



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년12월22일
 (11) 등록번호 10-0933580
 (24) 등록일자 2009년12월15일

(51) Int. Cl.
C08L 71/00 (2006.01) *C08G 59/14* (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7015575(분할)
 (22) 출원일자 2003년05월29일
 심사청구일자 2009년07월24일
 (85) 번역문제출일자 2009년07월24일
 (65) 공개번호 10-2009-0086478
 (43) 공개일자 2009년08월12일
 (62) 원출원 특허 10-2004-7021037
 원출원일자 2004년12월24일
 심사청구일자 2008년05월28일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2003/016987
 (87) 국제공개번호 WO 2004/002456
 국제공개일자 2004년01월08일
 (30) 우선권주장
 10/186,462 2002년06월28일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 US6592899 B2
 전체 청구항 수 : 총 5 항

(73) 특허권자
마크로메드 인코퍼레이티드
 미국, 유타 84070, 샌디, 사우스 스테이트 스트리트 9520
 (72) 발명자
신, 충
 미국, 유타 84093, 샌디, 앰벌위크 레인 2798
젠트네르, 가일렌 엠.
 미국, 유타 84121, 솔트 레이크 시티, 사우스 콜레톤 서클 6312
 (74) 대리인
강명구, 강석용

심사관 : 이상우

(54) 약물 전달을 위한 생분해가능 블록 공중합성 조성물

(57) 요약

향상된 약물 전달 조성물 및 이들의 용도를 개시한다. 상기 조성물은 폴리에틸렌글리콜(PEG), PEG 유도체 또는 PEG와 PEG 유도체 혼합물을 포함하는 하나이상의 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체; 재구성 강화제와 가능제를 함유한다. 상기 조성물은 원상태로 또는 균질 용액이나 균일한 콜로이드 시스템을 가능하게 하는 수성 운반체에 용해되거나 신속하게 재구성된 이후에 투여될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

아래의 성분을 함유하는 조성물:

1) A-B, A-B-A 또는 B-A-B 블록 공중합체를 포함하고 2,000 내지 4,990 달톤의 전체 중량 평균 분자량(weight averaged molecular weight)을 보유하는 하나이상의 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체, 상기 A 블록은 생분해가능 폴리에스테르 또는 폴리(오르토 에스테르)이고, 상기 B 블록은 폴리에틸렌글리콜(PEG)이며, 상기 A 블록의 중량 비율은 51% 내지 83%이고, 상기 B 블록의 중량 비율은 17% 내지 49%이다;

2) 폴리에틸렌글리콜(PEG), PEG 유도체, 또는 PEG와 PEG 유도체의 혼합물, 상기 PEG 또는 PEG 유도체는 150 내지 1100 달톤의 분자량을 보유한다;

여기서, 최소한 하나의 생분해가능 블록 공중합성 약물 담체는 수용액에 용해되고, 상기 PEG, PEG 유도체, 또는 이들의 혼합물과 혼합될 수 있고;

상기 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체 및 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물의 중량 비율은 5:1 내지 1:99의 범위에 있고, 상기 조성물은 0.01 분 내지 180 분 이내에 물 또는 수용액에서 재구성되어 균질 용액이나 균일한 콜로이드 시스템을 형성할 수 있고;

상기 조성물은 열에 의한 가역적 겔화 특성을 갖는다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, PEG 유도체는 오르토 에스테르 유도된 PEG인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, PEG 유도체는 $R^1-CO-O-(CH_2-CH_2-O)_n-CO-R^2$ 또는 $R^1-O-(CH_2-CH_2-O)_n-R^2$ 로 대표되고, 여기서 R^1 과 R^2 는 독립적으로 H 또는 C_1 내지 C_{10} 알킬이고, n은 3 내지 20의 정수인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 약물을 추가로 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, PEG 유도체는 에스테르 유도된 PEG이고, 상기 PEG는 D,L-락티드, D-락티드, L-락티드, D,L-락트산, D-락트산, L-락트산, 글리콜리드, 글리콜산, ε-카프롤락톤, 1,4-디옥산-2-원, ε-하이드록시헥사논산, γ-부티롤락톤, γ-하이드록시 부틸산, δ-발레로락톤, δ-하이드록시 발레산, 하이드록시 부틸산, 말산, 또는 이들의 혼합물로 유도되는 것을 특징으로 하는 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

<1> 본 발명은 약물 전달용 조성물에 관한다. 좀더 구체적으로, 본 발명은 액체 폴리에틸렌글리콜(PEG), PEG 유도체, 또는 PEG와 PEG 유도체 혼합물 및 생분해가능 블록 공중합성 약물 담체를 함유하는 공중합성 조성물에 관한다. 특히, 본 발명은 폴리에틸렌글리콜(PEG), PEG 유도체, 또는 PEG와 PEG 유도체 혼합물 및 생분해가능 소수성 폴리에스테르 또는 폴리(오르토 에스테르) A 블록과 친수성 폴리에틸렌글리콜(PEG) B 블록에 기초한 생분해가능 ABA, BAB, AB형 블록 공중합체를 함유하는 조성물에 관한다.

배경기술

<2> 생분해가능 중합체는 외과용 봉합선, 상처 드레싱, 약물 전달 시스템으로써 사용되고 있다. 이들 중에서, 폴리

락티드(PLA), 폴리글리콜리드(PGA), 이들의 공중합체(PLGA)는 가장 많은 주목을 받았다. 생분해가능 중합성 약물 전달 시스템의 한가지 예는 외과적으로 이식된 생분해가능 중합체 매트릭스에 약물이 포함되는 시스템인데, 이는 상당한 단점을 안고 있다. 주사가능 약물 전달 시스템의 형태에서, 중합성 마이크로구(microsphere)와 나노구(nanosphere)가 당분야에 알려져 있다. PLGA 마이크로구에 기초한 상업적으로 구입가능한 약물 전달 조성물에는 Lupron Depot[™]과 Nutropin Depot[™]이 포함된다. 마이크로구와 나노구 시스템은 특정하고 복잡한 제조 방법을 요구하는 단점이 있다. 불행하게도, 마이크로구와 나노구 약형의 제조는 유해하거나 위험한 용매(예, 염화메틸렌, 에틸아세테이트)와 정교한 절차(예, 이중 유화, 또는 극저온 분무 기술)를 요한다. 일반적으로, 1회 생산 수량(batch size)이 적고, 비용이 많이 소요된다. 이에 더하여, 사용되는 PLGA 생분해가능 중합체가 유기 용매에서만 용해될 수 있기 때문에, 이들의 제조는 인체에 이질이고 유해하며 공지된 방법에 의한 제조동안 완전히 제거될 수 없는 이런 용매의 사용을 요구한다. 게다가, 펩티드와 단백질과 같은 일부 약물은 유기 용매와 접촉한 이후 약리학적 활성을 상실한다.

