

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2012년 9월 27일 (27.09.2012)



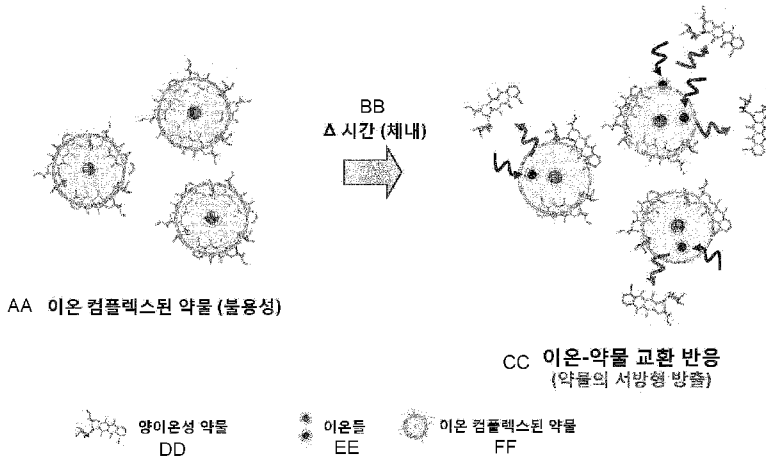
(10) 국제공개번호
WO 2012/128417 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/7042 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
 - (21) 국제출원번호: PCT/KR2011/002920
 - (22) 국제출원일: 2011년 4월 22일 (22.04.2011)
 - (25) 출원언어: 한국어
 - (26) 공개언어: 한국어
 - (30) 우선권정보:
10-2011-0024509 2011년 3월 18일 (18.03.2011) KR
 - (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **한남대학교 산학협력단 (HANNAM UNIVERSITY INSTITUTE FOR INDUSTRY-ACADEMIA COOPERATION)** [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-6, 305-811 Daejeon (KR).
 - (72) 발명자: **김**
 - (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **이진호 (LEE, Jin Ho)** [KR/KR]; 대전광역시 서구 탄방동 707 아르누보팰리스 806 호, 302-859 Daejeon (KR). **오세형 (OH, Se Heang)** [KR/KR]; 대전광역시 서구 월평동 312 전원아파트 101 동 602 호, 302-280 Daejeon (KR). **나승연 (NA, Seung Yeon)** [KR/KR]; 대전광역시 대덕구 범동 보람아파트 111 동 104 호, 306-060 Daejeon (KR).
 - (74) 대리인: **이영수 (LEE, Young Su)**; 서울 강남구 역삼동 645-5 금하빌딩 2층, 135-910 Seoul (KR).
 - (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: WATER-SOLUBLE CATIONIC-DRUG DELIVERY SYSTEM HAVING A SUSTAINED-RELEASE MECHANISM

(54) 발명의 명칭: 서방형 방출이 가능한 수용성 양이온 약물 전달 시스템

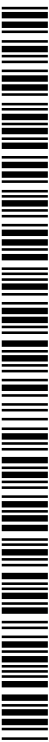
[Fig. 4]



- AA ... Ion-complexed drug (insolubility)
- BB ... Time (in the body)
- CC ... Ion-drug exchange reaction (sustained-release of drug)
- DD ... Positive ion drug
- EE ... Ions
- FF ... Ion-complexed drug

(57) Abstract: The present invention relates to a water-soluble cationic-drug delivery system having sustained release behavior in which a drug having a positive charge and a compound containing polyanions form an ion complex. According to the water-soluble cationic-drug delivery system, not only may a drug be effectively locally delivered to a diseased area through the sustained-release mechanism, but the frequency of medication may be significantly reduced. Thus, the hassle of frequent visits to the hospital to treat lesions and the associated medical costs may be significantly reduced.

(57) 요약서: 본 발명은 양전하를 띠는 약물과 다가 음이온을 포함하는 화합물이 이온 복합체를 형성하는 것으로 구성된 서방형 방출이 가능한 새로운 수용성 양이온 약물 전달시스템에 관한 것으로서, 본 발명에 따른 약물 전달 시스템은 서방성 방출 거동으로 국소 환부에 약물이 효과적으로 전달될 뿐만 아니라 약물의 처치 빈도를 크게 낮출 수 있어 병변의 치료를 위해 환자가 병원을 빈번히 내원해야 하는 번거로움 및 이에 따른 환자의 의료비 비용부담을 크게 낮출 수 있는 효과를 가진다.



WO 2012/128417 A1

명세서

발명의 명칭: 서방형 방출이 가능한 수용성 양이온 약물 전달 시스템

기술분야

[0001] 본 발명은 수용성 약물과 다가 음이온을 포함하는 화합물의 이온컴플렉스 형성으로, 수용성 약물임에도 불구하고 약물의 서방형 방출이 가능한 양이온의 수용성 약물을 포함하는 서방형 약물 전달 시스템에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 외과 수술, 외상 등을 통하여 몸으로 유입된 세균의 성장 억제 혹은 사멸시키기 위해 사용되는 항생제(antibiotics)는 대부분의 약물과 마찬가지로 그들의 항균력을 나타내기 위해 체내 혹은 환부에서 일정 농도를 유지해야 한다.

[0003] 항생제는 일반적으로 경구 및 주사주입(정맥 또는 근육주사)을 통해 체내에 투여된다. 하지만 이러한 항생제의 투여 방법은 초기 약물의 높은 농도에 의한 전신 독성 및 다양한 부작용의 발생 가능성을 가지고 있을 뿐만 아니라, 혈장 내(체 내)의 약물 농도가 높다 하더라도 환부로 전달되어지는 약물의 양이 매우 적은 것으로 알려져 있다.

[0004] 이에 비해 항생제의 직접적인 환부 적용은 경구제제 또는 주사제제의 경우와 달리 높은 농도의 약물 투여로 인한 부작용을 줄일 수 있을 뿐 아니라 적은 양의 약물로도 높은 항생효과를 나타낼 수 있는 장점을 지니고 있고, 경구제제나 주사제제에 내성이 있는 사람에게도 사용이 가능한 특징을 가지고 있다.

