

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0117058 (43) 공개일자 2010년11월02일
(51) Int. Cl. <i>A61K 47/36</i> (2006.01) <i>A61K 9/06</i> (2006.01) <i>A61K 9/10</i> (2006.01) <i>A61K 31/715</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-7014424 (22) 출원일자(국제출원일자) 2008년11월26일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2010년06월29일 (86) 국제출원번호 PCT/US2008/084841 (87) 국제공개번호 WO 2009/073508 국제공개일자 2009년06월11일 (30) 우선권주장 12/323,251 2008년11월25일 미국(US) 60/991,524 2007년11월30일 미국(US)	(71) 출원인 알러간, 인코포레이티드 미합중국92612 캘리포니아앨바인두폰트드라이브2525 (72) 발명자 테젤, 아멧 미합중국 캘리포니아주 93117, 골레타, 제라드 드 라이브 112 로빈슨, 마이클, 알. 미합중국 캘리포니아주 92606, 엘바인, 기베르티 8 (74) 대리인 최경준

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 다당류 젤 조성물 및 약물의 지속 송달 방법

(57) 요약

지속 방출 특성을 갖는 생체적합성 다당류 젤 조성물의 제조 방법이 개시된다. 지속 방출 특성을 갖는 생체적합성 다당류 젤 조성물, 본 발명의 생체적합성 다당류 젤 조성물을 사용하여 질병 또는 상태를 치료하는 방법, 및 생체적합성 다당류 젤 조성물로부터 적어도 하나의 표적 용질의 방출 속도를 제어하는 방법이 또한 개시된다. 본 발명의 생체적합성 다당류 젤 조성물을 포함하는 약학적 조성물이 또한 개시된다.

특허청구의 범위

청구항 1

적어도 하나의 표적 용질과 다당류의 공유 결합에 의해서 상기 적어도 하나의 표적 용질을 상기 다당류 상에 그래프팅하는 단계를 포함하는 지속 방출 특성을 갖는 생체적합성 다당류 젤 조성물의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 공유 결합은 상기 다당류의 하나 이상의 하이드록실 기 및/또는 카르복실 기를 사용하여 이루어지는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 다당류는 가교결합되는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 다당류는 히알루론산, 텍스트란 설페이트, 콘드로이틴 설페이트, 더마탄 설페이트, 키토산, 케라틴 설페이트, 헤파린, 헤파린 설페이트 및 알기네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 다당류는 히알루론산인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 표적 용질은 약물인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 약물은 트리암시놀론 아세토나이드인 방법.

청구항 8

적어도 하나의 표적 용질을 다당류 젤의 다공성 네트워크 내에 캡슐화하는 단계를 포함하는 생체적합성 다당류 젤 조성물의 제조 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 다당류는 가교결합되는 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 다당류는 히알루론산, 텍스트란 설페이트, 콘드로이틴 설페이트, 더마탄 설페이트, 키토산, 케라틴 설페이트, 헤파린, 헤파린 설페이트 및 알기네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 다당류는 히알루론산인 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, 상기 적어도 하나의 표적 용질은 약물인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 약물은 트리암시놀론 아세토나이드인 방법.

청구항 14

적어도 하나의 표적 용질과 다당류의 공유 결합에 의해서 다당류 상에 그래프팅된 적어도 하나의 표적 용질을

포함하는 지속 방출 특성을 갖는 생체적합성 다당류 젤 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 다당류는 가교결합되는 생체적합성 다당류 젤 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 다당류는 히알루론산, 텍스트란 설페이트, 콘드로이틴 설페이트, 더마탄 설페이트, 키토산, 케라틴 설페이트, 헤파린, 헤파린 설페이트 및 알기네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 생체적합성 다당류 젤 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 다당류는 히알루론산인 생체적합성 다당류 젤 조성물.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 적어도 하나의 표적 용질은 약물인 생체적합성 다당류 젤 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 약물은 트리암시놀론 아세토나이드인 생체적합성 다당류 젤 조성물.

청구항 20

트리암시놀론 아세토나이드와 히알루론산의 공유 결합에 의해서 히알루론산 상에 그래프팅된 트리암시놀론 아세토나이드를 포함하는 지속 방출 특성을 갖는 생체적합성 히알루론산 젤 조성물.

청구항 21

제14항의 조성물의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 질병 또는 질환의 치료 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 안질환인 방법.

청구항 23

다당류 매트릭스의 다공성을 조절하는 단계를 포함하는, 제14항의 생체적합성 다당류 젤 조성물로부터 적어도 하나의 표적 용질의 방출 속도를 제어하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 조절 단계는 상기 다당류의 농도, 가교결합도, 분자량 분포, 및 가교결합제를 변경하는 것을 포함하는 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 조절 단계는 상기 다당류의 가교결합도를 변경하는 것을 포함하는 방법.

청구항 26

제23항에 있어서, 상기 조절 단계는 상기 다당류의 분자량 분포를 변경하는 것을 포함하는 방법.

청구항 27

제23항에 있어서, 상기 조절 단계는 가교결합 동안 상기 매트릭스의 다공도에 영향을 주는 반응 조건을 변경하는 것을 포함하는 방법.

청구항 28

제14항의 생체적합성 다당류 젤 제형 및 약학적 캐리어를 포함하는 약학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2007년 11월 30일자로 출원된 미국 특허 출원 제60/991,524호 및 2008년 11월 25일자로 출원된 미국 가출원 제 12/323,251호의 이득을 주장하며, 이들은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0002] 미용 및 의학 응용에 유용한 지속 방출(sustained release) 특성을 갖는 생체적합성 다당류 젤 조성물, 및 이를 사용한 제품 및 이의 제조방법이 일반적으로 개시된다.

배경기술

[0003] 다당류는 비교적 복잡한 탄수화물이다. 다당류는 글루코시드 결합에 의해 서로 연결된 다수의 단당류로 제조된 중합체이다. 그러므로, 다당류는 큰, 흔히 분지형의, 거대분자이다. 다당류 필러, 특히, 히알루론산 필러는 미용 및 의학 응용에 유용하였다. 이러한 필러는, 예를 들어, 연질 조직 증대(soft tissue augmentation)에 사용되어 왔다.

[0004] 세포의 공간에 있으면서, 히알루론산은 독특하게 순응성이 있는(malleable) 물리적 특성 및 최상의 생체적합성을 갖는 공간-충전(space-filling), 구조 안정화, 및 세포 보호 분자로서 기능한다. 히알루론산 매트릭스는 극히 점탄성인 한편, 높은 수준의 수화(hydration)를 보존한다. 피부 중의 물 함량과 진피 조직(dermal tissue) 중의 히알루론산의 수준 사이에는 강한 상관관계가 있다. 사람의 피부는 노화됨에 따라서, 히알루론산의 함량 및 대사가 변화하는 것으로 알려져 있다. 이러한 변화에 의해서, 피부의 기계적 특성이 크게 저하된다. 젊은 피부와 세포간 매트릭스 중의 강한 히알루론산 네트워크의 존재 사이에는 상관성이 있는 것으로 여겨진다.

[0005] 히알루론산(히알루론산 또는 히알루로네이트라고도 함)은 연결 조직, 상피 조직, 및 신경 조직 전반에 널리 분포된 비-황산화 글리코사미노글리칸이다. 히알루론산은 세포의 매트릭스의 주성분 중 하나이며, 세포 증식 및 이동에 상당히 기여하며, 일부 악성 암의 진행에 관여할 수 있다. 평균 70kg의 남성은 대략 15 그램의 히알루론산을 체내에 갖고 있으며, 그 중 1/3이 매일 전환(분해 및 합성)된다.

[0006] 히알루론산은 피부, 연골, 및 유리체액과 같은 신체의 많은 조직에서 천연적으로 발견된다. 그러므로 이러한 조직을 표적으로 하는 생의학 응용에 매우 적합하다. 첫 번째의 히알루론산 생의학 제품인, 힐론(Healon®)은 1970년대 및 1980년대에 개발되었고, 안 수술(즉, 각막 이식, 백내장 수술, 녹내장 수술 및 망막 박리 회복 수술)에서의 사용이 승인되었다.

