



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0143359
(43) 공개일자 2022년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/58 (2021.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 17/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1641 (2013.01)
A61K 31/58 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0049772
(22) 출원일자 2021년04월16일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
동국제약 주식회사
서울특별시 강남구 영동대로 715(청담동)
(72) 발명자
송충길
서울특별시 강남구 언주로29길 34, 502동 703호
김종민
수원시 권선구 동수원로 145번길 23, 409동 701호
이계완
서울특별시 송파구 올림픽로 99, 149동 2103호
(74) 대리인
박중혁, 공화진

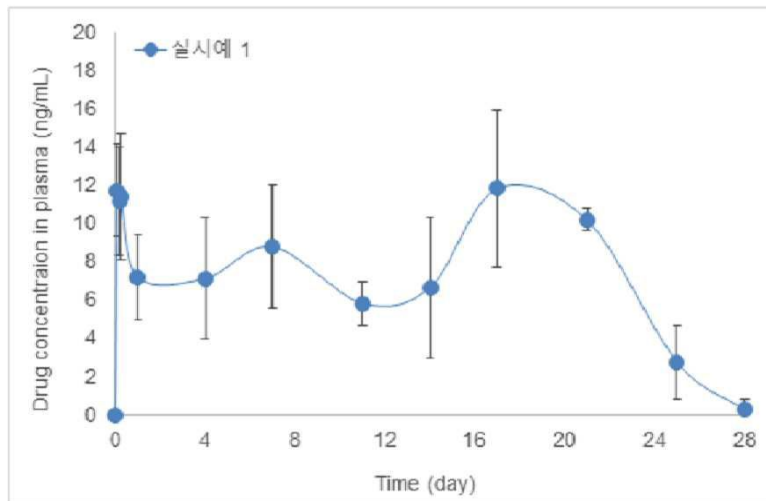
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 피나스테리드 함유 장기지속형 미립구의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 피나스테리드를 함유한 장기지속형 미립구의 제조방법에 관한 것으로서, 안드로겐성 탈모증 치료를 위하여 지속적인 복용이 필요한 피나스테리드를 1회 주사로 1개월 동안 혈중 유효농도를 유지할 수 있는 장기지속형 주사제에 적용할 수 있는 미립구의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 따라 제조된 미립구의 경우 주사제에 적용 시 환자의 복약 순응도를 높일 수 있고 취급 및 보관시 안전성을 확보할 수 있다.

대표도 - 도7



(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/1647 (2013.01)

A61P 17/14 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 생분해성 고분자와 피나스테리드를 유기용매에 용해시켜 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액을 제조하는 단계;

(b) 상기 단계 (a)에서 제조된 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액과 폴리비닐알코올 수용액을 연속 교반 및 분산시켜 액적(droplet) 형태의 분산상을 형성하는 단계;

(c) 상기 단계 (b)에서 제조된 액적 형태의 분산상으로부터 유기용매를 추출 및 증발시켜 미립구를 형성하는 단계; 및

(d) 상기 단계 (c)에서 형성된 미립구를 동결건조하는 단계를 포함하는, 피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 생분해성 고분자는 폴리글리콜산(Polyglycolic acid, PGA), 폴리락트산(Polylactic acid, PLA), 폴리카프로락톤(Polycaprolactone, PCL), 락트산-카프로락톤 공중합체, 글리코산-카프로락톤 공중합체, 폴리락트산-글리콜산 공중합체(Poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것인 피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구 제조방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 (a) 단계에서 생분해성 고분자는 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액의 총 중량에 대하여 10 내지 50 중량%가 포함된 것을 특징으로 하는 피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구 제조방법.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 (a) 단계에서 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액 내 피나스테리드와 생분해성 고분자는 1 : 5~15의 중량 비율로 포함된 것을 특징으로 하는 피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구 제조방법.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 (b) 단계에서 수용액 연속상은 폴리비닐알코올이 0.01%(w/v) 내지 20%(w/v) 포함하는 것을 특징으로 하는 피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 (c) 단계에서 용매의 추출 단계가 10 내지 30℃의 온도에서 1 내지 3시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는 피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 (c) 단계에서 용매의 증발 단계가 20 내지 40℃의 온도에서 1 내지 3시간 수행되는 것을 특징으로 하는 피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구 제조방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 제조방법에 의해 수득되는 피나스테리드 장기지속형 미립구.

청구항 9

제8항에 있어서, 평균 입도 크기(D50)가 20 내지 100 μm인 것을 특징으로 하는 피나스테리드 장기지속형 미립구.

청구항 10

제8항에 있어서, 체내에서 피나스테리드 방출이 1개월 이상 지속되는 것을 특징으로 하는 장기지속형 미립구.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 5 α-환원효소 저해제, 특히 피나스테리드(finasteride)를 포함하는 생분해성 고분자 미립구 기반 장기지속형 주사제의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 탈모증이란 신체의 털, 특히 머리카락이 부족한 상태를 이야기한다. 탈모증의 원인은 정확하게 정의된 바가 없으나, 유전적 요인, 정신적 스트레스, 환경오염, 잘못된 식습관이나 과도한 다이어트, 운동부족이나 음주, 흡연, 혈액순환 문제, 지루성 피부염, 곰팡이 감염 그리고 항우울제, 항암제, 피임제 등의 약물복용처럼 다양한 원인에 의해서 발생할 수 있다.

[0003] 남성형 탈모증은 안드로겐 탈모증으로, 디하이드로테스토스테론 (dihydrotestosterone: DHT)과 안드로겐 수용체가 결합하여 모근이 수축되어 모발이 빠지는 과정으로 일어난다. 남성형 탈모증의 주원인은 남성의 성 호르몬인 테스토스테론이 5 α-환원효소에 의해 DHT로 전환되는 것으로, 5 α-환원효소의 활성을 억제함으로써 남성형 탈모증을 효과적으로 방지하고 치료하는 것이 가능하다. 현재, 남성의 안드로겐 탈모증의 치료를 위해 미녹시딜(Minoxidil)과 피나스테리드 두가지 치료제가 미국 식품의약국 (FDA)에 의해 승인되어 있다. 미녹시딜은 정확한 기전을 알려져 있지 않지만 혈관확장제로 모낭에 산소 및 영양소 공급을 강화하여 모발의 성장을 촉진하는 것으로 알려져 있으며, 피나스테리드는 유형 II 5 α-환원효소 저해제로 DHT 생성을 저해함으로써 탈모를 치료하는 기전으로 알려져 있다. 상기 언급된 치료제 외에 남성형 탈모증 치료를 위해 대한민국 식품 의약품 안전처에 의해 승인받은 유형 I 및 유형 II 5 α-환원효소 저해제인 두타스테리드(Dutasteride)가 있다. 두타스테리드는 두가지 유형의 5 α-환원효소를 모두 차단하여 피나스테리드에 비해 DHT 억제 효과가 조금 더 높은 것으로 알려져 있다. 하지만 피나스테리드는 FDA의 승인을 받은 유일한 5 α-환원효소 저해제이며 안전성에 관한 데이터가 두타스테리드에 비해 많아 현재 탈모치료제로서 가장 널리 쓰이고 있는 장점을 가지고 있다.

