



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년06월17일
 (11) 등록번호 10-0838545
 (24) 등록일자 2008년06월10일

(51) Int. Cl.
A61L 33/14 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2002-7002856
 (22) 출원일자 2002년03월02일
 심사청구일자 2005년08월31일
 번역문제출일자 2002년03월02일
 (65) 공개번호 10-2002-0059387
 (43) 공개일자 2002년07월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/ES2000/000335
 국제출원일자 2000년09월01일
 (87) 국제공개번호 WO 2001/17578
 국제공개일자 2001년03월15일
 (30) 우선권주장
 P9902013 1999년09월03일 스페인(ES)
 (56) 선행기술조사문헌
 W09741164 A
 US4096252 A
 EP351314 A

(73) 특허권자
팔라우 파르마 에스에이
 스페인 이-08184 팔라우-솔리타 아이 플레가만스
 리에라 데 칼데스 아베뉴 카미 레이알 51-57 폴.
 르드.
 (72) 발명자
가야르도루이즈알베르도
 스페인에-28046마드리드빠세오드라카스떼야나127
로드리구에즈끄레스뽀헤마
 스페인에-28027마드리드비르헨텔사그라리오25
산로만델바리오홀리오
 스페인에-28290라스마따스산로렌조텔에스폴리알38
 (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 29 항

심사관 : 김상우

(54) 트리플루살 또는 HTB 를 수반하는 신규한 생체적합성중합체 시스템

(57) 요약

본 발명은 트리플루살 또는 HTB 를 수반하고, 아크릴계 또는 비닐계 단량체 A 를 중합하여 생성되는, 트리플루살 또는 HTB 를 수반하는 신규한 생체적합성 중합체 시스템에 관한 것으로, 트리플루살 또는 HTB 는 생체 내 가수분해성 공유 결합을 통해 상기 단량체 분자의 나머지 및 선택적으로 제 2 중합화가능 단량체 B 에 연결된다. 상기 신규한 중합체 시스템은 합성 바이오품질의 코팅물로서 유용하다.

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴

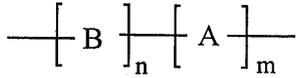
OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I 의 중합체 화합물:

[화학식 I]



(식 중,

A 는 트리플루살 또는 2-히드록시-4-트리플루오로메틸벤조산 (HTB) 을 수반하는 중합가능 아크릴계 또는 비닐계 단량체의 잔기를 나타내며, 여기서 트리플루살 또는 2-히드록시-4-트리플루오로메틸벤조산 (HTB) 은 생체내 가수분해성 공유 결합을 통해 단량체 분자의 나머지에 연결되고;

B 는 제 2 중합가능 단량체의 잔기를 나타내고;

m 및 n 은 m + n 이 항상 1 이고 m 은 항상 0 이 아닌, 중합체 중의 단량체 A 및 B 의 몰 분율을 나타내고;

여기에서 A 및 B 단위는 중합체 중에 무작위로 분포되어 있다).

청구항 2

제 1 항에 있어서, 트리플루살 또는 2-히드록시-4-트리플루오로메틸벤조산 (HTB) 이 연결된 가수분해성 공유 결합이 카르복실산 에스테르 결합인 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, n 이 0 을 나타내는 화합물.

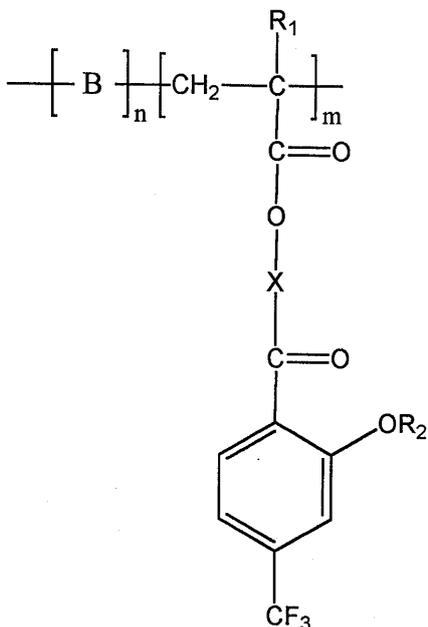
청구항 4

제 1 항에 있어서, n 이 0 이 아닌 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 하기 화학식 Ia 의 화합물:

