

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. <sup>5</sup> A61K 37/02	(11) 공개번호 (43) 공개일자	특 1992-0002164 1992년 02월 28일
(21) 출원번호	특 1991-0012589	
(22) 출원일자	1991년 07월 22일	
(30) 우선권주장	9016138.1 1990년 07월 23일 영국(GB) 9018414.4 1990년 08월 23일 영국(GB) 9018415.1 1990년 08월 23일 영국(GB) 9018416.9 1990년 08월 23일 영국(GB) 9018417.7 1990년 08월 23일 영국(GB) 9018418.5 1990년 08월 23일 영국(GB)	
(71) 출원인	임페리알 케미칼 인더스트리즈 피엘씨 수잔 제인 켄틀 영국, 에스더블유 1피 3제이 에프, 런던, 밀뱅크, 임페리알 케미칼 하우스	
(72) 발명자	로저 캠블 영국, 체서, 맥클레스필드, 엘더리 파크 데이비드 팀즈 영국, 체서, 맥클레스필드, 엘더리 파크 안토니 제임스 윌킨슨	
(74) 대리인	영국, 체서, 맥클레스필드, 엘더리 파크 도두형, 나영환	

심사청구 : 없음

(54) 연속 방출성 약학 조성물

요약

내용 없음

대표도

도 1

명세서

[발명의 명칭]

연속 방출성 약학 조성물.

[도면의 간단한 설명]

제1도는 참고에 5에 언급된 167bp 단편의 튜클레오티드 서열.

제2도는 인체(hu)G-CSF의 천연의 아미노산 서열과 대응 뉴클레오티드 서열 및 제한부위를 나타내며.

제3도는 (Ser 17, 27)hu G-CSF의 아미노산 서열과 대응 뉴클레오티드 서열 및 제한부위를 나타낸다.

본 내용은 요부공개 건이므로 전문 내용을 수록하지 않았음

(57) 청구의 범위

청구항 1

조성물 성분중 산에 안정한 생리적 활성 물질을 생리적 수성환경내로 연속방출하기 위한 약학 조성물에 있어서, 상기 활성물질은 수용성 중합체에 공유결합된 폴리펩티드로서, 소정의 사용기간동안 조성물이 처한 조건하에서 거의 가수분해되지 않으며, 상기 조성물은, i) 생리적 수성 환경에 놓였을때, 상기 폴리펩티드를 상기 생리적 수성 환경에 연속방출함으로써, 적어도 일주일 동안 거의 단일상의 방출양상을 제공하거나, ii) 상기 폴리펩티드를 두 가지 연속상으로 방출하는데, 즉 그 첫번째 상은 표면으로부터 확산

