

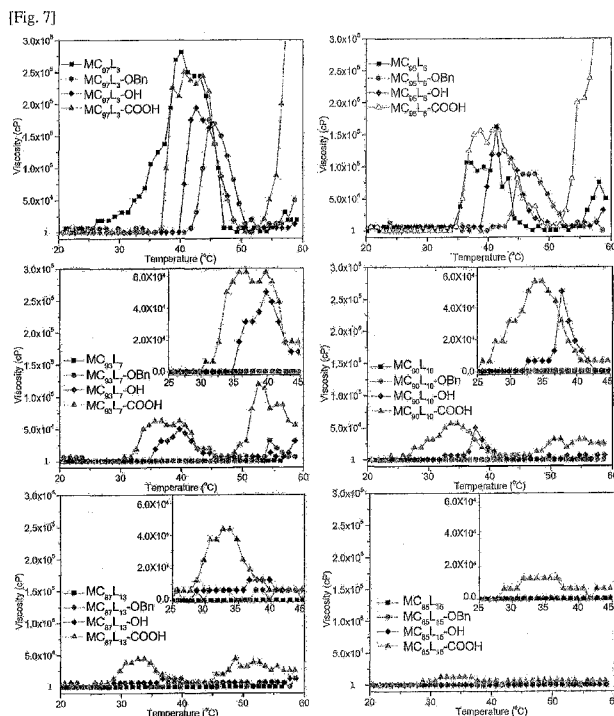


- (51) 국제특허분류:
C08G 63/08 (2006.01) C08G 63/78 (2006.01)
C08G 65/48 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2011/008931
- (22) 국제출원일: 2011년 11월 22일 (22.11.2011)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2011-0011278 2011년 2월 8일 (08.02.2011) KR
- (71) 출원인 (US을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 아주대학교 산학협력단 (AJOU UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5, 443-479 Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 김
- (75) 발명자/출원인 (US에 한하여): 김문석 (KIM, Moon Suk) [KR/KR]; 경기도 용인시 수지구 상현동 825 상현마을 현대성우 2차 아파트, 162-104, 443-749 Gyeonggi-do (KR). 김재일 (KIM, Jae Il) [KR/KR]; 경기도 수원시 영통구 원천동 원천주공아파트 101동 908호, 443-757 Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 한라특허법인 (HALLA PATENT&LAW FIRM); 서울시 강남구 도곡동 949-3 캠프양재타워 9층, 135-270 Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[다음 쪽 계속]

(54) Title: TEMPERATURE-SENSITIVE POLYETHYLENE GLYCOL / POLYESTER BLOCK COPOLYMER IN WHICH BIO-ACTIVE FUNCTIONAL GROUP IS INTRODUCED INTO SIDE CHAIN THEREOF

(54) 발명의 명칭: 생체 작용 관능기가 결사슬에 도입된 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체



(57) Abstract: The present invention relates to the preparation and application of temperature-sensitive polyethylene glycol / polyester block copolymers in which bioactive functional groups are introduced into side chains thereof, and more specifically to temperature-sensitive polyethylene glycol / polyester block copolymers comprising lactide segments in which bioactive functional groups are introduced into side chains, and a preparation method thereof. The temperature-sensitive polyethylene glycol / polyester block copolymers in which bioactive functional groups are introduced into side chains according to the invention have various functional groups at the side chains thereof. Therefore, the temperature-sensitive polyethylene glycol / polyester block copolymers can be used in various fields such as for drug delivery systems containing drugs, supports for tissue engineering, and tissue adhesion agents.

(57) 요약서: 본 발명은 생체 작용 관능기가 결사슬에 도입된 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체의 제조 및 응용에

[다음 쪽 계속]

**공개:**

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

관한 것으로, 보다 구체적으로는 겔사슬에 생체 작용 관능기가 도입된 락타이드 세그먼트를 포함하는 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 생체 작용 관능기가 겔사슬에 도입된 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체는 겔사슬에 다양한 관능기를 가짐으로써, 약물을 함유하는 약물전달체, 조직공학용 지지체, 유착방지제 등 다양한 분야에 사용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 생체 작용 관능기가 결사슬에 도입된 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체

기술분야

[0001] 본 발명은 생체 작용 관능기가 결사슬에 도입된 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 결사슬에 벤질 에테르기 등의 특성의 생체 작용 관능기가 도입된 락타이드 세그먼트를 포함하는 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체에 관한 것이다.

[0002]

배경기술

[0003] 현재 온도감응성 하이드로 젤의 경우 외부 자극에 반응하는 고분자의 물리화학적 특성을 이용하여 약물전달 시스템과 조직공학에 응용하기 위한 많은 연구가 진행되고 있다. 이러한 온도감응성의 하이드로 젤을 주사제형의 약물전달체 및 조직공학용으로 응용하기 위해서는 낮은 점도, 빠른 젤의 형성 및 생분해성 그리고 신체 외부로 쉽게 배출되기 위한 낮은 분자량을 가지고 있어야 한다. 또한 생체 재료에 이용되기 위해서 생체적합성을 가지고 있어야 하며 분해과정이나 배출시 세포나 인체 대사 장기에 손상이 없어야 한다.

[0004] 이러한 문제를 해결하기 위한 방법으로 생체 적합한 온도감응성 폴리에틸렌글리콜을 생분해성 에스터 계열인 카프로락톤, 락타이드, 파라다이크사논, 트리메틸렌카보네이트들과 특정 함량 비율로 중합하여 온도와 농도에 따른 졸-젤 상전이 거동을 가지는 블록 공중합체에 관한 연구가 진행된 바 있다[M. S. Kim, H. Hyun, GS. Khang et al, *Macromolecules*, 39, 3099-3102 (2006)].

[0005] 상기와 같은 연구들은 친수성 고분자로 물과 유기용매에 높은 용해도를 가지며, 비독성이고 면역 작용에 거부 반응이 없고, 소수성인 생분해성 에스터계열 고분자 및 화학적 결합을 하여 생체에 적용되었을 경우 이공중합체에 물의 유입을 증가시켜 분해기간을 조절할 수 있는 폴리에틸렌글리콜을 사용하며, 인체 내에서 용해, 화학적 가수분해 등을 통하여 생물학적 대사산물로 분해가 되어 신체 외부로 배출되는 생체 적합하며 생분해성인 블록 공중합체를 개시하고 있다.

[0006] 이와 같은 많은 장점들을 가지지만 기존 온도감응성 젤은 관능기를 가지고 있지 않기 때문에 의료용으로 사용 시 그 응용 범위에 제한이 있었다. 특히 지금까지의 생분해성 폴리에스터는 의료용 재료로 사용할 경우, 관능성의 부재로 인하여 약물의 안정적인 담지 및 약물 방출의 서방성을 구현하기에 제한적이며, 소수성으로 인하여 체내 단백질의 고분자 표면으로의 흡착, 고분자

매질 내의 약물 변성, 그리고 가수분해 산물의 체내에서의 국부적인 축적으로 인한 부작용 등이 발생하였다.

- [0007] 폴리에스테르에 관능기를 도입하는 대표적인 방법으로 에스터 고리화합물들과 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐알코올, 헤파린, 아스파라긴산 등의 물질을 조합하여 공중합하는 방법이 많이 연구되었다[J. Polym. Sci. part A: polym chem. 39,(2001) 2508, J. Appl. Polym. Sci. 81, (2000) 2721]. 하지만 이 경우 폴리에스테르에 친수성을 부여할 수는 있으나 관능기가 한정되어 있으므로 더 이상의 개질에는 제한이 따르며, 분해산물들이 인체에 부작용을 일으킬 가능성을 배제할 수 없었다.

[0008]

발명의 요약

기술적 과제

- [0009] 이에 본 발명자들은 상기와 같은 종래기술들의 문제점을 극복하기 위해 연구 노력한 결과, 폴리에틸렌글리콜/폴리에스테르 블록 공중합체의 락타이드 세그먼트에 다양한 생체 작용 관능기를 도입함으로써 하이드로젤의 온도감응성 거동의 조절이 가능하며, 약물과의 상호작용을 유도하여 약물의 안정적인 담지를 구현할 수 있다는 사실을 밝혀냄으로써 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0010] 따라서, 본 발명은 겔사슬에 벤질 에테르기 등과 같은 다양한 생체 작용 관능기가 도입된 락타이드 세그먼트를 포함하는 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스테르 블록 공중합체를 제공하는 것을 그 과제로 한다.
- [0011] 또한, 본 발명은 상기 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스테르 블록 공중합체의 제조방법을 제공하는 것을 또 다른 과제로 한다.
- [0012] 마지막으로, 본 발명은 상기 폴리에틸렌글리콜/폴리에스테르 블록 공중합체를 포함하는 약물전달체, 조직공학용 지지체, 또는 유착방지체를 제공하는 것을 또 다른 과제로 한다.

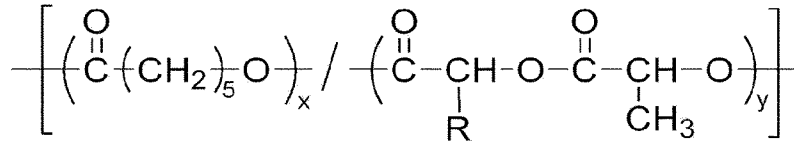
[0013]

과제 해결 수단

- [0014] 상기 과제를 해결하기 위해 본 발명은 겔사슬에 생체 작용 관능기가 도입된 락타이드 세그먼트를 포함하는 것을 특징으로 하는 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스테르 블록 공중합체를 제공한다.
- [0015] 또한, 본 발명은 폴리에틸렌글리콜로 구성된 친수성부; 및 카프로락톤 세그먼트와 겔사슬에 생체 작용 관능기(R)가 도입된 락타이드 세그먼트가 함유된 하기 화학식 1의 폴리에스테르계 소수성부; 를 포함하는 것을 특징으로 하는 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스테르 블록 공중합체를 제공한다;

[0016] [화학식 1]

[0017]



[0018] 상기 화학식 1에서, x 및 y는 카프로락톤 세그먼트와 생체 작용기(R)가 도입된 락타이드 세그먼트의 몰 비를 나타내는 것으로, x/y는 0.01/99.99 내지 99.99/0.01이고; R은 -CH₂O-R₁-C₆H₅, -CH₂-R₁-OH, -CH₂O-R₁-COOH, -CH₂O-R₁-NH₂, -CH₂O-R₁-NH-R₂, -CH₂O-R₁-NH-R₁-NH₂, -CH₂O-R₁-NH-peptide, Arg-Gly-Asp, Gly-Pro-Glu, Arg-Gly-Asp-Ser, Gly-Gly-Ala, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser, Gly-Arg-Gly-Asp-Thr-Pro, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro, 아민구조가 함유된 단백질군, 또는 분자량 350 내지 2,000 g/mole의 폴리아민이고, 이때, R₁은 카보닐을 포함 또는 포함하지 않는 (C₁-C₂₀)알킬렌기, 카보닐을 포함 또는 포함하지 않는 (C₂-C₂₀)알케닐렌기, 또는 카보닐을 포함 또는 포함하지 않는 (C₂-C₂₀)알키닐렌기이고, R₂는 카보닐을 포함 또는 포함하지 않는 (C₁-C₂₀)알킬기, 카보닐을 포함 또는 포함하지 않는 (C₂-C₂₀)알케닐기, 또는 카보닐기를 포함 또는 포함하지 않는 (C₂-C₂₀)알키닐기이다.

