

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 10월 13일 (13.10.2016)



(10) 국제공개번호
WO 2016/163752 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 9/70 (2006.01) A61M 37/00 (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01) A61K 31/122 (2006.01)
A61K 8/35 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/003598
- (22) 국제출원일: 2016년 4월 6일 (06.04.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0048454 2015년 4월 6일 (06.04.2015) KR
10-2015-0048482 2015년 4월 6일 (06.04.2015) KR
10-2015-0151046 2015년 10월 29일 (29.10.2015) KR
10-2015-0151027 2015년 10월 29일 (29.10.2015) KR
- (71) 출원인: 주식회사 엘지생활건강 (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD.) [KR/KR]; 03184 서울시 종로구 새문안로 58, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 심우선 (SHIM, Woo-Sun); 34114 대전시 유성구 가정로 175, Daejeon (KR). 이선화 (LEE, Sun-Hwa); 34114 대전시 유성구 가정로 175, Daejeon (KR). 황영

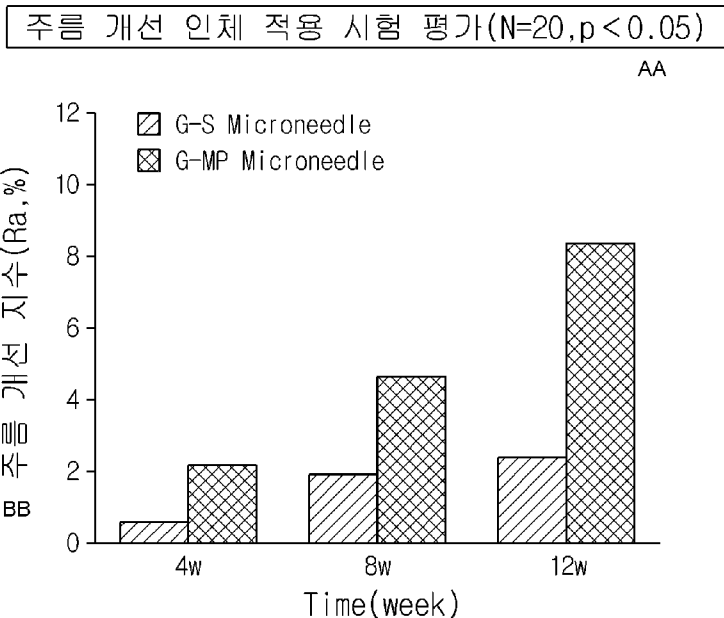
민 (HWANG, Young-Min); 34114 대전시 유성구 가정로 175, Daejeon (KR). 김정아 (KIM, Jung-A); 34114 대전시 유성구 가정로 175, Daejeon (KR). 강내규 (KANG, Nae-Gyu); 34114 대전시 유성구 가정로 175, Daejeon (KR).

- (74) 대리인: 특허법인 필엔온지 (PHIL & ONZI INT'L PATENT & LAW FIRM); 06670 서울시 서초구 반포대로 63, 8층, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: SOLUBLE MICRONEEDLE FOR DELIVERING POORLY-SOLUBLE DRUG

(54) 발명의 명칭: 난용성 약물 전달용 용해성 마이크로니들



(57) Abstract: The present invention relates to a system for administering a poorly-soluble compound to the skin, the system being capable of exerting an excellent effect by stably impregnating the poorly-soluble compound and effectively delivering the poorly-soluble compound into the skin, and the present invention is technically characterized by a microneedle to which microparticles comprising a poorly-soluble compound are added. In addition, the present invention provides a method for administering a poorly-soluble compound to the skin, the method being characterized by using the microneedle.

(57) 요약서: 본 발명은 난용성 화합물을 안정하게 함침하고, 피부내로 효과적으로 전달함으로써, 우수한 효과를 발휘할 수 있는 난용성 화합물의 피부 투여 시스템에 관한 것으로서, 난용성 화합물을 포함하는 마이크로파티클이 첨가된 마이크로니들인 것을 기술적 특징으로 한다. 본 발명은 또한 이러한 마이크로니들을 이용하는 것을 특징으로 하는 난용성 화합물의 피부 투여 방법을 제공한다.

AA ... Test evaluation of application to human body for wrinkle improvement (N=20, p<0.05)
BB ... Wrinkle improvement index (Ra, %)

WO 2016/163752 A1



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 제 21 조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

명세서

발명의 명칭: 난용성 약물 전달용 용해성 마이크로니들

기술분야

- [1] 본 출원은 2015년 4월 6일 출원된 한국 특허출원 제10-2015-0048454호, 2015년 10월 29일 출원된 한국 특허출원 제10-2015-0151027호, 2015년 4월 6일 출원된 한국 특허출원 제10-2015-0048482호, 및 2015년 10월 29일 출원된 한국 특허출원 제10-2015-0151046호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.
- [2] 본 발명은 용해성 마이크로니들, 이를 이용한 난용성 화합물의 피부 투여 방법, 및 상기 용해성 마이크로니들을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [3] 이소플라본은 항산화, 항균, 항암, 골다공증 억제, 지방 대사 조절과 혈중 콜레스테롤 감소 등에 우수한 효과가 있다고 알려져 있다. 또한 이소플라본의 피부 안티에이징 효능도 보고되어 피부노화 개선을 위한 용도로 사용하기 위해 많은 연구가 진행되고 있다. 그러나 이소플라본은 난용성 물질로 물, 오일, 에탄올 등에 잘 녹지 않아 음료, 식품, 화장품, 미용 제품에 효과적인 농도로 제제화하기 어려운 단점이 있다.
- [4] 이 점을 개선하기 위한 방법으로 이소플라본을 사이클로덱스트린으로 포접화(包接化)하여 이소플라본을 가용화시키는 방법인 일본 특허공개 제1997-309902호가 제안되었다. 그러나 사이클로덱스트린을 사용하더라도 이소플라본의 용해도가 크게 개선되지 않으면서 방부제와 향료 성분도 포접해 버려 향기의 발현과 방부력이 나빠지는 문제점을 지니고 있다. 한편, 일본 특허공개 제2001-0006678에서 개시된 프로필렌글리콜로 가용화한 기술을 사용하더라도 화장품 제형에서 효능을 충분히 발휘할 수 있을 만큼의 농도로 제제화하기 어렵다.
- [5] 제니스테인(Genistein) 또는 다이드제인(Daidzein) 등을 포함하는 이소플라본과 같은, 난용성 생리활성 성분은 물 또는 오일에 거의 녹지 않으며, 비교적 용해도를 향상시키는 디프로필렌글리콜, 피이지-8과 같은 용매를 이용해도 용해가 어렵거나 쉽게 석출되어 한계가 있다.
- [6] 파에오놀은 동양 의학에서 전통적으로 사용된 *Paeonia suffruticosa*로부터 나온 유효 성분 중 하나로써, 항산화, 항균, 항암, 항염, 진통, 진정 등에 우수한 효과가 있다고 알려져 있다. 파에오놀은 근육과 피부 조직을 안정화시키는데 영향을 주기 때문에 구강, 피부에서 항자극, 항염 효과를 위해 사용된다. 파에오놀은 천연 민트향을 가지고 있어 구강 데오드란트로 사용되기도 하고 치통 완화를 위해 치약에 함유하기도 한다. 그 밖에도 파에오놀의 피부 각질세포 분화능력, 피부 장벽 강화 능력, 피부 보습 증진, 피부에서 멜라닌 형성 억제 및 안티에이징

효능도 보고되어 피부노화 개선을 위한 용도로 사용하기 위해 많은 연구가 진행되고 있다. 그러나 파에오놀은 난용성 물질로 물에 잘 녹지 않아 음료, 식품, 화장품, 미용 제품에 효과적인 농도로 제제화하기 어려운 단점이 있다.