[0007] 히알루론산은 또한 또한 무릎의 골관절염을 치료하는 데 사용된다. 점성-보충물(visco-supplementation)이라고 불리는 이러한 치료제는, 무릎 관절로의 주사 과정으로서 투여되며 관절액의 점성을 보충하여 관절을 윤활시키고, 관절을 완충시키고, 진통 효과를 제공하는 것으로 여겨진다. 히알루론산이 연골 세포에 대해 긍정적인 생화학적 효과를 갖는다는 것이 또한 제안되었다. 그러나, 일부 플라스미보 대조군 시험에서는 히알루론산 주사의 효능이 의심되며, 히알루론산은 수술에 대한 마지막 대안으로서 주로 추천된다. 히알루론산의 경구 사용이 최근 제안되었다. 현재, 히알루론산의 경구 투여가 골관절염에 긍정적인 효과가 있다고 제안하는 일부 예비 임상 연구가 있다.

[0008] 고도의 생체적합성 및 조직의 세포의 매트릭스에서의 그의 일반적인 존재로 인해서, 히알루론산은 조직 공학 연구에서 생체적합물질(biomaterial) 스키펠드로서 사용될 수 있다. 일부 암에 있어서, 히알루론산 수준은 악성(malignancy) 및 불량한 예후와 관련성이 높다. 따라서, 히알루론산은 전립선암 및 유방암에 대한 종양 표지로서 흔히 사용된다. 이는 또한 질환의 진행을 모니터링하는 데 사용될 수 있다. 히알루론산은 또한 수술후에, 특히 백내장 수술 후에, 조직 치유를 유도하는 데 사용될 수 있다. 상처 치유 목적의 현재의 모델은 더 큰 중합체의 히알루론산이 치유의 초기 단계에서 면역 반응을 매개하는 백혈구 세포를 위한 공간을 물리적으로 만드는 것으로 보인다고 제안한다.

[0009] 히알루론산 또는 코르티코스테로이드의 치료학적 사용이 알려져 있다. 따라서, 치료학적 및 미용적 사용 둘 모두를 위한 히알루론산 (히알루론산 및 소듐 히알루로네이트라고도 함) 제형이 알려져 있다. 세포 내에서 다가 음이온으로 존재하며 양성자화된 산 형태로는 존재하지 않는다는 사실 때문에, 히알루론산은 대부분 흔히 히알루로난이라고 불린다. 미국 특허 4,636,524; 4713,448; 5,009,013, 및 5,143,724는 특정 히알루로난 또는 히

알루론산 및 그 제조 방법을 개시한다. 추가로, 히알루론산 (즉, 점성보충물)의 관절내 사용 또는 항염 스테로이드의 관절내 사용이 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Kopp S. et al., The short-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint pain and dysfunction, J Oral Maxillofac Surg 1985 Jun; 43(6): 429-35]; 문헌[Grecomoro G., et al., Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis: a controlled clinical trial versus placebo, Pharmatherapeutica. 1987; 5(2):137-41]; 문헌[Adams M., An analysis of clinical studies of the use of crosslinked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis, J Rheumatol Suppl. 1993 August; 39:16-8]; 및 문헌[Jones, A. et al., Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis, Osteoarthritis Cartilage. 1995 December; 3(4):269-7]을 참고한다.

[0010] 구매가능한 히알루론산 제형에는 주베덤(Juvederm™)(알러간), 가교결합된 히알루론산으로 구성된 주사가 가능한 진피 필러가 포함된다. 오소비스크(Orthovisc®)(아니카(Anika)), 듀롤란(Durolane) (스미스 앤드 네퓨(Smith & Nephew)), 히알간(Hyalgan®) (사노피(Sanofi)), 히알스탄(Hylastan®) (젠자임(Genzyme)), 수파르트즈(Supartz®) (세이가카쿠(Seikagaku)/스미스 앤드 네퓨), 신비스크(Synvisc®)(젠자임), 유플렉사(Euflexxa®) (페링(Ferring))이 또한 알려져 있으며, 이들은 골관절염 관절 통증의 치료를 위해 주사가 가능한 (관절내로) 히알루론산 점성보충제로서 사용되며, 히알루론산의 가교결합도(the degree of cross-linking)가 다양하고 분자량이 다양하다.

[0011] 고분자량 히알루론산 및 하나 이상의 활성 제제를 포함하는 치료학적 또는 미용적 사용을 위한 조성물이 개시되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 출원 11/039,192; 11/695,527; 11/742,350; 10/966,764; 11/354,415, 및 11/741,366을 참고한다.

[0012] 소정의 코르티코스테로이드 (예를 들어, 트리암시놀론)는 항염 특성을 가질 수 있다. 따라서, 관절내 코르티코스테로이드가 다양한 관절 질환을 치료하는 데 사용되어 왔다. 예를 들어, 문헌[Zulian F., et al., Triamcinolone acetone and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial, Rheum 2004; 43:1288-1291 (2 mg 내지 80 mg의 트리암시놀론 아세토나이드 사용)]; 및 문헌 [Hertzberger-ten Cate R. et al., Intra-articular steroids in pauciarticular juvenile chronic arthritis, type I, Eur J Ped 1991; 150: 170-172 (관절내로 20 mg의 트리암시놀론을 사용하여 소아성 관절염 치료)]을 참고한다. 트리암시놀론은 관절 강직(joint stiffness)을 치료하는 데 사용되어 왔다(문헌 [Clark D. et al., The influence of triamcinolone acetone on joint stiffness in the rat, J Bone Joint Surg Am 1971; 53:1409-144]).

[0013] 추가로, 근육내 스테로이드는 천식 등의 환자가 경구 스테로이드에 의해 관리될 수 있을 때까지 급성 질환을 치료하는 데 제공된다(문헌 [Mancinelli L. et al., Intramuscular high-dose triamcinolone acetone in the treatment of severe chronic asthma, West J Med November 1997:167(5); 322-329] (최대 360 mg의 트리암시놀론을 3일 동안 매일 환자에 투여하였다)). 스테로이드의 피하 및 피내 투여는 피부 위축(dermal atrophy)를 일으킬 수 있기 때문에 바람직하지 않은 투여 경로이다. 근육내 주사에 의해 투여되는 경우, 깊은 둔부 근육 영역에 투여하고 스테로이드 제형이 진피로 누출되는 것을 막음으로써 스테로이드에 의한 피부 위축의 위험성이 감소될 수 있다.

[0014] 불행히도, 알려진 점성 제형 및 알려진 코르티코스테로이드 제형은 말초 사용에 대해 중대한 단점 및 결함을 갖는다. 예를 들어, 히알루론산의 다회 (4회 이상)의 말초 투여가 말초 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 또한, 트리암시놀론의 수성 코르티코스테로이드 제형은 말초 투여 부위로부터 신속히 없어진다(하나 이상의 활성 수송 메커니즘에 의해서 확산되거나 및/또는 제거됨). 신속한 제거(clearance)는 효과적인 치료를 제공하기 위한 빈번한 재투여(재복용)를 필요로 할 수 있다. 또한, 치료학적 코르티코이드는 낮은 수 용해도로 인하여 전형적으로 비교적 큰, 불규칙한 형상의 결정(입자)의 수성 현탁액으로서 투여된다. 이러한 스테로이드 입자는 투여시 염증 반응을 유도할 수 있다. 이는 투여부위에 존재하는 대식세포가 큰 형태 및 불규칙한 모양을 갖는 스테로이드 입자를 (식균작용에 의해) 제거할 수 없기 때문에 일어날 수 있다. 실제로 이러한 입자는 대식세포에 독성일 수 있어서 세포 사멸을 유도할 수 있다. 이후, 대식세포의 사멸은 급성 및 만성 염증 둘 모두를 야기하는 염증 촉진 시토키의 방출을 가져올 수 있다. 입자로부터의 독성의 임상적 예는 5 내지 20 마이크로미터 범위의 요산염 결정이 관절염을 일으킬 수 있는 통풍 관절염을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Helliwell P, Use

of an objective measure of articular stiffness to record changes in finger joints after intra-articular injection of corticosteroid, Ann Rheum Dis 1997; 56: 71-73 (관절내 코르티코스테로이드 주사가 결정성 활막염(crystal synovitis)을 일으킬 수 있다)]을 참고한다.