[0019] 또한, 본 발명은 (a)폴리에틸렌글리콜을 공비 증류를 통해 건조시키는 단계; 및 (b)상기 폴리에틸렌글리콜에 카프로락톤과 겔사슬에 생체 작용 관능기가 도입된 락타이드 단량체를 첨가하고 중합을 실시하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체의 제조방법을 제공한다.

[0020] 마지막으로, 본 발명은 상기 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체를 포함하는 약물전달체, 조직공학용 지지체, 또는 유착방지제를 제공한다.

발명의 효과

[0021] 본 발명에 따른 생체 작용 관능기가 겔사슬에 도입된 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체는 겔사슬에 다양한 관능기를 가짐으로써, 온도감응성 거동을 쉽게 조절할 수 있으며, 온도감응성의 약물전달체로 사용할 경우 온도 변화에 의해 쉽게 약물이나 생물학적 활성 성분을 함유할 수 있어 주사제형의 약물전달체로서 응용이 가능하며, 관능기와 약물간의 상호 작용을 유도하여 서방형 제제로 구현할 수 있다.

[0022] 또한, 생분해성과 생체적합성을 가지기 때문에 약물의 확산을 조절하는 매트릭스로서 역할을 하고 인체 내에서 가수분해에 의해 분해가 되어 약물의 방출 거동과 속도를 조절할 수 있는 장점이 있다.

[0023] 또한, 조직공학에 응용함에 있어 겔사슬에 펩타이드를 도입함으로써 체내 또는 체외에서 세포와 조직배양을 위한 여러 형태의 기질로 사용하여 세포의 부착과 성장할 수 있는 장소를 제공하는 조직공학용 지지체로 사용할 수 있다.

[0024] 또한, 외과 수술 후 주사제 형태로 수술부위에 이식되어 조직 간의 유착을 일정시간 방지하므로 유착방지제로 사용할 수 있다.

[0025] 따라서, 본 발명에 따른 온도감응성 조절 가능한 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체는 약물을 함유하는 약물전달체, 세포를 함유하는 조직공학용 지지체, 또는 조직간의 유착을 방지하는 유착방지제로 다양하게 응용될 수 있다.

[0026]

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 겔사슬에 벤질 에테르기가 도입된 락타이드의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 나타낸 것이다.

[0028] 도 2는 메톡시폴리에틸렌글리콜(MPEG)-폴리카프로락톤(PCL)-co-겔사슬에 벤질 에테르기가 도입된 폴리락타이드(PBMDD) 블록 공중합체의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 나타낸 것이다.

[0029] 도 3은 실시예 2에 의하여 제조된 블록 공중합체를 환원 반응을 실시하여 수산화기를 도입한 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 나타낸 것이다.

[0030] 도 4는 실시예 3에 의하여 제조된 블록 공중합체에 카복실기가 도입된 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 나타낸 것이다.

[0031] 도 5는 실시예 3에 의하여 제조된 블록 공중합체에 아민기가 도입된 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 나타낸 것이다.

[0032] 도 6은 실시예 4에 의하여 제조된 펩타이드가 도입된 블록 공중합체의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(A)과 원소분석(B)을 나타낸 것이다.

[0033] 도 7은 실시예 2에 의하여 조성을 달리하여 블록 공중합체를 제조하고 실시예 3, 4에 따른 관능기의 도입에 따른 다른 조성을 갖는 블록 공중합체용액을 제조하여 온도에 따른 상전이 거동을 측정한 것이다.

[0034] 도 8은 실시예 4에 의하여 제조된 블록 공중합체 용액을 쥐의 피하에 주입하여, (A) *in vivo* 젤 형성과 형태를 확인한 사진이며, (B) 절단면을 SEM으로 관찰한 사진이고, (C) 시간 경과에 따른 생체 내에서 블록 공중합체가 생분해되고 남은 젤의 사진이다.

[0035]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[0036] 본 발명은 폴리에틸렌글리콜(PEG)로 구성된 친수성부와, 에스터 계열의 카프로락톤(CL) 세그먼트 및 겔사슬에 다양한 생체 작용 관능기가 결합된 락타이드(BMDD) 세그먼트로 이루어진 소수성부를 포함하는 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체에 관한 것이다. 본 발명의 블록 공중합체는 겔사슬로서 다양한 생체 작용 관능기가 도입되어 있음으로써 온도감응성 조절이 가능하며, 약물전달체, 조직공학용 지지체, 또는 유착방지제로 응용이 가능하다.

[0037] 이와 같은 본 발명을 더욱 상세하게 설명하면 다음과 같다.

[0038] 본 발명은 생체 작용 관능기가 겔사슬에 도입된 온도감응성

폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 폴리에틸렌글리콜로 구성된 친수성부와, 카프로락톤(CL) 세그먼트와 겔사슬에 생체 작용 관능기를 가지는 새로운 락타이드 세그먼트(BMDD)가 동시에 함유된 생분해성 폴리에스터계 소수성부로 구성되는 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체에 관한 것이다.

- [0039] 본 발명에 따른 상기 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체의 중합 개시제로 사용한 폴리에틸렌글리콜(PEG)은 약물 전달 분야 및 조직공학에서 많은 장점을 가지고 있어 약물 전달체로서 약물을 쉽게 포집, 방출할 수 있으며 물과 유기 용매에 높은 용해도를 가지며, 비독성이고 면역 작용에 거부 반응이 없어 뛰어난 생체적합성을 나타내며 인체 내 사용에 있어서 미국 식품 의약 안전청에서 사용이 승인된 재료로서 제약 제제 산업에서 사용되고 있다. 또한, PEG는 친수성 고분자들 중에서 단백질 흡착 억제 효과가 가장 크고 혈액 접촉 물질의 생체적합성을 향상시키기 때문에 생체 재료로서 많은 응용이 이루어지고 있다.
- [0040] 또한, 에스터계열의 생분해성 고분자는 분자량과 화학적 구성 성분을 조절함으로써 분해기간을 조절할 수 있는 장점을 가지고 있다. 본 발명에 있어 기본 모델이 된 폴리에틸렌글리콜(PEG)과 폴리카프로락톤(PCL)-co-폴리락타이드(PLLA) 블록 공중합체는 이미 졸-겔 상전이 특성을 보이는 온도감응성 공중합체로서 조직공학과 약물전달 분야에 생체 재료로 응용되고 있다. 상기의 공중합체는 락타이드를 함유하여 결정성을 낮추고 생분해 기간을 조절하였다. 본 발명에서는 생체 작용 관능기를 가지는 새로운 락타이드 단량체를 제조하고 중합하여 겔사슬에 다양한 관능기를 도입함으로써 생분해 기간과 온도감응성 거동을 조절할 수 있는 것을 특징으로 한다.
- [0041] 본 발명에서 상기 공중합체의 소수성부를 구성하는 카프로락톤 세그먼트와 겔사슬에 생체 작용 관능기를 가지는 락타이드 세그먼트의 몰 비율(x/y)의 경우 0.01/99.99 내지 99.99/0.01 범위로 사용 가능하며, 보다 바람직하게는 50/50 내지 99/1 범위로 사용하는 것이 좋고, 가장 바람직하게는 70/30 내지 99/1 범위에 있도록 하는 것이 온도감응성이 신속하기 때문에 좋다.
- [0042] 본 발명에서 폴리에틸렌글리콜은 350 내지 2,000 g/mole의 분자량, 바람직하게는 350 내지 1,500 g/mole의 분자량을 갖는 것을 사용하는 것이 좋다.
- [0043] 본 발명에 따른 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체는 분자량이 2,000 내지 6,000 g/mole 범위, 보다 바람직하게는 2,000 내지 5,000 g/mole 범위인 것이 좋다. 블록 공중합체의 분자량이 2,000 g/mole 미만일 경우에는 본 발명의 사용 목적인 인체 온도 범위에서 졸-겔 상전이가 거동이 일어나지 않고 계속 졸 상태로 유지가 되는 문제가 있고, 분자량이 6,000 g/mole을 초과하는 경우에는 분자량이 커서 생분해가 일어나는데 있어 장기간이

소요되는 문제가 있기 때문에 상기 범위를 유지하는 것이 바람직하다.

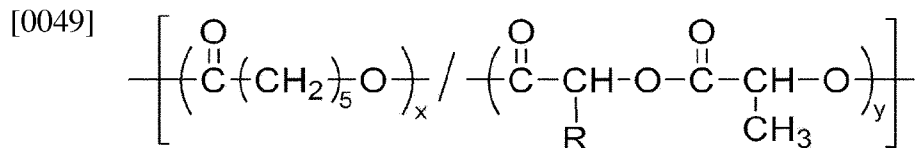
[0044] 또한 본 발명에 따른 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체는 상온에서는 흐름 특성을 갖는 졸 상(sol phase)이나 20 내지 60 °C에서는 젤 상(gel phase)이며, 임계 온도 이상에서는 다시 흐름 특성을 보이는 새로운 졸-젤 상전이 거동을 나타낸다.

[0045] 본 발명은 또한 상기 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체의 결사슬에 다양한 관능기가 도입된 공중합체를 제공한다. 관능기를 도입함으로써 온도감응성 거동을 조절 할 수 있으며, 약물전달체로 사용할 경우 온도 변화에 의해 쉽게 약물이거나 생물학적 활성 성분을 함유할 수 있어서 주사제형의 약물전달체로서 응용이 가능하다는 장점이 있다.

[0046] 구체적으로, 본 발명은 폴리에틸렌글리콜로 구성된 친수성부 및 하기 화학식 1로 표시되는 소수성부를 포함하며, 소수성부의 카프로락톤 세그먼트와 락타이드 세그먼트는 각각 랜덤하게 공중합된 것을 특징으로 하는 관능기가 도입된 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체를 제공한다.

[0047] 즉, 다음 화학식 1로 표시되며 각 세그먼트가 랜덤하게 불규칙적으로 소수성부를 이루며, 결사슬에 다양한 관능기가 도입 가능하다.

