

(19) (KR)
(12) (A)

(51) 。 Int. Cl.⁷ (11) 10-2004-0058100
A61K 47/30 (43) 2004 07 03

(21) 10-2003-7009391
(22) 2003 07 14
2003 07 14
(86) PCT/US2002/036715 (87) WO 2003/041684
(86) 2002 11 14 (87) 2003 05 22

(30) 60/336,307 2001 11 14 (US)
(71) 94039-7210 (. . 7210) 1900
(72) 94086 399
94542 3889
94022 295
94024-4135 631

(74) :
:

(54) 가

가 ((bioerodible) (biocompatible) ; 가
, 25 7% ; 가 (depot)
(shear thinning) 가

2001 11 14 가 60/336,307 .

가 (biodegradable) . 가 가
, , , .

가 가 (fiber), , ,
가 가 .

가 가 가 , , , ,
가 .

가 , , 가 가 , 가
(void) (cavity) .

가 가 .
, , , .

가 가 가
, , .

085,866 - 가 가 5,
1 2
(core) .

3,797,492 , 3,987,790 , 4,008,719 , 4,86
5,845 , 5,057,318 , 5,059,423 , 5,112,614 , 5,137,727 , 5,151,093 , 5,234,692
, 5,234,693 , 5,279,608 5,336,057 5,209,746 ,
5,308,348 5,456,679 가

(microcapsule) , (microsphere)
5,019,400 .

가 (integrity) 가
, , , .

가 , 가
, 가 DNA .
가

4,938,763

5,278,201 가

(biocompatible)
가
가

가
(prepolymer)가

가

가 가

5,599,552

N- -2-

가
가

10 %

5,242,910

(/가),
(needle) (catheter)

가
, , 400 5,620,700 5,556,905 / 가 가

가

/가 ,

(brust)'

1-2

가

5,656,297 , 5,654,010 , 가 4,985,404 가 ,
가 3,923,939 4,853,218
5%

가

/

가

가

가

가
1/3

가

가

가

가 (' (lag time)')

가

가

(가

).

가

30-75%가

가

가

가

가

6,130,200).

(Dunn)

5,733,950

5,78

0,044

5,990,194

PCT

WO98/27962

(settling)

/

/

1/3

가

가

(bioerodible)

가

(shear thinning behavior)

(, 16

)

가

/

(formulation flexibility)

가

,

/

가

,

가

(bioerodible, biocompatible)

;

가

, 25

7%

;

가

가

(depot)

0

30,000

1,000

120,000,

가

5,000

50,000,

5

90

%;

8,00

가

, 25

7%

(I)

;

가

가

:

 $\text{Ar}-(\text{L})_n-\text{OH} \text{ (I)}$

Ar

n 0

1

,

L

가 ;

가 , 25 7% 가 ;

7% (effective thixotropic) ;

가 가 .

가 ,

0 30,000 1,000 120,000, 가 5,000 50,000, 90 %; 8,00

가 , 25 7%

7% (l)(, Ar, n L) ;

가 가 .

가 25 7 %

가 25 7%

24 40% , 12 , 8 30 % 가 24 (burst index)

가 25 7%

가 25 가 7% 가

가 , (), ,

가 , (), (),

가 가

가 1,000 120,000, 5,000 50,000 8,000 30,000 .

가 ; ,

가 25 가 7 , 3 %

가 7 % , 5 % ,

가

가

(CSFs, MCFs, GCSFs, GMCSFs), (IGFs), (ANGs), (IFNs), (PIGFs), (FGFs), (VEGF, EGFs), (HIFs), (Factor) VIII, IX, (EGFs), (ILS), (PDGF), (EPOs),

0.1 50 % 가 0.1 250

가

1			5, 6	7	(rheological)
2	24-		5, 6	7	1 M ℓ /
3	24-				(
4	24-				1 M ℓ /
5	(	8-10)			
6	(	10	11)		
7	(	12	13)		
8	(	13	14)		
9	(	15	16)		
10				hGH	5
11	(	8-10	17)		
12				PDGF	5

13 PDGF 25
(36-39).

14 PDGF 40
(36-39).

15 PDGF
(36-39).

:

. 가 25 7% , 가 25 5%
.

.

