



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0095130
(43) 공개일자 2008년10월28일

(51) Int. Cl.

A61K 9/52 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-0039524

(22) 출원일자 2007년04월23일

심사청구일자 2007년04월23일

(71) 출원인

한국과학기술연구원

서울 성북구 하월곡2동 39-1

(72) 발명자

권익찬

서울 노원구 중계동 신안아파트 101동 306호

이두성

경기 과천시 별양동 6번지 주공아파트 503동 908호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

박장원

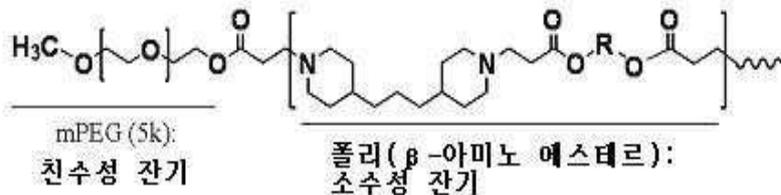
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) pH 민감성 블록공중합체를 이용한 약물전달체 제조 및응용

(57) 요약

본 발명은 소수성 약물이 봉입된, 친수성 잔기와 소수성 잔기를 모두 갖고 있는 pH 민감성 블록공중합체로 이루어진 약물전달체에 대한 것으로서, 상세하게는 본 발명의 약물전달체는 pH에 대한 민감도가 높아, 다양한 암 또는 염증성 질환 부위의 국부적으로 낮은 pH에서 약물전달체가 쉽게 붕괴되면서 질환 부위에 선택적으로 많은 양의 약물을 단시간 내에 방출시켜 약물을 전달함으로써 약물의 치료 효능을 증진시킴과 동시에, 약물 자체의 독성을 현저히 감소시켜 다양한 암 또는 염증성 질환의 치료에 유용하다.

대표도 - 도1a



(72) 발명자

김광명

서울 구로구 개봉2동 현대아파트 121동 2201호

김봉섭

경기 수원시 팔달구 매교동 건영캐스빌아파트 410호

박경순

전남 담양군 금성면 대성 1구 781-2

김민상

경기 안산시 단원구 초지동 그린빌주공13단지아파트 1312동 401호

한중권

경기 수원시 팔달구 인계동 956-4 경동빌라 202호

고진영

경기 성남시 분당구 구미동 무지개마을 1207동 603호

특허청구의 범위

청구항 1

소수성 약물이 봉입되고, 친수성 잔기와 소수성 잔기를 갖는 pH 민감성 블록공중합체로 이루어진 약물전달체.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 친수성 잔기는 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 폴리(N-2-(하이드록시프로필)메타아크릴아마이드)(poly(N-2-(hydroxypropyl)methacrylamide), 폴리(디비닐 에테르-코-말레익 언하이드라이드)(poly(divinyl ether-co-maleic anhydride)) 또는 폴리(스티렌-코-말레익 언하이드라이드)(poly(styrene-co-maleic anhydride))인 것인 약물전달체.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 친수성 잔기는 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트의 단일 관능기를 갖는 폴리에틸렌글리콜 화합물인 것인 약물전달체.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 소수성 잔기는 폴리(β -아미노 에스터) (PAE), 폴리(아미도 아민) (PAA) 또는 이들의 혼합 공중합물 (PAEA)인 것인 약물전달체.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 소수성 잔기는 폴리(β -아미노 에스터) (PAE)인 것인 약물전달체.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 소수성 잔기에 아민화합물 또는 디아민화합물이 사용되는 것인 약물전달체.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 아민화합물은 3-메틸-4-(3-메틸페닐)피페라진, 3 메틸피페라진, 4-(비스-(플로로페닐)메틸)피페라진, 4-(에톡시카르보닐메틸)피페라진, 4-(페닐메틸)피페라진, 4-(1-페닐에틸)피페라진, 4-(1,1-디메톡시카르보닐)피페라진, 4-(2-(비스-(2-프로페닐)아미노)에틸)피페라진, 메틸아민, 에틸아민, 부틸아민, 헥실아민, 2-에틸 헥실아민, 2-피퍼리딘-1-에틸아민, C-아지리딘-1-일-메틸아민, 1-(2-아미노에틸)피페라진(1-(2-aminoethyl)piperazine), 4-(아미노메틸)피페라진(4-(aminomethyl)piperazine), N-메틸에틸렌디아민(N-methylethylenediamine), N-에틸에틸렌디아민(N-ethylethylenediamine), N-헥실에틸렌디아민(N-hexylethylenediamine), 피콜리아민(pycoliamine) 또는 아데닌(adenine)인 것인 약물전달체.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 디아민화합물은 피페라진, 피퍼리딘(piperidine), 피롤리딘(pirrolidine), 3,3-다이메틸 피퍼리딘(3,3-dimethylpiperidine), 4,4'-트리메틸렌 다이피퍼리딘, N,N'-다이메틸 에틸렌 다이아민, N,N'-다이에틸 에틸렌 다이아민, 이미다졸리딘 또는 디아제판인 것인 약물전달체.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 약물은 파클리탁셀 (paclitaxel), 독소루비신 (doxorubicin), 레티노익 산 (retinoic acid)계열, 시스플라틴 (cis-platin), 캄토세신 (camptothecin), 5-FU, 도세탁셀 (Docetaxel), 타목시펜 (Tamoxifen), 아나스테로졸(anasterozole), 카보플라틴(carboplatin), 토폠테칸(topotecan), 베로테칸 (belotecan), 이리노테칸(irinotecan), 글리벡(gleevec) 및 빈크리스틴(vincristine)으로 구성된 군에서 선택되는 항암제인 것인 약물전달체.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 약물은 아스피린 (aspirin) 및 살리실레이트 (salicylates), 이부프로펜(ibuprofen), 나프로센(naproxen), 페노프로펜(fenoprofen), 인도메타신(indomethacin), 페닐부타존(phenyltazone), 메소트렉

세이트(methotrexate), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 메클로에타민(mechlorethamine), 텍사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 셀레콕시브(celecoxib), 발데콕시브(valdecoxib), 니메술리드(nimesulide), 코르티손(cortisone) 및 코르티코스테로이드(corticosteroid)으로 구성된 군에서 선택되는 항염증제인 것인 약물전달체.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 약물전달체는 암 또는 염증성 질환 부위의 국부적으로 낮은 pH인 pH7.2 이하에서 입자가 붕괴되어 신속하게 약물이 방출되는 특성을 갖는 것인 약물전달체.

