



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년05월23일

(11) 등록번호 10-2401008

(24) 등록일자 2022년05월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/06 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/32 (2017.01)

A61K 9/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/06 (2013.01)

A61K 31/513 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0178826

(22) 출원일자 2019년12월31일

심사청구일자 2019년12월31일

(65) 공개번호 10-2021-0085600

(43) 공개일자 2021년07월08일

(56) 선행기술조사문헌

W02002049573 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

황성주

서울특별시 강남구 자곡로 260, 419동 302호(자곡동, 강남한양수자인아파트)

백승혁

서울특별시 강남구 인주로63길 20, 미래의학연구센터 외과학교실 233호(역삼동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

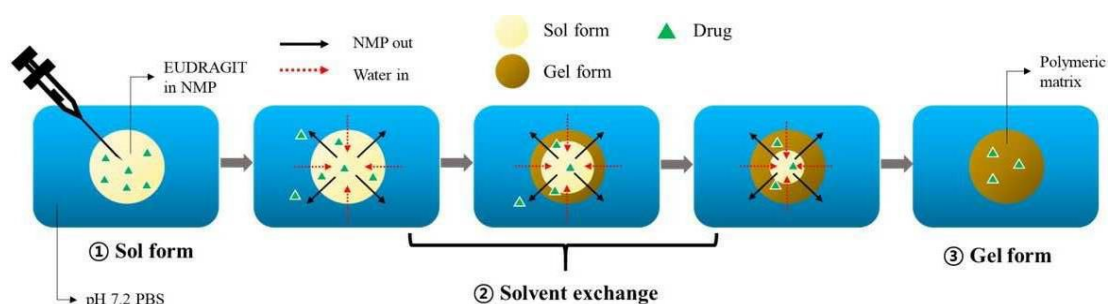
파도특허법인유한회사, 특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **신규한 국소 주사용 제형****(57) 요약**

본 발명은 국소 주사용 약물 전달체 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 유기용매에 용해된 폴리아크릴레이트 중합체, 폴리메타크릴레이트 중합체 또는 이들의 공중합체, 보다 구체적으로는 EUDRAGIT E 등급과 EUDRAGIT RS 또는 RL 등급이 일정한 함량비로 혼합된 복합 중합체를 이용함으로써 주사 전 용액 상태의 유지; 주사 직후의 신속한 졸-겔 전이; 및 형성된 겔의 높은 생분해율이라는, 국소 주사용 제형에 요구되는 모든 특징을 효율적으로 달성한다. 본 발명은 피하 또는 근육주사하여 수일내지 수개월 동안 약효를 지속시킬 수 있는 서방형 주사 제형에 적용가능하며, 정맥주사를 통해 전신 투여되던 항암제를 종양 부위 특이적으로 국소 작용시킴으로써 약리효과를 집중시키고 부작용을 감소시키며 환자 투약 편의성을 크게 향상시킨 우수한 종양내(intratatumoral) 주사 제형으로 유용하게 이용될 수 있다.

대표도

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/32 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

박은정

서울특별시 강남구 언주로63길 20, 미래의학연구센터
외과학교실 221호(역삼동)

김건주

인천광역시 연수구 송도과학로27번길 55, 201동
512호(송도동, 롯데캐슬 캠퍼스타운)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711094844
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	기본연구
연구과제명	수 개월 지속가능한 자극 감응성 리포좀 하이드로겔 기반기술 개발
기 여 율	25/100
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2019.06.01 ~ 2020.05.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345295623
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	기초연구역량강화사업
연구과제명	난치성 질환 치료를 위한 트랜스포롬 제어 기술 개발
기 여 율	25/100
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2018.06.01 ~ 2027.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711069063
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구
연구과제명	대장암 복막전이 치료를 위한 '복강 내 항암화학요법'에 적합한 서방형 Oxaliplatin의 개발
기 여 율	50/100
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2017.03.01 ~ 2021.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 유기용매 및 (b) 상기 유기용매에 용해된 다음의 중합체를 포함하는 국소 주사용 약물 전달체 조성물:

(i) 유드라짓(Eudragit) E 등급인 제1 중합체 및;

(ii) 유드라짓(Eudragit) RS 등급인 제2 중합체; 또는 유드라짓(Eudragit) RL 등급인 제3 중합체

의 혼합물로서, 상기 조성물 내에 상기 제1 중합체 및 상기 제2 중합체 또는 상기 제3 중합체는 4:6 내지 6:4의 중량비로 존재한다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 유기용매는 에탄올, 메탄올 및 NMP(N-methyl pyrrolidone)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 용매인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 조성물 내에 상기 중합체는 전체 조성물에 대해 25 내지 35 w/w%로 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제 1 항, 제 4 항 및 제 5 항 중 어느 하나의 국소 주사용 약물 전달체 조성물 및 고형암에 대한 항암 조성물을 유효성분으로 포함하는 고형암의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 고험암은 대장암, 식도암, 위암, 췌장암, 유방암, 자궁경부암, 난소암, 폐암, 악암, 설암 및 간암으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제 10 항에 있어서, 상기 항암 조성물은 5-FU(5-플루오로우라실) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13

다음의 단계를 포함하는 약물이 탑재된 국소 주사용 제형의 제조방법:

(a) 유기용매에 다음의 중합체를 첨가하는 단계:

(i) 유드라짓(Eudragit) E 등급인 제1 중합체 및;

(ii) 유드라짓(Eudragit) RS 등급인 제2 중합체; 또는 유드라짓(Eudragit) RL 등급인 제3 중합체

의 혼합물로서, 상기 제형 내에 상기 제1 중합체 및 상기 제2 중합체 또는 상기 제3 중합체는 4:6 내지 6:4의 중량비로 존재한다;

(b) 상기 중합체가 첨가된 유기용매가 투명해질 때까지 교반하는 단계; 및

(c) 상기 교반된 혼합물에 약물을 첨가하는 단계.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 유기용매는 에탄올, 메탄올 및 NMP(N-methyl pyrrolidone)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 용매인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제 13 항에 있어서, 상기 단계 (a)는 상기 중합체가 전체 제형에 대해 25 내지 35 w/w%로 포함되도록 상기 중합체를 첨가함으로써 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 폴리아크릴레이트 중합체, 폴리메타크릴레이트 중합체 또는 이들의 공중합체를 포함하는 국소 주사용 제형에 관한 것으로, 구체적인 예로는 EUDRAGIT E 등급과 EUDRAGIT RS 또는 RL 등급이 일정한 함량비로 혼합된 복합 중합체를 포함하는 종양 내 주사용 제형에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 지속형(Long-acting) 비경구제는 1회 투여로 1주에서 수개월간 지속되는 제형으로 환자 편의성 측면에서 유리하다. 지속형 비경구제를 구현하는 기술에는 미소구체, 리포솜, 프로드럭 및 인 시투 겔이 포함된다(Aijaz A. Sheikh 2016).

[0004] 항암제는 일반적으로 정맥주사를 통해 전신을 순환하지만, 탈모, 구역질, 구토, 피부 발진 및 골수기능 저하 등의 다양한 부작용을 수반한다. 또한 일부 항암제는 혈액에서 빠르게 소멸되어 종양병변으로 치료학적 유효량이

전달되는 못하는 경우가 있다. 이에, 암세포에 특이적으로 전달되는 표적 약물전달시스템과 국소적 약물전달시스템이 연구되었다. 국소 치료에서, 종양내(IT) 주사는 항암제를 고형암에 직접적으로 주입하는 방법이다(Zheng, Gao et al. 2017). 이는 전신적인 부작용을 피하고 약리성분이 종양에 직접적으로 전달되어 치료 효율을 높일 수 있는 이점이 있을 뿐 아니라, 외과적 절제술 전에 종양의 크기를 줄이는 데에도 이용될 수 있으며, 또한 외과수술이 불가능한 부위에서의 항암 치료에 이용될 수도 있다. 몇몇 항암제는 수용성이 매우 낮는데, 이 경우 정맥을 통한 전신 순환이 어렵기 때문에 종양내 주사로 이를 극복할 수 있다. 종양내 주사는 투여량 및 투여 빈도 또한 감소시킬 수 있다(Fakhari and Anand Subramony 2015).

