

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2024-0053288
(43) 공개일자 2024년04월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 31/10 (2006.01) A61L 31/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 31/10 (2013.01)
A61L 31/16 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0133206
(22) 출원일자 2022년10월17일
심사청구일자 2023년07월07일

(71) 출원인
인하대학교 산학협력단
인천광역시 미추홀구 인하로 100(용현동, 인하대학교)
(72) 발명자
전성민
인천광역시 남동구 방축로 501, 12동 707호(간석동, 우성아파트)
다바 엔호자야
인천광역시 연수구 하모니로 144, 102동 1304호(송도동, 송도 지웰 푸르지오시티)
양수근
인천광역시 연수구 송도국제대로 261, 218동 1902호(송도동, 송도 더샵 센트럴시티)
(74) 대리인
네이트특허법인

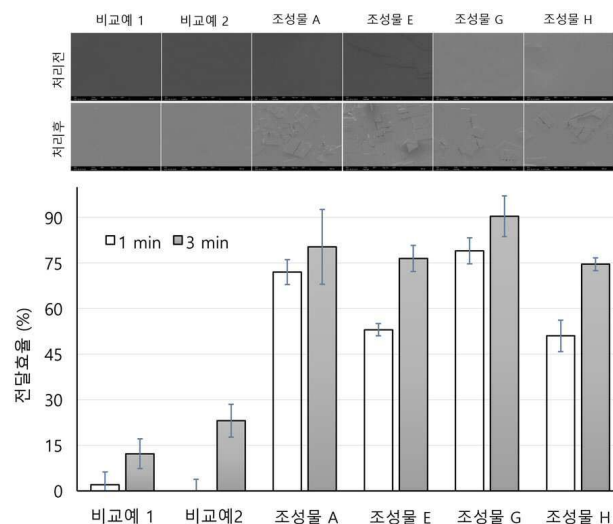
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 의료 기기용 코팅 조성물, 이를 포함하는 의료 기기 및 이를 이용한 의료 기기 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 약학적 활성물질을 표적 부위로 전달하는 의료 기기에 적용되는 코팅 조성물, 이를 포함하는 의료 기기 및 이를 이용한 의료기기 제조 방법에 관한 것이다. 코팅 조성물은 활성물질과, 당 지방산 에스테르 및 선택적으로 용해 억제제를 포함한다. 코팅 조성물을 의료 기기에 도입하여, 활성물질의 손실을 최소화하면서, 표적 부위로의 활성물질의 전달 효율을 극대화할 수 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61L 2300/42 (2013.01)

A61L 2430/36 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711137980
과제번호	KMDF_PR_20200901_0035-04
부처명	다부처
과제관리(전문)기관명	(재단)범부처전주기의료기기연구개발사업단
연구사업명	범부처전주기의료기기연구개발사업(R&D)(과기정통부, 복지부, 산업부)
연구과제명	(참여3)말초혈관용 약물방출 스텐트 및 약물방출풍선 카테터 개발
기 여 율	70/100
과제수행기관명	인하대학
연구기간	2022.03.01 ~ 2025.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711194650
과제번호	00208587
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	후기 고형암의 치료효율 개선을 위한 자극치료 프로브형의료기기와 화학 및 면역유전자 병용치료 약물전달체와의 융복합시스템 구현 및 평가
기 여 율	20/100
과제수행기관명	인하대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2026.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345350469
과제번호	2018R1A6A1A03025523
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중점연구소
연구과제명	의과학연구소
기 여 율	10/100
과제수행기관명	인하대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2027.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

약학적 활성물질을 생체의 표적 부위로 전달하는 의료 기기용 코팅 조성물로서,
약학적 활성물질, 당 지방산 에스테르 및 용제를 포함하는 코팅 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 약학적 활성물질은 혈관 재협착 방지 억제 약물, 혈관 내피 형성 억제용 약물, 항암제, 항증식성 약물, 항염증성 약물, 소염성 약물, 항과다형성 약물, 세포분열저지성 약물, 세포증식억제성 약물, 세포독성 억제 약물, 항혈관생성 약물, 항재협착성 약물, 마이크로튜브를 저해 약물, 항이주성 약물, 항혈전성 약물 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 코팅 조성물

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 약학적 활성물질은 혈관 내피 형성 억제 약물, 혈관 재협착 방지용 약물, 혈전 형성 억제 약물 및 이들의 조합을 포함하는 코팅 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 약학적 활성물질은 타산계(Taxanes-based) 약물을 포함하는 코팅 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 약학적 활성물질은 파클리탁셀 (paclitaxel), 도세탁셀 (dosetaxel), 카바지탁셀 (carbazitaxel), 라파마이신 (Rapamycin), 타크로리무스 (tacrolimus), 피메크로리무스 (pimecrolimus), 템시로리무스 (temsirolimus), 에버로리무스 (everolimus), 바이올리무스 (biolimus), 조타로리무스 (zotarolimus) 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 코팅 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 약학적 활성물질은 티클로피리딘 (ticlopridine), 클로피도그렐 (clopiogrel), CD34 단클론 항체(anti-human CD34 monoclonal antibody) 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 코팅 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 당 지방산 에스테르는 친수성-친유성 비(hydrophile-lipophile balance, HLB)가 1 내지 18인 코팅 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 당 지방산 에스테르를 구성하는 당 성분은 이당류를 포함하는 코팅 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서,

상기 당 지방산 에스테르를 구성하는 당 성분은 수크로스(sucrose)를 포함하는 코팅 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서,

상기 당 지방산 에스테르를 구성하는 지방산은 C_{10} - C_{30} 포화 지방산, C_{10} - C_{30} 불포화 지방산 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 코팅 조성물

청구항 11

제 1항에 있어서,

상기 코팅 조성물은 상기 약학적 활성물질 100 중량부에 대하여, 상기 당 지방산 에스테르 10 내지 90 중량부를 포함하는 코팅 조성물.