- [7] 상기와 같은 문제를 개선하기 위해 최근에는 난용성 생리 활성 성분을 Microparticle 혹은 Liposome내에 포접하여 제형내에 첨가하여, 그 함량을 증가시키는 노력이 시도되고 있고, 파에오놀을 liposome 또는 nanosphere로 포접화(包接化)하여 파에오놀의 안정성, 경피 투과 효율 및 함량을 증가시키는 노력이 시도되고 있다 (*Zhong Yao Cai*, 35(5), 803-807, 2012, *Int. J. Nanomedicine*, 9, 1897-1908, 2014). 그러나, particle 및 liposome의 크기가 커서 (수십~수백 nm 혹은 수 um 이상), 피부 도포만으로 피부 내로 직접 흡수되기에 어려움이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 따라서 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 pH7 25°C 물에서의 용해도가 1mg/ml 이하인, 난용성 생리 활성 성분, 특히 난용성 페놀 화합물을 용해성 마이크로 니들에 안정하게 함침하여, 피부를 통해 난용성 성분을 효과적으로 전달하는 시스템 및 이러한 시스템을 제조하는 방법, 이러한 시스템을 이용하여 난용성 성분을 피부에 투여하는 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [9] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 pH7, 25°C 물에서의 용해도가 1mg/ml 이하인, 난용성 화합물이 함유된 마이크로파티클을 포함하는 마이크로니들을 제공하며, 보다 바람직하게, 상기 마이크로니들을 형성하는 물질은 피부 내에서 용해되어 마이크로니들의 피부 적용 시 마이크로니들이 용해 또는 붕괴됨으로써 마이크로니들의 내부에 포함된 마이크로파티클이 신속히 피부 내로 나오게 되며, 내부에 포함된 마이크로파티클로부터 pH7, 25°C 물에서의 용해도가 1mg/ml 이하인 난용성 화합물을 방출하게 된다.
- [10] 본 발명의 난용성이라 함은 pH7, 25°C 물에서의 용해도가 1mg/ml 이하, 바람직하게는 0.5mg/ml 이하인 것을 의미한다. 상기 물 뿐만 아니라, 극성용매(에탄올 등)에서의 용해도가 상기 범위인 경우도 포함하는 의미이다.
- [11] 상기 난용성 화합물은 난용성 페놀 화합물 및/또는 난용성 이소플라본을 포함할 수 있다.
- [12] 본 발명에 포함될 수 있는 난용성 화합물은 난용성 페놀 화합물을 포함할 수 있으며, 예를 들어, 파에오놀(paeonol), 크리소파놀(chrysophanol), 마이코페놀산(mycophenolic acid), 테트라부틸 에틸리덴비스페놀(tetrabutyl ethylidenebisphenol), 또는 이의 유도체 중에서 선택된 어느 하나 이상을 포함할 수 있으며, 바람직하게 파에오놀 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다.
- [13] 본 발명에 포함될 수 있는 난용성 화합물은 난용성 이소플라본이 될 수 있으며, 예를 들어, 글리시테인(glycitein), 쿠커비타신(cucurbitacins), 커비타신(curbitacin),

프랑게니딘(Prangenidin), 제니스테인(genistein), 다이드제인(daidzein) 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

- [14] 본 발명자들은 다양한 투여 시스템을 연구하였으며 어떠한 시스템도 상기 언급한 난용성 화합물의 여러 가지 문제점을 동시에 해결하기가 쉽지 않았다. 본 발명자들은 여러 노력 끝에 피부 내 용해성(soluble) 마이크로니들 내에 난용성 화합물을 포함하는 마이크로파티클을 함침시킴으로써 난용성 화합물을 효과적으로 피부 내로 전달할 수 있다는 놀라운 발명을 하였다. 난용성 성분이 봉입된 마이크로파티클을 용해성 마이크로니들에 함침시켜 피부에 적용하게 되면, 미세바늘이 피부 내 수분에 의해 용해되면서 난용성 물질이 봉입된 마이크로파티클이 피부 내로 전달된다. 그리고 피부 내로 전달된 마이크로파티클로부터 난용성 성분이 방출됨으로써 효과적으로 피부 내로 전달될 수 있다. 마이크로파티클로부터 효과적으로 피부로 전달된 난용성 성분은 피부의 주름을 개선하는데 탁월한 효과를 나타낼 수 있다.
- [15] 위와 같은 과제를 달성하기 위해, 마이크로니들은 피부 내에서 용해성이어야 하며, 용해성 마이크로니들을 형성하기 위해서 히알루로닉산 (Hyaluronic acid), 소듐-카르복시메틸 셀룰로오스 (Na-CMC, Sodium carboxymethyl cellulose), 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올(Poly vinyl alcohol), 및 폴리비닐피롤리돈(Poly vinyl pyrrolidone) 등의 수용성 고분자; 자일로즈(Xylose), 수크로스(Sucrose), 말토오스(Maltose), 락토오스(Lactose), 트레할로스(Trehalose) 등의 당류; 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 특히, 마이크로니들의 피부 투과 강도, 피부 내에서의 용해속도 등을 종합적으로 고려하면 히알루로닉산 (Oligo-Hyaluronic acid), 소듐-카르복시메틸 셀룰로오스 (Na-CMC, Sodium carboxymethyl cellulose), 및 당류 (saccharide) (더욱 바람직하게는, 트레할로스(Trehalose))의 혼합물이 더욱 바람직하며, 후술하는 글리세린(Glycerine)까지 혼합된 것이 더욱더 바람직하다.
- [16] 바람직하게, 본 발명에 따른 마이크로니들은 난용성 화합물을 함유하는 마이크로파티클 및 마이크로니들을 형성하는 상기 언급된 성분들 이외에 가소제, 계면활성제, 보존제, 항염제 등을 추가적으로 포함할 수 있다.
- [17] 상기 가소제(plasticizer)로는, 예를 들어, 에틸렌 글리콜(Ethylene glycol), 프로필렌 글리콜(Propylene glycol), 디프로필렌 글리콜(Dipropylene glycol), 부틸렌 글리콜(Butylene glycol), 글리세린(Glycerine) 등의 폴리올이 단독으로 또는 혼합하여 사용될 수 있다.
- [18] 본 발명에 있어, 상기 난용성 폐놀 화합물과 함께 마이크로파티클을 형성하는 물질은 마이크로니들의 제조 과정에서 난용성 폐놀 화합물이 석출되지 않도록 안정하게 포접할 수 있어야 한다.
- [19] 이러한 마이크로파티클을 형성하는 물질로는 소수성 코어를 형성할 수 있는 고분자가 사용될 수 있으며, 이러한 고분자로는 폴리(락타이드), 폴리(글리코라이드), 폴리(락타이드-코-글리코라이드), 폴리안하이드라이드,

폴리오르쏘에스테르, 폴리에테르에스테르, 폴리카프로락톤, 모노-메톡시 폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 (MPEG-PCL), 폴리에스테르아마이드, 폴리(뷰티릭 산), 폴리(발레릭 산), 폴리우레탄, 또는 이들의 공중합체와 같은 생분해성 고분자; 및 폴리아크릴레이트, 에틸렌-비닐아세테이트 중합체, 아크릴 치환 셀룰로오스 아세테이트, 비-분해성 폴리우레탄, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 폴루오라이드, 폴리(비닐 이미다졸), 클로로설포네이트 폴리올레핀 (chlorosulphonate polyolefins), 폴리에틸렌 옥사이드 또는 이들의 공중합체와 같은 비-생분해성 고분자가 단독으로 또는 혼합하여 사용될 수 있으나, 본 발명은 이에 한정되는 것은 아니다.

- [20] 난용성 화합물의 안정한 포접 및 피부 내에서의 방출성 등을 종합적으로 고려할 때, 상기 고분자로는 폴리(락타이드), 폴리(글리코라이드), 및 폴리(락타이드-코-글리코라이드) 중 어느 하나 이상과 모노-메톡시 폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 (MPEG-PCL)의 혼합물인 것이 더욱더 바람직하다.
- [21] 본 명세서에서 사용된 '난용성 화합물이 봉입된 마이크로파티클'이라 함은 마이크로파티클 내부에 난용성 화합물이 위치하고 있는 상태를 의미하며, 난용성 화합물이 마이크로파티클에 의해 완전히 둘러싸진 상태를 의미한다. 본 명세서에서 사용된 봉입은 포접이라는 용어와 동일한 의미로 본 명세서에서 사용될 수 있다.
- [22] '함침'이라 함은 포함된 상태를 의미를 가지며, 마이크로니들 내부에 위치하여 외부 환경과 완전히 차단된 상태뿐만 아니라, 마이크로파티클의 일부가 마이크로니들의 표면에 노출된 상태도 포함할 수 있다. '마이크로니들에 함침'이라는 의미는, 마이크로니들의 내부에 완전히 포함되는 경우뿐만 아니라, 마이크로니들을 피부에 처리할 때 마이크로니들과 마이크로파티클이 함께 투여될 수 있는 상태로 마이크로니들에 포함되는 모든 형태를 아우르는 개념으로 이해될 수 있다.
- [23] 이러한 마이크로파티클은 본 발명의 목적을 달성할 수 있는 한 매트릭스(matrix) 타입일 수도 있으며, 레저보어(reservoir) 타입일 수도 있다.
- [24] 본 발명에서 사용할 수 있는 마이크로파티클은 본 발명이 속한 분야에서 잘 알려진 다양한 방법들로 제조될 수 있다. 예를 들어, 용매 교환법(Solvent exchange method), 용매 증발법(Solvent evaporation method), 멤브레인 투과법(Membrane dialysis method), 분무 건조법(Spray drying method) 등을 이용하여 본 발명에서 이용할 수 있는 마이크로파티클을 제조할 수 있다. 예를 들어, 문헌 *Journal of Controlled Release*, 70, 1-20, 2001 및 *International Journal of PharmTech Research*, 3, 1242-1254, 2011에 기재된 방법들이 이용될 수 있다. 바람직하게는 일반적인 emulsification and solvent evaporation 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [25] 바람직하게, 본 발명에 따른 마이크로파티클의 직경은 0.01 내지 10 μ m를 가질 수 있다. 파티클 크기가 10 μ m 초과이면 마이크로니들에 함침 시 needle의 강도가

약해져 피부투과가 어려워질 수 있다. 본 발명에 따른 마이크로파티클의 직경은 레이저광산란(LLS) 방법에 의해 측정되며, 예를 들어, Malvern사의 Zetasizer 2000™을 이용해 측정된다.