[0005] 5-FU는 40여년 간 사용되어온 항암제로 대장암, 유방암 및 간암 등의 고형암에 사용되어 왔으나(Lee, Beumer et al. 2016), 정맥주사를 통해 전신 투여를 할 경우 구역질, 구토, 탈모, 골수억제, 수족증후군을 포함하는 다양한 부작용이 나타난다(Nurgali, Jagoe et al. 2018). 5-FU를 특정 뉴클레오타이드로 전환할 경우 항암효과가 나타난다. 티미딘 포스포릴라아제(TP)는 5-FU를 플루오로디옥시우리딘으로 전환하는 효소로서 이는 다시 활성 대사체인 플루오로디옥시우리딘 모노포스페이트로 전환된다. 5-FU의 작용 메카니즘은 피리미딘 뉴클레오타이드 합성에서의 속도제한 효소인 티미딜레이트 신타아제(TS)의 억제이다(Longley, Harkin et al. 2003). 디옥시우리딘 모노포스페이트는 TS를 거쳐 디옥시티미딘 모노포스페이트(dTMP)로 전환된다. TS의 억제는 궁극적으로 DNA 합성 및 복구의 억제로 이어진다.

[0006] 인 시투 겔 약물전달시스템이 종양내 주사제의 제형 설계에 적용되었다. 약물이 용해된 용액을 주사하는 것은 종양 조직 밖으로 쉽게 방출되어 약물이 잘 전달되지 않으므로, 종양 조직으로의 직접적인 주입을 위해선 제형은 저장고를 형성해야 하며 낮은 점도의 일반적인 주사를 사용해야 한다. 이에 적당한 시스템은 인 시투 겔 약물전달시스템이다. 인 시투 겔은 투여 부위에 적용되었을 때 인 시투에서 겔을 형성하는 약물전달시스템을 의미한다(Sarada K 2014). 투여 부위에 적용되면 광중합화, 화학적 가교결합, 물리적 가교결합, pH-민감성, 온도 민감성 및 용매교환에 의해 겔 상태가 된다(Kempe and Mader 2012). 제형은 용매교환 기술을 이용하여 설계되었는데, 이는 유기용매, 폴리머 및 약물을 혼합함으로써 간단히 제작될 수 있으며, 이러한 간단한 공정도 이점 중의 하나이다. 주입되면, 유기용매가 주입 부위 밖으로 확산되어 체액이 제형 내로 유입된다(Thakur, McMillan et al. 2014). 이러한 용매교환 결과, 주입 부위에서 폴리머 침전이 일어나 주입된 약물이 이러한 폴리머 매트릭스에 의해 포집되고 폴리머 매트릭스가 분해될 때 방출된다. 용매교환 기반 인 시투 겔에서 가장 중요한 것은 어떠한 폴리머를 사용하느냐로서(Parent, Nouvel et al. 2013), 특정 유기용매에서는 용해되고 물에서는 불용성이어야 할 뿐 아니라 생체적합성이면서 생분해성이어야 한다.

[0008] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 특허문헌 1. 미국공개공보 제2005-0042293호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명자들은 종래에 정맥주사를 통해 전신 투여되면 약물을 병변부에 특이적으로 국소 작용시킴으로써 약리효과를 보다 집중시키고 부작용을 감소시킬 수 있는 효율적인 국소 주사용 제형을 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 유기 용매에 용해된 상기 화학식 1의 중합체를 이용하여 약물 전달체를 제작할 경우 주사가 가능한 낮은 점도의 용액(solution) 상태로 존재하다가 병변 부위에 주사 직후 신속하게 졸-겔 전이(sol-gel transition)가 발생하여 약물의 방출속도가 적절하게 조절될 뿐 아니라, 형성된 겔은 약 1개월 내에 거의 전량이 생체 내에서 소멸되는 우수한 생분해성(biodegradability)을 보여 효율적인 국소 주사용 약물 전달 시스템으로 이용될 수 있음을 발견함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0012] 따라서 본 발명의 목적은 국소 주사용 약물 전달체 조성물을 제공하는 데 있다.

[0013] 본 발명의 다른 목적은 고형압의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 데 있다.

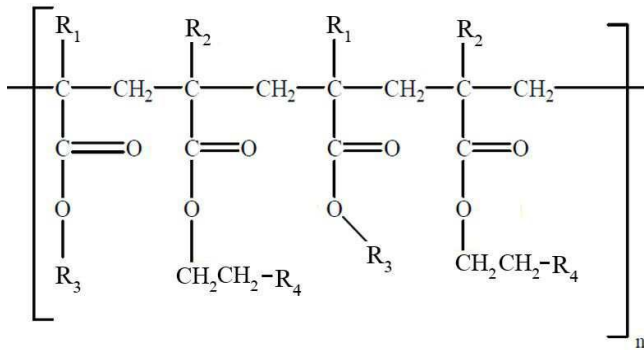
[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 약물이 탑재된 국소 주사용 제형의 제조방법을 제공하는 데 있다.

[0016] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

[0018] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 (a) 유기용매 및 (b) 상기 유기용매에 용해된 하기 화학식 1로 표시되는 중합체를 포함하는 국소 주사용 약물 전달체 조성물을 제공한다:

[0019] 화학식 1



[0020]

[0021] 상기 화학식 1에서, R_1 내지 R_3 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 내지 C_3 알킬이고, R_4 는 또는 $N(R_5)_2$ 또는 $N(R_5)_3^+$ 이며, R_5 는 C_1 내지 C_3 알킬이고, n 은 100 내지 3,000의 정수이다.

[0022] 본 발명자들은 종래에 정맥주사를 통해 전신 투여되면 약물을 병변부에 특이적으로 국소 작용시킴으로써 약리효과를 보다 집중시키고 부작용을 감소시킬 수 있는 효율적인 국소 주사용 제형을 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 유기 용매에 용해된 상기 화학식 1의 중합체를 이용하여 약물 전달체를 제작할 경우 주사가 가능한 낮은 점도의 용액(solution) 상태로 존재하다가 병변 부위에 주사 직후 신속하게 졸-겔 전이(sol-gel transition)가 발생하여 약물의 방출속도가 적절하게 조절될 뿐 아니라, 형성된 겔은 약 1개월 내에 거의 전량이 생체 내에서 소멸되는 우수한 생분해성(biodegradability)을 보임으로써, 효율적인 국소 주사용 약물 전달 시스템으로 이용될 수 있음을 발견하였다.

[0023] 본 명세서에서 용어 “국소 주사(topical injection)”는 약리성분이 순환계를 통해 전신에 영향을 미치는 전신 투여(Systemic administration)에 상대적인 개념으로, 대상체의 신체 일부분에만 약리성분이 적용되는 피하주사, 근육주사, 뇌실주사, 종양내 주사를 비롯하여 전신 투여를 제외한 모든 주사 형태를 포괄하는 의미이다.

[0024] 본 명세서에서 용어 “중합체”는 동일하거나 상이한 종류의 단량체가 연속적으로 결합된 합성 또는 천연 고분자 화합물을 지칭한다. 따라서, 중합체에는 단독 중합체(한 종류의 단량체가 중합화된 중합체)와 적어도 2종의 상이한 단량체의 중합에 의해 제조된 혼성중합체를 포함되며, 혼성중합체에는 공중합체(2종의 상이한 단량체로부터 제조된 중합체)와 2종 초과 상이한 단량체로부터 제조된 중합체를 모두 포함한다.

[0025] 본 명세서에서 용어 “알킬”은 직쇄 또는 분쇄의 포화 탄화수소기를 의미하며, C_1 - C_3 알킬은 탄소수 1 내지 3의 알킬 유니트를 가지는 알킬기를 의미하며, C_1 - C_3 알킬이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다.

[0026] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 일반식 1의 R_1 내지 R_3 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 알킬이고, R_4 는 C_1 알킬이다.

[0027] 보다 구체적으로는, 상기 R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 알킬이고, R_3 는 C_1 또는 C_2 알킬이며, R_4 는 C_1 알킬이다.

