

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ C08G 63/90	(45) 공고일자 2000년05월01일	(11) 등록번호 10-0255904	(24) 등록일자 2000년02월17일
(21) 출원번호 10-1991-0013171	(65) 공개번호 특1992-0003990	(43) 공개일자 1992년03월27일	
(22) 출원일자 1991년07월31일	(30) 우선권주장 9016882.4 1990년08월01일 영국(GB)	(73) 특허권자 노바티스 아게 더블유. 하링 스위스 4058 바젤 슈바르츠발달레 215노바티스 아게 지. 보이를 스위스 4058 바젤 슈바르츠발달레 215	
(72) 발명자 발터 프리코스 조비크	(74) 대리인 스위스연방 체하-4124 쇼넨부크 랑게베그 11 나영환, 도두형		

심사관 : 김홍균

(54) 폴리락타이드

요약

본 발명은 유럽 약전, 2판(1980) part I, Section, V 6.2의 갈색 테스트에서 기준용액 B₂ 내지 B₉의 색 농도를 가지며, 양이온 형태의 1개 이상의 금속을 최대 10ppm의 농도로 포함하는 조건을 충족시키는 정제 상태의 폴리락타이드에 관한 것이다.

상기 폴리락타이드는 특히 미립자 또는 이식제로 사용하기에 적합하며, 옥토투오타이드와 같은 친수성 약제 또는 브로모크립틴과 같은 친유성 약제를 포함하는 것이 바람직하다.

명세서

[발명의 명칭]

폴리락타이드

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 정제된 상태의 폴리락타이드, 폴리락타이드의 정제방법 및 정제된 폴리락타이드를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

유럽 특허 출원 제0270987A2호는 락트산과 글리콜산의 축합 반응, 또는 바람직하게는 락 옥토투에이트 또는 락 옥타노에이트로 공지된 락 디-(2-에틸 헥사노에이트)와 같은 축합 존재 하에서 락타이드와 글리콜라이드를 중합 반응하여 제조된 폴리락타이드(예, 폴리락타이드-공-글리콜라이드)를 개시하고 있다. 폴리락타이드를 염화메틸렌과 같이 물에 용해되지 않거나 부분적으로만 혼화하는 용매 중에 용해시키고, 그 용액을 HCl과 같은 산의 수용액 또는 EDTA와 같은 금속이온 착화제 수용액으로 세척하여 축합의 금속 양이온 또는 그 착물을 상기 수용액으로 이동시킴으로써(상기 금속양이온 또는 그 착물이 상기 수용액에 더 잘 용해되기 때문)정제한다. 그러나, 예를 들어 석유에테르와 같은 유기용매 또는 메탄올과 같은 알코올(이들은 용액으로부터 폴리락타이드를 제거함)과 상기 유기용매층을 혼합함으로써 상기 용액으로부터 폴리락타이드의 침전 및 유기용매층을 분리시킨 후, 침전한 폴리락타이드는 여전히 일정 분량의 축합 금속 양이온-약 2ppm-및 부가로 축합 음이온(예, 산형태)을 포함한다. 또한, 폴리락타이드는 중합체 생성 시 특히, 축합의 영향으로 생성된 일정량의 갈색 분해 부산물을 함유하고 있다.

폴리락타이드-공-글리콜라이드와 같은 폴리락타이드는 경구투여되는 이식제 또는 미립자에 있어서, 약제 화합물을 위한 매트릭스로 사용되는 것이 바람직한데, 그것 내에 잔존하는 불순물은 인체조직의 국소 과민 반응을 일으키고 예로 축합 유형에 따라, 매트릭스 동요를 일으켜서 약제 화합물의 방출을 촉진시킬 수도 있다. 그러므로, 상기 갈색 불순물 및 축합은 가능한 한 제거하는 것이 바람직하다.

락트산과 임의의 글리콜산의 축합반응에 의한 축합 없는 폴리락타이드가 공지되어 있으나 약 2000 내지 4000의 분자량을 갖는다. 폴리락타이드는 분자량이 큰 것이 바람직하며, 이것은 축합 존재 하에서만 제조될 수 있다.