. 가 . 가

,
.

T_g 가 37

()

(shear thinning) 가 (thixotropic agent) 가
가 / 가 가
(). 가
가 가
가 , 가

0 가 37
24 . ,

,

.

. , ' '

, ' '

,

.

, ' '

,

.

, ' '

가 DNA RNA

,

.

,

,

;

;

, cDNA,

.

가
'
95 % 가
'AUC'
't'
가
가
75 %, 98 %
85 %
t

(i)
AUC(t₂)
24
AUC
AUC(t₁) (ii)
, 24
AUC (ii)

가
가
가
1
30
(i)
(ii)

가
, (가),
가
가
가

7 % , 25 5 % 가 (,)
가
가
100 Mø 7.17 g
7 %
가
가
/

가

가

가

가

가

가

가

1

30

가

, n -

, n -

, t-

1

12

1

6.

1

4

가

/

, 가

가

1-

, 2-

가

가

가

가

가

가

가 100:0 L- 15:85, D- 75:25, DL- PLGA (30:70, 50:5 / 60:40 40:60 가

65 (65:35,)(PCL-co-LA) 25:75 75:35 10:90 90:10, 50:50 , 35: 0% 90% , 0% 100% , 0%

60% (GPC) 5,000 가 50,000, 8,000 30,000 1,000 120,000, 가

(shear thinning) 5,249,910 , 4,443,340 가

0, 30,000 1000,000 50:50 : , 8,000, 10,00 Boehringer Lingelheim(Petersburg, VA), Medisorb Technologies International L.P(Cicinatti, OH) Birmingham Polymer, Inc.(Birmingham, AL)

(D,L-) Reasomer[®] L104, PLA-L104, (D,L- - -) 50:50 Reasomer[®] RG502, (D,L- - -) 50:50 Reasomer[®] RG502H, (D,L- - -) 50:50 Reasomer[®] RG503, (D,L- - -) 50:50 Reasomer[®] RG506, L- MW 2,000(Reasomer[®] L 206, Reasomer[®] L 207, Reasomer[®] L 209, Reasomer[®] L 214); D,L (Reasomer[®] R 104, Reasomer[®] R 202, Reasomer[®] R 203, Reasomer[®] R 206, Reasomer[®] R 207, Reasomer[®] R 208); L- - -D,L- 90:10(Reasomer[®] LR 209); Reasomer[®] G 205); D, L- - - 50:50(Reasomer[®] RG 504 H, Reasomer[®] RG504, Reasomer[®] RG 505); D-L- - - 75:25(Reasomer[®] RG 752, Reasomer[®] RG 755, RG756); D, L- - - 85:15(Reasomer[®] RG 858); L- - - 70:30(Reasomer[®] LT 706); (Reasomer[®] X 210)(Boehringer Lingelheim Chemicals, Inc., Petersburg,VA)

가 DL- / 100:0(MEDISORB[®] Polymers 100 DL High, MEDISORB[®] Polymers 100 DL Low); DL- / 85:15(MEDISORB[®] Polymers 8515 DL High, MEDISORB[®] Polymers 8515 DL Low); DL- / 75:25(MEDISORB[®] Polymers 7525 DL High, MEDISORB[®] Polymers 7525 DL Low); DL- / 65:35(MEDISORB[®] Polymers 6535 DL High, MEDISORB[®] Polymers 6535 DL Low); DL- / 54:46(MEDISORB[®] Polymers 5050 DL High, MEDISORB[®] Polymers 5050 DL Low); DL- / 54:46(MEDISORB[®] Polymers 5050 DL 2A(3), MEDISORB[®] Polymers 5050 DL3A(3), MEDISORB[®] Polymers 5050 DL 4A(3))(Medisorb Technologies International L.P, Cicinatti, OH); D,L- - - 50:50; D,L- - - 65:35; D,L- - - 75:25; D,L- - - 85:15; D,L- - - ; ; DL- - - 25:75; DL- - - 75:25(Birmingham Polymer, Inc.Birmingham, AL)

/ 가 .

:

1 , 가 ,

가 25 7 %

5 % , 가 7 % 3 % , 1 % . 가
0.5 %: (1~5g) 25 (tared)
가 .가 , 가 (w/w) /
가 가

() 가 .