[0015] 따라서, 요산염 결정을 식각작용시킬 때 대식세포가 손상되어 염증 반응을 일으킨다고 알려져 있다. 특히, 대식세포 활성을 감소시키는 의약품, 예를 들어, 콜히친(colchicine)으로 치료된 환자는 관절염이 극적으로 개선된다. 대식세포를 손상시키는 큰, 불규칙한 형상의 결정의 관절 침착의 다른 임상적에는 가성통풍(pseudo-gout)이다. 여기서, 관절 염증은 부갑상선 기능항진증이 있는 환자에서 칼슘 파이로포스페이트 데하이드레이트의 침착에 의해서 야기된다. 주사된 약물 입자와 관련된 관절염의 예는 결정유발성 활막염(crystal-induced synovitis)으로, 여기서는, 레더스판(Lederspan), 케날로그(Kenalog) 또는 다른 코르티코스테로이드 저장소(depot) 제형이 관절내 주사된 1 내지 2%의 환자에서 주사후에 관절 염증의 악화가 나타난다(문헌 [McCarty D., et al., Inflammatory reaction after intrasynovial injection of microcrystalline adrenocorticosteroid esters, Arthritis and Rheumatism, 7(4): 359-367 (1964) (코르티코스테로이드 결정의 관절내 주사가 주사후 발적(flare)이라고도 하는 무균 염증을 일으킬 수 있다)]. 또한 문헌 [also Selvi E. et al., Arthritis induced by corticosteroid crystals, J Rheumatology 2004; 31: 3 (40 mg의 트리암시놀론 헥사아세토나이드가 관절내 주사된 골관절염 환자에서 주사된 트리암시놀론 결정에 의해 유도된 급성 관절염이 나타났다)]을 참고한다. 평균 10 마이크로미터를 초과하며 불규칙한 형태인, 이러한 제형의 입자는 통풍 및 가성통풍 환자의 관절에서의 요산염 결정과 매우 유사하다.

[0016] 상표명 케날로그(Kenalog®)(미국 뉴저지주 프린스턴 소재의 브리스틀-마이어스-스퀴브(Bristol-Myers-Squibb))로 입수가 가능한 트리암시놀론 약학적 조성물이 근육내 또는 관절내(낭내(intrabursal)) 투여에 의해 다양한 질환을 치료하는 데 사용되어 왔다. 1 밀리리터(ml)의 케날로그 40 조성물은 40 밀리그램(mg)의 트리암시놀론 아세토나이드, 장성조절제로서의 염화나트륨, 방부제로서의 10 mg(0.99%)의 벤질 알코올, 7.5 mg(0.75%)의 카르복시메틸셀룰로오스 소듐 및 재현탁 보조제로서의 0.4 mg (0.04%)의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 벤질 알코올 방부제 및/또는 폴리소르베이트 80은 감응성 조직(sensitive tissues)에 대해 잠재적으로 독성이 있다. 따라서, 방부제-함유 코르티코스테로이드 제형은 경막의 주사 후의 유착 거미막염(adhesive arachnoiditis)의 경우와 관련되어 있으며 환자의 요통을 악화시킨다. 예를 들어, 문헌[Hurst, E. W., Adhesive Arachnoiditis and Vascular Blockage caused by Detergents and Other Chemical Irritants: an Experimental Study. J. Path. Bact., 1955. 70: p. 167]; 문헌 [DeLand, F. H., Intrathecal toxicity studies with benzyl alcohol. Toxicol Appl Pharmacol, 1973. 25(2): p. 153] 및 문헌[Hetherington, N. J. and M. J. Dooley, Potential for patient harm from intrathecal administration of preserved solutions. Med J Aust, 2000. 173(3): p. 141]을 참고한다.

[0017] 중요하게, 케날로그 중의 트리암시놀론 아세토나이드는 제형의 나머지로부터 신속히 분리 및 침전도니다. 예를 들어, 케날로그는 약 5 내지 10분의 짧은 시간 동안 그대로 놓아두면 트리암시놀론 아세토나이드가 대부분 분리되어 조성물의 나머지로부터 침전한다. 불행히도, 트리암시놀론의 이러한 신속한 침전은 또한 트리암시놀론의 다른 알려진 염수 기재 현탁액(방부제 및 안정제가 있거나 없는)에서도 일어난다. 실질적으로 균일한 현탁액(케날로그 또는 트리암시놀론의 다른 염수 기재 현탁액에서는 제공되지 않는)이 현탁액의 투여시 일정하고 정확한 투여량을 제공하는 데 유의할 것이다. 또한, 재현탁 공정은 감응성 조직에 영향을 줄 수 있는 상기에 언급된 재현탁 보조제의 사용을 필요로 한다.

[0018] 또한, 트리암시놀론과 같은 코르티코스테로이드의 알려진 제형의 투여는 또한 아마도 알려진 제형으로부터 트리암시놀론의 폭발 또는 큰 방출 속도로 인해 알려지 또는 염증 반응을 야기할 수 있다. 상기에 언급된 바와 같이, 이러한 반응은 또한 투여된 큰, 불규칙한 크기의 불용성 코르티코스테로이드 입자로 인한 것이거나, 그로 인해 악화될 수 있다.

[0019] 수년에 걸쳐, 치료학적 약물을 약학적 치료가 필요한 포유류에 송달하는 것을 달성하기 위한 방법이 개발되어 왔다. 생분해성 캐리어는 이상적으로 생체적합성이며 표적 용질(solute) 또는 약물의 원하는 방출을 허용한다. 표적 용질의 원하는 방출은 흔히 지속 방출이다. 따라서, 약물과 같은 표적 용질의 지속 송달을 제공하는 신규한 생체적합성 다당류 젤 조성물이 요구되며, 제형중 독성 방부제 또는 계면활성제의 존재; 활성 제제의 대부분 또는 전부의 신속한 방출의 바람직하지 못한 특성을 갖지 않으며, 활성 제제가 말초 투여 부위에서 장기간 체류할 뿐만 아니라, 면역원이 없거나 낮은 제형을 포함하는, 말초 질환을 치료하기 위한 말초 투여용 제형이 또한 요구된다.

