

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2020년 6월 18일 (18.06.2020)



(10) 국제공개번호

WO 2020/122268 A1

(51) 국제특허분류:
C08J 3/12 (2006.01) A61L 27/18 (2006.01)
C08L 67/04 (2006.01) A61L 27/20 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61L 27/28 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2018/015668

(22) 국제출원일: 2018년 12월 11일 (11.12.2018)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(71) 출원인: 주식회사 울트라브이 (ULTRA V CO., LTD.)
[KR/KR]; 21069 인천시 계양구 계양문화로 54 10층 171호, Incheon (KR).

(72) 발명자: 권한진 (KWON, Han Jin); 06092 서울시 강남구 선릉로126길 22 103동 301호, Seoul (KR). 문호상 (MOON, Ho Sang); 16709 경기도 수원시 영통구 청명로 100 424동 1702호, Gyeonggi-do (KR). 정민욱 (JEONG, Min Wook); 16582 경기도 수원시 권선구 권광로 55 132동 303호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 한라특허법인(유한) (HALLA PATENT & LAW FIRM); 06265 서울시 강남구 강남대로 262 9층, Seoul (KR).

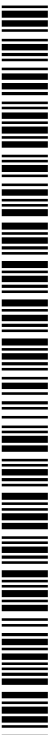
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

공개:

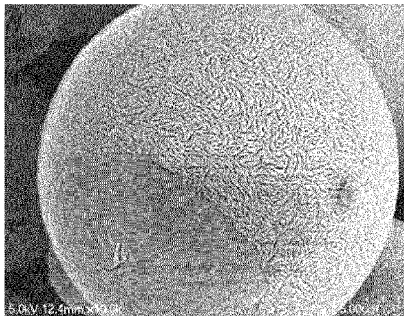
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))



WO 2020/122268 A1

(54) Title: METHOD FOR MANUFACTURING BIODEGRADABLE POLYMERIC MICROPARTICLES BY USING CONTINUOUS REACTION, METHOD FOR MANUFACTURING INJECTION COMPRISING SAME, AND REACTOR FOR MANUFACTURING BIODEGRADABLE POLYMERIC MICROPARTICLES

(54) 발명의 명칭: 연속반응을 이용한 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법, 이를 포함하는 주사제의 제조 방법, 및 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기



(57) Abstract: A method for manufacturing biodegradable polymeric microparticles comprises the steps of: injecting a dispersion solution, in which a biodegradable polymer is dispersed, into a continuous reactor; injecting an emulsion solution into the continuous reactor to generate biodegradable polymeric microparticles through Couette-Taylor fluid flow; discharging a discharge liquid containing the biodegradable polymeric microparticles from the continuous reactor, and injecting the discharge liquid into a reactor, in which a stabilization liquid is stirred, to stabilize the biodegradable polymeric microparticles; and separating the biodegradable polymeric microparticles.

(57) 요약서: 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법은 연속 반응기에, 생분해성 고분자가 분산된 분산 용액을 주입하는 단계, 유화 용액을 상기 연속 반응기에 주입하여, 쿠테-테일러 유체 흐름으로 생분해성 고분자 미세 입자를 생성하는 단계, 상기 연속 반응기에서 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 포함하는 토출액을 토출하고, 안정화액이 교반된 반응기에 상기 토출액을 주입하여, 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 안정화하는 단계, 및 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 분리하는 단계를 포함한다.

명세서

발명의 명칭: 연속반응을 이용한 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법, 이를 포함하는 주사제의 제조 방법, 및 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기

기술분야

- [1] 본 발명은 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법, 이를 포함하는 주사제의 제조 방법, 및 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 대량 생산이 용이하고, 생분해성 고분자 미세 입자의 크기와 형태의 조절이 용이한 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법, 이를 포함하는 주사제의 제조 방법, 및 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 현재 이용되는 주사제용 생분해성 고분자 미세 입자의 제조방법은 유화 용매 증발법(Emulsification Solvent Evaporation Method), 스프레이 건조법(Spray dry Method), 기계적 분쇄 방법(Mechanical milling Method) 등이 있다.
- [3] 유화 용매 증발법(Emulsification-Solvent Evaporation Method)은 유기 용매에 고분자를 녹인 분산 용액과 계면활성제가 포함된 유화 용액을 강하게 교반시켜 미세 입자를 형성하는 방법이다. 에멀전은 열역학적으로 불안정한 상태이기 때문에 뭉침(Coalescence), 융합(Fusion), 상분리(Creaming) 등의 과정을 거쳐 수상과 유기상이 서로 분리되려고 하기 때문에 강력한 교반력이 필요하기 때문에 회분식 반응으로는 대량합성이 어려운 단점이 있다.
- [4] 한국 특허 번호 제10-1418888호를 참조하면, 지방족 폴리에스테르 고분자를 녹인 유기상에 발포성 염을 녹인 수용액을 첨가하여 친수성 계면활성제를 포함하는 수용액에 재분산, 유화시키는 이중 유화단계를 포함하는 미립 담체 제조방법도 알려져 있다 다만, 상기 미립 담체는 생분해성, 높은 공극율을 가지고 있으나 기계적 강도가 약하고, 강력한 교반력이 필요하여 회분식반응(Batch reaction)을 이용한 양산 공정의 적용에 어려움이 있다.
- [5] 한국 특허 번호 제10-1725279를 참조하면, 공업적으로 대량 생산이 가능한 방법으로 스프레이 드라이(Spray dry) 방법이 이용되고 있다. 생분해성 고분자를 DMSO(Dimethyl Sulfoxide)에 용해시킨 후 저온의 탄화수소 용액에 분사시켜 DMSO 및 고분자 용액을 냉동시킨 후 저온의 염 수용액에서 DMSO를 제거함으로써 생분해성 고분자 미세 입자를 제조하는 방법이다. 다만 상기 생분해성 고분자 미세 입자는 높은 공극율, 우수한 기계적 강도를 가지고 있으나 과량의 유기 용매를 사용하여 제조 원가가 매우 높고 넓은 입도분포를 가지고 있어 입자 크기의 제어가 어렵다는 문제를 가지고 있다.
- [6] 따라서, 생체 적합성, 생분해성, 입자모양, 입자크기, 기계적 강도가 우수한 고분자 미세 입자를 보다 쉽고 저렴하게 제조할 수 있는 대량합성 공정개발이

요구되어 왔다.