청구항 12

제2항에 있어서, 상기 암질환은 폐암, 자궁암, 자궁경부암, 전립선암, 두경부암, 췌장암, 뇌종양, 유방암, 간암, 피부암, 식도암, 고환암, 신장암, 대장암 또는 직장암인 것인 약물전달체.

청구항 13

제2항에 있어서, 상기 염증성 질환은 류마티스 관절염, 골관절염 또는 동맥경화인 것인 약물전달체.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <7> 본 발명은 소수성 약물이 함유된 pH 민감성 블록 공중합체로 이루어진 약물전달체에 대한 것으로서, 상세하게는 암 및 염증성 질환 부위의 낮은 pH에 의해 상기 약물전달체가 쉽게 붕괴되어 질환 부위에 특이적으로 높은 농도의 약물을 전달함으로써 약물의 효능을 증가시키고 동시에 약물 자체에 대한 독성을 현저히 낮출 수 있는 pH 민감성 약물전달체 및 그것의 용도에 관한 것이다.
- <8> 약리학적으로 효과적인 약물(예, 항암제)은 실제 임상적용에 있어서 약물의 심각한 독성 및 낮은 용해도 때문에 기대한 바와는 달리 획기적인 성과를 보여주지 못하였다. 따라서, 질병 치료에 사용되는 약물의 부작용을 최소화하기 위해 새로운 약물제형 개발이 활발히 진행되어져 왔다.
- <9> 약물의 치료효능을 향상시키면서 약물의 독성을 최소화할 수 있는 나노입자, 마이셀, 미립구 등의 약물전달체가 개발되어져 왔다. 예를 들면, 친수성 잔기와 소수성 잔기를 동시에 갖는 화합물에 열역학적으로 안정하고 균일한 구형의 구조를 갖는 마이셀이 있다. 상기 마이셀 구조를 갖는 화합물은 중심부위에 소수성을 띄고 있어서 다양한 소수성 약물들을 봉입할 수 있다. 또한, 소수성 약물들은 수용액에서 용해도가 낮은 단점이 있지만 마이셀 입자에 봉입이 되면 수용액 상에서의 약물 용해도를 향상시킬 수 있다. 즉, 소수성 및 친수성 잔기로 이루어진 나노크기의 마이셀은 약물전달체로 응용 가능성이 높다.
- <10> 나노입자는 표면이 친수성 물질로 둘러싸여 인체 내의 여러 면역 기작들로부터 보호받을 수 있으며, 내부 중심에는 소수성 약물들을 봉입할 수 있도록 설계되어 있다. 이러한 나노입자는 암 또는 염증성 질환 조직부위에 대해 선택적으로 표적이 가능하다. 이는, 대부분의 암 또는 염증성 질환 조직에 있는 혈관은 다른 정상 조직에 비해 혈거위 적절한 크기를 갖는 나노입자는 EPR(enhanced permeability and retention) 효과에 의해 암 또는 염증성 질환 조직 주위에 쉽게 축적이 될 수 있다. 또한, 이들은 항암제의 체내 체류시간 연장과 표적화율의 증가를 유도하여 항암제 부작용을 감소시키고, 생물학적 유용성을 증가시킨다.
- <11> 그러나, 봉입한 항암제의 방출속도를 조절할 수 없기 때문에 보다 증대된 항암효과를 기대하기가 어려웠다.
- <12> 한편, 정상 조직 및 체내의 pH 환경은 일반적으로 pH 7.2 - pH 7.4를 유지하고 있다. 그러나, 암 또는 염증성 질환 조직에서는 국부적으로 pH가 낮다. 암 주위의 pH는 암세포의 왕성한 대사에 의해 발생하는 유기산 때문에 정상조직보다 낮은 pH를 보이며 평균 pH 6.8 정도인 것으로 보고되었다. 또한, 세포 내에 입자가 흡수 될 경우 엔도솜을 형성하는데, 엔도솜의 pH는 대략 6.0이하로 알려져 있다.
- <13> 따라서, 암 또는 염증성 조직에서 국부적으로 낮은 pH를 이용하여 pH 민감성 고분자들이 약물전달 및 질병 치료

목적으로 제조되어져 왔다. pH 민감성 약물전달체는 정상 조직에서는 약물의 방출이 거의 없다가 EPR 효과에 의해 질환 부위에 축적된 후, 그 전달체가 붕괴되면서 약물의 방출을 최대화시킬 수 있는 형태의 전달체를 의미한다.

<14> 기존 pH 민감성 고분자들의 경우 pH 변화에 따른 pH 민감성이 현저히 낮아 실질적으로 이용할 수 없거나, 소수성 약물이 봉입되었을 경우 질환에 대한 높은 치료 효능을 기대할 수 없는 문제점을 지니고 있다.

