

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0131528 (43) 공개일자 2012년12월05일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61F 2/82 (2006.01) A61L 27/28 (2006.01) A61L 27/54 (2006.01) A61L 27/52 (2006.01) (21) 출원번호 10-2011-0049747 (22) 출원일자 2011년05월25일 심사청구일자 2011년05월25일		(71) 출원인 경희대학교 산학협력단 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스 내 (서천동, 경희대학교) 연세대학교 산학협력단 서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 (신촌동) (72) 발명자 권일근 서울특별시 노원구 마들로 31, 118동 2203호 (월계동, 그랑빌아파트) 김정호 서울특별시 양천구 목동중앙북로8길 84-47, 201호 (목동) (뒷면에 계속) (74) 대리인 서재승

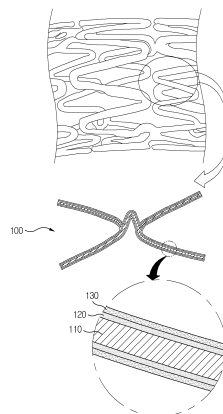
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 약물 방출 스텐트 및 그 제조방법

(57) 요약

본 발명은 약물이 탑재된 약물 탑재층을 생체적합성이 뛰어난 하이드로젤로 코팅한 약물 방출 스텐트 및 그 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트는, 스텐트 몸체, 스텐트 몸체의 표면에 코팅되고 약물이 탑재된 약물 탑재층, 약물 탑재층이 드러나지 않도록 약물 탑재층의 표면을 덮는 하이드로젤층을 포함한다. 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트는 약물이 탑재된 약물 탑재층의 표면을 하이드로젤층이 덮음으로써, 약물 탑재층의 인체와 접촉을 막고 생체적합성을 향상시킬 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

김순중

서울특별시 서초구 서초중앙로2길 21, 더샵서초
101동 1502호 (서초동)

배민수

서울특별시 양천구 신월로27길 12, 장수마을 동원
데자뷰아파트 202동 1101호 (신월동)

허동녕

서울특별시 동대문구 회기로 118, 402호 (회기동)

문호진

서울특별시 강동구 천호대로 1092, SK허브진아파트
417호 (성내동)

장양수

서울특별시 서초구 방배본동 725번지 신삼호아파트
다동 1202호

홍성유

서울특별시 동대문구 제기로 131, 106동 1504호 (청량리동, 한신아파트)

박세일

대구광역시 동구 화랑로80길 8, 102동 402호 (방촌동, 우방강촌마을)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	A085012
부처명	보건복지부
연구사업명	보건의료연구개발사업 중개연구센터
연구과제명	다기능성 혈관 스탠트의 개발
주관기관	연세대학교 산학협력단
연구기간	2008.11.01 ~ 2012.03.31

특허청구의 범위

청구항 1

스텐트 몸체;

상기 스텐트 몸체의 표면에 코팅되고, 약물이 탑재된 약물 탑재층; 및

상기 약물 탑재층이 드러나지 않도록 상기 약물 탑재층의 표면을 덮는 하이드로젤층;을 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 방출 스텐트.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 하이드로젤층은 천연고분자로 이루어지는 것을 특징으로 하는 약물 방출 스텐트.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 천연고분자는 콜라겐, 젤라틴, 엘라스틴, 피브린, 피브리노겐, 라미닌, 비트로넥틴, 실크 중에서 선택된 어느 하나 이상의 단백질을 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 방출 스텐트.

청구항 4

제 2 항에 있어서,

상기 천연고분자는 히알루론산, 헤파린, 키틴, 키토산, 셀룰로즈, 전당, 알긴산, 아가로스, 폴리하이드록시알카노에이트 중에서 선택된 어느 하나 이상의 다당류를 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 방출 스텐트.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 약물 탑재층은 생체적합성 합성고분자로 이루어지는 것을 특징으로 하는 약물 방출 스텐트.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 생체적합성 합성고분자는 분해성 고분자인 것을 특징으로 하는 약물 방출 스텐트.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 분해성 고분자는 폴리락티드(PLA), 폴리글리콜리드(PGA), 폴리락티드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리무수산, 폴리아미노산 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약물 방출 스텐트.

청구항 8

제 5 항에 있어서,

상기 생체적합성 합성고분자는 비분해성 고분자인 것을 특징으로 하는 약물 방출 스텐트.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 비분해성 고분자는 폴리올레핀, 폴리스티렌, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리염화비닐, 불소계 고분자, 폴리아마이드, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리히드로옥시에틸메타크릴레이트, 폴리우레탄, 폴리에스테르 중에서 선택되는

것을 특징으로 하는 약물 방출 스텐트.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 약물은 인도메타존(indomethasone), 케토프로펜(ketoprofen), 덱사메타존(dexamethasone), 이부프로펜(ibuprofen)을 포함하는 소염제(anti-inflammatoires) 군에서 선택된 어느 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 방출 스텐트.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 약물은 독소루비신(doxorubicin), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 미토마이신(mitomycin)을 포함하는 항종양약(antineoplastics) 군에서 선택된 어느 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 방출 스텐트.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

상기 약물은 사이클로스포린(cyclosporine), 시롤리무스(sirolimus), 조타롤리무스(zotarolimus), 타크로리무스(tacrolimus), 에버로리무스(everolimus)를 포함하는 면역억제제(immunosuppressive agents) 군에서 선택된 어느 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 방출 스텐트.

청구항 13

(a) 스텐트 몸체를 준비하는 단계;

(b) 상기 스텐트 몸체의 표면에 약물이 탑재된 약물 탑재층을 코팅하는 단계; 및

(c) 상기 약물 탑재층이 드러나지 않도록 상기 약물 탑재층의 표면에 하이드로젤층을 코팅하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 방출 스텐트의 제조방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 (c) 단계에서 상기 하이드로젤층을 딥 코팅법(dip coating method), LBL 코팅법(layer-by-layer method), 스프레이 코팅법(spray coating method), 전기 스프레이 코팅법(electro spray coating method), 초음파 스프레이 코팅법(ultra-sonic spray coating method) 중에서 선택된 코팅 방법으로 상기 약물 탑재층의 표면에 코팅하는 것을 특징으로 하는 약물 방출 스텐트의 제조방법.

청구항 15

제 13 항에 있어서,

상기 하이드로젤층은 천연고분자로 이루어지는 것을 특징으로 하는 특징으로 하는 약물 방출 스텐트의 제조방법.

명세서

기술분야

본 발명은 약물 방출 스텐트에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 생체 친화성이 우수하고 인체 내에 삽입 후 탑재한 약물을 서서히 방출시켜 약물에 의한 치료 효과를 장시간 유지할 수 있는 약물 방출 스텐트 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

혈관이나 인체 내의 관강(lumen)이 막히는 경우, 과거에는 인체 일부를 절개하는 외과적 수술이나 혈전 용해제

[0001]

[0002]

등의 약물을 투여하는 시술법이 많이 사용되었으나, 이러한 시술법은 시술 후 혈관이나 관강이 다시 좁아지는 문제가 발생하여 근본적인 해결책이 되지 못하였다.