- [7] 현재까지 생분해성 고분자 미세 입자들은 주로 회분식 공정(batch process)으로 제조되고 있고 있는데, 이는 목적하는 크기, 가교도 및 구조를 가지는 단분산 고분자 입자를 제조하기에는 제약이 크다.
- [8] 예를 들면, 미국 등록 특허 제5863996호는 고분자 입자의 회분식 제조 공정을 개시하고 있다. 이와 같은 고분자 입자의 회분식 제조 공정에서는 목적물을 얻기 위하여, 단량체 또는 단량체를 포함하는 반응물을 회분식 반응기 내로 공급하고, 중합 반응을 수행하는 공정에 이어서, 중합체의 냉각, 제거 및 세척 공정 등의 등의 다수의 공정이 필요하다. 이에 따라, 회분식 공정에서는 고분자 입자를 제조하는 데에 장시간이 소요될 뿐만 아니라, 제조 단가도 크게 상승한다.
- [9] 고분자 입자가 각종 용도에 효과적으로 적용되기 위해서는 단분산성(monodispersity) 등의 물성이 우수할 필요가 있다. 그러나, 종래 공정에서는 다분산 입자가 생성되는 등 제조된 입자의 물성을 균일하게 유지하는 것이 곤란하다.
- [10] 또한 기술적으로 원하는 모양과 크기의 입자를 결정하는 유화 단계에서 회분식반응기의 일반적인 교반 방법으로는 제조하기 어렵다는 단점을 가진다. 이러한 문제를 일으키는 가장 큰 원인은 유기 용제에 용해된 고분자 용액과 물에 녹여진 유화 용액이 균일한 상태를 유지하지 못하고 분리되는 현상에서 주 원인을 찾을 수 있다. 이는 유기용매와 물이 빠르게 섞이지 못하고 분리되며, 일부가 유화되지 못해 입자를 생성하지 못하거나 모양이 일그러지기 때문이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [11] 본 발명의 목적은 생분해성 고분자 미세 입자의 대량 생산이 용이하고, 생분해성 고분자 미세 입자의 크기와 형태의 조절이 용이한 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법을 제공하는 것이다.
- [12] 본 발명의 목적은 대량 생산이 용이하고, 생분해성 고분자 미세 입자의 크기와 형태의 조절이 용이한 생분해성 고분자 미세 입자를 포함하는 주사제의 제조 방법을 제공하는 것이다.
- [13] 본 발명의 목적은 대량 생산이 용이하고, 생분해성 고분자 미세 입자의 크기와 형태의 조절이 용이한 생분해성 고분자 미세 입자를 제조할 수 있는 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [14] 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법은 연속 반응기에, 생분해성 고분자가 분산된 분산 용액을 주입하는 단계, 유화 용액을 상기 연속 반응기에 주입하여, 쿠에트 테일러 유체 흐름으로 생분해성 고분자 미세 입자를 생성하는 단계, 상기 연속 반응기에서 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 포함하는 토출액을 토출하고, 안정화액이 교반된 반응기에 상기

- 토출액을 주입하여, 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 안정화하는 단계, 및 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 분리하는 단계를 포함한다.
- [15] 상기 분산 용액을 주입하는 단계에서, 상기 생분해성 고분자는 폴리디옥사논(Polydioxanone, PDO), 폴리락트산(Polylactic acid, PLA) 및 그 이성질체 및 폴리카프로락톤(Polycaprolactone, PCL) 중에서 선택되고, 상기 생분해성 고분자의 평균 분자량은 50,000 내지 300,000인 것일 수 있다.
- [16] 상기 분산 용액을 주입하는 단계에서, 상기 분산 용액은 용매를 포함한다. 상기 용매는 과불소알콜, DMF (N,N-Dimethylformamide), DMSO (Dimethyl sulfoxide), 염소화탄화수소, 탄화수소 및 알킬알콜 중 적어도 하나를 포함한다. 상기 생분해성 고분자의 함량은, 상기 분산 용액을 기준으로, 1 내지 20 중량%인 것일 수 있다.
- [17] 상기 분산 용액을 주입하는 단계에서, 상기 분산 용액은 폴리에틸렌옥사이드-폴리프로필렌옥사이드-폴리에틸렌옥사이드 삼원 공중합체를 더 포함한다. 상기 삼원 공중합체의 평균분자량은 7,000 내지 15,000이고, 상기 삼원 공중합체의 함량은, 상기 분산 용액을 기준으로, 1 내지 20 중량%인 것일 수 있다.
- [18] 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 생성하는 단계에서, 상기 생분해성 고분자 미세 입자의 크기는 1 내지 300 μ m인 것일 수 있다.
- [19] 상기 생분해성 고분자 미세 입자는 안면 성형 필러, 남성 보형물, 또는 요실금 치료제에 사용되는 것일 수 있다.
- [20] 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 생성하는 단계에서, 상기 유화 용액은 폴리비닐알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리옥시에틸렌 솔비탄 및 그 염, 대두 레시틴(soybean Lecithin), 및 모노글리세리드(monoglyceride) 중 적어도 하나를 포함하는 것일 수 있다.
- [21] 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 안정화하는 단계에서, 상기 안정화액은 폴리비닐알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리옥시에틸렌 솔비탄 및 그 염, 대두 레시틴(soybean Lecithin), 및 모노글리세리드(monoglyceride) 중 적어도 하나를 포함하는 것
- [22] 본 발명의 일 실시예에 따른 주사제의 제조 방법은 생분해성 고분자 미세 입자를 포함하는 수용액을 준비하는 단계, 및 상기 수용액에 알긴산(Alginic acid) 및 그 염, 히알루론산(Hyalurinic acid) 및 그 염, 카르복시메틸 셀룰로오스(Carboxymethyl cellulose) 및 그 염, 덱스트란(Dextran) 및 그 염, 콜라겐(collagen), 젤라틴(Gelatin), 및 엘라스틴(Elastin) 중 적어도 하나를 제공하고, 동결 건조하는 단계를 포함한다. 상기 수용액을 준비하는 단계는 연속 반응기에, 생분해성 고분자가 분산된 분산 용액을 주입하는 단계, 유화 용액을 상기 연속 반응기에 주입하여, 쿠에트 테일러 유체 흐름으로 생분해성 고분자 미세 입자를 생성하는 단계, 상기 연속 반응기에서 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 포함하는 토출액을 토출하고, 안정화액이 교반된 반응기에 상기

토출액을 주입하여, 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 안정화하는 단계, 및 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 분리하는 단계를 포함한다.

[23] 상기 수용액을 준비하는 단계에서, 상기 생분해성 고분자 미세 입자는 상기 수용액을 기준으로 10 내지 80 중량% 포함되는 것일 수 있다.

[24] 상기 수용액에 카르복시메틸 셀룰로오스를 제공할 때, 상기 생분해성 고분자 미세 입자는 상기 카르복시메틸 셀룰로오스가 포함된 상기 수용액을 기준으로, 30 내지 60 중량% 포함되는 것일 수 있다.

[25] 상기 생분해성 고분자 미세 입자의 크기는 10 내지 300 μ m인 것일 수 있다.

[26] 상기 동결 건조한 생분해성 고분자 미세 입자를 멸균하는 단계를 더 포함한다. 상기 멸균하는 단계는 감마선 멸균, 에틸렌옥사이드 멸균, 또는 감압 멸균으로 수행되는 것일 수 있다.

[27] 상기 주사제는 안면 성형 필터, 남성 보형물, 또는 요실금 치료제로 사용되는 것일 수 있다.

[28] 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기는 쿠에트 테일러 유체 흐름으로 생분해성 고분자 미세 입자가 형성되는 연속 반응기, 유화 용액을 상기 연속 반응기에 투입하는 제1 투입구, 생분해성 고분자가 분산된 분산 용액을 상기 연속 반응기에 투입하는 제2 투입구, 상기 연속 반응기에서 생성된 생분해성 고분자 미세 입자를 포함하는 반응액을 토출하는 반응액 토출부, 및 상기 반응액에서 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 분리하는 연속 원심 분리기를 포함한다.

[29] 상기 연속 반응기는 상기 생분해성 고분자 미세 입자가 생성되는 반응부, 상기 실린더의 일측에 배치되는 교반 모터, 및 상기 반응부와 이격되고, 상기 교반 모터에 의해 구동되는 교반봉을 포함한다.

[30] 상기 교반 모터는 10 내지 2000rpm의 회전 속도를 갖는 것일 수 있다.

[31] 상기 제1 투입구는 상기 반응부의 1/4 지점에 배치되는 것일 수 있다.

