

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

| | | |
|--|-------------------------------------|--|
| (51) 。 Int. Cl. ⁶ C08L 77/00 C08G 63/00 | (45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자 | 2005년08월30일 10-0479288 2005년03월18일 |
|--|-------------------------------------|--|

| | | | |
|-------------|-------------------|-------------|-----------------|
| (21) 출원번호 | 10-1998-0703886 | (65) 공개번호 | 10-1999-0071610 |
| (22) 출원일자 | 1998년05월25일 | (43) 공개일자 | 1999년09월27일 |
| 번역문 제출일자 | 1998년05월25일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/US1996/019098 | (87) 국제공개번호 | WO 1997/19996 |
| 국제출원일자 | 1996년11월27일 | 국제공개일자 | 1997년06월05일 |

(81) 지정국

국내특허 : 아일랜드, 알바니아, 오스트레일리아, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 케냐,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 오스트리아, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 영국,

| | | | |
|------------|------------|-------------|--------|
| (30) 우선권주장 | 08/562,842 | 1995년11월27일 | 미국(US) |
|------------|------------|-------------|--------|

| | |
|-----------|--|
| (73) 특허권자 | 러트거스, 더 스테이트 유니버시티 미국 뉴저지 08903 뉴 브런스윅 서머셋 스트리트 올드 퀸스 |
|-----------|--|

| | |
|----------|--|
| (72) 발명자 | 조아킴 비. 콘 미국, 뉴저지 08904, 하이랜드 파크, 헤리슨 애비뉴403 |
|----------|--|

천 유
미국, 뉴저지 08854, 피스카타웨이, 마빈 라인 15

| | |
|----------|-------------------|
| (74) 대리인 | 김성기 김성택 이상섭 |
|----------|-------------------|

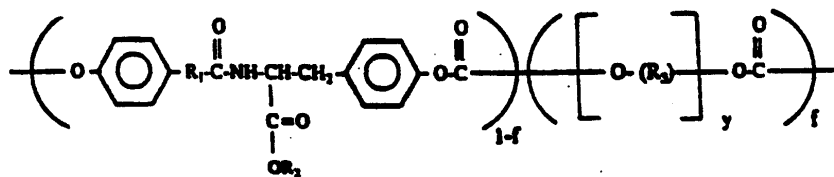
심사관 : 손창호

(54) 티로신계폴리카르보네이트와폴리(산화알킬렌)의공중합체

요약

본 발명은 하기 화학식 1의 랜덤 블록 공중합체에 관한 것이다.

화학식 1



상기 식 중, R₁은 -CH=CH- 또는 (-CH₂-)_j [식 중, j는 0 또는 1 내지 8의 정수임]이고,

R₂는 수소, 18 개 이하의 탄소 원자를 함유한 직쇄 및 분지쇄의 알킬 및 알킬아릴기와, 상기 공중합체에 공유 결합된 생물학적 및 약학적 활성 화합물의 유도체 중에서 선택되고,

R₃은 각각 4 개 이하의 탄소 원자를 함유한 알킬렌 기 중에서 선택되고,

y는 약 5 내지 약 3000의 정수이며,

f는 공중합체 중의 산화알킬렌의 몰 분획율로서 약 1 내지 약 99 몰%이다. 본 발명은 또한 상기 랜덤 블록 공중합체를 포함한 이식가능한 의료 장치 및 약물 전달 이식체와, 상기 랜덤 블록 공중합체를 사용하여 약물을 전달하는 방법 및 손상된 조직 사이의 접합을 예방하는 방법에 관한 것이기도 하다. 본 발명은 또한 폴리아릴레이트 랜덤 블록 공중합체에 관한 것이기도 하다.

명세서

기술분야

본 발명은 티로신 계열의 폴리카르보네이트와 폴리(산화알킬렌)의 공중합체 및 이들 공중합체의 합성 방법에 관한 것이다.

배경기술

비스페놀 A와 같은 디페놀로부터 유도된 직쇄형의 방향족 폴리카르보네이트는 중요한 축합 중합체 류이다. 그러한 폴리카르보네이트는 강하고 단단하며 용점이 높은 물질로서, 문헌에 널리 공지되어 있으며 상업적으로 대량 제조된다.

폴리(비스페놀 A 카르보네이트)와 폴리(산화알킬렌)의 블록 공중합체에 대한 초기 연구는 메릴 및 골드버그의 연구 진에 의해 1961년에 시작되었다. 메릴(Merrill)은 문헌 [*J. Polym. Sci.*, 55, 343-52(1961)]을 통해 처음으로 폴리(산화알킬렌)블록을 폴리(비스페놀 A 카르보네이트)내로 도입시켰다. 메릴은, 폴리(비스페놀 A 카르보네이트)(염화메틸렌 중에 용해된 상태)와 폴리(산화알킬렌) 비스클로로포르메이트(수산화나트륨 중에 용해된 상태)의 계면 공중합 반응에 대해 기재하였다. 이 반응에서는, 폴리(산화알킬렌) 중에 가요성 블록이 존재함에 따라 폴리카르보네이트의 결정화가 촉진되었으며, 결과적으로 고흡점의 가요성 중합체가 생성되었다. 이 후, 골드버그(Goldberg)의 문헌 [*J. Polym. Sci., Part C, 4, 707-30(1964)*]에서는 폴리(비스페놀 A 카르보네이트)와 폴리(산화에틸렌)의 블록 공중합체에 대한 추가의 연구 결과를 발표하였다. 가요성이고 극성이면서 수용성인 블록 분절을 강성의 직쇄형 방향족 폴리카르보네이트 쇠 내에 도입시키므로써, 상당한 열 가소성을 지닌 탄성 중합체를 제조하였다. 특히 전술한 골드버그의 문헌에는 공단량체인 폴리(산화에틸렌)과 비스페놀 A를 함께 사용하는 방법이 기재되어 있다. 이 합성 반응은, 피리딘 중에서 상기 단량체 혼합물과 포스겐을 반응시킨 후, 생성된 공중합체를 이소프로판올 중에서 침전화시켜 상기 공중합체를 정제시키는 방법에 기초한 것이다. 이 공중합체는, 폴리(산화알킬렌)의 분자량 및 공중합체의 조성과 함수 관계인 구조-특성 관계면에서 연구되었다. 폴리(산화에틸렌) 블록의 농도가 3 몰% 이상일 때 특이할만한 강도 및 스냅피(snappy) 탄성이 관찰되었다. 이들 열가소성 탄성 중합체는 또한 높은 연화점(> 180℃) 및 최대 약 700%의 인장 신장률을 나타내 보였다. 유리 전이 온도와 연화점은 모두 폴리(산화에틸렌)의 몰비에 따라 선형으로 변화하였다. 초기에 이루어진 연구를 통해 이들 공중합체가 바람직한 탄성중합체인 것으로 밝혀지긴 했으나, 이들 공중합체의 의학적 용도에 대해서는 거론되지 않았다.

이후, 타니스기(Tanisugi) 외 다수의 문헌 [*Polym. J.*, 17(3), 499-508(1985)], 타니스기 외 다수의 문헌 [*Polym. J.*, 16(8), 633-40(1984)], 타니스기 외 다수의 문헌 [*Polym. J.*, 17(8), 909-18(1984)], 스즈키(Suzuki) 외 다수의 문헌 [*Polym. J.*, 16(2), 129-38(1983)], 및 스즈키 외 다수의 문헌 [*Polym. J.*, 15(1), 15-23(1982)]에서는, 상기 공중합체로 제조된 막의 기계적 이완도, 형태, 흡수도 및 팽윤도와, 이 막을 통한 물 및 에탄올 증기의 확산도에 대한 상세한 연구 결과를 보고하였다.

만데니우스(Mandenius) 외 다수의 문헌 [*Biomaterials*, 12(4), 369-73(1991)]에서는, 상기 공중합체를, 혈액 정제용 막인 폴리설폰, 폴리아미드 및 폴리아크릴로니트릴과 혈장 단백질 흡수도면에서 비교하여 보고하였다. 상기 공중합체로 제조된 랑무어(Langmuir) 및 용매 성형 필름에 대한 혈소판의 접착력은 또한 조(Cho) 외 다수의 문헌 [*J. Biomed. Mat. Res.*, 27, 199-206(1993)]에서 보고하였다. 폴리(비스페놀 A 카르보네이트)와 폴리(산화알킬렌)의 공중합체를 혈액 투석 막 및 혈장 분리물로서 사용하는 방법은 미국 특허 제4,308,145호 및 제5,084,173호와, 유럽 특허 제46,817호, 독일 특허 제2,713,283호, 독일 특허 제2,932,737호 및 독일 특허 제2,932,761호에 개시되어 있다.

이제까지는 폴리카르보네이트와 폴리(산화알킬렌)의 블록 공중합체를 의료용 이식 물질로서 연구한 바가 없었다. 상기 제시된 문헌들을 폭넓게 검토해 보아도 시험관 내 또는 생체 내 분해와 관련된 연구 결과에 대해 밝힌 부분은 전혀 없으나, 당업자들은 현재 공지되어 있는 폴리(비스페놀 A 카르보네이트)와 폴리(산화알킬렌)의 블록 공중합체가 생리학적 조건하에서 분해성 이식체로서 사용되기에 적합한 속도로 분해될 것이라고 예상하지는 못할 것이다.

