2에 제시된 마이크로입자 분포

		폭 중 20 μ m 이하 확인됨(ref. 39, 92 등)
3-③	입자의 비표면적이 단위 질량당 0.75x10 ⁻¹ 내지 2.0x10 ⁻¹ m ² /g로 구성되어,	대응하는 구성요소 없음
4-①	목적한 기간 동안 약물의 지속적인 방출 패턴을 나타내며,	○ 지속 방출 또는 제어 방출을 위해 마이크로입자가 사용됨(결론)
4-②	상기 마이크로입자는 약물의 초기 과다 방출을 나타내지 않고,	○ 미세유체 시스템은 벌크 시스템의 약물의 초기 과다 방출을 해결하기 위한 연구 초점이 됨(초록) ○ 에녹사신 담지된 PLGA 마이크로입자 제조시 용매를 변경하여 약물의 초기 과다 방출을 제어할 수 있음(2063면 우측 컬럼 3단락) ○ 모세관 장치에 의해 제조된 10-50 μ m 입자 크기 범위의 부피바케인 담지된 마이크로입자는 통상적인 방법으로 제조된 입자와 비교하여 더 느리게 약물을 방출하고, 현저하게 작은 초기 약물 방출을 나타냄(2064면 좌측 컬럼 제 2단락 하단부) ○ 360시간 후까지 구형 입자 형태 유지(도 7I)
4-③	방출되는 약물의 초기 혈중 농도(C _{int}) 대 최대 혈중 농도(C _{max})의 비가 1:2 내지 1:30이며,	대응하는 구성요소 없음

나) 공통점 및 차이점 분석

(1) 구성요소 1

(가) 구성요소 1-①

구성요소 1-①은 서방형 마이크로입자가 생분해성 고분자와 약물을 포함하는 것인데, 이에 대응하여 선행발명 1에서도 생체적합성 및 생분해성 고분자가 약물을 원하는 부위에 지속 가능한 방식으로 전달하도록 특별히 설계된 DDS로 사용되고 있고 주된 형태도 나노입자 또는 마이크로입자 형태로 사용된다고 기재되어 있으므로, 구성요소 1-①은 선행발명 1에 그대로 개시되어 있다(이에 대하여 당사자 사이에 다툼이 없다).

(나) 구성요소 1-②

구성요소 1-②는 마이크로입자에 포함되는 생분해성 고분자 및 약물의 중량비를 30:1 내지 1.5:1로 한정된 것이고, 이러한 비율을 약물의 함량으로 환산하면 약 3.22% 내지 40%에 해당하는 비율에 해당한다.

이에 대응하여 선행발명 1에는 코어-셸 구조는 마이크로스피어(4.26 ± 0.54)보다 더 높은 약물 함량(약 6.4%)을 가진다고 기재되어 있어 다양한 구조를 가진 마이크로입자의 함량이 기재되어 있다. 그 중 이 사건 제1항 출원발명의 마이크로입자는 구성요소 2-①과 같이 생분해성 고분자 및 약물이 고르게 분포하는 마이크로입자로 한정된 점을 고려해 보면, 선행발명 1의 입자 중 마이크로스피어가 이 사건 제1항 출원발명의 마이크로입자에 대응되며, 그 약물 함량 $4.26 \pm 0.54\%$ 는 구성요소 1-②에서 한정된 약 3.22 내지 40% 범위 내이다.

또한 구성요소 1-②가 선행발명 1에 개시된 함량보다 더 넓은 수치 범위로 한정하고 있을지라도 아래와 같이 그 수치 범위에 관한 이 사건 출원발명의 명세서

의 기재에 의하면, 통상의 기술자가 필요에 따라 마이크로입자가 제조 가능한 비율을 적절히 선택할 수 있는 수치 범위로 단순 한정된 것이어서, 선행발명 1에 개시된 중량 비보다 넓은 범위로 한정된 것이 기술적 의의를 가진다고 볼 수도 없다(이에 대하여 당사자 사이에 다툼이 없다).

[이 사건 출원발명의 명세서]

[0043] 상기 제1 혼합물 내의 생분해성 고분자와 약물은 약물의 방출 유효 용량, 약물의 필요한 지속 투여 기간, 약물의 이화학적 특성 등에 따라 다양한 비율로 조절될 수 있다. 단, 약물에 비해 생분해성 고분자의 중량 비율이 지나치게 적으면, 구형의 생분해성 고분자 입자에 약물이 고르게 분포하지 않거나, 구형 입자가 형성되지 않는 문제가 발생하여 바람직하지 않다. 대체로, 약물 대 생분해성 고분자의 최저 함량 비율은 1:1.5인 경우까지 제조할 수 있었지만, 이러한 함량 비율에 의해 본 발명이 제한되는 것은 아니다.

[0044] 또한, 약물에 비해 생분해성 고분자의 중량 비율이 지나치게 많으면, 바람직한 크기의 입자 내에 약물의 유효량을 혼입시킬 수 없어, 필요한 약물 농도를 투여하기 위하여 많은 양의 마이크로입자를 투여해야 하는 문제가 발생할 수 있다.

[0045] 따라서, 약물과 생분해성 고분자의 함량 비율은 필요한 약물의 투여량과 마이크로입자의 크기를 고려하여 적절하게 선택할 수 있다.

[0072] 최종적으로 생성된 입자 내에 포함된 생분해성 고분자 및 약물의 중량 비율은 상기 제1 혼합물에서의 중량 비율과 동일한데, 이는 마이크로입자를 제조하고, 유기 용매를 모두 증발시켜 제거함에 따라, 제1 혼합물 내에서의 중량 비율과 동일한 비율로 생분해성 고분자 및 약물을 함유한 입자가 제조된다는 것을 입증하는 것이다. 따라서, 본 발명의 마이크로입자 내에 존재하는 생분해성 고분자의 함량은 상기 마이크로입자의 중량을 기준으로 60 중량% 내지 97 중량% 범위인 것이다. 상기 생분해성 고분자의 함량이 60 중량% 미만인 경우에는 미립구의 형성이 어렵고, 97 중량% 초과인 경우에는 약물의 방출 농도가 지나치게 적어지거나 입자의 크기 증가 없이 약물의 함량 증가가 어려우므로 바람직하지 않다.

(ㄷ) 구성요소 1-③

구성요소 1-③는 생분해성 고분자의 종류를 PLGA, PLA 또는 이의 혼합

물로 한정 한 것인데 대비표와 같이 선행발명 1도 각각 PLGA, PLGA/PLA, PLA를 포함 하는 마이크로입자를 개시하고 있어 그 구성요소가 동일하다(이에 대하여 당사자 사이에 다툼이 없다).

(2) 구성요소 2

(가) 구성요소 2-①

구성요소 2-①은 마이크로입자 내 생분해성 고분자 및 약물이 고르게 분포하는 것으로 한정 한 것인데, 이에 대응하여 선행발명 1에서 생분해성 고분자와 약물이 고르게 분포한다는 직접적인 내용은 기재되어 있지 않으나, 미세유체장치를 이용하여 고분자와 약물을 균질하게 혼합하여 단일 또는 다중 코어 액적을 만들고 그러한 액적을 경화, 건조시켜 입자를 얻는 방식을 통해 제조된 것이므로 선행발명 1의 마이크로입자도 약물과 생분해성 고분자가 고르게 분포한 것이어서 양 구성은 실질적으로 동일하다(이에 대하여 당사자 사이에 다툼이 없다).

(나) 구성요소 2-②

구성요소 2-②는 마이크로입자의 표면이 매끄러운 구형인 것으로 한정 한 것인데, 이에 대응하여 선행발명 1에 미세유체 장치에서 마이크로입자의 모양과 형태는 쉽게 제어되고, PLGA-PEG 공중합체에서 PEG 함량이 0일 때는 표면이 매끄러운 구형 입자이며 PEG 함량이 60%까지 증가하면서 점점 더 울퉁불퉁한 입자로 변한다는 내용도 구체적으로 개시하고 있어서(2064면 좌측 컬럼 하단부터 우측 컬럼 제1단락, 도 7I), 동일한 기술특징이 선행발명 1에 그대로 개시되어 있다(이에 대하여 당사자 사이에 다툼이 없다).

(3) 구성요소 3

(가) 구성요소 3-①, 3-②

구성요소 3-①은 마이크로입자의 평균직경(D_{50})¹⁾이 20 내지 $100\mu\text{m}$ 인 것으로 한정된 것이고, 구성요소 3-②는 입자 크기 분포 폭(particle size distribution width)이 35 미크론 이하로 한정된 것이며, 이에 관하여 이 사건 출원발명의 명세서에는 다음과 같이 기재하고 있다.

[이 사건 출원발명의 명세서]

[0019] 일 실시예로서, 상기 마이크로입자의 평균 직경(D_{50})은 20 내지 $100\mu\text{m}$ 사이의 완전한 구형인 것을 특징으로 한다.

[0022] 본 발명의 마이크로입자에 따르면, 균일한 입자 크기를 나타내는 좁은 입자 크기의 분포 폭 및 비표면적 범위를 갖는 입자로 구성되어, 주사용 조성물에 포함되어 환자에게 주사 시에 약물의 방출 속도의 제어가 달성됨으로써, 약물의 초기 과다 방출이 일어나지 않으면서 약물을 원하는 기간 동안 지속적으로 방출시킬 수 있는 효과를 제공한다.

[0032] 또한, 본 발명의 서방형 마이크로입자는 이 입자로부터 약물의 방출 패턴이 지속적인 방출 패턴을 나타내는 것으로서, 입자의 크기 분포 폭이 35 미크론 이하인 거의 동일한 입경을 갖는 입자들로 구성되어 경시적인 약물방출 함량이 균일한 패턴을 나타내는 것이다. 특히, 본 발명의 서방형 마이크로입자에서 바람직한 입자 크기 분포 폭은 25 미크론 이하인 것이다.

① 구성요소 3-①

선행발명 1의 [도 5]는 아래와 같이 입자 크기와 입자 크기 범위를 하나의 그래프로 도시하였다. 도 5에 의하면 가로축이 로그 단위(nm)로 기재되어 있으므로 이를 μm 로 환산하면 $1\mu\text{m}$ 내지 $1000\mu\text{m}$ 까지의 마이크로입자가 액적-기반 미세유체법에 의하여 얻어짐이 이 기술분야에 다수 보고되었음을 알 수 있다. 도 5의 그래프 위

1) 입자 크기 중 누적 50%에 해당하는 입자 크기로서 통상 '중위값(median)'으로 표현하나 이 사건 출원발명에서는 '평균 직경'으로 기재하고 있다. 다만 단분산으로서 정규분포를 따르는 입자 분포를 갖는 분체일수록 D_{50} 과 평균(mean)이 근접하게 된다.

에 쓰인 숫자는 선행발명 1에 참조된 문헌번호이고, 그 옆의 실선은 참조문헌에 보고된 입자크기 범위를 표시한 것이다. 도 5에서 평균 입경을 직접 표시하고 있지 않으나, 입자 크기 범위를 알 수 있고, 그 입자의 평균 입자크기는 그 범위 내에 존재한다. 즉 도 5로부터 실선의 시작점이 20 μ m보다 크고 종결점이 100 μ m보다 작은 입자의 경우에는 평균직경이 구성요소 3-①의 범위 내에 속하는 것으로 볼 수 있으며, 참조문헌 40, 44, 93, 97, 100, 115, 119의 입자가 이에 해당되어 선행발명 1에 동일한 평균 직경을 가진 입자가 개시되어 있음이 확인된다.

