



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0084358
(43) 공개일자 2017년07월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/51 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/5115 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7019173(분할)
(22) 출원일자(국제) 2008년07월09일
심사청구일자 2017년07월11일
(62) 원출원 특허 10-2016-7003268
원출원일자(국제) 2008년07월09일
심사청구일자 2016년02월04일
(85) 번역문제출일자 2017년07월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/069474
(87) 국제공개번호 WO 2009/009563
국제공개일자 2009년01월15일
(30) 우선권주장
60/948,816 2007년07월10일 미국(US)

(71) 출원인
더 리전트 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
미국 94607-5200 캘리포니아주 오클랜드 플랭크린
스트리트 1111 12층
(72) 발명자
프리맨, 윌리엄, 알.
미국, 캘리포니아 92014, 델 마르, 비스타 델 라
티에라 4752
세일러, 마이클, 제이.
미국, 캘리포니아 92037, 라 졸라, 카미니토 이스
트 블루프 #178 3303
첵, 링균
미국, 캘리포니아 92037, 라 졸라, 캠퍼스 포인트
드라이브 9414
(74) 대리인
강명구

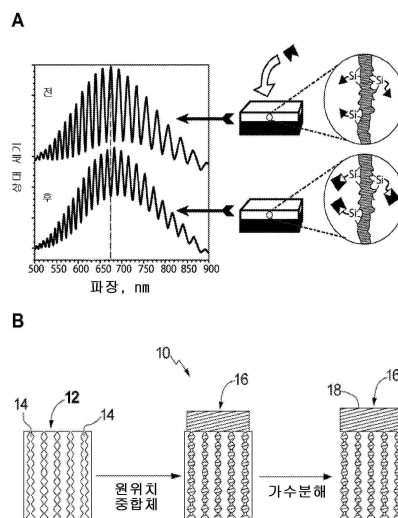
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 선택된 조직에 조성물을 전달하는 물질 및 방법

(57) 요약

본 발명은 외부 동력 또는 전자 기기에 대한 요구 없이 미리-프로그램된 용량의 활성 구성성분을 일정 시간에 걸쳐 생체 시스템으로 전달하기 위한 장치, 시스템 및 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61K 9/0051 (2013.01)

A61K 9/14 (2013.01)

A61K 9/7007 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

복수의 공극을 포함하고, 산화 환경에서 600℃ 이상의 온도에서 다공성 실리콘을 가열함에 의해 얻어지는 이산화 실리콘 물질; 및

상기 공극 내의 약물 또는 생리 활성 물질;

을 포함하는 조성물.

청구항 2

청구항 1 에 있어서, 상기 이산화 실리콘 물질은 입자임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

청구항 2 에 있어서, 입자는 0.1 μm 내지 100 μm 의 크기를 가짐을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

청구항 1, 2, 또는 3 에 있어서, 중합체를 더욱 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 복수의 공극은 특정 반사 파장을 가짐을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 약물 또는 생리 활성 물질은 베바시주맵, 라니비주맵 및/또는 페갑타닙임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 복수의 공극은 약물 또는 생리 활성 물질의 결합 효과를 강화시키거나 상기 공극의 방출 특성을 조절하도록 배열됨을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 이산화 실리콘 물질은

상기 이산화 실리콘 물질 상의 제1면 및 제2면;

상기 제1면상의 복수의 공극;

상기 제2면상의 복수의 공극;을 포함하고

상기 약물 또는 생리 활성 물질은 상기 제1면 또는 상기 제2면상의 공극들 내부에 배치되고;

상기 이산화 실리콘 물질은 0.1 μm 내지 100 μm 의 입자 크기를 가지는 입자인 조성물.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 제1면, 제2면 상의 공극을 덮거나, 또는 상기 물질을 둘러싸는 중합체를 더욱 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 이산화 실리콘 물질은 산화 환경에서 700℃ 이상의 온도에서 다공성 실리콘을 가열함에 의해 형성되는 조성물.

청구항 11

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 이산화 실리콘 물질은 산화 환경에서 800℃ 이상의 온도에서 다공성 실리콘을 가열함에 의해 형성되는 조성물.

청구항 12

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 이산화 실리콘 물질은 220℃ 이하의 온도에서 산화된 실리콘 물질과 비교하여 증가된 친수성을 가지는 조성물.

청구항 13

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 이산화 실리콘 물질은 220℃ 이하의 온도에서 산화된 실리콘 물질과 비교하여 적은 독성을 가지는 조성물.

청구항 14

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 이산화 실리콘 물질은 무독성인 조성물.

청구항 15

제약학적으로 수용가능한 운반체(carrier) 및 청구항 1 내지 11 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 16

특정 약물 또는 생리 활성 물질을 수용하도록 배열된 공극을 갖는 다공성 나노구조 이산화 실리콘 템플리트를 제공하는 단계; 및

상기 템플리트에 상기 약물 또는 생리 활성 물질을 부과하는 단계, 여기서 상기 템플리트는 산화 환경에서 600℃ 이상의 온도에서 다공성 실리콘을 가열함에 의해 형성되고, 여기서 상기 템플리트는 눈의 표면 내로 또는 그 위로 전달가능함;

를 포함하는, 안구의 한 지점에 대한 제어된 약물 전달을 위한 장치 제조 방법.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 이산화 실리콘 템플리트는 산화 환경에서 700℃ 이상의 온도에서 다공성 실리콘을 가열함에 의해 형성되는 방법.

청구항 18

청구항 16에 있어서, 이산화 실리콘 템플리트는 산화 환경에서 800℃ 이상의 온도에서 다공성 실리콘을 가열함에 의해 형성되는 방법.

청구항 19

청구항 16 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 유기 중합체, 무기 중합체, 및 생체 중합체 중 하나를 상기 템플리트 내에 배치하는 단계를 더욱 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

청구항 19 에 있어서, 화학적 부식 또는 용해 중 한 가지에 의해 상기 실리콘-함유 템플리트를 상기 중합체로부터 제거하는 더욱 단계를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

청구항 16 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, 콘택트 렌즈 내에 포함되도록 배열된 운반체가 되도록 상기 템플리트의 크기를 정하고 배열하는 단계를 더욱 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

청구항 16 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, 눈의 안구후 표면에 대한 공막 판(scleral plaque)이 되도록 상기 템플리트의 크기를 정하고 배열하는 단계를 더욱 포함함을 특징으로 하는, 안구의 한 지점에 대한 제어된 약물 전달을 위한 장치 제조 방법.

청구항 23

청구항 16 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, 상기 템플리트를 모든 치수에서 100 마이크로미터 이하 크기의 입자가 되도록 분쇄하는 단계를 더욱 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

청구항 16 에 있어서, 약물 또는 또는 생리 활성 물질 주위의 다공성 템플리트를 산화시킴으로써 공극 내의 약물 또는 또는 생리 활성 물질을 포획하는 단계를 더욱 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

청구항 16 에 있어서, 공극의 내부 벽을 배열하여 약물 또는 생리 활성 물질의 결합 효과를 강화시키고 상기 공극의 방출 특성을 조절하는 단계를 더욱 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

그 내부에 적어도 하나의 약물 또는 생리 활성 물질을 적어도 부분적으로 수용하도록 배열되고 치수가 정해진 공극을 갖는 다공성 필름 템플리트를 포함하고;

여기서 상기 템플리트는 산화 환경에서 600℃ 이상의 온도에서 다공성 실리콘을 가열함에 의해 형성되고, 안구 내부로 또는 안구 쪽으로 전달되도록 치수가 정해진,

안구의 특정 지점에 특정 약물 또는 생리 활성 물질을 전달하기 위한 최소 침습적 제어 약물 전달 장치.

청구항 27

청구항 26 에 있어서, 상기 공극은 1 나노미터 내지 1 μm 범위의 공극 크기를 갖도록 치수가 정해지고 배열됨을 특징으로 하는 장치.

청구항 28

청구항 26 에 있어서, 약물 또는 생리 활성 물질의 결합 효과를 강화시키고 상기 공극의 방출 특성을 조절하도록 배열된 상기 공극의 내부 벽을 더욱 포함함을 특징으로 하는 장치.

청구항 29

청구항 28 에 있어서, 상기 내부 벽은 작용성 알켄, 실리콘 산화물, 작용성 유기할라이드, 및 금속으로 구성된 군 중 하나에 의해 화학적으로 개질되도록 배열됨을 특징으로 하는 장치.

청구항 30

청구항 26 에 있어서, 상기 산화된 다공성 템플리트는 공극 내에 약물 또는 생리 활성 물질을 포획하도록 배열됨을 특징으로 하는 장치.

청구항 31

청구항 26 에 있어서, 상기 다공성 필름 템플리트가 안구내 주입을 위하여 배열되고 치수가 정해진, 분쇄된 마이크로-크기 입자를 포함함을 특징으로 하는 장치.

청구항 32

청구항 26 에 있어서, 상기 다공성 필름 템플리트는 안구의 앞쪽 안구의 표면(front extraocular surface)에 접촉하도록 배열되고 치수가 정해진 콘택트 렌즈의 운반체(carrier)를 포함함을 특징으로 하는 장치.

청구항 33

청구항 26 에 있어서, 상기 템플리트는 안구의 안구후 표면(retrobulbar surface)에 접촉하도록 배열되고 치수가 정해진 공막외 판을 포함함을 특징으로 하는 장치.

청구항 34

청구항 26 에 있어서, 상기 공극은 감시가능한 광학 코드를 갖도록 더욱 배열되고 치수가 정해짐을 특징으로 하는 장치.

청구항 35

청구항 34 에 있어서, 상기 공극으로부터의 약물 또는 생리 활성 물질의 방출을 감시하기 위한 감시 수단(monitoring means)을 더욱 포함함을 특징으로 하는 장치.

청구항 36

청구항 35 에 있어서, 상기 감시 수단은 입자의 굴절률 변화를 감시하기 위한 안구 내 입자에 대한 육안검사(visual inspection), 디지털 영상화(digital imaging), 레이저 안구 스캔(laser eye scan) 및 분광기를 이용한 관찰(spectroscopic observation)로 구성된 군 중 하나를 포함함을 특징으로 하는 장치.

청구항 37

청구항 26 에 있어서, 상기 약물 또는 생리 활성 물질은 혈관억제 스테로이드(angiostatic steroid), 메탈로프로테이나제 억제제(metalloproteinase inhibitor), VEGF 결합 약물, 색소표피유도인자(pigment epithelium-derived factor, PEDF), 유로키나제의 8-mer 펩티드 단편, 변형된 RNA, 변형된 DNA, 면역글로불린으로부터 유도되는 단편, 및 텍사메서손으로 구성된 군 중 하나를 포함함을 특징으로 하는 장치.

청구항 38

청구항 26 에 따르는 장치; 및

광학 코드의 변화를 결정하기 위한 감시용 부품;

을 포함하는,

안구의 특정 지점에 특정 약물 또는 생리 활성 물질을 전달하기 위한 최소 침습적 제어 약물 전달 시스템.

청구항 39

청구항 38 에 있어서, 상기 다공성 필름 템플리트는 안구의 안구후 표면에 접촉하도록 배열된 공막외 판을 포함함을 특징으로 하는 최소 침습적 제어 약물 전달 시스템.

청구항 40

청구항 38 에 있어서, 상기 다공성 필름 템플리트는 안구의 앞쪽 안구외 표면에 접촉하도록 배열된 콘택트 렌즈의 운반체(carrier)를 포함함을 특징으로 하는 최소 침습적 제어 약물 전달 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 미국 가출원 제60/948,816호(2008.07.10. 출원)로부터 우선권을 주장한다. 본 출원은 국제 출원 제 PCT/US05/039177호(2005.10.31. 출원)의 지정국 단계 출원인 미국 특허 출원 제11/665,557호(2007.04.16. 출원)와 관계되며, 그 내용은 전체적으로 본 명세서의 참조문헌으로 채택된다.

[0003] 연방 지원 연구에 관한 기술

[0004] 본 발명은 국립 과학 재단(National Science Foundation)에 의해 승인된 보조금 제DMR 0503006호에 의한 정부 지원으로 수행되었다. 정부는 본 발명에 대한 특정 권리를 갖는다.

[0005] 기술 분야

[0006] 본 발명은 전달 시스템에 관한 것이며, 더욱 특히, 외부 동력 또는 전자 기기에 대한 요구 없이 미리-프로그램된 용량의 조성물을 일정 시간에 걸쳐 전달할 수 있는 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 배경

[0008] 증상을 개선하거나 또는 질병 및 장애를 치료하기 위한, 감염, 질병 또는 장애 부위에 대한 약물 전달은 중요하다.

발명의 내용

[0009] 개요

[0010] 안구에 대한 특정 약물 또는 약물들의 전달에 사용하기 위한 최소 침습적 제어 약물 전달 시스템 및 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 이는 그 안에 적어도 1종의 약물을 적어도 부분적으로 수용하도록 배열되고 치수가 정해진 공극을 갖는 다공성 필름 또는 다공성 필름 입자를 포함한다. 구체 예에는 안구내 질병을 치료하기 위한 장치 및 방법을 포함하는데, 여기서 특정 약물이 함침된 다공성 필름 입자는 부과된 다공성 필름 입자의 안구내 주입을 허용하도록 그 크기가 정해지고 배열된다. 또 다른 구체 예는 안구의 질병을 치료하기 위한 장치 및 방법을 포함하는데, 여기서 특정 약물이 함침된 다공성 필름, 생분해성 중합체 복제품, 다공성 SiO_2 -중합체 복합물, 또는 다공성 Si-중합체 복합물 중 하나가 안구 표면(ocular surface) 또는 안구후 표면(retrobulbar surface)과 같은 안구의 일부와 접촉하도록 배열되고, 약물의 표면 전달을 위하여 약물을 제어가능하게 방출한다. 유리하게는, 약물의 방출을 감시가능하며 그 결과 다공성 기관에 잔류하는 약물의 양을 정확하게 정량화할 수 있다.

[0011] 본 명세서는 다음을 포함하는 조성물을 제공한다: 원하는 반사 파장 및/또는 약물 전달 속도를 얻도록 선택적으로 치수가 정해진 복수의 공극을 포함하는 실리콘 물질; 및 상기 공극 내의 약물 또는 생리 활성 물질. 한 구체 예에서, 상기 실리콘 물질은 이산화 실리콘 물질을 포함한다. 또 다른 구체 예에서, 상기 물질은 그 입자 크기가 약 1 μm 내지 100 μm 이다. 상기 조성물은 상기 공극을 덮는(capping) 중합체 물질을 더욱 포함할 수 있다.

[0012] 본 명세서는 또한 실리콘 물질; 상기 실리콘 물질 상의 제1면 및 제2면; 상기 제1면상의 제1 가변 크기(tunable size)의 복수의 공극; 상기 제2면상의 제2 가변 크기의 복수의 공극; 및 상기 제1면 및/또는 상기 제2면상의 공극들 내부에 배치된 약물 또는 생리 시약(biological agent);을 포함하는 다층 실리콘 조성물을 또한 제공한다. 한 구체 예에서, 상기 실리콘 조성물은 그 입자 크기가 1 μm 내지 100 μm 이다. 한 구체 예에서, 상기 실리콘 물질은 이산화 실리콘이다. 또 다른 구체 예에서, 상기 조성물은 상기 제1면 및/또는 제2면을 덮는(capping) 중합체를 더욱 포함할 수 있다.

[0013] 본 명세서는 다음을 포함하는, 안구의 한 지점에 대한 제어 약물 전달을 위한 장치를 제조하는 방법을 추가로 제공한다: 특정 약물을 수용하도록 배열된 공극을 갖는 다공성 나노구조 실리콘-함유 템플리트를 제공하는 단계, 상기 템플리트는 안구의 표면 내부 또는 그 상부로 전달되도록 크기가 정해지고 배열됨; 및 상기 템플리트에 상기 약물을 부과하는 단계. 상기 방법은 실리콘 템플리트, SiO_2 템플리트, 및 SiO_2 /중합체 복합물 템플리트 중 하나를 제공하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 구체 예에서, 상기 방법은 유기 중합체, 무기 중합체, 및 생체 중합체 중 하나를 상기 템플리트 내에 배치하는 단계를 더욱 포함할 수 있다. 또 다른 구체 예에서, 상기 방법은 화학적 부식 또는 용해 중 한 가지에 의해 상기 실리콘-함유 템플리트를 상기 중합체로부터 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 콘택트 렌즈 내에 포함되도록 배열된 운반체가 되도록 상기 템플리트의 크기를 정하고 배열하는 단계를 더욱 포함할 수 있다. 상기 방법은 받침대 내 상기 콘택트 렌즈를 앞쪽 안구의 표면에 놓는 단계를 포함할 수 있다.

[0014] 한 구체 예에서, 상기 방법은 눈의 안구후 표면에 대한 공막 판(scleral plaque)이 되도록 상기 템플리트의 크기를 정하고 배열하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 상기 공막 판을 상기 안구후 표면에 봉합하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 입자를 안구내로 주입시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 상기 공극 내에 배치된 약물의 양에 의존하는 감시가능한 광응답(optical response)을 갖도록 상기 입자를 배열하는 단계를 포함할 수 있다. 또 다른 구체 예에서, 상기 방법은 약물 또는 약물들 주위의 다공성 템플리트를 산화시킴으로써 공극 내의 약물 또는 약물들을 포획하는 단계를 더욱 포함할 수 있다. 층상 산화(layered oxidation)를 수행함으로써 상기 산화는 반복된 간격에서 수행될 수 있다. 예를 들면, 생리 시약 또는 약물은 산화제의 제어된 첨가에

의해 공극 내에 포획될 수 있다. 갓 제조된(하이드라이드-종말) 다공성 Si 물질은 공극의 효과적인 수축을 산출한다. 이는 형성된 실리콘 산화물이 Si 출발 물질보다 더 큰 부피를 가지고 있기 때문에 일어난다. 약물이 또한 산화제를 함유하는 용액 내에 존재한다면, 약물은 공극 내에 포획된다.

[0015] 본 명세서는 또한 안구의 특정 지점에 특정 약물 또는 약물들을 전달하기 위한 최소 침습적 제어 약물 전달 장치를 제공하는데, 상기 장치는 그 내부에 적어도 하나의 약물을 적어도 부분적으로 수용하도록 배열되고 치수가 정해진 공극을 갖는 다공성 필름 템플리트를 포함하고, 여기서 상기 템플리트는 안구 내부로 또는 안구 쪽으로 전달되도록 치수가 정해진다.

[0016] 본 명세서는 다음을 포함하는, 활성 구성성분의 제어된 방출을 위한 장치를 제공한다: a) 복수의 나노-구멍을 포함하는 중합체 층; b) 비-다공성 기판 층을 포함하는 기저; 및 c) 상기 중합체 층과 상기 기저 사이에 놓인 적어도 하나의 저장소, 여기서 상기 저장소는 상기 중합체 층의 나노-구멍과 유체소통하며 활성 구성성분을 함유하도록 배열된다.

[0017] 본 명세서는 추가로 친수성, 다공성 실리콘 산화물 기판의 생산 방법을 제공하는데, 상기 방법은 실리콘 기판을 산화시키기에 적합한 시약의 존재 하에서 다공성 실리콘 기판을 80℃ 이상의 온도까지 가열시켜 그에 따라 친수성, 다공성 실리콘 산화물 기판을 생산하는 단계를 포함한다.

[0018] 본 명세서는 또한 소수성, 다공성 실리콘 기판의 생산 방법을 제공하는데, 상기 방법은 실리콘 기판을 하이드로실릴레이팅(hydrosilylating)하기에 적합한 시약의 존재 하에서 다공성 실리콘 기판을 80℃ 이상의 온도까지 가열하여 소수성, 다공성 실리콘 기판을 생산하는 단계를 포함한다.

[0019] 본 명세서는 대상물을 치료하는 충격 요법을 제공하는데, 상기 요법은 a) 질환을 갖는 대상물을 확인하여 상기 질환의 치료에 적합한 하나 또는 그 이상의 활성 구성성분을 선택하는 단계; b) 상기 질환의 치료에 적합한 충격 요법 용량과 활성 구성성분의 양 및 종류의 상관관계를 정하는 단계; c) 본 명세서의 장치를 배열하여 단계 b)의 복용 특성을 상기 대상물에게 전달하기에 적합한 장치를 수득하는 단계; 및 e) 상기 대상물과 결합되어 있는 표적 조직 내부에 또는 표적 조직 상부에 상기 장치를 이식(implanting) 또는 외식(explanting)시키는 단계;를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도면의 간단한 설명

도 1A-B는 다공성 Si를 생성하는 방법 및 반응을 나타낸다. (A)는 다공성 Si를 제조하기 위하여 사용되는 식각 전지(etch cell)의 개략도를 나타낸다. 전기화학적 반 반응(half reaction)이 도시되며, p-형 Si 웨이퍼의 식각(etching)을 위한 등가 회로가 오른쪽에 도시된다. (B)는 본 명세서의 한 구체 예에 따르는 후보 분자 주위의 다공성 Si의 산화를 위한 화학 반응을 나타낸다.

도 2는 본 발명의 또 다른 구체 예에 따르는 화학 개질 반응을 도시하는데, 이에 의해 후보 분자가 내부 막대벽(pole wall)에 부착된다.

도 3A-B는 광-측정 도표 및 중합체 복합물을 도시한다. (a)는 분자 화학종이 다공성 매질 내로 유입될 때 다공성 Si의 단일 층으로부터 얻은 반사 스펙트럼의 변화를 도시하는 개략도이다. 복합체 필름의 굴절률 변화는 파브리-레롯(Fabry-Perot) 간섭 무늬의 적색 편이(red shift)를 산출한다. 스펙트럼에서의 청색 편이(blue shift)를 산출하는 역 공정 또한 관찰될 수 있다. (B)는 본 명세서의 한 구체 예에 따르는, 다공성 Si 마스터(master)를 사용하는 중합체 광 결정(polymer 광 결정s)의 템플리트 합성을 나타내는 개략적인 다이어그램이다.

도 4는 2시간에 걸쳐 인산염 완충 식염수 내에서 나타난 약물 농도와 알킬화된 다공성 실리콘 필름의 광학 두께 사이의 상관관계를 나타내는 그래프이다.

도 5는 벌크 실리콘 기판로부터 제거하여 마이크로입자로 분쇄하기 이전의 손상되지 않은 다공성 Si 필름의 횡단면 주사 전자 마이크로그래프 영상(cross-sectional scanning electron micrograph image)을 나타낸다. 공극은 최초(original) 실리콘 결정의 <100> 방향을 따라 정렬된다.

도 6A-B는 산화되지 않은 다공성 Si 입자 및 산화된 다공성 Si 입자를 도시한다. (A)는 5% 텍스트로스 용액의 한 방울 내의 최초(fresh) 다공성 Si 입자를 나타낸다. 미-개질된 다공성 Si 입자의 소수성 성질로 인한 입자 응집이 관찰된다. (B)는 5% 텍스트로스 용액의 한 방울 내의 산화된 다공성 Si 입자를 나타낸다. 이러한 입자들

이 용액 내에서 더욱 분산된 것으로 관찰되었는데, 이는 주입후에 SiO₂ 표면의 친수성 성질 때문이다.

도 7A-D는 다공성 Si 입자의 유리체내 주입(intravitreal injection)을 도시한다. (A)는 최초 다공성 Si 입자의 유리체내 주입 직후에 수술용 현미경에서 취한 사진이다. 입자들은 유리체(vitreous)의 중심에 현탁된 채로 관찰될 수 있다. 다공성 Si 입자와 혼합된 수 개의 작은 공기 방울이 유리체 강(vitreous cavity)의 상부에 존재한다. (B)는 주입 1주 후 얻은 기저부 사진인데, 유리체 내에 분산된 다공성 Si 입자를 나타낸다. (C)는 주입 2주 후 얻은 기저부 사진인데, 대부분의 입자들이 사라졌으며 잔류하는 것이 거의 관찰되지 않음을 나타낸다. (D)는 조직화 과정(histology processing) 동안 망막 색소 상피로부터 박리된 정상 망막을 나타내는 광학 현미경 그래프를 도시한다(25X, H&E 착색).

도 8A-B는 유리체내 하이드로실일레이트된 Si 입자의 영상을 제공한다. (A)는 하이드로실일레이트된 다공성 Si 입자의 유리체내 주입 직후 수술용 현미경에서 얻은 사진이다. 입자는 유리체 중심에 현탁된 채로 관찰될 수 있다. (B)는 주입 3개월 후 얻은 기저부 사진이다. 입자는 유리체 내에 분산되며 부분적인 분해 및 용해를 시사하는 뚜렷한 청색을 많이 나타냈다.

