



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년04월02일

(11) 등록번호 10-2235846

(24) 등록일자 2021년03월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)

A61K 47/32 (2017.01) A61K 9/50 (2006.01)

A61L 27/28 (2006.01) A61L 27/34 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/70 (2013.01)

A61K 31/433 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0010462

(22) 출원일자 2020년01월29일

심사청구일자 2020년01월29일

(56) 선행기술조사문헌

Lee, S.B., et. al., Biomacromolecules, 2015,
vol. 16, no. 8, pp.2265-2275

KR1020130034382 A

(73) 특허권자

인하대학교 산학협력단

인천광역시 미추홀구 인하로 100(용현동, 인하대
학교)

(72) 발명자

양수근

인천광역시 연수구 컨벤시아대로42번길 35 (송도
동, 송도 더샵 그린에비뉴 7단지) 701동 1501호

박지은

경기도 부천시 양지로171번길 26 (옥길동) 401호

(74) 대리인

이원희

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 강덕희

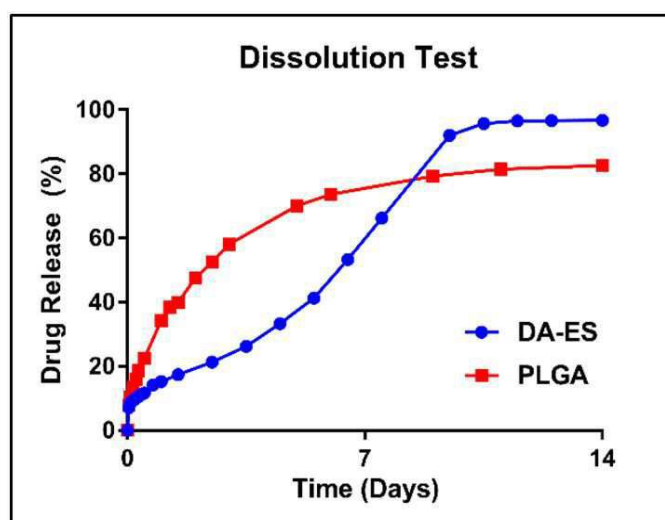
(54) 발명의 명칭 카테콜 기능기 도입을 통해 그래프트된 고분자 조성물의 새로운 용도

(57) 요약

본 발명은 카테콜 기능기 도입을 통해 그래프트된 고분자 조성물의 새로운 용도에 관한 것으로,

본 발명의 일 측면에서 제공하는 서방성 코팅용 조성물은 약물과 함께 제형화되어 중성 또는 약염기성을 띄는 체내 기관에서도 약물의 장기간 서방출을 우수하게 유도할 수 있을뿐만 아니라, 약물의 담지용량을 현저히 개선시킬 수 있으므로, 경구용 서방성 제제의 설계나, 약물 방출 스텐트 등 의료기기의 약물방출 제어 코팅에 매우 유용하게 적용할 수 있다.

대표도 - 도8



(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 9/5015 (2013.01)
A61K 9/5026 (2013.01)
A61L 27/28 (2013.01)
A61L 27/34 (2013.01)
A61L 27/54 (2013.01)
A61L 2420/00 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	10079888
부처명	산업통상자원부
과제관리(전문)기관명	산업기술평가원
연구사업명	일반수탁연구지원사업
연구과제명	체담도 재건술 시 발생하는 체담도 공장 문합부 치료용 약물방출 생분해성 튜브형
스텐트 개발	
기 여 율	70/100
과제수행기관명	인하대학교
연구기간	2018.01.01 ~ 2018.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2018R1A6A1A03025523
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중점연구소
연구과제명	[Ezbaro] 의과학연구소 (정부 및 기업체)
기 여 율	30/100
과제수행기관명	인하대학교
연구기간	2018.06.01 ~ 2019.02.28

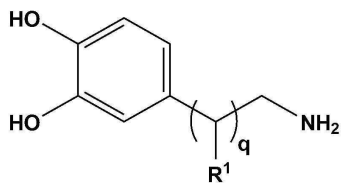
명세서

청구범위

청구항 1

카테콜(catechol) 기능이 그래프트된 폴리메타크릴레이트계 고분자를 포함하는 서방성 코팅용 조성물에서,
상기 카테콜 기능이 그래프트된 폴리메타크릴레이트계 고분자는,
폴리메타크릴레이트계 고분자와, 카테콜 기능을 포함하는 화합물의 반응을 통해 제조되고,
상기 카테콜 기능을 포함하는 화합물은 하기 화학식 B로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는, 서방성 코팅용 조성물:

[화학식 B]



상기 화학식 B에서,
q는 0 내지 10의 정수이고,
R¹은 수소, 할로젠, 또는 C₁₋₃의 직쇄 또는 분지쇄 알킬이다.

청구항 2

삭제

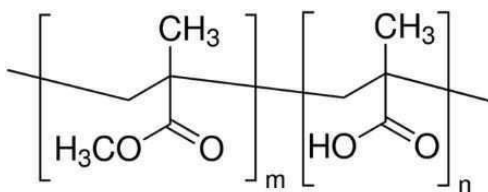
청구항 3

제1항에 있어서,
폴리메타크릴레이트계 고분자는 메타크릴산(methacrylic acid)과 메틸 메타크릴레이트(methyl methacrylate)의 공중합체인 것을 특징으로 하는, 서방성 코팅용 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,
폴리메타크릴레이트계 고분자는 하기 화학식 A로 표시되는 고분자인 것을 특징으로 하는, 서방성 코팅용 조성물.

[화학식 A]



상기 화학식 A에서,

m 및 n은 독립적으로 50 내지 10,000의 정수이다.

청구항 5

제4항에 있어서,

카테콜 기능기를 포함하는 화합물은, 상기 화학식 A로 표시되는 폴리메타크릴레이트계 고분자 내 존재하는 하나 이상의 카르복실산과 반응하여 그래프트되는 것을 특징으로 하는, 서방성 코팅용 조성물.

청구항 6

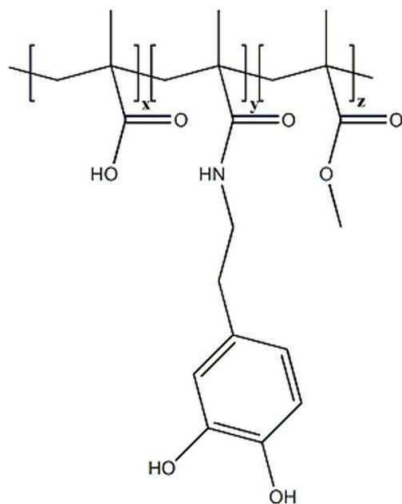
삭제

청구항 7

제1항에 있어서,

카테콜 기능이 그래프트된 폴리메타크릴레이트계 고분자는 하기 화학식 C로 표시되는 고분자인 것을 특징으로 하는, 서방성 코팅용 조성물:

[화학식 C]



상기 화학식 C에서,

x 및 y는 독립적으로 정수이되, $x + y$ 는 50 내지 10,000의 정수이고,

z는 50 내지 10,000의 정수이다.

청구항 8

제1항의 서방성 코팅용 조성물 및 약물을 포함하는 서방성 제제.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 약물은 아세트아졸아마이드(Acetazolamide), 5-플루오로우라실(5-FU), 파클리탁셀(Paclitaxel), 시롤리무스(Sirolimus), 소라페닙(sorafenib), 보리노스탤(vorinostat), 도세탁셀(Docetaxel), 카보플라틴(Carboplatin), 이리노테칸(Irinotecan), 시스플라틴(Cisplatin), 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 라파마이신(Rapamycin), 카페시

타빈(Capecitabine), 에토포사이드(Etoposide), 타목시펜(Tamoxifen), 마이토마이신(Mitomycin), 독소루비신(Doxorubicin), 독시사이클린(Doxycyclin), 캄토테신(Camptothecin), 블레오마이신(Bleomycin), 사이클로포스파마이드(Cyclophosphamide), 파라플라틴(Paraplatin), 에피루비신(Epirubicin) 및 에리불린(Eribulin)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 서방성 제제.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 서방성 제제는 매트릭스, 또는 필름 제형인 것을 특징으로 하는, 서방성 제제.

청구항 11

생분해성 고분자로 형성되는 지지체 층(backing layer);

상기 지지체 층 상에 형성되며 제1항의 서방성 코팅용 조성물 및 약물을 포함하는 약물 함유층(Drug containing layer); 및

상기 약물 함유층 상에 형성되며 pH-의존성 장용성(enterosoluble) 고분자로 형성되는 도포층(Covering layer);이 표면에 코팅된 약물 방출 스텐트.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 생분해성 고분자는 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락타이드-글리콜라이드 공중합체, 폴리-ε 카프로락톤, 폴리에틸렌글리콜, 폴리무산, 폴리아미노산, 폴리안하이드라이드, 폴리락트산-ε 카프로락톤 공중합체, 폴리아미노산, 폴리안하이드라이드-폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 폴리다이옥산, 키토산, 히알루론산, 플루란, 알긴산 및 포스포콜린으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 약물 방출 스텐트.

청구항 13

제11항에 있어서,

상기 약물은 아세타졸아마이드(Acetazolamide), 5-플루오로우라실(5-FU), 파클리탁셀(Paclitaxel), 시롤리무스(Sirolimus), 소라페닙(sorafenib), 보리노스탤(vorinostat), 도세탁셀(Docetaxel), 카보플라틴(Carboplatin), 이리노테칸(Irinotecan), 시스플라틴(Cisplatin), 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 라파마이신(Rapamycin), 카페시타빈(Capecitabine), 에토포사이드(Etoposide), 타목시펜(Tamoxifen), 마이토마이신(Mitomycin), 독소루비신(Doxorubicin), 독시사이클린(Doxycyclin), 캄토테신(Camptothecin), 블레오마이신(Bleomycin), 사이클로포스파마이드(Cyclophosphamide), 파라플라틴(Paraplatin), 에피루비신(Epirubicin) 및 에리불린(Eribulin)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 약물 방출 스텐트.