[선행발명 1의 도면]

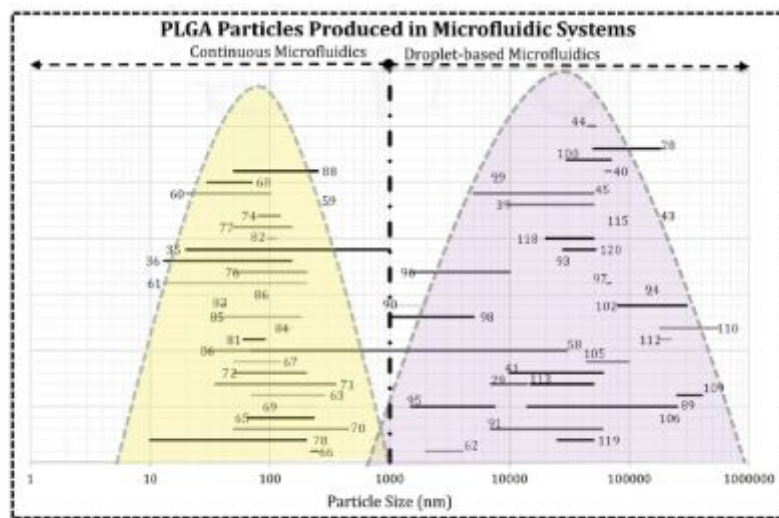


Fig. 5. The relationship between microfluidics type and the final size of PLGA-based drug delivery systems. Each line represents the size range of DDS reported in the related reference that is produced in droplet-based or continuous microfluidics. The reader can refer to desired section (e.g. Janus MPs Section 4.2) and the references numbers (ref. 89, 116-120) and find the related lines.

또한 선행발명 1은 다양한 미세유체장치로 제조된 PLGA 마이크로입자에 관해서 표 2로도 제시하고 있다. 상기 표 2에 참조된 문헌 39, 91, 92, 22, 93, 97을 통해 보고된 마이크로입자의 입자 크기 범위가 구성요소 3-①과 중복되는 10 내지 50 μ m 범위이거나 구성요소 3-①의 수치 범위 내 포함되는 입자 크기 범위를 가진 것도 알 수 있다.

[선행발명 1의 도면]

Table 2 PLGA MPs synthesized in microfluidics

Microfluidic	Channel size	Chip geometry	Number of core	MPs size (μm)	PLGA (L/G)	Agent	Ref.
PDMS	100-200	Flow-focus	1	10-50	85:15		39
Glass capillary	Inner tube: 30-50 μm middle tube: 100 μm	Co-flow	1-3	~210	50:50	Doxorubicin hydrochloride	43
PDMS		Flow-focus	1	3-6	50:50	—	23
PDMS	Height 100 μm width 200 μm	T-junction	1	50-65	75:25	ac-Rb1 (6'-O-acetylginenoside Rb1)	91
PDMS	—	Flow-focus	1	20.7 ± 1.56	50:50	H_2O_2	92
Aluminum	Height 50 μm width 100 μm	Cross-junction	1	42.8 ± 2.3	—	CdSe/ZnS	22
PDMS		Flow-focus	1	~28	50:50	Tanshinone IIA	93
Capillary	700 μm & 1 mm	Flow-focus	1	≈ 145	75:25	Dexamethasone + latanoprost	94
PDMS	Height 20 μm width 30 μm	Flow-focus	Hollow MPs	<7	50:50	Celecoxib (CEL) & sorafenib (SFN)	95
Glass capillary	—	Flow-focus	1	—	50:50	Gas	96
Fluoroelastomer	100 μm	Flow-focus	1	67.0 ± 1.6	75:25	—	97
SIFEL							
Glass capillary	50 μm at orifice	Flow-focus	1	1-2	50:50	Insulin	90
FF nozzles	100 μm	Flow-focus	1	4-12	50:50	Green fluorescent protein	29
Brass	Diameter 6.0 mm length 10.0 mm	Flow-focusing	1	1-5	85:15	—	98
FF nozzle	—	Flow-focusing	1	3-6	50:50	Lidocaine	99

따라서 구성요소 3-①은 선행발명 1에 개시된 구성과 동일하다.

② 구성요소 3-②

구성요소 3-②는 이 사건 출원발명의 마이크로입자 크기의 분포 폭 (particle size distribution width)을 35 미크론 이하인 균일한 입자 크기로 한정 한 것인 데, 선행발명 1의 도 5의 참조문헌 44의 입자 크기의 전체적인 분포 범위는 약 44에서 54 μm 이므로 구성요소 3-②에 대응되는 입자 크기 분포 폭은 10 μm 보다 좁은 단분산 입 자임을 알 수 있고, 이러한 사정은 다른 참조문헌의 전체적인 입자 크기 분포(참조문헌 40 : 60~70 μm ; 참조문헌 97 : 63~72 μm ; 참조문헌 68~72 μm ; 참조문헌 119 : 25~52 μm) 역시 동일하다. 즉 선행발명 1은 도 5를 통해 입자 크기 분포 폭이 30 μm 미만인 입자 를 명시적으로 개시하고 있다.

게다가 선행발명 1의 표 2의 첫 번째 엔트리로 참조된 문헌 39(을 제

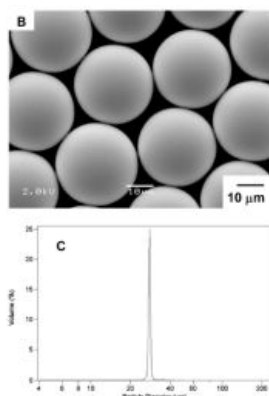
15호증)에는 마이크로입자의 다분산성 지수가 3.9%로 단분산에 근접한 입도 분포를 보인다고 기재되어 있고, 그 입자 크기 범위는 10에서 50 μm 의 범위로 설계하여 미세유체법으로 제조하였지만 실제로 제조된 입자의 평균 입경은 28 μm 임이 확인되며, 아래와 같이 단분산으로 근접한다고 표현된 입자 분포 폭도 갑 제22호증에 표시된 입도 분포 폭보다 더 좁은 것을 알 수 있다(초록 및 도 3 참조).

[을 제15호증]

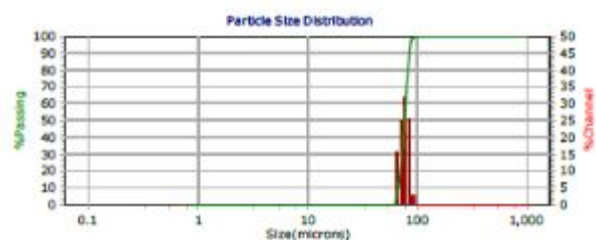
초록

분해 가능한 마이크로입자는 약물 전달을 위한 담체로서 광범위한 유용성을 가지며 여러 FDA 승인 치료법의 기초를 형성한다. 종래 에멀전 기반 제조 방법은 각 배치에서 다양한 직경(따라서 방출 동역학)을 가진 입자를 생성합니다. 이 논문에서는 미세유체 흐름 집속(FF) 장치를 사용하여 생분해성 고분자에서 단분산, 약물 담지 마이크로입자의 제조 및 이러한 입자의 약물 전달 특성에 대해 설명한다. 입자는 10 μm 에서 50 μm 범위의 정의된 크기로 설계되었다. 이들 입자는 거의 단분산이었다(다분산 지수= 3.9%). 우리는 생분해성 입자 매트릭스 내에 모델 양친매성 약물(부피바카인)을 포함시켰다. 동역학 분석은 이러한 단분산 입자로부터의 약물 방출이 평균 크기는 동일하지만 크기 분포가 더 넓은 종래 방법보다 느리고, 가장 중요하게는 종래 입자에서 관찰된 것보다 훨씬 낮은 약물의 초기 과다 방출을 나타냄을 보여주었다. 약물 방출의 초기 동역학의 차이는 미세유체법을 사용하여 생성된 입자 내부에 약물의 균일한 분포에 기인한다. 이러한 결과는 약물 전달을 위한 균일한 입자 시스템 생성을 위한 미세유체 FF의 유용성을 입증했다.

[을 제15호증]



[갑 제22호증]



참조문헌 39의 입자크기 범위는 10에서 50 μm 로 표 2에 표시되어 있지만, 도 3B에는 평균 입경이 28 μm 로, 구성요소 3-①의 평균 입경 20에서 100 μm 의 범위 내이고, 나아가 입자 분포 폭도 구성요소 3-②의 범위 내이다. 이와 같이 선행발명 1의 표 2에 기재된 입자 크기는 D0 내지 D100의 범위로 기재된 것으로 볼 수 있으므로, 선행발명 1의 참조문헌 91, 92, 22, 93, 97의 마이크로입자의 크기가 모두 구성요소 3-①의 범위 내이고, 나아가 단분산성 입자로 기재된 점을 보태어 보면 그 입자 크기 분포 폭도 실질적으로 동일 범위 내이다. 따라서 구성요소 3-①, 3-②는 선행발명 1의 대응구성과 실질적으로 동일하다.

(나) 구성요소 3-③

이 사건 제1항 출원발명의 구성요소 3-③은 '마이크로입자의 비표면적이 단위 질량당 0.75×10^{-1} 내지 $2.0 \times 10^{-1} \text{m}^2/\text{g}$ 로 구성된다'는 점인데, 선행발명 1은 마이크로입자의 비표면적 범위에 관하여 명시적으로 개시하고 있지 않다는 점에서 차이가 있다(이하 '차이점 1'이라 한다).

(4) 구성요소 4

(가) 구성요소 4-①

이 사건 제1항 출원발명의 구성요소 4-①은 마이크로입자가 목적한 기간 동안 약물의 지속적인 방출 패턴을 나타낸다는 점인데, 선행발명 1에는 PLGA 기반 마이크로입자가 원하는 부위에 약물을 지속적으로 전달하기 위해 제약 분야에서 널리 사용되는 DDS의 일종으로 FDA에서 이미 허가받은 의약품도 다수 있다(도 1 및 결론)고 기재되어 있으므로, 선행발명 1도 구성요소 4-①에 대응하는 구성을 가지고 있다(이에 대하여 당사자 사이에 다툼이 없다).

(나) 구성요소 4-②

이 사건 제1항 출원발명의 구성요소 4-②는 마이크로입자는 약물의 초기 과다 방출을 나타내지 않는다는 점인데, 이에 대응하여 선행발명 1에는 미세유체 시스템으로 제조된 마이크로입자는 벌크 시스템과 대비하여 상대적으로 균일한 입자 크기의 단분산성 입자의 제조가 가능하므로 약물의 초기 과다 방출을 해결하기 위한 연구의 초점이 되어 왔다고 기재되어 있고(초록 및 서론), 이러한 기재로부터 DDS 분야에서 PLGA 마이크로입자의 초기 약물 과다 방출은 해결하여야만 하는 기본적인 과제임을 알 수 있다. 또한 선행발명 1에는 구체적으로 에녹사신 담지된 PLGA 마이크로입자 제조시 용매를 변경하여 약물의 초기 과다 방출을 제어한다는 내용이 기재되어 있고(2063면 우측 컬럼 3단락), 미세유체 시스템 중 모세관 장치에 의해 제조된 10-50 μ m 입자 크기 범위의 부피바케인 담지된 마이크로입자는 통상적인 방법으로 제조된 입자와 비교하여 더 느리게 약물을 방출하고, 현저하게 작은 초기 약물 방출을 나타낸다고 기재되어 있어(2064면 좌측 컬럼 제2단락 하단부), 실질적으로 동일한 방출 특성을 그대로 개시하고 있다.

(다) 구성요소 4-③

이 사건 제1항 출원발명의 구성요소 4-③은 마이크로입자로부터 방출되는 약물의 초기 혈중 농도(C_{int}) 대 최대 혈중 농도(C_{max})의 비가 1:2 내지 1:30이라는 점인데, 선행발명 1은 마이크로입자를 투여한 후 약물의 초기 혈중 농도 및 최대 혈중 농도에 관하여 명시적으로 개시하고 있지 않다는 점에서 차이가 있다(이하 '차이점 2'라 한다).

다) 차이점에 대한 검토

(1) 차이점 1

앞서 든 증거 및 변론 전체의 취지에 의하여 알 수 있는 다음과 같은 사정을 종합하여 보면, 이 사건 출원발명 출원 당시의 기술수준에 비추어 통상의 기술자가 선행발명 1에 공지된 기술을 결합하여 차이점 1을 극복하고 마이크로입자의 비표면적을 단위 질량당 0.75×10^{-1} 내지 $2.0 \times 10^{-1} \text{ m}^2/\text{g}$ 로 한정하는 구성을 쉽게 도출할 수 있다고 보인다.