도 9A-C는 Si 입자 주입 이후의 안구 조직(ocular tissue)의 영상을 제공한다. (A)는 정상 응시 망막(normal looking retina) 상부에 분포된 하이드로실일레이트된 다공성 Si 입자를 갖는, 절개된 토끼의 안구컵(eye cup)의 수술용 현미경 영상을 나타낸다. 사진은 주입 4개월 이후에 얻어졌다. 절개하는 과정에서 생성된 두 개의 망막 주름이 존재한다. (B)는 유리체내 주입 4개월 이후 토끼 안구로부터 시료채취된 하이드로실일레이트된 다공성 Si 입자의 주사 전자 현미경 영상을 나타낸다. 입자의 예리한 모서리 및 울퉁불퉁한 표면은 매우 느린 부식 과정을 나타낸다. (C)는 하이드로실일레이트된 다공성 Si 입자의 유리체내 주입 9개월 이후에 수확된 토끼 안구로부터 얻은 망막 및 맥락막의 광학 현미경 사진을 나타낸다. 정상 맥락막 형태(형태(morphology)) 및 구조가 관찰된다(62.5x, H&E 착색) .

도 10A-D는 주입 이후 산화된 다공성 Si 입자의 영상을 제공한다. (A)는 산화된 다공성 Si 입자의 유리체내 주입 직후에 수술용 현미경에서 얻은 사진이다. 입자들이 시신경 위의 유리체의 중심에 현탁된 채로 관찰될 수 있다. (B)는 산화된 다공성 Si 입자의 유리체내 주입 2주 이후의 토끼 안구의 기저부 사진이다. 많은 보라빛 입자 및 정상 기저부가 관찰될 수 있다. 입자들은 주입 시에는 초기에 초록빛이었다. 보라색은 입자의 상당한 산화 및 용해가 일어났음을 나타낸다. 일부 입자들은 그들의 분명한 반사율을 완전히 상실하였으며 갈색을 나타낸다. (C)는 산화된 다공성 Si 입자의 유리체내 주입 9주 이후, 동일한 토끼 안구의 기저부 사진이다. 많은 입자들이 분해되었으며 더 이상 관찰되지 않는다. 기저부는 정상(normal)으로 나타난다. (D)는 산화된 다공성 Si 입자의 유리체내 주입 4개월 이후에 수확된 토끼 안구로부터 얻은 망막 및 맥락막의 광학 현미경 사진이다. 정상 맥락막 형태 및 구조가 미소한 인공 망막 박리와 함께 관찰된다(25X, H&E 착색) .

도 11은 SiO₂ 입자로부터 베바시주맙(bevacizumab)[아바스틴(Avastin)]의 방출에 관한 데이터를 제공한다.

도 12는 본 명세서에서 제공된 다공성 Si 마이크로입자의 독특한 특징과 관계된 데이터를 제공한다. 상기 특징은 자기-보고 능력(self-reporting capability)에 대한 파장 코딩(spectral encoding) 및 방출 속도 조절 및 다양한 부과물 축적을 위한 가변 나노구조를 포함한다.

도 13은 본 명세서에서 제공된 Si 마이크로입자로부터 아바스틴의 방출 특성에 대한 데이터를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 상세한 설명

[0022] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 명시적으로 다르게 언급하지 않는 한, 단수형태는 복수형태를 포함한다. 따라서, 예를 들어, "공극"이라는 언급은 상기 공극의 복수를 포함하며, "약물"이라는 언급은 이 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 1종 이상의 약물을 의미한다.

[0023] 또한, 다른 언급이 없는 한 "또는"의 사용은 "및/또는"을 의미한다. 유사하게, "포함하다", "포함하는" 등은 상호 교환적으로 사용가능하면 제한적이지 않다.

[0024] 또한, 다양한 구체 예의 설명에서 "포함하는"이라는 용어를 사용할 때, 이 기술분야에서의 통상의 기술자는 일부 구체적인 예에서, 구체 예가 "실질적으로 구성된" 또는 "구성된"이라는 용어를 사용하여 설명될 수 있음을 이해한다는 사실을 이해하여야 한다.

- [0025] 다르게 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 통상적으로 알려진 것과 동일한 의미를 갖는다. 비록 본 명세서에서 설명된 것과 유사하거나 균등한 방법 및 물질이 공개된 방법 및 조성물의 실시에서 사용될 수 있을지라도, 대표적인 방법, 장치 및 물질은 본 명세서에서 설명된다.
- [0026] 앞서 언급한 그리고 명세서를 통하여 언급하는 공개 문헌은 본 출원의 출원일 이전에 공개된 것에 대하여만 제 공된다. 본 명세서에서 발명자들이 선행 문헌에 의해서 상기 공개 문헌보다 앞서 날짜로 할 수 없다는 것을 인정한다고 해석되는 것은 없다.
- [0027] 필요한 부위에 국지적으로 그리고 연장된 시간에 걸쳐서 약물을 전달하는 능력은 많은 질환 및 질병에 대한 치료방법으로서 중요하다. 많은 약물은 특정 부위에 전달된다면 훨씬 효과적인데 왜냐하면 전체 신체에서는 전반적으로 낮은 용량(dosage)으로 유지하면서, 관심 지점에 농축된 용량으로 전달될 수 있기 때문이다. 추가로, 많은 약물이 경구 수단에 의해서 전달될 수 없는데 왜냐하면 분자가 너무 깨지기 쉬워서(fragile) 소화 과정을 살아남지 못하거나, 또는 분자가 소화 기관의 벽을 효율적으로 통과하지 않기 때문이다. 몇몇 약물 치료법은 치료를 위하여 임상의를 자주 방문해야 하는 수 개월 또는 수년 기간에 걸친 장기간의 복용을 요구한다. 더욱이, 몇몇 약물은 안구 내 또는 내부 기관과 같은 주입하기 불편한 부위에 대한 전달을 요구한다. 이러한 모든 경우에 있어서, 임플란트(implant) 또는 부착된 장치를 통한 지속형 약물 전달은 치료중인 환자에게 매우 유익할 수 있다.
- [0028] 약물 전달 임플란트의 중요한 응용은 연령관련 황반 변성(Age-related Macular Degeneration, AMD)이다. 연령 관련 황반 변성은 65세 이상 사람들의 실명에 중요 원인이다. 국립안과연구소(National Eye Institute)는 미국 내에서 1.6 백만 명이 AMD를 지니고 있다고 평가한다. 황반 변성은 황반으로 불리는 망막 중심의 물리적 장애이며, 상기 황반은 가장 예민하고 상세한 시력을 가능하게 하는 망막의 일부분이다. 현재, AMD에 대한 공지된 치료법이 없다. 그렇지만, 상기 질병의 진전을 조절하는 가망성을 제시하는 새로운 치료법이 개발중에 있다. 이러한 치료법 중 일부는 루센티스(Lucentis)[라니비주맙(ranibizumab)] 및 아바스틴(Avastin)[베바시주맙(bevacizumab)]과 같은 단백질계 약물 제제를 안구 내에 직접 자주 투여하는 것을 포함한다. 이러한 약물은 경구용 제제를 통하여 투여될 수 없는 거대 단백질 분자로 구성되기 때문에, AMD를 앓고 있는 환자들은 매달 1회 안구 내로 직접 주사하는 것을 받아야 한다. 상기 치료법의 고도의 침습적(invasive) 성질 및 연장된 기간에 걸쳐 안구 내에서 효과적인 약물 농도를 제어하는데 있어서의 제한은 이러한 전달 방법을 이상적인 것으로부터 여전히 이격시켜 놓는다.
- [0029] AMD에 추가하여, 당뇨 망막증, 라티노바스큘라 질병(retinovasclar disease), 및 또 다른 종류의 망막 변성은 약물 전달 임플란트에 의한 치료법에 따른다. 이는 왜냐하면 많은 이러한 질병들이 또한 AMD에 대하여 사용되는 동일 유형의 화합물을 사용하는 국지적 치료법을 필요로 하기 때문이다. 또한 망막 박리 (PVR) 및 녹내장과 같은 안구내 반흔(intraocular scarring)과 관계하는 질병 치료는 원하지 않는 확산을 방지하기 위하여 안구 내에서 약물의 지속 방출을 통하여 수행될 수 있다.
- [0030] 리포솜 또는 서방성 결정형 지질 전구물질을 경유하여 유리체 내부로의 약물 전달은 약물 유리체 반감기(half-life)를 연장하지만, 전통적인 리포솜 또는 자기-조립 리포솜은 사용될 때 종종 유리체 선명도를 감소시키기 때문에, 서로 다른 물리화학적 특성을 갖는 약물을 방출시키는데 쉽게 맞춰질 수 없으며, 약물 방출 정보를 "보고"하지 않는다. 따라서, 현재 기술 상태는 미리 정해진 시간에 의존하는 방법으로 약물을 전달하는 소규모 장치 및 수행 방법을 구현하는 만족스러운 방법을 제공하지 않고 있다.
- [0031] 이하에서 개시되는 특징 및 시사점 각각은 전달 시간 의존성 복용을 위한 약물 전달 장치를 제공하기 위하여 개별적으로 또는 또 다른 특징 및 시사점과 결합되어 사용될 수 있다. 이러한 많은 추가적인 특징 및 시사점을 개별적으로 그리고 결합하여 사용하는 본 명세서의 대표적인 실시예는 첨부된 도면을 참조하여 더욱 상세하게 설명될 것이다. 본 상세한 설명은 단지 본 명세서의 양상을 실현하기 위하여 이 기술분야의 통상의 기술자들에게 더욱 상세하게 시사하기 위한 의도이며, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 그러므로, 이하의 상세한 설명에서 개시되는 특징 및 단계의 조합이 광의의 개념에서 본 발명을 실현하기 위하여 필수적인 것이 아닐 수도 있으며, 그 대신에 단지 본 명세서의 대표적인 실시예를 특히 설명하기 위하여 시사되는 것이다.
- [0032] 더욱이, 대표적인 실시예 및 독립 청구항의 다양한 특징들은 본 명세서의 추가적인 유용한 구체 예를 제공하기 위하여 구체적이고 명확하게 열거되지 않은 방법으로 결합될 수도 있다. 또한, 상세한 설명 및/또는 청구항에 개시된 모든 특징들은 최초 개시의 목적을 위하여, 그리고 청구된 대상을 구체 예 및/또는 청구항의 특징의 구성에 독립하여 제한하기 위한 목적을 위하여, 서로 개별적이고 독립적으로 개시되도록 의도된 것이라는 것을 명

심해야 한다. 또한 모든 값 범위 및 부분 그룹의 표시는 최초 개시의 목적을 위하여, 그리고 청구된 대상을 제한하기 위하여, 모든 가능한 중간값 및 중간 부분을 개시하는 것임을 명심하여야 한다.

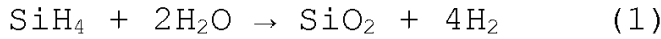
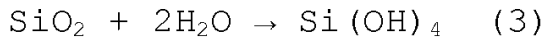
[0033] 최초 출발점으로서, 실리콘, 실리콘 산화물 및 실리카(즉, 이산화 실리콘) 사이의 차이점을 이해하는 것이 중요하다. 이는 왜냐하면 이들 물질들의 조성, 용도 및 생리활성에 있어서 근본적인 차이점이 있기 때문이다.

[0034] 실리콘은 기호 Si 및 원자 번호 14를 갖는 화학 원소이다. 실리콘은 가끔 천연에서 순수한 자유 원소(free element)로서 생성되지만, 이산화 실리콘(실리카) 또는 실리케이트의 다양한 형태로서 더욱 광범위하게 분포되어 있다. 실리콘은 전자 공학 산업에서 사용되는데 여기서 실질적으로 순수 실리콘 및 고도 순수 실리콘이 웨이퍼 형성을 위하여 사용된다. 순수 실리콘은 반도체 산업, 전자공학 및 광전지 응용분야에서 사용되는 초-순수 실리콘을 생산하기 위하여 사용된다. 초-순수 실리콘은 전하 운반자(current 운반체(carrier))의 수 및 하전(양성 또는 음성)을 제어함으로써 전기적 반응을 조절하기 위하여 또 다른 원소로 도핑(doping)될 수 있다. 이러한 제어는 트랜지스터, 태양 전지, 집적 회로, 마이크로프로세서, 반도체 검출기 및 전자공학 및 또 다른 첨단 기술 응용분야에서 사용되는 그 밖의 다른 반도체 장치를 위하여 바람직하다. 광학에 있어서, 실리콘은 간섭성 빛을 생성하기 위한 연속 파동 라만 레이저 매질로서 사용될 수 있다. 수소화된 비정질 실리콘은 그 응용분야에 있어서 LCD와 같은 저-비용, 광범위 전자기기의 생산, 및 광범위, 저-비용 박막 태양 전지의 생산에서 사용된다. 따라서, 가장 흔하게 구입되는 실리콘은 실리콘 웨이퍼 형태이다. 몸체에 의해 변이될 때, 실리콘은 실란(silan)으로 전환되는데, 이는 축적될 때 독성 효과를 갖는 화합물이다.

[0035] 실리콘 산화물은 전형적으로 단일의 활성 산소 화학종(예를 들면, 라디칼)과 결합된 실리콘 원소를 일컫는다. 이러한 실리콘 산화물 화합물은 탄소 또는 또 다른 바람직한 원소의 추가에 유용한데, 여기서 활성 산소와 목적 원소 또는 화학적 측면 사슬 사이의 결합이 형성된다. 실리콘 산화물은 낮은 유전 상수 및 빛 투과도를 갖는 수소화된 실리콘 옥시카바이드(H:SiOC) 필름의 형성에 대하여 유용하다. 이러한 Si-O-X(여기서 산소 이외의 모든 적절한 원소이다) 화합물은 제어된 산소 환경에서 플라즈마 화학 기상 증착 또는 오존 화학 기상 증착을 사용하여 메틸-함유 실란을 반응시켜 필름을 생성하는 것을 포함하는 복잡한 반응을 사용하여 형성된다. 이와 대조적으로, 이산화물(이후에 더욱 설명됨)은 실리콘 원자와 결합된 두 개(2)의 산소를 포함한다.

[0036] 이산화 실리콘은 화합물 SiO_2 (가끔 실리카라 불림)를 의미한다. 실리콘이 산소(또는 공기)에 노출될 때 이산화 실리콘이 형성된다. 실리콘이 주위 조건에서 공기에 노출될 때 소위 '자연 산화막(native oxide)'의 얇은 층(약 1 nm 또는 10 Å)이 표면에 형성된다. 실리콘 상부의 이산화 실리콘의 층을 성장시키기 위하여 더 높은 온도 및 대안적인 환경이 사용된다. 이산화 실리콘은 불활성이며 무해하다. 실리카가 입으로 섭취될 때, 실리카는 변화하지 않으면서 위장관을 통하여 지나가고, 배설물로 배출되며, 미량도 남기지 않는다. 이산화 실리콘의 작은 조각들은, 이들의 GI 관(gastrointestinal tract, 위장관) 또는 유체 흐름을 기계적으로 방해하기에 충분할 정도로 크지 않는 한, 또는 GI 내벽(lining), 맥관(vessel) 또는 그 밖의 다른 조직을 상처 내기에 충분할 정도로 예리하지않는(jagged) 한, 동일하게 무해하다. 이산화 실리콘은 연무(fume)를 생성하지 않으며 생체 내(생체 내)에서 불용성이다. 이것은 소화되지 않으며, 영양가가 없으며 독성이 없다. 이산화 실리콘은 공유결합을 가지며 네트워크 구조를 형성한다. 반도체 산업에서 이산화 실리콘을 제거하거나 또는 패터닝하기 위하여 불화수소산(Hydrofluoric acid, HF)이 사용된다.

[0037] 실리콘은 뼈와 결합조직의 건강에 관련된 본질적으로 미량 원소이다. 다공성 Si의 독성에 관련된 화학종은 실란(SiH_4) 및 용해된 실리콘의 산화물이며; 이들 화학종의 세 가지 중요 화학 반응이 반응식 (1)-(3)에 제시된다. 다공성 Si의 표면은 Si-H, SiH_2 , 및 SiH_3 화학종을 함유하는데, 이들은 실란으로 용이하게 전환될 수 있다. 실란은 화학적으로 활성이며(반응식 (1)), 특히 흡입 시 독성이다. 실란과 유사하게, 다공성 Si 표면 상부의 자연 SiH_x 화학종은 수성 매질 내에서 용이하게 산화한다. 실리콘 자체는 산화에 대하여 열역학적으로 불안정하며, 심지어 물이 상기 반응을 자발적인 반응식 (2)로 만들기에는 충분한 산화 전위(oxidizing potential)를 갖는다. SiO_2 및 Si-H의 부동화 작용(passivating action)[HF 용액에 침적된 샘플에 대하여]은 Si의 자발적 수성 용해를 속도론적으로 느리게 만든다. 자신의 고도의 다공성 나노구조 때문에, 산화된 다공성 Si는 상대적으로 많은 양의 실리콘-함유 화학종을 용액 내로 짧은 시간에 방출할 수 있다. SiO_2 의 가용성 형태는 기본 빌딩 블록으로서 오르토실리케이트(SiO_4^{4-})를 갖는 다양한 실리실산(silicic acid) 화합물로서 존재하며(반응식 (3)), 이러한 산화물들은 많은 복용량에서는 독성일 수 있다. 신체가 실리실산을 조절하거나 또는 제거할 수 있기 때문에, 다공성 Si-계 약물 전달 시스템의 중요한 쟁점은 이들이 분해되고 재흡수되는 속도이다.



[0038]

[0039]

표면 화학이 생체 내에서 다공성 Si의 분해 특성을 제어하는데 있어서 많은 역할을 한다. Si가 전기화학적으로 식각된 이후, 표면은 반응성 하이드라이드 화학종으로 덮인다. 이러한 화학적 기능성은, 수성 매질 내에서의 용해 속도를 조절하고, 귀소 화학종(homing specie)의 부착을 허용하며, 그리고 약물의 방출 속도를 제어하는, 다양한 반응에 대한 다재다능한 출발점을 제공한다. 가장 중요한 두 가지 개질 반응은 화학적 산화(반응식 (2))와 Si-C 화학종의 그래프팅(grafting)이다.

[0040]

본 명세서에서 제공되는 다양한 구체 예는 일반적으로 약물 전달 장치 제조를 위한 시스템 및 그 방법에 관한 것인데, 상기 약물 전달 장치는 전자기기 또는 전원에 대한 필요 없이 시간 의존성 복용량을 전달할 수 있다. 따라서, 본 명세서는, 안구의 질병 및 안구내 질병 모두의 장기 활성 국지적 치료를 가능하게 하는, 최소 침습적이며, 제어가능하고 감시가능한 약물 전달 시스템 및 상기 시스템의 사용 방법을 인식하고 설명한다.

[0041]

종래의 안구내 약물 전달 방법은 리포솜 또는 자기-조립 리포솜의 사용을 포함하는데, 이들은 사용될 때 종종 유리체 선명도를 감소시키며, 서로 다른 물리화학적 특성을 갖는 약물을 방출시키는데 쉽게 맞춰질 수 없으며, 약물 방출 정보를 "보고"하지 않는다.

[0042]

유리하게는, 본 명세서는 안구내 질병 및 안구의 질병 모두의 치료를 위한 장치 및 방법을 제공하는데, 상기 장치 및 방법은 Si, SiO₂, 중합체-템플리트, Si/중합체, 또는 SiO₂/중합체 복합물과 같은 나노구조 실리콘 상에 함침된 제약학적 후보물질, 또는 약물의 지속 방출을 증진시킨다.

[0043]

한 양상에 있어서, 상기 장치 및 방법은 또한 자기-보고적(self-reporting)이어서 약물 방출 및 잔류하는 양이 감시될 수 있다. 구체 예는 안구의 표면, 즉 안구 표면(각막 및 결막) 및 공막 표면, 뿐만 아니라 망막, 맥락막, 수정체, 모양체, 안구앞방(anterior chamber), 및 유리체를 포함하는 눈의 안구내 영역에 약물 또는 약물들을 전달하기 위한, 최소 침습적이고, 자기-보고적인, 제어된 전달 시스템을 포함한다. 상기 장치는 활성 구성성분을 포함하는 Si 광 결정뿐만 아니라, 다공성 실리콘 템플리트로부터 제조된 생분해성 중합체 각인(biodegradable polymer imprint)을 포함한다.

[0044]

녹내장, 연령관련 황반 변성(ARMD), 맥락막 신혈관생성(choroidal neovascularization, CNV), 포도막염, 당뇨병 망막증, 라티노바스쿨라 질병(retinovasclar disease), 또 다른 종류의 망막 변성과 같은 안구내 질병에 대하여, 유리체, 망막, 및 맥락막으로의 약물 전달은 도전 과제인데, 왜냐하면 혈-망막 장벽에 의해 기인한 강력한 장애물 및 망막 색소 상피의 단단한 결합 때문이다. 전신(systemically) 투여된 약물의 단지 소량 부분만이 표적에 도달하며, 전신(systemically)으로 전달될 때 많은 그리고 잠재적으로 독성인 복용을 요구한다. 망막 약물 전달에 대한 또 다른 도전과제는 약물 농도가 표적 지점에서 연장된 기간 동안 지속되어야 한다는 사실이다. 유리체내 주입을 사용하여서는 이것이 어려운데 왜냐하면 대부분의 유리체내 주입가능한 약물의 짧은 반감기 때문이다. 안구내 임플란트(Intraocular implant)는 일부 망막 질병 치료를 위하여 지속된 초자체망막(vitreoretinal) 약물 농도를 제공하여 왔다. 그렇지만, 이러한 방법은 임플란트를 배치하거나 대체시킬 때 안구내 합병증을 유발하는 것으로 알려진 안구내 수술을 요구한다.

[0045]

바이러스성 각막염, 만성 알레르기성 결막염, 녹내장, 및 공막염과 같은 안구 표면 질병에 대하여, 몇몇 동일한 문제가 존재한다. 약물의 전신적 투여(Systemic administration)는 잠재적인 독성 복용량을 요구하며, 국지적인 치료는 짧은 반감기를 가지며, 많은 그리고 빈번한 복용을 요구한다. 안구 표면 질병을 위하여, 생분해성 중합체 각인(biodegradable polymer imprint)이 다공성 실리콘 템플리트로부터 제조될 수도 있다. 안구 표면 및 안구후 표면을 비롯하여 안구 상의 적절한 위치 또는 안구와 결합된 적절한 위치에서의 약물 전달 콘택트 렌즈 또는 임플란트에 실리콘이 없는(silicon-free) 중합체가 사용될 수도 있다.

[0046]

광 결정은 광전자공학, 화학 및 생물학적 센서, 고속-탐색 기술(high-throughput screening), 및 약물 전달 응용분야에서의 광범위한 적용을 갖는다. 이러한 광 결정은 특히 유리한데 왜냐하면 이를 사용하여 광학적 특성, 공극 크기, 및 표면 화학을 조작하는 것이 상대적으로 용이하기 때문이다. 더욱이, 스펙트럼 반사율 피크의 위치, 폭, 및 세기는 전기화학적 에칭에서 사용되는 전류 밀도 파형 및 용액 조성에 의해 제어될 수도 있으며, 그에 따라 다공성 Si 광 결정의 필름 제조를 가능하게 하는데, 상기 다공성 Si 광 결정의 필름은 높은 색상 채도

를 동반하는 가시 광선 밴드 내의 임의 색상을 나타내는데, 이는 정보 디스플레이에 대한 바람직한 특성이다.

[0047] 용어 광 결정은 공간적으로 반복하는 패턴이 독특한 스펙트럼 패턴을 생성하는 물질을 일컫는다. 광 결정은 안구내 주입을 위하여 작은 결정으로 기계가공되고 크기가 정해진 작은 다공성 실리콘 입자를 포함한다.

[0048] 본 명세서는 특정 약물 또는 약물들이 함침된 다공성 미세 나노구조 실리콘 입자의 주입을 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 명세서가 수많은 다공성 미세 입자의 사용을 주시하는 반면, 전형적인 입자는 다공성 실리콘 또는 이산화 실리콘 입자("스마트 더스트(smart dust)"라 칭함)를 포함하는데, 이들은 최소한의 침습 및 전신적인 부작용의 제거를 동반하는 지속적인 안구내 치료 약물 농도의 유지를 가능하게 하는 나노구조물이다. 개별적인 적용에 맞추기 위한 나노구조물의 배열에 부가하여, 본 명세서는 또한 입자의 방출 특성을 조정하고 제어하기 위하여 입자 및 특정 약물 또는 약물들을 화학적으로 개질하는 것에 주시한다. 안구내 주입은 약물 농도를 비-침습적으로 감시하는 것을 허용한다.