[0005] 이러한 항생제를 환부에 직접적으로 적용하는 기술은 1970년대 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA)를 기초로 한 골 시멘트 (bone cement)에 처음으로 사용되기 시작하였고, 고약 (plaster), 세라믹 복합체 (ceramic composite), 콜라겐 스폰지 (collagen sponge)에 혼합하여 사용되어지고 있다.

[0006] 하지만 현재 사용되고 있는 항생제들 대부분이 수용성 약물이므로 약물의 빠른 초기 방출 (burst)을 피할 수 없어, 환부에 효과적으로 약물을 전달할 수 있는 시스템임에도 불구하고, 장기적인 약물의 전달이 용이치 못한 단점을 가지고 있다.

[0007] 한편, 이비인후과 영역의 대표적인 염증성 병변 중 하나인 중이염 (tympanitis)의 경우, 이미 언급되었듯이 항생제의 경구 및 주사주입을 통한 치료의 단점 (혈장의 약물 농도가 높아도 환부로의 약물 전달이 용이치 못함)으로 인해, 항생제를 거즈 혹은 gel-foam에 묻혀 환부에 직접 도입하는 치료법이 널리 사용되어지고 있으나, 이 역시 약물의 빠른 초기 방출에서 기인되는, 병변의 치료를 위해 환자가 병원을 빈번히 내원해야 하는 번거로움 및 이에 따른 환자의 의료비 비용부담이 높아지는 문제점을 가지고 있다.

발명의 요약

기술적 과제

[0008] 이에 본 발명에서는 종래 항생제를 포함하는 수용성 약물을 직접 환부에 적용함에 있어, 국소 환부에 효과적으로 약물을 전달할 수 있는 시스템임에도 불구하고, 약물의 빠른 초기 방출 (burst)을 피할 수 없어 장기적인 약물의 전달이 용이치 못한 점, 치료의 번거로움, 치료비용의 과다 지출 등의 문제들을 해결하고자 한 것이다.

[0009] 따라서, 본 발명의 목적은 수용성 약물임에도 불구하고 장기간의 서방형 방출이 가능하고, 다양한 형태로 국소의 환부에 직접적으로 적용할 수 있는 양이온의 수용성 약물을 포함하는 서방형 약물 전달 시스템을 제공하는 데 그 목적이 있다.

과제 해결 수단

[0010] 이에 본 발명에서는 양전하를 띠는 특정 수용성 약물과 다가 음이온의 이온 킴플렉스를 통해 수용성 약물의 침전 (water-insoluble precipitate)을 유도하고, 다양한 이온이 존재하는 체액에서 이온교환을 통해 침전된 약물이 다시 서서히 수용화되는 과정을 통해, 수용성 약물임에도 불구하고 서방형 방출이 가능한 새로운 수용성 양이온 약물 전달시스템을 개발하게 되었다.

발명의 효과

[0011] 본 발명에 따른 수용성 약물의 서방형 방출이 가능한 새로운 약물 전달 시스템은 국소 환부에 적용 시, 약물의 이온 킴플렉스에 의해 수용성 약물임에도 불구하고 초기(24시간 이내)에 빠르게 방출되지 않고, 서방형 방출 거동 (일주일 이상)을 보여 국소 환부에 약물의 효과적인 전달은 물론 약물의 처치빈도를 크게 낮출 수 있어, 병변의 치료를 위해 환자가 병원을 빈번히 내원해야 하는 번거로움 및 이에 따른 환자의 의료비 비용부담을 크게 낮출 수 있는 효과를 가진다.

[0012] 또한, 본 발명에 따른 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달 시스템은 분말 상태로 직접적으로 환부에 적용시킬 수 있는 효과를 가진다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 본 발명의 이온 킴플렉스 결합을 형성하는 제조 과정이고,

[0014] 도 2는 본 발명의 실시예 1에 따라 이온 킴플렉스가 형성된 테트라사이클린과 이온 킴플렉스를 형성하지 않은 비교예 1의 염산 테트라사이클린의 형광 사진이고,

[0015] 도 3은 이온 킴플렉스된 약물(실시예 1)로부터 테트라사이클린 약물의 방출 거동을 나타낸 그래프이며,

[0016] 도 4는 이온 킴플렉스된 약물(실시예 1)로부터 테트라사이클린의 서방형 방출 개념도이다.

발명의 실시를 위한 형태

[0017] 본 발명의 목적을 달성하기 위한 서방형 방출이 가능한 신규 양이온 약물 전달

시스템은 양전하를 띠는 약물과 다가 음이온을 포함하는 화합물이 이온 킴플렉스를 형성하는 것으로 구성된 것을 그 특징으로 한다.

[0018] 이하에서 본 발명을 더욱 상세하게 설명하면 다음과 같다.

[0019] 본 발명에 따른 서방형 방출이 가능한 신규 양이온 약물 전달 시스템은 양전하를 띠는 약물과 다가 음이온을 포함하는 화합물을 포함한다.

[0020]

[0021] 상기 양전하를 띠는 약물은 염산독소루비신(Doxorubicin hydrochloride), 황산젠타마이신(Gentamicin sulfate), 염산테트라사이클린(Tetracycline hydrochloride), 염산미노사이클린(Minocycline hydrochloride), 독시사이클린하이클레이트(Doxycycline hyclate), 염산독시사이클린(Doxycycline hydrochloride), 염산반코마이신(Vancomycin hydrochloride), 황산카나마이신(Kanamycin sulfate), 황산파로모마이신(Paramomycin sulfate), 황산스트렙토마이신(Streptomycin sulfate), 염산이리노테칸(Irinotecan hydrochloride), 염산린코마이신(Lincomycin hydrochloride), 황산콜리스틴(Colistin sulfate), 황산폴리믹스비(Polymyxin B sulfate), 황산네탈마이신(Netilmicin sulfate), 황산아마카신(Amikacin sulfate), 황산리보스타마이신(Ribostamycin sulfate), 염산테모카프릴(Temocapril hydrochloride), 황산토브라마이신(Tobramycin sulfate), 니트로소우레아(Nitrosourea), 황산도노루비신(Daunorubicin HCl), 염산케타민(Ketamine hydrochloride), 및 염산젬시타빈(Gemcitabine hydrochloride)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1종 이상인 것이나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0022] 상기 약물은 양전하를 띠고 있는 것으로, 이들 이외에도 양전하를 띠는 다른 약물이란 어떤 것이라도 가능하며 상기 약물에만 한정되는 것은 아니다.

