

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C08G 63/692

(11) 공개번호 특2001-0006026

(43) 공개일자 2001년01월 15일

(21) 출원번호	10-1999-7009104	(87) 국제공개번호	WO 1998/44021
(22) 출원일자	1999년 10월 04일	(87) 국제공개일자	1998년 10월 08일
번역문제출일자	1999년 10월 04일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/06381		
(86) 국제출원출원일자	1998년 04월 02일		
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 가나 감비아 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 짐바브웨  EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄  EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 사이프러스 독일 덴마크 스 페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모 나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴  OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고  국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이 잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나 다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 가나 감비아 기네비소 헝가리 인도네시아 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루 시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질 랜드 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 슬로 베니아 슬로바키아 시에라리온 타지키스탄 투르크메니스탄 터키 트 리니다드토바고 우크라이나 우간다 우즈베키스탄		
(30) 우선권주장	8/832,215 1997년 04월 03일 미국(US)		
(71) 출원인	길포드 파마슈티컬스 인코포레이티드 토마스 씨. 서  미국, 메릴랜드, 21224, 발티모어, 트리뷰터리 스트리트 6611존스 홉킨스 유 니버시티 스쿨 오브 메디슨  미국 메릴랜드주 21202 발티모어 마켓 플레이스 111 스위트 906		
(72) 발명자	마오하이-관  미국메릴랜드주(우편번호:21204)토우슨스티븐슨레인334아파트먼트시8  레옹캄더블유.  미국메릴랜드주(우편번호:21234)엘리콧시티브리컨셔로드10242  당웬빈  미국메릴랜드주(우편번호:21234)발티모어타레톤레인2320에프 로훈난  미국오하이오주(우편번호:44122)세이커하이츠라티모어로드3702  자오종  미국메릴랜드주(우편번호:21234)발티모어타레톤레인2320에프 노보트닉데이비드피.  미국메릴랜드주(우편번호:21087)킹스빌웨슬리우즈코트10  잉글리쉬제임스피.  미국알라바마주(우편번호:35043)첼시카운티로드392440		
(74) 대리인	김명신, 김원오, 윤희영		

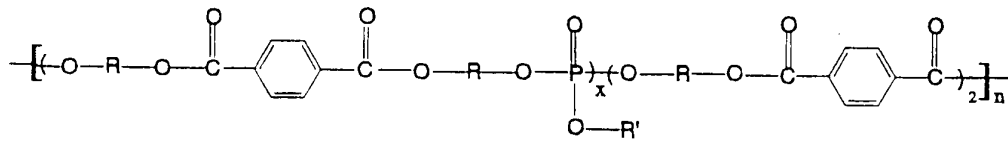
**심사청구 : 없음**

(54) 생물분해성 테레프탈레이트 폴리에스테르-폴리(포스페이트) 중합체, 조성물, 약품 및 그의 제조방  
법과 이용방법

## 요약

본 발명의 생물분해성 테레프탈레이트 중합체는 하기 화학식 1에 개시되어 있는 반복되는 단량체 단위로 이루어지고,

(화학식 1)



(상기 화학식 1에서 R은 2가의 유기 성분; R'은 지방족, 방향족 또는 이종고리 잔기;  $x \geq 1$ ; 및  $n$ 은 0 - 5000이다)

상기 생물분해성 중합체는 분해시 생체적합성을 가지며, 중합체 및 생물학적 활성 물질을 함유하는 중합체 조성물의 제조방법, 상기 조성물로 제조된 몸체로 이식 또는 주사에 사용되는 약물 및 상기 중합체를 사용하여 생물학적 활성 물질을 조절 방출하는 방법이 기술된 것을 특징으로 한다.

## 대표도

### 도 1a

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 생물분해성 단일중합체 및 블록 공중합체 조성물, 특히 생체안에서 무독성 잔류물로 분해되는 중합체 주사술에 포스페이트 및 테레프탈레이트 에스테르 결합을 모두 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 중합체는 특히 이식가능한 의료용 장치 및 약물전달시스템으로서 유용하다.

### 배경기술

생체적합성 중합체 물질은 치료용 약물전달 및 의료용 이식장치로 널리 이용되어왔다. 때때로, 중합체는 치료적 가치가 일단 소멸되면 제거해야할 필요가 없도록 하기 위해 생체적합성 뿐만 아니라 생물분해성인 것이 바람직하다.

대부분의 경우에 있어서 빈번하고, 주기적으로 약물투여와 같은 종래의 약물전달 방법은 이상적이지 않다. 예를 들어, 독성이 강한 약물을 이용한 비정기적인 종래의 약물투여에 따르면, 약물투여시 종종 초기에는 약물강도가 거의 독성에 가깝게 높고, 그 후에는 치료적 가치가 없을 만큼 낮다. 그러나, 조절된 약물 전달을 이용하면 약물 강도는 장기간에 걸친 예측가능한 방식의 서방형에 의해 무독성은 아니지만 치료적 강도로 보다 용이하게 유지될 수 있다.

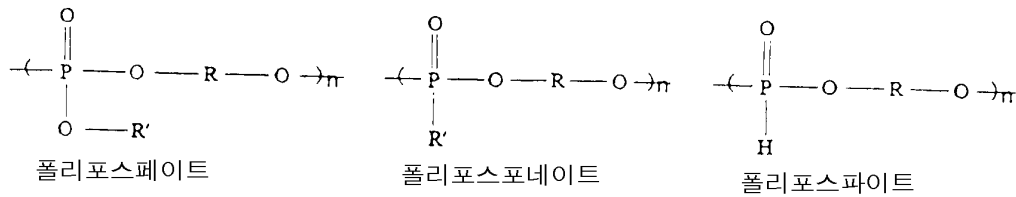
생물분해성 의료용 장치가 약물전달 또는 다른 서방형 시스템으로 사용하기 위한 것이라면, 중합성 담체를 사용하는 것은 국부적이고 조절된 방식으로 치료제를 전달하기 위한 하나의 효율적인 수단이다. 랑거 외 다수, "생체활성제의 서방형 담체로서 중합체의 화학적 및 물리적 구조", J. Macro. Science, Rev. Macro. Chem. Phys., C23:1, 61-126(1983) 참조. 결과적으로, 전체 약물이 보다 덜 요구되고, 독성 부작용이 최소화될 수 있다. 중합체는 국부적이고 지속적인 방출을 실시하기 위해 치료제의 담체로서 사용되어왔다. 레옹 외 다수, "중합성 조절형 약물전달", Advanced Drug Delivery Reviews, 1:199-233(1987); 랑거 외 다수, "새로운 약물전달 방법", Science, 249:1527-33(1990); 및 키엔 외 다수, "새로운 약물전달 시스템" (1982) 참조. 이러한 전달시스템은 치료 효능 개선과 전체 독성 감소의 가능성을 제공한다.

생물분해가 불가능한 매트릭스에 있어서, 치료제를 방출하는 단계는 매트릭스로의 물확산, 치료제의 분해 및 매트릭스의 채널을 통한 치료제의 확산이다. 결과적으로, 가용성 상태로 존재하는 치료제의 평균 잔류 시간은 발생할 수도 있는 매트릭스의 채널을 통한 이동이 더이상 필요하지 않은 생물분해성 매트릭스에 비해 생물분해 불가능한 매트릭스가 길다. 많은 약물들은 짧은 반감기를 갖기 때문에, 치료제는 방출되기 전에 생물분해 불가능한 매트릭스내에서 분해되거나 불활성화될 수 있다. 이 결과는 특히 많은 생체거대분자와 보다 작은 폴리펩티드에 대해 의미가 있는데, 그것은 이들 분자들이 일반적으로 가수분해적으로 불안정하고, 중합체 매트릭스를 통한 낮은 투과성을 갖기 때문이다. 사실, 생물분해 불가능한 매트릭스에 있어서, 많은 생체거대분자는 담체 매트릭스로부터의 확산에 필요한 채널을 차단하면서 결합하고 침전된다.

이러한 문제들은 약간의 확산 방출에 부가하여 중합체 매트릭스의 분해에 의해 치료제의 조절 방출을 허용하는 생물분해성 매트릭스를 사용함으로써 완화된다. 가능한 생물분해성 물질로서 연구되었던 합성 중합체의 종류로는 폴리에스테르(피트 외 다수, "지방족 폴리에스테르를 기초로 하는 생물분해성 약물전달 시스템: 피임약 및 마약길항물질에 대한 응용", Controlled Release of Bioactive Materials, 19-44(리차드 외 다수, 1980)); 폴리(아미노산) 및 수도폴리(아미노산)(폴라푸라 외 다수, "의료용 생물분해성 중합체의 발전 경향", J. of Biomaterials Appl., 6:1, 216-50(1992)); 폴리우레탄(브라운 외 다수, "인공 피부에서 생물분해성 리신 디이소시아네이트계 폴리(글리코리드-코-ε 카프로락톤)-우레탄 조직", Biomaterials, 11:4, 291-95(1990)); 폴리오르토에스테르(헬러 외 다수, 폴리(오르토 에스테르)로부터 노레틴드론의 방출", Polymer Engineering Sci., 21:11, 727-31(1981)); 및 폴리안하이드리드(레옹 외 다수, "생체활성제의 조절형 방출을 위한 폴리안하이드리드", Biomaterials 7:5, 364-71(1986))를 들 수

있다. 의약품 이식물로 사용되는 생물분해성 물질의 특정 예로는 폴리락티드, 폴리글리코리드, 폴리디옥사논, 폴리(락티드-코-글리코리드), 폴리(글리코리드-코-폴리디옥사논), 폴리안하이드리드, 폴리(글리코리드-코-트리메틸렌 카보네이트) 및 폴리(글리코리드-코-카프로락톤)을 들 수 있다.

폴리(포스페이트), 폴리(포스포네이트) 및 폴리(포스파이트)라 불리는 포스페이트 결합을 갖는 중합체들이 알려져 있다. 펜크젝 외 다수, Handbook of Polymer Synthesis, Chapter 17: "인-함유 중합체"(한스 알, 크리켈도프 저, 1992) 참조. 인 원자에 연결된 서로 다른 결사슬을 갖는 3 종류의 조성물의 각각의 구조는 다음과 같다.

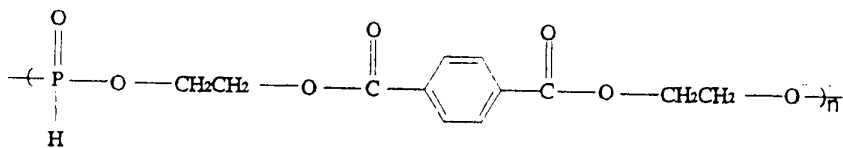


이러한 중합체의 다변성은 복수의 반응으로 알려져 있는 인 원자의 다변성에서 나온다. 그 결합은 3p 궤도 또는 다양한 3s-3p 하이브리드를 포함한다; spd 하이브리드도 또한 접근가능한 d 궤도 때문에 가능하다. 따라서, 폴리(포스포에스테르)의 물리화학적 특성은 R 또는 R' 그룹을 변경함으로써 용이하게 변화될 수 있다. 중합체의 생물분해성은 기본적으로 중합체 주사슬의 생리화적으로 변하기 쉬운 포스포에스테르 결합 때문이다. 주사슬 또는 결사슬을 조작함으로써 광범위한 생물분해율이 달성가능하다.

폴리(포스포에스테르)의 부가적인 특징은 작용 결사슬의 가용성이다. 인이 5가이기 때문에 약물 분자 또는 다른 생물학적 활성물질들은 중합체에 화학적으로 결합될 수 있다. 예를 들어, -O-카르복시기를 갖는 약물은 가수분해가능한 에스테르 결합을 통해 인에 결합될 수 있다. 주사슬의 P-O-C기는 또한 중합체의 유리 전이 온도를 낮추고, 특히 간단한 특성화 및 처리가 바람직한 보통의 유기 용매내 용해성을 제공한다.

로린 외 다수는 미국 특허 제 4,259,222 호, 제 4,315,847 호 및 제 4,315,969 호에서 결사슬을 갖는 인은 없지만 방염물질로 유용한 할로겐화 테레프탈레이트 반복되는 단위를 갖는 폴리(포스페이트)-폴리에스테르 중합체를 개시하고 있다.

카디알라 외 다수의 Biomedical Applications of Synthetic Biodegradable Polymers, Chapter 3: "폴리(포스포에스테르): 합성, 물리화학적 특성 및 생물학적 반응", 33-57(제프리 오. 헬링거 저, 1995)의 40 페이지에서는 비스(2-하이드록시에틸)테레프탈레이트(BHET) 및 상응하는 폴리(포스파이트)를 형성하기 위해 디메틸 포스파이트와의 후속 반응을 개시하고 있다:



다른 많은 특허들도 폴리에스테르 결합 테레프탈레이트 반복되는 단위를 갖는 방염제를 개시하고 있고, 또한 R'기가 폴리(포스파이트)의 수소 원자를 대신하지만 폴리(포스페이트)의 개재된 산소가 없는 -P-R' 결사슬을 갖는 폴리(포스포네이트) 반복되는 단위를 가질 수 있다. 예를 들어 데시터 외 다수의 미국 특허 제 3,927,231 호 및 리더의 미국 특허 제 3,932,566 호 참조. 스타크 외 다수의 미국 특허 제 597,473 호는 알콕시기를 포함하는 여러 종류의 기로 치환될 수 있는 결사슬을 개시하고 있지만, 이 문헌은 대체로 폴리(포스페이트)보다는 폴리(포스포네이트)가 주의깊게 관찰된다는 것을 밝히고 있다. (2열 28-40째줄 참조.)

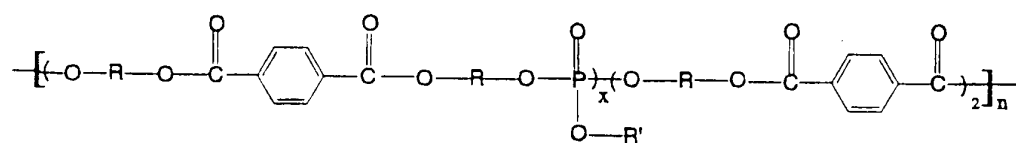
엔젤하트 외 다수의 미국 특허 제 5,530,093 호는 테레프탈레이트 반복되는 단위를 갖는 것을 포함하는 포스포에스테르 반복되는 단위를 갖는 다양한 폴리콘덴세이트 구조를 갖는 복수의 섬유가공 조성물을 개시하고 있지만, 다른 2 종류의 포스포에스테르 중합체 보다는 폴리(포스페이트)가 생물분해성 물질을 형성하는데 선택되어야 한다는 것을 나타내는 지침은 제공되지 않았다.

따라서, 생물분해성 물질 및 다른 생체의학적 응용을 형성하는데 특히 적합한 본 발명의 테레프탈레이트 폴리에스테르-폴리(포스페이트) 중합체와 같은 물질이 요구된다.

#### 발명의 요약

본 발명의 생물분해성 테레프탈레이트 중합체는 하기 화학식 1에 도시된 반복되는 단위체 단위를 포함한다.

#### 화학식 1

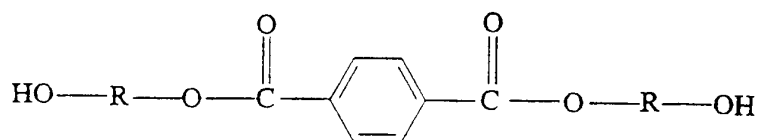


(상기 화학식 1에서, R은 2가유기성분; R'는 지방족, 방향족 또는 이종고리 잔류물;  $x \geq 1$ ; 및 n은 0-5,000이다)

생물분해성 중합체는 생체적합가능할 만큼 충분히 순수하고, 생물분해시 생체적합가능한 잔류물로 분해된다.

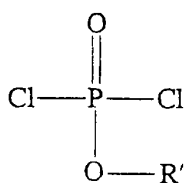
다른 예로 본 발명은 하기 화학식 2를 갖는 디올 화합물의 p 몰을 하기 화학식 3의 포스포로-디클로리데이트의 q 몰로 중합하여 하기에 도시된 화학식 4의 단일중합체의 q 몰을 형성하는 단계를 포함하는 생물분해성 테레프탈레이트 단일중합체를 제조하는 방법에 대해 생각하였다.

### 화학식 2



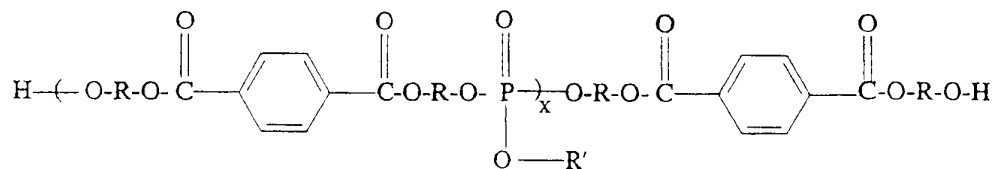
(상기 화학식 2에서, R은 상기에서 정의한 것과 같다)

### 화학식 3



(상기 화학식 3에서, R'는 앞에서 정의한 것과 같고,  $p > q$ 이다)

### 화학식 4



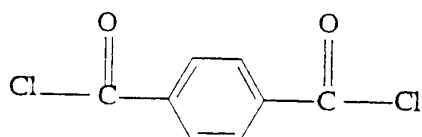
(상기 화학식 4에서, R, R' 및 x는 상기에서 정의한 것과 같다)

본 발명은 또한 다음과 같은 단계를 포함하는 생물분해성 블록 공중합체를 제조하는 공정을 생각하였다:

(a) 상기에 기술된 중합화 단계; 및

(b) 화학식 1의 블록 공중합체를 형성하기 위해 화학식 5를 갖는 테레프탈로일 클로라이드의 (p-q) 몰을 갖는 과량의 화학식 2의 디올과 화학식 4의 단일중합체를 반응시키는 단계.

### 화학식 5



다른 예에서, 본 발명은 하기의 것으로 이루어지는 생물분해성 테레프탈레이트 중합체 조성물을 포함한다:

(a) 적어도 하나의 생물학적 활성물질 및

(b) 상기 화학식 1에 도시된 반복되는 단위체단위를 갖는 중합체.

또한 본 발명의 다른 실시예에서, 이식, 주입에 유용한 약물 또는 생체내에 전체 또는 부분적으로 위치하

게 되는 그 이외의 것들은 화학식 1의 생물분해성 테레프탈레이트 중합체 또는 상기에 기술된 중합체 조성물을 포함한다.

또한 본 발명의 다른 실시예에서는 다음과 같은 단계들을 포함하는 생물학적 활성물질의 서방형을 위한 방법이 제공된다:

- (a) 혼합제를 형성하기 위해 생물학적 활성물질과 화학식 1에 도시된 반복되는 단위체단위를 갖는 생물분해성 테레프탈레이트 중합체를 결합하는 단계;
- (b) 상기 혼합물을 형태를 갖는 고형의 약품으로 형성하는 단계; 및
- (c) 고형의 이식 또는 주입된 약품이 생물학적 유체와 부분적으로 접촉하도록 생체내의 미리 선택된 위치에 상기 고형 약품을 이식 또는 주입하는 단계.

### 도면의 간단한 설명

- 도 1a는 P(BHET-EOP/TC, 80/20)의 DSC 곡선을 나타내고,
- 도 1b는 P(BHET-EOP/TC, 50/50)의 DSC 곡선을 나타내고,
- 도 2a는  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼을 나타내고,
- 도 2b는 P(BHET-EOP/TC, 80/20)에 대한  $^{31}\text{P-NMR}$ 을 나타내고,
- 도 3은 P(BHET-EOP/TC, 80/20)에 대한 FT-IR 스펙트럼을 나타내고,
- 도 4는 P(BHET-EOP/TC, 80/20)에 대한 GPC 크로마토그램을 나타내고,
- 도 5는 P(BHET-EOP/TC, 80/20) 및 P(BHET-EOP/TC, 90/10)에 대한 분자량과 원소 분석을 나타내고,
- 도 6은 P(BHET-EOP/TC, 80/20) 및 P(BHET-EOP/TC, 85/15)의 저장 안정성을 나타내고,
- 도 7a 및 도 7b는 P(BHET-EOP/TC, 80/20) 및 P(BHET-EOP/TC, 85/15)에 대한 생체내 분해 데이터를 나타내고,
- 도 8은 생체내 분해되는 동안 P(BHDPT-EOP) 및 P(BHDPT-EOP/TC) 폴리(포스포에스테르)의 분자량 변화를 나타내고,
- 도 9는 중량감소의 관점에서 P(BHET-EOP/TC, 80/20)의 생체내 분해를 나타내고,
- 도 10은 FITC-BSA를 포함하는 P(BHET-EOP/TC, 80/20) 중심체의 전자현미경 사진을 나타내고,
- 도 11은 중심체로부터의 FITC-BSA 방출역학에 대한 부하 레벨의 효과를 나타내고,
- 도 12는 중합체 BHDPT-EOP 및 BHDPT-HOP 중심체로부터의 리도카인 방출을 나타내고,
- 도 13은 공중합체 P(BHDPT-EOP/TC) 중심체로부터의 리도카인 방출을 나타내고,
- 도 14는 P(BHET-EOP/TC, 80/20) 중심체의 세포독성을 나타내고,
- 도 15는 4개의 개별적인 중합체에 대한 조직배양 웰(mg/ml)에서 상대 세포 성장(%) 대 분해된 중합체의 농도의 독성 분석도를 나타내며,
- 도 16은 2개의 중심체 및 이들 각각의 단위체에 대한 세포 독성 분석도를 나타낸다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명의 중합체

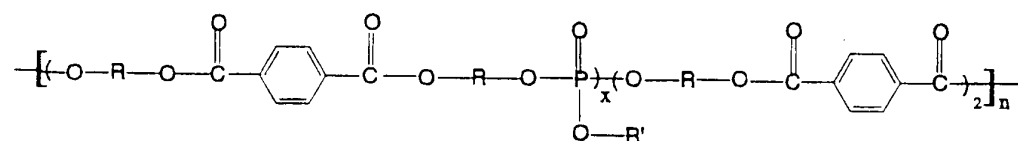
본 명세서에서 사용되는 용어인 "지방족"은 선형, 가지형 또는 고리형의 알칸, 알켄 또는 알킨을 나타낸다. 본 발명의 폴리(포스페이트) 중합체내 바람직한 지방족 기는 1 내지 10개의 탄소를 갖는 선형 또는 가지형 알칸이고, 바람직하게는 1 내지 7개의 탄소 원자의 선형 알칸기이다.

본 명세서에서 사용되는 용어인 "방향족"은  $4n+2 \pi$  전자를 갖는 불포화 고리형 탄소화합물을 나타낸다.

본 명세서에서, 사용되는 용어인 "이종고리"는 고리에 탄소 이외에 예를 들어 질소, 산소 또는 황과 같은 하나 이상의 원자를 갖는 포화 또는 불포화 고리 화합물을 나타낸다.

본 발명의 생물분해성 테레프탈레이트 중합체는 하기 화학식 1에 도시된 반복되는 단위체단위를 포함한다.

(화학식 1)



(상기 화학식 1에서, R은 2가 유기성분이다)

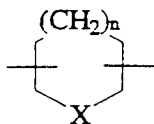
R은 중합체의 중합화, 공중합화 또는 생물분해 반응을 방해하지 않는 한 어떤 2가 유기성분도 될 수

있다. 특히, R은 예를 들어 에틸렌, 1,2-디메틸에틸렌, n-프로필렌, 이소프로필렌, 2-메틸프로필렌, 2,2'-디메틸-프로필렌 또는 tert-부틸렌, tert-펜틸렌, n-헥실렌, n-헵틸렌 등과 같은 알킬렌; 에테닐렌, 프로페닐렌, 도데세닐렌 등과 같은 알케닐렌; 프로피닐렌, 헥시닐렌, 옥타데세닐렌 등과 같은 알키닐렌의 지방족기; 예를 들어 하이드록시-, 할로겐- 또는 질소 치환된 지방족기와 같은 비간섭 치환기로 치환된 지방족기; 또는 시클로펜틸렌, 2-메틸시클로펜틸렌, 시클로헥실렌, 시클로헥세닐렌 등과 같은 고리지방족일 수 있다.