청구항 14

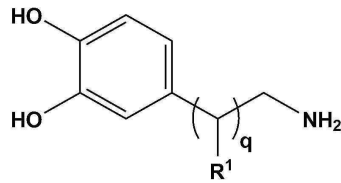
카테콜(catechol) 기능기가 그래프트된 폴리메타크릴레이트계 고분자를 포함하는 장용성 코팅용 조성물에서,

상기 카테콜 기능기가 그래프트된 폴리메타크릴레이트계 고분자는,

폴리메타크릴레이트계 고분자와, 카테콜 기능기를 포함하는 화합물의 반응을 통해 제조되고,

상기 카테콜 기능기를 포함하는 화합물은 하기 화학식 B로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는, 장용성 코팅용 조성물:

[화학식 B]



상기 화학식 B에서,

q는 0 내지 10의 정수이고,

R¹은 수소, 할로젠, 또는 C₁₋₃의 직쇄 또는 분지쇄 알킬이다.

청구항 15

제14항의 장용성 코팅용 조성물 및 약물을 포함하는 장용성 제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 카테콜 기능기 도입을 통해 그래프트된 고분자 조성물의 새로운 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 생리활성물질 혹은 약물의 투여 후 최대 혈중농도에서 나타날 수 있는 약물의 독성을 줄이고 체내에서 유효한 혈중약물농도를 오랜 기간 유지하여 약효지속시간을 늘리기 위한 여러가지 방법 중에서 고분자를 이용한 약물 방출제어가 이 분야에서 가장 유용하고 실용적인 기술이다. 약물 방출제어기술은 약물의 투여경로에 따라 경구용, 주사용 혹은 경피용 약물의 방출제어 기술로 구분되며, 방출제어의 기전에 따라 고분자 코팅을 통한 방출제어, 고분자 매트릭스를 이용한 방출제어, pH나 온도 민감형 고분자를 이용한 방출 제어 기술등이 개발되고 있다 (비특허문헌 1, A pH dependent delivery of mesalazine from polymer coated and drug-loaded SBA-16 systems. PMID 26453768; European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences 2016 Jan; 81:75-81).

[0005] 다양한 약물방출제어의 방법으로 고분자 코팅에 의한 약물방출 제어법이 있다. 대표적인 코팅을 이용한 약물방출제어법으로 장용성 고분자 코팅을 이용하여 산성에 불안정한 약물을 소장에서 방출되도록 하는 방법이 있으며, 위장관의 pH에 점진적으로 녹는 장용성 고분자를 선택적으로 코팅하여 지속적인 방출 패턴을 얻을 수 있다. 예를 들어 유드라짓 S100과 유드라짓 L100은 같은 장용성 고분자이지만 L100이 더 높은 pH에서 약물의 방출이 이루어진다.

[0007] 코팅에 의한 약물방출제어 기술은 경구용 제형 뿐 아니라 지속형 주사제 설계를 위한 고분자 약물 코팅이나 지속적인 약물방출이 필요한 의료기기의 코팅에 빈번히 적용된다. 고분자 코팅을 통해서 약물방출을 조절하고 있는 대표적인 의료기기로 약물방출 스텐트(drug eluting stent, DES) 기술이 있다. 스텐트란 혈관 혹은 비혈관부위의 확장 및 국소적인 치료를 위하여 삽입되는 의료기기로서 크게 관상동맥 등에 사용하는 혈관용 스텐트와 식도나 위장관에 삽입하는 비혈관용 스텐트로 나뉜다. 고분자 코팅을 통한 약물방출 제어 기술을 구현한 심혈관 스텐트로는 sirolimus-eluting stent인 CypherTM (Cordis Corporation, Miami Lakes, FL, USA)과 paclitaxel-eluting stent인 TaxusTM (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA)가 있으며, 이와 비슷한 계열의 약물을 적용한 다양한 약물방출 스텐트도 시판되어 왔다. 하지만 최근에 paclitaxel-eluting stent의 경우 임상적 유용성에 대한 많은 이슈가 제기되면서 시장에서 철수한 상태이다. 이는 난용성 약물인 파클리탁셀의 약물방출 패턴 조절의 실패로 기인한 것으로 판단된다.

[0009] 비혈관용 스텐트의 대부분은 위관, 담관, 췌담관, 십이지장, 결장 및 직장에 사용하는 소화기관용 스텐트를 포함하고 있다. 소화기관은 기관에서 분비하는 소화액으로 인하여 다른 기관에 비해 십이지장 pH 5.6 - 8.0, 소장

pH 7.2 - 7.5, 대장 pH 7.9 - 8.5, 췌장 pH 8.0 - 9.0로, 중성에서 약염기의 pH를 갖고 있다. 상기한 바와 같이, 이런 다양한 환경에서도 균일한 약물방출을 얻기 위해서는 비혈관 스텐트에 적용하는 고분자 또한 매우 우수한 물리화학적 특성을 가져야 한다.

[0011] 또한, 약물 방출 비혈관용 스텐트에서는 삽입 시 기관의 움직임과 환경으로 인해 약물 방출 피막이 기관에 완벽히 노출되기 힘들어 약물 방출 피막 코팅 시 약물의 정맥 투여 혹은 경구 투여하는 양 이상의 약물이 담지되어야 할 필요성이 있다. 따라서, 약물의 담지량을 높일 수 있는 새로운 약물 방출 제어용 고분자의 개발도 필요한 상황이다.

[0013] 앞서 기술한 바와 같이, 코팅을 통해 약물의 방출을 제어하기 위해서는 우선적으로 약물방출을 제어할 수 있는 적절한 고분자의 선택이 매우 중요하다. 대표적으로 PU(Polyurethane), EVA(Ethylene-vinyl acetate), PEVA(Poly(ethylene-vinyl acetate)), 실리콘, PTFE(Polytetrafluoroethylene) 등이 있는데 상기 고분자의 경우 한 달 이상의 약물 방출이 가능하여 지속적인 약물방출이 가능하지만 분해되지 않는다는 단점이 있어 최근에는 생분해성 고분자를 사용하는 것이 이 분야 기술의 주를 이룬다.

[0015] 생분해성 고분자로 락틱산, 글라이콜산, 카프로락톤, 다이옥사논의 중합체 혹은 이들의 공중합체를 사용하게 된다. 하지만, 고분자마다 각기 단점을 가지고 있다. 예를 들어, PLA, 혹은 PLGA (poly(lactic-co-glycolic acid))로 대별되는 락틱산 혹은 글라이콜릭산의 중합체 고분자는 방출제어 피막용으로 가장 많이 사용되는 고분자이지만 최종 분해산물의 산도 때문에 조직에 염증반응을 일으킬 수 있으며 가수분해를 통하여 분해되기 때문에 일정기간 후 대량 침식(bulk erosion)을 통해 내부구조가 무너지며 분해속도가 급격해지는 단점을 가지고 있다. 다이옥사논의 중합체로 사용되는 폴리다이옥사논 고분자의 경우 산성환경에서 분해속도가 빨라지는 단점을 가지고 있다. 또한, 생분해성 고분자는 생체 내에서의 용해가 아닌 분해가 일어나기 때문에 삽입 부위에 영향을 끼칠 수 있다. 따라서, 약물 방출 스텐트의 조성물을 위하여 체내에 용해성이 있으면서 약물 방출 조절을 할 수 있는 고분자의 개발이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0017] 본 발명의 일 측면에서의 목적은,
- [0018] EVA (Ethylene-vinyl acetate), PEVA (Poly(ethylene-vinyl acetate)) 계열의 고분자와 같은 비분해성 고분자가 가지는 생체적합성의 문제점을 해결하고,
- [0019] PLGA (Poly(lactic-co-glycolic-acid)), PLLA (Poly(lactic acid)), PCL (Polycaprolactone)과 같이 생체 내에서 산성 물질로 분해되어 추가적인 염증을 야기할 수 있는 생분해성 고분자의 단점을 개선하며,
- [0020] 중성 또는 약염기성을 띄는 체내 기관에서도 약물의 장기간 서방출을 우수하게 유도할 수 있을뿐만 아니라, 약물의 담지용량을 현저히 개선시킬 수 있는 서방성 코팅용 조성물을 제공하는 것이다.
- [0022] 본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은,
- [0023] 상기 중성 또는 약염기성을 띄는 체내 기관에서도 약물의 장기간 서방출을 우수하게 유도할 수 있을뿐만 아니라, 약물의 담지용량을 현저히 개선시킬 수 있는 서방성 코팅용 조성물 및 약물을 포함하는 서방성 제제를 제공하는 것이다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 일 측면에서의 목적은,
- [0026] 상기 중성 또는 약염기성을 띄는 체내 기관에서도 약물의 장기간 서방출을 우수하게 유도할 수 있을뿐만 아니라, 약물의 담지용량을 현저히 개선시킬 수 있는 서방성 코팅용 조성물 및 약물을 포함하는 약물 함유층(Drug containing layer)이 구비된 약물 방출 스텐트를 제공하는 것이다.
- [0028] 본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은,
- [0029] 전술한 서방성 코팅용 조성물과 동일한 구성으로 이루어진 장용성 코팅용 조성물을 제공하는 것이다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 일 측면에서의 목적은,
- [0032] 상기 장용성 코팅용 조성물 및 약물을 포함하는 장용성 제제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0034] 상기 목적을 달성하기 위하여,
- [0035] 본 발명의 일 측면은 카테콜(catechol) 기능기가 그래프트된 폴리메타크릴레이트계 고분자를 포함하는 서방성 코팅용 조성물을 제공한다.
- [0037] 또한, 본 발명의 다른 일 측면은 상기 서방성 코팅용 조성물 및 약물을 포함하는 서방성 제제를 제공한다.
- [0039] 나아가, 본 발명의 또 다른 일 측면은 생분해성 고분자로 형성되는 지지체 층(backing layer);
- [0040] 상기 지지체 층 상에 형성되며 상기 서방성 코팅용 조성물 및 약물을 포함하는 약물 함유층(Drug containing layer); 및
- [0041] 상기 약물 함유층 상에 형성되며 pH-의존성 장용성(enterosoluble) 고분자로 형성되는 도포층(Covering layer);이 표면에 코팅된 약물 방출 스텐트를 제공한다.
- [0043] 또한, 본 발명의 다른 일 측면은 카테콜(catechol) 기능기가 그래프트된 폴리메타크릴레이트계 고분자를 포함하는 장용성 코팅용 조성물을 제공한다.
- [0045] 나아가, 본 발명의 또 다른 일 측면은 상기 장용성 코팅용 조성물 및 약물을 포함하는 장용성 제제를 제공한다.