Ar-(L)_n-OH ()

Ar

n 0 1 ,

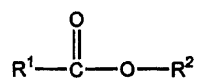
L .

, Ar , , , , Ar , , 5-
6- , , , , 'n' 0 1 L(linkage) , O, N S 1 L . 가 , Ar
, n 1 L ,, (1) , 가 2
5 7 % , 가 ,(2) 1% 99% , 10% 90% 2
0% 80% , 25% 75% , 25% 50% . 1
, 가 가 , 가 .가 , , 가 7
% , 5 % ,
3 % , 1 % . 가 0.5

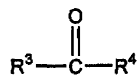
%

가

(II)



(III)



()

, R¹

5-

6-

, 가

5

6-

, R²

5-

6-

, 가

5-

6-

-O-(CO)-R¹

. 가

()

, R³ R⁴R¹ R²

1,4-

(200)

-(2-

)

(

),

(50/50),

가

, sec-

, t-

가 가

()

, 가

가

가

(' (component solvent)')

()

가

30

, 가

10

0.1

50

, N- -2- , 2-
 , , 1- - -2- ,

, 가 1,000
 120,000, 5,000 50,000, 8,000 30,000 PLGA ,
 가 , 가

가
 가
 95 5 %, 75 15 %, 가
 65 20 %
 1-2 (Hakke Rheometer) 1 sec⁻¹ (shear rate) 25
 100 200,000 , 500 50,000 , 1,000
 50,000 가
 10 1 (Ross double planetary mixer)
 (shear equipment) 가
 , 16 , 20 , 22
 , 24 ,
 가
 가

:
 가

가

(synoptic sites), (neuroeffector junctional site),
 (angiogenic agent),
 (aggregative) / (fusion)
),

[illegible]

가 (, ,), (, , , D,), (L - L - G(GP)II_b III_a / ; / (, (BCNU), (DTIC); /), (2-)); (, ,); (,); (, 6 α - , (, (, (, (FK - 506), (FGF); , mTOR ; 가 ,

EGFs, PDGFs, IG

Fs),
 CSFs, GMCSFs),
 NGs), -
 (FGFs),
 (IFNs),
 (PIGFs),
 -
 (TGFs),
 (VEGF, EGFs),
 (HIFs).
 (ILs),
 (CSFs, MCFs, G
 (EPOs), (A

가
 , BCNU,
 5,651,986
 5,242,910
 cDNA,
 DNA
 가
 0.1 250 1
 200 30 125
 가 5
 10-20% hGF 15-30 mM 50% 50% ()
 1 40 % , , 2 30 0.1 % 50 % 2 20 %
 (loading rate)
 가
 30%
 , 20%
 가
 24 90 , 3 24 90 180 0.1 μ g 24 30 mg/ , 120 , 1 μ g
 20 mg/ , 10 μ g 10 mg/ 가
 가
 (leav
 e behind)
 가 12 , 30 24 % 가 24 40 %
 8

가 :

(20, 80,), (2가), (, TRIS) , 가 5, 654,010 H , 5,656,297 , 2가 , 2가 , (antacid) , 100:1 1:1, 10:1 1:1 가 , (: N- -2-), (: 0.1 100 % 10-20 % 50 %)

e behind) 가 (leav , 가

1

0 가 (top loader balance) 50:50 Resomer[®] RG502(PLGA RG 502) Metler PJ300 가 (D,L- - -)(PLGA) (weight). PLGA 1 / 39 / 1 4 30 (65) PLGA-504

가 : (D,L-) Resomer[®] L104, PLA-L104, (D,L- - -) 50:50 Resomer[®] RG502, (D,L- - -) 50:50 Resomer[®] RG502H, PLGA -502H, (D,L- - -) 50:50 Resomer[®] RG503, L- MW2,000(Resomer[®] L206, Resomer[®] L207, Resomer[®] L209, Resomer[®] L214); D,L- (Resomer[®] R104, Resomer[®] R202, Resomer[®] R203, Resomer[®] R206, Resomer[®] R207, Resomer[®] R208); L- - -D,L- 90:10(Resomer[®] LG209); D,L- - - 75:25(Resomer[®] RG752, Resomer[®] RG755, Resomer[®] RG756); D,L- - - 85:15(Resomer[®] RG858); L- - 70:30(Resomer[®] LT706); ((Resomer[®] X210)(Boehringer Ingelheim Ch emicals, Inc., Petersburg, VA); DL- / 100:0(MEDISORB[®] Polymer 100 DL High, MEDIS