R은 또한 페닐렌, 벤질렌, 나프탈렌, 페난트레닐렌 등의 2가 방향족기 또는 비간섭 치환제로 치환된 2가 방향족기일 수 있다. 또한, R은 피롤릴렌, 푸라닐렌, 티오펜릴렌, 알킬렌-피롤릴렌-알킬렌, 피리디닐렌, 피리미디닐렌 등과 같은 2가 이종고리기 또는 비간섭 치환제로 치환된 것 중 어느 하나일 수 있다.

그러나, R은 알킬렌기, 고리지방족기, 페닐렌기 또는 하기와 같은 화학식 6을 갖는 2가기인 것이 바람직하다.

### 화학식 6



(상기 화학식 6에서, X는 산소, 질소 또는 황이고, n은 1-3이다)

R은 1-7의 탄소원자를 갖는 알킬렌기인 것이 더 바람직하며, 에틸렌기, 2-메틸-프로필렌기 또는 2,2'-디메틸프로필렌기인 것이 보다 바람직하다.

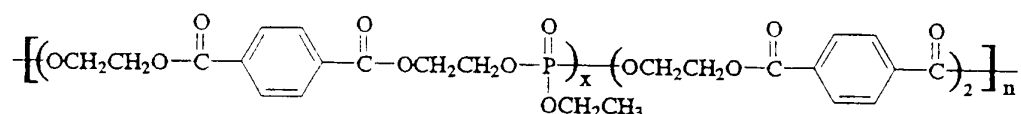
본 발명의 중합체에서 R'는 지방족, 방향족 또는 이종고리 잔류물이다. R'가 지방족인 경우에는 펜던트 약물전달 시스템을 형성하기위해서 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, -C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> 등과 같은 알킬; 할로겐, 알콕시 또는 니트로와 같은 비간섭 치환제로 치환된 알킬; 또는 생물학적 활성물질에 결합된 알킬이 바람직하다. R'가 방향족인 경우에는 통상 약 5-14개의 탄소 원자, 바람직하게는 약 5-12개의 탄소 원자를 포함하며, 선택적으로 서로 융합되는 하나 이상의 고리를 포함할 수 있다. 특히 적당한 방향족기의 예로는 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐 등을 들 수 있다.

R'가 이종고리인 경우에는 통상 약 5-14의 고리 원자, 바람직하게는 약 5-12의 고리 원자 및 하나 이상의 이종 원자를 포함한다. 적당한 이종고리기의 예로는 푸란, 티오펜, 피롤, 이소피롤, 3-이소피롤, 피라졸, 2-이소이미다졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,2,5-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,3,4-옥사트리아졸, 1,2,3,5-옥사트리아졸, 1,2,3-디옥사졸, 1,2,4-디옥사졸, 1,3,2-디옥사졸, 1,3,4-디옥사졸, 1,2,5-옥사트리아졸, 1,3-옥사티올, 1,2-피란, 1,4-피란, 1,2-피론, 1,4-피론, 1,2-다이옥신, 1,3-다이옥신, 피리딘, N-알킬 피리디늄, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 1,3,5-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-옥사진, 1,3,2-옥사진, 1,3,5-옥사진, 1,4-옥사진, o-이속사진, p-이속사진, 1,2,5-옥사티아진, 1,2,6-옥사티아진, 1,4,2-옥사디아진, 1,3,5,2-옥사디아진, 아제핀, 옥세핀, 티에핀, 1,2,4-디아제핀, 인덴, 이소인덴, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 티오나프텐, 이소티오나프텐, 인돌, 인돌레닌, 2-이소벤자졸, 1,4-피리딘, 피란도[3,4-b]-피롤, 이소인다졸, 인독사진, 벤즈옥사졸, 안트라닐, 1,2-벤조피란, 1,2-벤조피론, 1,4-벤조피론, 2,1-벤조피론, 2,3-벤조피론, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 1,2-벤조디아진, 1,3-벤조디아진, 나프티리딘, 피리도[3,4-b]-피리딘, 피리도[3,2-b]-피리딘, 피리도[4,3-b]-피리딘, 1,3,2-벤즈옥사진, 1,4,2-벤즈옥사진, 2,3,1-벤즈옥사진, 3,1,4-벤즈옥사진, 1,2-벤즈아이속사진, 1,4-벤즈아이속사진, 카바졸, 크산트렌, 아크리딘, 푸린 등을 포함한다. 바람직하게는 R'가 이종고리인 경우에는 푸란, 피리딘, N-알킬피리딘, 1,2,3- 및 1,2,4-트리아졸, 인덴, 안트라센 및 푸린으로 이루어진 그룹에서 선택되는 것이 바람직하다.

특히 바람직한 실시예에서, R'는 알킬기 또는 페닐기이고, 더 바람직하게는 1-7의 탄소원자를 갖는 알킬기이다. 보다 바람직하게는 R'는 에틸기이다.

x의 값은 중합체의 소망하는 용해도, 소망하는 Tg, 중합체의 소망하는 안정도, 최종 중합체의 바람직한 강성도 및 중합체에서 요구되는 생분해성 및 방출 특성에 따라 크게 변할 수 있다. 그러나, x는 일반적으로 ≥1이고, 통상 약 1-40 사이에서 변화한다. 바람직하게는 x는 약 1-30이고, 더 바람직하게는 약 1-20이며, 보다 바람직하게는 약 2-20이다.

x의 값을 조절하는 가장 일반적인 방법은 다른 단위체에 비례하여 "x" 부분의 공급비율을 변화시키는 것이다. 예를 들어 하기와 같은 중합체를 만드는 경우에, 에틸 포스포로-디클로리데이트 "x" 반응물("EOP")을 공급비율을 크게 변화시켜서 테레프탈로일 클로라이드 반응물("TC")와 함께 사용될 수 있다:



EOP 대 TC의 공급비율은 99:1에서 1:99로, 예를 들어 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 20:80, 15:85 등과 같이 용이하게 변화할 수 있다. EOP/TC 공급비율은 약 90:10에서 약 50:50으로 변화하는 것이 바람직하고, 약 85:15에서 약 50:50으로 변화하는 것이 보다 바람직하며, 약 80:20에서 약 50:50으로 변화하는 것이 가장 바람직하다.



상기에서  $n$ 은 중합체의 생물분해성과 방출 특성에 따라 크게 변화하지만, 통상 약 0-5,000 사이에서 변화하고, 약 2-500 사이에서 변화하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는,  $n$ 은 약 5-300 사이에서 변화하는 것이 좋으며, 약 5-200 사이에서 변화하는 것이 가장 바람직하다.

생물분해성 중합체는 생체내 치료 동안 분해될 수 있다는 점에서 생물분해 불가능한 중합체와는 다르다. 이것은 일반적으로 중합체가 단위체 소단위로 분할되는 것을 포함한다. 원칙적으로, 폴리(포스페이트)의 최종적인 가수분해 분할 생성물은 포스페이트, 알콜 및 디올이고, 이들 모두는 무독성이다. 가수분해의 중간 올리고머 생성물은 서로 다른 특성을 가질 수 있지만, 이식 또는 주입을 위한 생물분해성 중합체의 독성론은 통상 명백하게 무독한 단위체 구조를 합성한 것이라 해도 한번 이상의 생체내 독성 분석 후에 결정된다.

본 발명의 생물분해성 중합체는 생체적합할 만큼 충분히 순수하고, 생물분해시 생체적합한 상태를 유지하는 것이 바람직하다. "생체적합성"은 생물분해 생성물 또는 중합체가 무독성이고, 혈관조직내에 이식 또는 주입될 때 최소한의 조직 자극만을 준다는 것을 의미한다.

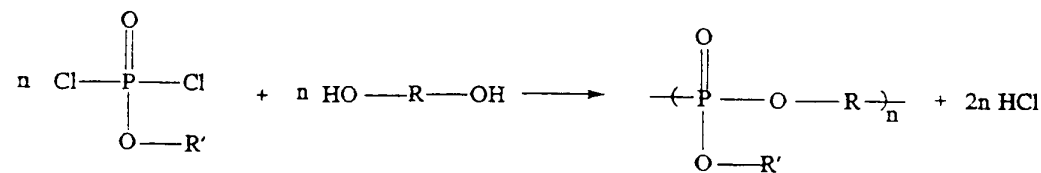
본 발명의 중합체는 제조 및 공정의 용이성을 위해 하나 이상의 일반 유기용매에 용해가능한 것이 바람직하다. 일반 유기용매로는 클로로포름, 디클로로포름, 아세톤, 에틸 아세테이트, DMAC, N-메틸 피롤리돈, 디메틸포름아미드 및 디메틸설폭시드와 같은 용매를 들 수 있다. 이 중합체는 상기 용매 중 적어도 하나에 용해가능한 것이 바람직하다.

본 발명 중합체의 유리전이온도( $T_g$ )는 중합체를 제조하는데 사용된 디올의 가지화 정도, 중합체를 형성하는데 사용된 인 함유 단위체의 상대 비율 등에 따라 크게 변화할 수 있다. 그러나,  $T_g$ 는 약  $-10^{\circ}\text{C}$  내지 약  $80^{\circ}\text{C}$ 의 범위내인 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는  $0-50^{\circ}\text{C}$ 인 것이 좋다.

폴리에스테르-폴리(포스페이트) 중합체의 합성

폴리(포스페이트)를 제조하는데 있어서 가장 일반적인 반응은 하기 반응식 1에 따른 포스포로디클로리데이트와 디올 사이의 탈염화수소화 반응이다:

### 반응식 1



프리델-크래프트 반응이 또한 폴리(포스페이트)를 합성하는데 사용될 수 있다. 중합화는 통상 비스(클로로메틸) 화합물과 방향족 탄화수소 또는 클로로메틸화 디페닐 에테르와 트리아릴 포스페이트를 반응시킴으로써 실시된다. 폴리(포스페이트)는 또한 대개 질소 또는 몇가지 다른 비활성기체 하에서 레조시놀과 퀴놀린과 같은 방향족 디올과 포스포러스 디이미다졸리드 사이의 벌크 축합에 의해 얻어질 수 있다.

벌크 중축합화의 이점은 용매 및 많은 양의 다른 첨가물의 사용을 피할 수 있어, 보다 간단히 정제를 할 수 있다. 이것은 또한 적당히 큰 분자량을 갖는 중합체를 제공한다. 그러나, 다소 정밀한 조건이 요구되어, 사슬 산분해(또는 물이 존재하면 가수분해)를 초래할 수 있다. 중합체 주사술이 후속하는 마크로라디칼 재결합을 갖는 수소 원자 추출 또는 산화에 민감하면 바라지 않은 열유발 교차결합반응과 같은 부반응이 또한 발생할 수 있다. 이러한 부반응을 최소화하기 위해 중합화는 용액내에서 실시되는 것이 바람직하다.

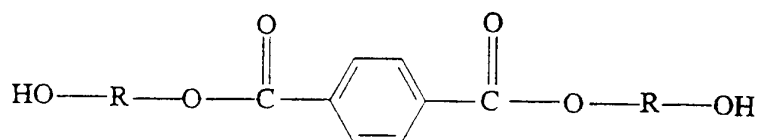
용액 중축합화는 디올 및 인 성분이 모두 보통의 용매에 용해가능한 것을 요구한다. 통상, 클로로포름, 디클로로메탄 또는 디클로로에탄과 같은 염화유기용매가 사용된다. 용액 중합화는 동일한 양의 반응물과 화학양론적 양의 산수용제, 대개 피리딘 또는 트리에틸아민과 같은 3차 아민의 존재하에서 실시되는 것이 바람직하다. 다음에 생성물은 통상 용매를 사용하지 않고 침전에 의해 용액으로부터 분리되고, 수성 산성 용액으로, 예를 들어 묽은 HCl로 세척하는 것과 같은 당업자에게 주지된 종래 기술에 의해 염산염을 제거하기 위해 정제된다.

반응 시간은 벌크 중합화보다는 용액 중합화로 더 길어지는 경향이 있다. 그러나, 전반적으로 보다 온화한 반응 조건들이 사용될 수 있기 때문에, 부반응은 최소화되고, 보다 민감한 작용기들은 중합체에 결합될 수 있다. 용액 중합화의 불리한 점은 분자량이 20,000이상의 높은 분자량의 달성 가능성이 줄어드는 것이다.

고분자량 중합체가 높은 반응 속도를 요구하면, 계면 중축합화가 사용될 수 있다. 온화한 조건들은 부반응을 최소화한다. 또한 용액 방법에 내재하는 디올과 디클로리데이트 사이의 화학양론적 평형에 대한 고분자량의 의존성이 제거된다. 그러나, 산염화물의 가수분해는 알칼리성 수상에서도 발생할 수 있다. 약간의 물 가용성을 갖는 민감성 디클로리데이트는 일반적으로 중합화보다는 가수분해에 의존된다. 중축합화 반응을 용이하게 하기 위해 계면에 이온화 디올을 가져오는데 왕관형 에테르 또는 3차 염화암모늄과 같은 상전이 촉매가 사용될 수 있다. 계면 중축합화 후 생성된 중합체의 수율 및 분자량은 반응시간, 단위체의 몰비, 불혼합 용매의 부피비, 산수용제의 형태 및 상전이 촉매의 형태와 농도의 영향을 받는다.

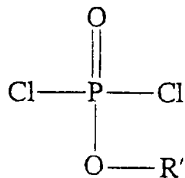
본 발명의 바람직한 실시예에서, 화학식 1의 생물분해성 테레프탈레이트 단일중합체를 제조하는 방법은 하기 화학식 2를 갖는 디올 화합물의  $p$  몰을 하기 화학식 3의 포스포로-디클로리데이트의  $q$  몰로 중합화하여, 하기에 도시된 화학식 4의 단일중합체의  $q$  몰을 형성하는 단계를 포함한다:

(화학식 2)

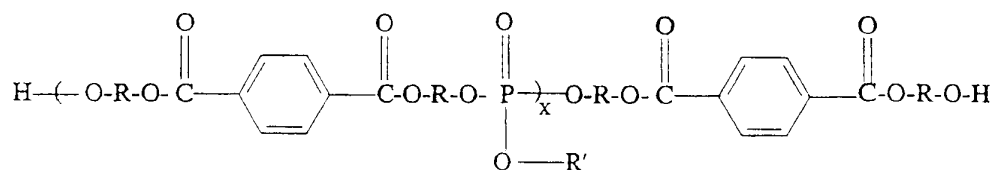


(상기 화학식 2에서, R은 상기에 정의한 것과 같다)

(화학식 3)

(상기 화학식 3에서, R'는 앞에서 정의한 것과 같고,  $p > q$ 이다)

(화학식 4)



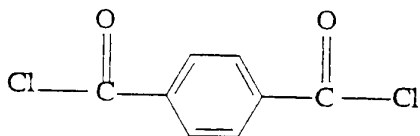
(상기 화학식 4에서, R, R' 및 x는 앞에서 정의한 것과 같다)

이렇게 형성된 단일중합체는 그대로 분리, 정제 및 사용될 수 있다. 대안적으로, 분리되거나 또는 그렇지 않은 단일중합체는 다음과 같이 함으로써 본 발명의 블럭 공중합체를 제조하는데 사용될 수 있다:

(a) 상기한 바와 같이 중합화하고;

(b) 화학식 1의 중합체를 형성하기 위해 화학식 5를 갖는 테레프탈로일 클로라이드의 (p-q) 몰로 화학식 2의 과량의 디올과 화학식 4의 단일중합체를 반응시킨다.

(화학식 5)



단계 (a)의 중합화 반응의 기능은 디-에스테르 개시 물질을 인산화한 후, 중합화하여 단일중합체를 형성한다. 중합화 단계 (a)는 사용된 용매, 소망하는 온도, 소망하는 분자량, 소망하는 용해도 및 반응물의 민감성에 따라 넓은범위로 온도변화가 일어나서 부반응을 형성한다. 그러나, 중합 단계 (a)는 용액 중합화에 대해 약 -40 내지 약 +160°C의 온도에서 발생하는 것이 바람직하고, 약 0-65°C의 온도가 더 바람직하다. 벌크 중합화에서, 약 +150°C의 범위의 온도가 일반적으로 사용된다.

중합화 단계 (a)에 필요한 시간은 또한 사용되는 중합화의 형태와 요구되는 분자량에 따라 크게 변화할 수 있다. 그러나, 중합화 단계 (a)는 약 30분 내지 24시간 사이의 시간 동안 일어나는 것이 바람직하다.

중합화 단계 (a)가 계면 중축합화 또는 다른 편리한 중합화 방법에 의해 용액에서 벌크로 행해질 때, 중합화 단계 (a)는 용액 중합화 반응인 것이 바람직하다. 특히, 용액 중합화 반응이 사용될 때, 산수용체는 중합화 단계 (a) 동안 효율적인 상태로 된다. 특히 적당한 종류의 산수용체는 피리딘, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 치환 아닐린 및 치환 아미노피리딘과 같은 3차 아민을 포함한다. 가장 바람직한 산수용체는 치환된 아미노피리딘 4-디메틸아미노피리딘("DMAP")이다.

중합화 단계 (a)에 대한 부가적인 절차는 화학식 2의 디올, 화학식 3의 포스포로-디클로리데이트 및 화학식 4의 단일중합체의 상대 반응성; 이들 반응물의 순도; 중합화 반응이 실행되는 온도; 중합 반응에 사용된 교반 정도 등에 따라 상당히 변화할 수 있다. 그러나, 화학식 2의 디올은 용매 및 산수용체와 결합되고, 이어서 포스포로-디클로리데이트가 천천히 부가되는 것이 바람직하다. 예를 들어, 용매내 포스포로 디클로리데이트 용액은 중합화 반응의 속도를 제어하기 위해 디올, 용매 및 산수용체의 차가운 반응 혼합물에 조금씩 첨가하거나 또는 한방울씩 첨가될 수 있다.

단계 (b)의 공중합화의 목적은 (i) 중합화 단계 (a)의 결과로서 생성된 단일중합체 사슬을 인산화하고, (ii) 폴리에스테르 단위를 연결시키는 것을 포함하는 블럭 공중합체를 형성하기 위한 것이다. 이 생성물은 서방형 매질로서 사용하는데 특히 적합한 미세결정 구조를 갖는 블럭 공중합체이다.

본 발명의 공중합화 단계 (b)는 대개 중합화 단계 (a)의 온도보다 약간 높은 온도에서 실시되고, 또한 사용되는 공중합화 반응의 형태, 하나 이상의 촉매의 존재, 소망하는 분자량, 소망하는 용해도 및 소망하지 않은 부반응에 대한 반응물의 감수성에 따라 크게 변화할 수 있다. 그러나, 공중합화 단계 (b)가 용액



중합화 반응으로서 실행될 때, 통상 약  $-40$  내지  $100^{\circ}\text{C}$  사이의 온도에서 실시된다. 통상의 용매로는 염화 메틸렌, 클로로포름 또는 다양한 비활성 유기용매를 들 수 있다.

단계 (b)의 공중합에 필요한 시간은 또한 소망하는 물질의 분자량 및 일반적으로 소망하는 정도로 반응을 진행하기 위해 다소 정밀한 반응 조건들의 필요성에 따라 크게 변화시킬 수 있다. 그러나, 통상적으로 공중합화 단계 (b)는 약 30분 내지 24시간의 시간 동안 실시된다.

공중합화 단계 (b)에 대한 부가적인 절차는 화학식 4의 단일중합체와 화학식 5의 염화 테레프탈로일의 상대 반응성; 이들 반응물의 순도; 공중합화 반응이 실시되는 온도; 공중합화 반응에 사용되는 교반정도 등에 따라 크게 변화할 수 있다. 그러나, 화학식 5의 염화 테레프탈로일은 반응 혼합물에 천천히 첨가되는 것이 그 반대의 경우보다 바람직하다. 예를 들어, 용매내 염화 테레프탈로일 용액은 공중합화 반응의 속도를 제어하기 위해 저온 또는 실온 반응 혼합물에 조금씩 첨가하거나 또는 한방울씩 첨가될 수 있다.

단일중합체 또는 불록 공중합체(여기서  $y$ 는 0보다 크다)이든지 화학식 1의 중합체는 침전, 불혼합 용매를 이용한 추출, 증발, 여과, 결정화 등과 같은 종래의 기술에 의해 반응 혼합물로부터 분리된다. 그러나, 통상적으로 화학식 1의 중합체는 디에틸 에테르 또는 석유 에테르와 같은 비용매 또는 부분 용매를 이용하여 상기 중합체 용액을 냉각시킴으로써 분리 및 정제된다.

본 발명의 중합체가 불록 공중합체를 생성하기 위해 2단계 용액 중축합화에 의해 합성화될 때, 반응성 염화물의 부가적인 절차와 각 단계에서의 반응 온도는 소망하는 분자량과 보통의 유기용매에서의 양호한 용해성의 조합을 얻도록 최적화되는 것이 바람직하다. 부가적인 절차는 양쪽다 용해될 수 있는 용매에 비스-테레프탈레이트 개시 물질과 산수용체를 용해시키고, 상기 용액을 교반하면서 냉각하고, 프스포디클로리데이트의 동일한 물 양을 상기 용액에 첨가하고, 소정 기간 동안 실온에서 반응을 진행시키고, 동일 용매내에서 용해되는 적당한 양의 염화 테레프탈로일을 천천히 첨가하며, 환류하기 전에 한밤동안 약  $50^{\circ}\text{C}$ 로 온도를 증가시키는 것을 포함하는 것이 바람직하다.

#### 생물분해성 및 방출 특성

화학식 1의 중합체는 대개 생물분해하는 동안 중합체의 포스포에스테르 결합의 가수분해 기능으로 적어도 부분적으로 조절되는 생체내 생물학적 활성물질의 방출 속도에 의해 특성화된다. 부가적으로, 방출되는 생물학적 활성 물질은 펜던트형 약물전달시스템을 형성하기 위해 인 결사슬  $R'$ 에 결합될 수 있다.

또한, 결사슬의 구조는 중합체의 방출 동작에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 인 결사슬을 보다 친지성이 강하고, 보다 소수성이 강하거나 또는 부피가 큰 기로 전환하면 분해 공정의 속도가 느려진다. 따라서, 예를 들어 방출은 대개 부피가 큰 방향족 결사슬을 갖는 것보다 작은 지방족 결사슬을 갖는 중합체 조성물이 빠르다.

생체내 생물분해성 중합체의 수명은 또한 그의 분자량, 결정성, 생물학적 안정성 및 교차결합 정도에 의존한다. 일반적으로, 분자량이 보다 크고, 결정성 정도가 보다 높으며, 생물학적 안정성이 보다 커지면, 생물분해는 보다 느려진다. 따라서, 분해 시간은 크게 변화할 수 있고, 하루 미만에서 몇달 까지가 바람직하다.

#### 중합체 조성물

화학식 1의 중합체는 복수의 유용한 생분해가능 물질을 형성하기 위해 단독으로 또는 생물학적 활성물질을 부가적으로 포함하는 조성물로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 화학식 1의 중합체는 심지어는 생물학적 활성 물질 없이도 생체흡수가능 봉합, 뼈 또는 관절조직의 부상을 고치기 위한 정형외과기구 또는 뼈 접착제, 분해가능 또는 분해 불가능 조직용 적층물 또는 이식가능 장치용 코팅재를 생성하는데 사용될 수 있다.

그러나, 생물분해성 테레프탈레이트 중합체 조성물은 다음을 모두 포함하는 것이 바람직하다:

(a) 적어도 하나의 생물학적 활성 물질; 및

(b) 화학식 1(여기서,  $R$ ,  $R'$  및  $x$ ,  $n$ 은 앞에서 정의한 것과 같다)에 도시된 반복되는 단위체단위를 갖는 중합체.

본 발명의 생물학적 활성물질은 조성물의 목적에 따라 크게 변화할 수 있다. 활성물질(들)은 단일물 또는 물질의 조합으로서 표현될 수 있다. 전달시스템은 방출 속도가 조절된 전달시스템을 형성하기 위해 높은 물 가용성을 갖는 생물학적 활성물질 뿐만 아니라 낮은 물 가용성을 갖는 것을 이용하도록 고안되었다. "생물학적 활성 물질"이라는 용어는 한정되지 않고 약물; 비타민; 무기질 첨가제; 치료, 예방, 진단, 질병의 치료 또는 경감에 사용된 물질; 또는 신체 구조 또는 기능에 영향을 주는 물질; 또는 소정의 생리학적 환경에 위치하면 생물학적으로 활성화되거나 더 활성화되는 프로드러그(prodrug)를 포함한다.