발명의 효과

- [0047] 본 발명의 일 측면에서 제공하는 서방성 코팅용 조성물은 약물과 함께 제형화되어 중성 또는 약염기성을 띄는 체내 기관에서도 약물의 장기간 서방출을 우수하게 유도할 수 있을뿐만 아니라, 약물의 담지용량을 현저히 개선시킬 수 있으므로, 경구용 서방성 제제의 설계나, 약물 방출 스텐트 등 의료기기의 약물방출 제어 코팅에 매우 유용하게 적용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0049] 도 1a는 실시예 1에서 제조한 카테콜(catechol) 기능기가 도입된 폴리메타크릴레이트계 고분자(DA-ES)에서, 카테콜 기능기의 존재를 확인한 ¹H-NMR 분석 결과를 나타내는 도면이다.
- 도 1b는 실시예 1에서 제조한 카테콜(catechol) 기능기가 도입된 폴리메타크릴레이트계 고분자(DA-ES)에서, 카테콜 기능기의 존재를 확인한 FT-IR 분석 결과를 나타내는 도면이다.
- 도 1c는 실시예 1에서 제조한 카테콜(catechol) 기능기가 도입된 폴리메타크릴레이트계 고분자(DA-ES)에서, 카테콜 기능기의 존재를 확인한 C-NMR으로 정량적 분석한 결과를 나타내는 도면이다.
- 도 2는 카테콜-폴리메타크릴레이트의 pH 응답성 확인을 위해, UV-vis를 이용하여 다양한 pH에서 혼탁도를 확인한 결과이다.
- 도 3a는 <실시예 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트를 이용하여 제작한 약물 방출 멤브레인의 사진이다.
- 도 3b는 <실시예 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트를 이용하여 제작한 약물 방출 멤브레인의 표면을 SEM으로 확인한 결과이다.
- 도 3c는 <실시예 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트를 이용하여 제작한 약물 방출 멤브레인의 단면을 SEM으로 확인한 결과이다.
- 도 4는 <실시예 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 이용하여 제작한 약물 방출 멤브레인과, 카테콜이 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자(즉, 유드라짓 S100 고분자, ES)를 이용하여 제작한 약물 방출 멤브레인을 pH 7.4 환경에 노출시켰을 때 관찰되는 약물 방출 패턴을 평가한 결과를 나타내는 그래프이다.
- 도 5a는 약물 방출 스텐트 코팅층 중 첫 번째 층에 해당하는 지지체 층(backing layer)에 대하여 SEM으로 두께 및 균일도를 확인한 결과를 나타내는 사진이다.
- 도 5b는 약물 방출 스텐트 코팅층 중 두 번째 층에 해당하는 약물 함유층(Drug containing layer)에 대하여 SEM으로 두께 및 균일도를 확인한 결과를 나타내는 사진이다.
- 도 5c는 약물 방출 스텐트 코팅층 중 세 번째 층에 해당하는 도포층(Covering layer)에 대하여 SEM으로 두께 및

균일도를 확인한 결과를 나타내는 사진이다.

도 6은 약물 방출 스텐트의 용해성을 확인한 결과를 나타내는 사진이다.

도 7a는 <실시예 3>에서 제작한 약물 방출 스텐트의 약물담지용량과 균일성을 평가한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 7b는 카테콜이 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자(즉, 유드라짓 S100 고분자, ES)를 사용하여 제작한 약물 방출 대조군 스텐트와, 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하여 제작한 약물 방출 스텐트의 약물 함량을 비교 평가한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 8은 폴리락타이드-글리콜라이드(Poly(lactide-co-glycolide), PLGA) 공중합체를 사용하여 제작한 약물 방출 스텐트와, 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하여 제작한 약물 방출 스텐트의 시간 경과에 따른 약물 방출 패턴을 비교 평가한 결과를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0050] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0052] 한편, 본 발명의 실시 형태는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 실시 형태로 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 실시 형태는 당해 기술분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위해서 제공되는 것이다.

[0053] 나아가, 명세서 전체에서 어떤 구성요소를 "포함"한다는 것은 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

[0055] 흥미롭게도, 고분자에 카테콜을 도입하면 고분자는 생체접착성이 우수하여 지혈제나 상처 혹은 수술부위 봉합용 접착제로 개발되어 왔다. 대표적으로 대한민국 등록특허 1013578660000는, 폴리 비닐계 공중합체 또는 폴리 비닐계 공중합체에 주쇄 형성가능 화합물이 결합된 공중합체에 카테콜을 도입한 공중합체 조성물로 생체 적착성 지혈제에 대한 발명이다. 이 발명에 따라 제조된 카테콜 도입 공중합체로 제조한 필름은 생체적합성이 우수하고 우수한 조직 접착력을 가지는 효과가 있어 의료용 적착체로 사용이 가능함을 개시하고 있다. 또한, 대한민국 등록특허 10-1468306는, 나노파티클에 카테콜을 도입하여 생체부착성을 향상시킨 나노파티클에 관한 발명이다. 이 발명은 히알루론산의 카르복실산에 카테콜을 도입하고, 이를 PLGA(Poly(D,L-lactide-co-glycolide)) 나노파티클 표면에 도입하여 생체 혹은 금속표면에 부착성을 가지는 나노파티클을 제조하고 있다.

[0056] 상기한 바와 같이, 고분자에 카테콜을 도입하는 기술은 그동안 생체 혹은 금속 표면 부착성을 도입하기 위해 개발된 기술로, 금속 표면의 개질이나 생체 부착성 글루의 용도로 그 발명의 범위가 제한을 받고 있다.

[0058] 하지만, 본 발명은 카테콜 도입을 통해 약물방출 제어가 가능한 새로운 기능의 고분자 조성물에 관한 발명이다. 앞서 기술한 바와 같이, 생분해성 고분자 혹은 비분해성 고분자의 단점을 개선할 수 있는 새로운 약물방출기전을 가지고 약물방출 효과가 우수한 새로운 형태의 고분자 조성물에 대한 다양한 연구를 통해서, 기존에 장용성 약물전달시스템의 설계에 사용해온 폴리메타크릴레이트 계열의 고분자의 -COOH 말단에 카테콜을 그래프트하여 제조한 고분자가 생분해되지 않으면서 장기간 용해되는 과정을 통해 약물의 방출을 조절하는 특징을 가진다는 것을 입증하고 본 발명을 완성하였다.

[0060] 보다 구체적으로,

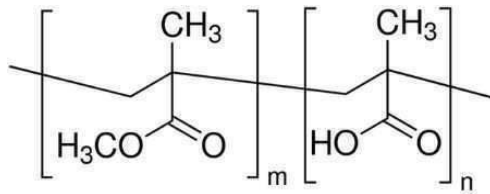
[0061] 본 발명의 일 측면은 카테콜(catechol) 기능기가 그래프트된 폴리메타크릴레이트계 고분자를 포함하는 서방성 코팅용 조성물을 제공한다.

[0063] 이때, 카테콜 기능기가 그래프트된 폴리메타크릴레이트계 고분자는, 폴리메타크릴레이트계 고분자와, 카테콜 기능기를 포함하는 화합물의 반응을 통해 제조되는 것일 수 있다.

[0065] 또한, 상기 폴리메타크릴레이트계 고분자는 메타크릴산(methacrylic acid)과 메틸 메타크릴레이트(methyl methacrylate)의 공중합을 통하여 얻어지는 음이온성 고분자일 수 있다. 상기 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트의 중합도에 따라 에보닉사 (EVONIK, Germany)에서 상품명 EUDRAGIT® L 100 혹은 EUDRAGIT® S 100의 상품명으로 판매되고 있다. 뿐만 아니라, 유드라짓 L 30, 유드라짓 D 55, 유드라짓 S 12.5, 유드라짓 L100-55, 유드라짓 L 12.5, 유드라짓 FS100 등을 사용할 수 있다. 단, 본 발명에서의 폴리메타크릴레이트계 고분자가 반드시 유드라짓으로 제한되는 것은 아니다.

[0067] 보다 구체적으로, 상기 폴리메타크릴레이트계 고분자는 하기 화학식 A로 표시되는 고분자일 수 있다.