[0023] 또한, 상기 양전하를 띠는 약물과 이온 킴플렉스를 형성하는 다가 음이온을 포함하는 화합물은 O^{2-} , S^{2-} , N^{3-} , AsO_4^{3-} , PO_4^{3-} , AsO_3^{3-} , HPO_4^{2-} , HPO_4^{3-} , SO_4^{2-} , $S_2O_3^{2-}$, SO_3^{2-} , CO_3^{2-} , CrO_4^{2-} , $Cr_2O_7^{2-}$, O_2^{2-} , 및 $C_2O_4^{2-}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 다가 음이온을 포함하는 화합물; 및

[0024] 헤파린(heparin), 알긴산(alginic acid), 하이알루론산(hyaluronic acid), 펙틴(pectin), 잔탄검(xanthan gum), 황산콘드로이틴(chondroitin sulfate), 검아라빅(gum arabic), 검카라야(gum karaya), 및 검트라가칸스(gum tragacanth)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 음이온성 화합물로부터 선택되는 것이나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0025] 본 발명에 따른 양전하를 띠는 약물과 다가 음이온을 포함하는 화합물과의 이온 킴플렉스는 양전하를 띠는 약물에 상기 다가 음이온의 도입을 통해 수용성 약물의 침전(water-insoluble precipitation)을 유도하고, 다양한 이온이 존재하는 체액에서 이온교환을 통해 침전된 약물이 다시 서서히 수용화되는 과정을 통해, 수용성임에도 불구하고 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달 시스템을 제공할 수 있게 된다.

- [0026] 본 발명에 따른 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달 시스템은 양전하를 띠는 약물과 상기 다가 음이온을 포함하는 화합물을 용매인 물에 용해시켜 각각의 수용액 상태로 제조하고 이들을 혼합하여 제조한다.
- [0027] 상기 양전하를 띠는 약물 수용액의 경우, 양전하를 띠는 약물을 0.01 ~ 30 중량%, 바람직하기로는 0.1 ~ 10 중량%의 농도로 제조한다. 상기 농도가 0.01중량% 미만이면 약물의 양이 너무 적어 약효를 나타내지 못하는 문제가 있고, 농도가 30 중량%를 초과하게 되면 독성을 나타내는 문제가 있다.
- [0028] 또한, 상기 다가 음이온 수용액의 경우, 다가 음이온을 포함하는 화합물을 0.01 ~ 30 중량%, 바람직하기로는 0.1 ~ 5 중량%의 농도로 제조하는 것이 좋다. 상기 농도가 0.01 중량% 미만이면 상기 양전하를 띠는 약물과 이온 킴플렉스를 형성시키지 못하는 문제가 있고, 농도가 30 중량%를 초과하게 되면 음이온 화합물을 불필요하게 낭비하게 되는 문제가 있다.
- [0029] 상기와 같이 제조된 양전하를 띠는 약물 수용액과 다가 음이온 수용액을 혼합시켜 본 발명에 따른 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달 시스템을 제조하게 되는데, 이들 양전하를 띠는 약물 수용액과 다가 음이온 수용액의 혼합비는 1:0.01 ~ 1:100 부피비인 것이 바람직하다. 상기 혼합비를 벗어난 경우 양전하를 띠는 약물과 다가 음이온 간의 이온 킴플렉스를 형성시키지 못하여 바람직하지 못하다.
- [0030] 상기 두 수용액을 혼합시키게 되면, 상기 양전하를 띠는 약물의 이온 킴플렉스가 발생되어 침전을 형성하게 된다. 상기 이온 킴플렉스는 약물 수용액(투명)과 다가 음이온 수용액의 혼합에 의해 수용액이 뿌옇게 되는 현상을 관찰함으로써 이온 킴플렉스에 의해 침전이 형성됨을 간접적으로 확인할 수 있다.
- [0031] 이러한 현상은 상기 양전하를 띠는 약물 내에 포함된 치환기들(예를 들어, 아민기 (-N(CH₃)₂))가 pH ~ 7.4에서 양이온성을 가지며, 짝염으로 포함된 HCl과 짝을 이뤄 안정하게 존재하다가, 첨가된 다가 음이온을 포함하는 화합물 내의 다가 음이온이 상기 양전하를 띠는 약물 분자들 간의 이온 킴플렉스를 유도시킨다. 이를 통해 킴플렉스된 약물의 용해도가 감소되어 용액이 투명한 상태에서 뿌옇게 되는 것으로 설명되어질 수 있다.
- [0032] 상기 이온 킴플렉스된 약물을 포함하는 수용액을 원심분리하여 상층액을 제거하고, 이온 킴플렉스에 참여하지 않은 이온 (free ion)의 제거를 위해 과량의 초순수를 이용한 세척 및 원심분리 과정을 5회 이상 수행한 후, 최종 원심분리 후 상층액 제거 및 동결건조를 통해 이온 킴플렉스되어 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달 시스템을 얻게 된다.
- [0033] 한편, 본 발명에 따른 상기 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달 시스템은 상기 동결 건조되어 분말 상태인 것을 직접적으로 환부에 적용시킬 수 있다.
- [0034] 또한, 상기 이온 킴플렉스된 약물의 효율적인 국소 환부 적용을 위한 전달체 (local delivery carrier)를 제조하기 위하여 다양한 매트릭스에 분산시켜 이온