[화학식 Ia]



(식 중,

R_1 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬을 나타내며;

R_2 는 $-COCH_3$ 또는 수소를 나타내고;

X 는 $-(CH_2CH_2O)_p-$ 를 나타내고;

p 는 1 내지 100 의 정수를 나타내고;

B , m 및 n 은 제 1 항에 기재된 의미를 갖는다).

청구항 6

제 5 항에 있어서, R_1 이 메틸을 나타내고, p 가 1 을 나타내는 화합물.

청구항 7

제 6 항에 있어서, n 이 0 을 나타내는 화합물.

청구항 8

제 6 항에 있어서, n 이 0 이 아닌 화합물.

청구항 9

제 8 항에 있어서, B 가 2-히드록시에틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 메틸 아크릴레이트, N-비닐피롤리돈, 아크릴산, 메타크릴산, 아크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, 비닐 아세테이트 또는 2-아크릴아미도-2-메틸프로판술폰산의 잔기를 나타내는 화합물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, B 가 N,N-디메틸아크릴아미드의 잔기를 나타내는 화합물.

청구항 11

제 9 항에 있어서, B 가 2-아크릴아미도-2-메틸프로판술폰산의 잔기를 나타내는 화합물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 10000 내지 100000 달톤의 평균 분자량을 갖는 화합물.

청구항 13

제 7 항에 있어서, R_2 가 $-COCH_3$ 를 나타내는 화합물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 48000 달톤의 평균 분자량 및 1.8 의 다분산성 지수를 갖는 화합물.

청구항 15

제 10 항에 있어서, R_2 가 $-COCH_3$ 를 나타내는 화합물.

청구항 16

제 11 항에 있어서, R_2 가 $-COCH_3$ 를 나타내는 화합물.

청구항 17

제 15 항에 있어서, 0.2 의 물 분율 m 및 0.8 의 물 분율 n , 33000 달톤의 평균 분자량 및 2.4 의 다분산성 지수를 갖는 화합물.

청구항 18

제 15 항에 있어서, 0.4 의 몰 분율 m 및 0.6 의 몰 분율 n , 34000 달톤의 평균 분자량 및 2.6 의 다분산성 지수를 갖는 화합물.

청구항 19

제 15 항에 있어서, 0.6 의 몰 분율 m 및 0.4 의 몰 분율 n , 35000 달톤의 평균 분자량 및 2.5 의 다분산성 지수를 갖는 화합물.

청구항 20

제 15 항에 있어서, 0.8 의 몰 분율 m 및 0.2 의 몰 분율 n , 38000 달톤의 평균 분자량 및 2.8 의 다분산성 지수를 갖는 화합물.

청구항 21

제 16 항에 있어서, 0.8 의 몰 분율 m 및 0.2 의 몰 분율 n , 43000 달톤의 평균 분자량 및 2.5 의 다분산성 지수를 갖는 화합물.

청구항 22

단량체 A, 또는 단량체 A 및 제 2 단량체 B 를 적합한 용매 중에서 중합 개시제의 존재 하에 라디칼 중합시키는 것을 포함하는, 제 1 항에 따른 화학식 I 의 중합체 화합물의 제조 방법 (여기서, 단량체 A 및 B 의 몰 분율을 각각 m 및 n 으로 나타내고, A, B, m 및 n 은 제 1 항에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다).

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

사용 중에 혈액과 접촉하게 되는, 제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I 의 트리플루살 또는 2-히드록시-4-트리플루오로메틸벤조산 (HTB) 수반 중합체로 코팅된 비생물학적 물질의 표면을 포함하는 장치.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 상기 장치가 혈관 보철, 인공 심장 판막 또는 스텐트인 장치.