[0003] 이러한 과거 시술법의 문제를 해결하기 위해 스텐트(stent)를 이용한 치료법이 개발되어 현재 많이 이용되고 있다. 스텐트는 혈관이나 인체 내의 관강에 삽입되어 혈관이나 관강이 다시 좁아지는 것을 막아주는 탄력있는 철망 구조물이다. 혈관이 막힌 경우 좁은 관을 혈관에 집어넣어 좁아진 부분을 확장시킨 후, 확장된 부분에 스텐트를 집어넣으면 스텐트가 혈관을 지지하여 혈관이 다시 좁아지는 것을 막을 수 있다.

[0004] 이러한 스텐트는 인체 내에 영구적으로 삽입되므로, 인체 내에서 이상 반응을 일으키지 않고 인체에 무해한 소재로 이루어져야 한다. 스텐트의 소재로 부식되지 않고 유연성이 있는 스테인리스 스틸, 코발트와 크롬의 합금, 니켈과 티타늄 합금 등의 금속 소재가 많이 이용되고 있다.

[0005] 스텐트 시술 초기에는 금속으로만 이루어진 제품이 사용되었는데 이러한 금속 스텐트로써는 혈관이 다시 좁아지는 문제를 완전히 해결하기 어렵다. 스텐트의 그물망 사이로 혈관의 내피 조직이 비집고 자라나 혈관이 재협착되는 문제가 발생할 수 있기 때문이다.

[0006] 이러한 금속 스텐트의 문제점을 해결하기 위해 약물로 스텐트를 코팅하는 방법이 개발되었다. 이러한 약물 방출 스텐트는 일반 금속 스텐트보다 혈관의 재협착의 방지에 효과적이라는 연구 결과들이 많이 발표되고 있다. 약물 방출 스텐트는 혈전 용해제나 항증식제 등의 약물이 첨가된 생체 친화적인 고분자를 금속 스텐트 표면에 코팅하여 만든다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 그런데 종래 약물 방출 스텐트는 약물을 혼합하기 위하여 비분해성 합성고분자를 이용하여 금속 스텐트를 코팅한다는 것이 문제점으로 대두되고 있다. 약물 방출 스텐트의 출시 초기에는 스텐트 시술 후 재협착 억제 효과의 효과가 기존의 금속 스텐트에 비해서 월등하였기 때문에 문제점을 인식하지 못하였으나, 2003년 이후부터 약물 방출 스텐트를 시술한 환자들이 수년 후에 원인을 알 수 없이 사망하는 비율이 증가하고 심장발작이나 후기혈전증 및 염증반응으로 인해 재수술이 증가하고 있다는 임상 보고가 이어지고 있다. 이러한 종래 약물 방출 스텐트에 의한 문제는 약물을 탑재하고 있는 비분해성 합성고분자들이 약물이 모두 빠져나간 이후에도 생체 내에서 존재하여 생기는 것으로 알려지고 있다.

[0008] 본 발명은 이러한 종래 약물 방출 스텐트의 문제를 해결하기 위한 것으로, 본 발명의 목적은 약물이 탑재된 합성고분자의 표면을 생체적합성이 뛰어난 하이드로젤로 코팅하여 내부의 합성고분자가 외부로 드러나지 않도록 함으로써 염증반응이나 혈전증을 줄일 수 있는 약물 방출 스텐트 및 그 제조방법을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 다른 목적은 인체 내에 삽입 후 약물 방출 속도를 늦춰 약물에 의한 치료 효과를 장시간 유지하고, 약물에 의한 치료 효과를 향상시킬 수 있는 약물 방출 스텐트 및 그 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트는, 스텐트 몸체, 상기 스텐트 몸체의 표면에 코팅되고 약물이 탑재된 약물 탑재층, 상기 약물 탑재층이 드러나지 않도록 상기 약물 탑재층의 표면을 덮는 하이드로젤층을 포함한다.

[0011] 상기 하이드로젤층은 천연고분자로 이루어질 수 있다.

[0012] 상기 하이드로젤층을 구성하는 천연고분자는 콜라겐, 젤라틴, 엘라스틴, 피브린, 피브리노겐, 라미닌, 비트로넥틴, 실크 중에서 선택된 어느 하나 이상의 단백질을 포함할 수 있다.

[0013] 상기 하이드로젤층을 구성하는 천연고분자는 히알루론산, 헤파린, 키틴, 키토산, 셀룰로즈, 전당, 알긴산, 아가로스, 폴리하이드록시알카노에이트 중에서 선택된 어느 하나 이상의 다당류를 포함할 수 있다.

[0014] 상기 약물 탑재층은 생체적합성 합성고분자로 이루어질 수 있다.

[0015] 상기 약물 탑재층을 구성하는 상기 생체적합성 합성고분자는 분해성 고분자이고, 상기 분해성 고분자는 폴리락티드(PLA), 폴리글리콜리드(PGA), 폴리 락티드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리무수산, 폴리아미노산 중에서 선택될 수 있다.

- [0016] 상기 약물 탑재층을 구성하는 상기 생체적합성 합성고분자는 비분해성 고분자이고, 상기 비분해성 고분자는 폴리에틸렌, 폴리스티렌, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리염화비닐, 불소계 고분자, 폴리아마이드, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리히드로옥시에틸메타크릴레이트, 폴리우레탄, 폴리에스테르 중에서 선택될 수 있다.
- [0017] 상기 약물은 인도메타존(indomethasone), 케토프로펜(ketoprofen), 텍사메타존(dexamethasone), 이부프로펜(ibuprofen)을 포함하는 소염제(anti-inflammatoires) 군에서 선택된 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0018] 상기 약물은 독소루비신(doxorubicin), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 미토마이신(mitomycin)을 포함하는 항종양약(antineoplastics) 군에서 선택된 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0019] 상기 약물은 사이클로스포린(cyclosporine), 시롤리무스(sirolimus), 조타롤리무스(zotarolimus), 타크로리무스(tacrolimus), 에버로리무스(everolimus)를 포함하는 면역억제제(immunosuppressive agents) 군에서 선택된 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0020] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트의 제조방법은, (a) 스텐트 몸체를 준비하는 단계, (b) 상기 스텐트 몸체의 표면에 약물이 탑재된 약물 탑재층을 코팅하는 단계, (c) 상기 약물 탑재층이 드러나지 않도록 상기 약물 탑재층의 표면에 하이드로젤층을 코팅하는 단계를 포함한다.
- [0021] 상기 (c) 단계에서 상기 하이드로젤층을 딥 코팅법(dip coating method), LBL 코팅법(layer-by-layer method), 스프레이 코팅법(spray coating method), 전기 스프레이 코팅법(electro spray coating method), 초음파 스프레이 코팅법(ultra-sonic spray coating method) 중에서 선택된 코팅 방법으로 상기 약물 탑재층의 표면에 코팅할 수 있다.