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 개요
- [0021] 광범위한 태양에서, 신규한 생체적합성 다당류 젤 조성물을 제공하는 본 발명의 조성물 및 방법 및 지속 표적 용출 또는 약물 송달을 달성하는 관련된 방법에 의해서 이러한 목적 및 다른 목적이 달성된다. 본 발명의 범주 및 교시에 따르면, 표적 용질 또는 약물을 다당류 매트릭스에 그래프팅 또는 캡슐화하여, 제어된 방출을 달성하는 생체적합성 다당류 젤 조성물을 제공한다. 약물과 같은 적어도 하나의 표적 용질을, 히알루론산과 같은 다당류 상에 그래프팅하는 것은 적어도 하나의 표적 용질 또는 약물과 다당류의 공유 결합에 의해서 달성될 수 있다. 광범위한 태양에서, 적어도 하나의 표적 용질과 다당류의 공유 결합은 히알루론산과 같은 다당류 상에 위치한 하나 이상의 하이드록실 및/또는 카르복실 기를 사용하여 달성될 수 있다. 형성된 공유 결합은, 종래 방법에 따라 약물과 히알루론산을 연합하는 비공유 상호 작용보다 강하다. 그러나, 강한 공유 결합은 깨질 수 있으므로 적어도 하나의 용질이 환자의 체내로 방출된다. 결합은 예를 들어, 공유 결합을 끊는 반응, 예를 들어, 가수분해에 의해서 깨질 수 있다.
- [0022] 공유 결합 형성 및 후속하는 절단은 원하는 방출 특성을 상당히 개선시키며 탁월한 지속 방출을 달성한다. 공유 결합에 적절한 작용기를 갖는 임의의 표적 용질을 사용하여 다당류 매트릭스와 결합시킬 수 있다. 산-염기 화학에 의해 진행되는 것과 같은 결합 형성이 사용될 수 있다. 당업자는 적어도 하나의 표적 용질과, 결합을 위해 필요한 작용기를 갖는 다당류, 예를 들어, 히알루론산을 공유결합하는 데 필요한 반응 및 반응 조건을 알고 있다.
- [0023] 본 조성물에 사용되는 바와 같은 바람직한 히알루론산("HA")은 하기 특성을 갖는다. 첫째로, HA는 점성의 증가를 제공하나 전단 속도(shear rate)가 높다, 즉, 25 내지 30 게이지 바늘을 통한 주사가능성을 보존한다. 둘째로, HA는 다수의 포유류 조직의 세포의 매트릭스의 천연 성분이므로 생체적합성 점성 유도 성분을 제공한다. 셋째로, HA는 조직 접착성(tissue adhesive)이므로 HA가 근육과 같은 조직으로 주사될 때 얼굴 평면(facial plane)을 통한 HA의 확산 및 이동이 최소화된다. 예를 들어, 문헌[Cohen et al. Biophys J. 2003; 85: 1996-2005]을 참고한다. 실리콘과 같이 불량하게 접착성인 중합체는 조직을 통해 이동할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Capozzi et al. Plast Reconstr Surg. 1978; 62:302-3]을 참고한다. HA를 포함하는 제형의 조직 접착성 및 그에 따른 낮은 조직 이동 특성은 주사 부위에 제형이 대량으로 남아있을 수 있게 한다. 따라서, 코르티코스테로이드-HA 제형은 말초 위치, 예를 들어, 관절내 위치(즉, 면관절(facet joint) 관절염의 치료시) 밖으로의 낮은 확산의 이로인 특성을 가질 것이다. 또한, 보툴리눔 독소-HA 제형이 말초 위치, 예를 들어, 근육내 위치(즉, 반측안면 경련(hemifacial spasm)의 치료를 위해 소안륜근(small orbicularis muscle)으로) 밖으로의 낮은 확산의 이로인 특성을 가질 것이다. 한편, 제형 중의 HA의 사용은 주변 또는 인접 비-표적 조직에 대한 약물 또는 생물학적 노출을 제한하여, 안검하수(ptosis) 또는 시력 손상과 같은 부작용(눈 주위(para-ocular) 보툴리눔 독소 투여와 관련된)을 제한할 수 있다.
- [0024] 셋째로, 캐리어로부터 약물이 방출되게 하기 위하여, 또는 활성 제제(즉, 스테로이드 결정)가 용해될 수 있게 하기 위하여 물과 접촉시키는 것이 필요하다. 사용되는 바람직한 HA는 수화되는(물을 흡수하는) 능력을 통해 이를 제공한다.
- [0025] 넷째로, 사용되는 HA는 다양한 정도로 가교결합될 수 있어서, 말초 투여 위치에 대한 HA의 이동 속도, HA 캐리어 밖으로의 활성 제제의 확산 및 이동 속도와 같은 특성의 변경이 가능한 중합체이다.
- [0026] 히알루론산과 같은 다당류에 공유 결합할 수 있으며, 생체적합성 다당류 젤 조성물로서 환자에 송달될 수 있는 한가지 특정 약물은 트리암시놀론 아세트나이드이다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 젤 조성물의 트리암시놀론 입자는, 히알루론산, 또는 중합체성 히알루로네이트인 점성 유도 성분과 실질적으로 불균일하게 현탁된다.
- [0027] 본 발명은 또한 일반적으로 적어도 하나의 표적 용질, 예를 들어, 약물을, 다당류 젤의 다공성 네트워크 내에 캡슐화하여 생체적합성 다당류 젤 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 이러한 캡슐화는 약물을 본 발명의 범주 및 교시에 따라 가교결합되거나 가교결합되지 않을 수 있는 다당류, 예를 들어, 히알루론산과 함께 송달되게 하는 다른 유용한 방법이다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 태양은 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료학적으로 효과적인 양의 생체적합성 조성물을 투여하여 질병(disease) 또는 질환(condition)을 치료하는 방법에 관한 것이다. 다양한 질환이 본 발명의 방법을

사용하여 치료될 수 있으며, 그에는, 안질환, 골관절염, 신경근병증(radiculopathy), 척추염(spondylitis), 및 척추증(spondylosis)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일 실시 형태에 따르면, 본 조성물은 말초 위치와 같은 위치에서 환자에 주사될 수 있다.

[0029] 일 실시 형태에 따르면, 다당류 매트릭스의 다공도를 조절하여 적어도 하나의 표적 용질, 예를 들어, 트리암시놀론 아세트나이드의 방출 속도가 제어될 수 있다. 조절하는 단계는, 다당류의 농도, 가교결합도, 분자량 분포 또는 가교결합제를 변경하는 것을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 파라미터는 단독으로 또는 조합되어 조절될 수 있다. 또한, 가교결합 동안 다당류 매트릭스의 다공도에 영향을 주는 반응 조건을 변화시켜 다양한 또는 원하는 방출 속도를 달성할 수 있다.

[0030] 본 발명은 또한 약학적 캐리어와 함께 신규한 생체적합성 다당류 젤 제형을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0031] 하기에 개시된 바와 같은 본 발명의 조성물 및 방법의 이점 및 특성이 하기 상세한 설명 및 특허청구범위로부터 더욱 명백해질 것이다.

[0032] 상세한 설명

[0033] 본 발명의 일 실시 형태는 적어도 하나의 표적 용질과 다당류의 공유 결합에 의해서 적어도 하나의 표적 용질을 다당류 상에 그래프팅하는 단계를 포함하는 지속 방출 특성을 갖는 생체적합성 다당류 젤 조성물을 제공하는 방법에 관한 것이다. 공유 결합은 원자들 사이에서, 또는 원자와 다른 공유결합 사이에서 전자쌍을 공유하는 것을 특징으로 하는 화학 결합의 형태이다. 간단히, 전자를 공유할 때 원자 사이에 형성되는 인력-대-척력 안정이 공유 결합이라고 알려져 있다.

[0034] 공유 결합은 σ -결합, π -결합, 금속-금속 결합, 아고스틱(agostic) 상호작용, 및 3중심 2전자 결합(three-center two-electron bond)을 포함한, 많은 종류의 상호작용을 포함한다. 공유 결합라는 용어는 1939년부터 비롯되었다. 접두사 공(co-)은 함께, 작용이 관련된, 적은 정도로 짝지워진 등의 의미이다; 따라서, "공유 결합"은, 본질적으로, 원자가 결합 이론에 논의된 바와 같은 원자가("valence")를 원자가 공유함을 의미한다. H_2 분자에서, 수소 원자들은 공유 결합을 통해 2개의 전자를 공유한다. 공유원자가(Covalency)는 유사한 전기음성도(electronegativity)의 원자들 사이에서 가장 크다. 따라서, 공유 결합은 동일한 원소의 두 원자가 반드시 필요한 것은 아니며, 단지 동류의 전기음성도의 원자면 된다. 공유 결합은 전자의 공유를 수반하기 때문에, 비편재화(delocalized)되는 것이 필수적이다. 게다가, 정전기적 상호작용 ("이온 결합")과는 대조적으로, 공유 결합의 세기는 다원자 분자의 원자들 사이의 각 상관성(angular relationship)에 따라 좌우된다.

[0035] 본 발명에서 그래프팅은 공유 결합에 의해 달성된다. 이러한 결합을 위한 반응의 결과로서 표적 용질이 다당류 네트워크로 그래프팅될 수 있다. 이는 하이드록실기 및 카르복실기와 같은 작용기를 사용한 산염기 화학에 기초한 것일 수 있다. 감수성(susceptible) 결합에는 다당류(예를 들어, 히알루론산 다이아카라이드)의 하이드록실기 및/또는 카르복실기가 포함된다. 일 실시 형태에서 이러한 결합은 적어도 하나의 표적 용질의 유리한 제어 및 지속 방출을 가능하게 한다.

