(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017 년 3 월 2 일 (02.03.2017)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2017/034363 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 38/36 (2006.01) *A61K 31/167* (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01) *A61K 47/30* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2016/009492

(22) 국제출원일: 2016 년 8 월 26 일 (26.08.2016)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2015-0120789 2015 년 8 월 27 일 (27.08.2015) KR

(71) 출원인: **고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION)** [KR/KR]; 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(72) 발명자; 겸
(71) 출원인 : **김현구 (KIM, Hyun Koo)** [KR/KR]; 06579 서울시 서초구 반포대로 39 길 63-8, A-402, Seoul (KR).

(72) 발명자: **최영빈 (CHOY, Young Bin)**; 06000 서울시 강남구 압구정로 113, 23 동 201 호, Seoul (KR). **김세나 (KIM, Se Na)**; 21955 인천시 연수구 비류대로 92, Incheon (KR). **최병헌 (CHOI, Byeong Hyeon)**; 08529 서울시 금천구 남부순환로 112 길 1-12, 803 호, Seoul (KR).

(74) 대리인: **정은열 (JUNG, Eun Youl)**; 06025 서울시 강남구 논현로 154 길 16 삼륭빌딩 5 층(정앤김 특허법률사무소), Seoul (KR).

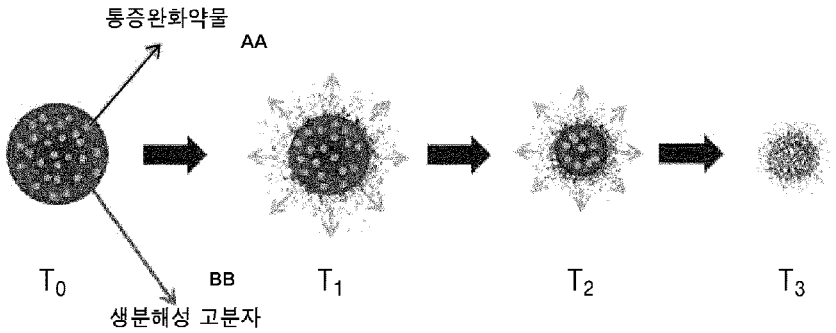
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA,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

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,

[다음 쪽 계속]

(54) **Title**: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR EXTENDED RELEASE OF PAIN RELIEF DRUG, AND ADMINISTERING APPARATUS FOR ADMINISTERING SAME

(54) **발명의 명칭** : 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물 및 그 투여를 위한 투여 장치



(57) **Abstract**: The present invention relates to a pharmaceutical composition for the extended release of a pain relief drug, and an administering device for administering the same, more specifically, to a pharmaceutical composition for the extended release of a pain relief drug, and an administering device for administering the same, the composition comprising: a first composition containing a fibrinogen coagulation promoting factor; and a second composition containing a fibrinogen solution, wherein at least one of the first composition and the second composition comprises a pain relief drug supported on a biodegradable polymer. According to the present invention, the pharmaceutical composition can be directly injection-delivered before suturing a surgical site during operation in a surgical operation, can be fixed to the surgical site, and allows a drug to be delivered, at the fixed location, to a pain site for a long time. In addition, according to the present invention, the pharmaceutical composition can radically extend the lasting period of the efficacy of a drug injected once, and thus the present invention can increase the compliance of a patient and also ultimately achieve an effect of saving drug costs. Furthermore, various types of water-soluble or oil-soluble drugs can be introduced into the pharmaceutical composition according to the present invention, and thus an extended release drug preparation of various uses such as an anti-inflammatory agent, an anticancer drug and a hormone drug, in addition to a use of inhibiting pain, can be developed.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2017/034363 A1

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 제 21 조(3))

본 발명은 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물 및 그 투여를 위한 투여 장치에 관한 것으로서, 더욱 구체적으로는, 피브리노겐 응고 촉진 인자를 포함하는 제 1 조성물; 및 피브리노겐 용액을 포함하는 제 2 조성물을 포함하되, 상기 제 1 조성물 및 상기 제 2 조성물 중 적어도 하나의 조성물에는 생분해성 고분자에 담지된 통증완화약물이 포함되는, 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물 및 그 투여를 위한 투여 장치에 관한 것이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 외과적 수술에 있어 수술 과정 중 수술 부위의 봉합 전에 직접 주입 전달이 가능할 뿐만 아니라, 수술 부위에 고정이 가능하고, 또한 고정된 위치에서 통증 부위에 장기간의 약물전달을 가능하게 한다. 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 1 회 주입에 따른 약효 유지 기간을 극단적으로 연장시킬 수 있는 바, 환자의 순응도를 높일 뿐만 아니라, 궁극적으로 약제비 절감의 효과를 거둘 수도 있다. 더 나아가, 본 발명에 따른 약학적 조성물에는 수용성 또는 지용성의 다양한 약물종을 도입할 수 있으므로, 통증 억제 용도로서 뿐만 아니라, 항염증제, 항암제, 호르몬 제제 등과 같은 다양한 용도의 서방형 약물 제제를 개발하는 것이 가능하다.

명세서

발명의 명칭: 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물 및 그 투여를 위한 투여 장치

기술분야

[1] 본 발명은 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물 및 그 투여를 위한 투여 장치에 관한 것이다.

배경기술

[2] 폐암 수술 등의 외과적 수술 후에 환자는 수술 부위의 신경계에 심한 통증이 지속되며, 수술로 인한 통증이 완화된 이후에도 장기간에 걸친 만성 통증이 지속적으로 유지되는 경향이 있다. 이에, 수술 후의 급성 통증에 대한 처치로는 진통제가 지속적으로 방출되는 약물 저장 장치를 외과적 시술을 통하여 부착함으로써 환자의 통증을 경감시켜 주는 방안이 널리 사용되고 있다. 그러나, 이러한 장치의 경우 외부에 약물 저장 장치가 있어 환자의 활동에 있어 제약이 있을 뿐만 아니라, 추가 감염의 위험 또한 존재한다는 문제점이 있다. 또한, 급성 통증의 완화를 위한 처치가 끝난 이후에는 해당 약물 저장 장치를 제거한 후에 환자가 퇴원하게 되지만, 퇴원 이후에도 환자가 큰 고통을 느끼는 것으로 보고되고 있다. 따라서, 퇴원 이후에도 장기적인 통증을 호소하는 환자를 위해서, 진통제를 처방하는 등의 후속 조치를 취하고 있으나, 이는 약물 오남용의 문제를 야기하고, 더 나아가, 통증의 지속기간이 환자에 따라서는 수 개월 동안 지속되는 점을 감안할 때, 약물에 대한 감수성이 낮아지는 등 환자의 인체에 부작용을 발생시킬 소지가 있다.

[3] 한편, 급성 통증 완화를 위한 약물 주입 장치 이외에도, 환자의 국부 통증을 억제하기 위해서 1회성 통증억제 약물을 주사하는 방법도 있으며, 이는 그 약효 발생이 신속하다는 특징으로 인해서 의료용으로 널리 사용되어 오고 있다. 그러나, 이러한 1회성 통증억제 약물의 체내 약효 유지 기간은 단지 2 시간 ~ 9 시간에 불과하며, 따라서 장기적 통증억제 효과를 기대할 수가 없다는 문제점이 있다. 이에, 장기적으로 약효가 지속되는 새로운 통증 치료제에 대한 개발 요구가 대두되고 있다.

[4] 통증 완화 또는 마취 조성물과 관련하여, 대한민국 공개특허공보 제2013-0136595호에서는 SAIB와 같은 당 에스테르를 포함하는 지속적인 국소 마취제 조성물을 개시하고 있으며, 이는 비중합체성 담체 물질 및 마취제 성분을 함유하는 마취 조성물로서, 초기에 과다한 약물 방출 없이 지속적인 국소 마취를 가능하게 하는 조성물에 관한 것이다. 또한, 대한민국 공개특허공보 제1998-0020587호에서는 서방성 국소마취제 및 그 제조방법을 개시하고 있으며, 이는 국소마취제 25 내지 75 중량%와 생분해성 고분자 25 내지 75 중량%로 구성되는 주성분에 대해서 덱사메타손이 첨가된 것을 특징으로 하는 서방성

국소마취제에 관한 것이다.

[5] 그러나, 종래 보고된 통증 완화 또는 마취 조성물의 경우, 그 지속 시간이 길지 않고, 따라서 극심한 장기간의 통증을 수반하는 외과적 수술 후 치유 과정에 적용하기에 적합하지 않으며, 통증을 유발하는 수술 부위 또는 상처 부위에 직접 적용되는 제형이 아닌 관계로 신속하고 효과적인 통증 완화 효과를 유도해내기가 용이하지 않다는 문제점이 있다.

