

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2019년 9월 26일 (26.09.2019)

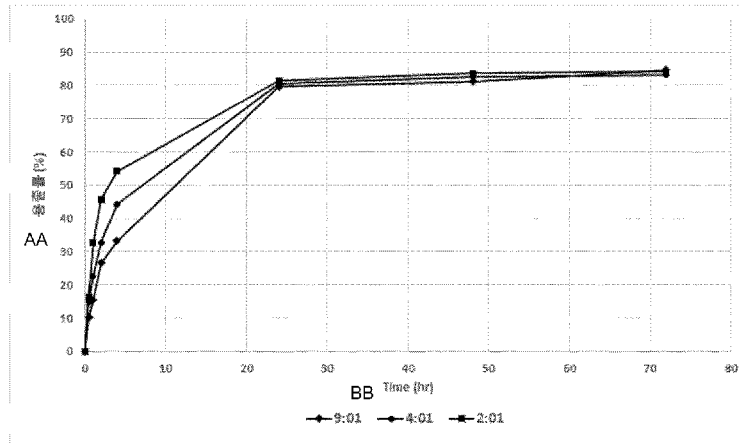


(10) 국제공개번호
WO 2019/182319 A1

- (51) 국제특허분류: *A61K 9/14* (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2019/003158
- (22) 국제출원일: 2019년 3월 19일 (19.03.2019)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2018-0031972 2018년 3월 20일 (20.03.2018) KR
10-2019-0030801 2019년 3월 18일 (18.03.2019) KR
- (71) 출원인: (주)인벤티랩 (INVENTAGE LAB INC.)
[KR/KR]; 13403 경기도 성남시 중원구 둔촌대로388번
길 24, 801, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 김주희 (KIM, Ju Hee); 13421 경기도 성남시 중
원구 도촌북로 78, 507동 406호, Gyeonggi-do (KR). 이상
노 (LEE, Sang No); 02095 서울시 중랑구 동일로 752,
105동 909호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 원대규 (WON, Dae Gyu); 08504 서울시 금천구
서부샛길 606, B동 2407호, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국
내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,
ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

(54) Title: METHOD FOR PREPARING PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING COGNITIVE DISORDER-ASSOCIATED DISEASES, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING COGNITIVE DISORDER-ASSOCIATED DISEASES, PREPARED BY PREPARATION METHOD

(54) 발명의 명칭: 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물



AA ... Dissolution rate
BB ... Time (hr)

(57) Abstract: The present invention relates to a method for preparing a pharmaceutical composition for preventing or treating cognitive disorder-associated diseases, and a pharmaceutical composition for preventing or treating cognitive disorder-related diseases, prepared by the preparation method, the pharmaceutical composition containing microparticles comprising donepezil and a biodegradable polymer, wherein the microparticles are formed such that donepezil is uniformly dispersed in a spherical biodegradable polymer. The present invention can maintain an effect of preventing or treating cognitive disorder-associated diseases for a month with one injection in order to solve the inconvenience of daily drug administration. In addition, since preparation is carried out such that the average diameter of particles is maintained in a predetermined micro-size, a foreign body sensation and pain are reduced during administration



WO 2019/182319 A1

SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

to a patient by injection, and thus administration by injection can be facilitated.

(57) 요약서: 본 발명은 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 도네페질 및 생분해성 고분자를 포함하는 마이크로 입자를 포함하며, 상기 마이크로 입자는 구형의 생분해성 고분자에 도네페질이 고르게 분포되어 있는 형태이다. 본 발명은 매일 복용해야되는 불편을 해소하기 위해, 한번의 주사로 인해 1개월 동안 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료 효과를 유지할 수 있고, 또한, 입자의 평균 직경을 일정한 마이크로 크기의 사이즈로 유지시켜 제조함에 따라, 환자에게 주사제로 투여 시의 이물감 및 통증을 감소시켜, 주사제로의 투여를 용이하게 할 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 도네페질이 고르게 분포한 마이크로 입자를 균일한 입자 크기로 제조할 수 있는 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 치매는 뇌가 후천적인 외상이나 질병 혹은 유전적 요인 등의 다양한 원인에 의해 기질적으로 손상되거나 파괴되어 언어, 학습, 지능 등 전반적인 인지기능과 고등정신기능이 비정상적으로 감퇴하는 복합적인 임상증후군을 포괄한다. 치매를 크게 원인별로 보면 알츠하이머병에 의한 치매, 혈관성 치매, 특정뇌질환 및 전신성 질환에 의한 치매 등으로 나눌 수 있으며 이 중 알츠하이머병에 의한 치매가 50% 이상을 차지한다. 알츠하이머형 치매는 발병의 원인 단백질인 베타아밀로이드가 뇌 내에 올리고머, 피브릴 단계를 거쳐 플라크 형태로 집적되어가며 그 과정에서 신경세포를 포함한 뇌 손상을 가져와 병이 진행된다.
- [3] 현재까지 개발된 치료제는 알츠하이머형 치매 환자들의 뇌에서 아세틸콜린이라는 물질이 정상인에 비해 감소한다는 점에 착안하여 뇌 내의 아세틸콜린의 양을 증가시키거나 콜린성 신경세포의 활성을 증가시키는 방향으로 개발되었다. 아세틸콜린 에스테라제는 아세틸콜린을 콜린과 아세테이트로 가수분해하는 효소이므로, 아세틸콜린 에스테라제 저해제가 알츠하이머성 치매 치료제로 이용되고 있다.
- [4] 이러한 치매 치료제는 예를 들면 도네페질(Donepezil, 상품명: 아리셉트), 리바스티그민(Rivastigmin, 상품명: 엑셀론) 및 갈란타민(Galantamine, 상품명: 레미닐)이다.
- [5] 위와 같은 기존 경구 치매 치료제의 경우에는 매일 일정량을 규칙적으로 복용하여야 치매 증상을 완화시킬 수 있지만 치매 환자의 경우에는 질환의 특성상 규칙적 복용이 쉽지 않은 단점이 있다.
- [6] 이에, 주사 제형으로 1번의 투여로 1개월 이상 장 시간 동안 치매 치료 효과를 나타낼 수 있는 장기지속형 복합 치료제의 개발이 필요한 실정이다.
- [7] [선행기술문헌]
- [8] [특허문헌]

[9] (특허 문헌 1) KR 10-2008-0056731 A1

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[10] 본 발명의 목적은 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[11] 본 발명의 다른 목적은 매일 복용해야되는 불편을 해소하기 위해, 한번의 주사로 인해 1개월 동안 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료 효과를 유지할 수 있는 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[12] 본 발명의 다른 목적은 입자의 평균 직경을 일정한 마이크로 크기의 사이즈로 유지시켜 제조함에 따라, 목표 기간 동안 일정한 혈중 농도의 유지가 가능하게 하며, 또한, 환자에게 주사제로 투여 시의 이물감 및 통증을 감소시켜, 주사제로의 투여를 용이하게 할 수 있는 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[13] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법은 1) 생분해성 고분자 및 도네페질을 유기 용매에 용해시켜 제1 혼합물을 제조하는 단계; 2) 계면활성제를 물에 용해시켜 제2 혼합물을 제조하는 단계; 3) 상기 1) 단계의 제1 혼합물을 직선 방향의 마이크로 채널로 주입하여 흐르게 하는 단계; 4) 상기 2) 단계의 제2 혼합물을 상기 3) 단계의 제1 혼합물이 직선 방향으로 흐르는 마이크로 채널과 교차점을 형성할 수 있도록 양 측면 또는 일 측면에 형성된 마이크로 채널로 주입하여 흐르게 하며, 상기 제1 혼합물의 직선 방향의 흐름과 제2 혼합물의 흐름이 교차하여, 구형의 생분해성 고분자 입자에 도네페질이 고르게 분포되어 있는 마이크로 입자를 제조하는 단계; 5) 상기 4) 단계의 교차점에서 생성된 마이크로 입자를 수집하는 단계; 6) 상기 5) 단계에서 수집된 마이크로 입자를 교반하여, 상기 마이크로 입자 표면에 존재하는 유기 용매를 제거하는 단계; 및 7) 상기 6) 단계의 마이크로 입자를 세척 및 건조하는 단계를 포함할 수 있다.