[0036] 히알루론산과 같은 다당류는 중합체이며, 이러한 결합에 유용할 수 있는 하이드록실 및 카르복실 작용기를 갖는다. 적어도 하나의 표적 용질 또는 약물의 공유 결합이, 예를 들어, 이러한 기 및 트리암시놀론 아세트나이드와 같은 적어도 하나의 표적 용질 상의 감수성 작용기를 사용한 산/염기 반응에 의해서 이루어질 수 있다.

[0037] 공유 결합을 달성하는 데 사용될 수 있는 반응의 일례는 축합이다. 축합 반응은 2개의 분자 또는 잔기(작용기)가 합쳐져, 소분자가 제거되면서, 하나의 단일 분자를 형성하는 화학 반응이다. 이러한 소분자가 물인 경우에, 탈수 반응으로 알려져 있으며; 제거되는 다른 소분자로는 염화수소, 메탄올, 또는 아세트산이 가능하다. 2개의 개별 분자가 반응하는 경우, 축합은 분자간(intermolecular) 축합이라고 부른다. 간단한 예는 단백질의 특징인 펩티드 결합을 형성하는 2개의 아미노산의 축합이다. 이러한 반응 예는 자체가 하이드록사이드 및 수소이온으로 분할되는 극성 물 분자의 작용을 통해 화학적 실체(entity)를 2부분으로 분할하는 가수분해와는 반대되는 것이다. 합체가 동일 분자의 원자 또는 기 사이에서 일어난다면, 반응은 분자내(intramolecular) 축합이라고 부르며, 많은 경우에 고리 형성을 야기한다. 예로는 단일 다이에스테르 분자의 2개의 에스테르기가 서로 반응하여 작은 알코올 분자를 잃고 β -케토에스테르 생성물을 형성하는 디크만(intramolecular) 축합이 있다.

[0038] 중합체 화학에서는, 일련의 축합 반응이 일어나서 단량체 또는 단량체 사슬이 서로에 첨가되어 더 긴 사슬을 형성한다. 이를 또한 '축합 중합' 또는 '단계-성장(step-growth) 중합'이라고 부를 수 있다. 이는 A-B 단량체

의 단일중합으로서, 아니면 2가지 공단량체 A-A 및 B-B의 중합으로서 일어난다. 소분자의 유리가 없는 중첨가(polyaddition)과는 달리, 소분자 축합물이 보통 유리된다. 캐러더스(Carothers) 방정식에 따르면 높은 분자량을 달성하기 위해서는 높은 전환율(conversion rate)이 필요하다. 일반적으로, 축합 중합체는 흔히 열을 필요로 하는 첨가 중합체보다 더 천천히 형성된다. 축합 중합체는 일반적으로 분자량이 더 작다. 단량체가 반응 초기에 소모되며; 말단 작용기는 전반에 걸쳐 활성인 채로 남아있고 단쇄는 합쳐져서 장쇄를 형성한다. 2작용성 단량체는 선형 사슬(및 따라서 열가소성 중합체)을 야기하나, 단량체 작용기가 2개를 초과하는 경우에는 생성물은 열경화성 중합체이다.

[0039] 축합과 같은 반응을 사용하여 적어도 하나의 표적 용질, 예를 들어, 트리암시놀론 아세토나이드를 다당류, 예를 들어 히알루론산에 공유 결합하는 것이 본 발명의 범주 및 교시에 속한다. 트리암시놀론 아세토나이드는 항염 작용을 갖는 합성 글루코코르티코이드 코르티코스테로이드이며, 화학명은 9-플루오로-11,21-다이하이드록시-16,17-[1-메틸에틸리텐비스(옥시)]프레그나-1,4-다이엔-3,20-다이온이다. 전형적으로 정맥 주사를 통해 송달되며, 트리암시놀론 아세토나이드가 필요한 안과적 증상에는 교감성 안염(sympathetic ophthalmia), 측두동맥염(temporal arteritis), 포도막염, 및 국소 코르티코스테로이드에 반응하지 않는 안염증 질환이 포함된다. 이들은 시각 손실을 가져올 수 있는 염증성 질환이다.

[0040] 다른 코르티코스테로이드가 적어도 하나의 용질로서 또한 사용될 수 있다. 유용한 코르티코스테로이드의 예에는, 코르티손(cortisone), 프레드니솔론(prednesolone), 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 플루오로메톨론(fluorometholone), 텍사메타손, 메드리손(medrysone), 로테프레드놀(loteprednol), 이들의 유도체 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유도체"는 재료와 충분히 구조적으로 유사한 임의의 물질을 말하며, 물질이 재료 대신에 사용될 때 재료와 실질적으로 유사한 작용성 또는 활성, 예를 들어, 치료학적 효과를 갖는 것으로 유도체로서 확인된다.

[0041] 앞서 이미 언급한 바와 같이 적어도 하나의 표적 용질은 히알루론산 또는 히알루로네이트와 같은 다당류에 공유 결합될 수 있다. 적어도 하나의 표적 용질, 예를 들어, 약물을 공유 결합하는 데 필요한 작용기를 갖는 다른 다당류를 사용하는 것이 또한 본 발명의 범주 및 교시에 속한다. 여기에는, 텍스트란 설페이트, 콘드로이틴 설페이트, 더마탄 설페이트, 키토산, 케라틴 설페이트, 헤파린, 헤파린 설페이트 및 알기네이트가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0042] 사용되는 다당류, 예를 들어, 히알루로네이트는 가교결합되거나 가교결합되지 않을 수 있다. 가교결합은 다양한 정도로 이루어질 수 있어서, 말초 투여 위치에 대한 HA의 이동 속도, HA 캐리어 밖으로의 활성 제제의 확산 및 이동 속도와 같은 특성의 변경이 가능하다. 더 많이 가교결합된 히알루론산이 표적 영역에 더 오랜 기간 동안 체류할 것이다. 또한, 바람직하게는 트리암시놀론 아세토나이드 (트리바리스((Trivaris®))) 중 중합체성 히알루로네이트는 비-가교결합 히알루로네이트(트리바리스를 투여하는 데 사용되는 주사기의 플런저에 힘을 가할 때, 높은 전단 속도, 그러나 27 내지 33 게이지 바늘을 통한 비교적 용이한 트리바리스의 주사를 얻기 위하여)이지만, 히알루로네이트는 대안적으로 상당히 낮은 점도(즉, 약 25°C에서 약 0.1/초의 전단 속도에서 약 5,000 cps의 점도)의 가교결합된 히알루로네이트(진정한 하이드로젤을 형성하도록)일 수 있다. 이러한 가교결합된 히알루로네이트는 트리바리스와 동일하거나 유사한 탁월한 코르티코스테로이드 현탁 특성을 가질 수 있으며, 가교결합된 히알루로네이트의 중합체성 매트릭스 내의 코르티코스테로이드 입자의 장기간의 말초 보존으로 인해, 말초에서 이러한 가교결합된 히알루로네이트 제형의 연장된 명목상 면역원성을 얻으면서, 말초에서의 히알루로네이트의 더 긴 체류(residency)(즉, 느린 속도의 생분해성)의 추가적인 이점을 가질 수 있다.

[0043] 가교결합된 및 비-가교결합된 히알루로난이 또한 다양한 비율로 블렌딩되어 골관절염 치료에서와 같이, 염증 조직 내에서의 생분해를 늦추고 장기간 보존을 개선하면서 상승효과 가능성(syringeability)을 최적화할 수 있다. 게다가, 가교결합된 히알루로네이트 외에, 예를 들어, 폴리카르보필(polycarbophil)과 같은 다른 가교결합된 중합체가 사용될 수 있다.

[0044] 적어도 하나의 표적 용질은 히알루론산과 연합시킴으로써 지속 방출될 수 있다. HA는 적어도 하나의 표적 용질을 둘러싸서 표적 용질을 HA의 매트릭스 안에 매립시킬 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 적어도 하나의 표적 용질과 다당류, 예를 들어, 히알루론산의 본 발명의 신규한 공유 결합을 사용하여 추가적인 제어 파라미터가 도입된다. 형성된 공유 결합은 가수분해와 같은 반응에 의해서 깨질 수 있다. 공유 결합의 절단은 표적 용질을 방출시켜 환자의 체내에서 의도된 약학적 기능을 수행하게 한다.