[0028] 본 명세서에서 용어 “유기 용매”는 다른 분자(용질)를 적어도 부분적으로 용해시킬 수 있고 상온에서 액체 상태로 존재하는 유기 분자를 의미한다. 유기 용매는 예를 들어 n-헵탄, n-헥산, n-헵탄, n-옥탄, 파라핀, 사이클

로hex산, 메틸사이클로hex산 등의 탄화수소 용매; 벤젠, 톨루엔, o-자일렌, m-자일렌, p-자일렌 등의 방향성 유기 용매; 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 1-부탄올, 1-옥탄올, 벤질알콜, 페놀, 에틸렌글리콜, m-크레졸 등의 알콜 유기용매; N,N,-디메틸포름아마이드, N,N,-디메틸아세트아마이드, 아세토니트릴, N-메틸-2-피롤리돈 등의 질소 성 유기용매를 포함하나 이에 제한되지 않고 당업계에 공지된 다양한 유기용매가 사용될 수 있다. 구체적으로는, 본 발명에서 사용되는 유기용매는 에탄올, 메탄올 및 NMP(N-methyl pyrrolidone)로 구성된 군으로부터 선택 되는 하나 이상의 용매이며, 보다 구체적으로는 NMP이다.

[0030] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 조성물 내에 상기 중합체는 전체 조성물에 대해 25 내지 35 w/w%로 포함되어 있다. 보다 구체적으로는 27 내지 33 w/w%로 포함되어 있으며, 가장 체적으로는 29 내지 31 w/w%로 포함되어 있다.

[0032] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 중합체는 (i) R_1 내지 R_3 는 C_1 알킬이고, R_4 는 $-N(R_5)_2$ 이며, R_5 는 C_1 알킬인 제1 중합체와; (ii) R_1 및 R_2 는 C_1 알킬이고, R_3 는 C_2 알킬이며, R_4 는 $-N(R_5)_3^+$ 이고, R_5 는 C_1 알킬인 제2 중합체의 혼합물이다.

[0033] 보다 구체적으로는, 상기 조성물 내에 상기 제1 중합체와 상기 제2 중합체는 4:6 내지 6:4의 함량비로 존재한다.

[0034] R_1 내지 R_3 가 C_1 알킬(메틸)이며 R_4 가 $-N(CH_3)_2$ 인 제1 중합체는 EUDRAGIT E 등급의 폴리아크릴레이트 중합체이며, R_1 및 R_2 가 C_1 알킬(메틸)이며, R_4 가 $-N(CH_3)_3^+$ 인 제2 중합체는 EUDRAGIT RS 등급의 폴리아크릴레이트 중합체이다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 국소 주사용 약물 전달체 조성물은 전체 조성물 내에 화학식 1의 중합체가 약 30w/w% 함량으로 포함되고, 상기 중합체는 EUDRAGIT E 등급 및 EUDRAGIT RS 등급이 약 1:1로 혼합되어 있는 제형은 하기 표 1의 8번 제형이며, 해당 제형은 졸-겔 전이, 겔의 생체적합성 및 생분해성, 수분확산 및 약물 방출에 있어 모두 우수한 특성을 보임을 확인하였다.

[0036] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 중합체는 (i) R_1 내지 R_3 는 C_1 알킬이고, R_4 는 $-N(R_5)_2$ 이며, R_5 는 C_1 알킬인 제1 중합체와; (ii) R_1 은 수소이고, R_2 및 R_3 는 C_1 알킬이며, R_4 는 $-N(R_5)_3^+$ 이고, R_5 는 C_1 알킬인 제3 중합체의 혼합물이다.

[0037] 보다 구체적으로는, 상기 조성물 내에 상기 제1 중합체와 상기 제3 중합체는 4:6 내지 6:4의 함량비로 존재한다.

[0038] R_1 은 수소이고 R_2 및 R_3 가 C_1 알킬(메틸)이며, R_4 가 $-N(CH_3)_3^+$ 인 제3 중합체는 EUDRAGIT RL 등급의 폴리아크릴레이트 중합체이다. 전체 조성물 내에 화학식 1의 중합체가 약 30w/w% 함량으로 포함되면서, 상기 중합체에 EUDRAGIT E 등급 및 EUDRAGIT RL 등급이 약 1:1로 혼합되어 있는 제형은 하기 표 1의 9번 제형으로, 9번 제형 역시 졸-겔 전이, 겔의 생체적합성 및 생분해성, 수분확산 및 약물 방출에 있어 모두 우수한 특성을 보인다.

[0039] 본 명세서에서 용어 “생체 적합성”은 생체 내에 투여되어 기관의 세포, 조직 또는 체액과 접촉하는 경우 단기 적 혹은 장기적 부작용을 일으키지 않는 성질을 의미하며, 구체적으로는 생체조직 또는 혈액과 접촉하여 조직을 괴사시키거나 혈액을 응고시키지 않는 조직적합성(tissue compatibility) 및 항응혈성(blood compatibility) 뿐만 아니라 생체 투여 후 일정 기간이 경과한 뒤 소멸되는 생분해성(biodegradability)을 포함하는 의미이다.

[0040] 본 명세서에서 용어 “생분해성”은 pH 6-8의 생리적 용액(physiological solution)에 노출되었을 때 자연적으로 분해되는 성질을 의미하며, 구체적으로는 생체 내에서 체액, 분해 효소 또는 미생물 등에 의해서 시간의 경과에 따라 분해될 수 있는 성질을 의미한다. 본 발명의 중합체는 인 *비보*에서 주사 후 4주 뒤에 최초 주입 중량의 약 80%까지 분해되는 우수한 생분해성을 보였으며 이는 EUDRAGIT의 비독성 여부와 무관하게 제형 성분으로서의 매우 중요한 특성이다.

[0042] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 상술한 본 발명의 국소 주사용 약물 전달체 조성물 및 고형암에 대한 항암 조성물을 유효성분으로 포함하는 고형암의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0043] 본 발명의 약물 전달체가 탑재하는 약리성분이 고형암에 대한 항암 조성물일 경우, 본 발명의 “국소 주사”는 “종양내 주사(intratatumoral injection)”가 된다. 종양내 주사는 침습적인 투여 형태라는 점에서 대상 암종이

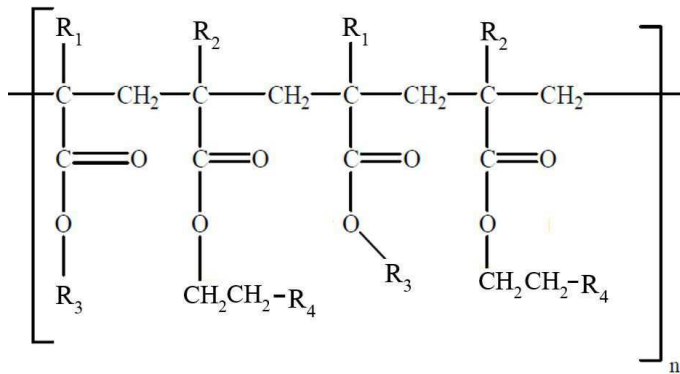
제한된다는 단점이 있으나, 고형암에 직접 항암 약물을 주입함으로써 정맥주사의 전신적인 부작용을 회피할 수 있을 뿐 아니라 혈액 내 면역반응으로 인한 약물 도달 방해 없이 암조직과 약물의 직접적인 접촉이 가능하다는 이점이 있다.

