(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2025 년 5 월 15 일 (15.05.2025)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2025/100652 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 41/00 (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)
A61K 47/69 (2017.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2024/006297

(22) 국제출원일: 2024 년 5 월 9 일 (09.05.2024)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2023-0154471 2023 년 11 월 9 일 (09.11.2023) KR
10-2024-0058908 2024 년 5 월 3 일 (03.05.2024) KR

(71) 출원인: 서울대학교병원 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL) [KR/KR]; 03080 서울특별시 종로구 대학로 101 (KR). 재단법인대구경북과학기술원 (DAEGU GYEONGBUK INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [KR/KR]; 42988 대구광역시 달성군 현풍읍 테크노중앙대로 333 (KR).

(72) 발명자: 우세준 (WOO, Se Joon); 13620 경기도 성남시 분당구 구미로173번길 82 (KR). 홍혜경 (HONG, Hye Kyoung); 13620 경기도 성남시 분당구 구미로173번길 82 (KR). 최홍수 (CHOI, Hong Soo); 42951 대구광역시 달성군 화원읍 비슬로539길 35, 104동 902호 (KR). 노승민 (NOH, Seung Min); 61957 광주광역시 서구 치평로 23, 302동 1801호 (KR).

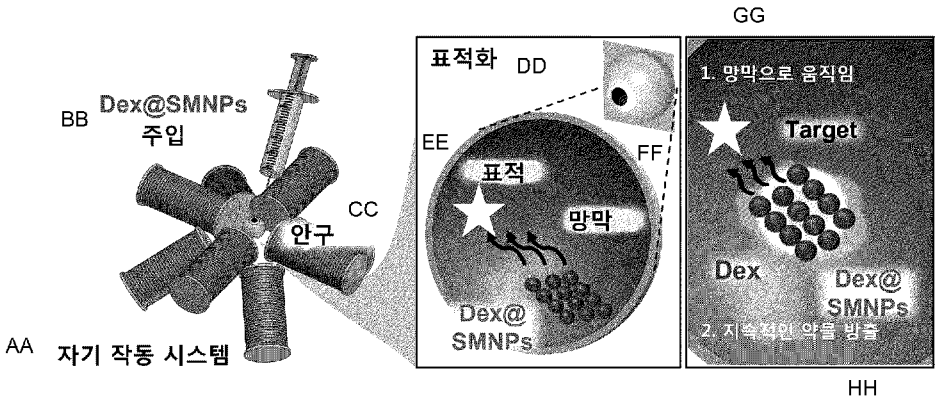
(74) 대리인: 최우성 (CHOI, Woo-sung); 03151 서울특별시 종로구 종로5길 58, 10층 (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,

(54) **Title:** INTRAOCULAR DRUG DELIVERY SYSTEM USING MAGNETIC NANOPARTICLES

(54) **발명의 명칭:** 자성 나노입자를 이용한 안구 내 약물전달시스템



AA ... Magnetic actuation system
BB ... Dex@SMNPs injection
CC ... Eyeball
DD ... Targeting
EE ... Target
FF ... Retina
GG ... 1. Movement to the retina
HH ... 2. Sustained drug release

(57) **Abstract:** The present specification discloses an intraocular drug delivery system using magnetic nanoparticles. In an aspect, unlike existing drug delivery systems, the drug delivery system of the present invention can adjust and control, from outside the eyeball, drug movement and a drug release position after intraocular drug injection, and can replace repeated expensive injection treatments, and thus can reduce burden on patients, medical personnel, and national healthcare finances.

(57) **요약서:** 본 명세서에서는 자성 나노입자를 이용한 안구 내 약물전달시스템이 개시된다. 일 측면에서, 본 발명의 약물전달시스템은 기존의 약물전달 시스템과 달리 약물을 안구 내 주입 후 안구 밖에서 약물의 움직임과 약물이 방출되는 위치를 조절 및 제어할 수 있으며, 반복되는 고가의 주사치료를 대신할 수 있으므로 환자와 의료진, 국가 보건재정의 부담을 줄일 수 있다.

WO 2025/100652 A1

[다음 쪽 계속]

TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

규칙 4.17에 의한 선언서:

— 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 자성 나노입자를 이용한 안구 내 약물전달시스템

기술분야

[1] [관련 출원에 대한 상호-참조]

[2] 본 출원은 2023년 11월 9일자로 출원되고 발명의 명칭이 "자성입자 마이크로로봇을 이용한 안구내 약물전달 시스템"인 한국 특허출원 제10-2023-0154471호 및 2024년 5월 3일자로 출원되고 발명의 명칭이 "자성 나노입자를 이용한 안구 내 약물전달시스템"인 한국 특허출원 제10-2024-0058908호에 대해 이익 및 우선권을 주장하며, 이들 모든 문헌의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 원용된다.

[3] 본 명세서에서는 자성 나노입자를 이용한 안구 내 약물전달시스템이 개시된다.

[4] 한편, 본 출원은 하기 국가개발사업에 의해 지원받았다.

[5]

[6] [이 발명을 지원한 국가연구개발사업]

[7] [과제고유번호] 1711157818

[8] [과제번호] 2021M3F7A1082275

[9] [시행부처] 과학기술정보통신부

[10] [연구관리전문기관] 한국연구재단

[11] [사업명] 과학난제도전융합연구개발(R&D)

[12] [과제명] 자성 다중-순차 멀티봇 기반 신경망재건 플랫폼 기술 개발

[13] [주관기관] 대구경북과학기술원

[14] [연구기간] 2022.01.01 ~ 2022.12.31

[15]

[16] [이 발명을 지원한 국가연구개발사업]

[17] [과제고유번호] 1711197831

[18] [과제번호] 00248480

[19] [시행부처] 과학기술정보통신부

[20] [연구관리전문기관] 한국연구재단

[21] [사업명] 개인기초연구(과기정통부)

[22] [과제명] 망막동맥폐쇄 동물모델 구축을 통한 망막허혈 손상기전 규명 및 치료법 개발

[23] [주관기관] 분당서울대학병원

[24] [연구기간] 2023.06.01 ~ 2024.02.29

[25]

배경기술

[26] 현재 안구 내 약물 전달 시스템은 대부분 안과의사가 직접 주사기로 눈에 약물을 그대로 주입하는 형태로 수행된다. 하지만 약물이 안구 내 머무는 기간이 짧

아 한 달에 한번씩 반복 주사가 필요한 환자가 많다. 약물전달제형의 경우 폴리락타이드-co-글라이콜라이드(PLGA)를 사용하여 약물을 천천히 방출되게 하는 시스템이 상용화되어 임플란트(impant) 형태의 약제가 개발되어 임상에서 사용되고 있으나 역시 2-3개월의 지속시간 밖에 되지 않고 약물 분비 및 이동을 조절할 수 없다는 단점이 있다. 황반변성, 당뇨망막병증, 망막정맥폐쇄, 망막동맥폐쇄와 같은 안구 질환으로 고통 받는 환자가 세계적으로 급증하고 있으며, 이에 따른 고가의 주사치료의 반복은 개인과 국가 보건에 매우 부담이 되고 있다. 따라서 효율적인 안구 내 약물 전달 시스템이 필요한 실정이다.

[27] 한편, 기존 연구에서 안구 내 덱사메타손(Dexamethasone) 전달을 위해 약 50 마이크로미터 정도의 입자 사이즈와 약 15 나노미터의 기공 사이즈를 갖는 다공성 실리카 입자가 사용된 바 있다(Chengyun Wang et al., *Intravitreal controlled release of dexamethasone from engineered microparticles of porous silicon dioxide*, Exp Eye Res. 2014 ; 129:74-82). 실리카 입자에 덱사메타손이 결합되어있기 때문에 비결합 약물(free drug)에 비해 약물의 농도를 오랜 시간 높게 유지할 수 있으나, 실리카 입자들의 크기가 수십 마이크로미터로 생체 내에 사용되기에는 상당히 큰 사이즈이며, 안구 내에서 응집할 경우 시야를 방해할 가능성이 높다는 문제점이 존재한다. 또한, 약물을 담지한 입자들이 안구 내에서 넓게 분포될 경우, 약물의 병변 부위로의 응집이 어려우며, 이는 매 치료마다 치료 효율이 달라짐을 의미하고, 동일한 치료 결과를 기대하기 어렵다.

[28] 이에, 본 발명자들은 안과에서 안구 내 주사 치료용으로 사용하는 덱사메타손(Dexamethasone)을 자성입자에 결합한 마이크로 로봇을 개발하였으며, 이 마이크로 로봇을 동물(토끼) 안구에 주입하여 실험한 결과 안구 내 조직에서도 독성이 관찰되지 않았으며 안구외부에 자기장을 조절하였을 때 약물이 안구 내에서 의도한 방향으로 이동하는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

[29]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[30] 본 발명의 일 목적은 약물 전달체 및 이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[31] 본 발명의 다른 목적은 안구 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[32] 본 발명의 또 다른 목적은 안구 질환 치료용 약물을 전달하는 방법을 제공하는 것이다.

[33]

과제 해결 수단

[34] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 일 측면에서 자성 나노입자 및 안구 질환 치료용 약물을 포함하는 약물 전달체를 제공한다.

[35] 본 발명은 다른 측면에서 상기 약물 전달체를 유효성분으로 포함하는 안구 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[36] 본 발명은 또 다른 측면에서 상기 약물 전달체를 개체의 안구 내로 투여하는 단계를 포함하는, 안구 질환 치료용 약물을 전달하는 방법을 제공한다.

[37] 본 발명은 또 다른 측면에서 a) 자성 나노입자를 합성하는 단계 및 b) 안구 질환 치료용 약물을 상기 자성 나노입자의 담지하는 단계를 포함하는 약물 전달체 제조방법을 제공한다.

[38]

발명의 효과

[39] 일 측면에서, 본 발명의 약물전달 시스템은 기존의 약물전달 시스템과 달리 약물을 안구 내 주입 후 안구 밖에서 약물의 움직임과 약물이 방출되는 위치를 조절 및 제어할 수 있다. 구체적으로, 본 발명은 외부 자기장을 이용하여 안구 내 원하는 부위(타겟 세포, 실제 병변 부위)로 자성 나노입자 및 약물을 이동시켜 해당 부위에서 약물의 농도를 증가시킬 수 있으므로 보다 효과적이고 지속적 약물의 약동학이 가능해지고 약물치료 효과를 극대화시킬 수 있다. 특히, 망막의 경우 입자가 쉽게 도달하기 어렵기 때문에, 본 발명의 약물전달 시스템 및 약물이 탑재된 자성 나노입자를 이용하여 망막 부위로의 높은 약물 전달을 기대할 수 있다.

[40] 다른 측면에서, 본 발명의 약물전달 시스템은 반복되는 고가의 주사치료를 대신할 수 있으므로 환자와 의료진, 국가 보건재정의 부담을 줄일 수 있다.

[41] 또 다른 측면에서, 본 발명의 약물이 탑재된 자성 나노입자의 크기(예컨대, 약 200nm ~ 300nm)는 생체(안구) 내에서 사용되기에 적합하며, 안구 내 시야를 방해하지 않도록 약물의 위치를 조절할 수 있다는 장점이 있다. 약물의 병변 부위로의 응집을 유도할 수 있으며, 매 치료마다 동일한 치료 효과를 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[42] 도 1은 안구 내 약물 전달 시스템 및 실리카 코팅 자성 나노입자(MNPs, magnetic nanoparticles)의 기본 특성에 관한 것이다. 도 1a는 본 연구에 사용된 약물 전달 시스템을 나타내는 개략도이다. 도 1b는 각 단계에서 입자의 크기 분포를 보여주는 동적 광산란 데이터이다. SMNP: 실리카 코팅 자성 나노입자(silica-coated magnetic nanoparticles); SMNPs-COOH: 카르복실산 기능화된 실리카 코팅 자성 나노입자(carboxylic acid-functionalized silica-coated MNPs). 도 1c는 실리카 코팅 자성 나노입자의 주사전자현미경(SEM) 및 투과전자현미경(TEM) 현미경 사진이다. 도 1d 및 1e는 ATP 함량 및 LIVE/DEAD 이미지로부터 각각 결정된 SMNP의 생체 적합성에 관한 것이다. *$p < 0.05$; ns: 유의하지 않음; $n = 4$.

[43] 도 2는 SMNP에 덱사메타손을 로딩하는 것에 관한 것이다. 도 2a는 SMNP에 단계별 덱사메타손 로딩, 도 2b는 푸리에 변환 적외선 분광법에 의한 덱사메타손

로딩 확인, 도 2c는 덱사메타손 로딩 전후의 진동 샘플 자기 측정 데이터에 관한 것이다.