유용한 생물학적 활성 물질의 광범위한 목록의 한정되지 않는 예로는 다음과 같은 치료목적의 목록을 포함한다: 동화제, 제산제, 항천식제, 항콜레스테롤제 및 항지질제, 항응고제, 항경련제, 지사제, 진통제, 항감염제, 항염증제, 항조병제, 항열미약, 항종양제, 항비만제, 해열제 및 진통제, 진경제, 항혈전제, 항요산혈증제, 항협심증약, 항히스타민제, 진해제, 식욕억제제, 생물제제, 대뇌확장기, 관상동맥 확장기, 충혈완화제, 이뇨제, 진단제제, 적혈구생성제, 거담제, 위장진정제, 과혈당제제, 최면약, 과혈당제제, 이온교환수지, 이완제, 무기질 첨가제, 점액용해제, 신경근육제, 말초혈관수축제, 항정신약, 진정제, 흥분제, 갑상성 및 항갑상선제, 자궁이완제, 비타민, 프로드러그.

특히, 유용한 생물학적 활성 물질의 한정되지 않는 예로는 다음과 같은 치료 목적의 목록을 포함한다: 스테로이드를 포함하지 않는 항염증약, 마약성길항제 및 살리실레이트와 같은 진통제;  $H_1$ -블로커 및  $H_2$ -블로커와 같은 항히스타민제; 구충제, 항무산소제, 항생제, 아미노글리코사이드 항생제, 항진균 항생제, 세팔로스포린 항생제, 마크로리드 항생제, 이중 혼합의  $\beta$ -락탐 항생제, 페니실린 항생제, 퀴놀론 항생제, 설폰아미드 항생제, 테트라사이클린 항생제, 안티마이코박테리아제, 항결핵 안티마이코박테리아제, 항원충,

항말라리아 항원충, 항바이러스제, 항레트로바이러스제, 개선 및 비뇨기 항감염제와 같은 항감염제; 알킬화 약제, 질소머스터드 알킬화 약제, 니트로소우레아 알킬화 약제, 항대사물질, 푸린 아날로그 항대사물질, 피리미딘 아날로그 항대사물질, 호르몬 항종양제, 천연 항종양제, 항생물질 천연 항종양제 및 빈카알칼로이드 천연 항종양제 등의 항종양제; 항콜린효능제, 항무스카린 항콜린효능제, 에르고트 알칼로이드, 부교감신경흥분약, 콜린효능성 효능제 부교감신경흥분약, 클린에스트라제 억제제 부교감신경흥분약, 교감신경차단약,  $\alpha$ -블로커 교감신경차단약,  $\beta$ -블로커 교감신경차단약, 교감신경흥분약 및 아드레날린효능성 효능제 교감신경흥분약 등의 자율신경계 약제; 항협심증제,  $\beta$ -블로커 항협심증제, 칼슘-채널 블로커 항협심증제, 니트레이트 항협심증제, 항부정맥약, 심장성 글리코사이드 항부정맥약, I 급 항부정맥약, II 급 항부정맥약, III 급 항부정맥약, IV 급 항부정맥약, 혈압강하제,  $\alpha$ -블로커 혈압강하제, 안지오텐신-전환 효소 억제제(ACE 억제제) 혈압강하제,  $\beta$ -블로커 혈압강하제, 칼슘-채널 블로커 혈압강하제, 중추작용 아드레날린효능성 혈압강하제, 이노 혈압강하제, 말초혈관이완 혈압강하제, 항지질혈액제, 담즙산 격리제 항지질혈액제, HMG-CoA 환원효소 억제제 항지질혈액제, 근수축제, 심장성 글리코사이드 근수축제 및 혈전용해제 등의 심장약; 항히스타민제, 소염제, 코르티코스테로이드 소염제, 진통제/국부 마취제, 경피 항염제, 항진균성 경피 항염제, 항바이러스 경피 항염제 및 경피 항종양제 등의 외피용약; 산화제, 알칼리화제, 이노제, 카르보닉안히드라제 억제 이노제, 루프 이노제, 오스모틱 이노제, 포타슘 결핍 이노제, 티아지드 이노제, 전해질 치환 및 요산감소 약제 등의 전해질 및 신장약; 체장효소 및 혈전용해효소 등의 효소; 지사제, 진토제, 위장 항염제, 살리실레이트 위장 항염제, 안타시드 항궤양제, 위산 펌프 억제 항궤양제, 위점막 항궤양제,  $H_2$ -블로커 항궤양제, 콜레리토리틱제, 소화제, 최토제, 이완제와 변 연화제, 프로키네틱제 등의 위장약; 흡입 마취제, 할로겐화 흡입 마취제, 정맥 마취제, 바비투르산염 정맥 마취제, 벤조디아제핀 흡입 마취제 및 마약성 효능제 흡입 마취제 등의 전신마취제; 항빈혈제, 혈액 항빈혈제, 응고제, 항응고제, 지혈 응고제, 혈소판 억제제 응고제, 혈전용해효소 응고제 및 혈장량 확장제 등의 혈액제; 낙태약, 신장약, 코르티코스테로이드 신장약, 안드로겐, 항안드로겐, 당뇨병약, 술포닐우레아 당뇨병약, 안티하이포글리세믹제, 구강피임기구, 프로게스틴 피임기구, 에스트로겐, 수정제, 자궁수축약, 부갑상선 억제제, 뇌하수체 호르몬, 프로게스틴, 항갑상선제, 갑상선 호르몬 및 진통용해제 등의 호르몬 및 호르몬 변형제; 면역글로불린, 면역억제제, 독소 및 백신 등의 면역약제; 아미드 국부마취제 및 에스테르 국부마취제 등의 국부마취제; 항통풍 항염제, 코르티코스테로이드 항염제, 금 혼합물 항염제, 면역억제 항염제, 비스테로이드계 항염제(NSAIDs), 살리실레이트 항염제, 골격근육이완제, 심경근 차단 골격근육 이완제 및 복귀 신경근육 블로커 골격근육 이완제 등의 골격근육제; 항경련약, 바비투레이트 항경련약, 벤조디아제핀 항경련약, 항편두통약, 항파킨슨약, 항선회병약, 마약성 효능제 및 마약성 길항제 등의 신경계 약제; 항녹내장약,  $\beta$ -블로커 항녹내장약, 동공축소 항녹내장약, 산동약, 아드레날린 효능제 산동약, 항무스카린 산동약, 눈 마취제, 눈 항감염제, 눈 아미노글리코사이드 항감염제, 눈 마크로리드 항감염제, 눈 퀴놀린 항감염제, 눈 설폰아미드 항감염제, 눈 테트라사이클린 항감염제, 눈 소염제, 눈 코르티코스테로이드 소염제 및 눈 비스테로이드 소염제(NSAID) 등의 안약; 항우울증약, 이중고리 항우울증약, 모노아민 옥시다제 억제제(MAOI), 선택형 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 3고리 항우울증약, 항조병약, 항정신병약, 페노티아진 항정신병약, 신경불안제, 진정제, 수면제, 바비투레이트 진정제 및 수면제, 벤조디아제핀 신경불안제, 진정제, 수면제 및 신경자극제 등의 항정신약; 진해약, 기관지확장제, 아드레날린 효능제 기관지확장제, 항무스카린 기관지확장제, 거담제, 점액용해제, 호흡기 소염제 및 호흡기 코르티코스테로이드 소염제 등의 호흡기관 약제; 해독제, 중금속 길항제/킬레이트제, 약물남용약제, 견제 약물남용약제 및 금단증상 약물남용약제 등의 독성 약제; 미네랄; 및 비타민 A, 비타민 B, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 E 및 비타민 K 등의 비타민.

상기 목록에서 이용되는 생물학적 활성 물질의 바람직한 분류는 아래와 같다. (1)디클로페낙, 이부프로펜, 케토프로펜 및 나프록센과 같은 비스테로이드계(NSAIDs) 진통제; (2)코데인, 펜타닐, 하이드로모르폰, 및 모르핀과 같은 마취제 작용 진통제; (3)아스피린(ASA)과 같은 살리실산염 진통제(아스피린으로 코팅된 장); (4)크레마스틴 및 테페나딘과 같은  $H_1$ -차단 항히스타민제; (5)시메티딘, 파모티딘, 니자딘 및 라니티딘과 같은  $H_2$ -차단 항히스타민제; (6)무피로신과 같은 항감염제; (7)클로람페니콜 및 클린다미신과 같은 항형기성 항감염제; (8)암포테리신 b, 클로트리마졸, 푸루코나졸, 및 케토코나졸과 같은 항진균성의 항생의 항감염제; (9)아지트로마이신 및 에리트로마이신과 같은 마크로라이드 항생의 항감염제; (10)아드레오닌 및 이미페넴과 같은 이중 혼합의  $\beta$ -락탐 항생의 항감염제; (11)나프실린, 옥사실린, 페니실린 G, 및 페니실린 V와 같은 페니실린 항생의 항감염제; (12)시프록플록사신 및 노르플록사신과 같은 퀴놀론 항생 항감염제; (13)독시사이클린, 미노사이클린 및 테트라사이클린과 같은 테트라사이클린 항생의 항감염제; (14)이소니아지드(INH) 및 리팜핀과 같은 항결핵 항미코박테리아 항감염제; (15)아도바큐온 및 맵손과 같은 안티프로토졸 항감염제; (16)클로로퀸 및 피리메타인과 같은 항말라리아 안티프로토졸 항감염제; (17)리도나비어 및 지도뉴딘과 같은 항레트로바이러스 항감염제; (18)아시클로비어, 간시클로비어, 인터페론 알파 및 리만타딘과 같은 항바이러스 항감염제; (19)카보플라틴 및 시스플라틴과 같은 알킬화 항종양제; (20)카우스틴(BCNU)과 같은 니트로소오레 알킬화 항종양제; (21)메토트렉세이트와 같은 항대사물질 항종양제; (22)플루오로우라실(5-FU) 및 겐시타빈과 같은 피리미딘 유사 항대사물질 항종양제; (23) 고세렐린, 로프로라이드 및 타독시펜과 같은 호르몬 항종양제; (24)알데스록신, 인터로킨-2, 도세탁셀, 에토포사이드(VP-16), 인터페론 알파, 팍리타셀 및 트레티노인(ATRA)과 같은 천연 항종양제; (25)브레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 및 미토마이신과 같은 항생의 천연 항종양제; (26)빈블라스틴 및 빈크리스틴과 같은 빈카 알칼로이드 천연 항종양제; (27)니코틴과 같은 자율신경제; (28)벤즈트로핀 및 트리헥시페니딜과 같은 항콜린 효능 자율신경제; (29)아트로핀 및 옥시부티닌과 같은 항무스카린 항콜린 효능 자율신경제; (30)브로모크립틴과 같은 맥락 알칼로이드 자율신경제; (31) 피로카르핀과 같은 콜린효능 작용 교감신경 흥분제; (32)피리도스 티그마인과 같은 콜린스테라아제 억제제 교감신경 흥분제; (33)프라조신과 같은  $\alpha$ -차단 교감신경 흥분제; (34)아테놀롤과 같은  $\beta$ -차단제 교감신경 흥분제; (35)알부테롤 및 도부타민과 같은 아드레날린 효능 작용 교감신경 흥분제; (36)아스피린(ASA)과 같은 심장혈관계(아스피린을 코팅시킨 장); (37)아테놀롤 및 프로프라노롤과 같은  $\beta$ -차단 항편도주위염; (38)니페디핀 및 베라파밀과 같은 칼슘-채널 차단 항편도주위염; (39)이소소르비드 디니트레이트(ISDN)과 같은 니트레이트 항편도주위염; (40)디고옥신과 같은 심장 글리코사이드 안티어리스믹; (41)리도카인, 메실레틴, 페니토인, 프로카인아미드 및, 퀴닌과 같은 I 급 안티어리스믹; (42)아테놀롤, 메토프로롤, 프로프라노롤 및 티모롤과 같은 II 급 안티어리스믹;

(43)아미오다론과 같은 III급 항이리시믹; (44)딜티아젬 및 베라파밀과 같은 IV급 항이리시믹; (45)프라조신과 같은  $\alpha$ -차단 항고혈압제; (46)캄토프릴 및 에날라프릴과 같은 안지오텐신-전환 효소 억제제 (ACE 억제제) 항고혈압제; (47) 아테놀롤, 메토프로롤, 나도롤 및 프로프라노롤과 같은  $\beta$ -차단 항고혈압제; (48)딜티아젬 및 니페디핀과 같은 칼슘-채널 차단 항고혈압제; (49)클로니딘 및 메틸도파와 같은 중추작용 아드레날린 효능 항고혈압제; (50)아밀로라이드, 푸로세미드, 하이드로클로로티아지드 (HCTZ) 및 스피로노락톤과 같은 디우레틱 항고혈압제; (51)하이드라라진 및 미노시딜과 같은 말초혈관이완 항고혈압제; (52)캠피프로질 및 프로부콜과 같은 항지질혈액제; (53)콜레스티라민과 같은 빌레산 지질혈액제; (54)로바스타틴 및 프라바스타틴과 같은 HMG-CoA 환원효소 억제제 지질혈액제; (55) 암리논, 도부타민 및 도파민과 같은 근수축제; (56)디곡록신과 같은 심장 글리코사이드 근수축제; (57)알테플라제(TPA), 아니스트레플라제, 스트렙토키나제 및 우로키나제와 같은 혈전용해제; (58)콜치신, 이소트레티노인, 메소트렉세이트, 미노시딜, 트레티노인(ATRA)과 같은 외피용약제; (59)베타메타손 및 덱사메타손과 같은 외피용 코르티코스테로이드 항염증제; (60)암포테리신 B, 클로트리마졸, 미코나졸, 및 니스테틴과 같은 항진균성 경피 항염증제; (61) 아시클로비르(acyclovir), 등의 항바이러스성 국소 감염억제제; (62) 플루오로우라실(5-FU) 등의 국소 종양억제제; (63) 락투로스(lactulose) 등의 전해질 및 신장제; (64) 푸로세미드(furosemide) 등의 루프 이뇨제; (65) 트리암테렌(triamterene) 등의 칼륨-부족 이뇨제; (66) 히드로클로로티아지드 (HCTZ) 등의 티아지드 이뇨제; (67) 프로베네시드(probenecid) 등의 요산배설제; (68) RNase 및 DNase 등의 효소; (69)알테플라제(alteplase), 아니스트레플라제 (anistreplase), 스트렙토키나아제(streptokinase) 및 우로키나아제(urokinase) 등의 혈전용해 효소; (70) 프로클로르페라진(prochlorperazine) 등의 구토 억제제; (71) 술폰살라젠(sulfasalazine) 등의 살리실산염 위장염증 억제제; (72) 오메프라졸(omeprazole) 등의 위산-펌프 금지 항궤양제; (73) 시메티딘(cimetidine), 파모티딘(famotidine), 니자티딘(nizatidine) 및 라니티딘(ranitidine) 등의  $H_2$ -차단 항-궤양제; (74) 판크렐리파아제(pancrelipase) 등의 소화촉진제; (75) 에리트로마이신(erythromycin) 등의 프로키네틱제; (76) 펜타닐(fentanyl) 등의 진정 작용 정맥주사 마취제; (77) 에리트로포이틴(erythropoietin), 필그라스티(G-CSF) 및 사그라모스티(GM-CSF) 등의 혈액생성 빈혈 억제제; (78) 항응혈 성분 1-10(AHF 1-10) 등의 응고제; (79) 와르파린(warfarin) 등의 항응고제; (80) 알테플라제(alteplase), 아니스트레플라제(anistreplase), 스트렙토키나아제(streptokinase) 및 우로키나아제(urokinase) 등의 혈전용해 효소 응고제; (81) 브로모크립틴(bromocriptine) 등의 호르몬 및 호르몬 변형제; (82) 메토크세이트(methotrexate) 등의 임신중절제; (83) 인슐린(insulin) 등의 당뇨 억제제; (84) 에스트로겐(estrogen) 및 프로게스틴(progestin) 등의 경구 피임제; (85) 레보노르제스트렐(levonorgestrel) 및 노르제스트렐(norgestrel) 등의 프로게스틴 피임제; (86) 접합된 에스트로겐(conjugated estrogen), 디에틸stil베스트롤(DES), 에스트로겐(에스트라디올, 에스트론 및 에스트로피페이트) 등의 에스트로겐; (87) 클로미펜(clomiphene), 인간 융모막성 생식선 자극 호르몬(HCG) 및 메노트로핀(menotropins) 등의 다산제; (88) 칼시토닌(calcitonin) 등의 부갑상선제; (89) 디스모프레신(desmopressin), 고세렐린(goserelin), 옥시토신(oxytocin) 및 바소프레신(ADH) 등의 뇌하수체 호르몬; (90) 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone), 노레thin(norethindrone) 및 프로게스테론(progesterone) 등의 프로게스틴; (91) 레보티록신(levothyroxine) 등의 티로이드 호르몬; (92) 인터페론 베타 1-b 및 인터페론 감마 1-b 등의 면역생물학제; (93) 면역 글로불린 IM, IMIG, IGIM 및 면역 글로불린 IV, IVIG, IGIV; 등의 면역 글로불린; (94) 리도카인(lidocaine) 등의 아마이드 국소 마취제; (95) 벤조카인(benzocaine) 및 프로카인(procaine) 등의 에스테르 국소 마취제; (96) 베클로메타손(beclomethasone), 베타메타손(betamethasone), 코티손(cortisone), 덱사메타손(dexamethasone), 히드로코티손(hydrocortisone) 및 프레드니손(prednisone) 등의 근골격 코르티코스테로이드 염증 억제제; (97) 아자티오프린(azathioprine), 시클로포스파마이드(cyclophosphamide) 및 메토크세이트(methotrexate) 등의 근골격 항-염증 면역억제제; (98) 디클로페낙(diclofenac), 이부프로펜(ibuprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 케토락(ketorolac) 및 나프록센(naproxen) 등의 근골격 비스테로이드성 항-염증 약; (99) 바크로펜(bacrofen), 시클로벤자프린(cyclobenzaprine) 및 디아제팜(diazepam) 등의 골격 근육 이완제; (100) 피리도스티그민(pyridostigmine) 등의 역 신경근육 차단 골격 근육 이완제; (101) 니모디핀(nimodipine), 릴루졸(riluzole), 테크린(tacrine) 및 티클로피딘(ticlopidine) 등의 면역신경학제; (102) 카르바마제핀(carbamazepine), 가바펜틴(gabapentin), 라모트리진(lamotrigine), 페니토인(phenytoin) 및 발프로산(valproic acid) 등의 경련억제제; (103) 페도바르비탈(phenobarbital) 및 프리미돈(primidone) 등의 바비투르산염 경련억제제; (104) 클로나제팜(clonazepam), 디아제팜(diazepam) 및 로라제팜 lorazepam) 등의 벤조디아제핀 경련억제제; (105) 브로모크립틴(bromocriptine), 레보도파 (levodopa), 카르비도파(carbidopa) 및 페르골리드( pergolide) 등의 항-파킨슨제; (106) 메클리진(meclizine) 등의 어지러움 억제제; (107) 코데인(codeine), 펜타닐(fentanyl), 히드로모르폰(hydromorphone), 메타돈(methadone) 및 모르핀(morphine) 등의 진정 작용제; (108) 날록손(naloxone) 등의 진정 반작용제; (109)티모롤(timolol) 등의  $\beta$ -차단 항-녹내장제; (110) 필로카르핀(pilocarpine) 등의 미오틱 항-녹내장제; (111) 젠타마이신(gentamicin), 네오마이신(neomycin) 및 토브라마이신(tobramycin) 등의 안과 질환의 아미노글리코사이드 항-감염제; (112) 시프로플록사신(ciprofloxacin), 노르플록사신(norfloxacin) 및 오픈록사신(ofloxacin) 등의 안과 질환의 퀴놀론 감염 억제제; (113) 덱사메타손(dexamethasone) 및 프리드니솔론(prednisolone) 등의 안과 질환의 코르티코스테로이드성 항-염증제; (114) 디클로페낙(diclofenac) 등의 안과 질환의 비스테로이드성 항-염증 약(NSAIDs); (115) 클로자핀(clozapine), 할로페리돌(haloperidol) 및 리스페라idon(risperidone) 등의 항신경제; (116) 클로나제팜(clonazepam), 디아제팜(diazepam), 로라제팜( lorazepam), 옥사제팜(oxazepam) 및 프라제팜(prazepam) 등의 벤조디아제핀 불완전화제, 진정제 및 수면제; (117) 메틸페니데이트(methylphenidate) 및 페몰린(pemoline) 등의 신경자극제; (118) 코데인(codeine) 등의 기침 억제제; (119) 테오필린(theophylline) 등의 기관지확장제; (120) 알부테롤(albuterol) 등의 아드레날린 작용 기관지확장제; (121) 덱사메타손(dexamethasone) 등의 호흡기 코르티코스테로이드 항-염증 작용제; (122) 플루마제닐(flumazenil) 및 나록손(naloxone) 등의 해독제; (123) 페니실라마인(penicillamine) 등의 중금속 길항제/킬레이트제; (124) 디술피람(disulfiram), 날트렉손(naltrexone) 및 니코틴(nicotine) 등의 억제 물질 오용 작용제; (125) 브로모크립틴(bromocriptine) 등의 사용중지 물질 오용 작용제; (126) 철, 칼슘 및 마그네슘 등의 미네랄; (127) 시아노코발라민(비타민 B<sub>12</sub>) 및 니아신(비타민 B<sub>3</sub>) 등의 비타민 B 군; (128) 아스코르브산(ascorbic acid) 등의 비타민 C 군; 및

(129) 칼시트리올(calcitriol) 등의 비타민 D 군.

지금까지 성분에 더하여, 아래의 약들도 덜 일반적인긴 하지만 사용되기도 한다. 클로르헥시딘; 기름 내의 에스트라디올 시피오네이트; 기름 내의 에스트라디올 발레레이트; 플루르비프로펜; 플루르비프로펜 나트륨; 이베르멕틴; 엘보도파; 나파레린 및 소마트로핀.

또한, 아래의 신약들을 사용하여도 좋다. 재조합 베타-글루칸; 소의 면역글로블린 농축제; 소의 수퍼록사이드 디스몰타제; 플루오로우라실, 에피네프린 및 소의 콜라겐으로 구성된 배합물; 재조합 히루딘(r-Hir), HIV-1 면역원; 인간 항-TAC 항체; 재조합 인간 성장 호르몬(r-hGH); 재조합 인간 헤모글로빈(r-Hb); 재조합 인간 메카세르민(r-IGF-1); 재조합 인터페론 베타 1a; 레노그라스티모(G-CSF); 올란자핀; 재조합 갑상선 자극 호르몬(r-TSH); 및 토포테칸.

그리고 또, 아래의 정맥주사 제품들을 사용하여도 좋다. 아시클로비르 나트륨; 알데스레우킨; 아테놀올; 블레오마이신 황산염; 인간의 칼시토닌; 연어의 칼시토닌; 카르보플라틴; 카르무스틴; 닥티노마이신, 다우노루비신 HCl; 도세탁셀; 독소루비신 HCl; 에포에틴 알파; 에토포사이드(VP-16); 플루오로우라실(5-FU); 간시클로비르 나트륨; 젠타마이신 황산염; 인터페론 알파; 로프로리드 아세테이트; 메페리딘 HCl; 메타돈 HCl; 메토트렉세이트 나트륨; 팍리탁셀; 래니티딘 HCl; 빈블라스틴 황산염; 및 지도부딘(AZT).