청구항 29

제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I 의 트리플루살 또는 2-히드록시-4-트리플루오로메틸벤조산 (HTB) 수반 중합체로 코팅된, 사용 중에 혈액과 접촉하게 되는 비생물학적 물질의 표면을 포함하는 장치의 제조 방법으로서, 상기 장치를 제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I 의 트리플루살 또는 2-히드록시-4-트리플루오로메틸벤조산 (HTB) 수반 중합체로 코팅하는 것을 포함하는 방법.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

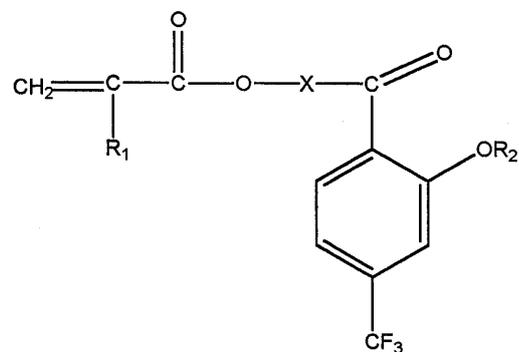
청구항 33

삭제

청구항 34

하기 화학식 II 의 화합물:

[화학식 II]



(식 중,

R₁ 은 수소 또는 C₁₋₄ 알킬을 나타내며;

R₂ 는 -COCH₃ 또는 수소를 나타내고;

X 는 -(CH₂CH₂O)_p- 를 나타내고;

p 는 1 내지 100 의 정수를 나타낸다).

청구항 35

제 34 항에 있어서, R₁ 이 메틸을 나타내고, p 가 1 을 나타내는 화합물.

청구항 36

화합물 2-(메타크릴로일옥시)에틸 2-(아세틸옥시)-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트.

청구항 37

제 28 항에 있어서, 상기 장치가 스텐트인 장치.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 일련의 신규한 생체적합성 중합체 시스템에 관한 것이며, 보다 구체적으로 트리플루살 (triflusal) 또는 HTB 를 수반하는 일련의 신규한 생체적합성 중합체 시스템에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이들의 제조 방법 뿐만 아니라, 이들의 용도, 특히 사용 중에 혈액과 접촉하는 보철 및 기타 장치용 코팅물로서의 용도에 관한 것이다.

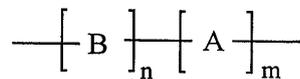
배경 기술

- <2> 심혈관계 수술 분야, 특히 혈관 시스템 복원에 있어서 합성 물질의 사용은 상기 분야에서의 가장 큰 진보 중 하나이다. 사용하는 물질은 유연성, 가수분해 안정성 및 피로 강도와 같은 적합한 생리화학적 특성을 지녀야 할 뿐만 아니라, 뛰어난 혈액 생체적합성 또는 혈액적합성을 나타내는 것이 필수적이다. 보철 장치와 혈류의 접촉은 물질 표면 상에 혈장 단백질의 축적 및 응고 캐스케이드의 활성화를 유도하여, 혈전성 표면을 만들어 낸다.
- <3> 비록 특정 물질들이 큰 직경 (> 6 mm) 혈관 보철의 제조에서 성공적으로 사용되었지만, 엄격한 의미에서 비혈전성으로 간주할 수 있는 어떠한 물질도 찾지 못했다. 따라서, 예를 들어, 최근 10 년 동안 폴리에스테르 (Dacron®), 폴리아미드 (Nylon®) 또는 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE, Teflon®) 섬유와 함께 뜨거나 직물화된 메쉬를 주로 기재로 한 시판 합성 혈관 이식물 뿐만 아니라, 다공성 팽창 PTFE (Goretex®) 를 사용해 왔다. 큰 직경의 혈관을 대체하는데 사용하는 경우 상기 유형의 보철이 비교적 잘 작용하지만, 이들을 작거나 중간 크기 혈관을 대체하는데 사용하는 경우, 혈전 생성으로 인한 단기 또는 중기에서의 실패율은 상당히 높다. 따라서, 상기 종류의 적용을 위해 현재까지 사용되어 온 물질을 여전히 개선할 필요가 있다.
- <4> 화학명이 2-아세틸옥시-4-트리플루오로메틸벤조산인 트리플루살은 혈전색전성 장애 처치용으로 시판되는 혈소판 응집 억제제이다. 두문자어(頭文字語) HTB 로 공지되어 있고 화학명이 2-히드록시-4-트리플루오로메틸벤조산인, 그의 주된 대사물도 또한 현저한 혈소판 응집 억제 활성을 나타낸다. 두 화합물 모두 미국 특허 제 4,096,252 호에 개시되어 있다.
- <5> 본 발명은, 사용 중에 혈액과 접촉하는 보철 및 기타 장치의 표면에 코팅물로서 사용되는 경우 상기 장치의 혈전성 특성을 개선시키는, 트리플루살 또는 HTB 를 수반하는 일련의 신규한 생체적합성 중합체 유도체를 제공한다.