방출하는 것이고, 두번째 상은 조성물성분의 분해시 방출하는 것으로서, 상기 확산상과 분해 유도상은 시간상 겹치며, 적어도 일주일의 기간동안 폴리펩티드를 방출하는 것을 특징으로 하며, 또는 iii) 조성물 성분이 분해되어, 거의 모든 폴리펩티드가 생리적 수성환경내로 방출될 때까지, 적어도 일주일 동안 연속적으로 물을 흡수하여 거의 단일상의 물 흡수 양상을 제공하는 것을 특징으로 하는, 조성물 성분으로부터 산안정성의 생리적 활성물질이 생리적 수성환경으로 연속 방출되는 약학 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 생리적 활성물질 1분자가 폴리펩티드 3000 내지 8000Da 분자량당 수용성 중합체 1분자 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 폴리펩티드가 천연발생의 G-CSF의 생물학적 특징을 적어도 하나 갖는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 상기 폴리펩티드가 천연 발생의 G-CSF의 생물학적 특징을 적어도 하나 지니며 5mg/ml에 적어도 35%에 용액 안정성을 지니는 천연성 발생 G-CSF의 유도체이며, 상기 유도체는 천연 서열의 적어도 Cys<sup>17</sup> 이 Ser<sup>17</sup> 잔기로 대체되었으며 Asp<sup>27</sup> 잔기로 대체된 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 상기 폴리펩티드가 a)천연서열의 Glu<sup>11</sup>이 Arg<sup>11</sup> 잔기로 대체된 변형체, b)천연서열의 Leu<sup>15</sup>가 Glu<sup>15</sup> 잔기로 대체된 변형체, c)천연서열의 Lys<sup>23</sup>이 Arg<sup>23</sup> 잔기로 대체된 변형체, d)천연서열의 Gly<sup>26</sup>이 Ala<sup>26</sup> 잔기로 대체된 변형체, e)천연서열의 Gly<sup>28</sup>이 Ala<sup>28</sup> 잔기로 대체된 변형체, f)천연서열의 Ala<sup>30</sup>이 Lys<sup>30</sup> 또는 Arg<sup>30</sup> 잔기로 대체된 변형체, g)천연서열의 Lys<sup>34</sup>가 Arg<sup>34</sup> 잔기로 대체된 변형체, h)천연서열의 Lys<sup>49</sup>가 Lys<sup>49</sup> 잔기로 대체된 변형체, i)천연서열의 Pro<sup>44</sup>가 Ala<sup>44</sup> 잔기로 대체된 변형체, j)천연서열이 Leu<sup>49</sup>가 Lys<sup>49</sup> 잔기에 의해 대체된 변형체, k)천연서열의 Gly<sup>51</sup>가 Ala<sup>51</sup> 잔기에 의해 대체된 변형체 l)천연서열의 Pro<sup>55</sup>이 Ser<sup>55</sup> 잔기에 의해 대체된 변형체 m)천연서열의 Trp<sup>58</sup>이 Lys<sup>58</sup> 잔기에 의해 대체된 변형체, n)천연서열의 Pro<sup>60</sup>이 Ser<sup>60</sup> 잔기에 의해 대체된 변형체, o)천연서열의 Pro<sup>65</sup>가 Ser<sup>65</sup> 잔기에 의해 대체된 변형체, q)천연서열이 Thr<sup>115</sup>가 Ser<sup>115</sup> 잔기에 의해 대체된 변형체, r)천연서열의 Thr<sup>116</sup>이 Ser<sup>116</sup> 잔기에 의해 대체된 변형체, s)천연서열의 Tyr<sup>165</sup>가 Arg<sup>165</sup> 잔기에 의해 대체된 변형체, 중에서 선택된 변형체를 적어도 하나 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

**청구항 6**

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 폴리펩티드가 i)[Agr<sup>11</sup>, Ser<sup>17,27,60,65</sup>]인체 G-CSF, ii)[GIU<sup>15</sup>, Ser<sup>17,27</sup>, Ala<sup>26,28</sup>, Lys<sup>30</sup>]인체 G-CSF, iii)[Agr<sup>11</sup>, Glu<sup>15</sup>, Ser<sup>17,8,27,60,65</sup>, Ala<sup>26,28</sup>, Lys<sup>30</sup>]인체 G-CSF, iv)[Art<sup>11,40</sup>, Ser<sup>17,27,60,65</sup>]인체 G-CSF, v)[Arg<sup>11,23</sup>, Ser<sup>17,27,60,65</sup>]인체 G-CSF, vi)[Arg<sup>11,165</sup>, Glu<sup>15</sup>, Ser<sup>17,27,60,65</sup>, Ala<sup>26,28</sup>, Lys<sup>30,58</sup>]인체 G-CSF, vii)[Arg<sup>11</sup>, Glu<sup>15,111</sup>, Ser<sup>17,27,65,115,116</sup>, Ala<sup>26,28</sup>, Lys<sup>30</sup>]인체 G-CSF, viii)[Glu<sup>15</sup>, Ser<sup>17,27</sup>, Ala<sup>26,28</sup>, Lys<sup>30</sup>]인체 G-CSF, and ix)[Arg<sup>1</sup>, Thr<sup>3</sup>, Tyr<sup>4</sup>, Arg<sup>5,11</sup>, Ser<sup>17,27,60,65</sup>]인체 -G-CSF, x)[Ser<sup>17,27,60,65</sup>]인체 G-CSF, 및 xi)[Arg<sup>11</sup>, Ser<sup>17,27,65</sup>]인체 G-CSF, xii)[Ser<sup>17,27,65</sup>]인체 G-CSF 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