<15> 이에 따라, 본 발명자들은 나노크기의 입자를 가지며 소수성 약물이 함유된 pH 민감성 약물전달체가 암 또는 염증성 질환 조직에 축적된 후, 국부적으로 낮은 pH 환경에 의해 전달체가 붕괴되면서 항암제의 방출을 최대화하여 치료 효율을 증가시키는 동시에 약물의 독성은 최소화할 수 있는, 암 또는 염증성 질환 치료를 위한 나노입자형 pH 민감성 약물전달체를 개발함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<16> 본 발명의 목적은 다양한 암 또는 염증성 질환 조직에 선택적으로 축적이 가능하여, 질환 부위의 낮은 pH 조건에서 나노 크기의 입자가 붕괴되면서 빠른 시간내에 높은 농도로 약물을 방출하여 상기 질환의 치료효능을 증가시키고 동시에, 약물의 부작용은 최소화시킬 수 있는, 소수성 약물이 함유된 pH 민감성 블록 공중합체로 이루어진 약물전달체를 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

<17> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 소수성 약물이 봉입된 pH 민감성 블록공중합체로 이루어진 약물전달체를 제공한다. 상기 pH 민감성 블록 공중합체는 친수성 잔기와 소수성 잔기를 갖는 양친성 고분자로서, 생체적합성 또는 생분해성 특성을 갖는 것이다.

<18> 상기 친수성 잔기는 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 폴리(N-2-(하이드록시프로필)메타아크릴아마이드)(poly(N-2-(hydroxypropyl)methacrylamide), 폴리(디비닐 에테르-코-말레익 언하이드라이드)(poly(divinyl ether-co-maleic anhydride)) 또는 폴리(스티렌-코-말레익 언하이드라이드)(poly(styrene-co-maleic anhydride))이며, 바람직하게는 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트의 단일 관능기를 갖는 폴리에틸렌글리콜 화합물이다.

<19> 상기 소수성 잔기는 폴리(β-아미노 에스터) (PAE), 폴리(아미도 아민) (PAA) 또는 이들의 혼합 공중합물(PAEA)이며, 바람직하게는 폴리(β-아미노 에스터) (PAE)이다. 또한, 상기 소수성 잔기에는 아민화합물 또는 디아민화합물이 존재하고, 상기 아민화합물은 3-메틸-4-(3-메틸페닐)피페라진, 3 메틸피페라진, 4-(비스-(플로로페닐)메틸)피페라진, 4-(에톡시카르보닐메틸)피페라진, 4-(페닐메틸)피페라진, 4-(1-페닐에틸)피페라진, 4-(1,1-디메톡시카르보닐)피페라진, 4-(2-(비스-(2-프로페닐)아미노)에틸)피페라진, 메틸아민, 에틸아민, 부틸아민, 헥실아민, 2-에틸 헥실아민, 2-피퍼리딘-1-에틸아민, C-아지리딘-1-일-메틸아민, 1-(2-아미노에틸)피페라진(1-(2-aminoethyl)piperazine), 4-(아미노메틸)피페라진(4-(aminomethyl)piperazine), N-메틸에틸렌디아민(N-methylethylenediamine), N-에틸에틸렌디아민(N-ethylethylenediamine), N-헥실에틸렌디아민(N-hexylethylenediamine), 피콜리아민(picoliamine) 또는 아데닌(adenine)이고, 상기 디아민화합물은 피페라진, 피퍼리딘(piperidine), 피롤리딘(pirrolidine), 3,3-다이메틸피퍼리딘(3,3-dimethylpiperidine), 4,4'-트리메틸렌 다이피퍼리딘, N,N'-다이메틸 에틸렌 다이아민, N,N'-다이에틸 에틸렌 다이아민, 이미다졸리딘 또는 디아제판이다.

<20> 본 발명의 소수성 약물은 항암제 또는 항염증제로서, 상기 항암제는 파클리탁셀 (paclitaxel), 독소루비신(doxorubicin), 레티노익 산 (retinoic acid)계열, 시스플라틴 (cis-platin), 캄토세신 (camptothecin), 5-FU, 도세탁셀 (Docetaxel), 타목시펜(Tamoxifen), 아나스테로졸(anasterozole), 카보플라틴(carboplatin), 토폠펜칸(topotecan), 베로테칸(belotecan), 이리노테칸(irinotecan), 글리벡(gleevec) 및 빈크리스틴(vincristine)으로 구성된 군에서 선택되는 것이고, 상기 항염증제는 아스피린 (aspirin) 및 살리실레이트 (salicylates), 이부프로펜 (ibuprofen), 나프로센(naproxen), 페노프로펜(fenoprofen), 인도메타신(indomethacin), 페닐부타존(phenyltazone), 메소트렉세이트(methotrexate), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 메클로에타민(mechlorethamine), 덱사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 셀레콕시브(celecoxib), 발데콕시브(valdecoxib), 니메술리드(nimesulide), 코르티손(cortisone) 및 코르티코스테로이드(corticosteroid)으로 구성된 군에서 선택되는 것이다.

<21> 본 발명의 소수성 약물이 봉입된 pH 민감성 약물전달체는 암 또는 염증성 질환 부위의 국부적으로 낮은 pH인

pH7.2 이하에서 입자가 붕괴되어 신속하게 약물이 방출되는 특성을 갖는 것으로서, 상기 암질환은 폐암, 자궁암, 자궁경부암, 전립선암, 두경부암, 췌장암, 뇌종양, 유방암, 간암, 피부암, 식도암, 고환암, 신장암, 대장암 또는 직장암이며, 상기 염증성 질환은 류마티스 관절염, 골관절염 또는 동맥경화이다.