[0045] 가수분해는 물과의 반응에 의해서 화학 화합물이 분해되는 화학 반응 또는 프로세스이다. 이는 중합체를 분해하는 데 사용되는 반응 유형이다. 물이 이러한 반응에 첨가된다. 유기 화학에서, 가수분해는 하나의 물분자를

생성하며 2개의 분자 단편이 합쳐지는 반응인 축합의 역 또는 반대로 여겨질 수 있다. 가수분해는 가역반응일 수 있기 때문에, 축합 및 가수분해는 동시에 일어날 수 있으며, 평형 위치가 각각의 생성물의 양을 결정한다.

[0046] 에스테르 결합을 끊는 가수분해 반응에서, 하나의 가수분해 생성물은 하이드록실 작용기를 포함하는 반면, 다른 것은 카르복실산 작용기를 포함한다. 카르보닐이 하이드록사이드 음이온 (또는 신속히 탈양성자화되는 물 분자)에 의해 공격을 받는다. 생성되는 사면체 중간체가 분해된다. 알콕사이드 단편은 사면체 탄소로부터 분해되고, 하이드록사이드로 공격하여 아실 단편을 떼어내는 양성자화에 의해 알코올이 되어 카르복실산을 생성한다. 이는 원래의 알코올 및 카르복실산을 다시 얻는, 에스테르화 반응의 역반응이다. 염기성 용액에서, 카르복실산은 탈양성자화되므로, 염기성 가수분해는 비가역적인 반면 산성 가수분해는 그렇지 않다.

[0047] 에스테르를 가수분해하기 위한 2가지 주된 방법, 염기성 가수분해와 산-촉매된 가수분해가 있다. 산-촉매된 가수분해에서는, 물 분자에 의한 친핵성 공격에 대해 활성화되도록 묶은 산을 사용하여 카르보닐 기를 양성자화한다. 그러나, 에스테르 가수분해를 위한 더 통상적인 방법은 에스테르를 수성 염기, 예를 들어, NaOH 또는 KOH와 함께 환류시키는 것을 포함한다. 일단 반응이 완료되면, 카르복실레이트 염을 산성화하여 유리 카르복실산을 방출시킨다.

[0048] 더욱이, 적어도 하나의 용질이 그래프팅될 수 있는 다당류는 가교결합되거나 가교결합되지 않을 수 있다. 다당류의 가교결합은 예를 들어 산염기 화학에 의해 행해질 수 있다. 히알루론산과 같은 다당류를 가교결합하는 데 유용한 가교결합제는 1,4-부탄다이올 다이글리시달 에테르 또는 다이비닐 설펜이다. 생체적합성 다당류 젤을 생성하는 본 발명의 방법에서, 다당류는 예를 들어, 히알루론산, 텍스트란 설펜이트, 콘드로이틴 설펜이트, 더마탄 설펜이트, 키토산, 케라틴 설펜이트, 헤파린, 헤파린 설펜이트 및 알기네이트를 포함할 수 있지만 이로 한정되지 않는다.

[0049] 다당류 상에 그래프팅될 수 있는 적어도 하나의 표적 용질은, 예를 들어, 약물일 수 있다. 약물은 트리암시놀론 아세토나이드일 수 있으나 이로 한정되지 않는다. 약물은, 광범위하게는, 살아있는 유기체의 체내에 흡수될 때 정상적인 신체 기능을 변화시키는 임의의 화학 물질이다. 이는 질환의 처치, 치료, 예방 또는 진단에 사용되거나 또는 달리 신체적 또는 정신적 행복(well-being)을 향상시키는 화학 물질이다.

[0050] 본 명세서에 사용된 바와 같은 지속 방출은 서서히 용해하는, 연장 방출(extended-release; ER, XR, 또는 XL), 시간-방출(time-release) 또는 시한-방출(timed-release), 제어 방출(controlled-release: CR) 또는 연속 방출(continuous-release: CR) 제형을 포함한다. 지속 방출 제형은 적어도 하나의 표적 용질 또는 약물이 시간이 지남에 따라 방출된다. 지속 방출 제형의 이점은 동일한 약물의 즉시 방출(instant-release) 제형보다 덜 빈번하게 투여할 수 있다는 점, 및 혈류 내에서 약물의 수준이 더 일정하게 유지된다는 점이다. 지속 방출 제형은 활성 성분이 불용성 물질(다양함: 일부 아크릴, 심지어 키토)의 매트릭스 내에 매립되어, 용해 약물이 매트릭스 내의 구멍을 통과해 빠져나가는 길을 찾아야만 하도록 제조된다. 일부 지속 방출 제형에서, 매트릭스는 물리적으로 팽창하여 젤을 형성하므로, 약물은 우선 매트릭스 내에 용해되어야 하며 그 후에 외부 표면을 통해 배출되어야 한다.

[0051] 제어 방출과 지속 방출의 차이는 제어 방출은 완벽하게 0차 방출(zero order release)이며, 즉, 농도와 상관없이 시간에 따른 약물 방출이다. 다른 한편, 지속 방출은 장기간에 걸친 약물의 느린 방출을 의미한다. 이는 제어 방출일 수도 있고 아닐 수도 있다.

[0052] 본 발명의 다른 태양은 적어도 하나의 표적 용질을 다당류 젤의 다공성 네트워크 내에 캡슐화하는 단계를 포함하는 생체적합성 다당류 젤 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 다공성 네트워크는 다당류와 관련된 수 있다. 다수의 단당류가글리코시드 결합에 의해 연합하여 제조되는 중합체인 다당류는 표적 용질의 캡슐화에 이용가능한 공간을 가질 수 있다. 다당류의 다공성 네트워크는 다당류 내에 캡슐화된 적어도 하나의 표적 용질의 지속 방출을 가능하게 한다. 예를 들어, 적어도 하나의 표적 용질, 예를 들어, 트리암시놀론 아세토나이드는 히알루론산 입자 내에 캡슐화될 수 있다. 지속 방출은 적어도 하나의 표적 용질이 다공성 네트워크를 통과하는 길을 만들어 달성될 수 있다.

[0053] 적어도 하나의 표적 용질을 다당류 젤의 다공성 네트워크 내에 캡슐화하는 단계를 포함하는 생체적합성 다당류 젤 조성물의 이러한 제조 방법의 경우, 다당류는 예를 들어, 히알루론산, 텍스트란 설펜이트, 콘드로이틴 설펜이트, 더마탄 설펜이트, 키토산, 케라틴 설펜이트, 헤파린, 헤파린 설펜이트 및 알기네이트일 수 있지만 이로 한정되지 않는다. 본 명세서에서 또한, 적어도 하나의 용질이 그 안에 캡슐화 될 수 있는 다당류는 가교결합되거나 가교결합되지 않을 수 있다. 히알루론산과 같은 다당류를 가교결합하는 데 유용한 가교결합제가 있다. 여

기에는 예를 들어, 1,4-부탄다이올 다이글리시달 에테르 또는 다이비닐 설펜이 포함된다.

[0054] 또한, 다당류에 캡슐화하기에 적합한 약물은 트리암시놀론 아세토나이드일 수 있지만 이로 한정되지 않는다. 본 발명의 다른 태양은 적어도 하나의 표적 용질과 다당류의 공유 결합에 의해서 다당류 상에 그래프팅된 적어도 하나의 표적 용질을 포함하는, 지속 방출 특성을 갖는 생체적합성 다당류 젤 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 생체적합성 다당류 젤 조성물의 관련된 제조 방법에서와 같이, 사용되는 다당류는 가교결합될 수 있거나 가교결합되지 않을 수 있다. 또한, 사용되는 다당류는 히알루론산, 텍스트란 설펜이트, 콘드로이틴 설펜이트, 더마탄 설펜이트, 키토산, 케라틴 설펜이트, 헤파린, 헤파린 설펜이트 및 알기네이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 실시 형태는 히알루론산이다. 적어도 하나의 표적 용질은 트리암시놀론 아세토나이드와 같은 약물일 수 있다.