- 컴플렉스된 약물/매트릭스 형태로 만들어 환부에 직접 적용시킬 수도 있다.
- [0035] 상기 매트릭스의 예로는, 고분자를 기반으로 한 용액, 필름, 스펀지, 분말 등이 있으나, 상기 분말 형태의 약물을 환부에 도포시킬 수 있는 특성을 가지는 것이면 특별히 한정되지 않는다.
- [0036] 고분자를 매트릭스로 사용하는 경우, 중량평균분자량 1,000~500,000 g/mol인 폴리에틸렌옥사이드-폴리프로필렌옥사이드 공중합체 및 이들의 유도체, 폴리에틸렌옥사이드-폴리락틱산 공중합체 및 이들의 유도체, 폴리에틸렌옥사이드-폴리락티글리콜산 공중합체 및 이들의 유도체, 및 폴리에틸렌옥사이드-폴리카프로락톤 공중합체 및 이들의 유도체, 락틱산 공중합체 및 이들의 유도체, 글리콜산 공중합체 및 이들의 유도체, 카프로락톤 공중합체 및 이들의 유도체, 다이옥산온 공중합체 및 이들의 유도체, 하이드록시부티릭산 공중합체 및 이들의 유도체, 하이드록시발러릭산 공중합체 및 이들의 유도체, 및 포스포에스터 공중합체 및 이들의 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 합성 고분자; 및 콜라겐, 엘라스틴, 젤라틴, 케라틴, 실크, 알긴산, 펙틴, 카라기닌, 젤란 검, 카르복시메틸셀룰로우스, 히알루론산, 덱스트란, 콘드로이틴 설페이트, 키틴, 키토산, 피브린 및 이들의 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 천연고분자 중에서 선택된 것일 수 있다.
- [0037] 상기 매트릭스 내 이온 컴플렉스된 약물은 0.01~80 중량%로 포함되는 것이 바람직하다. 이온 컴플렉스된 약물의 함량이 0.01 중량% 미만이면 약물의 약효를 나타내지 못하는 문제가 있고, 80 중량%를 초과하게 되면 매트릭스의 물성이 급격하게 떨어지는 문제가 있다.
- [0038] 상기 고분자들 중 특별히 플루로닉 F127과 F68은 폴리에틸렌글리콜(PEG)과 폴리프로필렌글리콜(PPG)로 구성된 블럭 공중합체 (F127 - EG₉₉PG₆₅EG₉₉, Mw 12,500; F68 - EG₇₉PG₂₈EG₇₉, Mw 8,750)로서, 생체적합성이 우수하여 미국 식품의약품안전청 (FDA)으로부터 인체 사용이 승인된 친수성 고분자로서, 낮은 온도에서는 흐름성을 가지는 졸 상태이고, 특정 온도(LCST) 이상에서는 겔로 바뀌는 독특한 특성을 가지며, 침전된 약물을 졸 상태에서 매우 손쉽게 균일한 혼합을 유도할 수 있고, 국소 환부 도입 시 체온에 의해 안정한 겔 상태로 바뀌어, 도입부위로부터 흘러 버리지 않고 존재하여 약물을 보다 안정하게 상처에 적용이 가능하므로 보다 바람직하게 사용될 수 있다.
- [0039] 이러한 이온 컴플렉스된 약물/매트릭스에서, 상기 매트릭스가 고분자를 기반으로 한 용액으로 사용되는 경우 상기 고분자들을 물에 용해시켜 수용액 상태로 제조하고, 여기에 상기 이온 컴플렉스된 약물을 분산시켜 제조할 수 있다. 이때, 상기 매트릭스 내 고분자는 0.01~50 중량% 범위로 포함되는 것이 바람직하다. 고분자의 함량이 0.01 중량% 미만이면 점도가 너무 낮아 환부에 안정하게 도입되지 못하고 흘러버리는 문제가 있고, 50 중량%를 초과하게 되면 시료의 점도가 높아 체 내 도포가 어려운 문제가 있다.

- [0040] 본 발명에 따른 서방형 약물은 이온 킴플렉스 형성으로 국소 적용 후 초기에 약물이 모두 방출되지 않고, 약 1주일 또는 그 이상에 걸쳐 그 약효가 지속되는 서방형 방출 거동을 나타낸다.
- [0041] 이하, 본 발명을 구체적인 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하면 다음과 같은 바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0042]
- [0043] **실시예 1**
- [0044] 수용성 약물의이온 킴플렉스 형성을 위해, 5 wt%의 염산 테트라사이클린 수용액과 5 wt% Na_2HPO_4 수용액을 초순수에서 각각 제조하였다. 제조된 염산 테트라사이클린 수용액과 Na_2HPO_4 수용액을 각각 1:1 (v/v)의 비율로 혼합하여 염산 테트라사이클린의 이온 킴플렉스 (침전)를 유도하였다 (용액 내 최종 농도: 염산 테트라사이클린 2.5 wt%, Na_2HPO_4 2.5 wt%).
- [0045] 이온 킴플렉스된 테트라사이클린을 포함하는 수용액을 12,000 rpm으로 1분간 원심분리하여 상층액을 제거하고, 이온 킴플렉스에 참여하지 않은 이온 (free ion)의 제거를 위해 과량의 초순수를 이용한 세척 및 원심분리 과정을 5회 이상 수행하고 최종 원심분리 후 상층액 제거/동결건조를 통해 이온 킴플렉스된 테트라사이클린을 제조하였다.
- [0046] 다음 도 1에서 보듯이, 테트라사이클린 수용액 (노란빛 투명)과 Na_2HPO_4 수용액의 혼합에 의해 수용액이 뿌옇게 되는 현상을 관찰함으로써 이온 킴플렉스에 의해 침전이 형성됨을 간접적으로 확인할 수 있었다. 이러한 현상은 염산 테트라사이클린 내에 포함되어 있는 아민기 ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)가 pH ~ 7.4에서 양이온성을 가지며 짝염으로 포함된 HCl과 짝을 이뤄 안정하게 존재하다가, 첨가된 Na_2HPO_4 의 HPO_4^{2-} 이온이 테트라사이클린 분자들 간의 이온 킴플렉스를 유도하고 이를 통해 킴플렉스된 테트라사이클린의 용해도 감소로 설명될 수 있다.
- [0047]
- [0048] **실시예 2**
- [0049] 수용성 약물의이온 킴플렉스 형성을 위해, 1 wt%의 염산 독소루비신 수용액과 3 wt%의 Na_2HPO_4 수용액을 초순수에서 각각 제조하였다. 제조된 염산 독소루비신 수용액과 Na_2HPO_4 수용액을 각각 1:1 (v/v)의 비율로 혼합하여 독소루비신의 이온 킴플렉스 (침전) 형성을 유도하였다.
- [0050] 이온 킴플렉스된 독소루비신을 포함하는 수용액을 12,000 rpm으로 1분간 원심분리하여 상층액을 제거하고, 이온 킴플렉스에 참여하지 않은 이온 (free ion)의 제거를 위해 과량의 초순수를 이용한 세척 및 원심분리 과정을 5회 이상 수행하고, 최종 원심분리후 상층액 제거/동결건조를 통해 이온 킴플렉스된 독소루비신을 제조하였다. 실시예 1과 유사한, Na_2HPO_4 이온에 의해 염산 독소루비신이 이온 킴플렉스 (침전)를 형성함을 관찰할 수 있었다.
- [0051]