<22> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

<23> 본 발명의 약물전달체는 나노크기를 갖는 pH 민감성 블록공중합체로 이루어진 것으로서, 상기 약물전달체 내부에는 항암제 또는 항염제를 봉입되어 있으며, 이는 정상 pH 7.4 조건에서는 입자형태를 유지하여 약물이 방출되지 않지만, 암 또는 염증성 질환 부위의 낮은 pH 조건에서는 선택적으로 약물을 방출하여 암 또는 염증성 질환의 치료 효능이 향상되고 약물에 의한 독성을 최소화할 수 있다. 따라서, 본 발명은 다양한 암 또는 염증성 질환 치료 목적으로 사용될 수 있는 약물전달 치료제를 제공한다.

<24> 상기 pH 민감성 블록공중합체는 양친성 고분자 나노입자로 이루어진 것으로서, 상기 고분자 나노 입자는 소수성과 친수성의 균형을 통해 나노 크기의 자기조립체 (self-assembly) 혹은 자기 집합체 (self-aggregate)를 형성할 수 있으며, 다양한 암 또는 염증성 질환 조직에서 발달된 혈관을 따라 선택적으로 축적될 수 있다. 또한, pH 민감성 고분자 나노 입자에 다양한 항암제 또는 항염증제의 봉입이 용이하며, 암 및 염증성 질환 치료에 적용될 수 있다.

<25> 상기 친수성 고분자는 통상적으로 알려진 친수성을 갖는 생분해성 화합물을 제한 없이 사용가능하며, 바람직하게는 폴리(N-2-(하이드록시프로필)메타아크릴아마이드)(poly(N-2-(hydroxypropyl)methacrylamide), 폴리(디비닐 에테르-코-말레익 언하이드라이드)(poly(divinyl ether-co-maleic anhydride)), 폴리(스티렌-코-말레익 언하이드라이드)(poly(styrene-co-maleic anhydride)); 또는 덱스트란 (dextran), 키토산 (chitosan), 글라이콜 키토산 (glycol chitosan), 폴리-L-라이신 (poly-L-lysine) 및 폴리아스파르트산 (poly-aspartic acid) 그룹에서 합성되는 고분자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 폴리에틸렌글리콜 계열 화합물이며, 더더욱 바람직하게는 폴리에틸렌글리콜 계열 화합물 중 말단에 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트 등의 단일 관능기 (monofunctional)를 갖는 것이다.

<26> 상기 소수성 잔기는 소수성 잔기 고분자는 생체적합성/생분해성을 갖는 고분자는 모두 사용될 수 있으며, 바람직하게는 소수성과 pH 민감성을 동시에 갖는 폴리(아미노산) 화합물로서, 이의 비 제한적인 예로는 폴리(β -아미노 에스터) (PAE), 폴리(아미도 아민) (PAA), 또는 이들의 혼합 공중합물 (PAEA) 등을 포함하며, 이들 중 폴리(β -아미노 에스터) (PAE)가 가장 바람직하다.

<27> 상기 pH 민감성 블록공중합체로 이루어진 약물전달체 입자는 생체 내에서 생체적합성/생분해성이 우수하며, 생체내의 안정성이 우수하여 혈액 내에서의 생체 분포도가 높아서 충분한 시간 동안 암 또는 염증성 질환 조직에 축적이 되는 특성이 있다.

<28> 상기 친수성 고분자에 결합되는 소수성 약물로는, 파클리탁셀 (paclitaxel), 독소루비신 (doxorubicin), 레티노익 산 (retinoic acid)계열, 시스플라틴 (cis-platin), 캄토세신 (camptothecin), 5-FU, 도세탁셀 (Docetaxel), 타목시펜(Tamoxifen), 아나스테로졸(anastrozole), 카보플라틴(carboplatin), 토폠테칸 (topotecan), 베로테칸(belotecan), 이리노테칸(irinotecan), 글리벡(gleevec), 빈크리스틴(vincristine) 등의 항암제와, 아스피린 (aspirin) 및 살리실레이트 (salicylates), 이부프로펜(ibuprofen), 나프로센(naproxen), 페노프로펜(fenoprofen), 인도메타신(indomethacin), 페닐부타존(phenyltazone), 메소트렉세이트 (methotrexate), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 메클로에타민(mechlorethamine), 덱사메타손 (dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 셀레콕시브(celecoxib), 발데콕시브(valdecoxib), 니메술리드 (nimesulide), 코르티손(cortisone), 코르티코스테로이드(corticosteroid) 등의 항염증제이며, 소수성을 갖는 약물을 봉입하는 것이 바람직하다.

<29> 상기의 약물이 봉입된 pH 민감성 약물전달체는 정상체내 조건인 pH 7.2 - pH 7.4 범위에서는 나노크기의 입자를 유지하여 약물이 방출되지 않지만, 암 또는 염증성 질환 조직과 같은 비정상 조건인 pH 7.2 이하에서는 입자가 붕괴되어 약물을 방출할 수 있다. 또한, 세포내로 흡수되어 엔도사이토시스(endocytosis)에 의해 엔도솜의 pH 6.0 이하에서 입자가 붕괴되어 약물을 방출할 수 있다.

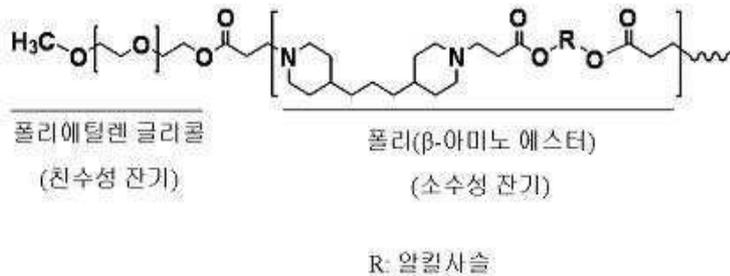
<30> 본 발명의 약물전달체로 치료가능한 암은 폐암, 자궁암, 자궁경부암, 전립선암, 두경부암, 췌장암, 뇌종양, 유방암, 간암, 피부암, 식도암, 고환암, 신장암, 대장암 또는 직장암이며, 염증성 질환은 류마티스 관절염, 골관절염 또는 동맥경화이다.