(가) 이 사건 출원발명의 명세서에는 '일반적으로 비표면적은 입자의 단위 질량 또는 단위 부피당 표면적을 의미하는 것으로, 입자의 크기나 모양에 따라 다르게 나타난다'고 기재되어 있다(문단번호 [0075]). 또한 비표면적은 그 측정 방법에 따라 값이 다르다.²⁾ 그런데 이 사건 출원발명의 명세서에는 마이크로입자의 비표면적이 단위 질량당 0.75×10^{-1} 내지 $2.0 \times 10^{-1} \text{ m}^2/\text{g}$ 로 구성된다고만 기재되어 있고 그 측정 방법에 관하여는 기재되어 있지 않아 측정 방법을 알 수 없다.

(나) 비표면적은 분체 집단 내에 존재하는 입자의 크기뿐만 아니라 개별 입자의 표면 형상에 따라서도 그 값이 달라진다. 앞에서 본 바와 같이 비표면적은 입자의 단위 질량당 표면적을 의미하는 값으로, 단위 질량에 포함된 입자의 크기가 작을수록 비표면적 값은 커지고, 입자 표면이 함몰되었거나 입자가 다공성인 경우 매끄러운 표면을 가진 입자보다 비표면적 값이 커진다(을 제11호증). 그렇다면 통상의 기술자는 대비되는 입자의 표면이 매끄러운 구형으로서(구성요소 2-②) 모양이 같고, 그 입자의

2) 비표면적에 대해 얻은 값은 측정 방법에 따라 다르다. 흡착 기반 방법에서 흡착 분자(프로브 분자)의 크기, 표면에 노출된 결정학적 평면 및 측정 온도는 모두 비표면적에 영향을 미친다. 이러한 이유로 가장 일반적으로 사용되는 Brunauer-Emmett-Teller(N2-BET) 흡착 방법 외에도 상온 및 제어 가능한 규모에서 입자상 물질의 비표면적을 측정하기 위해 여러 기술이 개발되었다. 메틸렌 블루(MB) 염색, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(EGME) 흡착, 착이온 흡착의 동전기 분석 및 단백질 보유(PR) 방법, ISO 표준 9277을 포함하여 비표면적 측정을 위한 여러 국제 표준이 존재한다(https://en.wikipedia.org/wiki/Specific_surface_area).

평균 직경이 동일한 범위 내이며(구성요소 3-①), 그 입자의 크기 분포 폭이 동일한 범위 내라면(구성요소 3-②), 그 비표면적 값도 실질적으로 동일한 범위 내라고 예상할 수 있다. 나아가 이 사건 출원발명의 명세서에는 미세유체법으로 제조한 마이크로입자가 용매증발법으로 제조한 마이크로입자와 대비하여 균일한 크기의 입자를 제공하는 점에 근거하여 입자 크기 분포 폭이 작은 균일한 입자로서 비표면적이 상대적으로 증가되었다고 기재되어 있는데, 선행발명 1도 미세유체법으로 마이크로입자를 제조하므로, 입자 크기 분포 폭이 작은 균일한 입자를 제조한다고 할 것이다. 따라서 구성요소 3-③은 통상의 기술자가 선행발명 1에 개시된 구성요소 1, 2, 3-① 및 3-②에 상응하는 마이크로입자의 비표면적을 측정하여 쉽게 도출할 수 있다.

(다) 이 사건 제1항 출원발명 구성요소 3-③은 마이크로입자의 비표면적을 단위 질량당 0.75×10^{-1} 내지 $2.0 \times 10^{-1} \text{ m}^2/\text{g}$ 로 한정하고 있으나, 이 사건 출원발명의 명세서에는 아래와 같이 청구범위에 한정된 수치만 기재되어 있을 뿐 이러한 수치한정에 관한 특별한 기술적 의의를 알 수 있는 기재를 찾아볼 수 없고, 이 사건에서도 이러한 수치한정에 따른 효과 차이에 관하여 알 수 있는 자료를 제출하지 않았으므로, 구성요소 3-③의 수치 한정된 구성은 실시예 1A에서 6과 같이 마이크로입자를 제조한 후 측정한 비표면적 값인 0.82×10^{-1} , 1.28×10^{-1} , 1.39×10^{-1} , 1.43×10^{-1} , 1.67×10^{-1} 이 포함되는 범위를 단순히 적용한 수치이거나 통상의 기술자가 약물의 초기 과다 방출이 일어나지 않으면서 약물을 지속적으로 방출시킬 수 있는 마이크로입자를 제조하기 위하여 통상적이고 반복적인 실험을 통하여 쉽게 도출할 수 있는 구성에 불과하다고 볼 수 있다.

그렇다면 차이점 1은 구형으로서 균일한 입자 크기와 좁은 입도 분포를 갖는 마이크로입자의 특성을 통상의 기술자가 입자에 관해 평가할 때 통상적으로 평가하

는 항목에 속하는 또 다른 항목인 비표면적을 확인하여 단순히 부가한 정도일 뿐 특별한 기술적 의의를 가진다고 볼 수 없다.

[이 사건 출원발명의 명세서]

[0013] 입자의 비표면적은 단위 질량당 0.75×10^{-1} 내지 $2.0 \times 10^{-1} \text{ m}^2/\text{g}$ 인 입자들로 구성되는, 서방형 마이크로입자를 제공한다.

[0022] 본 발명의 마이크로입자에 따르면, 균일한 입자 크기를 나타내는 좁은 입자 크기의 분포 폭 및 비표면적 범위를 갖는 입자로 구성되어, 주사용 조성물에 포함되어 환자에게 주사 시에 약물의 방출 속도의 제어가 달성됨으로써, 약물의 초기 과다 방출이 일어나지 않으면서 약물을 원하는 기간 동안 지속적으로 방출시킬 수 있는 효과를 제공한다.

[0027] 본 발명의 서방형 마이크로입자는 ... 비표면적이 0.75×10^{-1} 내지 $2.0 \times 10^{-1} \text{ m}^2/\text{g}$ 인 단분산성 미립구인 것이다.

[0033] 또한, 본 발명의 서방형 마이크로입자는 ... 비표면적이 0.75×10^{-1} 내지 $2.0 \times 10^{-1} \text{ m}^2/\text{g}$ 범위를 만족시키는 것이다. 즉, 상기 비표면적의 범위에 속하는 입도 특성을 나타내는 마이크로입자라도, 입자 크기 분포 폭이 35 미크론 미만이면 본 발명의 마이크로입자의 범위에 포함되지 않는다.

[0075] 또한, 본 발명의 서방형 마이크로입자는 비표면적이 0.75×10^{-1} 내지 $2.0 \times 10^{-1} \text{ m}^2/\text{g}$ 사이인 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 입자의 비표면적은 0.8×10^{-1} 내지 $1.7 \times 10^{-1} \text{ m}^2/\text{g}$ 사이인 것이다. 일반적으로, 비표면적은 입자의 단위 질량 또는 단위 부피당 전 표면적을 의미하는 것으로서, 입자의 크기나 모양에 따라 각각 다르게 나타난다. 따라서, 본 발명의 서방형 마이크로입자는 입자 크기의 분포 폭이 35 미크론 이하로서, 입자 크기의 분포 폭이 매우 좁은 입자, 즉 입자 크기가 매우 균일한 단분산형 입자로 구성된 것이다. 따라서, 평균 입경(D_{50})이 동일하더라도 입자 크기 분포 폭이 35 미크론을 초과하는 입자들에 비하여, 본 발명의 마이크로입자는 입자 크기 분포 폭이 좁아 비표면적이 크고, 단위 부피당 입자의 밀도가 높아지므로, 균일한 약물 방출은 물론 약물의 투여량을 저하시키는 데에도 역할을 할 수 있다.

[0076] 따라서, 본 발명에 따른 마이크로입자가 나타내는 입자 크기 분포 폭과 비표면적을 갖는 단분산형 입자는 용매증발법에 의해 제조된 마이크로입자에 비해 입자의 크기가 균일하므로 환자에게 주사 시에 생분해성 고분자의 용해 속도 및 약물 방출 속도의 균일성 및 지속성이 달성됨으로써, 약물의 방출 패턴이 일정하고 지속적일 수 밖에 없으므로 약물

의 초기 과다 방출 문제가 나타나지 않고, 입자의 함량 조절을 통해 원하는 기간 동안 약물의 지속적인 방출을 유도하는 효과를 획득할 수 있다. 또한, 약물의 지속적인 방출을 유도할 수 있어, 약물의 용량을 저하시켜도 목적인 기간 동안 약효를 유지하는 약물 방출을 달성할 수 있다.

[0159] 표 1

	제조예(본 발명)						
	제조예 1A	제조예 1B	제조예 2	제조예 3	제조예 4	제조예 5	제조예 6
입자크기 분포폭 (width, μm)	7.24	7.6	9.08	10.38	10.23	15.33	15.27
비표면적 (m^2/g)	1.67×10^{-1}	—	1.39×10^{-1}	1.43×10^{-1}	1.28×10^{-1}	0.82×10^{-1}	0.82×10^{-1}

[0160] 상기 제조예 1A, 1B 및 2 내지 6에서 제조된 본 발명의 마이크로입자들은 입자 분석 결과로부터 알 수 있듯이, 다양한 생분해성 고분자의 조성 및 함량, 약물의 종류 및 함량, 고분자와 약물의 배합 비율에 크게 상관없이, 또한 입자의 평균 직경(D_{50})이 35.70 미크론(제조예 1A)부터 73.05 미크론(제조예 6)까지 다양한 평균 직경과 20 내지 100 미크론 범위의 입자 크기와, 입자 크기 분포 폭(width) 35 미크론 이하, 비표면적 0.75×10^{-1} 내지 2.0×10^{-1} 범위 내인 것이다.

[0183] 표 2

	비교예 1A	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6
입자크기 분포폭 (width, μm)	70.94	89.9	55.98	91.15	87.75	91.61
비표면적 (m^2/g)	0.7×10^{-1}	0.6×10^{-1}	0.87×10^{-1}	0.59×10^{-1}	0.49×10^{-1}	0.58×10^{-1}

[0225] 이상과 같이 본 발명의 마이크로입자는 종래 공정에 의해 제조된 미립구에 비해 초기 과다 방출 문제가 없고 목적인 기간 동안 지속적인 방출 패턴을 나타냄을 통해, 작은 평균 입경, 높은 비표면적 및 좁은 입자 분포 폭을 갖는 입자 특성의 조합이 서방형 약물의

최적화된 방출 패턴에 지대한 영향을 미칠 수 있음을 확인시켜준다.

(라) 한편 원고는, 이 사건 출원발명은 미세유체법에 의해 제조되는 마이크로입자이기는 하나, 이 사건 제1항 출원발명의 구성요소 3-①(평균 입경), 3-②(입자 크기 분포 폭) 및 3-③(비표면적)의 조합을 갖는 입자라면 제조방법과 무관하게 약물의 초기 과다 방출을 억제하고 약물의 지속방출 효과를 나타낼 수 있는 기술특징을 가진 발명인 반면, 선행발명 1, 2는 이러한 구성요소가 모두 개시되어 있지 않고 그러한 구성요소들의 결합을 개시하고 있지 않아 그 효과 역시 통상의 기술자가 예측할 수 없다고 주장하나, 앞에서 본 바와 같이 이 사건 제1항 출원발명의 구성요소 3은 미세유체법으로 마이크로입자를 제조한 후 그 입자의 평균직경, 입자 크기 분포폭, 비표면적으로 측정하여 얻은 결과 값으로 한정된 것이고(문단번호 [0074]에서 [0076]), 용매증발법으로 제조한 입자와 비교하여 균일한 방출 특성을 나타내는 것을 확인한 것에 불과한 점, 입자의 평균직경 및 분포 폭이 방출 특성에 영향을 미친다는 점이 선행발명 1에 개시되어 있는 점, 비표면적은 분체공학 분야에서 입자 크기 및 형상을 표현하기 위하여 널리 사용되는 매개변수로서 선행발명 1로부터 통상의 기술자가 쉽게 극복할 수 있다고 보이는 점을 고려하면, 구성요소 3-①, 3-② 및 3-③의 조합을 가진 마이크로입자가 선행발명 1에 개시된 마이크로입자와 구별되는 기술적 특징을 가진다고 볼 수 없다. 원고의 주장은 이유 없다.