[6] 특허문헌 1. 대한민국 공개특허공보 제2013-0136595호

[7] 특허문헌 2. 대한민국 공개특허공보 제1998-0020587호

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[8] 따라서, 본 발명에서는 상기 종래 기술의 문제점을 해결하고자, 통증 완화를 위한 약물의 전달에 있어서 기존 약물 치료 방식의 짧은 약효 유지 기간을 극복할 수 있고, 환자의 환부에 직접 장기간의 약물 전달을 가능케 한, 통증 완화 약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물을 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

[9] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위해서,

[10] 피브리노겐 응고 촉진 인자를 포함하는 제1 조성물; 및

[11] 피브리노겐 용액을 포함하는 제2 조성물

[12] 을 포함하되, 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물 중 적어도 하나의 조성물에는 생분해성 고분자에 담지된 통증완화약물이 포함되는, 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[13] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 생분해성 고분자는 폴리(락틱-co-글리콜릭산) (PLGA), 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(카프로락톤), 폴리(락틱산), 폴리에스테르, 폴리(글리콜산), 폴리(히드록시알카노에이트), 폴리(3-히드록시부티레이트), 그 공중합체 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

[14] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 통증완화약물은 부피바카인, 리도카인, 테트라카인, 에피네프린, 아세틸살리실산, 파라세타몰, 모르핀, 페티딘 (pethidine), 날록손 (naloxone) 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

[15] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 피브리노겐 응고 촉진 인자는 트롬빈, 혈액응고촉진효소 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

[16] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 제1 조성물 또는 상기 제2 조성물은 추가적으로 상기 통증완화약물을 더 포함할 수도 있다.

[17] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 통증완화약물은 상기 생분해성 고분자 100 중량부를 기준으로 1 중량부 내지 40 중량부의 함량으로 담지될 수 있다.

[18] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 제2 조성물은 상기 제1 조성물 100 중량부를 기준으로 70 중량부 내지 130 중량부의 함량으로 포함될 수 있다.

[19] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 통증완화약물은 상기 제1 조성물 또는 제2 조성물 100 중량부를 기준으로 5 중량부 내지 50 중량부의 함량으로 포함될 수 있다.

[20] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 약학적 조성물은 환자의 통증 부위에 적용되기 이전에는 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물이 각각 분리수용되며, 적용시에 상기 환자의 통증 부위에 동시 적용되어 혼합될 수 있다.

[21] 한편, 본 발명은 상기 본 발명에 따른 약학적 조성물을 투여하기 위한 투여 장치를 제공하며, 본 발명에 따른 투여 장치는,

[22] 제1 조성물을 수용하는 제1 수용부;

[23] 제2 조성물을 수용하는 제2 수용부;

[24] 상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부 각각의 일 말단에 설치되고, 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물을 각각 상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부로부터 동시에 압출하기 위한 가압 수단;

[25] 상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부로부터 동시 압출된 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물을 혼합하는 혼합관; 및

[26] 상기 혼합관으로부터 이송된 혼합 조성물을 환자의 통증 부위에 투여하기 위한 투여부를 포함한다.

발명의 효과

[27] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 외과적 수술에 있어 수술 과정 중 수술 부위의 봉합 전에 직접 주입 전달이 가능할 뿐만 아니라, 수술 부위에 고정이 가능하고, 또한 고정된 위치에서 통증 부위에 장기간의 약물전달을 가능하게 한다. 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 1회 주입에 따른 약효 유지 기간을 극단적으로 연장시킬 수 있는 바, 환자의 순응도를 높일 뿐만 아니라, 궁극적으로 약제비 절감의 효과를 거둘 수도 있다. 더 나아가, 본 발명에 따른 약학적 조성물에는 수용성 또는 지용성의 다양한 약물종을 도입할 수 있으므로, 통증 억제 용도로서 뿐만 아니라, 항염증제, 항암제, 호르몬 제제 등과 같은 다양한 용도의 서방형 약물 제제를 개발하는 것이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[28] 도 1a는 생분해성 고분자에 담지된 통증완화약물이 시간이 지나면서 생분해성 고분자가 분해됨에 따라서 생분해성 고분자-통증완화약물 복합체로부터 방출되는 과정을 개략적으로 도시한 도면이고, 도 1b는 마이크로 입자로부터의 1차적 약물방출 및 피브린 클롯으로부터의 2차적 약물방출에 의해서 약물방출 지연효과가 달성되는 과정을 개략적으로 도시한 도면이다.

[29] 도 2는 본 발명에 따른 투여 장치에 대한 개략적인 도면이다.

[30] 도 3a 내지 3c는 본 발명에 따른 조성물 제조에 있어서, 부피바카인이 담지된

생분해성 고분자로 이루어진 마이크로 입자에 대한 SEM 사진 (3a 및 3b) 및 리도카인이 담지된 생분해성 고분자로 이루어진 마이크로 입자에 대한 SEM 사진 (3c)을 도시한 도면이다.

[31] 도 4a 및 4b는 본 발명에 따른 조성물 제조에 있어서, 부피바카인이 담지된 생분해성 고분자로 이루어진 마이크로 입자의 약물방출 특성 (4a) 및 리도카인이 담지된 생분해성 고분자로 이루어진 마이크로 입자의 약물방출 특성 (4b)을 도시한 그래프이다.

[32] 도 5a 및 5b는 본 발명에 따른 조성물 제조에 있어서, 부피바카인이 담지된 생분해성 고분자로 이루어진 마이크로 입자를 포함하는 약학적 조성물의 약물방출 특성 (5a) 및 리도카인이 담지된 생분해성 고분자로 이루어진 마이크로 입자를 포함하는 약학적 조성물의 약물방출 특성 (5b)을 도시한 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[33] 이하, 도면 및 실시예를 참조하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 한다.

[34] 본 발명은 생분해성 고분자에 통증완화약물을 담지시켜서 환자의 통증 부위에서 안정적으로 통증완화약물이 방출되도록 하되, 장기간에 걸친 지속적 약물 방출이 가능하도록 하기 위해서 생분해성 고분자, 통증완화약물, 피브리노겐 및 피브리노겐 응고 촉진 인자 사이의 상호작용을 활용한다.

[35] 따라서, 본 발명에서는,

[36] 피브리노겐 응고 촉진 인자를 포함하는 제1 조성물; 및

[37] 피브리노겐 용액을 포함하는 제2 조성물

[38] 을 포함하되, 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물 중 적어도 하나의 조성물에는 생분해성 고분자에 담지된 통증완화약물이 포함되는, 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[39] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 환자의 통증 부위에 적용되기 이전에는 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물이 각각 분리수용되며, 적용시에 환자의 통증 부위에 동시 투여되어 혼합된다. 이는, 제1 조성물 중에 포함된 피브리노겐 응고 촉진 인자와 제2 조성물 중에 포함된 피브리노겐 용액이 서로 혼합되는 경우, 피브린 단백질을 형성하여 응고되는 바, 본 발명에 따른 조성물의 응고는 환자의 통증 부위에 적용되기 이전에 개시되어서는 아니 되기 때문이다. 따라서, 환자의 통증 부위에 적용되기 이전에는 별도의 수용기에 분리수용되던 제1 조성물 중의 피브리노겐 응고 촉진 인자와, 제2 조성물 중의 피브리노겐은 환자의 통증 부위에 적용된 이후에는 서로 혼합되어 피브린 단백질로의 응고가 개시된다. 한편, 상기 피브리노겐 응고 촉진 인자로는 트롬빈, 다양한 혈액응고촉진효소 (hemocoagulase) 또는 그 혼합물을 예로 들 수 있다.

[40] 본 발명의 약학적 조성물 중 상기 생분해성 고분자는 폴리(락틱-co-글리콜릭산) (PLGA), 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(카프로락톤), 폴리(락틱산), 폴리에스테르, 폴리(글리콜산),

폴리(히드록시알카노에이트), 폴리(3-히드록시부티레이트), 그 공중합체 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있으며, 이에 담지되는 통증완화약물은 부피바카인, 리도카인, 테트라카인, 에피네프린, 아세틸살리실산, 파라세타몰, 모르핀, 페티딘 (pethidine), 날록손 (naloxone) 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다. 특히, 생분해성 고분자로서 PLGA를 사용하는 경우, PLGA는 친수성 성분과 소수성 성분이 함께 존재하는 형태의 고분자이기 때문에, 담지하고자 하는 약물이 친수성 또는 소수성인지 여부에 관계없이 효과적으로 통증완화약물을 담지할 수 있다는 장점이 있다.