발명의 효과

- [0022] 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트는 약물이 탑재된 약물 탑재층의 표면을 생체적합성이 뛰어난 하이드로젤층이 덮음으로써, 약물 탑재층의 인체와 접촉을 막을 수 있다. 따라서, 약물 탑재층이 인체와 접촉하여 인체 내에서 이상 반응이 발생하는 문제를 해결할 수 있다.
- [0023] 또한 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트는 표면 코팅된 하이드로젤층이 약물 탑재층에 탑재된 약물의 방출 속도를 늦춰줌으로써, 인체 내에서 약물의 지속 시간을 늘려주고, 약물에 의한 치료 및 치유 효과를 향상시켜 준다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 도 1은 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트를 개략적으로 나타낸 측면도 및 부분 단면 확대도이다.
- 도 2는 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트를 나타낸 횡단면도이다.
- 도 3은 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트의 제조 과정을 개략적으로 나타낸 것이다.
- 도 4는 초음파 스프레이 코팅법을 이용하여 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트의 약물 탑재층 또는 하이드로젤층을 코팅하는 방법을 나타낸 것이다.
- 도 5는 본 발명의 실시예에 의한 약물 방출 스텐트의 광과교 히알루론산 하이드로젤층의 합성 모식도이다.
- 도 6은 본 발명의 실시예에 의한 약물 방출 스텐트의 히알루론산 하이드로젤층의 ¹H NMR 분석 결과를 나타낸 것이다.
- 도 7은 본 발명의 실시예에 의한 약물 방출 스텐트의 히알루론산 하이드로젤층의 in vitro 분해 정도를 측정된 결과를 나타낸 것이다.
- 도 8은 본 발명의 실시예에 의한 약물 방출 스텐트의 약물 탑재층의 분해도와 수분 침습도를 나타낸 것이다.
- 도 9는 본 발명의 실시예에 의한 약물 방출 스텐트의 코팅 균일성을 나타낸 것이다.
- 도 10은 본 발명의 실시예에 의한 약물 방출 스텐트의 히알루론산 하이드로젤층의 코팅 두께를 측정하여 나타낸 것이다.
- 도 11은 본 발명의 실시예에 의한 약물 방출 스텐트의 광과교 히알루론산 하이드로젤층의 in vitro 항염증 효과를 유전자의 발현으로 확인한 결과를 나타낸 것이다.
- 도 12는 본 발명의 실시예에 의한 약물 방출 스텐트의 혈액접합성을 보여주는 혈소판 부착 실험의 결과를 나타

낸 것이다.

도 13은 본 발명의 실시예에 의한 약물 방출 스텐트의 약물 방출 정도를 나타낸 것이다.

도 14는 본 발명의 실시예에 의한 약물 방출 스텐트의 30일간의 약물 방출 이후의 스텐트 표면을 나타낸 SEM 이미지이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 이하에서는 첨부된 도면을 참조하여, 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트 및 그 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.
- [0026] 본 발명을 설명함에 있어서, 도면에 도시된 구성요소의 크기나 형상 등은 설명의 명료성과 편의를 위해 과장되거나 단순화되어 나타날 수 있다. 또한, 본 발명의 구성 및 작용을 고려하여 특별히 정의된 용어들은 사용자, 운용자의 의도 또는 관례에 따라 달라질 수 있다. 이러한 용어들은 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야 한다.
- [0027] 도 1은 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트를 개략적으로 나타낸 측면도 및 부분 단면 확대도이고, 도 2는 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트를 나타낸 횡단면도이다.
- [0028] 도 1 및 도 2에 도시된 것과 같이, 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트(100)는 스텐트 몸체(110), 스텐트 몸체(110)의 표면에 코팅된 약물 탑재층(120) 및 약물 탑재층(120)이 외부로 드러나지 않도록 약물 탑재층(120)의 표면을 덮는 하이드로젤층(130)을 포함한다.
- [0029] 스텐트 몸체(110)는 혈관이나 인체 내의 관강에 삽입되어 혈관이나 관강의 내벽면을 지지할 수 있도록 중공의 철망 구조로 이루어진다. 스텐트 몸체(110)는 인체에 무해하고 부식되지 않으며 유연성이 있는 스테인리스 스틸, 코발트와 크롬의 합금, 니켈과 티타늄 합금 등의 금속 소재, 또는 그 이외의 다양한 소재로 이루어질 수 있다.
- [0030] 약물 탑재층(120)은 약물(140)을 탑재하고 있으며, 생체적합성 합성고분자로 이루어진다. 약물 탑재층(120)에 이용될 수 있는 생체적합성 합성고분자로는 분해성 고분자와 비분해성 고분자가 있다. 분해성 고분자로는 폴리락티드(PLA), 폴리글리콜리드(PGA), 폴리 락티드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리무수산, 폴리아미노산 등이 있고, 비분해성 고분자로는 폴리올레핀, 폴리스티렌, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리염화비닐, 불소계 고분자, 폴리아마이드, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리히드로옥시에틸메타크릴레이트, 폴리우레탄, 폴리에스테르 등이 있다.
- [0031] 약물 탑재층(120)은 용액 상태의 생체적합성 합성고분자에 약물(140)을 혼합하여 이를 스텐트 몸체(110)에 코팅함으로써 스텐트 몸체(110)의 표면에 마련할 수 있다. 약물 탑재층(120)을 코팅하는 방법으로는 딥 코팅법(dip coating method), LBL 코팅법(layer-by-layer method), 스프레이 코팅법(spray coating method), 전기 스프레이 코팅법(electro spray coating method), 초음파 스프레이 코팅법(ultra-sonic spray coating method) 등이 이용될 수 있다.
- [0032] 약물 탑재층(120)에 탑재될 수 있는 약물로는, 인도메타존(indomethasone), 케토프로펜(ketoprofen), 덱사메타존(dexamethasone), 이부프로펜(ibuprofen) 등의 소염제(anti-inflammatoires), 독소루비신(doxorubicin), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 미토마이신(mitomycin) 등의 항종양약(antineoplastics), 사이클로스포린(cyclosporine), 시롤리무스(sirolimus), 조타롤리무스(zotarolimus), 타크로리무스(tacrolimus), 에버로리무스(everolimus) 등의 면역억제제(immunosuppressive agents), 또는 그 이외의 다양한 치료 및 치유를 위한 약물이 있다.
- [0033] 도 1 및 도 2에 도시된 것과 같이, 하이드로젤층(130)은 약물 탑재층(120)이 외부로 드러나지 않도록 약물 탑재층(120)의 표면을 덮는다. 합성고분자로 이루어지는 약물 탑재층(120)이 인체와 접하면 인체 내에서 이상 반응을 일으킬 수 있는데, 하이드로젤층(130)이 약물 탑재층(120)을 덮음으로써 이러한 문제를 방지할 수 있다. 또한 하이드로젤층(130)은 약물 탑재층(120)에 탑재된 약물(140)의 방출 속도를 늦춰줌으로써 약물(140)의 지속 시간을 늘려주고, 약물(140)에 의한 치료 및 치유 효과를 향상시켜 준다.
- [0034] 잘 알려진 것과 같이, 하이드로젤이란 수화젤이라고도 하며, 수용성 고분자가 물리적(수소 결합, 반데르발스 힘, 소수성 상호작용, 고분자의 결정 등) 또는 화학적(공유 결합)인 결합에 의해 3차원의 가교를 형성하고 있는 망상구조로서, 수상 환경에서 용해되지 않고 상당한 양의 물을 함유할 수 있는 물질을 말한다. 하이드로젤은 다양한 수용성 고분자로부터 만들어질 수 있기 때문에 여러 가지 화학적 조성과 물성을 갖는다. 또한 가공이 용이