[14] 상기 도네페질은 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 포함될 수 있다.

[15] 상기 마이크로 입자는 평균 직경이 30 내지 70 μ m이다.

[16] 상기 마이크로 입자는 도네페질을 1개월 동안 지속적으로 방출하여, 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료 효과를 유지할 수 있다.

[17] 상기 생분해성 고분자는 폴리락트산, 폴리락타이드, 폴리락틱-코-글리콜산,

폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

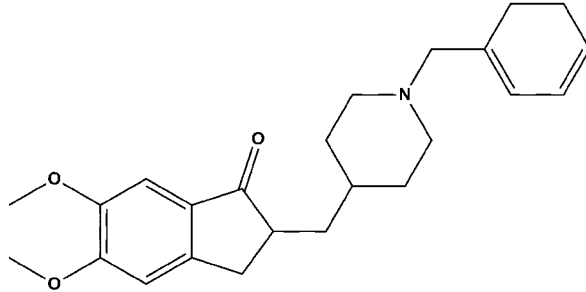
- [18] 상기 마이크로 입자는 마이크로 입자를 제조하기 위해 마이크로 채널을 이용하며, 상기 채널 단면의 폭(w)은 마이크로 입자의 평균 직경(d')에 대해 0.7 내지 1.3의 비율 범위이다.
- [19] 상기 마이크로 입자는 마이크로 입자를 제조하기 위해 마이크로 채널을 이용하며, 상기 채널 단면의 높이(d)는 마이크로 입자의 평균 직경(d')에 대해 0.7 내지 1.3의 비율 범위이다.
- [20] 상기 인지 장애 관련 질병은 치매, 알츠하이머병, 건망증 또는 파킨슨병이다.
- [21] 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 도네페질 및 생분해성 고분자를 포함하는 마이크로 입자를 포함하며, 상기 마이크로 입자는 구형의 생분해성 고분자에 도네페질이 고르게 분포되어 있는 형태이며, 상기 마이크로 입자는 상기의 제조 방법에 의해 균일한 입자 크기로 제조될 수 있다.
- [22]
- [23] 이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.
- [24]
- [25] 인지 장애 관련 질병의 대표적인 것으로 알츠하이머병이 있으며, 알츠하이머병은 치매를 일으키는 가장 흔한 퇴행성 뇌질환으로, 1907년 독일의 정신과 의사인 알로이스 알츠하이머 박사에 의해 최초로 보고되었다. 알츠하이머병은 천천히 발병하여 점진적으로 진행되며, 초기에는 최근 일에 대한 기억력 장애를 보이다가 차차 언어기능이나 판단력 등 다른 인지 기능의 이상을 동반하며 결국 모든 일상 기능을 상실한다.
- [26] 현재 알츠하이머병의 정확한 발병 기전과 원인에 대해서는 정확히 알려져 있지 않으나, 뇌 속에 존재하는 아밀로이드베타(A β , Amyloid-beta) 단백질과 타우(Tau) 단백질의 응집 등 이상 현상이 병리적 특징으로 관찰된다. 따라서 상기 아밀로이드베타, 타우 단백질은 알츠하이머병 진단을 위한 바이오마커로 이용되고 있다.
- [27] 현재 시판되는 알츠하이머 치료제는 신경전달물질인 아세틸콜린의 분해를 막는 'AChE 억제제'와 글루탐산이 수용체와 결합하여 과도하게 활성화되는 것을 막는 'NMDA 수용성 길항제'로 분류되고 있다.
- [28] 이 중 도네페질은 신경전달물질인 아세틸콜린의 분해를 막는 'AChE 억제제'로 이용되고 있다.
- [29] 상기 도네페질은 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 포함되며, 도네페질은 아세틸콜린 에스테라제(AChE)를 가역적, 비경쟁적으로 저해하여 시냅스에서 아세틸콜린의 농도를 증가시킴으로써 알츠하이머 형태의

경등도, 중등도 및 중증 치매증상의 치료, 알츠하이머 형태의 경등도 인지손상의 예방, 다운 증후군, 다발성 경화증, 파킨슨 질환, 다발경색성 치매 및 외상성의 뇌손상 등에 사용되는 약물이다.

[30] 도네페질은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물이다:

[31] [화학식 1]

[32]



[33] 다만, 이러한 치료제는 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료를 위하여 매일 복용해야되는 문제가 있다.

[34] 이에 본 발명에서는 도네페질을 포함하는 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로, 1개월 장기 지속 가능한 제형으로 제공됨에 따라, 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료를 위하여 매일 치료제를 복용해야되는 문제를 해결할 수 있다.

[35] 또한, 경구 투여를 통해 복용하는 경우에 비해, 초기 투여량을 낮게 설정하여도 체내에서 지속적으로 일정하게 방출되는 장기지속형 주사제의 특성으로 인해 유효한 혈중농도를 일정기간 유지하여 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료 효과가 우수하다.

[36] 즉, 경구 투여를 통해 복용하는 경우에는, 위장장애 등 소화 기관에 무리가 발생하는 경우도 있으며, 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료 효과를 위해 일정량 이상의 도네페질을 매일 규칙적으로 복용해야되는 문제가 있다.

[37] 반면, 본원발명에 따른 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 경우, 주사 제형으로 통증을 덜 느낄 수 있는 피하 지방 및 넓은 부위의 근육조직에 투여되고, 유효성분인 도네페질을 둘러싸고 있는 생분해성 고분자가 체내에서 서서히 분해됨에 따라 1개월 동안 지속적으로 도네페질이 방출되고, 경구 투여에 비해 생체이용율이 높아, 경구 투여할 때와 비교하여 적은 투여량에도 불구하고, 높은 생체이용율에 의한 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료 효과가 우수하다.

[38] 본 발명에서는 도네페질 및 생분해성 고분자를 포함하는 마이크로 입자를 포함하며, 상기 마이크로 입자는 구형의 생분해성 고분자에 도네페질이 고르게 분포되어 있는 형태이다.

[39] 즉, 도네페질을 함유하고 있는 생분해성 고분자 마이크로 입자를 제조한 뒤 이를 투여함으로써, 상기 마이크로 입자의 생분해성 고분자가 체내에서 분해됨에 따라, 상기 도네페질이 지속적으로 방출되는 효과를 낼 수 있다.