(2) 차이점 2

앞서 든 증거 및 변론 전체의 취지에 의하여 알 수 있는 다음과 같은 사정을 종합하여 보면, 이 사건 출원발명 출원 당시의 기술수준에 비추어 통상의 기술자가

선행발명 1에 선행발명 2를 결합하여 차이점 2를 극복하고 마이크로입자로부터 방출되는 약물의 초기 혈중 농도(C_{int}) 대 최대 혈중 농도(C_{max})의 비가 1:2 내지 1:30인 구성을 쉽게 도출할 수 있다고 보인다.

(가) 일반적으로 약동학(Pharmacokinetics)에서는 약물의 혈중 농도 지표로서 AUC(혈중 농도-시간 곡선의 적분값), C_{max} (약물이 투여된 이후 약물의 최고 농도), C_{min} (다음 투여량을 투여하기 직전에 도달한 가장 낮은 약물 농도) 등을 사용한다. 이 사건 제1항 출원발명의 구성인 약물의 초기 혈중 농도(C_{int})는 약동학 분야에서 널리 알려져 있지 않았음에도 이 사건 출원발명의 명세서에도 그 의미에 관하여 기재되어 있지 않다. 그런데 약물을 투여한 후 일정한 혈중 농도에 도달하더라도, 약물을 투여한 직후인지 또는 일정한 시간이 경과하였는지에 따라 약물의 혈중 농도는 다르고, 구성요소 4-③의 '초기 혈중 농도(C_{int}) 대 최대 혈중 농도(C_{max})의 비'도 달라지므로, 초기 혈중 농도(C_{int})가 마이크로입자를 투여한 후 어느 정도의 시간이 경과한 후 약물의 혈중 농도를 의미하는지 명확하게 알 수 없다.

이에 대하여 원고는, 이 사건 제1항 출원발명에서 초기 혈중 농도(C_{int})를 별도로 정의하고 있지 않더라도 선행발명 1에서도 '초기 약물 방출'이라고만 기재하고 있는 등 통상의 기술자는 통상적으로 3일 이내에 최대 혈중 농도를 나타내는 것을 알고 있으므로, 초기 혈중 농도(C_{int})의 의미가 명확하다는 취지로 주장하나, 선행발명 1에서는 '초기 약물 과방출(burst initial release)'에 관하여 사용한 용어일 뿐이어서 선행발명 1에 위와 같은 용어를 사용하였다는 사정만으로 통상의 기술자가 약물의 초기 혈중 농도(C_{int})의 의미를 명확하게 알 수 있다고 보기 어렵다.

또한 원고는 이 사건 출원발명의 도면의 [도 22] 및 [도 23]을 참고하면 초

기 약물 방출 농도에 관하여 쉽게 알 수 있고 이에 따라 초기 혈중 농도(C_{int})의 의미도 알 수 있다는 취지로 주장하나, 아래와 같은 [도 22] 및 [도 23]에 의하더라도 초기 약물 과방출 시점을 명확히 알 수 없고, [도 23]에서 'Burst suppressed'라고 기재되어 있다고 하더라도, 이는 시판 주사제의 방출과 비교하여 제조예 3에 따라 제조한 마이크로입자의 초기 약물 과방출이 상대적으로 억제되었다는 의미일 뿐, 이 사건 출원발명에서 마이크로입자의 초기 혈중 농도(C_{int})의 의미를 이해할 수 있는 기준 자체를 알 수 있는 것은 아니다.

<p>[도 22] 제조예 2에 따라 제조된 도네페질을 함유하는 마이크로입자의 약물 방출 그래프를 경구 제형인 대조약의 약물 방출 패턴과 비교하여 도시한 것</p>	<p>[도 23] 제조예 3에 따라 제조된 날트렉손을 함유하는 마이크로입자의 비글견 (beagle dog)에서 약물 방출 실험 결과를 제시한 것</p>

실령 원고의 주장과 같이 초기 혈중 농도(C_{int})를 '72시간 내에서 최대 혈중 농도'로 정의한다면, 초기 혈중 농도(C_{int})는 최대 혈중 농도(C_{max})와 동일한 값을 갖게 되어 구성요소 4-③에서 한정된 수치 범위인 1:2 내지 1:30 밖의 값을 갖게 되고, [도

23]과 같이 비교군인 날트렉손 시판 주사제도 초기 혈중 농도(C_{int})와 최대 혈중 농도(C_{max})가 동일한 값이므로, 구성요소 4-③의 초기 혈중 농도(C_{int}) 대 최대 혈중 농도(C_{max})의 비에 따른 마이크로입자로부터 방출되는 약물의 방출 특성의 한정이 마이크로입자의 평균 입경, 입자 크기 분포 폭, 비표면적의 조합에 의해 초기 약물 과방출을 감소시키는 효과를 나타냄을 표현하기 위한 구성요소로서 한정된 비율이라는 기술적 의의를 가진다고 볼 수도 없다.

(나) 초기 혈중 농도 값과 최대 혈중 농도 값이 큰 차이를 나타내지 않는 것은 초기 과방출이 발생하지 않고, 지속적인 방출 패턴으로 인하여 혈중 약물 농도가 일정한 범위를 유지한다는 것을 의미하므로(문단번호 [0031]), 이 사건 제1항 출원발명에서 마이크로입자로부터 방출되는 약물의 초기 혈중 농도(C_{int}) 대 최대 혈중 농도(C_{max})의 비를 1:2 내지 1:30으로 한정하는 구성은 초기 약물 과방출이 발생하지 않으면서 지속적으로 약물이 방출되는 마이크로입자의 약물 방출 특성을 수치로 한정된 것이다. 그런데 이 사건 출원발명의 명세서에는 약물의 초기 혈중 농도(C_{int})에 관하여 아래와 같이 청구범위와 같이 한정된 수치만 기재되어 있을 뿐 이러한 수치한정에 관한 특별한 기술적 의의를 알 수 있는 기재를 찾아볼 수 없고 구체적인 실시예가 기재되어 있지도 않다. 구성요소 4-③의 수치 한정된 구성은 초기 약물 과방출이 발생하지 않으면서 지속적으로 약물이 방출된다고 예상되는 범위를 적용한 수치로 보일 뿐이다.

[이 사건 출원발명의 명세서]

[0020] 일 실시예로서, 상기 서방형 마이크로입자는 상기 마이크로입자로부터 방출되는 약물의 최대 혈중 농도(C_{max}) 대 초기 혈중 농도(C_{int})의 비가 2 내지 30인 것을 특징으로 한다.

[0030] 본 발명의 서방형 마이크로입자는 이 입자로부터 약물의 방출 패턴이 초기 과방

출이 없이 최대 혈중 농도(C_{max}) 대 초기 혈중 농도(C_{int})의 비율이 1:2 내지 30인 것을 나타낸다.

[0207] 약동학(Pharmacokinetics, PKs) 분석은 WinNonlin® 소프트웨어(version 8.0, Pharsight®, Certara™ Company)를 이용하여 진행하였다. 분석 방법 및 분석에 사용된 주요 기기 및 장치는 본 기술분야에 통상적인 기기를 사용하여 분석할 수 있으며, 당업자라면 충분히 이해할 수 있을 것이다.

[0209] 또한, 시험약 투여군의 PK 파라미터는 'WinNonlin® program(ver. 8.0, Pharsight®, a Certara™ company)'를 이용하여 혈중 농도 시간-곡선하 면적(AUC_{0-t}), 평균(Mean), SD(표준편차), 및 최대 혈중 농도(C_{max})($\mu\text{g/L}$), 평균 및 SD를 산출하였다.

[0210] AUC_{0-t} 는 투여 후 측정 가능한 마지막 채혈 시점(t)까지의 혈장 농도로부터 산출한 혈중 농도-시간 곡선하 면적을 합하여 계산한 값이다. C_{max} 는 각 시험 개체의 혈중 농도 측정값 중 최대값으로 산출하였다. 시험 결과는 도 17에 제시하였다.

[0217] 시간에 따른 혈중 도네페질의 방출 패턴을 도 22에 도시하였다. 시간에 따른 시험 개체별 PK 파라미터의 분석 결과는 대조군인 경구 제형과 함께 이하 표 4에 정리하였다.

[0218] 표 4

그룹	ID	$AUC_{0-t}(\mu\text{g}\cdot\text{h/L})$	$C_{max}(\mu\text{g/h})$
대조약(경구 투여군)	1	116.51	4.21
	2	116.18	6.71
	3	36.78	0.87
	평균	89.82	3.93
	SD	45.94	2.93
시험군	ID	$AUC_{0-t}(\mu\text{g}\cdot\text{h/L})$	$C_{max}(\mu\text{g/h})$
	4	849.17	3.72
	5	968.38	4.67
	6	843.05	2.66
	평균	886.87	3.68
	SD	70.66	1.01

(다) 나아가 아래와 같은 이 사건 출원발명의 명세서 및 도면에 의하면, 이 사건 출원발명에 따라 제조한 마이크로입자의 약물 방출 실험 결과 초기 약물 과다 방

출 문제가 없고 1개월 또는 3개월 동안 약물의 지속적인 방출 효과가 나타남을 확인할 수 있었고, 이러한 실험 결과를 나타낸 마이크로입자는 미세유체법으로 제조한 것임을 알 수 있다([표 1]).

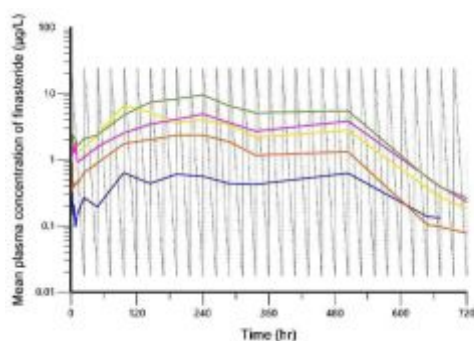
[이 사건 출원발명의 명세서 및 도면]

[0208] 피나스테라이드를 함유하는 마이크로입자의 약물 방출 그래프는 도 16에 도시한다. 도 16에 도시된 그래프에서, 5개의 약물은 마이크로입자의 투약 비율[10%(Test01), 20%(Test02), 40%(Test03), 60%(Test04) 및 100%(Test05)]에 따른 방출 패턴으로서, 투약 비율에 상관없이 초기 과다 방출을 나타냄이 없이 균일한 지속 방출 패턴을 보여준다.

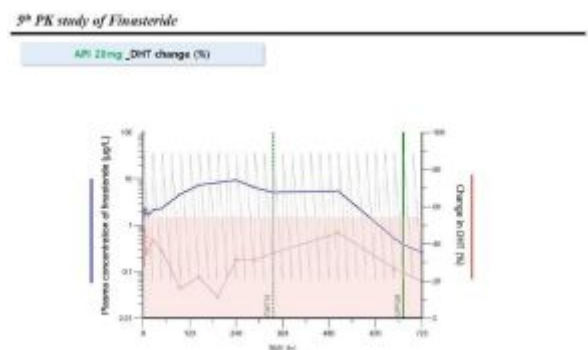
[0212] 도 18의 그래프로부터 알 수 있듯이, 1개월 제형의 피나스테라이드 역시 약물이 초기 과다 방출 문제가 없고 지속적인 약물 방출 효과와 이로 인한 DHT 생성 억제 효과가 있는 것으로 나타났다.

[0214] 도 21에 도시된 바와 같이, 피나스테라이드 3개월 주사제는 3개월 간 약물의 지속적인 방출을 보여주었고, 이러한 지속적인 방출에 의하여 3개월 동안 DHT 생성 억제 효과가 나타난다는 것을 확인할 수 있었다.