**청구항 7**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 폴리펩티드가 G-CSF 인체 칼시토닌, 인터루킨-2, 인터페론 및 인체성장 호르몬중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약학조성물.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항중 어느 한 항에서, 수용성 중합체가 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리프로필렌 글리콜 단일 중합체, 폴리옥시에틸화 폴리올 또는 폴리비닐 알코올 중에서 선택되며, 이중 상기 단일 중합체가 알킬기로 한 말단이 치환되거나 비치환된 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 상기 수용성 중합체가 비치환된 폴리에틸렌글리콜, 모노메틸 폴리에틸렌글리콜 및 폴리옥시 에틸화 글리세롤 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

**청구항 10**

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 수용성 중합체가 분자량이 1,000 내지 15,000인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

**청구항 11**

제1항 내지 제6항과 제8항 내지 제10항 중 어느 한항에 있어서, 생리학적 활성물질이 예비서열 메티오닌이 존재하거나 또는 부재하는, 모노메틸 폴리에틸렌글리콜에 결합된 [Arg11, Ser<sup>17,27,60,65</sup>]인체 G-CSF이며, 상기 모노메틸 폴리에틸렌글리콜의 분자량이 2000 내지 5000인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

**청구항 12**

유기용매중에 조성물의 성분과 생리학적 활성물질을 용해시키거나 유기성 또는 수성 매체중에서 상기 조성물의 성분과 생리학적 활성물질을 균일하게 분산시킨후, 건조시키고 동물체내에 이식 또는 삽입하기에 적당한 조성물로 제형화하는 것을 포함하는 제1항 내지 제11항중 어느 한 항의 약학조성물의 제조방법.

**청구항 13**

조성물 성분이 폴리락티드를 포함하며, 생리학적 활성 물질을 25% 몰 이상의 젖산 유닛과 75% 몰 이하의 글리콜산 유닛으로 구성되는 상기 폴리락티드를 포함하는 매트릭스에 함입시키는 단계와 상기 조성물성분과 활성물질의 고흡 혼합물을 완전히 용융시킴으로써 조성물성분과 생리학적 활성 물질을 균일하게 혼합하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 제1항 내지 제11항중 어느 한항의 약학조성물의 제조방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제11항중 어느 한항의 약학 조성물의 제조시 수용성 중합체에 공유결합된 폴리펩티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 생리학적 활성물질의 사용방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제11항중 어느 한항의 약학 조성물을 포유류에 투여함으로써, 수용성중합체에 공유결합된 폴리펩티드의 유효량을 전달시키며, 상기 폴리펩티드는 천연발생의 G-CSF의 생물학적 특징중 적어도 하나를 갖는 것을 특징으로 하는 포유류의 조혈증(haematopoietic)을 치료하는 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제11항중 어느 한항의 약학조성물을 포유류에 투여함으로써 수용성 중합체에 공유결합된 폴리펩티드의 유효량을 전달시키며, 상기 폴리펩티드는 천연 발생의 G-CSF의 생물학적 특징중 적어도 하나를 갖는 것을 특징으로 하는 포유류의 백혈구 세포의 증식을 억제하는 방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제11항중 어느 한항의 약학 조성물을 인체에 투여함으로써 수용성 중합체에 결합된 인체 칼시토닌의 유효량을 전달하는 것을 포함하는 다공증 또는 파겟츠(Paget's) 질환의 환자를 치료하는 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제11항중 어느 한항의 약학조성물을 포유류에 투여함으로써 수용성 중합체에 결합된 인터루킨-2의 유효량을 전달하는 것을 포함하는 포유류의 신생종양 또는 면역결핍증을 치료하는 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제11항중 어느 한항의 약학조성물을 포유류에 투여함으로써 수용성 중합체에 결합된 인터페론의 유효량을 전달하는 것을 포함하는 포유류의 신생종양이나 바이러스 질환을 치료하는 방법.

