

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일
2019년 8월 22일 (22.08.2019) WIPO | PCT

WO 2019/160306 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 9/00 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2019/001717

(22) 국제출원일:

2019년 2월 13일 (13.02.2019)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2018-0017510 2018년 2월 13일 (13.02.2018) KR

(71) 출원인: 서강대학교 산학협력단 (SOGANG UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) [KR/KR]; 04107 서울시 마포구 백범로 35 서강대학교, Seoul (KR).

(72) 발명자: 김현철 (KIM, Hyuncheol); 07344 서울시 영등포구 63로 7 B-501, Seoul (KR). 이현주 (LEE, Hyun-joo); 01738 서울시 노원구 한글비석로8길 20 104-1306, Seoul (KR). 박대인 (PARK, Daein); 06762 서울시 서초구 바우포로7길 11 106-213, Seoul (KR). 박수현 (PARK, Suhyun); 04106 서울시 마포구 고산18길 6, Seoul (KR).

(74) 대리인: 이준혁 (LEE, Junhyek); 13493 경기도 성남시 분당구 판교역로230 삼환하이텍스 B-419, Gyeonggi-do (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, 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))

— 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(54) Title: DRUG DELIVERY IMPLANT FOR TREATING EYE DISEASES, AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭: 안질환 치료용 약물 전달 임플란트 및 이의 제조방법

(57) Abstract: The present invention provides a sustained-release implant for treating eye diseases, having a predetermined size of a three-dimensional shape since albumin nanoparticles containing a drug for treating eye diseases are freeze-dried, compressed and coated. The implant of the present invention can have a predetermined mechanical strength since a nanoparticle powder is compressed, and can also gradually decompose, because of the characteristic surface of a frozen and compressed structure, from the surface to the center thereof. In addition, since the implant of the present invention is coated with a polymer, the mechanical strength of the implant can be further improved, and since a coated polymer material is first decomposed even if the implant is located within the eyeball for a long time, the decomposition of the albumin nanoparticles and a drug release speed can be delayed. Additionally, albumin molecules are gradually released and delivered to ocular tissue and, particularly, to the retina by the decomposition of the nanoparticles in the implant of the present invention, and thus effects (of albumin molecules themselves) such as the protection of nervous tissue and the delay of the death thereof can also be expected.

(57) 요약서: 본 발명은 안질환 치료용 약물을 함유하는 알부민 나노입자가 동결 건조, 압착 및 코팅되어 소정 크기의 입체 형상을 갖는 안질환 치료용 서방성 임플란트를 제공한다. 본 발명의 임플란트는 나노입자 파우더들이 압착되어 소정의 기계적 강도를 가질 수 있을 뿐 아니라 동결 압착된 구조체의 특성상 표면에서부터 중심부로 서서히 분해될 수 있다. 또한, 본 발명의 임플란트는 중합성 고분자로 코팅되어 있어 임플란트의 기계적 강도를 더욱 높일 수 있으며, 안구 내에 장시간 위치하여도 코팅된 고분자 물질이 우선적으로 분해되므로 알부민 나노입자의 분해와 약물 방출 속도를 지연시킬 수 있다. 또한, 본 발명의 임플란트는 나노입자의 분해로 인해 알부민 분자가 점차적으로 안구 조직 특히 망막으로 방출 전달되어 신경조직 보호 및 사멸을 지연하는등의 (알부민 분자 자체) 효과도 기대할 수 있다.



WO 2019/160306 A1

명세서

발명의 명칭: 안질환 치료용 약물 전달 임플란트 및 이의 제조방법 기술분야

- [1] 본 발명은 안질환 치료용 약물 전달 임플란트 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 약물을 함유하는 알부민 나노입자를 냉동, 동결 건조, 압착 및 코팅하여 안구 내에서 형상을 장기간 유지하면서 약물을 천천히 방출할 수 있는 약물 전달 임플란트 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 안구 질환 또는 상태를 치료하는데 있어서 일차적인 문제점은 약물 또는 다른 치료학적 제제와 같은 활성 성분을 필요한 기간 동안 치료학적으로 효과적인 안내 농도로 눈 안으로 도입하는 것이다.
- [3] 안구는 느린 혈액 순환을 갖는 밀폐된 기관으로서, 수용성층과 지용성층이 차례로 겹쳐있는 특이적인 각막 구조, Aqueous humor의 빠른 turn-over rate, 그리고 긴 전달거리로 인하여 국소 점안된 약물의 1% 미만만이 망막에 도달하는 것으로 알려져 있다. 이와 같이, 안구 내에 국소 점안으로는 치료에 효과적인 양의 약물을 투입하기는 사실상 어려운데, 이를 해결하기 위해, 높은 농도의 약물을 혈관에 주입하는 것도 기타 기관에 심각한 부작용을 야기하는 문제점이 있었다.
- [4] 또한, 현재, 망막 치료에 가장 효과적이라고 알려져 있는 유리체강 내 주사 (Intravitreal Injection)가 실시되고 있다. 하지만, 이러한 유리체강내 주사법으로 주입된 약물은 빠른 속도로 눈 밖으로 빠져 나가기 때문에 짧은 반감기를 보여 주고, 결과적으로 일정한 약물 농도를 유지하기 위해서는 반복적인 처치가 요구되는 문제점이 제기되었다.
- [5] 이러한 문제점을 해결하려는 노력이 제어된 양의 원하는 활성 성분을 수일, 수주 또는 수개월까지 지속적으로 방출할 수 있으며 눈 안에 삽입할 수 있는 임플란트의 발달을 가져왔다. 이러한 많은 장치들이 이미 보고되었다. 예를 들어, 미국 특허 5,164,188은 약물을 포함하는 생침식성 임플란트를 맥락막 위 공간 또는 눈의평면부(pars plana)에 도입하여 안 상태를 치료하는 방법을 개시한다. 또한, 미국 등록특허 7658364는 듀얼모드를 사용하여 약물방출량을 조절하고 있다. 이러한, 종래 기술들은 생분해성 고분자 용액에 약물을 혼합하고 이를 경화 건조시켜 약물을 고분자막에 가둔 임플란트 구조를 제시하고 있으나, 이러한 종래 기술에 의한 임플란트는 약물을 담지하는 생분해성 고분자가 안구 내에서 서서히 용해되지 못하고 급격히 분해되는 경향이 있어 약물 방출량 조절에 어려움이 있었다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명은 안구 내에 위치하여도 쉽게 분해되지 않고 장기간 약물을 서서히 방출할 수 있는 임플란트를 제공하는 것이다.
- [7] 본 발명은 약물 투약 횟수를 획기적으로 줄일 수 있는 약물 전달 시스템 (임플란트)을 제공하는 것이다.
- [8] 본 발명은 생체 친화적인 알부민으로 만들어진 알부민 나노입자를 이용한 임플란트를 제공하는 것이다.
- [9] 본 발명은 알부민 나노입자를 이용한 임플란트를 생체적합성 고분자로 코팅하여 기계적 강도를 확보할 뿐 아니라 약물의 방출 속도를 조절하는 것이다.
- [10] 본 발명은 삽입 위치 및 약물 종류를 달리할 수 있는 안구에 삽입 가능한 약물 함유 알부민 나노입자 기반 임플란트를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [11] 본 발명의 하나의 양상은
- [12] 약물을 함유하는 알부민 나노입자를 제조하는 단계 ;
- [13] 상기 나노입자를 급속 냉동 및 동결 건조시키는 단계 ;
- [14] 상기 동결 건조된 나노입자 파우더를 압착시켜 임플란트를 제조하는 단계를 포함하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법에 관련된다.
- [15] 다른 양상에서, 본 발명은 안질환 치료용 임플란트로서,
- [16] 상기 임플란트는 안질환 치료용 약물을 가두어 저장하는 알부민 파우더가 압착 및 생체 적합성 고분자로 코팅된 것이고, 상기 알부민 파우더는 복수개의 상기 알부민 나노입자들이 동결건조된 고상의 입자인 안질환 치료용 서방성 임플란트에 관련된다.