<31> 또한, 본 발명은 상기 블록공중합체의 구성 성분, 이들의 몰비, 분자량 및 블록 내 관능기를 적절히 변경함으로

써 암 및 염증성 질환 등의 다른 응용 분야에 적용 될 수 있으며, 엽산 (folic acid), RGD 계열 단백질, 또는 aptamer 등을 표지하여 표적 지향적인 마이셀을 디자인하여 이를 유용하게 응용할 수 있다.

<32> 또한, 본 발명에서는 상기 pH 민감성 블록 공중합체의 형성 조건, 관능기 등을 다양하게 조절함으로써, pH 민감성 블록 공중합체 입자의 생체 내 약물 분해 속도를 용이하게 조절할 수 있으며, 이를 통해 약물 전달이 이루어져야 하는 적절한 표적위치에 선택적으로 약물을 전달할 수 있다.

<33> 본 발명의 바람직한 구체예로서, 폴리에틸렌글리콜 친수성 잔기와 폴리(β-아미노 에스터) (PAE)인 소수성 잔기로 이루어진 pH 민감성 블록공중합체이며, 이로 구성된 나노크기의 입자에 소수성 항암제 또는 항염증제가 봉입되어 있는 것이다. 이와 같은 소수성 약물을 봉입할 수 있는 pH 민감성 블록공중합체는 하기 일반식 (1)로 나타낼 수 있다.



<34> 일반식 (1)

<36> 상기 일반식 (1)에서 pH 민감성 블록 공중합체는 친수성 잔기인 폴리에틸렌 글리콜과 폴리(β-아미노 에스터)의 반복구조를 의미하며, 소수성 잔기인 폴리(β-아미노 에스터) 구조에서 R은 다양한 알킬 사슬 구조를 의미한다.

<37> 상기 일반식 (1)에서 친수성 잔기인 폴리에틸렌 글리콜 계열 화합물의 분자량은 특별히 제한은 없으나, 500 내지 5,000의 범위가 바람직하다. 소수성 잔기인 폴리(β-아미노 에스터)의 구조 내에 존재하는 디아민 화합물은 피페라진, 피페리딘(piperidine), 피롤리딘(pirrolidine), 3,3-디메틸피페리딘 (3,3-dimethylpiperidine), 4,4'-트리메틸렌(디피페리딘), N,N'-디메틸에틸렌디아민, N,N'-디에틸에틸렌디아민, 이미다졸린 또는 디아제판 등이 있다.

<38> 상기 일반식 (1)에서 R은 탄소 원자수 1 내지 20을 포함하는 알킬 사슬이다.

<39> 상기의 일반식 (1)을 기초로 구성된 pH 민감성 블록공중합체로 이루어진 약물전달체는 수용액 상에서 자기조립형 또는 자기응집된 형태의 나노 크기의 입자로 제조되며 그 크기는 수십에서 수백 나노미터의 크기를 갖는다.

<40> 나노크기의 입자로 이루어진 pH 민감성 고분자 약물전달체에 봉입이 될 수 있는 약물로는 임상 시험 중에 있거나 임상에 사용이 되고 있는 다양한 항암제 또는 항염증제로, 파클리탁셀 (paclitaxel), 독소루비신 (doxorubicin), 레티노익 산 (retinoic acid)계열, 시스플라틴 (cis-platin), 캄토세신 (camptothecin), 5-FU, 도세탁셀 (Docetaxel), 타목시펜(Tamoxifen), 아나스테로졸(anastrozole), 카보플라틴(carboplatin), 토폠펙칸(topotecan), 베로테칸(belotecan), 이리노테칸(irinotecan), 글리벡(gleevec), 빈크리스틴(vincristine) 등의 항암제와, 아스피린 (aspirin) 및 살리실레이트 (salicylates), 이부프로펜(ibuprofen), 나프로센 (naproxen), 페노프로펜(fenoprofen), 인도메타신(indomethacin), 페닐부타존(phenyltazone), 메소트렉세이트 (methotrexate), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 메클로에타민(mechlorethamine), 덱사메타손 (dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 셀레콕시브(celecoxib), 발데콕시브(valdecoxib), 니메술리드 (nimesulide), 코르티손(cortisone), 코르티코스테로이드(corticosteroid) 등의 항염증제 이며, 이들 약물은 소수성으로 약물 봉입이 수월하여 암 또는 염증성 질환 치료가 가능하다.

<41> 약물이 봉입된 pH 민감성 약물전달체는 pH 7.2 이하의 산성조건에서는 쉽게 입자가 붕괴되어 약물이 방출될 수 있다. 또한, 약물이 봉입된 pH 민감성 약물전달체는 저분자량의 약물에 비하여 암 또는 염증 조직의 EPR 효과에 의한 질환 조직에 대한 선택성이 높아 질환부위에 축적효율이 탁월하며, 생체 내 체류 기간이 저분자량의 약물 보다 크게 증가되어 암 또는 염증성 질환 치료 효능을 향상시키고, 약물의 독성은 감소시킨다.

<42> 이하, 본 발명을 하기의 실시예 및 실험예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 다만, 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명의 예시일 뿐, 본 발명의 권리범위가 이에 의하여 제한되지는 않는다.