[0055] 대안적으로, 본 발명의 범주 및 교시에 따른 바람직한 생체적합성 조성물은 트리암시놀론 아세토나이드와 히알루론산의 공유 결합에 의해서 히알루론산 상에 그래프팅된 트리암시놀론 아세토나이드를 포함하는, 지속 방출 특성을 갖는 생체적합성 히알루론산 젤 조성물이다. 적어도 하나의 표적 용질을 다당류 젤의 다공성 네트워크 내에 캡슐화하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된 생체적합성 다당류 젤 조성물의 경우, 다당류는, 예를 들어, 히알루론산, 텍스트란 설펜이트, 콘드로이틴 설펜이트, 더마탄 설펜이트, 키토산, 케라틴 설펜이트, 헤파린, 헤파린 설펜이트 및 알기네이트일 수 있다. 다당류 상에 그래프팅될 수 있는 적어도 하나의 표적 용질은 예를 들어 약물일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 약물은 질환의 처치, 치료, 예방 또는 진단에 사용되거나 또는 달리 신체적 또는 정신적 행복을 향상시키는 화학 물질을 말한다. 약물은 트리암시놀론 아세토나이드일 수 있지만 이로 한정되지 않는다.

[0056] 본 발명의 다른 태양은 본 발명의 생체적합성 다당류 젤 제형의 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 질병 또는 질환의 처치 방법에 관한 것이다. 질병 또는 질환의 예는 안질환, 예를 들어, 트리바리스로 치료될 수 있는 염증성 안질환이다. 본 발명의 범주 및 교시에 속하는 다른 안질환의 예는 교감성 안염(sympathetic ophthalmia), 측두동맥염(temporal arteritis), 및 포도막염을 포함한다.

[0057] 본 발명의 범주 및 교시에 따라 잠재적으로 치료될 수 있는 망막 질환에는 습식 및 건식 노인성 황반변성(AMD), 당뇨병성 황반 부종(diabetic macular edema), 및 황반 부종과 관련된 망막 정맥 폐색이 포함된다. 특히 맥락막신생혈관(choroidal neovascularization: CNV)을 위한 활성 약학적 성분은 항-VEGF 화합물, 예를 들어, 아바스틴(Avastin®), 루센티스(Lucentis®) 또는 다른 전체 길이 단클론성 항체 또는 항체 단편을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 다른 것으로는 항-VEGF 압타머 (예를 들어, 페갓타닙(Pegaptanib®)), 용해성 재조합 데코이(decoy) 수용체 (예를 들어, VEGF 트랩), 코르티코스테로이드, VEGFR 또는 VEGF의 발현을 감소시키는 작은 간섭 RNA, 티로신 키나아제 억제제를 갖는 포스트-VEGFR 봉쇄제(post-VEGFR blockade), MMP 억제제, IGFBP3, SDF-1 차단제, PEDF, 감마-세트레타아제, 델타-유사 리간드 4, 인테그린 길항제, HIF-1 알파 봉쇄제, 단백질 키나아제 CK2 봉쇄제, 및 혈관내피 카드헤린(vascular endothelial cadherin)(CD-144) 및 기질 유래 인자(stromal derived factor)(SDF)-1 항체를 사용한 신생혈관 부위에 있는 줄기 세포(즉, 내피모세포(endothelial progenitor cell))의 억제가 포함된다. 반드시 항-VEGF 화합물은 아닌 CNV에 대한 활성을 갖는 제제가 또한 사용될 수 있으며, 항염 약물, 라파마이신, 사이클로스포린, 항-TNF 제제, 및 항-보체(anti-complement) 제제가 포함된다. 항-보체 제제가 또한 지도형 위축(geographic atrophy)을 포함하는 모든 형태의 건식 AMD를 치료하는 데 매우 유용하다. 신경 보호성이며 건식 황반변성의 진행을 잠재적으로 감소시키는 제제가 사용될 수 있으며, 예를 들어, '뉴로스테로이드(neurosteroid)'라고 부르는 부류의 약물이다. 이것은 데하이드로에피안드로스테론(DHEA)(상표명: 프라스테라(Prastera®) 및 피델린(Fidelin®)), 데하이드로에피안드로스테론 설펜이트, 및 프레그네놀론 설펜이트(pregnenolone sulfate)와 같은 약물이다. 브리모니딘 및 다른 알파 작용제, 및 CNTF와 같은 다른 신경보호 제제가 사용될 수 있다. 이러한 성분 또는 약물 또는 화합물 모두가 본 발명의 범주 및 교시에 속하는 하나 이상의 표적 용매로서 사용될 수 있다.

[0058] 다당류 매트릭스의 다공도를 조절하는 단계를 포함하는, 본 발명의 생체적합성 다당류 젤 조성물로부터 적어도 하나의 표적 용질의 방출 속도를 제어하는 방법이 본 명세서에 또한 개시된다. 방출 속도는 소정 파라미터를 변경하여 장애 효과(hindrance effect)를 가감함으로써 젤 매트릭스의 다공도를 조절하여 조정될 수 있다. 이러한 파라미터는, 다당류 (예를 들어, 히알루론산) 농도, 가교결합 정도, 가교결합체 화학, 원재료 다당류(예를 들어, 히알루론산)의 분자량 분포, 및 가교 결합 동안 다당류 젤 매트릭스의 전체 다공성에 직접적인 영향을 미치는 반응 조건을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 젤 조성물에 충분한 농도의 고분자량 소듐 히알루로네이트를 사용하거나 포함하는 것이 투여를 위한 점성 젤라틴성 플러그(viscous gelatinous plug)의 형성을 가능하게

한다.