청구항 12

제 1항에 있어서,

용해 억제제를 더욱 포함하는 코팅 조성물.

청구항 13

제 12항에 있어서,

상기 용해 억제제는 천연 수지를 포함하는 약학 조성물.

청구항 14

제 12항에 있어서,

상기 용해 억제제는 셸락 (Shellac)을 포함하는 코팅 조성물.

청구항 15

제 12항에 있어서,

상기 코팅 조성물은 상기 약학적 활성물질 100 중량부에 대하여, 상기 용해 억제제 10 내지 90 중량부 및 상기 당 지방산 에스테르 10 내지 90 중량부를 포함하는 코팅 조성물.

청구항 16

제 12항에 있어서,

상기 코팅 조성물 중에 상기 용해 억제제와 상기 당 지방산 에스테르는 1:10 내지 10:1의 중량비로 배합되는 코팅 조성물.

청구항 17

제 1항에 있어서,

상기 의료 기기는 스텐트(stent) 및 풍선 카테터(catheter)를 포함하는 코팅 조성물.

청구항 18

제 1항 내지 제 17항 중 어느 하나의 청구항에 기재된 코팅 조성물을 포함하는 의료 기기.

청구항 19

제 18항에 있어서,

상기 의료 기기는 관상동맥 질환, 말초혈관 질환, 협착성 질환, 뇌졸중 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 질환을 치료 또는 예방하는데 사용되는 의료 기기.

청구항 20

제 1항 내지 제 17항 중 어느 하나의 청구항에 기재된 코팅 조성물을 이용하여 의료 기기를 제조하는 방법.

청구항 21

제 20항에 있어서,

상기 의료 기기를 상기 코팅 조성물에 침지하는 단계를 포함하는 의료 기기를 제조하는 방법.

청구항 22

제 20항에 있어서,

상기 코팅 조성물을 상기 의료 기기의 표면에 분무 또는 도포하는 단계를 포함하는 의료 기기를 제조하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

본 특허출원은 대한민국정부 산업통상자원부의 "범부처 전주기의료기기연구개발사업" (과제고유번호: 202011B29), 대한민국정부 정보통신기술부의 "혁신형 의사과학자 공동연구사업" (과제고유번호:

[0001]

2019M3E5D1A02069623), 대한민국정부 과학기술정보통신부의 "중견연구자 지원사업" (과제고유번호: 2020R1A2B5B02002377) 및 대한민국정보 교육부의 "대학 중점연구소 지원 사업" (과제고유번호: 2018R1A6A1A03025523)의 수행 결과물에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 의료 기기용 코팅 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 활성물질의 손실을 최소화하고 전달 효율을 향상시킨 의료 기기용 코팅 조성물, 이를 포함하는 의료 기기 및 이를 이용한 의료 기기의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 심혈관 또는 말초혈관의 협착을 치료하기 위해 우선으로 적용되는 치료법은 혈관 스텐트 삽입술이다. 최초로 개발된 1세대 스텐트(stent)인 메탈 스텐트 (bare metal stent)의 경우 혈관 삽입 후 혈관의 개통에 매우 성공적이었으나 단기간 내에 혈관내피세포가 증식하여 재협착이 발생하는 문제점이 나타났다. 이러한 단점을 개선하기 위해 약물방출 스텐트 (DES: Drug-eluting stent) 기술이 개발되었다. 약물방출 스텐트는 스텐트 표면에 혈관조직의 신생을 억제할 수 있는 약물로 대표적인 파클리탁셀이나 라파마이신 계열의 약물을 고분자와 함께 코팅하여 장기간 동안 약물을 방출하도록 설계하여, 시술 이후 오랜 기간동안 혈관내피의 과형성 (intimal hyperplasia)을 억제하는 효과를 나타내었다. 하지만 후기 혈전증 및 죽상경화 (late-onset atherosclerosis and thrombosis events)등의 문제점이 있다는 임상 보고가 잇따르고 있다. 이러한 문제를 보완하기 위해 새롭게 개발된 기술이 약물방출 풍선 카테터 (DEB: Drug-eluting balloon catheter)이다.

[0004] 약물방출 풍선 카테터 (DEB: Drug-eluting balloon catheter)는 약물코팅 풍선 카테터 (DCB: Drug-coated balloon catheter)라고도 통용되며 심혈관 (CAD: coronary artery disease) 및 말초혈관의 협착 (PAD: peripheral arterial disease)이나 스텐트 시술 후 재협착 (in-stent restenosis)의 치료를 위해 새롭게 개발된 기술이다.

[0005] 최근 발표된 약물방출 풍선 카테터에 대한 임상 보고서에 따르면 내경이 좁거나 출혈 위험이 높은 혈관에서 우수한 효과를 나타낸다는 일치된 견해를 보이고 있으며, 약물방출 스텐트의 부족한 면을 채울 수 있다는 장점이 부각되면서 관련 기술의 개발이 빠르게 진행되고 있다. 하지만, 약물을 표적 부위로 전달할 때, 약물 손실을 최소화하면서, 약물 전달 효율을 향상시킬 수 있는 기계적, 화학적 연구가 여전히 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 전술한 종래 기술의 문제점을 해소하기 위하여 제안된 것으로, 본 발명의 목적은 활성물질을 표적 부위에 전달하는 과정에서 유효한 활성물질의 손실을 최소화하고 표적 부위로 활성물질의 전달 효율을 향상시킬 수 있는 의료 기기용 코팅 조성물, 상기 코팅 조성물을 포함하는 의료 기기 및 상기 코팅 조성물을 이용하여 의료 기기를 제조하는 방법을 제공하고자 하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 일 측면에 따르면, 본 발명은 약학적 활성물질을 생체의 표적 부위로 전달하는 의료 기기용 코팅 조성물로서, 약학적 활성물질, 당 지방산 에스테르 및 용제를 포함하는 코팅 조성물을 제공한다.