ORB[®] Polymer 100 DL Low); DL - / 85/15(MEDISORB[®] Polymer 8515 DL High, MEDISORB[®] Polymer 8515 DL Low); DL - / 75/25(MEDISORB[®] Polymer 7525 DL High, MEDISORB[®] Polymer 7525 DL Low); DL - / 65/35(MEDISORB[®] Polymer 65/35 DL High, MEDISORB[®] Polymer 65/35 DL Low); DL - / 54/46(MEDISORB[®] Polymer 5050 DL High, MEDISORB[®] Polymer 5050 DL Low); DL - / 54/46(MEDISORB[®] Polymer 5050 DL 2A (3) High, MEDISORB[®] Polymer 5050 DL3A(3), MEDISORB[®] Polymer 5050 DL4A(3))(Medisorb Technologies International L.P., Cincinnati, OH); D,L - - - 50:50; D,L - - - 85:15; D,L - 65:35; D,L - - - 75:25; D,L - - - 25;75; L - ; L - ; ε - ; DL - - - 25;75; DL - - - 75:25(Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL).

1

제제	폴리머 gm (%)	벤질 벤조에이트 gm (%)	벤질 알콜 gm (%)	PG gm (%)
1	5.0365	4.5093	0.5178	-
2	5.0139	3.7553	1.2560	-
3	5.0350	4.5193	-	0.5206
4	5.0024	3.7547	-	1.2508
5	5.0068	5.0044	-	-

2

2) 50 % () 1 . 50 % (PLGA RG50)
(: 5) (: 7)
2 .

2

제제	폴리머 (%)	벤질 벤조에이트 (%)	벤질 알콜 (%)	에탄올 (%)
5	50.0	50.0	0.0	0.0
6	50.0	0.0	50.0	0.0
7	45.0	52.8	0.0	2.2

5, 6 7 . 1 ,
(: 5) (: 7)
(: 6) (thinning) .

3

24- 2 3 가 1ml/
5) (: 7) , (: 6)
(: 6), (: 7)
(: 6), (: 7)

4

2 : 100% ; 75 % PLGA RG50
% ; 100% 가 100%가 (, 25
PLGA-502 45 % 55 %). 1ml/ 24-
3 ,

가 PLGA 가 , 4
PLGA-502 가

5

hGH
(hGH) () :
hGH (5mg/ml) Concentration/Dialysis Selector diafiltering (BresaGen Corportation, Adeaide, Australia) 10mg/ml (diafiltered) hGH 5
(pH 7.6) hGH(5mg/ml)(Zn (0 hGH 30mM))
(5 50mM) Yamato Mini Spray

	2 psi
	120
	7.5
	2 - 4
	40 - 45 psi

50mM; pH 7.6) Durastop µP hGH(5mg/ml) (5

	2.5 / - 30	30
	2.5 / - 30	30
	0.5 / 10	960
	0.5 / 20	480
	0.5 / 25	300
	0.5 / 30	300
	0.5 / 5	5000

6

HGH-
(hGH) : hGH(3.22 , Pharmacia-Upjohn, Stockholm, Sweden) (3.22 , 95%, Sigma-Aldrich Corporation, St, Louis, MO)
5 10,000 13mm
70 400 38 - 212

7

n, St, Louis, MO) 63-125
 , Sigma-Aldrich Corporation, St, Louis, MO)
 13mm 63 - 125
 (100 , Sigma-Aldrich Corporatio
 (100 , 95%
 5 5,000
 120 230

8

/

10-20 %

가

Caframo

3, 10 30cc

2

2

제제	폴리머 (%)	벤질 벤조에이트 (%)	벤질 알콜 (%)	에탄올 (%)
8 ^a	45.0 ¹	45.0	0.0	0.0
9 ^a	39.6 ¹	49.5	0.0	0.9
10 ^a	45.0 ¹	33.8	11.3	0.0
11 ^a	45.0 ²	33.8	11.3	0.0
12 ^b	58.5 ³	31.5	0.0	0.0
13 ^b	58.5 ³	0.0	31.5	0.0
14 ^b	67.5 ³	0.0	22.5	0.0
15 ^b	67.5 ⁴	0.0	22.5	0.0
16 ^c	60.0 ⁴	0.0	20.0	0.0