[41] 본 발명에서는 상기와 같이 통증완화약물이 일차적으로 생분해성 고분자에 담지됨으로써 1차적 약물 서방출 효과를 거둘 수 있게 된다. 도 1a에는 생분해성 고분자에 담지된 통증완화약물이 시간이 지나면서 생분해성 고분자가 분해됨에 따라서 생분해성 고분자-통증완화약물 복합체로부터 방출되는 과정을 개략적으로 도시하였으며, 도 1a를 참조하면, T_0 시점으로부터 T_3 시점까지 시간이 경과함에 따라서 생분해성 고분자는 분해되어 직경이 작아지고, 이에 따라 생분해성 고분자-통증완화약물 복합체 내부에 포획되어 있던 통증완화약물이 서서히 방출되게 된다. 더 나아가, 도 1b에 도시된 바와 같이, 본 발명에 따른 복합체에서, 통증완화약물은 마이크로 크기의 입자에서 1차적으로 방출되며, 이와 같이 1차적 약물 방출이 이루어진 이후에는 피브린 응고체가 2차적으로 작용하여 급격한 약물 방출을 막는 차폐막의 역할을 하게 되고, 결과적으로 더욱 향상된 약물방출 지연효과를 달성할 수 있게 된다.

[42] 상기 생분해성 고분자-통증완화약물 복합체는, 생분해성 고분자와 담지되는 통증완화약물을 메틸렌 클로라이드와 같은 유기 용매에 동시에 용해시킨 다음, 소정량의 계면활성제가 용해된 수용액과 혼합 및 교반하고, 이어서 유기 용매 성분의 증발 및 생성된 마이크로 크기의 복합체를 원심분리에 의해서 분리함으로써 제조할 수 있다. 이때, 생분해성 고분자에 담지되는 통증완화약물의 함량은 환자의 통증완화 정도에 영향을 미칠 뿐만 아니라, 약물의 서방출에도 영향을 미치는 바, 본 발명에 있어서, 상기 통증완화약물은 상기 생분해성 고분자 100 중량부를 기준으로 1 중량부 내지 40 중량부의 함량으로 담지되는 것이 바람직하다. 상기 통증완화약물의 함량이 1 중량부 미만인 경우에는 충분한 통증완화 효과를 거둘 수 없다는 문제점이 있고, 40 중량부를 초과하는 경우에는 충분한 서방출 효과를 거둘 수 없다는 문제점이 있다.

[43] 이러한 통증완화약물은 본 발명에 따른 약학적 조성물의 용도에 따라서, 생분해성 고분자에 담지되는 통증완화약물 이외에도 추가적인 함량으로 더 함유될 수도 있다. 즉, 생분해성 고분자에 담지된 통증완화약물은 생분해성 고분자-통증완화약물 복합체의 형태로 존재하여 상기 생분해성 고분자의 경시적인 분해와 함께 서서히 방출되지만, 추가적으로 함유된 통증완화약물의 경우, 이는 초기의 큰 통증을 신속히 완화시킬 수 있는 작용을 한다. 따라서,

환자의 통증 정도 및 이에 대한 치료 계획에 따라서 추가적으로 통증완화약물을 더 포함시킬 수도 있다. 이때, 추가적인 통증완화약물의 함량은 상기 제1 조성물 또는 제2 조성물 100 중량부를 기준으로 5 중량부 내지 50 중량부일 수 있다.

[44] 더 나아가, 본 발명에 따른 약학적 조성물의 2차적 약물 서방출 효과는 제1 조성물 중에 포함된 피브리노겐 응고 촉진 인자와 제2 조성물 중에 포함된 피브리노겐 용액이 혼합 투여에 의해서 반응하여 피브린이 형성됨으로써 거둘 수 있다. 즉, 환자의 상처 부위에 투여시 상기 제1 조성물과 제2 조성물은 혼합되며, 이에 의해서 피브리노겐 응고 촉진 인자와 피브리노겐 용액이 반응하여 피브린 섬유소를 형성하게 되고, 형성된 피브린은 조성물 중에 포함된 통증완화약물의 방출을 더욱 늦추는 효과를 발휘하게 된다. 따라서, 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 생분해성 고분자-통증완화약물 복합체에 의한 1차적 약물 서방출 효과에 더해서, 피브린에 의한 2차적 약물 서방출 효과를 거둘 수 있기 때문에, 더욱 효과적으로 통증완화약물의 장기간 방출을 가능하게 한다.

[45] 한편, 상기 제1 조성물과 제2 조성물의 상대적인 함량 역시 약물방출 프로파일 등의 특성에 영향을 미치게 되며, 바람직하게는, 상기 제2 조성물은 상기 제1 조성물 100 중량부를 기준으로 70 중량부 내지 130 중량부의 함량으로 포함될 수 있는 바, 상기 제2 조성물의 함량이 70 중량부 미만인 경우에는 상대적으로 많은 트롬빈의 작용에 의해서 피브린 응고체가 빠르게 응고하게 되고, 이는 주사기 주입부의 연결 부분에서 혼합물이 환부에 도입되기도 전에 응집을 야기하게 되므로 주사기 주입부가 막힐 수 있는 문제점이 있고, 130 중량부를 초과하는 경우에는 혼입 과정의 피브리노겐 대비 트롬빈의 함량이 너무 적어서 응고시간 지연 및 불완전한 피브린 응고체 형성에 따른 약물 서방출 효과 감소를 초래할 수 있다는 문제점이 있다.

[46] 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 환자의 체중, 연령, 통증 정도 등에 따라서 적당한 함량으로 투여될 수 있는 바, 예를 들어 환자의 통증 부위에 환자 체중 대비 약학적 조성물에 함유된 통증완화약물 (예를 들어, 부피바카인)을 기준으로 2 mg/kg 이하의 투여량으로 적용될 수 있다.

[47] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 전술한 바와 같이, 환자의 통증 부위에 적용되기 이전에는 제1 조성물 및 제2 조성물이 각각 분리수용되며, 적용시에 환자의 통증 부위에 동시 투여되어 혼합되어야 하는 바, 이를 위해서 특별히 제작된 투여 장치가 사용된다. 따라서, 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 장치는,

[48] 제1 조성물을 수용하는 제1 수용부;

[49] 제2 조성물을 수용하는 제2 수용부;

[50] 상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부 각각의 일 말단에 설치되고, 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물을 각각 상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부로부터 동시에 압출하기 위한 가압 수단;

[51] 상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부로부터 동시 압출된 상기 제1 조성물 및

상기 제2 조성물을 혼합하는 혼합관; 및

[52] 상기 혼합관으로부터 이송된 혼합 조성물을 환자의 통증 부위에 투여하기 위한 투여부를 포함한다.

[53] 도 2에는 본 발명에 따른 투여 장치에 대한 개략도를 도시하였으며, 도 2를 참조하면, 본 발명에 따른 투여 장치는 제1 조성물을 수용하는 제1 수용부 (210) 및 제2 조성물을 수용하는 제2 수용부 (220)를 포함하며, 상기 제1 및 제2 수용부 (210, 220)의 일 말단에는 각 수용부 내에 수용된 조성물들을 가압하여 압출시키기 위한 가압 수단 (230)이 구비된다. 환자의 상처 부위에 투여시 상기 가압 수단 (230)을 누르게 되면 상기 제1 및 제2 수용부 (210, 220)에 수용된 제1 및 제2 조성물이 수용부의 배출구 방향으로 압출되며, 배출구에는 상기 제1 및 제2 조성물을 혼합하기 위한 혼합관 (240)이 연결되어 있다. 이어서, 상기 혼합관 (240)에서 혼합된 조성물은 주사 바늘 등과 같은 투여부 (250)를 통해서 환자의 상처 부위에 투여되며, 투여 이후에는 상기 제1 조성물 중의 피브리노겐 응고 촉진 인자와 상기 제2 조성물 중의 피브리노겐 용액이 반응하여 피브린을 형성하게 된다.