[0004] 기존 경구용 탈모제인 피나스테리드의 용법·용량을 보면 일반적으로 최소 3개월 이상 복용해야 치료효과를 볼 수 있으며, 복용을 중단하였을 시 서서히 약효가 떨어져 이전 상태로 돌아가며 12개월 내에 치료효과는 사라지게 된다. 그러므로 치료 효과를 유지하기 위해서는 매일 일정한 시간에 지속적으로 치료효과 유지를 위해 지속적으로 복용 해야하므로 복용 순응도가 떨어지는 단점을 지니고 있다. 또한 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성의 경우 약의 부서진 조각을 만지거나 복용하는 경우 성분이 피부를 통해 흡수되어 남성태아 외부생식기의 비정상을 초래할 수 있어 탈모 치료제의 보관이나 취급상에 유의해야 하는 단점을 가지고 있다. 따라서, 상기 단점을 극복하는 방안으로 장기지속형이면서 보관시 안전하고 취급이 용이한 제형의 필요성이 요구되고 있다.

[0005] 비경구 투여용 장기지속형 제제는 경구제형에 비해 지속적인 혈장 농도를 유지할 수 있으므로, 약물의 부작용을 최소화 할 수 있으며, 지속적인 효과를 나타낼 수 있고, 투약빈도 감소를 통하여 복용순응도를 향상시킬 수 있는 장점을 지니고 있다. 이에 생분해성 또는 생체적합성 고분자를 이용하여 피나스테리드를 장기지속형 제형으로 개발하기 위한 다양한 연구가 시도되고 있다. 그러나 아직까지 피나스테리드를 포함한 장기지속형 미립구에 대한 개발연구는 미흡한 실정이다.

[0006] 일례로, 한국등록특허 제10-1809908호에는 5 α-환원효소 저해제인 두타스테리드와 피나스테리드를 솔비탄 폴포화지방산 에스터, 포스포리피드, 액상결정화제 및 용매를 이용하여 장기지속형 액상결정 조성물이 개시되어 있다. 그러나 액정형태의 주사를 하기 위해서는 부형제 및 활성물질을 녹일 수 있는 용매를 직접적으로 투여해

야 하는 단점을 지니고 있다.

[0007] 다른 예로, 한국등록특허 제10-2031740호, 제10-2157124호에는 마이크로 채널을 이용하여 피나스테리드를 함유한 생분해성 고분자 미립구를 제조방법이 개시되어 있다. 그러나 마이크로 채널을 통한 미립구 제조방법은 개발이 복잡하고, 스케일 업(Scale-up) 하기가 어려운 단점을 지니고 있다.

[0008] 따라서, 제조가 간편하면서 스케일 업이 용이하며, 피나스테리드 경구제에 비해 안전성이 확보되고, 일정시간 동안 지속적인 방출 특성을 나타내며, 투약 후 체내에서 장시간 동안 혈중 유효농도를 유지할 수 있는 피나스테리드 장기지속형 주사제의 개발이 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 한국특허등록 제10-1809908호
- (특허문헌 0002) 한국특허등록 제10-2031740호
- (특허문헌 0003) 한국특허등록 제10-2157124호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 5 α -환원효소 저해제인 피나스테리드를 생분해성 고분자와 함께 미립구로 제조하여, 약효를 장기간 지속시켜 환자의 복약 편의성을 증대시킨 비경구 투여용 약제학적 조성물을 제조할 수 있는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 (a) 생분해성 고분자와 피나스테리드를 유기용매에 용해시켜 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액을 제조하는 단계; (b) 상기 단계 (a)에서 제조된 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액과 폴리비닐알코올 수용액을 연속 교반 및 분산시켜 액적(droplet) 형태의 분산상을 형성하는 단계; (c) 상기 단계 (b)에서 제조된 액적 형태의 분산상으로부터 유기용매를 추출 및 증발시켜 미립구를 형성하는 단계; 및 (d) 상기 단계 (c)에서 형성된 미립구를 동결건조하는 단계를 포함하는, 피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구 제조방법을 제공한다.

[0012] 또한, 본 발명은 상기 방법에 의해 제조된 피나스테리드 미립구를 제공한다.

발명의 효과

[0013] 본 발명에 따라 제조된 피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구는 체내에서 약물이 일정한 속도로 지속적으로 방출되어 장기간 혈중 유효농도를 유지할 수 있어 투여 빈도를 감소시킬 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

[0014] 따라서, 피나스테리드와 같이 매일 투여해야 하며, 장기간 복용해야 효과가 나타나는 약물의 경우 장기지속형 미립구를 이용한 주사제형으로 개발시 환자의 복약 순응도를 높일 수 있으며, 피나스테리드 경구제의 취급 및 보관시 발생할 수 있는 안전성 문제를 해결할 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1 내지 도 5은 본 발명에 따른 실시예 1 및 실시예 4 내지 7 에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구의 전자주사현미경(SEM) 분석결과를 보여주는 사진이다.

도 6은 본 발명에 따른 실시예 1에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구의 인 비트로(*in-vitro*) 방출시험 결과를 나타낸 것이다.

도 7은 본 발명에 따른 실시예 1에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구를 랫트(rat)에 투여한 후 얻어진 혈중농도 추이를 나타낸 그래프이다.

도 8은 본 발명에 따른 실시예 1에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구의 IVIVC(*in-vitro in-vivo* correlation)를 나타낸 그래프이다.

