



등록특허 10-2359855



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년02월08일

(11) 등록번호 10-2359855

(24) 등록일자 2022년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/50 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/327 (2006.01) A61K 33/40 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/51 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 9/5031 (2013.01)
A61K 31/16 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7030614

(22) 출원일자(국제) 2015년03월24일

심사청구일자 2020년03월12일

(85) 번역문제출일자 2016년11월01일

(65) 공개번호 10-2016-0144408

(43) 공개일자 2016년12월16일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2015/000100

(87) 국제공개번호 WO 2015/150722

국제공개일자 2015년10월08일

(30) 우선권주장

1405874.7 2014년04월01일 영국(GB)

1415063.5 2014년08월26일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

US20060088498 A1*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 최원철

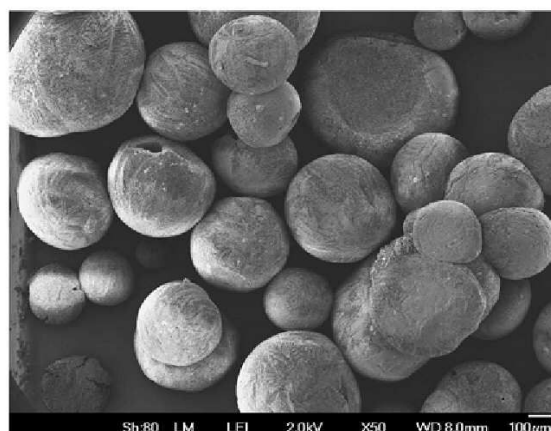
(54) 발명의 명칭 감염 치료용 치료제

(57) 요약

본 발명은 인간 또는 동물의 감염의 치료에 이용하기 위한 나노 또는 마이크로 규모의 치료제를 제공한다. 상기 치료제는 단독으로 또는 적어도 하나의 비활성 전구 화학 물질과의 조합으로 적재된 마이크로 및/또는 나노 입자 운반체를 포함한다. 상기 운반체는 운반체로부터의 방출 후에 감염 부위 그 자리에서 생리적 환경에 의해 활성화

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



가능한 전구 화학 물질 또는 화학 물질들을 캡슐화하여 향균제를 형성한다. 바람직하게는, 전구 화학 물질 또는 화학 물질들은 방출 시에 산화성 살생물제를 형성하고, 상기 산화성 살생물제는 과산화 수소이다. 유리하게는, 전구 화학 물질들은 또한 과산화 공여체(peroxygen donor)에 의해 생성되는 과산화 수소와 방출 시에 반응하여 과아세트산과 과산화 수소의 혼합물을 생성하는 아세틸 공여체(acetyl donor)를 포함한다. 상기 운반체는 바람직하게는 열유도 상분리(Thermally Induced Phase Separation, TIPS) 공정을 이용하여 제조된 마이크로 및/또는 나노 입자의 형태이고, 예를 들면 운반체는 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA) 등의 생분해성 중합체를 포함할 수도 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/327 (2013.01)

A61K 33/40 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/5153 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020130100290 A

KR1020100117948 A

KR1020070071225 A

KR1020010035122 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

단독으로 또는 과산화 공여체(peroxygen donor) 및 아세틸 공여체(acetyl donor)를 포함하는 하나 이상의 비활성 전구 화학 물질과 조합하여 적재된 마이크로 또는 나노 입자 운반체를 포함하는 인간 또는 동물의 감염 치료용 나노 또는 마이크로 규모의 치료제로서,

상기 운반체는 감염 부위에서의 노출 후에 생리적 환경(physiological milieu)에 의해 활성화되는 전구 화학 물질 또는 화학 물질들을 캡슐화하여 과산화 공여체가 과산화수소를 형성하고, 아세틸 공여체가 상기 과산화수소와 반응하여 과아세트산과 과산화수소의 혼합물을 생성하며,

상기 입자 운반체는 생분해성 중합체로 구성되고, 상기 전구 화학 물질은 열유도 상분리(Thermally Induced Phase Separation, TIPS) 및 동결 건조(lyophilisation) 공정에 의해 포함되는, 인간 또는 동물의 감염 치료용 나노 또는 마이크로 규모의 치료제.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 과산화 공여체는 하기와 같은 임의의 화학 물질: 과붕산 나트륨, 과탄산 나트륨, 과인산 나트륨, 과산화요소, 퍼에스테르, 초과산화물, 디옥시게닐, 오존, 과산화수소, 과산화리튬, 과산화바륨, 과산화 디-tert-부틸, 과산화이황산 암모늄, 과산화일황산 칼륨 중 어느 하나 또는 이의 조합인, 치료제.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 과산화 공여체는 과탄산 나트륨, 과탄산 칼륨, 과탄산 암모늄, 과붕산 나트륨, 과붕산 암모늄, 과황산 암모늄 및 과산화요소 중 어느 하나 또는 이의 조합인, 치료제.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 아세틸 공여체는 하기 리스트의 임의의 화학 물질: 테트라아세틸에틸렌디아민(TAED), 메틸셀룰로오스 캡슐화 TAED 또는 캡슐화 공여체, 아세틸살리실산, 디아세틸디옥소헥사히드라트리아진(DADHT), 테트라아세틸글리콜우릴, 아세틸요소, 디-아세틸요소, 트리-아세틸요소, 펜타아세틸글루코오스(PAG), 테트라아세틸글리콜우릴(TAGU), 인산 아세틸, 아세틸이미다졸, 아세틸CoA, 아세트산 무수물, 헤미아세탈기를 함유하는 화합물, 아세트산, 디-, 아세틸모르핀(di-, acetylmorphine), 피루빈산, 염화아세틸, 아세틸-카프로락탐, N'N'-디아세틸-N'N'-디메틸요소 중 어느 하나 또는 이의 조합인, 치료제.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 아세틸 공여체는 테트라아세틸에틸렌디아민(TAED)을 포함하는, 치료제.