[0049] 다공성 실리콘 필름이 큰 자유 부피(전형적으로 50-80%)를 갖는다는 점에서 다공성 실리콘이 유리하다. 따라서 약물에 대한 높은 수용력을 갖는 것이, 전달되는 약물의 용량 및 속도를 비-침습적으로 결정하기 위한 수단으로서, 나노구조 물질의 다양한 주문제작가능한 방출 속도 및 광 특성에서 1종 이상의 약물을 전달하기 위한 나노 규모로 주문고안될 수 있다. 본 명세서의 다공성 실리콘 광 결정 입자는 약물 또는 복수의 약물로 함침될 수 있으며, 후속하여 주입을 통하여 안구의 망막, 맥락막, 수정체, 모양체, 안구앞방, 및 유리체 내로 유입된다. 코드화된 광 입자 및 그 제조방법에 대한 상세설명에 대하여는 다음을 참조하라: 공개된 미국 출원 제20050042764호, 발명의 명칭 "Optically encoded particles"; 제20050009374호, 발명의 명칭 "Direct patterning of silicon by photoelectrochemical etching"; 제20070148695호, 발명의 명칭 "Optically encoded particles, system and high-throughput screening"; 및 제20070051815호, 발명의 명칭 "Optically encoded particles with grey scale spectra"; 이들은 모두 본 명세서에서 참조문헌으로 수록된다.

[0050] "스마트 더스트" 광 결정 입자는 항암 약물 및 또 다른 저분자 약물, 억제성 핵산, 펩티드 및 폴리펩티드를 포함하는 1종 이상의 광대한 약물 어레이의 유리체내 전달을 위하여 최적화될 수 있다. 예를 들면, 본 명세서는 색소표피유도인자(pigment epithelium-derived factor, PEDF), 유로키나제(uPA)의 8-mer 펩티드 단편, 덱사메서손(dexamethasone), 및 또 다른 약물의 수용자, 저분자, 단백질(예를 들면, 베바시주맙(bevacizumab)과 같은 항체 및 라니비주맙(ranibizumab)과 같은 항체의 파브(Fab) 단편), 펩티드, 및 핵산이 사용될 수 있음을 실증한다. 다공성 Si 스마트 더스트 내 1종 이상의 약물을 포획하거나, 또는 공극 자신이 화학적으로 개질되어 후보 약물과 결합함으로써, 상기 스마트 더스트 광 결정이 약물로 함침될 수도 있다.

[0051] 광 결정은 다공성 실리콘으로부터 제조되고 다공성 실리콘/중합체 복합물, 또는 다공성 Si 필름 또는 중합체 복합체 또는 Si-중합체 복합물이 엑소플란트(exopant) 용 시트로서 생성될 수도 있다. 실리콘 칩의 펄스 전기화학식각(Pulsed electrochemical etching)은 다층 다공성 나노구조를 생성한다. 다공성 Si의 편리한 특징은 다음과 같다: 전기화학식각에서 사용되는 전류, HF 농도, 웨이퍼 저항력, 및 전극 배열의 적절한 선택에 의해 광범위한 범위에 걸쳐 평균 공극 크기가 제어될 수 있다. 공극 치수, 다공도, 및 표면적의 이러한 가변성이 특히 유리하다.

[0052] 주어진 필름의 두께, 공극 크기, 및 다공도는 전류 밀도, 식각 주기 기간, 및 식각 용액 조성에 의해 제어된다. 더욱이, 다공성 실리콘 필름은 생리 친화성 또는 생리재흡수성 물질의 각인(imprint)을 생성하기 위한 템플릿로서 사용될 수 있다. 다공성 실리콘 필름 또는 그 각인은 사인과 모양으로 변화하는 다공도 구배를 가지며, 광 반사율 스펙트럼에 있어서 예리한 영상을 제공하며 이는 공극 내에 포획된 화학종의 존재 또는 부존재를 확인하기 위하여 사용될 수 있다. 기계적 연마 또는 초음파 분쇄에 의해 다공성 실리콘 필름으로부터 제조된 입자(스마트 더스트)가 여전히 광 반사율 스펙트럼을 운송한다는 것이 제시되어 있다.

[0053] 다공성 Si는 불화수소산 전해질 용액 내에서 단결정 Si 웨이퍼의 전기화학식각 양극산화(anodization)의 생성물이다. 공극 형태(morphology) 및 공극 크기는 마크로-, 메소-, 및 마이크로공극을 형성하기 위하여 전류 밀도, 도펀트(dopant)의 종류 및 농도, 웨이퍼의 결정 방향, 및 전해질 농도를 조절함으로써 변화될 수 있다. 1 nm 내지 수 마이크론 범위의 공극 크기가 생성될 수 있다. 최초 실리콘 웨이퍼 내 도펀트의 종류가 중요한데 왜냐하면 상기 도펀트가 도 1에 도시된 반응에서 중요 산화 당량(oxidizing equivalent)인 원자카피 정공의 활용가능성을 결정하기 때문이다. 일반적으로 형태(morphology)에 대한 도펀트의 유연관계(relationship)는 도펀트의 종류 및 농도에 기초하여 4가지 그룹으로 나누어질 수 있는데, 이는 n-형, p-형, 고도 도핑된 n-형, 및 고도 도핑된 p-형이다. "고도 도핑된(highly doped)"은 도펀트 농도를 의미하는데, 이 도펀트 농도에서 물질의 전도성 성질은 반도체성 보다 더욱 금속성이다. 상대적으로 보통의 도핑 농도를 갖는 n-형 실리콘 웨이퍼에 있어서, 공간 충전

영역으로부터 원자가며 정공을 제거하는 것은 공극 직경을 결정한다. 양자 제한 효과가 보통으로 p-도핑된 물질에서 공극 크기를 제한하는 것으로 여겨진다. 두 도펀트 종류 모두에 대하여 반응은 단결정의 주로 <100> 방향으로 공극 증식을 동반하는, 결정 표면 선택성이다. 예를 들어, 전기화학적으로 추진된 반응은 불화수소산을 함유하는 전해질을 사용한다. 양극 전류의 인가는 표면 실리콘 원자를 산화시키며, 이는 그 후 플루오라이드(fluoride)에 의해 공격당한다. 알짜 과정(net process)은 4 전자 산화이나, 단지 2 당량만이 전류원에 의해 공급된다. 나머지 2 당량은 표면 SiF_2 화학종에 의한 용액 내 양성자의 환원으로부터 공급된다. Si 원자가 SiF_4 형태로 제거되고, 용액 내 2 당량의 F-와 반응하여 SiF_6^{2-} 를 형성함으로써, 공극 형성이 일어난다.

[0054] 성장하는 다공성 Si 층의 다공도는 인가되는 전류 밀도에 비례하며, 이는 전형적으로 40 내지 80% 범위이다. 공극은 Si/다공성 Si 경계면에서 형성되며, 일단 형성되면, 공극의 형태(morphology)는 나머지 식각 공정 동안 많이 변화하지 않는다. 그렇지만, 성장하는 층의 다공도는 인가되는 전류를 변화시킴으로써 변화될 수 있다. 전류가 변화할 때까지 필름이 상기 신규 다공도를 가지면서 지속적으로 성장할 것이다.

[0055] 이러한 특징은 식각 동안 인가되는 전류를 단순히 조절함으로써 층상 나노구조의 형성을 가능하게 한다. 예를 들면, 교대 굴절률을 갖는 층들의 한 스택으로 구성된 1차원 광 결정이 식각 동안 전류를 주기적으로 조절함으로써 제조될 수 있다.

[0056] 스테인 식각(Stain etching)은 다공성 Si 분말의 제작을 위한 전기화학적 방법에 대한 대안이다. 용어 스테인 식각은 공정 처리된 결정형 실리콘 물질 상에 생성된 다공성 Si 필름의 갈색 또는 적색을 일컫는다. 스테인 식각 과정에서, 화학 산화제(전형적으로 질산)는 전기화학적으로 추진되는 반응에서 사용되는 전원 공급원을 대체한다. HF가 전형적으로 구성성분으로 사용되고, 그 밖의 다양한 첨가제가 반응을 제어하기 위하여 사용된다. 최근의 개발이 실질적으로 공정의 신뢰성을 개선하였음에도 불구하고, 스테인 식각은 일반적으로 전기화학적 공정보다 덜 재현적이다. 스테인 식각에 의해 제조된 다공성 Si 분말은 상업적으로 구입 가능하다(<http://vestaceramics.net>).

[0057] 생체 내 적용을 위하여, 입자 형태의 다공성 Si를 제조하는 것이 종종 바람직하다. 다공성 층은 흔히 "전자연마(electropolishing)" 또는 "리프트-오프(lift-off)"라 불리는 과정에 의해 Si 기판으로부터 제거될 수 있다. 식각 전해질은 저 농도의 HF를 함유하는 것에 의해 대체되고 전류 펄스가 수 초 동안 인가된다. 저 농도의 HF는, 공극이 증식할 수 있는 것보다 더 빨리 결정형 Si/다공성 Si 경계면으로부터 실리콘을 제거하는 확산 제한 상황을 결과한다. 그 결과 다공성 층의 아래가 절단되고, Si 기판으로부터 상기 다공성 층이 방출된다. 받침이 없는 다공성 Si 필름은 그 후 죽집게 또는 강한 세척에 의해 제거될 수 있다. 그 후 필름은 초음파 분쇄에 의해 마이크로입자로 전환될 수 있다. 더욱 균일한 모양의 입자가 바람직하다면, 종래의 리소그래피 또는 미세액적 패터닝 방법(microdroplet patterning method)이 또한 사용될 수 있다.

[0058] 전기화학적 에칭 동안 공극 크기 및 부피를 쉽게 조절하는 능력은 약물 전달 응용에 매우 유용한 다공성 Si의 독특한 특성이다. 그 밖의 다른 다공성 물질은 일반적으로 공극 크기를 제어하기 위하여 더욱 복잡한 디자인 프로토콜을 요구하며, 심지어, 활용가능한 공극 크기는 제한된 범위에 미치는 경향이 있다. 전기화학적으로 제조된 다공성 Si에 있어서, 식각 동안 전류 세팅을 조절함으로써 다공도 및 공극 크기에 대한 제어가 이루어진다. 전형적으로, 더 큰 전류 밀도는 더 큰 공극을 생성한다. 상당히 큰 분자 또는 약물을 공극 내에 편입시킬 때 큰 공극이 바람직하다. 공극 크기 및 다공도는 약물 부파를 위하여 중요할 뿐만 아니라; 이는 또한 다공성 Si 수용자 매트릭스의 분해 속도를 결정한다.

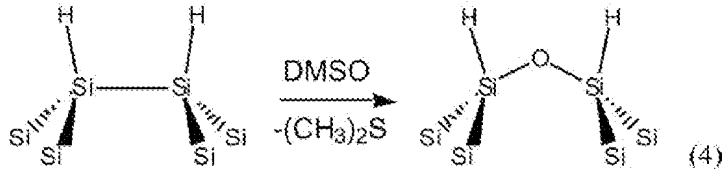
[0059] 더욱 작은 공극은 더 많은 표면적을 제공하며 더 많은 부분을 수성 매질의 공격에 노출시킨다. 필름 내의 더 작은 다공성 필라멘트는 더 큰 용해 속도를 산출하며, 다공성 Si 수용자의 분해 속도를 조절하는 편리한 수단을 제공한다.

[0060] 표면 화학은 생체 내 다공성 Si의 분해 특성을 조절하는데 많은 역할을 한다. Si가 전기화학적으로 식각된 직후, 표면은 반응성 하이드라이드 화학종을 띤다. 이러한 화학적 기능성은 수성 매질 내 용해 속도를 결정하고 귀소 화학종의 부착을 가능하게 하며, 그리고 약물의 방출 속도를 제어하는 다양한 반응에 대한 다채로운 출발점을 제공한다. 두 가지 가장 중요한 개질 반응은 화학적 산화(반응식 (2)) 및 Si-C 화학종의 그래프팅이다.

[0061] 자신의 많은 표면적으로 인해, 다공성 Si는 특히 공기 또는 물 산화되기 쉽다. 일단 산화되면, 나노상(nanophase) SiO_2 는 수성 매질에 쉽게 용해하고, 계면활성제 또는 친핵체가 이 과정을 촉진한다. Si-O 결합은

산화에 의해 다공성 Si 상부에서 쉽게 생성되고, 다양한 화학적 또는 전기화학적 산화제가 사용될 수 있다. 공기 중에서의 열 산화는, 특히 반응이 $>600^{\circ}\text{C}$ 에서 수행되는 경우, 상대적으로 안정한 산화물을 생성하는 경향이 있다. 일반적으로 실온에서 수행되는 오존 산화는 수성 매질에서 빠르게 용해하는 더 많은 수화 산화물을 형성한다.

[0062] 디메틸 설펡사이드(DMSO, 반응식 (4)), 벤조퀴논, 또는 피리딘과 같은 온화한 화학적 산화제가 또한 본 반응을 위해 사용될 수 있다. 온화한 산화제가 때때로 바람직하든 왜냐하면 이들은 전형적으로 매우 깨지기 쉬운 고도의 다공성 Si 필름의 기계적 안정성을 개선시킬 수 있다.



[0063]

[0064] 다공성 Si의 기계적 불안정성은 전기화학적 식각 공정에서 제조될 때 필름 내에 유도되는 변형(strain)에 직접 관련되고, 열 산화에 수반하는 부피 확장이 또한 변형(strain)을 유도할 수 있다. 온화한 화학적 산화제는, 추측건대 가장 변형되어 그에 따라 가장 반응성인 바람직하게는 Si-Si 결합에서 다공성 Si를 공격한다. 대안으로, 질산염(nitrate)이 더 강한 산화제이며, 화학적 스테인 식각에 의해 실리콘 분말로부터 다공성 Si 입자의 제조에 질산 용액이 광범위하게 사용된다.

[0065] HF에 의해 새롭게 형성된 산화물의 용해와 결부될 때, 디메틸 설펡사이드(DMSO)에 의한 다공성 Si 표면의 느린 산화는 다공성 Si 필름 내 공극을 확대하는 온화한 수단이다. KOH와 같은 염기성 수성 용액이 또한 식각 이후에 공극을 확대하기 위하여 사용될 수 있다. 다공성 Si 샘플이 H_2SO_4 와 같은 무기산의 존재 하에서 양극산화되는 전기화학적 산화는 상당히 안정한 산화물을 산출한다. 산화는 다공성 구조물에 친수성을 부여하고, 공극 내에 친수성 약물 또는 생체분자의 도입 또는 흡착을 가능하게 한다. Ca^{2+} 를 비롯한 다양한 이온의 존재 하에서 수성 산화는, 생리활성이며 생체 내 적용을 위하여 특히 관심의 대상으로 알려진 다공성 Si의 석회화된 형태를 생성한다. 석회화(Calcification)는 DC 전기 전류의 인가에 의해 강화될 수 있다.

[0066] 다공성 스마트 실리콘 더스트는 산화되어서 안정성을 증가시키고 동물의 안구 내에 주입될 수 있다. 스마트 실리콘 더스트는 다양한 치료 화합물을 운반하기 위하여 장기간-지속되는 안구내 약물 전달 부형제(vehicle)로 다양하게 개질될 수 있다. 더욱이, 다공성 실리콘 템플리트로부터 제조된 생분해성 다공성 중합체 각인이 안구 내 적절한 위치에 놓이는 약물 전달 임플란트로서 사용될 수 있다. 주조 이전에 또는 주조 이후 공극 내로 처리되기 이전에 약물이 각인 용액에 첨가될 수 있다.

[0067] 탄소 그래프팅은 수성 매질 내 용해에 대하여 다공성 Si를 안정화시키나, 표면은 단백질과 오폐소닌화(opsonization) 또는 캡슐화(encapsulation)를 유발할 수 있는 그 밖의 다른 화학종의 비-특이적 결합을 여전히 막을 것이다. 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 링커를 다공성 Si 표면상에 위치시키는 반응이 이러한 목적에 사용되어 왔다. 짧은-사슬 PEG 링커는 생체분자를 강하게 결합시키지 않으면서 생체분자를 공극 내부로 또는 공극 외부로 통과시킬 수 있는 친수성 표면을 산출한다. PEG 링커의 원단(distal end)은 물질에 대하여 약물, 절개성 링커(cleavable linker) 또는 표적 부분(targeting moieties)과 같은 또 다른 화학종을 결합시키는 것을 가능하도록 개질될 수 있다.

[0068] 다공성 Si의 산화물은 종래의 실란올(silanol)의 화학을 사용하여 기능화하기 쉽다. 작은 공극이 존재할 때(p-형 샘플과 같이), 모노알콕시디메틸실란($\text{RO-Si}(\text{Me})_2\text{-R}'$)이 표면 링커로서 트리알콕시실란($(\text{RO})_3\text{Si-R}'$)보다 더욱 효과적일 수 있다. 이는 왜냐하면 특히 시약이 높은 농도에서 사용될 때 트리알콕시실란이 올리고머화하고 더 작은 공극 개방구(pore opening)를 막는다.

[0069] Si-C 화학이 활발하고 다재다능한 반면, Si-O 결합을 포함하는 화학은 매력적인 두 가지 대안적 이유를 제시한다. 첫째, 고도 다공성 SiO_2 가 수성 매질 내에서 안정한 상태인 시간비율(timescale)은, 많은 단-기간 약물 전달 적용과 일치하는데- 전형적으로 20분 내지 수 시간이다. 둘째, 추가적인 안정화 화학제를 함유하는 얇은 다공성 SiO_2 샘플은 독성 또는 항원성 부작용을 덜 생성하는 경향이 있다. 다공성 Si 물질이 생체 내에서 장기간 동안 안정한 것이 바람직하다면(예를 들면, 연장된 방출 제제 또는 생체 내 생체센서), 엔드캡핑(endcapping)을

동반하는 하이드로실일레이션(hydrosilylation) 또는 아세틸렌을 사용하는 열 탄화(thermal carbonization)와 같은 Si-C 화학이 유용하다. 오랜-수명의 산화물 매트릭스가 바람직하다면, 고온(>700℃)에서 형성된 실리콘 산화물이 저온에서 형성되거나 또는 오존 산화에 의해 형성된 것보다 수성 매질 내에서 훨씬 더욱 안정하다.

[0070] 실리콘 스마트 더스트 또는 실리콘 스마트 더스트의 생분해성 중합체 각인(biodegradable polymer imprint)의 공막외 일방 방출형 판(episcleral one-way releasing plaque) 중 하나는 최소한의 침습 및 전신적인 부작용의 제거를 동반하면서 지속적인 안구내 치료 약물 농도를 증진시키는 유리체내 약물 전달을 위한 장치 및 방법을 제공한다. 다공성 물질의 함침이 수 가지 방식으로 진행될 수 있다.

[0071] 후보 약물은 공극 사이에 "물리적으로" 포획될 수 있거나, 또는 공극 자체가 상기 후보 약물과 결합하기 위하여 화학적으로 개질될 수도 있다.

[0072] 더욱 상세하게는, "물리적 포획(physical trapping)"은 병 안에서 배를 만드는 것과 유사한데, 여기서 "배"는 후보 약물이고 "병"은 다공성 Si 매트릭스 내 나노미터-규모의 공극이다. 저분자는 그 분자 주위의 다공성 Si를 산화시킴으로써 다공성 매트릭스 내에 포획될 수 있다. 적절한 반응은 도 1에 도시되는데, 여기서 반응식의 "0"은 O₂, 디메틸 설펍사이드, 과산화수소, 또는 물과 같은 분자 산화제이다. 실리콘의 산화가 물질에 대하여 Si 원자 당 산소 2 원자를 추가하기 때문에, 산화될 때 매트릭스 부피가 상당히 증가한다. 이는 공극 벽의 팽윤 및 공극 내부의 자유 부피가 수축되는 결과를 가져오며, 적절한 조건 하에서는, 공극 내에 존재하는 분자가 산화 과정 동안 산화물 매트릭스 내에 포획되게 된다. 포획(trapping) 과정의 한 양상은 포획 과정 동안 일어나는 활성 구성성분의 증가된 농도이다. 결정이 음으로 하전된 환경을 제공할 수도 있고, 단백질 및 또 다른 약물과 같은 활성 구성성분이 상기 결정 내에 농축되어서 용액 내 활성 구성성분의 자유 농도보다 훨씬 높은 농도가 될 수 있다. 이는 결정과 결합할 때 활성 구성성분 농도에 있어서 10 내지 100배 또는 더욱 많은 증가를 결과할 수 있다. 예를 들어, 0.1 cc 당 2.5 mg의 상품 농도를 갖는 아바스틴(Avastin)이 본 명세서에 개시된 결정 구조물과 결합함으로써 농축될 수 있다. 산화는 층상 산화(layered oxidation)를 수행함으로써 반복된 간격으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 생리 시약 또는 약물이 산화제의 조절된 첨가에 의해 공극 내에 포획될 수 있다. 갓 제조된 (하이드라이드-중결된) 다공성 Si 물질의 산화는 공극의 효과적인 수축을 산출한다. 이는 형성된 실리콘 산화물이 Si 출발 물질보다 더 많은 부피를 가지기 때문에 발생한다. 또한 약물이 산화제를 함유하는 용액 내에 존재한다면, 약물은 공극 내에 포획되게 된다.

[0073] 더욱이, 다공성 실리콘 산화물은 비-산화된 Si 하이드라이드 물질보다 더 많은 농도의 생리 시약 또는 약물(예를 들면, 아바스틴(Avastin))을 포함할 수 있다. 예를 들면, 산화물 처리는 산화된 다공성 Si 물질이 갓 제조된 (하이드라이드-중결된) 다공성 Si 물질에 의해 흡수된 양보다 더 많은 양의 약물 아바스틴(Avastin)을 흡수하도록 한다.

[0074] 다공성 Si 필름 내 자유 부피는 전형적으로 50 내지 80%이다. 산화는 이러한 값을 다소 감소시키지만, 자유 부피는 상당히 높게 유지되는 것으로 기대된다. 대부분의 현존하는 약물 전달 물질은 치밀한 고체이며 적은 중량%의 약물을 전달할 수 있다. 다공성 Si 물질 내부로 부과될 수 있는 약물의 양은 예를 들면 표면-개질된 나노입자 또는 폴리락티드(PLA)에 비해 훨씬 많은 것으로 예상된다. 실험은 스마트 더스트 전달 부형체 내부로 부과될 수 있는 각각의 약물의 양을 정량화할 수 있다.

[0075] 화학적 개질과정 동안, 분자는 공유결합을 통하여 내부 공극 벽에 부착된다. 다공성 Si 시스템 내에서, 단백질, DNA, 및 다양한 저분자가 몇 가지 서로 다른 과정에 따라 부착될 수 있다. 한 구체예는 전기화학적 개질을 사용한다. 예를 들면, p-형 다공성 실리콘 음극(cathode) 내 1-아이오도-6-(트리플루오로아세틸아미노)헥산의 환원 은 트리플루오로아세틸아미도헥실 기의 부착을 유발한다. 후속하는 산-촉매된 가수분해는 표면-결합된(surface-bound) 아민 화학종을 직접적으로 유발하여야 한다. 반응은 도 2에 도시된 반응식으로 제시된다.

[0076] 표면 아민은 그 후 약물, 폴리펩티드 또는 펩티드와 함께 기능화될 수 있다. 아래의 구체적인 비-제한적 실시예에서 제시하는 바와 같이, 표면 아민은 표준 펩티드 짝지움 법(coupling method)을 사용하여 uPA의 8-mer 펩티드 단편과 함께 기능화된다.

[0077] 다공성 Si 수용자 내부에 분자를 부과하기 위한 다양한 접근법이 연구되어 왔으며, 이러한 접근법은 다음과 같은 일반적인 분류로 묶일 수 있다: 공유성 부착, 물리적 포획, 및 흡착.