도 9는 본 발명에 따른 실시예 1에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구의 Levy' s plot을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 이하 본 명세서에 대하여 더욱 상세히 설명한다.
- [0017] 본 발명의 발명자들은, 종래 미립구 제조방식인 배치식 혼합기(batch mixer)를 이용하여 피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구를 제조할 때에 각 배치별로 동일 비율의 생분해성 고분자와 피나스테리드를 첨가할 경우 제조공정이 계속될수록 제조되는 미립구의 수율과 물성이 달라질 수 있으며, 배치식 혼합기를 이용할 경우 공정 변수를 상당히 조정하여야 스케일 업을 시도할 수 있다는 문제를 인식하였다.
- [0018] 본 발명의 발명자는 상기와 같은 문제를 해결하기 위해 생분해성 고분자와 피나스테리드를 지속적으로 일정한 양을 주입하여 동시에 교반하는 방법을 착안하였고, 이 방법을 통해 연속적으로 수율과 물성에 변화가 없으며 간단하면서도 효과적으로 미립구를 제조할 수 있음을 확인하였으며, 또한 본 발명의 발명자가 착안한 제조방법의 경우 스케일 업(Scale-up)이 용이하여 손쉽게 대량생산이 가능함을 확인하였다.
- [0019] **피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구 제조방법**
- [0020] 본 발명은 (a) 생분해성 고분자와 피나스테리드를 유기용매에 용해시켜 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액을 제조하는 단계; (b) 상기 단계 (a)에서 제조된 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액과 폴리비닐알코올 수용액을 연속 교반 및 분산시켜 액적(droplet) 형태의 분산상을 형성하는 단계; (c) 상기 단계 (b)에서 제조된 액적 형태의 분산상으로부터 유기용매를 추출 및 증발시켜 미립구를 형성하는 단계; 및 (d) 상기 단계 (c)에서 형성된 미립구를 동결건조하는 단계를 포함하는, 피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구 제조방법을 제공한다.
- [0021] 본 발명에 있어서, 용어 『피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구』는, 생분해성 고분자를 이용하여 제조된 미립구 내에 피나스테리드가 봉입된 것을 의미한다. 본 명세서에서 단순히 피나스테리드 함유 미립구, 피나스테리드 미립구 또는 미립구 등으로 지칭되기도 한다. 생분해성 고분자를 이용하여 제조된 미립구 내에 피나스테리드가 봉입된 것이라면, 이용한 생분해성 고분자의 종류 등에 제한 없이 모두 본 발명의 범위에 속한다.
- [0022] 본 발명에 있어서, 용어 『유기용매』는, 물과 섞이지 않고 생분해성 고분자와 활성물질인 피나스테리드 모두를 용해할 수 있는 유기용매를 의미하고, 유기용매는 본 발명의 효과에 영향을 주지 않는 한 미립구 제조에 사용될 수 있으면 그 종류에 제한이 없다. 구체적으로, 상기 유기용매는 디클로로메탄(CH_2Cl_2), 디클로로에탄($CH_3CH_2Cl_2$), 클로로폼($CHCl_3$), 클로로에탄(CH_3CH_2Cl), 카본테트라클로라이드(CCl_4), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있으며, 보다 구체적으로 디클로로메탄(CH_2Cl_2)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0023] 본 발명에 있어서, 상기 생분해성 고분자는 폴리글리콜산(Polyglycolic acid, PGA), 폴리락트산(Polylactic acid, PLA), 폴리카프로락톤(Polycaprolactone, PCL), 락트산-카프로락톤 공중합체, 글리코산-카프로락톤 공중합체, 폴리락트산-글리콜산 공중합체(Poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0024] 본 발명에 있어서, 용어 『폴리글리콜산』은, 글리콜산(glycolic acid)으로 변환되어 분해 배설되는 생체적합성 고분자 화합물을 의미하고, 용어 『폴리락트산』은, 락트산(lactic acid)으로 변환되어 분해 배설되는 생체적합성 고분자 화합물을 의미하며, 용어 『폴리카프로락톤』은, 카프로산(caproic acid)으로 변환되어 분해 배설되는 생체적합성 고분자 화합물을 의미하고, 용어 『락트산-카프로락톤 공중합체』는, 락트산과 카프로산으로 변환되어 분해 배설되는 생체적합성 고분자 화합물이며, 용어 『글리코산-카프로락톤 공중합체』는, 글리코산과 카프로산으로 변환되어 분해 배설되는 생체적합성 고분자 화합물이고, 용어 『폴리락트산-글리콜산 공중합체』는 락트산과 글리콜산으로 변환되어 분해 배설되는 생체적합성 고분자 화합물이다. 본 발명에서 사용된 폴리락트산-글리콜산 공중합체의 락트산과 글리콜산의 단량체 비율은 85:15, 75:25, 65:35, 50:50일 수 있다.
- [0025] 본 발명에 있어서, 상기 락트산-카프로락톤 공중합체, 글리코산-카프로락톤 공중합체 및 폴리글리콜산, 폴리락

트산과 폴리락트산-글리콜산 공중합체는 사슬 말단 작용기를 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며, 포함할 경우, 카복실기(carboxylic acid terminated) 또는 에스터기(ester terminated)를 사슬 말단 작용기로 포함할 수 있으며, 이에 한정된 것은 아니다.

[0026] 본 발명에 있어서, 고유점도는 점도계를 이용하여 25℃에서 클로로포름 중 0.1%(w/v)농도로 측정된 값으로, 상기 폴리락타이드의 고유점도는 0.15 내지 0.75 dL/g이고, 폴리락트산-글리콜산 공중합체의 고유점도는 0.09 내지 1.7 dL/g일 수 있으며, 바람직하게는 폴리락트산의 고유점도는 0.15 내지 0.35 dL/g이며, 폴리락트산-글리콜산 공중합체의 고유점도는 0.32 내지 0.70 dL/g일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0027] 본 발명에 있어서, 상기 (a) 단계에서 생분해성 고분자는 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액의 총 중량에 대하여 10 내지 50 중량%가 포함된 것일 수 있으며, 구체적으로 생분해성 고분자는 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액의 총 중량에 대하여 15내지 30 중량% 일 수 있고, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0028] 본 발명에 있어서, 상기 (a) 단계에서 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액 내 피나스테리드와 생분해성 고분자는 1 : 5-15의 중량 비율로 포함된 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0029] 구체적으로, 상기 피나스테리드와 생분해성 고분자의 중량 비율이 1:5 미만인 경우, 피나스테리드의 중량에 비해 고분자의 비율이 적어 피나스테리드의 붕입률이 낮아지거나 미립구 형성에 문제가 있고, 피나스테리드와 생분해성 고분자의 중량 비율이 1:15를 초과하는 경우, 피나스테리드의 방출속도가 목표하는 기간내에 완전히 되지 않으며, 체내 투약시 많은 양의 미립구를 투여해야 하는 문제가 발생할 수 있다.