유럽 특허 제0026599B1에 의하면 락트산 및 글리콜산은 축합로서 강산 이온 교환수지의 존재 하에 반응하며, 반응 후 그 용융반응혼합물을 여과하거나 또는, 반응 혼합물을 냉각하고 이온-교환수지가 녹지 않는 유기 용매에 그 공중합체를 용해시키고 그 용액을 여과하여 유기 용매를 제거한 후 공중합체를 수득한 뒤, 그것으로부터 고체상 축합을 충분히 제거한다. 그러나, 이런 방법으로는 약 6000 내지 35000의 분자량을 가진 폴리락타이드만이 제조된다.

35000 이상의 높은 분자량을 가진 폴리락타이드-공-글리콜라이드와 같은 폴리락타이드는 락타이드 및 선택적으로, 예를 들면 단량체 글리콜라이드를 사용하여 제조되지만, 금속축합의 존재 하에서 중합되며,

이러한 반응 유형은 전술한 바와 같이 반응 생성물에 상당량의 불순물을 포함하게 된다:

본 출원인은 폴리락타이드-공-글리콜라이드와 같은 폴리락타이드(특히, 단량체인 락타이드 및 글리콜라이드로부터 제조된 것)는 더 잘 정제된 상태로 제조될 수 있다는 것을 알았다.

본 발명은 다음의 요구들을 충족시키는 정제상태의 폴리락타이드를 제공한다.

- 유럽 약전(2판(1980), part 1, Section V, 6,2)의 갈색 테스트의 기준용액 B₂ 내지 B₉의 색 농도임,
- 양이온 형태의 한 개 이상의 금속을 포함하며, 그 금속이온(들)은 최대 10ppm의 농도임.

상기 폴리락타이드는 감소된 색 농도(기준용액 B₄ 내지 B₉, 특히 B₉)를 갖는 것이 바람직하다. 기준 용액 B₉의 색깔은 폴리락타이드가 회색 빛의 흰색 또는 무색 생성물이라는 것을 나타낸다.

바람직하게는 제조된 폴리락타이드는 특히, Zn⁺⁺ 및 특히 Sn⁺⁺ 같은 2가의 금속이온들을 포함한다.

주석의 양을 측정하기 위해서, 상기 중합체를 염산 및 질산의 혼합물과 함께 고압 하에서 분해한다. 그 혼합물로부터 주석의 침전과 농축이 막 필터에서 일어나며 에너지 분산 X-레이 형광(EDXRF)(H. D. Seltner, H. R. Linder 및 B. Schreiber, Intern. J. Environ. Anal. Chem., 1981, Vol. 10, pp. 7-12)과 흑연 퍼니스 원자 흡수 분광 분석법(6th Colloquim Atomspektrometrische Spurenanalytik, 8-12th April, 1991 in Konstanz, Germany, Authors:H. Seltner, G. Hermann 및 C. Happier.)에 의해 그 금속의 양을 측정한다.

본 발명에 있어서, 본 발명의 정제된 폴리락타이드 내의 Sn⁺⁺의 농도는 최대한 1.5ppm 특히, 최대 1ppm이 바람직하며; 촉매 음이온은 에틸-헥사노에이트가 바람직하며, 이것은 폴리락타이드 중량의 최대 0.5% 농도로, 정제된 본 발명의 폴리락타이드 내에 존재하는 것이 바람직하다.

정제된 폴리락타이드는 그것의 락타이드 유니트와는 다른 구조 유니트를 추가로 포함하는 것이 바람직한데, 그 유니트로는 유럽 특허 출원 제0270987호(4p,2단락)에 개시되어 있는 글리콜라이드 유니트가 바람직하다. 왜냐하면 그것은 중합체 사슬내의 단량체 비에 따라, 인체 내에서 중합체가 분해되는 시간을 단축시켜 약제 화합물의 방출시간을 촉진시켜주기 때문이다. 공지된 바와 같이, 상기 글리콜라이드 유니트는 폴리락타이드 내에서 추가 유니트로는 가장 통상적으로 사용된다.

본 발명의 정제된 중합체 내의 락타이드/글리콜라이드 유니트의 단량체 몰비는 100-25/0-75가 바람직하며, 특히 75-25/25-75, 특히 60-40/40-60, 더욱 바람직하게는 55-45/45-55가 좋고 예로 55-50/45-50이 사용된다.