발명의 실시를 위한 형태

[54] 이하, 실시예를 통해서 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 하되, 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[55] **실시예**

[56] 생분해성 고분자-통증완화약물 복합체의 제조

[57] 생체적합성 고분자인 폴리(락틱-co-글리콜릭산) (PLGA) 500 mg과, 상기 생체적합성 고분자에 담지되는 통증완화약물인 부피바카인 300 mg을 메틸렌 클로라이드 (MC) 12 g에 동시 용해시킨 후, 용해된 용액을 폴리비닐알코올 (PVA) 1 g을 용해시킨 100 g의 탈이온수에 혼합하고 400 rpm의 속도로 1 시간 동안 교반하였다. 이때, 교반과 동시에 진공 펌프를 사용하여 PLGA 용해에 사용한 MC를 증발시켰다. 교반이 종료된 후에 생성된 마이크로 입자를 250 ㎛ 직경의 일정한 세공을 갖는 필터를 사용하여 분리한 다음, 원심분리 과정을 거쳐서 수득하였다. 수득한 마이크로 입자는 PVA를 제거하기 위해서 탈이온수로 4회 내지 5회 세척하였으며, 다시 원심분리기를 사용하여 수득하는 과정을 반복하였다. 최종적으로 동결건조기를 사용하여 잔류 수분을 완전히 제거함으로써 건조 상태의 분말을 570 mg 제조하였다.

[58] 한편, PLGA 및 부피바카인의 첨가량을 달리 해주고, 공정 조건을 달리해 줌으로써 하기 표 1에서와 같이 1 mg 마이크로 입자 당 부피바카인의 함량이 상이한 8 종의 마이크로 입자들을 제조하였다.

[59] [표1]

순번	PLGA 조성 (PLA:PGA)	부피바카인/PLGA (mg/mg)	부피바카인 함량(㎍/ 1 mg 마이크로 입자)
1	50:50	10/500	12.4
2	50:50	20/500	36.3
3	50:50	50/500	110.9
4	50:50	100/500	183.6
5	50:50	200/500	270.1
6	50:50	300/500	351.2
7	50:50	400/500	-

[60] 상기 표 1에서 부피바카인의 함량은 제작된 약물담지 마이크로입자 10 mg을 DMF 1 ml에 용해시키고, 이를 UV-Vis 스펙트로스코피를 사용하여 부피바카인 272 nm의 흡광 영역에서 흡광도를 측정함으로써 정량 분석하였다.

[61] 표 1을 참조하면 5번 조건의 마이크로 입자가 가장 우수한 부피바카인 함량을 나타내는 것을 알 수 있으며, 약물 도입량이 과다한 경우, MC 내 약물 용해가 불가능하여 마이크로 입자로의 제작이 불가능하였다. 도 3a 및 3b에는 상기 표 1 중 5번 마이크로 입자에 대한 SEM 사진을 도시하였다.

[62] 한편, 통증완화약물로서 리도카인을 사용한 점을 제외하고는, 상기 방법과 동일하게 리도카인이 담지된 마이크로 입자 역시 제조하였으며, 도 3c에는 리도카인이 담지된 마이크로 입자에 대한 SEM 사진을 도시하였다.

[63] 표 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 생분해성 고분자 중량 대비 통증완화약물의 함량을 달리하며 최종 생성물의 약물 도입량이 각기 다른 다양한 마이크로 입자를 제조하였으며, 이렇게 제조된 다양한 마이크로 입자들은 환부의 크기 및 상태, 또한 목적 전달량에 따라서 선택적으로 활용될 수 있다.

[64] 마이크로 입자의 시간에 따른 인 비트로 약물 방출 특성

[65] 상기 제조된 마이크로 입자 중, 표 1의 5번 마이크로 입자의 시간에 따른 약물 방출 특성을 HPLC (High-performance liquid chromatography)에 의해서 분석하였다. 상기 제조된 부피바카인 담지 마이크로 입자 20 mg을 PBS (pH 7.4) 완충용액 5 ml에 혼합하고, 정해진 시간마다 용액 1 ml를 취한 다음, 새로운 PBS 완충용액을 다시 1 ml 채워 넣었다. 상기 정해진 시간에 수득한 1 ml의 PBS 내에 방출된 약물의 양을 HPLC (이동상, ACN:pH 2.5 완충용액 = 15:85)를 사용하여 주입 부피 20 ㎕로 데이터를 취득 및 산출하였으며, 그 결과를 도 4a에 도시하였다. 또한, 마찬가지로 상기 제조된 리도카인을 포함하는 마이크로 입자에 대한 약물 방출 특성도 분석하였으며, 그 결과를 도 4b에 도시하였다. 도 4a 및 4b를 참조하면, 상기 마이크로 입자들은 약 20일까지의 장기간에 걸쳐서

부피바카인 및 리도카인을 서서히 방출함을 알 수 있다.

[66] 주사제형의 준비 및 본 발명에 따른 조성물의 시간에 따른 인 비트로 약물 방출 특성

[67] 상기에서 제조한 표 1의 5번 조건의 마이크로 입자 20 mg과 트롬빈 2.28 mg을 Na-시트레이트, NaCl 용액 0.3 ml 중에 균일하게 혼합한 제1 조성물 용액을 준비하였다. 또한, 피브리노겐 27 mg을 인간 팩터 XIII, 인간 알부민, 아르기닌 HCl, 이소류신, Na-시트레이트, NaCl 용액 0.3 ml 중에 균일하게 혼합한 제2 조성물 용액을 준비하였다. 상기 제1 조성물 및 제2 조성물을 각각 다른 주사기에 주입한 다음, 도 2에 도시된 바와 같은 two-syringe clip에 장착하였다. 각각 장착된 주사기들을 동시에 가압 압출시킴으로써 말단 혼합관에서 상기 제1 조성물 및 제2 조성물이 혼합되도록 하였으며, 혼합과 동시에 환자의 환부에 적용하였다. 환부 적용 수 초 이내에 피브린 클롯 (fibrin clot)이 형성됨을 확인할 수 있었다.

[68] 상기 주사제형의 시간에 따른 약물 방출 특성을 pH 7.4 PBS 완충용액 하 인 비트로 약물방출 실험을 통하여 정해진 스케쥴에 맞추어 수득한 후 이를 HPLC를 이용하여 분석하였으며, 그 결과를 도 5a에 도시하였다. 구체적으로는, 약물이 담지된 마이크로 입자와 함께 형성된 피브린 응고체를 5 ml의 pH 7.4 PBS 완충용액에 담그고, 이를 37 ℃의 항온 인큐베이터에 넣은 후, 약물방출 샘플을 얻기 위하여 정해진 스케쥴에 맞추어 1 ml의 pH 7.4 PBS 완충용액을 채취하고 새로운 1 ml의 pH 7.4 PBS 완충용액을 채워 넣었다. 수득한 날짜별 샘플은 HPLC를 이용하여 정량분석하여 측정하였다. 도 5a를 참조하면, 본 발명에 따른 조성물의 약물 서방출 능력은 약 35일까지 연장됨을 알 수 있다.

[69] 마찬가지 방법에 의해서 리도카인이 담지된 마이크로 입자를 포함하는 조성물에 대해서도 약물 서방출 특성을 분석하였으며, 그 결과를 도 5b에 도시하였다. 도 5b에서도 마찬가지로, 약물 서방출 능력은 30일 이상 지속된다는 사실을 알 수 있다.

[70] 한편, 제1 조성물과 제2 조성물의 함량비를 달리해가며 다양한 조성물을 제조하였는 바, 구체적으로 하기 표 2에서 볼 수 있는 바와 같이 다양한 제1 조성물 대 제2 조성물의 함량비를 갖는 조성물들을 제조하였다:

[71] [표2]

순번	제1 조성물 (트롬빈 용액) mg	제 2 조성물 (피브리노겐 용액) mg	마이크로입자 로딩양 mg	제1조성물 대비 제2 조성물 비율 (%)	피브린 응집체응고여부 평가
1	200	120	20	60	주입기내부응고
2	200	140	20	70	정상
3	200	160	20	80	정상
4	200	180	20	90	정상
5	200	200	20	100	정상
6	200	220	20	110	정상
7	200	240	20	120	정상
8	200	260	20	130	정상
9	200	280	20	140	응고지연

[72] 상기 표 2를 참조하면, 제2 조성물의 함량이 제1 조성물 100 중량부를 기준으로 70 중량부 내지 130 중량부 범위 내에 속하는 2번 내지 8번 샘플들의 경우, 정상적인 피브린 응집체가 형성되었으나, 이러한 범위 미만인 1번 샘플의 경우, 트롬빈 함량이 과다한 관계로 피브린 응고체가 너무 빠르게 생성되어 주입기 내부에서 응고되는 결과를 초래하고, 반대로 상기 범위를 초과하는 9번 샘플의 경우, 트롬빈 함량이 상대적으로 너무 적어서 응고시간이 지연되는 것을 알 수 있다.