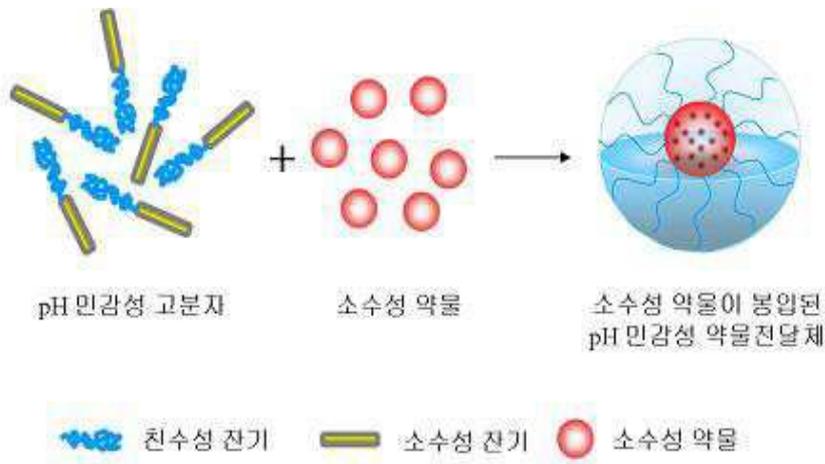
<43> **실시예 1. 독소루비신이 봉입된 pH 민감성 약물전달체 제조**

<44> 100 mg의 pH 민감성 고분자인 MPEG-HPAE를 20 ml의 클로로포름/메탄올 (1:1, v/v) 공용매에 녹였다. 10 mg의 독소루비신은 트리에틸렌 아민이 함유된 5 ml의 클로로포름/메탄올 (1:1, v/v) 공용매에 녹인 후, pH 민감성 고분자가 녹아 있는 용액에 넣고 10분 동안 교반하였다. 혼합용액은 100ml의 둥근 플라스크에 넣고 교반증류기를 사용하여 용매를 완전히 증발시켰다. 이때, 고분자와 독소루비신은 플라스크의 벽면에 고루게 퍼지면서 얇은 필름을 형성하였다. 10 ml의 증류수를 플라스크에 첨가하고 교반한 후, 봉입되지 않은 약물은 여과장치를 이용하여 제거시킨 후, 동결 건조하여 수득하였다.

<45> 동결건조 후 수득된, 독소루비신이 봉입된 pH 민감성 약물전달체 2 mg를 클로로포름/메탄올 (1:1, v/v) 공용매에 녹인 후, pH 민감성 고분자에 독소루비신이 봉입되는 효율을 UV-vis spectrometer를 사용하여 측정하였다. 또한, 독소루비신을 봉입하기 전 후의 입자크기와 모양은 동적광산란 (Dynamic light scattering) 장치와 투과전자현미경 (transmission electron microscopy)으로 분석하였다.

<46> 상기 독소루비신이 봉입된 pH 민감성 약물전달체는 친수성 잔기와 소수성 잔기로 이루어진 pH 민감성 고분자 블록공중합체의 소수성 상호작용에 의해 독소루비신이 약물전달체에 봉입이 되어 제조되는 것으로서, 이의 제조 원리는 하기 반응식 1에서 보는 바와 같다.

반응식 1



<47>

<48> **실험예 1. 약물전달체의 입자크기 분석**

<49> pH 민감성 고분자로 이루어진 마이셀 입자에 독소루비신을 봉입하기 전 후의 약물전달체 마이셀 입자의 크기를 동적광산란 장치와 투과전자현미경으로 분석하였다.

<50> 상기 실험 수행의 결과, 도 2a 내지 도 2d에서 보는 바와 같이, 독소루비신이 봉입되지 않은 pH 민감성 고분자인 MPEG-HPAE (도 2a 참조)와 MPEG-OPAE(도 2c 참조)로 이루어진 마이셀 입자의 크기는, 각각 42 nm와 53 nm로 측정되었다. 또한, 독소루비신이 봉입된 DOX-MPEG-HPAE (도 2b 참조)와 DOX-MPEG-OPAE (도 2d 참조)는 각각 62 nm와 94 nm의 입자크기를 보였다. 또한, 투과전자현미경으로 분석한 결과, 모든 입자는 구형의 입자 모양을 보였다.

<51> **실험예 2. 독소루비신이 봉입된 pH 민감성 약물전달체의 약물방출**

<52> 상기 실시예 1에서 제조된 독소루비신이 봉입된 pH 민감성 약물전달체인 DOX-MPEG-HPAE와 DOX-MPEG-OPAE의 약물방출 실험은 pH 7.4인 PBS 용액과 pH 6.4인 PBS 용액에서 약물방출을 수행하였다.

<53> 상기 실험 수행의 결과, 도 3에서 보는 바와 같이 생리학적 pH 7.4 조건에서는 마이셀 입자로부터 약 20% 정도의 독소루비신의 방출을 보였다. 그러나, pH 6.4와 pH 5.8과 같은 pH 가 낮은 조건에서는 독소루비신이 6시간 이내에 65% 이상이 방출됨을 확인할 수 있었다. 이는 pH 7.4인 조건에서는 독소루비신이 봉입된 약물전달체가 안정하여 느린 약물방출 속도를 보이지만, pH가 낮은 조건에서는 수소이온(H+)이 고분자의 소수성 잔기 부분에 있는 디피페리딘의 아민에 결합하여 수소화되어 양전하의 반발력에 의해 약물전달체가 붕괴되면서 빠른 속도로 독소루비신이 방출이 되는 것이다. 즉, 독소루비신이 봉입된 pH 민감성 약물전달체는 산성조건에서는 빠르게 약물을 방출함을 확인할 수 있었다.

<54> **실험예 3. 독소루비신이 봉입된 pH 민감성 약물전달체의 세포내 독소루비신의 흡수**

<55> 독소루비신이 봉입된 pH 민감성 약물전달체인 DOX-MPEG-HPAE 입자가 생리학적 pH 7.4와 산성 조건의 세포의 pH 조건에서 약물전달체가 붕괴되어 독소루비신이 세포내로 흡수되는 현상을 형광현미경으로 관찰하였다.