발명의 효과

- [17] 본 발명은 안질환 치료용 약물을 함유하는 알부민 나노입자가 동결 건조, 압착 및 코팅되어 소정 크기의 입체 형상을 갖는 안질환 치료용 서방성 임플란트를 제공한다.
- [18] 본 발명의 임플란트는 나노입자 파우더들이 압착되어 소정의 기계적 강도를 가질 수 있을 뿐 아니라 동결 압착된 구조체의 특성상 표면에서부터 중심부로 서서히 분해될 수 있다. 또한, 본 발명의 임플란트는 중합성 고분자로 코팅되어 있어 임플란트의 기계적 강도를 더욱 높일 수 있으며, 안구 내에 장시간 위치하여도 코팅된 고분자 물질이 우선적으로 분해되므로 알부민 나노입자의 분해와 약물 방출 속도를 지연시킬 수 있다.
- [19] 또한, 본 발명의 임플란트는 구조체를 형성하는 알부민 나노입자들이 각각 약물을 함유하고 있으므로 깊이나 길이에 따라 담지된 약물 함량이 일정하게 유지 될 수 있다. 결과적으로 본 발명의 임플란트는 안구 내에서 급격히 소실되지 않고 표면에서부터 중심 방향으로 임플란트를 구성하는 나노입자의 분해와 함께 약물도 서서히 방출될 수 있다.
- [20] 또한, 본 발명의 임플란트는 나노입자의 분해로 인해 알부민 분자가

점차적으로 안구 조직 특히 망막으로 방출 전달되어 신경조직 보호 및 사멸 지연 등의 (알부민 분자 자체) 효과도 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [21] 도 1은 본 발명의 임플란트를 제조하는 과정을 도시한 것이다.
- [22] 도 2는 약물을 담지한 알부민 나노입자 사이즈를 보여주는 데이터
- [23] 도 3는 제조된 알부민 나노입자의 SEM 사진이다.
- [24] 도 4는 약물을 담지한 알부민 나노입자를 가지고 압착하여 만든 코팅 이전 임플란트이다.
- [25] 도 5는 약물을 담지한 알부민 나노입자를 가지고 압착하여 만든 acrylated chitosan 으로 코팅된 임플란트이다.
- [26] 도 6은 acrylated 키토산으로 코팅 전, 후 임플란트의 표면 SEM 이미지이다.
- [27] 도 7은 acrylated 키토산 코팅 유무에 따른 약물 방출 실험 결과이다.
- [28] 도 8은 In vitro release 가 끝난 후 acrylated 키토산 코팅 유무에 따른 임플란트의 분해 정도 이미지이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [29] 본 발명은 하기의 설명에 의하여 모두 달성될 수 있다. 하기의 설명은 본 발명의 바람직한 구체 예를 기술하는 것으로 이해되어야 하며, 본 발명이 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.
- [30] 도 1은 본 발명의 임플란트를 제조하는 과정을 도시한 것이다. 도 1을 참고하면, 본 발명은 약물을 담지한 알부민 나노입자 제조 단계, 동결 건조 단계, 압착 단계를 포함한다. 본 발명의 방법은 제조된 임플란트의 표면을 고분자로 코팅하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [31] 상기 알부민 나노입자 제조단계는 안과 질환 치료용 약물을 함유하는 알부민 나노입자를 제조하는 단계이다.
- [32] 상기 약물로는 국소 전달에 적절한 임의의 안과용으로 허용되는 약제학적 활성 제제를 포함한다. 예를 들면, 상기 약물로는 항녹내장 제제; 항녹내장제제의 혼합물; 항산화제; 영양 보조제; 스테로이드성 및 비스테로이드성 항염증 제제, 또한, 당뇨 황반 부종의 치료를 위한 약물; 혈관생성 억제제 및 영양보조제, 또한, ARDM의 치료를 위한 약물; 헤르페스 감염 및 CNV 안구 감염의 치료를 위한 약물; 대사길항물질 및 섬유소 용해제를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [33] 좀 더 구체적으로, 망막 질환 치료약물로는 덱사메타손 (dexamethasone), 트리아시롤론 (triamcinolone acetonide)과 같은 스테로이드 계열 약물과 녹내장 치료약물로는 브리모니딘 (brimonidine, 이하 Br), 에피네프린, 디피베프린, GLC756, SJA6017, creatine, α -lipoic acid, nicotinamide, epigallocatechin-gallate (EGCG)가 또는 라타노프로스트일 수 있다.
- [34] 상기 알부민 나노입자 제조방법은 공지된 방법을 제한 없이 사용할 수 있다. 예를 들면, 상기 알부민 나노입자는 에멀전 방식과 알코올 (에탄올) 적정 방식을