- [26] 바람직하게, 본 발명의 마이크로파티클은 난용성 페놀 화합물을 마이크로파티클 총 중량 대비 0.01 내지 20 중량% 함유하며, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 10 중량% 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 마이크로니들은 이러한 마이크로파티클을 마이크로니들 총 중량 대비 0.05 내지 10 중량% 함유하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 5중량% 함유할 수 있다. 상기 함량 범위 내에서 마이크로니들의 부서짐이 적었고, 우수한 피부 투과율을 가질 수 있다.
- [27] 본 발명에서 사용할 수 있는 난용성 물질로는 파에오놀(paeonol), 크리소파놀(chrysophanol), 마이코페놀산(mycophenolic acid), 테트라부틸 에틸리덴비스페놀(tetrabutyl ethylidenebisphenol), 또는 이의 유도체 중에서 선택된 어느 하나 이상을 포함할 수 있다. 또 다른 실시예를 통해서 글리시테인(glycitein), 쿠거비타신(cucurbitacins), 커비타신(curbitacin), 프랑게니딘(Prangenidin), 제니스테인(genistein), 다이드제인(daidzein) 또는 이들의 혼합물이 본 발명의 난용성 물질로 사용될 수 있다.
- [28] 또한, 본 발명은 위와 같은 마이크로니들이 부착되어 있는 난용성 페놀 화합물의 투여용 (전달용) 마이크로니들 패치(patch) 시스템을 제공한다. 바람직하게 본 발명의 일 실시예는 난용성 화합물의 화장학적 피부 투여 방법을 제공한다.
- [29] 본 발명은 또한 (S1) 앞서 언급한 고분자를 이용하여 난용성 페놀 화합물이 함유된 마이크로파티클을 제조하는 단계 및 (S2) 피부 내 용해성 물질을 이용하여 상기 마이크로파티클을 함유하는 마이크로니들을 제조하는 단계를 포함하는, 난용성 페놀 화합물을 안정하게 포접하여, 피부내로 효과적으로 전달하여, 우수한 효과를 나타낼 수 있는 난용성 물질 함유 마이크로니들의 제조 방법을 제공한다.
- [30] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 마이크로니들을 이용하는 것을 특징으로 하는 난용성 페놀 물질의 효과적인 피부전달을 달성하는 피부 투여 방법을 제공한다. 바람직하게 상기 피부 투여 방법은 피부 주름을 개선하기 위한 화장학적 피부 투여 방법을 제공한다.
- [31] 본 발명의 일 실시예에서 본 발명은 상기 마이크로니들을 이용하여 pH7, 25°C 물에서의 용해도가 1mg/ml 이하인 난용성 페놀 화합물을 안정하게 함침하여, pH7, 25°C 물에서의 용해도가 1mg/ml 이하인 난용성 페놀 화합물을 피부 내로 효과적으로 전달하는 난용성 페놀 화합물의 피부 투여 방법을 제공할 수 있다.
- 발명의 효과**
- [32] 본 발명은 난용성 화합물을 안정하게 포접할 수 있다.

- [33] 본 발명은 난용성 화합물을 효과적으로 피부에 전달할 수 있다.
- [34] 본 발명은 난용성 화합물을 안정적으로 포접하여 피부에 효과적으로 전달함으로써 우수한 피부 주름 감소 효과를 얻을 수 있는 마이크로니들을 제공한다.
- [35] 본 발명은 이러한 마이크로니들을 이용하는 것을 특징으로 하는 난용성 물질의 피부 투여 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [36] 본 명세서에 첨부되는 다음의 도면들은 본 발명의 바람직한 실시예를 예시하는 것이며, 전술한 발명의 내용과 함께 본 발명의 기술사상을 더욱 이해시키는 역할을 하는 것이므로, 본 발명은 그러한 도면에 기재된 사항에만 한정되어 해석되어서는 아니 된다.
- [37] 도 1은 본 발명에 따른 마이크로니들을 제조하는 여러 방법 중 일 예를 보여주는 도면이다. 용해성 마이크로니들은 solution casting 방법으로 제조될 수 있으며, solution을 mold에 casting하여 진공 및/또는 centrifuge로 미세 mold에 액을 채운 후 건조하여 제조할 수 있다. 마이크로니들 구조체를 형성하는 material은 일반적인 합성 및 천연 수용성 고분자가 사용될 수 있다.
- [38] 도 2는 본 발명에 따른 마이크로니들에 포함된 난용성 화합물의 방출 거동을 평가하기 위한 Franz diffusion cell을 나타낸다.
- [39] 도 3은 돼지 피부를 장착한 Franz diffusion cell을 이용하여, 돼지 피부 및 acceptor solution 내 파에오놀을 함유한 크림(P-Cream), 파에오놀 solution이 함침된 Microneedle(P-S MN)과 파에오놀 Microparticle이 함침된 Microneedle(P-MP MN)로부터 나온 파에오놀의 총 함량을 나타냄으로써 파에오놀의 피부투과량을 보여주는 그래프이다.
- [40] 도 4는 돼지 피부를 장착한 Franz diffusion cell을 이용하여 평가한, 파에오놀 solution 또는 파에오놀 마이크로파티클을 함유한 마이크로니들로부터의 파에오놀 방출 평가결과를 보여주는 그래프이다.
- [41] 도 5는 본 발명에 따른 파에오놀을 함유한 크림(P-Cream), 파에오놀 solution이 함침된 Microneedle(P-S Microneedle)과 파에오놀 Microparticle이 함침된 Microneedle(P-MP Microneedle)을 눈가 주름에 장기간 사용한 후에 나타나는 주름 개선 정도를 보여주는 실험 결과이다.
- [42] 도 6은 돼지 피부를 장착한 Franz diffusion cell을 이용하여 평가한, 마이크로니들로부터의 제니스테인 또는 다이드제인의 방출 평가결과를 보여주는 그래프이다.
- [43] 도 7은 본 발명에 따른 제니스테인 solution이 함침된 Microneedle(G-S Microneedle)과 제니스테인 Microparticle이 함침된 Microneedle(G-MP Microneedle)을 눈가 주름에 장기간 사용한 후에 나타나는 주름 개선 정도를 보여주는 실험 결과이다.

발명의 실시를 위한 형태

[44] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다. 본 명세서에 있어 조성물들의 함량은 특별한 언급이 없는 한 중량%로 나타내었다.

[45]

[46] 파에오놀 마이크로파티클을 포함하는 마이크로니들 제조

[47] <파에오놀 크림 제조>

[48] 하기 표 1과 같이, 파에오놀 0.05%를 함유한 수중 유화(oil in water) 제형을 제조하였다.

[49] [표1]

성분	Paeonol cream (중량%)
C14-22알코올, C12-20알킬글루코사이드(혼합물 C14-22알코올:C12-20알킬글루코사이드 = 80:20 중량비)	1.5
글리세릴스테아레이트	1.2
피이지-100스테아레이트	0.9
세테아릴알코올	1.5
폴리글리세릴-3메칠글루코오스디스테아레이트	1.5
하이드로제네이티드폴리데센	4.5
사이클로헥사실록산	3.5
카보머	0.2
트로메타민	0.2
글리세린	3
디프로필렌글라이콜	3
1,2-헥산디올	2
파에오놀-카프릴릭/카프릭트리글리세라이드 용액 (5%)	1
정제수	To 100

[50]

[51] <파에오놀 마이크로파티클 제조>

[52] 메톡시 폴리(에틸렌글리콜)-b-폴리(카프로락톤)(methoxy

poly(ethyleneglycol)-b-poly(caprolactone), mPEG-PCL) 이중블록 코폴리머를 이용하여 난용성 물질인 파에오놀(Paeonol)을 포집하였다. 먼저, mPEG-PCL(5k-5k, 5k-10k 1:1로 혼합) 10g을 40mL의 에탄올에 녹인 용액을 카프릴릭/카프릭트리글리세라이드 20g에 파에오놀 2g을 녹인 용액과 혼합하였다. 0.5% Polyvinyl alcohol 수용액 60mL에 교반하면서 상기 용액을 서서히 첨가하였다. 에탄올 용매가 증발하게 하기 위해 일정시간 동안 교반하면서 방치한 후, 잔여 에탄올을 rotary evaporator를 이용하여 제거하여, 파에오놀 함량이 2% 이상 되도록 용액을 제조하였다. 제조된 용액을 filtering 하여 석출된 파에오놀을 제거하였다.