- [40] 상기 마이크로 입자는 평균 직경이 30 내지 70 μm 이다. 상기 마이크로 입자의 평균 직경이 30 μm 미만인 경우에는 인체내 주입 후 대식세포에 의해 포식될 가능성이 커지며 이를 통해 유효한 약물의 방출 및 생체내 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 또한, 70 μm 초과인 경우에는 주사제 투여 시 이물감 및 통증이 증가될 수 있으며 제조된 입자의 입도분포가 커져 균일한 입도의 마이크로 입자를 제조하기 어려운 문제가 있다. 또한, 평균 직경이 30 내지 70 μm 의 균일한 마이크로 입자를 투여함으로써 체내 약물방출을 일정하게 제어하여 유효한 혈중농도를 유지하는데 도움을 줄 수 있다.
- [41] 이에, 후술할 본 발명의 제조 방법에 따라 제조함에 따라 균일한 입자 사이즈를 갖는 마이크로 입자로의 제조가 반드시 필요한 상황이다.
- [42] 종래 생분해성 고분자를 이용하여 마이크로 입자를 제조하는 방법으로 용매 증발법이 이용되었으나, 상기 용매 증발법으로 제조된 마이크로 입자는 입자의 사이즈가 20 내지 200 μm 로 입자의 평균 직경의 크기가 균일하지 않게 제조됨에 따라, 입자 간의 뭉침 현상이 발생하기 쉽고, 주사제로 투여 시, 이물감 및 통증이 증가되는 정도의 크기를 가지는 마이크로 입자가 포함됨에 따라 주사 제형으로 이용이 어렵다.
- [43] 뿐만 아니라, 입자의 평균 직경이 균일하지 않음은 약물의 방출 기간을 원하는대로 조절이 불가능함을 의미한다고 할 것이다.
- [44] 즉, 다양한 입자 크기를 가지는 마이크로 입자를 포함하는 주사제를 피하지방 및 근육조직에 투여하게 되면, 작은 입자 크기를 가지는 마이크로 입자는 단 시간에 분해되어 상기 입자내 포함된 약물이 모두 체내로 방출되게 되고, 입자의 크기가 큰 마이크로 입자는 더욱 장시간 약물을 방출하게 된다.
- [45] 이는 서방형 제형의 약물 방출 기간의 제어가 사실상 불가능함을 의미한다고 할 것이다.
- [46] 용매 증발법을 통해 제조된 마이크로 입자는 제조 방법에 의해 마이크로 입자의 정밀한 크기 조절이 불가하고, 이에 따라 실제 환자의 치료에 적합한 정도의 약물 방출 기간을 제어하기가 어려워지는 문제가 발생한다.
- [47] 바람직하게 본 발명의 마이크로 입자는 후술하는 제조 방법에 따라 제조되며, 이 때, 마이크로 채널을 이용하게 된다. 입자의 크기를 조절하기 위한 1 조건으로 마이크로 채널 단면의 폭 길이(w) 및 높이 길이(d)를 제조하고자 하는 마이크로 입자의 평균 직경과 일정한 길이 비율의 범위 내에서 조절해야 한다.
- [48] 보다 구체적으로 상기 채널 단면의 폭(w)은 마이크로 입자의 평균 직경(d')에 대해 0.7 내지 1.3의 비율 범위로, 마이크로 입자의 평균 직경(d')을 100 μm 로 제조하기 위해서는 채널 단면의 폭을 70 내지 130 μm 로 설정해야 한다.
- [49] 또한, 상기 채널 단면의 높이(d)는 마이크로 입자의 평균 직경(d')에 대해 0.7 내지 1.3의 비율 범위로, 마이크로 입자의 평균 직경(d')을 100 μm 로 제조하기 위해서는 채널 단면의 높이를 70 내지 130 μm 로 설정해야 한다.
- [50] 본 발명의 마이크로 입자를 제조하기 위해, 마이크로 채널 내로 액체 혼합물을

주입시켜야 하며, 이때, 마이크로 채널 단면의 폭(w) 및 높이(d)를 상기와 같이 조절시킴에 따라, 원하는 크기의 마이크로 입자를 제조할 수 있는 것을 특징으로 한다.

- [51] 상기 마이크로 입자는 도네페질을 1개월 동안 지속적으로 방출하여, 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료 효과를 유지할 수 있다.
- [52] 상기 생분해성 고분자는 폴리락트산, 폴리락타이드, 폴리락틱-코-글리콜산, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 예시에 국한되지 않는다.
- [53] 보다 구체적으로, 상기 마이크로 입자를 제조하는 단계는, 1) 생분해성 고분자 및 도네페질을 유기 용매에 용해시켜 제1 혼합물을 제조하는 단계; 2) 계면활성제를 물에 용해시켜 제2 혼합물을 제조하는 단계; 3) 상기 1) 단계의 제1 혼합물을 직선 방향의 마이크로 채널로 주입하여, 흐르게 하는 단계; 4) 상기 2) 단계의 제2 혼합물을 상기 3) 단계의 제1 혼합물이 직선 방향으로 흐르는 마이크로 채널과 교차점을 형성할 수 있도록 양 측면 또는 일 측면에 형성된 마이크로 채널로 주입하여 흐르게 하며, 상기 제1 혼합물의 직선 방향의 흐름과 제2 혼합물의 흐름이 교차하여, 구형의 생분해성 고분자 입자에 도네페질이 고르게 분포되어 있는 마이크로 입자를 제조하는 단계; 5) 상기 4) 단계의 교차점에서 생성된 마이크로 입자를 수집하는 단계; 6) 상기 5) 단계에서 수집된 마이크로 입자를 교반하여, 상기 마이크로 입자에 존재하는 유기 용매를 증발시켜 제거하는 단계; 및 7) 상기 6) 단계의 마이크로 입자를 세척 및 건조하는 단계를 포함할 수 있다.
- [54] 보다 구체적으로, 이때, 제1 혼합물을 직선 방향의 마이크로 채널로 주입 시, 일정한 압력 조건으로 주입하여, 일정한 유속으로 흐르게 하며, 이때의 압력 조건은 600 내지 1000mbar이며, 바람직하게는 800mbar이지만 예시에 국한되지 않는다. 또한, 제2 혼합물을 양 측면 또는 일 측면의 마이크로 채널로 주입 시, 일정한 압력 조건으로 주입하여, 일정한 유속으로 흐르게 하며, 이때의 압력 조건은 1200 내지 1600mbar이며, 바람직하게는 1400mbar이지만 예시에 국한되지 않는다.
- [55] 즉, 직선 방향의 마이크로 채널로 주입되는 제1 혼합물보다 제1 혼합물의 흐름과 교차점을 형성하는 제2 혼합물의 흐름을 더 빠른 유속으로 흐르게 하기 위해, 더 높은 압력 조건 하에서 제2 혼합물을 흐르게 한다.
- [56] 상기와 같이, 제1 혼합물 및 제2 혼합물의 유속을 다르게 하고, 제2 혼합물의 유속을 제1 혼합물의 유속보다 빠르게 함으로써, 제1 혼합물의 흐름과 제2 혼합물의 흐름이 만나는 지점에서 상대적으로 더 빠른 유속을 가지는 제2 혼합물이 제1 혼합물을 압축하게 되고, 이때 제1 혼합물 및 제2 혼합물의

반발력으로 인해 제1 혼합물 내의 생분해성 고분자 및 도네페질이 구 형상의 마이크로 입자를 생성하게 되며, 보다 구체적으로, 구형의 생분해성 고분자에 도네페질이 고르게 분포되어 있는 형태의 마이크로 입자를 형성하게 된다.