발명의 상세한 설명

- <6> 본 발명은 하기 화학식 I 의 중합체 화합물에 관한 것이다:

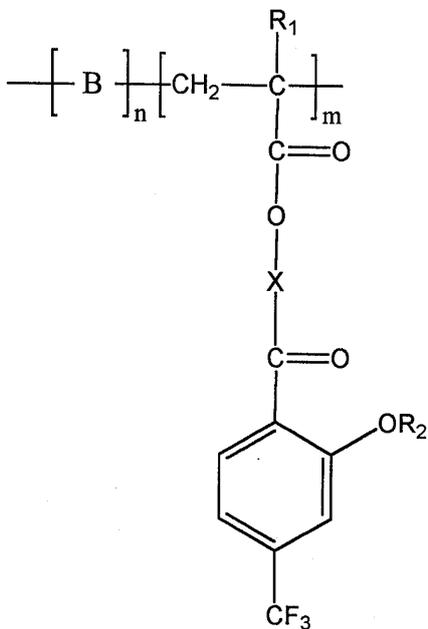
화학식 I



- <7>
- <8> (식 중,
- <9> A 는 트리플루살 또는 HTB 를 수반하는 중합성 아크릴계 또는 비닐계 단량체의 잔기를 나타내며, 여기서 트리플루살 또는 HTB 는 생체내 가수분해성 공유 결합을 통해 단량체 분자의 나머지에 연결되고;
- <10> B 는 제 2 중합성 단량체의 잔기를 나타내고;
- <11> m 및 n 은 중합체 중의 단량체 A 및 B 의 몰 분율을 나타내고 (m + n 이 항상 1 이고 m 이 항상 0 이 아니다);
- <12> 여기에서 A 및 B 단위는 중합체 중에 무작위로 분포되어 있다).
- <13> 본 발명은 또한 적합한 용매 중에서 중합 개시제의 존재 하에, 각각 m 및 n 몰 분율인 단량체 A 및 선택적으로 제 2 단량체 B 의 라디칼 중합을 포함하는, 화학식 I 의 중합체성 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.
- <14> 상기에서 언급된 바와 같이, 본 발명의 중합체 화합물은 사용 중에 혈액과 접촉하는 합성 물질 또는 비생물학적 유래의 물질 (본 명세서를 통해 비생물학적 물질로서 통칭할 것임) 표면용 코팅물로서 유용하다. 본 발명의 중합체가, 중합체 시스템의 나머지에 연결시키는 공유 결합의 가수 분해를 통해 점차 방출되는, 현저한 항응집 활성을 갖는 화합물인 트리플루살 또는 HTB 를 수반한다는 사실로 인해, 상기 비생물학적 물질의 표면 상에 본 발명의 중합체를 적용함으로써, 그 혈전성 특성이 개선된다. 본 발명의 중합체 화합물은 이론적으로 사용 중에 혈액과 접촉하게 될 표면을 갖는 임의의 장치 또는 물품을 코팅하는데, 구체적으로 혈관 보철, 특히 작거나 중간 직경의 혈관 보철 뿐만 아니라, 인공 심장 판막 및 죽상동맥경화 수술에 사용되는 스텐트 또는 혈관 스프링을 코팅하는데 사용할 수 있다.
- <15> 따라서, 본 발명은 또한 화학식 I 의 중합체 화합물의 비생물학적 물질용 코팅물, 특히 혈관 보철, 인공 심장