[44] 도 3은 Dex@SMNPs로부터 덱사메타손을 방출하는 것에 관한 것이다. 도 3a는 PBS에 분산된 Dex@SMNP에서 방출된 덱사메타손의 농도(n = 3), 도 3b는 ATP 함량을 측정하여 결정된 24시간 동안 SMNP 및 Dex@SMNP와 함께 배양된 세포의 생존 가능성에 관한 것이다. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$; ns, 중요하지 않음; n = 4. 도 3c는 Dex@SMNP와 24시간 동안 공배양된 세포의 LIVE/DEAD 세포 이미지에 관한 것이다.

[45] 도 4는 유리액 내 Dex@SMNP의 자기 조작에 관한 것이다. 도 4a는 도축 후 2일 이내에 획득한 소 눈의 유리체액에서 자기 작동(생체 외)에 관한 것이다. 도 4b는 단방향 및 양방향 운동 조건 하에서 살아있는 뉴질랜드 흰토끼(생체 내)의 유리액 내부의 Dex@SMNPs의 자기 인력에 관한 것이다.

[46] 도 5a(자석 미사용, 1L ~ 6L) 및 5b(자석 사용, 1R ~ 6R)은 약물 주입 직후 안저 사진이다. 실험동물: NZW rabbit (2kg, Albino); 투여약물: Dexa@SMNPs 11.57ug; 투여경로: 유리체내 주사(Intra-vitreal injection); #Ln = Left eye n; #Rn = Right eye n; n=1~6. 자석을 이용하여 in vivo 안구 내에서 약물이 담지된 입자 이동이 가능함을 확인하였다.

[47] 도 6은 약물 주입 1일 후 1L 및 1R, 7일 후 3L 및 3R, 30일 후 5L 및 5R에 대한 초음파 사진이다.

[48] 도 7a 내지 7l는 약물 주입 직후 1L 내지 6L 및 1R 내지 6R에 대한 초음파 사진이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[49] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[50] 본 명세서에서 용어 "예방"은 약학 조성물의 적용에 의해 안구 질환을 억제시키거나 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 용어 "치료"는 약학 조성물의 적용에 의해 안구 질환의 의심 및 발병 개체의 증상이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[51] 본 발명을 일 관점에서 자성 나노입자 및 안구 질환 치료용 약물을 포함하는 약물 전달체에 관한 것이다.

[52] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 약물 전달체는 안구 내 목적 부위로 약물을 전달할 수 있다. 예컨대, 상기 약물 전달체는 병변 부위로 약물을 전달할 수 있다.

[53] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 안구 질환 치료용 약물은 상기 자성 나노입자에 담지된 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 안구 질환 치료용 약물은 상기 자성 나노입자의 표면에 결합된 것을 특징으로 할 수 있다.

[54] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 결합은 물리적 또는 화학적 결합일 수 있으며, 바람직하게는 화학적 결합, 더욱 바람직하게는 공유 결합(Covalent bonding)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[55] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 자성 나노입자는 자성에 반응하는 물질을 포함하며, 상기 자성 나노입자는 산화철(Iron Oxide) 나노입자 또는 황화철(Iron sulfide) 나노입자일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, 상기 자성 나노입자는 자철광(Fe_3O_4) 나노입자, 마게마이트(maghemite, γ_20_3) 나노입자 및 그레이지트(Greigite, Fe_3S_4) 나노입자로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[56] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 자성 나노입자는 생체적합물질로 코팅될 수 있으며, 상기 자성 나노입자는 다당류 또는 폴리머로 코팅될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, 상기 자성 나노입자는 덱스트란(dextran), 녹말(starch), 폴리에틸렌글리콜(PEG, Polyethylene glycol), 또는 실리카(silica)로 코팅된 것일 수 있다.

[57] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 자성 나노입자는 카복실기(carboxyl group), 아민기(amine group), 하이드록시기(hydroxyl group), 티올기(thiol group), 에폭시기(epoxy group), 아크릴기(acrylic group), 메타크릴기(methacryl group), 알킨기(alkyne group) 및 아지드기(azide group)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 기능기, 바람직하게는 카르복실기(carboxyl group, -COOH)를 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 자성 나노입자의 표면에 카르복실기가 포함될 수 있다.

[58] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 자성 나노입자의 크기(직경)는 20nm 내지 800 nm일 수 있으며, 바람직하게는 150nm 내지 600 nm, 더욱 바람직하게는 200nm 내지 400nm일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 더욱 상세하게는 20nm 이상, 30nm 이상, 40nm 이상, 50nm 이상, 60nm 이상, 70nm 이상, 80nm 이상, 90nm 이상, 100nm 이상, 110nm 이상, 120nm 이상, 130nm 이상, 140nm 이상, 150nm 이상, 160nm 이상, 170nm 이상, 180nm 이상, 190nm 이상, 또는 200nm 이상이거나, 800nm 이하, 750nm 이하, 700nm 이하, 650nm 이하, 600nm 이하, 590nm 이하, 580 nm 이하, 570 nm 이하, 560 nm 이하, 550nm 이하, 540 nm 이하, 530nm 이하, 520 nm 이하, nm 이하, 510 nm 이하, 500nm 이하, 490nm 이하, 480nm 이하, 470nm 이하, 460nm 이하, 450nm 이하, 440nm 이하, 430nm 이하, 420nm 이하, 410nm 이하, 또는 400nm 이하일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 크기 범위 내에서 자성 나노입자는 약물 탑재 및 이동 측면에서 유리할 수 있다. 구체적으로 상기 크기 범위 내에서 자성 나노입자의 표면적 대비 부피 비율(Surface to volume ratio)이 약물을 담지 하기에 적합하고, 자기장과의 반응성이 우수하며, 안구 내 이동 및 약물 방출을 효과적으로 수행할 수 있다.

[59] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 안구 질환은 나이관련황반변성, 당뇨망막병증, 망막정맥폐쇄, 망막동맥폐쇄, 근시성황반변성, 미숙아망막병증, 포도막염, 및 망막맥락막신생혈관 질환으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[60] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 안구 질환 치료용 약물은 스테로이드, 항생제, 항바이러스제, 항진균제 및 안구내치료 약물로 구성된 군에서 선택된 하나 이상, 예컨대, 덱사메타손(Dexamethasone)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[61] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 안구 질환 치료용 약물의 1일 투여량은 하나의 안구 당 1 μg 내지 10 mg일 수 있으며, 더욱 상세하게는 1 μg 이상, 10 μg 이상, 20 μg 이상, 30 μg 이상, 40 μg 이상, 50 μg 이상, 60 μg 이상, 70 μg 이상, 80 μg 이상, 90 μg 이상, 또는 100 μg 이상이이거나, 10 mg 이하, 9 mg 이하, 8 mg 이하, 7 mg 이하, 6 mg 이하, 5 mg 이하, 4 mg 이하, 3 mg 이하, 2 mg 이하 또는 1 mg 이하일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 투여량에서 안구 질환 예방 및 치료 효과가 우수하고, 상기 투여량보다 적은 경우 안구 질환 예방 및 치료 효과가 미미하며, 상기 투여량보다 많은 경우 독성 등의 문제가 발생할 수 있다. 상기 적용은 1일 1회 내지 수회 나누어 적용할 수도 있다. 예를 들면, 1일 2회 내지 24회, 3일 1회 내지 2회, 1주일 1회 내지 6회, 2주일 1회 내지 10회, 3주일 1회 내지 15회, 4주일 1회 내지 3회, 또는 1년에 1회 내지 12회 적용될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[62] 본 발명은 다른 관점에서 상기 약물전달체를 유효성분으로 포함하는 안구 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[63] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 약학적 조성물은 국소 적용에 적합한 모든 제형으로 제공될 수 있다. 일 예로서 상기 약학적 조성물은 주사제일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 제형은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 용이하게 제조될 수 있으며, 계면 활성제, 부형제, 수화제, 유화 촉진제, 현탁제, 삼투압 조절을 위한 염 또는 완충제, 착색제, 향신료, 안정화제, 방부제, 보존제 또는 기타 상용하는 보조제를 적당히 사용할 수 있다.

[64] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 약학적 조성물의 유효 성분은 대상의 연령, 성별, 체중, 병리 상태 및 그 심각도, 투여 경로 또는 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 적정 사용 용량 결정은 당업자의 수준 내에 있다.

[65] 본 발명은 또 다른 관점에서 상기 약물전달체의 안구 질환 예방 또는 치료 용도에 관한 것이다.

[66] 본 발명은 또 다른 관점에서 상기 약물 전달체를 개체의 안구 내로 투여하는 단계를 포함하는 안구 질환 치료용 약물을 전달하는 방법에 관한 것이다.

[67] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 개체는 인간을 제외한 것일 수 있다.

[68] 본 발명은 또 다른 관점에서 a) 자성 나노입자를 합성하는 단계 및 b) 안구 질환 치료용 약물을 상기 자성 나노입자의 담지하는 단계를 포함하는 상기 약물 전달체의 제조방법에 관한 것이다.

[69] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 a)단계 후 상기 자성나노입자 표면에 카복실기(carboxyl group), 아민기(amine group), 하이드록시기(hydroxyl group), 티올기(thiol group), 에폭시기(epoxy group), 아크릴기(acrylic group), 메타크릴기(methacryl group), 알킨기(alkyne group) 및 아지드기(azide group)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 기능기, 바람직하게는 카르복실기를 부착하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[70] 예시적인 일 구현예에 있어서, 상기 자성 나노입자는 코어(core)가 산화철(Fe_3O_4)이며 쉘(shell)이 실리카로 구성된 자성 나노입자일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[71]

발명의 실시를 위한 형태

[72] 이하, 실시예를 들어 본 발명의 구성 및 효과를 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 아래 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 예시의 목적으로만 제공된 것일 뿐 본 발명의 범주 및 범위가 그에 의해 제한되는 것은 아니다.

[73]

[74] [실시예]

[75] **[실시예 1] 자성 나노입자 합성**

[76] 다음과 같은 방법으로 자성 나노입자를 합성하였다.

[77] 염화철 (Iron (III) chloride hexahydrate ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$; F2877, Sigma Aldrich) 50 mM, 구연산나트륨 ($C_6H_5Na_3O_7$; S4641, Sigma Aldrich) 150 mM, 폴리아크릴아미드 (92560, Sigma Aldrich) 5.0g/L를 증류수 90 ml에 용해시킨 용액 (solution)을 제조하고 30분의 교반 후, 제조된 혼합물을 20시간 동안 200℃로 가열하고 자석을 이용해 자성 나노입자 (magnetic nanoparticles, MNPs)를 분리하고 증류수 및 에탄올로 세척하였다.

[78] 분리한 자성 나노입자(MNPs) 0.8 pmol을 에틸 알코올 (459844; Sigma-Aldrich) 40 ml와 함께 증류수 6ml에 분산시킨 후, 수산화암모늄 (NH_4OH; 221228, Sigma Aldrich) 800 ul 을 추가하여 교반시키고, Tetraethyl orthosilicate (157810010, Sigma Aldrich) 80 ul을 추가하였다. 3시간의 교반 후 샘플을 3차례 세척하여 실리카 코팅 자성나노입자(silica-coated magnetic nanoparticles, SMNPs)를 제조하였다.

[79] 제조된 실리카 코팅 자성나노입자(SMNPs) 1.6 pmol을 16 ml의 IPA에 분산시키고, 600 ul의 TESPS (95%, SIT8192.6; Gelest, Morrisville, PA, USA)를 추가한 후 혼합물을 75℃에서 24시간동안 교반시켰다. 에탄올과 DI water로 5회 세척하고, 불순물을 제거하여 카르복실산 기능화된 실리카 코팅 자성 나노입자(carboxylic acid-functionalized silica-coated MNPs, SMNPs-COOH)를 제조하였다.

[80] 상기 제조된 자성 나노입자(MNPs), 실리카 코팅 자성나노입자(SMNPs) 및 카르복실산 기능화된 실리카 코팅 자성 나노입자(SMNPs-COOH)의 수력직경은 각각 약 100nm ~ 500nm, 약 150 nm ~ 600nm 및 약 150 nm ~ 600nm으로 확인하였다(도 1b 및 1c).

[81] 또한, 세포 생존율은 LIVE/DEAD assay (LIVE/DEAD ®lar Probes, Invitrogen Corp.) 및 ATP 양을 비교하여 테스트한 결과, 10 내지 100 ug/ml SMNPs의 생체적합성을 확인하였다(도 1d 및 1e).

[82]

[83] **[실시예 2] 약물이 담지된 자성 나노입자 제조**

[84] 다음과 같은 방법으로 약물이 담지된 자성 나노입자를 제조하였다. 12 mg의 카르복실산 기능화된 실리카 코팅 자성 나노입자(SMNPs-COOH)를 에탄올로 3회 세척 후, 21 mg의 DCC (D80002, Sigma Aldrich)와 5 mg의 DMAP (107700, Sigma Aldrich), 1.92 ml의 DCM (270997 Sigma Aldrich)를 추가하고 상온에서 20분간 교반 후, 5.6 mg의 덱사메타손 (Dexamethasone)을 추가하였다. 이 후 3일간 자성 교반시킨 후, 에탄올로 3회 세척하여 동결건조 하여 덱사메타손이 로딩된 실리카 코팅 자성나노입자(Dex@SMNP)를 제조하였다 (도 2).