[0068] [화학식 A]



[0069]

[0070] 상기 화학식 A에서,

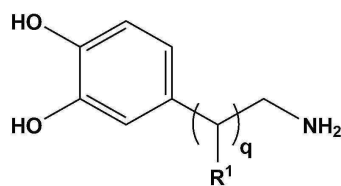
[0071] m 및 n은 독립적으로 50 내지 10,000의 정수이다.

[0072] 참조로, 본 발명의 실시예에서는 폴리메타크릴레이트계 고분자로 유드라짓 S100 고분자를 사용하였으며, 중량평균분자량(Mw)은 약 125,000 g/mol였다. 이 유드라짓 S100 고분자를 기준으로 하면 상기 m은 약 874, n은 437의 정수이다. 만약, 폴리메타크릴레이트계 고분자로 유드라짓 L100 고분자를 사용하면 m과 n은 약 672의 정수이다. 다만, 본 발명에서 사용할 수 있는 폴리메타크릴레이트계 고분자가 상기 m과 n의 정수 범위에 의해 특별히 제한되는 것은 아니다.

[0073] 사용 가능한 폴리메타크릴레이트계 고분자의 몇 가지 중량평균분자량(Mw)을 예시로 들면, 5,000 내지 200,000g/mol 범위일 수 있고, 10,000 내지 200,000g/mol 범위일 수 있고, 30,000 내지 200,000g/mol 범위일 수 있고, 50,000 내지 200,000g/mol 범위일 수 있고, 70,000 내지 200,000g/mol 범위일 수 있고, 90,000 내지 200,000g/mol 범위일 수 있고, 110,000 내지 200,000g/mol 범위일 수 있고, 120,000 내지 200,000g/mol 범위일 수 있고, 125,000 내지 200,000g/mol 범위일 수 있고, 5,000 내지 180,000g/mol 범위일 수 있고, 5,000 내지 160,000g/mol 범위일 수 있고, 5,000 내지 140,000g/mol 범위일 수 있고, 5,000 내지 130,000g/mol 범위일 수 있고, 5,000 내지 125,000g/mol 범위일 수 있고, 10,000 내지 180,000g/mol 범위일 수 있고, 60,000 내지 160,000g/mol 범위일 수 있고, 80,000 내지 140,000g/mol 범위일 수 있고, 100,000 내지 130,000g/mol 범위일 수 있고, 125,000 g/mol 일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0075] 또한, 상기 카테콜 기능기를 포함하는 화합물은, 상기 화학식 A로 표시되는 폴리메타크릴레이트계 고분자 내 존재하는 하나 이상의 카르복실산과 반응하여 그래프트되며, 상기 카테콜 기능기를 포함하는 화합물은 하기 화학식 B로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0076] [화학식 B]



[0077]

[0078] 상기 화학식 B에서,

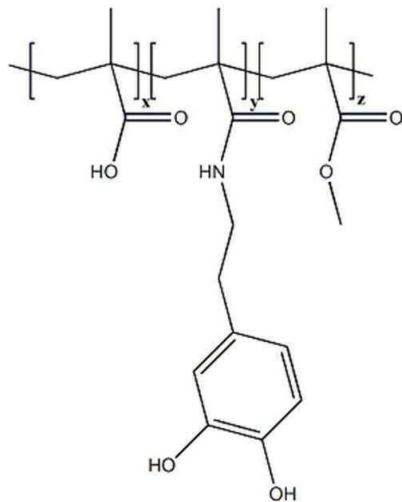
[0079] q는 0 내지 10의 정수이고,

[0080] R¹은 수소, 할로젠, 또는 C₁₋₃의 직쇄 또는 분지쇄 알킬이다.

[0081] 다른 측면에서, 상기 q는 1 내지 7의 정수일 수 있고, 1 내지 6의 정수일 수 있고, 1 내지 5의 정수일 수 있고, 1 내지 4의 정수일 수 있고, 1 내지 3의 정수일 수 있고, 1 내지 2의 정수일 수 있고, 1의 정수일 수 있다.

[0083] 종합하여, 상기 카테콜 기능기가 그래프트된 폴리메타크릴레이트계 고분자는 하기 화학식 C로 표시되는 고분자인 것이 바람직하다.

[0084] [화학식 C]



[0085]

[0086] 상기 화학식 C에서,

[0087] x 및 y는 독립적으로 정수이되 x + y는 50 내지 10,000의 정수이고,

[0088] z는 50 내지 10,000의 정수이다.

[0090] 경구투여 후 위의 산성 환경에서는 녹지 않고, 장의 중성 이상 염기성 용액에 용해되는 유드라짓 고분자의 pH의 존정 용해도는 폴리메타크릴레이트계 고분자에 존재하는 카르복실기의 이온화 정도에 따른다. 카르복실산이 염기성 환경에서 이온화하면 염기성 환경에 용해되며 이에 따라 약물도 용출하는 것이다. 이에 본 발명은 카르복실산에 카테콜기를 도입하여 카르복실산을 마스킹함으로서, pH의존적 용해도를 조절할 수 있다는 것을 발견하여 본 발명을 완성한 것이다.

[0091] 또한, 도입하는 카테콜의 상대적인 양에 따라 카르복실산의 치환도를 조절할 수 있으며, 이에 따라 카테콜-폴리메타크릴레이트의 pH의존적 용해도를 발명의 목적에 따라 자유롭게 조절할 수도 있다. 아마이드 결합은 통상의 유기합성에 따르며 치환도는 바람직하게는 0.5 내지 100%까지 조절할 수 있으나 바람직하게는 20 내지 70%, 더욱 바람직하게는 30 내지 50% 정도로 조절할 수 있으며 조절법은 가하는 카테콜의 양을 변화시킴으로서 아주 쉽게 조절할 수 있다. 본 발명에 따르면, 치환도가 높을수록 염기성 환경에서 용해도가 떨어지며 오랜기간 약물의 방출을 조절할 수 있고, 경시적으로는 카테콜의 아마이드 결합이 떨어지면서 원래 염기성에서 용해되는 폴리메타크릴레이트의 고유 특성을 찾게 되고 고분자는 용해되어 체내에서 배출된다. 폴리메타크릴레이트의 체내에서의 안정성은 지난 수십년간 폴리메타크릴레이트계 고분자가 약학적으로 유용하고 안전하게 의약품 제조에 사용되어 왔다는 것으로부터 뒷받침된다.

[0093] 본 발명의 다른 일 측면은 상기 서방성 코팅용 조성물 및 약물을 포함하는 서방성 제제를 제공한다.

[0094] 이때, 상기 약물의 종류는 특별히 제한되는 것은 아니지만, 몇 가지 구체예를 들면 아세트아졸아마이드(Acetazolamide), 5-플루오로우라실(5-FU), 파클리탁셀(Paclitaxel), 시롤리무스(Sirolimus), 소라페닙(sorafenib), 보리노스탤(vorinostat), 도세탁셀(Docetaxel), 카보플라틴(Carboplatin), 이리노테칸(Irinotecan), 시스플라틴(Cisplatin), 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 라파마이신(Rapamycin), 카페시타빈(Capecitabine), 에토포사이드(Etoposide), 타목시펜(Tamoxifen), 마이토마이신(Mitomycin), 독소루비신(Doxorubicin), 독시사이클린(Doxycyclin), 캄토테신(Camptothecin), 블레오마이신(Bleomycin), 사이클로포스파마이드(Cyclophosphamide), 파라플라틴(Paraplatin), 에피루비신(Epirubicin), 에리블린(Eribulin) 등을 사용할 수 있다.

[0095] 또한, 상기 서방성 제제는 매트릭스, 또는 필름 제형일 수 있으며, 경구 투여에 적합하도록 제형화될 수도 있다.

[0097] 본 발명은 상기 제조한 고분자와 약물을 혼합하여 표면에 분사 혹은 딥코팅법을 통하여 약물과 함께 코팅피막으로 제조하거나 매트릭스에 담지되어 있는 약물의 방출을 제어하는 코팅막으로 적용이 가능하다. 본 발명에 의하여 얻어지는 카테콜-폴리메타크릴레이트 복합체와 약물을 혼합한 조성물을 이용하여 코팅된 약물 방출 스텐트는 도입된 카테콜기의 다양한 결합 (수소 결합, 파이-파이 결합, 공유 결합 등)으로 인하여 기존의 약물 방출 스텐

트 대비 높은 함량의 약물을 담지하여 원하는 약물의 담지량을 적은 코팅 횟수로 얻을 수 있다.