[0048] [화학식 1]



[0050] 상기 화학식 1에서, x 및 y는 카프로락톤 세그먼트와 생체 작용기(R)가 도입된 락타이드 세그먼트의 몰 비를 나타내는 것으로, x/y는 0.01/99.99 내지 99.99/0.01이고; R은 -CH₂O-R₁-C₆H₅, -CH₂-R₁-OH, -CH₂O-R₁-COOH, -CH₂O-R₁-NH₂, -CH₂O-R₁-NH-R₂, -CH₂O-R₁-NH-R₁-NH₂, -CH₂O-R₁-NH-peptide, Arg-Gly-Asp, Gly-Pro-Glu, Arg-Gly-Asp-Ser, Gly-Gly-Ala, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser, Gly-Arg-Gly-Asp-Thr-Pro, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro, 아민구조가 함유된 단백질군, 또는 분자량 350 내지 2,000 g/mole의 폴리아민이고, 이때, R₁은 카보닐을 포함 또는 포함하지 않는 (C₁-C₂₀)알킬렌기, 카보닐을 포함 또는 포함하지 않는 (C₂-C₂₀)알케닐렌기, 또는 카보닐을 포함 또는 포함하지 않는 (C₂-C₂₀)알키닐렌기이고, R₂는 카보닐을 포함 또는 포함하지 않는 (C₁-C₂₀)알킬기, 카보닐을 포함 또는 포함하지 않는 (C₂-C₂₀)알케닐기, 또는 카보닐기를 포함 또는 포함하지 않는 (C₂-C₂₀)알키닐기이다.

[0051] 상기 x는 보다 바람직하게 x 및 y는 카프로락톤 세그먼트와 생체 작용기(R)가 도입된 락타이드 세그먼트의 몰 비를 나타내는 것으로, x/y는 70/30 내지 99/1이고, 상기 R은 보다 바람직하게 -CH₂O-CH₂-C₆H₅, -CH₂-OH, -CH₂O-CO-(CH₂)₃-COOH, -CH₂O-(CH₂)₃-COOH, -CH₂O-CH₂-CH(CH₃)-NH₂, -CH₂O-CH₂-CO-NH-CH₂-NH₂, -CH₂O-(CH₂)₃-CO-NH-peptide 또는 -CH₂O-CO-(CH₂)₃-NH-peptide를

사용하는 것이 좋다. 이때 상기 펩타이드(peptide)는 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 것이 바람직하며, 보다 바람직하게는 1 내지 10 개의 아미노산으로 이루어진 것을 사용하는 것이 생체 작용성이 좋다. 상기 펩타이드(peptide)로 Arg-Gly-Asp, Gly-Pro-Glu, Arg-Gly-Asp-Ser, Gly-Gly-Ala, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser, Gly-Arg-Gly-Asp-Thr-Pro 또는 Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro를 사용하는 것이 생체작용 친화력이 좋기 때문에 보다 바람직하다.

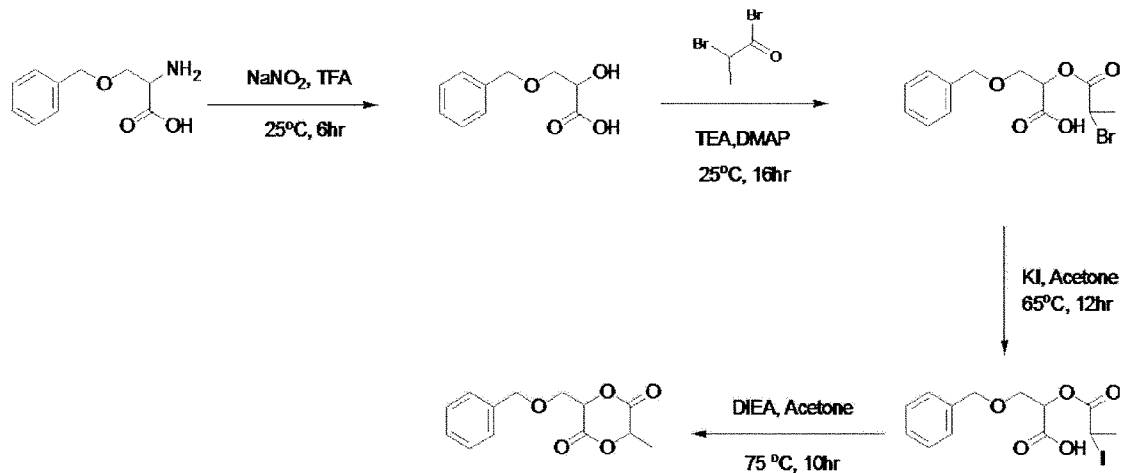
[0052] 또한 상기 R의 경우 아민기(-NH₂)를 분자쇄 말단에 포함하는 것이 기타 생체작용기 도입에 유리하기 때문에 바람직하다.

[0053]

[0054] 본 발명은 상기 공중합체 제조에 사용되는 벤질 에테르기를 가지는 락타이드 단량체의 제조방법을 포함한다. 벤질 에테르기를 가지는 락타이드 단량체는 하기의 반응식 1을 통해 제조될 수 있다.

[0055] [반응식 1]

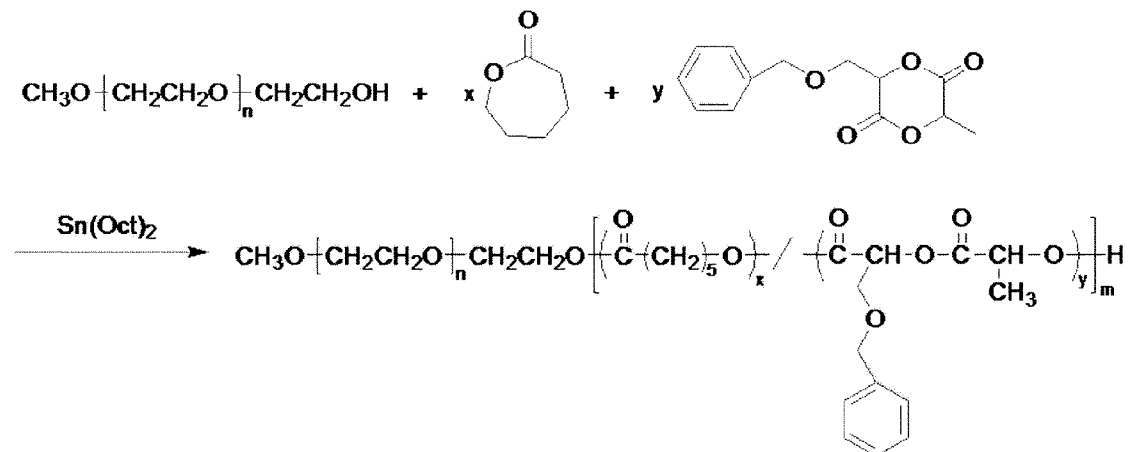
[0056]



[0057] 본 발명에 따른 생체적합성 및 생분해성의 다양한 관능기를 가지는 온도감응성 조절이 가능한 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체 합성의 대표적인 예를 하기 반응식 2에 나타내었다.

[0058] [반응식 2]

[0059]



[0060] 상기 반응식 2에서, n은 친수성부를 구성하는 폴리에틸렌글리콜의 반복 단위를

나타내는 정수이고, x 및 y는 각각 소수성 폴리에스터부를 구성하는 각 세그먼트의 몰 비를 나타낸다.

- [0061] 본 발명은 저분자량($M_n = 350$ 내지 $2,000$ g/mole)의 폴리에틸렌글리콜을 친수성부로하여 에스터계열의 카프로락톤(CL)과 결사슬에 벤질 에테르기를 가지는 락타이드(BMDD)를 함께 개환 공중합하여 합성한다. 합성 방법은 폴리에틸렌글리콜을 공비 증류를 실시하여 건조시킨 후 에스터계의 카프로락톤(CL)과 결사슬에 벤질 에테르기를 가지는 락타이드(BMDD) 단량체를 첨가하고, 반응 용매로 톨루엔을 넣고 단량체의 활성화제로서 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 촉매를 사용하여 반응 온도 100 내지 130°C 범위에서 중합을 실시한다. 이를 통해 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체를 제조할 수 있다.
- [0062] 또한 상기 생성된 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체에서 벤질 에테르기를 환원시키는 단계를 추가로 거치는 경우 수산화기가 도입된 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체를 제조할 수 있다.
- [0063] 또한 상기 수산화기가 도입된 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체에 예를 들어, 숙신산 무수물(succinic anhydride), 글루탐산 무수물(glutaric anhydride), 메틸숙신산 무수물(methylsuccinic anhydride), 2,2-디메틸숙신산 무수물(2,2-dimethylsuccinic anhydride) 및 3,3-테트라메틸렌글루탐산 무수물(3,3-Tetramethyleneglutaric anhydride)로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 화합물을 반응시키는 단계를 추가로 거치는 경우 카복실기가 도입된 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체를 제조할 수 있고, Arg-Gly-Asp, Gly-Pro-Glu, Arg-Gly-Asp-Ser, Gly-Gly-Ala, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser, Gly-Arg-Gly-Asp-Thr-Pro 및 Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 반응시키는 단계를 거치는 경우 펩타이드가 도입된 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체를 제조할 수 있으며, 또한 다양한 아민구조가 함유된 단백질군을 반응시키는 경우 단백질이 도입된 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체를 제조할 수 있고, 또한 저급 아민, 분자량 350 내지 $2,000$ g/mole의 폴리아민을 반응시키는 단계를 거치는 경우 폴리아민이 도입된 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체를 제조할 수 있다. 상기와 같은 방법으로 여러 관능기를 도입할 수 있으나, 상기 예에 한정되는 것은 아니다. 상기 반응은 둘 이상을 조합하여 수행할 수 있다.
- [0064] 소수성부를 구성하는 각 세그먼트의 몰 비 및 생체 작용 관능기를 다양하게 변화시키면서 제조될 수 있는, 본 발명에 따른 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체를 정리하여 나타내면 하기 표 1과 같다.

[0065]

[Table 1]

polymer	[CL] / [fLA] molar ratio in feed	[CL] / [fLA] molar ratio in polymer ^a	M_n calcd ^a	Yield(%) ^b	M_w/M_n ^c
MC ₉₇ L ₃ -OBn			2390/150	87 ^{b1}	1.28
MC ₉₇ L ₃ -OH	97 / 3	97.2 / 2.8	2390/110	92 ^{b2}	1.30
MC ₉₇ L ₃ -COOH			2390/110-390	68 ^{b3}	1.30
MC ₉₅ L ₅ -OBn			2340/230	89 ^{b1}	1.31
MC ₉₅ L ₅ -OH	95 / 5	95.7 / 4.3	2340/170	92 ^{b2}	1.30
MC ₉₅ L ₅ -COOH			2340/170-530	70 ^{b3}	1.31
MC ₉₃ L ₇ -OBn			2100/320	85 ^{b1}	1.36
MC ₉₃ L ₇ -OH	93 / 7	93.5 / 6.5	2100/210	82 ^{b2}	1.36
MC ₉₃ L ₇ -COOH			2100/210-690	69 ^{b3}	1.37
MC ₉₀ L ₁₀ -OBn			2030/440	86 ^{b1}	1.34
MC ₉₀ L ₁₀ -OH	90 / 10	91.0 / 9.0	2030/280	87 ^{b2}	1.34
MC ₉₀ L ₁₀ -COOH			2030/280-740	66 ^{b3}	1.36
MC ₈₇ L ₁₃ -OBn			2080/630	87 ^{b1}	1.34
MC ₈₇ L ₁₃ -OH	87 / 13	87.9 / 12.1	2080/400	83 ^{b2}	1.35
MC ₈₇ L ₁₃ -COOH			2080/400-820	70 ^{b3}	1.35
MC ₈₅ L ₁₅ -OBn			1830/670	82 ^{b1}	1.36
MC ₈₅ L ₁₅ -OH	85 / 15	85.6 / 14.4	1830/430	86 ^{b2}	1.36
MC ₈₅ L ₁₅ -COOH			1830/430-880	68 ^{b3}	1.38

^a Determined by ¹H NMR.^{b1} *n*-Hexane : Ethyl ether (4:1) insoluble part.^{b2} Celite filter.^{b3} *n*-Hexane : Ethyl ether (1:1) insoluble part.^c Measured by gel permeation chromatography (based on standard polystyrene).