상기 목록에서 유용한 생물학적 활성 물질의 다른 특정 예들은 다음을 포함한다. (a) 안드로겐 억제제, 항대사물질, 세포독성제 및 면역조절물질 등의 항종양제; (b) 덱스트로메토르판, 덱스트로메토르판 하이드로브로마이드, 노스카핀, 카베타펜탄 시트레이트 및 클로르페니아놀 하이드로클로라이드 등의 진해약; (c) 클로르페니아민 말레에이트(maleate), 페닌다민, 타르트레이트, 피릴아민 말레에이트, 독실아민 숙시네이트 및 페닐톨록사민 시트레이트와 같은 항히스타민제; (d) 페닐에프린 하이드로클로라이드, 페닐프로판올아민 하이드로클로라이드, 슈도에페드린 하이드로클로라이드 및 에페드린 등의 총혈완화제; (e) 코데인 포스페이트, 코데인 설페이트 및 모르핀 등의 다양한 알칼로이드; (f) 염화칼륨, 염화아연, 탄산칼슘, 산화마그네슘 및 다른 알칼리 금속과 알칼리토금속염 등의 무기질 첨가제; (g) 콜레스테라민 등의 이온교환수지; (h) N-아세틸프로카인아미드 등의 항부정맥약; (i) 아세트아미노펜, 아스피린 및 이부프로펜 등의 해열제 및 진통제; (j) 페닐-프로판올아민 하이드로클로라이드 또는 카페인과 같은 식욕억제제; (k) 구아이페네신 등의 거담제; (l) 수산화알루미늄 및 수산화마그네슘 등의 제산제; (m) 펩티드, 폴리펩티드, 단백질 및 아미노산, 호르몬, 인터페론 또는 사이토킨 등의 생물화제, 변이를 포함하는 인터로킨 1-18와 유사물, RNase, DNase, 황체형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH)와 유사물, 고나도트로핀 방출 호르몬(GnRH), 형질전환 성장인자- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), 섬유아세포 성장인자(FGF), 종양괴사인자- $\alpha$  &  $\beta$  (TNF- $\alpha$  &  $\beta$ ), 신경성장인자(NGF), 성장호르몬 방출인자(GHRF), 표피성장인자(EGF), 섬유아세포 성장인자 동종인자(FGFHF), 간세포 성장인자(HGF), 인슐린 성장인자(IGF), 침입방지인자-2(IFI-2), 골형태형성 단백질 1-7(BMP 1-7), 소마토스타틴, 티모신- $\alpha$ -1,  $\gamma$ -글로불린, 초과산화물 디스무타제(SOD), 보체인자, hGH, tPA, 칼시토닌, ANF, EPO 및 인슐린 등의 다른 생체활성 펩티드 화합물과 (n) 항진균제, 항바이러스제, 방부제 및 항생제와 같은 항감염제.

대안적으로, 생물학적 활성 물질은, 메토클로프라마이드, 센사마이드 또는 뉴센사마이드(Oxigene 제조) 등의 방사감광제; 프로피로마이신(Vion 제조); RSR13(Allos 제조); 티미탁(Thymitag)(Agouron 제조), 에타니다졸 또는 로벤구아네(Nycomed 제조); 가돌리니움 텍사프린(Pharmacoclics 제조); BuDR/B브룩신(NeoPharm 제조); IPdR(Sparta 제조); GR2412(Cell Therapeutic 제조); LIX(Terrapin 제조)등일 수 있다.

생물학적 활성 물질은 펩티드, 폴리-펩티드, 단백질, 아미노산, 폴리사카라이드, 성장인자, 호르몬, 맥관형성 인자, 인터페론 또는 사이토킨 및 프로드러그로 구성된 그룹에서 선택되는 것이 바람직하다. 특히 바람직한 실시예에서, 생물학적 활성 물질은 치료용의 약제 또는 프로드러그이고, 보다 바람직하게는 화학요법약과, 파클리탁셀, 항생제, 항바이러스제, 항진균약, 항염증제 및 항응고제와 같은 다른 항종양제에 이루어지는 군에서 선택된 약제인 것이 좋다.

생물학적 활성물질은 치료의 효과가 있는 양만큼 사용된다. 생물학적 활성 물질의 유효 용량은 사용되는 특정 재료에 의존하지만, 약 1% 내지 약 65%의 생물학적 활성 물질의 양은 서방형을 이루기위해 본 전달 시스템에 용이하게 결합되었다. 효과적인 치료 정도를 이루기위해 보다 적은 양의 생물학적 활성 물질이 사용될 수 있다.

약제학적으로 수용가능한 담체는 다양한 재료로 제조될 수 있다. 그에 한정되지 않고, 이런 재료들은 특정한 매개 조성물을 제조하기 위한 희석제, 결합제 및 접착제, 윤활제, 분해제, 착색제, 증량제, 가향제, 감미제와, 완충제 및 흡착제와 같은 복합 재료를 포함한다.

이식 및 주사용으로 고안된 전달시스템

가장 간단한 형태로, 생물분해성 치료제 전달시스템은 중합체 매트릭스에 대한 치료제의 분산으로 구성한다. 치료제는 통상 생체내 중합체 매트릭스가 생체내에서 몸에 흡수되고, 궁극적으로 몸에서 분비될 수 있는 가용성 생성물로 생분해할 때 방출된다.

특히 적절한 실시예에서, 본 발명의 생물분해성 테레프탈레이트 중합체 조성물로 구성된 약품이 이식, 주사 또는 다른 경우 체내에 전체 또는 부분적으로 놓이는데 사용된다. 본 발명의 중합체 및 생물학적 활성 물질은 단일 매트릭스를 형성하기도 하고, 또는 상기 생물학적 활성 물질은 상기 중합체내에 어떤 방법으로 캡슐화(encapsulated) 되기도 한다. 예를들어, 상기 생물학적 활성 물질을 중심체로 먼저 캡슐화한 다음 상기 중심체 구조의 적어도 어느 한 부분에서 유지되도록 상기 중합체와 결합시킨다.

선택적으로, 상기 생물학적 활성 물질은 본 발명의 중합체와 충분히 섞이지 않아서 상기 중합체 내에서 용해되지 않고 작은 방울처럼 확산되기도 한다. 둘 중 한 형태가 채택가능하지만, 조성물의 균일성과는 상관없이, 생체내의 상기 생물학적 활성 물질의 방출속도는 생물분해시 중합체내 포스포에스테르 결합의 가수분해 기능으로 적어도 부분적으로는 제어되어 남아있다.

적절한 실시예에서, 본 발명의 약품은 동물의 몸 안으로의 이식 또는 주사를 위해 고안된다. 약품이 혈

관 조직으로 이식 또는 주사되는 경우 조직 자극을 최소로 일으키도록 하는 것이 특히 중요하다.

구조상의 의료용 기기로서, 본 발명의 중합체 조성물은 생체내에서 비독성 잔류물로 분해되는 것 뿐만아니라 특정 화학적, 물리적 그리고 기계적인 특성을 충분히 가지는 물리적 형태를 제공한다. 전형적으로 구조적 의료용 장치로는 그러한 체내주입을 포함하는 정형외과 고정 기기, 심실 분리기, 분해가능한 조직용 라미네이트, 약물-담체, 생물흡수가능한 결합체, 연소 드레싱, 다른 이식장치에 있게되는 코우팅등을 포함한다.

정형외과 물품으로, 본 발명의 조성물은 뼈 및 연결 조직 상처를 치료하는데 유용하기도 하다. 예를들어, 생물분해성 다공성 물질을 뼈 형태발생 단백질에 가하여 심지어 큰 절단 사고에서도 유용한 뼈 이식을 할 수 있게한다. 혈관 이식 용도에서, 섬유조직 형태의 생물분해성 물질을 사용하여 조직 내부성장을 촉진할 수 있다. 본 발명의 중합체 조성물은, 예를들어 복부 수술에서 조직 접착을 막는 일시적 장벽으로 사용되기도 한다.

한편, 신경 재생 약품에서, 생물분해성 지지 매트릭스의 존재는 세포 접착 및 증식을 촉진하는데 사용될 수 있다. 중합체 조성물이 신경 생산용 튜브로 제조하는 경우에는, 예를들어 관 모양 물품이 기능 회복 방향의 축색돌기 신장용 지형적 가이드 역할도 할 수 있다.

약물 투여 기기로서, 본 발명의 중합체 조성물은 생물학적 활성 물질을 분리할 수 있는 중합성 매트릭스를 제공하고, 상기 물질의 예견가능하고 제어된 투여를 제공한다. 그러면 이 중합성 매트릭스는 잔류 독성을 떨어뜨린다.

생물분해성 의료용 이식장치 및 의약 투여 제품들은 여러 방식으로 만들어질 수 있다. 상기 중합체는 종래 사출 또는 주입 성형 기술을 사용하여 용해 처리될 수 있고, 또는 이러한 제품들은 그 기기 형성 다음에 적절한 용해제내에서 녹이고, 증발 또는 추출하여 상기 용매를 제거하여 만들 수 있다. 이러한 방법들에 의해 중합체는 예를 들어 이식가능한 단단한 디스크, 웨이퍼 또는 주입용 막대, 중심체 또는 다른 미세입자 등 소망하는 크기 또는 형태의 약물전달시스템이 형성될 수 있다.

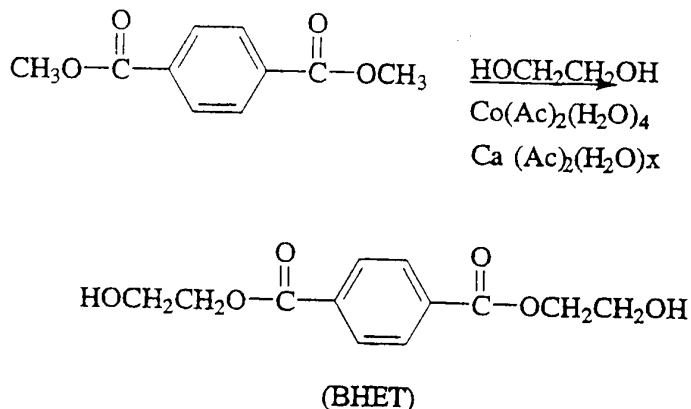
의료용 이식 약품을 사용하고 나면, 혈액, 내부 기관 분비액, 점막, 수액 등과 같은 생물학적 유액과 적어도 부분적으로는 접촉하게 유지되어야 한다.

다음 실시예들은 본 발명의 바람직한 실시예를 나타내고, 본 발명을 이에 한정하기 위한 것은 아니다. 모든 중합체 분자량은 평균 분자량이다. 모든 백분율은 특별히 언급하지 않는한 제조되는 배합물 및 최종 전달시스템의 중량%에 기초하고, 전체는 100중량%이다.

## 실시예

### 실시예 1

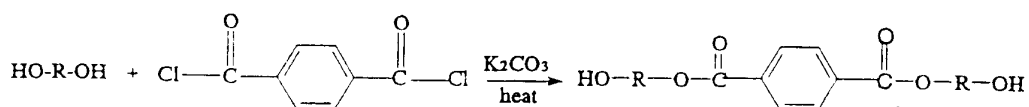
단위체 비스(2-하이드록시에틸)테레프탈레이트("BHET")의 제조



디메틸 테레프탈레이트 1.4 몰(277g)과 에틸렌 글리콜 7.2 몰(445g)을 진공 라인에 연결된 1리터 둥근바닥플라스크에 넣었다. 코발트(II) 아세테이트 테트라하이드레이트(180mg, 0.5 몰)과 칼슘 아세테이트 하이드레이트(90mg, 0.4 몰)의 촉매량이 첨가되었다. 반응 혼합물은 저진공하의 기름중탕에서 160℃로 가열되었다.

18시간 후, 반응은 중단되었다. 계속 용해되면서, 혼합물에 냉수를 붓는다. 형성된 침전물이 수집되고, 진공하에서 건조되고, 따뜻한 메탄올로 재용해된다. 슬러지(주로 올리고머로 구성)가 여과하여 제거된다. 이 여과액은 -20℃로 냉각되어 침전물을 형성하고, 이것은 메탄올 및 에틸 아세테이트로 재결정화되어 백색분말, 생성물 "BHET"를 생성한다.

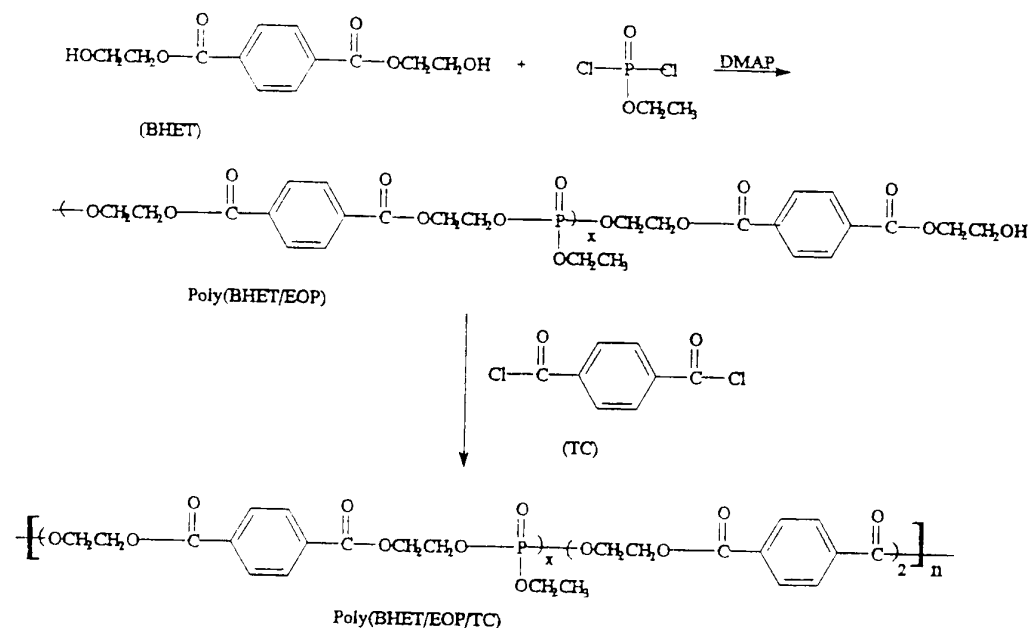
선택적으로, 높은 순도를 갖는 BHET는 다음과 같은 반응식에 따라 제조될 수 있다.



BHET는 또한 상용가능하다.

### 실시예 2

## 공중합체 P(BHET-EOP/TC, 80/20)의 합성



아르곤 스트림하에서, 실시예 1에서 설명된 바와 같이 제조되는 1,4-비스(하이드록시에틸) 테레프탈레이트(BHET)의 10g, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)의 9.61g 및 메틸렌 염화물의 70mL는 깔때기를 갖춘 250mL 플라스크에 넣는다. 플라스크에 용액은 취하면서  $-40^{\circ}\text{C}$ 까지 냉각되고, 메틸렌 염화물의 20mL내에 에틸 포스포로디클로리데이트(EOP)(사용전에 증류된) 5.13g 용액은 깔때기를 통해 한 방울씩 첨가된다. 첨가가 완료된 후, 혼합물은 단일중합체 BHET-EOP를 형성하기 위해 실온에서 4시간동안 교반된다.

그리고 메틸렌 염화물의 20mL에 있는 테레프탈로일 염화물(TC)의 1.60g의 용액(Aldrich Chemical Company에서 얻어지고 사용전에 핵산을 사용하여 재결정화되는)은 한방울씩 첨가된다. 온도는 약  $45-50^{\circ}\text{C}$ 까지 점차적으로 올라가고, 반응 혼합물은 공중합체 P(BHET-EOP/TC)를 형성하기 위해 첨가된 단량체 TC를 사용하여 단일중합체 P(BHET-EOP)의 공중합화를 완료하기 위해 하루밤동안 환류시킨다.

그리고, 용매를 증발시키고, 잔유물은 클로로포름의 약 100-200mL에서 재용해된다. 클로로포름 용액은 포화된 NaCl용액으로 세번 닦아내고, 무수의  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 를 통해 건조되고, 에테르로 급냉된다. 생성된 침전물은 클로로포름에서 재용해되고, 에테르로 다시 급냉시킨다. 생성된 침전물은 클로로포름에 재용해되고 다시 에테르로 급냉된다. 생성된 딱딱하고, 완전히 흰 고체 침전물이 여과제거되고, 진공에서 건조된다. 수율 82%.

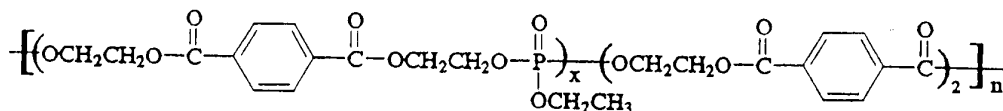
P(BHET-EOP/TC, 80/20)의 구조는 도 2 및 도 3에 도시된 바와 같이,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{31}\text{P-NMR}$ , FT-IR 스펙트럼에 의해 확인된다. 구조는 또한 원소 분석에 의해 확인되고, 그것은 이론적인 비율과 밀접하게 관련된다. 원소 분석의 결과는 도 5에 도시하였다.

P(BHET-EOP/TC, 80/20)의 분자량은 보정기준으로서 폴리스티렌을 사용하는 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 처음 측정된다. 결과적인 그래프는 도 4에 도시한 바와 같이 약 6100의 중량 평균 분자량( $M_w$ )과 약 2200의 수 평균 분자량( $M_n$ )을 나타낸다. 이 공중합체에 대한 증기압 삼투법("VP0")은 약 7900의  $M_n$ 값을 제공한다. 이러한 분자량 연구의 결과는 또한 도 5에 도시하였다.

## 실시예 3

## P(BHET-EOP/TC)의 공급율 변화

본 발명의 다른 P(BHET-EOP/TC) 공중합체의 시리즈는 초기 중합화 단계 및 공중합화 단계에서 사용되는 TC에 대한 EOP의 공급율을 각각 변화시키는 것을 제외하고 상기에 실시예 2에서 기술된 방법에 따라 제조된다. 결과는 아래에 표 1에 나타낸다. EOP/TC의 공급율로부터, 아래에 나타난 화합물에서 "x"의 값이 연산될 수 있다. 예를 들어, 상기 실시예 2에서 제조된 P(BHET-EOP/TC, 80/20)에서, x는 8이다.



[표 1]

P(BHET-EOP/TC)내 TC에 대한 EOP의 공급율의 변화

EOP/TC*의 공급율	100/0	95/5	90/10	85/15	80/20	50:50
"x"	-	38	18	11.4	8	2

\* 테레프탈로일 염화물에 대한 에틸 포스포로디클로리데이트의 공급율

#### 실시예 4

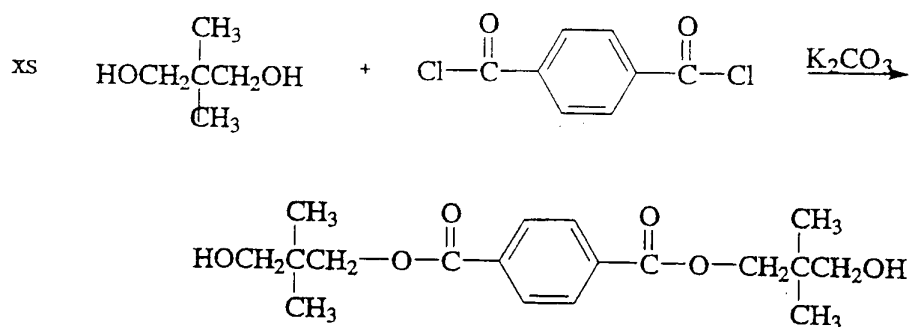
공중합체 P(BHET-HOP/TC, 80:20 및 90:10)의 합성

포스포에스테르 공중합체 P(BHET-HOP/TC, 80/20) 및 P(BHET-HOP/TC, 90:10)는 헥살 포스포로디클로리데이트("HOP")가 초기 중합화 단계 동안에 단량체 에틸 포스포로디클로리데이트(EOP)를 치환되고, 공급율이 변화된 것을 제외하고, 상기 실시예 2 에 기술된 방법에 따라 제조된다.

P(BHET-HOP/TC, 90:10)의 경우, 원소 분석, GPC에 의해 측정되는 Mw/Mn값, VP0에 의해 측정되는 Mn을 모두 확인하고, 도 5에 도시하였다.

#### 실시예 5

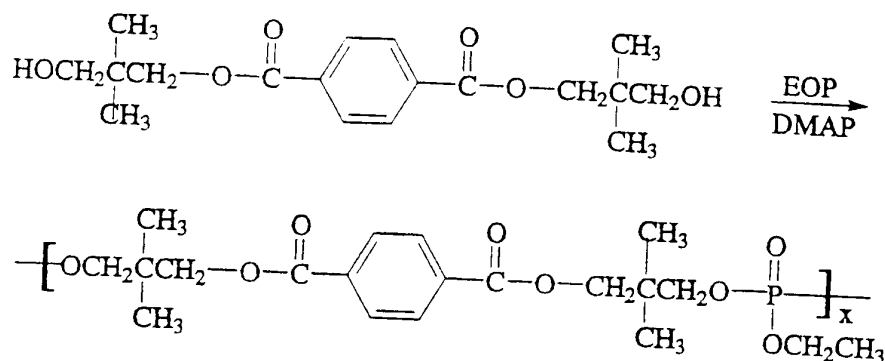
단량체 비스(3-하이드록시-2,2'-디메틸프로필) 테레프탈레이트("BHDPT")의 제조



비스(3-하이드록시-2,2'-디메틸프로필) 테레프탈레이트(BHDPT)는 산 수용체로서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 지닌 2-부탄온내 과량의 디올 2,2'-디메틸-1,3-프로판디올을 갖는 테레프탈로일 염화물(TC)을 반응시킴으로써 합성된다.

#### 실시예 6

단일중합체 P(BHDPT-EOP)의 합성 및 분리

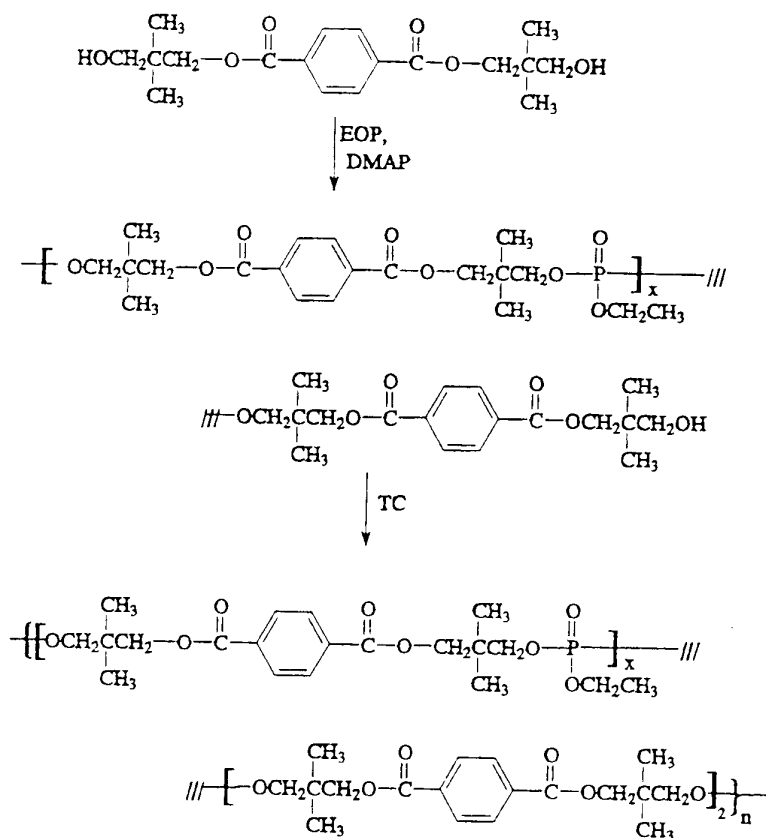


상기 실시예 5 에서 제조된 BHDPT 단량체 및 산 수용체 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)은 메틸렌 염화물에 용해된다. 생성된 용액은 드라이 아이스/아세톤 배스를 사용하여 -70℃까지 냉각되고, 에틸 포스포로디클로리데이트(EOP)의 동등한 몰량은 천천히 첨가된다. 반응 혼합물은 그 다음에 가열되고 하룻밤 동안에 환류된다. 중합화에서 형성된 염은 여과에 의해 제거된다. 잔존 중합체 용액은 포화된 NaCl 용액으로 세 번 세척되고(여과하고), 단일중합체는 디에틸 에테르에서 침전된다.