- [0099] 보다 구체적으로, 본 발명의 또 다른 일 측면은 생분해성 고분자로 형성되는 지지체 층(backing layer);
- [0100] 상기 지지체 층 상에 형성되며 상기 서방성 코팅용 조성물 및 약물을 포함하는 약물 함유층(Drug containing layer); 및
- [0101] 상기 약물 함유층 상에 형성되며 pH-의존성 장용성(enterosoluble) 고분자로 형성되는 도포층(Covering layer);이 표면에 코팅된 약물 방출 스텐트를 제공한다.
- [0103] 이때, 상기 생분해성 고분자는 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락타이드-글리콜라이드 공중합체, 폴리-ε 카프로락톤, 폴리에틸렌글리콜, 폴리무수산, 폴리아미노산, 폴리안하이드라이드, 폴리락트산-ε 카프로락톤 공중합체, 폴리아미노산, 폴리안하이드라이드-폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 폴리다이옥산, 키토산, 히알루론산, 플루란, 알긴산, 포스포콜린 등을 단독으로, 또는 조합하여 사용할 수 있으나, 생분해성 고분자라면 특별한 제한 없이 사용할 수 있다.
- [0104] 또한, 상기 약물의 종류는 특별히 제한되는 것은 아니지만, 몇 가지 구체예를 들면 아세타졸아마이드(Acetazolamide), 5-플루오로우라실(5-FU), 파클리탁셀(Paclitaxel), 시롤리무스(Sirolimus), 소라페닙(sorafenib), 보리노스탤(vorinostat), 도세탁셀(Docetaxel), 카보플라틴(Carboplatin), 이리노테칸(Irinotecan), 시스플라틴(Cisplatin), 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 라파마이신(Rapamycin), 카페시타빈(Capecitabine), 에토포사이드(Etoposide), 타목시펜(Tamoxifen), 마이토마이신(Mitomycin), 독소루비신(Doxorubicin), 독시사이클린(Doxycyclin), 캄토테신(Camptothecin), 블레오마이신(Bleomycin), 사이클로포스파마이드(Cyclophosphamide), 파라플라틴(Paraplatin), 에피루비신(Epirubicin), 에리불린(Eribulin) 등을 사용할 수 있다.
- [0106] 본 발명의 다른 일 측면은 카테콜(catechol) 기능기가 그래프트된 폴리메타크릴레이트계 고분자를 포함하는 장용성 코팅용 조성물과, 이 장용성 코팅용 조성물 및 약물을 포함하는 장용성 제제를 제공한다.
- [0108] 본 발명의 일 측면에서 제공하는 서방성 코팅용 조성물은 약물과 함께 제형화되어 중성 또는 약염기성을 띠는 체내 기관에서도 약물의 장기간 서방출을 우수하게 유도할 수 있을뿐만 아니라, 약물의 담지용량을 현저히 개선시킬 수 있으므로, 경구용 서방성 제제의 설계나, 약물 방출 스텐트 등 의료기기의 약물방출 제어 코팅에 매우 유용하게 적용할 수 있으며, 이는 후술하는 제조예, 실시예, 실험예에 의해 직접적으로 뒷받침된다.
- [0110] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예를 통해 상세히 설명한다.
- [0111] 단, 후술하는 실시예 및 실험예는 본 발명을 일 측면에서 구체적으로 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0113] <제조예 1> 유드라짓(Eudragit) S100 고분자 준비
- [0114] 유드라짓 S100 고분자(CAS number: 25086-15-1)는 에보닉사 (EVONIK, Germany)로부터 입수하여 준비하였다. 유드라짓 S100 고분자는 메타크릴산(methacrylic acid)과 메틸 메타크릴레이트(methyl methacrylate)의 음이온성 공중합체이며, 구체적인 화학구조는 하기 화학식 A와 같다.
- [0115] [화학식 A]
-
- [0116]
- [0117] m과 n의 비율은 약 2:1이며, 중량평균분자량(Mw)은 약 125,000 g/mol였다.
- [0118] 참조로, 유드라짓 L100 고분자는 m과 n의 비율이 약 1:1이며, 화학구조와 중량평균분자량은 유드라짓 S100 고분자와 동일하다.
- [0120] <실시예 1> 카테콜 기능기가 도입된 폴리메타크릴레이트계 고분자 제조
- [0121] 상기 <제조예 1>에서 준비한 유드라짓 S100 고분자를 무수(anhydrous) DMF에 용해시키고,

DCC(Dicyclohexylcarbodiimide)를 첨가한 후, 카테콜(catechol) 기능기를 포함하는 도파민(4-(2-아미노에틸)벤젠-1,2-디올)을 혼합하여 24시간동안 교반하였다. 0.45 μ m PTFE(Polytetrafluoroethylene) 멤브레인을 이용하여 반응혼합물을 여과하고, 여과액을 1kDa 투석막에 넣고 메탄올을 이용하여 24시간동안 투석해 반응하지 않고 남아있는 도파민과 DCU(Dicyclohexylurea)를 제거한 후, 48시간동안 증류수로 투석하여 침전물을 얻었다. 얻어진 침전물을 동결 건조하여 표제의 카테콜 기능기가 도입된 폴리메타크릴레이트계 고분자(즉, 카테콜-폴리메타크릴레이트)를 제조하였다. 실시예 1에서 제조한 고분자를 DA-ES로 명명한다.

[0122] H-NMR과 FT-IR을 이용하여 폴리메타크릴레이트 고분자에 카테콜 기능기가 도입되었음을 구조적으로 확인하였다. 그리고, C-NMR과 자외가시부흡광스펙트럼을 측정한 결과, 유드라짓 S100 고분자에 존재하던 카복실기의 약 40%가 카테콜 기능기로 치환되었음을 확인하였다.

[0124] 도 1a는 실시예 1에서 제조한 카테콜(catechol) 기능기가 도입된 폴리메타크릴레이트계 고분자(DA-ES)에서, 카테콜 기능기의 존재를 확인한 H-NMR 분석 결과를 나타내는 도면이다.

[0125] 도 1b는 실시예 1에서 제조한 카테콜(catechol) 기능기가 도입된 폴리메타크릴레이트계 고분자(DA-ES)에서, 카테콜 기능기의 존재를 확인한 FT-IR 분석 결과를 나타내는 도면이다. 도 1b에서 ES는 유드라짓 S100, DA는 도파민, DA ES mix는 DA ES 카테콜 유드라짓 단순혼합물이고, 40% DA ES는 실시예 1에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트를 의미한다.

[0126] 도 1c는 실시예 1에서 제조한 카테콜(catechol) 기능기가 도입된 폴리메타크릴레이트계 고분자(DA-ES)에서, 카테콜 기능기의 존재를 확인한 C-NMR으로 정량적 분석한 결과를 나타내는 도면이다.

[0128] <실험예 1> 카테콜-폴리메타크릴레이트의 pH에 따른 용해도 평가

[0129] 카테콜이 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자(즉, 유드라짓 S100 고분자)와, 상기 <실시예 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트를 각각 아세톤에 녹인 후, 0.01N HCl, pH 4, 5 아세트이트 버퍼, pH 6, 7, 8 포스페이트 버퍼, pH 9.2, 10 카보네이트 버퍼, 0.01N NaOH에 최종 농도가 500 μ g/ml이 되도록 각각 첨가하였다. 아세톤을 혼합용액에서 완전히 증발시킨 후, 500 nm에서 혼합용액의 투과도를 측정하였다. 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0131] 도 2는 카테콜-폴리메타크릴레이트의 pH 응답성 확인을 위해, UV-vis를 이용하여 다양한 pH에서 혼탁도를 확인한 결과이다.

[0133] 도 2에 나타난 바와 같이,

[0134] 카테콜이 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자(즉, 유드라짓 S100 고분자)의 경우 pH 7 이상의 환경에서는 흡광도가 측정되지 않은 것으로 보아 중성이상의 pH에서 모두 용해됨을 확인할 수 있었다. 반면, 상기 <실시예 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트 고분자의 경우에는 약 염기인 pH 9.2 버퍼까지 흡광도가 증가하는 것으로 나타났다.

[0136] 이로부터, 카테콜이 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자(즉, 유드라짓 S100 고분자)에 비해, 상기 <실시예 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트 고분자가, 소화관과 같은 약 염기 pH 환경에서 더욱 오랫동안 약물 방출 피막을 유지할 수 있음을 확인하였다.

[0138] <실시예 2> 약물 방출 멤브레인 제작

[0139] 상기 <실시예 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트가 포함된 조성물을 사용하여 약물 방출 멤브레인을 제작하였다. 이때, 멤브레인의 약물 방출량 조절을 위해 제 1층, 제 2층 및 제 3층을, 각각 독립적인 3가지의 조성물을 사용하여 제작하였다.

[0141] 제 1층 형성방법: 먼저, 생분해성 고분자로 잘 알려진 폴리락타이드-글리콜라이드(Poly(lactide-co-glycolide), PLGA) 공중합체를 10 중량%로 아세톤(Acetone)에 용해시켜 제 1층 제작을 위한 제1 조성물로 준비하였다. 상기 제1 조성물을 가로 1.5cm, 세로 4cm의 틀에 붓고 진공 건조를 통해 잔류 용매를 제거해준다. 이 과정을 통해 제 1층을 형성하였다.

[0143] 제 2층 형성방법: 제 2층 피막의 조성물로 고산병 예방약으로 잘 알려져있는 약물인 아세트아마이드(Acetazolamide) 30mg을 100 μ L 디메틸설폭사이드(DMSO)에 용해시키고, 상기 <실시예 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트 100mg을 900 μ L 아세톤(Acetone)에 용해시킨 후, 이들을 잘 섞어 제 2층 제작을 위한 제2 조성물로 준비하였다. 상기 제 1층이 제작된 틀에, 상기 제2 조성물을 붓고 진공 건조를 통해 잔류 용매를 제거하

였다.