[53] Liquid chromatography로 분석한 결과, 파에오놀의 함량은 2%로 확인 되었으며, Particle size analyzer (Malvern Zetasizer 2000™)로 분석한 결과 마이크로파티클의 평균 크기는 210nm 이었다.

[54]

[55] <파에오놀 또는 파에오놀 마이크로파티클이 함유된 마이크로니들의 제조>
[56] 하기 표 2와 같이, 파에오놀 (solution 형태로 첨가됨) 함유 마이크로니들(P-S MN) 또는 파에오놀 마이크로파티클이 함유된 마이크로니들(P-MP MN)을 제조하였다.

[57] [표2]

	P-S MN(중량%)	P-MP MN(중량%)
oligo-HA	6	6
Na-CMC	6	6
Trehalose	10	10
Glycerin	5	5
HCO-40	0.2	0.2
Paeonol-TG solution (5%)	1.0	-
Paeonol microparticle (2%)	-	2.5
water	To 100	To 100

[58]

[59] 구체적으로 파에오놀이 함유된 용해성(soluble) 마이크로니들(P-S MN)은 다음과 같이 제조하였다. Oligo-HA(Hyaluronic acid), Na-CMC(Sodium carboxymethyl cellulose) 및 Trehalose를 정제수에 용해한 후 Glycerin, HCO-40 및 파에오놀-TG (카프릴릭/카프릭트리글리세라이드) solution을 첨가하여 용액을 제조하였다. 제조한 파에오놀 용액을 실리콘 마이크로니들 mold에 casting 한 후, 3000rpm에서 10분간 centrifugation 하여 미세 mold에 액을 충전하였다. 용액 충전 후 건조 오븐(70°C)에서 3시간동안 건조하고, 접착 필름을 이용하여

마이크로니들을 silicone mold로부터 분리해 내었다.

- [60] 구체적으로 파에오놀 마이크로파티클이 함침된 용해성(soluble) 마이크로니들(P-MP MN)은 다음과 같이 제조하였다. Oligo-HA(Hyaluronic acid), Na-CMC(Sodium carboxymethyl cellulose) 및 Trehalose를 정제수에 용해한 후 Glycerin, HCO-40 및 파에오놀 마이크로파티클(파에오놀 2%)을 첨가하여 용액을 제조하였다. 제조한 용액을 silicone microneedle mold에 casting 한 후, 3000rpm에서 10분간 centrifugation 하여 미세 mold에 액을 충전하였다. 용액 충전 후 건조 오븐(70°C)에서 3시간동안 건조하고, 접착 필름을 이용하여 마이크로니들을 silicone mold로부터 분리해 내었다.
- [61]
- [62] <파에오놀 방출 거동>
- [63] 돼지 피부를 장착한 Franz diffusion cell을 이용하여 위에서 제조한 크림 및 마이크로니들로부터의 파에오놀 방출을 평가하였다 (도 2 참조). 수용액(acceptor solution)으로는 30 중량%의 DPG가 함유된 PBS 용액을 사용하였다.
- [64] 즉, Franz diffusion cell을 이용하여, 시간에 따른 돼지피부 조직 및 acceptor solution의 파에오놀 함량을 Liquid Chromatography를 이용하여 측정하였다. 돼지피부에 파에오놀 크림을 바르거나, 파에오놀 혹은 파에오놀 마이크로파티클이 함침된 마이크로니들을 부착하여 시간에 따라 피부 내로 투과된 파에오놀 총 함량을 확인하였다. 그 결과를 도 3에 나타내었다. 도 3에 나타나는 바와 같이, 파에오놀을 포함한 크림은 피부를 통해 투과되는 양이 약 10 μ g 정도였으나, Microneedle에 함침된 파에오놀 및 파에오놀 마이크로파티클은 Needle에 의해 피부로 직접 투과하여 그 투과량이 50, 60 μ g 이상으로 각각 약 5, 6배 이상 크림 대비 높은 피부 투과량을 나타내었다.
- [65] 또한, 피부 투과량이 높았던 두 가지 마이크로니들의 경우 돼지피부에 있던 파에오놀이 피부 내로 침투되는 양상을 확인하기 위해, 파에오놀 혹은 파에오놀 마이크로파티클이 함침된 마이크로니들을 부착하여 마이크로니들이 돼지 피부 내에 침투하여 녹게 한 후 (부착 시간: 2시간, 온도: 32°C) 마이크로니들을 제거하였다. 마이크로니들에 의해 파에오놀이 흡수된 돼지 피부를 franz diffusion cell에 넣어, 파에오놀이 시간에 따라 돼지 피부에서 Acceptor solution으로 방출되는 거동을 확인하였다. 그 결과를 도 4에 나타내었다.
- [66] 도 4에 나타나는 바와 같이, 파에오놀 solution이 함침된 Microneedle에 의해 파에오놀이 침투된 돼지 피부는 시간에 따라 돼지 피부 내 파에오놀 함량이 서서히 감소하며, Acceptor solution의 파에오놀 함량 역시 서서히 증가하는 반면에, 파에오놀 microparticle이 함침된 Microneedle에 의해 파에오놀이 침투된 돼지피부는 피부 내 파에오놀 함량이 급격히 감소하며, Acceptor solution에서도 급격히 증가함을 확인하였다. 이는 파에오놀 solution이 함침된 Microneedle의 경우 파에오놀이 침전된 결정 형태로 존재하여, 피부 내에서 파에오놀이 흡수되지 않기 때문이며, 반면에 Microneedle에 파에오놀 Microparticle이 함침된

경우에는 Microparticle에서 파에오놀이 무정형 상태로 방출되어 피부를 투과하기 때문이다.

[67]

[68] <주름 개선 효과>

[69] 파에오놀 크림, 파에오놀 solution이 함침된 Microneedle(P-S Microneedle)과 파에오놀 Microparticle이 함침된 Microneedle(P-MP Microneedle)을 눈가 주름에 12주간 매일 처리한 후 주름 개선 정도를 평가하였다. 주름 개선 정도를 실리콘 모사판(silicone replica) 및 주름 영상 분석 방법을 통해 확인하였다 (N=20). 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[70] 본 발명에 따른 파에오놀 크림, 파에오놀 solution이 함침된 Microneedle에 비해 파에오놀 Microparticle이 함침된 Microneedle에서 각각 3배, 2배 이상 우수한 개선효과를 보였으며, 이는 난용성 약물인 파에오놀이 Microneedle에 의해 피부 내로 침투된 Microparticle로부터 방출됨으로써, 효과가 높게 나타난 것을 확인하였다.

[71]

[72] 제니스테인 마이크로파티클을 포함하는 마이크로니들 제조

[73] <제니스테인 마이크로파티클 제조>

[74] 메톡시 폴리(에틸렌글리콜)-b-폴리(카프로락톤)(methoxy poly(ethyleneglycol)-b-poly(caprolactone), mPEG-PCL) 이중블록 코폴리머를 이용하여 난용성 물질인 제니스테인(Genistien)을 포집하였다. 먼저, mPEG-PCL(5k-5k, 5k-10k 1:1로 혼합) 10g을 40mL의 에탄올에 녹인 용액을 PEG400 20g에 제니스테인 2g을 녹인 용액과 혼합하였다. 0.5% Polyvinyl alcohol 수용액 100mL에 교반하면서 상기 용액을 서서히 첨가하였다. 에탄올 용매가 증발하게 하기 위해 일정시간 동안 교반하면서 방치한 후, 잔여 에탄올을 rotary evaporator를 이용하여 제거하여, 제니스테인 함량이 2%가 되도록 용액을 제조하였다. 제조된 용액을 filtering 하여 석출된 제니스테인을 제거하였다.

[75] Liquid chromatography로 분석한 결과, 제니스테인의 함량은 1.9%로 확인 되었으며, Particle size analyzer (Malvern Zetasizer 2000)TM로 분석한 결과 마이크로파티클의 평균 크기는 150nm 이었다.

[76]

[77] <제니스테인 또는 제니스테인 마이크로파티클이 함유된 마이크로니들의 제조>

[78] 하기 표 3과 같이, 제니스테인 (solution 형태로 첨가됨) 또는 제니스테인 마이크로파티클이 함유된 마이크로니들을 제조하였다.