- <3> 상기한 약물 전달 시스템의 개선은 U.S. 특허 5,599,552에 개시된 바와 같이 PLGA에 기초한 *in situ* 형성된 저장소(depot)이다. 이런 시스템에서, PLGA는 수용성 유기 용매, 예를 들면, N-메틸-2-피롤리돈에 용해되고, 약물은 상기 중합성 용액에 부유되거나 용해된다. 상기 용액은 피하 주사하여, 유기 용매가 확산됨에 따라 침전되는 중합체 내에서 약물을 포획하는 *in situ* 저장소를 형성할 수 있다. 하지만, 생분해가능 PLGA 중합체를 용해시키는데 유기 용매를 사용해야 하는 단점이 있다. 유기 용매, 예를 들면, N-메틸-2-피롤리돈은 인체에 이질이고 장단기적인 부작용을 초래할 수 있다.
- <4> U.S. 특허 5,543,158에서는 폴리(알킬렌 글리콜)과 폴리(락트산)를 필수적으로 함유하는 불수용성 블록 공중합체로부터 형성된 나노입자 또는 마이크로입자를 개시한다. 이런 블록 공중합체의 분자량은 높고, 공중합체는 물에 불용성이다. 나노입자 또는 마이크로입자에서, 공중합체의 생분해가능 부분은 나노입자 또는 마이크로입자의 중심에 위치하고, 폴리(알킬렌 글리콜) 부분은 망상내피계(reticuloendothelial system)에 의한 나노입자 또는 마이크로입자의 흡수를 감소시킬 만큼 충분한 효과량으로 나노입자 또는 마이크로입자에 위치한다. 나노입자는 블록 공중합체와 약물을 유기 용매에 용해시키고, 초음파처리 또는 교반으로 o/w 에멀전을 형성하며, 침전이후 약물을 함유하는 나노입자를 수집함으로써 제조된다.
- <5> 현재, 펩티드와 단백질 약물을 비롯한 약물의 조절된 전달(controlled delivery)에 사용될 수 있는 합성 또는 천연 중합성 재료는 엄격한 규정 준수 요건, 예를 들면, 생체적합성, 낮은 독성, 명확하게 정의된 분해 경로, 중합체와 분해 산물의 안전성으로 인하여 극히 제한된다. 가용한 독성학적·임상적 데이터와 관련하여 가장 폭넓게 조사되고 진전된 생분해가능 중합체는 지방족 폴리(α-하이드록시산), 예를 들면, 폴리(D-, L-, 또는 D,L-락트산)(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 이들의 공중합체(PLGA)이다. 이들 중합체는 상업적으로 구입가능하고, 현재 생체흡수가능 봉합선으로 사용되고 생분해가능 마이크로구 약물 전달 시스템에 사용된다. 루프로리드 아세테이트(leuprolide acetate)(Lupron Depot[™])와 인간 성장 호르몬(Nutropin Depot[™])의 서방(controlled release)을 위한 FDA-승인된 마이크로구 시스템은 PLGA 공중합체에 기초한다. 이런 사용 역사에 기초하여, PLGA 공중합체는 생분해가능 담체를 이용한 비경구 서방 약물 전달 시스템의 최초 설계에서 재료로 선택되었다.
- <6> 일부 제한적인 성공 사례가 있긴 하지만, 약물 담체로써 사용되는 생분해가능 폴리에스테르 또는 폴리(오르토 에스테르) 및 폴리에틸렌글리콜(PEG) 블록에 기초하는 생분해가능 블록 공중합체는 이들의 물리화학적 특성 및 수반된 제조 방법과 연관된 문제를 안고 있다. 가령, 생분해가능 블록 공중합체는 동결 보관하는 경우에 수년의 유통 기한(shelf-life)을 달성할 수 있긴 하지만, 수성 환경에서 불안정하다. 하지만, 냉동 보관 요건의 배제는 대부분의 경우에 유익하다. 또한, 정상 온도 조건 또는 실온 조건에서 수성 운반제로 순수 블록 공중합체의 신속한 용해와 관련된 추가적인 이점을 달성하는 것도 바람직하다. 블록 공중합체의 신속한 용해는 시간대별(time-of-use) 재구성을 가능하게 하고, 이는 순수 블록 공중합체의 실온 보관을 가능하게 한다. 공지된 수용성 블록 공중합체는 물에서 느리게 용해되기 때문에, 완전 용해에 여러 시간이 요구된다. 가속된 용해 동역학을 보이는 조성물이 바람직하다.
- <7> 일부 약물, 예를 들면, 단백질은 아주 짧은 기간동안 수용액에서 안정하다. 이런 단기 안정성을 보충하기 위하여, 이들 약물은 일반적으로 물-없는 조건하에 좀더 오랜 기간동안 보관될 수 있는 건성 케이크와 분말로 제제화된다. 투여 직전에, 건조 케이크 또는 분말은 수성 운반제로 재구성된다. 따라서, 약물과 블록 공중합체 약물 전달 시스템 둘 모두 재구성가능 형태로 제제화하는 것이 바람직한 상황이 빈번하게 발생한다. 간편하게 하기 위하여, 재구성, 다시 말하면 블록 공중합체와 약물의 용해는 짧은 기간에 완결하는 것이 중요하다.
- <8> U.S. 특허 5,384,333에서는 약리학적 활성 물질이 친수성 부분과 소수성 부분을 보유하는 공중합체에 포함되는

주사가능 약물 전달 조성물을 개시한다. 하지만, 상기 조성물은 사용 직전에 상대적으로 높은 온도, 예를 들면, 38℃ 내지 52℃로 가열되어야 하고, 중합성 조성물에 약물을 균일하게 분포시키기가 어렵다. U.S. 특허 5,612,052에서는 물과 접촉하면 하이드로겔을 형성하는 블록 공중합체 조성물을 개시한다. 하지만, 상기 조성물에 함유된 약물은 급속하게 방출된다. U.S. 특허 5,599,552에서는 불수용성 생분해가능 열가소성 중합체가 수용성 유기 용매에 용해된 조성물을 개시하는데, 결과의 조성물은 이식될 수 있고 물 또는 체액과 접촉하면 상 전이(phase transition)가 진행된다. 하지만, 이의 단점은 생분해가능 열가소성 중합체를 용해하는데 단일-분자 유기 용매가 사용되기 때문에 용도가 제한된다는 점이다. 대부분의 단일-분자 용매, 예를 들면, N-메틸-2-피롤리돈, 에틸 락테이트, 디메틸설폭사이드 등은 세포 탈수 및 조직 괴사와 같은 부작용을 유발하고, 또한 투여 부위에 심각한 통증을 유발할 수 있다.

<9> U.S. 특허 5,607,686에서는 단일-분자 유기 용매 대신에 친수성 액체 중합체를 불수용성 소수성 중합체와 혼합하여 제조된 액체 중합성 조성물을 개시한다. 상기 조성물은 물과 접촉하면 상 전이가 진행되어 임플란트를 형성하고, 따라서 급속한 부피 감소를 유도하지 않고 저분자량 폴리에틸렌 옥사이드의 우수한 세포-적합성(cyto-compatibility)로 인하여 특별한 부작용을 유발하지 않는다. 하지만, 사용된 불수용성 소수성 중합체는 생분해되지 않는다. 이에 더하여, 상기 조성물의 제조는 불수용성 소수성 중합체와 친수성 액체 중합체의 균일한 혼합을 달성하기 위하여 대략 80℃까지 가열을 요구한다. 이런 이유로, 상기 시스템은 접착 예방 및 생리학적 활성 물질없는 상처 보호에는 적합하지만, 생리학적 활성 물질, 특히 펩티드 또는 단백질 약물의 전달에는 적합하지 않는데, 그 이유는 펩티드와 단백질 약물이 고온에서 활성을 상실하기 때문이다. 게다가, 단백질 약물은 수용성이기 때문에, 상기 조성물에 균일하게 함유시키기가 매우 어렵다. 이에 더하여, 상기 특허에서는 약물 또는 생리학적 활성 물질이 중합성 조성물에 어떻게 균일하게 함유되는 지를 개시하지 않는다. 특히, 균일한 조성물을 획득하기 위하여 폴리락티드, 폴리글리콜리드 또는 이들의 공중합체가 80℃에서 폴리에틸렌글리콜과 혼합될 수 있긴 하지만, 상기 조성물은 폴리락티드, 폴리글리콜리드 또는 이들의 공중합체와 폴리에틸렌글리콜의 저하된 친화성으로 인하여 장기간 동안 방치하는 경우에 상 분리(phase separation)가 진행된다. 이런 이유로, 균일한 조성물을 유지하기가 매우 어렵다.