- <25> (식 중,
- <26> R_1 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬을 나타내며;
- <27> R_2 는 $-COCH_3$ 또는 수소를 나타내고;
- <28> X 는 $-(CH_2CH_2O)_p-$ 를 나타내고;
- <29> p 는 1 내지 100 의 정수를 나타낸다).
- <30> 화학식 II 의 화합물 중, R_1 이 메틸을 나타내고 p 가 1 을 나타내는 화합물들이 특히 바람직하다.
- <31> 화학식 I 의 중합체 제조에 유용한, 트리플루살 또는 HTB 를 수반하는 상기 단량체는 신규하며, 본 발명의 또다른 요지를 형성한다.
- <32> B 에 관해서는, 이것은 제 2 중합가능 단량체의 잔기를 나타내며, 따라서 B 가 화학식 I 의 중합체 화합물에 존재하는 경우 (즉, n 이 0 이 아닌 경우) 생성 화합물이 공중합체인 반면, B 가 부재하는 경우 (즉, n 이 0 인 경우) 생성 화합물은 동중합체이다. B 에 대해 가능한 의미의 예에는, 다른 것들 중에서도, 2-히드록시에틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 메틸 아크릴레이트, N-비닐피롤리돈, 아크릴산, 메타크릴산, 아크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, 비닐 아세테이트 및 2-아실아미도-2-메틸프로판술폰산이 포함된다. 나아가, 단량체 B 는 또한 트리플루살 또는 HTB 를 수반하는 또다른 중합가능 단량체일 수 있다.
- <33> 본 발명에 상기 언급된 모든 화합물이 포함되지만, 본 발명의 화합물의 바람직한 기는 트리플루살 또는 HTB 가 연결되는 가수분해성 공유 결합이 카르복실산 에스테르 결합인 화학식 I 의 중합체 화합물들이다.
- <34> 또다른 바람직한 화합물 기는 n 이 0 을 나타내는 화학식 I 의 화합물들이다.
- <35> 또다른 바람직한 화합물 기는 n 이 0 이 아닌 화학식 I 의 화합물들이다.
- <36> 화학식 I 의 화합물의 보다 바람직한 기는 하기 화학식 Ia 에 해당하는 중합체 화합물들이다:

화학식 Ia



- <37>
- <38> (식 중,
- <39> R_1 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬을 나타내며;
- <40> R_2 는 $-COCH_3$ 또는 수소를 나타내고;
- <41> X 는 $-(CH_2CH_2O)_p-$ 를 나타내고;