[0030] 본 발명에 있어서, 상기 단계 (b)에서는 (a)단계에서 제조된 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액과 폴리비닐알코올 수용액을 연속 교반 및 분산시켜 액적 형태의 분산상을 형성한다. 안정한 액적 형태의 분산상을 형성하기 위하여 수용액에는 비이온성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 것이 포함되며, 바람직하게는 폴리비닐알코올이 포함될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0031] 본 발명에 있어서, 상기 (b) 단계에서 폴리비닐알코올이 함유된 수용액은 폴리비닐알코올이 0.01%(w/v) 내지 20% (w/v), 바람직하게는 0.1%(w/v) 내지 5%(w/v), 보다 바람직하게는 0.1%(w/v) 내지 2%(w/v) 포함할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 폴리비닐알코올의 함량이 0.01%(w/v) 미만일 경우에는 액적 형태의 분산상이 형성되지 않을 수 있으며, 20%(w/v)를 초과하는 경우에는 미립구 형성 후 계면활성제를 제거하기가 어려울 수 있다.

[0032] 본 발명에 있어서, 상기 (c) 단계에서 용매의 추출 단계가 10 내지 30℃의 온도에서 1 내지 3시간 동안 수행되는 것일 수 있으며, 바람직하게는 20℃의 온도에서 30분 내지 2시간 동안 수행될 수 있고, 보다 바람직하게는 20℃의 온도에서 1시간 내지 2시간 동안 수행될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0033] 본 발명에 있어서, 상기 (c) 단계에서 용매의 증발 단계가 20 내지 40℃의 온도에서 1 내지 3시간 수행되는 것일 수 있으며, 바람직하게는 30 내지 40℃의 온도에서 1 내지 3시간 수행될 수 있고, 보다 바람직하게는 35 내지 40℃의 온도에서 2 내지 3시간 수행될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0034] **피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구**

[0035] 본 발명은 상기 제조방법에 의해 수득되는 피나스테리드 장기지속형 미립구를 제공한다.

[0036] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 피나스테리드 장기지속형 미립구의 평균 입도(D50)가 1 내지 200 μm일 수 있으며, 바람직하게는 10 내지 150 μm, 더욱 바람직하게는 20 내지 100 μm이며 균일한 입자분포도를 갖는 것이 바람직하다. 피나스테리드 장기지속형 미립구의 입자 평균 입도(D50)가 10 μm 미만일 경우 미립구로부터 약물의 방출이 너무 빨라지고, 또한 면역세포에 의한 식세포작용에 의해 원하는 방출 결과를 얻기에 바람직하지 못하다. 또한, 피나스테리드 장기지속형 미립구의 평균 입도(D50)가 150 μm 이상에서는 피나스테리드 약물의 서방성 효과는 증가하지만, 주사기의 바늘이 너무 두꺼워지게 되어 투여시 통증을 나타낼 수 있고, 평균 입도(D50)가 200 μm 이상이면 투여부위 조직에 염증반응이 일어날 수 있으므로 바람직하지 못하다.

[0037] 본 발명에 있어서, 상기 피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구는 체내에서 피나스테리드 방출이 1개월 이상 지속될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0038] **비경구 투여용 약제학적 조성물**

[0039] 본 발명은 상기 제조방법에 의해 수득되는 피나스테리드 장기지속형 미립구 및 약제학적으로 허용되는 담체를

포함하는 비경구 투여용 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0040] 본 발명에 있어서, 용어 「담체」란, 세포 또는 조직 내로의 화합물의 부가를 용이하게 하는 화합물을 의미하고, 용어 「약제학적으로 허용되는」이란, 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다.
- [0041] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸 히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0042] 본 발명에 있어서, 용어 『비경구 투여』란, 입으로 투여하는 것을 제외한 피하, 근육내, 정맥, 튜브를 이용한 복강내로 투여하는 방법을 의미한다.
- [0043] 비경구 투여를 위한 제제로는 각각 통상의 방법에 따라 멸균된 수용액, 액상제, 비수성용제, 현탁제, 에멀전, 점안제, 안연고제, 시럽, 좌제, 에어로졸 등의 외용제 및 멸균 주사제제의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 바람직하게는 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니먼트제, 안연고제, 점안제, 파스타제 또는 카타플 라스마제의 약제학적 조성물을 제조하여 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 국소 투여의 조성물은 임상적 처방에 따라 무수형 또는 수성형일 수 있다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔 (witepsol), 마크로콜, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0044] 또한, 본 발명의 비경구 투여용 약제학적 조성물은 탈모의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 환자의 복약 순응도를 높일 수 있으며, 피나스테리드 경구제의 취급 및 보관시 발생할 수 있는 안전성 문제를 해결할 수 있다.
- [0045] 본 발명에 있어서, 용어 『예방』이란, 질병, 장애 또는 질환의 발병의 지연을 의미한다. 질병, 장애 또는 질환의 발병이 예정된 기간 동안 지연된 경우 예방은 완전한 것으로 간주될 수 있다.
- [0046] 본 발명에 있어서, 용어 『치료』란, 특정 질병, 장애 및/또는 질환의 발병을 부분적으로 또는 완전히 경감, 개선, 완화, 저해 또는 지연시키며, 증증도를 감소시키거나, 하나 이상의 증상 또는 특징의 발생을 감소시키는 것을 의미한다.
- [0047] **예방 또는 치료하는 방법**
- [0048] 본 발명은 약제학적 조성물을 치료학적으로 유효한 양으로 인간을 포함하는 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는 탈모를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [0049] 본 발명에 있어서, 용어 『치료학적으로 유효한 양』이란, 탈모의 예방 또는 치료에 유효한 양으로, 예컨대 치료하고자 하는 대상에게 투여되는 약제학적 조성물의 양으로서, 탈모의 발생 또는 재발을 예방하거나, 증상을 완화시키거나, 직접 또는 간접적인 병리학적 결과를 저해시키거나, 전이를 예방하거나, 진행 속도를 감소시키거나, 상태를 경감 또는 일시적 완화시키거나, 예후를 개선시키는 약제학적 조성물의 양을 모두 포함할 수 있다. 즉, 상기 치료학적으로 유효한 양은 상기 약제학적 조성물에 의해 탈모의 증세가 호전되거나 완치되는 모든 용량을 포괄하는 것으로 해석될 수 있다.
- [0050] 상기탈모의 예방 또는 치료방법은, 상기 약제학적 조성물을 투여함으로써, 징후의 발현 전에 질병 그 자체를 다룰 뿐만 아니라, 이의 징후를 저해하거나 피하는 것을 또한 포함한다. 질환의 관리에 있어서, 특정 활성 성분의 예방적 또는 치료학적 용량은 질병 또는 상태의 본성과 심각도, 그리고 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 다양할 것이다. 용량 및 용량의 빈도는 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 다양할 것이다. 적합한 용량 용법은 이러한 인자를 당연히 고려하는 이 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 예방 또는 치료 방법은 약제학적 조성물과 함께 탈모의 예방 또는 치료에 도움이 되는 추가적인 활성 제제의 치료학적으로 유효한 양의 투여를 더 포함할 수 있으며, 추가적인 활성제제는 약제학적 조성물과 함께 시너지 효과 또는 상가적 효과를 나타낼 수 있다.
- [0051] 본 발명에 있어서, 용어 『인간을 포함하는 포유류』란, 인간, 원숭이, 소, 말, 개, 고양이, 토끼, 레트 등의

포유류를 포함한다.