<56> 상기 실험 수행의 결과, 도 4에서 보는 바와 같이 pH 7.4에서는 독소루비신의 세포내 흡수가 적었으나, pH 6.4 조건에서는 독소루비신이 세포내에 흡수가 높음을 확인하였다. 이로써 산성조건에서 약물전달체가 붕괴되어 빠른 시간내에 높은 농도로 흡수됨을 알 수 있었다.

<57> **실험예 4. 독소루비신이 봉입된 pH 민감성 약물전달체의 세포내 독소루비신의 흡수**

<58> B16F10 암세포가 이식된 C57/BL6 마우스에 꼬리 혈관으로 반복 투여시킨 독소루비신이 봉입된 pH 민감성 약물전달체의 항암효능을 평가하였다.

<59> 상기 실험 수행의 결과, 도 5a 내지 도 5c에서 보는 바와 같이 독소루비신이 봉입된 DOX-MPEG-HPAE의 약물전달체는 독소루비신만 투여한 그룹보다 암 성장 억제 효능이 향상되었으며(도 5a), 독소루비신 그 자체보다 DOX-MPEG-HPAE 약물전달체를 투여한 그룹의 마우스의 몸무게 감소율이 낮았으며(도 5b), 또한, DOX-MPEG-HPAE 약물전달체를 투여할 경우 마우스의 생존율이 현저히 높음을 확인할 수 있었다(도 5c). 즉, 독소루비신이 봉입된 pH 민감성 약물전달체는 독소루비신에 의해 유발되는 독성을 낮추면서도 암 치료 효능을 향상시킴을 확인할 수 있었다.

발명의 효과

<60> 상술한 바와 같이, 본 발명은 소수성 약물이 봉입된, 친수성 잔기와 소수성 잔기를 모두 갖고 있는 pH 민감성 블록공중합체로 이루어진 약물전달체에 대한 것으로서, 본 발명의 약물전달체는 암 또는 염증성 질환 부위의 국부적으로 낮은 pH에 의해 상기 약물전달체가 쉽게 붕괴되어 질환 부위에 특이적으로 높은 농도의 약물을 전달함으로써 약물의 효능을 증가시킴과 동시에 약물 자체에 대한 독성을 현저히 감소시킨다.

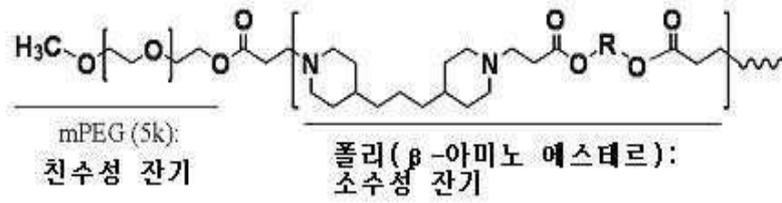
<61> 본 발명의 pH 민감성 약물전달체는 입자의 중심부위에 소수성 잔기가 존재하기 때문에, 현재 개발 중에 있거나 임상예 적용되고 있는 소수성을 띄는 다양한 항암제 또는 염증성 약물 등을 쉽게 봉입할 수 있어, 암 또는 염증성 질환에 대한 질환 치료제로 매우 유용한 발명이다.

도면의 간단한 설명

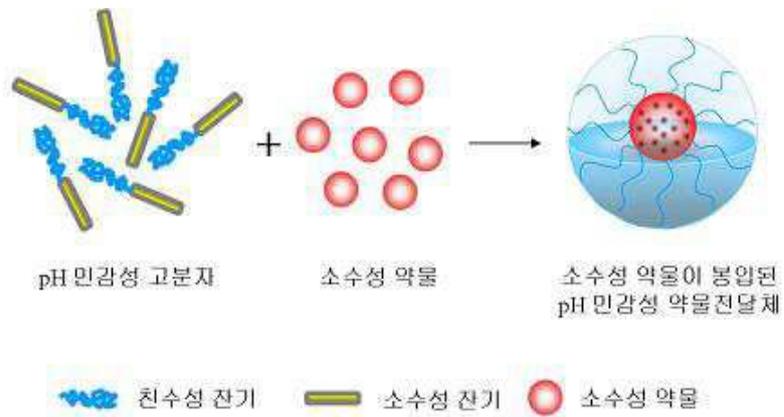
- <1> 도 1a는 본 발명의 pH 민감성 블록 공중합체의 구조식을 도시하고 있으며,
- <2> 도 1b는 양친성을 띄는 pH 민감성 블록 공중합체에 소수성 약물을 봉입하여 얻어지는 마이셀 입자의 모식도를 나타내는 도이며,
- <3> 도 2는 pH 민감성 고분자인 MPEG-HPAE(a) 와 MPEG-OPAE(c)로 이루어진 마이셀의 TEM 이미지, 약물이 봉입된 DOX-MPEG-HPAE(b)와 DOX-MEPG-OPAE 마이셀(d)의 TEM 이미지를 나타내는 사진이며,
- <4> 도 3은 실시예 2에서 제조된 약물이 봉입된 pH 민감성 블록 공중합체로 이루어진 마이셀에서 pH 값에 따른 마이셀로부터의 약물 방출 정도를 시간별로 측정된 결과를 나타내는 그래프이며,
- <5> 도 4는 독소루비신이 봉입된 pH 민감성 DOX-MPEG-HPAE 마이셀이 다른 pH 조건에서 세포내 흡수 정도를 비교한 형광 이미지며,
- <6> 도 5a 내지 도 5c는 독소루비신이 봉입된 pH 민감성 DOX-MPEG-HPAE의 암 성장 억제 그래프(도 5a), 몸무게 변화 그래프(도 5b) 및 생존율(도 5c)을 도시하고 있다.