#### 실시예 7



## 공중합체 P(BHDPT-EOP/TC)의 합성

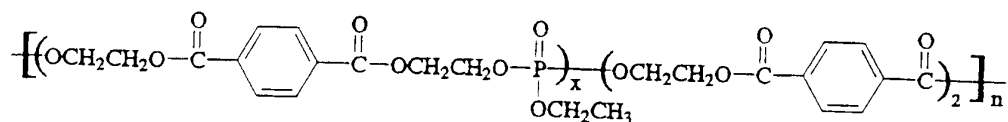


TC를 지닌 P(BHDPT-EOP)의 공중합체는 상기에 나타난 두 단계 용액 중합화에 의해 합성된다. BHDPT와 EOP 사이에 반응이 실온에서 1시간동안 진행된 후, 반응 플라스크는 드라이 아이스/아세톤 배스에서 냉각된다. TC의 적당한 양(BHDPT의 몰 수와 같게 결합된 TC 및 EOP의 몰 수)은 플라스크에 천천히 첨가된다. 그 다음에 반응 혼합물이 가열되고 하룻밤동안 환류된다. 중합화에서 형성된 염은 여과에 의해 제거된다. 잔존 공중합체 용액(여과물)은 포화된 NaCl로 세 번 세척되고(여과하고), 공중합체는 디에틸 에테르에 침전된다.

## 실시예 8

## P(BHDPT-EOP/TC)에 대한 공급율 변화

발명의 다른 P(BHDPT-EOP/TC) 공중합체의 시리즈는 초기 중합화 단계 및 공중합화 단계 동안에 사용되는 TC에 대한 EOP의 공급율을 변화시키는 것을 제외하고, 상기 실시예 7에 기술된 방법에 의해 제조된다. 결과는 아래에 표 2에 나타내었다. EOP/TC의 공급율로부터, 아래에 나타난 화합물에서 x의 값이 계산될 수 있다. 예를 들어, P(BHDPT-EOP/TC, 80/20)에서, x의 값은 8이다.



[표 2]

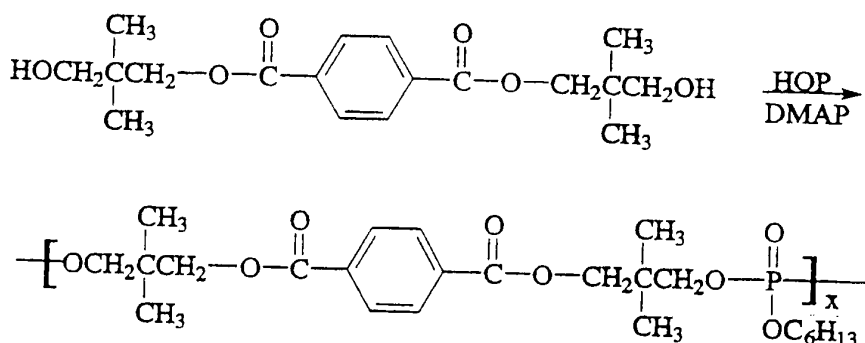
P(BHDPT-EOP/TC)에서의 TC에 대한 EOP의 공급율의 변화

EOP/TC*의 공급율	100/0	90/10	85/15	80/20	75/25	50:50
"x"	—	18	11.4	8	6	2

\* 테레프탈로일 염화물에 대한 에틸 포스포로디클로리데이트의 공급율

## 실시예 9

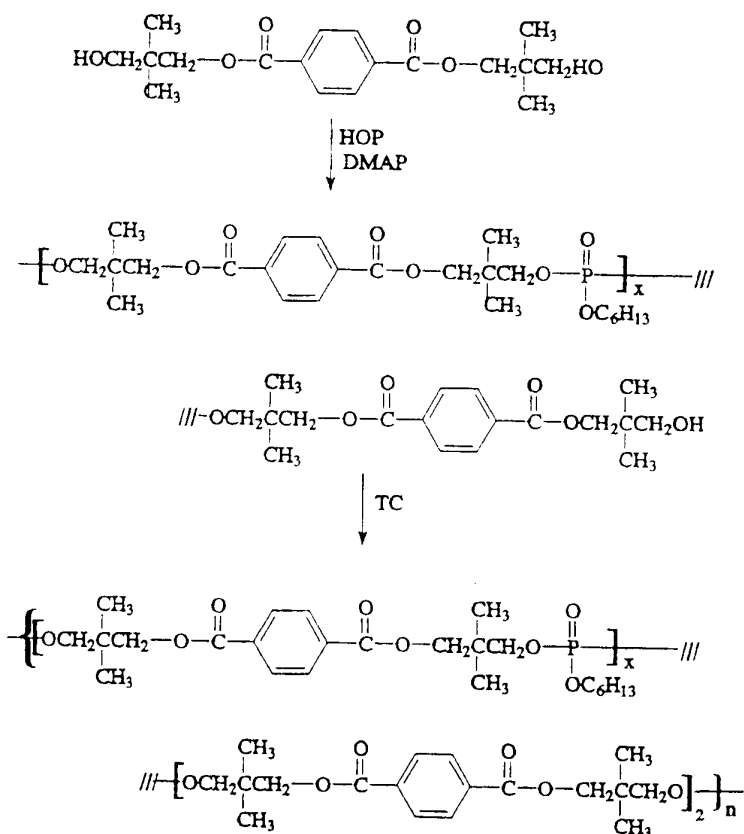
## 단일중합체 P(BHDPT-HOP)의 합성 및 분리



상기 실시예 5에서 제조된 BHDPT 단량체 및 산 수용체 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)은 메틸렌 염화물에 용해된다. 생성된 용액은 드라이 아이스/아세톤 배스를 사용하여  $-70^\circ\text{C}$ 까지 냉각되고, 핵심 포스포로디클로리데이트(HOP)의 동등한 몰량이 천천히 첨가된다. 그 다음에 반응 혼합물이 가열되고 하룻밤 동안에 환류된다. 중합화에서 형성된 염은 여과에 의해 제거된다. 잔존 중합체 용액(여과물)은 포화된 NaCl 용액으로 세 번 세척되고, 단일중합체는 디에틸 에테르에 침전된다.

## 실시예 10

## 폴리(포스포에스테르) P(BHDPT-HOP/TC)의 합성

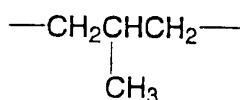


TC를 지닌 P(BHDPT-HOP)의 공중합체는 두 단계 용액 중합화에 의해 합성된다. BHDPT와 HOP 사이에 반응이 실온에서 1시간동안 실시된 후, 반응 플라스크는 드라이 아이스/아세톤 배스에서 냉각된다. TC의 적당한 양(BHDPT의 몰 수와 같게 결합된 TC 및 HOP의 몰 수)은 플라스크에 천천히 첨가된다. 그 다음에 반응 혼합물이 가열되고 하룻밤동안 환류된다. 공중합화동안에 형성된 염은 여과에 의해 제거된다. 잔존 공중합체 용액(여과물)은 포화된 NaCl로 세 번 세척되고, 공중합체는 디에틸 에테르에 침전된다.

## 실시예 11

## 다른 디올 변화

BHET 및 BHDPT와 구조적으로 관련된 디올 테레프탈레이트는 n-프로필렌디올 또는 2-메틸프로필렌디올과 TC를 반응하므로써 실시예 5에서와 유사하게 제조하여 하기와 같은 구조의 상응하는 디올 테레프탈레이트를 형성하기 위하여 합성된다.



그 다음에 이러한 디올 테레프탈레이트는 상응하는 단일중합체를 형성하기 위해 EOP와 반응한다. 그렇게 형성된 단일중합체는 상기 실시예 7에 기술된 바와 같이 TC를 가지는 제 2 반응에서 발명의 공중합체를 제조하기 위해 사용된다.

#### 실시예 12

P (BHET-EOP/TC) 공중합체에 대한 유리 전이 온도

시차주사열량계(DSC)에 의해, P(BHET-EOP/TC, 80/20) 및 P (BHET-EOP/TC, 50/50)의 유리 전이 온도(Tg's)는 각각 24.5°C와 62.2°C로 측정된다. 도 1은 이러한 두 중합체에 대한 DSC 곡선을 도시한다. EOP/TC 공급율이 다른 4개의 추가적인 P (BHET-EOP/TC) 중합체의 Tg's가 측정되고, 아래에 표 3에 나타난 바와 같이 표로 만들어진다.

[표 3]

(BHET-EOP/TC) 중합체의 유리전이온도(Tg's)

EOP/TC*의 비율	100/0	95/5	90/10	85/15	80/20	50:50
Tg(°C)	19.1	20.7	21.2	29.8	24.5	62.2

\* 테레프탈로일 염화물에 대한 에틸 포스포로디클로리데이트의 피드율

Tg는 EOP비율이 감소되고, TC비율이 증가됨에 따라 증가했다.

#### 실시예 14

P (BHDPT-EOP/TC) 공중합체에 대한 유리 전이 온도

P (BHDPT-EOP/TC) 중합체의 Tg's에 대한 테레프탈로일 염화물(TC)의 증가 비율에 대한 영향의 연구가 또한 실시된다. 결과는 하기에 표 4에 나타내었다.

[표 4]

P (BHDPT-EOP/TC)의 Tg에 대한 EOP/TC비율의 영향

몰 비율(BHDPT/EOP/TC)*	Tg(°C)
100:100:0	14
100:100:0	19
100:90:10	16
100:85:15	24
100:80:20	23
100:75:25	33
100:75:25	49
100:50:50	43

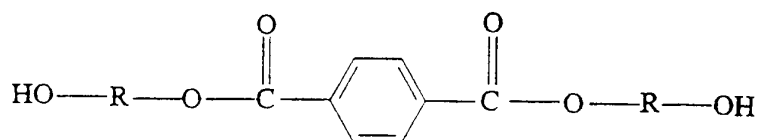
\* BHDPT의 몰량과 동등한 TC 및 EOP의 전체 몰량.

#### 실시예 15

여러가지 R그룹에 대한 유리 전이 온도

변화되는 R 그룹을 가지는 일련의 디올로부터 만들어지는 공중합체에 대한 유리 전이 온도(Tg)에 대한 효과를 나타내는 연구가 또한 실시된다:

(화학식 2)



(상기 화학식 2에서, R은  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ; 및  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 이다)

결과는 아래에 표 5에 나타내었다:

[표 5]

"R"그룹을 변형시킴에 의한 중합체 Tg의 영향

"R" 그룹	구조식	Tg (°C)
에틸렌	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	14-19
n-프로필렌	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	-15
2-메틸프로필렌	$-\text{CH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2-$	11
2,2'-디메틸프로필렌	$-\text{CH}_2\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{CH}_2-$	19

표 5에 나타난 바와 같이, R그룹의 가치의 크기 및 정도가 증가될 때, Tg는 증가되었다. 게다가, Tg를 변화시킬 때, 중합체는 물리적인 상태가 변화했다. 특히, Tg가 증가했기 때문에, 중합체는 고무형의 상태에서, 미세한 분말로 변화했다.

실시에 16

본 발명 중합체의 용해도

유기 용매에서의 용해도는 단일중합체 P(BHET-EOP, 100/0) 및 다음의 블록 공중합체에 대해 측정된다:

P(BHET-EOP/TC, 95/5),

P(BHET-EOP/TC, 90/10),

P(BHET-EOP/TC, 85/15),

P(BHET-EOP/TC, 80/20) 및

P(BHET-EOP/TC, 50/50).

테스트를 위해 사용되는 유기 용매는 클로로포름, 메틸렌 염화물, N-메틸피롤리돈(NMP), 디메틸포름아미드(DMF) 및 디메틸설폭사이드(DMSO)였다. 이러한 용해도 시험의 결과는 아래에 표 6에 요약하였다.

[표 6]

중합체	CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NMP	DMF	DMSO
P(BHET-EOP, 100/0)	쉽게 용해된다	쉽게 용해된다	용해도 우수	용해도 우수	용해도 우수
P(BHET-EOP/TC, 95/5)	쉽게 용해된다	쉽게 용해된다	용해도 우수	용해도 우수	용해도 우수
P(BHET-EOP/TC, 90/10)	쉽게 용해된다	쉽게 용해된다	용해도 우수	용해도 우수	용해도 우수
P(BHET-EOP/TC, 85/15)	상대적으로 용해된다	상대적으로 용해된다	용해도 우수	용해도 우수	용해도 우수
P(BHET-EOP/TC, 80/20)	상대적으로 용해된다	상대적으로 용해된다	용해도 우수	용해도 우수	용해도 우수
P(BHET-EOP/TC, 50/50)	용해할 수 없다	용해할 수 없다	열에 의해 용해할 수 있다	열에 의해 용해할 수 있다	열에 의해 용해할 수 있다

결과는 EOP/TC 비율이 증가될 때, 유기 용매에서의 상기 중합체의 용해도가 증가하는 것을 나타낸다.

실시에 16

중합체의 점도

피드율이 변화하는 일련의 P(BHET-EOP/TC) 중합체의 고유점도는 Ubbelohde 점도계로 40℃의 클로로포름(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에서 측정된다. 결과는 아래에 표 7에 나타내었다.

[표 7]

P(BHET-EOP/TC) 중합체의 고유 점도

EOP/TC*의 비율	100/0	95/5	90/10	85/15	80/20	50/50
[ $\eta$ ](dL/g)	0.081	0.089	0.148	0.146	0.180	N.D. †

\* 테레프탈로일 염화물에 대한 에틸 포스포로디클로리다이트의 피드율

† 클로로포름에서 용해되지 않기 때문에 P(BHET-EOP/TC, 50/50)의 고유 점도는 측정되지 않는다.

실시에 17

물리적인 특성

필름 시트는 다양한 공급율을 가지는 일련의 P(BHET-EOP/TC)공중합체를 솔벤트 캐스팅에 의해 제조된다. P(BHET-EOP/TC, 80/20) 및 P(BHET-EOP/TC, 85/15)공중합체는 우수한 필름 형성 특성을 나타낸다. 이러한 두 공중합체의 경우, 또한 중합체 섬유가 160℃에서 녹은 공중합체로부터 연속적으로 꺼내어진다.

실시에 18

안정도 시험

발명의 (BHET-EOP/TC)공중합체는 실온에서 건조기에 놓이고, 그들의 안정도가 고유의 점도 및 GPC에 의해 모니터된다. 공중합체는 비활성 기체하에서의 저장이 필요없는 이러한 조건하에서 안정하다.

P(BHET-EOP/TC, 80/20) 및 P(BHET-EOP/TC, 85/15)의 시료가 또한 실온에서 공기중에 한달동안 저장된다. 안정도는 한 달 주기의 마지막에 고유점도에 의해 시험되고, 그 결과는 도 6에 도식적으로 표현된다.

실시에 19

생체내 분해

P(BHET-EOP/TC, 80/20) 및 P(BHET-EOP/TC, 85/15)의 필름은 실시에 18에서 제조된 용액 캐스팅 방법에 의해 만들어지고, 이를동안 진공하에서 건조된다. 두께 1mm 및 직경 6mm 디스크는 이러한 필름 시트로부터 절단된다. 각각의 공중합체의 세개의 디스크는 37℃에서 포스페이트 완충식염수(PBS)(0.1M, pH 7.4) 4mL에 놓인다. 디스크는 시간마다 다른 시점에서 PBS에서 꺼내고, 증류수로 세척되어, 하룻밤동안 건조된다.

상기 시료는 도 7a 및 도 7b에 나타난 바와 같이, 시간에 대한 중량 손실 및 분자량변화에 대해 분석된다. P(BHET-EOP/TC, 80/20)의 중량 평균 분자량은 3일후에 약 20% 감소된다. 18일 후, P(BHET-EOP/TC, 80/20) 및 P(BHET-EOP/TC, 85/15) 디스크는 각각 질량에서 약 40% 및 20%를 잃게 된다.

이 데이터는 공중합체의 분해율을 정교하게 튜닝할 수 있는 가능성을 증명하고 공중합체가 포스페이트 성분(EOP)이 증가될 때 더욱 가수분해 되는 것을 확인했다.

동일한 방법이 TC에 대한 EOP의 다른 공급율을 가지는 공중합체를 포함하는 상기 실시에 6-8에 합성된 P(BHDPT-EOP) 중합체에 대해 반복된다. 도 8은 분자량을 변화시킴에 의해 측정되며 시간에 대해 단일중

합체P(BHDPT-EOP) 및 다음 블록 공중합체가 분해되는 정도를 도식적으로 보여준다:

P(BHDPT-EOP/TC, 85/15),

P(BHDPT-EOP/TC, 75/25) 및

P(BHDPT-EOP/TC, 50/50).

실시에 20

P(BHET-EOP/TC) 공중합체의 생체내에서 분해

도 9는 중량 손실에 의해 측정되는 P(BHET-EOP/TC, 80/20)의 생체내 분해를 나타낸다.

실시에 21

P(BHET-EOP/TC, 80/20)의 생체외에서 생체적합성/세포독성

P(BHET-EOP/TC, 80/20)공중합체의 세포독성이 공중합체 P(BHET-EOP/TC, 80/20)로 코팅되는 커버 슬립상에 인간 태아의 신장(HEK) 세포를 배양하므로써 평가된다. 대조군에서, HEK 세포가 또한 TCPS로 코팅된 커버슬립상에 배양된다. 공중합체 코팅 커버 슬립상에 배양된 세포는 모든 시간에서 일반 형태를 나타내고 동일한 HEK 세포가 TCPS상에 배양될 때 상당히 낮은 양과 비교하여, 72일 후 상당히 많이 증식된다.

실시에 22

P(BHET-EOP/TC, 80/20)의 생체내 생체적합성

100 mg 중합체 웨이퍼는 P(BHET-EOP/TC, 80/20) 및, 참조로써, 생체적합성이 있는 것으로 알려진 락트산과 글리콜산(75/25, "PLGA")의 공중합체로부터 형성된다. 상기 웨이퍼는 마취중에 어린 SPF Sprague-Dawley 쥐의 오른쪽 갈비뼈의 근육층 사이에 삽입된다. 상기 웨이퍼는 특정 시간에서 빼내어지고, 주변 조직은 다음의 기록을 사용하여 병리학자에 의해 조직병리학적 분석을 위해 제공된다:

기록	자극의 수준
0	자극이 없다
0 - 200	약간의 자극
200 - 400	가벼운 자극
400 - 600	적당한 자극
600이상	심한 자극

조직병리학적인 분석의 결과는 아래의 표 8에 나타내었다.

[표 8]

이식(i.m.)의 위치에서 염증반응

중합체	3일	7일	14일	1개월	2개월	3개월
P(BHET-EOP/TC, 80/20)	151	116	163	98	60	35
PLGA(75/25)	148	98	137	105	94	43

포스포에스테르 공중합체 P(BHET-EOP/TC, 80/20)는 PLGA 대조 웨이퍼에 의해 나타내어지는 것과 유사한 허용가능한 생체적합성을 가지는 것을 나타낸다.

실시에 23

P(BHET-EOP/TC, 80/20) 중심체 엔캡슐레이팅 FITC-BSA의 제조

중심체가 모델 단백질 약물로서 FITC 라벨이 붙은 소의 혈청 알부민(FITC-BSA)를 사용하는 이중 에멀션/용매-추출 방법을 통해 제조된다. FITC-BSA용액 100  $\mu$ L(10 mg/mL)는 메틸렌 염화물 1mL내 P(BHET-EOP/TC, 80/20) 100 mg의 용액에 첨가되고, 얼음위에서 15초동안 초음파처리를 통해 에멀션화된다. 생성된 에멀션은 1% 폴리비닐 알콜(PVA) 및 5% NaCl의 와동(vortexing) 수용액 5mL내로 바로 부어진다. 와동은 1분동안 유지된다. 생성된 에멀션은 0.3% PVA 및 5% NaCl의 수용액 20mL내로 부어지고, 거칠게 교반한다. 2% 이소프로판 용액의 25mL가 첨가되고, 혼합물은 완전한 추출을 보장하기 위해 한시간동안 교반된다. 생성된 중심체는 3000  $\times$  g에서 원심분리를 거쳐 수집되고, 물로 세번 세척되고, 동결건조된다. 속이 빈 중심체는 물이 내부 수상으로써 사용되는 것을 제외하고 동일한 방법으로 제조된다.

이러한 제조 조건은 증가된 캡슐화 효율성, 개량된 중심체형태 및 최소 폭발 방출에 대해 최적화되었다. 생성된 중심체는 주로 5 내지 20  $\mu$ m 직경이고, 부드러운 표면 형태를 나타낸다. 도 10은 전자 현미경에 의해 증명된 중심체의 크기 및 평활도를 나타낸다.

FITC-BSA의 로딩 수준은 0.5 N NaOH 용액에서 중심체를 하룻밤동안 가수분해한 후 FITC에 대한 시험하므로써 측정된다. 로딩 수준은 표준 곡선과 비교하여 측정되고, 그것은 0.5 N NaOH에 일련의 FITC-BSA수준을 만듦으로써 발생된다. 1.5, 14.1 및 22.8wt.%의 단백질 로딩 수준이 쉽게 얻어진다.

중심체에 의한 FITC-BSA의 캡슐화 효율성은 형광측정법을 통해 용액에 초기 양으로 FITC-BSA의 양을 비교하므로써 다른 로딩 레벨에서 측정된다. 아래에 표 9에 나타낸 바와 같이, 84.6 및 99.6%의 캡슐화 효율

성이 얻어진다. 이러한 결과는 70-90%의 캡슐화 효율성은 쉽게 얻어질 수 있다는 것을 나타낸다.

[표 9]

P(BHET-EOP/TC, 80/20)에서의 FITC-BSA의 캡슐화 효율성 및 로딩 수준

로딩(%)	높은 로딩(22.8%)	낮은 로딩(1.5%)
캡슐화 효율성(%)	99.6	84.6

게다가, 캡슐화된 FITC-BSA가 중심체내에서 균일하게 분포되는 공초점 형광 현미경으로 관찰하므로써 측정된다.

실시예 24

리도카인을 포함하는 P(BHDPT-EOP/TC, 50/50) 중심체의 제조

0.5% w/v 폴리비닐 알콜(PVA)의 수용액이 탈이온수 270mL와 PVA 1.35g을 결합하므로써 600mL 비이커에서 제조된다. 용액은 한 시간동안 교반되고, 여과된다. 공중합체/약물 용액이 메틸렌 염화물 9mL내 리도카인의 100mg과 P(BHDPT-EOP/TC, 50/50)공중합체 900mg을 결합하고, 소용돌이 혼합에 의해 제조된다.

PVA 용액이 오버헤드 믹서로 800rpm으로 교반되는 동안에, 중합체/약물 혼합물은 한방울씩 첨가된다. 상기 조합물이 한시간반동안 교반된다. 이와같이, 형성되는 중심체가 여과되고, 탈이온수로 세척되고, 하룻밤동안 동결건조된다. 실험은 3.7% w/w 리도카인으로 로드되는 중심체의 625mg을 산출시킨다.

리도카인-함유 중심체가 같은 방법으로 P(BHDPT-HOP/TC, 50/50)에서 제조된다. 상기 실험에서 5.3%w/w 리도카인으로 로드된 중심체 676mg을 산출시킨다.

실시예 25

P(BHET-EOP/TC, 80/20) 공중합체로부터 제조된 중심체의 생체밖에서 방출역학

FITC-BSA를 포함하는 P(BHET-EOP/TC, 80/20)중심체 5mg이 pH7.4에서 포스페이트 완충식염수(PBS) 1mL에서 현탁되고, 37°C의 온도까지 가열되는 진탕기내에 놓는다. 시간에 따른 다양한 지점에서, 현탁액은 10분 동안 3000 × g에서 회전되고, 상청액의 500 μl 시료가 꺼내어지고 신선한 PBS로 대체된다. 중심체로부터 FITC-BSA의 방출은 519nm에서 꺼내어진 샘플의 형광 강도를 측정에 따르게 된다.