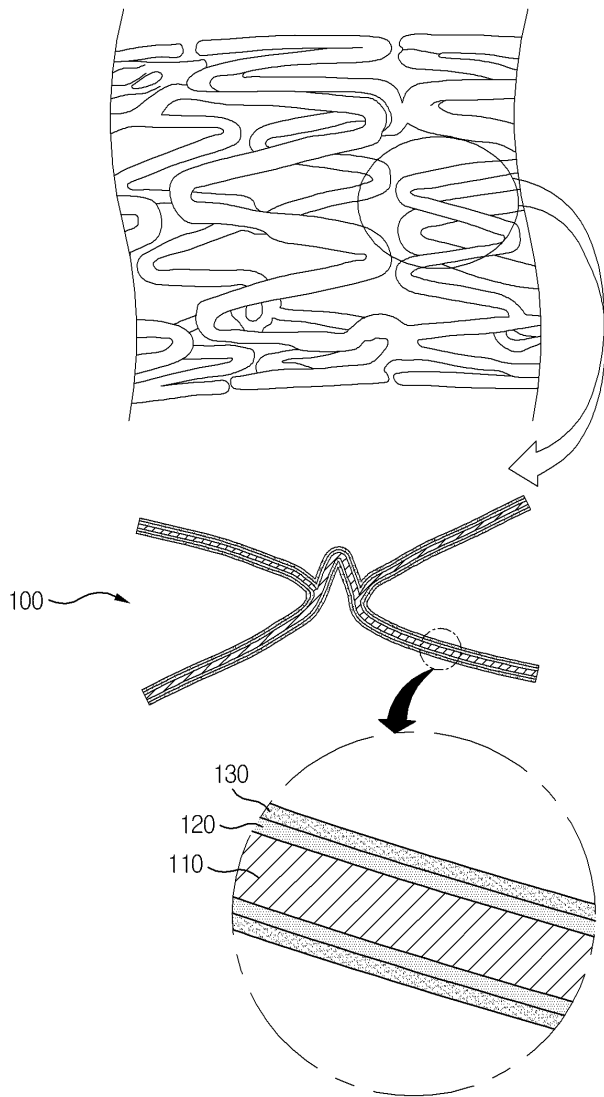
하여, 응용에 따라 다양한 형태로 변형할 수 있다.

- [0035] 하이드로젤은 높은 함수율(water content)과 세포 외기질(extracellular matrix)과의 물리화학적 유사성으로 인하여 높은 생체적합성을 갖는다. 특히, 쉽게 조절이 가능한 하이드로젤의 다공성 구조는 약물 탑재를 가능하게 하며, 약물의 확산계수에 의존하여 약물이 서서히 방출되게 한다. 따라서, 하이드로젤은 인체 내의 조직에 특정 약물 농도를 장시간에 걸쳐 지속적으로 유지시켜 줄 수 있다.
- [0036] 이러한 하이드로젤 고유의 특성을 그대로 갖는 하이드로젤층(130)은 천연고분자로 이루어진다. 하이드로젤층(130)을 구성하는 천연고분자로는 콜라겐, 젤라틴, 엘라스틴, 피브린, 피브리노겐, 라미닌, 비트로넥틴, 실크 등의 단백질이나, 히알루론산, 헤파린, 키틴, 키토산, 셀룰로즈, 전당, 알긴산, 아가로스, 폴리하이드록시알카노에이트 등의 다당류 등 인체 내에서 이상 반응을 일으키지 않는 다양한 천연고분자가 이용될 수 있다.
- [0037] 하이드로젤층(130)은 딥 코팅법, LBL 코팅법, 스프레이 코팅법, 전기 스프레이 코팅법, 초음파 스프레이 코팅법 등의 각종 코팅 방법을 통해 약물 탑재층(120) 위에 코팅될 수 있다.
- [0038] 이러한 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트(100)는 도 2의 (a)에 도시된 것과 같이, 인체 내에 삽입되기 전에는 약물(140)이 약물 탑재층(120)에 고르게 분산되어 있다가, 도 2의 (b)에 도시된 것과 같이 인체 내에 삽입되면 약물 탑재층(120)에 탑재된 약물(140)이 방출된다. 약물 탑재층(120)에서 방출되는 약물(140)은 하이드로젤층(130)을 통해 인체 내로 확산되므로 약물 방출 속도는 종래에 비해 느려지며, 이에 의해 인체 내에서의 약물 방출 농도는 장시간에 걸쳐 지속적으로 유지될 수 있다.
- [0039] 이하에서는 첨부된 도면을 참조하여 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트의 제조방법에 대하여 설명한다.
- [0040] 도 3에 도시된 것과 같이, 본 발명에 의한 약물 방출 스텐트의 제조방법은, 중공의 철망 구조를 갖는 스텐트 몸체(110)를 준비하는 단계(도 3의 (a)), 스텐트 몸체(110)의 표면에 약물이 탑재된 약물 탑재층(120)을 코팅하는 단계(도 3의 (b)), 약물 탑재층(120)의 표면에 하이드로젤층(130)을 코팅하는 단계(도 3의 (c))를 포함한다. 앞서 설명한 것과 같이, 약물 탑재층(120)과 하이드로젤층(130)은 딥 코팅법, LBL 코팅법, 스프레이 코팅법, 전기 스프레이 코팅법, 초음파 스프레이 코팅법 등의 방법으로 코팅될 수 있다.
- [0041] 도 4는 초음파 스프레이 코팅법을 이용하여 약물 탑재층 또는 하이드로젤층을 코팅하는 방법을 나타낸 것이다.
- [0042] 도 4를 참조하면, 초음파 스프레이 코팅에 이용되는 초음파 스프레이 코팅장치는 초음파 제어기(210), 공기 공급기(220), 두 개의 시린지 펌프(230)(235), 공기 분사 노즐(240), 한 쌍의 액체 분사 노즐(250)(255) 및 회전 제어기(260)를 포함한다. 한 쌍의 시린지 펌프(230)(235)를 작동시켜 한 쌍의 액체 분사 노즐(250)(255)을 통해 생체적합성 합성고분자와 약물의 혼합물(또는 액상의 천연고분자)을 스텐트 몸체(110, 또는 약물 탑재층이 코팅된 스텐트 몸체)에 분사하면서 공기 분사 노즐(240)에 공기와 초음파를 공급하면 스텐트 몸체(110, 또는 약물 탑재층이 코팅된 스텐트 몸체)에 생체적합성 합성고분자와 약물의 혼합물(또는 액상의 천연고분자)이 코팅된다. 이때, 회전 제어기(260)로 스텐트 몸체(110, 또는 약물 탑재층이 코팅된 스텐트 몸체)를 회전시키면, 스텐트 몸체(110, 또는 약물 탑재층이 코팅된 스텐트 몸체) 전체를 고르게 코팅할 수 있다.
- [0043] 이하에서는, 본 발명을 실시예에 의거하여 설명한다.
- [0044] 아래의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 실시예로 한정되는 것은 아니다.
- [0045] <실시예>
- [0046] 본 실시예에 의한 약물 방출 스텐트는 코발트와 크롬의 합금 재질로 이루어진 스텐트 몸체에 분해성 고분자인 폴리 락티드-코-글리콜라이드(PLGA)를 시롤리무스(20 wt%)와 50:50으로 혼합하여 코팅하여 약물 탑재층을 형성하고, 약물 탑재층을 덮는 하이드로젤층을 형성하기 위해 광가교 히알루론산(hyaluronic acid, HA)을 초음파 스프레이 코팅법으로 코팅한 것이다.
- [0047] 도 5는 광가교 히알루론산 하이드로젤층의 합성 모식도이다. 히알루론산을 광가교의 기능성을 부여하기 위하여 히알루론산의 Glucuronic acid의 카르복실기를 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide(EDC)와 N-Hydroxysuccinimide(NHS)를 이용하여 활성화시킨 뒤, 2-aminoethylmethacrylate의 아민기와 펩타이드 결합하였다. 2-aminoethyl methacrylate와 결합된 히알루론산을 광개시제(photoinitiator)와 함께 섞은 후, 365nm의 자외선을 조사하여 methacrylate가 서로 다른 체인과 결합시킴으로써 하이드로젤층을 형성하였다.