[0008] 상기 약학적 활성물질은 혈관 재협착 방지 억제 약물, 혈관 내피 형성 억제용 약물, 항암제, 항증식성 약물, 항염증성 약물, 소염성 약물, 항과다형성 약물, 세포분열저지성 약물, 세포증식억제성 약물, 세포독성 억제 약물, 항혈관생성 약물, 항재협착성 약물, 마이크로튜블 저해 약물, 항이주성 약물, 항혈전성 약물 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택될 수 있다.

[0009] 예를 들어, 상기 약학적 활성물질은 혈관 내피 형성 억제 약물, 혈관 재협착 방지용 약물, 혈전 형성 억제 약물 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0010] 일례로, 상기 약학적 활성물질은 타산계(Taxanes-based) 약물을 포함할 수 있다.

[0011] 보다 구체적으로, 상기 약학적 활성물질은 파클리탁셀 (paclitaxel), 도세탁셀 (dosetaxel), 카바지탁셀 (carbazitaxel), 라파마이신 (Rapamycin), 타크로리무스 (tacrolimus), 피메크로리무스 (pimecrolimus), 템시로리무스 (temsirolimus), 에버로리무스 (everolimus), 바이올리무스 (biolimus), 조타로리무스 (zotarolimus)

및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택될 수 있다.

- [0012] 선택적으로, 상기 약학적 활성물질은 티클로피리딘 (ticlopridine), 클로피도그렐 (clopiogrel), CD34 단클론 항체(anti-human CD34 monoclonal antibody) 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택될 수 있다.
- [0013] 상기 당 지방산 에스테르는 친수성-친유성 비(hydrophile-lipophile balance)가 1 내지 18일 수 있다.
- [0014] 상기 당 지방산 에스테르를 구성하는 당 성분은 이당류를 포함할 수 있으며, 일례로, 상기 당 지방산 에스테르를 구성하는 당 성분은 수크로스(sucrose)를 포함할 수 있다.
- [0015] 예를 들어, 상기 당 지방산 에스테르를 구성하는 지방산은 C_{10} - C_{30} 포화 지방산, C_{10} - C_{30} 불포화 지방산 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택될 수 있다.
- [0016] 상기 코팅 조성물은 상기 약학적 활성물질 100 중량부에 대하여, 상기 당 지방산 에스테르 10 내지 90 중량부를 포함할 수 있다.
- [0017] 선택적으로, 코팅 조성물은 용해 억제제를 더욱 포함할 수 있다.
- [0018] 예를 들어, 상기 용해 억제제는 천연 수지를 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 셸락 (Shellac)을 포함할 수 있다.
- [0019] 상기 코팅 조성물은 상기 약학적 활성물질 100 중량부에 대하여, 상기 용해 억제제 10 내지 90 중량부 및 상기 당 지방산 에스테르 10 내지 90 중량부를 포함할 수 있다.
- [0020] 예를 들어, 상기 코팅 조성물 중에 상기 용해 억제제와 상기 당 지방산 에스테르는 1:10 내지 10:1의 중량비로 배합될 수 있다.
- [0021] 상기 의료 기기는 스텐트(stent) 및 풍선 카테터(catheter)를 포함할 수 있다.
- [0022] 다른 측면에서, 본 발명은 전술한 코팅 조성물을 포함하는 의료 기기를 제공한다.
- [0023] 예를 들어, 상기 의료 기기는 관상동맥 질환, 말초혈관 질환, 협착성 질환, 뇌졸중 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 질환을 치료 또는 예방하는데 사용되는 의료 기기일 수 있으며, 스텐트 및 풍선 카테터일 수 있다.
- [0024] 또 다른 측면에서, 본 발명은 전술한 코팅 조성물을 이용하여 의료 기기를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0025] 전술한 코팅 조성물은 의료 기기의 적어도 일면에 코팅될 수 있는데, 상기 의료 기기를 상기 코팅 조성물에 침지하거나, 상기 코팅 조성물을 상기 의료 기기의 표면에 분무 또는 도포하는 단계를 포함할 수 있다.

발명의 효과

- [0026] 본 발명의 코팅 조성물을 사용하여 활성물질을 표적 부위에 전달하는 과정에서 유효한 활성물질의 소실을 최소화하고 표적 부위로 활성물질의 전달 효율을 극대화할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 코팅 조성물을 활용하여 관상동맥 질환, 말초혈관 질환, 협착성 질환 및/또는 뇌졸중과 같이 혈관 질환은 물론이고, 암 또는 종양, 염증성 질환, 소염성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약물을 비롯하여 다양한 질병의 치료 또는 예방을 위한 약물을 표적 부위로 효율적으로 전달하는 의료 기기에 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1은 본 발명의 예시적인 실시예에 따라 제조된 코팅 조성물이 코팅된 풍선 카테터의 코팅 부분을 광학 현미경 및 전자 현미경을 통하여 관찰한 사진이다.
- 도 2는 본 발명의 예시적인 실시예에 따라 알긴산 팬텀 모델로 평가하기 위한 풍선 카테터를 나타낸 사진이다.
- 도 3은 본 발명의 예시적인 실시예 및 비교예에 따라 제조된 코팅 조성물이 코팅된 풍선 카테터의 약물 전달 효율을 알긴산 팬텀 모델을 사용하여 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 4는 본 발명의 예시적인 실시예에 따라 절개한 돼지 혈관 모델로 평가하기 위한 풍선 카테터를 나타낸 사진이다.
- 도 5는 본 발명의 예시적인 실시예 및 비교예에 따라 제조된 코팅 조성물이 코팅된 풍선 카테터의 약물 전달 효