1 = PLGA RG502 polymer (MW 16,000);

2 = PLGA L/G 50/50 (MW 22,600);

3 = PLGA L/G 50/50 (MW 8,000);

4 = PLGA L/G 50/50 (MW 10,000);

a = 5% hGH, 5% SA;

b = 10% 부피바카인 ;

c = 10% 부피바카인 , 10% SA.

9

hGH

hGH

hGH

hGH

0.5cc

37

가

hGH

4

16

(Radio Immuno Assay(RIA)

hGH

5 6

('hGH')

)

(

(, 28)

가

10

(4)
18
0.5cc
가
LC/M
S
(1 , 4 1, 2, 5, 7, 9 37 14)
(, 14)
7, 8 9
(13-16)
(
12)
(, 14)
가

11

hGH
hGH 5
/ 50/50 , 5 , 3x3 ml)
hGH PBS (2ml, pH 7.4)
10 5
hGH (0.3ml)
(SEC) hGH
hGH hGH
hGH ()
hGH

12

$$F = 0.028 \cdot \frac{r^{2.475} \cdot L^{0.770} \cdot Q^{0.716}}{R^{2.630}}$$

가
(R); (L); (Q).
4
(n=3)
A(40/45/15 %)
Power Law
:
(10 % 30 μ m)
(r);
(8)
(1-9).
, PLGA RG502/BB/B
JMP (

3

시도	니들 ID ^a (mm)	니들 길이 ^b (mm)	시린지 ID ^c (mm)	주입 속도 (mL/min)	주입력 (N)	
					Avg	SD
1	0.191	12.7	2.3	0.05	14.6	0.8
2	0.292	50.8	3.25	0.5	172.2	5.3
3	0.292	12.7	3.25	0.05	8.6	0.2
4	0.191	12.7	3.25	0.5	176.0	2.6
5	0.292	50.8	2.3	0.05	13.4	0.3
6	0.292	12.7	2.3	0.5	30.0	2.5
7	0.191	50.8	3.25	0.05	127.0	2.3
8	0.191	50.8	2.3	0.5	161.4	4.5
9	0.241	25.4	2.3	0.25	48.8	0.5

a : 24G(ID=0.292mm), 24G(ID=0.241mm) 27G(ID=0.191mm)

b : 0.5 (12.7mm), 1 (25.4mm), 2 (50.8mm)

c (Hamilton): 250 μ l(ID=2.30mm);500 μ l(ID=3.25mm).

13

가 가 (5-30
%) (5-50 μ m) 27 , 2'
50 / 4 11
가 가 10 %
50% 가
가

4

제 제	PLGA RG 502 (wt%)	벤 질 벤 조 에 이 트 (BB, wt%)	벤 질 알 콜 (BA, wt%)	입 자 적 제 (wt%)	입 자 크 기 (μ m)
18	38.0	42.8	14.2	5	5
19	34.0	38.3	12.8	15	5
20	38.0	42.8	14.2	5	50
21	34.0	38.3	12.8	15	50
22	36.0	40.5	13.5	10	20
23	38.0	-	57.0	5	5
24	34.0	-	51.0	15	5
25	38.0	-	57.0	5	50
26	34.0	-	51.0	15	50
27	36.0	-	54.0	10	20
28	30.8	34.7	11.6	23	50
29	28.0	31.5	10.5	30	50
30	30.8	-	46.2	23	50
31	28.0	-	42.0	30	50
32	40.0	45.0	15.0	0	-
33	40.0	-	60.0	0	-

14

PDGF (preformulation)

(PDGF)

(A) (10mM, pH 6.2L) L- (3.10g) (2L)
Milli-Q (1800ml) 가 가 HCl(0.1N,
8ml) 가 pH 6 Milli-Q 2L
(B) (10mM, pH 6.2L) (5.91g) (250mL)
Milli-Q (250ml) 가 (0.2M) NaOH (4g, 50% w/w)
(250ml) Milli-Q NaOH (0.2M) (0.2M, 100ml)
(2L) NaOH (0.2M, 165ml) milli-Q (1600mL) pH 6
Milli-Q 2L