- [57] 이후, 마이크로 입자를 수집하는 단계는 제2 혼합물이 담긴 수조 내에서 마이크로 입자를 수집하여, 초기 생성된 마이크로 입자들 간의 뭉치는 현상(aggregation)을 방지한다.
- [58] 상기 마이크로 입자를 수집하는 단계는 제2 혼합물, 즉 계면활성제 및 물의 혼합 용액을 이용하는 것으로, 제2 혼합물을 제조한 이후, 일부는 마이크로 채널로 주입시키고, 다른 일부는 마이크로 입자를 수집하는 수조로 이동시켜, 수집된 마이크로 입자들간의 뭉치는 현상을 방지하는데 이용된다.
- [59] 마이크로 입자를 수집하는 단계 이후, 수조 내에서 수집된 마이크로 입자를 교반하는 단계로, 마이크로 입자를 일정한 온도 조건 및 교반 속도로 교반하여, 마이크로 입자의 표면에 존재하는 유기 용매를 증발시켜 제거한다. 이때, 교반 조건은 15 내지 20°C에서 0.5 내지 2 시간 동안 300 내지 500 rpm의 속도로 1차 교반하는 단계; 상기 1차 교반 단계 이후, 30 내지 50°C에서 2 내지 4시간 동안 500 내지 800 rpm의 속도로 2차 교반하는 단계; 및 상기 2차 교반 단계 이후, -1 내지 2°C에서 0.5 내지 1.5시간 동안 500 내지 800 rpm의 속도로 3차 교반하는 단계의 순서로 진행한다. 교반 속도는 500 내지 800 rpm이며, 바람직하게는 700 rpm이지만, 예시에 국한되지 않는다. 마이크로 입자를 교반하는 교반 속도와 온도 조건을 달리하여 교반 공정을 진행함에 따라, 마이크로 입자의 표면에 존재하는 유기 용매의 증발 속도를 조절할 수 있다. 즉, 교반 공정을 통해 마이크로 입자의 표면에 존재하는 유기 용매를 증발시켜 유해한 용매를 제거하고, 매끄러운 표면을 가지는 마이크로 입자를 제조할 수 있다.
- [60] 제1 혼합물 및 제2 혼합물이 마이크로 채널을 흐를 때의 온도 또한 15 내지 20°C이며, 바람직하게는 17°C이다. 즉, 마이크로 채널을 흐르고, 교차점을 형성하여 마이크로 입자를 생성한 이후, 수집된 마이크로 입자를 1차 교반할 때까지는 일정하게 15 내지 20°C로 저온을 유지한다. 마이크로 입자의 제조 과정에서 저온을 유지해야만, 구형의 입자를 제조 및 유지가 가능하다. 즉, 저온 조건이 아닌 경우에는 일정한 구 형상의 입자를 제조하기 어려운 문제가 발생한다.
- [61] 마지막으로 마이크로 입자를 세척 및 건조하는 단계로, 교반하여 표면의 유기 용매를 모두 제거한 마이크로 입자를 제균 여과된 정제수로 수 차례 세척하여 마이크로 입자에 잔존하는 계면활성제를 제거하고, 이후 동결 건조한다.
- [62] 상기 마이크로 입자의 제조는 웨이퍼 상에 형성된 마이크로 채널로 혼합물을 주입하여, 흐르게 함으로 제조할 수 있다.
- [63] 보다 구체적으로, 실리콘 웨이퍼에 e-beam evaporator를 이용하여 알루미늄을 증착하며, 포토리소그래피(photolithography) 기법을 이용하여 포토레지스트(photoresist)를 알루미늄 위에 패터닝한다. 이후, 포토레지스트를

마스크로 이용하여 알루미늄 식각(etching)하고, 포토레지스트를 제거한 후 알루미늄을 마스크로 하여 실리콘을 DRIE(deep ion reactive etching)로 에칭하고, 알루미늄 제거 후 웨이퍼 위에 유리를 양극 접합하여 밀봉하여, 상기의 마이크로 채널을 제조한다.

- [64] 본 발명의 유기 용매는 물과 섞이지 않는 것으로, 예를 들면, 클로로포름, 클로로에탄, 디클로로에탄, 트리클로로에탄 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 것이며, 바람직하게는 디클로로메탄이지만, 예시에 국한되는 것은 아니며, 생분해성 고분자를 용해시킬 수 있는 유기 용매로, 상기 예시에 국한되지 않고, 당업자가 쉽게 선택할 수 있는 유기 용매라면 모두 사용 가능하다고 할 것이다.
- [65] 본 발명의 계면활성제는 생분해성 고분자 용액이 안정한 에멀전 형성을 도울 수 있는 것이라면 제한 없이 사용 가능하다. 구체적으로는 비이온성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 것이며, 더욱 구체적으로 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 레시틴, 젤라틴, 폴리비닐알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 라우릴 황산 나트륨, 스테아르산 나트륨, 에스테르 아민, 리니어 디아민, 패티 아민 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 것이며, 바람직하게는 폴리비닐알코올이지만, 예시에 국한되지는 않는다.

발명의 효과

- [66] 본 발명은 도네페질을 포함하는 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 이의 제조 방법으로 매일 복용해야되는 불편을 해소하기 위해, 한번의 주사로 인해 1개월 동안 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료 효과를 유지할 수 있다.
- [67] 또한, 입자의 평균 직경을 일정한 마이크로 크기의 사이즈로 유지시켜 제조함에 따라, 환자에게 주사제로 투여 시의 이물감 및 통증을 감소시켜, 주사제로의 투여를 용이하게 할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [68] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 시간별 약물 용출량에 대한 실험 결과이다.
- [69] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 시간별 약물 용출량에 대한 실험 결과이다.
- [70] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 교반 조건별 입자 SEM 사진이다.
- [71] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 교반 조건별 입자 SEM 사진이다.
- [72] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 교반 조건별 입자 SEM 사진이다.
- [73] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 입자의 주사제로의 투여와 경구 투여 시 혈중 농도 비교 결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [74] 본 발명은 1) 생분해성 고분자 및 도네페질을 유기 용매에 용해시켜 제1 혼합물을 제조하는 단계; 2) 계면활성제를 물에 용해시켜 제2 혼합물을 제조하는 단계; 3) 상기 1) 단계의 제1 혼합물을 직선 방향의 마이크로 채널로 주입하여 흐르게 하는 단계; 4) 상기 2) 단계의 제2 혼합물을 상기 3) 단계의 제1 혼합물이 직선 방향으로 흐르는 마이크로 채널과 교차점을 형성할 수 있도록 양 측면 또는 일 측면에 형성된 마이크로 채널로 주입하여 흐르게 하며, 상기 제1 혼합물의 직선 방향의 흐름과 제2 혼합물의 흐름이 교차하여, 구형의 생분해성 고분자 입자에 도네페질이 고르게 분포되어 있는 마이크로 입자를 제조하는 단계; 5) 상기 4) 단계의 교차점에서 생성된 마이크로 입자를 수집하는 단계; 6) 상기 5) 단계에서 수집된 마이크로 입자를 교반하여, 상기 마이크로 입자 표면에 존재하는 유기 용매를 제거하는 단계; 및 7) 상기 6) 단계의 마이크로 입자를 세척 및 건조하는 단계를 포함하는 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [75] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

[76]

[77] 실시예 1

- [78] 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA) 및 도네페질 베이스를 디클로로메탄(dichloromethane)에 용해시켜 제1 혼합물을 제조하였다. 이때, 제1 혼합물 내의 폴리락타이드-코-글리콜라이드 및 도네페질 베이스의 중량 비율은 2:1이다.

- [79] 상기 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA 7502)는 락타이드 및 글리콜라이드 몰비가 75/25인 생분해성 고분자를 이용하였다.

- [80] 계면활성제인 폴리비닐알콜을 물에 혼합하여, 폴리비닐알콜을 0.25 중량% 포함하는 제2 혼합물을 제조하였다.

- [81] 상기 제1 혼합물 및 제2 혼합물을 실리콘 웨이퍼 상에 형성된 마이크로 채널에 주입하여 흐르게 하였다. 이때, 제1 혼합물 및 제2 혼합물을 일정한 유속으로 흐르게 하기 위해, 제1 혼합물은 800mbar의 압력 조건 하에서, 제2 혼합물은 1400mbar의 압력 조건 하에서 흐르게 하였다. 온도 조건은 17°C로 유지하였다.