울을 절개한 돼지 혈관 모델을 사용하여 측정한 측정된 결과를 나타낸 사진 및 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 필요한 경우에 첨부하는 도면을 참조하면서 본 발명을 설명한다.
- [0029] 약물 방출 풍선 카테터의 임상적 유용성에 불구하고도, 혈관벽으로 유효한 양의 약물을 전달하기 위해서 극복해야 할 여러 가지 기술적 난제를 가지고 있다. 혈관 내벽에 장기간 안착하여 약물을 방출하는 스텐트(stent)의 경우는 3개월에서 6개월의 기간 동안 약물을 방출하면서 혈관내피의 과형성을 억제한다. 하지만 약물방출 풍선 카테터의 경우 30초에서 1분 내외의 짧은 시간 동안 혈관내벽에 충분한 양의 약물을 전달해야 한다. 이러한 면에서 약물 전달 효율은 약물방출 풍선 카테터의 매우 중요한 기술적 요소이다. 약물의 전달 효율은 약물의 특성과 함께 코팅에 사용하는 코팅제의 특성에 의하여 매우 크게 영향을 받는다.
- [0030] 최초 개발된 1세대 약물방출 풍선 카테터의 경우, 지용성 약물인 파크리탁셀을 친수성 기재인 CT(컴퓨터 단층촬영, Computer Tomography) 조영제(contrast agent)인 iopromide를 사용하여 코팅하였다. 이렇게 개발된 기술은 풍선 표면에 파크리탁셀이 결정 상태로 코팅되면서 코팅의 불균일성과 시술 과정에서 과량의 약물이 손실되는 문제를 안고 있었으나 결정성 파크리탁셀이 혈관 내벽에 부착한 후에 혈관 내피로 이행된다는 장점을 가지고 있다고 보고되고 있다.
- [0031] 이는 지용성 파크리탁셀의 특성에 따른 결과이며 특별히 결정형의 파크리탁셀인 경우 전달효율이 높다는 여러 가지 보고 있다. 하지만 시술과정에 과량의 소실로 인해 전달효율이 매우 불균일하고 이로 인해 균일한 임상결과를 얻기가 어렵다는 큰 단점을 안고 있다.
- [0032] 이후 개발된 2세대 풍선 카테터의 경우 결정 생성과 약물 전달 과정에 소실을 극복할 수 있는 새로운 소재를 적용하기 시작하였다. 하지만 약물 전달 과정에서 일어나는 약물의 소실 문제를 해결하지 못했으며 라파마이신 계열 약물 등 상대적으로 친수성이 강한 약물에서는 파크리탁셀과 같은 지용성 약물에서 얻을 수 있는 전달 효율을 얻을 수 없다는 단점을 안고 있다.
- [0033] 특히, 친유성 소재를 코팅 기재로 사용한 경우는 코팅의 완전성이나 약물의 소실에서 약간의 개선된 결과를 보이나 혈관벽으로 약물의 전달 효율은 전반적으로 떨어진다고 보고되고 있다. 지용성 약물의 경우는 혈관벽으로 이행되지 못하고 코팅 기재에 그대로 남아 있기 때문에, 친유성 소재로 인하여 코팅 막이 매우 불완전하다는 단점을 해결하지 못한다.
- [0034] 또한, 융점이 낮은 지용성 소재를 코팅 조성물에 포함하는 경우, 상온에서 안정된 코팅막의 형성이 불가능하여 제품화 공정이 매우 어렵고 전달 과정에서 상당한 양의 약물이 소실될 수 밖에 없다. 약물의 용해 방지제를 포함하는 경우, 코팅 막의 안정성이나 약물의 소실 효율을 낮출 수 있으나, 표적 부위로의 약물 전달 효율이 떨어진다는 단점은 여전히 해소하지 못하고 있다.
- [0035] 본 발명자들은 전술한 종래기술의 문제점을 해결하기 위하여, 생체의 표적 부위로 전달하려는 약학적 활성물질의 지용성 정도에 따라 코팅 조성물의 조성을 적절하게 변경하여, 약학적 활성물질의 소실을 최소화하고 표적 부위로의 전달 효율을 최대화할 수 있다는 점을 근거로, 코팅 조성물에 대한 연구를 통해, 당 지방산 에스테르를 약학적 활성물질과 배합하고, 선택적으로 용해 억제제를 포함하는 코팅 조성물을 통해 종래 기술의 문제점을 개선, 해결할 수 있다는 점을 확인하여 본 발명을 완성하였다.
- [0036] 본 발명은 약학적 활성물질이 표적 부위로 전달할 때, 약학적 활성물질의 소실을 최소화하고, 표적 부위로의 전달 효율을 극대화한 의료 기기용 코팅 조성물, 코팅 조성물을 포함하는 의료 기기 및 코팅 조성물을 이용하여 의료 기기를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0037] 일 측면에서, 본 발명은 약학적 활성물질을 생체의 표적 부위로 전달하는 의료 기기용 코팅 조성물로서, 약학적 활성물질, 당 지방산 에스테르 및 용제를 포함하고, 선택적으로 용해 억제제, 흡수 촉진제 등의 기능성 첨가제를 포함하는 코팅 조성물에 관한 것이다.
- [0038] 약학적 활성물질은 혈관 재협착 방지 억제 약물, 혈관 내피 형성 억제용 약물, 항암제 또는 항종양성(antineoplastic) 약물, 항증식성(antiproliferative) 약물, 항염증성(antiinflammatory) 약물, 소염성(antiphlogistic) 약물, 항과다형성(antihyperplastic) 약물, 세포분열저지성(antimitotic) 약물, 세포증식억제성(cytostatic) 약물, 세포 독성(cytotoxic) 억제 약물, 항혈관생성성(antiangiogenic) 약물, 항재협착성(antirestenotic) 약물, 마이크로튜블 저해성(microtubule inhibiting) 약물, 항이주성(antimigrative) 약물,