<10> 임플란트 조성물의 제조에서 살균 단계가 필요하다. 기존의 살균 방법은 임플란트 조성물의 특성으로 인하여 또는 이들 방법이 비경제적이거나 너무 복잡하기 때문에, 지속적인 약물 전달 조성물에는 부적합하다. 가열, 약물, 불수용성 생분해가능 중합체, 친수성 중합체를 혼합함으로써 균일한 용액을 제조하는 것은 거의 불가능하다. 이런 이유로, 상기 조성물은 막 여과와 같은 단순한 방법으로는 살균될 수 없다. 게다가, 상기 조성물이 살균 조건하에 제조될 수 있긴 하지만, 이들 방법은 이런 제조의 실용성을 저하시킬 만큼 많은 비용이 소요된다.

<11> 이런 이유로, 향상된 약물 전달을 제공할 만큼 용이하게 제조되고 투여되도록 유동가능 액체이거나, 또는 균질한 참용액(true solution)이나 균일한 콜로이드 시스템을 가능하게 하는 수성 운반제에서 신속하게 재구성될 수 있는 생분해가능 약물 전달 조성물이 필요하다. 따라서, 본 발명은 상기한 문제점을 최소화시키거나 이런 문제점이 없는 향상된 약물 전달 조성물을 제시한다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<12> 본 발명의 요약

<13> 본 발명은 유동가능 액체이거나, 또는 균질 용액이나 균일한 콜로이드 시스템을 가능하게 하는 수성 운반제에서 신속하게 재구성될 수 있는 약물 전달용 생분해가능 조성물 및 약물 전달을 위한 제약학적으로 효과적인 체제를 제조하기 위한 이들의 사용 방법을 제시한다.

<14> 또한, 본 발명은 생분해가능 약물 전달 조성물을 제조하는 방법 및 이런 조성물을 온혈 동물에 효과적으로 투여하는 방법을 제시한다. 본 발명의 약물 전달 조성물은 수성 운반제없이 온혈 동물에 직접 투여되거나, 또는 균질 용액이나 균일한 콜로이드 시스템을 가능하게 하는 수성 운반제에서 신속하게 재구성된 이후 투여될 수 있다. 투여는 임의의 기능적 수단, 예를 들면, 비경구, 안구, 흡입, 경피, 질, 협측, 경점막, 경요도, 직장, 비강, 구강, 경구, 폐, 국부 또는 귀 투여 및 본 발명에 적합한 임의의 다른 투여 수단으로 실행할 수 있다.

<15> 본 발명의 조성물은 아래의 성분을 함유한다: 1) A-B, A-B-A 또는 B-A-B 블록을 포함하는 하나이상의 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체, A 블록은 생분해가능 폴리에스테르 또는 폴리(오르토 에스테르)이고, B 블록은 폴리에틸렌글리콜(PEG)이며, A 블록의 중량 비율은 20% 내지 99%이다; 2) 폴리에틸렌글리콜(PEG), PEG 유도체, 또

는 PEG와 PEG 유도체 혼합물, 여기서 생분해가능 약물 담체는 액체 PEG 및/또는 PEG 유도체에 용해된다. 본 발명의 생분해가능 블록 공중합체의 중량 평균 분자량(weight averaged molecular weight)은 바람직하게는 1,000 내지 100,000 달톤, 더욱 바람직하게는 1,000 내지 50,000 달톤, 가장 바람직하게는 1,000 내지 15,000 달톤이다. 적절하게는, 생분해가능 블록 공중합체에서 소수성 A 블록의 중량 비율은 20% 내지 99%, 바람직하게는 20-85%이다.

<16> 본 발명의 한 구체예는 아래의 성분을 함유하는 조성물이다: 1) A-B, A-B-A 또는 B-A-B 블록 공중합체를 포함하는 하나이상의 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체, A 블록은 생분해가능 폴리에스테르 또는 폴리(오르토 에스테르)이고, B 블록은 폴리에틸렌글리콜(PEG)이며; 2) 폴리에틸렌글리콜(PEG), PEG 유도체, 또는 PEG와 PEG 유도체 혼합물, 여기서 생분해가능 블록 공중합체중 적어도 하나는 수용액에 용해되고 PEG 및/또는 PEG 유도체와 혼합된다. 적절하게는, 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체는 2000 내지 8000 달톤의 총 분자량을 보유하고, A 블록의 중량 비율은 50.1% 내지 83%이다. 적절하게는, 폴리에틸렌글리콜(PEG), PEG 유도체, 또는 PEG와 PEG 유도체 혼합물은 150 내지 1100 달톤의 분자량을 보유한다. 상기 조성물은 원상태로 또는 균질 용액이나 균일한 콜로이드 시스템을 가능하게 하는 수성 운반체에 용해되거나 신속하게 재구성된 이후에 투여될 수 있다. 투여 이후, 수용성 생분해가능 블록 공중합체는 분자량 및 조성물에 포함된 블록 공중합체의 소수성 블록 중량 비율에 따라 겔을 형성하거나 형성하지 않는다.

<17> 본 발명의 다른 구체예는 아래의 성분을 함유하는 액체 조성물이다: 1) A-B, A-B-A 또는 B-A-B 블록 공중합체를 포함하는 하나이상의 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체, A 블록은 생분해가능 폴리에스테르 또는 폴리(오르토 에스테르)이고, B 블록은 폴리에틸렌글리콜(PEG)이며; 2) 액체 폴리에틸렌글리콜(PEG), PEG 유도체, 또는 PEG와 PEG 유도체 혼합물, 여기서 생분해가능 블록 공중합체는 수용액에 불용성이지만 PEG 및/또는 PEG 유도체에 용해된다. 적절하게는, 불수용성 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체는 1000 내지 10,000 달톤의 총 분자량을 보유하고, A 블록의 중량 비율은 20% 내지 99%이다. 적절하게는, 액체 폴리에틸렌글리콜(PEG), PEG 유도체, 또는 PEG와 PEG 유도체 혼합물은 150 내지 1100 달톤의 분자량을 보유한다. 상기 액체 조성물은 균질 용액 또는 균일한 콜로이드 시스템이고 온혈 동물에 직접 투여될 수 있다. 투여 이후, 액체 조성물은 약물-함유 저장소를 형성하고 연장된 기간동안 활성 물질을 천천히 방출하며, 이후 인체에 무해한 물질로 분해되고 배출된다.

<18> 적절한 생분해가능 수용성 약물 담체의 예는 생분해가능 폴리에스테르 또는 폴리(오르토 에스테르) A-블록 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)로 구성되는 친수성 B 중합체 블록에 기초한 생분해가능 ABA- 또는 BAB-형 삼중블록 공중합체, 또는 AB-형 이중블록 공중합체이다. 생분해가능 폴리에스테르는 D,L-락티드, D-락티드, L-락티드, D,L-락트산, D-락트산, L-락트산, 글리콜리드, 글리콜산, ε-카프롤락톤, 1,4-디옥산-2-원, ε-하이드록시 헥사논산, γ-부티롤락톤, γ-하이드록시 부틸산, δ-발레로락톤, δ-하이드록시 발레산, 하이드록시 부틸산, 말산에서 선택되는 단량체 및 이들의 공중합체로부터 합성된다.

<19> 폴리에틸렌글리콜(PEG)은 블록 공중합체에 통합되는 경우에 폴리(에틸렌 옥사이드)(PEO) 또는 폴리(옥시에틸렌)이라고도 하는데, 상기 용어는 본 발명에서 동일한 의미를 갖는다.

<20> A-블록이 PLA/PLGA 폴리에스테르인 경우에, 락테이트 함량은 대략 20 내지 100 몰%, 바람직하게는 대략 50 내지 100 몰%이다. 글리콜레이트 함량은 대략 0 내지 80 몰%, 바람직하게는 대략 0 내지 50 몰%이다. 대안으로, A-블록이 PLGA인 경우에, 글리콜레이트 함량은 대략 1 내지 80 몰%, 바람직하게는 대략 1 내지 50 몰%이고, 락테이트 함량은 20 내지 99 몰%, 바람직하게는 50 내지 99 몰%이다.