[0052] 실시예 3

[0053] 수용성 약물의 이온 킴플렉스 형성을 위해, 5 wt%의 젠타마이신 설페이트 수용액과 5 wt%의 헤파린 수용액을 초순수에서 각각 제조하였다. 제조된 젠타마이신 설페이트 수용액과 헤파린 수용액을 각각 1:1 (v/v)의 비율로 혼합하여 젠타마이신의 이온 킴플렉스 (침전) 형성을 유도하였다.

[0054] 이온 킴플렉스된 젠타마이신을 포함하는 수용액을 13,000 rpm으로 3분간 원심분리하여 상층액을 제거하고, 이온 킴플렉스에 참여하지 않은 이온 (free ion)의 제거를 위해 과량의 초순수를 이용한 세척 및 원심분리 과정을 5회 이상 수행하고, 최종 원심분리 후 상층액 제거/동결건조를 통해 이온 킴플렉스된 젠타마이신을 제조하였다. 실시예 1과 유사한, 헤파린에 의해 젠타마이신 설페이트가 이온 킴플렉스 (침전)를 형성함을 관찰할 수 있었다.

[0055]

[0056] 실시예 4

[0057] 다가 음이온에 의해 이온 킴플렉스된 테트라사이클린의 효율적인 전달을 위한 매트릭스로서, 온도에 따라 졸-겔 상전이 거동을 가지는 Pluronic F127/F68 (7/3; 20~35 wt%) 혼합 수용액을 사용하였다. Pluronic F127/F68 (7:3; 30 wt%) 수용액에 상기 실시예 1에서 제조된 이온 킴플렉스된 테트라사이클린 5 wt% (본 약물이 주사제제로 사용 시 제조되는 농도)가 되게 첨가하고 자석교반기를 이용하여 고르게 혼합하여 약물/매트릭스 복합체를 제조하였다.

[0058] 이때 Pluronic F127/F68 수용액은 이온 킴플렉스된 테트라사이클린의 균일한 혼합을 위해 4 °C (졸 상태)를 유지하였다. 본 발명에서는 상온에서 졸 상태로 존재하여 약물과의 혼합용이성을 부여할 수 있고, 상처에 도입 시 겔 상태로 바뀔 수 있는 졸-겔 상전이 온도로 약 30 °C정도가 적당하리라 판단되었으며, Pluronic F127/F68 (7/3) 혼합액 중, 고분자의 농도가 30 wt% 일 때 LCST가 ~30°C, 즉 본 발명에 적합한 전달체 매트릭스임을 관찰할 수 있었다.

[0059]

[0060] 실시예 5

[0061] 상기 실시예 2에서 제조한 이온 킴플렉스된 독소루비신을 5 wt% (본 약물이 주사제제로 사용 시 제조되는 농도)가 되게 첨가한 것을 제외하고는, 상기 실시예 4와 동일한 방법으로 약물/매트릭스 복합체를 제조하였다.

[0062]

[0063] 실시예 6

[0064] 상기 실시예 3에서 제조한 이온 킴플렉스된 젠타마이신을 5 wt% (본 약물이 주사제제로 사용 시 제조되는 농도)가 되게 첨가한 것을 제외하고는, 상기 실시예 4와 동일한 방법으로 약물/매트릭스 복합체를 제조하였다.

[0065]

[0066] 비교예 1~3

[0067] 대조군으로서, 어떠한 처리도 하지 않은 염산 테트라사이클린 (비교예 1), 염산

독소루비신 (비교예 2) 및 젠타마이신 설페이트 (비교예 3) 자체의 약물을 사용하였다.

[0068]

[0069] **비교예 4~6**

[0070] 상기 비교예 1~3의 5 wt% 염산 테트라사이클린 (비교예 4), 염산 독소루비신 (비교예 5) 및 젠타마이신 설페이트 (비교예 6) 수용액을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 4와 동일한 방법으로 약물/매트릭스 복합체를 제조하였다.

[0071]

[0072] **실험예 1: 형광현미경 관찰**

[0073] 실시예 1에서 얻어진 이온 킴플렉스 내에 테트라사이클린이 존재하는지 여부를 확인하기 위해, 어떠한 처리도 하지 않은 비교예 1의 염산 테트라사이클린과 형광현미경을 통해 분석하였다

[0074] 통상 염산 테트라사이클린은 형광현미경을 통해 관찰 시(UV 조사 시), 초록색 형광을 나타내는 것으로 알려져 있다. 다음 도 2에서 보는 바와 같이, 어떠한 처리도 하지 않은 염산 테트라사이클린(비교예 1)에서 강한 형광이 나타남을 확인할 수 있었다.