[0052] 약제학적 조성물의 용도

[0053] 본 발명은 탈모의 예방 또는 치료를 위한 제제의 제조에 사용하기 위한, 상기 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0054] 본 발명은 탈모의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0055] 탈모의 예방 또는 치료를 위한 제제의 제조를 위한 본 발명의 약제학적 조성물은 허용되는 담체 등을 혼합할 수 있으며, 다른 작용제들을 추가로 더 포함할 수 있다.

[0056] 본 발명의 피나스테리드를 포함하는 장기지속형 미립구 제조방법, 피나스테리드 장기지속형 미립구, 비경구 투여용 약제학적 조성물, 예방 또는 치료방법 및 용도에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.

[0057] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명하기 위해 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 아래에서 기술하는 실시예들에 한정되는 것으로 해석되지 않는다. 본 명세서의 실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0058] 실시예 : 피나스테리드 장기지속형 미립구 제조

[0059] 실시예 1

[0060] 폴리락트산-글리콜산 공중합체(Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid), Resomer[®] RG503H, 고유점도(Intrinsic viscosity; I.V): 0.32~0.44 dL/g, 제조원: Evonik) 및 피나스테리드(제조원: Aurobindo Pharma Limited, India)를 디클로로메탄에 충분히 용해시켜 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액을 제조하였다. 이때, 생분해성 고분자인 폴리락트산-글리콜산 공중합체는 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액의 총 중량에 대하여 27.3 중량% 포함되도록 하며, 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액 내 피나스테리드와 폴리락타이드-co-글리콜라이드는 1:10의 중량비율로 포함되도록 하였고, 0.25%(w/v) 폴리비닐알코올을 포함하는 수용액을 사용하였다.

[0061] 이어서, 연속 주입과 배출이 가능한 In-line Homogenizer(제조원: Silverson, 1개의 주입구와 1개의 배출구 구비)를 설치하고, 생분해성 고분자 및 피나스테리드 용액을 분당 6mL/min의 속도, 0.25%(w/v) 폴리비닐알코올을 포함하는 수용액을 분당 600mL/min의 속도로 각각 주입구에 투입하고, 6,000rpm으로 고속 교반하여 In-line Homogenizer의 배출구로부터 액적(Droplet) 형태의 분산상을 획득하였다. 획득된 액적 형태의 분산상은, 20℃ 온도에서 1시간 동안 교반 후 40℃ 온도에서 3시간 동안 교반하면서 디클로로메탄 용매를 제거하였다. 유기용매 제거가 끝난 미립구 현탁액을 20℃ 온도에서 1시간 동안 교반한 후 미립구를 증류수(DW)로 수차례 세척하여 잔여 폴리비닐알코올을 제거하였다. 이어서, 여과를 통해 상기 세척된 미립구를 획득한 후, 동결 건조시켜 피나스테리드 장기지속형 미립구를 최종 획득하였다.

[0062] 실시예 2

[0063] 고분자/약물 용액 내 피나스테리드와 폴리락트산-글리콜산 공중합체(Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid), Resomer[®] RG503H)가 1:15의 중량비율로 포함되도록 조정된 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 제조하였다.

[0064] 실시예 3

[0065] 고분자/약물 용액 내 피나스테리드와 폴리락트산-글리콜산 공중합체 (Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid), Resomer[®] RG503H)가 1:5의 중량 비율로 포함되도록 조정된 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 제조하였다.

[0066] 실시예 4

[0067] 폴리락트산-글리콜산 공중합체 (Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid), Resomer[®] RG503H) 대신에 폴리락트산-글리콜산 공중합체 (Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid), Resomer[®] RG752H)를 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 제조하였다.

[0068] 실시예 5

[0069] 폴리락트산-글리콜산 공중합체 (Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid), Resomer[®] RG503H) 대신에 폴리락트산-글리콜산 공중합체 (Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid), Resomer[®] RG753H)를 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 제조하였다.

[0070] **실시예 6**

[0071] 폴리락트산-글리콜산 공중합체 (Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid), Resomer[®] RG503H) 대신에 폴리락트산 (Poly(D,L-lactic acid), Resomer[®] R202H)를 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 제조하였다.

[0072] **실시예 7**

[0073] 폴리락트산-글리콜산 공중합체 (Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid), Resomer[®] RG503H) 대신에 폴리락트산 (Poly(D,L-lactic acid), Resomer[®] R203H)를 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 제조하였다.

[0074] 상기 실시예 1 내지 7 에서 사용된 고분자의 종류와 특성을 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

구분	고분자 명	고유 점도
실시예 1 내지 3	폴리락트산-글리콜산 공중합체 (Resomer [®] RG503H, 락트산과 글리콜산 50 : 50)	0.32-0.44 dL/g
실시예 4	폴리락트산-글리콜산 공중합체 (Resomer [®] RG752H, 락트산과 글리콜산 75 : 25)	0.14-0.22 dL/g
실시예 5	폴리락트산-글리콜산 공중합체 (Resomer [®] RG 753H, 락트산과 글리콜산 75 : 25)	0.32-0.44 dL/g
실시예 6	폴리락트산(Resomer [®] R202H)	0.16-0.24 dL/g
실시예 7	폴리락트산(Resomer [®] R203H)	0.25-0.35 dL/g

[0076] 상기 표 1에서, 고유 점도는 점도계를 이용하여 25℃에서 클로로포름 중 0.1%(w/v)농도로 측정된 값을 의미한다.

[0077] 상기 실시예로 제조한 피나스테리드 장기지속형 미립구에 대해서 하기와 같이 물성을 측정/분석하였다.