- [0044] 본 명세서에서 용어 “예방”은 질환 또는 질병을 보유하고 있다고 진단된 적은 없으나, 이러한 질환 또는 질병에 걸릴 가능성이 있는 대상체에서 질환 또는 질병의 발생을 억제하는 것을 의미한다. 본 발명이 양성 종양(benign tumor) 조직 또는 악성인지 양성인지 여부가 불명확한 조직에 대해 적용될 경우, 본 발명의 조성물은 “암의 예방용 조성물”로 표현될 수 있다.
- [0045] 본 명세서에서 용어 “치료”는 (a) 질환, 질병 또는 증상의 발전의 억제; (b) 질환, 질병 또는 증상의 경감; 또는 (c) 질환, 질병 또는 증상을 제거하는 것을 의미한다. 본 발명의 조성물을 대상체의 고형암 부위에 종양내 주사하면 항암 성분의 직접 전달에 의해 종양의 성장 및 증식을 억제하거나, 종양으로 인한 증상을 제거하거나 또는 경감시키는 역할을 한다. 따라서, 본 발명의 조성물은 그 자체로 암 치료 조성물이 될 수도 있고, 혹은 다른 약리성분과 함께 투여되어 암에 대한 치료 보조제로 적용될 수도 있다. 이에, 본 명세서에서 용어 “치료” 또는 “치료제”는 “치료 보조” 또는 “치료 보조제”의 의미를 포함한다.
- [0046] 본 명세서에서 용어 “투여” 또는 “투여하다”는 본 발명의 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 직접적으로 투여함으로써 대상체의 체내에서 동일한 양이 형성되도록 하는 것을 말한다.
- [0047] 본 발명에서 용어 “치료적 유효량”은 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하고자 하는 개체에게 조성물 내의 약리성분이 치료적 또는 예방적 효과를 제공하기에 충분한 정도로 함유된 조성물의 함량을 의미하며, 이에 “예방적 유효량”을 포함하는 의미이다.
- [0048] 본 명세서에서 용어 “대상체”는 제한없이 인간, 마우스, 래트, 기니아 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 원숭이, 침팬지, 비비 또는 붉은털 원숭이를 포함한다. 구체적으로는, 본 발명의 대상체는 인간이다.
- [0050] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물로 예방 또는 치료될 수 있는 고형암은 대장암, 식도암, 위암, 췌장암, 유방암, 자궁경부암, 난소암, 폐암, 악암, 설암 및 간암으로 구성된 군으로부터 선택된다. 보다 구체적으로는, 상기 고형암은 대장암이다.
- [0051] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 항암 조성물은 5-FU(5-플루오로우라실) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0052] 본 명세서에서 용어 “약제학적으로 허용되는 염”은 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루로초산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 들 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있다.
- [0053] 본 발명의 조성물은 약제학적 조성물로서, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는 Remington's Pharmaceutical Sciences (19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.
- [0054] 본 발명의 약제학적 조성물은 종양내 투여되므로, 이러한 투여 방식, 대상 종양의 성격 및 부피, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들을 고려하여 투여량을 결정할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 투여량은 예를 들어 성인 기준으로 0.001-100 mg/kg 범위 내이다.
- [0055] 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0056] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 약물이 탑재된 국소 주사용 제형의 제조

방법을 제공한다:

(a) 유기용매에 화학식 1로 표시되는 중합체를 첨가하는 단계:

화학식 1



상기 화학식 1에서, R₁ 내지 R₃는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁ 내지 C₃ 알킬이고, R₄는 또는 N(R₅)₂ 또는 N(R₅)₃⁺이며, R₅는 C₁ 내지 C₃ 알킬이고, n은 100 내지 3,000의 정수이다;

(b) 상기 화학식 1로 표시되는 중합체가 첨가된 유기용매가 투명해질 때까지 교반하는 단계;

(c) 상기 교반된 혼합물에 약물을 첨가하는 단계.

본 발명에서 이용되는 유기용매 및 화학식 1 중합체에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위해 그 기재를 생략한다.

발명의 효과

본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

(a) 본 발명은 국소 주사용 약물 전달체 조성물 및 이의 제조 방법을 제공한다.

(b) 본 발명은 유기용매에 용해된 폴리아크릴레이트 중합체, 폴리메타크릴레이트 중합체 또는 이들의 공중합체, 구체적으로는 EUDRAGIT E 등급과 EUDRAGIT RS 또는 RL 등급이 일정한 함량비로 혼합된 복합 중합체를 이용함으로써 주사 전 용액 상태의 유지; 주사 직후의 신속한 졸-겔 전이; 및 형성된 겔의 높은 생분해율이라는, 국소 주사용 제형에 요구되는 모든 특징을 효율적으로 달성한다.

(c) 본 발명은 피하 또는 근육주사하여 수일내지 수개월 동안 약효를 지속시킬 수 있는 서방형 주사 제형에 적용가능하며, 정맥주사를 통해 전신 투여되던 항암제를 종양 부위 특이적으로 국소 작용시킴으로써 약리효과를 집중시키고 부작용을 감소시키며 환자 투약 편의성을 크게 향상시킨 우수한 종양내(intratatumoral) 주사 제형으로 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 용매교환 기반 인 시투 겔의 메카니즘을 보여주는 그림이다.

도 2는 지속형 종양내 주사의 모식도를 보여주는 그림이다.

도 3은 EUDRAGIT E, RS, RL 등급의 구조를 나타낸 그림이다.

도 4는 수분확산 시험의 개략적인 모식도를 나타낸 그림이다.

도 5는 EUDRAGIT 등급 및 농도에 따른 졸-겔 전이 결과를 보여주는 그림이다.

도 6은 L, S의 두가지 EUDRAGIT 등급을 가지는 제형의 졸-겔 전이 결과를 보여주는 그림이다.

도 7은 인 비트로 겔 분해에서의 중량 감소율을 나타낸 그림이다.

도 8은 EUDRAGIT 등급 및 농도에 따른 각 제형의 수분 확산 특성을 나타낸 그림이다.

도 9는 인 시투 겔에서 12시간 동안의 5-FU의 방출 특성을 보여주는 그림이다.

도 10은 인 시투 겔에서의 10일 간의 5-FU의 방출 특성을 보여주는 그림이다.

도 11은 설계된 제형에서의 인 비보 졸-겔 전이를 보여주는 그림이다.

도 12는 시간에 따른 인 비보 겔 분해를 보여주는 그림이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0071] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0073] 실시예

[0074] 실험방법

[0075] 실험재료

[0076] 5-FU는 Sigma Aldrich(Saint Louis, MO, USA)에서 구입하였다. EUDRAGIT E 100, E PO, RL 100, RL PO, RS 100, RS PO, L100, S100은 Evonik industries® (Essen, Germany)에서 공여받았다. NMP(N-methyl pyrrolidone)는 DC Chemical Co.,Ltd(Seoul, South Korea)에서 구입하였다. 인산나트륨 이염기, 무수물 및 인산나트륨 일염기는 Samchun Chemicals (Gyeonggi-do, South Korea)에서 구입하였다. 소듐 1-헵탄설포네이트는 Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd(Tokyo, Japan)에서 구입하였다. 정제수는 Milli-Q (Milli-Q Reference, Millipore®, Molsheim, France) 품질이며 그 밖의 시약은 분석용 등급(analytical grade)을 사용하였다.

[0078] 약물 탑재 졸(sol)의 제작

[0079] 20mL 바이알을 준비하고, NMP의 중량 측정 후 바이알에 첨가하였다. EUDRAGIT 폴리머의 중량 측정 후 NMP 함유 바이알에 첨가하였다. 자석 막대를 이용하여 상온에서 수 시간 교반함으로써 균일하게 혼합하여 투명한 용액을 수득하였다. 이때, 교반시에 용해되지 않는 폴리머는 초음파 분쇄기로 30분간 초음파 처리 후 다시 교반하여 투명한 용액을 얻었다. 이러한 과정을 통해 폴리머를 최종적으로 유기 용매에 용해시키고, 약물을 중량 측정 후 첨가한 뒤 수 시간 교반하여 약물의 입자가 보이는 투명한 최종 제형을 제작하였다. 제작된 제형의 함량은 표 1에 요약하였다.

표 1

[0080] 5-FU 지속형 종양내 주사 제형의 함량 (g)

번호	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
NMP	8	8	8	7	7	7	8.5	7	7	8.5	8.5
E 100	2			3			1.5	1.5	1.5		
RS 100		2			3			1.5			
RL 100			2			3			1.5		
L 100										1.5	
S 100											1.5
합계	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
5-FU	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
총합	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2

[0082] 졸-겔 전이(sol-gel transition)의 평가

[0083] 종양 내부의 pH는 약 7.2이기 때문에(Zhang, Lin et al. 2010), pH 7.2 PBS를 졸-겔 전이의 배지로서 제작하였다. 인산나트륨 일염기 및 인산나트륨 이염기를 중량 측정 후 증류수에 용해시켜 pH 7.2 완충액을 제작하였다 (pH는 pH 미터로 측정). 파이펫을 이용하여 pH 7.2 PBS 10 mL를 20 mL 바이알에 첨가하였다. 상술한 졸-겔 전이 과정에 이용될 제형을 제작하고 1 mL 주사기 및 20게이지 바늘을 준비하였다. pH 7.2 PBS를 함유하는 20 mL 바이알 내로 제작한 제형 0.5 mL를 주사기로 주입하였으며, 주입 직후 겔 형성이 관찰되었다. 주입된 용액 주변에서 용매교환 반응이 관찰되었으며, 겔이 얼마나 잘, 그리고 신속하게 형성되는지에 대한 제형-특이적 차이

를 확인하였다.