- [0066] 본 발명에 따른 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체의 수용액상은 실온에서는 흐름 특성을 갖는 졸(sol) 상태를 유지하고, 일정 온도 범위(20 내지 60 °C)에 걸쳐 젤(gel)을 형성하며, 도입된 관능기의 소수성에 따라 상전이 거동을 조절할 수 있는 재료를 제조하여 점도 측정기를 이용하여 온도감응성 거동을 측정하였고, 신체 온도 부근에서의 젤 형성을 확인하기 위해 쥐에 주입하여 젤의 형성 및 보전 특성을 확인하였다.
- [0067] 각각의 블록 중합체에 대한 온도감응성(Sol-to-gel phase transition), 온도감응이 시작되는 온도(Onset temperature), 37°C에서의 최대 점도(maximum viscosity)를

확인하여, 하기 표 2에 정리하여 나타내었다.

[0068] [Table 2]

Polymer	Sol-to-gel phase-transition	Onset temperature (°C)	Maximum viscosity (cP)
MC ₉₇ L ₃ -OBn	O	42	17.5 × 10 ⁴
MC ₉₇ L ₃ -OH	O	40	19.4 × 10 ⁴
MC ₉₇ L ₃ -COOH	O	36	25.0 × 10 ⁴
MC ₉₅ L ₅ -OBn	O	43	8.8 × 10 ⁴
MC ₉₅ L ₅ -OH	O	38	12.5 × 10 ⁴
MC ₉₅ L ₅ -COOH	O	34	15.6 × 10 ⁴
MC ₉₃ L ₇ -OBn	X	-	-
MC ₉₃ L ₇ -OH	O	35	5.0 × 10 ⁴
MC ₉₃ L ₇ -COOH	O	30	6.3 × 10 ⁴
MC ₉₀ L ₁₀ -OBn	X	-	-
MC ₉₀ L ₁₀ -OH	O	32	5.0 × 10 ⁴
MC ₉₀ L ₁₀ -COOH	O	25	5.6 × 10 ⁴
MC ₈₇ L ₁₃ -OBn	X	-	-
MC ₈₇ L ₁₃ -OH	X	-	-
MC ₈₇ L ₁₃ -COOH	O	25	4.4 × 10 ⁴
MC ₈₅ L ₁₅ -OBn	X	-	-
MC ₈₅ L ₁₅ -OH	X	-	-
MC ₈₅ L ₁₅ -COOH	X	-	-

[0069] 본 발명에 따른 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체는 폴리에틸렌글리콜(PEG)과 폴리카프로락톤(PCL)-co-폴리락타이드(PLLA) 블록 공중합체의 장점인 점도 및 생분해 기간의 조절이 가능할 뿐만 아니라 겔사슬에 도입된 생체 작용 관능기의 소수성에 따라 온도감응성 거동을 조절할 수 있고 조직공학 및 약물전달시스템에 다양한 응용이 가능하다. 그리고, 본 발명에 따른 생체 작용 관능기가 겔사슬에 도입된 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체의 수용액은 소수성부의 조성과 수산화기, 아민기, 카복실기 등 다양한 관능기의 도입에 따라 다양한 온도 범위에서 졸-겔 상전이 거동을 보이기 때문에 생체 재료로서 인체에 적용 시 생체 온도에서의 젤화되는 특성뿐만 아니라 생체 온도보다 다소 높거나 낮은 온도에서 젤화를 목적으로 하는

용도에도 적용될 수 있으며, 생분해 기간을 조절할 수 있다.

[0070] 또한, 온도감응성 블록 공중합체를 주사제형의 약물전달체나 조직공학용 지지체로 응용하기 위해서는 낮은 점도와 빠른 젤 형성 특성 및 신체 외부로 쉽게 배출되기 위한 낮은 분자량을 가지고 있어야 한다. 본 발명에 따른 공중합체는 카프로락톤과 결사슬에 다양한 생체 작용 관능기를 가지는 락타이드를 일정한 비율로 함유하고 있고, 도입된 관능기의 소수성에 따른 온도감응성 거동 조절이 가능하며, 예상 값에 근접하는 분자량을 얻을 수 있다. 또한 본 발명에 따른 공중합체는 생체적합성 및 온도감응성의 하이드로 젤의 요건 중 하나인 낮은 점도와 낮은 분자량을 유지할 수 있어, 과립 및 하이드로젤 등의 약물전달체로 제조할 경우 관능기와 약물간의 상호작용을 유발하여 약물의 안정적인 담지 및 서방성을 구현할 수 있다. 또한 본 발명에 따른 공중합체는 펩타이드를 도입하여 조직공학용 지지체로 사용할 경우 세포와의 부착력 및 친화도 또한 증가시킬 수 있다. 또한, 외과 수술 후 주사제 형태로 수술부위에 이식되어 조직간의 유착을 일정시간 방지하므로 유착방지제로 구현될 수 있다.

[0071] 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 하기의 실시예에서 상세히 설명하지만, 본 발명의 보호범위가 하기 실시예에만 한정되는 것은 아니다.

[0072]

[0073] 실시예 1 : 결사슬에 벤질 에테르기가 도입된 락타이드 단량체의 제조[BMDD]

[0074] (S)-2-아미노-3-벤질록시프로피오닉엑시드 ((S)-2-Amino-3-benzyloxypropionic acid) 20 g(102.5 mmol)을 0.7 M 트리플루오르아세트산(TFA) 수용액 200 ml에 녹인 후 질산나트륨(NaNO_2) 10.6 g(153.7 mmol)를 증류수 100 ml에 녹인 후 적가 깔때기(dropping funnel)를 이용하여 상온에서 3시간 동안 적가하며 교반하고, 4 시간을 더 교반하여 준다. 다음 분별 깔때기(separate funnel)를 이용하여 에틸아세테이트(EA)와 과포화 염화나트륨 수용액(brine)을 이용하여 세척하고, 황산마그네슘(MgSO_4)를 이용하여 수분을 제거한 후 회전증발기를 이용하여 용매를 제거하고 감압 하에서 건조하였다. 제조된 화합물은 $^1\text{H-NMR}$ 을 이용하여 특정 피크를 확인하였다.

[0075] 상기에서 제조한 화합물 3-벤질록시-2-하이드록시프로피오닉엑시드 (3-Benzyloxy-2-hydroxypropionic Acid) 16 g(81.5 mmol)을 고순도 질소 하에 미리 정제된 메틸렌클로라이드(MC) 190 ml에 녹인 후 트리에틸아민(Triethyl amine) 8.25 g(81.5 mmol)을 넣고 2-브로모프로피오닐브로마이드(2-bromo propionyl bromide) 17.6 g(81.5 mmol)와 4-다이메틸아미노피리딘(DMAP) 1 g(8.15 mmol) 을 메틸렌클로라이드(MC) 95 ml에 녹인 용액을 각각 적가 깔때기를 이용하여 상온에서 16 시간 동안 교반하여 준다. 반응 후 생성된 염을 제거하기 위해 에테르 500 ml에 침전하고 필터하여 제거하고 회전증발기를 이용하여 용매를 제거하고 감압 하에서 건조하였다. 제조된 화합물은 $^1\text{H-NMR}$ 을 이용하여 특정 피크를 확인하였다.

[0076] 상기에서 제조된 화합물

3-벤질록시-2-(2-브로모프로파노일록시)프로파노익엑시드(3-(Benzyloxy)-2-(2-bromopropanoyloxy)propanoicAcid) 24 g(72.5 mmol)을 아세톤 300 ml에 녹인 후 과량의 요오드화칼륨(KI) 120 g(725 mmol)을 넣어 65 °C에서 12 시간 동안 반응하였다. 반응 완료 후에는 검붉은 색의 오일을 얻을 수 있으며 분별 깔때기를 이용하여 에틸아세테이트(EA)와 2 M 티오황산나트륨($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 수용액을 이용하여 세척하여 주고 황산마그네슘(MgSO_4)를 이용하여 수분을 제거한 후 회전증발기를 이용하여 용매를 제거하고 감압 하에서 건조하였다. 제조된 화합물은 $^1\text{H-NMR}$ 을 이용하여 특정 피크를 확인하였다.

[0077] 상기에서 제조된 화합물

3-(벤질록시메틸)-6-메틸-1,4-다이옥산-2,5-다이온(3-(Benzyloxymethyl)-6-methyl-1,4-dioxane-2,5-dione) 5.12 g(11.9 mmol)을 고순도 질소 하에 메틸렌클로라이드(MC) 100 ml에 녹인 후 *N,N*-다이이소프로필에틸아민(DIEA) 4.6 ml(27.7 mmol)을 아세톤 1000 ml에 녹여 적가 깔때기를 이용하여 75 °C에서 8 시간 동안 적가하며 반응하여 주고 2 시간을 더 교반하여 준다. 반응 후 회전증발기를 이용하여 용매를 제거하고 셀라이트를 이용하여 필터하여 에테르 100 ml을 넣어 염을 침전하여 제거한다. 제조한 화합물은 이동상을 헥산:에틸아세테이트 (v/v) 3:1으로 하여 컬럼하여 올리고머를 제거한다. 이성질체를 분리하기 위해 이동상을 헥산:에틸아세테이트 80:20으로 하여 컬럼한다. ($R_f=0.25$) 분리한 화합물은 에테르로 재결정 하여 흰색의 결정성 고체를 얻는다. 제조된 단량체인 3-(벤질록시메틸)-6-메틸-1,4-다이옥산-2,5-다이온(3-(Benzyloxymethyl)-6-methyl-1,4-dioxane-2,5-dione) (BMDD) $^1\text{H-NMR}$ 을 이용하여 특정 피크를 확인하였다[도 1].