[85]

[86] **[실시예 3] 약물이 담지된 자성 나노입자의 약물 방출 효과 확인**

[87] 약물 방출 실험과 SMNP 및 Dex@SMNP와 함께 배양된 백혈병 세포의 생존률 실험을 수행하였다. PBS 상에 0.3, 0.5 및 1 mg/ml의 Dex@SMNPs를 보관 후, 7일 동안 각 시간마다 3ul씩 용액을 준비하여 ultraviolet visible spectrometer (UV-vis spectrometer)를 이용하여 측정하였다. 측정 후, PBS의 용액의 양을 동일하게 유지하기 위하여 같은 양의 PBS를 추가하였다. 그 결과, 0.3, 0.5 및 1 mg/ml의 Dex@SMNPs에서 각각 24시간 후 약 3.6 ng, 약 3.6 ng, 약 5.1 ng, 168시간 후 약 4.8 ng, 약 6.3 ng, 약 6.5 ng의 덱사메타손을 방출함을 확인하였다(도 3a).

[88] 세포 생존율은 LIVE/DEAD assay (LIVE/DEAD ®Probes, Invitrogen Corp.) 및 ATP 양을 비교하여 테스트하였다. 10,000개의 백혈병 세포를 100 ul의 세포 배양 미디어와 함께 96 well plate에 배양하였다. 0.2μl의 dimethyl sulfoxide (A3672, 0250; PanReac Applyme, Darmstadt, Germany)가 보충된 100 μl의 세포 배지에 분산된 Dex@SMNPs 또는 SMNPs를 각 well에 첨가하였다. LIVE/DEAD assay 시약을 이용해 염색된 백혈병 세포는 살아있는 세포와 죽은 세포를 구별하기 위해 형광 현미경(Lionheart LX; BioTek)으로 이미징 하였다. 24시간 후에 ATP의 양을 측정하였다. 백혈병 세포의 형광 이미징 전에, 세포가 포함된 96-well plate를 원심분리를 통해 부유 세포를 가라앉혔다. 그 후, LIVE/DEAD 이미징을 진행하였다. 그 결과, 대조군 및 SMNPs와 달리 5 ug/ml 내지 100 ug/ml Dex@SMNPs는 백혈병 세포의 생존율을 감소시켰으며, 특히 10 ug/ml 이상의 Dex@SMNPs는 백혈병 세포의 생존율을 현저하게 감소시켰다(도 3b 및 3c). 이는 Dex@SMNPs에서 효과적으로 약물이 방출되어 약리효과가 나타난 것을 나타낸다.

[89]

[90] **[실시예 4] 유리액 내 자성 나노입자의 자기 조작 실험**

[91] 생체 외 실험(소 눈) 및 생체 내 실험(흰토끼)에 수행하였다 (도 4).

[92] SMNP의 자기 조작은 소의 유리체를 분리하여 (Biozoa, 한국) 진행 하였다. 도살 후 2일 이내에 획득된 소의 눈을 사용하여 단백질 변성을 최소화하였다. 유리체는 눈알에서 분리되고 자기장 제어 시스템의 작업 공간에 배치하였다. Dex@SMNP를 PBS에 1 mg/ml 농도로 분산시킨 후, 균일한 분산을 위해 초음파 처리를 진행하였다. 30-gauge 바늘이 달린 주사기에 준비된 용액을 채워 대략 100 μl의 Dex@SMNP를 소의 유리체 습관에 주입하였다. 회전 자기장 (30 mT, 10

Hz)을 적용하여 주입된 Dex@SMNP의 군집을 형성하였고, 자기장 회전 축을 10° 기울여 군집 제어를 진행하였다.

[93] 뉴질랜드 흰토끼는 Zoletil과 Xylazine(각각 0.5 μl/g, 0.2 μl/g) 혼합물을 근육 주사하여 마취시켰다. 눈에 0.5% proparacaine hydrochloride 한 방울을 떨어뜨려 마취시켰다. PBS에 현탁된 Dex@SMNPs는 실제 임상 절차와 같이 홍채 외부에서 30 μl의 부피로 유리체 내 주사되었다. 최대 세기 300 mT의 자석을 토끼 머리 꼭대기에 올려 망막 근처에 Dex@SMNPs가 위치하도록 유도하였다. Super quad lens를 사용하여 토끼 안저 이미지를 얻었고, CCD 카메라를 사용하여 안구에 있는 SMNPs의 이미지를 얻었다. SMNPs가 차지하는 면적은 ImageJ 소프트웨어 (National Institute of Health)를 사용하여 정량화되었다.

[94] 그 결과, 생체 외 망막 세포에 실시예 2에서 제조된 자성 나노입자를 처리하였을 때 독성이 관찰되지 않았으며, 흰토끼의 생체 내 안구 내 조직에서도 독성이 관찰되지 않았다. 또한, 흰토끼 안구 외부에 자기장을 조절하였을 때 약물이 의도한 방향으로 안구 내에서 이동하는 것을 확인하였다. 이를 통해 본 발명의 일 실시예인 상기 자성 나노입자를 이용한 안구 내 약물전달시스템의 안전성과 유효성을 확인할 수 있었다.

[95]

[96] **[실시예 5] 추가 동물 실험**

[97] 나아가, 흰토끼의 안구의 유리체강내에 Dexa@SMNP를 안구 내 주입하고 자기장을 유도했을 경우와 그렇지 않은 대조군에서 안구내 초음파 이미지 및 안저 이미지를 확인하였다.

[98] [표1]

본 실험에서 사용된 자성 나노입자의 특성

입자 코어(Core)	산화철 (Iron oxide, Fe_3O_4)
입자 쉘(Shell)	실리카
입자 크기	~ 200 nm
자기적 특성 (포화 자화값)	~ 35 emu/g
약물 탑재 방법	입자의 표면에 카르복실기로 부착 후 DCC, DMAP coupling 을 통한 약물 탑재
탑재된 약물의 양	16.2 ug/1mg (입자 1 mg 당 약물 16.2 ug)
방출 거동	수동 확산 (자극 불필요)
주입 농도	1mg/ml (in PBS)
자기장의 세기	300 mT (2 cm 거리에서)
자성나노입자에 탑재된	231.42ug/ml

덱사메타손 농도	
안구 내 주입된 덱사메타손 농도	11.57ug

[99] 16.2ug/1mg 농도의 덱사메타손(10mg powder로 구입)을 PBS 에 녹여 3분 간 초음파 처리(sonication) 하여 균일 혼합물(homogeneous solution)을 제조하였다. PBS 내 덱사메타손(dexamethasone)농도는 231.42ug/ml (=16.2*10/0.7ml) 으로 측정되었다.

[100] 흰토끼 안구에 상기 덱사메타손을 한 안구당 11.57ug (=231.42ug/ml*0.05ml(50ul))의 주사량(injection dose)으로 투여하였다. 기본 유리체 부피(vitreous volume)가 0.8ml (1.4kg 토끼중량) ~ 1.8ml (4.5kg 토끼 중량) 이므로 유리체 부피 대비 주입된 덱사메타손 농도는 약 14.46 ug/ml ~ 6.43 ug/ml (11.57ug/0.8ml ~ 11.57ug/1.8ml)이다. 실리카 코팅 자성 나노입자 (SMNP) 는 0.71mg (14.28mg/ml(=10mg/0.7ml)*0.05ml)의 주사량으로 주입하였다.

[101] 그 결과 자기장이 없는 상태에서 유리체강내 Dex@SMNP를 주입할 경우 나노입자는 안구내에 규칙성 없이 무작위로 분포하는 것을 관찰하였으나 안구의 뒤쪽으로 자기장을 가할 경우 나노입자가 망막의 표면으로 이동하여 집중적으로 분포함을 안저 관찰 및 안저촬영이미지 그리고 초음파 영상을 통해 확인할 수 있었다.

청구범위

[청구항 1] 자성 나노입자 및 안구 질환 치료용 약물을 포함하는 약물 전달체.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 약물 전달체는 안구 내 목적 부위로 약물을 전달하는, 약물 전달체.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 안구 질환 치료용 약물은 상기 자성 나노입자에 담지된 것인, 약물 전달체.

[청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 자성 나노입자는 산화철(Iron Oxide) 나노입자 또는 황화철(Iron sulfide) 나노입자인, 약물 전달체.

[청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 자성 나노입자는 다당류 또는 폴리머로 코팅된, 약물 전달체.

[청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 자성 나노입자는 카복실기(carboxyl group), 아민기(amine group), 하이드록시기(hydroxyl group), 티올기(thiol group), 에폭시기(epoxy group), 아크릴기(acrylic group), 메타크릴기(methacryl group), 알킨기(alkyne group) 및 아지드기(azide group)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 기능기를 포함하는, 약물 전달체.

[청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 자성 나노입자는 카복실기(carboxyl group)를 포함하는, 약물 전달체.

[청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 자성 나노입자의 크기(직경)는 20nm 내지 800 nm인, 약물 전달체.

[청구항 9] 제1항에 있어서,
상기 안구 질환은 나이관련황반변성, 당뇨망막병증, 망막정맥폐쇄, 망막동맥폐쇄, 근시성황반변성, 미숙아망막병증, 포도막염, 및 망막맥락막신생혈관 질환으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상인, 약물전달체.

[청구항 10] 제1항에 있어서,
상기 안구 질환 치료용 약물은 스테로이드, 항생제, 항바이러스제, 항진균제 및 안구내치료 약물로 구성된 군에서 선택된 하나 이상인, 약물 전달체.

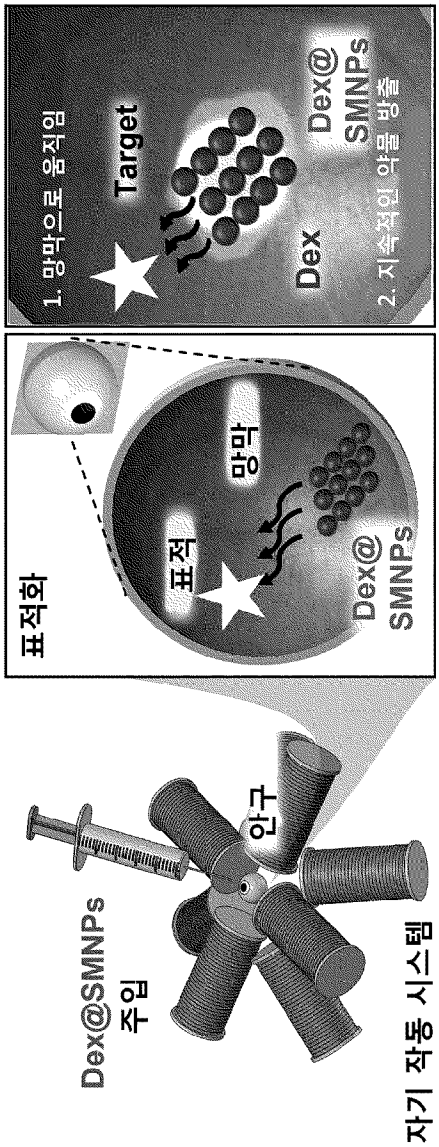
[청구항 11] 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 약물 전달체를 유효성분으로 포함하는, 안구 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 12] 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 약물 전달체를 인간을 제외한 개체의 안구 내로 투여하는 단계를 포함하는, 안구 질환 치료용 약물을 전달하는 방법.