[도 16] 본 발명의 제조에 1A에 따라 제조된 피나스테라이드를 함유하는 마이크로입자의 약물 방출 실험 결과를 나타내는 그래프



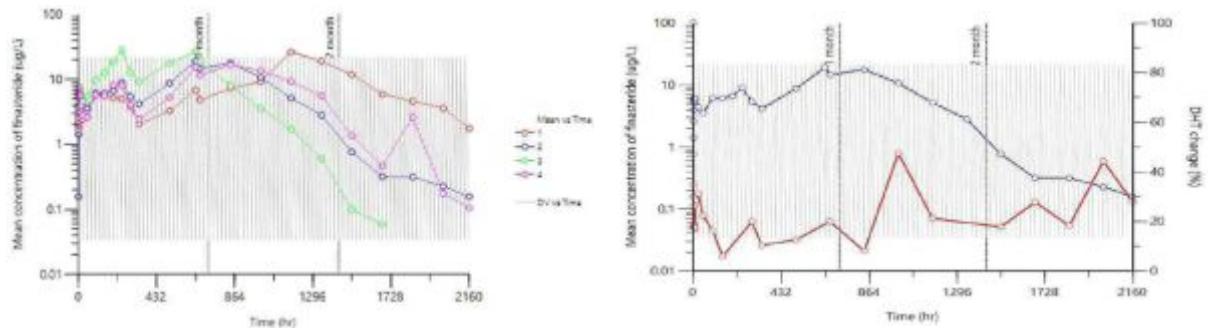
[도 18] 주사제 1을 비글견(beagle dog)에 투여하여 기간별 혈중 약물 농도를 측정한 동물 실험에 의한 기간별 피나스테라이드의 평균 혈중 농도 프로파일 및 DHT의 변화율에 대한 PK 및 PD 측정 결과



[도 19] 주사제 2를 비글견(beagle dog)에 투여하여 기간별 혈중 약물 농도를 측정한 동물 실험에 의한 기간별 피나스테라이드의 평균 혈중 농도 프로파일 및 DHT의 변화율에 대한 PK 및 PD 측정 결과

게 투여하여 기간별 혈중 약물 방출 실험 결과를 나타내는 그래프

(PD) 분석 결과를 나타낸 그래프



[0159] 표 1

제조예(본 발명)							
	제조예 1A 피나스테라 이트(1M)	제조예 1B 피나스테라 이트(3M)	제조예 2 도네패칼 (1M)	제조예 3 날트렉손 (1M)	제조예 4 엑세나타이 트(1M)	제조예 5 튜프로렐린 (3M)	제조예 6 테스토렐린 (6M)
약물 함량(mg)	28	84	150	100	100	200	300
고분자 함량 (mg)	56	168	300	200	2400	1,000	2,200
약물:고분자	1:2	1:2	1:2	1:2	1:24	1:5	1:6.7
%Tile	입자 크기(μm)						
10.00	32.12	32.46	36.43	33.73	41.36	64.87	65.02
20.00	33.09	33.50	38.01	35.86	44.13	66.92	67.13
30.00	33.98	34.48	39.19	37.47	45.56	68.85	69.12
40.00	34.83	35.43	40.28	38.78	46.85	70.71	71.04
50.00	35.70	36.42	41.37	40.01	48.08	72.69	73.05
60.00	36.66	37.49	42.51	41.30	49.36	74.82	75.22
70.00	37.84	38.68	43.79	42.70	50.75	77.23	77.58
80.00	39.30	40.06	45.62	44.46	52.32	80.12	80.29
90.00	41.26	41.76	48.29	47.46	55.36	83.70	83.63
95.00	42.59	42.90	50.38	50.03	57.88	86.18	85.87
입자 크기 분 포폭(width)	7.24	7.6	9.08	10.38	10.23	15.33	15.27
비표면적(m ² /g)	1.67x10 ⁻¹	-	1.39x10 ⁻¹	1.43x10 ⁻¹	1.28x10 ⁻¹	0.82x10 ⁻¹	0.82x10 ⁻¹

그런데 선행발명 1에는 PLGA 마이크로입자가 약물을 인체의 목적하는 부

위에 전달하는 DDS로서 널리 사용되고 있지만 PLGA 마이크로입자가 초기 약물 과방출 문제가 있다고 지적되어 왔고, 종래 벌크 제조방법보다 미세유체법을 이용하여 제조한 PLGA 마이크로입자의 경우 그와 같은 문제점이 상당히 감소한다고 기재되어 있다. 실질적으로 동일한 평균 입경, 입자 크기 분포 폭을 가진 선행발명 1의 좁은 단분산도를 가진 미세유체법으로 제조한 마이크로입자가 엄격히 제어된 초기 약물 방출 특성을 나타낸다는 기재로부터, 통상의 기술자는 선행발명 1의 마이크로입자가 벌크 제조방법으로 제조된 입자보다 초기 약물 과방출 문제를 해결할 것으로 예측할 수 있으므로, 원고가 주장하는 이 사건 제1항 출원발명 구성요소 4-③의 효과는 예측 가능한 효과라고 할 것이다.

(라) 선행발명 2는 다공성 PLGA 마이크로입자의 조직공학적, 약물 전달체로서의 효능을 평가하고 있으나, 선행발명 2에는 마이크로입자 분야에서 약물전달체로서 널리 사용되고 있는 비다공성 PLGA 마이크로입자와 대비하여 다공성 PLGA 마이크로입자의 방출 특성을 검토하였고, 그 과정에서 비다공성 PLGA 마이크로입자의 방출 특성이 구체적인 시험 데이터로 나타나 있다.

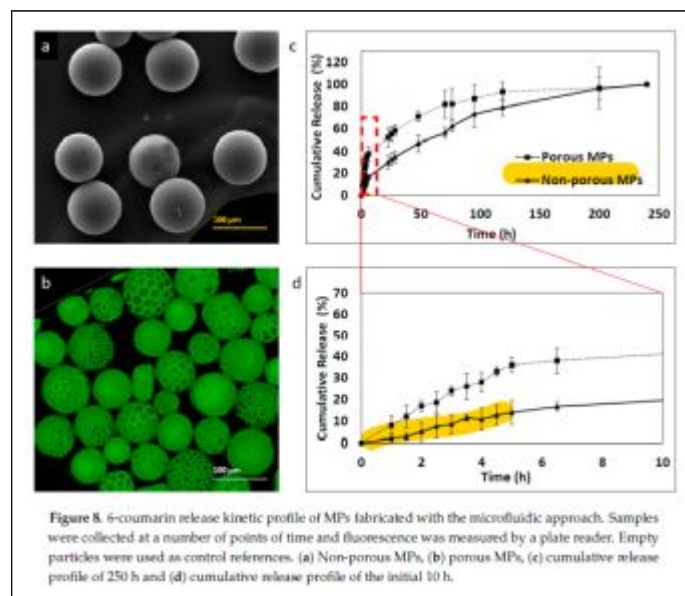


Figure 8. 6-coumarin release kinetic profile of MPs fabricated with the microfluidic approach. Samples were collected at a number of points of time and fluorescence was measured by a plate reader. Empty particles were used as control references. (a) Non-porous MPs, (b) porous MPs, (c) cumulative release profile of 250 h and (d) cumulative release profile of the initial 10 h.

즉, 마이크로입자의 다공성 여부에 따라 방출 특성이 다소 달라질 수 있다고 하더라도, 선행발명 2로부터 선행발명 1에 개시된 표면이 매끄러운 비다공성 PLGA 마이크로입자의 방출 특성에 관한 실험 결과를 위와 같이 알 수 있다. 선행발명 2의

[도 8a]로부터 마이크로입자는 표면이 매끄러운 구형이고 입자의 크기가 균일함을 알 수 있고, 다공성 및 비다공성 마이크로입자는 평균 크기는 유사하지만, 비다공성 입자가 더욱 제어된 방출 프로파일을 보였고, 표면 토폴로그래피의 차이로 인해서 비다공성 마이크로입자가 다공성 마이크로입자에 비해 더 작은 '버스트 효과(burst effect)' 유사 프로파일을 보여주었다고 명시적으로 기재하고 있다. 또한 [도 8b]에는 마이크로입자 투여 후 10시간까지의 누적 방출량이 확대되어 있어서 방출 양상이 뚜렷하게 확인되는데, 그에 따르면 누적 방출량이 급속하게 증가되는 부분 없이 점진적으로 증가하고 있음도 알 수 있고, 이는 '초기 약물 과방출'이 제어된 방출 특성을 표현하고 있는 것이다.

라) 원고의 주장에 관한 판단

원고는, 구성요소 3-①, 3-②, 3-③이 조합된 마이크로입자가 목적하는 방출 특성을 나타낸다는 것을 증명하기 위한 자료로 이 사건 출원발명의 마이크로입자와 시판 중인 서방성 방출 제제로 개발된 루프린 제제와 방출 시험 데이터를 제출하였으나 (갑 제20, 21호증), 이에 의하면 루프린의 평균 직경은 15.91 μ m이지만, 입자 분포 폭 (Width)이 갑 제22호증과 달리 2개의 직경에 관해 기재되어 있어 어느 값인지 알 수 없으며, 나아가 particle size distribution을 보면 입자 분포 폭이 넓어 선행발명 1, 2에 대응되는 미세유체법으로 제조한 단분산형 입자로 보기 힘들고, 비표면적값은 갑 제20, 21호증만으로는 알 수 없어 선행발명 1에 개시된 마이크로입자를 대표하는 비교시험 데이터로 볼 수 없다. 더욱이 갑 제20, 21호증에는 입자의 제조방법이 특정되어 있지 않아 어떠한 방법으로 제조된 입자인지 알 수 없는 점에 비추어 보더라도 선행발명 1의 미세유체법으로 제조한 입자라고 단정할 수 없고, 이 사건 출원발명의 효과의 현저

성을 판단하기 위한 비교 대상은 선행발명 1, 2임에도 그에 대응되지 않는 입자에 기초하여 진보성 유무를 따질 수는 없으므로, 이를 근거로 이 사건 출원발명이 선행발명 1, 2에 비해 현저한 효과를 가진다고 볼 수 없다. 원고의 주장은 받아들이지 않는다.

마) 검토 결과 정리

이 사건 제1항 출원발명은 통상의 기술자가 선행발명 1에 선행발명 2를 결합하여 쉽게 발명할 수 있으므로 진보성이 부정된다.

나. 소결론

따라서 이 사건 제1항 출원발명은 통상의 기술자가 선행발명 1에 선행발명 2를 결합한 것에 의하여 쉽게 발명할 수 있으므로 진보성이 부정되고, 특허출원에 있어 청구범위가 여러 개의 청구항으로 되어 있는 경우 어느 하나의 청구항이라도 거절이유가 있는 때에는 그 출원은 전부가 거절되어야 하므로, 이 사건 제1항 출원발명의 진보성이 부정되어 특허를 받을 수 없는 이상 이 사건 출원발명의 나머지 청구항에 관하여 더 나아가 살펴볼 필요 없이 이 사건 출원발명은 특허를 받을 수 없다.

4. 결론

이 사건 심결의 취소를 구하는 원고의 청구는 이유 없으므로 이를 기각한다.

재판장 판사 이형근

판사 임경옥

판사 윤재필

[별지 1]

선행발명 1

발명의 명칭: Microfluidic assisted synthesis of PLGA drug delivery systems

[초록]

폴리(락트산-코-글리콜산)(PLGA)은 최근 약물 전달 시스템(DDS)의 일부로 사용하기 위해 주목받고 있는 생체 적합성 및 생분해성 폴리머이다. 이러한 맥락에서, 신속하고 신뢰할 수 있으며 재현 가능한 합성 방법에 대한 필요성이 대두되고 있다. 여기에서, 미세유체 시스템은 재료, 에너지 및 시간을 적게 소비하면서 엄격하게 제어된 방식으로 담체를 합성할 수 있는 큰 기회를 제공하며, 이러한 소형 장치는 벌크 시스템 고유의 문제, 예를 들어, 낮은 약물 담지 효율 및 봉입, 넓은 크기 분포 및 초기 약물 방출을 해결할 수 있기 때문에 최근 연구의 초점이었다. 본 논문에서, 우리는 PLGA-기반 DDS 에 특히 중점을 두고 약물 전달 시스템 생산에 사용되는 현재의 미세유체 시스템에 대한 개요를 제공한다. 이러한 맥락에서, 우리는 나노입자(NP) 및 마이크로입자(MP)의 제조, 예를 들어, 복잡한 형태를 달성하는데 있어서 마이크로칩 시스템의 사용과 관련된 이점을 강조한다. 또한, 우리는 개입 환경(translational setting)에서 표적 DDS 생산을 위한 적절한 미세유체장치를 선택하는 문제에 대해 논의하고, 낮은 생산 처리량과 같은, 미세유체장치의 단점을 극복하는 데 사용되는 전략을 소개한다.