락타이드와 글리콜라이드 같은 단량체의 축합반응은 선형 중합체 사슬을 만드는데 개시제로 작용하는 1 개 이상의 히드록시기를 갖는 화합물의 존재 하에 수행되는 것이 바람직하다. 공지된 개시제의 예로는 락트산 및 글리콜산이 있다. 그밖에 히드록시기를 함유한 화합물들, 예를 들면 알코올도 사용될 수 있다. 상기 개시제는 사실상 폴리락타이드의 사슬길이를 조절하기 위해 사용된다. 개시제인 히드록실 화합물의 양이 적을수록 더 긴 사슬이 형성된다. 우수한 조절자로는 폴리올이 있으며, 예를 들면 영국 특허 출원 GB 2,145,422A에 개시되어 있는 만니톨 및 글루코오스가 가장 바람직하다.

이러한 유형의 개시 화합물을 사용함으로써, 이식체 또는 미립자 물질로서 적합하고 2 또는 3, 바람직하게는 3개 이상, 예를 들면 4개의 비교적 짧은 폴리락타이드-공-글리콜라이드 사슬을 가지며, 몇 주 내지 예를 들면 2달 이상, 바람직하게는 4 내지 6주 예로, 5주 정도의 비교적 짧은 약물 방출 기간 내에 인체 조직에서 가수분해될 수 있는 비교적 고분자량의 경질 폴리락타이드-공-글리콜라이드 물질을 제조할 수 있다. 본 발명에 있어서, 정제된 폴리락타이드는 선형 구조를 가질 수도 있으나, 영국 특허 2,145,422A에 개시되어 있는 구조를 가진, 적어도 3개의 히드록실기를 포함한 폴리올의 에스테르, 바람직하게는 당 또는 당 알코올의 에스테르, 특히 글루코오스의 에스테르가 바람직하다. 그것들은 별 모양이며, 글루코오스 대(臺)와 같은 중심부와 선형 폴리락타이드 사슬 선을 갖는다.

제조 후, 선형 중합체 보다 많은 별형 중합체들은 제조시 사용되는 당 또는 당 알코올이 촉매에 의해 부분적으로 분해되기 때문에 갈색 부산물을 불순물로 포함하고 있다. 별형 중합체는 바람직하게는 상기 선형 중합체의 것과 같은 락타이드/글리콜라이드 유니트의 단량체 몰비를 갖는다.

별형 중합체는 10000 내지 200000, 특히 25000 내지 100000, 더욱 좋게는 35000 내지 60000, 예를 들면 약 50000의 평균 분자량 Mw 및 1.7 내지 3.0, 특히 2.0 내지 2.5의 다분산도 Mw/Mn를 갖는다.

본 발명에 의한 정제된 상태의 별형 중합체가 아닌, 선형구조의 폴리-락타이드-공-글리콜라이드는 25000 내지 100000의 평균 분자량 Mw와 1.2 내지 2의 다분산도 Mw/Mn을 갖는 것이 바람직하다.

분자량 Mw는 컬럼 내에 표준 물질로 폴리스티렌(예, Dupont UltrastyrageI R 1000 또는 500 Å)을 사용하며, 테트라히드로푸란을 용매로 하는 겔 투과 크로마토그래피로 측정한다.

본 발명의 정제된 폴리락타이드는 불순한 폴리락타이드 용액을 활성탄과 접촉시키고 그 용출액으로부터 정제된 폴리락타이드를 분리하는 새로운 방법으로 제조할 수 있다. 이 방법 또한, 본 발명의 일부이다.

촉매 존재 하에서 생성된 중합체를 활성탄으로 처리하는 것은 영국 특허1,467,970 및 유럽 특허 0,181,621 A2에 공지되어 있다.