- [0145] 제 3층 형성방법: 상기 <실시에 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트 50mg을 500 μ L 아세톤(Acetone)에 용해시켜 제 3층 제작을 위한 제3 조성물로 준비하였다. 제 1층과 제 2층이 적층된 틀에 상기 제3 조성물을 붓고 진공 건조를 통하여 잔류 용매를 최종적으로 제거하였다.
- [0147] 최종 제조된 약물 방출 멤브레인의 사진을 도 3a에 나타내었다.
- [0148] 도 3b는 <실시에 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트를 이용하여 제작한 약물 방출 멤브레인의 표면을 SEM으로 확인한 결과이다.
- [0149] 도 3c는 <실시에 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트를 이용하여 제작한 약물 방출 멤브레인의 단면을 SEM으로 확인한 결과이다.
- [0151] 대조군으로 <실시에 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하는 대신, 카테콜이 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자(즉, 유드라짓 S100 고분자, ES)를 사용하는 것을 제외하고 동일한 과정을 통해 약물 방출 멤브레인을 제작하였다.
- [0153] **<실험예 2> 약물 방출 멤브레인의 약물 방출 확인**
- [0154] 상기 <실시에 2>에서 제작한 약물 방출 멤브레인의 약물 방출 패턴을 확인하기 위하여, 멤브레인을 유리 바이알에 넣고 10ml의 PBS 버퍼 (pH 7.4)를 가해 37℃, 50rpm 조건에서 약물 방출을 유도하였다. 시간별로 1ml씩 샘플을 채취한 후, 다시 새로운 10ml PBS 버퍼를 넣어주어 총 9일간의 약물 방출 시험을 진행하였다. 그 결과를 도 4에 나타내었다.
- [0156] 도 4는 <실시에 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 이용하여 제작한 약물 방출 멤브레인과, 카테콜이 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자(즉, 유드라짓 S100 고분자, ES)를 이용하여 제작한 약물 방출 멤브레인을 pH 7.4 환경에 노출시켰을 때 관찰되는 약물 방출 패턴을 평가한 결과를 나타내는 그래프이다.
- [0158] 도 4에 나타난 바와 같이,
- [0159] <실시에 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 이용하여, <실시에 2>에서 제작한 약물 방출 멤브레인은,
- [0160] <실시에 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하는 대신, 카테콜이 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자(즉, 유드라짓 S100 고분자, ES)를 사용하는 것을 제외하고, 나머지는 동일한 방법으로 제작한 약물 방출 멤브레인보다 더욱 우수한 약물의 서방출이 유도되는 것으로 나타났다.
- [0162] 보다 구체적으로, 카테콜이 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자(즉, 유드라짓 S100 고분자, ES)를 사용하여 제작한 약물 방출 멤브레인 내 아세트아미노이드는 약 2일만에 대부분이(약 94%) 방출되어버리는 것으로 나타난 반면, <실시에 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하여 제작한 약물 방출 멤브레인 내 아세트아미노이드는 2일이 경과하였을 때 약 72%만 방출된 것으로 확인되었으며, 실험을 진행한 총 9일 동안 아세트아미노이드가 서서히 방출되는 것으로 나타났다.
- [0164] 이로부터, 약물 방출 멤브레인 제작시 약물 담지층으로 <실시에 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하면, 인체 내에서 약물 서방출을 용이하게 유도할 수 있음을 알 수 있다.
- [0166] **<실시에 3> 약물 방출 스텐트 제작**
- [0167] <실시에 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)가 포함된 조성물을 이용한 약물 방출 스텐트는 약물 방출 조절을 위해 제 1피막, 제 2피막, 제 3피막, 총 3가지 조성물을 사용하여 코팅을 진행하였다.
- [0169] 제 1피막 형성방법: 생분해성 고분자로 잘 알려진 폴리락타이드-글리콜라이드(Poly(lactide-co-glycolide), PLGA) 공중합체를 아세톤(Acetone)에 10 중량% 용해시켜 제 1피막 형성을 위한 제1 조성물로 준비하였다. 그 다음 딥 코팅을 위한 스텐트를 고정하고 1cm/sec의 속도로 상기 제1 조성물을 딥 코팅한 후, 진공 건조를 통해 잔류 용매를 제거하였다.
- [0171] 제 2피막 형성방법: 제 2피막의 조성물로 고산병 예방약으로 잘 알려져있는 약물인 아세트아미노이드(Acetazolamide) 300mg을 1ml 디메틸설폭사이드(DMSO)에 용해시키고, 상기 <실시에 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트 1g을 9mL 아세톤(Acetone)에 용해시킨 후, 이들을 잘 섞어 제 2피막 형성을 위한 제2 조성물로 준비하였다. 제2 조성물을 1cm/sec의 속도로 딥코팅 하여 스텐트 표면에 균일한 약물전달 시스템을 구축하였다.

일정한 양의 약물이 코팅될 때까지 여러 번 딥 코팅을 진행하고, 각 코팅 막 형성 시 2시간 동안 진공 상태에서 잔류 용매를 제거하였다. 참조로, 약물 방출 스텐트의 약물로는 소화기암 치료용 약물이면 어떤 것이라도 사용 가능하다. 몇 가지 구체예를 들면 아세트아미노이드(Acetazolamide)을 포함하여, 5-플루오로우라실(5-FU), 파클리탁셀(Paclitaxel), 시롤리무스(Sirolimus), 소라페닙(sorafenib), 보리노스탤(vorinostat), 도세탁셀(Docetaxel), 카보플라틴(Carboplatin), 이리노테칸(Irinotecan), 시스플라틴(Cisplatin), 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 라파마이신(Rapamycin), 카페시타빈(Capecitabine), 에토포사이드(Etoposide), 타목시펜(Tamoxifen), 마이토마이신(Mitomycin), 독소루비신(Doxorubicin), 독시사이클린(Doxycyclin), 캄토테신(Camptothecin), 블레오마이신(Bleomycin), 사이클로포스파마이드(Cyclophosphamide), 파라플라틴(Paraplatin), 에피루비신(Epirubicin), 에리볼린(Eribulin) 등을 사용할 수 있다.

[0173] 제 3피막 형성방법: 약물 방출 조절을 위하여 약물이 담지 되지 않은 조성물을 제 3피막의 코팅액으로 하였다. 상기 <실시예 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트를 10 중량%로 아세톤(Acetone)에 용해시키고, 상기와 동일한 방법으로 딥 코팅을 수행한 후, 24시간 동안 진공상태에서 잔류 용매를 제거하였다.

[0175] 상기 제 1피막, 제 2피막, 및 제 3피막이 코팅된 약물 방출 스텐트를 주사전자현미경(SEM)을 통해 표면을 확인한 결과, 약물의 결정화 없이 균일한 표면의 코팅막이 형성되어 있음을 확인하였다.

[0177] 도 5a는 약물 방출 스텐트 코팅층 중 첫 번째 층에 해당하는 지지체 층(backing layer)에 대하여 SEM으로 두께 및 균일도를 확인한 결과를 나타내는 사진이다. 도 5b는 약물 방출 스텐트 코팅층 중 두 번째 층에 해당하는 약물 함유층(Drug containing layer)에 대하여 SEM으로 두께 및 균일도를 확인한 결과를 나타내는 사진이다. 도 5c는 약물 방출 스텐트 코팅층 중 세 번째 층에 해당하는 도포층(Covering layer)에 대하여 SEM으로 두께 및 균일도를 확인한 결과를 나타내는 사진이다.

[0179] 각 피막의 두께를 측정한 결과, 제 1피막은 1회 코팅 시 76.9 μ m, 2회 코팅 시 94.9 μ m, 3회 코팅 시 143.0 μ m임을 확인하였다. 제 2피막은 3번 코팅 시 약 50에서 60 μ m, 5번 코팅 시 70에서 80 μ m임을 확인하였다. 마지막으로, 제 3피막은 1에서 3번 코팅 시 각각 22.0, 37.9, 56.0 μ m임을 확인하였다.

[0181] 대조군으로 <실시예 1>에서 제조한 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하는 대신, 카테콜이 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자(즉, 유드라짓 S100 고분자, ES)를 사용하는 것을 제외하고 동일한 과정을 통해 약물 방출 스텐트를 제작하였다.

[0183] <실험예 3> 약물 방출 스텐트에서 약물 방출 피막의 용해성 평가

[0184] 상기 <실시예 3>에서 제작한 약물 방출 스텐트 피막의 용해성을 평가하기 위하여, 20ml 유리 바이알에 상기 제조한 약물 방출 스텐트를 각각 넣고, 10ml의 PBS 버퍼 (pH 7.4)를 가하여 37℃, 50rpm에서 조건에서 2주일 동안 실험을 진행하였다. 그 결과, 카테콜기가 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자를 이용하여 조성물을 만들어 제작한 약물 방출 스텐트와, 카테콜-폴리메타크릴레이트가 코팅된 약물 방출 스텐트의 초기 약물 방출 패턴을 비교하였을 때, 24시간 동안 카테콜기가 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자를 포함하는 스텐트는 약 79.2%의 높은 초기 방출율을 보여주는 반면, 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하여 제작된 스텐트는 62.6%로 약 16.6% 낮은 약물 초기 방출율을 확인할 수 있었다. 카테콜기가 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계를 사용하여 제작된 스텐트에서는 일주일 이내에 모든 약물이 방출되었지만, 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하여 제작된 스텐트는 9일간 93.3%의 약물을 방출하여 약물의 서방출을 유도할 수 있음을 확인하였다. 이러한 경향은 약물 방출 멤브레인의 약물 방출을 평가한 <실험예 2>의 도 4 결과와 일치하였다. 도 6에 약물 방출 스텐트의 용해성을 확인한 결과를 나타내었다.

[0186] <실험예 4> 약물 방출 스텐트의 약물담지용량 평가

[0187] 상기 <실시예 3>에서 제작한 약물 방출 스텐트의 약물담지용량을 평가하기 위하여 각각의 스텐트 샘플을 10ml의 DMSO에 넣고 30분간 초음파 처리를 하여 약물과 고분자를 완벽히 녹인 후, 액체크로마토그래피법을 이용하여 약물의 함량을 계산하였다. 그 결과를 도 7a에 나타내었다.

[0188] 도 7a는 <실시예 3>에서 제작한 약물 방출 스텐트의 약물담지용량과 균일성을 평가한 결과를 나타내는 그래프이다.