청구항 6

청구항 1에 있어서,

상기 마이크로 또는 나노 입자 운반체의 적어도 일부는 각각 과산화 공여체와 아세틸 공여체를 캡슐화하는, 치료제.

청구항 7

청구항 1에 있어서,

과산화 공여체 또는 공여체들, 또는 아세틸 공여체 또는 공여체들을 개별적으로 캡슐화하는 마이크로 또는 나노 입자 운반체의 조합을 포함하는 치료제.

청구항 8

청구항 1에 있어서,

상기 전구 화학 물질 또는 화학 물질들의 방출은 운반체가 감염 부위 그 자리에서 파열되거나, 분해되거나 또는 그 자신의 다공성이 변화되는 경우에 발생하는, 치료제.

청구항 9

청구항 8에 있어서,

상기 운반체는 경시적인(over time) 가수분해를 통해 분해되어 전구 화학 물질 또는 화학 물질들의 제어된 방출을 제공하는, 치료제.

청구항 10

청구항 1에 있어서,

상기 마이크로 또는 나노 입자 운반체는 미셀(micelle), 덴드리머(dendrimer), 버키볼(buckyball), 리포솜(liposome), 에토솜(ethosome), 메조포러스 실리카(mesoporous silica) 및 나노 카본 튜브(nano-carbon tube) 중 어느 하나 또는 이들의 혼합물인, 치료제.

청구항 11

청구항 1에 있어서,

상기 운반체는 폴리(락틱-코-글리콜산)(poly(lactic-co-glycolic acid))(PLGA)으로 구성되는, 치료제.

청구항 12

청구항 1에 있어서,

상기 운반체는 PEG로 처리되는, 치료제.

청구항 13

청구항 1에 있어서,

상기 운반체는 표적화 리간드로 처리된, 치료제.

청구항 14

청구항 1에 있어서,

상기 운반체는 바이오센서를 이용하여 표적화되는, 치료제.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인간 또는 동물의 감염 치료용 마이크로 또는 나노 규모의 치료제에 관한 것이다. 이러한 감염은 전신 또는 국소 감염일 수도 있다.

배경 기술

[0002] 항생 물질 내성, 특히 광범위한 다제 내성 감염의 발생은 인간의 건강에 비극적인 위협을 주며, 상당한 비용을 수반한다. 따라서 감염을 방지하기 위한 신규 접근법이 긴급히 요구된다.

발명의 내용

[0003] 본 발명의 목적은 광범위한 감염 부위 및 생리적 환경(physiological milieu)에서, 다제 내성 감염을 포함하는, 인간 및 동물의 감염 치료에 이용하기 위한 치료제를 제공하는 것이다.

[0004] 본 발명의 추가적인 목적은 적어도 일부 실시형태에 있어서 표적 감염 유기체의 내성의 공산을 최소화하는 치료제를 제공하는 것이다.

[0005] 본 발명에 따르면, 비활성 전구 화학 물질 또는 화학 물질들이 단독으로 또는 하나 이상의 조합으로 적재되는 마이크로 및/또는 나노 입자 운반체를 포함하는 나노 또는 마이크로 규모의 치료제가 제공되고, 상기 운반체는 감염 부위 그 자리(in situ)에서 운반체로부터의 방출 후에 생리적 환경에 의해 활성화 가능한 전구 화학 물질 또는 화학 물질들을 캡슐화하여 인간 또는 동물의 상기 감염의 치료용 항균제를 형성한다.

[0006] 바람직하게는, 전구 화학 물질 또는 화학 물질들은 활성화 시에 산화성 살생물제를 형성한다.

[0007] 매우 산화성인 분자는 이들 분자의 높은 에너지 전달 능력에 의한 세균 세포에 대해, 심각하며 광범위하게 다발성 손상을 가함으로써 미생물에 대해 강력한 살생 효과를 발휘한다. 따라서, 이들 화학 물질들에 대한 내성은 드물다. 이러한 분자의 예로는 오존, 하이포아염소산, 하이포아염소산 나트륨 또는 하이포아브롬산 나트륨, 이산화염소, 과아세트산 및 과산화수소 등의 과산화물이 있다. 이들 강력한 화학 물질들을 치료 목적으로 사용하는 것은 일반적으로 실현 가능한 것은 아니지만, 캡슐화된 전구 화학 물질 또는 화학 물질들이 마이크로 및/또는 나노 입자에서 표적 감염 유기체에 직접 전달되는 경우에 이들 화학 물질들의 제조는, 예를 들면 체액과의 접촉에 의해, 전구 화학 물질 또는 화학 물질들이 감염 부위 그 자리에서 활성화될 때까지 발생하지 않는다.