영국 특허 1,647,970에 의하면, 그 중합체는 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드 같은 알킬렌 옥사이드 또는 에피클로로하이드린과 활성 수소 함유 화합물(예, 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로오스)로부터 염기성 촉매의 존재 하에서 제조된 폴리에테르이다. 상기 중합체를 활성탄 및 마그네슘실리케이트의 혼합물로 정제하여, 부산물로 생성되며 상기 중합체가 불투명한 외관 및 불충분한 점도 및 화학적 특성을 갖도

록 하는 폴리알킬렌 글리콜(예, 폴리에틸렌 글리콜) 결정을 제거한다.

그 폴리에테르는 반응하지 않은 알킬렌 옥사이드 및 촉매를 제거하기 위해 다른 정제방법(p2, 16-20줄)에 의해 예비 처리하는 것이 바람직하므로, 염기 촉매는 활성탄-마그네슘 실리케이트 혼합물에 의해 깨끗이 제거될 수 없다.

유럽 특허 0,181,621 A2에 의하면, 시클릭 에테르 또는 다가알콜용매 중의 폴리알킬렌 에테르 용액 또는 헤테로 다중산 촉매(예, 1-당스토인산) 영향하에 테트라히드로푸란의 중합반응에 의해 제조된 폴리알킬렌 에테르 그 자체의(폴리옥시테트라메틸렌 글리콜) 용액을 유기 탄화수소 또는 할로겐화 된 탄화수소 용매와 혼합한다. 헤테로 다중산이 가장 많이 포함된 이 용매를 다른 상으로부터 분리하고, 그 잔사를 활성탄, 알루미늄 산화물 또는 마그네슘 또는 칼슘 등의 산화물, 수산화물 또는 카아보네이트와 같은 고체 흡착제 또는 염기성 이온 교환 수지와 접촉시켜 추가 정제한다. 23p의 표 2에 의하면, 그 중합체는 활성탄으로 정제한 후, 산성 금속불순물을 0.2 내지 1.8ppm 포함한다.

그러므로 이 같은 정제 방법은 폴리에테르를 정제하고 매우 특수한 산 촉매유형을 제거하기 위해 사용되는데, Sn과 같은 양이온을 제거하는데 활성탄이 사용될 수 있다고 예측되지 못하였으며, 또한 이 방법이 상기와 같은 순도 높은(매우 소량의 불순물) 생성물을 생성하리란 것을 예측하지 못하였었다. 본 발명의 정제 방법에서 사용되는 활성탄의 양은 일반적으로 중합체 중량의 약 10 내지 200%(예, 70 내지 150%)이다. 상기 약전에서 설명한 것과 같은 임의의 활성탄이 유용하게 사용될 수 있다. 대표적인 활성탄 유형으로는 Clydesdale Co. Ltd., Glasgow/Scotland에서 시판되는 Norit가 있다. 전형적인 분말 활성탄으로는, 적어도 75%가 75 μm의 체를 통과하는 미분 활성탄이 사용된다. 후술되는 실시예에 사용되는 적당한 활성탄으로는 J. Visser에 의한 "명세서상의 Norit 활성화된 탄소를 시험하는 방법의 요약"와 같은, Norit에서 구할 수 있는 팜플렛에서 설명되어있다.

활성탄을 사용한 상기 새로운 정제법은, 특히, 암갈색 별형 중합체에 사용된다. 그 색은 부분적으로 글루코오스와 같은 열에 불안정한(특히, 촉매의 존재 하에서) 폴리올에 의해 영향을 받을 수 있으며 색 농도 B₁의 기준 용액 이상으로 선명하다.

활성탄 중에 존재하는 소량의 산성기에 의해 양이온 제거 효과가 놀랄 만큼 향상되는 것으로 생각된다. 만약 유기 용매중의 촉매 용액을 활성탄으로 처리하면, 그 촉매 화합물은 분해되고 주석은 활성탄으로 제거되어 여과되는 반면, 촉매의 음이온 부분은 잔류 용액에서 상당량 발견된다. 이로 인해, 본 발명은 또한, 폴리락타이드를 정제하는 방법을 제공하는데, 그것은 불순한 중합체 용액을 표면에 산성기들을 가지고 있는 매트릭스와 접촉시킨 뒤 그 용출액으로부터, 정제된 폴리락타이드를 분리해내는 것이다.