[0075] 본 발명 실시예 1에 따른 이온 킴플렉스된 경우에서도 형광이 발현하는, 즉 이온 킴플렉스 내에 테트라사이클린이 다량 존재함을 확인할 수 있었다.

[0076]

[0077] **실험예 2: 약물 방출실험**

[0078] 상기 실시예 1에서 얻어진 이온 킴플렉스된 테트라사이클린과 상기 비교예 1의 어떠한 처리도 하지 않은 수용성 염산 테트라사이클린의 수용액상에서의 약물방출 거동을 비교분석하였다.

[0079] 약물의 방출실험은 이온 킴플렉스된 테트라사이클린(실시예 1)과 수용성 염산 테트라사이클린(비교예 1)을 EP tube에 위치시키고 이에 수용액을 첨가하여 수행되었다.

[0080] EP tube에 각각의 약물 (w/, w/o 이온 킴플렉스) 4 mg을 채우고 완충용액 [phosphate buffered saline (PBS, pH ~ 7.4)]를 첨가한 후, 37 °C의 항온조에서 100 rpm으로 흔들어주면서 (orbital shaking) 일정시간 (1시간, 3시간, 5시간, 10시간, 24시간, 3일, 7일, 10일, 14일, 21일) 유지하였다. 이때 사용된 완충용액은 약물의 방출에 가장 민감하게 작용하는 삼투압농도 및 이온농도 등이 인체 내 환경과 매우 유사한 phosphate buffered saline (PBS, pH ~ 7.4)이 사용되었다. 정해진 시간마다 12,000 rpm으로 3분간 원심분리하여 고형의 약물을 가라앉힌 다음 전체 상층액을 조심스럽게 채취하고 다시 새로운 완충용액을 교환해 주는 방법으로 시료를 채취하였으며, 완충용액으로 용출된 약물의 분석을 위해 UV/VIS spectrometer (Lambda 14, PERKIN ELMER, USA)을 사용하여 정량 분석하였다.

- [0081] 도 3에서 확인할 수 있는 바와 같이, 비교예 1의 순수한 염산 테트라사이클린은 수용성 특성에 의해 매우 빠른 시간 내 (<24 시간)에 대부분의 약물이 수용액으로 방출되는 거동되는 결과를 보였다.
- [0082] 그러나, 본 발명에 따른 Na_2HPO_4 에 의해 이온 킴플렉스된 테트라사이클린 (실시예 1)은 2주일 동안 서서히 방출됨을 관찰할 수 있었다. 이러한 현상은 HPO_4^{2-} 에 의해 이온 킴플렉스된 테트라사이클린 (물에 불용성인 침전, 빠른 시간 내에 약물 방출이 되지 않음)이 완충용액에서, HPO_4^{2-} 와 Cl^- 의 상호 교환 현상 (테트라사이클린 분자들 간의 가교 역할을 했던 HPO_4^{2-} 이온이 사라짐)이 서서히 진행되며, 이때 해리된 테트라사이클린이 서서히 방출되기 때문인 것으로 보여진다 (도 4 참조).
- [0083] 또한, 실시예 2, 3 및 비교예 2, 3을 이용한 약물방출 실험에서도 상기와 매우 유사한 방출 거동 (비교예 2, 3의 경우 24시간 이내에 모두 방출되나 실시예 2,3의 경우 이주일 이상 서방형으로 방출)을 가짐을 확인할 수 있었다.
- [0084]
- [0085] **실험예 3 : 약물/매트릭스 복합체의 약물 방출실험**
- [0086] 상기 실시예 4~6 및 비교예 4~6의 약물/매트릭스 복합체를 membraneless dissolution method를 이용하여 약물방출 실험을 수행하였다.
- [0087] 그 결과, 본 발명에 따른 이온 킴플렉스된 약물/매트릭스 복합체(실시예 4~6)의 경우 약물의 서방형 방출 (> 2주) 거동을 나타내는데 비해, 비교예 4~6의 약물/매트릭스 복합체는 수용성 약물 자체의 빠른 방출 (< 24시간)을 나타내는 것으로 관찰되었다.

청구범위

- [청구항 1] 양전하를 띠는 약물과 다가 음이온을 포함하는 화합물로부터 형성된 이온 콤플렉스를 포함하는 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달시스템.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 양전하를 띠는 약물은
 염산독소루비신(Doxorubicin hydrochloride),
 황산젠타마이신(Gentamicin sulfate),
 염산테트라사이클린(Tetracycline hydrochloride),
 염산미노사이클린(Minocycline hydrochloride),
 독시사이클린하이클레이트(Doxycycline hyclate),
 염산독시사이클린 (Doxycycline hydrochloride),
 염산반코마이신(Vancomycin hydrochloride),
 황산카나마이신(Kanamycin sulfate),
 황산파로모마이신(Paramomycin sulfate),
 황산스트렙토마이신(Streptomycin sulfate),
 염산이리노테칸(Irinotecan hydrochloride),
 염산린코마이신(Lincomycin hydrochloride), 황산콜리스틴(Colistin sulfate), 황산폴리믹스비(Polymyxin B sulfate),
 황산네탈마이신(Netilmicin sulfate), 황산아마카신(Amikacin sulfate), 황산리보스타마이신(Ribostamycin sulfate),
 염산테모카프릴(Temocapril hydrochloride),
 황산토브라마이신(Tobramycin sulfate),
 니트로소우레아(Nitrosourea), 황산도노루비신(Daunorubicin HCl),
 염산케타민(Ketamine hydrochloride), 염산젬시타빈(Gemcitabine hydrochloride)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달 시스템.
- [청구항 3] 제 1항에 있어서, 상기 다가 음이온을 포함하는 화합물은 O^{2-} , S^{2-} , N^{3-} , AsO_4^{3-} , PO_4^{3-} , AsO_3^{3-} , HPO_4^{2-} , HPO_4^{3-} , SO_4^{2-} , $S_2O_3^{2-}$, SO_3^{2-} , CO_3^{2-} , CrO_4^{2-} , $Cr_2O_7^{2-}$, O_2^{2-} , 및 $C_2O_4^{2-}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 다가 음이온을 포함하는 화합물; 및
 헤파린(heparin), 알긴산(alginic acid), 하이알루론산 (hyaluronic acid), 펙틴(pectin), 잔탄검(xanthan gum), 황산콘드로이틴 (chondroitin sulfate), 검아라빅(gum arabic), 검카라야(gum karaya), 및 검트라가칸스(gum tragacanth)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 음이온성 화합물 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달시스템.
- [청구항 4] 제 1항에 있어서, 상기 양전하를 띠는 약물과 다가 음이온을

포함하는 화합물의 이온 킴플렉스 형성 시, 상기 양전하를 띠는 약물은 0.01 ~ 30 중량%의 수용액인 것을 특징으로 하는 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달시스템.