[1. 서론]

DDS는 질병을 치료하거나 통증을 완화하기 위해 최적의 약물 투여량을 신체에 투여하는 것을 목표로 한다.¹ DDS는 원하는 부위에 약물을 지속 가능한 방식으로 전달하도록 특별히 설계된다.² 최근에는 특징뿐만 아니라 제조 방법에 대한 편의성 및 재현성을 갖춘 시스템을 찾기 위한 연구가 증가하고 있다.³ DDS는 조직 공학, 치료, 심지어 진단 및 이미징에 응용되는 마이크로 및 나노물질을 포함한다. 이러한 이유로, 개질된 활성 및 기능을 가진 치료제가 이러한 광범위한 연구의 초점이 되었다. 구조를 조정하고 제작할 수 있는 고분자 운반체는 연구자에게 가장 매력적인 재료 중 하나이다.⁴ 친수성 및 소수성 약물의 전달은 설계된 고분자 DDS를 통해 달성할 수 있다. 다양한 고분자의 용해도, 분해 및 독성과 관련된 문제로 인해, 연구자들은 지방족 폴리에스테르와 같은 생체적합성 및 생분해성 고분자에 대해 관심을 갖게 되었다.^{4,5}

PLGA는 Krebs 주기를 통해 신체에서 무독성 생성물(H_2O 및 CO_2)로 분해되어 제거되는

가장 잘 특성화된 생분해성 및 생체적합성 공중합체 중 하나이다. 일반적으로, PLGA는 젖산(LA)과 글리콜산(GA)의 축매된 개환 공중합체에 의해 생성된다. (중략) 공중합체로서 PLGA는 구성 단량체의 고유한 특성을 갖고 있다. PLGA 속성은 LA와 GA 단량체 간의 비율을 변경하여 특정 응용 분야에 맞게 조정될 수 있다. 이러한 현상으로 인해, PLGA는 많은 치료제(예: 화학요법제, 소독제, 항염증제 및 항산화 약물 및 단백질)의 DDS를 위한 좋은 소재이다. 이러한 PLGA 기반 DDS 중 일부는 미국 FDA의 승인을 받았거나 임상 시험 중이다(도 1).

[도 1]

FDA에 의해 승인되거나 임상 시험 중인 PLGA 기반 제형			
임상시험 기판 식별자	단계 번호	상표명	적용증
NCT03066245	II	Somabulin® LA	말단 비대증
NCT03060655	II	Sandocatin® LAR	말단 비대증 및 암양종
NCT02560527	I	Nutropin Depot®	성장 결핍
NCT03474900	-	Zeladex	유방암, 전립선암
NCT02726646	II	Anestin	치주 질환
NCT01681381	-	Trelstar™ Depot	진행성 전립선암
NCT01753089	I	Suprecor® MP	전립선암
NCT03045913	-	Pamorslin®	전립선암
NCT02570069	-	Lapron Depot	전립선암
NCT03401216	-	Eligard	진행성 전립선암
NCT03429803	I & II	Atridex®	만성 성인 치주염
		Risperidal® Consta	정신병
		Decapepty	전립선암

도 1. PLGA 기반 FDA 승인 제형^{20,21} 및 임상 시험

약물이 로딩된 PLGA 마이크로입자(MP)⁶⁻⁸ 및 나노입자(NP)⁹⁻¹²는 염석(salting out), 막 에멀전화, 단일/이중 에멀전, 나노침전과 같은 다양한 벌크 방법을 통해 합성할 수 있다. 기존의 벌크 방법으로 생성된 입자는 일반적으로 배치 간 변동(batch-to-batch variation)이 크고 다분산성이 높다. 이러한 단점은 제어불가능한 합성 방법으로 인해 발생한다.¹³ 예를 들어, 핵 생성, 성장 및 응집을 포함한 NP 형성의 모든 단계가 동시에 발생하여 다분산 입자를 형성한다.¹⁴

생산 공정에서는 표면 전하, 크기 및 크기 분포를 잘 제어해야 하고, 그 이유는 이러한 매개변수가 약물 방출 속도를 제어하기 때문이다. 미세유체장치에서는, 혼합 속도, 열 및 물질 전달이 더욱 정확하고, 이러한 소형 장치에서의 합성이 더욱 제어된다. 또한, 더 짧은 혼합 및 공정 시간은 재료 소비량이 더 낮기 때문에 이러한 소형 장치의 또 다른 이점을 제공한다. 미세유체장치의 이러한 측면은 기존의 약물 생산 방법에 비해 매우 유리하다. 따라서 이러한 소형 장치를 사용하여 기존 방법 문제를 해결할 수 있다.

본 종설논문의 목적은 미세유체장치에서 생산된 PLGA DDS를 총괄적으로 포괄하여 PLGA 기반 DDS의 크기 및 특성에 대한 용매 및 미세유체 시스템의 영향을 다루고 연구자가 더 나은 시스템을 선택하도록 하여 정교하고 정확한 특성을 가진 DDS의 생산에서의 목표를 달성할 수 있는 길을 열어주는 것이다.

[2. 미세유체장치]

미세유체장치는 혼합, 열 및/또는 대량 수송에 대한 더 나은 제어를 달성하기 위해 미세

채널에서 소량의 액체(마이크로리터 또는 나노리터)를 처리하거나 조작하는 장치로 정의되어 왔다.¹⁷ (중략) 미세유체 합성을 통해 입자의 특성을 엄격하게 제어할 수 있으므로, 이러한 기술은 기존의 벌크 방법에 비해 광범위한 이점을 제공한다(표 1).¹⁸⁻²¹ (중략)

[2.1. 액적 기반 미세유체장치]

액적 기반 미세유체장치는 나노물질 생산을 위한 미세 액적, 에멀전 및 미세입자뿐만 아니라 미세 반응기를 합성하는데 사용된다. 본 섹션에서는, 우리는 경험적 법칙과 액적 생성 원리에 대한 간략한 설명을 제공한다. (중략)

액적은 다양한 흐름 방식으로 형성될 수 있다.²⁴ 세 가지 주요 방식은 적하(dripping), 분사(jetting) 및 압착(squeezing)이다. 적하 모드는 저유량에서 관찰되었으며 유속이 증가하면 분사 모드로 변경된다.²⁵ 적하 방식은 좁은 크기 분포의 액적을 생성하는 반면(도 2I) 분사 모드는 다분산 액적을 생성한다.²⁶ 분사 방식에서, 액적은 더 높은

[도 2]

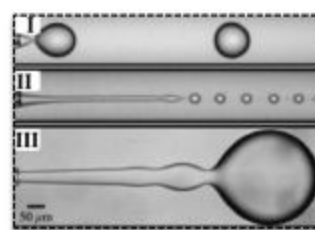


Fig. 2. Various flow regimes in the droplet-based microfluidics. (I) Dripping regime, (II) jetting regime, (III) squeezing regime in droplet generation.²⁴

표면 대 부피 비율²⁷로 작고 채널 출구에서 멀리 떨어져서 형성된다(도 2II).²⁵ 압착 모드(도 2III)에서, 액적은 성장하기 시작하여 연속상을 막고 결과적으로 연속상의 압력이 증가하여 액적이 끊어진다. 따라서 압착 모드는 유체의 압력 변동이 특징이다.

[2.3. PLGA DDS에 사용되는 미세유체 시스템]

지난 20년 동안, PLGA 기반 약물 전달 시스템은 미세유체장치에서 생산되고 있다. 이러한 기술을 사용하여 생산된 PLGA 기반 MP, NP 및 미세성유에 대한 여러 보고가 있다. PDMS 미세유체채널,³⁹ 유리 모세관,⁴³ 페놀 포름알데히드 수지 기반 미세 유체 칩,⁴⁴ 알루미늄²² 및 실리콘⁴⁵과 같은 다양한 마이크로채널에서 PLGA 기반 MP 및 NP(예: 부피바카인,³⁹ 리스페리돈,⁴⁰ 이부프로펜,⁴¹ 파클리탁셀(PTX),⁴² 독소루비신(DOX),⁴³ 캄프토테신⁴³ 등)에 광범위한 약물이 봉입되어 왔다. (중략)

PLGA의 경우, 액적 기반 미세유체를 사용하면 마이크론 크기의 입자가 생성된다. MP는 에멀전 및 액적 템플릿을 입자로 바꾸는 반응 또는 현상을 통해 합성되어 왔다. 이러한 현상으로는 나노 스케일에서 쉽게 달성할 수 없는 용매 증발 또는 추출이 있다. 또한, 보고에 따르면, 액적 크기는 채널 크기에 비례한다. 나노 크기의 액적은 NP 생산에 필요하다. 반면에, 이러한 작은 크기의 채널 및 모세관에서 유체를 조작하고 펌핑하려면 많은 전력이 필요

하다. 또한, 나노 규모의 유체 및 액적 특성을 온라인으로 특성 규명하고 제어하는 것은 거의 불가능하다.

[도 5]

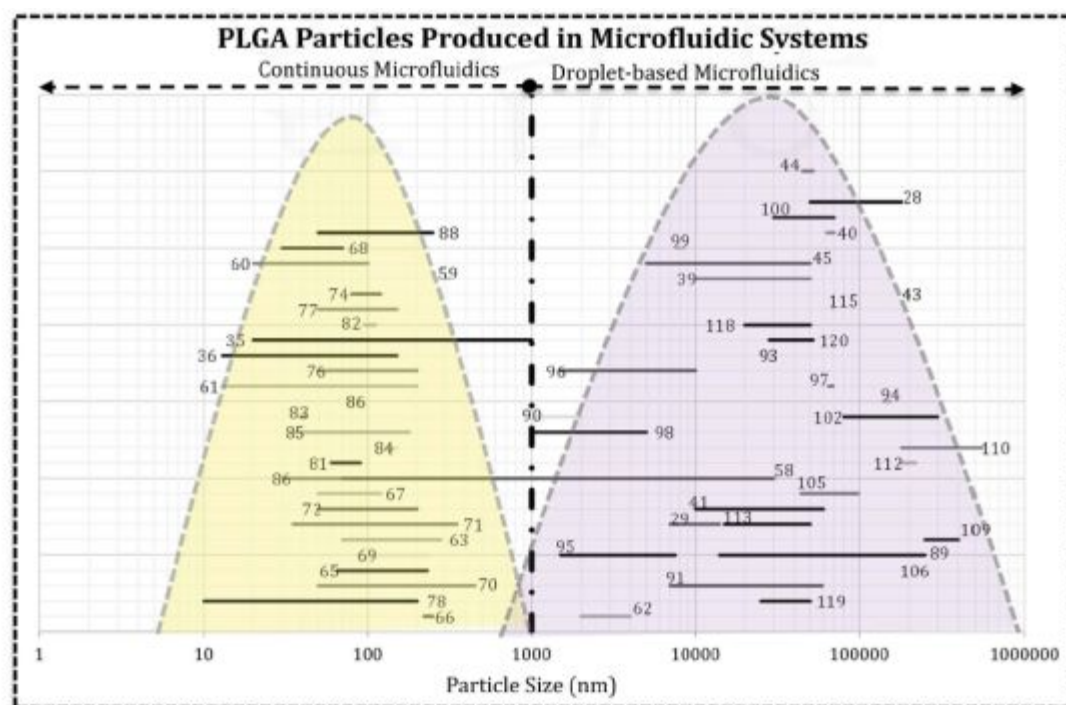


Fig. 5 The relationship between microfluidics type and the final size of PLGA-based drug delivery systems. Each line represents the size range of DDS reported in the related reference that is produced in droplet-based or continuous microfluidics. The reader can refer to desired section (e.g. Janus MPs Section 4.2) and the references numbers (ref. 89, 116–120) and find the related lines.