[0078]

[0079] 실시예 2 : 메톡시폴리에틸렌글리콜-(폴리카프로락톤-co- 결사슬에 벤질 에테르기가 도입된 폴릴락타이드) 블록 공중합체의 제조[MPEG-PCL/PBMDD]

[0080] 분자량 3150 g/mole의 MPEG-PCL/PBMDD 블록 공중합체를 합성하기 위하여 메톡시폴리에틸렌글리콜(MPEG) 1.51 g(2.01 mmol) 및 톨루엔 80 ml 을 잘 건조된 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 넣고 된 스타 트랩을 사용하여 3시간 동안 130 °C에서 공비 증류를 실시하였다. 톨루엔을 50 ml 남기고 모두 제거한 후 실온으로 냉각시킨 후 미리 정제된 카프로락톤(CL) 4.34 g(38 mmol)과 벤질에테르락타이드(BMDD) 0.5 g(2 mmol)를 넣은 다음 중합 촉매로서 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 를 3 ml 투여하여 130 °C에서 24 시간 동안 반응하여 주었다. 모든 과정은 고순도 질소 하에서 실시하였다. 반응 후 미 반응 단량체나 개시제를 제거하기 위하여 800 ml의 헥산과 200 ml의 에테르에 반응물을 서서히 떨어뜨리면서 침전시켜 주었다. 침전물은 메틸렌클로라이드(MC)에 녹여 기름종이로 거른 후 회전 증발기를 이용하여 용매를 제거하고 감압 하에서 건조하였다. 상기에서 제조된

공중합체의 구성성분의 몰 비에 대한 분자량은 $^1\text{H-NMR}$ 을 이용하여 측정한 결과, 이론적인 예상 값과 유사한 분자량 3300 g/mole을 얻을 수 있었고, 다분산도의 측정을 위해 GPC를 이용하여 확인한 결과 1.31의 좁은 다분산도를 가짐을 확인 하였다[도 2].

[0081]

[0082] 실시예 3 : 메톡시폴리에틸렌글리콜-(폴리카프로락톤-**co**-결사슬에 벤질 에테르기가 도입된 폴리락타이드) 블록 공중합체의 수산화기의 도입[MPEG-PCL/PBMDD-OH]

[0083] MPEG-PCL/PBMDD 블록 공중합체 1 g과 팔라듐카본(Pd/C) 500 mg을 무수급의 테트라하이드로퓨란(anhydrous THF) 100 ml에 넣어 실린지 니들을 이용하여 수소 버블을 가해주며 상온에서 12시간 동안 교반하며 반응하여 주었다. 반응 후 셀라이트를 이용하여 필터하고 회전증발기를 이용하여 용매를 제거하고 감압 하에서 건조 하였다. 공중합체의 수산화기의 도입은 $^1\text{H-NMR}$ 을 이용하여 7.3 ppm에서 나타나는 벤질기의 특정 피크가 없어짐을 확인하였고, 결사슬에 수산화기가 도입됨을 확인하였다[도 3].

[0084]

[0085] 실시예 4 : 메톡시폴리에틸렌글리콜-(폴리카프로락톤-**co**-결사슬에 수산화기가 도입된 폴리락타이드) 블록 공중합체의 결사슬에 카복실기의 도입[MPEG-PCL/PBMDD-COOH]

[0086] MPEG-PCL/PBMDD-OH 블록 공중합체 1 g 및 톨루엔 80 ml을 잘 건조된 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 넣고 딥 스탭 트랩을 사용하여 3시간 동안 130 °C에서 공비 증류를 실시하였다. 증류 후 30 ml의 톨루엔을 남기고 모두 제거한 실온으로 냉각시켰다. 글루타릭안하이드라이드(GA) 0.52 g을 넣은 다음 중합 촉매로서 아세트산 0.6 ml을 투여하여 100 °C에서 24시간 동안 반응하여 주었다. 모든 과정은 고순도 질소 하에서 실시하였다. 반응 후 미반응 단량체나 개시제를 제거하기 위하여 800 ml의 헥산과 200 ml의 에테르에 반응물을 서서히 떨어뜨리면서 침전시켜 주었다. 침전물은 메틸렌클로라이드(MC)에 녹여 거름종이로 거른 후 회전 증발기를 통하여 용매를 제거하고 감압 하에서 건조시켰다. 상기에서 제조된 중합체는 $^1\text{H-NMR}$ 을 이용하여 분자량을 측정하고 도입된 카복실기의 특정 피크를 확인 하였다[도 4].

[0087]

[0088] 실시예 5 : 메톡시폴리에틸렌글리콜-(폴리카프로락톤-**co**-결사슬에 수산화기가 도입된 폴리락타이드) 블록 공중합체의 결사슬에 아민기의 도입[MPEG-PCL/PBMDD-NH₂]

[0089] MPEG-PCL/PBMDD-OH 블록 공중합체 1 g 및 톨루엔 80 ml을 잘 건조된 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 넣고 딥 스탭 트랩을 사용하여 3시간 동안 130 °C에서 공비 증류를 실시하였다. 증류 후 30 ml의 톨루엔을 남기고 모두 제거한 후 실온으로 냉각시켰다. 2-메틸 아지리딘(2-methyl aziridine) 0.52 g을 넣은 다음

중합 촉매로서 아세트산 0.6 ml을 투여하여 50 °C에서 24 시간 동안 반응하여 주었다. 모든 과정은 고순도 질소 하에서 실시하였다. 반응 후 미 반응 단량체나 개시제를 제거하기 위하여 700 ml의 헥산과 300 ml의 에테르에 반응물을 서서히 떨어뜨리면서 침전시켜 주었다. 침전물은 메틸렌클로라이드(MC)에 녹여 거름종이로 거른 후 회전 증발기를 통하여 용매를 제거하고 감압 하에서 건조시켰다. 상기에서 제조된 중합체는 ¹H-NMR을 이용하여 분자량을 측정하고 도입된 아민기의 특정 피크를 확인 하였다[도 5].

[0090]

[0091] 실시예 6 : 메톡시폴리에틸렌글리콜-(폴리카프로락톤-co-결사슬에 카복실기가 도입된 폴리락타이드) 블록 공중합체의 결사슬에 펩타이드 도입[MPEG-PCL/PBMDD-RGD]

[0092] MPEG-PCL/PBMDD-COOH 블록 공중합체 1 g 에 NHS(*N*-Hydroxysuccinimide) 1 g, DCC(*N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide) 1.8 g, DMAP(4-Dimethylaminopyridine) 0.007 g을 무수급의 디메틸설폭사이드(anhydrous DMSO) 3 ml에 녹여 실온에서 24 시간 동안 반응하여 주었다. 모든 과정은 고순도 질소 하에서 실시하였다. 반응 후 과량의 에테르에 침전하고 초음파를 이용하여 메탄올로 세척한 후 용매를 제거하고 감압 하에서 건조시켰다. 제조된 중합체 0.1 g과 RGD(arg-gly-asp) 20 mg을 무수급의 디메틸설폭사이드(anhydrous DMSO) 5 ml에 녹이고 트리에틸아민(Triethylamine) 0.25 ml을 투여하여 상온에서 4 일 동안 반응하여 주었다. 반응 후 중합체는 100 ml의 헥산과 200 ml의 에테르에 침전하여 주고 셀룰로오스 막을 이용하여 2 일 동안 투석하고 동결 건조하였다[도 6].

[0093]

[0094] 실시예 7 : 메톡시폴리에틸렌글리콜-(폴리카프로락톤-co-결사슬에 관능기가 도입된 폴리락타이드) 블록 공중합체 줄-젤 상전이 거동 조절

[0095] 결사슬에 관능기가 도입된

메톡시폴리에틸렌글리콜-(폴리카프로락톤-co-폴리락타이드) 블록 공중합체의 온도에 따른 상전이 거동을 관찰하기 위하여 각각의 합성된 공중합체를 20 중량%의 농도로 증류수에 용해시킨 후 균일 분산된 고분자의 평형을 유지하기 위해 하루 동안 4 °C에서 냉장 보관하였다 제조된 고분자 용액을 점도 측정기를 이용하여 10 °C부터 60 °C의 범위로 2분당 1 °C씩 증가시키면서 스핀 속도는 0.2 rpm으로 고정하여 각각의 온도에서 줄-젤 상전이 거동을 측정하였다. 결사슬에 도입된 관능기의 소수성의 정도에 따라서 상전이 거동의 온도 범위가 조절 가능한 것을 확인 하였다[도 7].

[0096]

[0097] 실시예 8 : 메톡시폴리에틸렌글리콜-(폴리카프로락톤-co-관능기가 도입된 폴리락타이드) 블록 공중합체 *in vivo* 젤 형성 확인

[0098] 신체온도 부근에서의 줄-젤 상전이를 확인하기 위하여 카복실기가 도입된

메톡시폴리에틸렌글리콜-(폴리카프로락톤-co-폴리락타이드) 블록 공중합체 용액을 실온에서 졸 상태로 유지시킨 후 일회용 주사기를 사용하여 1 ml씩 쥐의 피하에 주입하였다. 24시간 후 주사부위를 절제하여 젤 형성을 확인하였다.

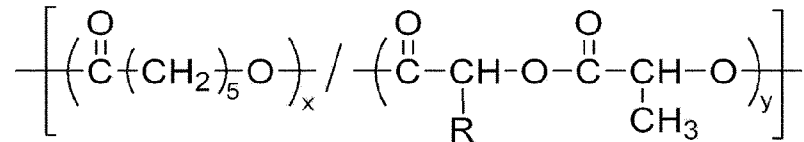
따라서, 카복실기가 도입된

메톡시폴리에틸렌글리콜-(폴리카프로락톤-co-폴리락타이드) 블록 공중합체 용액이 생체 내에서 빠르게 젤을 형성하고 시간에 따라 각 조성의 블록 공중합체가 생분해 거동을 보임을 확인할 수 있었다. 또한 단면을 SEM으로 관찰하여 다공을 가짐을 확인함으로써 약물 전달체 및 조직공학용 지지체로서의 가능성을 확인하였다[도 8].