PDGF-BB 400 250nm UV PDGF PDGF-BB 가 1cm
 280nm () () (extrapolation) 400 330nm
 . 0.574ml/mg x cm PDGF-BB
 Millipore Tangential Flow Filtration System((100ml) Pellicon XL PLCCC 5000 MWCO
 가) PDGF-BB 2 1/2
 (10mM, pH 6) ; 1/2
 (10mM, pH 6) (HPLC) Millipre T
 FF TFF

PDGF-BB

가 PDGF-BB 20, Zn PDGF-BB
 g/ml PDGF-BB (5 6).
 PDGF-BB 5m

2.5 / 4 30
 2.5 / -50 3
 가 : (i) 24 0.14 / .1 -20 ; (ii) 24 0.14 / -1
 5 ; (iii) 12 0.14 / 0 .2 가 : (i) 12
 0.14 / 20 ; (ii) 4 0.14 / 30 , 0 4

15

PDGF

5 6 10 % 가 4
 0/45/15 PLGA RG502/ (BB)/ (BA) .1 5
 15 (50/50)
 HPLC(rpHPLC) (SEC) PDGF-BB
 PDGF-BB 5 6 PDGF-BB 14 가 가

5

제 제	SA-1	SA-2	SA-3	SA-4	SA-5	벌크 PDGF
PDGF (mg)	1	1	1	1	1	
수크로스 (mg)	1	.1	0	0	0	
Tween 20 (mg)	0	0.2	0.2	0	0	

숙시네이트 (mg)	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	
Zn 아세테이트 (mg)	0	0	0	0	0.02	
젤 비히클 (mg) ^a	20.16	21.96	12.96	11.16	11.34	
SEC에 의한 PDGF 모노머 %	98.90	98.82	98.02	98.51	98.59	99.27
SEC에 의한 PDGF 다이머 %	1.10	1.18	1.98	1.49	1.41	0.73
rp-HPLC에 의한 RRT=0.93에서 피크 %	11.5	11.1	10.7	12.7	11.0	11.1
rp-HPLC에 의한 RRT=1.00에서 피크 %	87.3	87.6	87.6	86.2	87.8	87.7
rp-HPLC에 의한 RRT=1.10에서 피크 %	1.1	1.2	1.1	1.1	1.1	1.2
rp-HPLC에 의한 다른 피크 %	0.0	0.1	0.6	0.0	0.0	0.0

a = PLGA RG502/BB/BA - 40/45/15

6

제 제	HA-1	HA-2	HA-3	HA-4	HA-5	별크 PDGF
PDGF (mg)	1	1	1	1	1	
수크로스 (mg)	1	1	0	0	0	
Tween 20 (mg)	0	0.2	0.2	0	0	
히스티딘 (mg)	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31	
Zn 아세테이트 (mg)	0	0	0	0	0.02	
젤 비히클 (mg) ^a	20.79	22.59	13.59	11.79	11.97	
SEC에 의한 PDGF 모노머 %	99.15	99.15	99.07	99.01	99.04	99.27
SEC에 의한 PDGF 다이머 %	0.85	0.85	0.93	0.99	0.96	0.73
rp-HPLC에 의한 RRT=0.93에서 피크%	11.3	11.0	10.9	10.8	10.9	11.1
rp-HPLC에 의한 RRT=1.00에서 피크%	87.6	87.8	87.7	88.0	88.0	87.7
rp-HPLC에 의한 RRT=1.10에서 피크%	1.1	1.1	1.2	1.2	1.1	1.2
rp-HPLC에 의한 다른 피크%	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0

a = PLGA RG502/BB/BA - 40/45/15

16

PDGF

PDGF-BB 14 (7): PDGF-BB PD

GF-BB 400 250nm UV 280nm (

가 1cm) () 400 330nm . 0.574ml/mg x

cm PDGF-BB Millipore Tangential Flow Filtration System(

(100ml) Pellicon XL PLCCC 5000 MWCO 가) ,

1/2 (10mM, pH 6) ; 1/2

TFF (10mM, pH 6) ,

Millipre TFF TFF (HPLC)