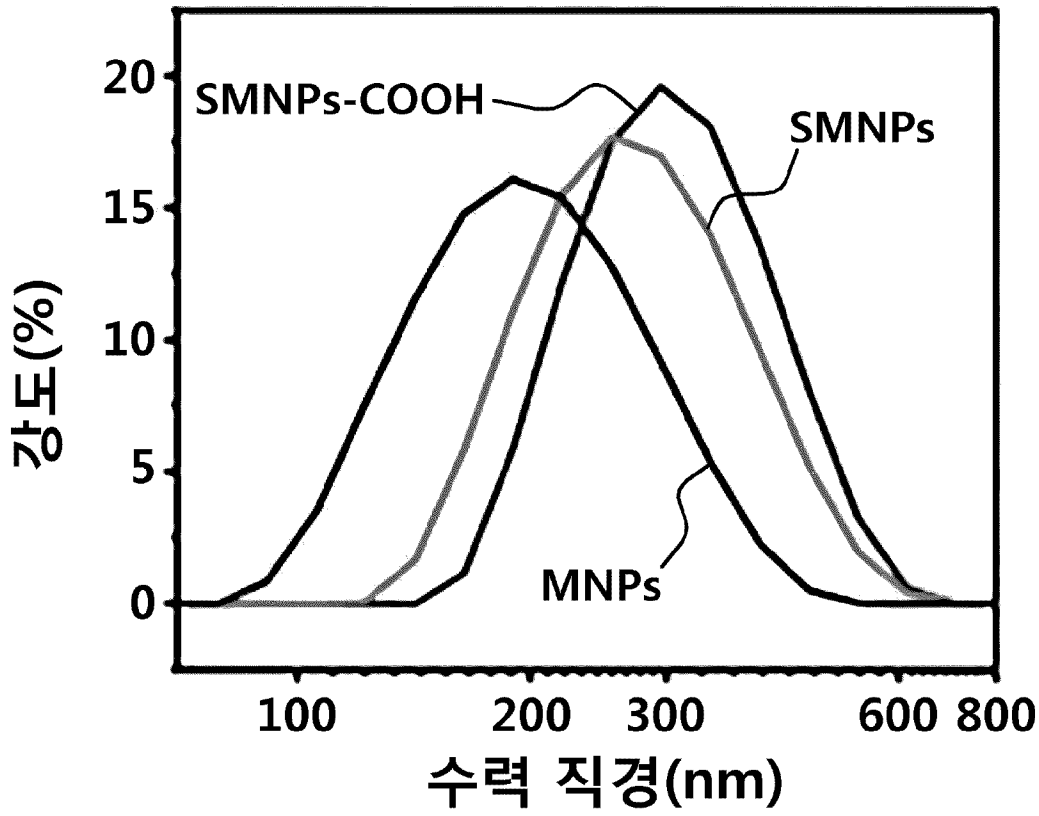
[청구항 13] a) 자성 나노입자를 합성하는 단계; 및 b) 안구 질환 치료용 약물을 상기 자성 나노입자의 담지하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 약물 전달체의 제조방법.

[청구항 14] 제13항에 있어서,
상기 a)단계 후 상기 자성나노입자 표면에 카복실기(carboxyl group), 아민기(amine group), 하이드록시기(hydroxyl group), 티올기(thiol group), 에폭시기(epoxy group), 아크릴기(acrylic group), 메타크릴기(methacryl group), 알킨기(alkyne group) 및 아지드기(azide group)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 기능기를 부착하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

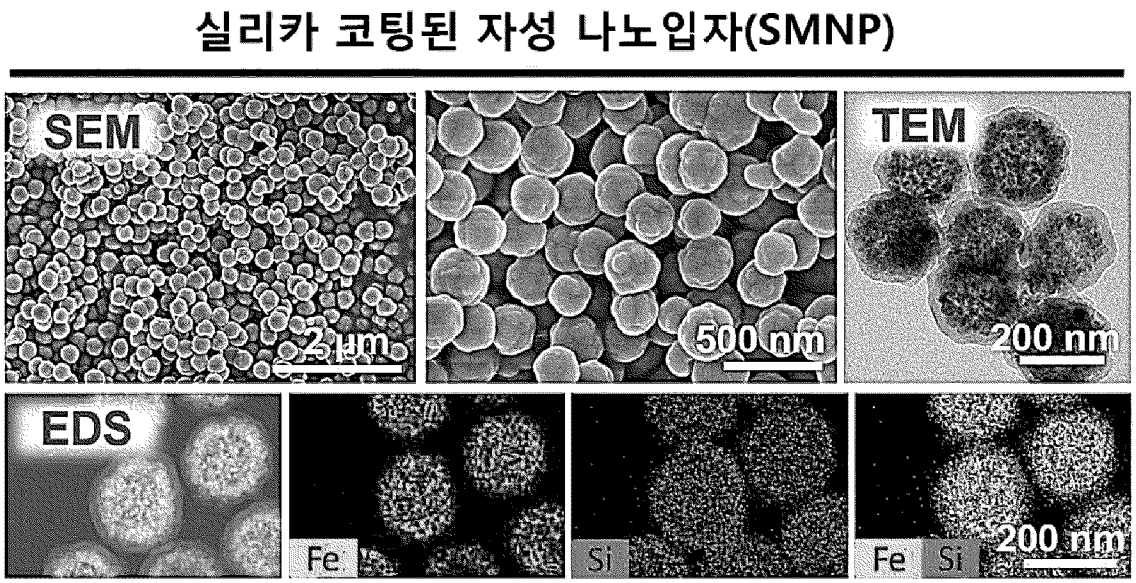
[도1a]


1. 망막으로 움직임
Target
Dex
Dex@ SMNPs
2. 지속적인 약물 방출
표적화
표적
망막
Dex@ SMNPs
Dex@SMNPs 주입
안구
자기 작동 시스템

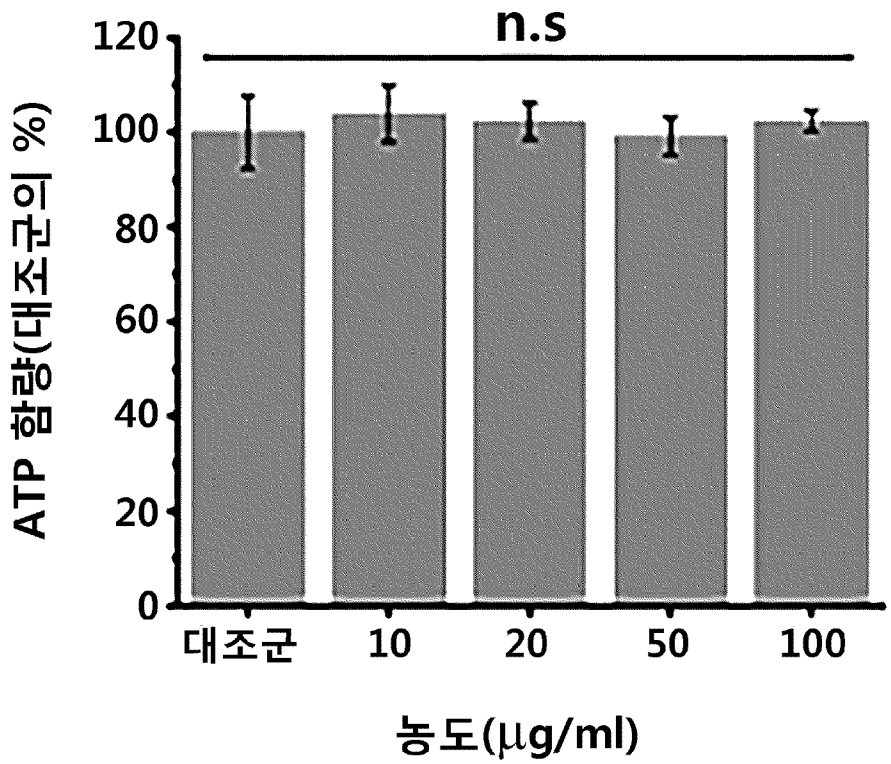
[도1b]


SMNPs-COOH
SMNPs
MNPs
강도(%)
0
5
10
15
20
100
200
300
600
800
수력 직경(nm)

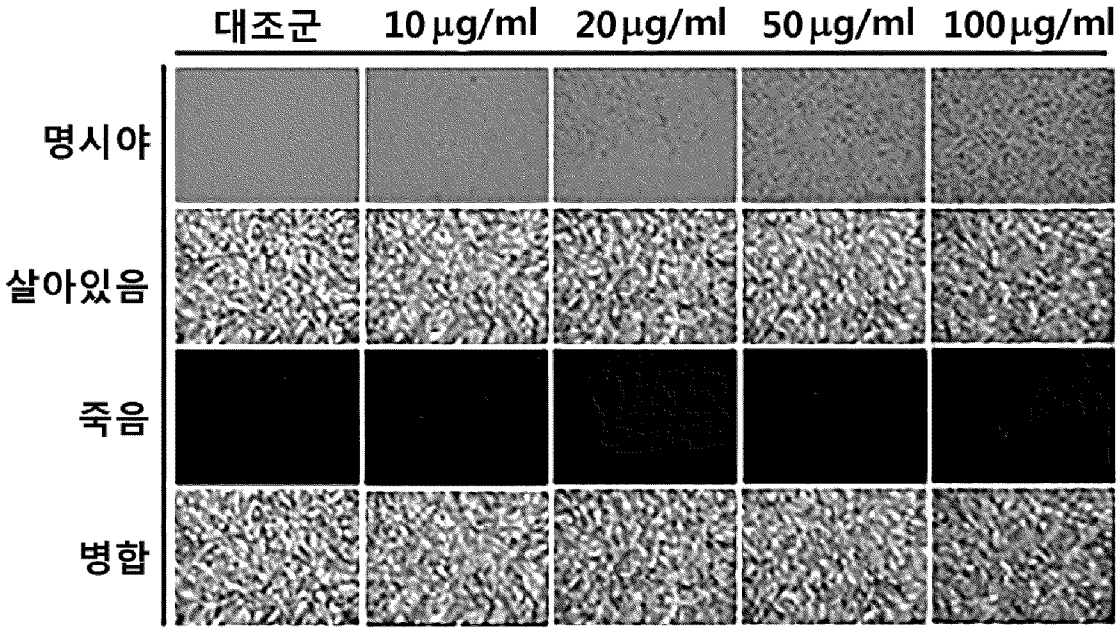
[도1c]


실리카 코팅된 자성 나노입자(SMNP)
SEM
2 μm
500 nm
TEM
200 nm
EDS
Fe
Si
Fe
Si
200 nm

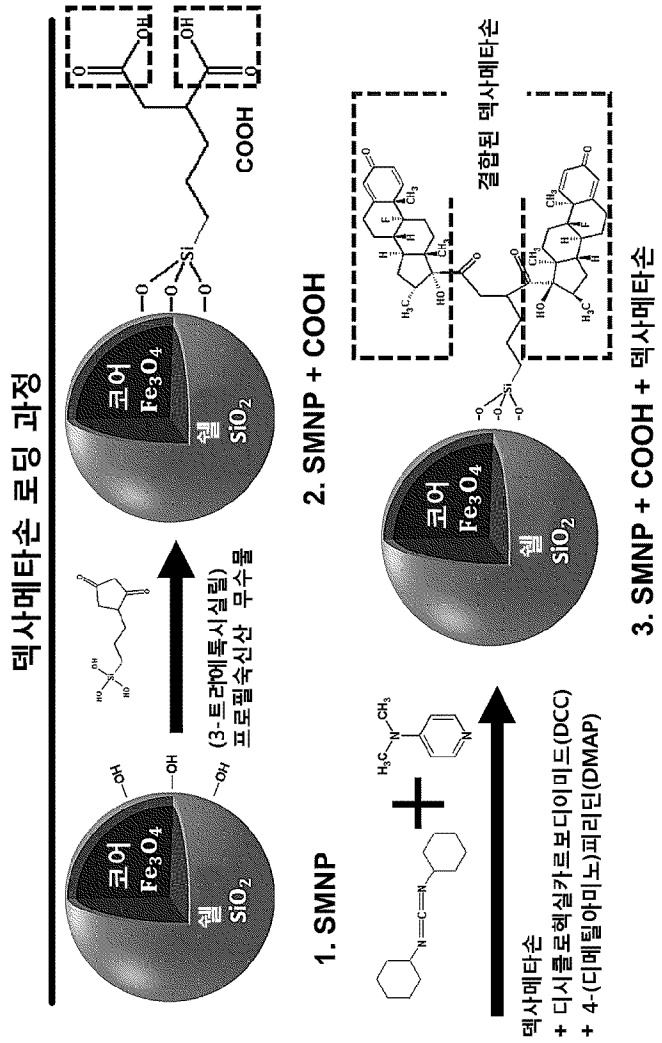
[도1d]


n.s
120
100
80
60
40
20
0
ATP 함량(대조군의 %)
대조군
10
20
50
100
농도(μg/ml)