[청구항 5]

제 1항에 있어서, 상기 양전하를 띠는 약물과 다가 음이온을 포함하는 화합물의 이온 킴플렉스 형성 시, 상기 다가 음이온을 포함하는 화합물은 0.01 ~ 30 중량%의 수용액인 것을 특징으로 하는 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달시스템.

[청구항 6]

제 1항에 있어서, 상기 약물 전달 시스템은 상기 이온 킴플렉스된 약물을 매트릭스(matrix)에 분산시킨 이온 킴플렉스된 약물/매트릭스인 것을 특징으로 하는 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달시스템.

[청구항 7]

제 6항에 있어서, 상기 매트릭스는 고분자를 기반으로 한 용액, 필름, 스펀지, 분말 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달시스템.

[청구항 8]

제 7항에 있어서, 상기 고분자는 중량평균분자량 1,000~500,000 g/mol인 폴리에틸렌옥사이드-폴리프로필렌옥사이드 공중합체 및 이들의 유도체, 폴리에틸렌옥사이드-폴리락틱산 공중합체 및 이들의 유도체, 폴리에틸렌옥사이드-폴리락틱글리콜산 공중합체 및 이들의 유도체, 및 폴리에틸렌옥사이드-폴리카프로락톤 공중합체 및 이들의 유도체, 락틱산 공중합체 및 이들의 유도체, 글리콜산 공중합체 및 이들의 유도체, 카프로락톤 공중합체 및 이들의 유도체, 다이옥산온 공중합체 및 이들의 유도체, 하이드록시부티릭산 공중합체 및 이들의 유도체, 하이드록시발러릭산 공중합체 및 이들의 유도체, 및 포스포에스터 공중합체 및 이들의 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 합성 고분자; 및 콜라겐, 엘라스틴, 젤라틴, 케라틴, 실크, 알긴산, 펙틴, 카라기닌, 젤란 검, 카르복시메틸셀룰로우스, 히알루론산, 텍스트란, 콘드로이틴 설페이트, 키틴, 키토산, 피브린 및 이들의 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 천연고분자 중에서 선택된 것을 특징으로 하는 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달시스템.

[청구항 9]

제 6항에 있어서, 상기 매트릭스 내 이온 킴플렉스된 약물은 0.01~80중량%로 포함된 것을 특징으로 하는 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달시스템.

[청구항 10]

제 7항에 있어서, 상기 매트릭스가 고분자를 기반으로 한 용액인 경우, 상기 매트릭스 내 고분자는 0.01~50중량%로 포함된 것을 특징으로 하는 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달시스템.

[청구항 11]

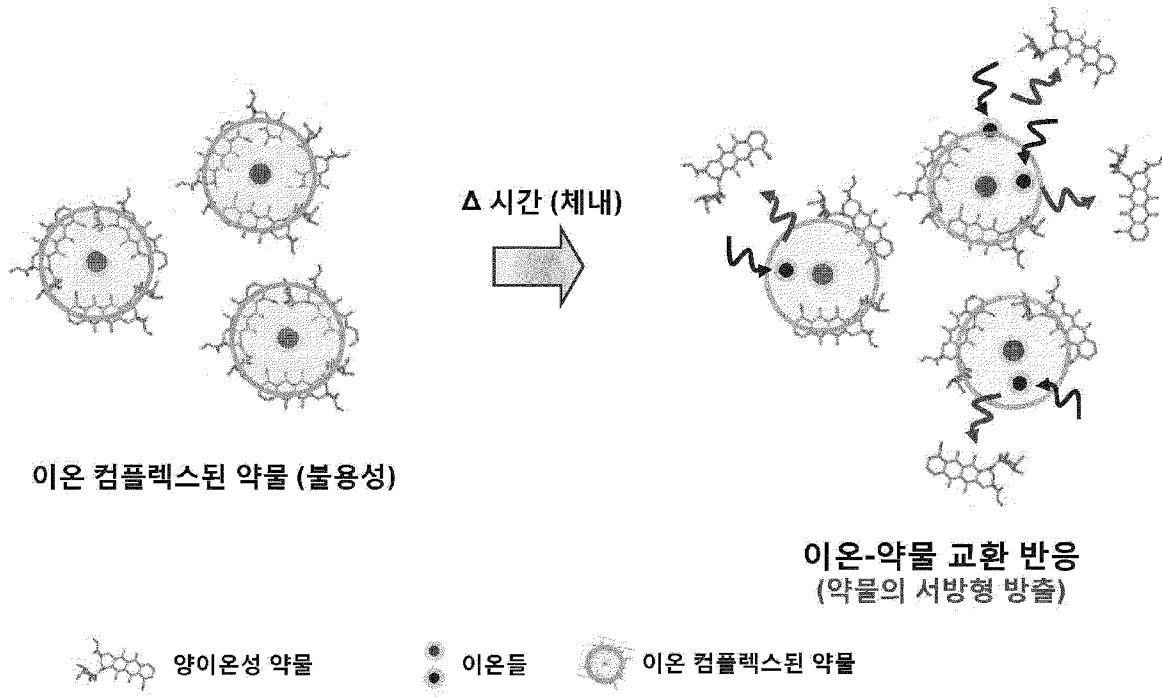
제 6항에 있어서, 상기 이온 킴플렉스된 약물/매트릭스는 환부에

직접 적용시키는 것을 특징으로 하는 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달시스템.