미국 특허 제5,198,507호 및 제5,216,115호에는 티로신 계열의 디페놀 단량체가 개시되어 있는데, 이 단량체의 화학 구조는 폴리카르보네이트, 폴리아미노카르보네이트와 폴리아릴레이트의 중합에 특히 유용하게 되어 있다. 이로써 제조된 중합체는 통상적으로 분해성 중합체로서 유용하며, 특히 조직 적합성 및 생체내 부식성을 가진 생체 의료용 물질로서 유용하다. 상기 중합체가 이러한 용도에 적합한 이유는, 이 중합체가 천연 발생 대사물, 특히 아미노산 L-티로신으로부터 유도된 물질이라는 점 때문이다.

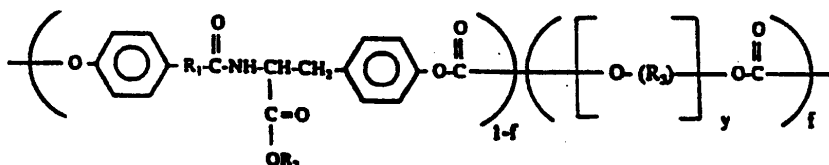
티로신 계열의 폴리카르보네이트는, 강하고 단단하고 소수성이면서 생체내 조건 하에서 서서히 분해되는 물질이다. 많은 의료 용도(예, 약물 전달용, 비 응괴 형성 코팅용, 혈관 이식용, 환부 처리용, 인공 피부용)에서는, 현재 사용되고 있는 티로신 계열의 폴리카르보네이트보다 큰 친수성을 띠며 이보다 빠르게 분해되는 비교적 유연한 물질이 요구된다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따라 폴리(산화알킬렌) 분절을 티로신 계열의 폴리카르보네이트 골격 내로 도입시키면, 분해율이 상당히 높으면서 보다 유연하고 보다 큰 친수성을 가진 중합체가 제조되는 것으로 밝혀졌다. 종전에 공지된 폴리(비스페놀 A 카르보네이트)와 폴리(산화알킬렌)과의 블록 공중합체는 생리학적 조건하에 거의 분해되지 않는 것이 명백하기 때문에, 티로신 계열의 폴리카르보네이트 내로 폴리(산화알킬렌)을 혼입시켰을 때 분해율이 상당히 향상되었다는 점은 의외적인 것이었다. 또한, 티로신 계열의 폴리카르보네이트와 폴리(산화에틸렌)의 공중합체는 각 단량체 반복 단위에 알킬 에스테르 펜던트 쇠(pendent chain)를 갖는다. 이 펜던트 쇠는, 이제까지 공지된 폴리(비스페놀 A 카르보네이트)와 폴리(산화알킬렌)의 블록 공중합체와는 다른 새로운 구조적 특징인 것이다. 이하에서 보다 상세히 설명되는 바와 같이, 펜던트 쇠의 길이를 조절하면 중합체 특성을 보다 세밀하게 조절할 수 있다. 이러한 종류의 연구는 다른 중합체계에 대한 문헌에서 알려져 있긴 하나, 폴리(비스페놀 A 카르보네이트)와 폴리(산화알킬렌)의 블록 공중합체에 대해서는 아직 이러한 연구가 실시된 바 없었다. 또한 펜던트 쇠를 함유한 카르복실산이 존재할 경우, 생물학적 또는 약학적 활성부가 중합체 골격에 보다 용이하게 부착될 수 있다. 이점 역시 종전에 공지된 비스페놀 A와 폴리(산화알킬렌)의 공중합체와는 다른 새로운 특징이다.

따라서 본 발명의 한 특징에 따르면, 하기 화학식 1을 가진 티로신 계열의 디페놀 단량체와 폴리(산화알킬렌)의 랜덤 블록 공중합체가 제공된다.

[화학식 1]



식 중, R_1 은 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $(-\text{CH}_2-)_j$ [식 중, j 는 0 또는 1 내지 8의 정수임]이고,

R_2 는 수소, 18개 이하의 탄소 원자를 함유한 직쇄 및 분지쇄의 알킬 및 알킬아릴기와, 상기 공중합체에 공유 결합된 생물학적 및 약학적 활성 화합물의 유도체 중에서 선택되고,

R_3 은 각각 1~4의 탄소 원자를 함유한 알킬렌 기 중에서 선택되고,

y 는 약 5 내지 약 3000의 정수이며,

f 는 공중합체 중의 산화알킬렌의 몰 분획율로서, 약 1 내지 약 99 몰%이다.

상기 공중합체에서 관찰된 또다른 중요한 현상은, 상기 중합체 겔 또는 수용성 용매 중의 중합체 용액이 온도에 따라 역상 전이(inverse phase transition)된다는 점이다. 이러한 온도에 따른 역상 전이는, 몇 종의 천연 및 합성 중합체계, 예를 들어 우리(Urry)의 문헌 [*Tissue Engineering: Current Perspectives* (뉴욕, 보스턴 버크호서), 199-206]에 기재된 것과 같은 단백질 및 단백질계 중합체, 아나카(Annaka) 외 다수의 문헌 [*Nature*, 355, 430-32(1992)], 다나카(Tanaka) 외 다수의 문헌 [*Phys. Rev. Lett.*, 45(20), 1636-39(1980)] 및 히로카와(Hirokawa) 외 다수의 문헌 [*J. Chem. Phys.*, 81(12), 6379-80(1984)]에 기재된 것과 같은 폴리(아크릴산) 계열의 공중합체, 및 암스트롱(Armstrong) 외 다수의 문헌 [*Macromol. Reports, A31(suppl. 6&7)*, 1299-306(1994)]에 기재된 것과 같은 폴리(에틸렌 글리콜)-폴리(프로필렌 글리콜) 공중합체에서 관찰된 바 있다. 이러한 중합체의 중합체 겔 및 용액은, 온도, 용매의 조성, pH 또는 이온 조성의 변화에 따라 연속적 또는 불연속적으로 부피가 변화되는 것으로 공지되어 있다. 상 전이의 추진력은, 정전기적 인력 반응 또는 정전기적 척력 반응, 수소 결합 또는 소수적 작용(hydrophobic effects)일 수 있다.

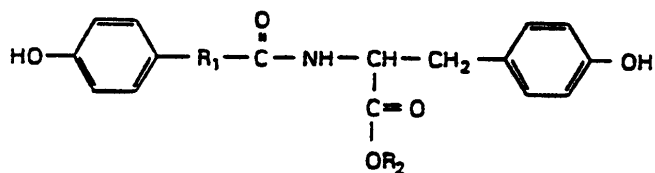
단백질 계열의 생물학적 탄성 물질과 같은 비이온성 합성 중합체, 즉 폴리(N-이소프로필아크릴아미드) 및 폴리(에틸렌 글리콜)-폴리(프로필렌 글리콜) 공중합체와 본 발명의 공중합체의 경우에는, 수소 결합과 소수적 작용이 상 전이의 추진력이 된다. 온도가 상승함에 따라, 이들 중합체의 겔은 팽윤 상태에서 붕괴 상태로 상 전이되는 한편, 중합체 용액은 특정 온도 또는 특정 온도 범위에서 침전된다. 본 발명의 공중합체를 비롯한 중합체, 특히 가열시 약 30℃ 내지 40℃에서 상 전이가 이루어지는 중합체는 약물 방출용의 생합성 물질 및 임상적 이식 물질로서 사용될 수 있다. 구체적인 용도로는 조직 복원 용도 및 접합 방지 용도를 들 수 있다.

따라서, 본 발명은 본 발명의 랜덤 블록 공중합체를 포함하는 이식가능한 의료 장치도 포함한다. 본 발명의 한 실시 형태에서는, 상기 공중합체를, 구토브스카(Gutowka) 외 다수의 문헌 [*J. Biomater. Res.*, 29, 811-21(1995)] 및 호프만(Hoffman)의 문헌 [*J. Controlled Release*, 6, 297-305(1987)]에 기재된 바와 같은 치료 효과의 부위 특이적 약물 전달 또는 진신 약물 전달에 충분한 양의 생물학적 또는 약학적 활성 화합물과 혼합한다. 본 발명의 또다른 실시 형태에서는, 공중합체가, 우리(Urry) 외 다수의 문헌 [*Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 292, 253-64(1993)]에 기재된 바와 같이 외과적 접합 방지용 차단체로서 유용하며 노출된 손상 조직에 도포되는 시트 또는 코팅 형태를 갖는다.