[0085] 겔 분해 측정

[0086] 4가지 제형(4, 7, 8 및 9번)의 용액을 각각 제작하였다(n=3). 빈 주사기와 제작된 줄이 채워진 주사기의 중량 측정 후 주입된 중량을 계산하였다. pH 7.2 PBS 45 mL를 50 mL 원뿔 튜브에 첨가하였다. 제작된 겔의 인 비트로 분해는 시료를 45mL pH7.2 PBS에 주입함으로써 측정하였다. 배지 완충액은 매일 새로 교체하였다. 각 시료는 진탕 수조(shaking bath)에서 37℃, 50 rpm으로 2주간 배양하였다. 이후 시료를 70℃ 이상의 뜨거운 공기로 72시간 동안 건조시킨 후 중량 감소율을 계산하였다(n=3).

[0088] 수분 확산 시험

[0089] 용매교환 반응 동안의 수분 확산 속도가 겔 형성 속도와 관련되었을 것으로 가정하고 실험을 설계하였다. 직경 5.6 mm의 유리관에 제작된 제형 4, 7, 8, 및 9를 동일한 높이로 채워넣었다. 제형이 채워진 유리관이 기울어지지 않도록 고정하고, pH 7.2 PBS 1 mL를 파이펫으로 떨어뜨렸다(도 4). 투명한 상태에서 불투명 상태로의 투명도 변화를 통해 수분 확산 거리를 관찰하였다. 수분 확산 속도는 pH 7.2 PBS 1 mL를 떨어뜨린 직후 및 6, 12, 24시간 뒤에 측정하였다.

[0091] 약물 방출 시험

[0092] 주사제의 용해 방법에는 투석낭(dialysis sac) 방법, 역투석낭 방법, 기구 2를 이용하는 방법, 기구 4를 이용하는 방법, 막 없는(membraneless) 방법 등 다양한 방법이 있다(Gray, Cady et al. 2018). 본 발명에서 설계된 제형은 주입 후 즉각적으로 용이하게 겔이 형성되므로 막 없는 용해 방법이 인 시투 겔 기반 지속형 비경구제의 용해 방법으로써 이용될 수 있다(Janagam, Wang et al. 2016). 지속형 비경구제의 용해 시험에서, 약물 안정성, 방출 배지의 손실, 미생물 증식 및 장기간의 실험으로 인한 문제점들로 인해 가속 조건을 적용하였다. pH, 방출 배지 및 교반과 같은 다양한 변수가 있다(Shen and Burgess 2012). 제형의 약물 방출 메커니즘을 고려하여 가속 조건을 확립하였다. 제형에 사용된 폴리머는 EtOH에 용해되므로, 방출 배지는 EtOH를 이용하여 제작하였다. 인산나트륨 염염기 및 인산나트륨 이염기로 pH 7.2 PBS를 제작하고, 상기 PBS와 EtOH를 8:2 비율로 혼합하여 방출 배지를 제작하였다. 최종 방출 배지가 준비되면 45 mL를 50 mL 원뿔 튜브에 첨가하였다. 이후 0.25 mL의 제형 4, 7, 8 및 9를 20 게이지 바늘로 주입하여 겔을 형성하였다. 형성된 겔을 포함하는 원뿔 튜브를 바로 진탕 수조로 옮겼다. 진탕 수조 조건은 약물 안정성을 고려하여 25℃로 세팅하고 교반 rpm은 50으로 맞추었다. 샘플링 시간은 30분, 1시간, 4시간, 8시간, 12시간, 24시간, 2일, 4일, 6일, 8일 및 10일로 설정하였다. 5-FU를 분석하기 위한 HPLC 시스템은 1200 Infinity 시리즈(Agilent technology, Santa Clara, USA)를 이용하였다. 크로마토그래피 조건은 다음과 같다; C18 역상 컬럼, 3.9 mm × 300 mm(Waters, Leinster, Ireland); 이동상, 유속 2 mL/min의 70% 0.005 M S-1 HSA 용액. 분석에 사용된 모든 용액은 HPLC 등급이다. 주사 부피 was 20 μ l이고 자외선 검출 파장은 254 nm이다. 머무름 시간은 약 1.73 분이다.

[0094] 인 비보 시험

[0095] 인 비보 겔 형성

[0096] 설계된 제형이 생체 내에서도 겔을 형성하는지를 확인하고자, 10주령 수컷 SD 랫트를 준비하였다. SD 랫트의 등을 제모하고 약물이 탑재되지 않은 0.7 mL의 제형 4 및 8을 주사한 뒤 인 비보 겔 형성을 관찰하였다.

[0098] 인 비보 겔 분해

[0099] 본 발명에서 설계된 제형이 생분해성을 가지는지를 확인하기 위해 10주령 수컷 SD 랫트를 이용하여 인 비보 겔 분해 실험을 수행하였다(Gao, Deng et al. 2013). SD 랫트의 등을 제모하고 약물이 탑재되지 않은 0.7 mL의 제형 4 및 8을 4마리의 랫트에 주사한 뒤 1일 뒤, 1주 뒤, 2주 뒤 및 4주 뒤에 랫트를 희생시키고 체외로 겔을 수집하였다. 각 겔의 중량 측정하여 시간에 따른 겔의 분해량을 조사하였다.

[0101] 실험결과

[0102] 졸-겔 전이(sol-gel transition)의 평가

[0103] 제형을 pH 7.2 PBS에 주입하고 졸-겔 전이를 측정한 결과, EUDRAGIT E 등급 30%(w/w) 및 EUDRAGIT RS 등급 30%(w/w)의 제형에서 즉각적인 겔 형성이 확인되었다. 그러나, EUDRAGIT RL 30%(w/w) 제형에서도 겔이 형성되었으나 빠르게 붕괴되었다(도 5). 등급에 따른 겔 형성 능력을 비교하면 EUDRAGIT E 등급이 가장 우수하고 EUDRAGIT RS 등급 및 EUDRAGIT RL 등급이 각각 뒤를 이었다. 20%(w/w) 폴리머 비율을 가지는 제형 중,

EUDRAGIT E 등급 20% 만이 겔을 형성하였다. EUDRAGIT E 등급 15% 및 RS 등급 15%의 제형과 EUDRAGIT E 등급 15% 및 RL 등급 15%의 제형은 즉각적으로 겔을 형성하였다(도 6). 지속형 비경구제에서 신속한 졸-겔 전이는 매우 중요한 특징이다. 초기의 버스트(burst)는 겔 형성이 즉각적으로 이루어지지 않은 경우 일어나는 것으로 보인다. 그러나, 겔화가 더 빠르고 잘 일어나도록 다량의 폴리머가 사용될 경우 이에 의해 주사 가능한 점도가 초과되는 문제가 생긴다. 본 실험에서, 폴리머 등급, 농도 및 두 개 등급의 조합에 따른 졸-겔 전이를 조사하였다. 겔은 폴리머 농도가 30%(w/w)일 때 잘 형성되었다. EUDRAGIT E 등급은 EUDRAGIT RS 및 RL 등급과 달리 트리메틸암모늄 대신 디메틸아민 작용기를 가진다. 이는 EUDRAGIT E 등급이 물에서 불용성이며 겔 형성이 더 잘 일어남을 의미한다. EUDRAGIT RS 및 EUDRAGIT RL 등급과 비교할 때, EUDRAGIT RS 등급은 외형을 유지한 채로 겔을 형성하지만 EUDRAGIT RL 등급은 시간 경과에 따라 형태가 유지되지 않는다. EUDRAGIT RS 등급은 에틸기를, EUDRAGIT RL 등급은 메틸기를 가지는데, 이에 EUDRAGIT RL 등급이 보다 친수성이기 때문에 물에서 용해가 더 잘되는 것으로 보인다. 폴리머 농도가 20%일 때, EUDRAGIT E 등급만이 형태를 유지하는 겔 매트릭스를 형성하였다. EUDRAGIT RS 및 EUDRAGIT RL 등급은 폴리머 침전을 보였으나 겔 매트릭스의 형태를 유지하지 못했다. 이들 결과에 기반하여 EUDRAGIT E 등급이 가장 높은 겔 형성 능력을 가졌음을 알 수 있었다. 각 제형은 EUDRAGIT E 등급 15%를 기초로 EUDRAGIT RL 등급 15% 및 EUDRAGIT RS 등급 15%와 조합하여 제작하였다. 이 제형에서, 겔 매트릭스의 형상을 잘 유지되었다. EUDRAGIT L 및 S 등급의 졸-겔 전이는 초기에 얇은 침전층을 형성하지만 시간이 지남에 따라 pH 7.2 PBS에 용해되었다. 물론, L 및 S 등급은 각각 pH 6 및 7 이상에서 가용성이다. 그러나, 낮은 pH에서 이들은 pH-의존적 시스템에 적용될 수 있는 겔을 형성한다.