[청구항 12]

제 1항에 있어서, 상기 약물 전달시스템은 분말(powder) 형태로 직접적으로 환부에 적용될 수 있는 것을 특징으로 하는 서방형 방출이 가능한 수용성 약물 전달시스템.

[Fig. 4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2011/002920

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/70(2006.01)i, A61K 9/22(2006.01)i, A61K 31/7042(2006.01)i, A61P 31/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/70; A61K 9/22; A61K 31/70; A61K 31/555; A61K 31/663

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: tetracycline, doxorubicin, gentamicin, phosphate, heparin, ion complex, release

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2007-0043881 A (QPS, LLC) 25 April 2007	1-12
A	EP 0392487 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 17 October 1990	1-12
A	US 05538954A A (KOCH, T. & DYRSTING, H.) 23 July 1996	1-12
A	WO 2007-044693 A2 (THE UNIVERSITY OF ALABAMA) 19 April 2007	1-12
A	Shen, E.C. et al. Tetracycline release from tripolyphosphate-chitosan cross-linked sponge: a preliminary in vitro study. J. Periodont, Res. 2008. Vol.43, pages 642-648	1-12

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family


Date of the actual completion of the international search

24 MARCH 2012 (24.03.2012)

Date of mailing of the international search report

26 MARCH 2012 (26.03.2012)

Name and mailing address of the ISA/KR


 Korean Intellectual Property Office
 Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
 Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2011/002920

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2007-0043881 A	25.04.2007	AU 2005-271242 A1	16.02.2006
		AU 2005-271242 B2	15.09.2011
		CA 2576689 A1	16.02.2006
		CN 101035512 A0	12.09.2007
		EP 1786400 A2	23.05.2007
		EP 1786400 A4	09.07.2008
		EP 1786400 B1	11.03.2009
		JP 2008-511544 A	17.04.2008
		US 2006-0034923 A1	16.02.2006
		US 7964219 B2	21.06.2011
		WO 2006-017852 A2	16.02.2006
		WO 2006-017852 A3	16.02.2006
		EP 0392487 A2	17.10.1990
EP 0392487 A3	03.04.1991		
US 05538954A A	23.07.1996	AU 1995-27907 B2	11.02.1999
		CA 2192481 C	07.01.2003
		EP 0725786 A1	06.05.1998
		EP 0725786 A1	14.08.1996
		EP 0725786 B1	12.05.1999
		EP 0764169 A2	26.03.1997
		EP 0764169 A2	18.03.1998
		EP 0764169 B1	23.09.1998
		US 05595977 A	21.01.1997
		US 06077822 A	20.06.2000
		WO 95-07914 A1	23.03.1995
		WO 95-34571 A3	21.12.1995
		WO 2007-044693 A2	19.04.2007
CA 2625004 A1	19.04.2007		
CN 101326275 A	17.12.2008		
EP 1931760 A2	18.06.2008		
EP 1931760 A4	20.10.2010		
JP 2009-511497 A	19.03.2009		
JP 2009-511497 T	19.03.2009		
KR 20080068679A	23.07.2008		
WO 2007-044693 A3	23.08.2007		

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/70(2006.01)i, A61K 9/22(2006.01)i, A61K 31/7042(2006.01)i, A61P 31/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61K 9/70; A61K 9/22; A61K 31/70; A61K 31/555; A61K 31/663

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: tetracycline, doxorubicin, gentamicin, phosphate, heparin, ion complex, release

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2007-0043881 A (퀘스트 파마슈티칼 서비스즈) 2007.04.25	1-12
A	EP 0392487 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1990.10.17	1-12
A	US 05538954A A (KOCH, T. & DYRSTING, H.) 1996.07.23	1-12
A	WO 2007-044693 A2 (THE UNIVERSITY OF ALABAMA) 2007.04.19	1-12
A	Shen, E.C. et al. Tetracycline release from tripolyphosphate-chitosan cross-linked sponge: a preliminary in vitro study. J. Periodont. Res. 2008, Vol.43, pages 642-648	1-12

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 2012년 03월 24일 (24.03.2012)	국제조사보고서 발송일 2012년 03월 26일 (26.03.2012)
--	--

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 정부대전청사 팩스 번호 82-42-472-7140	심사관 이예리 전화번호 82-42-481-8737
--	-----------------------------------



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2007-0043881 A	2007.04.25	AU 2005-271242 A1	2006.02.16
		AU 2005-271242 B2	2011.09.15
		CA 2576689 A1	2006.02.16
		CN 101035512 A0	2007.09.12
		EP 1786400 A2	2007.05.23
		EP 1786400 A4	2008.07.09
		EP 1786400 B1	2009.03.11
		JP 2008-511544 A	2008.04.17
		US 2006-0034923 A1	2006.02.16
		US 7964219 B2	2011.06.21
		WO 2006-017852 A2	2006.02.16
		WO 2006-017852 A3	2006.02.16
		EP 0392487 A2	1990.10.17
EP 0392487 A3	1991.04.03		
US 05538954A A	1996.07.23	AU 1995-27907 B2	1999.02.11
		CA 2192481 C	2003.01.07
		EP 0725786 A1	1998.05.06
		EP 0725786 A1	1996.08.14
		EP 0725786 B1	1999.05.12
		EP 0764169 A2	1997.03.26
		EP 0764169 A2	1998.03.18
		EP 0764169 B1	1998.09.23
		US 05595977 A	1997.01.21
		US 06077822 A	2000.06.20
		WO 95-07914 A1	1995.03.23
		WO 95-34571 A3	1995.12.21
		WO 2007-044693 A2	2007.04.19
CA 2625004 A1	2007.04.19		
CN 101326275 A	2008.12.17		
EP 1931760 A2	2008.06.18		
EP 1931760 A4	2010.10.20		
JP 2009-511497 A	2009.03.19		
JP 2009-511497 T	2009.03.19		
KR 20080068679A	2008.07.23		
WO 2007-044693 A3	2007.08.23		