- [82] 상기 제1 혼합물의 흐름 및 제2 혼합물의 흐름이 만나는 교차점에서 생성된 마이크로 입자를 제2 혼합물이 담긴 수조 내에서 수집하였다. 상기 수조 내에 수집된 마이크로 입자를 17°C에서 1시간 동안 400rpm의 속도로 1차 교반하고, 40°C로 온도를 상승시켜, 3시간 동안 600rpm의 속도로 2차 교반하고, 이후 0°C로

온도를 낮춰, 1시간 동안 600rpm의 속도로 3차 교반하였다.

- [83] 교반을 완료한 마이크로 입자를 제균 여과된 정제수로 수 차례 세척하고, 동결 건조하여 마이크로 입자를 제조하였다.
- [84] **실시예 2**
- [85] 폴리락타이드-코-글리콜라이드 및 도네페질 베이스의 중량 비율은 4:1로 포함한 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 제조하였다.
- [86] **실시예 3**
- [87] 폴리락타이드-코-글리콜라이드 및 도네페질 베이스의 중량 비율은 9:1로 포함한 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 제조하였다.
- [88] **실시예 4**
- [89] 폴리락타이드-코-글리콜라이드 및 도네페질 베이스의 중량 비율은 1:1로 포함한 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 제조하였다.
- [90] **실시예 5**
- [91] 상기 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA 5002)는 락타이드 및 글리콜라이드 몰비가 50/50인 생분해성 고분자를 이용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 제조하였다.
- [92] **실시예 6**
- [93] 교반 시 온도 조건을 1차 교반 시 17°C, 2차 교반 시 25°C 및 3차 교반 시 40°C로 진행한 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 제조하였다.
- [94] **실시예 7**
- [95] 교반 시 온도 조건을 1차 교반 및 2차 교반 사이에 25°C에서 1시간 동안 600rpm의 속도로 추가 교반 공정을 진행한 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 제조하였다.
- [96] **실험예 1. 시간의 흐름에 따른 도네페질 용출량 평가**
- [97] 1. 생분해성 고분자 및 약물의 함량에 따른 방출 실험(In-vitro)
- [98] 실시예 1 내지 4의 마이크로 입자 약 100 mg을 내용량 120 mL의 유리제 시험용기에 넣고 방출시험액을 100 mL를 채운다. 약물 방출에 대한 가속 실험 조건으로서 45°C 수욕조에 넣고, 진폭 4 cm 및 진탕 횟수 120회/분 왕복하여 약물 방출 실험을 진행한다. 검체 채취 시, 병을 잘 흔들어 섞은 후 1 mL를 취한다. 13,000 rpm, 3분간 원심분리 후, 상층액을 취하여 고성능 액체 크로마토그래피로 분석하였다.
- [99] 약물 방출 실험 결과는 하기 표 1 및 도 1과 같다.
- [100]

[표1]

	0(h)	0.5(h)	1(h)	2(h)	4(h)	24(h)	48(h)	72(h)
실시예 3	0	10.23	15.32	26.57	33.21	79.56	81.23	84.66
실시예 2	0	14.97	22.64	32.73	44.21	80.65	82.56	83.21
실시예 1	0	16.34	32.54	45.65	54.21	81.34	83.56	84.21
실시예 4	X							

[101] (단위 용출률 %) 실시예 4의 경우, 생분해성 고분자 및 약물을 1:1의 비율로 혼합한 것으로, 본 발명의 제조 방법에 따라 마이크로 입자 자체의 제조가 불가능을 확인하였다. 이에 시간 별 용출률을 평가하는 것이 불가능하였다.

[102] 실시예 2 및 3의 경우는 초기 약물 방출량이 너무 적어, 체내에서 도네페질이 방출됨에 따라 약효가 나타나지 않는 문제가 있다.

[103] 실시예 1의 경우, 초기에도 유효한 방출량을 나타낼 뿐 아니라, 72시간 경과한 이후에도 약물 방출정도를 확인할 수 있어, 장시간 효과가 있음을 확인할 수 있다.

[104] 2. 생분해성 고분자의 종류에 따른 따른 방출 실험(In-vitro)

[105] 실시예 1 및 5의 마이크로 입자 약 100 mg을 내용량 120 mL의 유리제 시험용기에 넣고 방출시험액을 100 mL를 채운다. 약물 방출에 대한 가속 실험 조건으로서 45°C 수욕조에 넣고, 진폭 4 cm 및 진탕 횟수 120회/분 왕복하여 약물 방출 실험을 진행한다. 검체 채취 시, 병을 잘 흔들어 섞은 후 1 mL를 취한다. 13,000 rpm, 3분간 원심분리 후, 상층액을 취하여 고성능 액체 크로마토그래피로 분석하였다.

[106] 약물 방출 실험 결과는 하기 표 2 및 도 2와 같다.

[107] [표2]

	0(h)	0.5(h)	1(h)	2(h)	4(h)	24(h)	48(h)	72(h)
실시예 1	0	11.73	18.18	26.57	36.33	75.69	84.74	85.64
실시예 5	0	18.23	45.32	67.54	75.62	81.78	83.97	84.56

[108] (단위 용출률 %)상기 실험 결과에 따르면, 고분자의 종류에 따라 약물 방출 정도가 차이남을 확인할 수 있다. 실시예 5의 경우, 초기 방출량이 높지만, 24시간이 경과하면 약물 방출 정도가 미비하여 장기 지속 제형으로 이용이

불가하다고 할 것이다.

[109] 반면, 실시예 1의 경우에는 보다 지속적인 장기 지속 제형으로의 이용이 가능하다.

[110] **실험예 2. 마이크로 입자의 성상 변화**

[111] 교반 조건에 따른 마이크로 입자의 성상 변화를 확인하기 위해, 실시예 1, 실시예 6 및 실시예 7과 같은 방식으로 제조된 마이크로 입자의 SEM 사진을 확인하였다.

[112] 실험 결과는 도 3 내지 5와 같다.

[113] 도 3은 실시예 6의 조건으로 교반을 진행한 경우로, 실시예 6과 같이 0°C 조건에서 교반을 진행하지 않는 경우에는 입자 간 뭉침 현상이 발생함을 확인하였다. 또한, 도 4는 실시예 7의 조건으로 교반을 진행한 경우로, 실시예 7과 같이 교반 시간이 증가하게 되는 경우, 입자 표면에 기공이 발생하여 표면이 고르게 형성되지 않는 문제가 있음을 확인하였다.

[114] 반면, 실시예 1의 경우에는 도 5와 같이, 고른 입자 직경을 가진 마이크로 입자의 제조뿐 아니라, 표면이 고르게 형성되고, 입자간 뭉침 현상이 발생하지 않는 마이크로 입자로의 제조가 가능하다.

[115] **실험예 3. 혈중 농도 비교 결과**

[116] 실시예 1로 제조된 마이크로 입자를 장기지속형 주사 제형으로 제조하고, 이를 비글견에 투여하고 혈액시료를 채취하여 시간의 경과에 따른 혈중 도네페질의 농도를 측정하였다. 비교를 위하여, 도네페질 경구제제를 투여한 이후, 혈중 농도를 측정하였다.

[117] 실험 결과는 도 6과 같다.

[118] 도네페질을 비글견에 경구 투여하는 경우에는 신장 배설 및 체내 대사효소의 영향으로 반감기가 매우 짧아 혈중농도 지속 시간이 하루 정도로 매우 짧은 것을 확인하였고 이에 반복 투여 시에도 약물 지속효과가 나타나지 않음을 확인하였으나, 실시예 1의 경우에는 1회 주사로 일정한 혈중 농도를 장기간 나타냄을 확인하였다.

[119] 이상에서 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 발명의 권리범위에 속하는 것이다.