[0104]

[0105]

겔 분해 측정

[0106]

형성된 겔의 인 비트로 조건에서의 분해 정도를 측정하였다. 분해의 정도는 용해 경향에 영향을 미칠 것으로 예상되었기 때문에, 본 발명자들은 제형에 따른 상이한 분해 진행을 조사하고자 하였다. EUDRAGIT E 등급 30% (제형 4) 및 EUDRAGIT E 등급 15%(제형 7)을 비교한 결과 EUDRAGIT E 등급 15% 제형이 더 높은 분해 정도를 보였다. EUDRAGIT E 등급 30%, EUDRAGIT E 등급 15% 및 RS 등급 15%(제형 8)과 EUDRAGIT E 등급 15% 및 RL 등급 15% (제형 9)를 비교한 결과 EUDRAGIT E 등급 15% 및 RL 등급 15%가 93.4%로 가장 높았고 EUDRAGIT E 등급 30% 이 81.5%로 두 번째였으며, EUDRAGIT E 등급 15% 및 RS 등급 15%가 70.6%로 세 번째였다. 이러한 결과에 기반하여, 용해 속도는 EUDRAGIT E 등급 15% 및 RL 등급 15%; EUDRAGIT E 등급 30%; EUDRAGIT E 등급 15% 및 RS 등급 15%의 순서일 것임을 예측할 수 있었으며, 용해 실험 결과는 예측과 일치했다(도 7).

[0108]

수분 확산 시험

[0109]

본 발명자들은 폴리머에 의한 수분 확산 정도를 비교함으로써 졸-겔 전이에서의 겔 장벽 형성 속도를 비교하고자 하였다. 수분 확산이 빠를 경우 폴리머 장벽이 빨리 형성되리라고 가정한다면, 약물의 포획은 잘 되고 초기의 버스트(burst)는 낮아질 것이다. pH 7.2 완충액을 적하하자마자, 수분 확산은 1.8mm에서 2.3mm로 나타나 유의적 차이가 보이지 않았다(도 8). 6시간 뒤에, 제형 4는 작은 변화가 있었고 제형 7, 8 및 9는 다소 증가하였다. 제형 8 및 9는 12시간 동안 수분이 확산되었으며 유의하게 증가하였다. 24시간 관찰 결과 12시간 결과와 비교하여 유의한 차이는 없었다. 제형 8, 9는 상대적으로 높은 수분 확산을 보인 반면, 제형 4, 7은 낮은 수분 확산을 보였다. EUDRAGIT, E 등급은 전하가 없는 디메틸아민 작용기를 가지는데 반해 RL 및 RS는 전하를 띄는 트리메틸암모늄 작용기를 가져 물과 높은 친화도를 보인다. EUDRAGIT RL 등급 및 RS 등급은 상대적으로 높은 수분 확산 속도를 보이고 EUDRAGIT E 등급은 낮은 확산 속도를 나타낸다. EUDRAGIT RL 등급 및 RS 등급 간의 차이는 크지 않으나, 화학적 구조를 보면 EUDRAGIT RL 등급은 에틸기를 가지는 EUDRAGIT RS 등급과 달리 메틸기를 가져 보다 친수성이다. 화학구조에 따른 친수성 정도는 EUDRAGIT RL 등급, RS 등급 및 E 등급의 순서로 예측되며, 수분 확산 역시 동일한 순서로 높다. 논리적으로 추론할 경우 높은 수분 확산으로 인해 폴리머 장벽이 신속히 형성되면, 최초 버스트(burst) 방출이 억제되고 용해 순서는 EUDRAGIT E 등급, RS 등급, RL 등급의 순서가 될 것이다. 그러나, 용해 시험 결과 최초 12시간 동안 EUDRAGIT RL 등급, E 등급, RS 등급의 순서로 용해가 빨리 일어났다. 이러한 결과를 설명하는 두 가지 방법 중 첫째는 장벽 침투이다. 즉, 폴리머의 높은 친수성으로 인해 약물이 폴리머 장벽 밖으로 흘러나갈 수 있으나 EUDRAGIT RL 등급 뿐 아니라 EUDRAGIT RS 등급도 친수성을 가지므로 이러한 가정은 용해 속도가 EUDRAGIT E 등급보다 느린 상황에서 합리적이지 않다. 두 번째로, 물과 접촉하는 부분의 분해가 가속화되어 약물이 흘러나왔을 수 있다.

[0111]

약물 방출 시험

[0112]

약물 안정성, 방출 배지의 손실 및 박테리아 증식 등으로 인해, 가속 조건 하에서 인 비트로 방출 실험을 수행

하였다. 온도, pH, 방출 배지 및 교반과 같은 몇몇 변수가 있다. 본 실험에서는 방출 배지가 약물 방출에 있어 가장 중요한 요소로서, 가속 조건이 확립되었다. 제형에서 사용된 폴리머는 물에 불용성이고 특정 유기용매에서 용해된다. EtOH의 경우 폴리머가 잘 용해되었으므로, EtOH의 비율을 조절하면서 방출 배지를 제작하였다. EtOH의 양이 너무 적으면 가속 효과가 낮고, 너무 많으면 최초 버스트(burst) 방출이 너무 다량이거나 겔 형성 자체가 크게 영향을 받는다. 이에, 최적 조건을 확립하기 위해 EtOH로 만들어진 용매에서 예비적으로 용해 실험을 진행함으로써 방출 배지의 조성을 결정하고자 하였다. 20% EtOH가 사용된 경우, 겔 형성에 특별한 문제가 없었으며 7일 뒤 70% 약물이 용해되었다. 조건을 확립 후 실험을 진행한 결과, 각 등급 별로 중요한 차이가 나타나지 확인되었다. 첫째, EUDRAGIT E 등급의 15% 비율 제형(제형 7)과 30% 비율 제형(제형 4)을 비교한 결과, 용해 패턴은 30% 비율 제형에서 낮고 15% 비율 제형에서 더 높았다. 이러한 결과를 시간대에 따라 고찰하면, 용해 결과는 첫 4시간 동안 약 2배이며, 이후 시간 경과에 따라 격차가 줄어들었으나, 용해는 10일간의 최종 샘플링 시간까지 30% 제형에서 보다 느렸다. 다음으로 폴리머 등급에 따른 용해 패턴을 비교한 결과, EUDRAGIT E 등급 15% 및 RL 등급 15%(제형 9)가 가장 빠른 용해 패턴을 보였고 EUDRAGIT E 등급 15% 및 RS 등급 15%(제형 8)이 가장 용해가 느렸다. 폴리머 농도에 따른 용해 패턴과 유사하게, 최초 4시간 동안 편차가 컸으며 이후 패턴이 일정하게 유지되었다(도 9 및 10). EUDRAGIT RL 등급을 조합할 경우 빠른 용해로 나타났고 EUDRAGIT RS 등급의 조합은 느린 용해로 이어졌다. 앞선 *인 비트로* 겔 분해 실험에서, 겔 분해 정도는 EUDRAGIT RL 등급, E 등급 및 RS 등급의 순서로 상이하게 나타났다. 나아가, 약물 용해를 결정하는 주요 요인은 겔 형성 후 얼마나 잘 분해되느냐이며, 형성된 겔 매트릭스를 약물이 침투하는 능력은 중요한 요인이 아니다. 이에, 폴리머 농도를 낮추면 약물 방출이 빨라지고, 이를 증가시키면 약물 방출이 느려진다. 또한, 제형에 EUDRAGIT RL 등급이 사용될 경우 약물 방출이 빠른 반면 EUDRAGIT RS 등급이 사용될 경우 약물 방출이 느리다. 이는 약물 방출 패턴을 원하는 대로 조절할 수 있는 시스템 개발의 기반이 된다. 5-FU 종양내 제형 뿐 아니라, 전신 순환을 위한 피하 또는 근육주사용 제형에 적용되는 다른 약물에도 적용될 수 있다. 약물 방출 패턴은 각 약물의 약동학적 특성에 맞게 조절될 수도 있다.