발명의 효과

[32] 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법에 의하면, 생분해성 고분자 미세 입자의 대량 생산이 용이하고, 생분해성 고분자 미세 입자의 크기와 형태의 조절이 용이하다.

[33] 본 발명의 일 실시예에 따른 주사제의 제조 방법에 의하면 대량 생산이 용이하고, 생분해성 고분자 미세 입자의 크기와 형태의 조절이 용이한 생분해성 고분자 미세 입자를 주사제에 활용할 수 있다.

[34] 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기에 의하면 생분해성 고분자 미세 입자의 대량 생산이 용이하고, 생분해성 고분자 미세 입자의 크기와 형태의 조절이 용이하다.

도면의 간단한 설명

[35] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 주사제의 제조 방법을 개략적으로 나타낸

순서도이다.

- [36] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법을 개략적으로 나타낸 순서도이다.
- [37] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기를 개략적으로 나타낸 단면도이다.
- [38] 도 4는 실시예 1 내지 3의 생분해성 고분자 미세 입자를 촬영한 전자 현미경 사진이다.
- [39] 도 5는 연속 반응기 내에서의 체류 시간에 따른 생분해성 고분자 미세 입자를 촬영한 전자 현미경 사진이다.
- [40] 도 6은 교반 속도에 따른 생분해성 고분자 미세 입자를 촬영한 사진이다.
- [41] 도 7은 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 생분해성 고분자 미세 입자의 x200 배율의 전자현미경으로 촬영한 사진이다.
- [42] 도 8은 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 생분해성 고분자 미세 입자의 x1,000 배율의 전자현미경으로 촬영한 사진이다.
- [43] 도 9는 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 생분해성 고분자 미세 입자의 x5,000 배율의 전자현미경으로 촬영한 사진이다.
- [44] 도 10은 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 생분해성 고분자 미세 입자의 x10,000 배율의 전자현미경으로 촬영한 사진이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [45] 이상의 본 발명의 목적들, 다른 목적들, 특징들 및 이점들은 첨부된 도면과 관련된 이하의 바람직한 실시예들을 통해서 쉽게 이해될 것이다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예들에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 실시예들은 개시된 내용이 철저하고 완전해질 수 있도록 그리고 통상의 기술자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 제공되는 것이다.
- [46] 각 도면을 설명하면서 유사한 참조부호를 유사한 구성요소에 대해 사용하였다. 첨부된 도면에 있어서, 구조물들의 치수는 본 발명의 명확성을 위하여 실제보다 확대하여 도시한 것이다. 제1, 제2 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 상기 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다. 예를 들어, 본 발명의 권리 범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 명명될 수 있다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다.
- [47] 본 출원에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소,

부분품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 층, 막, 영역, 판 등의 부분이 다른 부분 "상에" 있다고 할 경우, 이는 다른 부분 "바로 위에" 있는 경우뿐만 아니라 그 중간에 또 다른 부분이 있는 경우도 포함한다. 반대로 층, 막, 영역, 판 등의 부분이 다른 부분 "하부에" 있다고 할 경우, 이는 다른 부분 "바로 아래에" 있는 경우뿐만 아니라 그 중간에 또 다른 부분이 있는 경우도 포함한다.

[48] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 성분, 반응 조건, 폴리머 조성물 및 배합물의 양을 표현하는 모든 숫자, 값 및/또는 표현은, 이러한 숫자들이 본질적으로 다른 것들 중에서 이러한 값을 얻는 데 발생하는 측정의 다양한 불확실성이 반영된 근사치들이므로, 모든 경우 "약"이라는 용어에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 기재에서 수치범위가 개시되는 경우, 이러한 범위는 연속적이며, 달리 지적되지 않는 한 이러한 범위의 최소값으로부터 최대값이 포함된 상기 최대값까지의 모든 값을 포함한다. 더 나아가, 이러한 범위가 정수를 지칭하는 경우, 달리 지적되지 않는 한 최소값으로부터 최대값이 포함된 상기 최대값까지를 포함하는 모든 정수가 포함된다.

[49] 본 명세서에 있어서, 범위가 변수에 대해 기재되는 경우, 상기 변수는 상기 범위의 기재된 종료점들을 포함하는 기재된 범위 내의 모든 값들을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들면, "5 내지 10"의 범위는 5, 6, 7, 8, 9, 및 10의 값들뿐만 아니라 6 내지 10, 7 내지 10, 6 내지 9, 7 내지 9 등의 임의의 하위 범위를 포함하고, 5.5, 6.5, 7.5, 5.5 내지 8.5 및 6.5 내지 9 등과 같은 기재된 범위의 범주에 타당한 정수들 사이의 임의의 값도 포함하는 것으로 이해될 것이다. 또한 예를 들면, "10% 내지 30%"의 범위는 10%, 11%, 12%, 13% 등의 값들과 30%까지를 포함하는 모든 정수들뿐만 아니라 10% 내지 15%, 12% 내지 18%, 20% 내지 30% 등의 임의의 하위 범위를 포함하고, 10.5%, 15.5%, 25.5% 등과 같이 기재된 범위의 범주 내의 타당한 정수들 사이의 임의의 값도 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[50]

[51] 먼저, 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법, 이를 포함하는 주사제의 제조 방법에 대하여 설명한다.

[52] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 주사제의 제조 방법을 개략적으로 나타낸 순서도이다. 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법을 개략적으로 나타낸 순서도이다.

[53] 도 1을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 주사제의 제조 방법은 생분해성 고분자 미세 입자를 포함하는 수용액을 준비하는 단계(S10), 및 수용액에 알긴산(Alginate) 및 그 염, 히알루론산(Hyaluronic acid) 및 그 염, 카르복시메틸 셀룰로오스(Carboxymethyl cellulose) 및 그 염, 덱스트란(Dextran) 및 그 염, 콜라겐(collagen), 젤라틴(Gelatin), 및 엘라스틴(Elastin) 중 적어도 하나를

제공하고, 동결 건조하는 단계(S20)를 포함한다. 수용액을 준비하는 단계(S10)는 생분해성 고분자 미세 입자를 준비하는 단계를 포함한다. 도 1 및 도 2를 참조하면, 생분해성 고분자 미세 입자를 준비하는 단계는 연속 반응기에, 생분해성 고분자가 분산된 분산 용액을 주입하는 단계(S100), 유화 용액을 연속 반응기에 주입하여, 쿠에트 테일러 유체 흐름으로 생분해성 고분자 미세 입자를 생성하는 단계(S200), 연속 반응기에서 생분해성 고분자 미세 입자를 포함하는 토출액을 토출하고, 안정화액이 교반된 반응기에 토출액을 주입하여, 생분해성 고분자 미세 입자를 안정화하는 단계(S300), 및 생분해성 고분자 미세 입자를 분리하는 단계(S400)를 포함한다.

[54] 먼저, 연속 반응기에, 생분해성 고분자가 분산된 분산 용액을 주입한다(S100).

[55] 분산 용액을 주입하는 단계(S100)에서, 생분해성 고분자는 폴리디옥사논(Polydioxanone, PDO), 폴리락트산(Polylactic acid, PLA) 및 그 이성질체 및 폴리카프로락톤(Polycaprolactone, PCL) 중에서 선택된다. 폴리디옥사논(Polydioxanone)은 과불소알콜류에 녹일 수 있다. 과불소알콜은 불소원자가 3 내지 13개 치환된 탄소수 1 내지 6의 알콜화합물로, 예를 들면 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올이 포함될 수 있다.