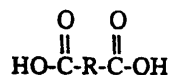
본 발명의 또다른 실시 형태에서는, 치료적 유효량의 생물학적 또는 생리학적 활성 화합물을 본 발명의 랜덤 블록 공중합체와 함께 포함하는 이식가능한 약물 전달 장치를 이를 필요로 하는 환자의 신체내에 이식하는 부위 특이성 또는 진신성 약물 전달 방법을 제공한다. 본 발명의 또다른 실시 형태에서는, 본 발명의 랜덤 블록 공중합체로 된 시트 또는 코팅을 손상된 조직 사이에 차단체로 삽입시키므로써 손상된 조직들이 서로 접합되는 것을 방지하는 방법에 관한 것이다.

전술한 바와 같이, 티로신 계열의 디페놀 단량체는 또한 폴리아릴레이트의 중합 반응에도 유용하다. 티로신 계열의 폴리아릴레이트의 골격 내에 폴리(산화알킬렌) 분절을 도입시키면 또한, 분해율이 상당히 향상된 보다 유연하고 보다 큰 친수성을 가진 중합체가 제조될 것으로 예상된다. 따라서 본 발명의 또다른 실시 형태에서는, 티로신 계열의 디페놀 및 폴리(산화알킬렌)과 디카르복실산의 랜덤 블록 공중합체로서 중합된 지방족 및 방향족 폴리아릴레이트가 제공되는데, 이 때 디페놀 및 폴리(산화알킬렌)이 등몰로 혼합된 혼합물 일정량을 디카르복실산과 반응시키되 디페놀 대 폴리(산화알킬렌)의 몰비는 약 1:99 내지 약 99:1로 한다. 상기 티로신 계열의 디페놀은 하기 화학식 2의 구조를 갖고, 디카르복실산은 하기 화학식 3의 구조를 가지며, 폴리(산화알킬렌)은 하기 화학식 4의 구조를 갖는다.

[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]

$(-O-R_3-)_y$

상기 식 중, R_1 및 R_2 는 화학식 1에서 전술한 바와 동일하고,

R 은 18개 이하의 탄소 원자를 함유한 포화 및 불포화되고, 치환 및 비치환된 알킬, 아릴 및 알킬아릴기 중에서 선택되고,

R_3 는 각각 4개 이하의 탄소 원자를 함유한 알킬렌 기 중에서 선택되고, y 는 약 5 내지 약 3000이다.

티로신 계열의 디페놀 및 폴리(산화알킬렌)을 주성분으로 하는 공중합체는, 온도에 따른 역상 전이가 이루어지는 비이온성 중합체의 새로운 군이다. 이들 공중합체는 중량 블록인 천연 아미노산을 포함하고, 생리학적 조건하에 분해될 수 있으며, 생체 적합성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 티로신 계열의 디페놀, 폴리(산화알킬렌) 및 이들 2 성분의 비를 조절함으로써, 상기 공중합체를 원하는 전이 온도를 갖도록 조절 및 합성시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은, PEG 함량이 각기 다른 본 발명의 폴리(DTE co PEG_{1,000} 카르보네이트)(○), 폴리(DTB co PEG_{1,000} 카르보네이트)(△) 및 폴리(DTH co PEG_{1,000} 카르보네이트)(◇)의 유리 전이 온도를 상응하는 폴리카르보네이트 동중중합체와 비교하여 도시한 것이다.

도 2는, 인산염 완충 염수 중에서 37℃하에 측정된 폴리(DTE co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트)(○), 폴리(DTE co 15% PEG_{1,000} 카르보네이트)(◇) 및 폴리(DTE co 30% PEG_{1,000} 카르보네이트)(△)의 흡수율을 향한 처리 시간과의 함수 관계로서 도시한 것이다.

도 3은, 인산염 완충 염수 중에서 37℃하에 측정된 폴리(DTB 카르보네이트)(○), 폴리(DTB co 1% PEG_{1,000} 카르보네이트)(△) 및 폴리(DTB co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트)(◇) 미소구로부터의 pNA 방출량을 향한 처리 시간과의 함수 관계로서 도시한 것이다.

도 4는 인산염 완충 염수 중에서 37℃하에 측정된 폴리(DTB 카르보네이트)(△), 폴리(DTB co 1% PEG_{1,000} 카르보네이트)(◇) 및 폴리(DTB co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트)(○)로 제조된 미소구로부터 방출된 FITC-텍스트란의 방출량을 향한 처리 시간과 함수 관계로서 도시한 것이다.

도 5는 인산염 완충 염수 중에서 37℃하에 측정된 폴리(비스페놀 A co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트)(△), 폴리(DTE co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트)(◇) 및 폴리(DTE co 30% PEG_{1,000} 카르보네이트)(○)의 분자량 보유도를 향한 처리 시간과 함수 관계로서 도시한 것이다.

도 6은 500 nm 하에 수중에서의 폴리(DTE co 70% PEG_{1,000} 카르보네이트)의 혼탁도 곡선을 도시한 것이다.

<발명을 수행하기 위한 최선의 형태>

전술한 화학식 1의 중합체는 상기 화학식 2의 티로신 계열의 디페놀과 화학식 4의 상기 폴리(산화알킬렌)의 랜덤 블록 공중합체이다. 티로신 계열의 디페놀과 폴리(산화알킬렌)의 단위가, 화학식 1의 구조내 블록의 존재를 의미하는 것은 아니다. 공중합체 중의 산화알킬렌의 몰 분획율(f)은 약 1 내지 약 99 몰%이고, 산화알킬렌의 몰 분획은 약 5 내지 약 95 몰%가 바람직하다. 산화알킬렌의 몰%는 전 범위에 걸쳐 조절될 수 있으며, 산화알킬렌의 함량이 5 몰% 이상인 공중합체는 세 포 부착에 저항을 갖는다. 산화알킬렌 함량이 70 몰% 이상인 공중합체는 수용성을 갖는다. 상기 공중합체는 산화알킬렌의 함량과 무관하게 약물 전달에 유용하며, 약물 표적 용도에는 수용성 조성물이 바람직하다.

화학식 2로 제시된 디페놀은 본 출원인에 의한 공개류중인 미국 특허 출원 제08/414,339(1995.3.31)에 기재되어 있으며, 이 특허의 내용은 본문에 참고 인용한다.

화학식 1 및 화학식 2에서, R₁은 -CH₂-CH₂-이 바람직하고, R₂는 직쇄 에틸, 부틸, 헥실 또는 옥틸기가 바람직하다. R₁이 -CH₂-CH₂-인 경우, 화학식 1의 디페놀 화합물은 데스아미노티로실-티로신 알킬 에스테르로 칭해진다. 데스아미노티로실-티로신 알킬 에스테르 군 중 가장 바람직한 구성분은 헥실 에스테르로서, 이것은 데스아미노티로실-티로신 헥실 에스테르 또는 DTH로서 칭해진다.

디페놀 화합물은 전술한 미국 특허 출원 제08/414,339호에 기재된 바와 같이 제조할 수도 있다. 미국 특허 제5,099,060호에 기재된 방법(본문에 참고 인용됨)을 사용할 수도 있다.

화학식 4로 제시된 폴리(산화알킬렌)으로 당업계에 공지된 임의의 산화알킬렌을 사용할 수 있으며, 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화프로필렌) 또는 폴리(산화 테트라메틸렌)이 바람직하다. 산화에틸렌, 산화프로필렌 또는 산화 테트라메틸렌 단위를 각종 조합으로 함유한 폴리(산화알킬렌) 블록도 본 발명의 범주내에 포함될 수 있는 성분이다.

폴리(산화알킬렌)으로는, 화학식 4의 y가 약 20 내지 약 200인 폴리(산화에틸렌)가 가장 바람직하다. 분자량이 약 1,000 내지 약 20,000 g/몰인 폴리(산화에틸렌) 블록을 사용할 경우에 보다 바람직한 실시 형태가 얻어진다. 이러한 바람직한 실시 형태의 경우에는, 화학식 4의 구조에 있어서 R₃ 가 수소이고 y는 약 22 내지 약 220이다. y가 약 22 내지 약 182인 경우가 더욱 바람직하다.

화학식 1의 랜덤 블록 공중합체는, 전술한 미국 특허 제5,099,060호에 기재된 바와 같이 디페놀을 폴리카르보네이트에 중합시키는 통상의 방법(본문에 참고 인용됨)을 통해 제조할 수도 있다. 이 방법은, 티로신 계열의 디페놀과 폴리(산화알킬렌)을 소정 비율로 하여 축매의 존재하에 포스젠 또는 포스젠 전구체(예, 디포스젠 또는 트리포스젠)와 반응시키는 방법이다. 따라서, 화학식 1의 공중합체는, 계면 중축합 반응, 균질한 상에서의 중축합 반응, 또는 에스테르 전환 반응을 통해 제조할 수도 있다. 축매 및 용매를 수반하는 적당한 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 슈넬(Schnell)의 문헌 [*Chemistry and Physics of Polycarbonates* (인터사이언스, 뉴욕 1964)]에 교시되어 있는데, 이 문헌의 내용 역시 본문에 참고 인용된다. 당업자들은, 과도한 실험을 수행하지 않고서도 상기 개시된 기술을 티로신계 디페놀과 폴리(산화알킬렌)의 랜덤 블록 공중합 반응에 이용할 수 있을 것이다.