[0008] 특히, 전구 화학 물질 또는 화학 물질들은 바람직하게는 방출 시에 활성화되어 과산화수소를 형성하는 하나 이상의 과산화 공여체(peroxygen donor)를 포함한다.

[0009] 바람직하게는 또한 운반체가 과열되거나, 분해되거나 또는 원래의 다공성이 변화하는 경우에 전구 화학 물질 또는 화학 물질들의 방출이 발생하고, 국소적인 사용의 경우, 인간 또는 동물 숙주의 몸 내부 또는 위에 있을 수도 있다. 유리하게는, 운반체는 경시에 있어서 가수분해를 통해 분해되어 전구 화학 물질 또는 화학 물질들의 제어된 방출을 제공한다.

[0010] 본 발명에서 사용하기에 적합한 마이크로 및/또는 나노 입자 운반체의 예는 미셀(micelle), 덴드리머(dendrimer), 버키볼(buckyball), 리포솜(liposome), 에토솜(ethosome), 메조포러스 실리카(mesoporous silica) 및 나노 카본 튜브(nano-carbon tube)이고, 모두 다른 화학 물질들을 캡슐화할 수 있다. 만드지는 아니지만 유리하게는, 운반체는 열유도 상분리(Thermally Induced Phase Separation, TIPS) 공정을 이용하여 제조된 마이크로 및/또는 나노 입자의 형태이다. 이러한 공정은 캡슐화 공정에 이용되는 용제의 잔사를 최소화하고, 그렇지 않으면 얻어지는 치료제의 안전성과 효능을 손상시킬 수도 있다. 또한, 일부 경우에는 운반체가 숙주의

체내에서 생분해성이 되어 무해한 부산물을 생성하는 것이 바람직하다. 따라서, 바람직하게는 운반체는 TIPS 공정에 의해 전구 화학 물질들을 캡슐화하는 마이크로 및/또는 나노 입자를 생성하는데 사용할 수 있는, 폴리(락틱-코-글리콜산)(poly(lactic-co-glycolic acid))(PLGA) 등의 생분해성 중합체로 구성된다.

- [0011] PLGA는 2개의 상이한 단량체, 글리콜산과 락트산의 환상 2량체(1,4-디옥산-2,5-디온)의 개환 공중합법에 의해 합성되는 공중합체이다. 이는 체내에서 가수분해되어 정상적인 생리적 조건 하에서 체내에 각종 대사 경로의 부산물인, 본래의 단량체, 락트산 및 글리콜산을 생성한다. 따라서, 본 발명의 목적을 위해 PLGA를 이용하는 것과 관련된 전신 독성이 최소화된다.
- [0012] 본 발명에 따른, 이러한 유형의 치료제의 제조의 예를 후술한다.
- [0013] 유리하게는, 전구 화학 물질들은 또한, 과산화 공여체에 의해 생성되는 과산화수소와 방출 시에 반응하여 과아세트산과 과산화수소의 혼합물을 생성하는 아세틸 공여체(acetyl donor)를 하나 이상 포함한다. 아세틸 공여체 또는 공여체들은 동일한 운반체 입자 내에서 과산화 공여체로서 캡슐화될 수도 있다. 따라서, 바람직하게는, 본 발명의 치료제는 마이크로 및/또는 나노 입자 운반체를 포함하고, 이들 각각의 적어도 일부는 과산화 공여체와 아세틸 공여체를 모두 캡슐화한다. 대안으로서, 또는 추가적으로는, 아세틸 공여체가 그 자신의 마이크로 및/또는 나노 입자 운반체 내에서 캡슐화되고, 본 발명의 치료제는 과산화 공여체 또는 공여체들, 또는 아세틸 공여체 또는 공여체들 중 어느 하나를 독립적으로 캡슐화하는 마이크로 및/또는 나노 입자 운반체의 조합을 포함한다.
- [0014] 과산화수소는 무수치과술(endodontics), 치주염의 치료에 있어서, 및 부상 및 점막에 대한 소독제로서 널리 이용된다. 하이포아염소산의 희석액은 국소적인 소독을 위한 것으로 지지받고 있고, 과아세트산은 낙농 위생에 있어서 착유 전후 유두 살균제로서 널리 이용되고 있다. 그러나, 종래의 방법을 이용하여 이들 고도의 활성제를 보다 심각한 심부 감염 부위로 제어된, 안전하고, 효과적인 방법으로 전달하는 것은 매우 비현실적이다. 본 발명은 운반체 중에 전구 화학 물질들을 캡슐화함으로써 운반체가 표적에 도달하여 전구 화학 물질들을 방출한 후에 항균제가 유일하게 생성되고, 그 후 생리적 환경에 의해 표적과 접촉, 예를 들면 체액과의 접촉하여 활성화됨으로써 이 문제를 극복한다.
- [0015] 원위치에서 활성화될 수 있는 비활성 전구 화학 물질의 사용은 활성 항균제에 대한 안정성 및 안전성의 문제를 극복한다. 본 발명에 있어서, 바람직하게는 과산화 공여체와 아세틸 공여체의 조합을 이용하여 과산화수소와 과아세트산의 동적 평형 혼합물을 생성한다.
- [0016] 과산화 공여체는 바람직하게는 하기 리스트 A 중의 화학 물질들 중 하나 또는 조합을 포함한다.
- [0017] 리스트 A
- [0018] 과붕산 나트륨
- [0019] 과탄산 나트륨
- [0020] 과인산 나트륨
- [0021] 과산화 요소
- [0022] 퍼에스테르
- [0023] 초과산화물
- [0024] 디옥시게닐
- [0025] 오존
- [0026] 과산화수소
- [0027] 과산화리튬
- [0028] 과산화바륨
- [0029] 과산화 디-tert-부틸
- [0030] 과산화이황산 암모늄
- [0031] 과산화일황산 칼륨