[73] 통증완화약물이 추가적으로 포함된 조성물 제조

[74] 급성 통증 완화를 위한 조성물로서, 피브리노겐 용액을 포함하는 제2 조성물 중에 추가적으로 부피바카인이 포함된 조성물을 제조하였다. 이때, 제2 조성물과 제1 조성물은 1:1의 비율로 고정하였으며, 통증완화약물이 담지된 마이크로 입자의 경우, 입자 내 통증완화약물의 함량은 마이크로 입자 1 mg 당 270 ㎍으로 하였고, 마이크로 입자의 함량은 40 mg으로 고정한 조건에서 제2 조성물 중에 추가로 포함되는 부피바카인의 함량을 변화시켜 가면서, 그에 따른 약물 방출 특성을 평가하였다. 이때, 추가적으로 포함되는 부피바카인의 함량이 과다한 경우 피브린 응고체의 형성이 저해되었으며, 하기 표 3을 참조하면, 추가적인 부피바카인의 함량이 제2 조성물 100 중량부를 기준으로 50 중량부를 초과하는 5번 샘플의 경우 피브린 응고체가 형성되지 않았다.

[75] [표3]

순번	마이크로입자 중량 (mg)	추가 혼입된 부피바카인 중량 (mg)	제1조성물 중량 (mg)	제2조성물 중량 (mg)	피브린 응고체 형성여부	day 7 기준 약물방출량 평가
1	40	10	200	200	가능	72.18%
2	40	20	200	200	가능	76.32%
3	40	50	200	200	가능	81.36%
4	40	100	200	200	가능	83.64%
5	40	150	200	200	응고불가	-

[76]

청구범위

[청구항 1] 피브리노겐 응고 촉진 인자를 포함하는 제1 조성물; 및
피브리노겐 용액을 포함하는 제2 조성물
을 포함하되, 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물 중 적어도 하나의 조성물에는 생분해성 고분자에 담지된 통증완화약물이 포함되는, 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 생분해성 고분자는 폴리(락틱-co-글리콜릭산) (PLGA), 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(카프로락톤), 폴리(락틱산), 폴리에스테르, 폴리(글리콜산), 폴리(히드록시알카노에이트), 폴리(3-히드록시부티레이트), 그 공중합체 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 통증완화약물은 부피바카인, 리도카인, 테트라카인, 에피네프린, 아세틸살리실산, 파라세타몰, 모르핀, 페티딘 (pethidine), 날록손 (naloxone) 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 피브리노겐 응고 촉진 인자는 트롬빈, 혈액응고촉진효소 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

[청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 제1 조성물 또는 상기 제2 조성물은 추가적으로 상기 통증완화약물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

[청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 통증완화약물은 상기 생분해성 고분자 100 중량부를 기준으로 1 중량부 내지 40 중량부의 함량으로 담지되는 것을 특징으로 하는 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

[청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 제2 조성물은 상기 제1 조성물 100 중량부를 기준으로 70 중량부 내지 130 중량부의 함량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

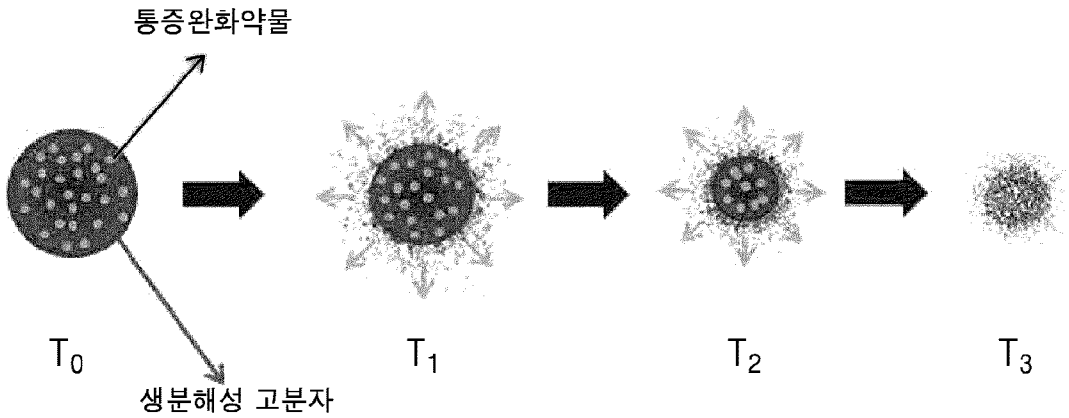
[청구항 8] 제5항에 있어서, 상기 통증완화약물은 상기 제1 조성물 또는 상기 제2 조성물 100 중량부를 기준으로 5 중량부 내지 50 중량부의 함량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

[청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 환자의 통증 부위에 적용되기 이전에는 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물이 각각 분리수용되며, 적용시에 상기 환자의 통증 부위에 동시 적용되어 혼합되는 것을 특징으로 하는 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

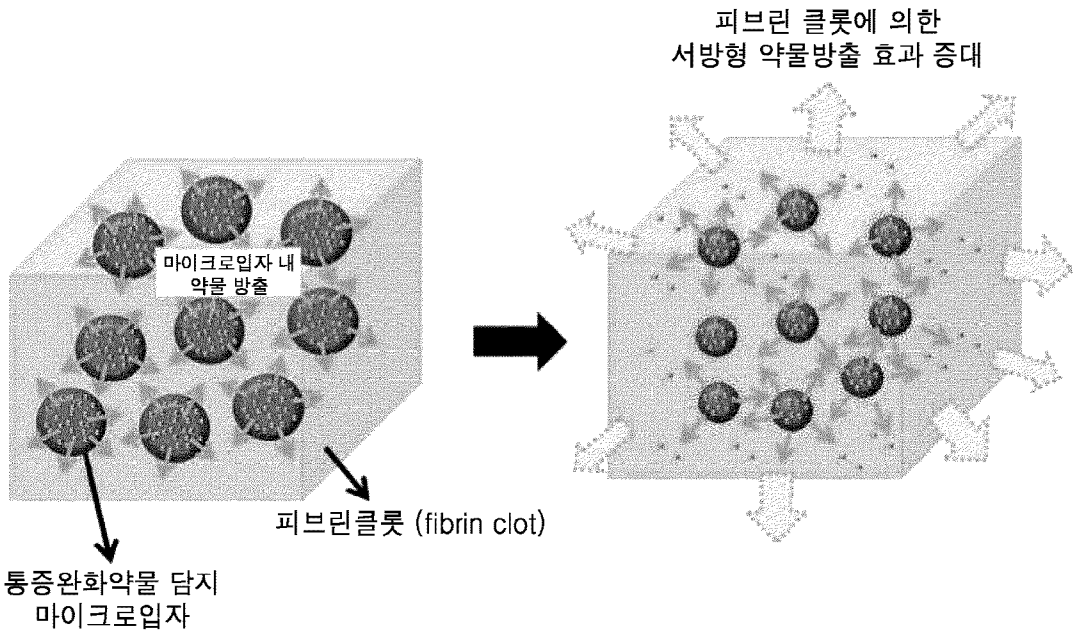
[청구항 10] 제1 조성물을 수용하는 제1 수용부;

제2 조성물을 수용하는 제2 수용부;
상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부 각각의 일 말단에 설치되고, 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물을 각각 상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부로부터 동시에 압출하기 위한 가압 수단;
상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부로부터 동시 압출된 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물을 혼합하는 혼합관; 및
상기 혼합관으로부터 이송된 혼합 조성물을 환자의 통증 부위에 투여하기 위한 투여부를 포함하는, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 투여 장치.

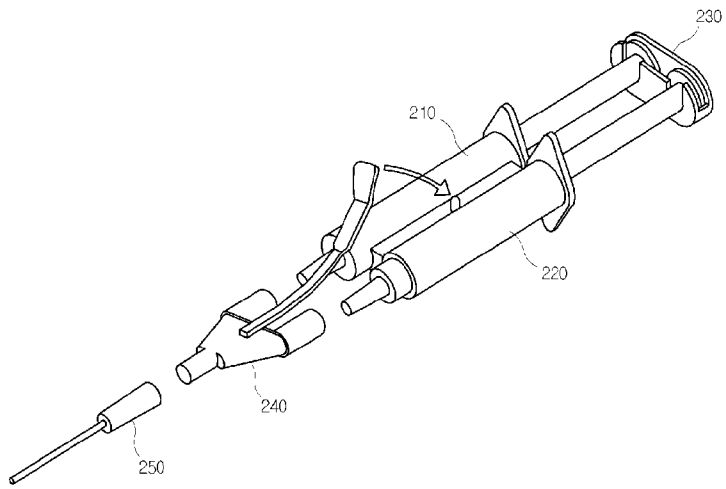
[도1a]