도면

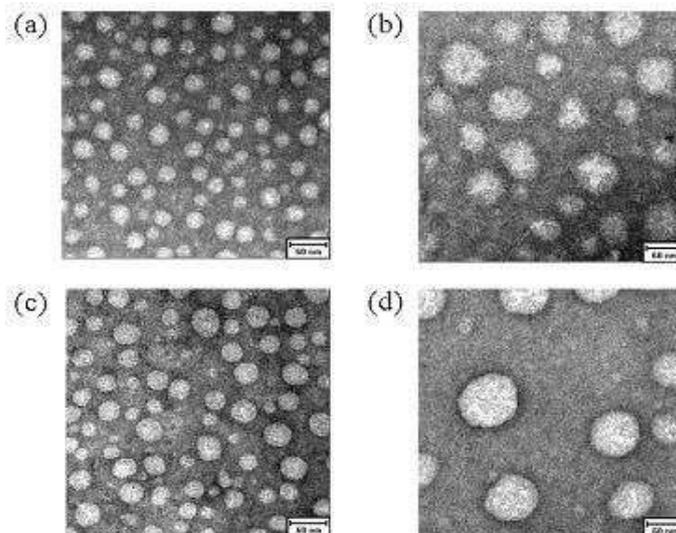
도면1a



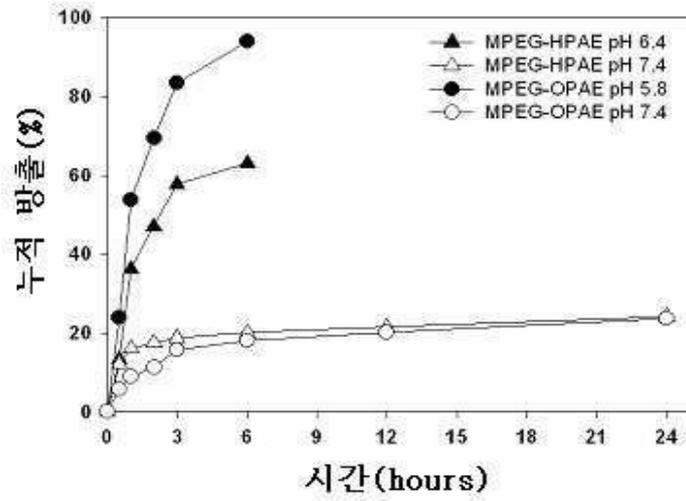
도면1b



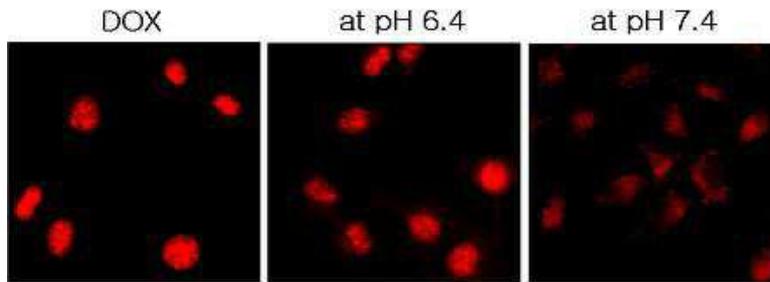
도면2



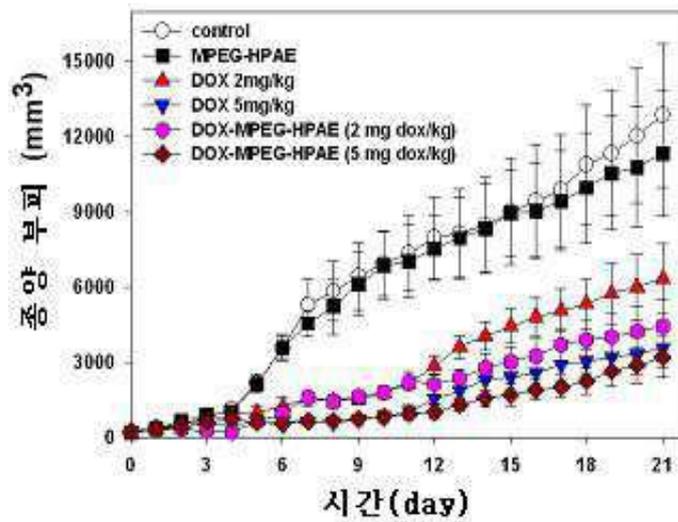
도면3



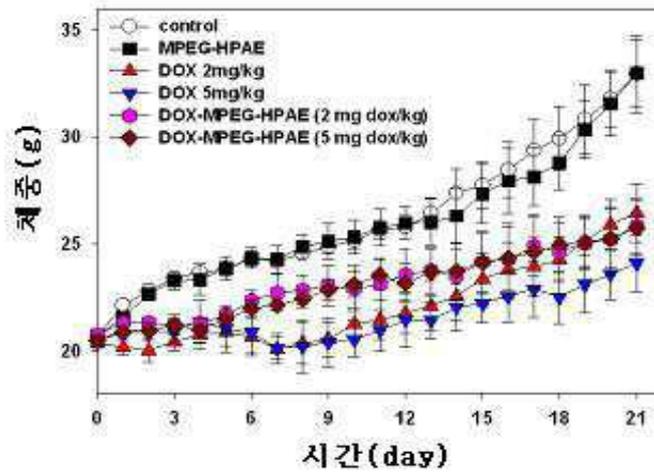
도면4



도면5a



도면5b



도면5c