산업상 이용가능성

[120] 본 발명은 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 도네페질이 고르게 분포한 마이크로 입자를 균일한 입자 크기로 제조할 수 있는 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법 및 이의 제조 방법으로 제조된 조성물에 관한

것이다.

[121]

청구범위

- [청구항 1] 1) 생분해성 고분자 및 도네페질을 유기 용매에 용해시켜 제1 혼합물을 제조하는 단계;
 2) 계면활성제를 물에 용해시켜 제2 혼합물을 제조하는 단계;
 3) 상기 1) 단계의 제1 혼합물을 직선 방향의 마이크로 채널로 주입하여 흐르게 하는 단계;
 4) 상기 2) 단계의 제2 혼합물을 상기 3) 단계의 제1 혼합물이 직선 방향으로 흐르는 마이크로 채널과 교차점을 형성할 수 있도록 양 측면 또는 일 측면에 형성된 마이크로 채널로 주입하여 흐르게 하며, 상기 제1 혼합물의 직선 방향의 흐름과 제2 혼합물의 흐름이 교차하여, 구형의 생분해성 고분자 입자에 도네페질이 고르게 분포되어 있는 마이크로 입자를 제조하는 단계;
 5) 상기 4) 단계의 교차점에서 생성된 마이크로 입자를 수집하는 단계;
 6) 상기 5) 단계에서 수집된 마이크로 입자를 교반하여, 상기 마이크로 입자 표면에 존재하는 유기 용매를 제거하는 단계; 및
 7) 상기 6) 단계의 마이크로 입자를 세척 및 건조하는 단계를 포함하는 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서,
 상기 도네페질은 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 포함되는
 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
 상기 마이크로 입자는 평균 직경이 30 내지 70 μm 인
 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
 상기 마이크로 입자는 도네페질을 1개월 동안 지속적으로 방출하여, 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료 효과를 유지하는
 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
 상기 생분해성 고분자는 폴리락트산, 폴리락타이드,
 폴리락틱-코-글리콜산, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA),
 폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르,
 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리카프로락톤,
 폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는
 인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,

상기 마이크로 입자는 마이크로 입자를 제조하기 위해 마이크로 채널을 이용하며,

상기 채널 단면의 폭(w)은 마이크로 입자의 평균 직경(d')에 대해 0.7 내지 1.3의 비율 범위인

인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법.

[청구항 7]

제1항에 있어서,

상기 마이크로 입자는 마이크로 입자를 제조하기 위해 마이크로 채널을 이용하며,

상기 채널 단면의 높이(d)는 마이크로 입자의 평균 직경(d')에 대해 0.7 내지 1.3의 비율 범위인

인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법.

[청구항 8]

제1항에 있어서,

상기 인지 장애 관련 질병은 치매, 알츠하이머병, 건망증 또는 파킨슨병인

인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법.

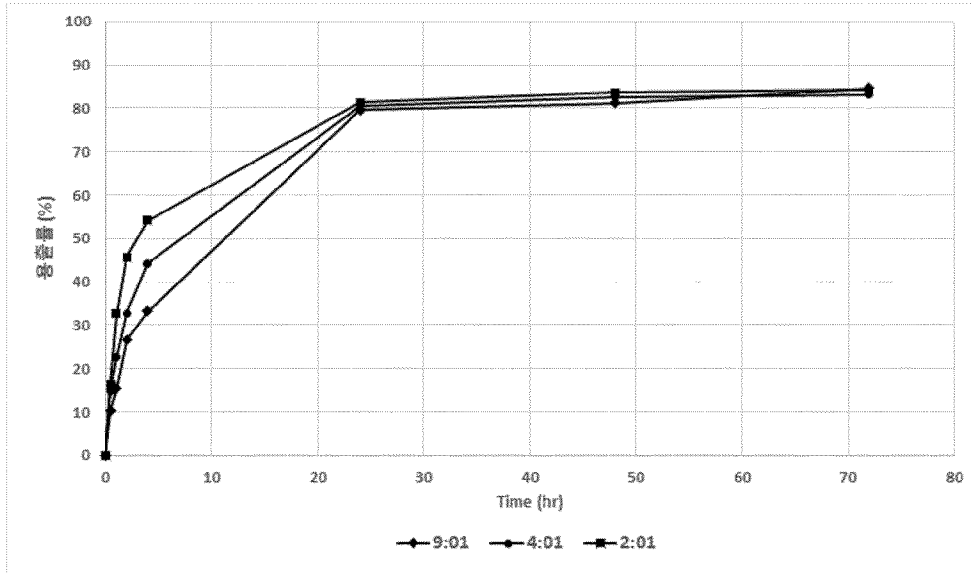
[청구항 9]

도네페질 및 생분해성 고분자를 포함하는 마이크로 입자를 포함하며, 상기 마이크로 입자는 구형의 생분해성 고분자에 도네페질이 고르게 분포되어 있는 형태이며,

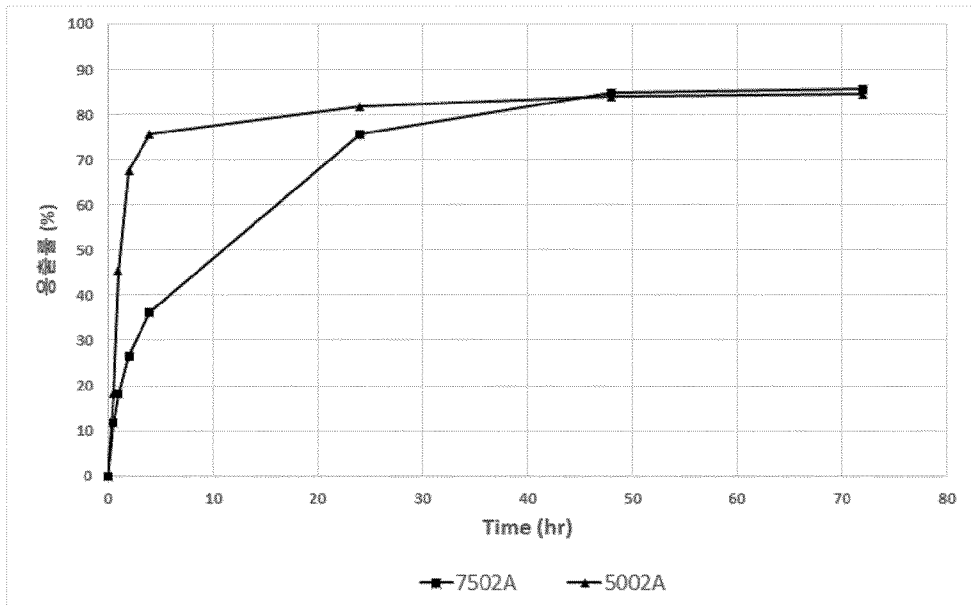
상기 마이크로 입자는 제1항에 따른 제조 방법에 의해 균일한 입자 크기로 제조되는

인지 장애 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

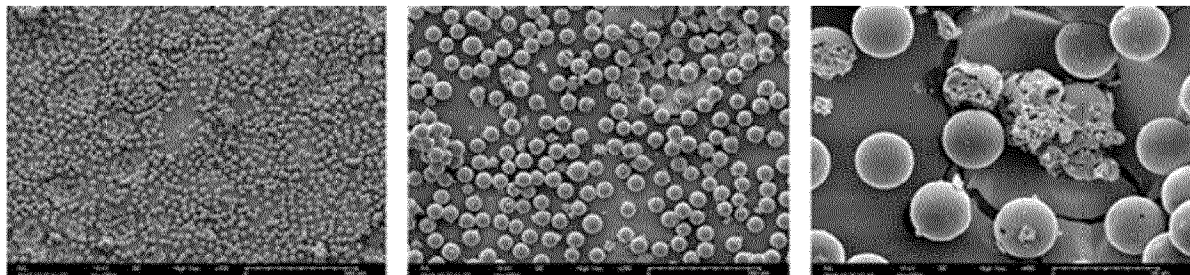
[도1]