**청구항 20**

제1항 내지 제11항중 어느 한항의 약학조성물을 인체에 투여함으로써 수용성 중합체에 결합된 인체 증식호르몬의 유효량을 전달하는 것을 포함하는 인체의 공개하는 것임.

**도면**

**도면1**

```

EcoRI
AATTCGGCA AATATCTCA AATGAGCTGT TGACAATPAA TCATCGAACT 50
GACCGT TTATAAGACT TTAAGTGCACA ACTGTTAATT AGTAGCTTGA 46

HpaI
AGTTAACTAG TACGCAAGTT CACCTAAAAA GGGTATCGAC
TCAATTGATC ATCGCTTCAA GTGGATTTTT CCCATAGCTG 90
86

KpnI BamHI XbaI Sall PstI SphI
AATGGTACCC GGGGATCCTC TAGAGTCGAC CTCGAGGCAT GCAAGCTTAG 140
TTACCATGGG CCCCTAGGAG ATCTCAGCTG GACCTCCGTA CGTTGGAATC 136

ClaI
CCCGCTAAT GAGCGGGCTT TTTTITAT 168
GGCGGATTA CTCGCCGGAA AAAAAATAGC 166
    
```

도면2

EcoRI ScaI  
 AATTCACT ACT CCA CTG GGT CCA GCA AGC TCT CTG CCG CAG TCT TTC CTG CTG AAG TCT 59  
 GTCA TGA GGT GAC CCA GGT GGT TCG AGA GAC GGC CTC AGA AAG GAC GAC TTC ACA  
 Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Ser  
 1 5 10 15  
 SnaBI FspI  
 CTC GAA CAG CTA GGT AAA ATT GAA GGC GAT GGT GCG GCT CTG CAG GAA AAG CTG TGC GCA 119  
 GAG CTT GTC CAT GCA TTT TAA GTT GGG CTA CCA CCG CCA GAC GTC CTT TTC GAC ACG GGT  
 Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala  
 20 25 30 35  
 HstII BamHI  
 ACC TAC AAA CTG TGC DAC CCT GAG GAA CTG GTG CTG CTC GGT CAC TCT CTG CCG ATC CCG 179  
 TGG ATG TTT CAG ACG CTC GCA CTC CTT GAC CAG CAC GAG CCA CTC AGA GAC CCG TAG GCG  
 Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro  
 40 45 50 55  
 SacI HindIII  
 TGG GGT CCA CTG AGC TGT TGC CCG TCC CAA GCT TTA CAA CTG CCA GGC TGC TTG AGC CAG 219  
 ACC CCA GGT CAC TCG AGA ACG GCG AGG GTT CGA AAT GTT GAC GGT CCG ACG AAC TCG GTC  
 Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln  
 60 65 70 75  
 XbaI  
 CTG CAC TCC GGT CTG TTC CTG TAC CAG GGT CTG CTG CAG GCT CTA GAA GGC ATC TCT CCT 299  
 GAG CTG AGC CCA CAC AAG GAC ATC CTC CCA CAC CAC CTC CGA GAT CTT CCG TAG AGA GGA  
 Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro  
 80 85 90 95  
 HdeI  
 GAA TTG GCG CCG ACC CTC GAC ACA CTG CAG CTG GAC GGT GGC CAC TTC GCT ACT ACC ATA 359  
 CTT AAC CCG GCG TGG GAC CTG TGT GAC CTC CAC CTC CAA CCG CTG AAG CGA TGA TGG TAT  
 Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile  
 100 105 110 115  
 TTT CAA CAG ATG CAG GAA CTG GGT ATG GGT CCG CCA CTG CAG CCG ACT CAG GGT CCG ATG 419  
 ATG GGT CTC TAC CTC CTT GAC CCA TAC CCA GCG GGT CAC CTC CCG TGA CTC CCA CCG TAC  
 Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met  
 120 125 130 135  
 BspHI  
 CGA GCA TTC GCG TCT GGT TTC CAG CCG CCG CCA GCG GGT GTT CTC GTT GCG TCC CAT CTT 479  
 GGT CTT AAG CCG AGA CCA AAG CTC CCG CCG CCG CCG CCA CAA CAG CAA CCG ACG CTA GAA  
 Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu  
 140 145 150 155  
 XhoI SalI  
 CAG AGC TTC CTC GAG CTG TCT TAC CCG GTT CTG GGT CAC CTC GCG CAG CCG TAA G 534  
 CTC TCG AAG GAG CTC CAC AGA ATG CCG CAA GAC CCA CTG GAC CCG CTC GCG ATT CAGCT  
 Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 160 165 170 174