문헌 조사는 우리를 도 5에 나타난 아이디어로 이끌었다. 즉, 액적 기반 미세 유체의 사용은 PLGA MP를 생성하고 연속 미세유체장치에서의 입자 합성은 나노 규모로 끝날 것이다. 도 5에서 그 위에 숫자가 있는 각 줄은 관련 참조 기사에서 보고한 크기 범위를 나타낸다. 미세유체장치의 종류는 약물 전달 시스템의 규모에서 매우 중요함을 알 수 있다. 좀 더 자세하게는, 몇몇 논문을 제외하고는, 액적 미세유체장치를 통한 PLGA 나노입자 생산에 대한 보고는 많지 않다.²⁶ 예를 들어 Lee 등은 액적 기반 미세유체장치를 통해 PLGA 마이크로/나노스피어 생산에 성공했다. 이들은 최종 입자 크기에 대한 용매 증발 및 추출 효과를 조사했다. 디메틸 카보네이트(DMC)에서 PLGA 액적을 빠르게 증발시켜 PLGA MP(3 내지 30 μ m)를 생성했다.⁵⁸ 그러나, 그들은 실리콘 오일 연속상에서 디메틸 설폭사이드(DMSO)에서 PLGA 방울을 생성했으며 액적을 주입한 후 용매 추출은 나노 크기(70 내지 500nm) PLGA 입자 형성으로 이어졌다. 두 방법 모두, PLGA 농도가 높을수록 입자 크기가 증가한

다. (중략)

도 5는 DDS의 최종 특성 및 효능 측면에서 미세유체의 종류는 직접적으로, 용매 혼화성, 유속 및 이들의 비율, 합성 과정은 간접적으로 매우 중요하다는 것을 보여준다. **입자 형성 과정은 담체의 최종 크기와 크기 분포에 중요한 것으로 보인다.** (중략)

종합하면, 입자 형성 과정은 DDS 크기의 기본 결정 인자이다. 연속 미세유체장치에서, PLGA 입자는 양쪽으로부터 그리고 때로는 위쪽과 아래쪽으로부터 수성 흐름과 수혼화성 유기 용액(중간 흐름)의 계면에서 나노 침전 과정에 의해 형성된다. 이러한 과정은 매우 빠르며 나노 규모로 발생하고 결국에는 NP 형태로 발생한다. 그러나, 액적 미세유체장치의 경우, 수불혼화성(또는 부분적으로 혼화성) 용매에 용해된 약물 또는 약제가 있는 PLGA 폴리머는, 일반적으로 용매를 제거하고 MP를 생성하기 위해 증발되는 액적을 생성한다. 결과적으로, 유기상 용매 및 미세유체 구성은 입자 형성 과정, 속도 및 결과적으로 생성된 입자 크기를 조절한다.

[4. PLGA-기반 마이크로입자]

마이크로입자는 이의 광범위한 약물 전달 능력, 더 높은 봉입 효율, 제어 및 자극 방출 능력 때문에 생물의학 응용 분야에서 매우 중요하다.^{25,39,89,90} 생물의학 응용 분야에 대한 PLGA의 우수한 특성으로 인해, 연구자들은 크기와 형태를 조정할 수 있는 PLGA 기반 마이크로입자를 생산하기 위해 다양한 기하학적 구조, 칩 및 구성을 연구했다. 표 2는 DDS에 사용되는 다양한 약제를 사용한 다양한 미세유체 시스템에서의 PLGA MP 생산을 요약하고 있다. 본 섹션에서는 미세유체 시스템에서 생산되는 PLGA MP를 다룬다.

일반적으로, 미세유체장치에서의 MP는 다양한 반응을 통해 MP로 바뀌는 주형 액적을 통해 생성되거나 PLGA의 경우 용매 증발 또는 확산에 의해 생성된다.²⁵ 미세유체 장치에서의 신속한 처리는 유기 성분을 빠르게 증발시키고 용해하기 위해 휘발성 용매를 필요로 한다. 이를 위해, DMC, 클로로포름 및 톨루엔과 같은 유기 용매를 수성 연속상에서 액적을 생성하기 위하여 자주 사용된다. 용매는 생산 공정이나 최종 입자의 특성에 영향을 줄 수 있으므로 중요하다. 예를 들어, 봉입 효율, PDMS 미세유체장치에서 합성된 에녹사신(ENX) 로딩 PLGA MP의 초기 약물 방출은 용매를 DMC에서 디클로로메탄(DCM)으로 변경함으로써 제어된다.¹⁰⁰ DMC에 용해된 PLGA에 의해 생성된 MP는 DCM(봉입 효율 15.4%, 초기 약물 방출: 12%)에 비해 더 높은 봉입 효율(56.5%) 및 초기 방출(14.8%)을 나타냈다. 유기상의 농도는 입자의 크기에 효과적이다. DMC에서 PLGA 농도(1, 3, 5wt%)가 증가하면 MP 크기가 140 μ m에서 160 μ m로 증가한다.

Table 2 PLGA MPs synthesized in microfluidics

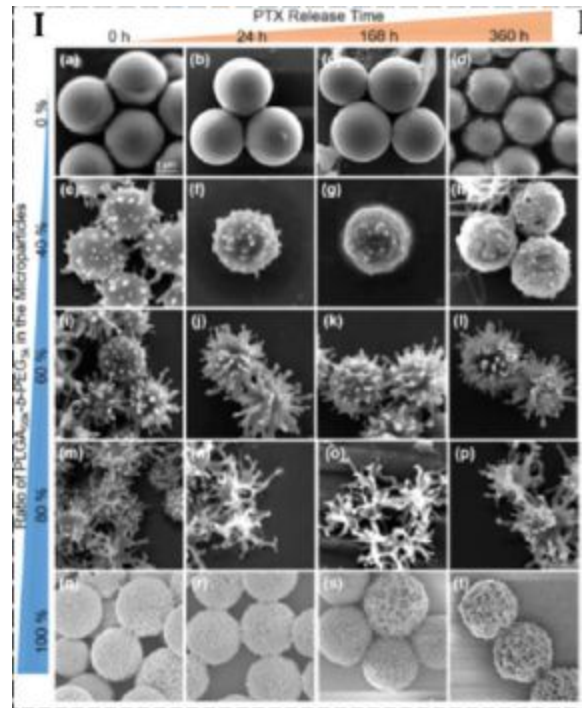
Microfluidic	Channel size	Chip geometry	Number of core	MPs size (μm)	PLGA (L/G)	Agent	R
PDMS	100–200	Flow-focus	1	10–50	85 : 15		3
Glass capillary	Inner tube: 30–50 μm middle tube: 100 μm	Co-flow	1–3	~210	50 : 50	Doxorubicin hydrochloride	4
PDMS		Flow-focus	1	3–6	50 : 50	—	2
PDMS	Height 100 μm width 200 μm	T-junction	1	50–65	75 : 25	ac-Rb1 (6''-O-acetylginosenoside Rb1)	9
PDMS	—	Flow-focus	1	20.7 \pm 1.56	50 : 50	H ₂ O ₂	9
Aluminum	Height 50 μm width 100 μm	Cross- junction	1	42.8 \pm 2.3	—	CdSe/ZnS	2
PDMS		Flow-focus	1	~28	50 : 50	Tanshinone IIA	9
Capillary	700 μm & 1 mm	Flow-focus	1	\approx 145	75 : 25	Dexamethasone + latanoprost	9
PDMS	Height 20 μm width 30 μm	Flow-focus	Hollow MPs	<7	50 : 50	Celecoxib (CEL) & sorafenib (SFN)	9
Glass capillary	—	Flow-focus	1	—	50 : 50	Gas	9
Fluoroelastomer	100 μm	Flow-focus	1	67.0 \pm 1.6	75 : 25	—	9
SIFEL							
Glass capillary	50 μm at orifice	Flow-focus	1	1–2	50 : 50	Insulin	9
FF nozzles	100 μm	Flow-focus	1	4–12	50 : 50	Green fluorescent protein	2
Brass	Diameter 6.0 mm length 10.0 mm	Flow-focusing	1	1–5	85 : 15	—	9
FF nozzle	—	Flow-focusing	1	3–6	50 : 50	Lidocaine	9

PLGA MP의 안정성 조사는 다양한 연구자에 의해 수행되었다.¹⁰¹ Tu와 Lee는 PLGA 조성의 영향과 수중유중수(W/O/W) 이중 에멀전의 내부 상의 pH를 조사했다. 그들은 이중 에멀전 PLGA 마이크로캡슐의 기상(basic phase)이 표면 활성을 향상시키고 결과적으로 콜로이드 안정성을 향상시킨다는 것을 보여주었다.¹⁰² 또한, 미세유체장치에서 생성된 단분산 MP는 저장 시 응집되는 경향이 있는 벌크 방법에서 생성한 MP와 비교할 때 수성 분산액에서 더 나은 콜로이드 안정성을 갖는 것으로 증명되었다.²³ 또한, 액적 및 에멀전 안정성은 칩 특성 및 구성에 의해 영향을 받을 수 있는 MP의 최종 특성에서도 중요하다. 예를 들어, PDMS는 소수성이며 다양한 소수성을 가진 액적을 생성하기 어렵다. PTX가 로딩된 폴리(L-락트산)(PLLA) 미소구체를 생성하기 위해 PVA/글리세롤 용액에 함침⁴²하는 것과 같은 몇몇의 변형이 제안 및 사용되어 왔다.^{103,104} 액적 및 에멀전 생산에서 그 특성을 고려하는 것이 가장 중요하다. 친수성 PDMS는 디클로로메탄과 같은 유기 용액과 접촉하면 소수성으로 변한다. 액적 및 입자 형성을 우회하는 이러한 현상을 방지하기 위해, Xu 등은 T-접합 흐름 집속 기하구조를 사용했다. 배치에서 물은 디클로로메탄 상에 의해 변질하는 MP 벽과 접촉한다. 모세관 장치에 의해 생성된 10–50 μm 크기 범위의 부피바카인 로딩 PLGA MP는 기존의 생성 입자와 비교하여 약물을 더욱 느리게 방출하고 훨씬 더 작은 초기 약물 방출을 나타낸다.³⁹

MP의 모양과 형태를 제어하는 미세유체
장치 기능을 조사하기 위해 다양한 연구가

[도 7]

수행되어 왔다. 이와 관련하여, PLGA 기반 MP는 벌집,¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ 골프 공,¹⁰⁶ 눈사람모양 마이크로 캡슐,¹⁰⁸ 다공성 마이크로비드¹⁰⁹와 같은 다양한 모양으로 제작되었다. Hussein 등은 미세유체 시스템에서 다양한 소수성을 갖는 고분자를 사용하여 표면 질감을 쉽게 제어할 수 있다고 보고했다.⁶² 그들은 유리 모세관에서 다양한 비율로 수성상(5mgmL⁻¹ PVA)을 분산상으로 하면서 DCM 용액(10mgmL⁻¹)으로서 PLGA50k-b-PEG5k/PLGA100k 또는 PLGA10k-b-PEG20k/PLGA100k 및 PTX와의 PLGA100k 혼합물을 제조했다. 결과는 표면 질감이 혼합 비율로 제어할 수 있고 결과적으로 이는 봉입 효율과 방출 역학에 영향을 끼친다는 것을 나타냈다. 예를 들어, PEG 함



량이 증가하면(0에서 60wt% 이상) 입자 표면이 매끈한 모양에서 울퉁불퉁한 모양으로 변하고 종국에는 나노크기 마이셀로 분해된다. 더욱이, 예를 들어, PTX의 봉입은 순수 PLGA100k(PEG=0)의 경우 약 92%인 반면, 순수 PLGA50k-b-PEG5k의 경우 약 64%로, PEG 함량이 증가함에 따라 봉입 효율은 감소한다. 저자들은 폴리머의 더 높은 소수성 함량이 더 많은 PTX 봉입을 촉진한다고 결론지었다. 또한, 가장 높은 약물 방출 프로파일(도 7i)이 PLGA50k-b-PEG5k의 80%에서 관찰되고 순수한 PLGA100k에서 가장 낮았기 때문에 PEG 함량은 PTX 방출을 향상시킨다. 한편으로는, 친수성 함량이 많을수록 수분 흡착이 더 많고, 다른 한편으로는, PEG 함량이 많을수록 거칠기가 높아져 결과적으로 물 확산에 사용할 수 있는 계면이 더 커진다. 종합하면, 폴리머 혼합물에서 더 많은 양의 PEG를 포함하는 입자의 경우 약물 방출을 촉진한다.