사용할 수 있으며, 바람직하게는 상기 알부민 나노입자는 oil in water 에멀전 방식으로 제조할 수 있다.

- [35] 에멀전 방식으로 알부민 나노입자를 제조하는 방법은
- [36] 알부민을 물에 용해시키고, 소수성 약물을 유기용매에 각각 용해시키는 단계, 상기 두 개의 용액을 혼합하여 에멀전을 형성시키는 단계 및 상기 용액으로부터 생성된 알부민 나노입자를 분리시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [37] 알부민 나노입자 제조단계는 알부민을 물에 10~100mg/ml, 바람직하게는 10~60mg/ml, 소수성 약물을 유기용매에 1~20mg/200 μ l, 바람직하게는 1~10mg/200 μ l 용해하여 사용할 수 있다.
- [38] 상기 방법은 알부민에 티올기를 도입하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 알부민을 물에 용해시킨 다음, 티올기 함유 물질(예를 들면, 2-Iminothiolane hydrochloride)을 첨가하여 반응할 수 있다. 알부민이 에멀전을 형성하는 과정에서 알부민 표면의 티올기끼리 서로 crosslinking 되어 보다 안정적인 알부민 나노 입자를 제조할 수 있다.
- [39] 상기 방법은 티올기를 도입된 알부민 수용액에 소수성 약물을 도입 후 친수성과 소수성 혼합 용액의 계층에 초음파로 강한 힘을 주면 소수성의 물질이 분산되는데 약물이 소수성이기에 약물이 알부민으로 안으로 도입되고 알부민이 바깥에 위치하는 형태의 나노입자가 Suspension된 용액을 얻는다.
- [40] 상기 방법은 원심 분리를 통해 상기 용액으로부터 알부민 나노입자를 분리할 수 있다.
- [41] 한편, 상기 알부민 나노입자 제조단계는 친수성인 알부민 용액과 소수성 약물 용액의 계층층에 힘을 초음파를 가해 혼합하는 단계, 상기 혼합물에 알코올류(특히, 에탄올)를 적하시키는 단계 및 생성된 알부민 나노입자를 분리시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [42] 상기 혼합 단계는 알부민을 물에 녹인 후 여기에 약물을 주입하여 혼합물을 제조한다.
- [43] 예를 들면, 상기 혼합단계는 알부민 100 중량부 대비 약물 0.1~20 중량부, 바람직하게는 1~20 중량부, 더욱 바람직하게는 1~10 중량부를 주입할 수 있다.
- [44] 상기 적하단계는 상기 혼합물에 에탄올을 적하시키는 단계이다. 상기 알부민은 물에는 잘 녹으나 에탄올에는 잘 녹지 않기 때문에 수용액 상태에 용해된 알부민에 에탄올을 첨가하면 응집되어 입자를 형성한다.
- [45] 상기 적하단계는 상기 알부민이 자기 집합체 (self-aggregates)를 형성하면서 상기 치료 약물을 내부에 가두어 저장하는 입자화 단계를 포함한다.
- [46] 상기 적하단계는 상기 용매를 기화시켜 제거하는 디졸베이션(desolvation)단계를 포함할 수 있다.
- [47] 상기 방법은 상기 알코올류의 적하 양과 속도를 조절하여 생성되는 입자의 크기를 제어할 수 있다. 예를 들면, 알코올의 적하 양이 많을수록 그리고 적하 속도를 빠르게 하면 생성되는 입자의 크기가 커진다.

- [48] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 본 발명의 상기 알코올의 적하량은 바람직하게는 알부민 용액 부피의 0.5~2배 일 수 있고, 보다 바람직하게는 0.5~3배 일 수 있다.
- [49] 또한 본 발명의 상기 알코올의 적하 속도는 바람직하게는 0.1 ml/minute 내지 10ml/minute일 수 있고, 보다 바람직하게는 0.5 ml/minute 내지 5 ml/minute일 수 있으며, 가장 바람직하게는 1ml/minute 내지 2 ml/minute일 수 있다.
- [50] 또한, 상기 방법은 상기 알코올이 적하된 혼합물의 pH를 조절하여 생성되는 입자의 크기를 제어할 수 있다. 예를 들면, 혼합물의 pH가 높아질수록 생성되는 입자의 크기가 작아진다.
- [51] 상기 혼합물의 pH는 바람직하게는 4-9일 수 있고, 보다 바람직하게는 7-9일 수 있으며, 가장 바람직하게는 pH 7일 수 있다.
- [52] 본 발명에서는 1 ml/minute 내지 2 ml/minute 적하 속도 및 pH 8-8.5에서 100 nm 내지 300 nm 직경의 나노입자를 제조할 수 있었다.
- [53] 본 발명은 상기 적하단계 이후에 가교제를 첨가하여 반응시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 가교반응에 의해 알부민 입자의 안정성이 높아진다.
- [54] 상기 가교제는 글루타르알데하이드(glutaraldehyde)일 수 있다.
- [55] 상기 냉동 및 동결건조 단계는 상기 나노입자들을 냉동기를 이용하여 급속냉동시키고, 이를 동결건조시키는 단계이다. 이러한 동결건조 단계를 통해 나노입자들을 딱딱한 고상의 파우더 형태로 만들 수 있다.
- [56] 예를 들면, 상기 냉동단계는 Deep freezer에서 -78°C로 2~3시간 동안 냉동시킬 수 있다.
- [57] 예를 들면, 상기 동결건조는 Deep-freezing을 사용하여 -49.6°C, 8.9Pa로 2~3일 동안 건조시킬 수 있다.
- [58] 상기 압착단계는 상기 동결건조된 나노입자를 프레스를 이용하여 압착하여 소정 형상의 구조체로 제조하는 단계이다. 상기 동결 건조 단계 및 압착 단계에 사용되는 Deep freezer나 프레스는 공지된 장치를 사용할 수 있다.
- [59] 본 발명의 임플란트는 다양한 형상으로 제조될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 임플란트는 원기둥 형상, 디스크 형상 또는 다각형 형상일 수 있다.
- [60] 상기 방법은 제조된 임플란트를 생체 적합성 고분자로 코팅하는 단계를 포함할 수 있다.
- [61] 상기 생체적합성 고분자는 소수성일 수 있다. 상기 생체적합성 고분자는 생분해성 고분자일 수 있다. 소수성의 생체 적합성 고분자로 코팅된 임플란트는 유리체강내에 위치될 때 친수성 고분자로 코팅된 임플란트에 비해 임플란트가 좀 더 오래 (형상과 구조) 유지될 수 있다.
- [62] 상기 생체 적합성 고분자는 아크레이트된 키토산, 지방족 폴리에스터일 수 있다. 지방족 폴리에스터는 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리(D,L-락트산-co-글리콜산)(PLGA), 폴리카프로락톤(PCL)일 수 있으며, 바람직하게는 폴리카프로락톤(PCL)일 수 있다.