항혈전성(antithrombotic) 약물 및 이들의 조합으로 구성되는 활성물질(active substances)일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0039] 일례로, 약학적 활성물질은 혈관 내피 형성 억제 약물, 혈관 재협착 방지용 약물, 혈전 형성 억제 약물 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0040] 예시적인 실시형태에서, 코팅 조성물에 포함되는 약학적 활성물질은 Taxanes-based) 약물일 수 있다. 타산계 약물은 세포 분열을 억제하여 암세포 성장을 억제하는 항암제의 활성 성분으로 세포분열저지제 및 항미세관 억제제로 사용될 수 있다.

[0041] 보다 구체적으로, 타산계 활성물질일 수 있는 약학적 활성물질은 유방암, 난소암, 에이즈 관련 카포시육종을 치료하는 알칼로이드 계통의 약물로서 암세포의 세포분열을 억제하는 약물인 파클리탁셀 (paclitaxel, 탁솔 (taxol)); 유방암, 위암, 폐암, 전립선암, 두경부암을 치료하며, 암세포의 세포분열을 억제하는 약물인 도세탁셀 (dosetaxel, 탁소텔(Taxotere)); 호르몬 저항성 전립선암 치료에 프레드니손과 함께 사용되며, 암세포의 세포분열을 저해하는 항유사분열제인 카바지탁셀 (carbazitaxel); 신장 이식 환자에서 장기 거부 반응을 예방하기 위해 주로 사용되는 면역억제제인 라파마이신 (Rapamycin, 시로리무스 (sirolimus)); 장기 이식 거부 반응을 억제하거나 류마티스관절염이나 아토피피부염 등의 면역 관련 질환에 사용되는 타크로리무스 (tacrolimus); 아토피 피부염 등의 피부질환 치료에 사용되는 면역억제제인 피메크로리무스 (pimecrolimus); 신장세포암세포에서 세포 분열에 관여하는 단백질을 차단하는 세린/트레오닌 키나아제 억제제인 템시로리무스 (temsirolimus, 토리셀 (torisel)); 세포 분열과 혈관 생성을 억제시켜 종양 세포 성장을 막는 키나아제 억제제인 에버로리무스 (everolimus); 랍파마이신의 리포필릭 유도체인 macrocyclic lactone 구조를 갖는 면역억제제인 바이올리무스 (biolimus); 랍파마이신의 반-합성 유도체로서 면역억제제인 조타로리무스 (zotarolimus) 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택될 수 있다.

[0042] 현재는 파클리탁셀과 라파마이신 계열의 약물이 임상에 가장 빈번하게 사용되고 있다. 파클리탁셀의 경우 라파마이신 계열의 약물에 비해서 지용성이 매우 강하며 라파마이신 계열의 약물은 상대적으로 수용성이라 할 수 있다. 일례로, 이들 활성물질은 의료 기기를 통해 생체에 주입되어, 혈관 내피 형성을 억제할 수 있다.

[0043] 다른 예시적인 실시형태에서, 약학적 활성물질은 혈전형성 억제 약물인 티클로피리딘 (ticlopridine), 클로피도그렐 (clopiogrel) 및/또는 전구내피세포의 생성/성장의 촉진 또는 전구내피세포의 부착을 촉진하는 혈관 재협착 방지용 약물인 CD34 단클론 항체(anti-human CD34 monoclonal antibody)을 포함할 수 있다.

[0044] 그 외에도, 혈관내피생성을 억제할 수 있는 플라보노이드 계열의 항산화제 및/또는 mTOR (mammalian target of rapamycin) 저해제, 메토틱렉세이트산(methotrexic acid)과 같은 항암제 등 다양한 물질이 약학적 활성물질로 사용될 수 있다.

[0045] 당 지방산 에스테르는 친수성-친유성 비(hydrophile-lipophile balance, HLB)가 1 내지 18인 임의의 당 지방산 에스테르를 포함할 수 있다. 일례로, 당 지방산 에스테르를 구성하는 당 성분은 이당류(disaccharide)를 포함할 수 있다. 당 지방산 에스테르를 구성하는 이당류는 수크로스(sucrose), 락토스(lactose), 말토스(maltose), 트레할로스(trehalose)를 포함할 수 있으며, 예를 들어, 수크로스를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 당 지방산 에스테르를 구성하는 지방산은 C₁₀-C₃₀ 포화 지방산, C₁₀-C₃₀ 불포화 지방산 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 당 지방산 에스테르를 구성하는 지방산은 라우르산(lauric acid), 미리스트산(myristic acid), 팔미트산(palmitic acid), 스테아르산(stearic acid), 올레산(oleic acid), 베헨산(behenic acid), 에루신산(erucic acid) 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택될 수 있다.