[79] [표3]

	G-S MN(중량%)	G-MP MN(중량%)
oligo-HA	6	6
Na-CMC	6	6
Trehalose	10	10
Glycerin	5	5
HCO-40	0.2	0.2
Genistein-DPG solution (5%)	1.0	-
Genisteinmicroparticle (2%)	-	2.5
water	To 100	To 100

[80]

[81] 구체적으로 제니스테인(G-S MN)이 함침된 용해성(soluble) 마이크로니들은 다음과 같이 제조하였다. Oligo-HA(Hyaluronic acid), Na-CMC(Sodium carboxymethyl cellulose) 및 Trehalose를 정제수에 용해한 후 Glycerin, HCO-40 및 제니스테인-DPG solution을 첨가하여 용액을 제조하였다. 제조한 제니스테인 용액을 실리콘 마이크로니들 mold에 casting 한 후, 3000rpm에서 10분간 centrifugation 하여 미세 mold에 액을 충전하였다. 용액 충전 후 건조 오븐(70°C)에서 3시간 동안 건조하고, 접착 필름을 이용하여 마이크로니들을 silicone mold로부터 분리해 내었다.

[82] 구체적으로 제니스테인 마이크로파티클(G-MP MN)이 함침된 용해성(soluble) 마이크로니들은 다음과 같이 제조하였다. Oligo-HA(Hyaluronic acid), Na-CMC(Sodium carboxymethyl cellulose) 및 Trehalose를 정제수에 용해한 후 Glycerin, HCO-40 및 제니스테인 마이크로파티클(제니스테인 2%)을 첨가하여 용액을 제조하였다. 제조한 용액을 silicone microneedle mold에 casting 한 후, 3000rpm에서 10분간 centrifugation 하여 미세 mold에 액을 충전하였다. 용액 충전 후 건조 오븐(70°C)에서 3시간동안 건조하고, 접착 필름을 이용하여 마이크로니들을 silicone mold로부터 분리해 내었다.

[83]

[84] <제니스테인 방출 거동>

[85] 돼지 피부를 장착한 Franz diffusion cell을 이용하여 위에서 제조한 마이크로니들로부터의 제니스테인 방출을 평가하였다 (도 2 참조). 수용액(acceptor solution)으로는 30 중량%의 DPG가 함유된 PBS 용액을 사용하였다.

[86] 즉, Franz diffusion cell을 이용하여, 시간에 따른 돼지피부 조직 및 acceptor solution의 제니스테인 함량을 Liquid Chromatography를 이용하여 측정하였다.

돼지피부에 제니스테인 혹은 제니스테인 마이크로파티클이 함침된 마이크로니들을 부착하여 마이크로니들이 돼지 피부 내에 침투하여 녹게 한 후 (부착 시간: 2시간, 온도: 32°C) 마이크로니들을 제거하였다. 마이크로니들에 의해 제니스테인이 흡수된 돼지 피부를 franz diffusion cell에 넣어, 제니스테인이 시간에 따라 돼지 피부에서 Acceptor solution으로 방출되는 거동을 확인하였다. 그 결과를 도 6에 나타내었다.

- [87] 도 6에 나타나는 바와 같이, Genistein solution이 함침된 Microneedle에 의해 Genistein이 침투된 돼지 피부는 시간에 따라 돼지 피부내 Genistein 함량에 변화가 없으며, Acceptor solution의 Genistein 함량은 거의 검출되지 않는 반면에, Genistein microparticle이 함침된 Microneedle에 의해 Genistein이 침투된 돼지피부는 돼지 피부내 Genistein 함량이 서서히 감소하며, Acceptor solution에서도 서서히 증가함을 확인하였다. 이는, Genistein solution이 함침된 Microneedle의 경우 Genistein 침전된 결정 형태로 존재하여, 피부내에서 Genistein이 흡수 되지 않기 때문이며, 반면에 Microneedle에 의해 Genistein Microparticle이 함침된 경우에는 Microparticle에서 Genistein이 무정형 상태로 방출되기 때문이다.

[88]

[89] <주름 개선 효과>

- [90] Genistein solution이 함침된 Microneedle(G-S Microneedle)과 Genistein Microparticle이 함침된 Microneedle(G-MP Microneedle)을 눈가 주름에 12주간 매일 처리한 후 주름 개선 정도를 평가하였다. 주름 개선 정도를 실리콘 모사판(silicone replica) 및 주름 영상 분석 방법으로 통해 확인하였다 (N=20). 그 결과를 도 7에 나타내었다.

- [91] 본 발명에 따른 Genistein solution이 함침된 Microneedle에 비해 Genistein Microparticle이 함침된 Microneedle에서 3배 이상 우수한 개선효과를 보였으며, 이는 난용성 약물인 Genistein이 Microneedle에 의해 피부내로 침투된 Microparticle로부터 방출됨으로서, 효과가 높게 나타난 것을 확인하였다.

산업상 이용가능성

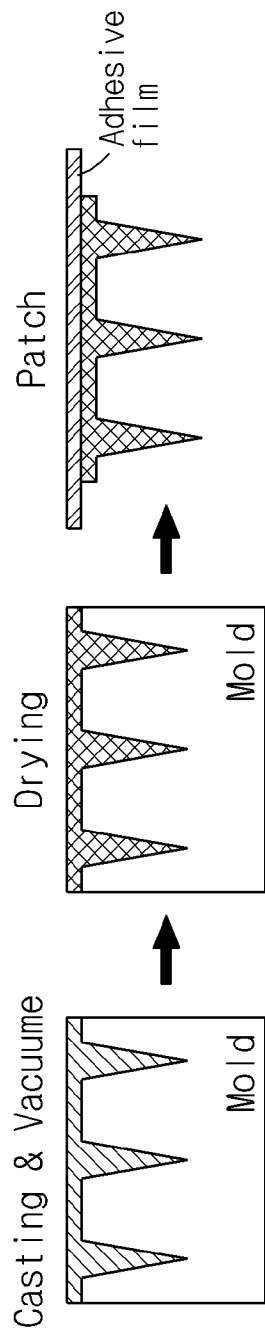
- [92] 본 발명은 피부 주름 개선을 위한 화장품, 약학 용도로 이용될 수 있다.
 [93] 본 발명의 마이크로니들은 우수한 피부 주름 감소 효과를 기대할 수 있다.

청구범위

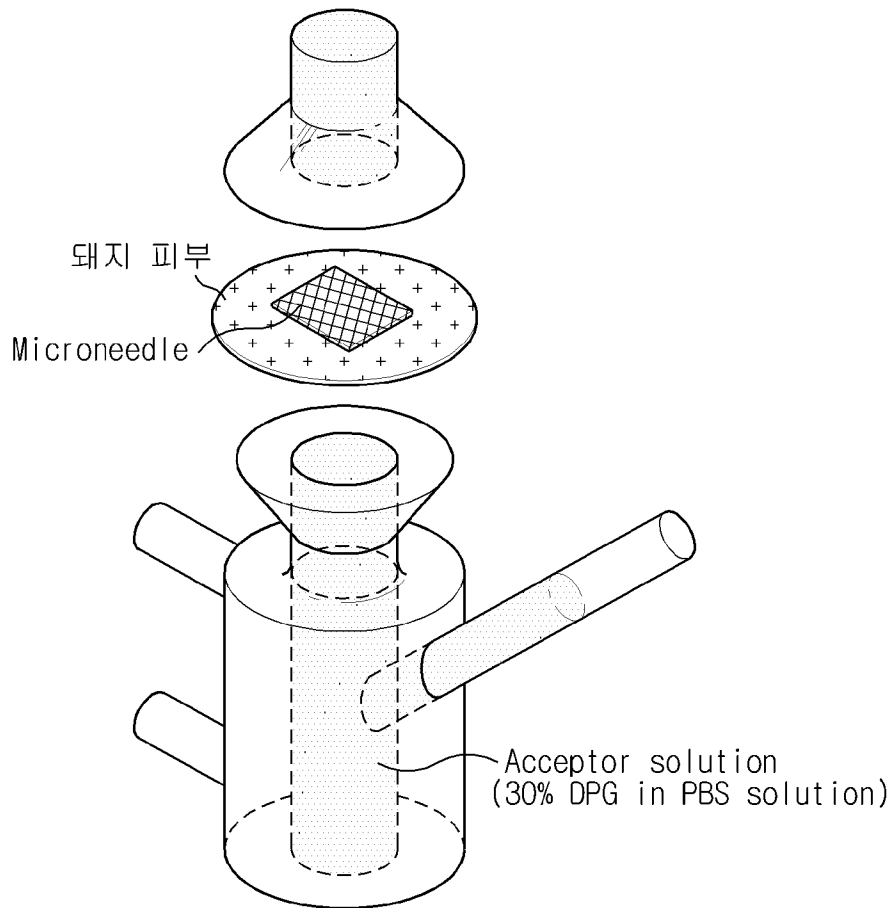
- [청구항 1] 난용성 화합물이 함유된 마이크로파티클을 포함하는 마이크로니들.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 난용성 화합물은 난용성 페놀 화합물 또는 난용성 이소플라본인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 난용성 화합물은 pH7, 25°C 물에서의 용해도가 1mg/ml 이하인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 4] 제2항에 있어서, 상기 난용성 페놀 화합물은 파에오놀(paeonol), 크리소파놀(chrysophanol), 마이코페놀산(mycophenolic acid), 테트라부틸 에틸리덴비스페놀(tetrabutyl ethylidenebisphenol), 또는 이의 유도체 중에서 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 난용성 페놀 화합물은 파에오놀 또는 이의 유도체인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 6] 제2항에 있어서, 상기 난용성 이소플라본은 글리시테인(glycitein), 쿠커비타신(cucurbitacins), 커비타신(curbitacin), 프랑게니딘(Prangenidin), 제니스테인(genistein), 다이드제인(daidzein) 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 난용성 이소플라본은 글리시테인(glycitein), 제니스테인(genistein), 다이드제인(daidzein) 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 마이크로니들을 형성하는 물질은 피부 내에서 용해되며, 상기 마이크로파티클은 소수성 코어를 형성하는 고분자를 포함하고 있는 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 마이크로니들을 형성하는 물질은 히알루로닉산(Hyaluronic acid), 소듐-카르복시메틸 셀룰로오스(Na-CMC, Sodium carboxymethyl cellulose), 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올(Poly vinyl alcohol), 폴리비닐피롤리돈(Poly vinyl pyrrolidone), 당류 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 10] 제8항에 있어서, 상기 마이크로니들은 마이크로니들을 형성하는 물질 이외에 가소제(plasticizer)를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 11] 제8항에 있어서, 상기 소수성 코어를 형성하는 고분자는 폴리(락타이드), 폴리(글리코라이드), 폴리(락타이드-코-글리코라이드), 폴리아나하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리에테르에스테르, 폴리카프로락톤, 모노-메톡시 폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤(MPEG-PCL), 폴리에스테르아마이드, 폴리(뷰티릭 산), 폴리(발레릭 산), 폴리우레탄, 폴리아크릴레이트, 에틸렌-비닐아세테이트 중합체, 아크릴