[0078] **측정 내지 분석 방법**

[0079] **1. 피나스테리드 장기지속형 미립구의 형태 측정**

[0080] 상기 실시예 1, 4 내지 7 에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구 약 10 mg을 카본 테이프가 부착된 알루미늄 스타트부에 고정시키고 진공도 0.1 torr 및 고전압하에서 5분 간 금 코팅을 한 후, 주사전자현미경 (Scanning Electron Microscope; SEM, 장비명: Mini SEM, SEC) 분체에 장착하고 이미지 분석 프로그램을 사용하여 피나스테리드 장기지속형 미립구의 형태학 특성을 관찰하였다.

[0081] 실시예 1, 4 내지 7에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구의 형태를 측정한 SEM 분석 결과를 도 1 내지 도 5에 각각 나타내었다.

[0082] **2. 피나스테리드 장기지속형 미립구 내 피나스테리드의 봉입률 측정 및 미립구의 입도 측정**

[0083] 상기 실시예 1 내지 7에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구 약 100 mg을 100 mL 용량 플라스크에 넣고 아세토니트릴을 이용하여 완전히 용해시켜 표선한 후, 0.45 μm 필터로 여과하여 이를 검액으로 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography; 이하 'HPLC', 장비명: 1260 infinity LC, Agilent)를 이용하여 미립구 내에 봉입되어 있는 피나스테리드의 함량(약물 봉입률)을 측정하였다. 분석결과를 표 2에 나타내었다.

[0084] 또한, 상기 실시예 1 내지 7에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구의 입도는 입도 분석기 (HELOS/KF, Sympatec)를 이용하여 습식 분산(Wet dispersion) 방법을 이용하여 측정하였다. 분석결과를 표 2에 나타내었다.

[0085] **3. 피나스테리드 장기지속형 미립구의 *in-vitro* 장기방출 시험**

[0086] 피나스테리드와 생분해성 고분자의 투입량이 1:10 중량 비율인 실시예 1, 4 및 5에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구를 선정하여 *in-vitro* 장기방출 시험을 실시하였다. 피나스테리드 장기지속형 미립구 100 mg 을 고밀도폴리에틸렌 병에 0.1% (w/v) 라우릴황산나트륨이 포함된 PBS 용액 200 mL을 넣고 37°C 수욕상에 유지 하면서, 일정시간 간격을 두고 상등액을 취해 HPLC로 미립구로부터 피나스테리드의 방출량을 측정하였다. 분석 결과를 표 3 및 도 6에 나타내었다.

[0087] **4. 피나스테리드 장기지속형 미립구의 약물동태(pharmacokinetic) 평가**

[0088] 상기 실시예 1 및 실시예 4에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구를 이용하여 약물동태 평가를 수행하였으며, 피나스테리드 장기지속형 미립구를 희석용액에 현탁한 후 8주령의 수컷 Sprague-Dawley 랫트 대퇴부에 근육주사(IntraMuscular Injection; I.M.)하고, 정해진 시간에 경정맥으로부터 혈액 시료 약 0.4 mL을 채취하여 전 처리한 후 액체크로마토그래피-질량분광법/질량분광법(LC-MS/MS, 장비명: API5000, ESI+)을 이용하여 피나스테리드의 혈중농도를 분석하였다. 분석결과를 도 7에 나타내었다.

[0089] **측정 결과**

[0090] **실험예 1. 피나스테리드 장기지속형 미립구의 형태**

[0091] 피나스테리드와 생분해성 고분자의 투입량이 각각 1:10 중량비율인 실시예 1 (도 1 참조)에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구의 SEM 이미지를 확인하였을 때, 미립구의 크기가 1 내지 100 μm 범위의 구형의 형태로 형성되는 것을 확인할 수 있었다. 또한 실시예 1의 제조방법을 차용하되, 피나스테리드와 생분해성 고분자의 투입량을 달리하여 제조된 실시예 2 내지 3의 미립구는 실시예 1과 동일하게 크기가 1 내지 100 μm 범위의 구형 형태의 미립구 형성을 확인할 수 있었다. 또한, 실시예 1의 제조방법을 차용하되, 생분해성 고분자 종류를 달리하여 제조된 실시예 4 내지 7 (도 2 내지 도 5 참조)의 미립구는 실시예 1과 동일하게 크기가 1 내지 100 μm 범위의 구형 형태의 미립구가 형성되는 것을 확인할 수 있었다.

[0092] **실험예 2. 피나스테리드 장기지속형 미립구 내 피나스테리드의 봉입률**

[0093] 각각 실시예에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구에서 피나스테리드의 봉입률 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0094]

구분	약물 봉입률 (%)	미립구 크기 (D10/D50/D90 μm)
실시예 1	83	5.3 / 39.7 / 83.8
실시예 2	87	4.7 / 26.9 / 74.7
실시예 3	77	5.9 / 29.3 / 82.0
실시예 4	71	4.0 / 25.1 / 42.7
실시예 5	84	9.4 / 36.8 / 68.1
실시예 6	75	3.5 / 16.9 / 34.0
실시예 7	83	11.6 / 35.4 / 69.0

[0095] (상기 표 2에서, 미립구 크기를 나타내는 D10, D50 및 D90은 입자 누적분포에 10%, 50% 및 90%에 해당하는 입자 크기(Size)를 의미한다.)

[0096] 실시예 1 내지 3의 결과로부터, 생분해성 고분자의 중량 비율이 커질수록 약물의 봉입률은 증가되는 것을 알 수 있다. 그러나 미립구 내 피나스테리드 봉입률 증가를 위하여 생분해성 고분자의 중량 비율이 높아질수록 미립구의 투여용량이 높아져 많은 양을 투여해야 하기 때문에 복용 편의성이 떨어지며, 고분자 중량 비율이 낮으면 미립구 형성에 어려움이 있기 때문에, 본 발명에서는 피나스테리드와 생분해성 고분자 투입량은 1:5 내지 1:15 중량 비율 범위 에서 실시하였다.

[0097] 또한, 실시예 4 및 5의 결과로부터, 동일한 락트산:글리콜산 비율을 가지는 고분자를 이용하여 미립구 제조시 고분자의 점도가 높을수록 약물 봉입률이 높아지며 입자 크기가 증가되는 것을 확인할 수 있었다.

[0098] 또한, 실시예 6 및 7의 결과로부터, 동일한 락트산의 고분자를 이용하여 미립구 제조시 고분자의 점도가 높을수

록 약물 봉입량이 높아지며 입자 크기가 증가되는 것을 확인할 수 있었다.

[0099] **실험예 3. 피나스테리드 장기지속형 미립구의 *in-vitro* 장기방출**

[0100] 폴리락트산-글리콜산 공중합체를 이용하여 제조된 실시예 1, 4 및 5의 약물 방출 실험 결과는 하기 표 3과 같다.