[0046] 당 지방산 에스테르 화합물로서 상업적으로 시판되는 물질을 사용할 수 있다. 일례로, RYOTO™라는 상품명으로 시판되는 당 에스테르 화합물은 다른 종류의 당 지방산 에스테르 화합물과 비교하여, 1에서 18까지의 다양한 범위의 HLB (hydrophilic-lipophilic balance)를 가진 화합물을 선택할 수 있다는 장점이 있다. 본 발명에 따라 사용할 수 있는 당 지방산 에스테르 화합물은 당에 친수성 역할을 하고 연결되어 있는 지방산의 종류에 따라 친유성 정도를 조정할 수 있다. 결합에 사용하는 지방산의 종류는 Lauric acid (RYOTO L-195, L-595, L-1695), Myristic acid, Palmitic acid (RYOTO P-170, P-1570, P-1670), Stearic acid (RYOTO S-170, S-170, S-370, S-570, S-770, S-970, S-1570, S-1670), Oleic acid (RYOTO O-170, O-1570), Behenic acid (RTOTO B-370), Erucic acid등이 있으며 복합지방산 에스테르 화합물 (Mixed fatty acids, 상품명 RYOTO POS-135)도 사용이 가능하다. 당과 스테아린산 에스테르 화합물의 경우, HLB가 매우 낮은 화합물로 상품명 RYOTO S-070부터 HLB가 가

장 높은 S-1670까지 거의 모든 HLB값을 가진 화합물을 선택하여 사용할 수 있다.

- [0047] 반면, 친수성 혹은 친유성 약물에 상품명 Tween으로 시판되는 폴리솔베이트 (polysorbate)를 코팅 조성물로 사용하는데 폴리솔베이트는 HLB가 11에서 17까지로 응용범위가 매우 제한적이며, 상품명 Span을 시판되는 sorbitan fatty acid ester의 경우도 HLB가 2에서 8까지로 좁아 적용할 수 있는 활성물질의 범위가 매우 제한적이다.
- [0048] 예시적인 실시형태에서, 코팅 조성물은 약학적 활성물질 100 중량부에 대하여 당 지방산 에스테르 10 내지 90 중량부, 예를 들어 15 내지 75 중량부의 비율로 포함될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0049] 코팅 조성물에 포함되는 용제는 약학적 활성물질을 생체의 표적 부위로 전달하는 의료 기기에 사용될 수 있는 임의의 용제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 용제는 디클로로메탄, 클로로포름, 에탄올, 아세톤, 헵탄, n-헥산, DMF, DMSO, 메탄올, 프로판올, 테트라히드로퓨란 (THF), 메틸렌클로라이드, 에테르, 벤진, 아세트니트릴, 아세트산 에틸 및 메틸 에스테르, 시클로헥산 및 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 코팅 조성물 중에 용매의 함량은 대략 40 중량% 미만일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0050] 코팅 조성물은 용해 억제제를 더욱 포함할 수 있다. 용해 억제제는 임의의 천연 수지를 포함할 수 있으며, 일례로 셀락 (Shellac)을 포함할 수 있다. 셀락은 락 벌레(Tachardia lacca)가 보호막으로 분비하는 수지성 물질의 용액으로, 주성분은 알로이리트산(aleuritic acid)과 셀룰산이다. 셀락은 식품 첨가물의 하나로 과자 표면 처리 따위의 코팅제로 사용하여 매우 안전하게 인체에 적용할 수 있다. 본 발명에 따르면, 약학적 활성물질의 친유성에 따라 조성을 달리할 수 있는 당 지방산 에스테르와 함께 셀락과 같은 용해 억제제를 병용하여, 셀락이 가지는 단점을 크게 보완할 수 있다.
- [0051] 예시적인 실시형태에서, 코팅 조성물은 약학적 활성 물질 100 중량부에 대하여 용해 억제제 10 내지 90 중량부, 예를 들어 20 내지 85 중량부 또는 25 내지 85 중량부의 비율로 배합될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 코팅 조성물이 용해 억제제를 포함하는 경우, 코팅 조성물 중에 용해 억제제와 당 지방산 에스테르는 1:10 내지 10:1, 예를 들어 1:5 내지 5:1 또는 1:3 내지 5:1의 중량비로 배합될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0052] 필요한 경우, 코팅 조성물은 흡수 촉진제를 포함할 수 있다. 사용 가능한 흡수 촉진제로는 비타민E 및/또는 d- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(d- α -Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate)를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 코팅 조성물이 흡수 촉진제를 포함하는 경우, 흡수 촉진제는 약학적 활성물질 100 중량부에 대하여 30 내지 70 중량부의 비율로 첨가될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0053] 코팅 조성물 중에 포함되는 약학적 활성물질을 생체의 표적 부위로 전달하는데 사용될 수 있다면, 코팅 조성물이 적용될 수 있는 의료 기기는 특별히 한정되지 않는다. 예를 들어, 코팅 조성물은 스텐트(stent) 및 풍선 카테터(catheter)와 같은 의료 기기에 코팅될 수 있다.
- [0054] 다른 측면에서, 본 발명은 전술한 코팅 조성물을 포함하는 의료 기기에 관한 것이다. 의료 기기는 코팅 조성물에 포함되는 약학적 활성물질을 생체에 주입하여, 표적 부위로 전달할 수 있는 임의의 의료 기기일 수 있다. 전술한 바와 같이, 약학적 활성물질은 다양한 질병의 치료 또는 예방과 관련한 약물을 포함할 수 있으며, 이러한 질병의 치료 또는 예방을 위하여 코팅 조성물 중에 포함된 약학적 활성 물질을 생체의 표적 부위로 전달할 수 있다.
- [0055] 일례로, 의료 기기는 스텐트 및 풍선 카테터를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 스텐트는 일반 스텐레스 합금 스텐트 및 니티놀 스텐트, 생분해성 스텐트, 약물 레저버 (reservoir) 기능을 추가한 스텐트 등 다양한 스텐트에 적용이 가능하고 그 사용 범위가 한정되지 않는다. 하나의 예시적인 실시형태에서, 의료 기기는 관상 동맥 질환, 말초혈관 질환, 협착성 질환, 뇌졸중 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 질환을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0056] 또 다른 측면에서, 본 발명은 전술한 코팅 조성물을 이용하여 의료 기기를 제조하는 방법에 관한 것이다. 코팅 조성물은 의료 기기의 적어도 일면에 코팅될 수 있다. 예를 들어, 의료 기기를 코팅 조성물에 침지하는 단계를 통해, 의료 기기에 코팅 조성물이 코팅될 수 있다. 선택적으로, 코팅 조성물을 의료 기기의 표면에 분무, 도포하는 단계를 통해, 의료기기에 코팅 조성물이 코팅될 수 있다.
- [0057] 이하 예시적인 실시예에서 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0058] 실시예 1. 풍선 카테터 코팅용 조성물의 제조 및 이를 코팅한 약물 방출 풍선 카테터 제조