[6. 결론]

PLGA 기반 DDS는 다양한 제조 방법으로 생산되고 있으며, 오늘날 FDA의 승인을 받은 많은 시스템이 있으며 업계에 진출하기 위해 많은 전임상 및 임상 형태의 연구가 진행 중이다. 이를 위해, 전 세계의 연구원들은 생산 및 전달 효율성을 촉진하기 위해 보다 정교한 특징을 갖춘 DDS를 생산할 새로운 경로를 찾고 있다. 이러한 맥락에서, 우리는 PLGA 기반 약물 전달 시스템의 생산에 사용되는 다양한 유형의 미세유체 시스템, 이러한 기술로 제작

된 PLGA NP 및 MP의 특성 및 응용 분야를 강조했다.

종합하면 결점에도 불구하고, 이 기술의 고무적인 능력은 DDS에 흥미로운 특징, 예를 들어, 제어 방출, 조절된 표면 및 유연성, 자극 반응성 등을 제공하고 추가할 수 있는 큰 잠재력을 가지고 있다. 미세유체장치에서 제조된 대표적인 PLGA 기반 DDS의 수많은 예로부터 얻은 지식은 연구자가 원하는 DDS를 제작하기 위해 적절한 반응물, 미세유체장치 유형 및 프로세스를 선택하는 데 도움이 될 수 있다.

[별지 2]

선행발명 2

발명의 명칭: Microfluidic based fabrication and characterization of highly porous polymeric microspheres

[초록]

고분자 다공성 입자는 현재 생명 공학, 조직 공학 및 제약학에서 다양한 응용 분야(예: 부유 약물 전달 시스템 및 흡입 제형)에 사용된다. 입자 모양 및 크기는 매개변수, 특히 고분자의 종류 및 농도, 교반속도, pH, 용매의 종류에 따라 다르다. 본 연구에서는, 다양한 크기 및 형태를 가진 다공성 폴리(락트산-코-글리콜)산(PLGA) 및 폴리(D,L-락티드)(PLA) 미소구체(MP)를 배치 제제 및 흐름 집속 미세유체 장치를 이용하여 합성 및 최적화하였다. 용매 증발 및 이중 에멀전 기술을 이용한 잘 정립된 제조 방법이 수행되었다. 다른 배치 붓입 방법과 유사하게, 이 기술은 시간과 시약이 많이 소요되며 여러 단계로 구성된다. 따라서, 다공성 구조가 조직 공학을 위한 새로운 용도의 설계에서 및 향상된 제어 방출 운반체로서 엄청난 기회를 제공하지만, 미리 정의된 특성을 가진 이러한 입자의 합성은 여전히 어렵다. 우리는 배치 합성 제조와 비교하여 간단한 미세유체 장치를 사용하여 다공성 MP의 제조를 시연했고, 용매, 폴리머 농도 및 종류, 가수분해 후 처리가 다공성 정도에 미치는 영향을 증명했다. 더욱이 다공성 입자와 비교하여 비다공성 입자에 대한 형광 분자의 동역학적 방출 연구를 수행했다. 이러한 과학 분야에서 이러한 다공성 비드의 미래 전망 및 잠재력에 대한 개요가 논의된다.

[1. 서론]

생분해성 고분자 다공성 미소구체(MP)는 세포 배양 스캐폴드 및 약물 제어 방출 운반체로서 조직 재생 의학에서 광범위한 생의학 응용을 보여주는 독특한 형태를 특징으로 한다 [1]. (중략) 폴리(락트산-코-글리콜)산(PLGA), 폴리(D,L-락티드)(PLA) 및 폴리카프로락톤(PCL) 폴리머는 안전성 프로파일이 잘 확립되어 있으며 많은 FDA 승인 제품의 생체재료 역할을 한다. 그의 우수한 생체적합성 및 생분해성 프로파일 및 양호한 기계적 특성으로 인해 이들 재료는 약물 전달 및 임플란트를 위한 매력적인 재료가 된다[8-10].

이러한 특성은 물 질량 및 공중합체 사슬 비율과 같은 다양한 매개 변수에 의해 제어되므로, 이들 재료는 다양한 생물의학 및 제약 응용 분야에 일반적으로 사용되는 이상적인 재

료가 된다[11]. 그러나, 단분산 고분자 약물 입자의 제조는 새롭고 진보된 약물 전달 시스템의 개발에서 중심적인 도전과제이다. 전통적인 배치 봉입 기술과 달리, 미세유체공학에서 부상하는 기술은 미세한 규모의 유체 흐름을 제어하고 단분산 마이크로입자 내지 나노입자의 생산을 가능하게 한다[12,13]. 미세유체장치를 이용하여 공정을 다운스케일링하는 것은 저렴한 비용, 균일한 액적의 제조, 높은 처리량 및 재현성을 포함한 많은 이점을 제공한다 [14,15]. 다양한 용도 중 미세유체장치의 하나의 응용은 생명공학 산업, 의약 및 심지어는 화장품에 위한 에멀전의 합성이다[16,17]. 우리의 이전 연구에서, 우리는 단일의 간단한 칩 설계에서 다양한 조건을 사용하여 마이크로입자 및 나노 입자의 생산을 시연했다[18].

(중략) 마지막으로, 다공성 및 비다공성 MP를 비교하는 6-쿠마린의 동역학적 방출 연구를 수행하여 약물 유사 분자 방출에 대한 공극률의 영향을 평가했다.

[2.7. 시험관내 방출 동역학 연구]

미세유체 기술을 이용하여 제조한 다공성 MP에 담지된 6-쿠마린에 대한 방출 동역학 프로파일을 확인했다. 비교를 위해, 유사한 평균 크기의 비다공성 6-쿠마린 로딩 MP도 미세유체 기술을 사용하여 제조했다. 평균 크기가 100 μ m인 MP 30mg을 T=37 $^{\circ}$ C에서 100rpm의 약한 자기 교반으로 유리병 내의 50mL PBS 0.1% tween 80 용액(pH = 7.4)에 대한 투석막 백(Mw cutoff = 25kDa, Spectra/Por Biotech Regenerated Cellulose, VWR)에 넣었다. 미리 정해진 시점에서, 외부 용액으로부터 200 μ L의 샘플을 수집하고 플레이트 판독기(Synergy HT Multi-Mode Microplate Reader, Bio Tek, Winooski, VT, USA)를 사용하여 여기/방출 480/530 파장에서 즉시 측정했다. 측정 직후 200 μ L를 병에 다시 넣었다. 누적 총량으로 각 시점에서 얻은 데이터를 정규화하여 방출 백분율을 계산했다. 방출 테스트는 3회 수행하였다.

[3. 결과 및 고찰]

[3.4. 합성 방법의 영향]

미세유체 플랫폼을 사용하여 1차 에멀전(W1/O) 및 연속(W2) 0.5%(w/v) PVA 상인 두 개의 결합된 상의 유속을 부드럽게 제어할 수 있다. 유속 및 입자 크기에 대한 영향 외에도, 채널 기하구조 및 상 점도는 제조된 액적 크기에 영향을 줄 수 있다[12]. 기존의 "배치" 합성과 비교하여, 마이크로 및 나노리터 부피의 액체를 조작하고 혼합 공정을 제어하는 미세유체 장치의 능력[30]은 좁은 크기 분포를 특징으로 하는 재현 가능한 액적 및 입자를 생성하기 위한 탁월한 도구 역할을 한다.

[3.6. 동역학 방출 프로파일에 대한 공극률의 영향]

고분자 운반체의 약물 방출은 다양한 요인, 특히 폴리머 유형 및 조성, 다분산 지수, 약물 용해도 및 기타 제형화 첨가제 특성에 따라 다르다[11,36]. **MP 방출 동역학에 대한 공극률의 영향을 확인하기 위해, 연속 및 분산상 유속이 각각 0.8 및 0.05mL/min인 미세유체 기술을 사용하여 다공성 및 비다공성 MP의 두 가지 제형을 제조했다.** 6-쿠마린이 모델 소수성 약물로 사용되었다. 표지된 MP는 30mg/mL 농도의 PLGA 75:25를 이용하여 제조되었으며 **평균 크기는 $93 \pm 11 \mu\text{m}$ 였다.** 두 제형은 유사한 평균 크기를 특징으로 하지만, 상당히 다른 방출 프로파일을 나타냈다. 첫째, 비다공성 입자는 더욱 제어된 방출 프로파일을 보였고, 둘째, 도 8에서 볼 수 있듯이, 다공성 마이크로 MP 그룹에 비해 더 작은 "버스트 효과(burst effect)" 유사 프로파일을 보여주었다. 다공성 MP는 처음 5시간 이내에 "버스트 효과"와 함께 더 빠른 방출을 보여주었다. 대조적으로, 비다공성 MP는 6-쿠마린 방출이 거의 40% 감소하면서 처음 5시간 이내에 더 느린 방출 속도를 보였다. 이러한 현상은 표면 토폰그래피의 차이로 설명될 수 있다. 공극률 및 거칠기가 폴리머 매트릭스로의 용매의 확산을 향상시키기 때문에 비다공성 MP에 비해 다공성의 더 높은 표면적은 더 빠른 방출 속도로 이어질 수 있다[37,38]. 약 150시간 후, 두 제형 모두 정상(plateau) 영역에 도달하였으며, 이는 245시간에서 측정이 끝날 때까지 계속되었다.

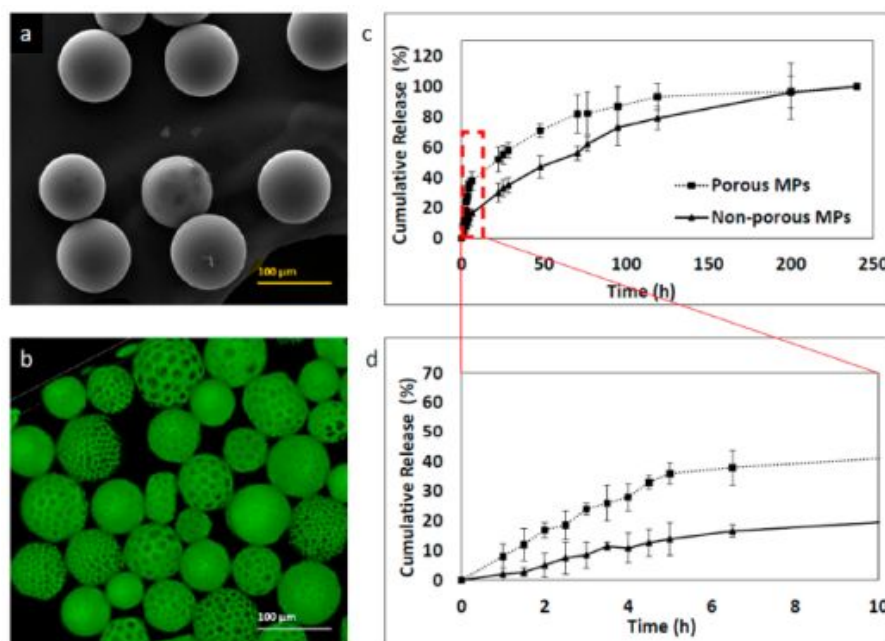


Figure 8. 6-coumarin release kinetic profile of MPs fabricated with the microfluidic approach. Samples were collected at a number of points of time and fluorescence was measured by a plate reader. Empty particles were used as control references. (a) Non-porous MPs, (b) porous MPs, (c) cumulative release profile of 250 h and (d) cumulative release profile of the initial 10 h.