청구범위

[청구항 1]

폴리에틸렌글리콜로 구성된 친수성부; 및
카프로락톤 세그먼트와 겔사슬에 생체 작용 관능기(R)가 도입된
락타이드 세그먼트가 함유된 하기 화학식 1의 폴리에스테르계
소수성부;
를 포함하는 것을 특징으로 하는 온도감응성
폴리에틸렌글리콜/폴리에스테르 블록 공중합체;
[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

x 및 y는 카프로락톤 세그먼트와 생체 작용기(R)가 도입된
락타이드 세그먼트의 몰 비를 나타내는 것으로, x/y는 0.01/99.99
내지 99.99/0.01이고,

R은 -CH₂O-R₁-C₆H₅, -CH₂-R₁-OH, -CH₂O-R₁-COOH, -CH₂O-R₁-NH₂,
-CH₂O-R₁-NH-R₂, -CH₂O-R₁-NH-R₁-NH₂, -CH₂O-R₁-NH-peptide,
Arg-Gly-Asp, Gly-Pro-Glu, Arg-Gly-Asp-Ser, Gly-Gly-Ala,
Gly-Arg-Gly-Asp-Ser, Gly-Arg-Gly-Asp-Thr-Pro,
Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro, 아민구조가 함유된 단백질군, 또는
분자량 350 내지 2,000 g/mole의 폴리아민이고,

이때, R₁은 카보닐을 포함 또는 포함하지 않는 (C₁-C₂₀)알킬렌기,
카보닐을 포함 또는 포함하지 않는 (C₂-C₂₀)알케닐렌기, 또는
카보닐을 포함 또는 포함하지 않는 (C₂-C₂₀)알킬닐렌기이고, R₂는
카보닐을 포함 또는 포함하지 않는 (C₁-C₂₀)알킬기, 카보닐을 포함
또는 포함하지 않는 (C₂-C₂₀)알케닐기, 또는 카보닐기를 포함 또는
포함하지 않는 (C₂-C₂₀)알킬닐기이다.

[청구항 2]

제 1 항에 있어서, 상기 카프로락톤 세그먼트와 관능기(R)가
도입된 락타이드 세그먼트의 몰 비율(x/y)이 70/30 내지 99/1인
것을 특징으로 하는 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스테르
블록 공중합체.

[청구항 3]

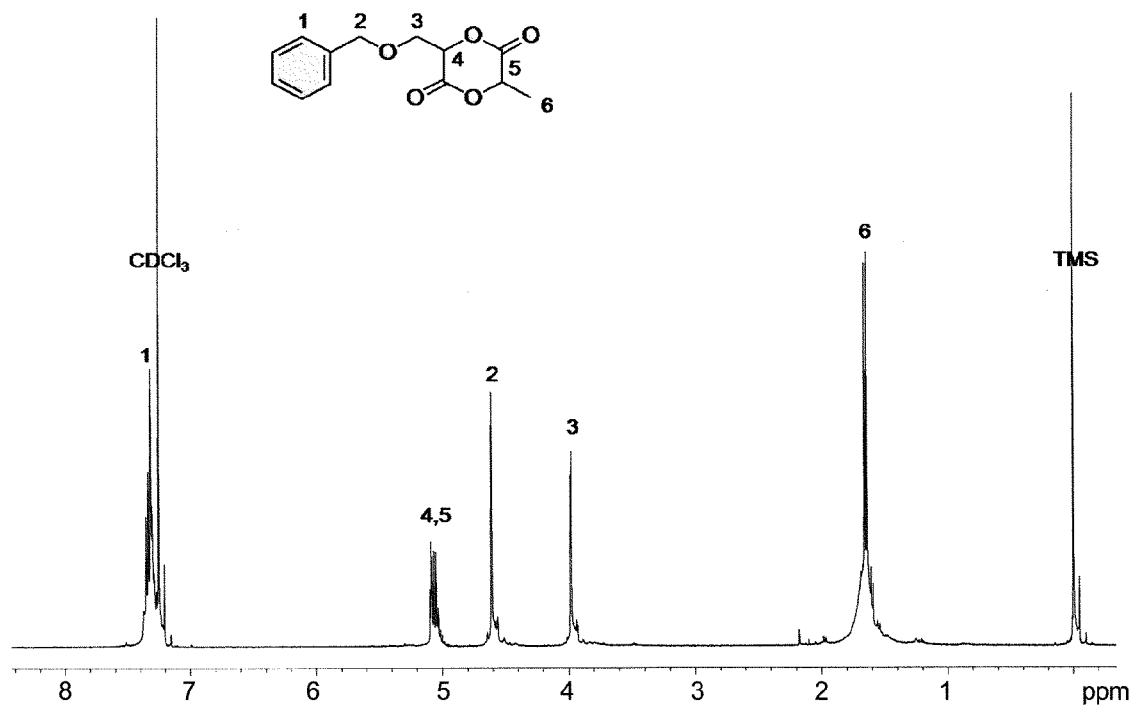
제 1 항에 있어서, 상기 폴리에틸렌글리콜은 분자량이 350 내지
2,000 g/mole인 것을 특징으로 하는 온도감응성
폴리에틸렌글리콜/폴리에스테르 블록 공중합체.

[청구항 4]

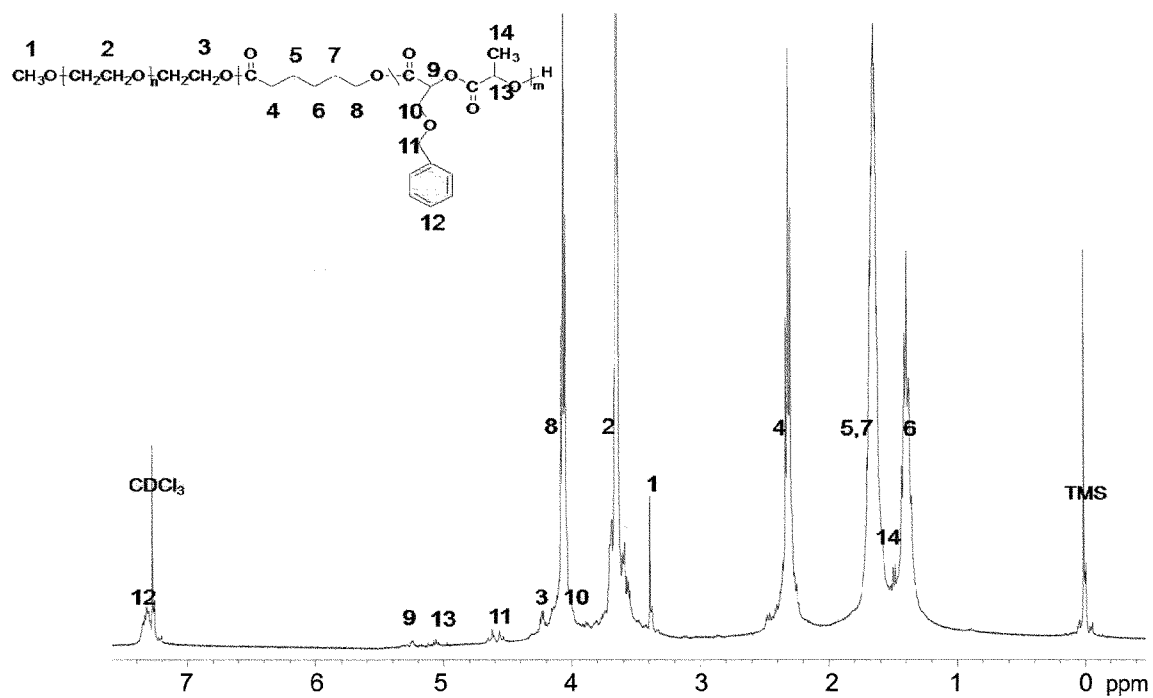
제 1 항에 있어서, 상기 공중합체의 분자량이 2,000 내지 6,000
g/mole인 것을 특징으로 하는 온도감응성

- 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서, 상온에서는 졸 상(sol phase)이나 20 내지 60 °C에서는 겔 상(gel phase)인 것을 특징으로 하는 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체.
- [청구항 6] 제 1 항에 있어서, 상기 R은 아민기를 분자쇄 말단에 포함하는 것을 특징으로 하는 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체.
- [청구항 7] 청구항 제1항 내지 제6항 중에서 선택된 어느 한 항의 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체를 포함하는 약물전달체.
- [청구항 8] 청구항 제1항 내지 제6항 중에서 선택된 어느 한 항의 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체를 포함하는 조직공학용 지지체.
- [청구항 9] 청구항 제1항 내지 제6항 중에서 선택된 어느 한 항의 온도감응성 폴리에틸렌글리콜/폴리에스터 블록 공중합체를 포함하는 유착방지제.

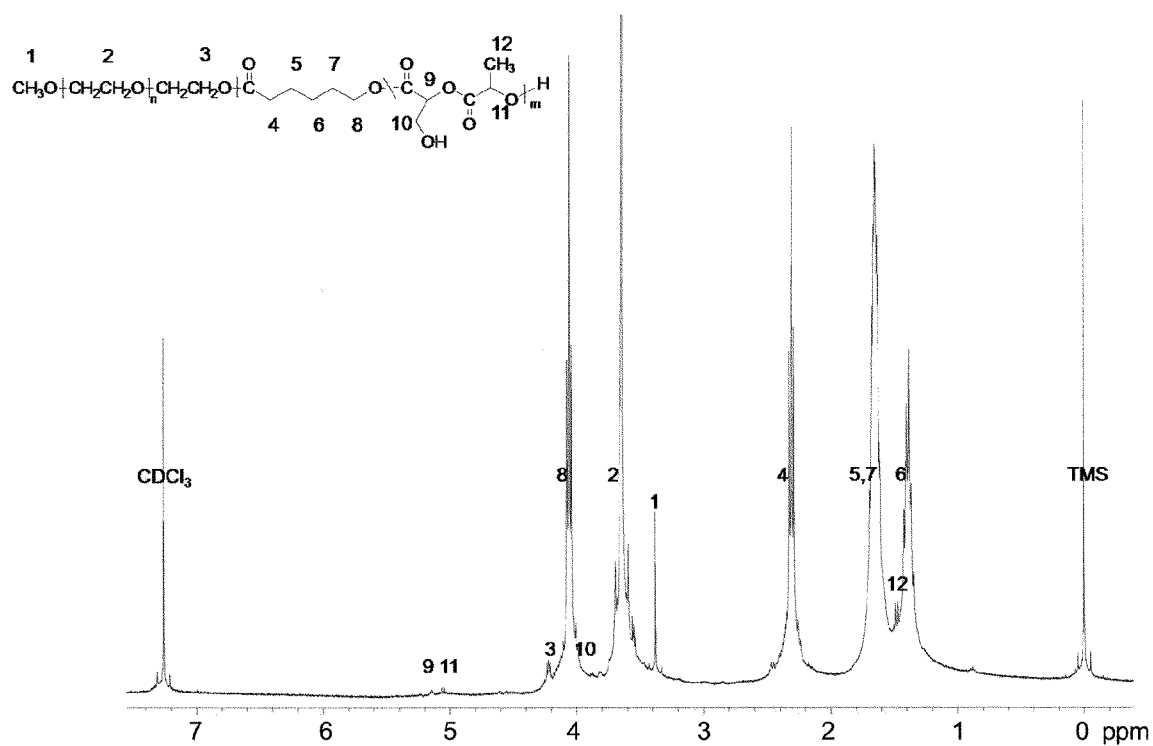
[Fig. 1]