[0059] 풍선 카테터의 코팅 조성물을 제조하기 위하여 먼저, 20 ml 유리병에 10 ml의 테트라하이드로퓨란 혹은 테트라하이드로퓨란과 무수에탄올 혼합용액 혹은 무수에탄올을 넣고 표 1의 조성물 처방에 따른 구성성분을 각각 서서히 가하고 교반하여 완전히 녹였다. 상기 용액에 지표물질로 소수성 염색시료인 나일레드 (Nile red)를 첨가하였다. 이후 풍선 카테터에 공지의 기술에 따른 침지법, 공압분사 코팅법, 초음파 코팅법을 이용하여 약물 방출 풍선 카테터를 제조하였다.

[0060] 실시예 2. 혈관 스텐트 코팅용 조성물의 제조 및 이를 코팅한 약물 방출 스텐트 제조

[0061] 혈관 스텐트용 조성물을 제조하기 위하여 먼저, 20 ml 유리병에 10 ml의 테트라하이드로퓨란 혹은 테트라하이드로퓨란과 무수에탄올 혼합용액, 혹은 무수에탄올을 넣고 표 1의 처방에 따른 구성성분을 각각 서서히 가하고 교반하여 완전히 녹였다. 이후 스텐트에 공지의 기술에 따른 침지법, 공압분사 코팅법, 초음파 코팅법을 이용하여 약물 방출 스텐트를 제조하였다.

표 1

[0062] 코팅 조성물 중의 성분 배합

		조성물 A	조성물 B	조성물 C	조성물 D	조성물 E	조성물 F	조성물 G	조성물 H
활성 물질	파크리탁셀	120	120					80	
	에버로리무스			120					
	시롤리무스				120	120			60
	클로피도그렐						120	40	60
코팅 조성물	셀락	30	50	30	80	50	80	100	50
	S-270	90							
	B-370			90					
	L-595		70						
	S-970				40				40
	P-1670					70			
	S-1670						40	20	40
용제		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

[0063] 비교예 1 및 비교예 2: 코팅 조성물

[0064] 실시예 1과 같은 방법으로 활성물질로 에버로리무스를 포함하고 비교예 1로 셀락을 녹여서 제조하였고, 비교예 2로 셀락과 TPGS (tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate)를 50:50의 중량비로 녹여서 제조한 약물 방출 풍선 카테터의 코팅용 조성물을 제조하고 실시예와 같은 방법으로 약물 방출 풍선 카테터를 제조하였다. 필요에 따라 나일레드를 지표물질로 동시에 코팅하였다.

[0065] 실험예 1: 현미경에 의한 표면 관찰

[0066] 표 1의 조성에 따라 제조한 코팅 조성물을 초음파 코팅법을 따라 풍선 카테터에 코팅한 후 주사전자현미경을 통해 표면을 관찰하였다. 코팅된 풍선카테터는 상온에서 건조 후 시편을 만들고, 백금으로 코팅하여 주사전자현미경으로 피막 표면을 관찰하였다. 관찰 결과, 도 1에서 나타낸 것과 같이 파크리탁셀 혹은 시롤리무스를 활성물질로 사용하여 코팅한 풍선 카테터의 표면은 활성물질의 종류와 상관 없이 매우 균일한 피막을 이루면서 코팅되는 것을 확인하였다. 다시 말해, 풍선 카테터의 풍선 표면에 초음파 분사를 통하여 활성물질이 균일하게 코팅된 것을 확인하였다.

[0067] 실험예 2: 알긴산 팬텀 모델을 사용한 약물 전달 효율

[0068] 실시예 1 및 비교예 1, 2에서 각각 제조한 풍선 카테터를 알긴산 팬텀 모델을 이용하여 통상의 약물 방출 풍선 카테터의 시술법에 따라 풍선을 팽창시키고(도 2 참조), 일정 시간(1분, 3분) 동안 접촉한 뒤 팬텀을 수거하고 전자현미경으로 관찰하여 활성물질의 전달 효율을 측정하였다. 측정 결과를 도 3에 나타낸다. 실시예에 따라 제조한 약물 방출 풍선은 코팅 약물층이 알긴산 팬텀으로 이행하였다는 것을 전자현미경을 통해 확인할 수 있었으며 비교예 1과 비교예 2번의 경우 처리 전후에 큰 차이가 없어 약물의 이행이 없다는 것을 확인하였다.

[0069] 이를 정량적으로 분석한 결과도 마찬가지로 실시예에 따라 제작한 약물방출 풍선을 50%에서 90%에 이르는 약물

이 알긴산 팬텀층으로 이행한 반면 비교예에 따라 제조한 풍선의 경우 25% 이하의 약물이 알긴산으로 이행하였다는 것을 확인할 수 있었다.