- [63] 상기 방법은 상기 (아크레이트된) 키토산을 분사하고 254nm 파장대의 UV를 조사하여 키토산간에 가교결합을 형성시키고 이를 건조시키는 방법으로 코팅층을 형성할 수 있다.
- [64] 또한, 상기 방법은 인슐린 주사기로 임플란트 표면에 PCL을 도포하고 이를 건조시켜 코팅할 수 있다.
- [65] 상기 고분자 코팅층은 임플란트에서 알부민 나노입자를 안정적으로 유지시키고, 임플란트의 기계적 강도를 높일 뿐 아니라, 약물의 방출속도 및 임플란트의 분해속도를 늦추는 효과를 기대할 수 있다.
- [66] 한편, 본 발명은 상기 방법으로 제조된 안질환 치료용 서방성 임플란트를 제공한다.
- [67] 본 발명의 임플란트는 안질환 치료용 약물을 가두어 저장하는 알부민 파우더가 압착된 소정 형상(예를 들면, 원기둥)의 구조체이다.
- [68] 상기 임플란트 표면은 앞에서 언급한 생체 적합성 고분자로 코팅될 수 있다.
- [69] 상기 알부민 파우더는 복수개의 상기 알부민 나노입자들이 동결건조된 고상의 입자이다.
- [70] 상기 임플란트는 복수개의 알부민 입자들이 압착된 구조체를 형성하므로 두께 방향이나 길이 방향에 따라 담지된 약물 함량이 거의 일정하게 유지될 수 있다.
- [71] 즉, 본 발명의 임플란트는 약물이 임플란트 구조체 내부 및 표면에 거의 일정량이 위치할 수 있다.
- [72] 본 발명의 임플란트는 나노입자 파우더들이 압착되어 소정 강도를 가지므로 안구내에 장시간 위치하여도 동결 압착된 구조체의 특성상 표면에서부터 중심부로 서서히 분해될 수 있다.
- [73] 상기 임플란트의 크기에 대해서는 특별한 제한이 없다. 일례로서, 상기 임플란트는 길이가 0.5~5mm, 내경이 0.3~1mm 일 수 있다.
- [74] 상기 임플란트는 디스크, 원통, 구형 또는 다면 구조체일 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [75] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위해 바람직한 실시예를 제시하지만, 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.
- [76] 실시예 1
- [77] 먼저 알부민 40mg을 증류수 1ml에 녹이고, 2-Iminothiolane hydrochloride 2mg을 증류수 1ml에 녹인 후 알부민 용액에 첨가하여, 상온에서 한 시간 반응시켜 알부민 분자에 티올기를 도입하고, 도입되지 않는 2-Iminothiolane hydrochloride를 제거하고, 티올기가 도입된 알부민 용액에 5mg의 소수성 약물(chloroform solution 1mL)을 첨가하여 10초 동안 tip sonicator를 이용하여 에너지를 가한다. 이후, 질소 기체를 이용하여 chloroform을 기화시킨다.
- [78] 약물 함유 알부민 나노입자를 일정 batch 이상 모은 뒤, 원심 분리기를 이용하여

미함유된 약물을 제거함. 약물이 함유된 입자의 경우, 입자 자체의 큰 분자량으로 인해 원심분리시에 입자가 담겨 있는 용기의 바닥에 가라앉아 pellet 형태로 존재하였다. 증류수로 pellet을 재분산 후, 원심 분리하는 washing 과정을 3차례 거쳐 미함유된 약물을 완전히 제거하였다. 이후에 회수된 pellet을 모아 Deep freezer에 얼린 후 동결건조 (Dry-freezing) 시켜주었다. Pellet press에 powder를 넣고 implant를 찍어내어 만들었다. 제작된 임플란트를 생분해성 물질인 아크릴레이트 키토산이나 PCL로 코팅을 하게 되는데, 아크릴레이트 키토산을 이용하여 코팅하는 경우 아크릴레이트 키토산을 DW로 녹인 후 임플란트를 앞 뒤로 Dumping한 후 254nm 파장대의 UV를 30초~1분 동안 노출한 후 위 과정을 5~10번 반복하면 임플란트 표면이 젤 같은 형태로 코팅이 된다. PCL로 코팅하는 경우 인슐린 주사기로 임플란트 표면에 도포하면 휘발성이 강해 건조 된다. 임플란트의 표면에 여러 번 도포한 뒤 말려 원하는 정도의 코팅 두께를 조절하였다.