[0078] 공유성 부착은 생체센서 응용을 위하여 생체분자 포획 탐침을 다공성 Si의 내부 공극 벽에 결합시키는 편리한 수단을 제공하며, 이러한 접근법은 또한 약물 분자를 부착시키기 위하여도 사용될 수 있다. 본 명세서의 다른 부분에서 설명하는 바와 같이, 생체분자를 Si-C 결합을 통하여 결합시키는 것은 Si-O 결합을 사용하는 것보다

더욱 안정한 방법인데 왜냐하면 친핵성 공격에 대한 Si-O 화학종의 용이성 때문이다.

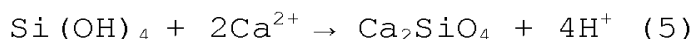
[0079]

기능성 다공성 Si 표면을 제거하기 위한 하이드로실일레이션(hydrosilylation) 반응의 다재다능성이 다공성 Si 표면 화학의 역사에서 오래전이 인식되었다. 더욱 흔한 접근법 중 하나는 말단 알켄의 원단(distal end)상에 카르복실 화학종을 함유하는 유기 분자를 그래프트 시키는 것이다. 알켄 말단은 하이드로실일레이션 반응에 참여하는데, Si 표면에 결합하고, 추가적인 화학적 개질을 위하여 카르복시-말단을 자유롭게 남겨둔다. 선호되는 링커 분자는 운데실렌산(undecylenic acid)인데, 이는 다공성 Si 표면으로부터 링커를 절연시키기 위하여 소수성인 10개 탄소의 지방족 사슬을 제공한다. 약물 부과물은 알켄의 카르복시 기에 직접 부착될 수 있거나, 또는 이것은 PEG 링커에 의해 표면으로부터 추가로 분리될 수 있다. Si-C 결합의 안정성 때문에, 하이드로실일레이션은 부과물을 다공성 Si에 부착시키는 우수한 방법이다. 부과물은 공유결합이 깨지거나 또는 담지하는 다공성 Si 매트릭스가 분해될 때에만 방출된다. 약물 전달에 대하여, 약물이 링커로부터 방출되지 않아서, 신체 내로 유입되는 약물의 개질된 변종을 결과한다는 점에서, 상기 방법은 곤란한 상황을 유발한다. 더욱이, 약물은 다공성 Si 골격(scaffolding)의 분해 동안 생성된 실란에 의한 공격 또는 다공성 Si 물질 자체에 잔류하는 활성 화학종에 의한 공격에 취약할 수도 있다.

[0080]

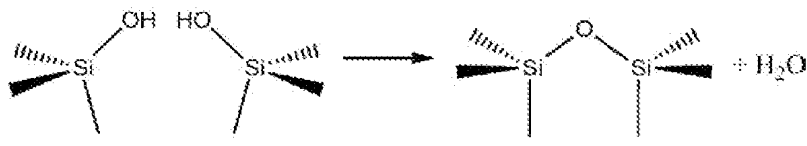
포획되는 약물이 상대적으로 활성인 경우, 다공성 Si 수용자 매트릭스의 산화에 의해 제자리에 갇힌(locked) 수 있다. 락킹 과정(locking procedure)은 다공성 Si가 SiO₂로 산화될 때 여분의 산소 원자를 축적하는 부피 확장이 존재한다는 점에서 장점을 갖는다. 이러한 부피 확장은 공극을 수축시키고, 그 당시 그 내부에서 발생하는 모든 것을 포획하는 역할을 한다. 암모니아의 높은 pH 및 친핵성 성질은 수성 용액 내에서 갇혀 있던 다공성 Si의 산화를 증강시킨다. 유사한 산화가 증기 상 피리딘에 의해 유발될 수 있다. 또한 약물 부과물에 존재하는 친핵성 그룹이 퀴논과 같은 화학종을 산화시키면서 이러한 반응에 참여할 수도 있다. 용해 동안 생성된 실리실산(반응식 (3))이 줄-겔 유형의 반응-본질적으로 실리실산의 재침전, 다만 다양한 무기 실리케이트 형태-에 참여할 수 있다. 용액 내 Ca²⁺ 및 Mg²⁺와 같은 공통 이온이 실리케이트 침전 반응(반응식 (5))에 참여할 수 있으며, 이러한 유형의 침전물은 생리활성으로 알려져 있다.

[0081]



[0082]

일단 형성되면, 온화한 열 처리가 산화물 또는 실리케이트 매트릭스를 탈수시키기 위하여 사용될 수 있다. 가열은 강한 Si-O-Si 결합을 형성시켜 구조물을 치밀하고 딱딱하게 만드는 경향이 있다(반응식 (6)).



(6)

[0083]

[0084]

갇-형성된 다공성 Si는 매우 소수성인 하이드라이드-종결된 표면을 갖는다. 산화된 다공성 Si는 친수성이며, 화학적으로 개질된 다공성 Si 표면은 부착된 구체적인 작용기에 따라 소수성, 친수성, 또는 둘 모두(양친성)일 수 있다. 표면의 성질은 부과될 수 있는 약물의 양 및 방출되는 속도를 결정하는 중요한 역할을 한다. 실리콘 산화물 표면은 SiO₂의 낮은 pKa로 인하여 수성 용액에 음의 표면 하전을 제공하는 경향이 있다. 종종 "정전기 흡착"이라 불리는 바와 같이, 이러한 음성의 표면으로부터 발생하는 쿨롱 인력은 용액으로부터 양으로 하전된 이온을 추출하고 이들을 경계면에 농축시키는 수단을 제공한다.

[0085]

앞서 설명한 공유성 부착 및 산화성 포획 접근법이 그 부과물을 상당히 비가역적으로 포획하는 반면, 정전기 흡착은 분자를 더욱 약하게 붙잡는 본질적인 이온 교환 메커니즘을 제공한다. 수 일, 수 주, 또는 수 개월 기간에 걸쳐 약물을 방출하는 공유성 또는 물리적 포획 접근법과는 대조적으로, 정전기는 더욱 신속한 약물 전달을 수행하는 유용한 수단이다.

[0086]

특정 분자에 대한 다공성 Si 입자의 친화도는 표면화학으로 조절될 수 있다. 산화된 다공성 Si의 표면은 약 2의 pH에서 0(zero)의 전하를 가지며, 그 결과 대부분의 대상 수성 용액에 대하여 음으로 하전된 표면을 제공한다. 적절한 pH에서, 다공성 SiO₂는 혈청 알부민, 피브리노젠, 단백질 A, 면역글로불린 G(IgG), 또는 양고추냉이 과산화 효소(horseradish peroxidase)와 같은 양성으로 하전된 단백질을 자발적으로 흡착하고, 공정에서 이들을 농축시킨다. 예를 들면, 단클론 항체 베바시주맵(상품명 아바스틴, 항암 약물)의 0.125 mg/mL 용액은 적절하게

제조된 다공성 SiO_2 내에 >100 역가(factor)로 농축된다.

- [0087] 다공성 Si는 또한 소수성으로 만들어질 수 있으며, 스테로이드 텍사메서손 또는 혈청 알부민과 같은 소수성 분자는 이러한 나노구조물 내에 부과될 수 있다. 친수성 분자 또한 적절한 계면활성제의 도움으로 이러한 물질 내에 부과될 수 있다. 다공성 Si의 천연 하이드라이드 표면은 소수성이다. 이러한 기술은 단기간의 부과 및 방출에 대하여 사용되어왔다. 물이 이러한 소수성 표면으로부터 배척되기 때문에, 수성 분해(aqueous degradation) 및 침출 반응(leaching reaction)이 느려지는 경향이 있다. 표면에 대한 하이드로실일레이션에 의한 알칸의 그래프팅이 생체 매질 내에서 안정한 물질을 제조하기 위하여 흔히 사용된다; 이러한 안정성은 국지적으로 물 또는 용해된 친핵체를 배척시키는 소수성 부분의 능력으로부터 대부분 기인한다.
- [0088] 단지 실시예로서, 1) 아바스틴(베바시주맵); 2) DNA 16-mer; 3) IgG (단백질 A 수용체 사용); 및 4) 비오틴화된(biotinylated) 소 혈청 알부민 (스트렙타비딘 수용체 사용);의 결합 및 방출이 상기 방법을 사용하여 실증되었다. 높은 표면적과 광 간섭 검출 수단은 많은 이러한 시스템에 대하여 매우 높은 민감도를 유발하였으며, 물질들이 단결정 Si 기판으로부터 형성되었다는 사실은 이들이 Si 마이크로조립법 기술을 사용하여 용이하게 제조될 수 있음을 의미한다.
- [0089] 진류 밀도, 식각 주기 기간, 및 식각 용액 조성에 의하여 조절될 수 있는 공극 특성(두께, 공극 크기, 및 다공도)을 갖는 것에 더하여, 다공성 실리콘 필름은 또한 생체적합성 또는 생체흡수성 물질의 각인(imprint)을 생성하는 템플릿로서 사용될 수 있다(다음은 참조할 것: Li et al., Nanostructured casting of organic and bio-polymers in porous silicon templates; U.S. 특허 출원 제20060236436호; 및 Li, et al., Polymer Replicas of Photonic Porous Silicon For Sensing and Drug Delivery Applications. Science 2003, (299), 2045-2047).
- [0090] 다공성 실리콘 필름 및/또는 그 각인은 사인과 모양으로 변화하는 다공도 구배를 가지며, 광 반사율 스펙트럼에 있어서 예리한 영상을 제공하며 이는 공극 내에 포획된 화학종의 존재 또는 부존재를 확인하기 위하여 사용될 수 있다. 기계적 연마 또는 초음파 분쇄에 의해 다공성 실리콘 필름으로부터 제조된 입자(스마트 더스트)가 여전히 광 반사율 스펙트럼을 운송한다는 것이 제시되어 있다. 이러한 다공성 실리콘 입자는 안정성을 증가시키기 위해 산화될 수 있고 안구내 조직에 대한 독성 없이 동물의 안구 내부로 주입될 수 있는데 이는 실리콘이 뼈 및 결합조직의 형성을 위하여 신체에 의해 요구되는 미네랄이기 때문이다.
- [0091] 다공성 필름은 실리콘 기판에 리프트 오프될 수 있으며, 그 후 깨져서 안구내 주입에 도움이 되는 크기를 갖는 마이크론-크기 입자가 될 수 있다. 예를 들면, 한 구체 예에서, 마이크론-크기 입자가 크기가 정해지고 배열되어서 그 결과 이들은 25 내지 27-게이지 바늘에 의해 안구 내부로 주입될 수도 있다. 입자들은 1-차원 광 결정으로 작용하며, 전기화학적 식각에서 사용되는 파형에 의해 결정되는 광 반사율 스펙트럼을 나타낸다. 이러한 스펙트럼은 예를 들면 저가의 CCD 분광계 및 백색 광원을 사용하여 인간의 조직을 통하여 관찰될 수 있는 광학 바코드로서 작용한다. 본 명세서의 약물 전달 방법 및 시스템에 대하여, 약물은 공극 내에 함침되고 포획되며, 광학 코드가 유리체 내 약물의 방출속도를 보고하기 위하여 사용될 수도 있다. 입자 내로 또는 입자로부터 외부로의 감각 분자 이동, 또는 입자의 감각 붕괴에 대한 상세한 설명에 대하여, 다음을 참조하라: 공개된 미국 특허 제6,248,539호, 제6,897,965호, 및 제6,720,177호, "Porous semiconductor-based optical interferometric sensor", 이 문헌은 본 명세서의 참조문헌으로 수록된다. 이런 방식으로, 입자 내에 얼마나 많이 잔류하는지를 결정하기 위하여, 또는 추가 복용량의 투여가 필요한지를 결정하기 위하여, 약물의 양이 정량화될 수 있다.
- [0092] 유리하게는, 입자 검증에서 사용되는 광 간섭 스펙트럼이 저가의 휴대용 기기(CCD 분광계 또는 다이오드 레이저 간섭계)를 사용하여 측정될 수 있다. 공극으로부터 약물의 제거는 다공성 필름의 굴절률의 변화를 산출하고 이는 더스트 입자의 스펙트럼 코드에서 파장 이동으로서 관찰될 것이다(예를 들면, 도 3A 참조). 따라서 특징적인 색 변화는 공극 내에 잔류하는 약물 양을 나타낸다. 따라서 용어 광 결정은 안구내 주입을 위하여 작은 결정으로 기계가공되고 크기가 정해진 필름에 대하여 사용된다.
- [0093] 쥐의 안구 내에 주입된 산화된 "스마트 더스트"의 분광학적 탐지 방법이 또한 연구되었다. 수술용 현미경의 한 접안렌즈가 광 섬유계 분광광도계(fiber-optic based spectrophotometer)의 입력단자에 연결되었으며, 이는 우리가 검출 광(detecting light)을 안구 내 "스마트 더스트" 입자에 정확하게 초점을 맞추는 것을 가능하게 한다. 본 명세서는 또한 약물 방출량을 정량화하기 위하여, 결정의 색 변화를 감지하기 위한, 분광계가 장착된 카메라를 제공한다. 또 다른 구체 예에서, 단색 광을 사용하여 망막 및 내부 안구를 스캔하는 주사 레이저 검안경(scanning laser ophthalmoscope)에 약물 방출의 정량화를 가능하게 하는 반사 스펙트럼 변화를 스캔하고 검

출하기 위한 적절한 파장이 공급된다.

- [0094] 더욱이, 약물 전달 조성물로서 다공성 실리콘을 사용하는 것에 대하여, 다공도 및 평균 공극 크기의 가변성 때문에 다공성 Si가 템플리트로써의 사용을 위한 매력적인 후보군이다. 더욱이, 정교한 1,2, 및 2.5-차원 광 결정은 다공성 Si 내에서 쉽게 제조된다. 다공성 Si 복합물(예를 들면, 다공성 Si 및 중합체)은 전달 시스템의 기계적 안정성 및 방출 속도에 대한 제어를 증가시키는 데 있어서 상당한 가망성을 나타낸다. 복합물 자체 또는 다공성 Si 템플리트의 제거에 의해 복합물로부터 유도된 나노구조물 중 하나가 사용될 수 있다. 생체적합성 중합체와 결합한 다공성 Si는 약물 방출 속도에 대한 개선된 제어 및 수성 매질 내에서의 개선된 안정성을 산출할 수 있으며, 특정 프로테아제에 의해 선택적으로 절단되는 생체중합체의 사용은 조직-특이성 활성화의 가능성을 제공한다.
- [0095] 중합체 또는 생체중합체 각인으로부터 다공성 Si 또는 다공성 SiO₂ 템플리트의 제거는(사용되는 중합체에 의존하여) 각각 수성 KOH 또는 HF를 사용하는 화학적 용해에 의해 달성될 수 있으며, 이는 마스터의 광학 특성을 갖는 받침-없는 다공성 중합체 필름을 제공한다. 공정이 반복되든지 아니든지 간에, 마스터의 나노구조는 공정 조건 및 사용되는 중합체의 종류에 크기 의존한다. 또한, 중합체의 마스터로부터 방출하는 능력은 공극 네트워크의 계면화학 및 굴절에 의존한다.
- [0096] 두 가지 합성 접근법이 템플리트 중합성 전달 조성물 또는 다공성 Si 중합체 복합물을 생성하기 위하여 사용될 수 있다. 한 양상에 있어서, 중합체는 다공성 매트릭스 내에서 합성된다. 또 다른 양상에 있어서, 사전-형성된 중합체는 용융-주조 또는 용액-주조에 의해 매트릭스 내로 주입된다. 약물 전달 응용을 위하여, 생체적합성 중합체를 사용하는 것이 중요하다. 임의 수의 생체적합성 중합체가 본 명세서에서 설명된 바와 같이 본 명세서의 방법 및 조성물 내에 사용될 수 있다. 예를 들면, 하이드로겔이 사용될 수 있다. 하이드로겔은 안과 장치, 생체 센서, 생체막, 및 제어 약물 전달에서 흔히 사용된다. 수-팽윤성, 가교결합된 중합체 네트워크는 pH, 이온 강도, 온도, 또는 전기장과 같은 환경의 변화에 반응하여 부피 상 전이(volume phase transition)를 일으킬 수 있다.
- [0097] 중합체 복제품이 트랜스-공막 약물 방출을 위하여 공막 내에 이식될 수 있다. 중합체 복제품은 생체적합성이고 수 년은 아니지만 수 개월 동안 안구 내에서 안전하고 효과적으로 잔류한다는 사실이 토끼의 안구에서 밝혀졌다. 광 결정 스펙트럼 내에서 피크 세기에 있어서의 감소 측정은 이식된 생체적합성 중합체로부터 약물 방출 속도의 감시를 제공하여야 한다. 전술한 가설을 시험하기 위하여, 열적으로 산화된 다공성 실리콘 템플리트로부터 주조된, 약물-함침된 폴리(L-락티드)(PL) 필름이 도 3의 도면부호 (10)으로 지시된 개략도에 따라 제조될 수 있다. 구체적으로, 특정 응용에 적합하도록 치수가 정해진 공극(14)을 갖는 템플리트(12) (예를 들면 전자연마된 다공성 실리콘)가 제공된다. 중합체(16)가 공극(14)에 부과되어 중합체-템플리트 복합체를 형성한다. 템플리트(12)가 후속하여 제거되고, 중합체-기초 광 필름(16)을 남긴다. 다공성 실리콘 템플리트를 제거할 때 생체적합성 중합체 내 광 스펙트럼의 복제가 복제 공정을 확인하기 위하여 사용될 수 있다. 중합체의 방출 특성이 연구될 수 있다.
- [0098] 임의 수의 중합체 물질이 본 명세서의 중합성 다공성 구조물의 생성에 사용될 수 있다. 예를 들면, 나일론(폴리아마이드), 테이크론(폴리에스테르), 폴리스타이렌, 폴리프로필렌, 폴리카프로락톤, 폴리아크릴레이트, 폴리비닐 화합물(예를 들면, 폴리비닐클로라이드), 폴리카보네이트(PVC), 폴리테트라플루오르에틸렌(PTFE, 테플론), 터마녹스(thermanox)(TPX), 폴리(N-이소프로필아크릴아마이드), 니트로셀룰로오스, 면(cotton), 폴리글리콜산(PGA), 제인(zein), 콜라겐(스펀지, 브레이드(braid), 또는 직물사(woven thread), 등), 셀룰로오스, 젤라틴, 폴리 락트산, 폴리 글리콜산, 폴리 락트산 또는 폴리 글리콜산의 공중합체, 또는 또 다른 천연 발생 생분해성 물질 또는 합성 물질, 예를 들면 다양한 폴리하이드록시알카노에이트 등을 포함한다. 다시 언급하면, 만약 중합체가 광 응용을 위한 관심의 대상인 파장에서 투과성이라면, 임의 수의 중합체가 작용할 수 있다. 템플리트가 제거되어야 한다면, 중합체는 고체이어야 하며 액체이어서는 안 된다. 예를 들면 전형적인 중합체는 폴리 디메틸 실록산(PDMS), 폴리락트산(PLA), PLGA, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리스타이렌, 및 깨끗한 에폭시(clear epoxy)를 포함할 수 있다.
- [0099] 이러한 필름 내 광 구조물의 붕괴가 생체 내 및 생체 외에서 pH 7.4의 완충 수용액에서 특징 될 수 있다. 촉진된 붕괴 연구에 있어서, 카페인이 함침된 중합체 각인이 연구되었다. 주름진 피크의 세기는 중합체가 pH 10인 완충액에서 용해될 때 대략적인 지수 감소(exponential decay)를 나타낸다. 스펙트럼 피크 감소 및 용액 내 카페인의 출현(274 nm에서의 카페인 흡수 형색)의 동시적인 측정으로 인하여 약물이 중합체 붕괴에 상응하는 시간 척도로 방출된다는 것을 확인하였다.

- [0100] 본 명세서의 구체 예는 또한 보균생물 약물 전달(vectorial drug delivery)을 고려한다. 도 3에 도시된 중합체-기조 광 필름은 필름의 한쪽 면에 중합체 "모자(cap)"(18)를 갖는다. 이러한 방식으로 제조된 필름은 약물을 필름의 한쪽 면으로부터 누출시키고, 약물 전달 파라미터의 더 많은 제어를 가능하게 한다. 제조 변수들은 채널 크기 및 패키징이다.
- [0101] 약물의 안구 내 전달에 대하여, 의사 또는 임상가는 주입된 입자의 색을 관찰하기 위하여 안구의 홍채를 통하여 안구의 선명한 부분 내부를 관찰할 수 있다. 이런 방식으로, 잔류하는 약물의 양 또는 입자가 용해되는 정도가 감시될 수 있으며, 이는 그 후 의사 또는 임상가가 입자가 완전히 용해되기 전까지의 시간 기간을 예상할 수 있도록 하며, 환자가 언제 후속 주입을 요구하는지를 예상할 수 있게 한다.
- [0102] 또 다른 구체 예는 안구의 특정 위치에서의 다공성 실리콘 또는 실리콘/중합체 복합물의 사용, 또는 유사한 용도를 위한 또 다른 생체적합성 또는 생리 재흡수성 물질을 생성하기 위한 템플리트로서 다공성 실리콘 또는 실리콘/중합체 복합물을 사용하는 것을 포함한다. 생분해성 중합체 각인(biodegradable polymer imprint)이 다공성 실리콘 템플리트로부터 제조될 수 있으며, 이는 안구 표면 및 안구후 표면을 포함하는 안구의 적절한 위치에서 약물 전달 콘택트 렌즈 또는 임플란트로서 사용될 수도 있다.
- [0103] 본 명세서의 또 다른 구체 예는 안구 앞면에 입혀지거나 부착되도록 배열된 다공성 필름 내에 함침된 약물을 포함한다. 예를 들면, 함침된 다공성 얇은 필름 물질로 형성된 콘택트 렌즈가 본 발명의 구체 예에 포함된다. 또 다른 구체 예가 콘택트 렌즈를 포함하는 반면, 공막의 판(episcleral plaque)으로서, 안구의 앞 표면에 대응하여 성형될 뿐만 아니라 공막에서 안구와 결합하도록 배열된 유사하게 굽은 고체 템플리트를 고려한다. 중합체 각인과 함께 사용될 특정 약물 또는 약물들은, 주조 이전에 또는 주조 이후 각인을 공극 내로 처리되기 이전에, 각인 용액에 첨가될 수 있다. 따라서, 본 명세서의 구체 예는 다양한 치료 화합물을 운반하기 위하여 다공성 실리콘 필름이 장기간-지속하는 안구내 약물 전달 부형제가 되도록 다양하게 개질될 수 있는 약물 전달 시스템 및 방법을 제공한다. 더욱이, 다공성 실리콘 템플리트로부터 제조된 생분해성 다공성 중합체 각인은 안구 내 적절한 위치에 놓이는 약물 전달 임플란트로서 사용될 수 있다. 약물은 주조 이전에 또는 주조 이후 공극내로 처리되기(engineered) 이전에 각인 용액에 첨가될 수 있다.
- [0104] 안구의 약물 전달에 대하여, 광학 보고에 대한 강조는 감소된다. 예를 들면, 공막의 판을 사용하여, 전달은 안구 뒤쪽에서 일어나며, 이러한 필름을 "읽기(read)" 위하여 광학 기기를 사용하는 것이 용이하지 않다. 이러한 안구 뒤쪽에 대한 구체 예에서, 용해 속도 또는 약물 방출 속도를 조절하는 나노구조물의 능력은 한 가지 특성이다. 다공성 Si를 만드는 데 사용되는 전기화학적 공정이 나노구조물을 상당히 정밀한 정도로 제어가능할 수 있기 때문에, 입자 또는 복합물의 용해 및/또는 약물 방출 특성의 정밀한 제어가 제공된다. 따라서, 예를 들면, 본 명세서는 전면 안구의 표면을 덮도록 배열되고 배치된 콘택트 렌즈를 제공하는데, 여기서 상기 콘택트 렌즈의 막(rim), 즉 "운반체"는 약물이 함침된 실리콘 또는 실리콘/중합체 복합물 필름 중 하나이다. 착용자는 콘택트 렌즈를 통하여 약물의 지속적이고 감시가능한 방출을 수용한다. 또 다른 구체 예는 공막의 판의 사용을 포함한다.
- [0105] 공막의 판은 약물을 전달하는 안구의 방법이며 안구내 더스트 주입은 약물 농도의 감시를 비-침습적으로 촉진시킨다. 본 명세서는 안구의 안구후 표면에 붙거나 부착되는 약물이 함침된 실리콘 또는 실리콘/중합체 복합물 필름의 사용을 제공한다. 그에 따라 환자는 공막의 판을 통하여 약물의 지속적이고 감시가능한 방출을 수용한다.
- [0106] 본 명세서가 실질적으로 무제한의 약제학적 후보군의 사용을 제공하는 반면, 몇몇 대표적인 약물이 여기에서 설명될 것이다. 예를 들면, ARMD 및 포도막염을 치료하는데 사용되는 약물의 약물 전달이 예시적인 목적을 위하여 제시될 것이다. 이러한 질병은 질병의 진행 및 시력 악화를 방지하기 위하여 장기간의 안구내 치료 약물 농도를 요구한다. 그렇지만, 이러한 질병의 치료에 전도유명한 모든 약물은 공통적인 문제점을 갖는데, 이는 일시적인 안구내 치료 농도가 빈번한 유리체내 주입을 요구한다는 것이다. 이러한 전도유명한 약물은 혈관억제 스테로이드(angiostatic steroid), 메탈로프로테이나제 억제제(metalloproteinase inhibitor), VEGF 결합 약물(VEGF binding drug), PEDF, 유로키나제(uPA)의 8-mer 펩티드 단편 및 텍사메서손을 포함한다. 이러한 약물은 또한 예를 들면 당뇨 망막증을 치료하는데 사용될 수도 있다. 특히, PEDF, uPA의 8-mer 펩티드 단편 및 텍사메서손은 모두 짧은 유리체내 반감기를 갖는다.
- [0107] 본 명세서의 스마트 더스트와 함께 사용될 수 있는 또 다른 약물 또는 "활성 구성성분"은 다음의 어느 하나 또는 이들의 조합을 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다: 항-혈관형성 화합물 예를 들면 베바시주맙(bevacizumab), 라니비주맙(ranibizumab), 페가타닙(pegaptanib), 및 혈관형성 케스캐이드 내 또 다른 화합물. 글루코코르티코스테로이드 예를 들면 텍사메서손, 트리암시놀론 아세토니드, 플루오시놀론 아세토니드, 및 코르

티코스테로이드 및 코르티센(cortisene) 족 내 또 다른 동종 화합물이 또한 포함된다. 또한 제산제, 항염증성 물질, 관상동맥 확장제, 뇌혈관 확장제, 말초혈관 확장제, 항-감염제, 항정신성제, 항조증제(anti-manics), 흥분제, 항-히스타민제, 하제(laxative), 충혈완화제(decongestant), 비타민, 위장 진정제(gastrointestinal sedatives), 지사제(anti-diarrheal preparation), 항협심증제(anti-anginal drug), 혈관확장제(vasodilator), 항-부정맥제(anti-arrhythmic), 항고혈압제(antihypertensive drug), 혈관수축제(vasoconstrictors) 및 편두통 치료제(migraine treatment), 항응혈제(anticoagulant) 및 항혈전제(anti-thrombotic drug), 진통제(analgesics), 해열제(anti-pyretic), 최면제(hypnotics), 진정제(sedative), 항구토제(anti-emetic), 항현훈제(anti-nauseants), 항전간제(anticonvulsants), 신경근 약물(neuromuscular drug), 고혈당제 및 저혈당제(hyper- and hypoglycemic agent), 갑상선제제 및 항갑상선제제(thyroid and anti-thyroid preparation), 이뇨제(diuretics), 진경제(anti-spasmodics), 자궁 이완제(uterine relaxants), 미네랄 및 영양 첨가제, 비만치료 약물(anti-obesity drug), 동화 약물(anabolic drug), 적혈구생성 약물(erythropoietic drug), 항천식제(anti-asthmatics), 기관지확장제(bronchodilators), 거담제(expectorants), 기침 억제제(cough suppressant), 점액 용해제(mucolytics), 석회화 및 골 교체(bone turnover)에 영향을 미치는 약물 및 항요산제(anti-uricemic drug)와 같은 화합물들이 포함된다.