통증완화약물
T0
T1
T2
T3
생분해성 고분자

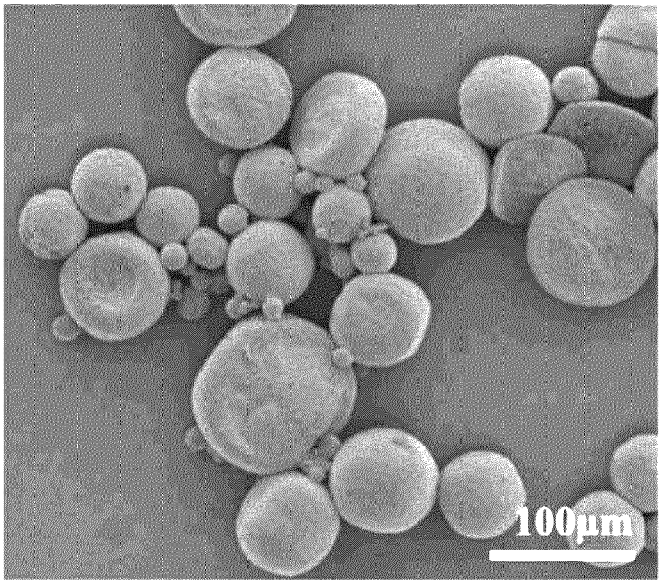
[도1b]


피브린 클롯에 의한
서방형 약물방출 효과 증대
마이크로입자 내
약물 방출
피브린클롯 (fibrin clot)
통증완화약물 담지
마이크로입자

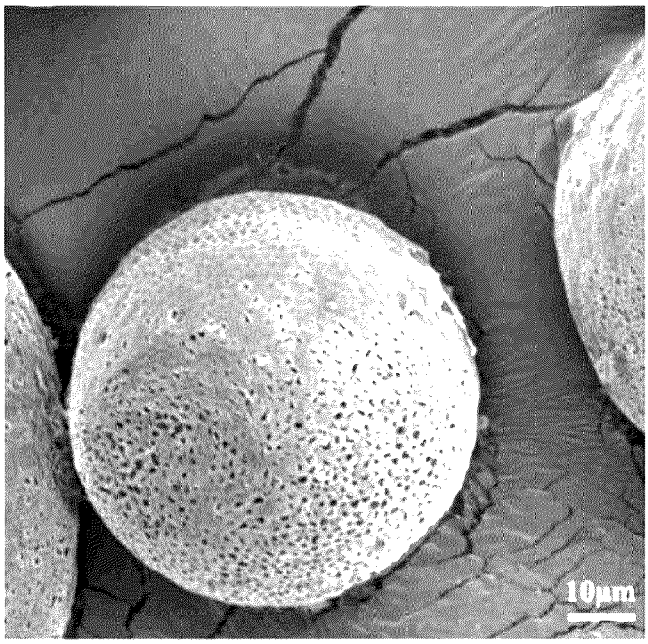
[도2]


230
210
220
240
250

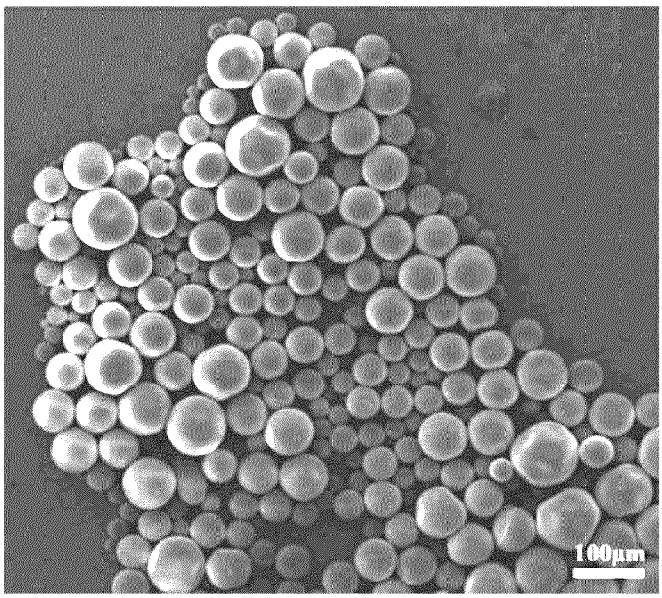
[도3a]



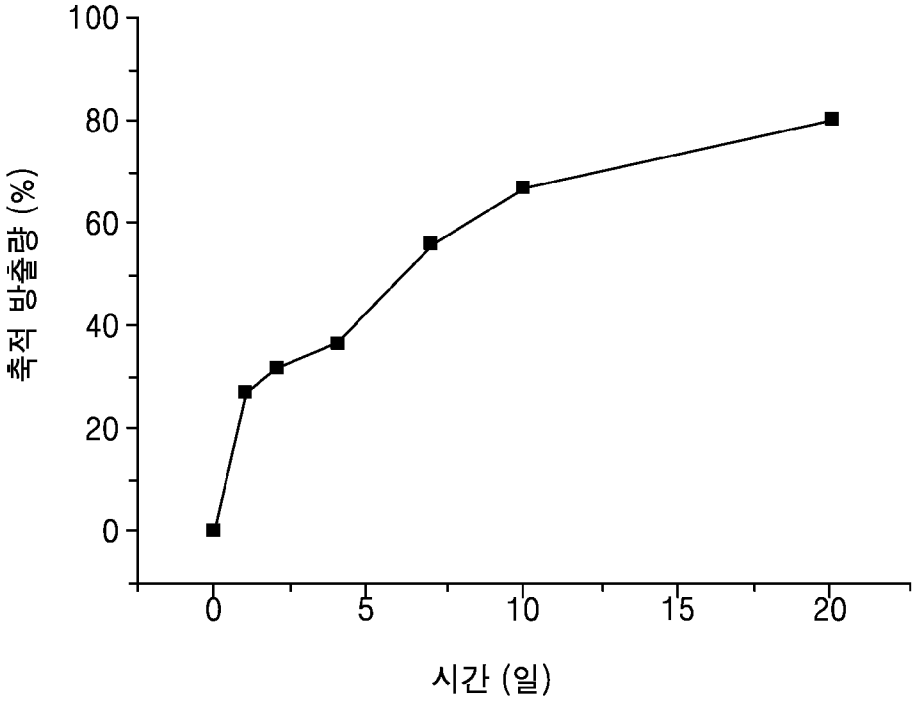
[도3b]



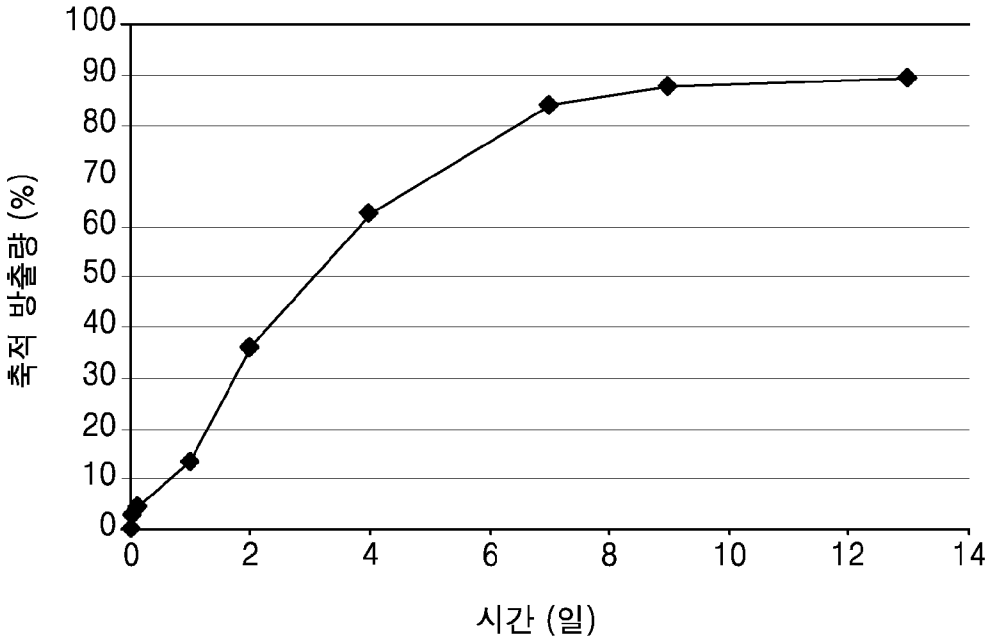
[도3c]