[0070] 실험예 3: 알긴산 팬텀 모델을 사용한 약물 전달 효율

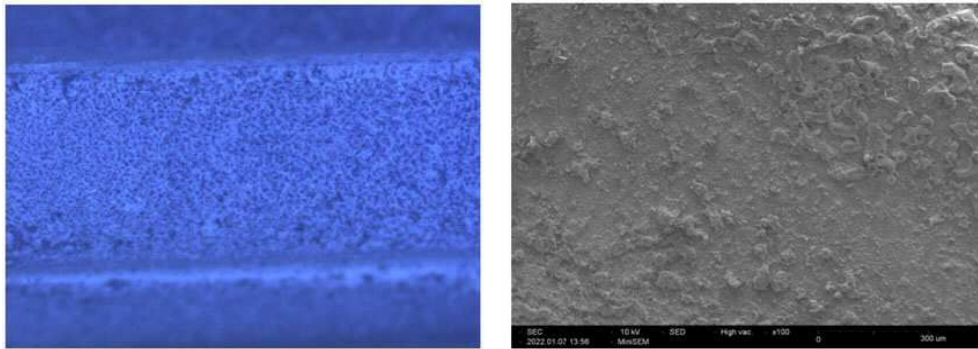
[0071] 실시예 1 및 비교예 1, 2에서 각각 제조한 풍선 카테터를 절개한 돼지피부 팬텀 모델을 이용하여 통상의 약물 방출 풍선 카테터의 시술법에 따라 풍선을 팽창시키고(도 4 참조), 일정 시간(1분, 3분) 동안 접촉한 뒤 돼지 혈관을 수거하여 활성물질의 전달 효율을 측정하였다. 측정 결과를 도 5에 나타낸다.

[0072] 1분 및 3분 동안 풍선을 팽창한 후에 돼지혈관을 회수하여 형광영상카메라에서 나일레드의 전달효율을 형광강도를 측정하여 관찰하였다. 각각 처리한 혈관의 형광강도를 비교한 결과 실시예에 따라 제작한 약물방출 풍선은 비교예에 따라 제조한 풍선보다 최대 3배내지 4배에 해당하는 형광강도를 확인할 수 있었다.

[0073] 상기에서는 본 발명의 예시적인 실시형태 및 실시예에 기초하여 본 발명을 설명하였으나, 본 발명이 상기 실시 형태 및 실시예에 기재된 기술사상으로 한정되는 것은 아니다. 오히려 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 전술한 실시형태 및 실시예를 토대로 다양한 변형과 변경을 용이하게 추고할 수 있다. 하지만, 이러한 변형과 변경은 모두 본 발명의 권리범위에 속한다는 점은, 첨부하는 청구범위에서 분명하다.

도면

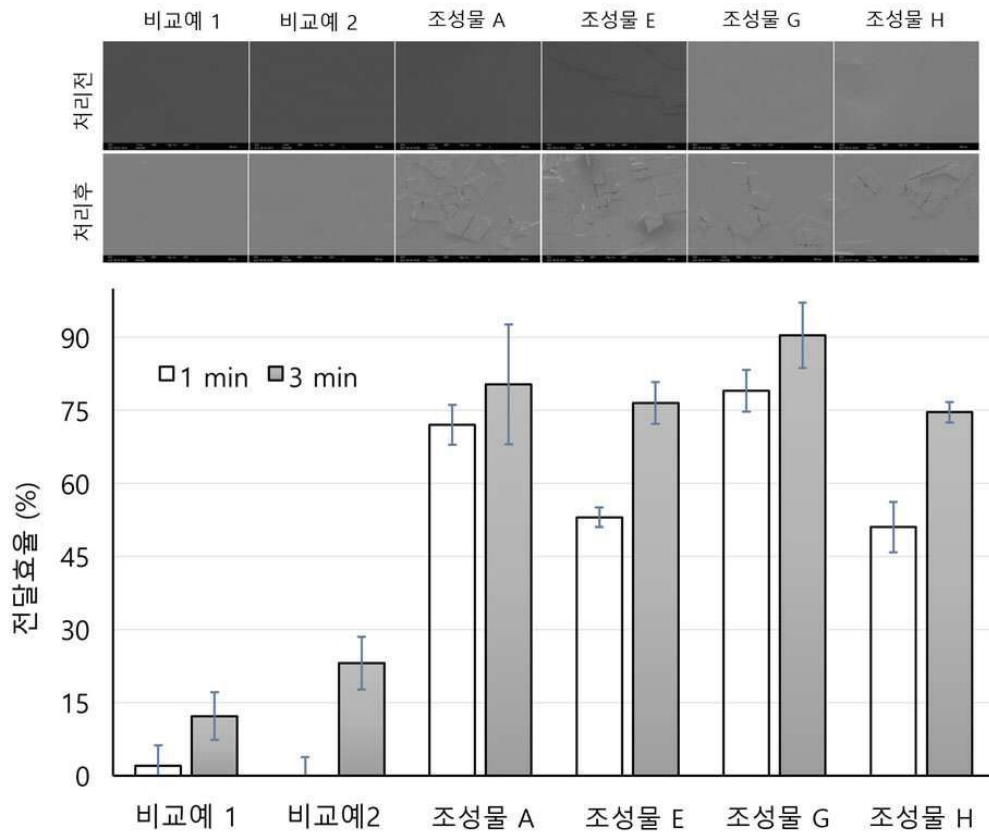
도면1



도면2



도면3



도면4



도면5