- 치환 셀룰로오스 아세테이트, 비-분해성 폴리우레탄, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 폴루오라이드, 폴리(비닐 이미다졸), 클로로설포네이트 폴리올레핀(chlorosulphonate polyolefins), 폴리에틸렌 옥사이드, 또는 이들의 공중합체, 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 12] 제8항에 있어서, 상기 소수성 코어를 형성하는 고분자는 폴리(락타이드), 폴리(글리코라이드), 및 폴리(락타이드-코-글리코라이드) 중 어느 하나 이상과 모노-메톡시 폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 (MPEG-PCL)의 혼합물인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 13] 제1항에 있어서, 상기 마이크로파티클은 매트릭스 타입 또는 레저보어 타입인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 14] 제1항에 있어서, 상기 마이크로파티클의 직경은 0.01 내지 10 μm 인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 15] (S1) 소수성 코어를 형성하는 고분자를 이용하여 난용성 화합물이 함유된 마이크로파티클을 제조하는 단계; 및
(S2) 피부 내 용해성 물질을 이용하여 상기 마이크로파티클을 함유하는 마이크로니들을 제조하는 단계를 포함하는, 난용성 화합물 함유 마이크로니들의 제조 방법.
- [청구항 16] 제15항에 있어서, 상기 난용성 화합물은 pH7, 25°C 물에서의 용해도가 1mg/ml 이하인 것을 특징으로 하는 마이크로니들의 제조방법.
- [청구항 17] 제15항에 있어서, 상기 난용성 화합물은 난용성 페놀 화합물이며, 상기 난용성 페놀 화합물은 파에오놀(paconol), 크리소파놀(chrysophanol), 마이코페놀산(mycophenolic acid), 테트라부틸 에틸리덴비스페놀(tetrabutyl ethylidenebisphenol), 또는 이의 유도체 중에서 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 마이크로니들의 제조방법.
- [청구항 18] 제15항에 있어서, 상기 난용성 화합물은 난용성 이소플라본이며, 상기 난용성 이소플라본은 글리시테인(glycitein), 쿠거비타신(cucurbitacins), 커비타신(curbitacin), 프랑게니딘(Prangenidin), 제니스테인(genistein), 다이드제인(daidzein) 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 마이크로니들의 제조방법.
- [청구항 19] 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 마이크로니들을 이용하여 pH7, 25°C 물에서의 용해도가 1mg/ml 이하인 난용성 화합물을 피부 내로 전달하여 피부 주름을 개선하는 것을 특징으로 하는, 난용성 화합물의 피부 투여 방법.
- [청구항 20] 난용성 화합물이 함유된 마이크로파티클을 포함하는 마이크로니들의 피부 주름 개선 용도.

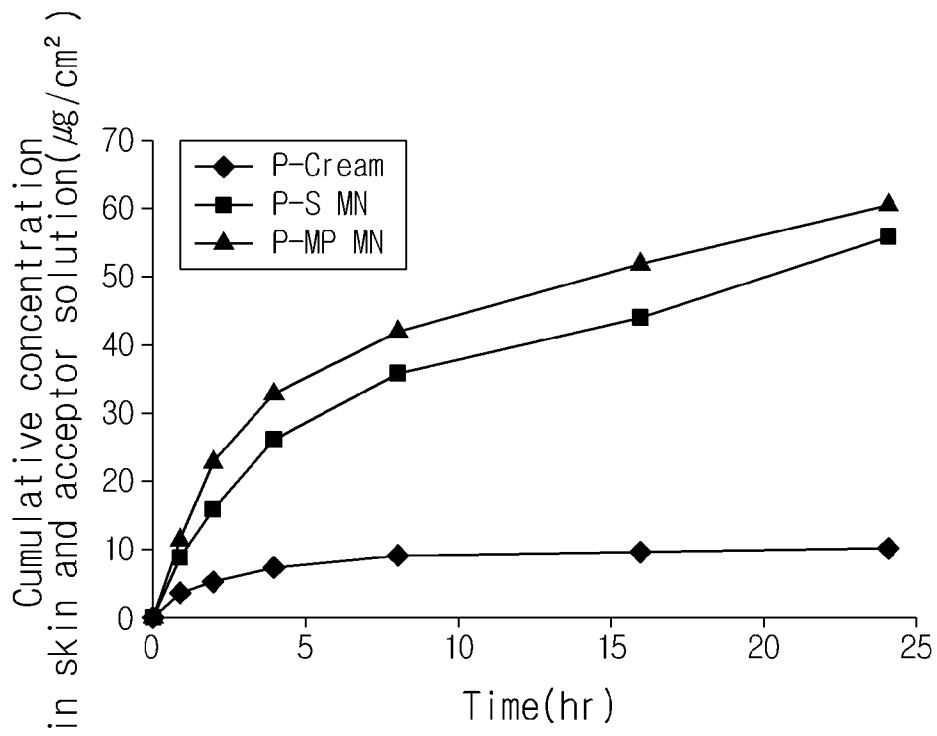
[E1]



[도2]

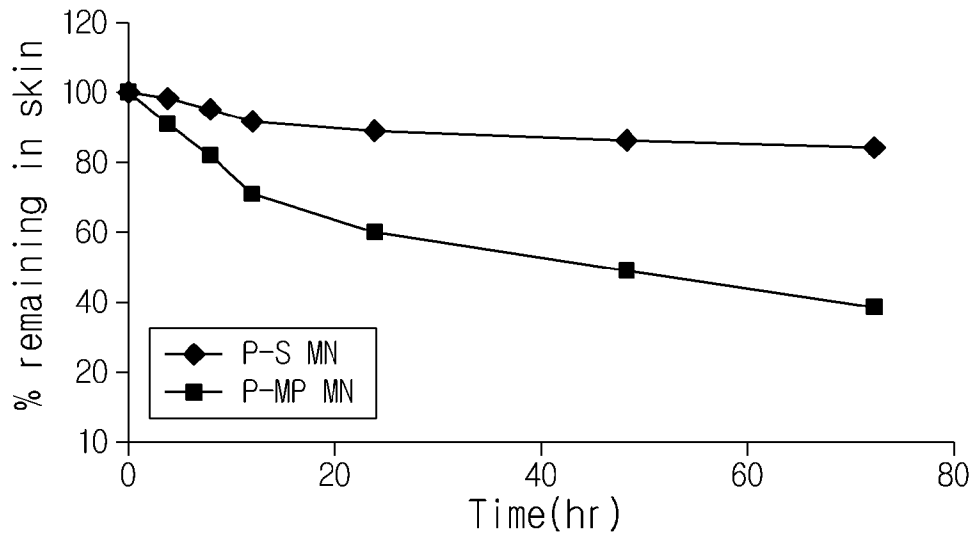


[도3]