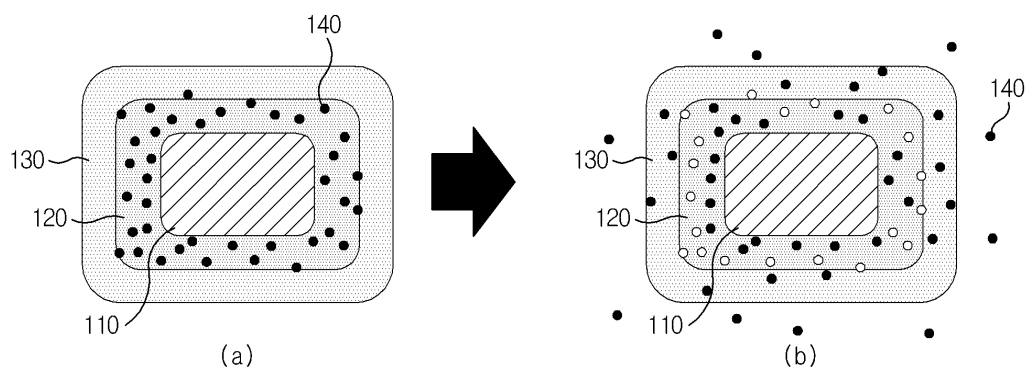
- [0048] 도 6은 히알루론산 하이드로젤층의 ^1H NMR 분석 결과를 나타낸 것으로, ^1H NMR을 통하여 2-aminomethacrylate와 히알루론산이 결합되었음을 확인할 수 있다. 도 6을 보면, 2-aminomethacrylate와 결합된 히알루론산에서는 결합 전의 히알루론산과 비교하여 새로운 NMR 피크를 볼 수 있으며, 이는 2-aminomethacrylate의 말단의 2개의 메틸기를 나타내는 피크이다.
- [0049] 도 7은 히알루론산 하이드로젤층의 in vitro 분해 정도를 측정한 결과를 나타낸 것이다. 도 7을 보면 PBS상에서 가교된 히알루론산의 초기 무게에 비해서 시간에 따라 줄어든 무게를 측정한 결과, 30일 동안 50%정도의 분해도를 확인할 수 있다.
- [0050] 도 8은 약물 탑재층의 분해도와 수분 침습도를 나타낸 것이다. 약물 탑재층의 분해도와 수분 침습도는 약물 방출에 영향을 주는 요소이다. 도 8을 살펴보면, 약물 탑재층은 2주까지는 55%정도가 분해되지만, 2주 이후에는 급격한 분해가 일어나 30일 경과시에는 85%가량의 분해도를 확인할 수 있다. 그리고 분해도와 밀접한 연관이 있는 수분 침습도 역시 2주 이후부터 급격히 증가하는 것을 확인할 수 있다.
- [0051] 도 9는 약물 방출 스텐트의 코팅 균일성을 나타낸 것이다.
- [0052] 본 실시예에 의한 약물 방출 스텐트의 코팅 균일성을 확인하기 위해 약물 탑재층이 코팅된 스텐트 몸체를 7등분하여 약물의 함량과 코팅 두께를 확인하였다. 확인 결과, 스텐트 몸체 한 조각당의 평균 약물함량은 $20.88\mu\text{g}$ 이었으며, 표준편차는 $1.67\mu\text{g}$ 으로 10%미만의 오차 범위를 나타냄을 확인하였다. 도 9의 그래프를 보면 각 조각당 약물 함량이 균일함을 확인할 수 있다. 또한 약물 탑재층의 코팅 두께는 스텐트 몸체를 횡절단하여 SEM을 통하여 확인한 결과, 한 조각당의 평균 코팅 두께는 $8.02\mu\text{m}$ 이었으며, 표준편차는 $0.43\mu\text{m}$ 로서 약 5 %의 오차범위를 나타내어 코팅 두께가 균일함을 확인할 수 있었다. 도 9의 코팅 두께에 대한 그래프에서도 조각당 코팅 두께가 균일함을 확인할 수 있다.
- [0053] 도 10은 히알루론산 하이드로젤층의 코팅 두께를 측정하여 나타낸 것이다.
- [0054] 도 10의 사진을 보면, 공초점 레이저 주사 현미경을 통하여 확인한 결과 붉은색으로 나타나는 약물 탑재층과 초록색으로 코팅된 히알루론산 코팅층을 볼 수 있으며, 붉은색의 약물 탑재층과 초록색의 히알루론산 하이드로젤층이 고르게 코팅되어 있는 것을 확인할 수 있다. 그리고 스텐트 몸체의 옆면을 촬영함으로써 히알루론산 하이드로젤층의 두께를 확인할 수 있었다. 또한 히알루론산 하이드로젤층의 코팅 무게에 따른 코팅 두께를 측정함으로써, 코팅된 무게에 따라 코팅 두께가 일정하게 증가하는 것을 확인할 수 있었고, 무게에 따른 코팅 두께를 예측할 수 있었다.
- [0055] 도 11은 광가교 히알루론산 하이드로젤층의 in vitro 항염증 효과를 유전자의 발현으로 확인한 결과를 나타낸 것이다.
- [0056] 구체적으로 도 11은 RAW 264.7(mouse leukaemic monocyte macrophage cell line)와 lipopolysaccharide(LPS)를 이용하여 in vitro 상에서 항염증 효과를 확인한 결과이다. 염증을 일으키게 되면 RAW264.7과 같은 대식세포(macrophage)는 TNF- α 라는 사이토카인(cytokine)을 생성하게 되며, LPS로써 인위적인 염증작용을 일으키게 되면 도 10에 나타낸 것과 같이 많은 TNF- α 의 mRNA를 생성하게 된다. RAW 264.7을 일반 세포배양 디쉬 상에서 배양하거나, Cobalt Chrome(CoCr) 상에서 배양시에도 TNF- α 의 유전자가 발현하지 않지만, PLGA 상에서 배양 시에는 TNF- α 가 발현된다. 이는 PLGA는 LPS로 인위적으로 염증을 일으킨 샘플보다는 발현 양이 현저히 적긴 하지만 생체 내에서 삽입하였을 경우 염증반응을 일으킬 수 있는 가능성을 in vitro 상에서 보여준다고 할 수 있다. PLGA 위에 히알루론산을 코팅한 샘플에서는 TNF- α 가 현저히 줄어든 것을 확인할 수 있으며, 이는 히알루론산층의 표면 코팅이 염증 반응을 줄여줄 수 있다는 것을 보여주며, PLGA만 코팅한 것에 비해 히알루론산층을 코팅한 것이 생체적합성이 우수하다는 것을 나타낸다.
- [0057] 도 12는 혈액접합성을 보여주는 혈소판 부착 실험의 결과를 나타낸 것이다.
- [0058] Platelet-rich Plasma(PRP)에 필름 형태의 Cobalt Chrome과 PLGA, 히알루론산층을 노출시키고 표면에 부착되어진 혈소판을 SEM을 통하여 확인하였으며, 시간별로 혈소판의 수를 확인하여 그래프로 나타내었다. SEM 사진은 PRP에 1시간 동안 노출시킨 후 각 표면을 촬영한 이미지로, CoCr과 PLGA는 많은 혈소판들이 응집되어 표면에 부착된 것을 확인할 수 있다. 반면, 히알루론산층의 표면에서는 아주 적은 양의 혈소판이 부착되어 있는 것을 확인할 수 있다. 도 12의 그래프를 살펴 보면, 60분 동안 PRP에 노출시켰을 때 CoCr에서는 약 $140 \times 10^3/\text{mm}^2$ 정도의 혈소판이 부착되어 있고, PLGA에서는 약 $129 \times 10^3/\text{mm}^2$ 정도, 히알루론산층에서는 약 $9 \times 10^3/\text{mm}^2$ 정도의 혈소판이