[56] 생분해성 고분자의 평균 분자량은 50,000 내지 300,000인 것일 수 있다. 생분해성 고분자의 평균 분자량은 50,000 미만이면 분해 속도가 빨라 필러용 생체소재로서의 가치가 떨어지고, 생분해성 고분자의 평균 분자량은 300,000 초과이면 높은 점탄성으로 인해 가공이 어려운 관계로 균일한 크기와 품질의 입자를 만들기 어렵다.

[57] 생분해성 고분자의 함량은, 분산 용액을 기준으로, 1 내지 20 중량%인 것일 수 있다. 상기 범위를 벗어나면, 높은 점도로 인해 유화 용액과 교반시 쿠에트 테일러 유체 흐름을 만들기 어렵거나 유화 농도가 낮을 경우 입자를 형성하지 못한다.

[58] 분산 용액을 주입하는 단계(S100)에서, 분산 용액은 용매를 포함한다. 용매는 과불소알콜, DMF (N,N-Dimethylformamide), DMSO (Dimethyl sulfoxide), 염소화탄화수소, 탄화수소 및 알킬알콜 중 적어도 하나를 포함한다.

[59] 분산 용액을 주입하는 단계(S100)에서, 분산 용액은 폴리에틸렌옥사이드-폴리프로필렌옥사이드-폴리에틸렌옥사이드 삼원 공중합체를 더 포함한다. 삼원 공중합체의 평균 분자량은 7,000 내지 15,000일 수 있다. 삼원 공중합체의 평균 분자량은 7,000 미만이면 입자의 표면이 고르지 않고, 삼원 공중합체의 평균 분자량은 15,000 초과이면 높은 점도로 인해 구형의 미세입자 제조가 어렵다. 삼원 공중합체의 함량은, 분산 용액을 기준으로, 1 내지 20 중량%인 것일 수 있다. 상기 범위를 벗어나면, 입자내의 침투성과 점도의 차이로 인해 생성되는 생분해성 고분자 미세 입자의 형상을 제어하기 어렵다.

[60] 삼원 공중합체는 생분해성 미세 입자의 형태를 결정할 수 있다. 삼원 공중합체는 생성되는 생분해성 미세 입자의 표면에 흡착되어 입자 사이에서

- 흡착막을 생성하여 입자간의 응집을 막아준다.
- [61] 다음으로, 유화 용액을 연속 반응기에 주입하여, 쿠에트 테일러 유체 흐름으로 생분해성 고분자 미세 입자를 생성한다(S200).
- [62] 유화 용액은 폴리비닐알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리옥시에틸렌 솔비탄 및 그 염, 대두 레시틴(soybean Lecithin), 및 모노글리세리드(monoglyceride 중 적어도 하나를 포함하는 것일 수 있다.
- [63] 유화 용액이 폴리비닐알콜을 포함할 때, 유화 용액은 폴리비닐알콜을 물 또는 물과 알킬알콜 혼합 용액에 용해하여 사용할 수 있다. 이 때 폴리비닐알콜의 함량은 유화 용액을 기준으로 1 내지 10 중량% 포함될 수 있다. 상기 범위를 벗어나면, 계면활성제로 작용하는 PVA의 유화작용이 약화되어 미세입자를 만들기 어렵다.
- [64] 폴리비닐알콜은 50,000 내지 200,000의 평균 분자량을 갖는 것일 수 있다. 삼원 공중합체의 평균 분자량은 50,000 미만이면 유화작용이 매우 떨어지며, 삼원 공중합체의 평균 분자량이 200,000 초과이면 높은 농도로 인해 테일러 흐름을 원활히 형성하기 어렵다.
- [65] 유화 용액은 계면 활성제를 포함할 수 있다. 계면 활성제로는 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성의 계면 활성제를 모두 사용할 수 있다. 계면 활성제는 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 솔비탄모노라우레이트 (트윈 20 상품), 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노팔미테이트 (트윈 40 상품), 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노스테아레이트(트윈 60 상품), 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레에이트 (트윈 80 상품), 및 폴리옥시에틸렌 솔비탄 트리올레에이트(트윈 85 상품) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [66] 유화 용액을 분산 용액이 주입된 연속 반응기에 제공되면, 유화가 일어난다. 이 때 유화는 1 내지 30 분간 유화하는 것일 수 있다. 1분 미만으로 유화가 진행된다면 생분해성 고분자 미세 입자가 충분히 생성되지 않고, 30분 초과로 유화가 진행된다면 제공되는 외력 대비 생분해성 고분자 미세 입자의 생산성이 떨어진다.
- [67] 이 때, 생분해성 고분자 미세 입자가 생성되고, 이는 일반적인 기계적 교반법, 예를 들어 마그네틱 바를 이용한 교반법, 기계적 시트어(mechanical stirrer) 또는 균질기를 사용한 교반법이 아닌 쿠에트 테일러 유체 흐름을 적용한 방법이다. 쿠에트 테일러 유체 흐름은 회분식 교반법에 비하여, 강력한 교반력을 갖고, 회분식 반응과는 다르게 반응시간과 연속 반응기 내부를 통과하는 시간과 비례한다는 장점을 가지고 있다.
- [68] 안정화액이 교반된 반응기에 토출액을 주입하여, 생분해성 고분자 미세 입자를 안정화한다(S300). 안정화액은 폴리비닐알콜(Polyvinyl alcohol) 또는 계면 활성제를 물 또는 물과 알킬알콜 혼합용액에 용해하여 제조할 수 있다. 안정화액이 폴리비닐알콜을 포함할 때, 폴리비닐알콜의 함량은 안정화액을 기준으로 0.1 내지 5 중량%의 포함되는 것일 수 있다.
- [69] 안정화액은 10,000 내지 100,000의 평균 분자량을 갖는 폴리비닐알콜을 포함할

수 있다. 폴리비닐알콜의 평균 분자량이 10,000 미만이면 입자의 형태를 유지하기 어렵고, 폴리비닐알콜의 평균 분자량이 100,000 초과이면 세척과정에서 제거가 어려운 문제가 있다. 안정화액은 단일 성분의 수용액 또는 계면 활성제와 알킬알콜의 혼합 용액을 포함할 수도 있다.