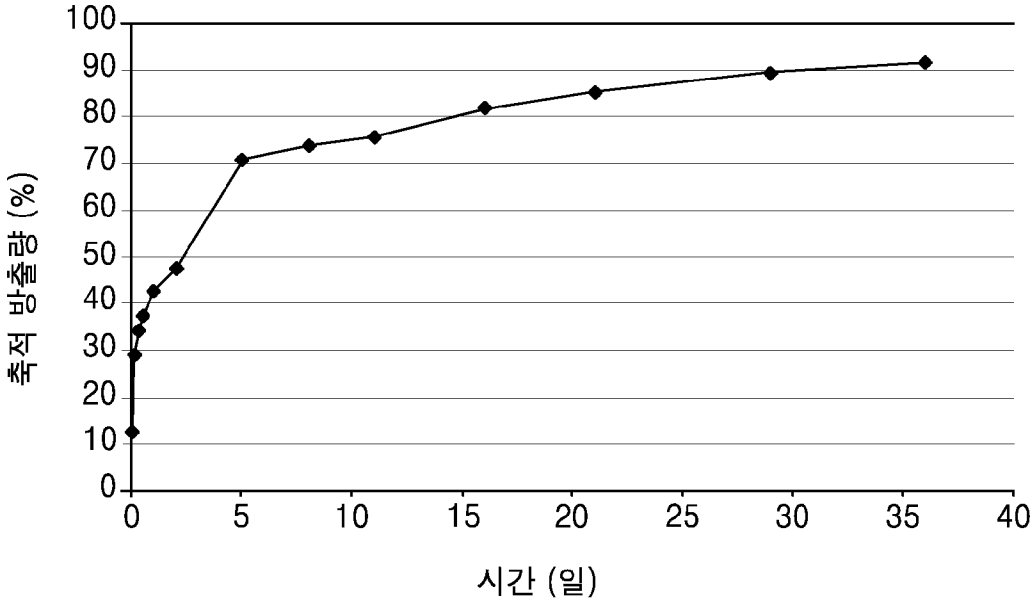
[도4a]


100
80
60
40
20
0
축적 방출량 (%)
0
5
10
15
20
시간 (일)

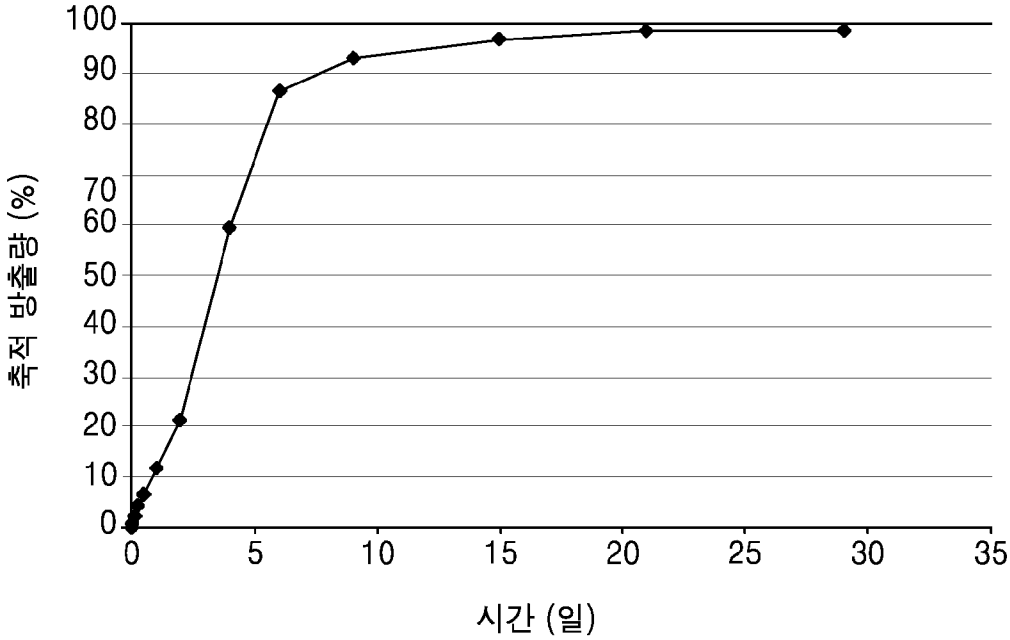
[도4b]


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
축적 방출량 (%)
0
2
4
6
8
10
12
14
시간 (일)

[도5a]


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
축적 방출량 (%)
시간 (일)

[도5b]


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
35
축적 방출량 (%)
시간 (일)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2016/009492

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 38/36(2006.01)i, A61K 38/48(2006.01)i, A61K 31/445(2006.01)i, A61K 31/167(2006.01)i, A61K 47/30(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 38/36; A61F 2/00; A61M 11/06; A61L 15/00; A61K 31/56; A61K 9/16; A61K 9/70; A61L 27/38; A61L 15/32; B05B 7/04; A61K 38/48; A61K 31/445; A61K 31/167; A61K 47/30

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: thrombin, fibrinogen, pain relief medicine, biodegradable polymer, injection device

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009-0324678 A1 (THORNE et al.) 31 December 2009 See abstract; paragraphs [0043]-[0143]; claims 1-55; figure 1.	1-10
X	KR 10-2014-0041709 A (PROFIBRIX B.V.) 04 April 2014 See abstract; paragraphs [0041], [0057], [0152]; claims 1-11.	1-9
X	KR 10-0367190 B1 (AVENTIS BEHRING GMBH.) 19 February 2003 See abstract; claims 1-9; figure 1.	10
A	KR 10-2003-0027904 A (BIOSYNTECH CANADA INC.) 07 April 2003 See the entire document.	1-10
A	KR 10-2005-0100626 A (JURIDICAL FOUNDATION THE CHEMO-SERO-THERAPEUTIC RESEARCH INSTITUTE) 19 October 2005 See the entire document.	1-10

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 NOVEMBER 2016 (24.11.2016)	**25 NOVEMBER 2016 (25.11.2016)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2016/009492

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2009-0324678 A1	31/12/2009	CA 2637886 A1	09/08/2007
		CA 2697260 A1	26/02/2009
		CN 101048189 A	03/10/2007
		CN 101048190 A	03/10/2007
		CN 101052426 A	10/10/2007
		CN 101400325 A	01/04/2009
		EP 1804894 A2	11/07/2007
		EP 1804895 A2	11/07/2007
		EP 1812086 A2	01/08/2007
		EP 1981567 A2	22/10/2008
		EP 2114489 A1	11/11/2009
		EP 2194928 A1	16/06/2010
		JP 2008-518675 A	05/06/2008
		JP 2008-518676 A	05/06/2008
		JP 2008-518944 A	05/06/2008
		JP 2009-538635 A	12/11/2009
		KR 10-2007-0072584 A	04/07/2007
		KR 10-2007-0085360 A	27/08/2007
		KR 10-2007-0085361 A	27/08/2007
		US 2006-0095016 A1	04/05/2006
		US 2006-0095075 A1	04/05/2006
		US 2006-0106364 A1	18/05/2006
		US 2007-0191781 A1	16/08/2007
		US 2007-0213660 A1	13/09/2007
		US 2007-0286881 A1	13/12/2007
		US 2008-0060970 A1	13/03/2008
		US 2008-0103564 A1	01/05/2008
		US 2008-0206298 A1	28/08/2008
		US 2009-0054994 A1	26/02/2009
		US 2009-0181092 A1	16/07/2009
		US 2009-0181093 A1	16/07/2009
		US 2009-0181892 A1	16/07/2009
		US 2010-0137816 A1	03/06/2010
		US 2010-0143327 A1	10/06/2010
		US 2010-0233148 A1	16/09/2010
		US 7597687 B2	06/10/2009
		US 8047407 B2	01/11/2011
		US 8124075 B2	28/02/2012
		US 8206448 B2	26/06/2012
		US 8357147 B2	22/01/2013
		US 8394072 B2	12/03/2013
		US 8403895 B2	26/03/2013
		US 8403923 B2	26/03/2013
		US 8419722 B2	16/04/2013
		WO 2006-050267 A2	11/05/2006
		WO 2006-050267 A3	26/10/2006
		WO 2006-050268 A2	11/05/2006
		WO 2006-050268 A3	27/07/2006
		WO 2006-050269 A2	11/05/2006