도면

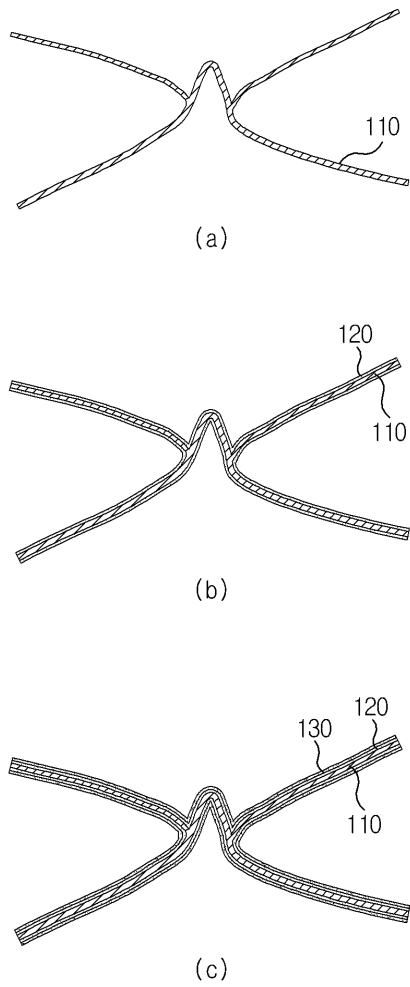
도면1



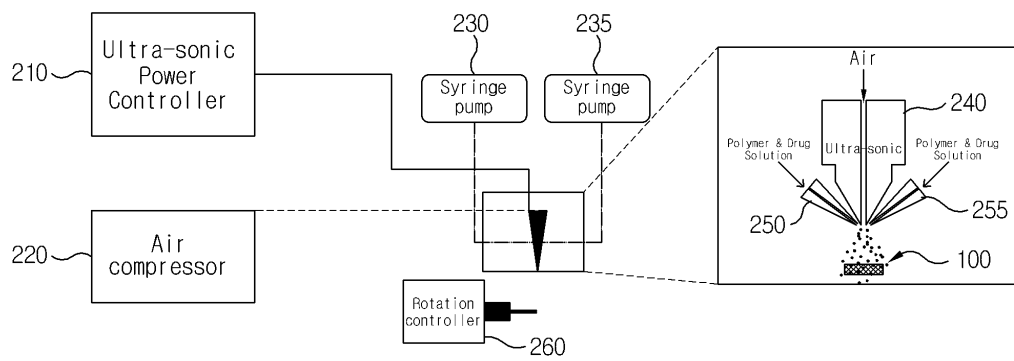
도면2



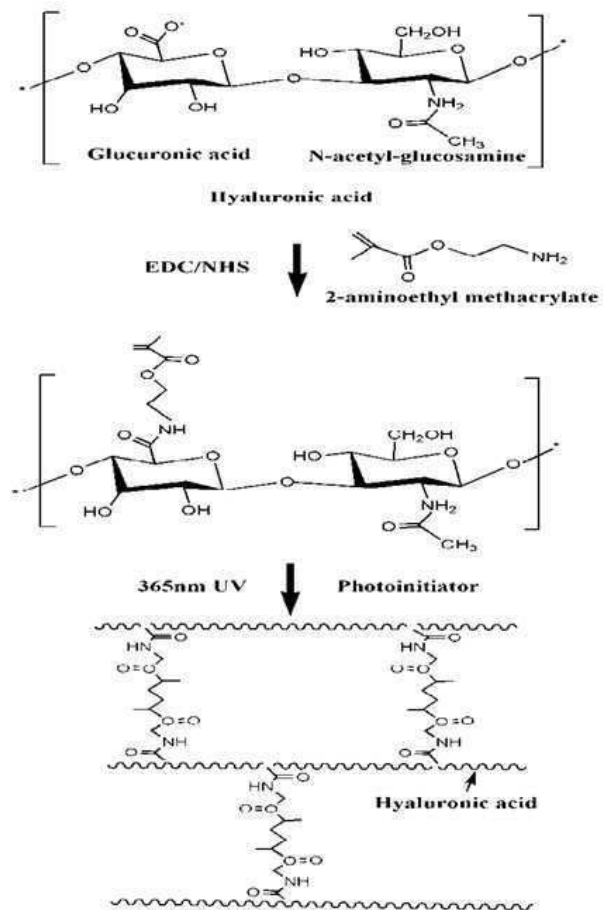
도면3



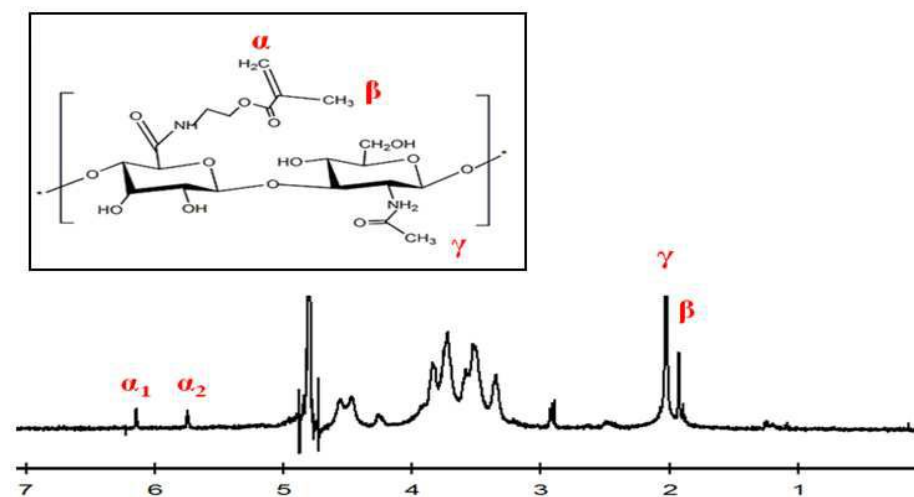
도면4