- [70] 연속 반응기를 통과한 토출액은 이미 제조된 안정화 용액이 교반되고 있는 반응기로 연속적으로 주입이 되어 안정화 과정을 거친다. 토출액은 생분해성 고분자 미세 입자를 포함한다. 연속 반응기는 감압 장치를 포함할 수 있고, 감압 장치에 의해 유기 용매를 제거할 수 있다.
- [71] 생분해성 고분자 미세 입자를 분리한다(S400). 연속형 원심분리기 또는 고속 교반 원심분리기를 사용하여 생분해성 고분자 미세 입자와 용액을 분리한다. 알킬알콜과 물 또는 물 단독으로 생분해성 고분자 미세 입자를 세척할 수 있다. 알킬알콜은 예를 들어, 에탄올을 사용할 수 있다.
- [72] 생분해성 고분자 미세 입자는 크기별로 분류할 수도 있다. 용액과 분리된 생분해성 고분자 미세 입자를 분체기를 사용하여 크기별로 분류할 수 있다. 예를 들어, 크기 체별(size sieving)기를 사용하여 건식 또는 습식으로 생분해성 고분자 미세 입자를 크기별로 분류할 수 있다.
- [73] 습식으로 분체할 경우, 동결 건조를 추가적으로 시행하여, 수분을 제거한 후, 분류할 수도 있다.
- [74] 생분해성 고분자 미세 입자의 크기는 1 내지 300 μm 인 것일 수 있다. 생분해성 고분자 미세 입자의 크기란 예를 들어, 생분해성 고분자 미세 입자의 입경을 의미하는 것일 수 있다.
- [75] 생분해성 고분자 미세 입자의 크기가 1 μm 미만이면, 생분해성 고분자 미세 입자를 제조할 때, 크기를 제어하기 어렵고, 생분해성 고분자 미세 입자의 크기가 300 μm 초과이면, 주사제용으로 사용되기 적합하지 않다.
- [76] 앞서 언급한 바와 같이, 본 발명의 일 실시예에 따른 주사제의 제조 방법은 생분해성 고분자 미세 입자를 포함하는 수용액에 부형제를 제공하는 단계를 포함한다. 부형제는 예를 들어, 알긴산(Alginic acid) 및 그 염, 히알루론산(Hyaluronic acid) 및 그 염, 카르복시메틸 셀룰로오스(Carboxymethyl cellulose) 및 그 염, 덱스트란(Dextran) 및 그 염, 콜라겐(collagen), 젤라틴(Gelatin), 및 엘라스틴(Elastin) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따른 주사제의 제조 방법은 생분해성 고분자 미세 입자를 포함하는 수용액에 부형제를 제공하고, 동결 건조하는 단계(S20)를 포함한다.
- [77] 수용액을 준비하는 단계(S10)에서, 생분해성 고분자 미세 입자는 수용액을 기준으로 10 내지 80 중량% 포함되는 것일 수 있다. 생분해성 고분자 미세 입자의 함량이 10 중량% 미만이면 농도가 낮아 고르게 분산시키기 어렵고, 80 중량% 초과이면 낮은 수분 함량으로 동결 건조 및 부형제와의 혼합이 어렵다.
- [78] 상기 수용액에 따라 혼합액의 생분해성 고분자 미세 입자와 부형제의 비율은 2:8 내지 8:2의 중량비%일 수 있다. 상기 범위를 벗어나면 부형제의 함량을

조절할 수 있는 범위를 벗어나 생분해성 고분자 미세입자들을 적정 농도로 고르게 분산 시키기 어렵다.

- [79] 이 때, 3롤밀(Three roll mill)을 사용하여 높은 점도의 혼합액을 고르게 분산시킬 수 있다.
- [80] 본 발명의 일 실시예에 따른 주사제의 제조 방법은 동결 건조한 생분해성 고분자 미세 입자를 멸균하는 단계를 더 포함할 수 있다. 멸균하는 단계는 예를 들어, 감마선 멸균, 에틸렌옥사이드 멸균, 또는 감압 멸균으로 수행되는 것일 수 있다.
- [81] 주사제는 안면 성형 필터, 남성 보형물, 또는 요실금 치료제로 사용되는 것일 수 있다. 안면 성형 필터에 사용되는 생분해성 고분자 미세 입자의 크기는 10 내지 100 μm 일 수 있다. 남성 보형물 또는 요실금 치료제에 사용되는 생분해성 고분자 미세 입자의 크기는 100 내지 300 μm 일 수 있다.
- [82] 본 발명의 일 실시예에 따른 주사제의 제조 방법 및 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법은 쿠에트 테일러 유체 흐름을 사용하여, 생분해성 고분자 미세 입자의 대량 생산이 용이하고, 생분해성 고분자 미세 입자의 크기와 형태의 조절이 용이하다.
- [83] 이하에서는 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기에 대하여 설명한다. 이하에서는 본 발명의 일 실시예에 따른 주사제의 제조 방법 및 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법과의 차이점에 대하여 설명하고, 동일 또는 유사한 것은 생략한다.
- [84] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기를 개략적으로 나타낸 단면도이다.
- [85] 도 3을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기(100)는 제1 투입구(9), 제2 투입구(10), 연속 반응기(100), 반응액 토출부(11), 및 연속 원심 분리기(12)를 포함한다. 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기(100)는 유화 용액 보관소(1), 분산 용액 보관소(2), 폐액 배출구(13), 생분해성 고분자 미세 입자 회수부(14)를 더 포함한다.
- [86] 연속 반응기(100)에서는 쿠에트 테일러 유체 흐름으로 생분해성 고분자 미세 입자가 형성된다. 쿠에트 테일러 유체 흐름은 제1 투입구(9)로부터 제공된 유화 용액 및 제2 투입구(10)로부터 제공된 생분해성 고분자가 분산된 분산 용액이 서로 교반되어 형성된다. 제1 투입구(9)는 유화 용액 보관소(1)와 연결된다. 제2 투입구(10)는 분산 용액 보관소(2)와 연결된다.
- [87] 연속 반응기(100)에서 생성된 생분해성 고분자 미세 입자를 포함하는 반응액은 반응액 토출부(11)로 토출된다. 반응액 토출부(11)로 토출된 반응액은 연속 원심 분리기(12)에서 폐액과 생분해성 고분자 미세 입자로 분리된다. 폐액은 폐액 배출구(13)로 배출된다. 생분해성 고분자 미세 입자는 생분해성 고분자 미세 입자 회수부(14)에서 회수된다.

- [88] 연속 반응기(100)는 내부 실린더(5), 온도 조절부, 외부 실린더(7), 및 반응부(8)를 포함한다. 내부 실린더(5)는 고속으로 회전되어 반응액을 교반시키는 역할을 한다. 외부 실린더(7)에는 주입구 토출구 등이 장착되어 있고 반응내부를 보호하는 역할을 한다. 온도 조절부(6)는 반응부(8)와 외부 실린더(7) 사이에 냉각장치가 연결되어 온도를 조절할 수 있다. 반응부(8)는 반응액이 채워지는 빈 공간으로서 쿼트 테일러 유체 흐름에 의해 생분해성 고분자 미세 입자가 형성된다.
- [89] 연속 반응기(100)는 교반 모터(3), 구동축(4), 교반봉을 더 포함한다. 교반 모터(3)는 교반봉을 회전 시키는 것일 수 있다. 교반봉은 교반 모터(3)에 의해 구동된다. 교반봉은 내부 실린더(5)에 제공된 유화 용액과 분산 용액을 교반한다. 교반봉은 구동축(4)에 중심으로, 교반 모터(3)에서 외력을 제공받아 구동된다. 교반봉은 반응부(8)와 이격된다.
- [90] 교반 모터(3)는 10 내지 2000 rpm의 회전 속도를 갖는 것일 수 있다. 10 rpm 미만이면 유화 용액과 분산 용액이 충분히 교반되지 않고, 2000 rpm 초과이면 제공되는 외력대비 교반 효율이 높지 않다.
- [91] 제1 투입구(9)는 반응부(8)의 1/4 지점에 배치되는 것일 수 있으며, 충분한 회전력을 받는 지점에서 투입되어 강력한 교반력에 의해 구형의 미세입자를 형성하기 위함이다.
- [92] 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기는 쿼트 테일러 유체 흐름을 사용하여, 생분해성 고분자 미세 입자의 대량 생산이 용이하고, 생분해성 고분자 미세 입자의 크기와 형태의 조절이 용이하다.
- [93]
- [94] 이하, 구체적인 실시예를 통해 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 예시에 불과하며, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.
- [95]
- [96] 실시예 1: 폴리디옥사논 미세 입자의 제조
- [97]
- [98] 평균 분자량이 100,000인 폴리디옥사논(Polydioxanone) 90g과 삼원 공중합체 F-127(바스프사 제품, 평균분자량 12,600), 삼원 공중합체 F-68(바스프사 제품, 평균분자량 8,400) 60g을 헥사플루오로이소프로판올(Hexafluoroisopropanol) 1500mL에 투입한 후 교반하여 혼합하였다.
- [99] 상기 폴리디옥사논 분산 용액을 쿼트 테일러 유체 흐름을 이용한 연속반응기에 10mL/min의 속도로 투입하면서 5% PVA(평균분자량 130,000) 용액 7,500mL를 동시에 50mL/mL의 속도로 투입하였다. 반응기 내 체류시간은 10분을 유지한 후 반응액이 토출될 수 있도록 조절하였다.
- [100] 토출되는 반응액을 1% PVA(평균분자량 93,500) 7,500mL 용액에 투입하면서 교반시켰다. 토출액을 모두 투입한 후 감압 하에 24시간 교반시키면서

헥사플루오로이소프로파놀을 제거하여 생성된 생분해성 고분자 미세 입자를 안정화시켰다.