화학식 1의 랜덤 블록 공중합체는 중량 평균 분자량이 약 20,000 달톤 이상이고, 약 30,000 달톤 이상인 것이 바람직하다. 화학식 1의 랜덤 블록 공중합체의 수 평균 분자량은 약 10,000 달톤 이상이며, 약 20,000 달톤 이상인 것이 바람직하다. 분자량은, 추가의 교정없이 폴리스티렌 기준과 비교하여 겔 투과 크로마토그래피를 통해 측정한다.

전술한 바와 같이, 화학식 1의 랜덤 블록 공중합체 및 화학식 2의 티로신 계열 디페놀 중의 R²는 공중합체 또는 디페놀에 공유 결합된 생물학적 또는 약학적 활성 화합물의 유도체일 수 있다. 비유도화된 생물학적 또는 약학적 활성 화합물 중에서 1차 또는 2차 아민이 유도체 중의 아마이드 결합 지점에 존재하는 경우, R₂는 아마이드 결합에 의해 공중합체 또는 디페놀에 공유 결합된다. 비유도화된 생물학적 또는 약학적 활성 화합물 중에서, 1차 히드록실이 유도체 중의 에스테르 결합 지점에 존재하는 경우, R₂는 에스테르 결합에 의해 공중합체 또는 디페놀에 공유 결합된다. 생물학적 또는 약학적 활성 화합물은, 아마이드 또는 에스테르 결합에 의해 공중합체 또는 디페놀에 공유 결합된 결합부와 함께 케톤, 알데히드 또는 카르복실산 기로 유도화될 수도 있다.

본 발명에 사용하기 적합한 생물학적 또는 약학적 활성 화합물의 예로는 아시클로버, 세프라딘, 말팔렌, 프로카인, 에페드린, 아드리아마이신, 다우노마이신, 플럼바긴, 아트로핀, 퀴닌, 디곡신, 퀴니딘, 생물학적 활성 펩티드, 클로린 e₆, 세프라딘, 세팔로틴, 멜팔란, 페니실린 V, 아스피린, 니코틴산, 케모데옥시콜린산, 클로람부실 등이 있다. 이들 화합물은 당업자들에게 공지된 방법을 통해 공중합체 또는 디페놀에 공유 결합된다. 약물 전달 화합물은 또한, 전달시키고자 하는 생물학적 또는 약학적 활성 화합물을 당업자에게 공지된 통상의 기술을 사용하여 본 발명의 랜덤 블록 공중합체와 물리적으로 배합하여 제조할 수도 있다.

화학식 2의 티로신계 디페놀 및 화학식 4의 폴리(산화알킬렌)은 또한 본문에 참고 인용된 미국 특허 제5,216,115호에 개시된 방법에 따라 반응하여 폴리아릴레이트를 형성할 수도 있다. 미국 특허 제5,216,115호에 개시된 바와 같이, 디페놀 화합물은 4-(디메틸아미노)피리딘-*p*-톨루엔 설포네이트(DPTS)를 촉매로서 사용하는 카르보다이미드 매개 직접 폴리에스테르화 반응에서 화학식 3의 지방족 또는 방향족 디카르복실산과 반응하여 지방족 또는 방향족 폴리아릴레이트를 형성한다. 폴리(산화알킬렌)을 함유한 랜덤 블록 공중합체는, 랜덤 블록 공중합체중의 디페놀 대 폴리(산화알킬렌)을 소정 비율로 제공하기에 효과적인 양의 폴리(산화알킬렌)을 티로신계 디페놀 화합물 대신 사용함으로써 제조할 수도 있다. 본 발명의 랜덤 블록 공중합체는, 합성 중합체 분야에서 통용되는 공지된 방법을 통해 제조할 수 있다.

산업상 이용 가능성

조직 적합성 단량체를 주성분으로 하는 본 발명의 랜덤 블록 공중합체로는 유용한 물리적 및 화학적 특성을 가진 각종 유용한 제품을 제조할 수 있다. 유용한 제품은, 통상의 중합체 성형 기술(예, 압출, 압축 성형, 사출 성형, 용매 성형, 회전 성형 등)을 사용하여 성형할 수 있다. 상기 공중합체로 제조된 성형 제품은 특히 의료 이식체 용도의 생물학적 분해성 생합성 물질로서 유용하다. 그러한 용도로는, 혈관 이식체 및 스텐트(stent), 뼈 지지판, 봉합재, 이식가능한 센서, 외과용 집합 방 차단제, 이식가능한 약물 전달 장치, 조직 복원용 뼈대, 및 다른 치료용 보조구 및 공지된 기간 내에 무해하게 분해되는 제품으로서의 상기 성형 제품의 용도를 들 수 있다. 이들 중합체는 또한 통상의 침지 또는 분사 코팅 기술을 통해 이식체의 표면 상에 코팅물로서 형성되어, 이식체 상에 접합이 이루어지는 것을 방지할 수 있다.

본 발명의 랜덤 블록 공중합체로 제조된 이식가능한 제품은 반드시 살균되어야 한다. 살균은, 조사 또는 가스 또는 열에 의한 처리와 같은 통상의 방법을 통해 용이하게 이루어진다.

하기 실시예들은 본 발명의 특정 예를 설명하는 것이며, 이들에 의해 본 발명이 제한되는 것은 아니다. 특별한 지시가 없는 한 모든 부 및 %는 중량을 기준으로 하며, 모든 온도는 섭씨를 단위로 한다.

재료 및 방법

재료

L-티로신, 염화티오닐, 피리딘, 염화메틸렌, 테트라히드로푸란(THF), 에탄올, 부탄올, 헥산올, 옥탄올, 3-(4-히드록시페닐)프로피온산(테스아미노티로신, Dat), 디시클로헥실 카르보다이미드(DCC), 및 히드록시벤조트리아졸(HOBT)은 알드리치에서 입수하였으며, 포스겐(톨루엔중의 용액 상태)은 플루카에서 입수하였다. 모든 용매는 HPLC 등급이었으며 입수한 그대로 사용하였다.

회전 성형법

이중 챔버 유닛(#177380, 넉스사 제공)의 하부 유리면에 대해 800 rpm하에 30초 동안, 어텔(Ertel) 외 다수의 문헌 [*J. Biomat. Sci. Polym. Edn.*, 3, 163-83(1991)]에 기재된 바와 같이 먼저 결합제인 스티렌 실란 공중합체 용액(에틸 아세테이트중의 2.5% w/v 용액)을 회전 코팅한 후 다시 상기 공중합체 용액(염화메틸렌중의 2% w/v 용액)을 코팅하였다. 이어서, 코팅된 슬라이드를 1주간 진공 하에 건조시킨 후 세포를 배양하였다. 별도로, 폴리(비스페놀 A 카르보네이트)를 유사한 방식으로 회전 코팅하여 세포 증식 연구에 대한 대조물로서 사용하였다.

압출 성형법

압축 성형법을 통해 얇은 중합체 필름을 제조하였다. 처리 온도는, 각 중합체의 T_g 보다 30~35℃ 높게 하였다. 주형의 금속 판에 대한 중합체의 접착력을 최소화시키기 위해, 상기 중합체와 주형의 금속 판 사이에 2 장의 테플론 시트를 배치하였다.

분광 분석

맷슨 시그너스 100 분광광도계를 사용하여 FT-IR 스펙트럼을 기록하였다. 중합체 샘플을 염화메틸렌 중에 용해시키고, NaCl 판 상에 필름을 직접 성형하였다. 2 cm^{-1} 해상도에서 16회 스캔한 후 모든 스펙트럼을 수집하였다. 퍼킨-엘머 람다 3B 분광 광도계를 사용하여 UV/Vis 스펙트럼을 기록하였다. 바리안 VXR-200 분광 광도계(64회 스캔)를 사용하여, 중수소 첨가된 클로로포름 중의 중합체 용액에 대한 NMR 스펙트럼 결과를 기록하였다.

겔 투과 크로마토그래피(GPC)

이 크로마토그래피 시스템은, 퍼킨-엘머 모델 410 펌프, 워터 모델 410 RI 감지기, 및 PE-넬슨 모델 2600 컴퓨터화 데이터 스테이션으로 구성되었다. 2개의 PL-겔 GPC 칼럼(기공 크기 10^5 및 10^3 Å)을 THF를 사용하여 1 ml/분의 유속하에 연속해서 작동시켰다. 분자량은 추가의 교정 없이 폴리스티렌을 기준으로 하여 측정하였다.

열 분석

인덱스에 의해 조절된 듀폰 910 DSC 기구 상에서 차동 주사 열량계(DSC)를 사용하여 유리 전이 온도(T_g)를 측정하였다. 각 표본에 대해 2회의 연속적인 DSC 스캔 작업을 실시하였다. 1차 스캔 후 표본을 질소 액체로 급냉시키고, 즉시 2차 스캔을 실시하였다. T_g 는 중간 지점인 2차 DSC 스캔시에 측정하였다. 모든 중합체의 가열 속도는 10 °C/분이었으며, 샘플의 평균 크기는 10 mg이었다.