<21> 본 발명에 적합한 PEG 유도체는 150 내지 1100 달톤의 분자량을 보유하는 에스테르 또는 오르토 에스테르 유도된 PEG를 의미한다. 적절하게는, 에스테르 유도된 PEG는 D,L-락티드, D-락티드, L-락티드, D,L-락트산, D-락트산, L-락트산, 글리콜리드, 글리콜산, ε-카프롤락톤, 1,4-디옥산-2-원, ε-하이드록시 헥사논산, γ-부티롤락톤, γ-하이드록시 부틸산, δ-발레로락톤, δ-하이드록시 발레산, 하이드록시 부틸산, 말산, 이들의 혼합물에서 선택되는 단량체로부터 유도된 PEG이다. PEG 유도체는 $R^1-CO-O-(CH_2-CH_2-O)_n-CO-R^2$ 또는 $R^1-O-(CH_2-CH_2-O)_n-R^2$ 일 수도 있는데, 여기서 R^1 과 R^2 는 H와 C_1 내지 C_{10} 알킬에서 독립적으로 선택되고, n은 3 내지 20의 정수이다.

<22> 본 발명에 적합한 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체는 수성 운반체에서, 또는 액체 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물에서 균질한 자유-유동 용액 또는 균일한 콜로이드 시스템을 형성할 수 있다. 약물 전달 조성물의 균질 용액과 균일한 콜로이드 시스템에는 물, 약물 및 제약과 치료에 유용한 제제를 제조하는데 필요한 첨가제 또는 부형제를 함유하거나 함유하지 않는 본 발명에 따른 조성물의 모든 유동 형태가 포함된다. 약물은 함유액으로, 또는 에멀전이나 현탁액과 같은 콜로이드 상태로 존재할 수 있다. 모든 형태는 약물의 투여를 용

이하에 하고 치료 효과를 강화시킬 수 있다. 이런 치료 효과는 공중합체 분자량, 조성물, 친수성과 소수성 블록의 상대적 비율, 약물 대 공중합체의 비율, 공중합체 대 PEG 및/또는 PEG 유도체의 비율, 최종 투여 약형에서 약물과 공중합체 농도를 조절함으로써 최적화될 수 있다. 본 발명의 추가적인 이점은 다양한 구체예에 관한 아래의 상세한 설명으로부터 명백하다.

과제 해결수단

- <23> 본원 발명은 본원에 개시된 특정 도면, 공정 단계, 재료에 한정되지 않으며, 이런 도면, 공정 단계, 재료는 다 소간의 개변이 가능하다. 또한, 본원 발명에 이용된 용어는 특정 구체예를 설명하기 위한 것으로 본원 발명의 범위를 한정하지 않으며, 첨부된 특허청구범위 및 이의 등가물에 의해서만 한정된다.
- <24> 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 단수 형태에는 달리 명시하지 않는 경우에 복수의 지시대상이 포함된다. 가령, "약물"을 전달하는 조성물은 한가지이상 약물을 함유한다. 본원 발명을 기술하고 청구함에 있어, 아래의 용어는 후술된 정의에 따른다.
- <25> "효과량"은 원하는 국부 또는 전신 효과를 제공하는 약물, 생물학적 활성제 또는 약리학적 활성제의 함량을 의미한다.
- <26> 생분해가능 블록 공중합체와 관련하여 본 명세서에서 "공중합체 용액"은 균질 용액 또는 균일한 콜로이드 시스템을 형성하는 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체가 용해된 수성 조성물을 의미한다.
- <27> "약물 제제", "약물 전달 조성물" 등은 약물, 블록 공중합체 약물 담체 및 PEG, PEG 유도체 또는 PEG와 PEG 유도체 혼합물의 조합을 의미한다. 이들은 약물, 블록 공중합체 및 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물의 모든 조합을 포괄한다.
- <28> "수용액", "수성 운반제" 등은 첨가제가 없는 물, 또는 제약학적 제제의 제조에 통상적으로 사용되는 첨가제 또는 부형제, 예를 들면 pH 완충제, 지속성 조절 성분, 항산화제, 보존제, 약물 안정제 등을 함유하는 수용액을 의미한다.
- <29> "약물 용액", "용해된 약물" 및 용해된 상태의 약물을 인용하는 모든 다른 용어는 균질 용액, 미셀 용액, 또는 에멀전이나 현탁액과 같은 콜로이드 상태로 존재하는 약물을 의미한다. 따라서, 용해된 약물과 약물 용액은 본 발명에 따른 약물 전달 조성물의 모든 유동 형태를 포괄한다. 모든 형태를 약물의 투여를 용이하게 하고 치료 효과를 강화시킬 수 있다.
- <30> "재구성"은 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체 및 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물을 수성 용매 시스템과 혼합하여 균질 용액 또는 균일한 콜로이드 시스템을 만드는 과정을 의미한다. 이는 약물과 부형제가 투여 직전에 용매, 일반적으로 수성 용매와 혼합되는 재구성의 좀더 전통적인 정의를 확장한다.
- <31> "강화된 재구성 특성"은 블록 공중합성 약물 담체의 물리 상태(physical state), 예를 들면, 참용액이나 균일한 콜로이드 시스템으로의 신속한 재구성을 가능하게 하는 특성을 의미한다. 재구성 공정은 단기간, 전형적으로 0.01 분 내지 120 분, 바람직하게는 0.01 분 내지 60 분, 가장 바람직하게는 0.01 분 내지 30 분 이내에 진행된다.
- <32> "열에 의한 가역적 겔화"는 중합체 용액의 온도가 블록 공중합체 용액의 겔화온도 이상으로 증가될 때, 블록 공중합체 수용액의 점도가 자발적으로 증가하고 많은 경우에 반고체 겔로 전환되는 현상이다. 본원 발명에서 겔은 겔화 온도 이상에서 나타나는 반고체 겔 상태 및 높은 점성 상태를 모두 보유한다. 겔화 온도 미만으로 냉각되는 경우에, 겔은 낮은 점성 중합체 용액으로 자발적으로 반전된다. 용액과 겔 사이의 이런 사이클링은 무한히 반복될 수 있는데, 그 이유는 용액/겔 전환이 중합체 용액의 화학적 조성에서 변화를 수반하지 않기 때문이다. 겔을 생성시키는 모든 상호작용은 사실상 물리적이고, 공유결합의 형성이나 파괴를 수반하지 않는다.
- <33> "투여"는 약물 제제를 사람 및 다른 온혈 동물에 효과량으로 제공하는 수단을 의미하고, 자가-투여 또는 의사에 의한 투여에 상관없이 모든 투약 경로를 포괄한다.
- <34> "비경구"란 근육내, 복강내, 복부내, 피하, 척수강내, 흉막내, 정맥내, 동맥내 수단과 같은 소화관을 통하지 않는 수단에 의한 투여를 의미한다.
- <35> "저장소(depot)"는 농축된 활성제 또는 약물을 함유하는 체내 국소 부위를 의미한다. 저장소를 형성하는 제제의 예는 겔, 임플란트, 마이크로구, 매트릭스, 입자 등이다.