- [79] 도 2는 나노입자의 사이즈 분포를 측정한 그래프이다. 도 3은 제조된 알부민 나노입자의 SEM 사진이다. 도 2와 도 3을 참고하여, 구형에 가까운 나노입자를 제조하였으며, 상기 나노입자의 평균 크기는 200-300nm 로 측정되었다.
- [80] 도 4는 실시 예에서 수득한 임플란트의 코팅 전 사진이다. 제조된 임플란트는 매우 단단하며 원기둥 모양이고 길이는 2mm 그리고 지름은 1mm 이다.
- [81] 도 5는 실시 예에서 수득한 임플란트의 아크릴레이트 키토산으로 코팅된 후 사진이다. 코팅 전, 후 임플란트의 표면색이 아크릴레이트 키토산으로 인해 황색으로 바뀌었다.
- [82] 도 6은 아크릴레이트 키토산으로 코팅된 임플란트의 표면 SEM 이미지이다. 도 6을 통해 코팅 후 임플란트의 표면은 매끄러운 상태인 것으로 확인되며(상단 사진) 이후 in vitro release rate를 측정하며 일정기간 지난 후 임플란트의 표면은 거친 것으로 확인된다(하단 사진). 이를 통해 임플란트의 표면이 분해되면서 약물이 방출됨을 확인할 수 있다.
- [83] 방출 실험
- [84] 임플란트에서 방출되는 양을 측정하기 위해 in vitro release rate을 측정하였고 실험 과정은 다음과 같다. 아크릴레이트 키토산으로 코팅된 임플란트와 코팅을 하지 않은 임플란트를 비교하여 실험을 진행하였다.
- [85] 임플란트를 PBS 10mL 에 넣고, 37°C water bath에 넣고, 24시간 간격으로 sampling 한 후에 HPLC 로 약물의 농도를 분석하였다. Sampling 마다 새로운 PBS 10mL 로 교체하였다. 도 7은 약물의 누적 방출량을 보여주고 있다.
- [86] 도 7을 참고하면, 두 개의 임플란트들은 25일 이상 동안 방출되어 누적되는 약물의 양이 초기 급격한 방출이 없이 거의 선형적인 그래프가 나타났다. 특히, 키토산으로 표면 코팅이 된 임플란트의 경우, 그렇게 많은 임플란트보다 방출속도가 낮은 것으로 관찰이 된다.
- [87] 도 8을 참고하면, 한 달이 경과하여도 아크릴레이트 키토산으로 코팅된

임플란트(도 8의 a)의 구조체가 코팅이 되지 않은 임플란트(도 8의 b)에 비해 소실되지 않고 형상이 그대로 유지되는 것을 보여주고 있다. 코팅을 한 임플란트의 경우 기계적 강도와 함께 지속성이 확보되어 안구 내에서 급격히 소실되지 않고 표면에서부터 중심 방향으로 임플란트를 구성하는 나노입자로부터 약물이 서서히 방출될 수 있음을 보여주고 있다.

[88]

[89] 본 발명의 단순한 변형 내지 변경은 모두 본 발명의 영역에 속하는 것으로, 본 발명의 구체적인 보호범위는 첨부된 특허 청구 범위에 의하여 명확해질 것이다.

산업상 이용가능성

[90] 본 발명은 안질환 치료용 약물을 함유하는 알부민 나노입자를 함유하므로 안질환 치료용 서방성 임플란트로 사용될 수 있다.

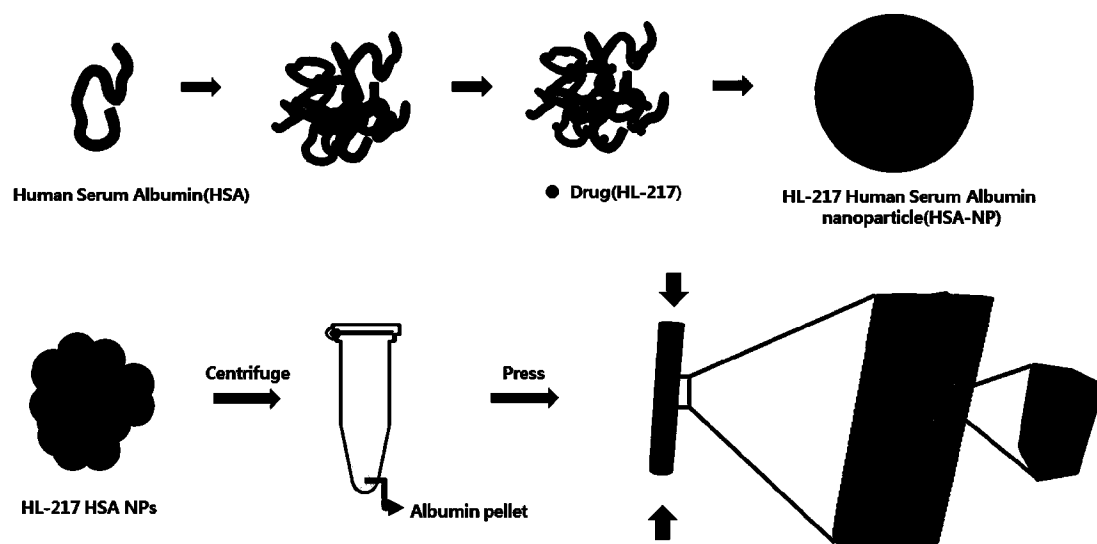
[91]