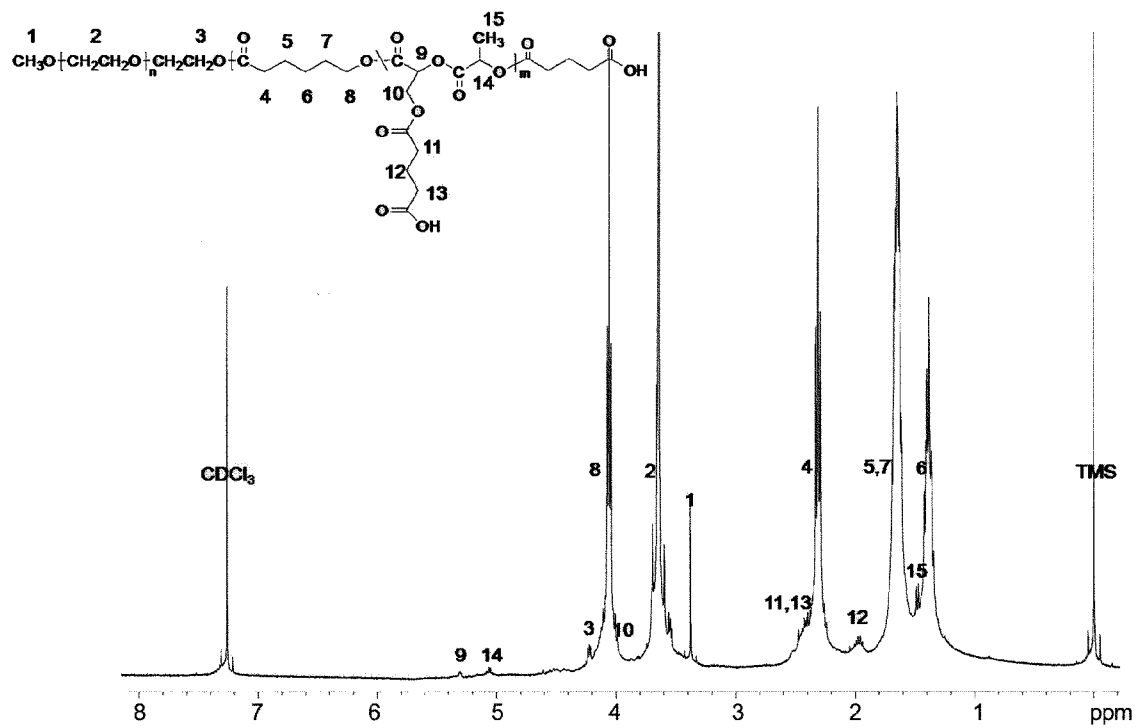
[Fig. 2]



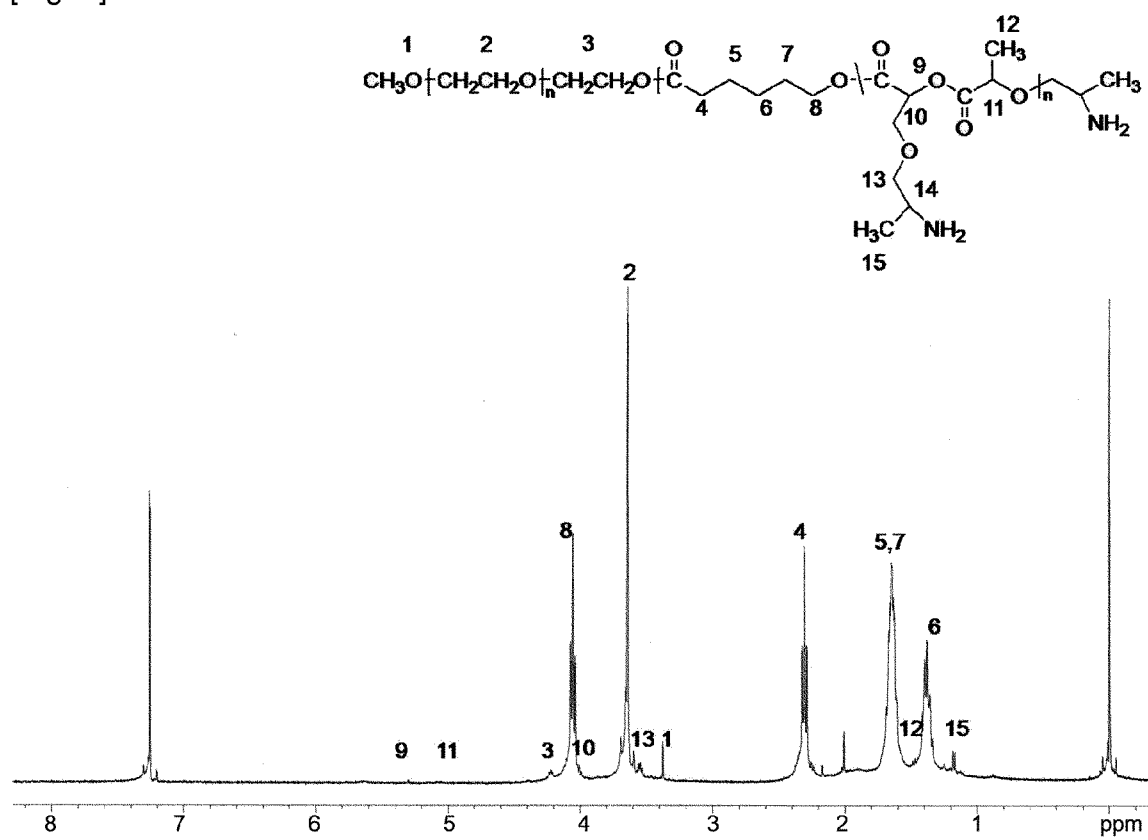
[Fig. 3]



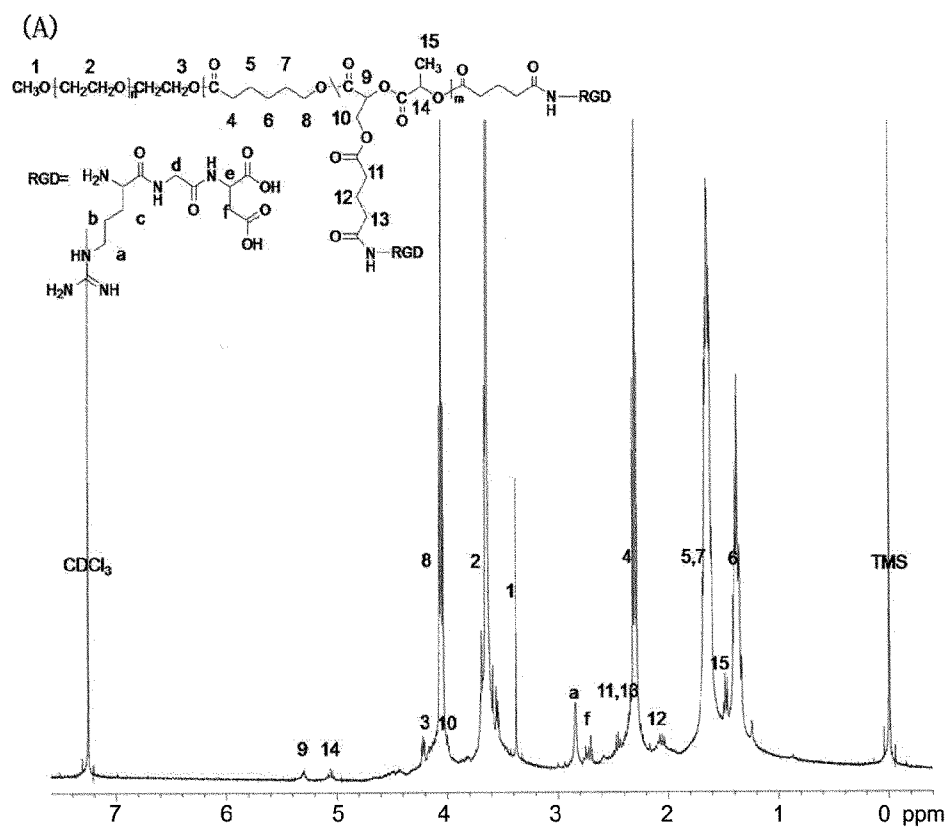
[Fig. 4]



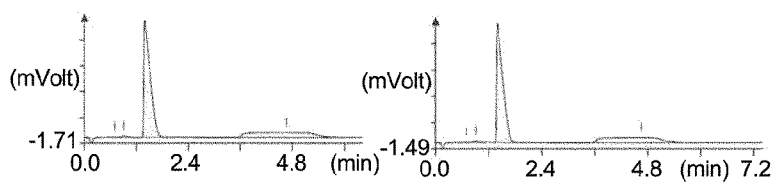
[Fig. 5]



[Fig. 6]



(B)