바람직하게, 그것이 적당히 작은 입자 크기를 갖는다면, 카르복실산 관능성을 가진 약 산성 양이온 교환기를 사용할 수 있다. 예를 들면, 수소이온 형태이며, 습윤 밀도가 약 0.69g/ml(겉보기) 및 1.25g/ml(실제)이고, 적하 중량이 690g/l이고, 유효입자 크기가 0.33 내지 0.50mm, 수분함량이 43 내지 53%, pH의 허용범위가 5 내지 14이고, 최대 조작 온도가 120°C이며, 10meq(건조) 및 3.5meq/ml(습윤)의 총 교환 용량을 가진 것이 사용될 수 있다. 예로, 입자크기 반경이 1mm 또는 100 마이크로 이하로 감소되도록 제분한 Amberlite IRC-50 메타크릴산 DVB(Fluka, Switzerland 제품)가 있다.

정제용 매트릭스는(예, 활성탄) 매트릭스 g당 산성기가 0.01 내지 0.1mmole인 농도가 적당하며, 이것은 통상적으로 미분될 수 있는 입자형태이다. 전형적인 입자 반경은 예로 1 μm 내지 1mm, 10 내지 100 μm이다, 그러므로 그것들은 큰 표면적을 갖는다. 예를 들면, 활성탄은 매트릭스 물질 1ml 당 1000m²의 표면적을 갖는다.

본 발명의 정제 방법은 단량체로서 락타이드 및 글리콜라이드를 사용하고 촉매로서 Sn⁺⁺와 같은 금속양이온을 사용하여 폴리락타이드를 제조하는 방법으로 바람직한다. 이는 본 중합 반응 제법이 유럽 특허 제0026599호에 개시되어 있는, 촉매로 강산 이온 교환 수지를 사용하고 개시화합물로 락트산 및 글리콜산을 사용하는 제법에 비해, 더 높은 수율과 고분자량 폴리락타이드를 얻을 수 있기 때문이다.

약 1800 ppm의 Sn⁺⁺를 함유한 불순한 폴리락타이드-공-글리콜라이드에서 출발하여, Sn²⁺의 농도는 약 200ppm까지 낮춰질 수 있다. 활성탄으로 정제하면, Sn⁺⁺ 함량을, 언급한 바와 같이, 1.5ppm 이하, 예로 약 1ppm 이하로 감소시킬 수 있다.

본 발명의 정제 방법은 다른 용매도 가능하나, 아세톤을 용매로 사용하는 불순한 폴리락타이드 용액에 사용하는 것이 바람직하다.

상기 방법은 또 다른 정제 방법, 바람직하게는 락타이드 및 글리콜라이드와 같은 저분자량 화합물의 함량을 감소시키는 한외여과법을 수반한다. 또한, 이 방법에서도 아세톤 중의 폴리락타이드 용액을 사용할 수 있다. 두 번째 정제과정 후, 정제된 폴리락타이드(폴리락타이드 중량을 기준으로 최대 1%, 바람직하게는 최대 0.25%의 단량체 함량, 예를 들면 락타이드 최대 0.2% 및 글리콜라이드 0.05%를 가지며, 물 함량 최대 1%, 염화메틸렌 또는 아세톤과 같은 유기 용매 함량이 최대 1%, 바람직하게는 최대 0.5%(예, 0.3%)이고, 회분 함량이 최대 0.1%)를 얻을 수 있다. 그것들의 산가는 최대 10이 바람직하다. 이렇게 해서 정제된 폴리락타이드는 약제화합물, 특히 이식제 또는 미립자형태의 매트릭스로 비경구투여에 사용되는 것이 바람직하다. 상기 형태는 통상적인 방법으로 제조될 수 있으며 이것은 여러 문헌에 충분히 공지되어 있다(예, 유럽 출원 제58481호, 영국 특허 출원 GB 제2,145,422호, 유럽 특허 출원 제52510호, 미국 특허 제4,652,441호 및 제4,711,782호, 프랑스 출원 제2,491,351호, 미국 특허 제3,773,919호)상기 형태는 예를 들어, 시클로펜타이드와 같은 펩타이드 및 특히 호르몬 활성 펩타이드(소마토스타틴, 특히 옥트레오타이드) 또는 그것의 산부가염 또는 그것의 유도체와 같은 친수성 약제, 또는 맥각(ergot) 알칼로이드(예, 브로모크립틴)과 같은 친유성 약제를 삽입하기에 적당하다.