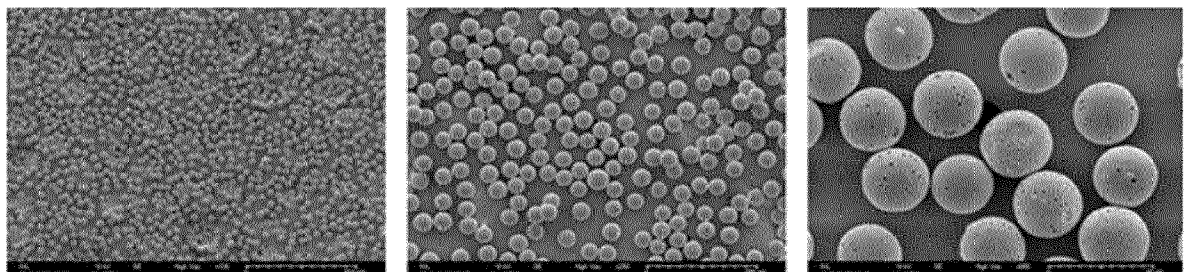
[도2]



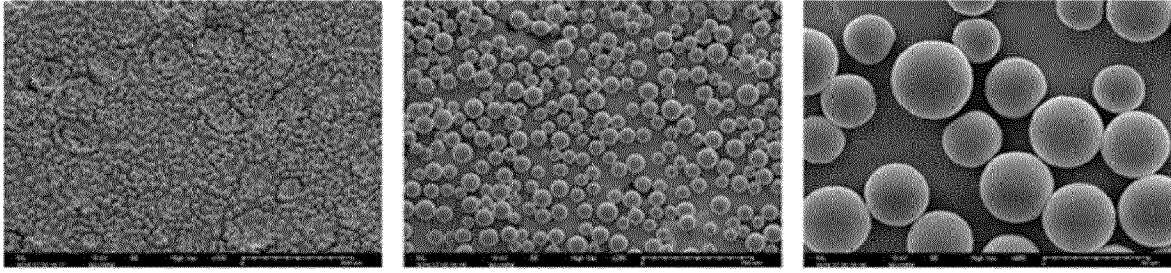
[도3]



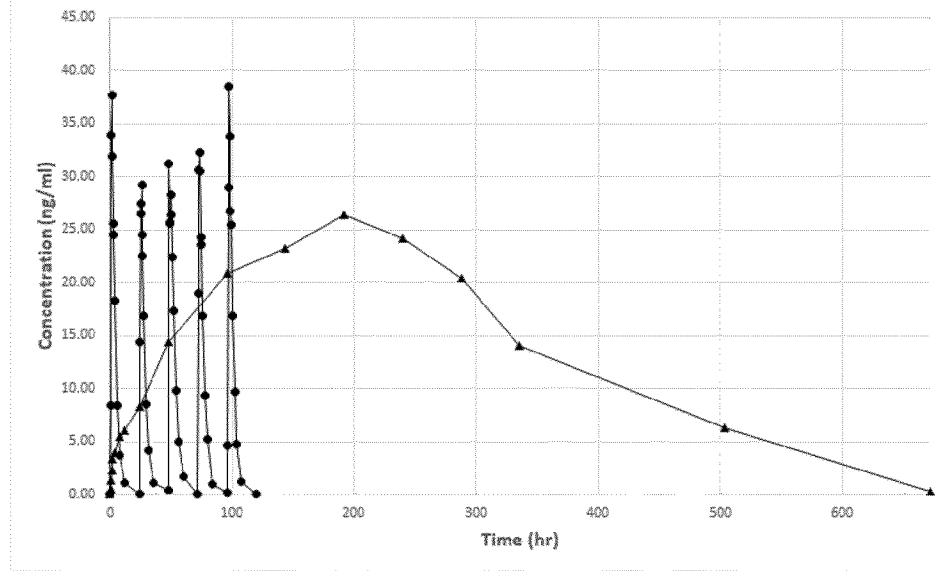
[도4]



[도5]



[도6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/003158

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/14(2006.01)i, A61K 9/16(2006.01)i, A61K 31/13(2006.01)i, A61K 31/445(2006.01)i, A61P 25/28(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 9/14; A61K 31/4965; A61K 31/5375; A61K 31/56; A61K 31/64; A61K 39/395; A61K 9/70; A61L 27/14; A61M 37/00; A61P 25/28; B01J 13/14; A61K 9/16; A61K 31/13; A61K 31/445

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: cognitive disorder, dementia, biodegradable polymer, donepezil

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-2017-0009700 A (INVENTAGE LAB INC. et al.) 25 January 2017 See claims 1, 8, 10, 11; paragraphs [0058], [0074].	1-9
Y	KR 10-2016-0111039 A (GENENTECH, INC.) 23 September 2016 See claims 1, 58; paragraphs [0236]-[0237].	1-9
A	KR 10-1472916 B1 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 16 December 2014 See the entire document.	1-9
A	KR 10-0599350 B1 (SANOFI-AVENTIS) 12 July 2006 See the entire document.	1-9
A	CN 106422045 A (TECHNICAL INST PHYSICS & CHEMISTRY CAS) 22 February 2017 See the entire document.	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 JUNE 2019 (10.06.2019)

Date of mailing of the international search report

10 JUNE 2019 (10.06.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/003158

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2017-0009700 A	25/01/2017	KR 10-1726559 B1	26/04/2017
		WO 2017-014431 A1	26/01/2017
KR 10-2016-0111039 A	23/09/2016	AR 099311 A1	13/07/2016
		AU 2015-213741 A1	25/08/2016
		AU 2015-214058 A1	11/08/2016
		BR 112016018170 A2	20/02/2018
		BR 112016018205 A2	10/10/2017
		BR 112016018205 A8	17/04/2018
		CA 2938466 A1	13/08/2015
		CA 2938731 A1	13/08/2015
		CL 2016001979 A1	10/02/2017
		CL 2017002781 A1	13/04/2018
		CN 106163548 A	23/11/2016
		CN 106456729 A	22/02/2017
		EP 3102230 A1	14/12/2016
		EP 3102231 A1	14/12/2016
		HK 1231401 A1	22/12/2017
		JP 2017-507130 A	16/03/2017
		JP 2017-511793 A	27/04/2017
		KR 10-2016-0113722 A	30/09/2016
		MX 2016010173 A	13/10/2016
		MX 2016010237 A	27/04/2017
		RU 2016132162 A	14/03/2018
		RU 2016132162 A3	20/11/2018
		RU 2016136081 A	13/03/2018
		RU 2016136081 A3	28/09/2018
		SG 10201901076 A	28/03/2019
		SG 11201606316 A	30/08/2016
		SG 11201606490 A	29/09/2016
		TW 201613636 A	16/04/2016
		TW 201613637 A	16/04/2016
		US 2015-0246963 A1	03/09/2015
		US 2017-198030 A1	13/07/2017
		US 2017-369559 A9	28/12/2017
		WO 2015-120233 A1	13/08/2015
WO 2015-120280 A1	13/08/2015		
KR 10-1472916 B1	16/12/2014	CN 105338984 A	17/02/2016
		CN 105338984 B	17/04/2018
		EP 3013346 A1	04/05/2016
		JP 2016-523901 A	12/08/2016
		JP 6134064 B2	24/05/2017
		US 2015-0005306 A1	01/01/2015
		US 9527824 B2	27/12/2016
WO 2014-209033 A1	31/12/2014		
KR 10-0599350 B1	12/07/2006	AR 013750 A1	10/01/2001
		AU 1160999 A	07/06/1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/003158