도면3

EcoRI ScaI  
 AATTCACT ACT CCA CTG GGT CCA GCA AGC TCT CTG CCG CAG TCT TTC CTG CTG AAG TCT 59  
 GTCA TGA GGT GAC CCA GGT GGT TCG AGA GAC GGC CTC AGA AAG GAC GAC TTC ACA  
 Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Ser  
 1 5 10 15  
 SnaBI FspI  
 CTC GAA CAG CTA GGT AAA ATT CAA GGC AGC GGT GCG GCT CTG CAG GAA AAG CTG TGC GCA 119  
 GAG CTT GTC CAT GCA TTT TAA GTT GGG CTA CCA CCG CCA GAC GTC CTT TTC GAC ACG GGT  
 Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Ser Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala  
 20 25 30 35  
 HstII BamHI  
 ACC TAC AAA CTG TGC DAC CCT GAG GAA CTG GTG CTG CTC GGT CAC TCT CTG CCG ATC CCG 179  
 TGG ATG TTT CAG ACG CTC GCA CTC CTT GAC CAG CAC GAG CCA CTC AGA GAC CCG TAG GCG  
 Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro  
 40 45 50 55  
 SacI HindIII  
 TGG GGT CCA CTG AGC TGT TGC CCG TCC CAA GCT TTA CAA CTG CCA GGC TGC TTG AGC CAG 219  
 ACC CCA GGT CAC TCG AGA ACG GCG AGG GTT CGA AAT GTT GAC GGT CCG ACG AAC TCG GTC  
 Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln  
 60 65 70 75  
 XbaI  
 CTG CAC TCC GGT CTG TTC CTG TAC CAG GGT CTG CTG CAG GCT CTA GAA GGC ATC TCT CCT 299  
 GAG CTG AGC CCA CAC AAG GAC ATG CTC CCA CAC CAC CTC CGA GAT CTT CCG TAG AGA GGA  
 Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro  
 80 85 90 95  
 HdeI  
 GAA TTG GCG CCG ACC CTC GAC ACA CTG CAG CTG GAC GGT GGC CAC TTC GCT ACT ACC ATA 359  
 CTT AAC CCG GCG TGG GAC CTG TGT GAC CTC CAC CTC CAA CCG CTG AAG CGA TGA TGG TAT  
 Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile  
 100 105 110 115  
 TTT CAA CAG ATG CAG GAA CTG GGT ATG GGT CCG CCA CTG CAG CCG ACT CAG GGT CCG ATG 419  
 ACC CTT CTC TAC CTC CTT GAC CCA TAC CCA GCG GGT CAC CTC CCG TGA CTC CCA CCG TAC  
 Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met  
 120 125 130 135  
 BspHI  
 CGA GCA TTC GCG TCT GGT TTC CAG CCG CCG CCA GCG GGT GTT CTC GTT GCG TCC CAT CTT 479  
 GGT CTT AAG CCG AGA CCA AAG CTC CCG CCG CCG CCG CCA CAA CAG CAA CCG ACG CTA CAA  
 Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu  
 140 145 150 155  
 XhoI SalI  
 CAG AGC TTC CTC GAG CTG TCT TAC CCG GTT CTG GGT CAC CTC GCG CAG CCG TAA G 534  
 CTC TCG AAG GAG CTC CAC AGA ATG CCG CAA GAC CCA CTG GAC CCG CTC GCG ATT CAGCT  
 Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 160 165 170 174