[0108] 구체적인 약물에는 다음과 같은 것이 있다: 메토클로프라미드(metoclopramide) 및 브롬화프로판텔린(propantheline bromide)과 같은 위장 진정제; 알루미늄 트리실리케이트, 알루미늄 하이드록사이드, 라니티딘(ranitidine) 및 시메티딘(cimetidine)과 같은 제산제; 페닐부타존, 인도메타신, 나프록센, 이부프로펜, 플루르비프로펜, 디클로페낙, 텍사메손, 프레드니손 및 프레드니솔론과 같은 항염 약물(antiinflammatory drugs); 글리세릴 트리나이트레이트, 이소소르비드 디나이트레이트 및 펜타에리트리톨 테트라나이트레이트와 같은 관상 혈관확장제(coronary vasodilator drug); 솔록티릴름(soloctidilum), 빈카민(vincamine), 나프티드로푸릴 옥살레이트(naftidrofuryl oxalate), 코-데르코크린 메실레이트(co-dergocrine mesylate), 사이클란델레이트(cyclandelate), 파파베린(papaverine) 및 니코틴산(nicotinic acid)과 같은 말초혈관확장제 및 뇌혈관확장제; 에리트로마이신 스테아레이트(erythromycin stearate), 세팔렉신(cephalexin), 날리딕스산(nalidixic acid), 테트라사이클린 하이드로클로라이드(tetracycline hydrochloride), 암피실린(ampicillin), 플루클록사실린 소듐(flucloxacillin sodium), 헥사민 만델레이트(hexamine mandelate) 및 헥사민 히푸레이트(hexamine hippurate)와 같은 항-감염제 물질; 플루라제팜(flurazepam), 디아제팜(diazepam), 테마제팜(temazepam), 아미트립틸린(amitriptyline), 독세핀(doxepin), 리튬 카보네이트(lithium carbonate), 리튬 설페이트(lithium sulfate), 클로르프로마진(chlorpromazine), 티오리다진(thioridazine), 트리플루페라진(trifluoperazine), 플루페나진(fluphenazine), 피페로티아진(piperothiazine), 할로페리돌(haloperidol), 마프로틸린 하이드로클로라이드(maprotiline hydrochloride), 이미프라민(imipramine) 및 데스메틸이미프라민(desmethyylimipramine)과 같은 신경이완제(neuroleptic drug); 메틸페니데이트(methylphenidate), 에페드린(ephedrine), 에피네프린(epinephrine), 이소프로테레놀(isoproterenol), 암페타민 설페이트(amphetamine sulfate) 및 암페타민 하이드로클로라이드(amphetamine hydrochloride)와 같은 중추 신경 흥분제; 디펜하이드라민(diphenhydramine), 디펜닐피랄린(diphenylpyraline), 클로르페니라민(chlorpheniramine) 및 브롬페니라민(brompheniramine)과 같은 항히스타민 약물(antihistamic drug); 비사코딜(bisacodyl) 및 마그네슘 하이드록사이드와 같은 지사제 약물(anti-diarrheal drug); 하제 약물(laxative drug), 디옥틸 소듐 설후숙시네이트(dioctyl sodium sulfosuccinate); 아스코르브산, 알파 토코페놀, 티아민 및 피리독신과 같은 영양 보충제(nutritional supplements); 디사이클로민(dicyclomine) 및 디페녹실레이트(diphenoxylate)와 같은 진경제 약물(anti-spasmodic drug); 베라파밀(verapamil), 니페디핀(nifedipine), 딜티아젠펜(diltiazem), 프로카인아마이드(procainamide), 디소피르아마이드(disopyramide), 브레틸륨 토실레이트(bretylium tosylate), 퀴니딘 설페이트(quinidine sulfate) 및 퀴니딘 글루코네이트(quinidine gluconate)와 같은 심장의 리듬에 영향을 미치는 약물; 프로프라놀롤 하이드로클로라이드(propranolol hydrochloride), 구아네티딘 모노설페이트(guanethidine monosulphate), 메틸도파(methyldopa), 옥스프레놀올 하이드로클로라이드(oxprenolol hydrochloride), 카프토프릴(captopril) 및 하이드랄라진(hydralazine)과 같은 고혈압 치료에 사용되는 약물; 에르고타민(ergotamine)과 같은 편두통 치료에 사용되는 약물; 엡실론 아미노카프론산(epsilon aminocaproic acid) 및 프로타민 설페이트(protamine sulfate)와 같은 혈액 응고에 영향을 미치는 약물; 아세틸살리실산(acetylsalicylic acid), 아세트아미노펜(acetaminophen), 코데인 포스페이트(codeine phosphate), 코데인 설페이트(codeine sulfate), 옥시코돈(oxycodone), 디하이드로코데인 타르트레이트(dihydrocodeine tartrate), 옥시코데논(oxycodone), 모르핀(morphine), 헤로인(heroin), 날부핀(nalbuphine), 부토르파놀 타르트레이트(butorphanol tartrate), 펜타조신 하이드로클로라이드(pentazocine hydrochloride), 사이클라자신(cyclazacine), 페티딘(pethidine), 부

프레노르핀(buprenorphine), 스코폴아민(scopolamine) 및 메페남산(mefenamic acid)과 같은 진통제 약물; 페니토인 소듐(phenytoin sodium) 및 소듐 발프로에이트(sodium valproate)와 같은 항간질 약물(anti-epileptic drug); 단트롤렌 소듐(dantrolene sodium)과 같은 신경근 약물(neuromuscular drug); 톨부타마이드(tolbutamide), 디스베나제 글루카곤(disbenase glucagon) 및 인슐린과 같은 당뇨병 치료에 사용되는 물질; 트리아이오도티로닌(triiodothyronine), 티록신(thyroxine) 및 프로필티오우라실(propylthiouracil)과 같은 갑상선 이상(thyroid gland dysfunction)의 치료에 사용되는 약물; 푸로세미드(furosemide), 클로르탈리돈(chlorthalidone), 하이드로클로르티아자이드(hydrochlorthiazide), 스피로놀락톤(spironolactone) 및 트리암테렌(triamterene)과 같은 이뇨제 약물(diuretic drug); 자궁 이완 약물 리토드린(ritodrine); 펜플루르아민 하이드로클로라이드(fenfluramine hydrochloride), 펜테르민(phentermine) 및 디에틸프로프리온 하이드로클로라이드(diethylpropion hydrochloride)와 같은 식욕 억제제(appetite suppressant); 아미노필린(aminophylline), 테오피린(theophylline), 살부타몰(salbutamol), 오르시프레날린 설페이트(orcioprenaline sulphate) 및 터트부탈린 설페이트(terbutaline sulphate)와 같은 항천식 및 기관지확장 약물(antiasthmatic and bronchodilator drug); 구아니페네신(guaiphenesin)과 같은 거담제 약물(expectorant drug); 덱스트로메토르판(dextromethorphan) 및 노스카핀(noscapine)과 같은 기침 억제제(cough suppressant); 카르보시스테인(carbocysteine)과 같은 점액용해 약물(mucolytic drug); 세틸피리디늄 클로라이드(cetylpyridinium chloride), 티로트리신(tyrothricin) 및 클로르헥시딘(chlorhexidine)과 같은 방부제(anti-septics); 페닐프로파놀아민(phenylpropanolamine) 및 슈도에페드린(pseudoephedrine)과 같은 충혈완화제 약물(decongestant drug); 디클로랄페나존(dichloralphenazone) 및 니트라제팜(nitrazepam)과 같은 최면제 약물(hypnotic drug); 프로메타진 테오클레이트(promethazine theoclate)와 같은 항현훈제 약물(anti-nauseant drug); 페로스 설페이트(ferrous sulphate), 폴산(folic acid) 및 칼슘 글루코네이트(calcium gluconate)와 같은 조혈제 약물(haemopoietic drug); 설프피라존(sulphinpyrazone), 알로푸리놀(allopurinol) 및 프로베네시드(probenecid)와 같은 요산배설 약물(uricosuric drug); 비포스포네이트(biphosphonates)와 같은 석회화에 영향을 미치는 약제, 예를 들면, 에티드로네이트(etidronate), 파미드로네이트(pamidronate), 알렌드로네이트(alendronate), 레시드로네이트(residronate), 텔루드로네이트(teludronate), 크로드로네이트(clodronate) 및 알론드로네이트(alondronate)가 있다.

[0109] 본 명세서가 실질적으로 무제한의 약물을 포함하는 것을 고려하는 한, 생체 외 약동학(pharmacokinetic) 연구가 각 약물에 대한 다공성 실리콘 필름의 적절한 배열 및 그 더스트를 결정하기 위하여 사용될 수 있다. 다공성 실리콘 필름 및 그 더스트에 복합된 약물이 세포 배양 그릇 내에서 유리체 샘플 내로 분주(aliquote)될 수 있다. 다공성 실리콘 필름 및 그 더스트로부터 나오는 반사광의 세기가 저 전력 분광광도계를 사용하여 측정될 수 있으며, 동시에 유리체 샘플 내 자유 약물이 유리체 샘플 내에 침적된 다공성 필름 또는 더스트에 대한 시간의 함수로서 측정될 수 있다. 분광광도계 변화와 유리체 내 약물 농도 사이의 상관관계가 결정될 수 있고 생체 내 PK 연구에 사용될 수 있다.

[0110] 다공성 실리콘 필름의 생체적합성 중합체 각인에 대하여, 약물이 중합체 주소 용액 내에 함침될 수 있다. 그 후 받침 없는 중합체 다공성 필름은 공극을 채우기 위하여 약물 분자와 더욱 접합할 수 있다. 생체 외 PK 연구는 다공성 실리콘 필름 또는 그 더스트와 유사한 방법으로 수행될 수 있다.

[0111] 약물 후보군에 적합한 최적화된 다공성 실리콘 스마트 더스트는 유리체내 주입 이후에 독성이 아닐 것이며 유리체 약물 반감기는 수 주 내지 수 개월의 범위일 것이며 약물 농도는 수 개월 동안 EC 이상으로 지속될 것이다. 방법은 다공성 Si 광 결정 입자를 제조하는 단계, 1종 이상의 약물을 갖는 상기 결정 입자를 공극에 부과하는 단계, 상기 입자를 주사기를 통하여 유리체 내에 주입하는 단계를 포함한다. 입자 내에 부과된 약물의 양은 그 후 육안검사(visual inspection), 디지털 영상화(digital imaging), 레이저 안구 스캔(laser eye scan) 및 분광기를 이용한 관찰(spectroscopic observation)과 같은 한 가지 이상의 복수의 방법을 통하여 감시될 수 있다. 상기 4 가지 방법 모두는 비-침습적이며, 의사 또는 임상가가 안구의 동공을 통하여 입자를 관찰하는 것을 가능하게 한다.

[0112] 더욱 상세하게는, 본 명세서의 한 방법은 다음과 같이 수행된다. 다공성 Si 광 결정은 사인파 모양의 전류 밀도-시간 파형의 적용에 의하여 단결정 Si 기판 내에서 전기화학적으로 식각되는 다공성 실리콘 필름으로부터 형성된다. 상기 파형은 15 내지 45mA/cm² 사이에서 변화하며, 70회의 반복 및 12.5 s의 주기를 갖는다. 결과로 산출되는 1-차원 광 결정은 파형 파라미터에 의존하는 색을 갖는다. 진술한 조건은 스펙트럼의 녹색 영역에서 최댓값인 강한 반사율을 갖는 필름을 생성한다. 비록 입의 색 또는 색 패턴(다중 스펙트럼 피크)이 필름 내에 편입될 수 있지만, 상기 색이 안구 내에서 시각적 관찰을 위한 편리한 색이다. 스펙트럼 영상은 300 nm 내지 10,000

nm 파장 범위일 수 있다. 필름은 전류의 펄스를 사용하여 Si 기판으로부터 제거된다. 1 μm 내지 270 μm 범위의 치수를 갖는 입자들이 초음파에 의해 생성된다.

- [0113] 그 후 광 결정에 약물 또는 약물들이 부과된다. 광 결정의 공극은 예를 들면 텍사메서손과 같은 약물의 침윤을 허용하도록 충분히 크다. 약물은 용액으로부터의 침윤에 의해서 필름 또는 입자 내에 부과될 수 있다. 전형적인 제조에 있어서, 약물 부과 용액은 메탄올 내 6×10^{-2} M 텍사메서손을 포함하였다. 용액 25 μL 를 다공성 Si 필름 상부에 피펫으로 첨가하였고 용매를 공기 중에서 증발시켰다. 필름을 탈이온수를 사용하여 간단하게 세척하여 공극에 침윤하지 않고 표면에 잔류하는 잉여 약물을 제거하였다.
- [0114] 일단 약물이 광 결정의 공극 내에 부과되면, 그 후 광 결정은 환자에게 주입된다. 또 다른 양상에 있어서, 부과된 광 결정은 약물을 포획하도록 산화된다. 약물-부과된 결정은 적절한 첨가제(excipient) 내에 넣고 유리체 내에 주입된다. 유리체내에 주입된 이후, 다공성 실리콘 입자는 어떠한 관찰되는 독성 없이 기저부의 검안적으로(ophthalmoscopically) 선명한 시력을 가능하게 하도록 유리체 내에 부유된다. 입자는 어떠한 감지될만한 비정상 없이 최대 4개월 동안 유리체 내에 지속될 수 있다.
- [0115] 입자 검증에 사용되는 광 간섭 스펙트럼은 CCD 분광계 또는 다이오드 레이저 간섭계와 같은 저가의 휴대용 기기를 사용하여 용이하게 측정될 수 있다. 다공성 나노구조물로부터 약물의 제거는 다공성 필름의 굴절률의 변화를 산출하며 이는 더스트 입자의 스펙트럼의 파장 이동, 또는 코드에서의 이동으로서 관찰된다. 높은 표면적 및 광 간섭측정 탐지 수단은 이러한 시스템에 대한 매우 높은 민감성을 나타낸다. 더욱이, 입자들은 살아있는 조직을 관통할 수 있으며 불투명 조직을 통한 비침습적 감각을 가능하게 하는 적외선을 반사하도록 암호화될 수 있다.
- [0116] 전술한 장치, 시스템 및 방법은 또한 제약학적 조성물과 같은 활성 구성성분의 맥동형 전달(pulsatile delivery)을 포함한다. "맥동형(pulsatile)"은 복수의 약물 복용이 시간 간격과 별도로 공간에 방출되는 것을 의미한다. 따라서, 장치 및 시스템은 특정한 질환 또는 다중 질환을 치료하는데 적절한 방출 특성(예를 들면, 방출 속도론)을 갖도록 고안되고, 배열되고 제조된다. 이러한 장치 및 시스템은 각각이 다중 질환의 치료에 적합한 구체적인 방출 특성을 갖는 복수의 활성 구성성분들을 포함할 수 있다고 이해된다. 맥동형 전달 시스템은 예를 들면 제어된 지연 시간 이후의 미리 정해진 시점에서 또는 구체적인 부위에서 하나 이상의 즉각 방출 펄스를 제공할 수 있다. 상기 시스템 또는 장치는 맥동형 약물 전달을 가능하게 하며, 본 명세서에서 제공되는 장치 및 시스템을 고안하고, 배열하고, 제조하기 위해 사용되는 미리-정해진 복용 특성에 따라 서로 다른 시간에서 자동적으로 활성 구성성분의 서로 다르게 크기가 정해진 복용량의 투여를 가능하게 한다. 대표적인 방출 특성은 질병의 증상에 관계하는 바람직한 피크 및 골(trough)에 대응하는 것을 포함한다.
- [0117] 따라서, 본 명세서는 생체 시스템 내에서 활성 구성성분의 제어된 방출을 촉진하도록 고안된 장치, 시스템 및 방법을 제공한다. 일부 양상에 있어서, 활성 구성성분은 제약학적 화합물이다. 화합물은 또한 적절한 매트릭스 또는 운반체(carrier) 내에 포함될 수 있다. 매트릭스 또는 운반체는 친수성 결합제, 수용성 희석제, 계면활성제, 윤활제, 붕해제, 항산화제, 또는 비-수용성 희석제, 또는 이들의 조합을 더욱 포함할 수 있다.
- [0118] 용어 "활성 구성성분"은 치료 효과가 있고 본 명세서에서 제공되는 장치를 통하여 투여하기에 적절한 모든 화합물을 의미하는 것으로 의도된다. 활성 구성성분은 비-펩티드 유기 분자, 소(small) 펩티드 및 펩티드 유사체, 및 이와 유사한 것, 뿐만 아니라 이들의 제약학적 수용가능한 염을 포함한다. 활성 구성성분 자체는 저장될 때 또는 억압 상태(stress condition)에서 안정할 수 있으나, 1초 이상의 운반체와 제제화될 때, 활성 구성성분은 안정성 문제를 나타내는데, 예를 들면, 활성 구성성분은 분해하기 시작한다.
- [0119] 용어 "운반체(carrier)"는 제약학적 제제를 제조하기 위하여 제약 화학에서 흔히 사용되는 운반체를 의미하도록 의도되며, 예를 들면 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition (1995) ; "Drugs and the pharmaceutical sciences", vol. 81, 1997. 을 참조하라. 특히 이러한 1종 이상의 운반체는 친수성 결합제, 수용성 희석제, 계면활성제, 윤활제, 붕해제, 항산화제, 비-수용성 희석제 및/또는 이 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 또 다른 충전제로부터 선택될 수 있으며, 여기에 제한되는 것은 아니다.
- [0120] 용어 "제약학적 수용가능한 염"은 생리학적으로 제약학적 용도에 적합한 활성 구성성분의 염 형태를 나타낸다. 제약학적 수용가능한 염은 산 첨가 1차, 2차, 3차, 또는 4차 암모늄, 알칼리 금속, 또는 알칼리토금속 염으로서 활성 구성성분과 결합되어 존재할 수 있다. 본 명세서에서, 활성 구성성분은 제약학적 수용가능한 염, 특히 유기산 및 무기산의 염을 포함하는 산-첨가 염과 같은 염의 형태로 제조될 수 있다. 이러한 염의 예는 포름산, 푸마릭산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 숙신산, 말산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 살리실산 및 이와 유사한 것과 같은 유기산의 염을 포함한다. 적절한 무기산-첨가 염은 염화수소

산, 브롬화수소산, 황산 및 인산 및 이와 유사한 것의 염을 포함한다. 산 첨가 염은 화합물 합성의 직접적인 생성물로서 얻어질 수도 있다. 대안으로, 자유 염기가 적절한 산을 함유하는 적절한 용매에 용해될 수 있으며, 용매를 증발시키거나 또는 또 다른 염과 용매 분리 방법에 의해 염을 분리시킬 수 있다.

[0121] 용어 "친수성 결합제"는 제약학의 제제에서 흔히 사용되는 결합제를 의미하는데, 여기에는 폴리비닐피롤리돈, 코폴리비돈(가교결합된 폴리비닐피롤리돈), 폴리에틸렌 글리콜, 수크로오스, 텍스트로스, 옥수수 시럽(corn syrup), 다당(아카시아, 트래거캔스, 구아(guar), 및 알기네이트(alginate)를 포함), 젤라틴, 및 셀룰로오스 유도체(하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 및 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 포함)와 같은 것이 있다.

[0122] 용어 "수용성 희석제"는 제약학의 제제에 전형적으로 사용되는 화합물을 의미하는데, 여기에는 당(sugar)(락토오스, 수크로오스, 및 텍스트로스 포함), 다당(텍스트레이트 및 말토데스트린 포함), 폴리올(만니톨, 크실리톨, 및 소르비톨 포함), 및 사이클로텍스트린과 같은 것이 있다.

[0123] 용어 "비-수용성 희석제"는 제약학의 제제에 전형적으로 사용되는 화합물을 의미하는데, 여기에는 인산칼슘, 황산칼슘, 전분(starch), 개질 전분 및 마이크로겔정형 셀룰로오스와 같은 것이 있다.

[0124] 용어 "비-팽윤성 특징을 갖는 비-수용성 희석제"는 전술한 비-수용성 희석제를 의미하나, 전분 및 개질 전분 및 이와 유사한 것은 제외한다.

[0125] 본 명세서에 사용된 용어 "계면활성제"는 제약학적 제제에 흔히 사용되는 이온성 및 비이온성 계면활성제 또는 습윤제를 의미하는데, 여기에는 에톡시화된 카스토르 오일, 폴리글리콜화된 글리세리드(polyglycolized glyceride), 아세틸화된 모노글리세리드(acetylated 모노글리세리드), 소르비탄 지방산 에스테르, 폴록사메르(poloxamer), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 유도체, 모노글리세리드 또는 이의 에톡시화된 유도체, 디글리세리드 또는 이의 폴리옥시에틸렌 유도체, 소듐 도큐세이트(sodium docusate), 로릴 황산 소듐(sodium laurylsulfate), 콜산(cholic acid) 및 이의 유도체, 레시틴, 알코올 및 인지질과 같은 것이 있다.