[0114] 인 비보 시험

[0115] 인 비보 겔 형성

[0116] 각 제형의 *인 비보* 졸-겔 전이실험 결과, 제형의 주사 시 생체 내에서 단시간 동안 형태를 유지함을 확인하였고, 주사 수초 뒤 겔의 외형이 드러났다(도 11).

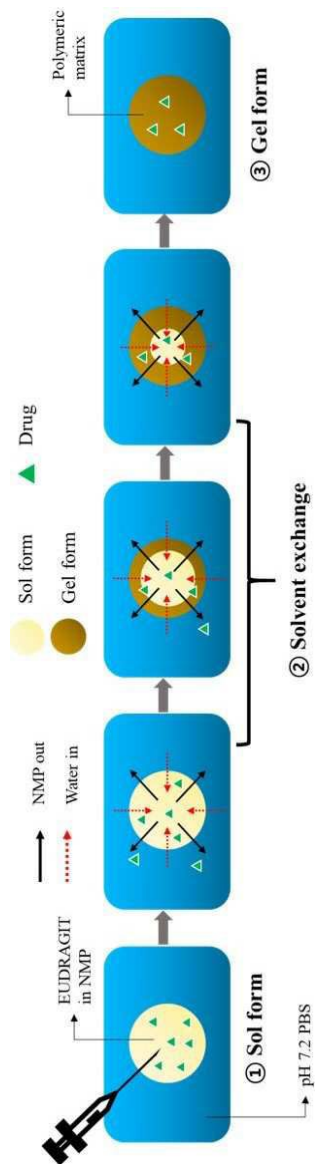
[0118] 인 비보 겔 분해

[0119] EUDRAGIT은 경구 제형에 널리 사용된다. L 및 S 등급은 경구용 알약의 장용(enteric) 코팅에 주로 이용되고 E 등급은 필름 코팅에 주로 이용되며 RL 및 RS는 서방출을 위해 적용된다. 그러나, 이것이 주사제에 사용된 적은 없으며 주사제 용도로 FDA에 승인받은 적도 없다. EUDRAGIT이 비독성임을 알려졌으나, 이의 생분해성에 관해서는 알려지지 않았다. 따라서, EUDRAGIT을 이용한 지속형 비경구제 제형의 개발에서 폴리머의 생분해성 확인은 매우 중요한 문제이다. 나아가, 생분해성은 전신 순환을 위한 IM 및 SC 주사 개발에 있어 필수적인 조건이다. SD 랫트에 대한 피하주사를 통해 겔 매트릭스의 생분해성을 조사하였으며, EUDRAGIT E 등급 30% 제형과 EUDRAGIT E 등급 15% 및 RS 등급 15% 제형이 사용되었다. 1주 뒤 겔의 중량은 20% 감소하였으며, 2 주 뒤 겔의 중량은 50%까지 감소하고, 4주 뒤엔 80%까지 감소하였다(도 12). 이는 EUDRAGIT의 생분해성을 보여주는 결과이다.

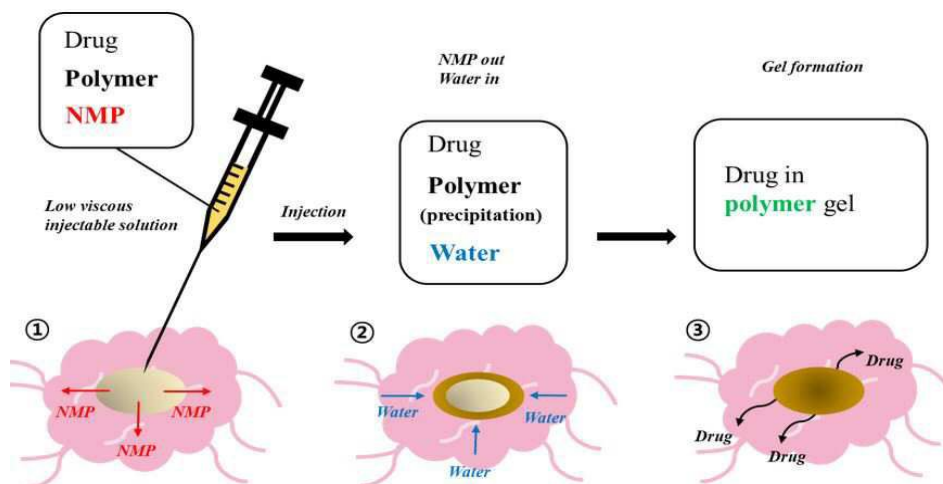
[0121] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