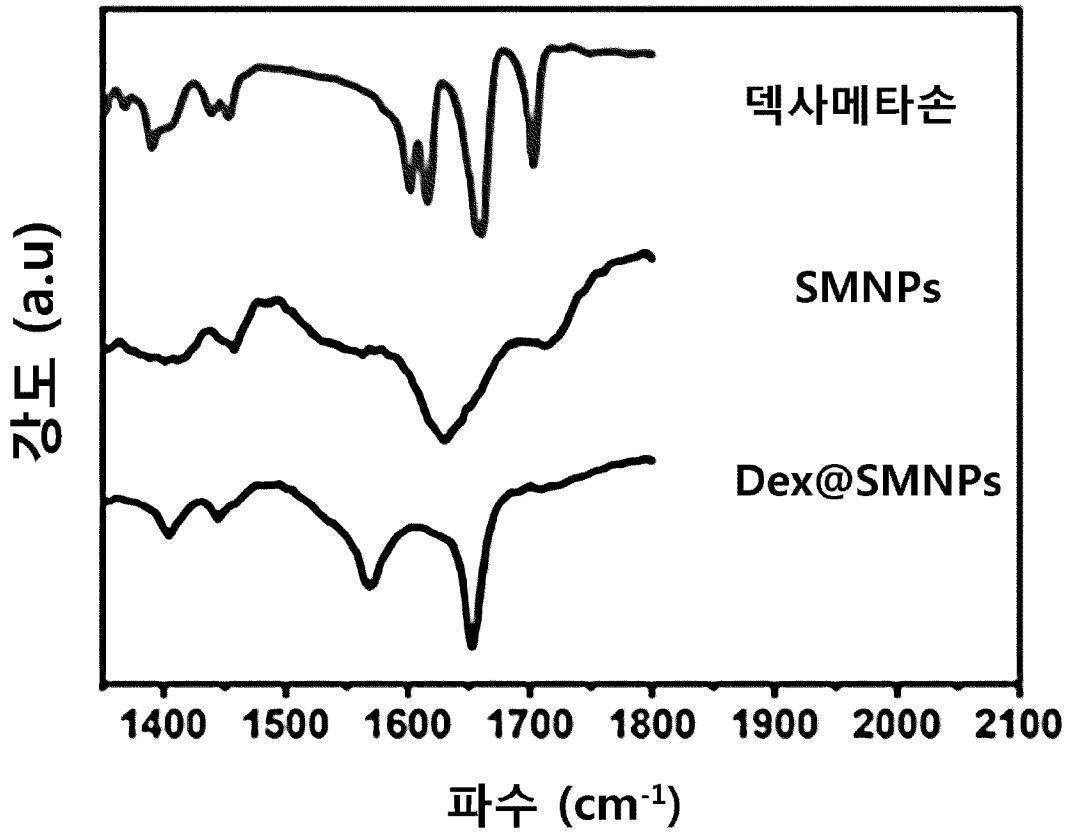
[도1e]


대조군
10μg/ml
20μg/ml
50μg/ml
100μg/ml
명시야
살아있음
죽음
병합

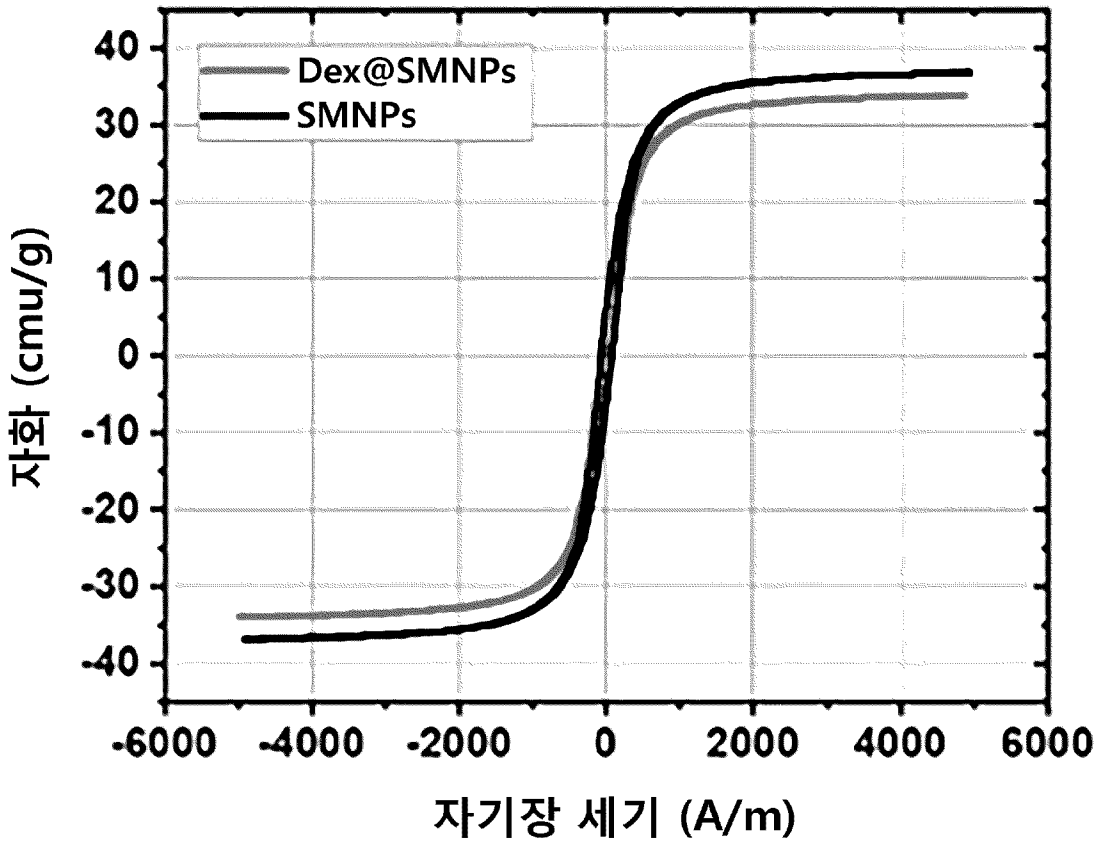
[도2a]


덱사메타손 로딩 과정
코어 Fe_3O_4
쉘 SiO_2
(3-트리에톡시실릴)
프로필숙신산 무수물
COOH
1. SMNP
2. SMNP + COOH
결합된 덱사메타손
3. SMNP + COOH + 덱사메타손
덱사메타손
+ 디시클로헥실카르보디이미드(DCC)
+ 4-(디메틸아미노)피리딘(DMAP)

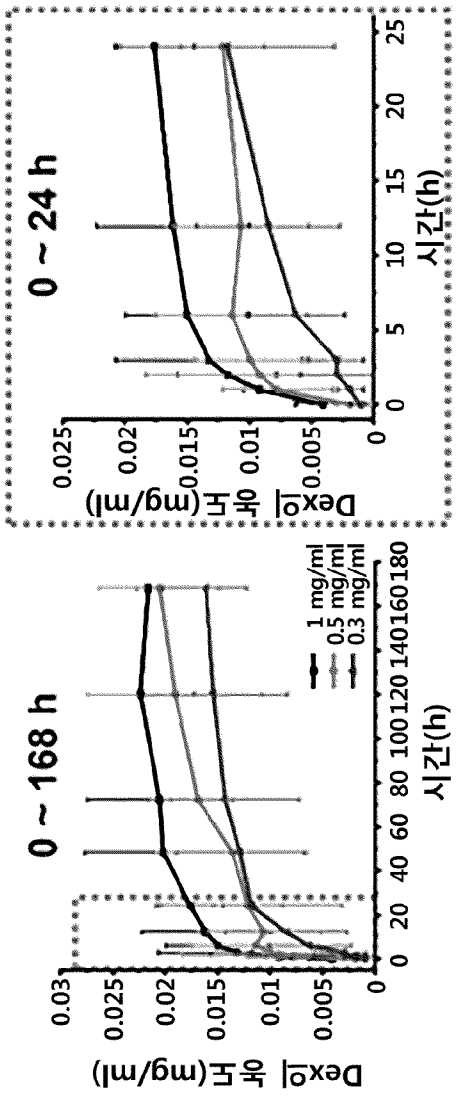
[도2b]


덱사메타손
SMNPs
Dex@SMNPs
강도 (a.u)
1400 1500 1600 1700 1800 1900 2000 2100
파수 (cm-1)

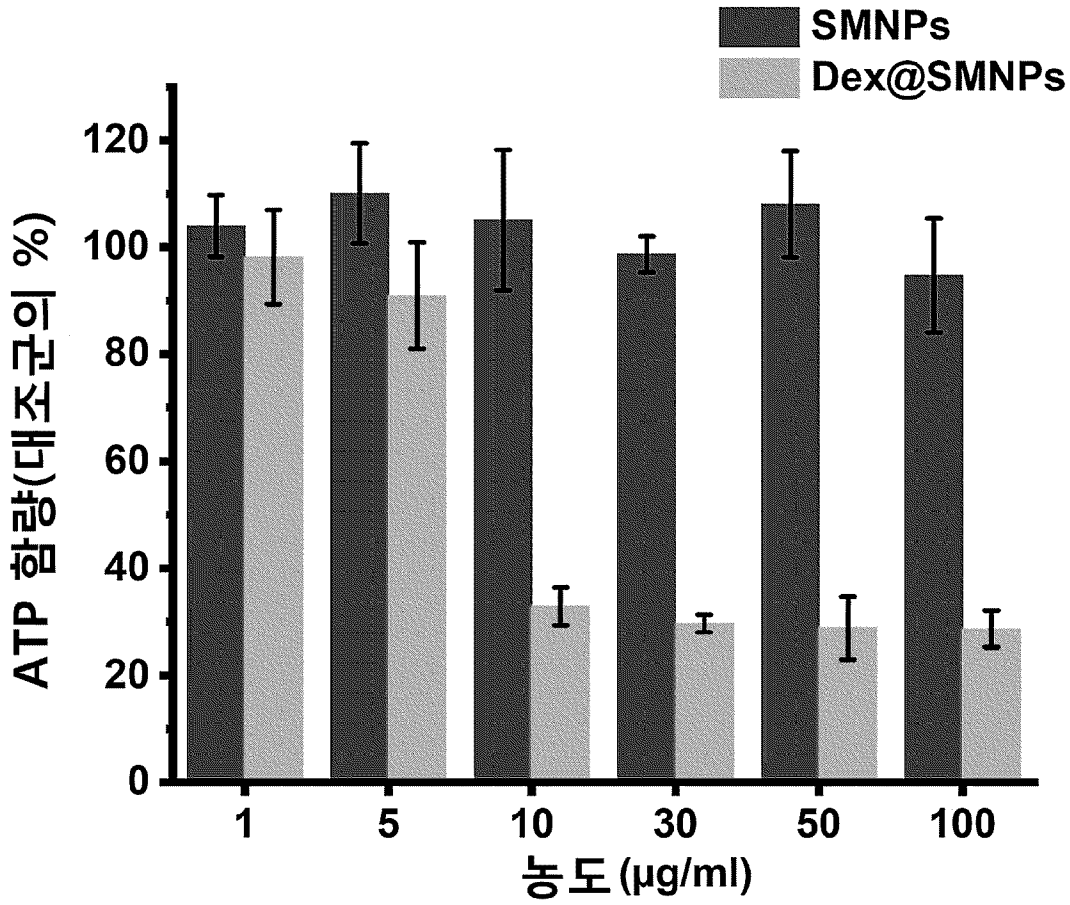
[도2c]


Dex@SMNPs
SMNPs
40 30 20 10 0 -10 -20 -30 -40
자화 (cmu/g)
-6000 -4000 -2000 0 2000 4000 6000
자기장 세기 (A/m)

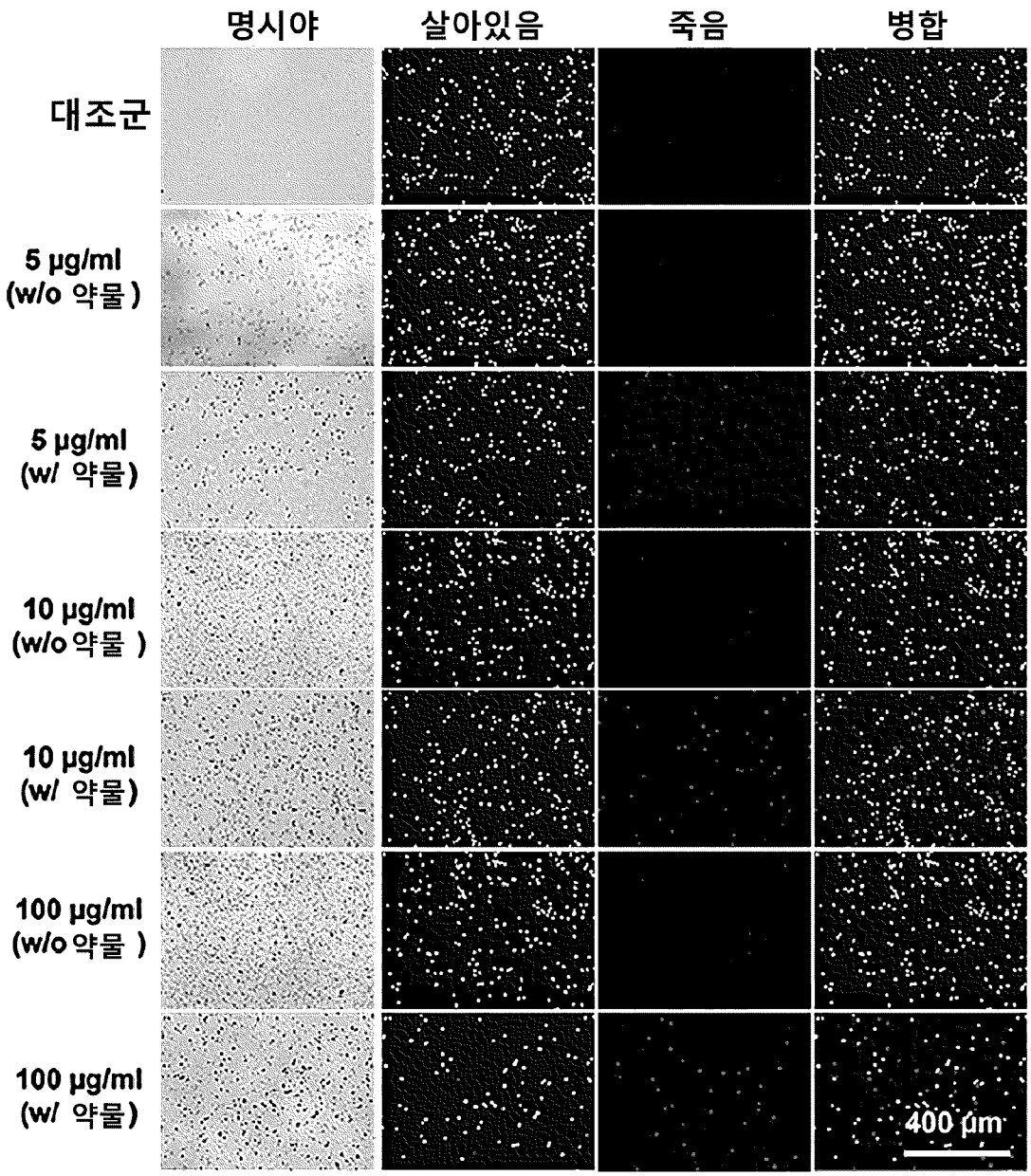
[도3a]