- [0059] 본 발명의 다른 태양은 본 발명의 생체적합성 다당류 젤 제형 및 약학적 캐리어를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 약학적 조성물은 선택적으로 하나 이상의 제제, 예를 들어, 이에 제한되지는 않지만, 유화제, 습윤제, 감미제 또는 착향제, 장성조절제(tonicity adjuster), 방부제, 완충제 또는 항산화제를 포함할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 적합한 장성조절제는 염, 예를 들어, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 만니톨 또는 글리세린 및 다른 약학적으로 허용가능한 장성 조절제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 본 발명의 약학적 조성물에 유용한 방부제는 벤즈알코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐 수은 아세테이트, 및 페닐 수은 니트레이트를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 아세테이트 완충제, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제 및 보레이트 완충제를 포함하지만 이로 한정되지 않는, 다양한 완충제 및 pH 조절 수단이 약학적 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 유사하게, 약학적 조성물에 유용한 항산화제는 본 기술 분야에 잘 알려져 있으며 예를 들어 소듐 메타바이설파이트, 소듐 티오설파이트, 아세틸시스테인, 부틸화된 하이드록시아니솔, 및 부틸화된 하이드록시톨루엔을 포함한다. 이러한 물질 및 약리학 분야에 알려진 다른 물질이 본 발명의 약학적 조성물에 포함될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 문헌 [Remington's *Pharmaceutical Sciences* Mac Publishing Company, Easton, PA 16th Edition 1980]을 참조한다.
- [0060] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "캐리어", "불활성 캐리어" 및 "허용가능한 캐리어"는 상호교환가능하게 사용될 수 있으며, 원하는 조성물을 제공하기 위하여 본 개시된 다당류 젤과 조합될 수 있는 캐리어를 말한다. 본 기술 분야의 당업자는 특정 치료용 약학 조성물을 제조하는 데 잘 알려져 있는 수많은 캐리어를 알고 있을 것이다.
- [0061] 본 조성물은 하나 이상의 다른 성분들을 하나 이상의 유용한 특성 및/또는 이점을 본 조성물에 제공하는 데 효과적인 양으로 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 첨가된 방부제 성분이 실질적으로 없을 수 있으며, 다른 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 유효량의 방부제 성분을 포함할 수 있고, 바람직하게는 이러한 성분은 조성물이 위치하는 조직에 대해 벤질 알코올보다 더 적합성이거나 우호적이다. 이러한 방부제 성분의 예에는 벤즈알코늄 클로라이드, 클로르헥시딘, PHMB (폴리헥사메틸렌 바이구아나이드), 메틸 및 에틸 파라벤, 헥세티딘, 클로라이드 성분, 예를 들어, 멸균 이산화염소, 금속 클로라이드 등, 다른 안과적으로 허용가능한 방부제 등 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 본 조성물 중의 방부제 성분의 농도는, 존재한다면, 조성물을 보존하기에 효과적인 농도이며, 흔히 조성물의 약 0.00001% 내지 약 0.05%의 범위 또는 약 0.1% (w/v)이다.
- [0062] 또한, 본 발명의 조성물은 본 발명의 조성물 중의 코르티코스테로이드 성분 입자의 현탁 또는 재현탁을 용이하게 하기에 효과적인 유효량의 재현탁 성분을 포함할 수 있다. 상기한 바와 같이, 소정 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 첨가된 재현탁 성분이 없다. 본 발명 조성물의 다른 실시 형태에서, 예를 들어, 요구된다면, 코르티코스테로이드 성분 입자가 현탁액 상태로 남아있는 것을 더욱 보장하기 위하여 및/또는 이러한 재현탁이 요구되는 본 발명의 조성물 중에서 비교적 용이하게 재현탁될 수 있도록 유효량의 재현탁 성분이 사용된다. 유리하게, 본 발명에 따라 사용되는 재현탁 성분은, 존재한다면, 조성물이 위치하는 조직에 대해 폴리소르베이트 80보다 더 적합성이거나 우호적이다.
- [0063] 임의의 적합한 재현탁 성분이 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 이러한 재현탁 성분의 예에는, 예를 들어, 상표명 플루로닉(Pluronic.) RTM으로 판매되는 폴록산(poloxane); 티록사폴(tyloxapol); 사르코시네이트; 폴리에톡실화 피마자유와 같은 계면활성제, 다른 계면활성제 등 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.
- [0064] 한 가지 매우 유용한 부류의 재현탁 성분은 비타민 유도체로부터 선택된 것들이다. 이러한 재료는 조성물에서 계면활성제로서 사용하기 위해 이미 제안되었지만, 본 발명에서는 재현탁 성분으로 효과적인 것으로 밝혀졌다. 유용한 비타민 유도체의 예에는 비타민 E 토크페릴 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트, 예를 들어, 비타민 E 토크페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트 (비타민 E TPGS)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 다른 유용한 비타민 유도체에는, 비타민 E 토크페릴 폴리에틸렌 글리콜 석신아미드, 예를 들어, 비타민 E 토크페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 석신아미드 (비타민 E TPGSA) - 폴리에틸렌 글리콜과 석신산 사이의 에스테르 결합이 아마이드 기로 치환됨 - 가 포함되지만 역시 이로 한정되지 않는다.
- [0065] 현재 유용한 재현탁 성분은, 예를 들어, 조성물의 제조 도중 또는 그 후에, 본 발명의 조성물 중 입자의 현탁을 용이하게 하기에 효과적인 양으로 적어도 본 발명에 따른 조성물에 존재한다. 사용되는 재현탁 성분의 특정 양은 예를 들어, 사용되는 특정 재현탁 성분, 재현탁 성분이 사용될 특정 조성물 등의 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있다. 본 발명의 조성물 중의 재현탁 성분의 적합한 농도는, 존재한다면, 조성물의 약 0.01% 내지

약 5%의 범위, 예를 들어, 약 0.02%, 또는 약 0.05% 내지 약 1.0%(w/v)이다.

[0066] 달리 언급되지 않는다면, 본 명세서 및 특허청구범위에 사용된 성분, 특성, 예를 들어, 분자량, 반응 조건 등의 모든 수치는 모든 경우에 용어 "약"에 의해서 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 언급되지 않는다면, 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 설명된 수치 파라미터는 본 발명에 의해 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사값이다. 최소한, 그리고 본 발명의 범주와 동등하다는 원칙의 적용을 제한하고자 하는 것은 아니나, 각각의 수치 파라미터는 적어도 보고된 유효 숫자의 수의 관점에서, 그리고 통상의 근사법 기술을 적용하여 해석되어야 한다. 본 발명의 넓은 범주를 설명하는 수치 범위 및 파라미터가 근사치라고 하더라도, 특정 실시예를 설명하는 수치 값은 가능한 정확하게 보고된다. 그러나, 어떤 수치 값은 각각의 시험 측정에서 나타나는 표준편차로부터 발생하는 소정의 오차를 필수적으로 원래 포함한다.

[0067] 단수형 용어 ("a", "an" 및 "the") 및 본 발명을 설명하는 문맥에서(특히 하기 특허청구범위의 문맥에서) 사용되는 유사한 용어는 달리 언급되지 않거나 문맥상 분명하게 부인되지 않는다면 단수형 및 복수형을 둘 모두 커버하는 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서에서 수치 범위의 기술은 그 범위 내에 속하는 각각의 개별적인 값을 별도로 언급하는 것의 속기 방법으로서의 역할을 할 뿐이다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는다면, 각각의 개별적인 값이 본 명세서에서 별도로 언급된 것처럼 본 명세서에 포함된다. 본 명세서에 기재된 모든 방법은 달리 표시되지 않거나 또는 문맥상 분명하게 부인되지 않는다면 임의의 적합한 순서로 실시될 수 있다. 본 명세서에 제공되는 임의의, 그리고 모든 예 또는 예시적인 표현 (예를 들어, "예를 들어")의 사용은 단순히 본 발명을 더 잘 예시하기 위한 것으로, 청구된 본 발명의 범주를 달리 제한하지는 않는다. 본 명세서의 어떠한 표현도 본 발명의 실시에 필수적인 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0068] 본 명세서에 개시된 발명의 대안적인 요소 또는 실시 형태의 그룹화는 제한으로서 해석되어서는 안 된다. 각각의 그룹의 구성원은 개별적으로, 또는 그룹의 다른 구성원 또는 본 명세서에 나타난 다른 요소와의 임의의 조합으로서 언급되고 청구될 수 있다. 편리함 및/또는 특허가능성의 이유로 그룹의 하나 이상의 구성원이 그룹에 포함되거나, 그룹으로부터 삭제될 수 있는 것으로 예상된다. 임의의 이러한 포함 또는 삭제가 일어나는 경우, 본 명세서는 수정된 대로의 그룹을 포함하는 것으로 간주되므로 첨부된 특허청구범위에 사용된 모든 마쿠시(Markush) 그룹의 기재를 만족시킨다.

[0069] 본 발명을 실시하는 데 있어서 본 발명자가 알아낸 최적의 모드를 포함하는 본 발명의 소정 실시 형태가 본 명세서에 기재된다. 물론, 이러한 기재된 실시 형태의 변형이 상기 상세한 설명을 읽은 본 기술 분야의 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명자는 당업자가 이러한 변형을 적절히 사용할 것으로 예상하며, 본 발명자는 본 발명이 본 명세서에 특별히 설명된 것과 달리 실시되게 하고자 한다. 따라서, 본 발명은 적용가능한 법률에 의해 허용되는 대로, 첨부된 특허청구범위에 언급된 주제(subject matter)의 모든 수정 및 등가물을 포함한다. 더욱이, 달리 표시되지 않거나 또는 문맥상 분명하게 부인되지 않는다면 모든 가능한 변형에서 상기한 요소의 임의의 조합이 본 발명에 포함된다.

[0070] 게다가, 수많은 참조가 본 명세서를 통해 특허 및 간행물에 대해 이루어졌다. 각각의 상기 인용된 참조문헌 및 간행물은 개별적으로 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0071] 마지막으로, 본 발명의 실시 형태는 본 발명의 원리를 예시하는 것으로 이해되어야 한다. 사용될 수 있는 다른 수정이 본 발명의 범주에 속한다. 따라서, 제한이 아닌 예시의 방식으로, 본 발명의 대안적인 형태가 본 명세서의 교시에 따라 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 나타내고 설명된 것에 엄밀히 제한되지 않는다.