PDGF-BB 가 1:1 (PDGF-BB 10mM ~5mg

/ml). 10mM pH 6 PDGF-BB 10mM 가 5mg

/ml 18

PDGF-BB PDGF

US #230 Mesh Screen(63 μ m) US #500 Mesh Screen(25 μ m)

7

제 제	PDGF-BB (wt%)	숙시네이트 (wt%)	히스티딘 (wt%)	수크로스 (wt%)
34	81	19	-	
35	43	-	14	43

17

PDGF

PDGF 2 1

(pre-irradiated) PLGA RG 502 Keyence (

(HDPE)) , (Model HM-501, Ke

yence Corp., Japan) ((revolution) 2000rpm, (rotation) 800rpm)

(10ml 25ml) . PGDF

, PGDF - Caframo

8

8

제제	폴리머 (%) (PLGA RG502, MW = 16,000)	벤질 벤조에이트 (%)	벤질 알콜 (%)
36 ^a	31.5	43.9	14.6
37 ^b	31.5	43.9	14.6
38 ^a	31.5	29.3	29.2
39 ^b	31.5	29.3	29.2

a = 10% 제제 34;

b = 10% 제제 35.

18

PDGF

PDGF 5, 25 40 PDGF-BB

(0.3ml) (/ 50/50 , 5 , 3x3.0 ml)

PDGF-BB PBS (2ml, pH 7.4) HPLC(rpHPLC) (SEC

) HPLC PDGF 12-14 5 (12), 25 (13) 40 (14)

PDGF(SEC (%)

9 5 , 25 40

PDGF 12-14

GF PDGF

PD

9

제제	온도	시간 (일)	RP-HPLC (% 피크영역)			
			피크 (RRT=0.93)	피크 (RRT=1.00)	피크 (RRT=1.09)	다른 피크 (s)
별크 PDGF		0	11.1	87.7	1.2	0
		0	13.03 ± 0.12	85.04 ± 0.43	1.2 ± 0.35	0.72 ± 0.09
	5°C	14	12.77 ± 0.28	85.94 ± 0.17	1.06 ± 0.03	0.23 ± 0.19
	5°C	28	12.17 ± 0.32	86.03 ± 0.77	1.11 ± 0.34	0.69 ± 0.08
	5°C	90	12.14 ± 0.35	86.14 ± 0.42	0.78 ± 0.01	0.94 ± 0.08
36	25°C	14	9.57 ± 0.14	89.52 ± 0.18	(쇼울더)	0.91 ± 0.03
	25°C	28	8.24 ± 0.12	90.98 ± 0.09	(쇼울더)	0.78 ± 0.04
	25°C	90	8.96 ± 0.21	90.16 ± 0.23	(N/A)	0.88 ± 0.01
	40°C	14	7.22 ± 0.06	91.96 ± 0.09	(쇼울더)	0.83 ± 0.02
	40°C	28	5.54 ± 0.13	93.80 ± 0.09	(쇼울더)	0.66 ± 0.09
		0	13.25 ± 0.16	84.97 ± 0.34	1.5 ± 0.36	0.28 ± 0.86
	5°C	14	13.07 ± 0.04	85.32 ± 0.34	1.43 ± 0.36	0.18 ± 0.03
	5°C	28	12.93 ± 0.08	85.62 ± 0.43	1.27 ± 0.37	0.18 ± 0.06
	5°C	90	14.07 ± 0.25	83.87 ± 0.41	1.39 ± 0.44	0.67 ± 0.28
37	25°C	14	12.19 ± 0.10	86.28 ± 0.52	1.25 ± 0.33	0.28 ± 0.13
	25°C	28	11.79 ± 0.27	86.82 ± 0.09	1.30 ± 0.35	0.10 ± 0.02
	25°C	90	14.57 ± 0.11	83.84 ± 0.57	1.43 ± 0.46	0.17 ± 0.00
	40°C	14	12.93 ± 0.08	85.65 ± 0.26	1.26 ± 0.39	0.16 ± 0.07
	40°C	28	13.09 ± 0.24	85.18 ± 0.17	1.59 ± 0.43	0.15 ± 0.04
		0	12.39 ± 0.28	85.91 ± 0.26	0.96 ± 0.02	0.73 ± 0.04
	5°C	14	12.21 ± 0.29	86.05 ± 0.34	1.10 ± 0.32	0.64 ± 0.36
	5°C	28	11.38 ± 0.18	87.11 ± 0.70	0.81 ± 0.04	0.97 ± 0.08
38	25°C	14	8.50 ± 0.19	90.40 ± 0.27	(쇼울더)	1.10 ± 0.08
	25°C	28	7.73 ± 0.19	91.25 ± 0.18	(쇼울더)	1.02 ± 0.04
	25°C	90	7.48 ± 0.64	91.67 ± 0.66	(N/A)	0.86 ± 0.01
	40°C	14	(쇼울더)	99.17 ± 0.00	(쇼울더)	0.83 ± 0.04
	40°C	28	(쇼울더)	99.56 ± 0.00	(쇼울더)	0.44 ± 0.03
		0	12.71 ± 0.14	85.90 ± 0.26	1.1 ± 0.01	0.3 ± 0.03
	5°C	14	13.04 ± 0.25	85.10 ± 0.60	1.45 ± 0.37	0.41 ± 0.13
	5°C	28	12.67 ± 0.20	86.05 ± 0.17	1.04 ± 0.02	0.24 ± 0.05
	5°C	90	14.65 ± 0.08	83.65 ± 0.07	1.04 ± 0.01	0.66 ± 0.13
39	25°C	14	12.94 ± 0.06	85.27 ± 0.43	1.50 ± 0.33	0.29 ± 0.10
	25°C	28	12.64 ± 0.19	85.55 ± 0.34	1.51 ± 0.41	0.30 ± 0.09
	25°C	90	14.11 ± 0.15	84.68 ± 0.10	1.01 ± 0.01	0.21 ± 0.04
	40°C	14	12.10 ± 0.18	85.76 ± 0.34	1.26 ± 0.39	0.87 ± 0.46
	40°C	28	11.12 ± 0.22	88.05 ± 0.88	(쇼울더)	0.19 ± 0.03