흡수량(Water Uptake)

37℃하의 PBS 중에 향한 처리한 필름으로부터 공중합체 1 조각(15~20 mg)을 절단한 후, 샘플 표면상의 물을 닦아내었다. 물 함량(%)은, 10℃/분의 가열 속도 하에 듀폰 951 TGA 기구를 이용하여 열무게 측정 분석법(TGA)을 통해 측정하고, 200℃ 이하에서의 중량 손실률(%)로 보고하였다. 흡수율은 물 함량/(1-물 함량)로서 계산하였다.

가수 분해에 의한 분해 연구

압축 성형된 필름으로부터 샘플을 절단하고, 200 mg/L의 아지드화 나트륨이 함유된 인산염 완충 염수(0.1M, pH 7.4)(PBS)중에서 37℃하에 향한 처리하므로써 세균의 증식을 억제시켰다. 분해법에는, 중합체의 분자량 변화를 1주일 단위로 기록하는 과정이 수반되었다. 결과는, 중합체당 2개의 별도 표본에서 산출된 값의 평균치이다.

미소구 처리법

매티오비츠(Mathiowitz) 외 다수의 문헌 [*J. App. Polym. Sci.*, 35, 755-74(1988)]에 기재된 바와 같이 용매 증발법을 통해 미소구를 제조하였다. 공중합체 0.05 g을 염화메틸렌 1 mL 중에 용해시키고, 이 중합체 용액을 3 개의 배플이 설치된 150 mL 들이 비이커 내에서 폴리(비닐 알콜)(PVA) 수용액 50 mL에 주입하였다. 이 혼합물을 프로펠러가 장착된 상층부 교반기에 의해 1300 rpm로 교반하였다. 4 시간 동안 교반한 후, 막 여과 작업을 통해 미소구를 수거하고 물로 6회 세척하므로써 PVA를 가능한 다량 제거하였다. 이어서, 고 진공하에 미소구를 일정 중량까지 건조시켰다.

약물의 부하 및 방출량

중합체 용액 중에 p-니트로아닐린(pNA)을 용해시킨 후, 전술한 바와 같이 미소구를 제조하였다. 미소구를 정확히 측정하여 이것을 염화메틸렌 중에 완전히 용해시킨 후, UV 분광 분석($\lambda = 380\text{ nm}$)에 의해 pNA 부하량을 측정하였다.

FITC-텍스트란을 물 50 ml 중에 용해시키고, 초음파(w/o/w 법)에 의해 중합체 용액 중에 분산시킨 후, 전술한 바와 같이 미소구를 형성시켰다. 이어서, 이 미소구를 염화메틸렌 중에 용해시키고, FITC-텍스트란을 인산염 완충 수용액(0.1 M, pH 7.4)으로 추출한 후, 형광 분광 광도 측정(여기: 495nm, 방사: 520 nm)에 의해 FITC-텍스트란 부하량을 측정하였다.

정확히 측정된 양의 pNA 또는 FITC-텍스트란이 부하된 미소구를, 물 교반조내에서 37℃ 하에 정확히 측정된 부피의 인산염 완충액(0.1M, pH 7.4)에 넣었다. 완충액 내로 방출된 pNA 또는 FITC-텍스트란의 양은 전술된 바와 같이 측정하였다.

세포 증식

쥐 태아의 폐 섬유 아세포(#CCL192, 어메리칸 티슈 컬처 콜렉션)를, 포이아니(Poiani) 외 다수의 문헌 [*Amino Acids*, 4, 237-48(1993)] 및 리안(Ryan) 외 다수의 문헌 [*J. Tiss. Cult. Meth.*, 10, 3-5(1986)]에 기재된 바와 같이 50 mg/ml의 나트륨 아스코르베이트 및 10%의 태아 소 혈청이 함유된 리안 레드 매질 중에서 증식시켰다. 중합체 평가시, 먼저 결합제인 스티렌 실란 공중합체 용액(에틸 아세테이트 중의 2.5% w/v 용액)을 이중 챔버 유닛(#177380, 넉스사에서 제공)에 회전 코팅한 후, 시험하고자 하는 중합체 용액을 회전 코팅하였다. 비변성된 플라스틱(#177429, 넉스사 제공) 및 유리 이중 챔버 유닛(#177380, 넉스사 제공)을 입수한 그대로 대조군으로서 사용하였다. 세포를 접종하기 전, 모든 표면을 5% 페니실린-스트렙토마이신이 함유된 PBS 중에서 3시간 동안 항온 처리하였다. 5회 처리한 세포를 10^4 세포/cm²의 밀도하에 연속적으로 접종하였다. 1 또는 5일간 항온 처리한 후, 세포를 PBS로 부드럽게 행구고, 3개의 분리된 챔버에서 트립신으로 처리하였다. 이어서, 현탁액을 혈구계에서 4회 측정하였다.

온도에 따른 역상 전이의 측정

역상 전이 여부는, 원래 가용성인 중합체가 가열시 침전됨에 따라 혼탁도가 증가하는 점에 준하여 검출해 낸다. 혼탁도의 증가는, 후술되는 가시적 분광 분석에 의해 관측한다.

중합체 용액: 냉각된 순환 베스(Neslab, 모델 RTE-8)와 연결된, 물 재킷을 구비한 세포 홀더가 설치되어 있는 이극관 배열의 분광 광도계(휴렛 팩커드, 모델 8452-A)를 사용하여 500 nm에서 0.05%(w/v)의 중합체 수용액의 광학적 밀도(OD)를 측정하였다. 온도는 0.5 °C/분의 속도 하에 수동적으로 조절하고, 마이크로 프로세서 온도계(오메가, 모델 HH22)를 통해 관측하였다. 산출된 광학적 밀도 대 온도 곡선에서 처음 끊긴 지점을 전이 온도의 개시 지점으로 간주하였다.

명명법

공중합체 구조 및 조성은 다음의 방식에 따라 표시한다: 폴리(DTX co fPEG_{Mw} 카르보네이트)에서 X는 알킬 에스테르 펜던트 쇠의 길이이다. 후술한 실시예에서는 E(에틸), B(부틸), 및 H(헥실)을 사용하였다. 공중합체 중의 폴리(산화에틸렌) 함량의 몰 분획율은 문자 f로 칭하였다. 이하에 예시하는 샘플에서, f의 값은 1 내지 70 몰%이었다. M_w는 공중합체의 합성시 사용된 PEG 블록의 평균 분자량을 나타낸 것이다. 따라서 폴리(DTE co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트)는 데스아미노티로실-티로신의 에틸 에스테르 및 평균 분자량이 1000 g/몰인 PEG 블록 5 몰%로 제조된 공중합체를 칭하는 것이다.

실시예

실시예 1

폴리(DTE co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트)는 다음과 같이 합성하였다.

DTE (30.4 mmole) 10.85 g 및 PEG_{1,000} (1.59mmole) 1.57 g을 250 ml 들이 플라스크 내에 넣었다. 이어서, 무수 염화메틸렌 60 ml 및 무수 피리딘 9.6 ml를 첨가하였다. 실온에서, 90 분 동안 상층부를 교반하면서 톨루엔 중의 1.93M 포스젠 용액 20.6 ml를 상기 용액에 서서히 첨가하였다. 여기에 THF 180 ml를 첨가하여 반응 혼합물을 희석시켰다. 이 혼합물을 에틸 에테르 2400 ml에 서서히 첨가하여 공중합체를 침전시켰다. 침전된 공중합체를 THF (5% w/v 용액) 220 ml 중에 다시 용해시킨 후, 이 중합체 용액을 물 2200 ml에 서서히 첨가하여 다시 침전시켰다.

이로써 백색 공중합체 10.8 g을 얻었다. 용매로서 THF를 사용하는 GPC를 통해 측정한 결과, 상기 공중합체의 중량 평균 분자량은 127,000 달톤이고, 수 평균 분자량은 84,000 달톤이었으며, 다중 분산도는 1.5이었다.

실시예 2

폴리(DTE co 30% PEG_{1,000} 카르보네이트)는 다음과 같이 합성하였다.

DTE (14.6mmole) 5.23 g 및 PEG_{1,000} (6.27mmole) 6.20g을 250 ml 들이 플라스크에 넣었다. 이어서, 무수 염화메틸렌 60 ml 및 무수 피리딘 6.7 ml를 첨가하였다. 실온에서 90분 동안 상층부를 교반하면서 톨루엔 중의 1.93M 포스겐 용액 13.5 ml를 상기 용액에 서서히 첨가하였다. 여기에 180 ml의 THF를 첨가하여 반응 혼합물을 희석시켰다. 이 혼합물을 에틸 에테르 2400 ml에 서서히 첨가하여 공중합체를 침전시켰다. 상기 공중합체를 THF(5% w/v 용액) 200 ml에 다시 용해시킨 후, 이 중합체 용액을 물 200 ml에 서서히 첨가하여 다시 침전시켰다.