이식제 또는 미립자를 형성하기 위해 상기 정제된 폴리락타이드를 약제 화합물로 처리하여 약학적 조성

물을 제조한다.

[실시예 1]

a) PLG-Glu의 제조

PLG-Glu를 영국 특허 출원 GB 2,145,422에 개시된 대로 제조하였다.

틴 옥타노에이트(2-에틸헥사노산의 주석(II)염인 제품 T9, M & T Chemicals 제품; 레몬 노란색 액체; 점도(20℃) 1.2636; 굴절율 1.4950; 주석함량 27-29%, NaOH 적정에 의한 2-에틸 헥사노에이트의 함량 69%) 0.6%(w/w) 및 D(+)-글루코오스 0.2%(w/w)의 존재 하에서, 불순물로 락타이드, 글리콜라이드, 락트산 및 글리콜산 소량을 함유하고 있는 D,L-락타이드 및 글리콜라이드(60/40 중량%)를 130℃에서 중합시켰다. 그 생성물은 폴리락타이드-공-글리콜라이드 글루코오스 에스테르(PLG-Glu)로서, 락타이드/글리콜라이드의 비가 60/40g(기준) 또는 55/45몰(기준)이며, Mw=50000, 락타이드/글리콜라이드 함량은 약 3중량%이다. 색은 암갈색이며 사용된 색 지수에 의하면 기준용액 B₉보다 더 강한 색을 띤다. 주석 함량은 1800 ppm이다.

b) 활성탄에 의한 처리 방법

130g의 PLG-Glu를 1950ml 아세톤 중에 용해하여 투명한 암갈색 용액을 얻었다. 5분 이내에 130g의 활성탄을 가했다. 그 혼합물을 실온에서 3시간 교반하고 여과하였다. 여과된 물질을 아세톤 1.5l로 세척하였다. 그 여과액은 색 지수 B₉의 열은 노란색이었다. 진공 하에서 그것을 증발시키고 그 잔사를 70℃, 1mmHg 진공 하에서 건조하였다(Mw=50000; 락타이드/글리콜라이드 함량 약 3%, 중금속함량:10ppm 이하, 생성물 분석: Fe 3ppm; Zn 1ppm; Cu 1ppm; Ni, Pb 및 Sn 각각 1ppm 이하).

여과 제거된 활성탄은 실제로 총 주석양을 포함하고 있으며 여과액은 실제로, 촉매로부터 나온 전체 2-에틸헥사노산을 포함한다(만약 상기 실험을 중합체 중량의 50% 활성탄으로 수행한다면, 그 생성물은 290ppm의 Sn을 포함하게 된다).

c) 한외 여과

단계 b)의 생성물(180g)을 1.8l의 아세톤에 용해하여 밝은 노란색 용액을 얻었다. 생성물을 직경 14cm, 투과율 약 110 내지 165ml/시간인 DDS TyPe Fs 81PP(제거 한계 6000)의 막을 가지며 5 바아의 압력하에서 용매로서 아세톤(약 4x1800ml)을 사용하는 실험실 압력 여과 장치에 의한 한외 여과하였다. 그 투과 용액은 락타이드/글리콜라이드, 락트산 및 글리콜산을 포함하며 노란색이다. 46시간 후, 압력 챔버(용액 2215ml)내의 잔류 용액을 증발시켰다. 그 생성물을 아세톤 중에 다시 용해하고 여과하여 70 내지 80℃의 진공에서 건조시켰다.

그 생성물(148g)은 락타이드 0.2 중량%; 글리콜라이드 0.05 중량%를 포함한다. 아세톤함량 0.3 중량%, 기체 크로마토그래피에 의해 2-에틸 헥사노산은 감지되지 않는다. (즉, 그 양은 0.1% 이하이다) Mw=GPC에 의해 50000으로 측정됨.

유럽 약전 2판, Section V. 6.2에 공개된 색 테스트에 의하면 상기 중합체는 “무색”이다. 그 생성물은 기준용액 B₉보다 더 강한 색상을 띄지 않는다.