19

PDGF

PDGF PDGF PDGF PDGF (80 -

120mg) 20mL (5mL, (PBS) + 0.1% Tween 20, p

H 7.4) 가 37 5

1 2 PDGF

(SEC) HPLC 15 ,

PDGF 1

(57)

1.

가 ((bioerodible) (biocompatible) ;

가 , 25 7% ;

가 가 (depot) .

2.

1, (I) :

$$\text{Ar}-(\text{L})_n-\text{OH} \text{ (I)}$$

Ar

$$n = 0, 1, \dots$$

L .

3.

$$2 \quad , \text{Ar} \quad , n = 1 \quad , L$$

4.

3, Ar, L.

5.

4, Ar, L.

6.

1. 가

'
'
, ('), '
,

1
1
1
1
1

7.

1 , 가 .

8.

7 , 가 .

9.

90 %; 5,000 50,000 가 5

; 가 , 25 5% (I)

,

가 가 :

 $\text{Ar}-(\text{L})_n-\text{OH} \text{ (I)}$

,

Ar ,

 $n = 0, 1,$

L .

10.

9 , 가 25 80 % .

11.

10 , 가 35 75 % .

12.

9 , 가 .

13.

12 , .

14.

가 ;

가 , 가 25 7% ;

7% (effective thixotropic) ;

,

가 가 .

15.

14 , 가 .

16.

15 , 가 .

[illegible]

67.

58 , 가

68.

67 , 가

69.

(1) (a) 90 %; 1,000 120,000 (- -)(PLGA) 5

(b) 5 가 90 %; , 25 7% 가

(c) ,
가 가 ;

(2) ,

70.

69 , 가 25 80 % .

71.

70 , 가 35 75 % .

72.

69 , 가 .

73.

69 , .

74.

69 , 가 .

75.

74 , 가 .

76.

73 , 가 .

77.

69 , 가 10 99 % .

78.

77 , 가 20 80 % .

79.

1 78 , 가 25 5 % .

80.

1 79 , 가 25 3 % .

1
테포 비히클 점도 (포아즈)