이로써 백색 공중합체 8.9 g을 얻었다. THF를 용매로 사용하는 GPC를 통해 측정한 결과, 상기 공중합체는 중량 평균 분자량이 41,000 달톤이고, 수평균 분자량은 31,000 달톤이며, 다중 분산도는 1.3이었다.

실시예 3

폴리(DTO co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트)는 다음과 같이 합성하였다.

DTO (20.9 mmole) 9.23 g 및 PEG_{1,000} (1.1 mmole) 1.09 g을 250 ml 들이 플라스크에 넣었다. 이어서, 무수 염화메틸렌 50 ml 및 무수 피리딘 7.0 ml를 첨가하였다. 실온에서 90분 동안 상층부를 교반하면서 톨루엔 중의 1.93M 포스겐 용액 14.3 ml를 상기 용액에 서서히 첨가하였다. 여기에 150 ml의 THF를 첨가하여 반응 혼합물을 희석시켰다. 이 혼합물을 에틸 에테르 2000 ml에 서서히 첨가하여 공중합체를 침전시켰다. 상기 공중합체를 THF(5% w/v 용액) 200 ml에 다시 용해시킨 후, 이 중합체 용액을 물 2000 ml에 서서히 첨가하여 다시 침전시켰다.

이로써 백색 공중합체 9.1 g을 얻었다. THF를 용매로 사용하는 GPC를 통해 측정한 결과, 상기 공중합체는 중량 평균 분자량이 32,000 달톤이고, 수평균 분자량은 13,000 달톤이며, 다중 분산도는 2.5이었다.

실시예 4

폴리(DTE co 0.262% PEG_{20,000} 카르보네이트)는 다음과 같이 합성하였다.

DTE (28.6 mmole) 10.24 g 및 PEG_{20,000} (0.075 mmole) 1.5 g을 250 ml 들이 플라스크에 넣었다. 이어서, 무수 염화메틸렌 60 ml 및 무수 피리딘 8.7 ml를 첨가하였다. 실온에서 90분 동안 상층부를 교반하면서 톨루엔 중의 1.93M 포스겐 용액 18.6 ml를 상기 용액에 서서히 첨가하였다. 여기에 180 ml의 THF를 첨가하여 반응 혼합물을 희석시켰다. 이 혼합물을 에틸 에테르 2400 ml에 서서히 첨가하여 공중합체를 침전시켰다. 상기 공중합체를 THF(5% w/v 용액) 220ml에 다시 용해시킨 후, 이 중합체 용액을 물 2200 ml에 서서히 첨가하여 다시 침전시켰다.

이로써 백색 공중합체 10.1 g을 얻었다. THF를 용매로 사용하는 GPC를 통해 측정한 결과, 상기 공중합체는 중량 평균 분자량이 178,000 달톤이고, 수평균 분자량은 84,000 달톤이며, 다중 분산도는 2.1이었다.

실시예 5

폴리(DTE co 70% PEG_{1,000} 카르보네이트)는 수용성이므로, 최종 정화 단계에서 물 대신 이소프로판올을 사용하였다.

DTE (3.60 mmole) 1.29 g 및 PEG_{1,000} (8.40 mmole) 8.31 g을 250 ml 들이 플라스크에 넣었다. 이어서, 무수 염화메틸렌 50 ml 및 무수 피리딘 3.6 ml를 첨가하였다. 실온에서 90분 동안 상층부를 교반하면서 톨루엔 중의 1.93M 포스겐 용

액 7.8 ml를 상기 용액에 서서히 첨가하였다. 여기에 150 ml의 THF를 첨가하여 반응 혼합물을 희석시켰다. 이 혼합물을 에틸 에테르 2000 ml에 서서히 첨가하여 공중합체를 침전시켰다. 상기 공중합체를 THF(5% w/v 용액) 70ml에 다시 용해시킨 후, 이 중합체 용액을 이소프로판올 700 ml에 서서히 첨가하여 다시 침전시켰다.

이로써 백색 공중합체 6.4 g을 얻었다. THF를 용매로 사용하는 GPC를 통해 측정한 결과, 상기 공중합체는 중량 평균 분자량이 47,000 달톤이고, 수평균 분자량은 37,000 달톤이며, 다중 분산도는 1.3이었다.

폴리(DTB co 1% PEG_{1,000} 카르보네이트), 폴리(DTB co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트), 폴리(DTB co 10% PEG_{1,000} 카르보네이트), 폴리(DTH co 1% PEG_{1,000} 보네이트), 폴리(DTH co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트), 폴리(DTH co 10% PEG_{1,000} 카르보네이트), 폴리(DTH co 20% PEG_{1,000} 카르보네이트) 및 폴리(비스페놀 A co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트)를 유사한 방법으로 합성하여 다른 연구에 사용하였다.

중합체 특성 분석

유리 전이 온도

전술한 실시예에 따라 공중합체를 제조하였다. 이들 공중합체 및 이들의 상응하는 폴리카르보네이트 동종 중합체의 유리 전이 온도(T_g)를 측정하였다(도 1). 각 일련의 공중합체에 있어, PEG_{1,000}의 몰 분획이 증가함에 따라 공중합체의 T_g 는 감소하였다.

기계적 특성

인장 모듈러스 : 폴리(DTE co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트)의 건조 표본의 인장 모듈러스는 1.3 Gpa인데, 이것은 모든 티로신 계열의 폴리카르보네이트의 인장 모듈러스인 1.2~1.6 Gpa에 상당하는 수치이다. 어텔(Ertel) 외 다수의 문헌 [*J. Biomed. Mater. Res.*, 28, 919-930(1994)]를 참고한다. 24 시간 동안의 항온 처리 후, 표본의 흡수율은 10%였으며, 인장 모듈러스는 0.58 Gpa로 저하되었다.

항복 및 파손시의 인장 강도 : 티로신계 중합체의 골격 내로 PEG를 혼입한 결과, 중합체의 인장 강도 및 연성에 상당한 영향을 미쳤다. 폴리(DTE 카르보네이트)는 매우 부서지기 쉬워 4% 신장 후 항복되지 않고 파손되는 한편(전술한 어텔 외 다수의 문헌 [*J. Biomed. Mater. Res.*, 28, 919-930(1994)] 참고), 폴리(D 5% PEG_{1,000} 카르보네이트)는 153%까지는 파손되지 않고 신장되었다. 항복시의 인장 강도는 41 MPa이었으며, 파손시의 인장 강도는 22 MPa이었다. 항온 처리된 공중합체는 상당한 연성을 지니게 됨에 따라, 이로써 제조된 필름 표본은 6% 신장 후 항복되었으며 650%까지 신장된 후 파손되었다. 항복시의 인장 강도는 15 MPa이고, 파손시의 인장 강도는 19 MPa이었다.

흡수도

폴리(DTE co PEG_{1,000} 카르보네이트)로 이루어진 압축 성형된 얇은 필름에 의해 흡수된 수분량을 전술한 "흡수량 측정법"에 기재된 바에 따라 측정하였다. 압축 성형된 시험 표본은 PEG를 5 몰%, 15 몰%, 또는 30 몰% 함유하였다. 5 시간 동안 폴리(DTE co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트)의 평형 흡수도는 10%에 달하였다. 폴리(DTE co 15% PEG_{1,000} 카르보네이트)의 경우, 1 시간 후의 평형 흡수도는 25%이었다. 폴리(DTE co 30% PEG_{1,000} 카르보네이트)의 경우, 단 1 시간 후의 평형 흡수도는 92%이었다. 폴리(산화에틸렌)의 몰 분획율이 증가함에 따라 흡수율 및 평형 수분 함량은 증가하였다(도 2). 폴리(산화에틸렌)의 함량이 20% 이상인 경우에는, 공중합체의 흡수 성능이 히드로겔과 같이 점점 향상되었다.

미소구 형성 및 약물 방출

폴리(DTB co PEG_{1,000} 카르보네이트)를 사용하여 미소구 형성에 대해 연구하였다. 연구의 대조군으로는 동종 중합체인 폴리(DTB 카르보네이트)를 사용하였다. 이어서, pNA 또는 FITC-텍스트란을 함유한 미소구를 제조하였다. 이들 화합물은 저분자량의 소수성 약물 및 고분자량의 친수성 약물에 대한 각각의 유용한 모델이다. 통상적으로, PEG 함량이 10% 이하로 된 경우만이 미소구가 분리될 수 있다. 함량이 이보다 높은 경우에는, 제조된 미소구가 서로 접착되는 경향을 나타내

어 처리 과정 동안 겹 형태의 침전물을 형성하였다. 따라서, 폴리(DTB 카르보네이트) 및 폴리(DTB co 1% PEG₁₀₀₀ 카르보네이트) 및 폴리(DTB co 5% PEG₁₀₀₀)카르보네이트는 자유 유동성 미소구를 형성하지 않았다. 폴리(DTB co 10% PEG₁₀₀₀ 카르보네이트)의 경우에는 미소구가 분리되지 않았다.

폴리(산화알킬렌)은 상당히 적은 물 분획으로 존재하는 경우에도 약물 방출율에 상당한 영향을 미친다는 예상외의 사실이 밝혀졌다. 이는, DTB와 PEG₁₀₀₀의 일련의 공중합체로부터 pNA의 누적 방출량을 나타낸 도 3을 보면 알 수 있다.