0 ~ 24 h
Dexol 농도(mg/ml)
0.025
0.02
0.015
0.01
0.005
0
0
5
10
15
20
25
시간(h)
0 ~ 168 h
Dexol 농도(mg/ml)
0.03
0.025
0.02
0.015
0.01
0.005
0
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
시간(h)
1 mg/ml
0.5 mg/ml
0.3 mg/ml

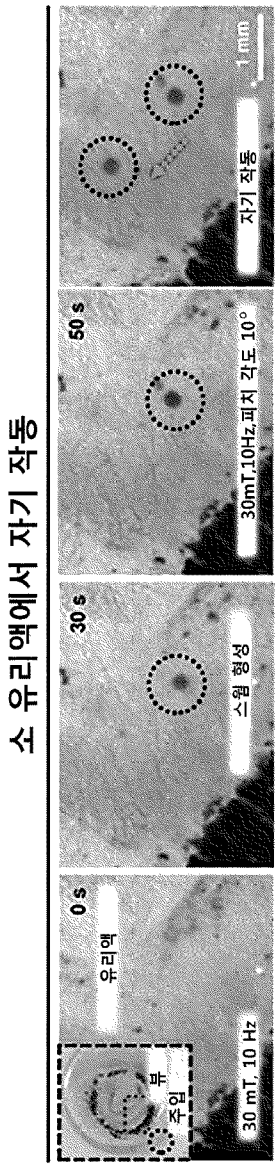
[도3b]


SMNPs
Dex@SMNPs
ATP 함량(대조군의 %)
120
100
80
60
40
20
0
1
5
10
30
50
100
농도 (μg/ml)

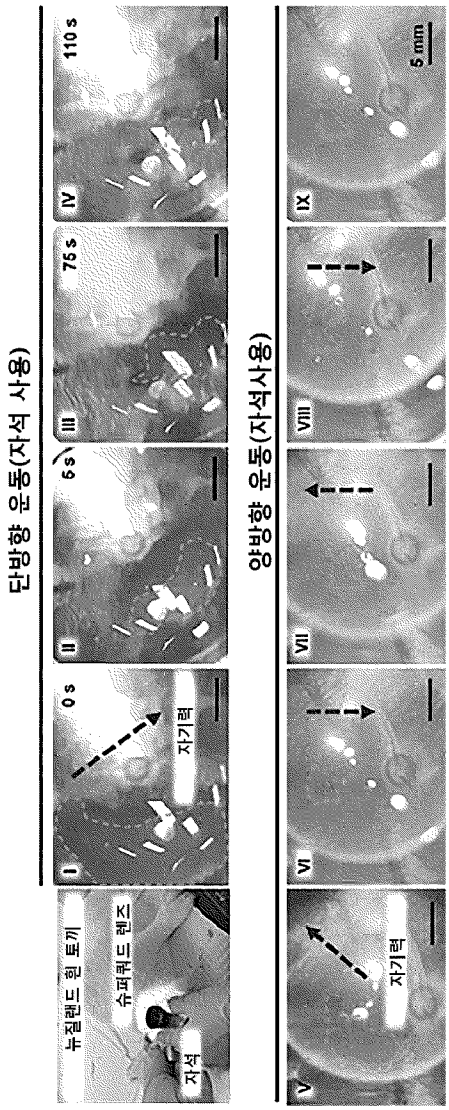
[도3c]


명시야
살아있음
죽음
병합
대조군
5 μg/ml (w/o 약물)
5 μg/ml (w/ 약물)
10 μg/ml (w/o 약물)
10 μg/ml (w/ 약물)
100 μg/ml (w/o 약물)
100 μg/ml (w/ 약물)
400 μm

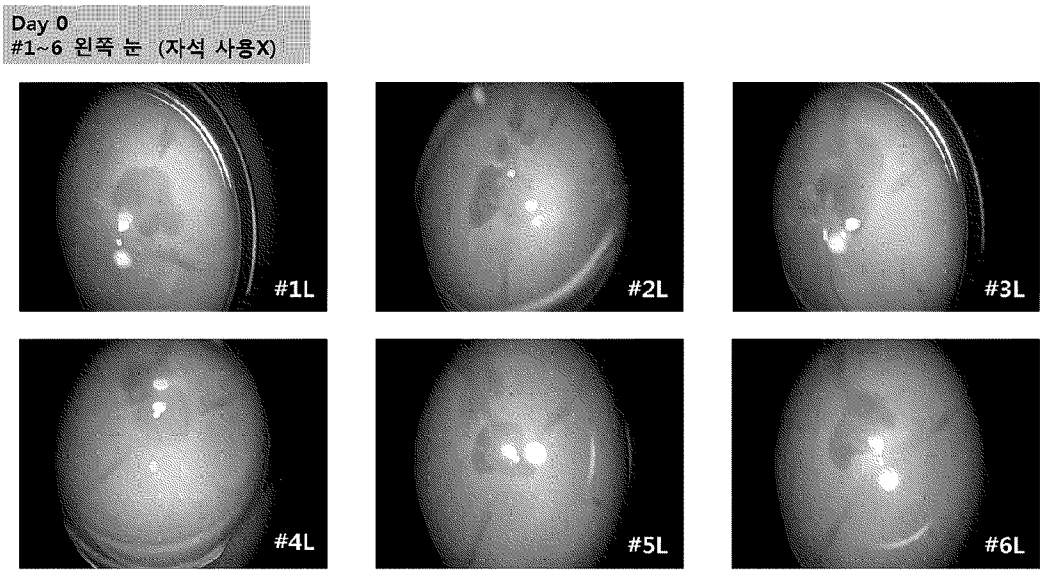
[도4a]


소 유리액에서 자기 작동
0 s
유리액
주입
부
30 mT, 10 Hz
30 s
스월 형성
50 s
30mT,10Hz,피치 각도 10°
자기 작동
1 mm

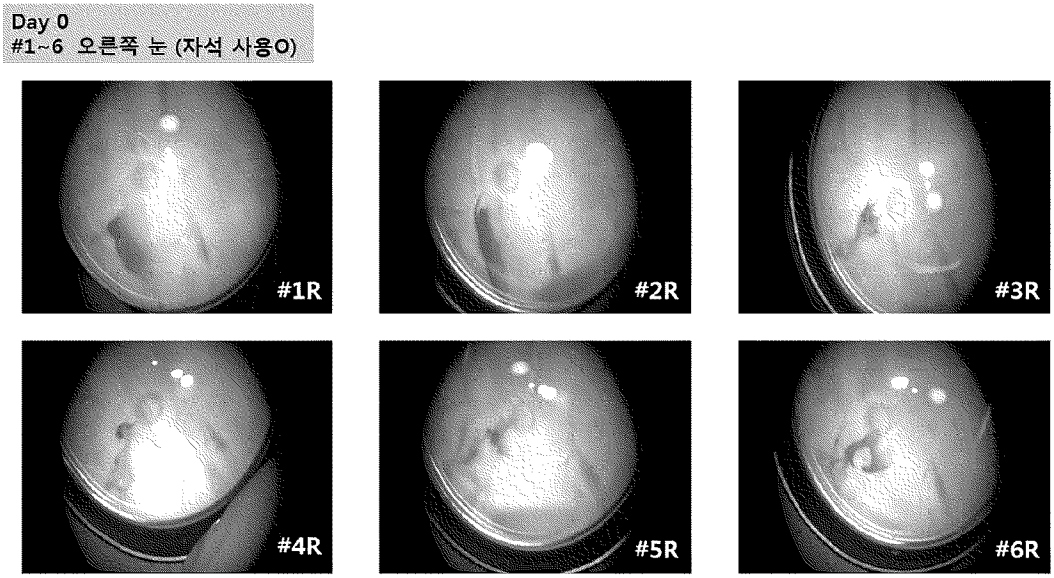
[도4b]


단방향 운동(자석 사용)
양방향 운동(자석사용)
뉴질랜드 흰 토끼
슈퍼쿼드 렌즈
자석
자기력
0 s
6 s
75 s
110 s
5 mm
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX

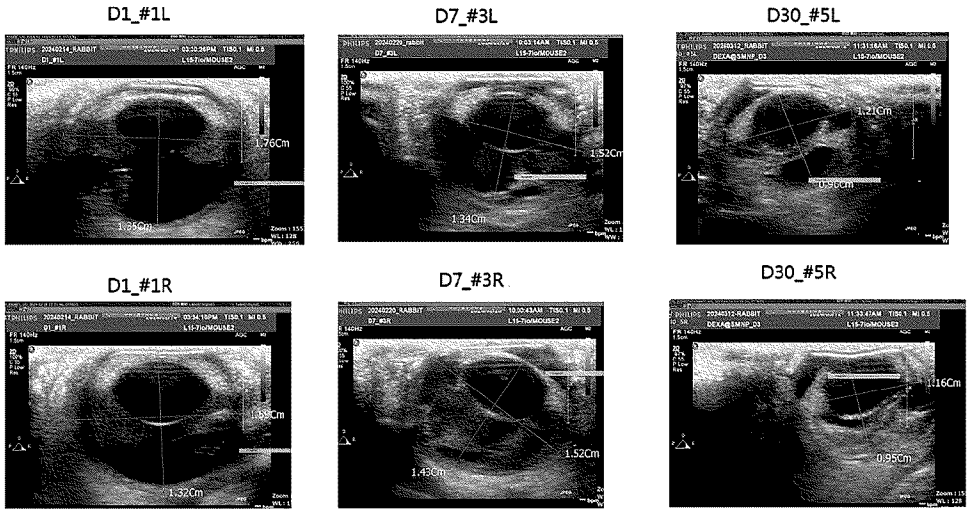
[도5a]


Day 0
#1~6 왼쪽 눈 (자석 사용X)
#1L
#2L
#3L
#4L
#5L
#6L

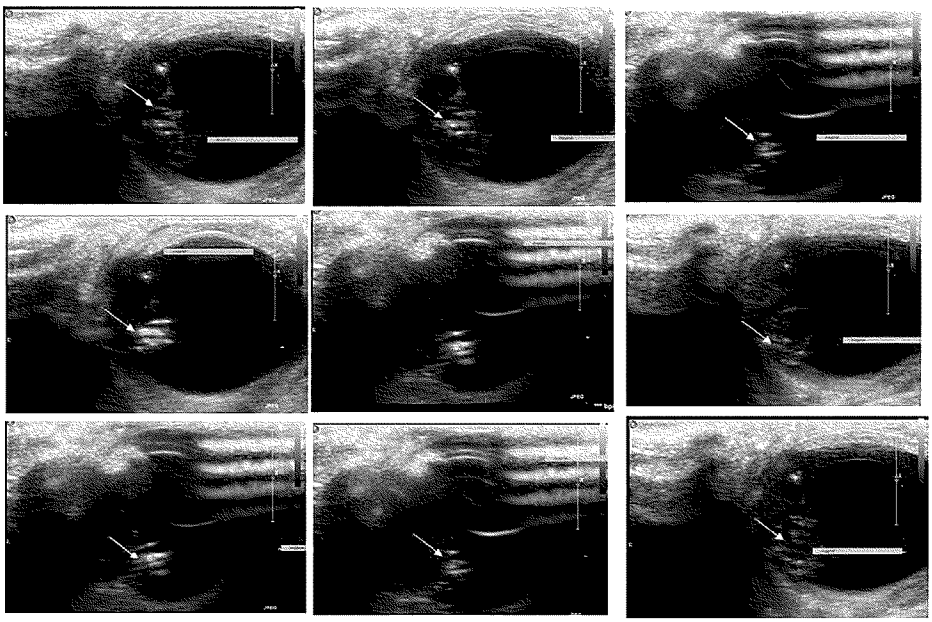
[도5b]