[0126] 용어 "항산화제"는 세 가지 그룹의 항산화제를 의미하는데, 진성 항산화제(true antioxidant), 환원제 및 항산화 상승제(antioxidant synergist)를 의미하며, 여기에는 토코페롤, 토코페놀에스테르, 알킬 갈레이트, 부틸화된 하이드록시아니졸, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 아스코르브산, 시트르산, 에데틱산 및 이의 염, 레시틴 및 타르타르산과 같은 것이 있다.

[0127] 용어 "붕해제"는 전분, 점토, 셀룰로오스, 알기네이트, 검(gum), 가교결합된 중합체(예를 들면 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 및 가교결합된 소듐 카르복시메틸셀룰로오스), 전분글리콜산소듐, 저-치환된 하이드록시프로필 셀룰로오스, 및 콩 다당과 같은 화합물을 의미한다. 바람직하게는, 붕해제는 예를 들면 가교결합된 소듐 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 개질된 셀룰로오스 검(gum)이다.

[0128] 본 명세서의 약물 또는 광 단결정은 전술한 조성물 및 방법을 이용하는 생체 내 전달을 위하여 제제화될 수 있다.

[0129] 비록 본 발명의 특정 구체 예가 설명되었지만, 추가적인 구체 예 및 실시예가 아래에 제시된다. 이러한 특정 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0130] 실시예

[0131] 다공성 실리콘 더스트를 토끼의 유리체 내에 주입하였고, 동일 부피의 인산-완충 식염수(phosphate buffered saline, PBS) 주입을 받은 동종의 안구와 비교하여 독성이 발견되지 않았다. 다공성 실리콘 필름을 70회 반복 및 12.5 s의 주기를 가지며 15 내지 45mA/cm² 사이에서 변화하는 사인과 전류를 사용하여 식각하였다. 필름을 초음파처리하여 1 μm 내지 270 μm 범위의 더스트로 만들었다. 유리체내에 주입된 이후, 다공성 실리콘 입자는 어떠한 관찰되는 독성 없이 기저부의 검안적으로(ophthalmoscopically) 선명한 시력을 가능하게 하도록 유리체 내에 부유되었다. 입자는 어떠한 감지될만한 비정상 없이 1 주 동안 유리체 내에서 지속되었다.

[0132] 열적으로 산화된 실리콘 더스트를 또한 4 마리 토끼의 유리체 내에 주입하였다. 다공성 실리콘 필름의 이러한 화학적 개질은 유리체 내에서의 다공성 실리콘 더스트의 체류 시간을 증가시키기 위한 대안적인 방법 중 하나로 제안되었다. 이러한 접근법은 종래의 불완전한 하이드로실일레이트된 스마트 더스트와 비교하여, 토끼 안구 내에서의 입자의 체류 시간의 상당한 증가를 실증하였다(7일 미만 내지 3 주 이상). 더욱이, 제조 동안 초음파

시간을 증가시킴으로써, 더욱 작고 더욱 균일한 스마트 더스트 입자가 생성되었고, 이는 임상에서 유리체내 주입을 위하여 흔히 사용되는 25 또는 27-게이지 바늘을 사용하여 유리체 내로 전달될 수 있다.

[0133] 추가적인 데이터는, 더 짧은 시간을 포함하여 주입 후 3 1/2 개월에서 임상적 조사 또는 망막전위도(electroretinogram) 또는 조직학에 의해 독성을 갖지 않는 완전하게 하이드로실레이트된(hydrosilated) 다공성 Si 광 결정의 사용을 뒷받침한다. 예를 들면, 100 마이크로리터의 물질을 주입하였으며, 결정의 특징적인 색이 보이는데 이는 안구 내에서 약물 방출을 감시하기 위한 이러한 특징을 사용할 수 있음을 명확하게 하는 것이다.

[0134] 5% 텍스트로스 내 100 μ l의 산화된 다공성 Si 광 결정 입자의 유리체내 주입이 수행되었다. 스마트 더스트의 측정된 크기는 10 내지 45 μ m 범위였으며, 평균 30 μ m이었고; 약 30,000개의 입자가 각각의 토끼 안구 내에 주입되었다. 주입된 입자는 유리체 내에서 부유하면서 자칫빛 녹색을 나타냈다. 2일째부터 일부 입자들이 응집하였으며 망막 하부(inferior retina)에 가라앉았다. 독성은 관찰되지 않았으며 스마트 더스트 입자들은 34주 이후 마지막 조사에서 여전히 보였는데, 검안경 검사법(ophthalmoscopy)에 의해 측정된 바로는 최초 주입된 물질의 적어도 반이 잔류하였다. 그러므로, 입자들이 안전하며 2년은 아니라도 적어도 1년 동안은 효과가 있다고 기대된다. 따라서, 이러한 예비 열 산화 개질(preliminary thermal oxidation modification)은 종래의 불완전하게 하이드로실레이트된 스마트 더스트에 비하여 유리체내 체류 시간을 상당히 많이 연장시켰다. 데이터에 의하면, 다공성 실리콘 입자가 유리체내 약물 전달 부형체로서 안전하다는 것을 실증할 수 있다. 산화 및 실리콘-탄소 사슬 접합과 같은 개질이 실리콘 더스트의 안정성을 더욱 증가시키기 위하여 사용될 수 있으며 유리체내 약물 전달 시스템의 장기간-지속하는 느린 방출을 가능하게 한다.

[0135] 예비 연구가 uPA-우로키나제 플라스미노젠 활성화제 수용체(uPAR) 상호작용을 방지하기 위하여 우로키나제 플라스미노젠 활성화제(uPA)로부터 유도된 8-mer 펩티드의 친신성 투여를 사용하여 쥐 CNV 모델에 대하여 수행되었다. 상기 8-mer 펩티드는 시궁쥐(Brown Norway rat)에 CNV를 도입하기 위하여 CNV의 유발(레이저 사용) 시점에서 시작하여 매일 2회씩 200 mg/kg/d로 피하에 투여되었다. 레이저 처리 2주 이후, 주사 레이저 혈관조형을 사용하여 동시적인 FA 및 ICG가 수행되어 누출 레이저 이상(leaking laser bum)을 확인하였다. 결과에 의하면 상기 8-mer 펩티드는 레이저 유발된 CNV를 대조군에 비하여 70% 감소시켰다(대조군의 경우 44.7%의 레이저 화염 누출 대 처리된 그룹의 13.4%, $p < 0.001$). 제안된 다공성 실리콘 스마트 더스트를 사용하는 약물의 유리체내 투여는 요구되는 안구내 약물 농도를 유지하여야 한다.

[0136] 다공성 Si 입자의 열 산화: 산화되고 공기 중에서 300°C에서 2시간 동안 어닐링 처리된 다공성 Si 입자의 예비 연구는 상기 물질이 수 일 동안 수성 pH 11 완충액 내에서 안정하다는 사실을 나타내며, 최근의 결과는 이러한 접근법이 토끼의 안구 내에서 입자의 체류 시간을 극적으로 증가시킬 수 있다는 사실을 나타낸다. 더욱이, 제조 동안 초음파 시간을 증가시킴으로써, 더욱 작고 더욱 균일한 스마트 더스트 입자가 생성되었고, 이는 임상에서 유리체내 주입을 위하여 흔히 사용되는 28.5 게이지 바늘을 사용하여 유리체 내로 전달될 수 있다. 5% 텍스트로스 내 100 μ l의 산화된 다공성 Si 광 결정 입자의 유리체내 주입이 수행되었다. 스마트 더스트의 측정된 크기는 10 내지 45 μ m 범위였으며, 평균 30 μ m이었고; 약 30,000개의 입자가 각각의 토끼 안구 내에 주입되었다. 유리체 내에서 부유하는 주입된 입자의 색이 선명하게 보였으며, 이는 약물 방출 및 가수분해에 의한 붕괴를 나타낸다. 입자를 붕괴시키기 위하여 효소가 요구되지 않는다는 점에서 가수분해에 붕괴는 특히 유리하다. 2일째부터 일부 입자들이 응집하였으며 망막 하부(inferior retina)에 가라앉았다. 독성은 관찰되지 않았으며 스마트 더스트 입자들은 마지막 조사까지 여전히 보였는데, 이는 예비 열 산화가 종래의 불완전하게 하이드로실레이트된 스마트 더스트에 비하여 3배 이상의 유리체내 체류 시간을 야기하였을 나타낸다. 체류시간을 정량화하고 이것과 열 산화 시간, 온도, 및 주위 대기와 같은 화학적 개질 조건과 상관관계를 구하기 위한 실험이 수행될 수 있다.

[0137] 유기 시약의 전기화학적 그래프팅: p-형 또는 p^{++} -형 다공성 실리콘의 하이드라이드-종결된 표면은 다양한 유기 할라이드의 아세토니트릴 용액의 전기화학적 환원에 의해 안정화될 수 있다. 다공성 Si 음극(cathode)에서의 6-아이오도-에틸엑사노에이트, 1-아이오도-6-(트리플루오로아세틸아미노)헥산, 아이오도메탄, 1-브로모헥산, 또는 에틸 4-브로모부티레이트의 환원은 할로젠을 제거하고 Si-C 결합을 통하여 다공성 Si 표면에 유기 단편을 부착시킨다. 관심 대상 작용기를 부착하는 단계 및 그 후 메틸기(아이오도메탄의 환원에 의한)를 다공성 Si 표면의 남아있는 더욱 입체적으로 접근하기 어려운 부위에 부착하는 단계를 포함하는 2-단계 과정이 고안되었으며, 전기화학적 알킬화가 다양한 부식성 수성 매질 내에서의 산화 및 부식에 대항하는 다공성 Si의 안정성을 상당히 증가시킨다는 것이 밝혀졌고, 메틸 캡핑(capping) 과정이 지금까지 보고된 것 중 가장 안정한 다공성 Si 물질을

제공한다는 사실이 밝혀졌다. 이러한 화학을 또한 방출 연구를 위한 후보 약물의 공유성 부착을 가능하게 한다.

[0138] 유기알켄의 열 하이드로실일레이션(Thermal hydrosilylation): 이러한 방법은 심지어 끓는 수성 pH 10 용액에서도 안정한 다공성 Si 물질을 제공한다. 이러한 화학은 더스트 입자에까지 확장되었으며 유사한 안정도를 찾았다. 반응의 파라미터는 이러한 불안정성을 유발하는 주요 파라미터를 확인하기 위하여 조절될 수도 있다. 특히, 표면 덮개(본질적으로 화학 반응의 효율), 표면에 그래프트되는 유기 화학종의 종류(알킬 카르복실레이트, 알킬 에스테르, 및 알킬 할라이드), 및 알킬 화학종의 사슬 길이가 연구될 수 있다. 첨가된 라디칼 개시제의 존재, 전이금속 촉매, 및 광 보조된 하이드로실일레이션(photoassisted hydrosilylation)과 같은 반응 조건이 연구될 수 있다.

[0139] 각각의 개질된 다공성 실리콘 필름에 대하여, 그 초음파처리된 더스트는 대조군으로 사용된 다른 한쪽 안구와 함께 3마리 토끼 안구의 유리체내에 주입될 수 있다. 주입 이후, 독성은 슬릿 램프, 간접 검안경, ERG, 및 병리학에 의해 감시될 수 있다. 더욱이, 확장된 동공을 통하여 살아있는 동물의 유리체 내 실리카 더스트의 제거속도(clearance rate)를 결정하기 위하여 원격 분광계 탐침(remote spectrometer probe)이 사용될 수 있다. 상기 분광계 탐침은 더욱 정확한 정보를 가능하게 하는 것으로 여겨지는데 왜냐하면 작은 입자는 간접 검안경을 사용하여서는 볼 수 없을 수도 있기 때문이다.

[0140] 토끼 안구 내로 주입된 산화된 "스마트 더스트"의 분광학적 검출 방법이 또한 연구되었다. 수술용 현미경의 한 접안경을 광 섬유계 분광광도계의 입력단자에 연결하였으며 이는 검출 광(detected light)을 안구내 "스마트 더스트" 입자에 정밀하게 초점을 맞추는 것을 가능하게 한다. 본 명세서는 또한 약물 방출량을 정량화하기 위하여, 결정의 색 변화를 감시하기 위한, 분광계가 장착된 카메라를 제공한다. 또 다른 구체 예에서, 단색 광을 사용하여 망막 및 내부 안구를 스캔하는 주사 레이저 검안경(scanning laser ophthalmoscope)에 약물 방출의 정량화를 가능하게 하는 반사 스펙트럼 변화를 스캔하고 검출하기 위한 적절한 파장이 공급된다. 예비 데이터가 이러한 접근법의 실행가능성을 제시했으며 다공성 Si 광 필름의 구체적인 파장이 1 nm 스펙트럼 분해능에서 검출되었다. 이러한 분해능은 마이크로몰 농도 수준으로 다공성 Si 필름 내 거대 단백질과 같은 화학종의 농도를 결정하기에 충분하다. 대안으로, 탐침(probe)이 임상 망막 영상화에 사용되는 기저부 카메라에 장착될 수 있다. 토끼 또는 설치류 안구에 대하여, 마취 없이 기저부 카메라를 사용하여 기저부를 사진 촬영할 수 있다.

[0141] 생체 외 실험에 있어서, 다공성 Si 광 결정 입자의 광학 코드가 디지털 영상화 카메라를 사용하여 읽힐 수 있다. 입자의 색이 부과된 약물 양의 간접적인 측정치를 제공하기 때문에, 가장 정확한 측정치는 분광계를 사용하여 얻어진다. 그렇지만, 디지털 카메라 내 색 분해능은 10%의 정확도로 부과량을 측정하기에 충분하며, 이는 현재 응용에 충분하다. 다공성 Si "스마트 더스트" 내의 부과량 정도를 측정하기 위하여, 입자의 색이 기저부 카메라에 연결된 천연색 디지털 카메라를 사용하여 기록될 수 있다. 디지털 영상화를 운영하고 농도 정보를 추출하기 위한 소프트웨어가 상업적으로 구입 가능한 소프트웨어를 조금 변형하여 얻어질 수 있다. 이러한 접근법의 장점은 용이하게 구입가능한 현존하는 의료 장비에 대한 단지 조금의 변형을 요구하며, 이는 많은 수의 입자로부터 동시에 데이터를 획득하는 것을 가능하게 한다는 점이다. 높은 분해능의 농도 정보가 요구되는 경우, 조명 빛이 단색 광기(monochromator) 또는 대역통과 필터(bandpass filter)를 사용하여 여과(filter)될 수 있으며, 이는 분광계를 사용하여 얻을 수 있는 것과 동등한 스펙트럼 분해능을 제공한다.

[0142] 장기간 지속하는 다공성 실리콘 필름 및 그 각인은 공극 크기 및 형태(morphology)를 조절함으로써 세 가지 후보 약물(PEDF, uPA의 8-mer 펩티드 단편, 및 덱사메타손(dexamethasone))의 전달을 위하여 더욱 최적화될 수 있다. 이러한 파라미터들은 적절한 양극 전기화학적 식각 전류 밀도, 식각 주기 시간, 및 식각 용액 조성을 사용하여 용이하게 조절될 수 있다. 각인 및 그의 다공성 실리콘 템플릿이 유사한 나노구조를 공유하기 때문에, 최적화된 다공성 실리콘으로부터 얻은 각인이 또한 이러한 약물 후보군의 전달에 적합할 수 있다.

[0143] 안구내 주입 이후의 "스마트 더스트" 물질에 관한 추가적인 생체 내 데이터 및 "스마트 더스트" 제제로부터 텍사메손의 방출에 관한 새로운 생체 외 데이터는 다음과 같다. **생체 내 연구** 이산화 실리콘 껍질을 함유하는 "스마트 더스트" 입자의 신규한 제제가 16주 동안 살아있는 토끼의 유리체 내에서 관찰되었으며, 이는 슬릿 램프, 간접적 검안경 조사 또는 광학 또는 전자 현미경을 사용하여 어떠한 독성 증거도 없는 용해 증거를 나타낸다. 반 이상의 입자가 상기 시점에서 존재하는 것으로 나타나며 이는 장기간 작용하는 약물 전달 시스템으로서의 훌륭한 잠재력을 나타낸다. 하이드로실일레이트된 알킬 껍질을 함유하는 "스마트 더스트"의 살아있는 토끼 안구 내로의 주입은 계속되는 관찰의 최대 5주 동안 독성 증거를 나타내지 않았다.

[0144] 추가적인 생체 내 연구가 하이드로실일레이트된 알킬 껍질을 함유하는 "스마트 더스트" 입자의 증가된 안정성을 실증하였다. 이러한 화학적으로 개질된 입자는 또한 약물에 대한 더욱 느린 방출 속도를 나타낸다. 개질된 다공

성 실리콘 매트릭스로부터 텍사메서손의 방출은 개질되지 않은 다공성 실리콘과 비교하여 20 역가(factor) 만큼 더 느려진다.

[0145] 인간 IgG의 개질된 파브 단편과 같은 더 큰 분자를 공극 내에 축적하기 위하여 공극을 확장시키는 화학이 또한 개발되어왔다. 공극 확장 과정은 불화수소산(HF)을 함유하는 디메틸설폭사이드(DMSO)에 의한 처리에 의한 공극의 확대를 포함한다. 확장 처리 이후 다공도는 약 10% 증가하며, 이러한 화학이 인간 IgG(150 kDa) 및 소 혈청 알부민(67 kDa)과 같은 거대 분자의 유입을 가능하게 하는 것으로 밝혀졌다. 이 기술분야의 통상의 기술자에게는 명백한 바와 같이, 본 발명은 약물 전달 속도를 감시하기 위하여 다공성 실리콘 광 결정의 광학적 특성을 이용한다. 필름의 반사 스펙트럼에서의 이동(shift)은 약물의 방출과 동시에 일어난다. 약물-주입된 다공성 실리콘 필름이 완충 수용액에 유입되면서 동시에 흡광도 계측이 얻어지는 동안 광 계측이 수행되었다. 용액 내 약물 농도의 증가(즉, 공극으로부터 약물의 확산)와 다공성 실리콘 필름의 광학 두께의 변화와는 선형 상관관계가 있다.

[0146] 다공성 Si의 광학적 특성이 화학 센서 및 생체 센서를 포함하는 수많은 응용에 대하여 연구되어왔다. 다공성 Si는 생체 내 약물 전달 및 생의학 장치 응용에 대하여 또한 연구된 생체적합성 및 생체흡수성 물질이다. 최근에는, 다공성 Si로부터 마이크로 입자성 광 결정을 제조하기 위한 기술이 개발되었다. 독특한 입자 스펙트럼이 인간 조직을 통하여 관찰될 수 있으며(Li, Cunin et al., Science 299 (5615): 2045-7 (2003)), 또한 이것은 텍사메서손, IgG 및 소 혈청 알부민을 포함하는 다양한 유기 또는 생체분자의 부과 및 방출을 감시하기 위하여 사용될 수 있다. 분자의 부과 및 방출을 감시하는 이러한 광학적 방법은 안과 적용에 대하여 매우 적합하다. 약물이 다공성 매트릭스 내에 갇힐 수 있는 반면 광 스펙트럼은 방출 속도의 비-침습적 계측을 가능하게 한다. 이것은 살아있는 동물 안구 내의 자기-보고적 약물 전달 시스템으로서 작용할 수 있는 다공성 실리콘 입자의 안구내 성질을 특징짓는 최초의 연구이다.

[0147] 다공성 실리콘 입자의 제조: 다공성 실리콘 입자는 48% 수성 HF:에탄올(3:1 부피비율) 전해질 용액 내에서 단결정의, 변질된 B-도핑된 p-형 실리콘(Siltronix Inc., <100> 배향, $\sim 1\text{m}\Omega \cdot \text{cm}$ 저항)의 전기화학적 식각에 의해 제조되었다. 주름잡힌 광학 구조물을 70회 반복 및 12.5초의 주기를 갖는 $15\text{--}45 \text{ mA/cm}^2$ 의 사인파 전류 변조를 사용하여 전기화학적으로 식각하여 Si 웨이퍼를 만들었다. 200 mA/cm^2 의 전류밀도를 사용하여 에탄올 용액에 용해된 3.3% HF 내에서 2분 동안의 전자연마에 의해 벌크 실리콘 기판으로부터 필름을 제거하였다. 제조된 다공성 Si 필름은 일반적으로 중량 분석으로 결정한 바에 의하면 그 두께가 20 마이크로(도 5 참조)이며 다공도는 67%이었다. 그 후 반침 없는 필름을 초음파 클리너를 사용하여(5 분) 초음파로 분쇄하여 크기가 1-270 마이크로 범 위이며 70% 이상의 입자가 그 크기가 15-30 마이크로인 입자를 생성하였다(광학 현미경으로 측정됨). 20 마이크로 입자에 대하여, 입자 당 약물 부과에 활용가능한 $4 \times 10^{-9} \text{ cm}^3$ 의 자유 부피, 및 토끼 유리체 내의 입자 주입 당 $1.2 \times 10^{-4} \text{ cm}^3$ 의 전체 자유 부피가 측정된다.

[0148] 다공성 Si 입자의 화학적 개질: 미개질된 다공성 실리콘은 수성 매질 내에서 불안정한 것으로 알려져 있는데 왜냐하면 표면에 존재하는 반응성 하이드라이드 화학종의 신속한 산화 때문이다. 이러한 작업에서, 입자를 안정화시키기 위하여 두 가지 서로 다른 화학적 개질 반응이 수행되었다. 첫 번째 방법은 1-도데센을 사용하는 열 하이드로실일레이션에 의한 표면 알킬화를 포함하며, 두 번째 방법은 열 산화이다.

[0149] 다공성 Si 입자의 표면 알킬화: 다공성 Si 입자를 제조한 직후에 다공성 Si 입자 상부에서 열 하이드로실일레이션을 Buriak 방법(Buriak, Adv. Mater. 11 (3) : 265-267 (2002))에 따라 수행하였다. 입자를 1-도데센을 함유하는 쉬랭크 플라스크에 놓았으며 산소를 제거하기 위하여 얼음-펌프-해동(freeze-pump-thaw) 사이클을 수행하였다. 반응 플라스크를 질소로 채웠으며 혼합물을 2시간 동안 120°C 에서 가열하였다. 디클로로메탄과 에탄올을 사용하여 입자를 철저히 세척하였으며 그 후 공기 중에서 건조시켰다. 생성물을 FTIR을 사용하여 특징을 밝혔으며, 이는 입자 표면상의 알킬 화학종의 존재를 확인하여 주었다.

[0150] PSi 입자의 열 산화: 다공성 Si 입자의 제조 직후에 다공성 Si 입자 상부에서 산화를 수행하였다. 산화는 심지어 주변 공기에서 24시간 동안 80°C 에서 가열함으로써 달성되었다.

[0151] 동물 연구: 토끼 유리체 내에서의 다공성 실리콘 입자의 안전성과 안정성을 연구하기 위하여 11마리의 뉴질랜드 적색 토끼를 사용하였다. 모든 동물 처리는 "ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Vision Research"의 지침에 따라 수행되었다. 종래 공개된 주입 방법을 사용하여, 다공성 Si 입자를 각 동물의 한쪽 안구에 주입하였으며, 다른 한쪽 안구에는 동일한 부피의 5% 텍스트로스를 주입하여 대조군으로 사용하였

다. 3마리의 토끼에게 갓 제조된(화학적으로 개질되지 않음) 다공성 Si 입자를 주입하였으며, 5마리 토끼에게 하이드로실일레이트된 다공성 Si 입자를 주입하였으며, 3마리는 산화된 다공성 Si 입자를 평가하기 위하여 사용하였다. 멸균하기 위하여 모든 입자를 에탄올에 현탁시켰다. 주입하기 전에, 에탄올을 증발시켰으며 1 mL의 5% 텍스트로스를 ~120 mg의 입자에 첨가하였다. 광학 현미경으로 입자 크기를 정하고 수를 세기 위하여 샘플 한 방울(~6 μ L)을 취하였다(도 6, 패널 A 및 패널 B). 25 게이지 바늘을 사용하여 수술용 현미경으로 직접 보면서 평면부(pars plana)를 통하여 토끼의 유리체 내로 100 μ L의 현탁액(대략 12 mg 입자)을 전달하였다. 유리체내 주입 이후, 3일째 그리고 그 후 1주에 한번씩 간접 검안경, 안압계(tonometer), 및 생체현미경 슬릿램프(biomicroscopic slitlamp)를 사용하여 안구를 감시하였다. 다공성 Si 입자의 붕괴를 평가하기 위하여 주입 후 서로 다른 간격에서 선택된 토끼 안구 내에서 기저부 촬영이 수행되었다. 동물을 죽이기 이전에 동물의 모든 안구로부터 망막전위도(electroretinogram, ERG)를 기록하였다. 동물을 죽인 후, 조직 검사를 위하여 눈알(eyeglobe)을 적출하였다. 하이드로실일레이트된 다공성 Si 입자를 함유하는 유리체를 선택된 안구로부터 절개하였으며, 입자를 주사 전자 현미경을 사용하여 조사하였다.