동종 중합체로 제조된 미소구로부터의 FITC-텍스트란의 방출 속도는 극히 느리다. 동종 중합체로부터의 FITC-텍스트란의 통상적인 방출 양상은, 짧은 과열적 방출 기간과 그 후의 매우 긴 지속적 방출 기간[이 지속 기간 동안에는 미소구로부터 FITC-텍스트란이 더 이상 방출되지 않았다]을 갖는데 그 특징이 있다. 중합체 조성물 중의 PEG_{1,000} 함량이 1 내지 5%인 경우에는, 미소구로부터 급속히 방출되는 FITC-텍스트란의 양이 상당히 증가하였다(도 4). 따라서, 본 발명의 공중합체는 친수성의 고분자량 약물을 위한 지속적 약물 방출 시스템을 제조하는데 유용할 수 있다.

시험관 내 분해

대조군인 폴리(비스페놀 A co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트)와 함께 2 종의 폴리(DTE co PEG_{1,000} 카르보네이트)를 사용하여 분해 연구를 수행하였다. 37℃하에 완충액 중에서 1일 간 항온 처리한 후, 전술한 모든 공중합체로 만들어진 얇은 필름 견본은 물을 흡수하여 포화 상태에 도달하였다. 매우 느리게 분해되는 산업용 폴리(비스페놀 A co PEG 카르보네이트)와는 달리, 티로신계 폴리(DTX co PEG 카르보네이트)는 GPC를 통해 입증된 바와 같이 시험관내 생리학적 조건 하에서 빠르게 분해되었다.

3개의 중합체, 즉 폴리(비스페놀 A co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트), 폴리(DTE co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트) 및 폴리(DTE co 30% PEG_{1,000} 카르보네이트)는 모두 분자량이 경시적으로 변하였다. 그 변화율을 분자량 보유도 대 시간으로 구성시킬 경우, 이들 3개의 중합체는 모두 유사한 분해 양상을 보였다(도 5 참고). 9 주간의 관찰 기간 동안, 폴리(비스페놀 A co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트)는 그 분자량이 약 15% 만이 손실된 반면, 폴리(DTE co 5% PEG_{1,000} 카르보네이트) 및 폴리(DTE co 30% PEG_{1,000} 카르보네이트)는 그 분자량이 약 60% 및 75% 손실되었다.

온도에 따른 역상 전이

도 6은, 폴리(DTE co 70% PEG_{1,000} 카르보네이트)의 온도에 따른 역상 전이 양상을 도시한 것이다. 이 중합체는, 500 nm에서 흡수도가 낮은 것으로 제시된 점으로 미루어 원래는 용액 상태이다. 가열시, 상기 중합체는 흡수도가 증가하는 것으로 볼 때 침전됨을 알 수 있다. 이 특정 사례에 있어, 상 전이는 57±1℃에서 시작된다.

세포 증식

중합체와 생 세포와의 반응은 가능한 의료 용도에 대한 중요한 정보를 제공해준다. 세포 증식에 대한 시험관 내 연구에 의하면 중합체의 가능한 세포 독성 또한 알 수 있다. 그러한 연구는, FDA의 3부 생체 적합성 지침에 따라 의료용 이식 물질의 생체 적합성을 평가하는 제1 검색 시험으로서 알려져 있다.

공중합체 중에 존재하는 PEG의 물 분획이 증가함에 따라 세포 증식도 및 확산도가 감소하였다(표 1a). 그 이유는, 중합체 표면 상에서 PEG 블록의 이동성이 높아 세포 부착율이 저하되기 때문인 것으로 설명할 수 있다. 또다른 이유는, PEG가 표면 상에 단백질이 흡착되는 것을 방해하는 일반적 경향을 들 수 있다. 따라서, PEG가 중합체 구조의 일부를 구성하는 경우에는, 중합체 표면에 보다 적은 양의 단백질이 흡착될 수 있으며, 이로써 표면에 부착되는 세포의 성향이 저하될 수 있다. 쥐의 폐 섬유 아세포가 공중합체 표면 상에 부착되어 증식하는 성향을 거의 완전히 제거하기 위해서는 공중합체 중의 PEG_{1,000} 함량이 5% 정도면 충분하다는 의외적인 사실이 밝혀졌다. 부착되지 않은 세포는 매질 중에서 부유되어 서로 응집된다. 트립핀 블루 및 칼세인 AM을 사용하는 생존력 시험에 의하면, 이들 세포가 5일 후에도 여전히 살아있는 것으로 밝혀졌다. 이로써, 상기 공중합체가 세포 독성을 갖지 않는 것으로 입증되었다.

[표 1]

| 공중합체 표면의 세포 부착도 및 증식도 | | | |
|-----------------------|---------------|-----------------------------|---------|
| PEG 공중합체 | | 부착도 | 증식도 |
| 디페놀 | PEG 함량(몰%) | (X 100 세포/cm ²) | |
| | | 1 일 | 5 일 |
| DTE | 0 | 46±13 | 596±100 |
| | 5 | 8±8 | 46±14 |
| | 15 | 4±5 | 11±10 |
| | 30 | 3±5 | 11±10 |
| DTB | 0 | 56±17 | 401±79 |
| | 1 | 50±14 | 163±40 |
| | 5 | 16±10 | 18±13 |
| | 10 | 9±9 | 7±7 |
| DTH | 0 | 32±10 | 268±46 |
| | 1 | 52±31 | 275±71 |
| | 5 | 9±11 | 3±7 |
| | 10 | 9±11 | 11±14 |
| 대조군 표면 | | | |
| 유리 | | 50±16 | 555±91 |
| 폴리(BPA 카르보네이트) | | 17±10 | 123±37 |

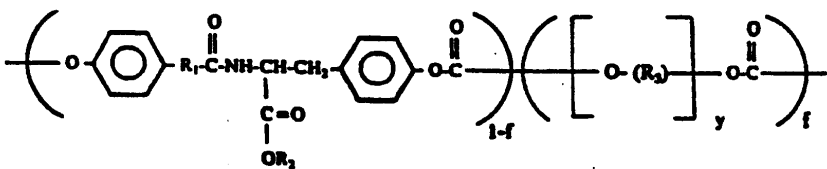
전술한 실시예 및 바람직한 실시 형태에 대한 설명은 설명을 위한 것일 뿐, 청구 범위에 의해 한정되는 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 용이하게 파악할 수 있듯이, 전술한 특징들은 청구 범위에 제시된 본 발명으로부터 벗어나지 않는 한도 내에서 다양하게 변경 및 조합할 수 있으며, 그러한 모든 변경은 후술되는 청구 범위의 영역내에 포함되는 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 1로 표시되는 것을 특징으로 하는 랜덤 블록 공중합체:

화학식 1



상기 식 중, R₁은 -CH=CH- 또는 (-CH₂-)_j [식 중, j는 0 또는 1 내지 8의 정수임]이고, R₂는 수소, 18개 이하의 탄소 원자를 함유한 직쇄 및 분지쇄의 알킬 및 알킬아릴기와, 상기 공중합체에 공유 결합된 생물학적 및 생리학적 활성 화합물의 유도체 중에서 선택되고,

R_3 은 각각 4 개 이하의 탄소 원자를 함유한 알킬렌 기 중에서 선택되고,

y 는 5 내지 3000이며,

f 는 상기 공중합체 중의 산화알킬렌의 몰 분획율로서 1 몰% 내지 99 몰%이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R_1 이 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 인 것을 특징으로 하는 랜덤 블록 공중합체.

청구항 3.

제1항에 있어서, R_2 가 에틸, 부틸, 헥실 및 옥틸기로 구성된 군 중에서 선택되는 직쇄 알킬기인 것을 특징으로 하는 랜덤 블록 공중합체.

청구항 4.

제3항에 있어서, R_2 가 헥실기인 것을 특징으로 하는 랜덤 블록 공중합체.

청구항 5.

제1항에 있어서, R_3 이 각각 에틸렌인 것을 특징으로 하는 랜덤 블록 공중합체.

청구항 6.

제1항에 있어서, y 가 20 내지 200인 것을 특징으로 하는 랜덤 블록 공중합체

청구항 7.

제1항에 있어서, f 가 5 몰% 내지 95 몰%인 것을 특징으로 하는 랜덤 블록 공중합체.

청구항 8.

제1항의 랜덤 블록 공중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식가능한 의료 장치.

청구항 9.

제8항에 있어서, 상기 장치의 표면이 상기 랜덤 블록 공중합체로 코팅되어 있는 것을 특징으로 하는 이식가능한 의료 장치.

청구항 10.

제8항에 있어서, 생물학적 또는 생리학적 활성 화합물을 상기 랜덤 블록 공중합체와 함께 포함하고, 상기 활성 화합물은 치료적으로 유효한 부위 특이적 또는 전신적 약물 전달에 충분한 정도의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 이식가능한 의료 장치.

청구항 11.