[실시예 2]

실시예 1의 방법에 의해 정제되었으며, Mw가 55100인 폴리(D,L-락타이드-공-글리콜라이드) 4kg을 염화메틸렌 53kg중에 용해하였다.

여과된 용액에 브로모크립틴-메실레이트 1kg을 가했다. 수득한 현탁액을 Ultra-Turrax에 의해 잘 혼합하고 분무 건조시켰다. 얻어진 미립자를 체로 거르고 0.01 몰의 메탄-술폰산/염화나트륨 용액으로 세척하고 등장액의 염수로 행구었다. 그 미립자들을 40 내지 45℃의 진공 하에서 건조하고 체로 걸러내었다. 질소분위기하에서 유리-바이알 내에 그 미립자들을 충전하고, γ-복사선에 의해 멸균했다.(정제량:25kg)

그 최종 생성물을 두 개의 챔버가 있는 주사기(TCS)에 무균 상태로 주입하였다. (한 챔버에는 미립자들

채우고 다른 한 챔버는 미립자 현탁액을 위한 부형제를 채움)

부형제 조성	mg/ml
포타슘-디히드로겐포스페이트	3.603
디소슘-히드로겐포스페이트(무수물)	5.68
플루로닉 F68	2.0
소듐-카르복시메틸셀룰로오즈 (블라노오즈 7 LFD)	10.0
벤질알코올	10.0
주사용 증류수	1.0ml 이하
질소	충분량

TCS는 4주에 1번씩 예를 들어 근육 내 투여하는 것이 적합하다. 산후 여성, 과프로락틴혈증(hyperprolactinemia)/미소 프로락틴종(microprolactinomas)의 환자 및 마크로 프로락틴종(macroprolactinomas)의 환자에게 상기 TCS를 사용한 임상 실험 결과, 브로모크립틴-미립자의 단독 및 반복투여의 우수한 효과뿐만 아니라 우수한 전신 및 국소 내성 및 활성 물질의 지속적인 방출을 보여 준다.

[실시예 3]

Mw 46000, (50/50) 몰비의 폴리(D,L-락타이드-공-글리콜라이드) 글루코오스(영국 제2,145,422호의 제법에 의해 글루코오스 0.2 중량%로부터 제조되고 실시예 1에 의해 정제됨, 다중분산능 약 1.7) 1g을 자기 교반시키면서 염화메틸렌 10ml에 용해하였다. 그 후, 메탄올 0.133ml에 용해된 옥트레오타이드(Octreotide) 75mg을 가했다. 그 혼합물을 1분간 20,000rpm으로 Ultra-Turax에 의해 잘 혼합하여 상기 중합체용액중의 옥트레오타이드의 작은 결정 현탁액을 수득하였다. 그 현탁액을 고속 터어빈(Niro 분무기)에 의해 분무하고 미립자를 생성하는 따뜻한 공기 스트림 내에서 그 액체 입자를 건조시켰다. 그 미립자를 “지클론(zyklon)”에 의해 회수하고 진공 오븐에서 하룻밤 동안 실온 건조시켰다.

그 미립자들은 5분 동안 1/15 몰의 아세트이트 완충액(pH 4.0)으로 세척하고 진공 오븐에서 다시 한번 실온 건조시켰다. 72시간 후, 상기 미립자들을 체(0.125mm 메쉬크기)로 걸러서 최종 생성물을 수득하였다. 그 미립자들을 부형제 내에 현탁하여 옥트레오타이드 5mg/kg양을 흰도끼(chincilla)의 근육 내에 투여하고 수컷 래트에게 10mg/kg의 양을 피하 내 주사하였다. 혈액 샘플을 주기적으로 채취하여 42일 동안 방사선 면역 분석법(RIA)에 의해 측정된 결과, 토끼에서의 혈장 농도(5mg 투여 시)는 0.3 내지 10.0ng/ml이며 래트에서의 혈장 농도는 0.5 내지 7.0ng/ml가 되었다는 것을 밝혔다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

평균 분자량이 35000 이상이고 하기 요건을 충족시키며, 3개 이상의 히드록시기를 함유하는 폴리올의 에스테르 또는 선형 폴리락타이드-공-글리콜라이드인 정제 상태의 폴리락타이드: - 유럽 약전, 2판(1980) 파트 1. 섹션 V, 6.2의 갈색 테스트의 기준 용액 B₂ 내지 B₉의 색 농도, 및 - 양이온 형태의 1개 이상의 금속을 최대 10ppm의 농도로 함유.