[101] 생분해성 고분자 미세 입자가 포함된 반응액을 원심 분리기로 고액 분리하여 불순물이 제거된 폴리디옥사논 미세 입자를 얻었다. 이를 다시 900 mL 증류수로 5회 세척 후 원심 분리를 진행하여 잔류 불순물을 완전히 제거하고 동결건조하여 생분해성 고분자 미세 입자인 폴리디옥사논 미세 입자를 완성하였다.

[102] 이 때, 연속 반응기의 유속을 500rpm, 1500rpm, 2000rpm으로 변화시키면서 생분해성 고분자 입자를 제조하였다.

[103] 또한, 연속 반응기에 투입되는 고분자 분산 용액과 유화 용액의 반응기 내 체류시간을 1 내지 10분까지 변화시키면서 생분해성 고분자 입자를 제조하였다.

[104]

[105] 실시예 2: 폴리락틴산 미세 입자의 제조

[106]

[107] 폴리디옥사논 대신 폴리락틱산(Polylactic acid), 헥사플루오로이소프로파놀 대신 다이클로로메탄(Dichloromethane)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 실시하였다.

[108]

[109] 실시예 3: 폴리락틴산 미세 입자의 제조

[110]

[111] 폴리디옥사논 대신 폴리카프로락톤(Poly caprolactone), 헥사플루오로이소프로파놀 대신 다이클로로메탄(Dichloromethane)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 실시하였다.

[112]

[113] 물성 측정

[114] 1. 도 4는 실시예 1 내지 3의 생분해성 고분자 미세 입자를 촬영한 전자 현미경 사진이다. 도 4를 참조하면, 본 발명의 제조 방법에 의해 생분해성 고분자 미세 입자를 제조할 경우, 생분해성 고분자의 종류에 상관 없이 동일한 형태의 생분해성 고분자 미세 입자를 형성할 수 있는 것을 확인할 수 있었다.

[115]

[116] 2. 도 5는 연속 반응기 내에서의 체류 시간에 따른 생분해성 고분자 미세 입자를 촬영한 전자 현미경 사진이다. 체류시간이 길수록 생분해성 고분자 미세 입자를 원활히 제조할 수 있는 것을 확인할 수 있었다.

[117]

[118] 3. 도 6은 교반 속도에 따른 생분해성 고분자 미세 입자를 촬영한 사진이다. 교반 속도가 빠를수록 생분해성 고분자 미세 입자를 원활히 제조할 수 있는 것을 확인할 수 있었다.

[119]

- [120] 4. 도 7은 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 생분해성 고분자 미세 입자의 x200 배율의 전자현미경으로 촬영한 사진이다. 도 8은 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 생분해성 고분자 미세 입자의 x1,000 배율의 전자현미경으로 촬영한 사진이다. 도 9는 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 생분해성 고분자 미세 입자의 x5,000 배율의 전자현미경으로 촬영한 사진이다. 도 10은 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 생분해성 고분자 미세 입자의 x10,000 배율의 전자현미경으로 촬영한 사진이다.
- [121] 도 7 내지 도 10을 참조하면, 본 발명의 일 실시예의 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법에 의해 제조된 생분해성 고분자 미세 입자는 대량으로 생산하여도 크기와 형태의 조절이 용이한 것을 확인할 수 있다.
- [122]
- [123] 이상, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예를 설명하였지만, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적인 특징으로 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예는 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

청구범위

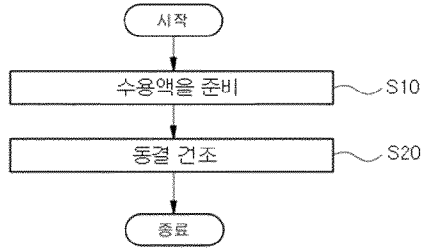
- [청구항 1] 연속 반응기에, 생분해성 고분자가 분산된 분산 용액을 주입하는 단계; 유화 용액을 상기 연속 반응기에 주입하여, 쿠에트 테일러 유체 흐름으로 생분해성 고분자 미세 입자를 생성하는 단계; 상기 연속 반응기에서 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 포함하는 토출액을 토출하고, 안정화액이 교반된 반응기에 상기 토출액을 주입하여, 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 안정화하는 단계; 및 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 분리하는 단계;를 포함하는 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 분산 용액을 주입하는 단계에서, 상기 생분해성 고분자는 폴리디옥사논(Polydioxanone, PDO), 폴리락트산(Polylactic acid, PLA) 및 그 이성질체, 폴리글리콜산(Polyglycolic acid, PGA) 및 그 이성질체, 및 폴리카프로락톤(Polycarprolactone, PCL) 중에서 선택되고, 상기 생분해성 고분자의 평균 분자량은 50,000 내지 300,000인 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 분산 용액을 주입하는 단계에서, 상기 분산 용액은 용매를 포함하고, 상기 용매는 과불소알콜, DMF (N,N-Dimethylformamide), DMSO (Dimethyl sulfoxide), 염소화탄화수소, 탄화수소 및 알킬알콜 중 적어도 하나를 포함하고, 상기 생분해성 고분자의 함량은, 상기 분산 용액을 기준으로, 1 내지 20 중량%인 것인 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 분산 용액을 주입하는 단계에서, 상기 분산 용액은 폴리에틸렌옥사이드-폴리프로필렌옥사이드-폴리에틸렌옥사이드 삼원 공중합체를 더 포함하고, 상기 삼원 공중합체의의 평균분자량은 7,000 내지 15,000이고, 상기 삼원 공중합체의의 함량은, 상기 분산 용액을 기준으로, 1 내지 20 중량%인 것인 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 생성하는 단계에서, 상기 생분해성 고분자 미세 입자의 크기는 1 내지 300 μ m인 것인 생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법.