- [0032] 리스트 A로부터의 과탄산 나트륨, 과탄산 칼륨, 과탄산 암모늄, 과붕산 나트륨, 과붕산 암모늄, 과황산 암모늄 및 과산화 요소 중 어느 하나 또는 조합이 특히 바람직하다.
- [0033] 물의 첨가 시에 과산화 공여체로부터 방출된 과산화 수소와 반응하는 많은 아세틸 공여체가 존재한다. 아세틸 공여체는 바람직하게는 하기 리스트 B 중의 화학 물질들 중 어느 하나 또는 조합을 포함한다.
- [0034] 리스트 B
- [0035] 테트라아세틸에틸렌디아민(TAED)
- [0036] 메틸셀룰로오스 캡슐화 TAED 또는 캡슐화 공여체
- [0037] 아세틸살리실산
- [0038] 디아세틸디옥소헥사히드라트리아진(DADHT)
- [0039] 테트라아세틸글리콜우릴
- [0040] 아세틸 요소
- [0041] 디-아세틸 요소
- [0042] 트리-아세틸 요소
- [0043] 펜타아세틸글루코오스(PAG)
- [0044] 테트라아세틸글리콜우릴(TAGU)
- [0045] 인산 아세틸
- [0046] 아세틸이미다졸
- [0047] 아세틸CoA
- [0048] 아세트산 무수물
- [0049] 헤미아세탈기를 함유하는 화합물
- [0050] 아세트산
- [0051] 디-, 아세틸모르핀
- [0052] 피루빈산
- [0053] 염화아세틸
- [0054] 아세틸-카프로락탐
- [0055] N'N'-디아세틸-N'N'-디메틸 요소.
- [0056] 아세틸 공여체로서의 테트라아세틸에틸렌디아민(TAED)의 사용이 특히 바람직하다.
- [0057] 과산화 공여체 및 아세틸 공여체의 선택은 치료제의 사용 중에 직면하게 될 생리적 환경에 달려 있다. 분해되어서 자연적으로 발생하거나 체내에서 잘 견디는 물질을 생성하는 것들을 사용하는 것이 생체 내에서는 바람직하지만, 체외 사용, 예를 들면 피부 감염의 국소 치료, 또는 틈(void), 열구(fissure) 또는 내강(lumen) 내에서의 사용에 대해서는 다른 것들이 적절할 수도 있다.
- [0058] 상기에 나타난 바와 같이, 운반체는 마이크로 입자, 나노 입자 또는 양방의 혼합물을 포함할 수도 있다. IUPAC(International Union of Pure and Applied Chemistry) 정의에 따르면, 마이크로 입자가 1×10^{-7} m와 1×10^{-4} m 범위의 치수를 갖는 임의의 형상의 입자인 반면 나노 입자는 1×10^{-9} m 내지 1×10^{-7} m 범위의 치수를 갖는 임의의 형상의 입자이다. 입자 크기 및 크기 분포는 마이크로 및 나노 입자계의 가장 중요한 특징이다. 그들은 운반체의 체내 분포, 생물학적 운명(biological fate), 독성 및 표적화 능력을 결정한다. 또한, 그들은 운반체의 약물 적재, 약물 방출 및 안정성에 영향을 미치는 것도 가능하다. 서브미크론 크기의 나노 입자는 마이크로 입자에 비해 상대적으로 높은 세포간 흡수율을 갖기 때문에 약물 운반체로서 마이크로 입자를 초과하는 평균수를 갖고, 그들의 작은 크기 및 상대적인 유동성에 기인하는 보다 넓은 범위의 생물학적 표적에 이용 가능하다.