표 3

[0101]

시간(d)	실시예 1	실시예 4	실시예 5
0	0	0	0
0.17	0.5	2.8	0.4
1	2.1	4.8	0.8
2	4.1	6.9	1.2
3	6.3	10.5	1.5
7	17.4	28.0	2.9
10	34.5	43.4	4.0
14	45.9	52.7	6.3
17	49.7	57.4	7.8
21	67.7	65.2	11.5
24	78.6	72.7	16.5
28	88.5	79.5	42.7
31	92.8	84.9	50.9
35	96.3	92.9	56.4
38	-	-	59.7
42	-	-	68.1
45	-	-	72.3
49	-	-	80.3
52	-	-	86.3
56	-	-	89.5
59	-	-	96.6

[0102] 상기 표 3에 따르면, 실시예 1에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구의 경우에 1개월 동안 0차 속도로 약물이 지속적으로 방출되는 것을 확인하였으며, 이에 대한 용출 그래프를 도 6에 나타내었다.

[0103] 상기 표 3에 따르면, 실시예 4에 의해 제조된 피나스테리드 장기지속형 미립구의 경우에는 초기 10일간 약물이 약 40% 방출된 후 약 1개월간 약물이 방출되는 것을 확인할 수 있다.

[0104] 반면, 실시예 5의 경우 약 2개월 동안 약물이 지속적으로 방출되는 특성을 보여주고 있다. 위 실시예 5의 결과는 락타이드와 글리코라이드 단량체 비율이 동일한 고분자인 실시예 4이 용출 결과와 비교하여 고분자 점도 증가에 따라 방출 속도가 느려진 것으로 확인하였다.

[0105] 따라서, 본 발명을 통해 생분해성 고분자의 점도, 락타이드와 글리코라이드 단량체와 같은 제조변수를 변경하여 피나스테리드 장기지속형 미립구의 *in-vitro* 장기방출을 원하는 기간까지 일정한 속도로 제어할 수 있음을 확인하였다. 또한 미립구의 제조공정의 변화를 통하여 세부적인 방출 속도를 조절 할 수 있다.

[0106] **실험예 4. 피나스테리드 장기지속형 미립구의 약물동태(pharmacokinetic)**

[0107] 본 발명의 피나스테리드 장기지속형 주사의 약물동태 평가를 확인하기 위하여, 실험예 3에서 0차 속도로 약물이 방출되며, 1개월 장기지속형 특징을 나타내는 실시예 1의 제형을 SD-rat에 단회 근육투여 후 Rat 혈장 내 피나스테리드의 농도를 확인하였다.

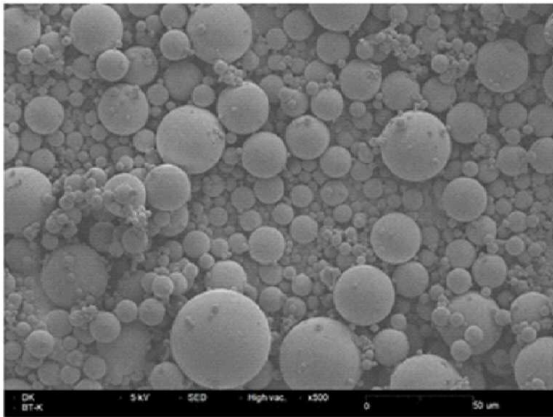
[0108] 도 7에 나타난 것과 같이, 실시예 1의 혈중농도 그래프를 확인하였을 때 2~6시간에 초기피크가 특징적으로 나타났고, 1~7일째 평균 혈중농도가 5.8~8.8 ng/mL에서 steady state를 나타내었다. 이 후, 평균 혈장농도가 증가하여 17일째 평균 혈장농도가 혈중 최고 농도를 나타내며 21일까지 혈중 내 충분한 약물농도를 유지한 후 평균 혈중농도는 감소하여, 28일째 약물이 전부 소실되는 것을 확인함으로써 피나스테리드를 1개월 장기지속형으로 전달할 수 있는 것을 확인하였다.

[0109] 실험예 3에 실시예 1의 *in vitro* 방출 결과와 실험예 4에 실시예 1의 약물동태 결과에 대하여 상관관을 평가하

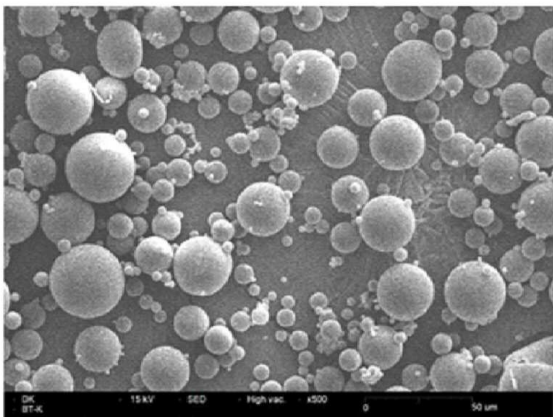
기 위하여 Level A IVIVC(*in-vitro in-vivo* correlation)를 진행하였으며, 약물의 움직임은 1-구획 모델 (1-compartment model)로 선정하여 약물의 체내동태를 해석하였다. Wagner-Nelson method로 약물동태의 결과를 약물의 흡수로 deconvolution을 진행하였으며, 이를 *in vitro* dissolution 결과와 IVIVC를 예측하여 도 8에 나타내었다. 또한 도 9에 시간에 따른 *in-vitro* 방출 결과와 *in-vivo* 흡수 결과를 Levy' s plot으로 나타내었다. 도 8 및 9에 나타낸 바와 같이 *in-vitro* 방출과 *in-vivo* 흡수와의 상관관계가 높으며, *in-vitro* 방출은 *in-vivo* 흡수에 비해 약 0.85배 속도를 나타내는 것을 확인함으로써 향후 미립구의 *in-vitro* 방출 시험 이후 convolution을 통하여 생체 내 흡수 양상을 예측할 수 있다.