[0189] 도 7a에 나타난 바와 같이, <실시예 3>에서 제작한 약물 방출 스텐트는 평균 약 5.18 mg의 약물이 담지됨을 확인하였다.

[0191] 한편, 카테콜이 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자(즉, 유드라짓 S100 고분자, ES)를 사용하여 제조한

약물 방출 대조군 스텐트와, 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하여 제조한 약물 방출 스텐트의 약물 함량을 비교해보았으며, 그 결과를 도 7b에 나타내었다.

[0192] 도 7b는 카테콜이 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자(즉, 유드라짓 S100 고분자, ES)를 사용하여 제조한 약물 방출 대조군 스텐트와, 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하여 제조한 약물 방출 스텐트의 약물 함량을 비교 평가한 결과를 나타내는 그래프이다.

[0193] 도 7b에 나타난 바와 같이, 카테콜이 도입되지 않은 폴리메타크릴레이트계 고분자(즉, 유드라짓 S100 고분자, ES)를 사용하여 제조한 약물 방출 대조군 스텐트는 스텐트 당 약 1.48 mg의 약물만이 담지된 것으로 나타난 반면, 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하여 제조한 약물 방출 스텐트는 스텐트 당 약 5.07 mg의 약물이 담지 되어, 약 3.4배의 약물 함량의 차이를 보임을 확인하였다.

[0195] 이로부터, 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하여 약물 방출 스텐트를 제작하면 약물의 서방출을 유도할 수 있을뿐만 아니라, 스텐트 당 약물을 다량 담지시킬 수 있는 효과도 함께 발생함을 입증하였다.

[0197] <실험예 5> 약물 방출 스텐트의 약물방출 평가

[0198] 약물의 방출 패턴을 확인하기 위하여 20ml 유리 바이알에 상기 제조한 약물 방출 스텐트와, 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하는 대신 폴리락타이드-글리콜라이드(Poly(lactide-co-glycolide), PLGA) 공중합체를 사용하여 제작한 약물 방출 스텐트를 각각 넣고, 10ml의 PBS 버퍼 (pH 7.4)를 가하여 37℃, 50rpm에서 조건에서 약물을 방출시켰다. 시간별로 1ml씩 샘플을 채취한 후 다시 새로운 10ml PBS 버퍼를 넣어주어 총 14일간 약물 방출 시험을 진행하였다. 그 결과를 도 8에 나타내었다.

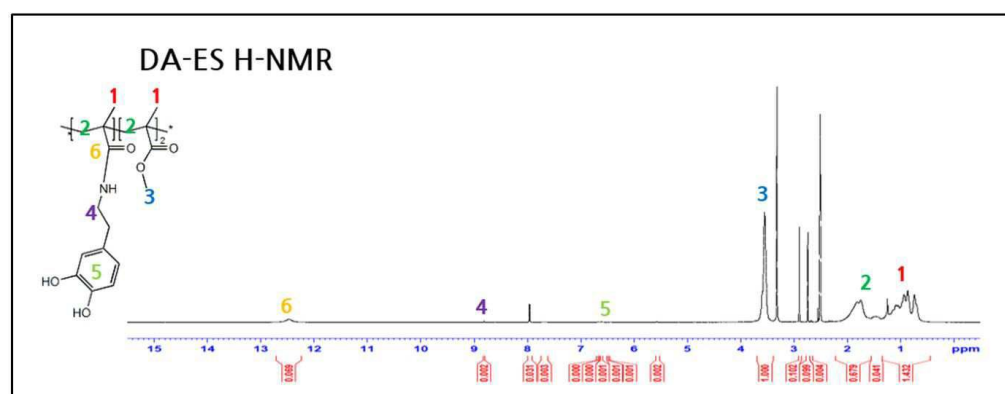
[0199] 도 8은 폴리락타이드-글리콜라이드(Poly(lactide-co-glycolide), PLGA) 공중합체를 사용하여 제조한 약물 방출 대조군 스텐트와, 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하여 제조한 약물 방출 스텐트의 시간 경과에 따른 약물 방출 패턴을 비교 평가한 결과를 나타내는 그래프이다.

[0200] 도 8에 나타난 바와 같이, 생분해성 고분자인 PLGA를 이용하여 제작한 약물 방출 스텐트는 24시간 초기 방출율이 34%로 약물의 1/3가량이 방출되었고 이후 일주일간 지속적으로 70%의 약물이 방출되고 그 이후에는 약물 방출이 미미하게 일어나는 것을 확인할 수 있었다. 반면에, 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하여 제조된 약물 방출 스텐트의 경우 24시간 동안의 초기 방출율은 18%로 초기에 천천히 약물 방출이 일어남을 확인할 수 있었다. 이후, 총 14일간 꾸준히 약물 방출이 이루어져 용출이 14일간 조절됨을 알 수 있었다.

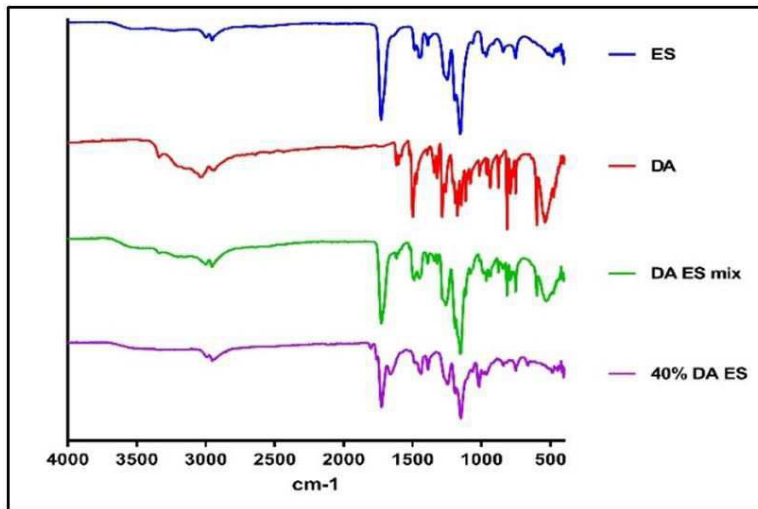
[0202] 이로부터, 카테콜-폴리메타크릴레이트(DA-ES)를 사용하여 약물 방출 스텐트를 제작하면 스텐트 당 약물을 다량 담지시킬 수 있을뿐만 아니라, 약물의 서방출을 용이하게 유도할 수 있음을 입증하였다.