- <36> "생분해가능"은 블록 공중합체 또는 올리고머가 체내에서 화학적으로 파괴되거나 분해되어 비-독성 성분을 형성한다는 것을 의미한다. 분해 속도는 약물 방출 속도와 동일하거나 또는 상이하다.
- <37> "약물"은 생물학적 또는 약리학적 활성을 보유하고 치료 목적으로 사용되거나 적합될 수 있는 임의의 유기 또는 무기 화합물이나 물질을 의미한다.
- <38> "펩티드", "폴리펩티드", "올리고펩티드", "단백질"은 펩티드 또는 단백질 약물과 관련하여 상호 호환될 수 있고, 특별한 언급이 없으면 특정 분자량, 펩티드 서열이나 길이, 생활성 분야 또는 치료 용도에 제한을 두지 않는다.
- <39> "PLGA"는 락트산과 글리콜산의 응축 공중합화 또는 락티드와 글리콜리드의 개환 공중합화로 유도된 공중합체 또는 공중합체 라디칼을 의미한다. 락트산과 락테이트는 동일한 의미를 갖는다; 글리콜산과 글리콜레이트 역시 동일한 의미를 갖는다.
- <40> "PLA"는 락트산의 응축 또는 락티드의 개환 중합화로 유도된 중합체를 의미한다.
- <41> "PGA"는 글리콜산의 응축 또는 글리콜리드의 개환 중합화로 유도된 중합체를 의미한다.
- <42> "생분해가능 폴리에스테르 또는 폴리(오르토 에스테르)"는 임의의 생분해가능 폴리에스테르 또는 폴리(오르토 에스테르)를 의미한다. 적절하게는, 폴리에스테르는 D,L-락티드, D-락티드, L-락티드, D,L-락트산, D-락트산, L-락트산, 글리콜리드, 글리콜산, ϵ -카프롤락톤, 1,4-디옥산-2-원, ϵ -하이드록시 헥사논산, γ -부티롤락톤, γ -하이드록시 부틸산, δ -발레로락톤, δ -하이드록시 발레산, 하이드록시 부틸산, 말산, 이들의 혼합물에서 선택되는 단량체로부터 합성된다.
- <43> "오르토 에스테르"는 3개의 산소 원자에 단일 공유 결합된 탄소 원자를 의미한다.
- <44> 본 발명은 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물이 수분 내에 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체의 수성 매체로의 용해를 효과적으로 가속화시킬 수 있다는 발견에 기초한다. 또한, 본 발명의 액체 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물은 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체를 용해시켜 유효가능 약물 전달 조성물을 생성할 수 있다. 본 발명의 "PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물"은 150 내지 1100 달톤의 중량 평균 분자량을 보유한다. 본 발명에 적합한 PEG 유도체는 150 내지 1100 달톤의 분자량을 보유하는 에스테르 또는 오르토 에스테르 유도된 PEG를 의미한다. 적절하게는, 에스테르 유도된 PEG는 D,L-락티드, D-락티드, L-락티드, D,L-락트산, D-락트산, L-락트산, 글리콜리드, 글리콜산, ϵ -카프롤락톤, 1,4-디옥산-2-원, ϵ -하이드록시 헥사논산, γ -부티롤락톤, γ -하이드록시 부틸산, δ -발레로락톤, δ -하이드록시 발레산, 하이드록시 부틸산, 말산, 이들의 혼합물에서 선택되는 단량체로부터 유도된 PEG이다. PEG 유도체는 $R^1-CO-O-(CH_2-CH_2-O)_n-CO-R^2$ 또는 $R^1-O-(CH_2-CH_2-O)_n-R^2$ 일 수도 있는데, 여기서 R^1 과 R^2 는 H와 C_1 내지 C_{10} 알킬에서 독립적으로 선택되고, n은 3 내지 20의 정수이다.
- <45> 본 발명의 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체는 수용액; 액체 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물; 또는 둘 모두에 용해될 수 있다. 이들 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체의 일부 예는 U.S. 특허 6,201,072 및 U.S. 특허 출원 09/559,799; 09/971,074(10/03/2001)와 09/971,082(10/03/2001)에서 개시한다. 상기 조성물은 원상태로 또는 균질 용액이나 균일한 콜로이드 시스템을 가능하게 하는 수성 운반체에 용해되거나 신속하게 재구성된 이후에 투여될 수 있다. 투여이후, 수용성 생분해가능 블록 공중합체는 분자량 및 조성물에 포함된 블록 공중합체의 소수성 블록 중량 비율에 따라 겔을 형성하거나 형성하지 않는다. 친수성 B-블록이 공중합체의 대략 17 내지 49.9wt%를 구성하고 소수성 A-블록이 공중합체의 대략 50.1 내지 83wt%를 구성하는 수용성 생분해가능 블록 공중합체가 제조된다. 수용성 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체 및 PEG, PEG 유도체 또는 PEG와 PEG 유도체 혼합물의 중량 비율은 5:1 내지 1:99이다. 상기 조성물은 원상태로 또는 물이나 수용액에서 신속하게 재구성된 이후에 투여될 수 있고, 2:1 내지 1:10,000의 중량 비율로 물이나 수용액에 본 발명의 조성물을 함유하는 중합체 용액을 형성한다.
- <46> 대안으로, 생분해가능 블록 공중합체는 수용액에 불용성이지만 액체 폴리에틸렌글리콜, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물에 용해될 수 있다. 이런 경우에, 액체 조성물은 균질 용액 또는 균일한 콜로이드 시스템이고 온혈 동물에 직접 투여될 수 있다. 투여이후, 액체 조성물은 약물-함유 저장소를 형성하고 연장된 기간동안 활성 물질을 천천히 방출하며, 이후 인체에 무해한 물질로 분해되고 배출된다. 본 발명의 액체 조성물에서, 생분해가능 블록 공중합체 및 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물의 중량 비율은 바람직하게는 5:1 내지 1:99, 더욱 바람직하게는 2:1 내지 1:99, 가장 바람직하게는 1:2 내지 1:5이다.