청구범위

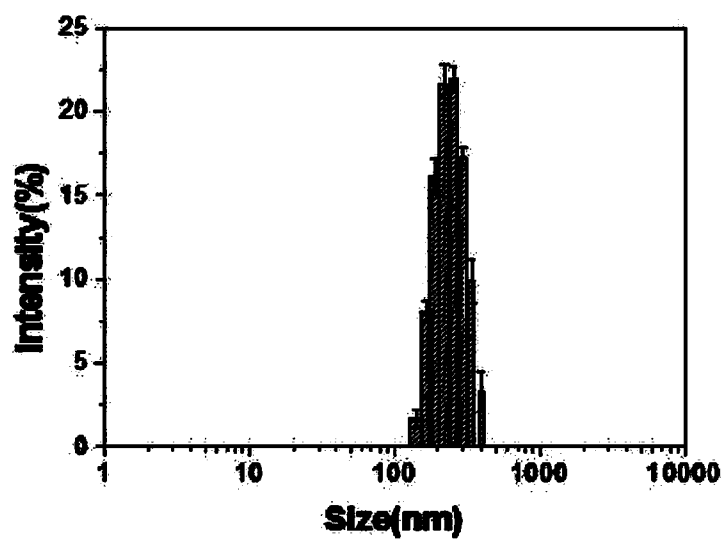
- [청구항 1] 약물을 함유하는 알부민 나노입자를 제조하는 단계 ;
상기 나노입자를 급속 냉동 및 동결 건조시키는 단계 ; 및
상기 동결 건조된 나노입자 파우더를 압착시켜 임플란트를 제조하는 단계를 포함하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 방법은 제조된 임플란트를 생체적합성 고분자로 코팅하는 단계를 포함하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법.
- [청구항 3] 제 2항에 있어서, 상기 방법은 상기 생체적합성 고분자를 상기 임플란트 표면에 코팅한 후 자외선을 조사하여 상기 고분자를 가교시키는 단계를 포함하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법.
- [청구항 4] 제 2항에 있어서, 상기 방법은 상기 생체적합성 고분자를 상기 임플란트 표면에 도포한 후 건조시켜 코팅하는 단계를 포함하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법.
- [청구항 5] 제 2항에 있어서, 상기 생체 적합성 고분자는 소수성의 생분해성 고분자인 것을 특징으로 하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법.
- [청구항 6] 제 2항에 있어서, 상기 생체 적합성 고분자는 아크레이트된 키토산, 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리(D,L-락트산-co-글리콜산)(PLGA), 폴리카프로락톤(PCL)인 것을 특징으로 하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법.
- [청구항 7] 제 1항에 있어서, 상기 임플란트 제조 단계는 프레스(presser)로 상기 파우더를 압착하는 단계인 것을 특징으로 하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법.
- [청구항 8] 제 1항에 있어서, 상기 알부민 나노입자 제조단계는 알부민을 물에 용해시키고, 소수성 약물을 유기용매에 각각 용해시키는 단계 ;
상기 두 개의 용액을 혼합하여 에멀전을 형성시키는 단계 ;
상기 용액으로부터 생성된 알부민 나노입자를 분리시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법.
- [청구항 9] 제 8항에 있어서, 알부민 나노입자 제조단계는 알부민을 물에 10~100mg/ml, 소수성 약물을 유기용매에 1~20mg/200 μ l 용해하는 것을 특징으로 하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법.
- [청구항 10] 제 8항에 있어서, 알부민 나노입자 제조단계는 알부민과 티올기 도입 물질을 물에 넣어 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법.
- [청구항 11] 제 1항에 있어서, 상기 알부민 나노입자 제조단계는 알부민과 소수성 약물을 물에 넣어 혼합하는 단계 ;
상기 혼합물에 알코올류를 적하시키는 단계 ;

- 생성된 알부민 나노입자를 분리시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법.
- [청구항 12] 제 11항에 있어서, 적하단계에서 상기 혼합물의 pH는 7-9로 조절된 것을 특징으로 하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법.
- [청구항 13] 안질환 치료용 임플란트로서, 상기 임플란트는 안질환 치료용 약물을 가두어 저장하는 알부민 파우더가 압착된 것이고, 상기 알부민 파우더는 복수개의 상기 알부민 나노입자들이 동결건조된 고상의 입자인 것을 특징으로 하는 안질환 치료용 서방성 임플란트.
- [청구항 14] 제 13항에 있어서, 상기 임플란트는 표면에 코팅된 소수성이면서 생분해성인 생체 적합성 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법.
- [청구항 15] 제 13항에 있어서, 상기 생체 적합성 고분자는 아크레이트된 키토산, 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리(D,L-락트산-co-글리콜산)(PLGA), 폴리카프로락톤(PCL)인 것을 특징으로 하는 안질환 치료용 서방성 임플란트 제조방법.
- [청구항 16] 제 13항에 있어서, 상기 임플란트는 고상의 복수개 알부민 입자들이 깊이 및 길이방향으로 연속하여 압착되어, 깊이나 길이에 따라 담지된 약물 함량이 일정하게 유지되는 것을 특징으로 하는 안질환 치료용 서방성 임플란트.
- [청구항 17] 제 13항에 있어서, 상기 임플란트는 길이가 0.5~5mm, 내경 0.3~1mm인 것을 특징으로 하는 안질환 치료용 서방성 임플란트.

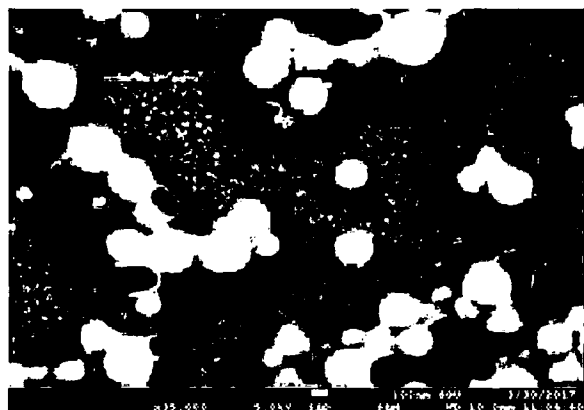
[51]