그러나, 특정 상황에 있어서, 예를 들면 틸, 열구 또는 내강 내에 입자의 팩킹(packing)이 이로울 수도 있는 경우, 마이크로 입자가 선택되어 나노 입자의 사용보다 이로울 것을 입증할 수도 있다.

- [0059] 입자에 기초한 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA)은 약 $20 \times 10^{-3} \mu\text{m}$ 직경으로부터 미크론 크기까지의 크기 범위를 초과하여 제조될 수 있다. 이러한 입자의 제조가 알려져 있으며, 예를 들면 W02008/155558에 기재되어 있다. 이들 입자의 제조 방법을 이용하여 그 성질, 예를 들면 다공성, 유효 적재 효율 및 약물 방출 프로파일을 조작할 수 있다. 이는 그들을 본 발명에 있어서의 운반체를 특히 적합하게 만든다. 전구 화학 물질을 갖는 이들 입자의 적재는 입자 제조 공정 동안에 또는 그 후에 공지의 기술에 의해 달성될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0060] 이제 본 발명에 따른 치료제의 제조 방법의 예를 첨부한 도면을 참조하여 설명할 것이다:

도 1은 과탄산 나트륨을 캡슐화하는 PLGA 마이크로 및 나노 입자의 주사 전자 현미경에 의해 생성된 화상의 사진이고;

도 2는 보다 큰 배율로, 도 1에 나타난 마이크로 입자 중 하나의 주사 전자 현미경에 의해 생성된 화상의 사진이고;

도 3은 과산화 요소를 캡슐화하는 PLGA 마이크로 및 나노 입자의 주사 전자 현미경에 의해 생성된 화상의 사진이고;

도 4는 보다 큰 배율로, 도 3에 나타난 마이크로 입자 중 하나의 주사 전자 현미경에 의해 생성된 화상의 사진이고;

도 5는 23°C에서 물 1ml당 도 1 및 2에 나타난 입자 20mg의 농도를 함유하는 초순수의 샘플의 경시의 평균 pH를 나타내는 그래프이고;

도 6은 23°C에서 물 1ml당 도 3 및 4에 나타난 입자 20mg의 농도를 함유하는 초순수의 샘플의 경시의 평균 pH를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0061] 본 발명에 따른 치료제의 제조 방법 중 하나는 열유도 상분리(TIPS) 공정에 의해 활성 전구 화학 물질들을 함유하는 PLGA 용액으로부터 제조되는 것이다. 그러나, 당업자는 다른 제조 방법이 가능한 것을 알게 될 것이다.

- [0062] TIPS 공정은 균일한 용액을 생성하기 위해 고온에서의 PLGA 용액의 제조부터 시작한다. 전구 화학 물질을 적합한 용제 중에 용해시킨 후에 PLGA 용액에 혼합시킨다. 다른 혼합되지 않는 냉각액을 이용하여 이점점 용해도 곡선 이하로 신속히 냉각시킴으로 인한 열에너지의 제거는 PLGA 풍부상 및 PLGA 빈약상을 함유하는 다상계의 균일한 PLGA 용액의 상분리를 유도한다. 이어서, 상분리된 PLGA 용액을 동결 건조에 의해 처리하여 용제를 제거하고, 본 발명의 마이크로 및/또는 나노 입자를 생성한다.

- [0063] 과탄산 나트륨을 캡슐화하는 마이크로 및 나노 입자의 샘플을 제조하는데 있어서, 폴리(DL-락티드-co-글리콜리드), 예를 들면 Corbion Group Netherlands BV에 의해 판매된 등록상표 PURASORB® PDLG IV 0.68dl/g을 탄산 디메틸 중에 용해하여 이용하기 전 24시간 동안 자기 교반 하에서 4wt% 용액을 제조했다. 강하게 교반(vortexing)한 후에 24시간 동안 방치함으로써 100mg/ml에서 초순수 중에 과탄산 나트륨을 용해시켰다. 그 후, 강하게 교반함으로써 혼합하기 전 덮개를 덮은 100ml 유리병 중에서 833 μl 의 과탄산 나트륨 용액을 7.5ml의 PLGA 용액에 첨가했다.

- [0064] 그 후에 종래의 마이크로캡슐화기, 예를 들면 Nisco Engineering AG에서 제작된 Encapsulator VAR-D unit을 이용하여 TIPS 마이크로 및 나노 입자를 제조했다. 동결 건조를 위해 동결 건조기로 이동되기 전 액체 질소 중에 제조된 입자를 수집했다. 얻어진 입자는 도 1 및 2에 나타난 바와 같다.

- [0065] 또한, 과탄산 나트륨 대신에 과산화 요소를 이용하여 100mg/ml의 메탄올 중에 용해시킨 것을 제외하고 유사한 방법을 이용하여 과산화 요소를 캡슐화하는 마이크로 및 나노 입자를 제조했다. 얻어진 입자는 도 3 및 4에 나타난 바와 같다.

- [0066] 상술한 방법으로 PLGA g당 관련 전구 화학 물질의 적재 농도가 278mg인 마이크로 및 나노 입자를 제조했다. 필

요에 따라 이 양의 대략 2배까지, 보다 높은 농도가 달성 가능한 것도 예상된다.