- <47> 한 구체예에서, 생분해가능 약물 담체는 ABA-형이나 BAB-형 삼중블록 공중합체, AB-형 이중블록 공중합체 또는 이들의 혼합물을 포함하고, 여기서 A-블록은 상대적으로 소수성이고 생분해가능 폴리에스테르 또는 폴리(오르토 에스테르)로 구성되고, B-블록은 상대적으로 친수성이고 폴리에틸렌글리콜(PEG)로 구성되며, 상기 공중합체는 50.1% 내지 83wt% 소수성 함량, 17 내지 49.9wt% 친수성 함량, 2000 내지 8000 달톤의 전체 블록 공중합체 분자량을 보유한다. 약물 담체는 정상적인 포유동물 체온 미만의 온도에서 수용성을 보이고, 생리 포유동물 체온과 동등한 온도에서 열에 의한 가역적 겔화를 겪고 겔로 존재한다.
- <48> 다른 구체예에서, 생분해가능 약물 담체는 ABA-형, BAB-형 또는 AB-형 블록 공중합체, 또는 이들의 혼합물이고, 여기서 A-블록은 상대적으로 소수성이고 생분해가능 폴리에스테르 또는 폴리(오르토 에스테르)로 구성되고, B-블록은 상대적으로 친수성이고 폴리에틸렌글리콜(PEG)로 구성되며, 상기 블록 공중합체는 50.1% 내지 65wt% 소수성 함량, 35 내지 49.9wt% 친수성 함량, 2400 내지 4999 달톤의 전체 블록 공중합체 중량 평균 분자량을 보유한다. 약물 담체는 수용성이고 물에서 약물, 특히 소수성 약물의 용해도를 증가시켜 약물 용액을 형성할 수 있다.
- <49> 또 다른 구체예에서, 중합성 약물 담체는 생분해가능 폴리에스테르 또는 폴리(오르토 에스테르) 올리고머, 특히 400 내지 10,000 달톤의 중량 평균 분자량을 보유하고 2400 내지 4999 달톤의 중량 평균 분자량을 보유하는 생분해가능 ABA-형이나 BAB-형 삼중블록 공중합체 또는 AB-형 이중블록 공중합체와 혼합된 PLA/PLGA 올리고머를 포함한다. 상기 블록 공중합체는 생분해가능 폴리에스테르 또는 폴리(오르토 에스테르)로 구성되는 50.1 내지 65wt% 소수성 A 블록 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)로 구성되는 35 내지 49.9wt% 친수성 B 블록을 보유한다.
- <50> 본 발명에 사용되는 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물은 생분해가능 블록 공중합체를 용해시키거나 이들과 균일하게 혼합되고, 따라서 조성물의 점도를 감소시키거나 유동성을 증가시킨다. 본 발명의 조성물은 유동가능 액체이거나, 또는 유동성 균질 용액이나 균일한 콜로이드 시스템을 가능하게 하는 수성 운반제로 용이하게 제제화될 수 있다. 블록 공중합성 약물 담체가 수성 운반체에 불용성이지만 액체 PEG 및/또는 PEG 유도체에 용해되는 경우에, 블록 공중합체는 물이나 체액과 접촉하면 약물 저장소를 형성한다. 블록 공중합성 약물 담체가 수성 운반체에 가용성이고 PEG 및/또는 PEG 유도체와 혼화되는 경우에, 조성물은 원상태로 투여되거나 수성 운반제로 재구성될 수 있다. 투여이후, 블록 공중합체 약물 담체는 약물 저장소를 형성하거나 형성하지 않을 수 있다. 이런 이유로, 본 발명의 액체 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물은 생리 활성 물질의 활성을 상실시키지 않는 재료이어야 한다.
- <51> 분자량 파라미터와 관련하여, 모든 보고된 분자량은 $^1\text{H-NMR}$ 또는 GPC(겔 투과 크로마토그래피) 분석 기술에 의한 측정에 기초한다. 이들 보고된 중량 평균 분자량과 수 평균 분자량(number-averaged molecular weight)은 각각 GPC와 $^1\text{H-NMR}$ 로 측정하였다. 보고된 락티드/글리콜리드 비율은 $^1\text{H-NMR}$ 데이터로부터 산정하였다. GPC 분석은 RI 감지와 클로로포름(용리액)을 이용한 PEG 표준으로 수정된 Styragel HR-3 칼럼 또는 등가물에서, 또는 RI 감지와 테트라하이드로푸란(ABA와 BAB 삼중블록 공중합체용 용리액)을 이용한 PEG 표준으로 수정된 Phenogel, 혼성 베드, 500 Å 칼럼의 조합에서 실행하였다.
- <52> ABA-형과 BAB-형 삼중블록 공중합체 및 AB-형 이중블록 공중합체는 개환 중합화, 또는 축합 중합화로 합성할 수 있다. 특정한 경우에, B-블록은 에스테르 또는 우레탄 결합 등에 의해 A-블록에 결합될 수 있다. 축합 중합화와 개환 중합화 절차는 이소시아네이트와 같은 결합체의 존재하에 이중기능 소수성 A 블록의 한쪽 단부에 단일기능 친수성 B 블록의 결합 등에 활용될 수 있다. 게다가, 결합 반응은 활성화제, 예를 들면, 카르보닐 디이미다졸, 숙신산 무수물, N-하이드록시 숙신이미드, p-니트로페닐 클로로포름산염 등으로 기능기의 활성화를 수행한다.
- <53> 친수성 B-블록은 적절한 분자량의 PEG로 형성된다. PEG는 독특한 생체적합성, 비독성 성질, 친수성, 용해 특성, 환자의 신체로부터 급속한 제거로 인하여 친수성 B-블록으로 선택되었다. 소수성 A-블록은 생분해성, 생체적합성, 용해성으로 인하여 선택되었다. 소수성 생분해가능 폴리에스테르 또는 폴리(오르토 에스테르) A-블록의 시험관내와 생체내 분해는 널리 공지되어 있고, 분해 산물은 환자 신체로부터 쉽게 대사되거나 제거된다.
- <54> 본 발명의 약물 전달 조성물에 함유되는 약물은 생활성제, 바람직하게는 수성이나 친수성 환경에서 제한된 용해성이나 분산성을 갖는 생활성제, 또는 강화된 용해성이나 분산성을 요구하는 임의의 생활성제이다. 본 발명에 적합한 약물의 무제한적 예는 Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 또는 The Merck Index에 제시된 약물이다. 양 문헌은 아래와 같은 부류의 약물을 비롯하여 다양한 유형의 치료에 적합한 약물을 기재한다: 시냅스와 신경효과기 연결(neuroeffector junction) 부위에 작용하는 약물, 중추신경계에 작용하는 약물, 염증 반응에 영향을 주는 약물, 체액의 조성에 영향을 주는 약물, 신장 기능과 전해질 대사에 영

향을 주는 약물, 심혈관 약물, 위장 기능에 영향을 주는 약물, 자궁 운동성(uterine motility)에 영향을 주는 약물, 기생충 감염에 대한 화학적 치료제, 세균 질환에 대한 화학 치료제, 향신생물제, 면역억제제, 혈액과 혈액-형성 기관에 영향을 주는 약물, 호르몬과 호르몬 길항제, 피부치료제, 중금속 길항제, 비타민과 영양제, 백신, 올리고뉴클레오티드, 유전자 치료제.

<55> 상기 부류에 언급된 한가지이상 약물을 본 발명의 조성물에 함유시켜 용해 또는 간단한 재구성에 의해 수용액이나 균일한 콜로이드 시스템을 형성할 수 있는 약물 전달 조성물을 생성하는 것은 상기 약물을 액체 조성물 또는 본 발명에 따른 조성물의 수용액에 간단하게 첨가하거나, 또는 상기 약물을 본 발명의 조성물과 혼합하고, 이후 물이나 수용액을 첨가하여 용액이나 균일한 콜로이드 시스템을 형성함으로써 달성할 수 있다.

<56> 본 발명에 따른 조성물 및 펩티드/단백질 약물 또는 다른 유형의 약물의 혼합물은 용액이나 현탁액의 형태로 쉽게 재구성되는 유동가능 약물 전달 제제로써 제조될 수 있다. 이후, 유동가능 제제는 비경구, 국부, 경피, 경점막, 흡입 투여; 또는 안구, 질, 경요도, 직장, 비강, 구강, 경구, 협측, 폐 또는 귀와 같은 강(cavity)에 삽입으로 환자에 투여된다. 본 발명을 실시하여 제조된 대부분의 용해된 약물 제제는 i. v. 백(bag) 또는 다른 수단에서 회석되고, 약물의 침전없이 연장된 기간동안 환자에 투여될 수 있다. 재료의 생체적합성 및 생리 온도에서 이런 시스템의 자유로운 유동성으로 인하여, 상기 시스템은 독성 및 주변 조직에 대한 물리적 자극을 최소화시킨다.

<57> 본 발명에 따른 조성물의 분명한 이점은 유동가능 액체이거나, 또는 물이나 수성 용액에서 신속하게 재구성되어 용액이나 균일한 콜로이드 시스템을 형성할 수 있는 형태로 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체의 점도를 감소시키는 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물의 능력에 기인한다. 한가지 가능한 형태에서, 약물을 함유하는 블록 공중합체 약물 담체 및 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물의 용액으로 구성되는 약형이 신체에 투여된다. 다른 가능한 형태에서, 본 발명의 약물 전달 조성물은 물이나 다른 수용액에 의해 신속하게 용해되거나 재구성된다.