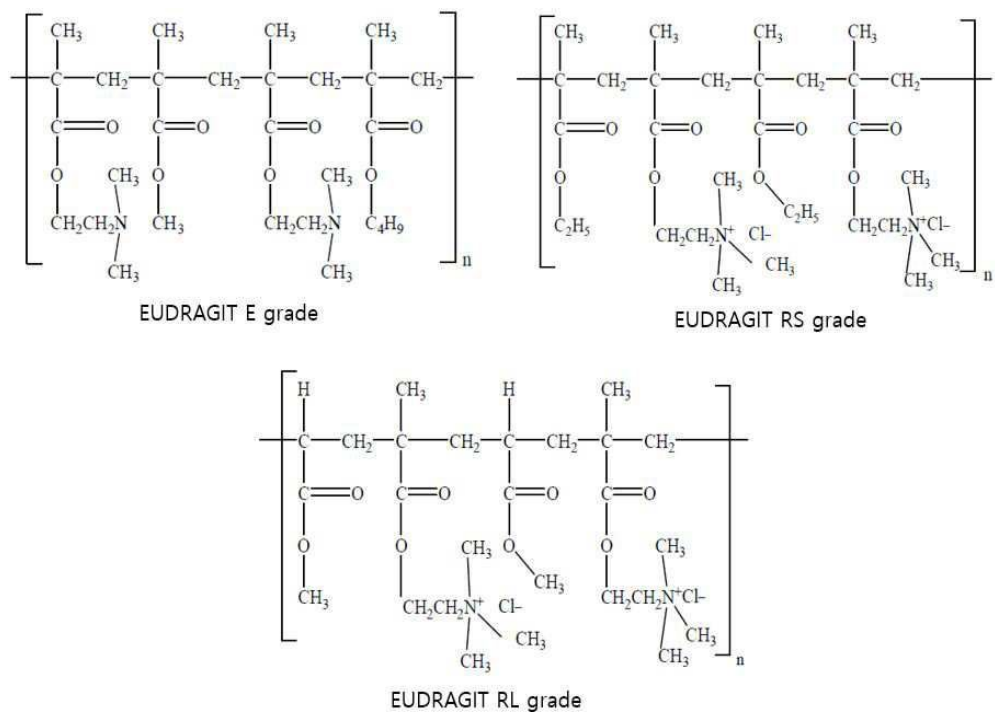
도면1



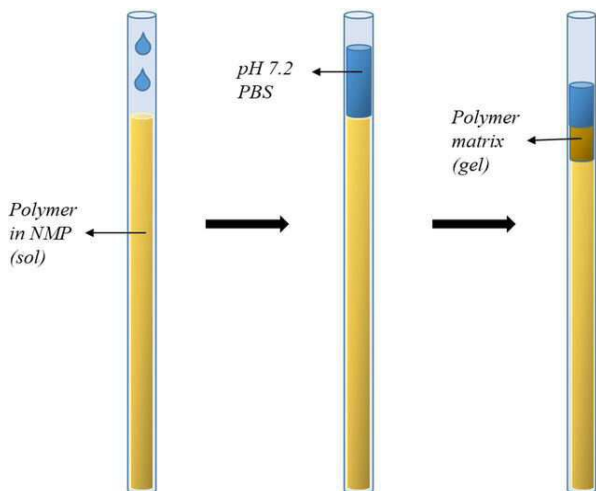
도면2



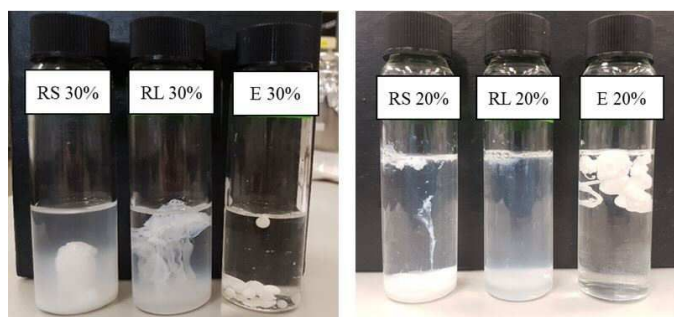
도면3



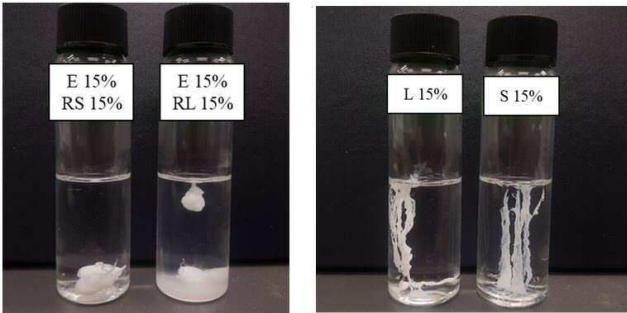
도면4



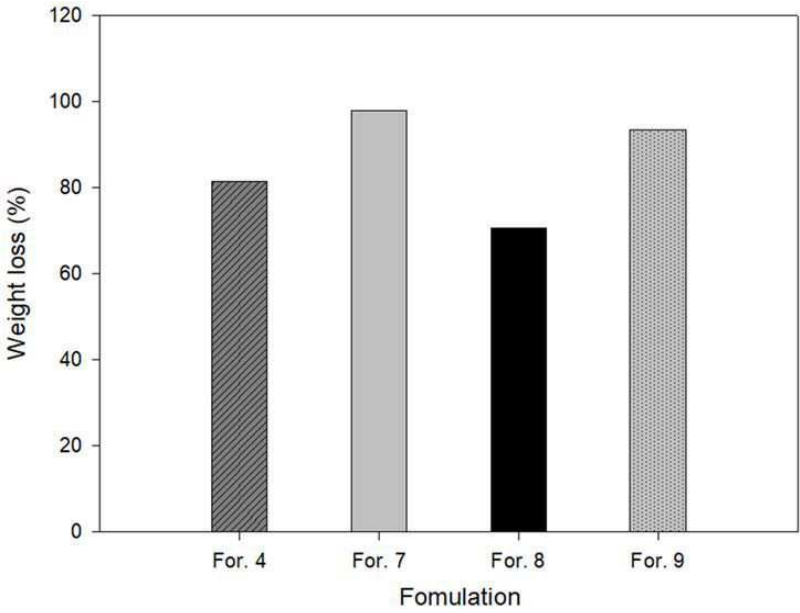
도면5



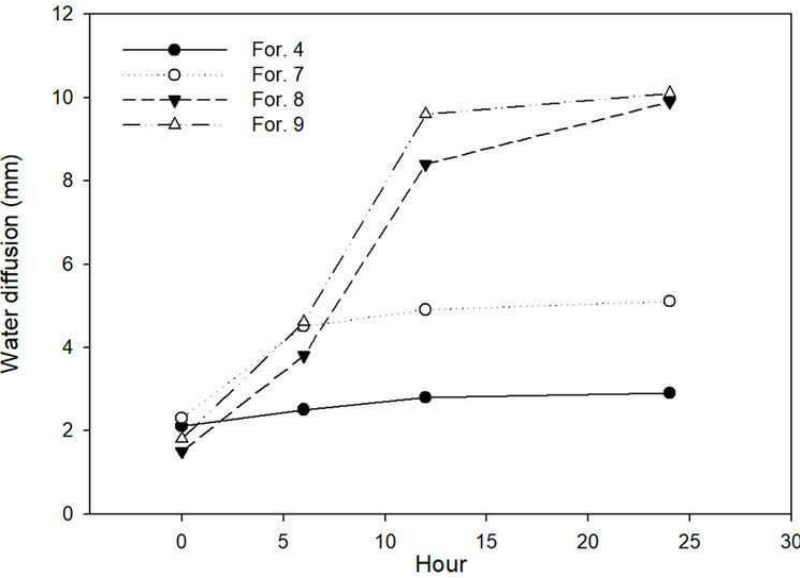
도면6



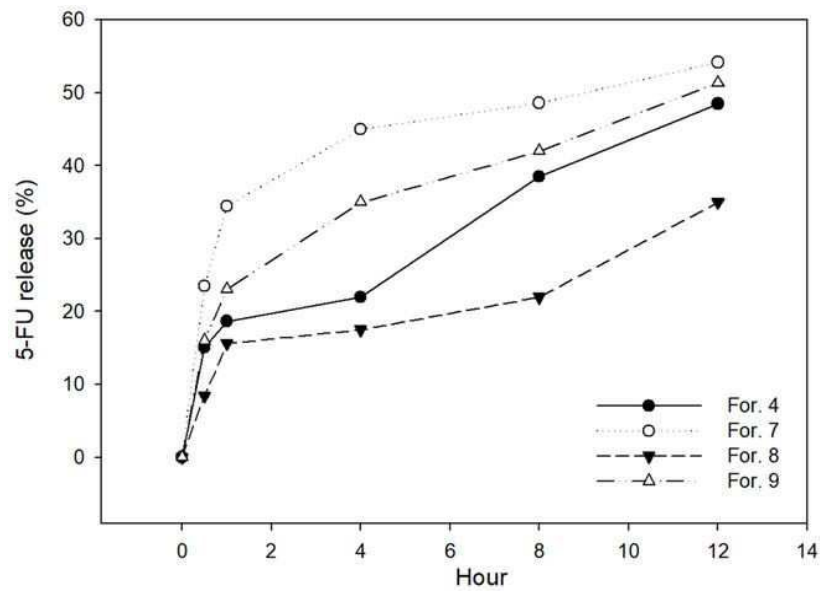
도면7



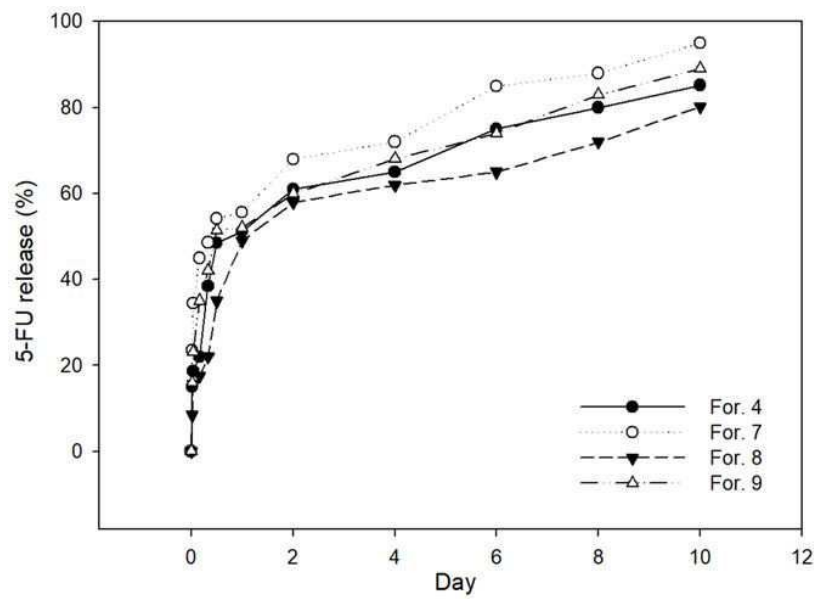
도면8



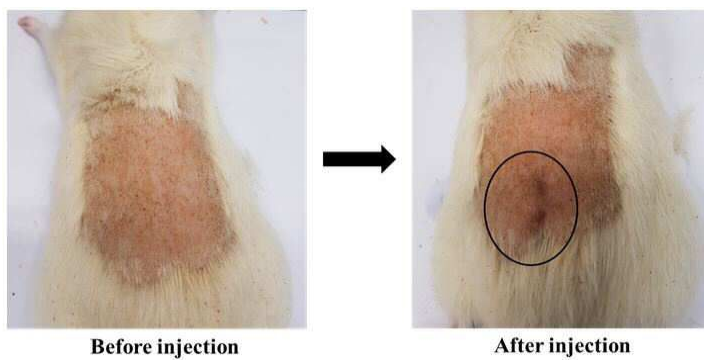
도면9



도면10



도면11



도면12