[0067] 도 1 및 3에 나타난 바와 같이, 제조된 마이크로 및 나노 입자는 주름이 많고, 다공성의 표면을 가지며, TIPS 입자가 대표적이다. 입자의 양 세트의 표면은 가장 적재 전구 화학 물질 활성 성분을 포함할 공산이 있는 비정질 물질의 침전물을 나타낸다. 많은 마이크로 입자의 표면에서 큰 구멍을 볼 수도 있었고, 이것 또한 TIPS 마이크로 및 나노 입자의 특징이다. 전구 화학 물질은 또한 PLGA 운반체에 의해 캡슐화되고, 건조 형태로 입자 내에 함유되며, 동결 건조에 의해 용제가 제거되었다. 제조 공정에 이용되는 용제는 입자의 독성을 증가시킬 수 있기 때문에, 제거되거나 오로지 최소한으로 존재하는 것이 바람직하다. 또한, 전구 화학 물질들이 용액 중에서 캡슐화되면, 그들의 경시의 안정성이 손상될 것이다. TIPS 제조 방법은 용제 잔사를 최소화 및 심지어 제거하는 경향이 있고, 또한 마이크로 및 나노 입자의 다공성을 넘는 보다 큰 제어력을 부여하는 이점을 가지며, 또한 입자로부터의 전구 화학 물질의 제어된 방출 시간을 결정한다. TAED에 대해 용제로서 아세트니트릴을 이용하여 TAED 아세틸 공여체를 캡슐화하는 마이크로 및 나노 입자는 또한 유사 TIPS 공정에 의해 제조될 수도 있다.

[0068] 또한 마이크로 및 나노 입자로부터의 전구 화학 물질의 방출을 조사하여 인간 또는 동물의 감염 치료에 이용되는 경우의 그것의 잠재적 효능을 시뮬레이션했다.

[0069] 상술한 과탄산 나트륨 및 과산화 요소를 캡슐화하는 입자 양방을 이용하여 7일의 시험 기간 동안에 초기 pH가 6.01인 초순수의 pH를 변화시키는 그들의 능력을 시험했다. 입자의 샘플을 각각 2ml 폴리프로필렌 스크루캡 마이크로튜브에 넣고, 초순수를 첨가하여 물 1ml당 마이크로 및 나노 입자 20mg의 최종 농도를 만들었다. 23°C에서 배양되기 전 10초 동안 강하게 교반함으로써 입자를 혼합했다. 소정 간격으로 샘플의 pH를 측정했다. 각각의 측정값은 pH 전극이 샘플에 2분 동안 삽입된 후에 기록되었다. 결과를 도 5 및 6에 나타내며, 측정값은 평균의 표준오차를 나타내는, 플롯팅된 평균 데이터를 갖는 4개의 복제 샘플로부터 유도되었다.

[0070] 입자를 침지시키는 물이 24시간 간격으로 변화됨에도 불구하고 배양 기간 내내 과탄산 나트륨에 의해 생성된 pH의 증가 및 과산화 요소에 의해 생성된 pH의 저하가 계속되는 것을 알 수 있었다. 하기 표 1에 나타내는 바와 같이, 입자에 의해 생성되는 pH값의 변화는 초순수에 용해시켰을 경우의 활성 성분 단독 용액의 pH값과 상응한다.

표 1

	280mg/ml	140mg/ml	70mg/ml	35mg/ml	17.5mg/ml
wt %	28 %	14 %	7 %	3.5 %	1.75 %
과탄산 나트륨	10.74	10.83	10.87	10.89	10.83
과산화 요소	4.97	6.38	6.9	6.92	7.90

[0071]