<58> 얼마나 많은 약물이 본 발명의 약물 전달 조성물에 용해되거나 분산될 수 있는 지에 관한 유일한 제한은 기능성(functionality)중 한가지이다, 다시 말하면, 혼합물의 특성이 수용불가능할 정도로 부정적인 영향을 받을 때까지, 또는 시스템의 특성이 이런 시스템의 투여를 현저하게 어렵게 할 정도로 부정적인 영향을 받을 때까지 약물:공중합체 비율은 증가될 수 있다. 일반적으로 말하면, 용해가 선호되는 많은 경우에, 약물은 블록 공중합체 약물 담체 및 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물의 통합 중량의 대략 10^{-6} 내지 100wt%, 가장 많은 경우에 대략 0.001 내지 25wt% 범위로 존재한다. 가령, 블록 공중합체 약물 담체 및 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물의 통합 중량의 100wt%로 약물이 존재한다는 것은 약물 및 통합 중량의 블록 공중합체 약물 담체 및 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물이 동등한 함량(즉, 동등한 중량)으로 존재한다는 것을 의미한다. 일반적으로 말하면, 분산이 선호되는 많은 경우에 약물:공중합체 비율은 용해에서 상기한 범위를 실질적으로 초과할 수 있다. 이들 약물 적하 범위는 예시이며 본 발명에 사용될 수 있는 대부분의 약물을 포괄한다. 하지만, 이런 범위는 본 발명을 제한하지 않으며, 상기 범위를 벗어난 약물 적하가 기능적이고 유효할 수도 있다.

<59> 따라서, 본 발명은 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체 및 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물을 함유하고 유동가능 액체이거나, 또는 균질한 참용액이나 균일한 콜로이드 시스템을 가능하게 하는 수성 운반제에서 신속하게 재구성될 수 있는 조성물을 제시한다. 본 발명의 약물 전달 조성물로 형성된 약물 용액은 바람직한 물리적 안정성, 치료 효능, 독성을 보유한다. 본 발명의 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물은 수용성 또는 불수용성 블록 공중합성 약물 담체, 특히 가역적 겔화 특성을 보유하는 생분해가능 이중-이나 삼중블록 공중합체 및/또는 약물, 바람직하게는 소수성 약물의 용해도를 증가시킬 수 있는 중합체에 사용될 수 있다.

<60> 아래의 실시예는 본 발명의 바람직한 구체예를 예시한다.

효 과

<61> 본 발명의 조성물은 향상된 약물 전달 특성을 갖는다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<62> 실시예 1

<63> PEG-300(107.6 g)은 250-ml 원형 바닥 플라스크에 넣고 진공(0.2 torr, 90°C)하에 3시간동안 건조시켰다. D,L-락티드(33.4 g)와 글리콜리드(9.0 g)를 첨가하고, 헤드 스페이스(head space)를 건조 질소로 대체하였다. 혼합

물은 135℃로 가열하고, 건성 주사기(dry syringe)를 통하여 옥탄산 제1주석(20 mg)을 첨가하여 반응을 개시하였다. 반응 혼합물은 건조 질소하에 155℃에서 추가로 4시간동안 교반하였다. 잔류 단량체는 진공(0.2 torr, 90℃, 2 hr)하에 제거하였다. 생성된 PEG 유도체(D1)는 투명한 자유-유동 액체이었다.

<64> **실시예 2**

<65> 실시예 1에 기술된 절차에 따라, 아래의 PEG 유도체를 제조하였다.

<66> 표 1: 실시예 1에 기술된 방법으로 합성된 PEG 유도체

ID	PEG	PEG 중량(g)	글리콜리드(g)	D,L-락티드(g)
D2	PEG200NF	30.0	7.62	28.38
D3	PEG200NF	33.33	5.64	21.02
D4	PEG300NF	57.14	4.84	18.02
D5	PEG600NF	50.0	4.23	15.75
D6	트리에틸렌 글리콜	50.0	4.23	15.77
D7	PEG300NF	50.25	19.75	-
D8	PEG300NF	86.15	24.67	9.19
D9	PEG300NF	100.5	-	39.5

<68> **실시예 3**

<69> PEG-300(40 g)은 250-ml 원형 바닥 플라스크에 넣었다. 수분은 진공(0.2 torr)하에 90℃에서 3시간동안 건조시켜 제거하였다. 아세트산 무수물(30 g)을 첨가하고, 반응 혼합물은 질소하에 48시간동안 환류로 가열하였다. 과량의 아세트산 무수물은 100℃에서 24시간동안 진공 증류(vacuum distillation)로 제거하였다. 생성된 PEG 유도체(D10)는 투명한 자유-유동 액체이었다.

<70> **실시예 4**

<71> 본 실시예에서는 개환 중합화에 의한 ABA-형 삼중블록 공중합체 PLGA-PEG-PLGA의 합성을 예시한다.

<72> PEG 1000 NF(65.3 g)와 PEG 1450 NF(261 g)은 진공(1 mmHg)하에 130℃에서 5시간동안 건조시켰다. D,L-락티드(531.12 g)와 글리콜리드(142.6 g)를 플라스크에 첨가하고 155℃로 가열하여 균질 용액을 준비하였다. 반응 혼합물에 250 mg 옥살산 제1주석을 첨가하여 중합화를 개시하였다. 145℃에서 5시간동안 반응을 유지시킨 이후, 반응을 중단시키고 플라스크를 실온으로 냉각하였다. 반응하지 않은 락티드와 글리콜리드는 진공 증류로 제거하였다. 생성된 PLGA-PEG-PLGA 공중합체 혼합물(ABA 1)은 GPC 측정에서 4255 달톤의 중량 평균 분자량(Mw)을 보유했다. 상기 삼중블록 공중합체 혼합물은 실온에서 수용성이다. 이런 삼중블록 공중합체 혼합물의 23wt% 수용액은 30℃ 내지 37℃의 겔 온도를 보유했다.

<73> **실시예 5**

<74> 실시예 4에 기술된 절차에 따라, 아래의 공중합체 또는 공중합체 혼합물을 제조하였다.

<75> 표 2: 실시예 4에 기술된 방법으로 합성된 PEG 유도체

블록 공중합체	LA/GA 몰 비율	PEG 1 MW	PEG 2 MW	PEG1/PEG2 wt 비율	MW(달톤)	
PLG-PEG-PLG(AB A2)	75/25	1000	-	100/0	4250	수용성
PLG-PEG-PLG(AB A3)	75/25	1450	-	100/0	3950	수용성
PLA-PEG-PLA(AB A4)	100/0	1000	1450	10/90	3980	수용성
PLG-PEG-PLG(AB A5)	75/25	1450	-	100/0	7540	불수용성
PLA-PE-PLA(ABA 6)	100/0	1000	600	80/20	6500	불수용성

<77> **실시예 6**

<78> AB 이중블록 공중합체는 25.7 g PEG-Me(Mw: 2000)을 250-ml 3구 원형 바닥 플라스크에 넣음으로써 합성하였다. 수분은 진공(0.5 torr)하에 기름 증탕(155℃)에서 3시간동안 가열하여 제거하였다. 이후, 반응 플라스크를 기름 증탕으로부터 들어 올리고 진공을 해제하였다.

<79> D,L-락티드(32.0 g)를 칭량하고 반응 플라스크에 첨가하였다. 반복적인 배기와 건조 질소를 이용한 5회 정화로 헤드 스페이스를 건조 질소로 대체하였다.

<80> 이후, 플라스크를 내리고 155℃ 기름 증탕에 가라앉혔다. 내용물이 용해되고 내부 온도가 150℃에 도달하면, 2 방울(200 ppm)의 에틸헥사논산 제1주석을 첨가하여 중합화를 개시하였다. 반응 혼합물은 오브헤드 교반기를 이용하여 100-200 rpm의 속도로 8시간동안 교반하였다. 이후, 온도를 140℃로 감소시키고, 감압(<1 torr)하에 1시간동안 잔류 단량체를 제거하였다. 잔류물은 5450 달톤의 분자량을 보유하는 희백색의 반투명 고체이다.

<81> 상기 이중블록 공중합체(1 g)를 PEG 유도체(D 10, 4 g)에 첨가하여 투명한 자유-유동 액체를 수득하였다. 상기 혼합물을 37℃ 물에 첨가한 직후, 혼합물은 불수용성 이중블록 공중합성 성분의 명백한 침전으로 인하여 흐려졌다.