- [청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 생분해성 고분자 미세 입자는
안면 성형 필러, 남성 보형물, 또는 요실금 치료제에 사용되는 것인
생분해성 고분자 미세 입자의 제조 방법.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 생분해성 고분자 미세 입자를 생성하는 단계에서,
상기 유화 용액은 폴리비닐알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리옥시에틸렌
솔비탄 및 그 염, 대두 레시틴(soybean Lecithin), 및
모노글리세리드(monoglyceride 중 적어도 하나를 포함하는 것인 생분해성
고분자 미세 입자의 제조 방법.
- [청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 생분해성 고분자 미세 입자를 안정화하는 단계에서,
상기 안정화액은 폴리비닐알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리옥시에틸렌
솔비탄 및 그 염, 대두 레시틴(soybean Lecithin), 및
모노글리세리드(monoglyceride 중 적어도 하나를 포함하는 것인 생분해성
고분자 미세 입자의 제조 방법.
- [청구항 9] 제1항에 의해 제조된 생분해성 고분자 미세 입자를 포함하는 수용액을
준비하는 단계; 및
상기 수용액에 알긴산(Alginic acid) 및 그 염, 히알루론산(Hyalurinic acid)
및 그 염, 카르복시메틸 셀룰로오스(Carboxymethyl cellulose) 및 그 염,
덱스트란(Dextran) 및 그 염, 콜라겐(collagen), 젤라틴(Gelatin), 및
엘라스틴(Elastin) 중 적어도 하나를 제공하고, 동결 건조하는 단계를
포함하는 주사제의 제조 방법.
- [청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 수용액을 준비하는 단계에서,
상기 생분해성 고분자 미세 입자는 상기 수용액을 기준으로 10 내지 80
중량% 포함되는 것인 주사제의 제조 방법.
- [청구항 11] 제9항에 있어서,
상기 수용액에 카르복시메틸 셀룰로오스를 제공할 때,
상기 생분해성 고분자 미세 입자는 상기 카르복시메틸 셀룰로오스가
포함된 상기 수용액을 기준으로, 30 내지 60 중량% 포함되는 것인
주사제의 제조 방법.
- [청구항 12] 제9항에 있어서,
상기 생분해성 고분자 미세 입자의 크기는 10 내지 300 μ m인 것인
주사제의 제조 방법.
- [청구항 13] 제9항에 있어서,
상기 동결 건조한 생분해성 고분자 미세 입자를 멸균하는 단계를 더
포함하고,

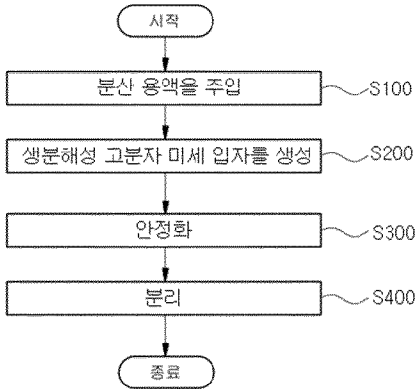
상기 멸균하는 단계는
감마선 멸균, 에틸렌옥사이드 멸균, 또는 감압 멸균으로 수행되는 것인
주사제의 제조 방법.

- [청구항 14] 제9항에 있어서,
상기 주사제는 안면 성형 필터, 남성 보형물, 또는 요실금 치료제로
사용되는 것인 주사제의 제조 방법.
- [청구항 15] 쿠에트 테일러 유체 흐름으로 생분해성 고분자 미세 입자가 형성되는
연속 반응기;
유화 용액을 상기 연속 반응기에 투입하는 제1 투입구;
생분해성 고분자가 분산된 분산 용액을 상기 연속 반응기에 투입하는 제2
투입구;
상기 연속 반응기에서 생성된 생분해성 고분자 미세 입자를 포함하는
반응액을 토출하는 반응액 토출부; 및
상기 반응액에서 상기 생분해성 고분자 미세 입자를 분리하는 연속 원심
분리기;를 포함하는 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기.
- [청구항 16] 제15항에 있어서,
상기 연속 반응기는
상기 생분해성 고분자 미세 입자가 생성되는 반응부;
실린더의 일측에 배치되는 교반 모터; 및
상기 반응부와 이격되고, 상기 교반 모터에 의해 구동되는 교반봉을
포함하는 것인 생분해성 고분자 미세 입자의 제조용 반응기.
- [청구항 17] 제16항에 있어서,
상기 교반 모터는
10 내지 2000rpm의 회전 속도를 갖는 것인 생분해성 고분자 미세 입자의
제조용 반응기.
- [청구항 18] 제16항에 있어서,
상기 제1 투입구는 상기 반응부의 1/4 지점에 배치되는 것인 생분해성
고분자 미세 입자의 제조용 반응기.

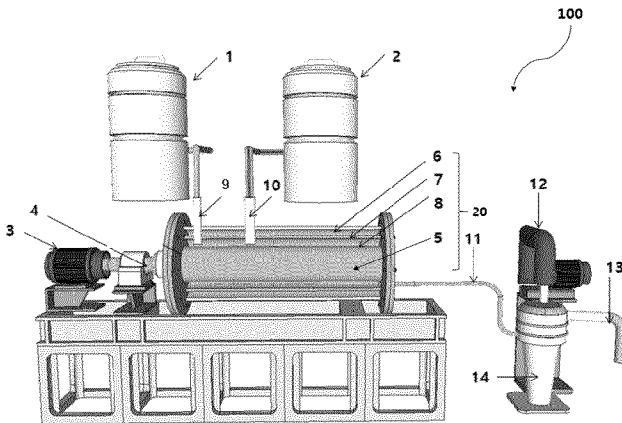
[도1]



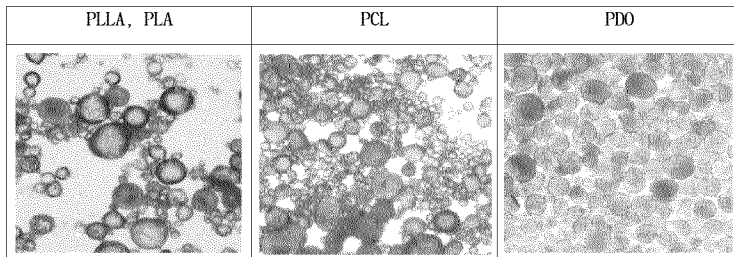
[도2]



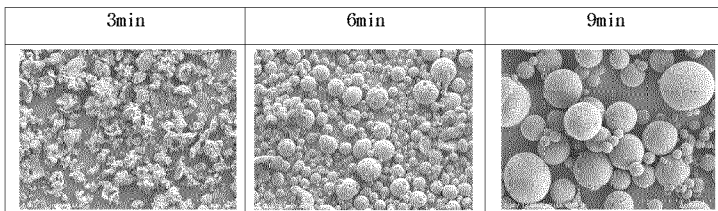
[도3]



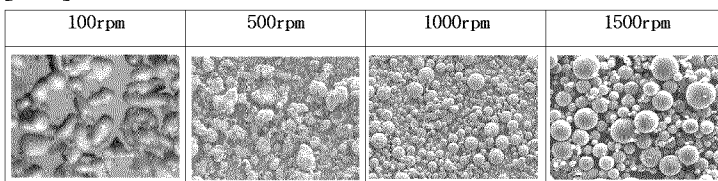
[도4]



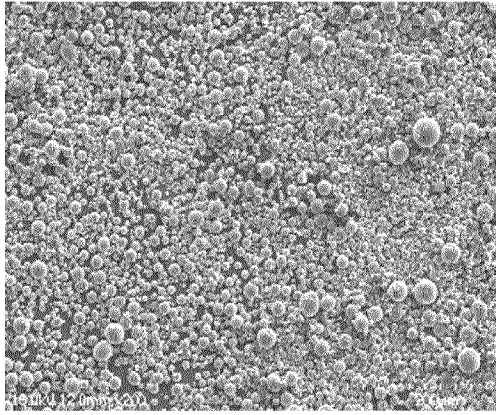
[도5]