도면

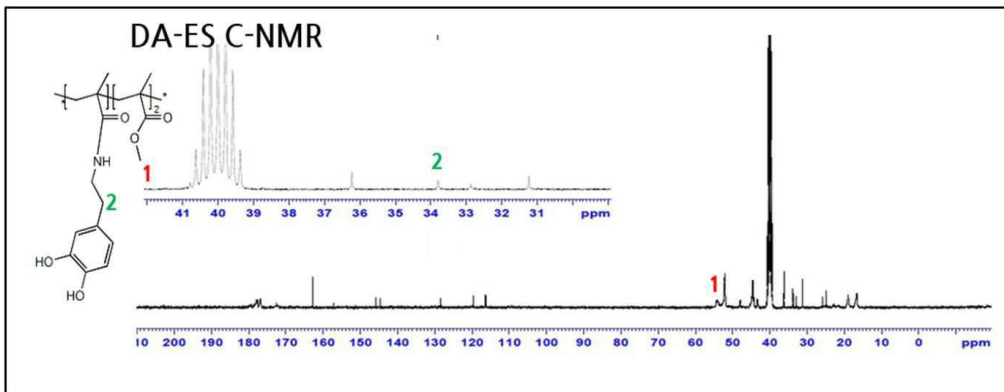
도면 1a



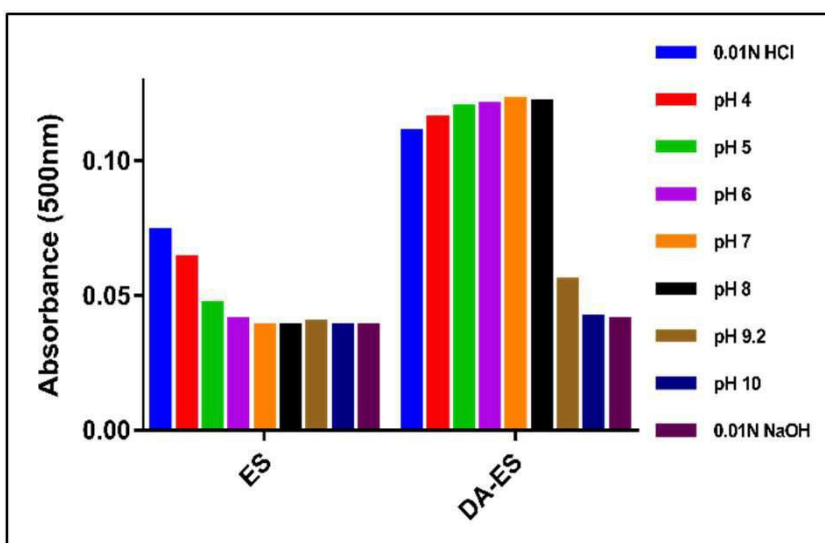
도면1b



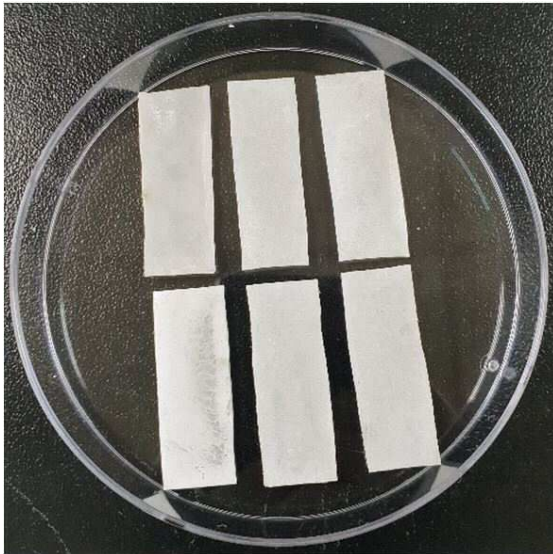
도면1c



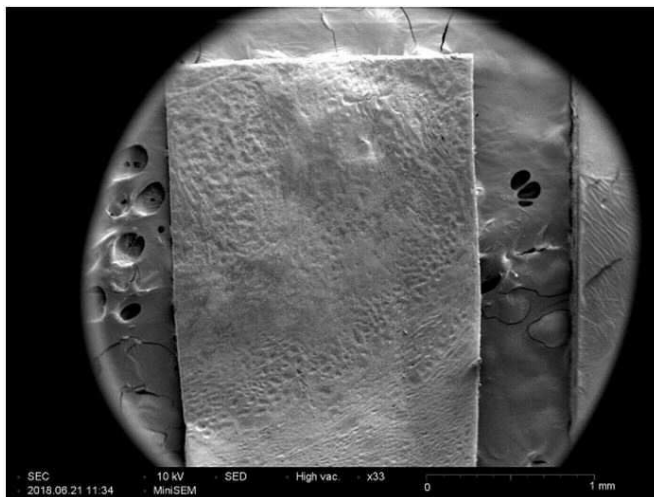
도면2



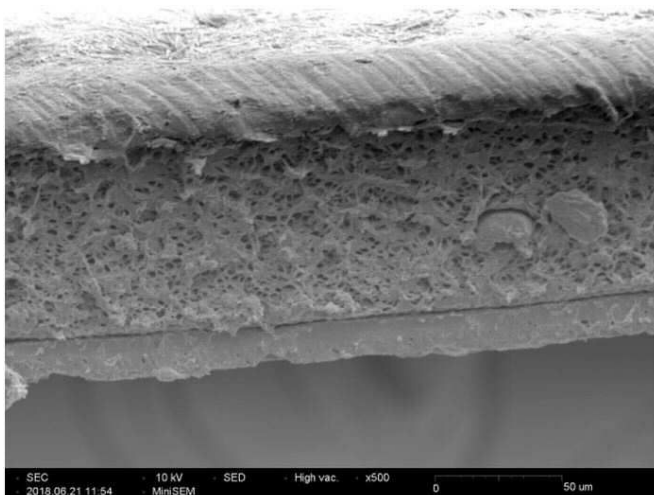
도면3a



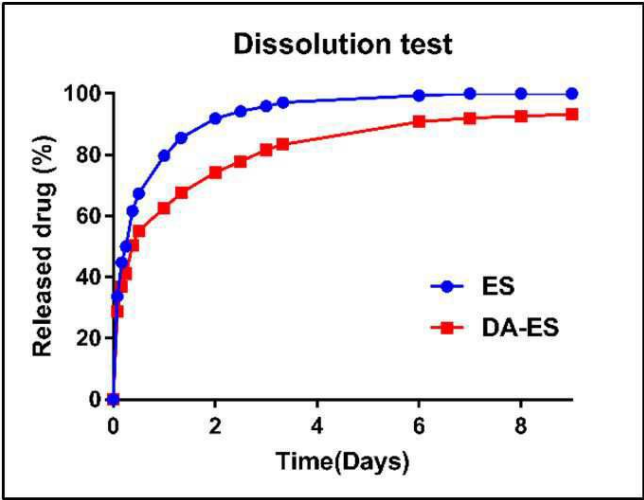
도면3b



도면3c

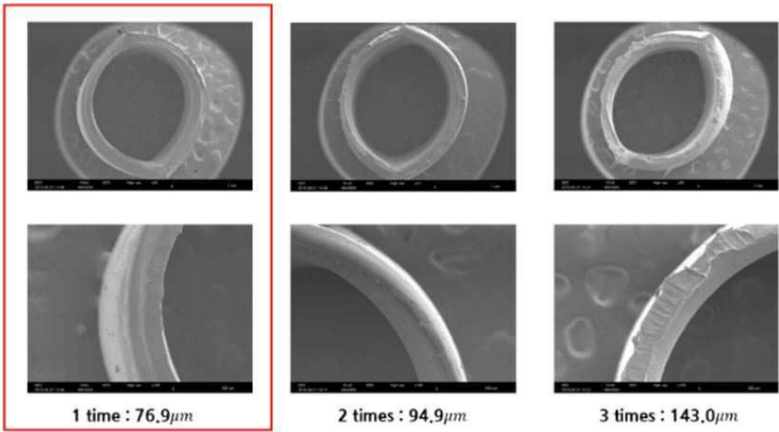


도면4



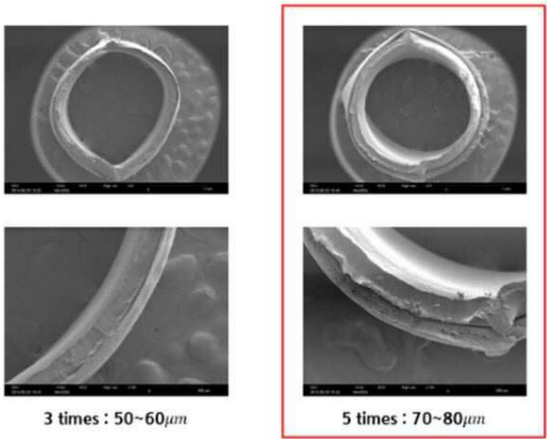
도면5a

Backing Layer



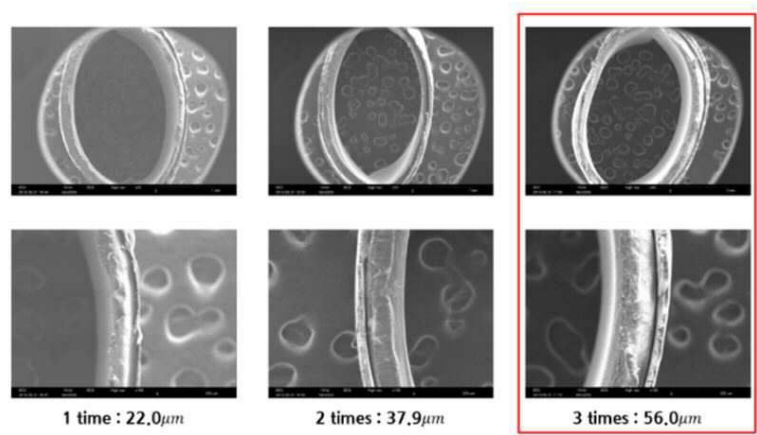
도면5b

Drug Containing Layer



도면5c

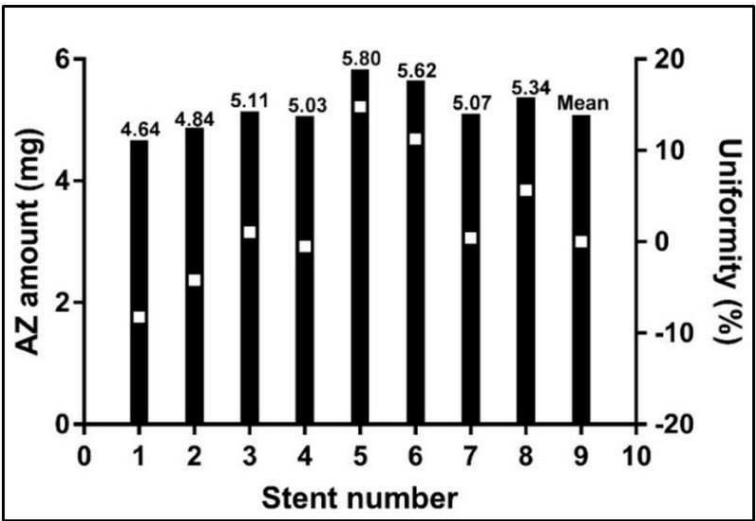
Covering Layer



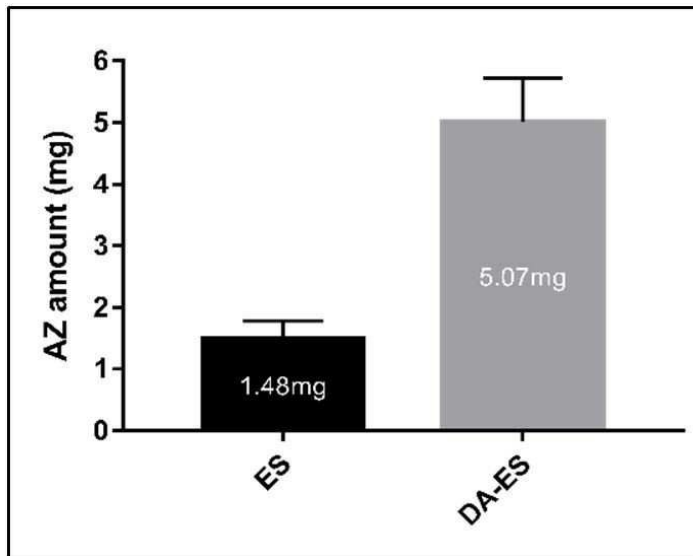
도면6



도면7a



도면7b



도면8