Day 0
#1~6 오른쪽 눈 (자석 사용O)
#1R
#2R
#3R
#4R
#5R
#6R

[도6]

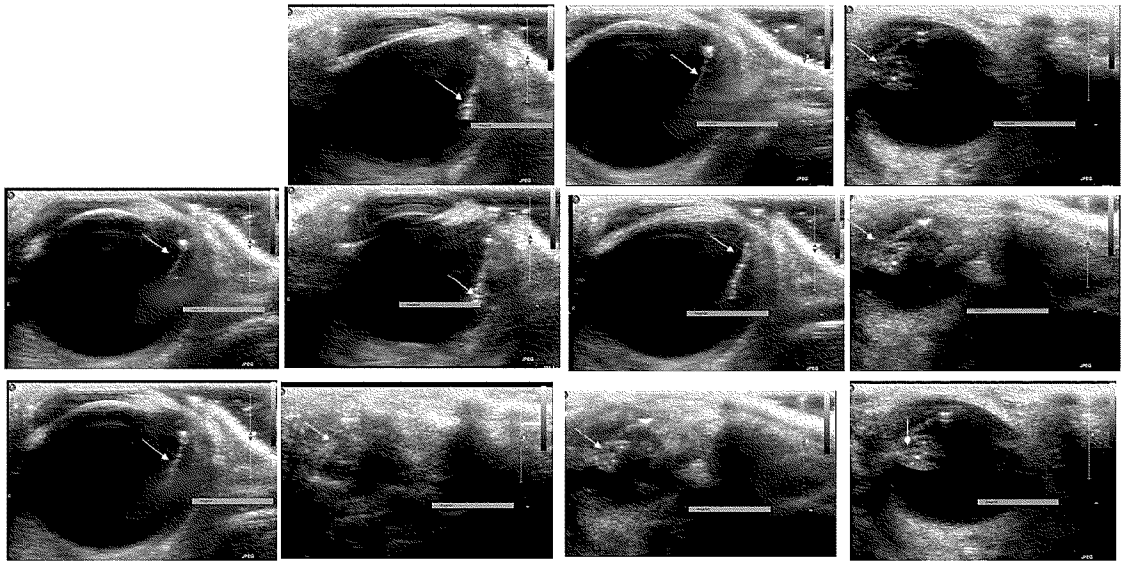

D1_#1L
D7_#3L
D30_#5L
D1_#1R
D7_#3R
D30_#5R

[도7a]


dexa@SMNPs 11.57ug 유리체강내 주사 토끼안구
D0 #1L
- 초음파촬영

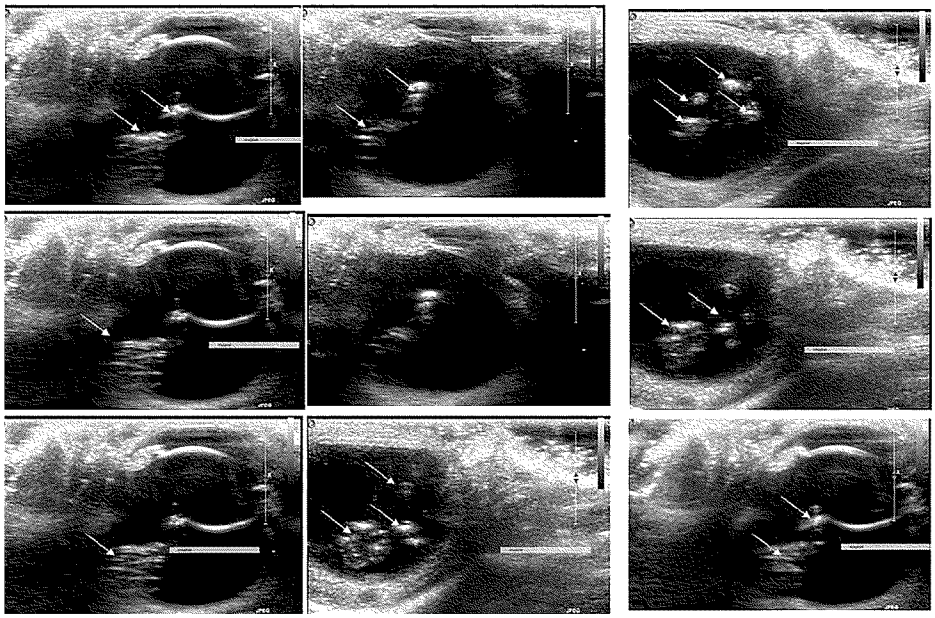
[도7b]

dexa@SMNPs 11.57ug 유리체강내 주사 토끼안구 D0 #1R_ 자석 고정 - 초음파촬영



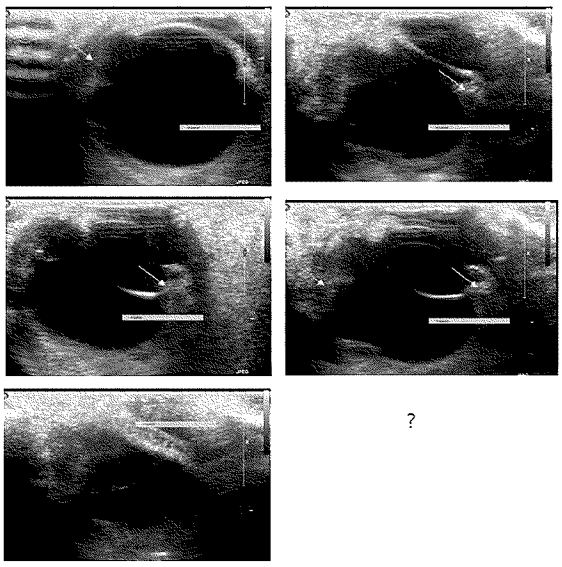
[도7c]

dexa@SMNPs 11.57ug 유리체강내 주사 토끼안구 D0 #2L - 초음파촬영



[도7d]

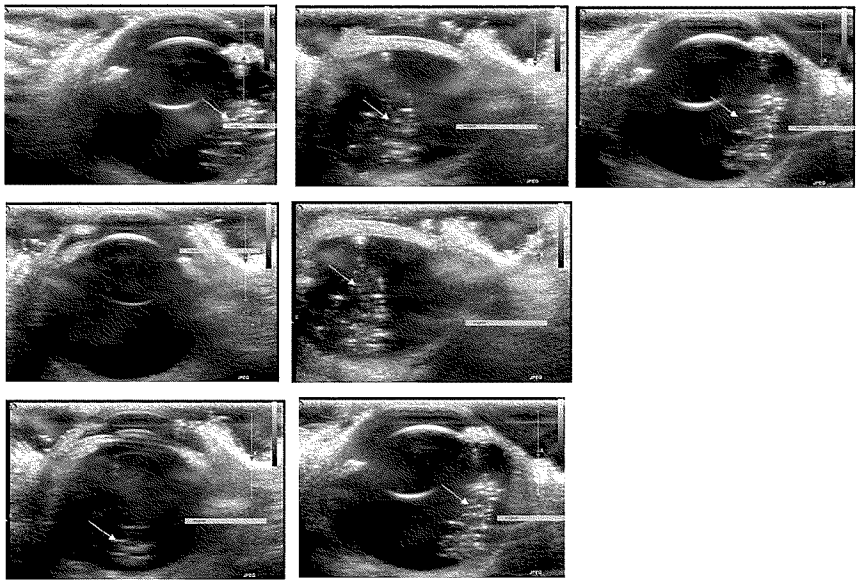
dexa@SMNPs 11.57ug 유리체강내 주사 토끼안구 D0 #2R _ 자석 고정 - 초음파촬영



?

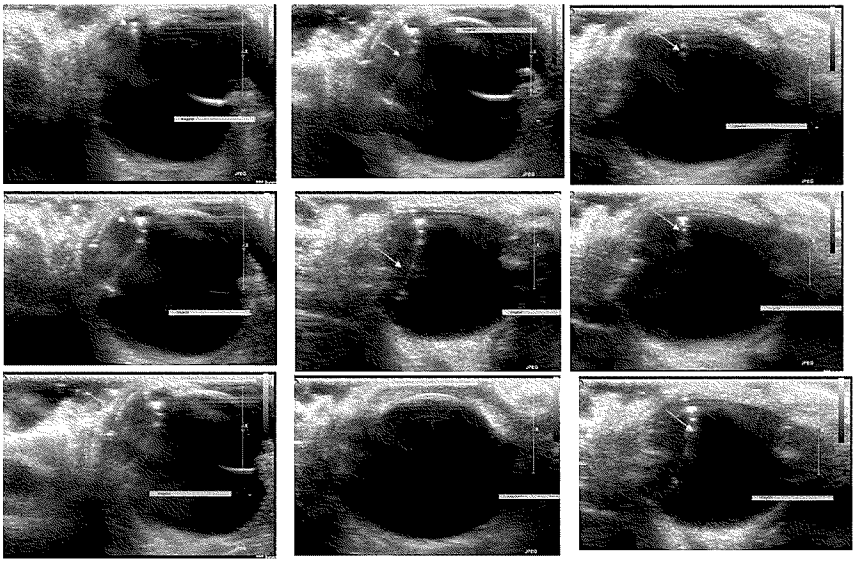
[도7e]

dexa@SMNPs 11.57ug 유리체강내 주사 토끼안구 D0 #3L - 초음파촬영



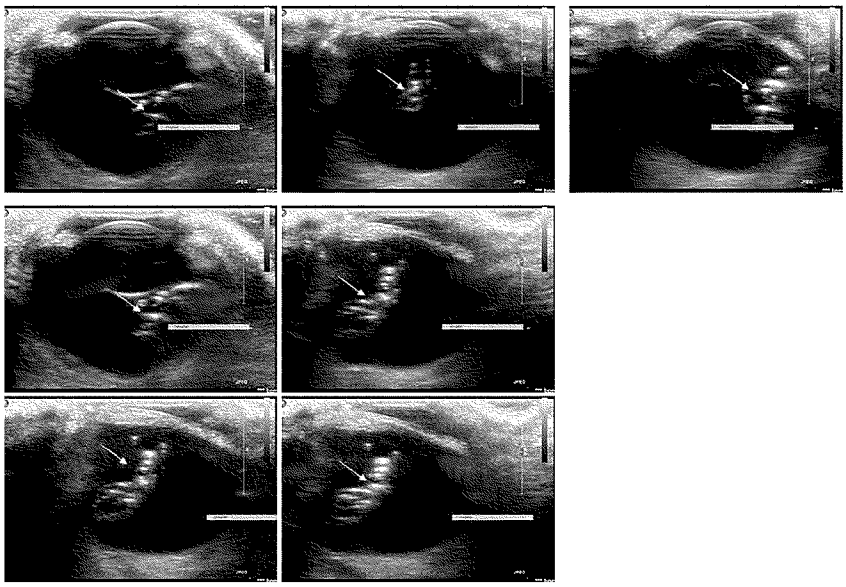
[도7f]

dexa@SMNPs 11.57ug 유리체강내 주사 토끼안구 D0 #3R _자석 고정 - 초음파촬영



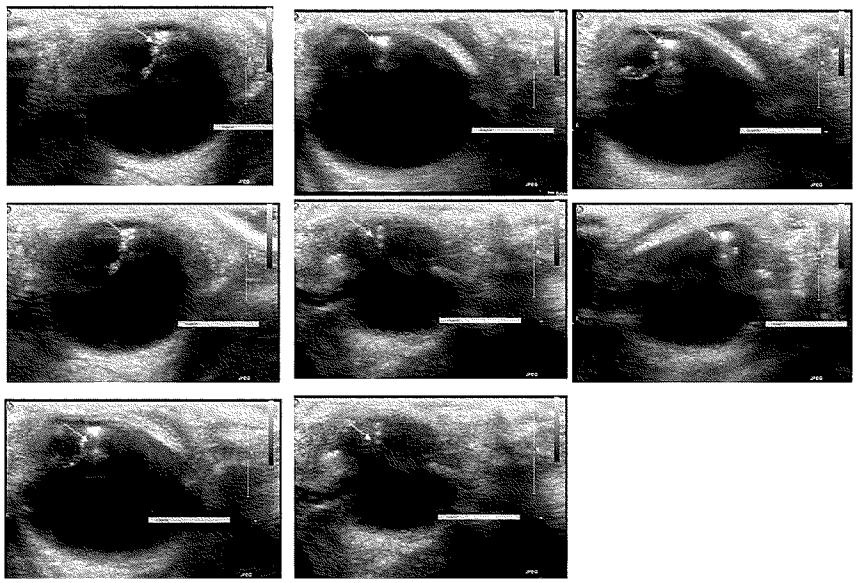
[도7g]