[0152] 토끼 안구 내 미개질된 다공성 Si 입자의 관찰: 5% 텍스트로스 용액 내 다공성 Si 입자의 100 μ L 분취량을 25 게이지 바늘을 사용하여 3마리 토끼의 3개 안구의 유리체에 주입하였다. 입자의 크기는 1 내지 270 μ m 범위이었으며 주입 당 대략적인 입자의 수는 약 12,000이었다. 입자는 주입 부위에서 유리체 내에서 현탁되었으며(도 7, 패널 A) 그 후 2 내지 3일 동안 주변 유리체 내로 분산되는 것으로 관찰되었다(도 7, 패널 B). 독성 효과는 관찰되지 않았으며, 입자는 3 내지 4주 후에 완전히 붕괴되었다(도 7, 패널 C). 광학 현미경에 의한 병리적 관찰 결과 독성이 나타나지 않았다(도 7, 패널 D).

[0153] 토끼 안구 내 하이드로실일레이트된 다공성 Si 입자의 관찰: 5% 텍스트로스 용액 내 하이드로실일레이트된 다공성 Si 입자의 100 μ L 분취량을 25 게이지 바늘을 사용하여 5마리 토끼의 5개 안구의 유리체에 주입하였다. 입자는 그 크기가 1 내지 300 μ m(가장 큰 치수) 범위이었으며 주입 당 대략 1900개 입자이었다. 하이드로실일레이트된 입자는 2 내지 3일 내에 유리체 전체에 분포되었으며 선명한 녹색을 나타냈다. 미개질된 다공성 Si 입자에 대한 것보다 붕괴가 훨씬 더 느리다는 것이 관찰되었다(도 8). 주입 후 4개월 이후에 동물을 죽였으며, 광학 또는 주사 전자 현미경을 사용하여 입자를 분석하였다. 약 50%의 보에 보이는 입자들은 청-녹색을 나타냈다(도 9, 패널 A). 주사 전자 현미경 영상은 입자의 예리한 모서리 및 울퉁불퉁한 표면을 나타내며, 이는 일부 부식 정도를 나타낸다(도 9, 패널 B). 그 밖의 다른 3마리 토끼를 조직병리학을 위하여 희생시켰다. ERG 조사, 안압계(tonometry), 및 조직학은 어떠한 독성도 나타내지 않았다(도 9, 패널 C) (아래 표 1 참조).

[0154] 토끼 안구 내 산화된 다공성 실리콘 입자의 관찰: 5% 텍스트로스 용액 내 산화된 다공성 Si 입자의 100 μ L 분취량을 25 게이지 바늘을 사용하여 3마리 토끼의 3개 안구의 유리체에 주입하였다. 입자는 그 크기가 10 내지 40 μ m 범위이었으며 대략 30,000개의 입자를 주입하였다. 산화된 입자는 미개질된 입자 및 하이드로실일레이트된 입자의 것과 유사한 유리체내 분산을 나타냈다. 산화된 입자에 대하여 하이드로실일레이트된 입자에 대한 것보다 더욱 빠른 붕괴 속도가 관찰되었다(아래 표 1 참조). 주입 2주 이후, 20%의 입자가 붕괴를 나타냈으며 이들 중 약 80%가 자주색을 반사했다(도 10, 패널 B). 주입 9주 후, 관찰 가능한 입자 중 80% 이상이 그들의 선명한 반사 특성 특성을 상실하였으며 붕괴되어서 갈색을 나타냈다. 입자는 유리체 하부 또는 망막 하부로 가라앉았다(도 10, 패널 C). ERG 조사, 안압계(tonometry), 및 조직학은 어떠한 독성도 나타내지 않았다(도 10, 패널 D) (아래 표 1 참조).

표 1

[0155] 유리체내 주입에 사용된 서로 다른 다공성 Si 입자 유형의 특징

입자 종류	시험된 안구의 수	최대 유리체 내 체류 시간	검안경에 의해 평가된 유리체내 반감기	안구내 압력	생체-현미경 및 검안경	ERG	병리학
개질되지 않은(갓 제조된)	3	4주	1주	18.7 $\pm$ 4 (4주에서)	정상	정상	정상
5% 텍스트로스	3	NA	NA	15.7 $\pm$ 2 (4주에서)	정상	정상	정상

하이드로실 레이트된	5	>17주	16주	18.2 ± 2 (17주에서)	정상	정상	정상
5% 텍스트로 스	5	NA	NA	19 ± 2 (17주에서)	정상	정상	정상
산화된	3	12 내지 16 주	5주	16.7 ± 5 (4주에서)	정상	정상	정상
5% 텍스트로 스	3	NA	NA	20 ± 4 (4주에서)	정상	정상	정상

[0156] 본 발명의 연구는 다공성 Si 입자가 토끼 유리체 내로 안전하게 주입될 수 있으며, 미개질된 입자는 독성 증상 없이 3 내지 4주 후에 붕괴하는 것을 실증한다. 도데실 화합종의 그래프팅(하이드로실일레이션)에 의한 또는 SiO_2 (열 산화)로의 전환에 의한 입자 또는 공극 표면의 개질은 입자의 안정성 및 유리체 체류 시간을 극적으로 증가시킨다. 이는 하이드로실일레이트된 또는 산화된 다공성 Si 입자가 장기간 지속하는 유리체내 약물 전달 부형제로서 사용될 수 있음을 나타낸다. 더욱이, 산화 또는 하이드로실일레이션의 정도를 조절함으로써, 입자의 유리체 체류 시간이 구체적인 치료 양상에 적합하도록 조절될 수 있다.

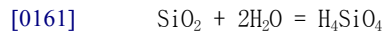
[0157] 다공성 Si는 종래에 생리 수용액 내에서 연구되었으며 오르토실리실산 형태로 용해하는 것으로 알려졌는데, 이것은 정상 뼈 및 결합 조직 항상성에 대하여 치명적이다(Anderson, Elliott et al. 2003). 그렇지만, 다공성 Si 용해는 일정한 유체 순환을 갖는 복합 생체 용액인 유리체 내에서는 연구된 적이 없다. 이러한 유형의 조건은 생체 외 환경에서는 용이하게 복제되지 않는다. 따라서, 용해 및 관계된 잠재적인 독성이 살아있는 안구 내에서 직접적으로 연구되어야만 한다.

[0158] 다공성 Si의 독특한 광 특성은 전달 시스템에 강한 자기-보고적 특징을 부여함으로써 본 물질을 약물 전달에 대한 이상적인 것으로 만든다. 다공성 Si 광 결정으로부터 반사된 스펙트럼 피크의 파장은 다공성 Si 매트릭스의 굴절률(n)에 의존한다(Link and Sailor 2003). 다공성 Si 층의 굴절률 변화는 수용액(n = 1.34)이 유기분자를 대체하거나 또는 공극 내 단백질(n ~ 1.4)이 반사율 피크의 청색 이동을 야기할 때 일어나며, 이는 관찰될만한 색 변화를 생성한다. 스펙트럼의 청색 이동은 또한 Si 매트릭스(n ~ 3.5)가 SiO_2 (n ~ 1.7)로 산화되거나 또는 SiO_2 매트릭스가 용해할 때 기대된다. 본 경우에 있어서, 광 결정의 최초 녹색은 유리체 내에서 수 일 내지 수 주 이후 청색 또는 자주색으로 변하는 것이 관찰되는데(표면 화학에 의존하여) 이는 다공성 매트릭스의 용해를 나타낸다. 유리체 내에서의 장기간 이후, 일부 입자는 자신의 선명한 반사율을 상실하며 갈색을 띤다. 갈색은 그 광학 신호가 자외선 영역으로 이동해버린 입자 내에 잔류하는 Si에 의한 빛 흡수에 기인한다. 광 결정의 신호 스펙트럼이 주기적인 나노구조의 광범위한 붕괴로 인하여 더 이상 존재하지 않는 것이 가능할 수도 있다. 이러한 광 결정의 독특한 신호 스펙트럼이, 약물 방출을 감시하기 위한 비-침습적 방법을 제공할 수 있는 간단한 CCD 분광 장치를 사용하여 안구의 투명한 광학 매질을 통하여 약물 방출을 감시하는데에 사용될 수 있다. 이는 생분해성 및 생소멸성 중합체 마이크로입자와 같은 또 다른 약물 전달 물질에 비하여 유리할 수 있다.

[0159] 다공성 Si 입자의 특정 제조가 장기간의 유리체 수명을 가지며 분명한 독성을 나타내지 않는다는 사실은 다공성 Si가 유리체내 전달 물질로서 사용될 수도 있음을 나타낸다. 텍사메서손, 페갑트닙(pegaptinib)[마쿠젠(Macugen)], 베바시주맙(bevacizumab)[아바스틴(Avastin)], 및 최근 FDA-승인된 라니비주맙(ranibizumab)[루센티스(Lucentis)]와 같은 수많은 유리체내 주입가능한 치료제의 출현과 함께, 반복된 유리체내 주입은 잠재적으로 심각한 문제를 야기할 수 있다. 이러한 과정은 환자에게 인생의 질 문제를 부여하고 안구내 감염 위험을 증가시킨다. 캡슐화(encapsulant)에 의하거나 또는 약물과 다공성 Si 입자 사이의 공유결합 또는 정전기적 상호작용에 의해 다공성 Si 마이크로입자 내에 상기 약물을 포획하는 것은 입자가 붕괴함에 따라 조성물이 천천히 방출되는 것을 가능하게 한다. 이는 빈번한 주입의 필요성을 제거할 수 있다.

[0160] 본 토끼 연구에서 사용된 100 μl 유리체내 주입량은 전형적으로 ~30,000개의 다공성 Si 입자를 함유하며, 각각은 약 50 마이크로²이며 20 마이크로 두께이다. 다공성 Si 물질 그램 당 적어도 ~50 mg의 텍시메타손(dexamethasone)이 부과될 수 있음이 계산되었다. 다공성 Si 입자가 1차 용해 속도론을 나타내고 약물 방출이

입자 용해에 부수하여 일어난다고 가정하면, 도브 및 그레라(Dove and Crerar) (Geochimica Et Cosmochimica Acta 69 (21) : 4963-4970 (2005))의 용해 메커니즘을 사용하여 안구 내 약물의 정상-상태 농도의 근사치를 구할 수 있다. 이러한 모델을 사용하여, 다공성 Si 입자의 용해가 다음의 일반적인 반응식에 의해 그 근사치가 구해질 수 있다:



[0162] 여기서 화학종 H_4SiO_4 는 실리실산의 수용성 형태를 나타낸다. 이 반응의 속도식은 용액에 노출되는 입자의 전체 표면적 및 시스템으로부터 나오는 실리실산의 질량 흐름 속도에 의존한다. 입자 시스템에 대하여, 용액 내 실리실산의 출현은 용액 내 약물의 출현과 관계 있다고 여겨지며, 용액에 노출되는 입자의 전체 표면적은 입자의 수, N에 비례한다. 입자가 용해함에 따라, 약물이 방출될 것이며, 안구 내 약물의 정상-상태 농도가 도브 모델(Dove's model)로부터 수정된 다음의 상관관계에 기초하여 계산될 수 있다:

[0163] $M_d = [t_{1/2} (\text{약물}) / t_{1/2} (\text{입자})] \times N \times L$

[0164] 여기서 M_d 는 유리체 내 자유 약물의 질량이며, N은 안구 당 주입된 입자의 수이며, L은 입자 당 부과된 약물의 질량이며, 그리고 $t_{1/2}(\text{약물})$ 은 유리체 내 자유 약물의 반감기이며, 그리고 $t_{1/2}(\text{입자})$ 는 유리체 내 입자의 반감기이다.

[0165] 일반적으로, 하이드로실일레이트된 입자 및 산화된 입자 대한 실증에 따르면, 입자의 반감기가 더 길수록, 약물의 정상-상태 농도는 더 낮다. 60일의 반감기 및 P_{Si} 입자의 12 mg 내에 600 µg의 최초 부과된 약물 질량(~30,000 입자)을 갖는 입자에 대하여, 3.48 h의 유리체 반감기를 갖는 텍사메서손의 정상-상태 농도는 토끼 유리체(1.4 ml) 내에서 1 µg/mL일 것이며, 이는 치료적으로 적절한 용량인 >5 ng/mL 보다 더 높다. 입자는 입자의 적어도 3 반감기(180일) 동안 치료적으로 적절한 양으로 약물을 전달할 수도 있다.

[0166] 아바스틴(Avastin)과 같은 장기간의 유리체 반감기(5일)를 갖는 약물은 주입과 주입 사이의 기간을 더욱 연장할 수 있다. 아바스틴(Avastin)에 대하여, 입자 그램 당 약물 약 1-10, 10-20, 20-50, 50-100, 또는 100-500 mg인 부과 능력은 약물에 반응하는 질환을 치료하기에 적합할 수 있다. 한 예에서, 아바스틴(Avastin)이 부과된 다공성 Si의 0.1 cc 주입량 내 약물의 최초 양은 대략 100 µg 약물이다. 만약 입자의 반감기가 60일이라면, 유리체 내 약물의 정상-상태 농도는 ~ 8 µg/mL일 것이다. 안구내 치료제로서 아바스틴(Avastin)의 치료적으로 적절한 용량은 일반적으로 > 22ng/mL로 여겨진다. 이 기술분야의 통상의 기술자가 입자와 결합될 활성 구성성분의 종류를 비롯한 다양한 인자에 기초하여 본 명세서에서 제공되는 입자의 부과 능력을 용이하게 결정할 수 있음이 이해된다. 또한 특정 장애를 치료하는데 관계하는 활성 구성성분의 용량이 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법에 의해 변경될 수 있음이 이해된다.

[0167] 본 명세서는 다공성 Si 마이크로입자의 유리체내 생체적합성 및 안구내 약물 전달 시스템을 위한 플랫폼으로서의 다공성 Si의 사용가능성을 실증한다. 본 명세서에서 기술되는 바와 같이, 최초 다공성 Si 입자(3개 안구), 산화된 다공성 Si (다공성 SiO₂) 입자(3개 안구), 및 하이드로실일레이트된 다공성 Si 입자(5개 안구)가 토끼 안구 내에서 시험되었다. 전안부(anterior segment)를 감시하기 위한 슬릿램프를 사용하거나 또는 후안부(posterior segment)를 감시하기 위한 간접 검안경을 사용한 결과 독성은 발견되지 않았다. 독성이 없음은 망막 전위도검사(electroretinography) 또는 광학 현미경에 의한 조직 검사에 의해 확인되었다. 4개월의 연구가 끝날 때까지 하이드로실일레이트된 입자 및 산화된 입자가 유리체 내에서 관찰되었다.

[0168] 현재 연구는 또한 Si 물질이 초음파에 의해 입자형으로 전형적으로 전환된다는 것을 실증한다. 초음파 시간을 연장함으로써, 더욱 고르게 분배되고 더욱 작은 입자(평균 크기 20 µm)가 생성될 수 있고, 이들은 유리체내 주입 방법에 더욱 적합하다. 더욱이, 다공성 Si 물질에 적용된 두 가지 화학적 개질(산화 및 하이드로실일레이션)는 극적으로 증가된 유리체내 안정성 및 더 느린 붕괴를 유발하였다. 측정된 유리체 반감기는 1주(갓 제조된 입자)에서부터 5주(산화된 입자) 내지 16주(하이드로실일레이트된 입자)까지 증가하였다.

[0169] 또한 800℃에서의 다공성 Si 산화에 의한 다공성 SiO₂ 입자의 신규한 제조 방법이 제공된다. 이러한 방식으로 제조된 입자는 220℃에서 처리된 종래의 산화된 입자에 비하여 더욱 친수성이다. 이러한 새로운 유형의 다공성 SiO₂를 6개 토끼 안구에 주입하였으며 계속되는 5개월의 연구 동안 독성(ERG 포함)이 관찰되지 않았다. 이러한 새로운 유형의 다공성 SiO₂는 황반 변성 치료의 후보 약물인 IgG-기초 약물 아바스틴(Avastin)의 더욱 효율적인

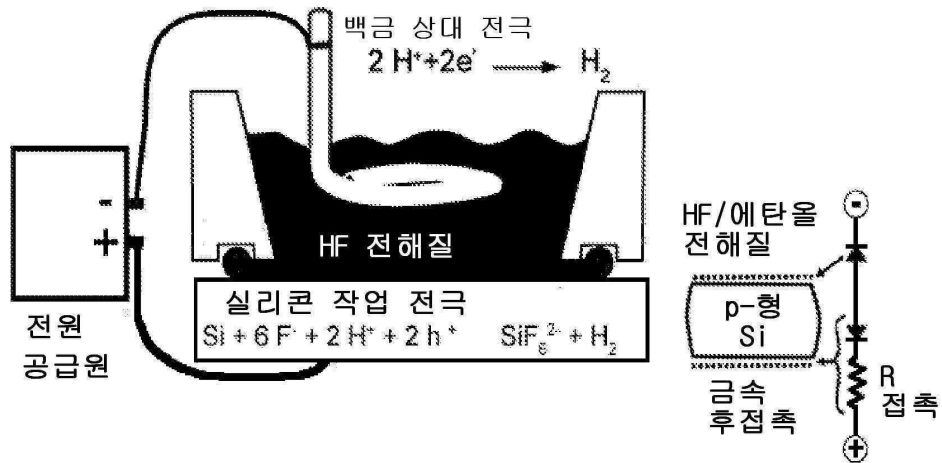
부과를 가능하게 하였다.

- [0170] 800℃에서 산화된 다공성 SiO₂ 입자에 아바스틴(Avastin)을 부과하였으며 100 μl의 입자(225 μg 아바스틴(Avastin) 함유)를 3개 토끼 안구 내에 주입하였다. 주입 20주 이후, 유리체 아바스틴(Avastin) 농도가 여전히 50 ng/ml이었는데 이는 아바스틴(Avastin)의 IC₅₀값(22ng/ml)보다 높다.
- [0171] 다공성 Si-중합체 복합물 판(plaque)을 제조하였으며 이를 토끼 눈알의 결막 및 테논(Tenon) 하부에 수술적으로 이식하였다. 이러한 판(plaque)은 이들의 다공성 Si 필름 템플릿과 동일한 광학 특성 및 나노 공극 구조를 가지며 나노 공극은 판(plaque)의 단지 한쪽 면에서만 개방되어 있으며, 이는 한쪽 방향(unidirectional)으로의 약물 방출을 허용한다. 이러한 판(plaque)은 토끼 안구에 의해 잘 견뎌진다. 따라서, 본 명세서에서 제공된 조성물 및 방법은 황반 변성, 당뇨 황반 부종, 맥락막신생혈관 및 망막 정맥 폐쇄 및 포도막염 등의 초자체망막 질병을 치료하기 위한 느린 방출 및 장기간 지속하는 약물 전달을 달성한다.
- [0172] 이러한 구체 예는 실시예를 예시하기 위함이며 본 명세서에서 설명된 물질 및 방법을 사용하여 제조될 수 있는 유용한 약물 전달 구조물의 종류를 배제하는 것은 아니다. 진술한 구조물 및 방법은 제어되고, 지속적이고, 프로그래밍될 수 있는 약물 전달을 포함하는 다양한 응용분야에 대하여 매우 우수한 유용성이 있으며, 여기에 제한되는 것은 아니다.
- [0173] 본 발명이 다양한 변화, 및 대안적인 형태로 되기 쉬운 반면, 이들의 구체적인 실시예가 도면에 제시되어 있으며 본 명세서에서 상세하게 설명된다. 그렇지만, 본 발명이 개시된 특정 형태 및 방법에 제한되는 것은 아니며, 본 발명은 첨부된 청구범위의 사상 및 범위 내에 있는 모든 변형, 균등물 및 대안을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