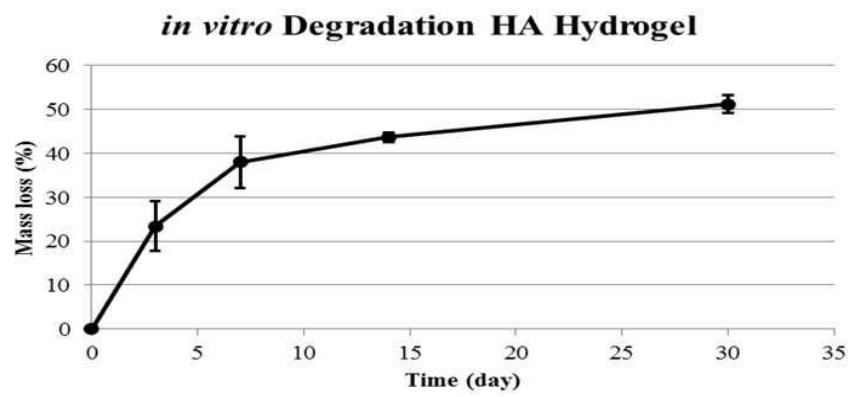
도면5



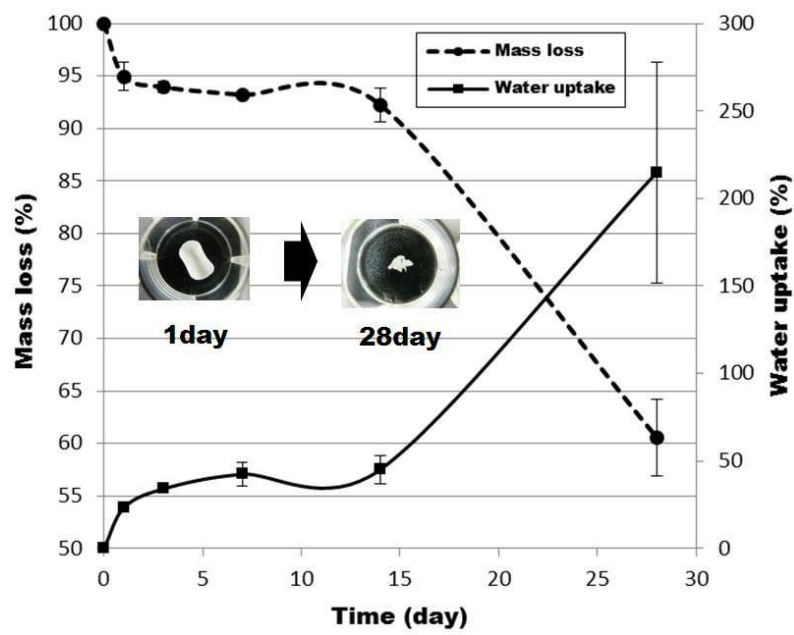
도면6



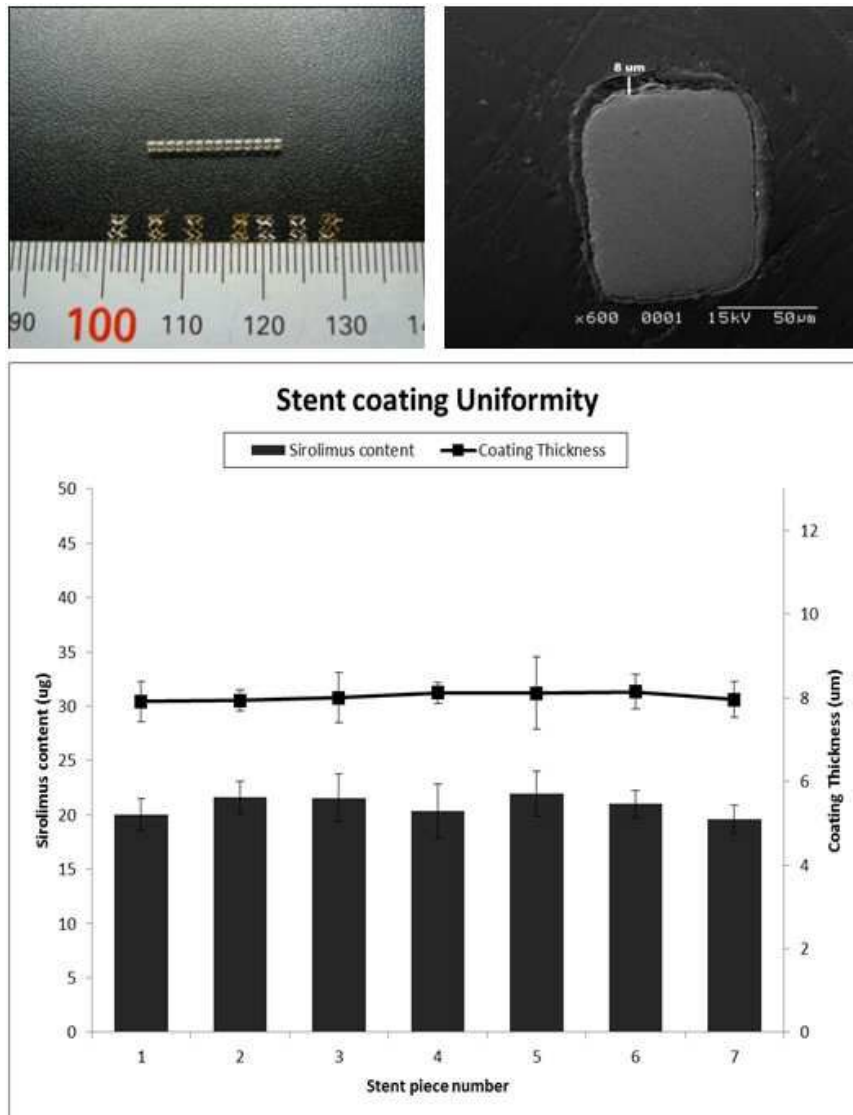
도면7



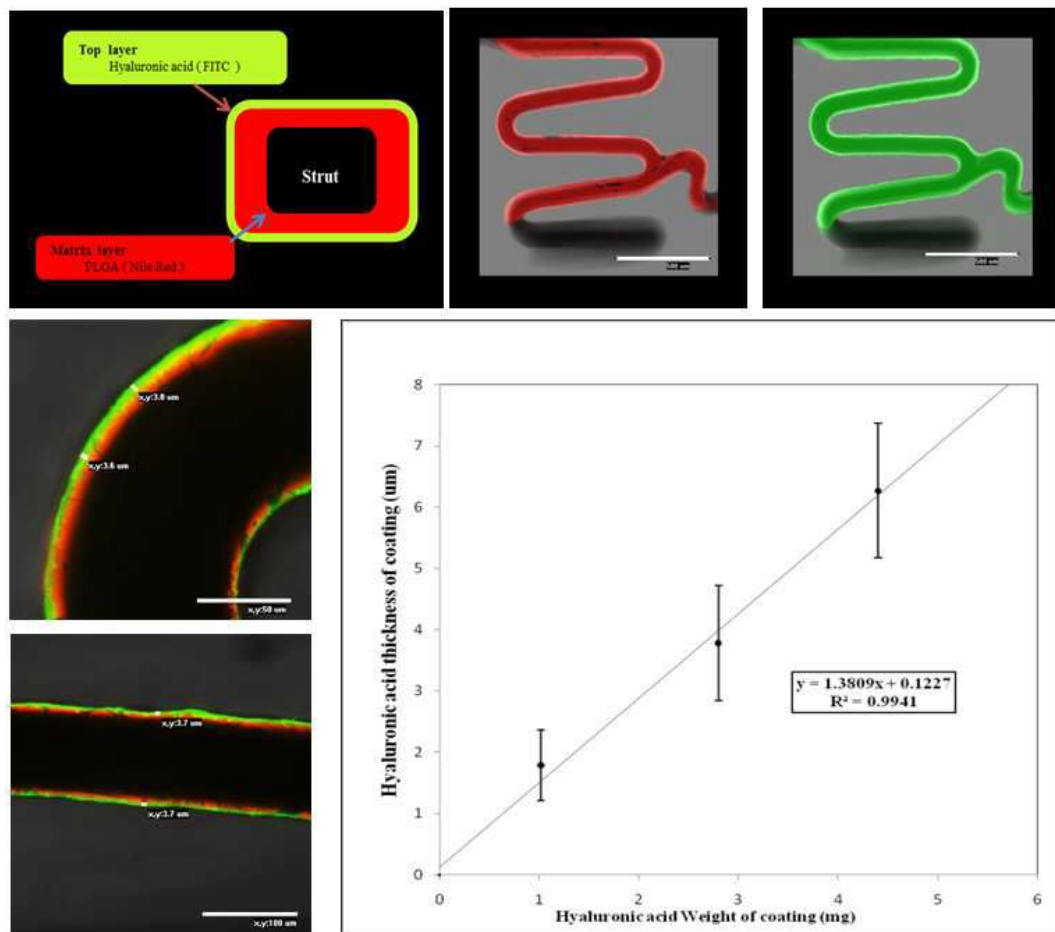
도면8