dexa@SMNPs 11.57ug 유리체강내 주사 토끼안구 D0 #4L _자석 고정 - 초음파촬영



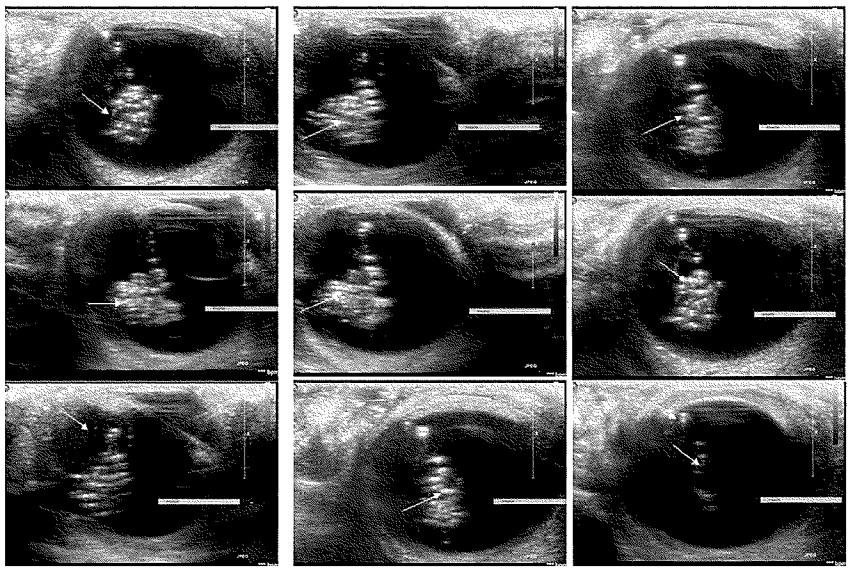
[도7h]

dexa@SMNPs 11.57ug 유리체강내 주사 토끼안구 D0 #4R _ 자석 고정 - 초음파촬영



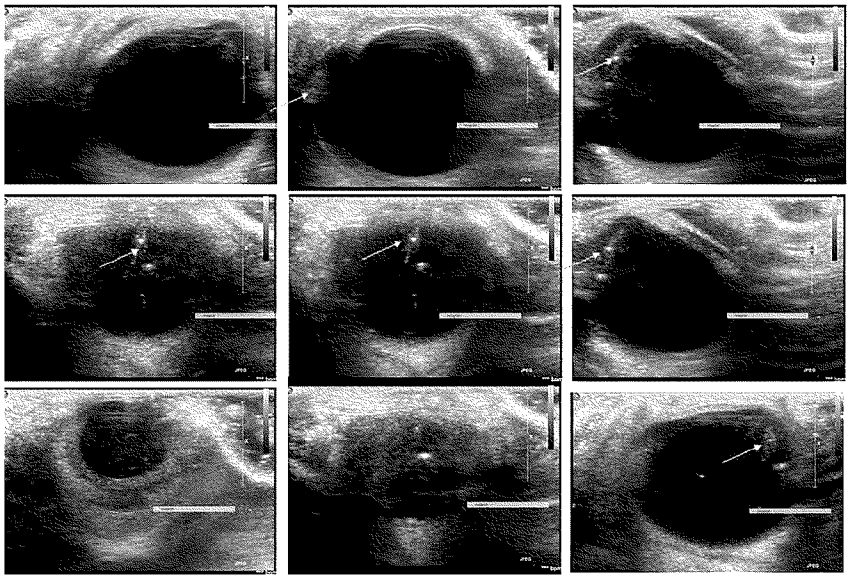
[도7i]

dexa@SMNPs 11.57ug 유리체강내 주사 토끼안구 D0 #5L - 초음파촬영



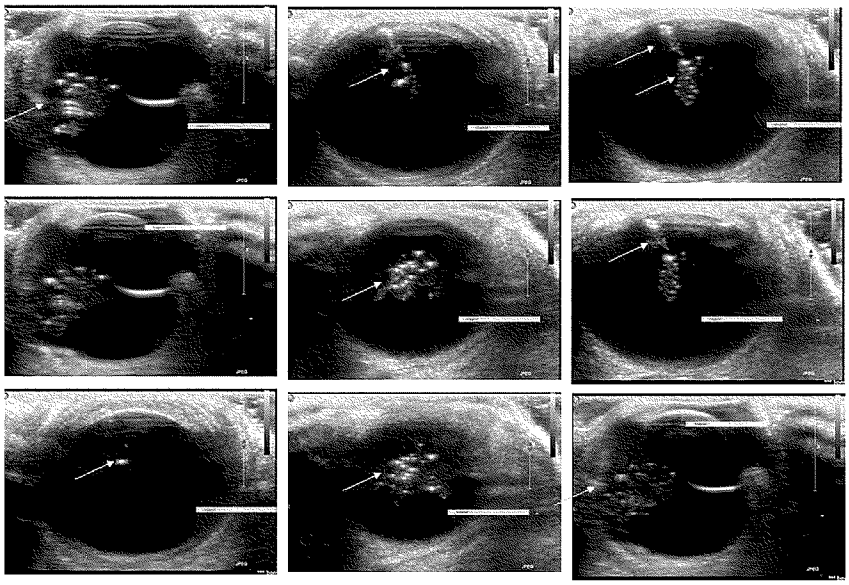
[도7j]

dexa@SMNPs 11.57ug 유리체강내 주사 토끼안구 D0 #5R _자석 고정 - 초음파촬영

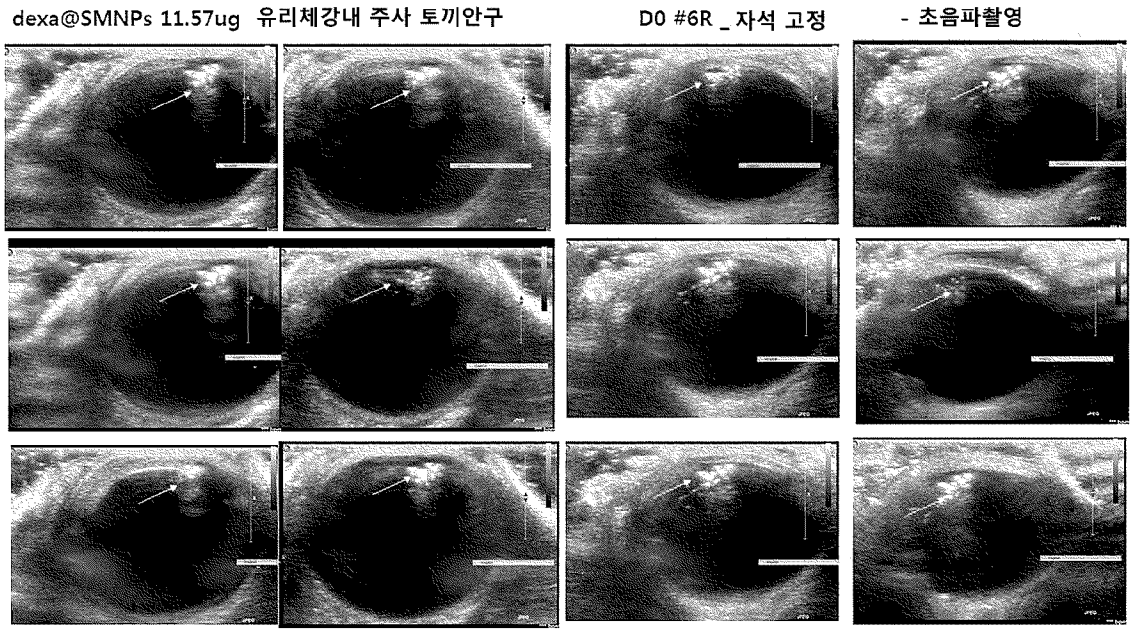


[도7k]

dexa@SMNPs 11.57ug 유리체강내 주사 토끼안구 D0 #6L - 초음파촬영



[도7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2024/006297

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 41/00(2006.01)i; **A61K 47/69**(2017.01)i; **A61K 9/00**(2006.01)i; **A61K 31/573**(2006.01)i; **A61P 27/02**(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 41/00(2006.01); A61K 47/69(2017.01); A61K 9/00(2006.01); A61K 9/14(2006.01); A61K 9/16(2006.01)

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: 자성 나노입자(magnetic nanoparticle), 안구(eyeball), 약물 전달체(drug delivery), 산화철(iron oxide), 황화철(iron sulfide), 카복실기(carboxyl), 당뇨망막병증(diabetic retinopathy)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AMATO, R. et al. Association of the Somatostatin Analog Octreotide With Magnetic Nanoparticles for Intraocular Delivery: A Possible Approach for the Treatment of Diabetic Retinopathy. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2020, vol. 8, thesis no. 144, pp. 1-11. See abstract; and page 2, right column, second paragraph and page 4, right column, third paragraph.	1-4,6-14
Y		5
Y	GIANNACCINI, M. et al. Magnetic Nanoparticles as Intraocular Drug Delivery System to Target Retinal Pigmented Epithelium (RPE). Int. J. Mol. Sci. 2014, vol. 15, pp. 1590-1605. See page 1600, section 3.1.	5
A	KR 10-2021-0057863 A (SOGANG UNIVERSITY RESEARCH & BUSINESS DEVELOPMENT FOUNDATION) 24 May 2021 (2021-05-24) See entire document.	1-14
A	WO 2010-048623 A2 (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEMS et al.) 29 April 2010 (2010-04-29) See entire document.	1-14

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 August 2024	**16 August 2024**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2024/006297

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012-051220 A1 (WICHITA STATE UNIVERSITY et al.) 19 April 2012 (2012-04-19) See entire document.	1-14
X	NOH, S. et al. Dexamethasone loaded magnetic nanoparticles for targeted intraocular drug delivery. 대한기계학회 마이크로/나노공학부문 2023년 춘계학술대회, 포스터발표 (The Korean Society of Mechanical Engineers Micro/Nano Engineering Division 2023 Spring Conference, Poster Presentation). 10 May 2023, pp. 1-3. See page 3. ※ This document is a known document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2024/006297

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2021-0057863 A	24 May 2021	KR 10-2565700 B1	17 August 2023
WO 2010-048623 A2	29 April 2010	US 2013-0023714 A1	24 January 2013
		WO 2010-048623 A3	25 November 2010
		WO 2010-048623 A8	19 August 2010
		WO 2010-048623 A9	07 October 2010
WO 2012-051220 A1	19 April 2012	US 2012-0265001 A1	18 October 2012
		US 9782342 B2	10 October 2017

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2024/006297

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 41/00(2006.01)i; **A61K 47/69**(2017.01)i; **A61K 9/00**(2006.01)i; **A61K 31/573**(2006.01)i; **A61P 27/02**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 41/00(2006.01); A61K 47/69(2017.01); A61K 9/00(2006.01); A61K 9/14(2006.01); A61K 9/16(2006.01)

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: 자성 나노입자(magnetic nanoparticle), 안구(eyeball), 약물 전달체(drug delivery), 산화철(iron oxide), 황화철(iron sulfide), 카복실기(carboxyl), 당뇨망막병증(diabetic retinopathy)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X Y	AMATO, R. 등, "Association of the Somatostatin Analog Octreotide With Magnetic Nanoparticles for Intraocular Delivery: A Possible Approach for the Treatment of Diabetic Retinopathy", Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2020, 8권, 논문번호 144, 페이지 1-11 초록; 페이지 2, 우측칼럼, 두 번째 문단, 페이지 4, 우측칼럼, 3번째 문단	1-4,6-14 5
Y	GIANNACCINI, M. 등, "Magnetic Nanoparticles as Intraocular Drug Delivery System to Target Retinal Pigmented Epithelium (RPE)", Int. J. Mol. Sci., 2014, 15권, 페이지 1590-1605 페이지 1600, 섹션 3.1	5
A	KR 10-2021-0057863 A (서강대학교산학협력단) 2021.05.24 전문	1-14
A	WO 2010-048623 A2 (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEMS 등) 2010.04.29 전문	1-14
A	WO 2012-051220 A1 (WICHITA STATE UNIVERSITY 등) 2012.04.19 전문	1-14

☑ 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
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2024년08월14일(14.08.2024)	**2024년08월16일(16.08.2024)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

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

팩스 번호 **+82-42-481-8578**

심사관

허주형

전화번호 **+82-42-481-5373**

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2024/006297

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	NOH, S. 등, "Dexamethasone loaded magnetic nanoparticles for targeted intraocular drug delivery", 대한기계학회 마이크로/나노공학부문 2023년 춘계학술대회, 포스터발표 2023.05.10, 페이지 1-3 페이지 3 ※위 문헌은 출원인이 신규성 상실의 예외로서 선언한 공지문헌임	1-14

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2024/006297

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2021-0057863 A	2021/05/24	KR 10-2565700 B1	2023/08/17
WO 2010-048623 A2	2010/04/29	US 2013-0023714 A1	2013/01/24
		WO 2010-048623 A3	2010/11/25
		WO 2010-048623 A8	2010/08/19
		WO 2010-048623 A9	2010/10/07
WO 2012-051220 A1	2012/04/19	US 2012-0265001 A1	2012/10/18
		US 9782342 B2	2017/10/10