<82> **실시예 7**

<83> Me-PEG(MW 550; 48.6 g)은 250 ml 3구 원형 바닥 반응 플라스크에 이전하였다. 기름 증탕을 100℃로 가열하였다. 용해된 PEG-Me는 진공하에 5시간동안 교반하여 수분을 제거하였다. 이후, 반응 플라스크를 기름 증탕으로부터 들어 올리고 진공을 해제하였다. D,L-락티드(97.68 g)와 글리콜리드(26.47 g)를 칭량하고 반응 플라스크에 첨가하였다. 헤드 스페이스를 건조 질소로 대체하였다. 이후, 플라스크를 155℃ 기름 증탕에 가라앉혔다. D,L-락티드가 용해되고 반응 플라스크 내부 온도가 150℃에 도달하면, 2 방울(200 ppm)의 에틸헥사논산 제1주석을 반응 플라스크에 첨가하였다. 반응물은 100-150 rpm의 속도로 8시간동안 계속 교반하였다.

<84> 기름 증탕 온도를 140℃로 감소시키고, 반응 플라스크를 1시간동안 진공(<1 torr)에 적용시켜 잔류 단량체를 제거하였다. 이중블록 공중합체는 벌꿀-유사한 밀도 및 2010 달톤의 분자량을 보유하였다. 잔류물(145 g)은 오븐 건조된 주사기를 통하여 1,6-디이소나토크산(6.06 g)에 첨가하고, 반응 혼합물은 140℃에서 2시간동안 교반하였다. 잔류물은 중합체를 물에 용해시키고 70℃에서 침전시켜 정제하였다. 수분은 냉동 건조로 제거하는데, 잔류 BAB 삼중블록 공중합체는 4250 달톤의 분자량을 보유하였다.

<85> 상기 중합체(1 g)는 PEG 유도체(D 4, 4 g)에 용해시키고, 혼합물은 24-G 바늘을 통하여 25 ml 온수(37℃)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 37℃ 물에 첨가한 직후, 혼합물은 불수용성 이중블록 공중합성 성분의 명백한 침전으로 인하여 흐려졌다.

<86> **실시예 8**

<87> 본 실시예에서는 재구성에 사용되는 PEG 유도체를 예시한다.

<88> 실시예 1에서 제조된 PEG 유도체(1.5 g)는 실시예 4에서 제조된 PLGA-PEG-PLGA 삼중블록 공중합체(1 g)에 첨가하였다. 이들 두 성분은 균질 혼합물로 친밀하게 혼합하였다. 혼합물은 교반하면서 주사용수(water for injection, 5 g)를 첨가하였다. 혼합물은 1분동안 재구성하였다. 생성된 수용액은 30℃ 내지 37℃의 겔화 온도를 보유하였다.

<89> 5 ml 상기 수용액과 아연 인슐린(5 mg)을 재구성하고, 용액은 37℃ 물에 주입하였다. 상기 용액은 급속하게 겔화되었다.

<90> **실시예 9**

<91> Zn-인슐린(5 mg)은 6 g PEG 유도체(D 2)에 용해된 삼중블록 공중합체(ABA 6; 1 g)로 구성된 혼합물에 부유시킨다. 혼합물은 자유-유동 액체이다. 1 ml 현탁액은 온수(25 ml; 37℃)에 주입한다. 상기 혼합물을 37℃ 물에 첨가한 직후, 혼합물은 불수용성 삼중블록 공중합성 성분의 명백한 침전으로 인하여 흐려졌다.

<92> **실시예 10**

<93> PEG 유도체(D6; 4 g)는 1 g PLGA-PEG-PLGA 삼중블록 공중합체(ABA3)에 첨가하였다. 혼합물에 50 mg 파실리탁셀을 첨가하였다. 혼합물은 ca.40℃에서 ca. 20분동안 균질 혼합물로 친밀하게 혼합하였다. 혼합물은 투명한 자유-유동 액체이었다. 혼합물(1 g)은 25 ml 온수(37℃)를 보유하는 비커에 첨가하였다. 상기 혼합물은 신속하게 용

해되고 투명 용액이나 균일한 콜로이드를 형성하였다.

<94> **실시예 11**

<95> 실시예 1의 PEG 유도체(3 g)는 1 g PLGA-PEG-PLGA 삼중블록 공중합체(ABA3) 및 0.08 g 폴리(D,L-락테이트-글리콜레이트)(MW 1200)와 균질한 혼합물로 친밀하게 혼합하였다. 혼합물은 부드럽게 교반하면서 ca.45℃에서 과실리탁셀(75 mg)을 용해시켰다. 실온으로 평형이후, 주사용수(5 g)를 첨가하고, 혼합물은 교반하였다. 상기 혼합물은 신속하게 용해되고 투명 용액이나 균일한 콜로이드를 형성하였다.

<96> **실시예 12**

<97> 본 실시예에서는 폴리(오르토 에스테르) AB 이중블록 공중합체의 합성을 예시한다.

<98> 건조된 1,4-사이클로헥산디메탄올(2.6 g), PEG 2000 메틸에테르(4 g)는 건조된 1,4-디옥산(100 ml)에 녹인 DETOSU(3,9-비스(에틸리텐)-2,4,8,10-테트라옥사스피로[5,5]운데칸; 4.35 g)와 함께 70℃에서 8시간동안 가열한다. 상기 용매는 진공(0.5 torr; 70℃)하에 40시간동안 제거한다. 생성된 폴리(오르토 에스테르) AB 이중블록 공중합체는 투명 공중합체이다.

<99> **실시예 13**

<100> 본 실시예에서는 PEG 오르토 에스테르 유도체의 합성을 예시한다. PEG 300(25.0 g)은 진공하에 원형 바닥 플라스크에서 90℃에서 3시간동안 가열하여 잔류 수분을 제거한다. 용해된 DETOSU(3,9-비스(에틸리텐)-2,4,8,10-테트라옥사스피로[5,5]운데칸)(4.0 g)를 진공 건조된 주사기를 통하여 플라스크에 첨가한다. 혼합물은 90℃에서 5시간동안 가열한다. 생성된 PEG 오르토 에스테르 유도체는 투명한 액체이다.

<101> **실시예 14**

<102> 본 실시예에서는 PEG 오르토 에스테르 유도체의 활용을 예시한다.

<103> 과실리탁셀(50 mg)은 가볍게 가열하면서 실시예 13에서 합성된 PEG 유도체(15 g)와 실시예 12에서 제조된 AB 이중블록 폴리(오르토 에스테르) 공중합체(3 g)의 혼합물에 용해시킨다. 생성된 혼합물은 투명 액체이다. 상기 혼합물을 37℃ 물에 첨가한 직후, 혼합물은 불수용성 이중블록 공중합성 성분의 명백한 침전으로 인하여 흐려졌다.

<104> 상기 상세한 설명은 당업자에 의한 생분해가능 블록 공중합체 약물 담체 및 PEG, PEG 유도체 또는 이들의 혼합물을 함유하는 조성물의 제조를 가능하게 하는데, 상기 조성물은 유동가능 액체이거나, 또는 수성 운반체에서 균질 용액이나 균일한 콜로이드 시스템으로 신속하게 재구성될 수 있다. 약물 전달 조성물이 본 발명에 따른 조성물의 기능성을 제시하기 위하여 기술되긴 했지만, 이들 상세한 설명은 본 발명의 조성물에 의해 용해되거나 재구성될 수 있는 모든 약물 담체를 제시하지는 않는다. 명백하게, 다수의 다른 약물 담체 또는 다양한 치료제 부류의 다른 약물이 본 발명에 기술된 약물 전달 조성물에 적합하다. 당업자가 인지하는 바와 같이, 아래의 특허청구범위 및 이의 기능적 등가물에 의해서만 정의되는 본 발명의 범주를 벗어나지 않는 다양한 개변이 가능하다.