청구항 2

제1항에 있어서, 기준 용액 B₄ 내지 B₉의 색 농도를 갖는 폴리락타이드.

청구항 3

제2항에 있어서, 기준 용액 B₉의 색 농도를 갖는 폴리락타이드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 금속 이온이 Sn⁺⁺인 폴리락타이드.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 Sn⁺⁺ 농도가 최대 1.5ppm인 폴리락타이드.

청구항 6

제5항에 있어서, 염의 음이온이 에틸 헥사노에이트인 폴리락타이드.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 에틸 헥사노에이트의 농도가 폴리락타이드 중량의 최대 0.5%인 폴리락타이드.

청구항 8

제5항에 있어서, 폴리락타이드 중량을 기준으로 최대 1%의 단량체, 최대 1%의 물, 최대 1%의 유기 용매 및 최대 0.1%의 회분을 함유하며 산가가 최대 10인 폴리락타이드.

청구항 9

제5항에 있어서, 글리콜라이드 유닛을 추가로 포함하는 폴리락타이드.

청구항 10

제9항에 있어서, 락타이드/글리콜라이드의 몰비가 100 내지 25/0 내지 75인 폴리락타이드.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 몰비가 75 내지 25/25 내지 75인 폴리락타이드.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 몰비가 60 내지 40/40 내지 60인 폴리락타이드.

청구항 13

제5항에 있어서, 3개 이상의 히드록시기를 포함한 폴리올의 에스테르인 폴리락타이드.

청구항 14

제13항에 있어서, 당 또는 당 알코올의 에스테르인 폴리락타이드.

청구항 15

제13항에 있어서, 글루코오스 에스테르인 폴리락타이드.

청구항 16

제5항에 있어서, 선형 폴리락타이드-글리콜라이드인 폴리락타이드.

청구항 17

제13항에 있어서, 평균 분자량(Mw)이 35,000 내지 200,000인 폴리락타이드.

청구항 18

제13항에 있어서, 다분산도(Mw/Mn)가 1.7 내지 3.0인 폴리락타이드.

청구항 19

제16항에 있어서, 평균 분자량(Mw)이 35,000 내지 100,000인 폴리락타이드.

청구항 20

제16항에 있어서, 다분산도(Mw/Mn)가 1.2 내지 2.0인 폴리락타이드.

청구항 21

제5항에 있어서, 불순한 폴리락타이드 용액을, 표면에 산성기를 갖고 있는 매트릭스와 접촉시켜서 제조된 폴리락타이드.

청구항 22

불순한 폴리락타이드 용액을, 표면에 카르복실기를 갖고 있는 매트릭스와 접촉시킨 뒤 그 용출액으로부터 정제된 폴리락타이드를 분리하는 것을 포함하는, 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 의한 폴리락타이드를 제조하는 방법.

청구항 23

불순한 폴리락타이드 용액을 활성탄과 접촉시킨 뒤 그 용출액으로부터 정제된 폴리락타이드를 분리하는 것을 포함하는, 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 의한 폴리락타이드를 제조하는 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 분리시, 한외여과에 의한 정제 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 분리시, 한외여과에 의한 정제 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 26

제22항 또는 제24항에 있어서, 상기 불순한 폴리락타이드를 아세톤 중에 용해시키는 방법.

청구항 27

제23항 또는 제25항에 있어서, 상기 불순한 폴리락타이드를 아세톤 중에 용해시키는 방법.

청구항 28

약제 화합물의 매트릭스로서 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 의한 폴리락타이드를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 약제 화합물로서 브로모크립틴을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, 약제 화합물로서 펩타이드를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 약제 화합물로서 소마토스타틴을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 옥트레오타이드, 그것의 산부가염 또는 그것의 유도체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 이식제 또는 미립자 형태인 약학적 조성물.