확대하여, P(BHET-EOP/TC, 80/20)중심체의 50mg이 포스페이트 완충식염수(PBS) 10mL를 포함하는 약병에서 현탁된다. 약병은 37°C의 온도까지 인큐베이터에서 가열되고 220rpm으로 진탕한다. 상청액 시료가 꺼내어지고 시간에 따른 다양한 지점에서 대체되고, 시료로 방출되는 FITC-BSA의 양은 492nm에서 분광측광법에 의해 분석된다.

이 결과는 37°C에서 PBS에 10일 뒤에 방출되는 약 5%의 추가적인 양을 사용하여 캡슐에 싸여진 FITC-BSA의 80%이상이 처음 이틀안에 방출되는 것을 나타낸다. 다른 로딩 수준에서 P(BHET-EOP/TC, 80/20)중심체로부터의 FITC-BSA의 방출역학이 도 11에서 나타낸다.

실시예 26

생체외에서 P(BHDPT-EOP/TC, 50/50) 공중합체로부터 제조된 중심체의 방출역학

리도카인으로 로드된 P(BHDPT-EOP/TC, 50/50) 중심체의 대략 10mg이 진탕기에서 37°C에서 PBS(0.1M, pH 7.4)에 위치된다. 배양 용액의 시료가 주기적으로 꺼내어지고, 시료로 방출되는 리도카인의 양은 HPLC에 의해 시험된다. 도 12 및 도 13은 생성되는 방출역학을 나타낸다.

같은 방법이 P(BHDPT-HOP/TC, 50/50)로부터 제조된 중심체를 따르게 된다. 도 12 및 도 13은 또한 이러한 중심체에서 리도카인의 방출역학을 나타낸다.

실시예 28

생체외에서 세포상에 공중합체의 세포독성 시험

P(BHET-EOP/TC, 80/20)중심체가 다른 농도로 96-웰 조직 배양판에 첨가된다. 그 다음에 웰은 10<sup>4</sup> 세포/웰의 밀도로 인간 위 암 세포(GT3TKB)로 뿌려진다. 세포는 37°C에서 48시간동안 중심체를 가지고 배양된다. 생성된 세포 증식율은 MTT 시험에 의해 분석되고 조직 배양 웰에서 %상대 성장 대 공중합체 중심체의 농도로 표시된다. 그 결과는 도 14에 나타내었다.

실시예 28

GT3TKB 종양 세포상에 중합체 분해 산물의 독성 시험

다음의 중합체 각각의 약 100 - 150mg은 1-2일동안 37°C에서 1M NaOH 20mL에서 분리하여 분해된다:

PLLA (Mw = 14,000)

P(BHET-EOP)

PCPP:SA(20:80)

폴리(L-리신) (Mw = 88,000).

완전한 분해가 모든 중합체에서 관찰된다. 그 다음에 용액은 1M HCl의 20mL로 중화된다.



분해된 중합체 산물의 다양한 농도의 약 200  $\mu\text{L}$ 가 96-웰 조직 배양판에 위치되고,  $10^4$  세포/웰의 밀도로 인간 위 암 세포(GT3TKB)로 뿌려진다. 분해된 중합체 산물은 48시간동안 GT3TKB 세포로 배양된다. 시험의 결과는 조직 배양 웰에서 %상대 성장 대 분해된 중합체의 농도로 표시되고, 도 15에 나타내었다.

부가적인 독성 시험은 단량체 BHET로부터 및 단일중합체 BHET-EOP로부터 제조된 중심체로 실시되고, LA 및 PLLA로부터 제조된 중심체와 비교된다. 시험의 결과는 조직 배양 웰에서 %상대 성장 대 중합체 또는 중심체의 농도로 표시되고, 도 16에 나타내었다.

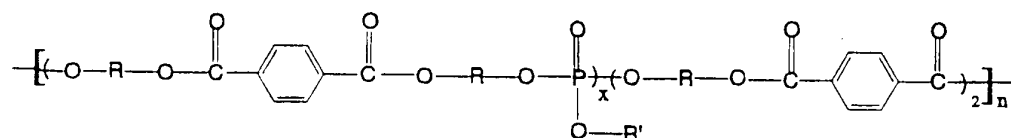
상기에서 기술된 본 발명은 많은 방법으로 변화시킬 수 있다는 것은 분명할 것이다. 그러한 변화는 발명의 정신과 범위로부터 이탈로 간주되지 않고, 그러한 모든 변경은 다음의 청구항의 범위내에서 포함된다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1

생물분해성 중합체는 생물분해하기까지 생체적합성이 있으며, 하기 화학식 1에서 나타난 반복되는 단량체 단위로 이루어지는 것을 특징으로 하는 생물분해성 테레프탈레이트 중합체.

(화학식 1)



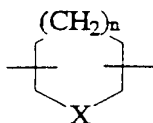
(상기 화학식 1에서 R은 2가의 유기 성분; R'은 지방족, 방향족 또는 이종고리 잔기;  $x \geq 1$ ; 및  $n$ 은 0 - 5000이다)

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

R은 알킬렌기, 고리지방족기, 페닐렌기, 또는 하기 화학식 6의 구조를 가지는 2가기인 것을 특징으로 하는 중합체.

(화학식 6)



(상기 화학식 6에서, X는 산소, 질소, 또는 황이다)

### 청구항 3

제 1 항에 있어서,

R은 1 내지 7개의 탄소 원자를 가지는 알킬렌기인 것을 특징으로 하는 중합체.

### 청구항 4

제 1 항에 있어서,

R은 에틸렌기인 것을 특징으로 하는 중합체.

### 청구항 5

제 1 항에 있어서,

R은 n-프로필렌기인 것을 특징으로 하는 중합체.

### 청구항 6

제 1 항에 있어서,

R은 2-메틸프로필렌기인 것을 특징으로 하는 중합체.

### 청구항 7

제 1 항에 있어서,

R은 2, 2'-디메틸프로필렌기인 것을 특징으로 하는 중합체.

### 청구항 8

제 1 항에 있어서,

R'은 알킬기 또는 페닐기인 것을 특징으로 하는 중합체.

**청구항 9**

제 1 항에 있어서,

R'은 1 내지 7개의 탄소 원자를 가지는 알킬기인 것을 특징으로 하는 중합체.

**청구항 10**

제 1 항에 있어서,

R'은 에틸기인 것을 특징으로 하는 중합체.

**청구항 11**

제 1 항에 있어서,

x는 약 1 내지 약 30인 것을 특징으로 하는 중합체.

**청구항 12**

제 1 항에 있어서,

x는 약 1 내지 약 20인 것을 특징으로 하는 중합체.

**청구항 13**

제 1 항에 있어서,

x는 약 2 내지 약 20인 것을 특징으로 하는 중합체.

**청구항 14**

제 1 항에 있어서,

상기 중합체는 용액 중합화에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 중합체.

**청구항 15**

제 1 항에 있어서,

상기 중합체는 부가적인 생체적합성 단량체 단위로 이루어진 것을 특징으로 하는 중합체.

**청구항 16**

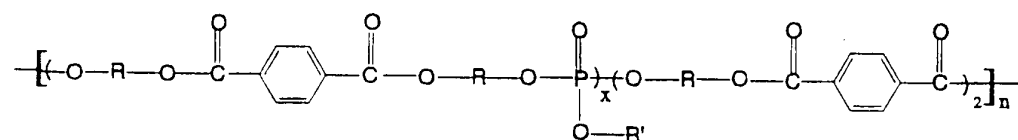
제 1 항에 있어서,

상기 중합체는 아세톤, 디메틸렌 염화물, 클로로포름, 에틸 아세테이트, DMAC, N-메틸 피롤리돈, 디메틸 포름아미드 및 디메틸설폭사이드로 이루어지는 그룹에서 선택되는 용매중의 적어도 하나에 용해되는 것을 특징으로 하는 중합체.

**청구항 17**

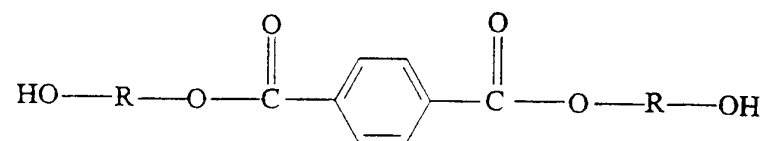
생물분해성 중합체가 생물분해하기까지 생체적합성이 있으며, 화학식 2를 갖는 디올 화합물의 p몰을 화학식 3의 포스포로디클로리데이트의 q몰로 중합화하여, 화학식 4의 단일중합체 q몰을 형성하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 반복되는 단량체 단위로 이루어진 생물분해성 테레프탈레이트 단일중합체를 제조하는 방법.

(화학식 1)



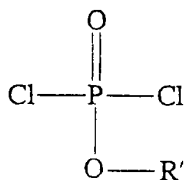
(상기 화학식 1에서, R은 2가의 유기 성분; R'은 지방족, 방향족 또는 이종고리잔기;  $x \geq 1$ ; 및 n은 0 - 5000이다)

(화학식 2)



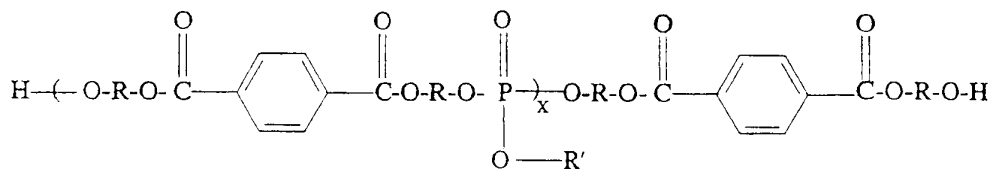
(상기 화학식 2에서, R은 상기에 정의된 바와 같다)

(화학식 3)



(상기 화학식 3에서, R'은 상기에 정의된 바와 같고,  $p > q$ 이다)

(화학식 4)



(상기 화학식 4에서, R, R' 및 x는 상기에 정의된 바와 같다)

#### 청구항 18

제 17 항에 있어서,

R은 1 내지 7개의 탄소 원자를 가지는 알킬렌기인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 19

제 17 항에 있어서,

R은 에틸렌기인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 20

제 17 항에 있어서,

R은 n-프로필렌기인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 21

제 17 항에 있어서,

R은 2-메틸프로필렌기인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 22

제 17 항에 있어서,

R은 2,2'-디메틸프로필렌기인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 23

제 17 항에 있어서,

R'은 1 내지 7개의 탄소 원자를 가지는 알킬기인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 24

제 17 항에 있어서,

R'은 에틸렌기인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 25

제 17 항에 있어서,

x는 약 1 내지 약 40인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 26

제 17 항에 있어서,

상기 중합화 반응은 약 -40 내지 약 +160℃ 온도에서 실시되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 27

제 17 항에 있어서,

상기 중합화 온도는 약 0에서 약 65℃로 변화되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 28**

제 17 항에 있어서,

상기 중합화는 약 30분 내지 약 24시간동안에 실시되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 29**

제 17 항에 있어서,

상기 중합화는 용액 중합화 반응인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 30**

제 17 항에 있어서,

산 수용체가 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 31**

제 17 항에 있어서,

산 수용체는 3차 아민인 것을 특징으로 하는 방법.

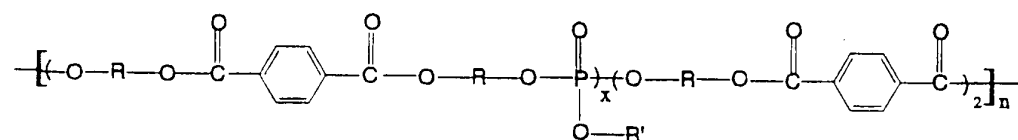
**청구항 32**

생물분해성이 있는 중합체는 생물분해하기까지 생체적합성이 있으며,

(a) 화학식 2를 가지는 디올 화합물의 p몰을 화학식 3의 포스포로디클로리데이트의 q몰로 중합화하여 화학식 4의 단일중합체의 q몰을 형성하는 단계;

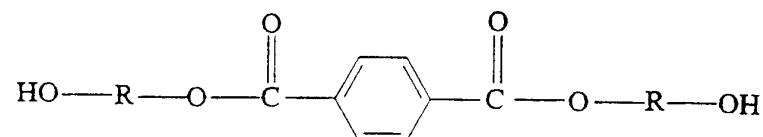
(b) 화학식 5의 중합체를 가지는 테레프탈올 클로라이드의 (p-q)몰로 화학식 2의 과량의 디올과 화학식 4의 중합체를 반응시켜서 부가적으로 화학식 1의 상기 중합체를 형성하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 생물분해성 테레프탈레이트 단일중합체를 제조하는 방법.

(화학식 1)



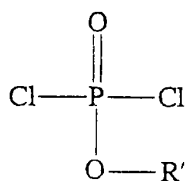
(상기 화학식 1에서, R은 2가의 유기 성분; R'은 지방족, 방향족 또는 이종고리잔기;  $x \geq 1$ ; 및 n은 0 - 5000이다)

(화학식 2)



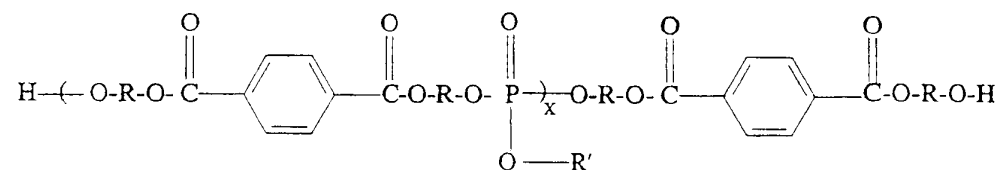
(상기 화학식 2에서, R은 상기에 정의된 바와 같다)

(화학식 3)



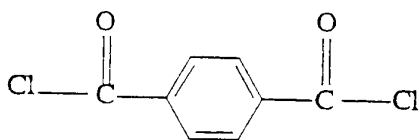
(상기 화학식 3에서, R'은 상기에 정의된 바와 같고,  $p > q$ 이다)

(화학식 4)



(상기 화학식 4에서, R, R' 및 x는 상기에 정의된 바와 같다)

(화학식 5)

**청구항 33**

제 32 항에 있어서,

R은 1 내지 7개의 탄소 원자를 가지는 알킬렌기인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 34**

제 32 항에 있어서,

R은 에틸렌기인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 35**

제 32 항에 있어서,

R은 n-프로필렌기인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 36**

제 32 항에 있어서,

R은 2-메틸프로필렌인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 37**

제 32 항에 있어서,

R은 2,2'-디메틸프로필렌인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 38**

제 32 항에 있어서,

R'은 1 내지 7개의 탄소 원자를 가지는 알킬기인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 39**

제 32 항에 있어서,

R'은 에틸기인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 40**

제 32 항에 있어서,

x는 약 1 내지 30인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 41**

제 32 항에 있어서,

x는 약 2 내지 20인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 42**

제 32 항에 있어서,

상기 단계(a)의 중합화 반응은 약 -40에서 +160℃ 온도에서 일어나는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 43**

제 32 항에 있어서,

중합화 단계(a)의 온도는 약 0에서 65℃로 변화되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 44**

제 32 항에 있어서,

상기 중합화 단계(a)는 약 30분 내지 24시간 사이의 시간동안에 일어나는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 45**

제 32 항에 있어서,

상기 중합화 단계(a)는 용액 중합화 반응인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 46**

제 32 항에 있어서,

산 수용체는 중합화 단계(a)동안에 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 47**

제 32 항에 있어서,

산 수용체는 3차 아민인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 48**

제 32 항에 있어서,

상기 단계(b)의 공중합화는 약-40 내지 100℃의 온도에서 일어나는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 49**

제 32 항에 있어서,

상기 (b)의 공중합화는 약 30분에서 24시간의 시간동안에 일어나는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 50**

제 32 항에 있어서,

상기 화학식 1의 중합체는 용매를 사용하지 않거나 또는 부분적으로 용매를 사용하여 중합체 용액을 냉각 시킴으로서 정제되는 것을 특징으로 하는 방법

**청구항 51**

제 1 항의 중합체로 이루어지는 것을 특징으로 하는 생체분해가능한 봉합사.

**청구항 52**

뼈와 연결 조직에 대한 상처를 치료하기 위하여 제 1 항의 중합체로 이루어진 것을 특징으로 하는 정형외과 장치, 뼈 시멘트 또는 뼈 왁스.

**청구항 53**

직물을 분해가능하거나 또는 분해할 수 있는 제 1 항의 중합체로 이루어진 것을 특징으로 하는 라미네이트.

**청구항 54**

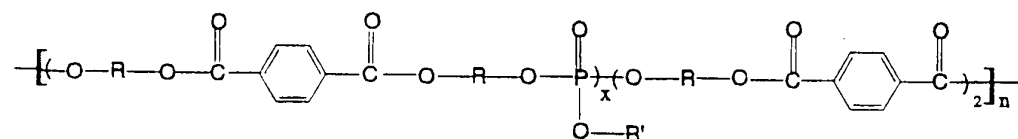
이식용 장치를 위하여 제 1 항의 중합체로 이루어진 것을 특징으로 하는 코팅재.

**청구항 55**

(a) 적어도 하나의 생물학적으로 활성 물질 및

(b) 화학식 1에 나타난 반복되는 단량체 단위를 가지는 중합체로 이루어지고, 상기 중합체는 생물분해하기까지 생체적합성이 있는 것을 특징으로 하는 생물분해성 테레프탈레이트 중합체 조성물.

(화학식 1)



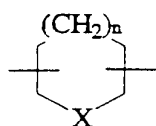
(화학식 1에서, R은 2가의 유기 성분; R'은 지방족, 방향족 또는 이종고리 잔기;  $x \geq 1$ ; 및  $n$ 은 0 - 5000 이다)

**청구항 56**

제 55 항에 있어서,

R은 알킬렌기, 고리지방족기, 페닐렌기, 또는 하기 화학식 6의 구조를 가지는 2가인 것을 특징으로 하는 중합체.

(화학식 6)



(상기 화학식 6에서, X는 산소, 질소, 또는 황이고,  $n$ 은 1에서 3이다)

**청구항 57**

제 55 항에 있어서,

R은 에틸렌기인 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

**청구항 58**

제 55 항에 있어서,

R은 n-프로필렌기인 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

**청구항 59**

제 55 항에 있어서,

R은 2-메틸프로필렌인 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

**청구항 60**

제 55 항에 있어서,

R은 2,2'-디메틸프로필렌인 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

**청구항 61**

제 55 항에 있어서,

R'은 알킬기 또는 페닐기인 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

**청구항 62**

제 55 항에 있어서,

R'은 에틸기인 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

**청구항 63**

제 55 항에 있어서,

x는 약 1에서 약 30인 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

**청구항 64**

제 55 항에 있어서,

상기 공중합체는 용액 중합화에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

**청구항 65**

제 55 항에 있어서,

상기 중합체는 부가적인 생체적합성 단량체 단위로 이루어진 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

**청구항 66**

제 55 항에 있어서,

상기 중합체는 아세톤, 디메틸렌 염화물, 클로로포름, 에틸 아세테이트, DMAC, N-메틸 피롤리돈, 디메틸 포름아미드 및 디메틸설폭사이드로 이루어지는 그룹에서 선택되는 용매중의 적어도 하나에 용해되는 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

**청구항 67**

제 55 항에 있어서,

상기 생물학적으로 활성 물질은 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, 아미노산, 폴리사카라이드, 성장 인자, 호르몬, 항-혈관발생 인자, 인터페론 또는 시토킨, 및 이러한 물질의 프로드러그로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

**청구항 68**

제 55 항에 있어서,

상기 생물학적으로 활성 물질은 치료용 약제 또는 프로드러그인 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

**청구항 69**

제 68 항에 있어서,

상기 약제는 항-종양제, 항생물질, 항바이러스제, 항진균성제, 소염제, 및 항응혈제로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

**청구항 70**



제 55 항에 있어서,

상기 생물학적 활성 물질 및 상기 중합체는 동종의 매트릭스를 형성하는 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

#### 청구항 71

제 55 항에 있어서,

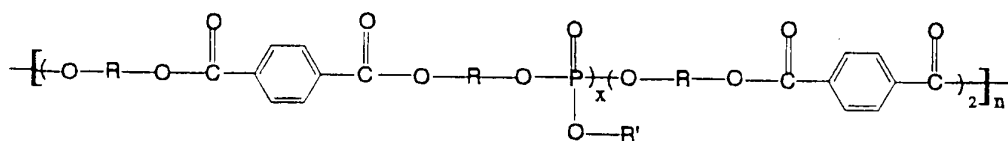
상기 중합체는 생물분해되는 동안 적어도 부분적으로는 상기 중합체의 포스포에스테르 결합의 가수분해 기능으로 생체내에 생물학적 활성 물질의 방출속도를 제어하는 것을 특징으로 하는 중합체 조성물.

#### 청구항 72

이식, 주사 또는 신체내부로 전체가 또는 부분이 놓이는데 유용한 약품에 있어서,

상기 약품은 (a) 적어도 하나의 생물학적 활성 물질 및 (b) 화학식 1에 도시된 반복되는 단량체 단위를 가지는 중합체를 이루어지는 생물분해성 테레프탈레이트 중합체 조성물을 포함하고, 상기 중합체는 생물 분해시 화합물이 생물분해까지 생체적합성이 있도록 충분히 순수한 것을 특징으로 하는 약품.

(화학식 1)



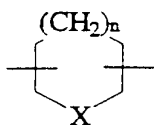
(상기 화학식 1에서, R은 2가의 유기 성분; R'은 지방족, 방향족 또는 이종고리 잔기;  $x \geq 1$ ; 및  $n$ 은 0 - 5000이다)

#### 청구항 73

제 72 항에 있어서,

R가 알킬렌족, 시클로알킬렌기, 페닐렌기, 또는 하기 화학식 6의 구조를 가지는 2가족인 것을 특징으로 하는 약품.

(화학식 6)



(상기 화학식 6에서, X는 산소, 질소, 또는 황이고,  $n$ 은 1에서 30이다).

#### 청구항 74

제 72 항에 있어서,

R은 에틸렌기인 것을 특징으로 하는 약품.

#### 청구항 75

제 72 항에 있어서,

R은  $n$ -프로필렌기인 것을 특징으로 하는 약품.

#### 청구항 76

제 72 항에 있어서,

R은 2-메틸프로필렌기인 것을 특징으로 하는 약품.

#### 청구항 77

제 72 항에 있어서,

R은 2,2'-디메틸프로필렌기인 것을 특징으로 하는 약품.

#### 청구항 78

제 72 항에 있어서,

R'은 알킬기 또는 페닐기인 것을 특징으로 하는 약품.

#### 청구항 79

제 72 항에 있어서,

R'은 에틸기인 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 80**

제 72 항에 있어서,  
x는 약 1에서 약 30인 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 81**

제 72 항에 있어서,  
x는 약 2에서 20인 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 82**

제 72 항에 있어서,  
상기 중합체는 용액 중합화에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 83**

제 72 항에 있어서,  
상기 중합체는 부가적인 생체적합성 단량체 단위를 구비하는 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 84**

제 72 항에 있어서,  
상기 중합체는 아세톤, 디메틸렌 염화물, 클로로포름, 에틸 아세테이트, DMAC, N-메틸 피롤리돈, 디메틸 포름아미드 및 디메틸설폭사이드로 이루어지는 그룹에서 선택되는 용매중의 적어도 하나에 용해할 수 있는 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 85**

제 72 항에 있어서,  
상기 생물학적 활성 물질은 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, 아미노산, 폴리사카라이드, 성장 인자, 호르몬, 항-혈관발생 인자, 인터페론 또는 시토킨, 및 이러한 물질의 프로드러그로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 86**

제 72 항에 있어서,  
상기 생물학적 활성 물질은 치료용 약제 또는 프로드러그인 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 87**

제 86 항에 있어서,  
상기 생물학적 활성 물질은 항-종양제, 항생물질, 항바이러스제, 항진균성제, 소염제, 및 항응혈제 및 이러한 물질의 프로드러그로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 88**

제 72 항에 있어서,  
상기 생물학적 활성 물질 및 상기 중합체는 동종의 매트릭스를 형성하는 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 89**

제 72 항에 있어서,  
상기 생물학적 활성 물질은 상기 중합체내에서 캡슐로 싸여지는 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 90**

제 72 항에 있어서,  
상기 중합체는 생물분해동안 중합체의 포스포에스테르 결합의 가수분해 기능을 생체내에서 생물학적 활성 물질의 방출속도로 적어도 부분적으로 조절하는 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 91**

제 72 항에 있어서,  
상기 약품은 동물의 몸으로 이식 또는 주사를 위해 채택되는 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 92**

제 72 항에 있어서,  
상기 약품은 혈관 조직으로 이식되거나 또는 주사될 때 최소의 조직 자극만을 주는 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 93**

제 72 항에 있어서,

상기 약품은 분해가능한 식물용 라미네이트 형태인 것을 특징으로 하는 약품.