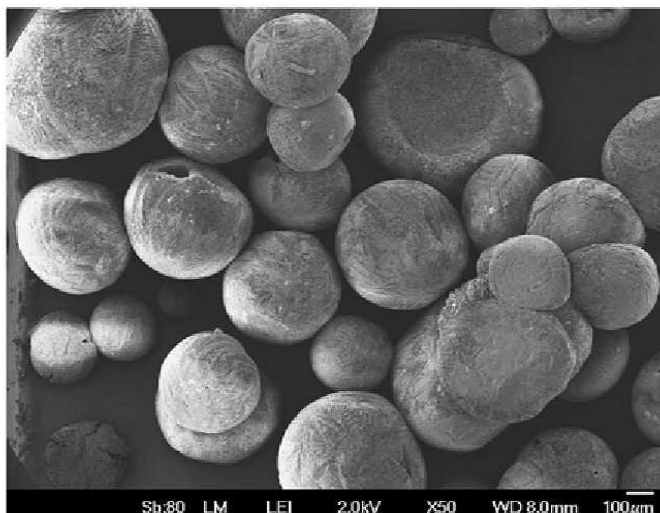
[0072] 하기 입자의 배양에서 관찰되는 pH의 변화는 전구 화학 물질들이 입자로부터의 방출을 계속하여 입자가 분해되는 동안 오랜 기간에 걸쳐 본 발명에 따른 치료제를 제조할 수 있는 것을 나타내는 것을 이해할 수 있다. PLGA 중합체가 가수분해되는 경우에, 캡슐화 중합체가 분해되는 동안 방출이 발생한다. 마이크로 및 나노 입자의 제조에 이용되는 중합체의 조성물을 조정함으로써 방출 동역학(속도 및 시간)이 변경될 수 있는 것이 예상된다. 따라서, 본 발명은 마이크로 및 나노 입자에 기초한 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA)의 사용으로 제한되지 않는다. 각종 합성 및 천연 중합체를 이용한 마이크로 및 나노 입자가 활용될 수도 있다. 이러한 중합체의 예는 폴리(알릴아민)히드로클로라이드, 폴리(디알릴메틸암모늄클로라이드), 폴리에틸렌이민(PEI), 폴리비닐피롤리돈, 폴리 L 오르니틴, 폴리 L 아르기닌, 프로타민, 키토산, 알기네이트, 폴리스티렌술포네이트, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 폴리비닐술포네이트, 폴리포스폰산, 폴리 L 글루탐산, 알기네이트, 및 텍스트란술포네이트이다. 나노미셀 운반체는 또한, 예를 들면 폴리에틸렌옥사이드/폴리프로필렌옥사이드 이중 및 삼중 공중합체, 인지질 또는 다른 표면 활성제로부터 만들어질 수도 있다. 이러한 운반체는 다른 마이크로 또는 나노 입자 운반체를 대신해서 또는 추가적으로 이용될 수도 있다.

[0073] 운반체는 또한, 일반적으로 PEG에 의한 처리라고 칭해지는 폴리에틸렌글리콜에 의한 처리와 같은 2차 공정에 의해 처리되어 생리적 환경에서 입자를 보호하고, 예를 들면 혈류 중에 연장된 순환 시간을 부여할 수도 있다. 대안으로서, 또는 추가적으로, 향상된 표적 구체화를 제공하기 위해서 표적화 리간드에 의해 운반체를 처리할 수도 있다. 예를 들면, 단일 클론 항체 등의 바이오센서에 의해 운반체를 표적화할 수도 있다.

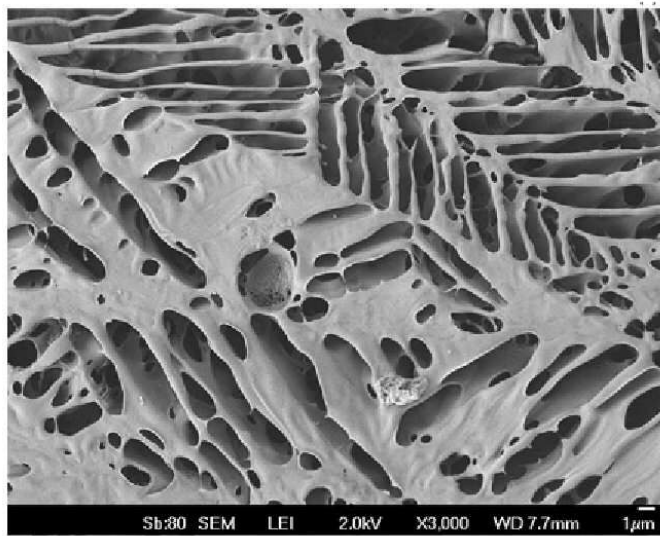
- [0074] 본 발명의 치료제의 몇몇 다른 예는 하기와 같다.
- [0075] 1. 10%의 과탄산 나트륨으로 적재된 $200 \times 10^{-3} \mu\text{m}$ 의 직경을 갖는 나노 입자 운반체에 기초한 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA).
- [0076] 2. 적재 효율 80%에 대해서 과탄산 나트륨으로 적재된, $20 \times 10^{-3} \mu\text{m}$ 내지 $100 \times 10^{-3} \mu\text{m}$ 를 포함하는 범위에 직경을 갖는 나노 입자 운반체에 기초한 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA).
- [0077] 3. 적재 효율 0.1% 내지 50%에 대해서 단독으로 또는 과탄산 나트륨과 테트라아세틸에틸렌디아민과의 조합으로 적재된 나노 입자 운반체에 기초한 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA).
- [0078] 4. 조합 적재 효율 65%에 대해서 단독으로 또는 과황산 나트륨과 아세틸살리실산과의 조합으로 적재된 폴리에틸렌이민(PEI) 운반체.
- [0079] 5. 적재 효율 75%에 대해서 과산화 요소로 적재된, $100 \mu\text{m}$ 내지 $1000 \mu\text{m}$ 를 포함하는 범위에서 직경을 갖는 나노 입자 운반체에 기초한 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA).
- [0080] 6. 과탄산 나트륨으로 적재된, PEG로 처리된 나노 입자 운반체, 입자는 적재 효율 40%를 갖는, $20 \times 10^{-3} \mu\text{m}$ 내지 $300 \times 10^{-3} \mu\text{m}$ 를 포함하는 범위에서 직경을 갖는다.
- [0081] 7. 적재 효율 50% 내지 80%에 대해서 과탄산 나트륨으로 적재된 대략 $300 \mu\text{m}$ 의 직경을 갖는 마이크로 입자 운반체에 의거한 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA).
- [0082] 8. 테트라아세틸에틸렌디아민으로 적재된 PLGA 입자를 갖는 혼합물 중에 과탄산 나트륨으로 적재된 나노 입자에 기초하며, TAED에 대한 과탄산의 비는 대략 2:1인 키토산.
- [0083] 본 발명은 따라서 잘 연구된, 널리 이용되는 높은 레벨의 환경 항균제 및 그들의 생물학적으로 비활성의, 표적화된 마이크로 또는 나노 규모의 운반체 내에 캡슐화되는 전구체를 구비한다. 전구 화학 물질 또는 화학 물질들은 숙주의 면역 반응으로부터 보호되고, 숙주 조직에 대해 용납되지 않는 손상 또는 부작용의 유발을 방지한다. 따라서, 본 발명은 다제 내성 유기체를 포함하는 감염 미생물의, 치료적으로 안전하고, 효과적인 표적화 및 치사 방법을 제공하며, 혈류, 폐, 간, 신장, 소화관, 요로 및 표피층을 포함하는 각종 신체 부위를 표적화할 수 있다.