도면

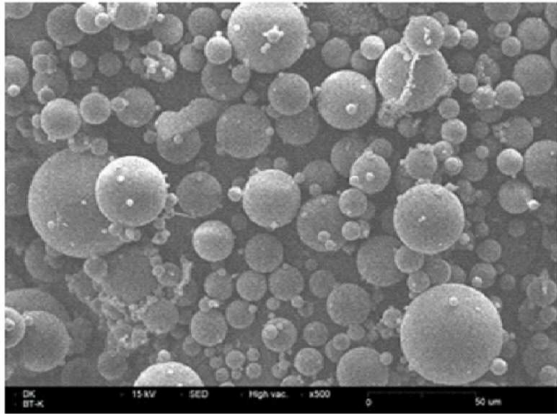
도면1



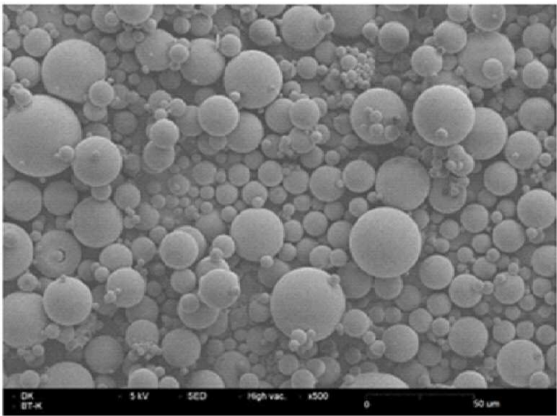
도면2



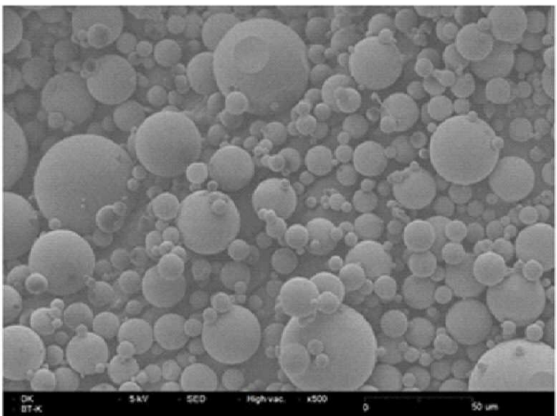
도면3



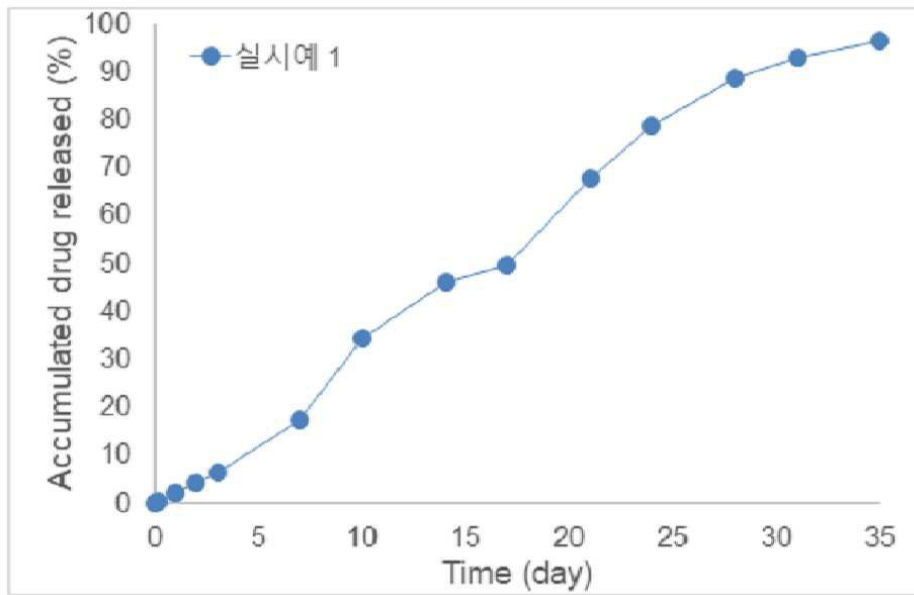
도면4



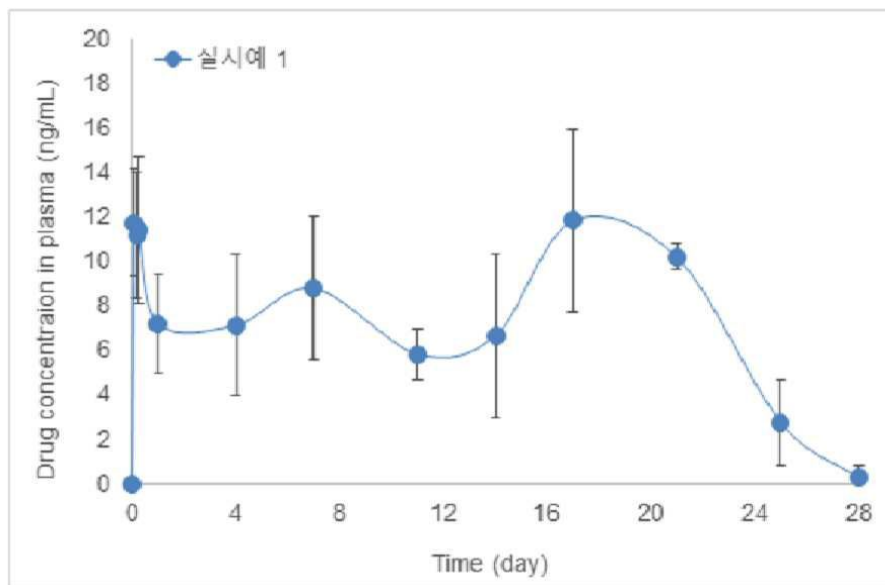
도면5



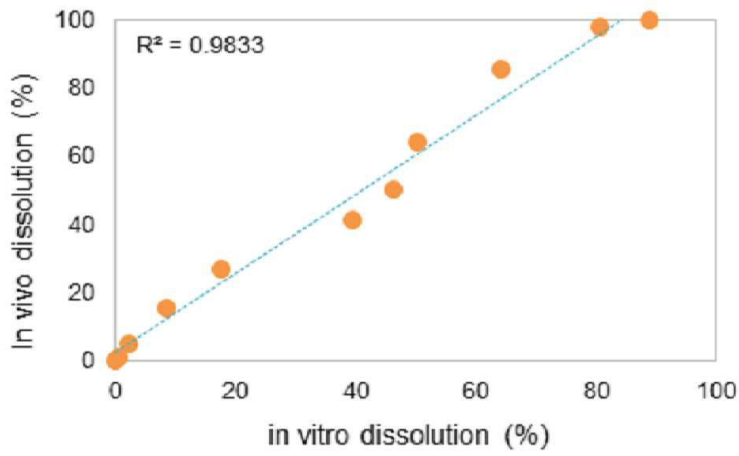
도면6



도면7



도면8



도면9