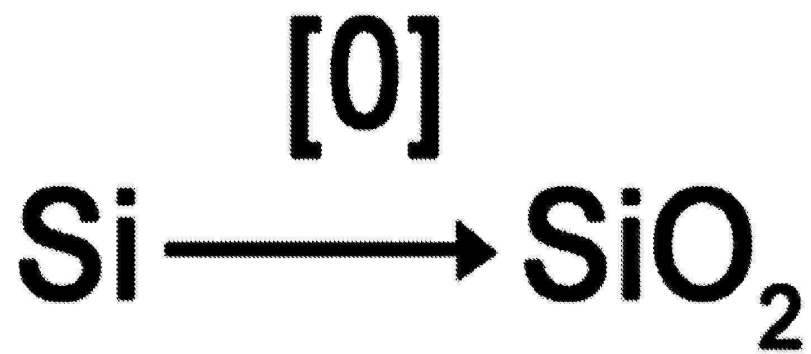
도면

도면1

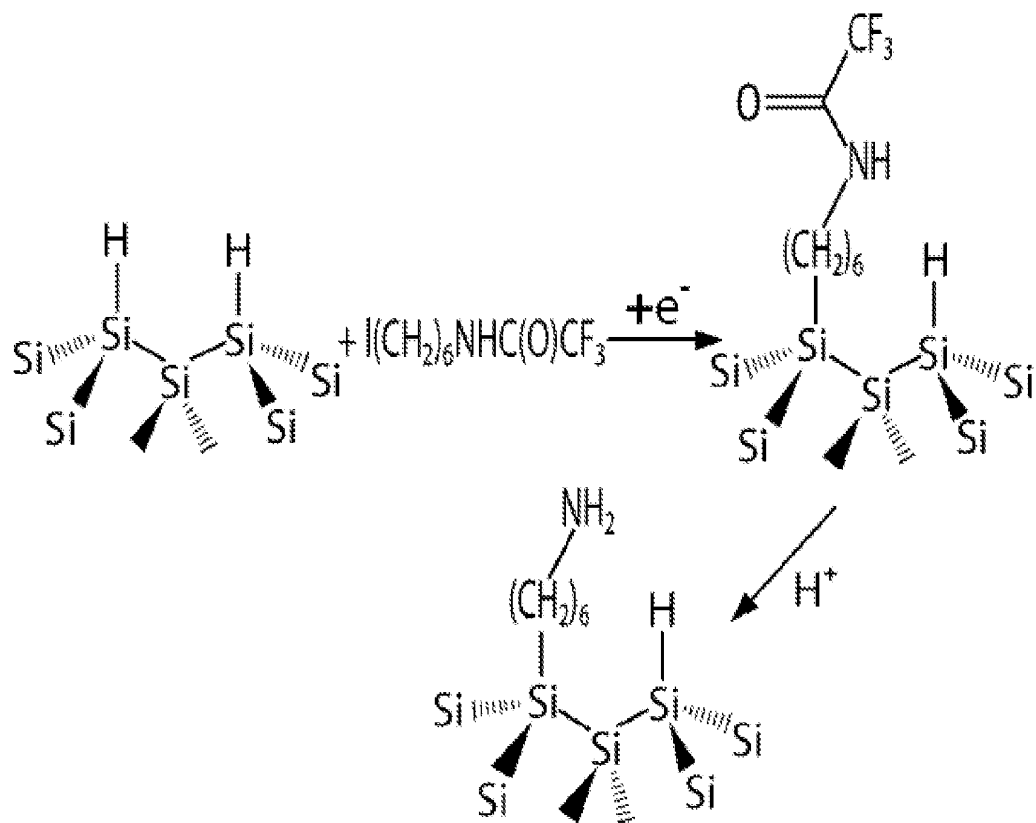
A



B

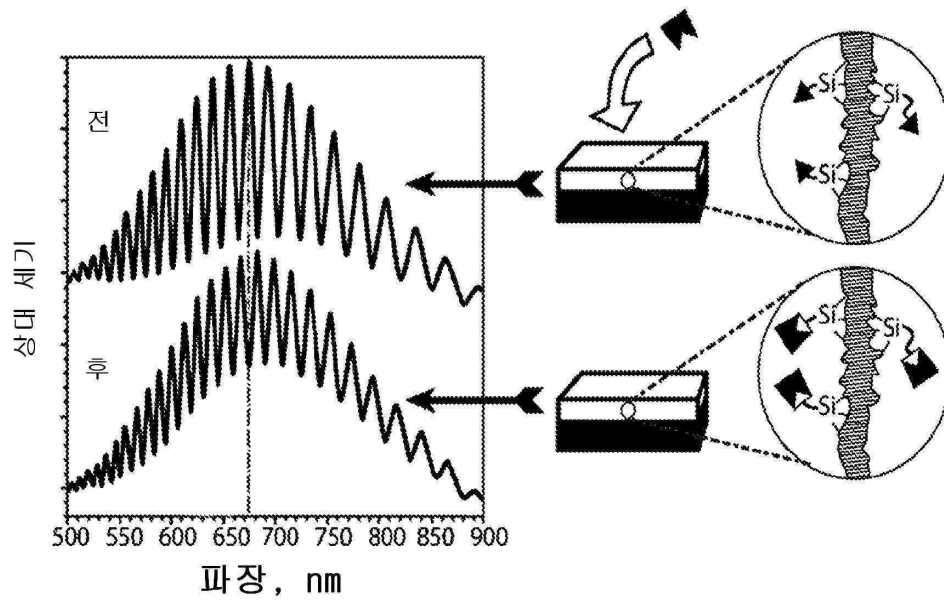


도면2

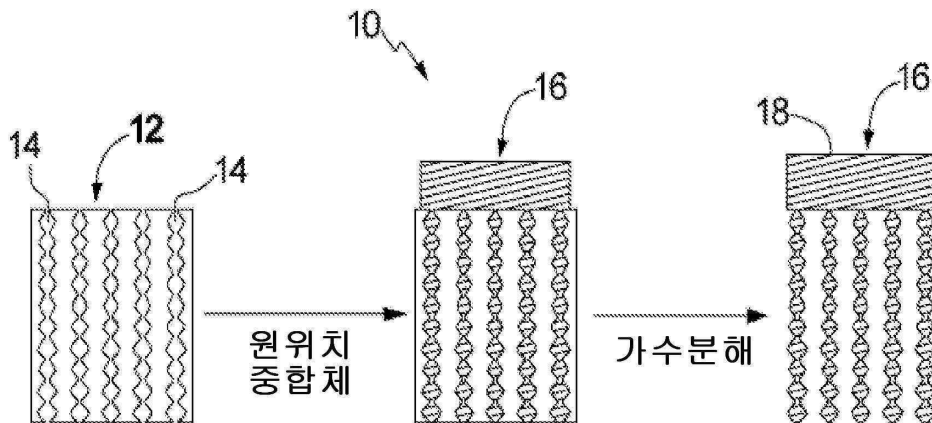


도면3

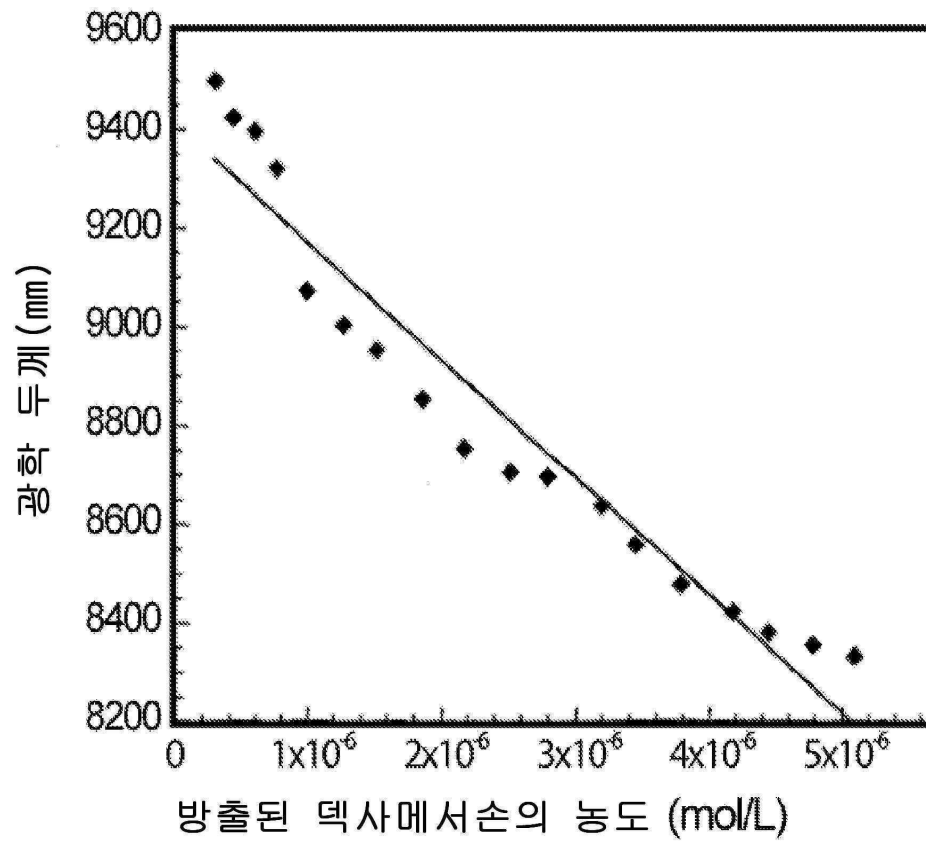
A



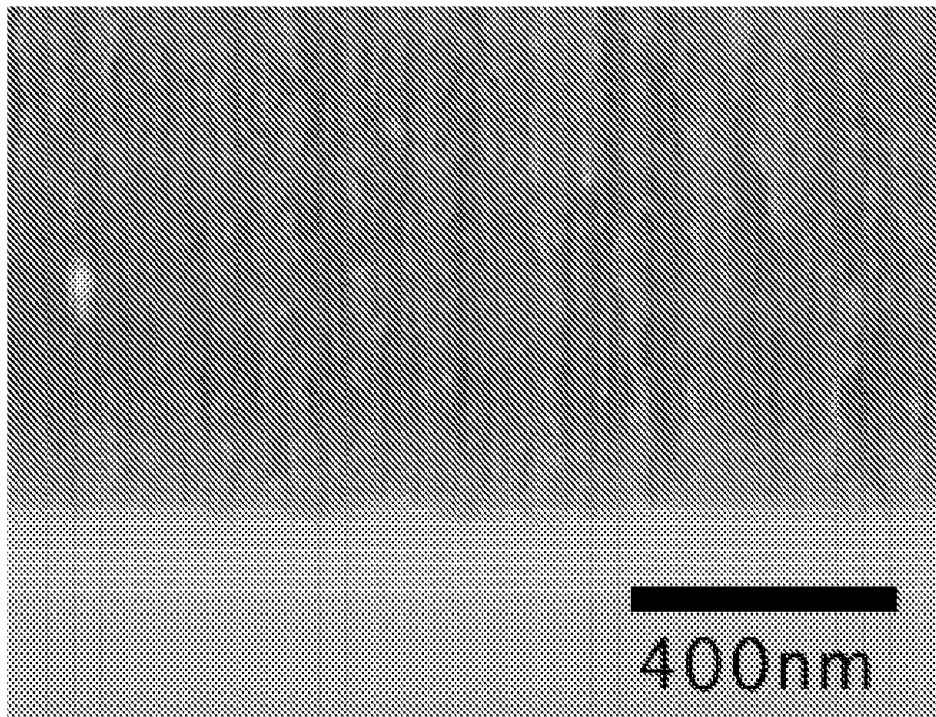
B



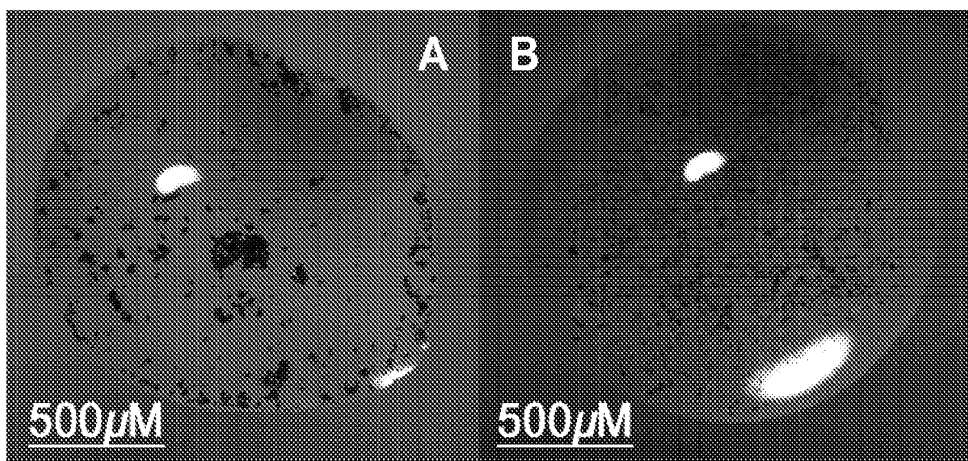
도면4



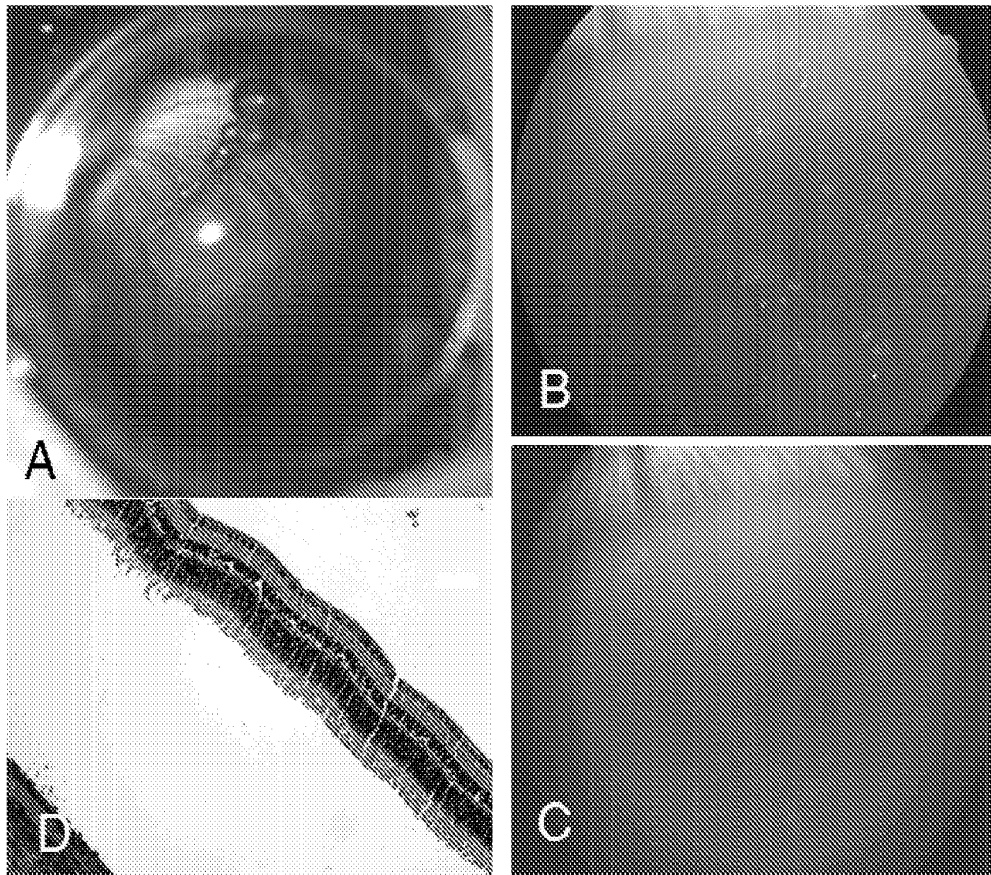
도면5



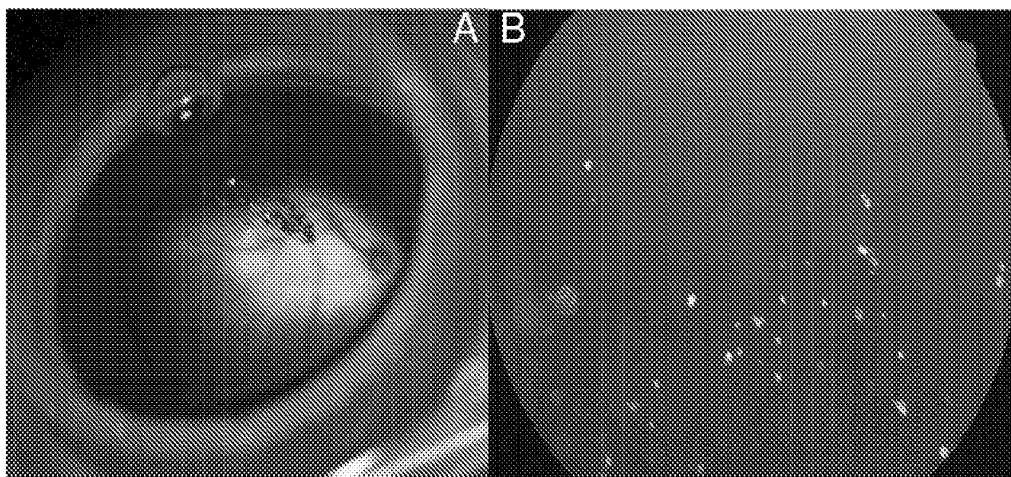
도면6



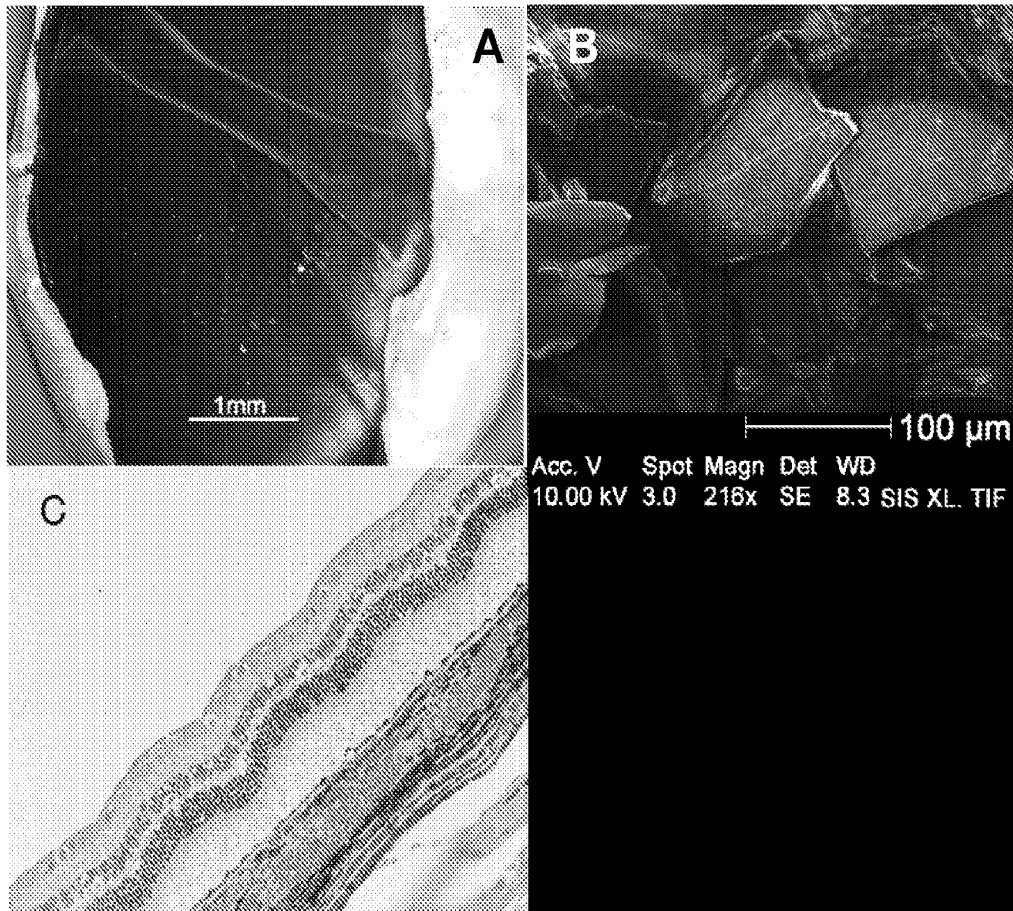
도면7



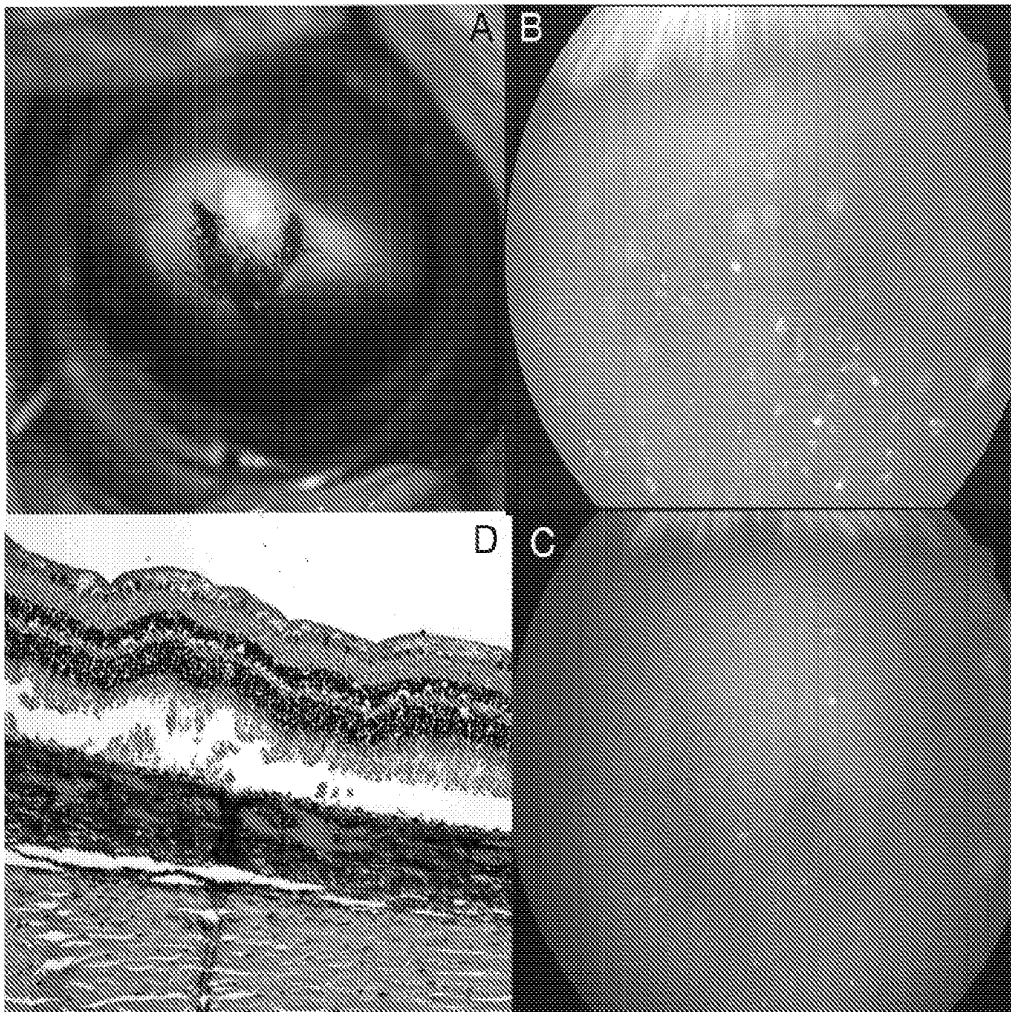
도면8



도면9

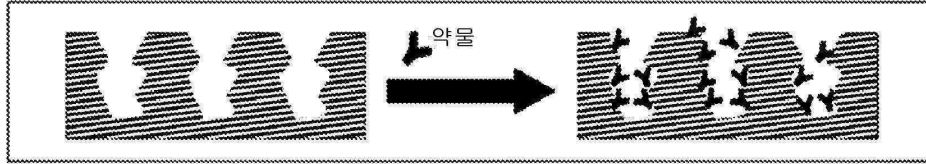


도면10

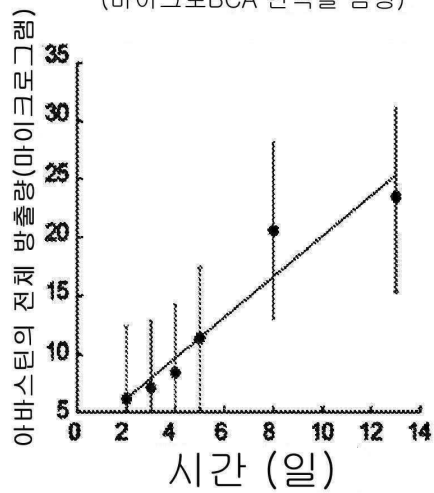


도면11

다공성 SiO_2 로부터 아바스틴™의 방출



생체 외 pSiO₂로부터 아바스틴의 방출
(마이크로BCA 단백질 검정)

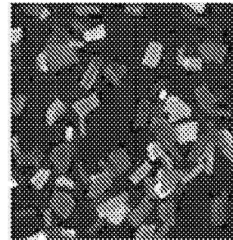


이론적 치료 관련 복용

방출 $t_{1/2} = 13$ d

전체 방출 = 300 d

치료 관련 방출 = 180 d

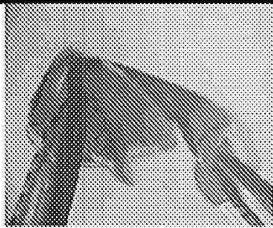


도면12

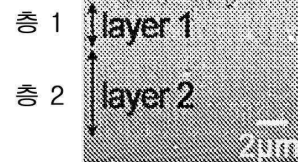
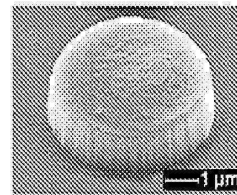
■ 다공성 Si 마이크로입자 특성:

- 스펙트럼 인코딩은 자기-보고 능력을 제공함
- 방출 속도를 조절하고 다양한 부과량을 축적하기 위한 가변적 나노구조
- 부착 약물, 표적 부분, 및 또 다른 분자를 위한 다재다능한 화학

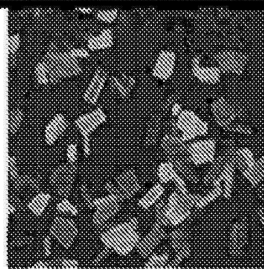
융통적인 복합체 나노구조



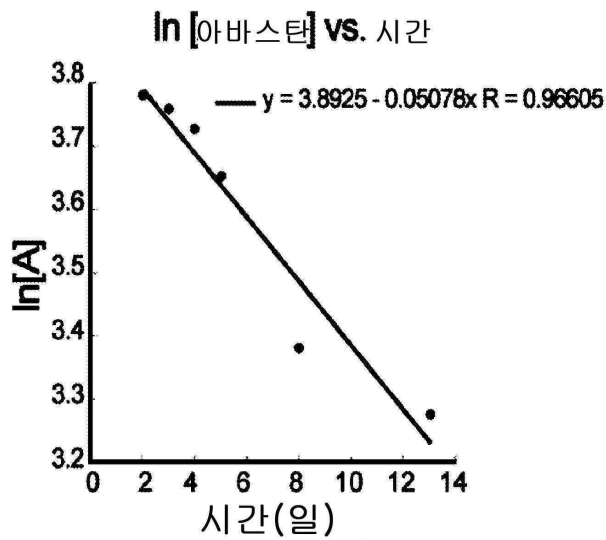
가변적 나노구조



염료-접합된 나노입자



도면13



가정	
주입량 부피(입자+첨가제(EXCIPIENT))	0.1cc
주입된 입자의 질량	0.0258g
유리체내의 약물(아바스탄) 반감기	5days
약물 부과량(MG 약물/G 입자)	17mg/g
유리체의 부피	4.5mL
주입된 약물의 질량	438600nanograms
최초 농도(입자 내 전체 약물)	97466.66667nanograms/mL

입자 파라미터	
대략 정사각형인 입자	
두께	20microns
x-치수	20microns
다공도	50percent
입자 수	30000particles
Si 밀도	2.33g/mL

입자 당 면적	0.000004cm ²
입자 당 자유 부피	0.000000004cm ³
전체 자유 부피	0.00012cm ³

결과	
방출 속도 반감기	13.65 days
약물 방출의 이론적 기간	303 days
정상-상태 농도	35702.0757nanograms/mL