도면

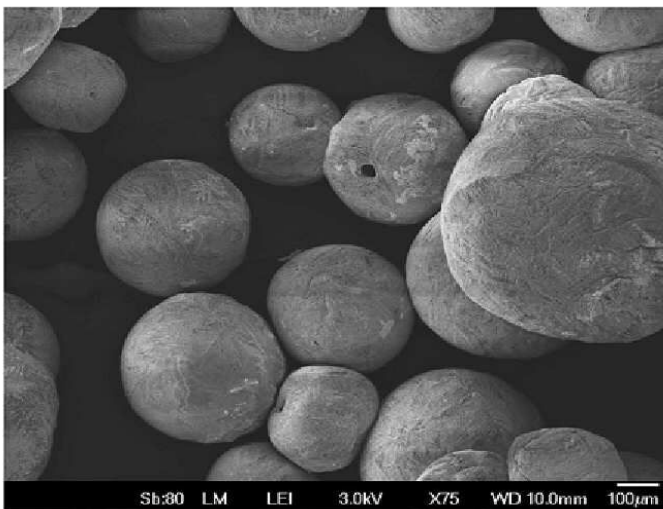
도면1



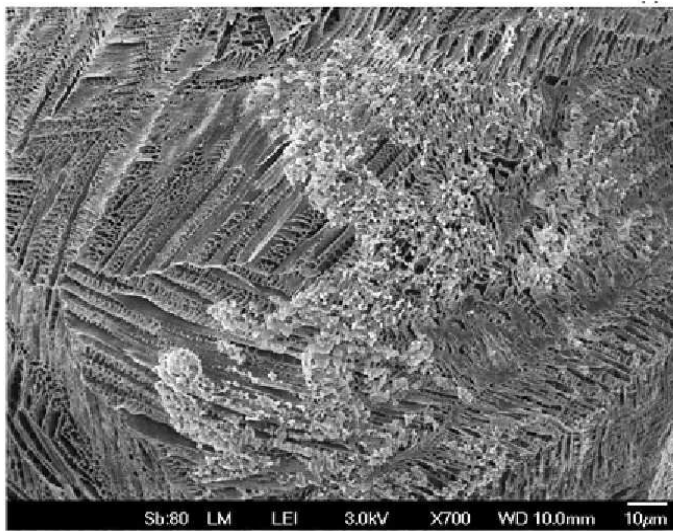
도면2



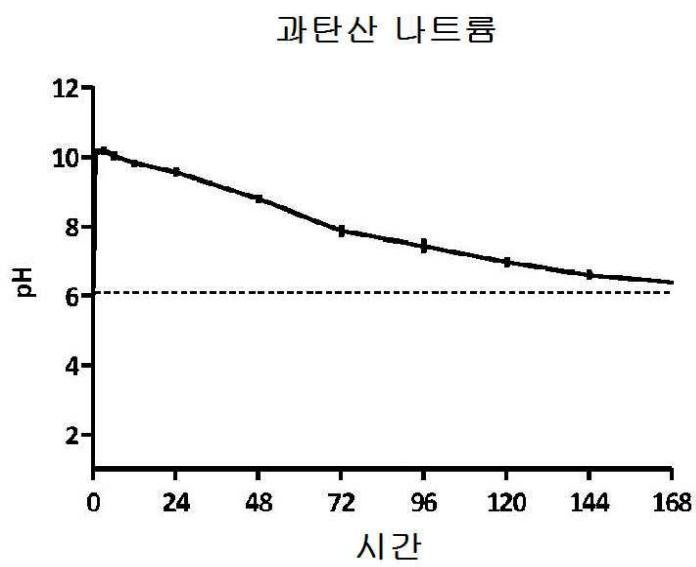
도면3



도면4



도면5



도면6