제10항에 있어서, 상기 생물학적 또는 생리학적 활성 화합물이 상기 공중합체에 공유 결합되어 있는 것을 특징으로 하는 이식가능한 의료 장치.

청구항 12.

제1항의 랜덤 블록 공중합체를 포함하며 외과적 접합 예방용 차단체로서 유용한 시트 형태의 이식가능한 의료 장치.

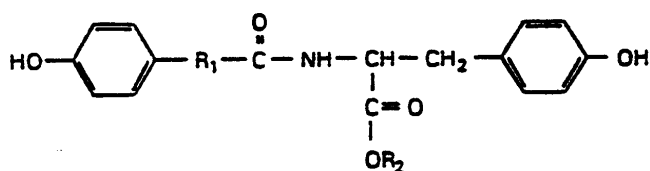
청구항 13.

티로신계 디페놀 및 폴리(산화알킬렌)과 디카르복실산과의 랜덤 블록 공중합체로서 중합 형성된 폴리아릴레이트로서,

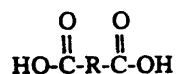
상기 디페놀과 상기 폴리(산화알킬렌)의 등몰 혼합물을, 상기 디페놀 대 상기 폴리(산화알킬렌)의 몰비를 1:99 내지 99:1로 하여 상기 디카르복실산과 반응시키고

상기 티로신계 디페놀은 하기 화학식 2를 가지며, 상기 디카르복실산은 하기 화학식 3을 가지고, 상기 폴리(산화알킬렌)은 하기 화학식 4를 가지는 것임을 특징으로 하는 폴리아릴레이트:

화학식 2



화학식 3



화학식 4



상기 식 중, R은 18 개 이하의 탄소 원자를 함유한 포화 및 불포화되고, 치환 및 비치환된 알킬, 아릴 및 알킬아릴기로 구성된 군 중에서 선택되고,

R₁은 -CH=CH- 또는 (-CH₂-)_j [식 중, j는 0 또는 1 내지 8의 정수임]이며,

R_2 는 수소, 18 개 이하의 탄소 원자를 함유한 직쇄 및 분지쇄의 알킬 및 알킬아릴기와, 상기 디페놀에 공유 결합된 생물학적 및 약학적 활성 화합물의 유도체 중에서 선택되고,

R_3 은 각각 4 개 이하의 탄소 원자를 함유한 알킬렌 기이며,

y는 5 내지 3000의 정수이다.

청구항 14.

제16항에 있어서, R_1 이 $-CH_2-CH_2-$ 인 것을 특징으로 하는 폴리아릴레이트.

청구항 15.

제13항에 있어서, R_2 가 에틸, 부틸, 헥실 및 옥틸기로 구성된 군 중에서 선택되는 직쇄 알킬기인 것을 특징으로 하는 폴리아릴레이트.

청구항 16.

제13항에 있어서, R_2 가 헥실기인 것을 특징으로 하는 폴리아릴레이트.

청구항 17.

제13항에 있어서, R_3 이 각각 에틸렌인 것을 특징으로 하는 폴리아릴레이트

청구항 18.

제13항에 있어서, y가 20 내지 200인 것을 특징으로 하는 폴리아릴레이트.

청구항 19.

제13항에 있어서, 상기 공중합체 중의 산화알킬렌의 몰 분획율(f)이 5 몰% 내지 95 몰%인 것을 특징으로 하는 폴리아릴레이트.

청구항 20.

제13항의 랜덤 블록 공중합체에 포함하는 것을 특징으로 하는 이식가능한 의료 장치.

청구항 21.

제8항 또는 제20항에 있어서, 혈관 이식체 및 스텐트(stent), 뼈 지지판, 봉합재 및 조직 복원용 뼈대로 구성된 군 중에서 선택되는 이식가능한 의료 장치.

청구항 22.

제20항에 있어서, 상기 장치의 표면이 상기 랜덤 블록 공중합체로 코팅되어 있는 것을 특징으로 하는 이식가능한 의료 장치.

청구항 23.

제20항에 있어서, 생물학적 또는 생리학적 활성 화합물을 상기 랜덤 블록 공중합체와 함께 포함하고, 상기 활성 화합물은 치료적으로 유효한 부위 특이적 또는 전신적 약물 전달에 충분할 정도의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 이식가능한 의료 장치.

청구항 24.

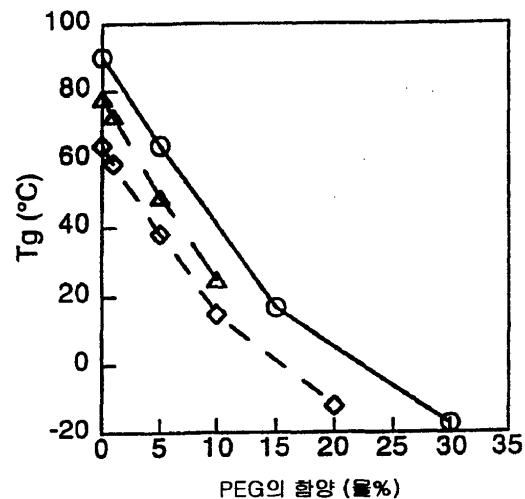
제20항에 있어서, 상기 생물학적 또는 생리학적 활성 화합물이 상기 공중합체에 공유 결합되어 있는 것을 특징으로 하는 이식가능한 의료 장치.

청구항 25.

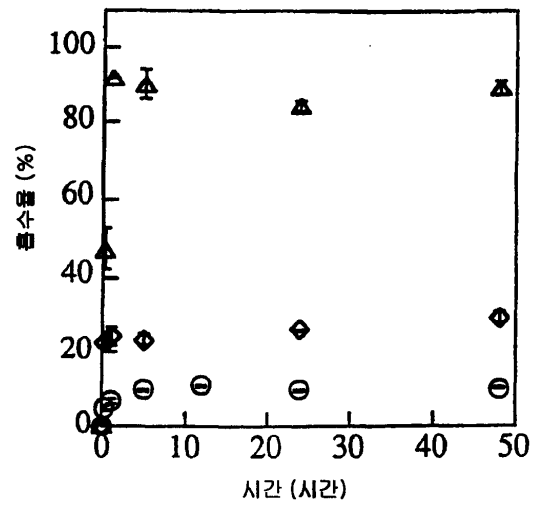
제13항의 랜덤 블록 공중합체를 포함하며 외과적 접합 예방용 차단제로서 유용한 시트 형태의 이식가능한 의료 장치.

도면

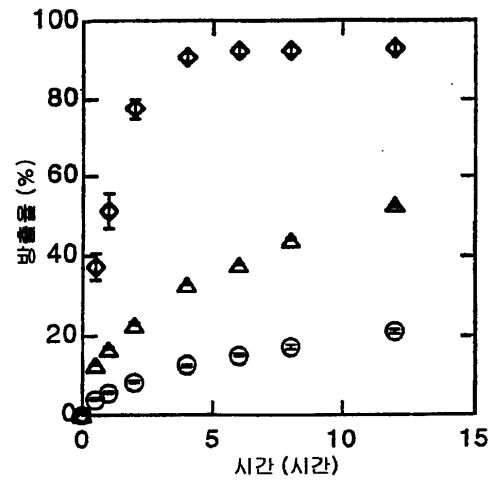
도면1



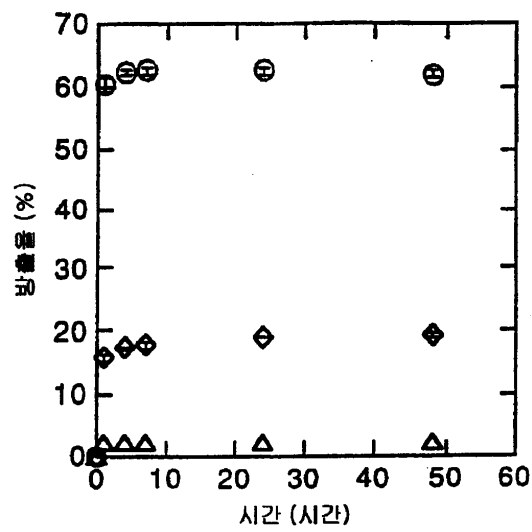
도면2



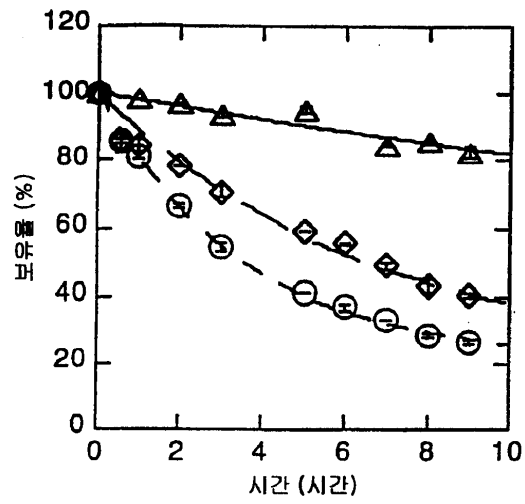
도면3



도면4



도면5



도면6