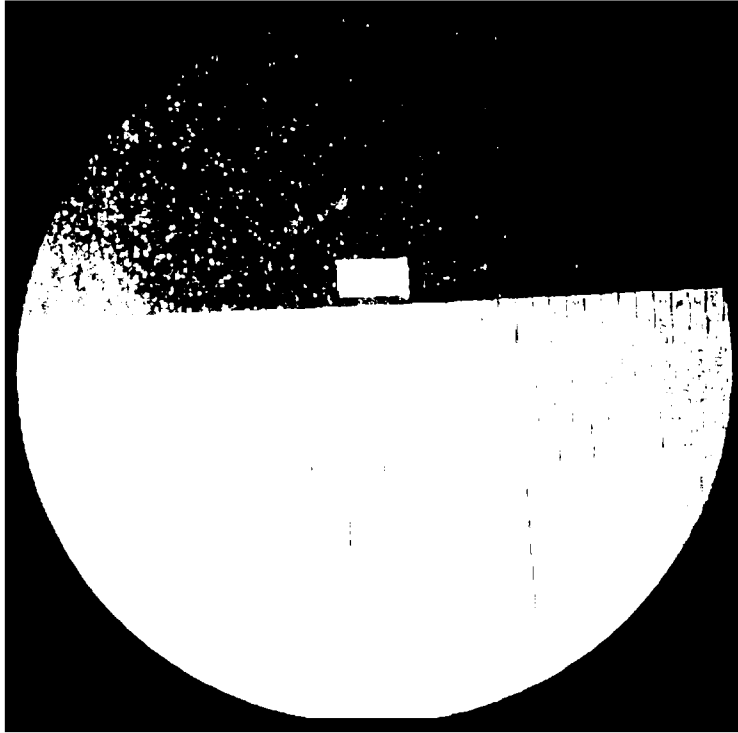
[도2]



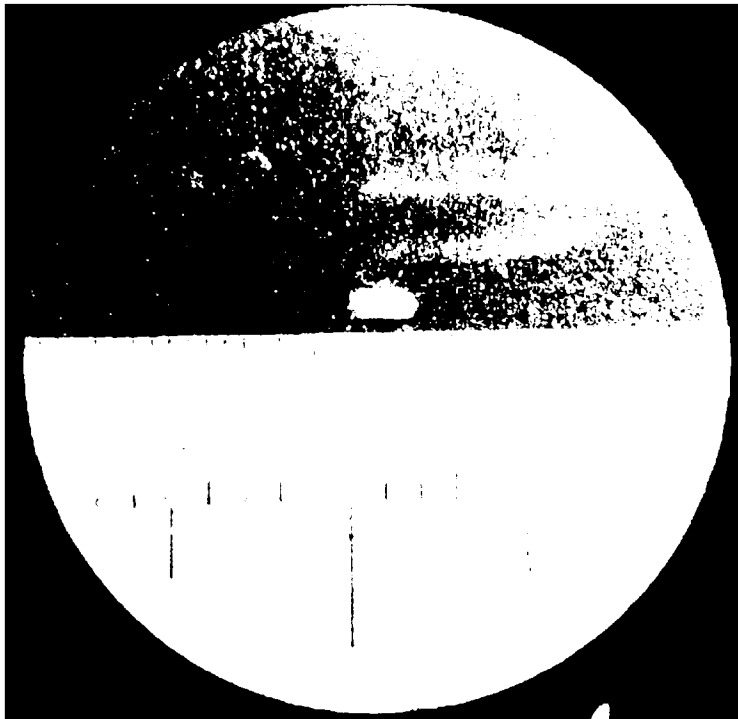
[도3]



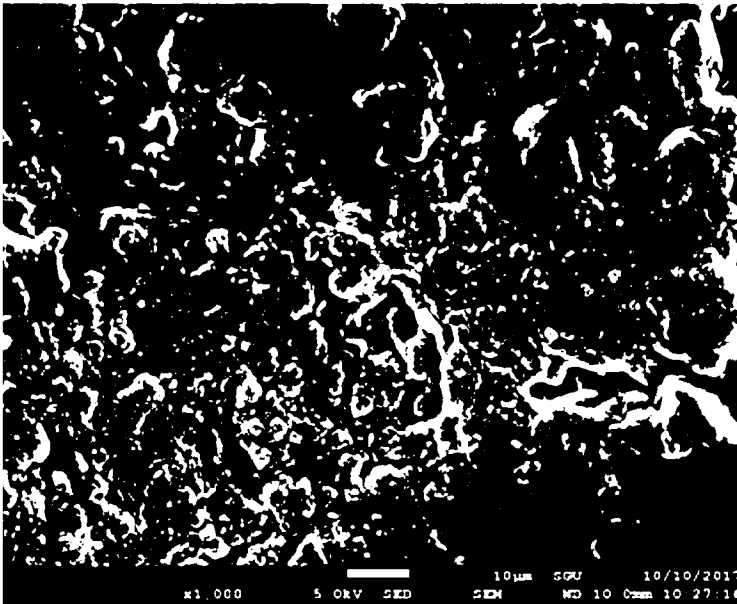
[도4]



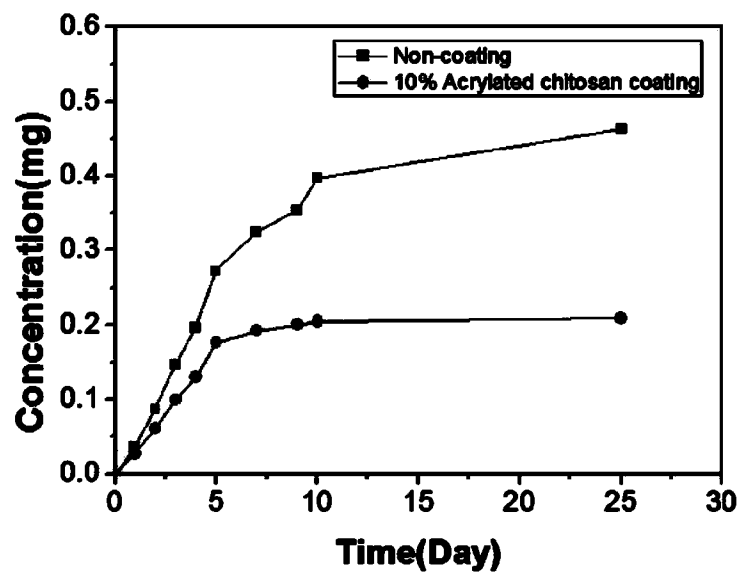
[도5]