**청구항 94**

제 72 항에 있어서,

상기 약품은 생체흡수가능한 붕합사, 뼈 상처 치료용 물질, 또는 이식 장치 코팅재의 형태인 것을 특징으로 하는 약품.

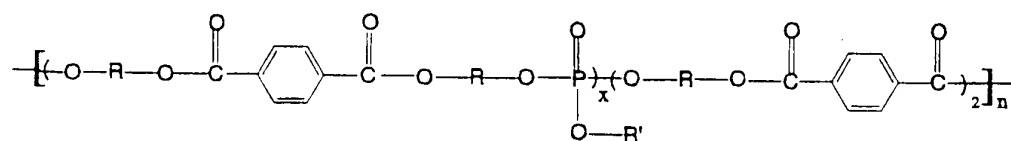
**청구항 95**

(a) 화학식 1에 나타난 반복되는 단량체 단위를 가지는 생물분해성 테레프탈레이트 중합체로 생물학적으로 활성 물질을 결합하여 혼합물을 형성하고, 상기 중합체는 생물분해하기까지 생체적합성이 있고;

(b) 상기 혼합물을 고형의 약품으로 형성하고; 및

(c) 상기 고체 이식 또는 주사된 매트릭스가 생물학적 유액으로 적어도 부분적으로 접촉하도록 소망하는 자리로 생체내 상기 고체 약품을 이식 또는 주사하는 단계로 이루어진 것을 특징으로 하는 생물학적 활성 물질의 조절방출방법.

(화학식 1)



(상기 화학식 1에서, R은 2가의 유기 성분; R'은 지방족, 방향족 또는 이종고리잔기;  $x \geq 1$ ; 및  $n$ 은 0 - 5000이다)

**청구항 96**

제 95 항에 있어서,

R은 에틸렌기인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 97**

제 96 항에 있어서,

R은 n-프로필렌기인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 98**

제 96 항에 있어서,

R은 2-메틸프로필렌인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 99**

제 96 항에 있어서,

R은 2,2'-디메틸프로필렌인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 100**

제 96 항에 있어서,

R'은 에틸기인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 101**

제 96 항에 있어서,

$x$ 는 약 1 내지 30인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 102**

제 96 항에 있어서,

상기 비율은 약 10:1에서 약 1:1인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 103**

제 96 항에 있어서,

상기 중합체는 추가적인 생체적합성 단량체 단위를 구비하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 104**

제 96 항에 있어서,

상기 생물학적으로 활성 물질은 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, 아미노산, 폴리사카라이드, 성장 인자, 호르몬, 항-혈관발생 인자, 인터페론 또는 시토킨, 및 이러한 물질의 프로드러그로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 105**

제 96 항에 있어서,

상기 생물학적으로 활성 물질은 치료용 약제 또는 프로드러그인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 106**

제 96 항에 있어서,

상기 약제는 화학요법제, 항생물질, 항바이러스물질, 항진균성제, 소염제, 및 항응혈제로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 107**

제 96 항에 있어서,

상기 생물학적 활성 물질 및 상기 중합체는 동종의 매트릭스를 형성하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 108**

제 96 항에 있어서,

상기 중합체내에서 상기 생물학적으로 활성 물질을 캡슐에 싸는 것을 부가적으로 구비하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 109**

제 96 항에 있어서,

상기 중합체는 생물분해동안 중합체의 포스포에스테르 결합의 가수분해 기능을 생체내에 상기 생물학적 활성 물질의 방출속도를 조절하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 110**

제 96 항에 있어서,

상기 약품은 혈관 조직으로 이식되거나 또는 주사될 때 최소의 조직 자극만을 주는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 111**

제 96 항에 있어서,

상기 약품 분해가능한 직물용 라미네이트 형태인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 112**

제 96 항에 있어서,

상기 중합체 조성물은 이식을 위한 코팅재로서 사용되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 113**

제 96 항에 있어서,

상기 중합체 조성물은 접착 방지를 위한 경계로서 사용되는 것을 특징으로 하는 방법.

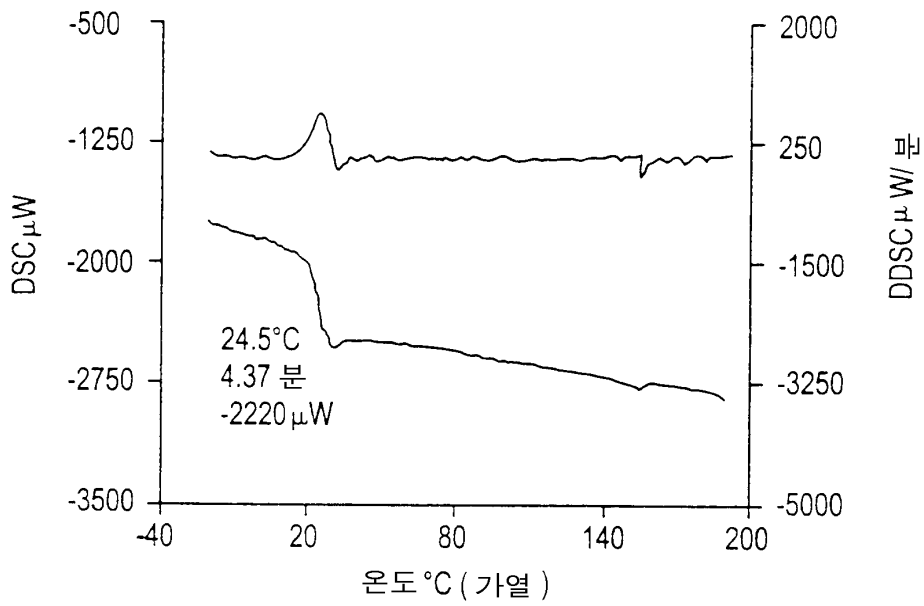
**청구항 114**

제 96 항에 있어서,

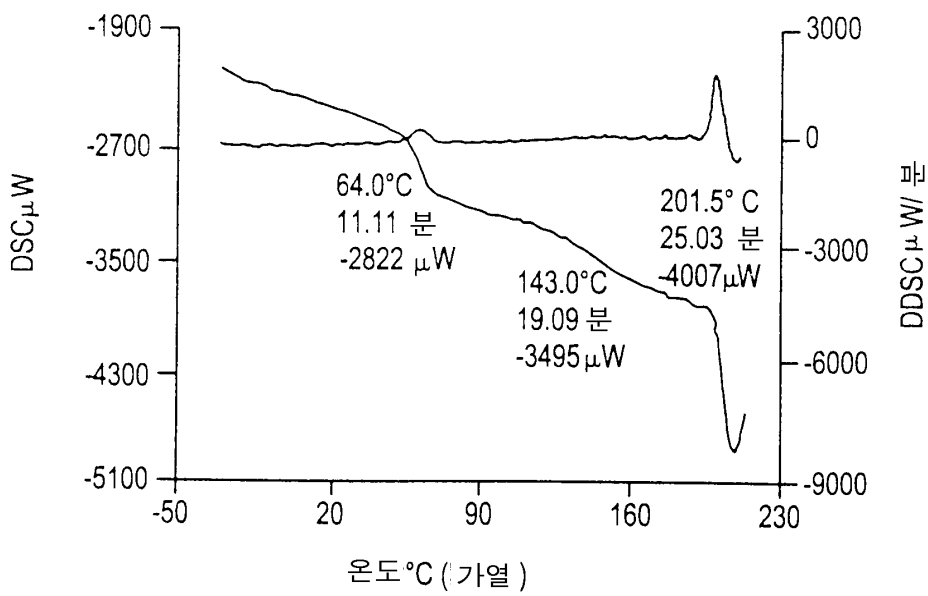
상기 중합체 조성물은 신경 발생을 위한 튜브로 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

**도면**

도면 1a



도면 1b



## 도면2a

80/20-B, DMSO

OBSERVE H1

FREQUENCY 399.952 MHz

SPECTRAL WIDTH 5000.0 Hz

ACQUISITION TIME 3.744 sec

RELAXATION DELAY 0.000 sec

PULSE WIDTH 7.0 $\mu$ sec

AMBIENT TEMPERATURE

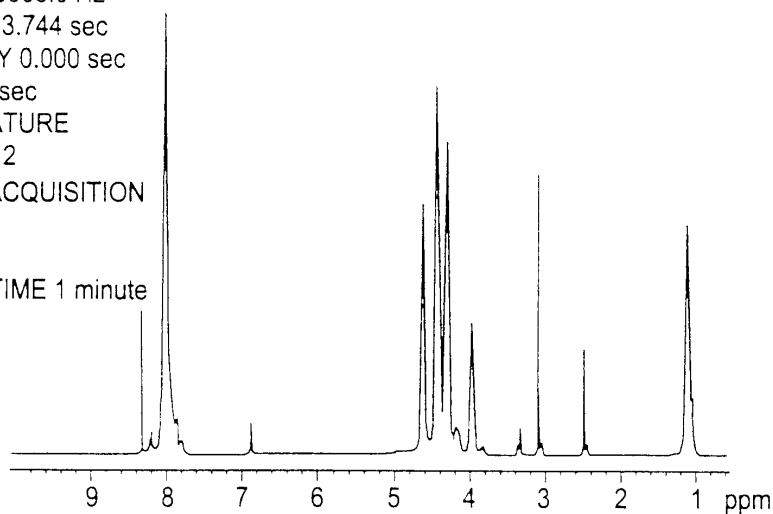
NO. REPETITIONS 12

DOUBLE PRECISION ACQUISITION

DATA PROCESSING

FT SIZE 65536

TOTAL ACQUISITION TIME 1 minute



## 도면2b

80/20-B,BB, DMSO

OBSERVE P31

FREQUENCY 161.903 MHz

SPECTRAL WIDTH 16000.0 Hz

ACQUISITION TIME 0.800 sec

RELAXATION DELAY 0.000 sec

PULSE WIDTH 10.0 $\mu$ sec

TEMPERATURE 37.0°C

NO. REPETITIONS 77

DECOUPLE H1

HIGH POWER 33

DECOUPLER CONTINUOUSLY ON

WALTZ16 MODULATED

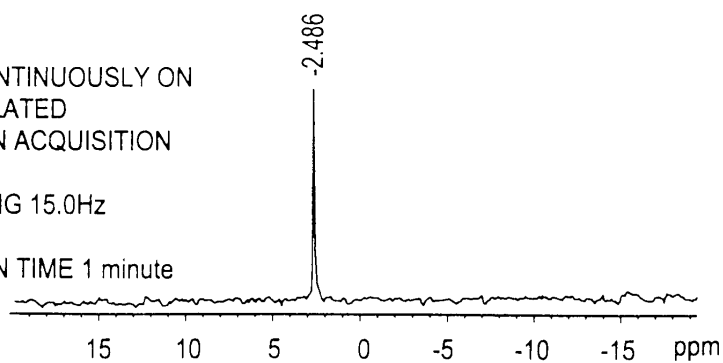
DOUBLE PRECISION ACQUISITION

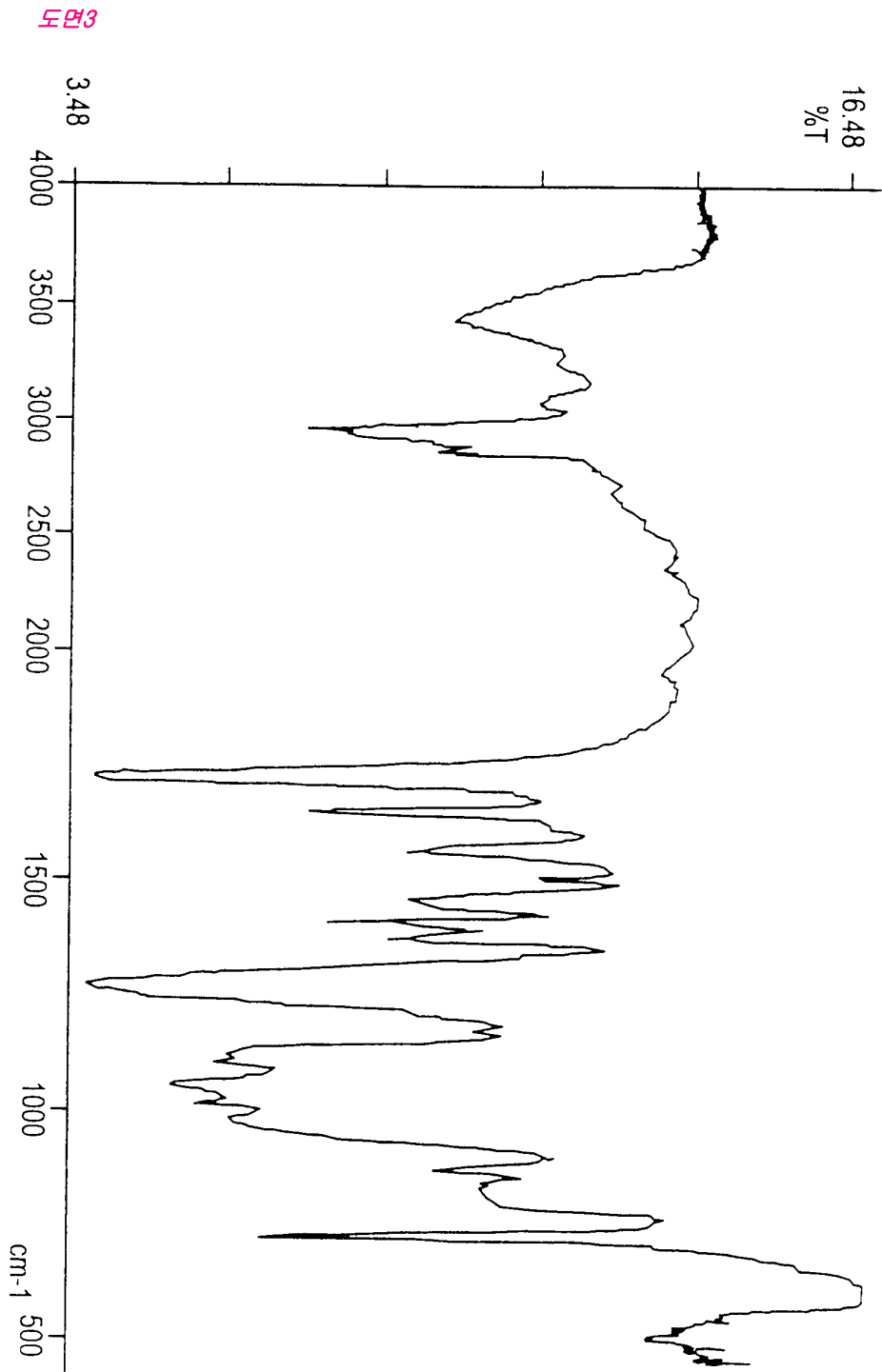
DATA PROCESSING

LINE BROADENING 15.0Hz

FT SIZE 32768

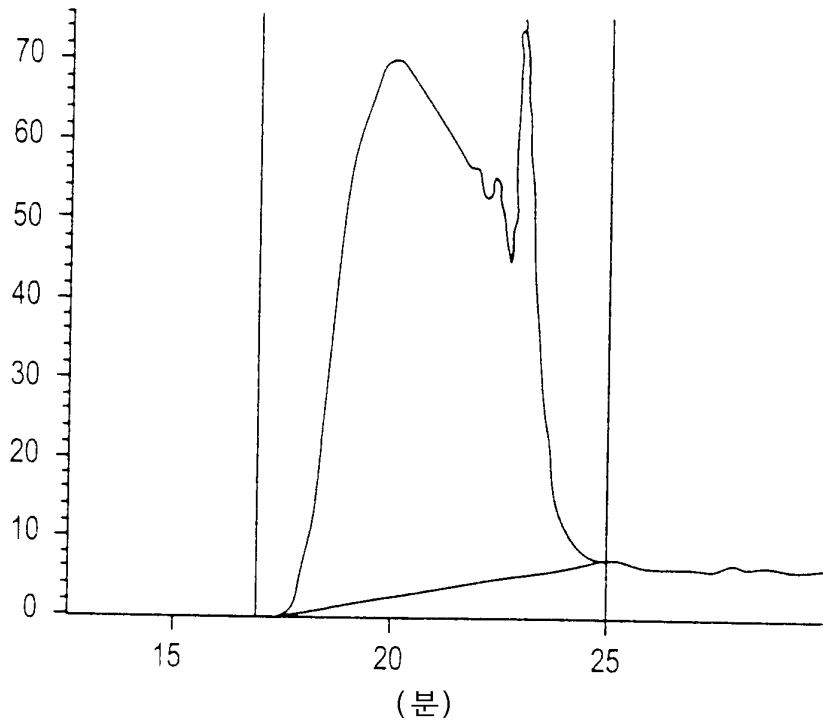
TOTAL ACQUISITION TIME 1 minute







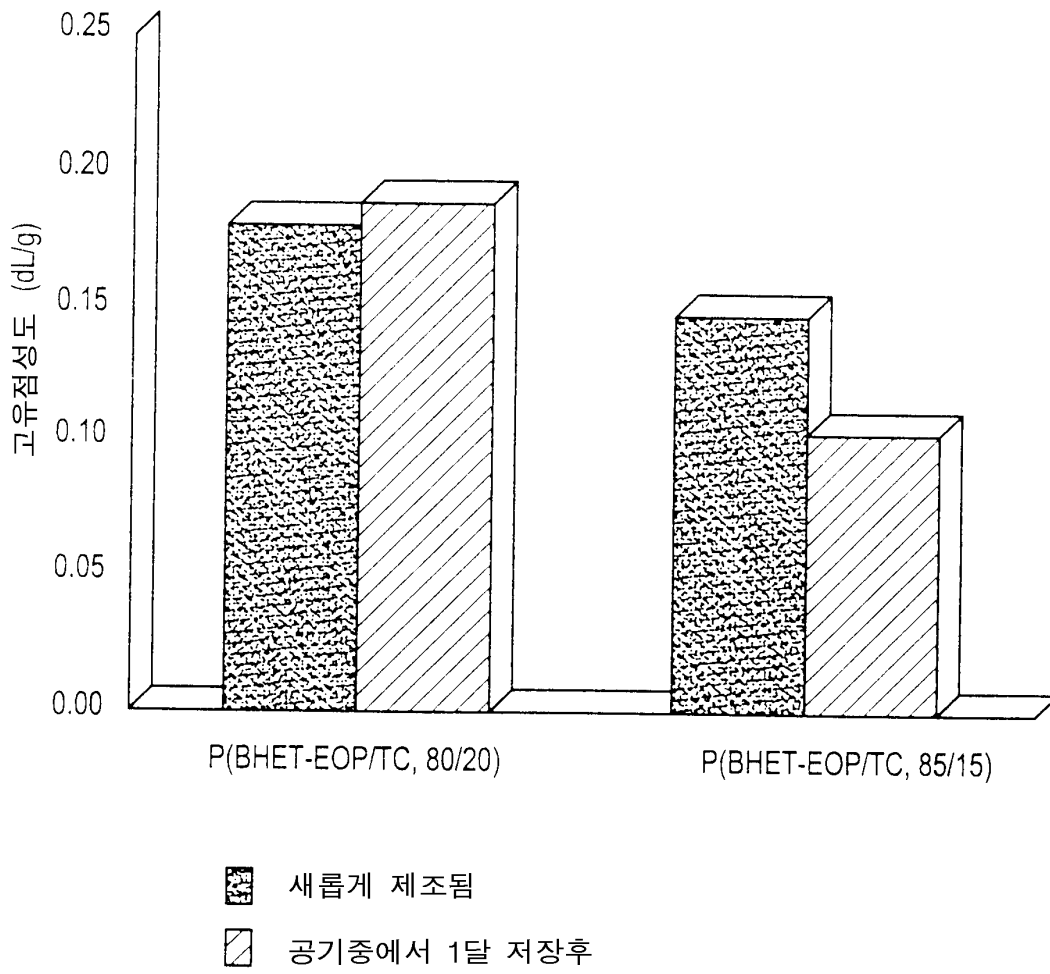
도면4



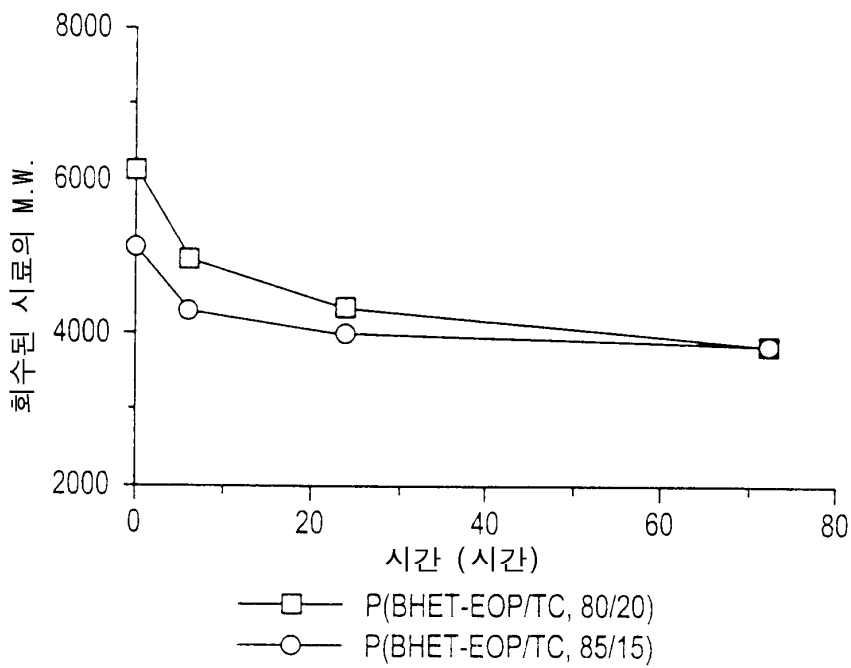
도면5

중합체	Mn (VPO)	Mw/Mn (GPC)	원소분석 실제값 (이론값)		
			C (%)	H (%)	P (%)
P(BHET- EOP/TC, 80/20)	7918	6119	49.61	4.95	6.24
		/2219	(51.82)	(4.81)	(7.03)
P(BHET- HOP/TC, 90/10)	6364	4201	51.67	5.99	6.26
		/1587	(53.11)	(5.90)	(6.77)