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		AU 743228 B2	24/01/2002
		BG 104428 A	31/08/2001
		BG 64819 B1	31/05/2006
		BR 9814035 A	26/09/2000
		CA 2309966 A1	27/05/1999
		CN 1243540 C	01/03/2006
		CN 1285742 A	28/02/2001
		CO 4980891 A1	27/11/2000
		DZ 2649 A1	28/12/2004
		EA 003255 B1	27/02/2003
		EA 200000412 A1	25/12/2000
		EE 04235 B1	16/02/2004
		EE 200000290 A	15/06/2001
		EP 1030671 A1	30/08/2000
		FR 2771006 A1	21/05/1999
		FR 2771006 B1	01/12/2000
		FR 2771007 A1	21/05/1999
		FR 2771007 B1	01/12/2000
		GT 199800181 A	03/05/2000
		HU 0100098 A2	30/07/2001
		HU 0100098 A3	28/12/2001
		ID 24933 A	31/08/2000
		IL 136122 A	05/07/2006
		IS 5482 A	09/05/2000
		JP 2001-523642 A	27/11/2001
		MY 120461 A	31/10/2005
		NO 20002450 L	14/07/2000
		NZ 504420 A	29/08/2003
		OA 11464 A	18/11/2003
		PL 194597 B1	29/06/2007
		PL 340500 A1	12/02/2001
		SA 1508 B1	04/11/2006
		SK 286040 B6	07/01/2008
		SK 7112000 A3	09/10/2000
		TR 200001262 T2	22/01/2001
		TW 585766 B	01/05/2004
		UA 65593 C2	16/10/2000
		US 2003-0092737 A1	15/05/2003
		US 2005-0148614 A1	07/07/2005
		UY 25247 A1	31/05/2001
		WO 99-25363 A1	27/05/1999
		ZA 9809955 B	06/05/1999
CN106422045 A	22/02/2017	None	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
A61K 9/14(2006.01)i, A61K 9/16(2006.01)i, A61K 31/13(2006.01)i, A61K 31/445(2006.01)i, A61P 25/28(2006.01)j

B. 조사된 분야
 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
 A61K 9/14; A61K 31/4965; A61K 31/5375; A61K 31/56; A61K 31/64; A61K 39/395; A61K 9/70; A61L 27/14; A61M 37/00; A61P 25/28; B01J 13/14; A61K 9/16; A61K 31/13; A61K 31/445

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: 인지 장애, 치매, 생분해성 고분자, 도넬페질

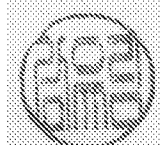
C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-2017-0009700 A ((주)인벤터지랩 등) 2017.01.25 청구항 1, 8, 10, 11; 단락 [0058], [0074] 참조.	1-9
Y	KR 10-2016-0111039 A (제넨테크, 인크.) 2016.09.23 청구항 1, 58; 단락 [0236]-[0237] 참조.	1-9
A	KR 10-1472916 B1 (한국과학기술연구원) 2014.12.16 전체 문헌 참조.	1-9
A	KR 10-0599350 B1 (사노피-아벤티스) 2006.07.12 전체 문헌 참조.	1-9
A	CN 106422045 A (TECHNICAL INST PHYSICS & CHEMISTRY CAS) 2017.02.22 전체 문헌 참조.	1-9

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
 “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 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2019년 06월 10일 (10.06.2019)	국제조사보고서 발송일 2019년 06월 10일 (10.06.2019)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 감유림 전화번호 +82-42-481-3516	
---	------------------------------------	---

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2017-0009700 A	2017/01/25	KR 10-1726559 B1 WO 2017-014431 A1	2017/04/26 2017/01/26
KR 10-2016-0111039 A	2016/09/23	AR 099311 A1 AU 2015-213741 A1 AU 2015-214058 A1 BR 112016018170 A2 BR 112016018205 A2 BR 112016018205 A8 CA 2938466 A1 CA 2938731 A1 CL 2016001979 A1 CL 2017002781 A1 CN 106163548 A CN 106456729 A EP 3102230 A1 EP 3102231 A1 HK 1231401 A1 JP 2017-507130 A JP 2017-511793 A KR 10-2016-0113722 A MX 2016010173 A MX 2016010237 A RU 2016132162 A RU 2016132162 A3 RU 2016136081 A RU 2016136081 A3 SG 10201901076 A SG 11201606316 A SG 11201606490 A TW 201613636 A TW 201613637 A US 2015-0246963 A1 US 2017-198030 A1 US 2017-369559 A9 WO 2015-120233 A1 WO 2015-120280 A1	2016/07/13 2016/08/25 2016/08/11 2018/02/20 2017/10/10 2018/04/17 2015/08/13 2015/08/13 2017/02/10 2018/04/13 2016/11/23 2017/02/22 2016/12/14 2016/12/14 2017/12/22 2017/03/16 2017/04/27 2016/09/30 2016/10/13 2017/04/27 2018/03/14 2018/11/20 2018/03/13 2018/09/28 2019/03/28 2016/08/30 2016/09/29 2016/04/16 2016/04/16 2015/09/03 2017/07/13 2017/12/28 2015/08/13 2015/08/13
KR 10-1472916 B1	2014/12/16	CN 105338984 A CN 105338984 B EP 3013346 A1 JP 2016-523901 A JP 6134064 B2 US 2015-0005306 A1 US 9527824 B2 WO 2014-209033 A1	2016/02/17 2018/04/17 2016/05/04 2016/08/12 2017/05/24 2015/01/01 2016/12/27 2014/12/31
KR 10-0599350 B1	2006/07/12	AR 013750 A1 AU 1160999 A	2001/01/10 1999/06/07

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		AU 743228 B2	2002/01/24
		BG 104428 A	2001/08/31
		BG 64819 B1	2006/05/31
		BR 9814035 A	2000/09/26
		CA 2309966 A1	1999/05/27
		CN 1243540 C	2006/03/01
		CN 1285742 A	2001/02/28
		CO 4980891 A1	2000/11/27
		DZ 2649 A1	2004/12/28
		EA 003255 B1	2003/02/27
		EA 200000412 A1	2000/12/25
		EE 04235 B1	2004/02/16
		EE 200000290 A	2001/06/15
		EP 1030671 A1	2000/08/30
		FR 2771006 A1	1999/05/21
		FR 2771006 B1	2000/12/01
		FR 2771007 A1	1999/05/21
		FR 2771007 B1	2000/12/01
		GT 199800181 A	2000/05/03
		HU 0100098 A2	2001/07/30
		HU 0100098 A3	2001/12/28
		ID 24933 A	2000/08/31
		IL 136122 A	2006/07/05
		IS 5482 A	2000/05/09
		JP 2001-523642 A	2001/11/27
		MY 120461 A	2005/10/31
		NO 20002450 L	2000/07/14
		NZ 504420 A	2003/08/29
		OA 11464 A	2003/11/18
		PL 194597 B1	2007/06/29
		PL 340500 A1	2001/02/12
		SA 1508 B1	2006/11/04
		SK 286040 B6	2008/01/07
		SK 7112000 A3	2000/10/09
		TR 200001262 T2	2001/01/22
		TW 585766 B	2004/05/01
		UA 65593 C2	2000/10/16
		US 2003-0092737 A1	2003/05/15
		US 2005-0148614 A1	2005/07/07
		UY 25247 A1	2001/05/31
		WO 99-25363 A1	1999/05/27
		ZA 9809955 B	1999/05/06
CN106422045 A	2017/02/22	없음	