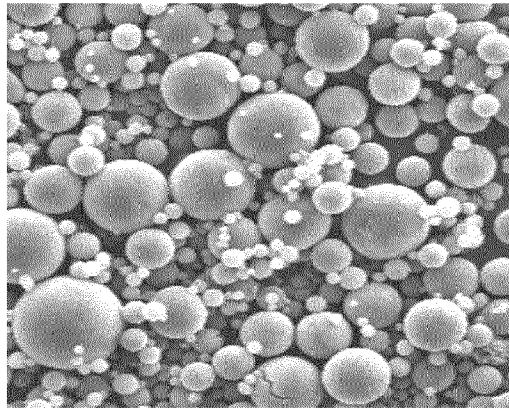
[도6]



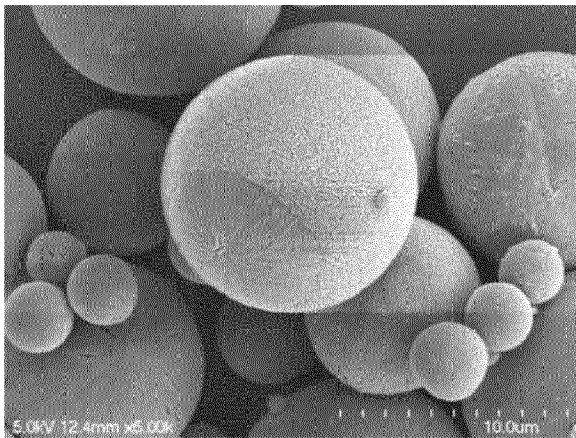
[도7]



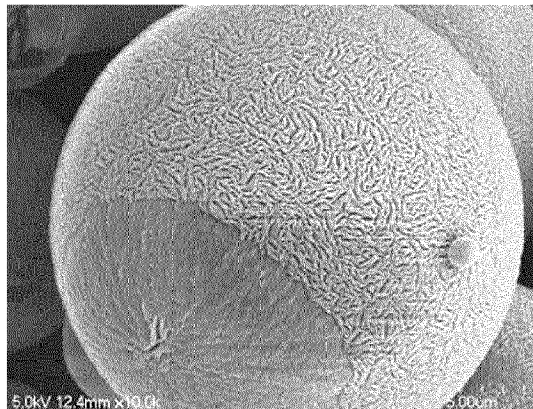
[도8]



[도9]



[도10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/015668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08J 3/12(2006.01)i, C08L 67/04(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61L 27/18(2006.01)i, A61L 27/20(2006.01)i, A61L 27/28(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08J 3/12; A61K 31/717; A61K 9/10; A61K 9/14; A61K 9/16; B01J 19/18; C08L 67/04; H01M 4/04; A61K 9/00; A61L 27/18; A61L 27/20; A61L 27/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: biodegradability, conette-taylor, particle

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-1501217 B1 (CHOI, Myung et al.) 10 March 2015 See paragraphs [0009]-[0017], [0027]-[0042] and claims 1, 9.	1-14
A		15-18
X	US 2014-0120169 A1 (BOARD OF TRUSTEES OF MICHIGAN STATE UNIVERSITY) 01 May 2014 See paragraphs [0041]-[0049].	15
Y		1-14,16-18
Y	KR 10-2017-0015450 A (RESEARCH INSTITUTE OF INDUSTRIAL SCIENCE & TECHNOLOGY) 08 February 2017 See paragraph [0010] and claims 1-6.	16-18
A	XUE, Wei. Continuous Emulsion Polymerization. Journal of Applied Polymer Science. 20 March 2001, Vol. 80, 1931-1942 See ABSTRACT and INTRODUCTION.	1-18
A	KR 10-2009-0027734 A (AMOREPACIFIC CORPORATION) 17 March 2009 See claims 1, 6.	1-18
E	KR 10-2019-0062709 A (ULTRA V CO., LTD.) 07 June 2019 See claims 1-18.	1-18

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family


Date of the actual completion of the international search

06 SEPTEMBER 2019 (06.09.2019)

Date of mailing of the international search report

09 SEPTEMBER 2019 (09.09.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

 Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/015668

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1501217 B1	10/03/2015	CN 106062047 A	26/10/2016
		CN 106062047 B	12/06/2018
		EP 3170856 A1	24/05/2017
		EP 3170856 A4	23/05/2018
		EP 3170856 B1	17/07/2019
		JP 2017-504707 A	09/02/2017
		JP 6117449 B2	19/04/2017
		US 2017-0129993 A1	11/05/2017
		US 9982090 B2	29/05/2018
		WO 2016-010388 A1	21/01/2016
		US 2014-0120169 A1	01/05/2014
KR 10-2017-0015450 A	08/02/2017	KR 10-1818132 B1	12/01/2018
		KR 10-2016-0115578 A	06/10/2016
KR 10-2009-0027734 A	17/03/2009	US 2010-0003332 A1	07/01/2010
		WO 2008-013416 A1	31/01/2008
KR 10-2019-0062709 A	07/06/2019	None	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C08J 3/12(2006.01)i, C08L 67/04(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61L 27/18(2006.01)i, A61L 27/20(2006.01)i, A61L 27/28(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C08J 3/12; A61K 31/717; A61K 9/10; A61K 9/14; A61K 9/16; B01J 19/18; C08L 67/04; H01M 4/04; A61K 9/00; A61L 27/18; A61L 27/20; A61L 27/28 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 생분해(biodegradability), 쿠에트테일러(couettaylor), 입자(particle)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-1501217 B1 (최명 등) 2015.03.10 단락 [0009]-[0017], [0027]-[0042] 및 청구항 1, 9 참조.	1-14
A		15-18
X	US 2014-0120169 A1 (BOARD OF TRUSTEES OF MICHIGAN STATE UNIVERSITY) 2014.05.01 단락 [0041]-[0049] 참조.	15
Y		1-14, 16-18
Y	KR 10-2017-0015450 A (재단법인 포항산업과학연구원) 2017.02.08 단락 [0010] 및 청구항 1-6 참조.	16-18
A	XUE, WEI, "Continuous Emulsion Polymerization", Journal of Applied Polymer Science, 2001.03.20, Vol. 80, 1931-1942 ABSTRACT 및 INTRODUCTION 참조.	1-18
A	KR 10-2009-0027734 A ((주)아모레퍼시픽) 2009.03.17 청구항 1, 6 참조.	1-18
E	KR 10-2019-0062709 A (주식회사 울트라브이) 2019.06.07 청구항 1-18 참조.	1-18
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2019년 09월 06일 (06.09.2019)	국제조사보고서 발송일 2019년 09월 09일 (09.09.2019)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 권용경 전화번호 +82-42-481-3371	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1501217 B1	2015/03/10	CN 106062047 A	2016/10/26
		CN 106062047 B	2018/06/12
		EP 3170856 A1	2017/05/24
		EP 3170856 A4	2018/05/23
		EP 3170856 B1	2019/07/17
		JP 2017-504707 A	2017/02/09
		JP 6117449 B2	2017/04/19
		US 2017-0129993 A1	2017/05/11
		US 9982090 B2	2018/05/29
		WO 2016-010388 A1	2016/01/21
		US 2014-0120169 A1	2014/05/01
KR 10-2017-0015450 A	2017/02/08	KR 10-1818132 B1	2018/01/12
		KR 10-2016-0115578 A	2016/10/06
KR 10-2009-0027734 A	2009/03/17	US 2010-0003332 A1	2010/01/07
		WO 2008-013416 A1	2008/01/31
KR 10-2019-0062709 A	2019/06/07	없음	