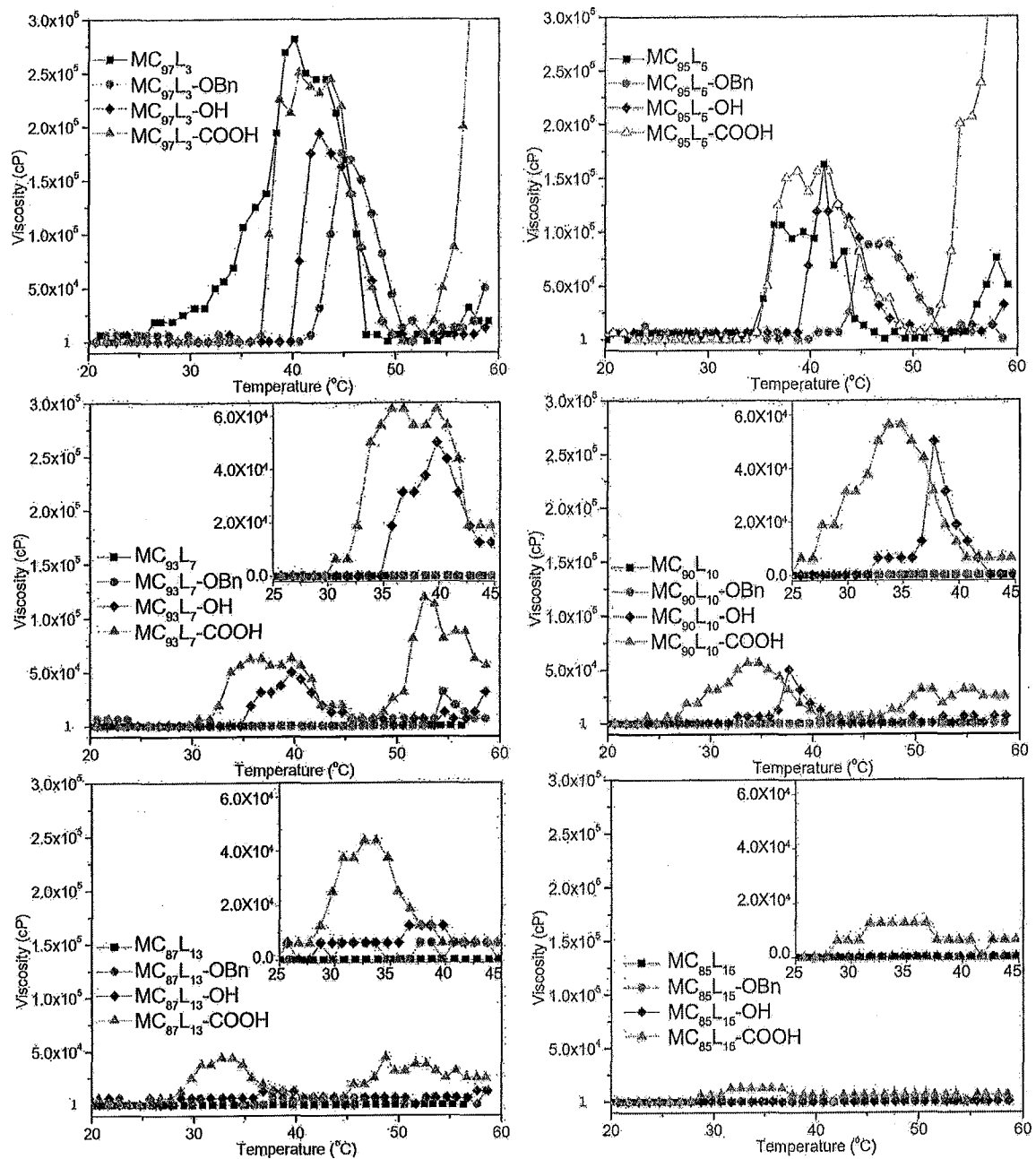


Element Name	
Nitrogen	1.3552
Carbon	58.1962
Hydrogen	8.3772
Sulphur	0.
Totals	67.9286

Element Name	
Nitrogen	1.0698
Carbon	58.2530
Hydrogen	8.4150
Sulphur	0.
Totals	67.7377

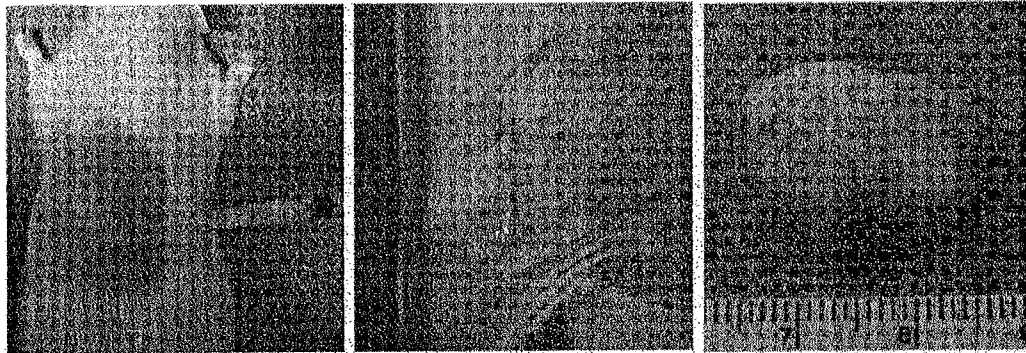
	Carbon (mol%)	Hydrogen (mol%)	Nitrogen (mol%)	N/C
실시예 5	58.22	8.40	1.21	0.021

[Fig. 7]

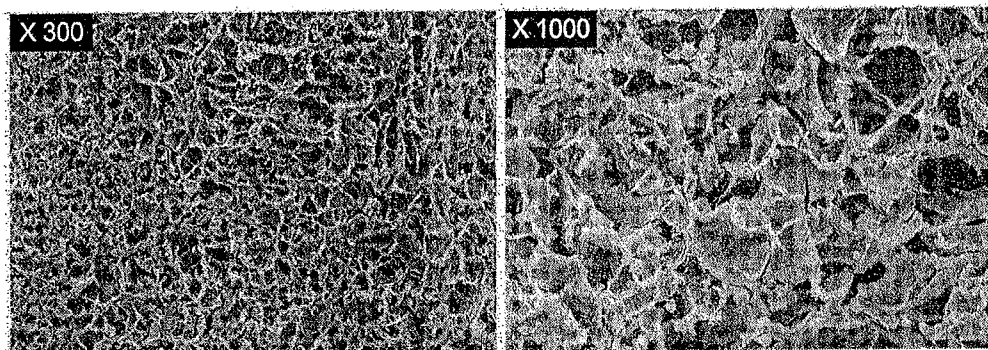


[Fig. 8]

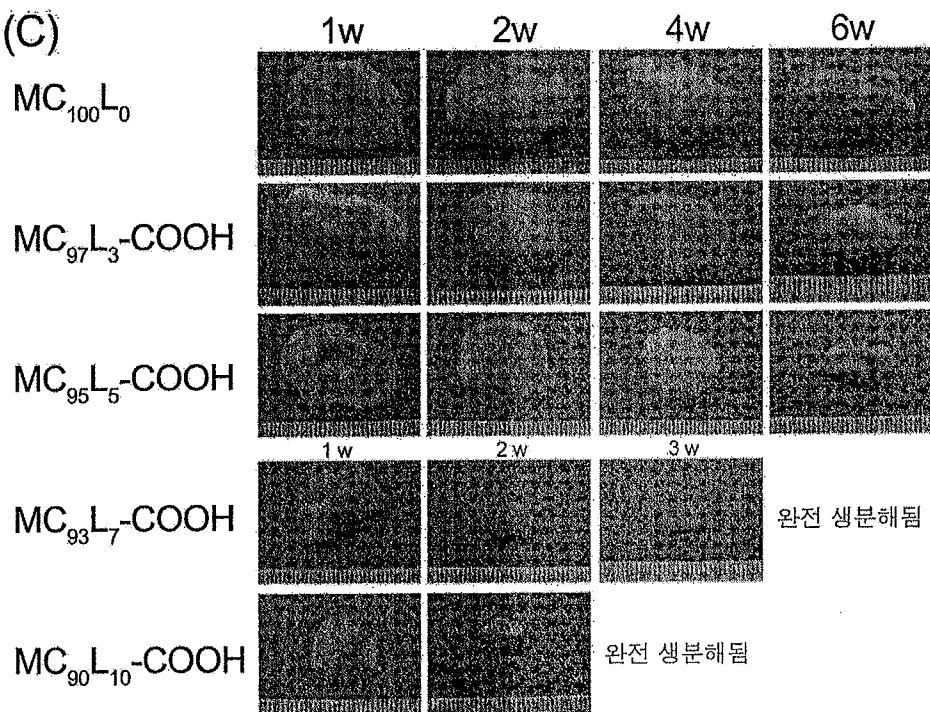
(A)



(B)



(C)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2011/008931**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****C08G 63/08(2006.01)i, C08G 65/48(2006.01)i, C08G 63/78(2006.01)i, A61K 47/48(2006.01)i***

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08G 63/08; C08G 61/12; C08G 63/06; C08G 63/82; A61L 27/52; C08G 63/66; A61L 27/54; C08G 63/91

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: polyethylene glycol, polyester, benzyl ether, lactide, caprolactone, thermo-sensitivity, drug carrier, tissue engineering

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2008-0075387 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 18 August 2008 See the claims.	1-9
A	KR 10-0668046 B1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 16 January 2007 See the claims.	1-9
A	KR 10-2009-0059880 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 11 June 2009 See the claims.	1-9
A	KR 10-2010-0097144 A (SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS CORPORATION) 02 September 2010 See the claims.	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 MAY 2012 (23.05.2012)

Date of mailing of the international search report

23 MAY 2012 (23.05.2012)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2011/008931

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2008-0075387 A	18.08.2008	NONE	
KR 10-0668046 B1	16.01.2007	US 2007-0218099 A1	20.09.2007
KR 10-2009-0059880 A	11.06.2009	NONE	
KR 10-2010-0097144 A	02.09.2010	AU 2008-347720 A1	23.07.2009
		AU 2008-347720 B2	28.07.2011
		CA 2709967 A1	23.07.2009
		CN 101910246 A	08.12.2010
		EP 2229417 A2	22.09.2010
		JP 2011-508046 A	10.03.2011
		US 2010-0280214 A1	04.11.2010
		WO 2009-091150 A2	23.07.2009
		WO 2009-091150 A3	23.07.2009

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C08G 63/08(2006.01)i, C08G 65/48(2006.01)i, C08G 63/78(2006.01)i, A61K 47/48(2006.01)i																	
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C08G 63/08; C08G 61/12; C08G 63/06; C08G 63/82; A61L 27/52; C08G 63/66; A61L 27/54; C08G 63/91 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC																	
국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 폴리에틸렌글리콜, 폴리에스터, 벤질 에테르, 락타이드, 카프로락톤, 온도감응성, 약물전달체, 조직공학																	
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2008-0075387 A (한국화학연구원) 2008.08.18 청구항 참조</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-0668046 B1 (한국화학연구원) 2007.01.16 청구항 참조</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2009-0059880 A (한국화학연구원) 2009.06.11 청구항 참조</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2010-0097144 A (주식회사 삼양사) 2010.09.02 청구항 참조</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	A	KR 10-2008-0075387 A (한국화학연구원) 2008.08.18 청구항 참조	1-9	A	KR 10-0668046 B1 (한국화학연구원) 2007.01.16 청구항 참조	1-9	A	KR 10-2009-0059880 A (한국화학연구원) 2009.06.11 청구항 참조	1-9	A	KR 10-2010-0097144 A (주식회사 삼양사) 2010.09.02 청구항 참조	1-9
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항															
A	KR 10-2008-0075387 A (한국화학연구원) 2008.08.18 청구항 참조	1-9															
A	KR 10-0668046 B1 (한국화학연구원) 2007.01.16 청구항 참조	1-9															
A	KR 10-2009-0059880 A (한국화학연구원) 2009.06.11 청구항 참조	1-9															
A	KR 10-2010-0097144 A (주식회사 삼양사) 2010.09.02 청구항 참조	1-9															
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.																	
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌																	
국제조사의 실제 완료일 2012년 05월 23일 (23.05.2012)	국제조사보고서 발송일 2012년 05월 23일 (23.05.2012)																
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 82-42-472-7140	심사관 박함용 전화번호 82-42-481-8409 																

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2008-0075387 A	2008.08.18	없음	
KR 10-0668046 B1	2007.01.16	US 2007-0218099 A1	2007.09.20
KR 10-2009-0059880 A	2009.06.11	없음	
KR 10-2010-0097144 A	2010.09.02	AU 2008-347720 A1	2009.07.23
		AU 2008-347720 B2	2011.07.28
		CA 2709967 A1	2009.07.23
		CN 101910246 A	2010.12.08
		EP 2229417 A2	2010.09.22
		JP 2011-508046 A	2011.03.10
		US 2010-0280214 A1	2010.11.04
		WO 2009-091150 A2	2009.07.23
		WO 2009-091150 A3	2009.07.23