[도6]



[도7]



[도8]



(a)



(b)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/001717

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/00(2006.01)i, A61K 9/51(2006.01)i, A61F 9/00(2006.01)i, B82Y 5/00(2011.01)n

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 9/00; A61F 2/02; A61F 2/82; A61F 2/86; A61K 31/498; A61K 47/42; A61K 47/50; A61K 51/00; A61L 27/28; A61M 36/14; A61K 9/51; A61F 9/00; B82Y 5/00

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: albumin, nanoparticle, quick-freeze, freeze-drying, implant, sustained release, polymer, coating, UV-rays

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-1571039 B1 (SOGANG UNIVERSITY RESEARCH & BUSINESS DEVELOPMENT FOUNDATION et al.) 27 November 2015 See abstract; and claims 1, 12, 16.	1-17
Y	US 2002-0034474 A1 (SABEL, B. A. et al.) 21 March 2002 See paragraph [0107]; and claims 15, 17, 18, 25.	1-17
Y	US 2008-0177378 A1 (ASGARI, S.) 24 July 2008 See paragraphs [0052], [0127]; and claims 1, 3, 10, 15.	1-17
Y	KR 10-1461162 B1 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) 13 November 2014 See claim 1.	2-6,14,15
Y	KR 10-2017-0131212 A (SOGANG UNIVERSITY RESEARCH & BUSINESS DEVELOPMENT FOUNDATION) 29 November 2017 See claim 10.	10



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

“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

“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

14 JUNE 2019 (14.06.2019)

Date of mailing of the international search report

14 JUNE 2019 (14.06.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-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/KR2019/001717

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1571039 B1	27/11/2015	None	
US 2002-0034474 A1	21/03/2002	AT 261721 T AU 3176097 A CA 2295177 A1 CA 2295177 C DE 69728179 T2 EP 0986373 A1 EP 0986373 B1 ES 2218685 T3 JP 2001-502721 A JP 3778575 B2 KR 10-2001-0013745 A US 2003-0152636 A1 US 7025991 B2 WO 98-56361 A1	15/04/2004 30/12/1998 17/12/1998 09/01/2007 25/11/2004 22/03/2000 17/03/2004 16/11/2004 27/02/2001 24/05/2006 26/02/2001 14/08/2003 11/04/2006 17/12/1998
US 2008-0177378 A1	24/07/2008	AU 2008-206954 A1 BR P10806899 A2 CA 2674814 A1 CN 101610797 A EP 2125054 A2 JP 2010-516313 A WO 2008-087215 A2 WO 2008-087215 A3	24/07/2008 17/06/2014 24/07/2008 23/12/2009 02/12/2009 20/05/2010 24/07/2008 25/06/2009
KR 10-1461162 B1	13/11/2014	KR 10-2014-0096772 A	06/08/2014
KR 10-2017-0131212 A	29/11/2017	WO 2017-200156 A1	23/11/2017

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/00(2006.01)i, A61K 9/51(2006.01)i, A61F 9/00(2006.01)i, B82Y 5/00(2011.01)n

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/00; A61F 2/02; A61F 2/82; A61F 2/86; A61K 31/498; A61K 47/42; A61K 47/50; A61K 51/00; A61L 27/28; A61M 36/14; A61K 9/51; A61F 9/00; B82Y 5/00

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: 알부민, 나노입자, 급속냉동, 동결건조, 이플란트, 서방성, 고분자, 코팅, 자외선

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-1571039 B1 (서강대학교산학협력단 등) 2015.11.27 요약; 및 청구항 1, 12, 16 참조.	1-17
Y	US 2002-0034474 A1 (SABEL, B. A. 등) 2002.03.21 단락 [0107]; 및 청구항 15, 17, 18, 25 참조.	1-17
Y	US 2008-0177378 A1 (ASGARI, S.) 2008.07.24 단락 [0052], [0127]; 및 청구항 1, 3, 10, 15 참조.	1-17
Y	KR 10-1461162 B1 (서울대학교산학협력단) 2014.11.13 청구항 1 참조.	2-6, 14, 15
Y	KR 10-2017-0131212 A (서강대학교산학협력단) 2017.11.29 청구항 10 참조.	10

☐ 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

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2019년 06월 14일 (14.06.2019)

국제조사보고서 발송일

2019년 06월 14일 (14.06.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



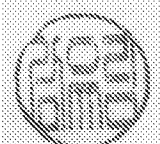
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

감유림

전화번호 +82-42-481-3516



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1571039 B1	2015/11/27	없음	
US 2002-0034474 A1	2002/03/21	AT 261721 T AU 3176097 A CA 2295177 A1 CA 2295177 C DE 69728179 T2 EP 0986373 A1 EP 0986373 B1 ES 2218685 T3 JP 2001-502721 A JP 3778575 B2 KR 10-2001-0013745 A US 2003-0152636 A1 US 7025991 B2 WO 98-56361 A1	2004/04/15 1998/12/30 1998/12/17 2007/01/09 2004/11/25 2000/03/22 2004/03/17 2004/11/16 2001/02/27 2006/05/24 2001/02/26 2003/08/14 2006/04/11 1998/12/17
US 2008-0177378 A1	2008/07/24	AU 2008-206954 A1 BR PI0806899 A2 CA 2674814 A1 CN 101610797 A EP 2125054 A2 JP 2010-516313 A WO 2008-087215 A2 WO 2008-087215 A3	2008/07/24 2014/06/17 2008/07/24 2009/12/23 2009/12/02 2010/05/20 2008/07/24 2009/06/25
KR 10-1461162 B1	2014/11/13	KR 10-2014-0096772 A	2014/08/06
KR 10-2017-0131212 A	2017/11/29	WO 2017-200156 A1	2017/11/23