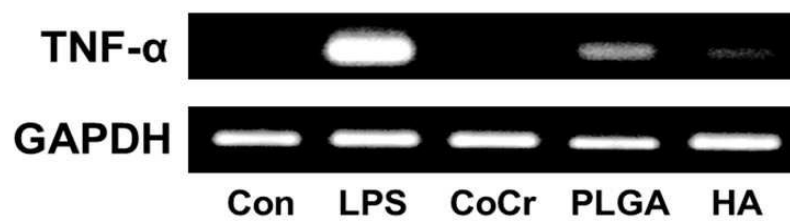
도면9



도면10

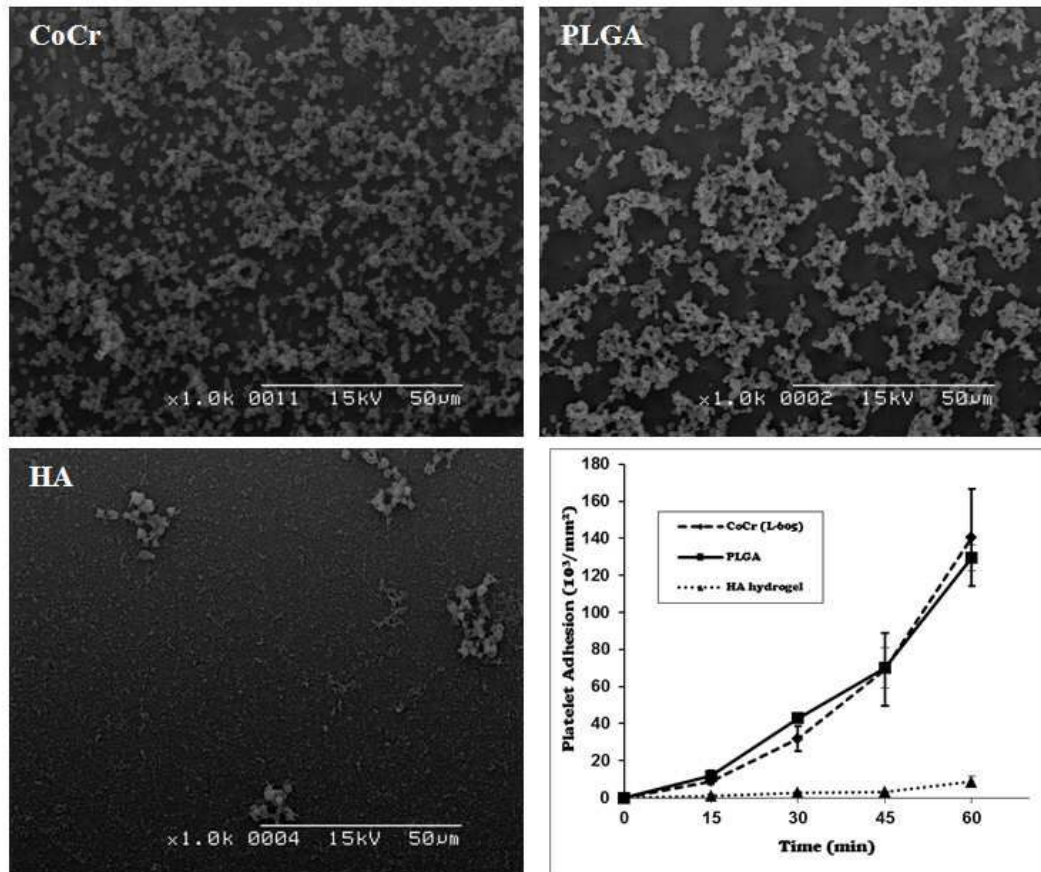


도면11

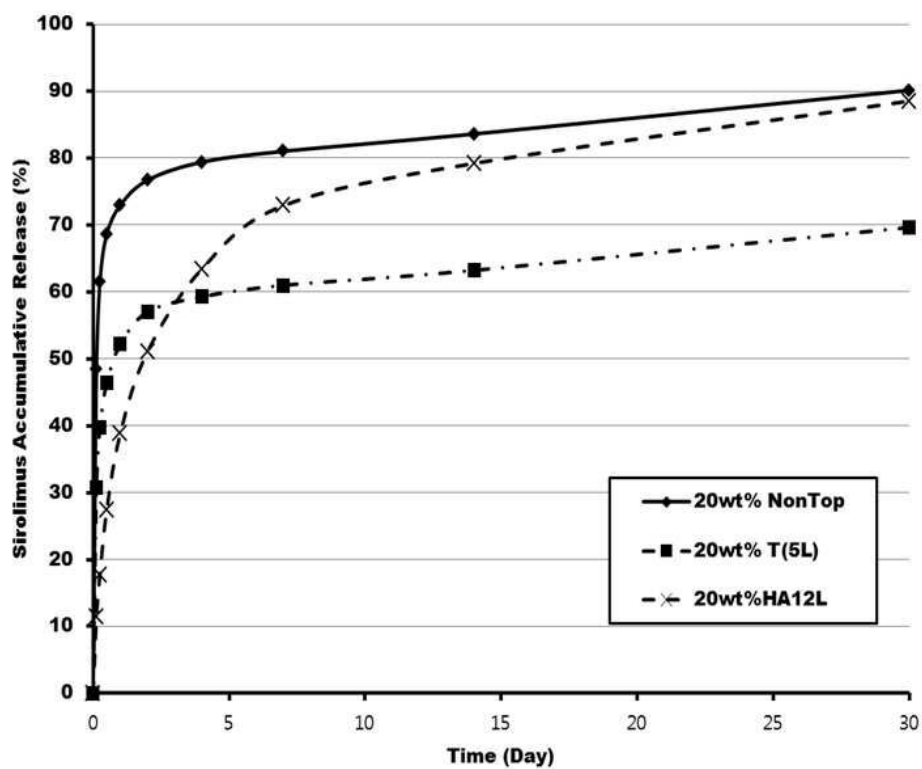


도면12

Blood platelet adhesion(Blood Compatibility)



도면13



도면14