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		WO 2006-050269 A3	27/07/2006
		WO 2007-089942 A2	09/08/2007
		WO 2007-089942 A3	13/11/2008
		WO 2007-089948 A2	09/08/2007
		WO 2007-089948 A3	17/01/2008
		WO 2008-051561 A2	02/05/2008
		WO 2008-051561 A3	21/08/2008
		WO 2008-103296 A1	28/08/2008
		WO 2008-150354 A1	11/12/2008
		WO 2009-025778 A1	26/02/2009
		WO 2010-104576 A1	16/09/2010
		WO 2010-104577 A2	16/09/2010
		WO 2010-104577 A3	23/12/2010
		WO 2010-104578 A1	16/09/2010
		WO 2010-151281 A1	29/12/2010
KR 10-2014-0041709 A	04/04/2014	CA 2840905 A1	10/01/2013
		CN 103717208 A	09/04/2014
		EP 2729129 A1	14/05/2014
		JP 2014-518250 A	28/07/2014
		US 2014-0369991 A1	18/12/2014
		WO 2013-004838 A1	10/01/2013
KR 10-0367190 B1	19/02/2003	CA 2152749 C	08/08/2006
		EP 0689874 A1	03/01/1996
		EP 0689874 B1	26/09/2001
		JP 08-010329 A	16/01/1996
		JP 2923448 B2	26/07/1999
		US 5605255 A	25/02/1997
KR 10-2003-0027904 A	07/04/2003	CA 2412505 A1	03/01/2002
		CA 2412505 C	03/02/2009
		CN 1471412 A	28/01/2004
		CN 1471412 B	20/10/2010
		EP 1294414 A2	26/03/2003
		EP 1294414 B1	15/03/2006
		JP 2004-501682 A	22/01/2004
		JP 5089006 B2	05/12/2012
		US 2002-0082220 A1	27/06/2002
		US 2006-0029578 A1	09/02/2006
		US 2007-0037737 A1	15/02/2007
		US 2011-0086008 A1	14/04/2011
		US 7148209 B2	12/12/2006
		US 8258117 B2	04/09/2012
		WO 02-00272 A2	03/01/2002
		WO 02-00272 A3	08/08/2002
KR 10-2005-0100626 A	19/10/2005	AU 2004-206150 A1	05/08/2004
		AU 2004-206150 B2	29/10/2009
		CA 2513319 A1	05/08/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2016/009492

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		CA 2513319 C	19/03/2013
		CN 100506290 C	01/07/2009
		CN 1761491 A	19/04/2006
		EP 1588722 A1	26/10/2005
		JP 4769578 B2	07/09/2011
		US 2006-0051340 A1	09/03/2006
		WO 2004-064878 A1	05/08/2004

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2016/009492

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 38/36(2006.01)i, A61K 38/48(2006.01)i, A61K 31/445(2006.01)i, A61K 31/167(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61K 38/36; A61F 2/00; A61M 11/06; A61L 15/00; A61K 31/56; A61K 9/16; A61K 9/70; A61L 27/38; A61L 15/32; B05B 7/04; A61K 38/48; A61K 31/445; A61K 31/167; A61K 47/30

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:트롬빈, 피브리노겐, 통증완화약물, 생분해성 고분자, 투여 장치

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	US 2009-0324678 A1 (THORNE 등) 2009.12.31 요약; 단락 [0043]-[0143]; 청구항 1-55; 도면 1 참조.	1-10
X	KR 10-2014-0041709 A (프로피브릭스 비.브이.) 2014.04.04 요약; 단락 [0041], [0057], [0152]; 청구항 1-11 참조.	1-9
X	KR 10-0367190 B1 (아벤티스 베링 게엠베하) 2003.02.19 요약; 청구항 1-9; 도면 1 참조.	10
A	KR 10-2003-0027904 A (바이오신텍 캐나다 인코포레이티드) 2003.04.07 전체 문헌 참조.	1-10
A	KR 10-2005-0100626 A (자이단호진 가가쿠오요비겟세이료호겐쿠쇼) 2005.10.19 전체 문헌 참조.	1-10

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"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	국제조사보고서 발송일
2016년 11월 24일 (24.11.2016)	2016년 11월 25일 (25.11.2016)

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

심사관
김승범
전화번호 +82-42-481-3371

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2016/009492

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2009-0324678 A1	2009/12/31	CA 2637886 A1	2007/08/09
		CA 2697260 A1	2009/02/26
		CN 101048189 A	2007/10/03
		CN 101048190 A	2007/10/03
		CN 101052426 A	2007/10/10
		CN 101400325 A	2009/04/01
		EP 1804894 A2	2007/07/11
		EP 1804895 A2	2007/07/11
		EP 1812086 A2	2007/08/01
		EP 1981567 A2	2008/10/22
		EP 2114489 A1	2009/11/11
		EP 2194928 A1	2010/06/16
		JP 2008-518675 A	2008/06/05
		JP 2008-518676 A	2008/06/05
		JP 2008-518944 A	2008/06/05
		JP 2009-538635 A	2009/11/12
		KR 10-2007-0072584 A	2007/07/04
		KR 10-2007-0085360 A	2007/08/27
		KR 10-2007-0085361 A	2007/08/27
		US 2006-0095016 A1	2006/05/04
		US 2006-0095075 A1	2006/05/04
		US 2006-0106364 A1	2006/05/18
		US 2007-0191781 A1	2007/08/16
		US 2007-0213660 A1	2007/09/13
		US 2007-0286881 A1	2007/12/13
		US 2008-0060970 A1	2008/03/13
		US 2008-0103564 A1	2008/05/01
		US 2008-0206298 A1	2008/08/28
		US 2009-0054994 A1	2009/02/26
		US 2009-0181092 A1	2009/07/16
		US 2009-0181093 A1	2009/07/16
		US 2009-0181892 A1	2009/07/16
		US 2010-0137816 A1	2010/06/03
		US 2010-0143327 A1	2010/06/10
		US 2010-0233148 A1	2010/09/16
		US 7597687 B2	2009/10/06
		US 8047407 B2	2011/11/01
		US 8124075 B2	2012/02/28
		US 8206448 B2	2012/06/26
		US 8357147 B2	2013/01/22
		US 8394072 B2	2013/03/12
		US 8403895 B2	2013/03/26
		US 8403923 B2	2013/03/26
		US 8419722 B2	2013/04/16
		WO 2006-050267 A2	2006/05/11
		WO 2006-050267 A3	2006/10/26
		WO 2006-050268 A2	2006/05/11
		WO 2006-050268 A3	2006/07/27
		WO 2006-050269 A2	2006/05/11

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2016/009492

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		WO 2006-050269 A3	2006/07/27
		WO 2007-089942 A2	2007/08/09
		WO 2007-089942 A3	2008/11/13
		WO 2007-089948 A2	2007/08/09
		WO 2007-089948 A3	2008/01/17
		WO 2008-051561 A2	2008/05/02
		WO 2008-051561 A3	2008/08/21
		WO 2008-103296 A1	2008/08/28
		WO 2008-150354 A1	2008/12/11
		WO 2009-025778 A1	2009/02/26
		WO 2010-104576 A1	2010/09/16
		WO 2010-104577 A2	2010/09/16
		WO 2010-104577 A3	2010/12/23
		WO 2010-104578 A1	2010/09/16
		WO 2010-151281 A1	2010/12/29
KR 10-2014-0041709 A	2014/04/04	CA 2840905 A1	2013/01/10
		CN 103717208 A	2014/04/09
		EP 2729129 A1	2014/05/14
		JP 2014-518250 A	2014/07/28
		US 2014-0369991 A1	2014/12/18
		WO 2013-004838 A1	2013/01/10
KR 10-0367190 B1	2003/02/19	CA 2152749 C	2006/08/08
		EP 0689874 A1	1996/01/03
		EP 0689874 B1	2001/09/26
		JP 08-010329 A	1996/01/16
		JP 2923448 B2	1999/07/26
		US 5605255 A	1997/02/25
KR 10-2003-0027904 A	2003/04/07	CA 2412505 A1	2002/01/03
		CA 2412505 C	2009/02/03
		CN 1471412 A	2004/01/28
		CN 1471412 B	2010/10/20
		EP 1294414 A2	2003/03/26
		EP 1294414 B1	2006/03/15
		JP 2004-501682 A	2004/01/22
		JP 5089006 B2	2012/12/05
		US 2002-0082220 A1	2002/06/27
		US 2006-0029578 A1	2006/02/09
		US 2007-0037737 A1	2007/02/15
		US 2011-0086008 A1	2011/04/14
		US 7148209 B2	2006/12/12
		US 8258117 B2	2012/09/04
		WO 02-00272 A2	2002/01/03
		WO 02-00272 A3	2002/08/08
KR 10-2005-0100626 A	2005/10/19	AU 2004-206150 A1	2004/08/05
		AU 2004-206150 B2	2009/10/29
		CA 2513319 A1	2004/08/05

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2016/009492

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		CA 2513319 C	2013/03/19
		CN 100506290 C	2009/07/01
		CN 1761491 A	2006/04/19
		EP 1588722 A1	2005/10/26
		JP 4769578 B2	2011/09/07
		US 2006-0051340 A1	2006/03/09
		WO 2004-064878 A1	2004/08/05