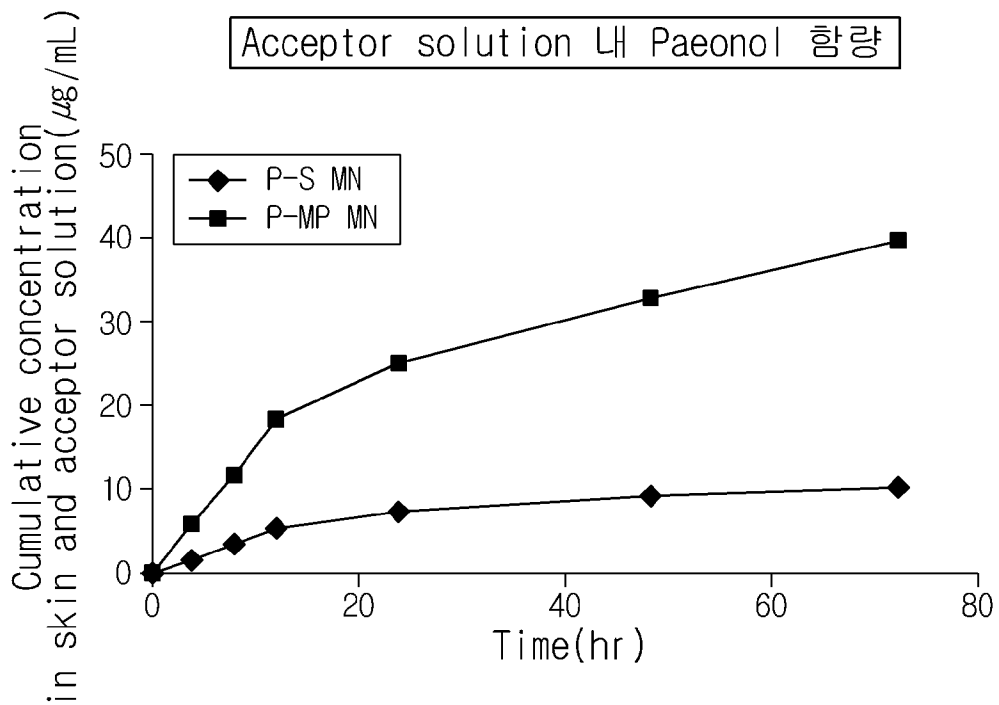


[도4]

돼지 피부에 잔존하는 Paeonol 함량

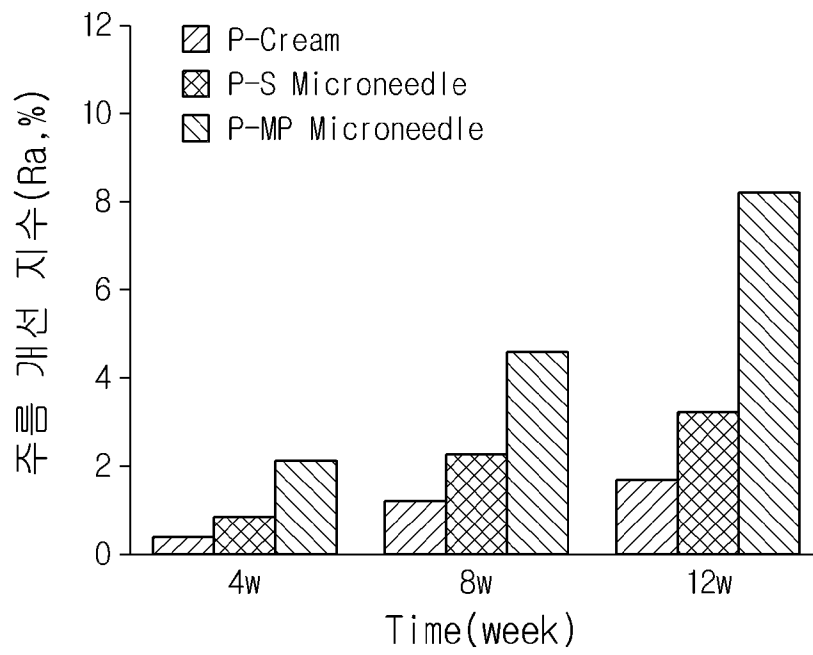


Acceptor solution 내 Paeonol 함량



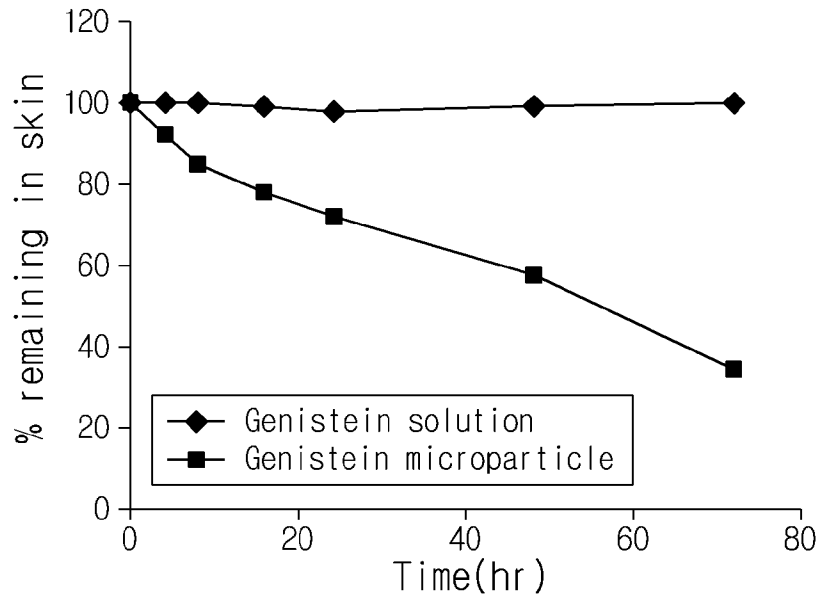
[도5]

주름 개선 인체 적용 시험 평가(N=20, p<0.05)

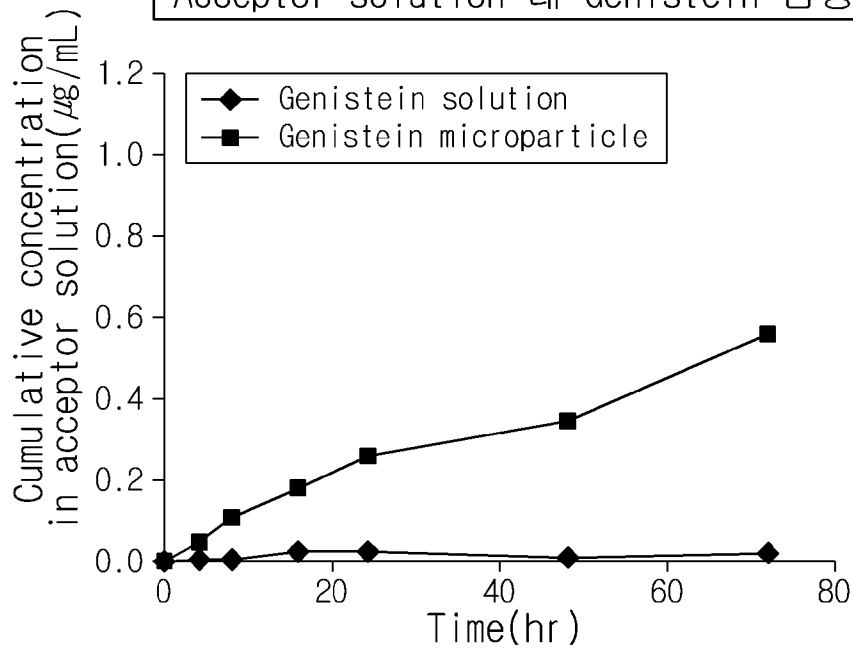


[도6]