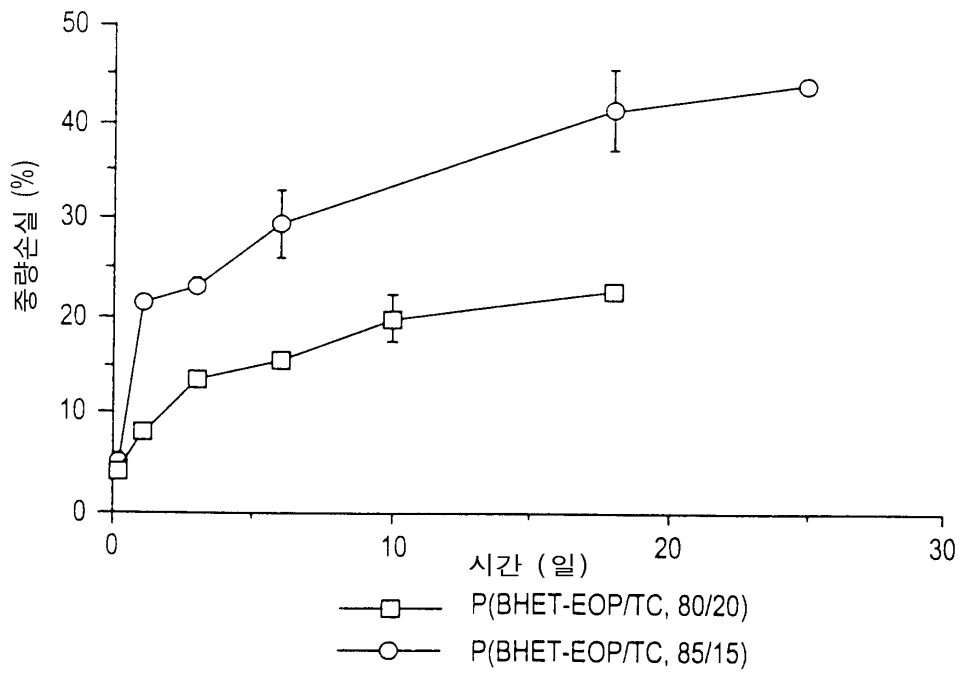
도면6



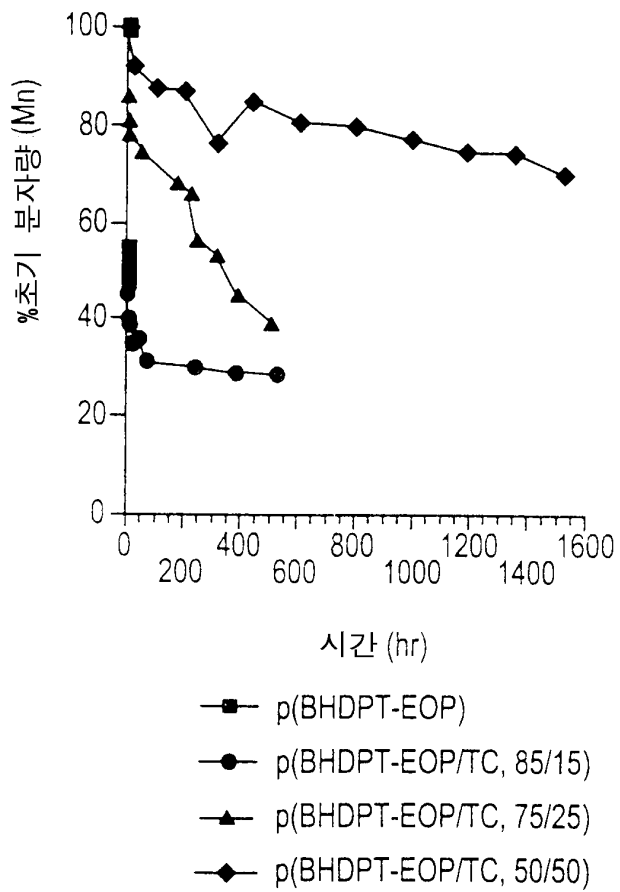
도면7a



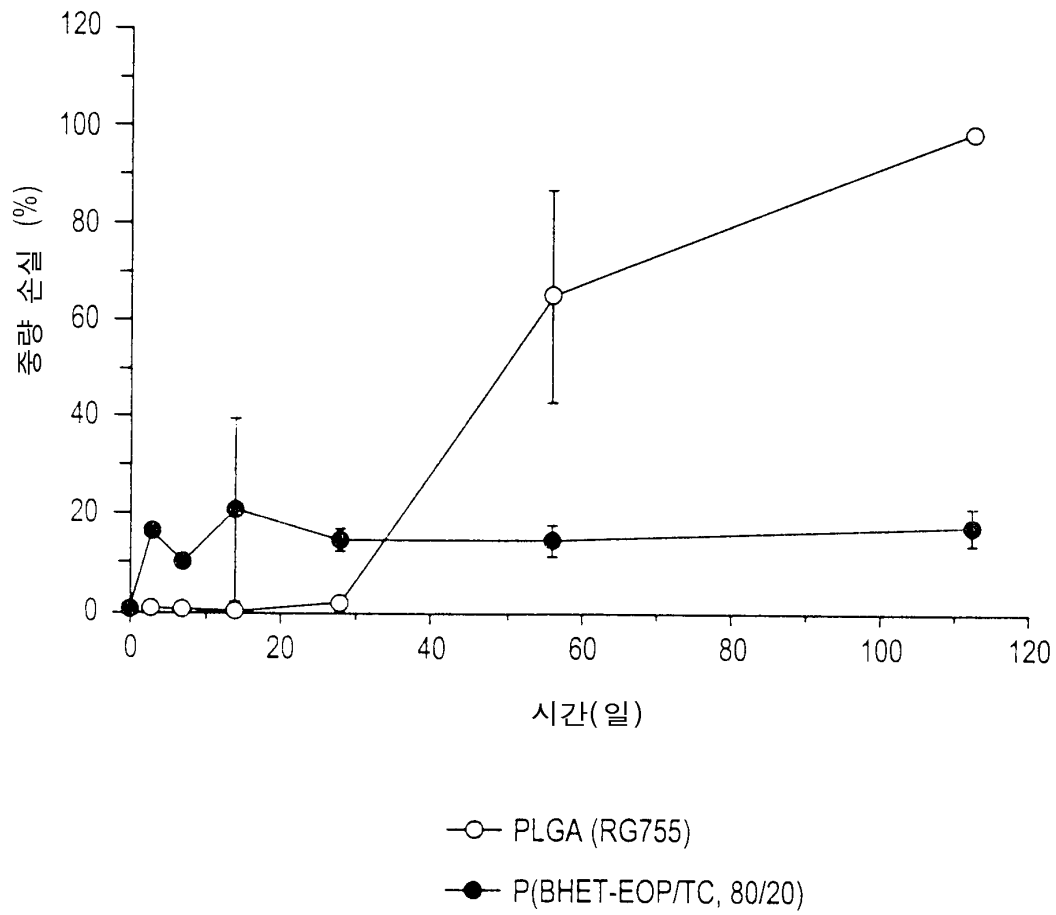
도면7b



도면8

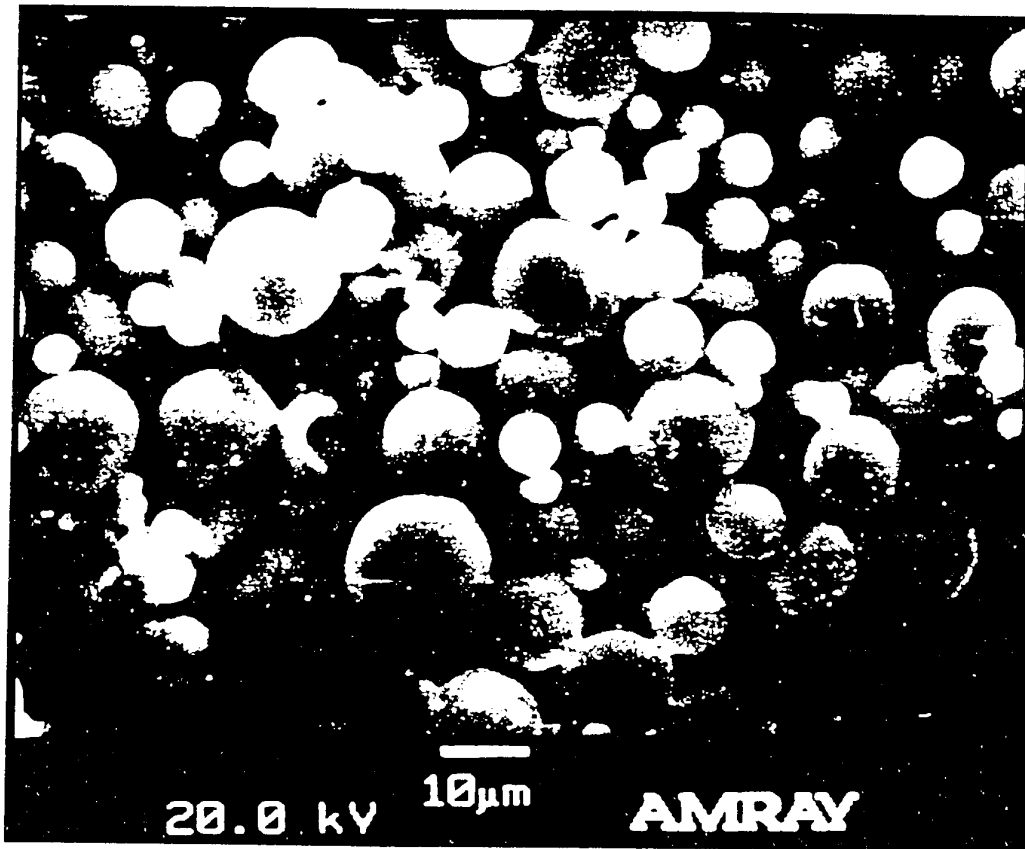


## 도면9

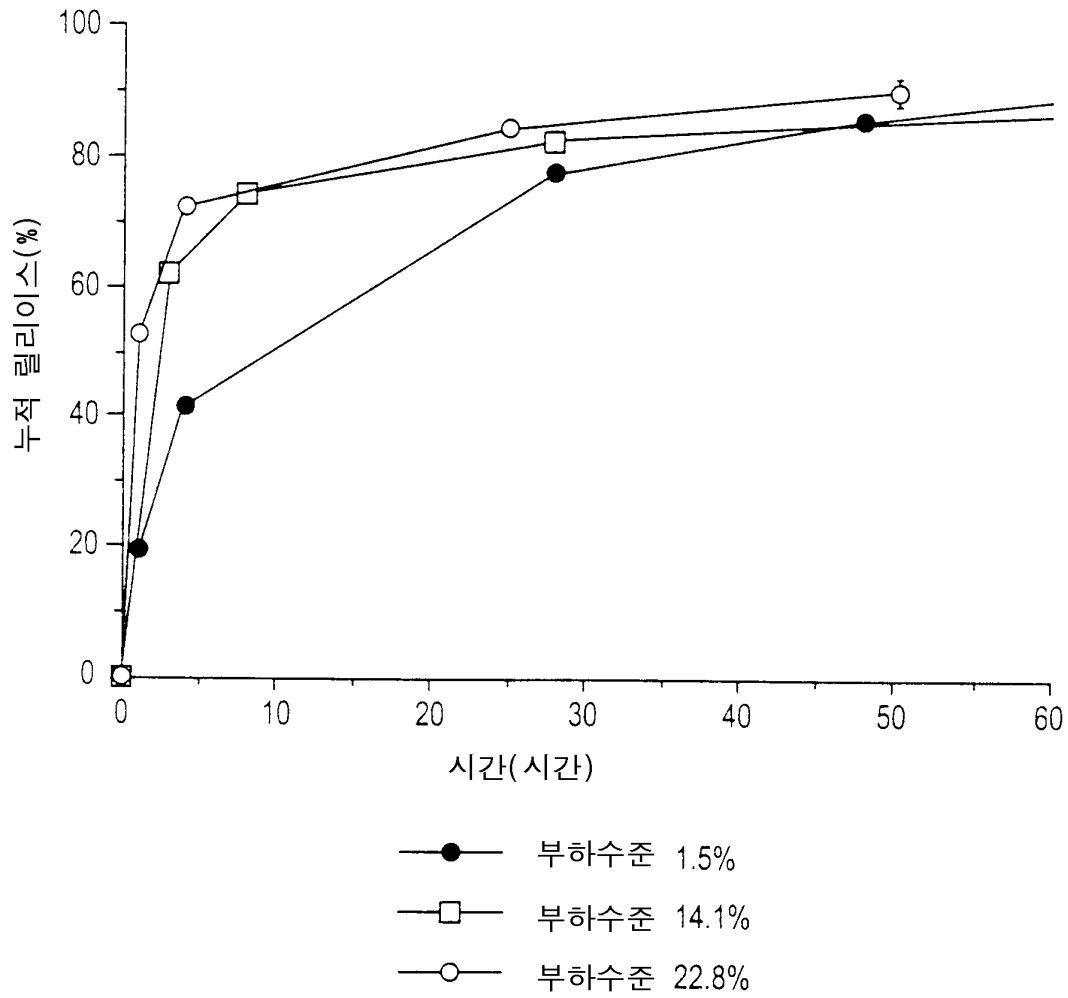


## 도면 10

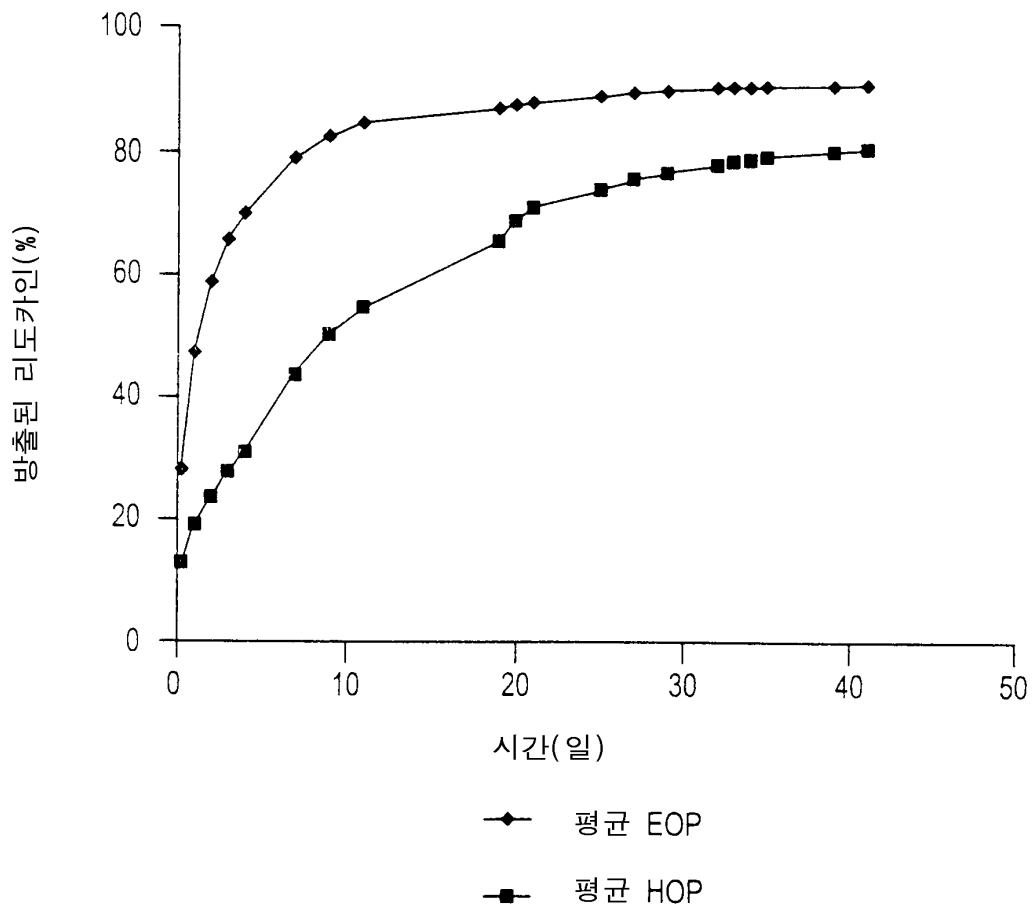
FITC-BSA를 포함하는 P(BHET-EOP/TC, 80/20) 중심체



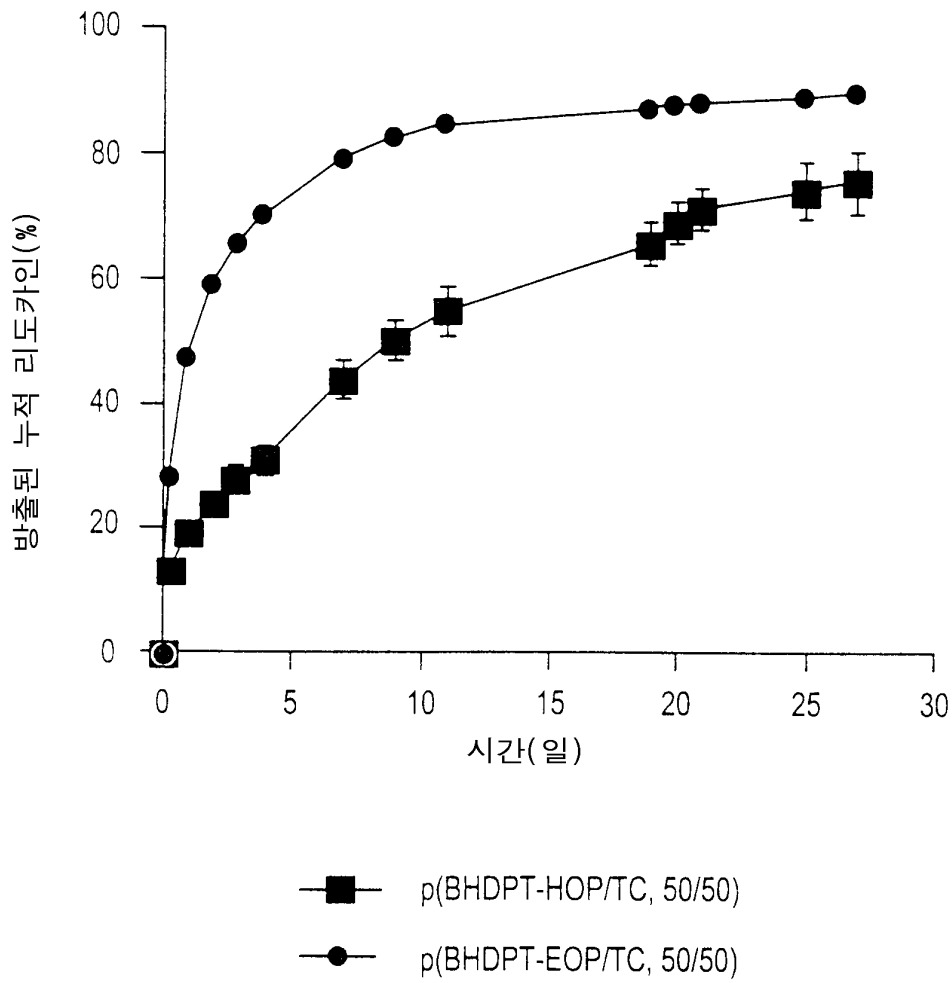
도면11



도면 12

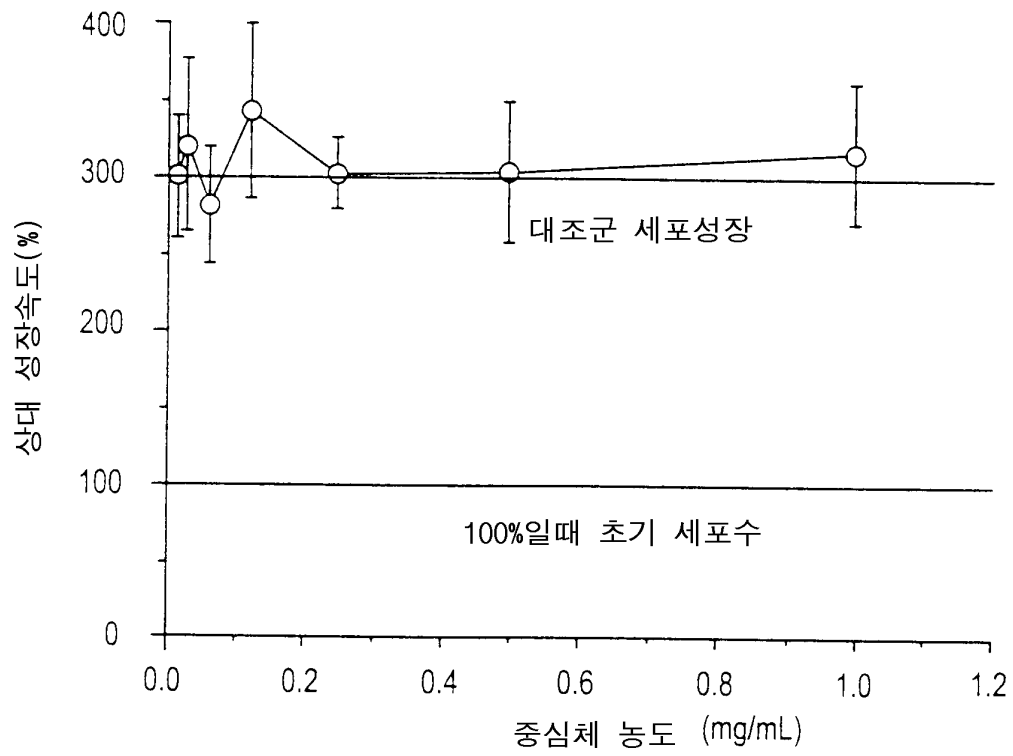


도면 13

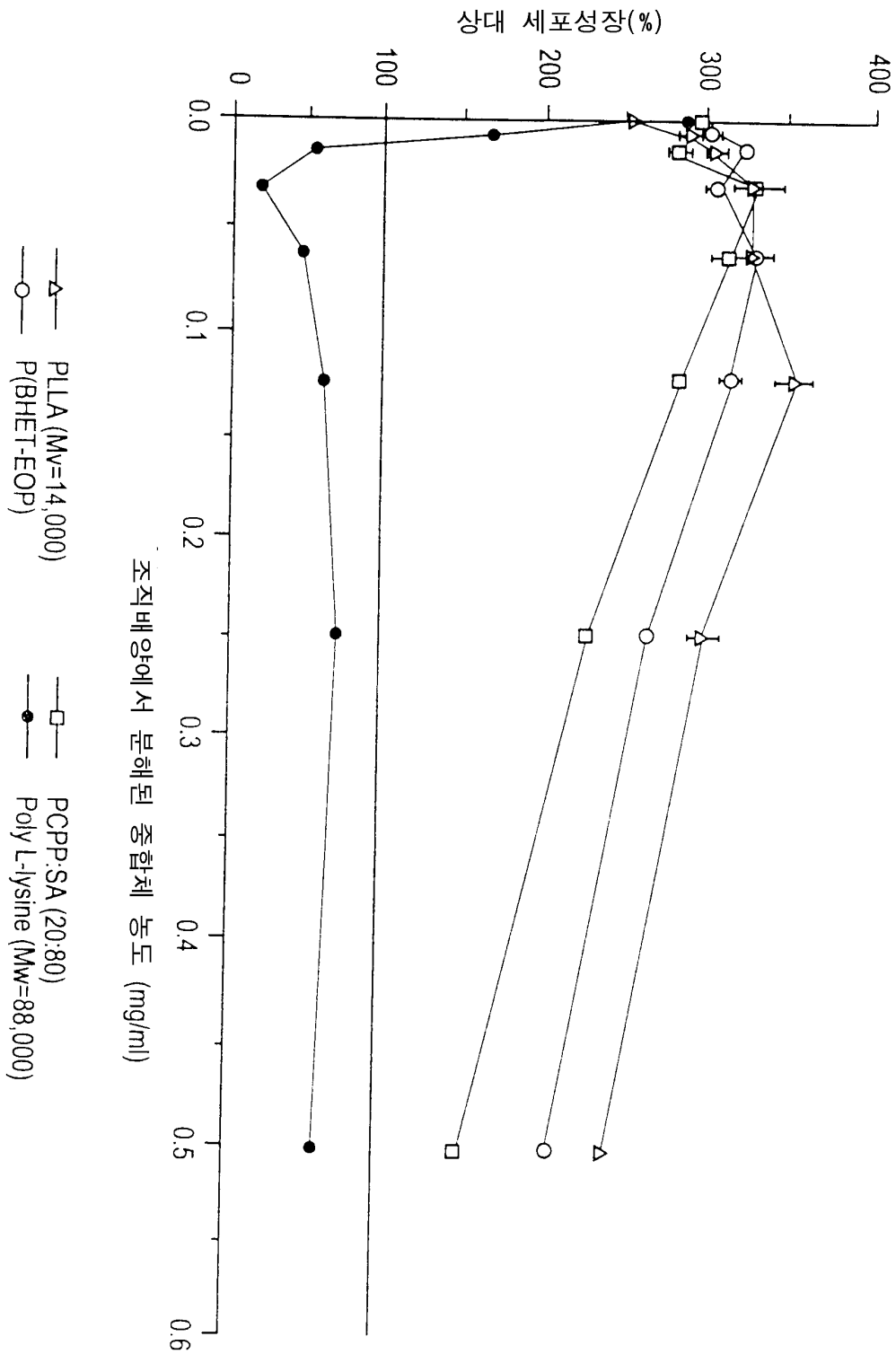




도면 14



도면 15



도면 16