돼지 피부에 잔존하는 Genistein 함량

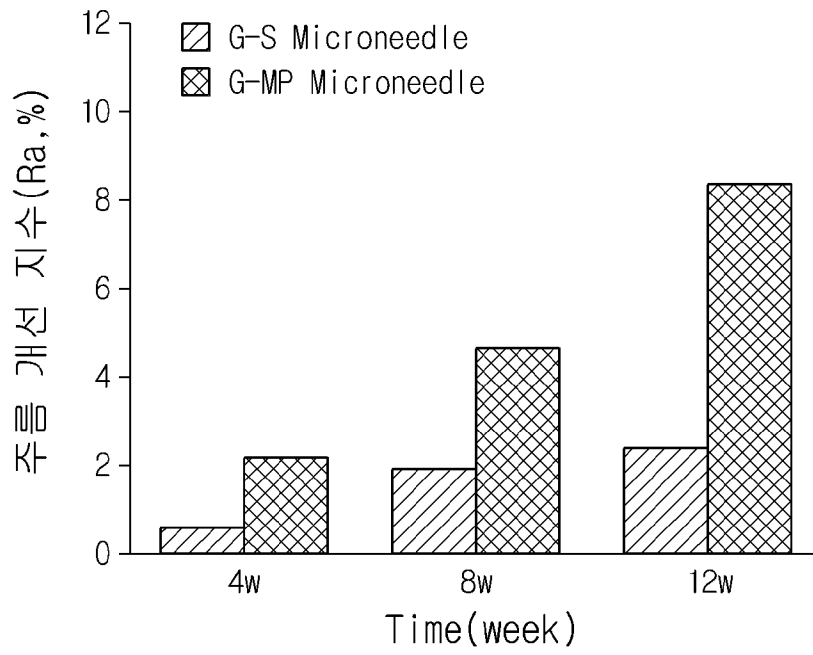


Acceptor solution 내 Genistein 함량



[도7]

주름 개선 인체 적용 시험 평가(N=20, p<0.05)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/003598

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/70(2006.01)i, A61K 8/02(2006.01)i, A61K 8/35(2006.01)i, A61K 31/352(2006.01)i, A61M 37/00(2006.01)i, A61K 31/122(2006.01)i, A61K 8/49(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/70; A61L 31/04; A61K 9/00; B82B 3/00; A61M 5/158; A61K 9/10; A61M 37/00; A61K 39/00; A61K 9/127; A61K 9/16; A61K 8/02; A61K 8/35; A61K 31/352; A61K 31/122; A61K 8/49

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: poorly water-soluble compound, micro particle, microneedle, hydrophobic core, phenol compound, isoflavone, polylactide, hyaluronic acid

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2010-0037389 A (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) 09 April 2010 See abstract; paragraphs [0006], [0012], [0037]-[0039], [0072]; claims 1, 2, 4, 11, 22; and figures 6, 7.	1-18,20
A	KR 10-2008-0050580 A (THERAJECT, INC. et al.) 09 June 2008 See the entire document.	1-18,20
A	KR 10-2004-0062379 A (TAEPYEONGYANG CORPORATION) 07 July 2004 See the entire document.	1-18,20
A	KR 10-2010-0134237 A (NURIMWELLNESS CO.) 23 December 2010 See the entire document.	1-18,20
A	KR 10-2014-0125364 A (COSMED PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 28 October 2014 See the entire document.	1-18,20



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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 SEPTEMBER 2016 (05.09.2016)

Date of mailing of the international search report

05 SEPTEMBER 2016 (05.09.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **19**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 19 includes a method for treatment of the human body by therapy, and thus pertains to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/003598

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2010-0037389 A	09/04/2010	CN 102238943 A	09/11/2011
		JP 2012-504160 A	16/02/2012
		US 2011-0177139 A1	21/07/2011
		WO 2010-039007 A2	08/04/2010
		WO 2010-039007 A3	22/07/2010
KR 10-2008-0050580 A	09/06/2008	AU 2006-287603 A1	15/03/2007
		AU 2006-287603 B2	10/05/2012
		CA 2629393 A1	15/03/2007
		CA 2629393 C	10/06/2014
		CN 101687094 A	31/03/2010
		CN 101687094 B	26/09/2012
		EP 1940459 A2	09/07/2008
		EP 1940459 B1	09/04/2014
		JP 2009-507573 A	26/02/2009
		JP 2012-110726 A	14/06/2012
		JP 2013-027742 A	07/02/2013
		JP 5161776 B2	13/03/2013
		KR 10-1264334 B1	14/05/2013
		WO 2007-030477 A2	15/03/2007
		WO 2007-030477 A3	28/05/2009
KR 10-2004-0062379 A	07/07/2004	CN 100539988 C	16/09/2009
		CN 1812764 A	02/08/2006
		JP 2007-520576 A	26/07/2007
		JP 4939936 B2	30/05/2012
		KR 10-0551989 B1	20/02/2006
		KR 10-0967113 B1	05/07/2010
		KR 10-1054728 B1	05/08/2011
		KR 10-1054731 B1	05/08/2011
WO 2005-000258 A1	06/01/2005		
KR 10-2010-0134237 A	23/12/2010	WO 2010-147303 A2	23/12/2010
		WO 2010-147303 A3	03/03/2011
KR 10-2014-0125364 A	28/10/2014	AU 2013-219321 A1	18/09/2014
		AU 2013-219321 A8	23/10/2014
		CA 2864388 A1	22/08/2013
		CN 104066475 A	24/09/2014
		EP 2815784 A1	24/12/2014
		JP 2013-189432 A	26/09/2013
		JP 5472770 B2	16/04/2014
		US 2014-0371713 A1	18/12/2014
WO 2013-122160 A1	22/08/2013		

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/70(2006.01)i, A61K 8/02(2006.01)i, A61K 8/35(2006.01)i, A61K 31/352(2006.01)i, A61M 37/00(2006.01)i, A61K 31/122(2006.01)i, A61K 8/49(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/70; A61L 31/04; A61K 9/00; B82B 3/00; A61M 5/158; A61K 9/10; A61M 37/00; A61K 39/00; A61K 9/127; A61K 9/16; A61K 8/02; A61K 8/35; A61K 31/352; A61K 31/122; A61K 8/49

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: 난용성 화합물, 마이크로파티클, 마이크로니들, 소수성 코어, 페놀 화합물, 이소플라본, 폴리락타이드, 히알루론산

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2010-0037389 A (연세대학교 산학협력단) 2010.04.09 요약; 단락 [0006], [0012], [0037]-[0039], [0072]; 청구항 1, 2, 4, 11, 22; 및 도면 6, 7 참조.	1-18, 20
A	KR 10-2008-0050580 A (테라젝트, 인코포레이티드 등) 2008.06.09 문헌 전체 참조.	1-18, 20
A	KR 10-2004-0062379 A (주식회사 태평양) 2004.07.07 문헌 전체 참조.	1-18, 20
A	KR 10-2010-0134237 A (주식회사 누리엠헬니스) 2010.12.23. 문헌 전체 참조.	1-18, 20
A	KR 10-2014-0125364 A (코스메드 파마소티컬 씨오 켄 엘티디) 2014.10.28 문헌 전체 참조.	1-18, 20

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2016년 09월 05일 (05.09.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 09월 05일 (05.09.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



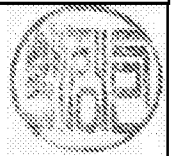
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

박정민

전화번호 +82-42-481-3516



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

- 1. 청구항: 19
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제19항은 치료에 의한 사람의 처치방법을 포함하고 있으므로 PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(i v)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
- 2. 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
- 3. 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

- 1. 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
- 2. 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
- 3. 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
- 4. 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2010-0037389 A	2010/04/09	CN 102238943 A JP 2012-504160 A US 2011-0177139 A1 WO 2010-039007 A2 WO 2010-039007 A3	2011/11/09 2012/02/16 2011/07/21 2010/04/08 2010/07/22
KR 10-2008-0050580 A	2008/06/09	AU 2006-287603 A1 AU 2006-287603 B2 CA 2629393 A1 CA 2629393 C CN 101687094 A CN 101687094 B EP 1940459 A2 EP 1940459 B1 JP 2009-507573 A JP 2012-110726 A JP 2013-027742 A JP 5161776 B2 KR 10-1264334 B1 WO 2007-030477 A2 WO 2007-030477 A3	2007/03/15 2012/05/10 2007/03/15 2014/06/10 2010/03/31 2012/09/26 2008/07/09 2014/04/09 2009/02/26 2012/06/14 2013/02/07 2013/03/13 2013/05/14 2007/03/15 2009/05/28
KR 10-2004-0062379 A	2004/07/07	CN 100539988 C CN 1812764 A JP 2007-520576 A JP 4939936 B2 KR 10-0551989 B1 KR 10-0967113 B1 KR 10-1054728 B1 KR 10-1054731 B1 WO 2005-000258 A1	2009/09/16 2006/08/02 2007/07/26 2012/05/30 2006/02/20 2010/07/05 2011/08/05 2011/08/05 2005/01/06
KR 10-2010-0134237 A	2010/12/23	WO 2010-147303 A2 WO 2010-147303 A3	2010/12/23 2011/03/03
KR 10-2014-0125364 A	2014/10/28	AU 2013-219321 A1 AU 2013-219321 A8 CA 2864388 A1 CN 104066475 A EP 2815784 A1 JP 2013-189432 A JP 5472770 B2 US 2014-0371713 A1 WO 2013-122160 A1	2014/09/18 2014/10/23 2013/08/22 2014/09/24 2014/12/24 2013/09/26 2014/04/16 2014/12/18 2013/08/22