- <42> p 는 1 내지 100 의 정수를 나타내고;
- <43> B, m 및 n 은 상기 기재된 의미를 갖는다).
- <44> 본 발명의 화합물의 보다 더 바람직한 기는 R₁ 이 메틸을 나타내고 p 가 1 을 나타내는 화학식 Ia 의 화합물들이다.
- <45> 특히 바람직한 화합물 기는 R₁ 이 메틸을 나타내고; p 가 1 을 나타내고, n 이 0 을 나타내는 화학식 Ia 의 화합물들이다.
- <46> 또다른 특히 바람직한 화합물 기는 R₁ 이 메틸을 나타내고; p 가 1 을 나타내고, n 이 0 이 아닌 화학식 Ia 의 화합물들이다. 상기 군의 화합물 중에서, B 가 2-히드록시에틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 메틸 아크릴레이트, N-비닐피롤리돈, 아크릴산, 메타크릴산, 아크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, 비닐 아세테이트 및 2-아실아미도-2-메틸프로판술폰산의 잔기를 나타내는 화합물들이 바람직하며, B 가 N,N-디메틸아크릴아미드 또는 2-아크릴아미도-2-메틸프로판술폰산의 잔기를 나타내는 화합물들이 보다 더 바람직하다.
- <47> 본 발명의 중합체 화합물의 분자량은 넓은 범위 내에서 다양할 수 있으며, 10000 내지 100000 달톤의 평균 분자량을 갖는 화학식 I 의 중합체 화합물들이 비생물학적 물질의 코팅물로 사용하기에 바람직하다.
- <48> 화학식 I 의 중합체 화합물은 임의의 공지된 라디칼 중합 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 중합 개시제의 존재 하에 적합한 용매 중에서, 목적하는 단량체 또는 단량체들의 용액 중에서 중합하여 제조할 수 있다. 상기 중합은 산소의 부재 하에서 수행되어야 한다.
- <49> 개시제로서, 상기 목적을 위해 문헌에 기재된 임의 화합물, 예를 들어 벤조일 퍼옥시드, 라우로일 퍼옥시드, 쿠멘 퍼옥시드, 부틸 퍼벤조에이트, 2,2'-아조비스이소부티로니트릴 (AIBN) 또는 2,2'-아조비스이소펜탄산을 사용할 수 있으며, 이들 중 벤조일 퍼옥시드 및 2,2'-아조비스이소부티로니트릴이 바람직하다. 사용하는 개시제의 양은 수득코자 목적하는 분자량에 의존할 수 있고, 당업자에 의해 용이하게 결정될 것이다.
- <50> 중합을 수행하기 위해 사용하는 용매는 사용하는 단량체의 성질에 따라 다양할 수 있다; 당업자는 각 경우에 가장 적절한 용매를 용이하게 결정할 수 있을 것이다. 아무튼, 적합한 용매의 예로서, 디옥산, 디메틸포름아미드, 이소프로판올, 디옥산/물 혼합물, 클로로포름, 디메틸술폰, 아세톤, 아세톤/디옥산 혼합물 및 아세톤/물 혼합물을 언급할 수 있고, 이들 중, 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매, 또는 디옥산, 또는 디옥산이 풍부한 디옥산/물 혼합물과 같은 용매화 용매가 바람직하다.
- <51> 반응 온도는 사용하는 개시제에 의존할 것이며, 또한 당업자에 공지된 바와 같이 생성 중합체 시스템의 분자량의 결정 요인이 될 것이다; 일반적으로, 50 내지 70°C 의 온도가 적절할 것이다.
- <52> 라디칼 중합 반응의 성질 및 이들이 첨가 연쇄 반응이라는 사실 때문에, 요구되는 중합 시간은 길지 않다; 비록 일부 경우 더 긴 중합 시간이 필요할 수 있지만, 일반적으로 6 내지 24 시간의 중합 시간이 단량체로부터 중합성 시스템으로의 높은 전환을 일으키기에 충분하다는 것을 발견하였다.
- <53> 화학식 I 의 중합체를 최종적으로 통상적 방법, 예를 들어 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 헥산, 헵탄 또는 디에틸 에테르와 같은 적합한 용매 중에서의 침전에 의해 단리한다. 일반적으로, 높은 침전을 보장하기 위해서는, 높은 침전물/용액 비, 즉 용액 부피에 대해 10 배 이상의 침전물 부피를 이용하는 것이 바람직하다.
- <54> 트리플루살 또는 HTB 를 수반하는 아크릴계 또는 비닐계 단량체는 일반적으로, 적합한 아크릴계 또는 비닐계 유도체 및 트리플루살 또는 HTB, 또는 이들의 반응성 유도체 간의 공유 결합을, 상기 유형 공유 결합의 제조에 대해 문헌에 기재된 바와 유사한 절차를 따라 형성시켜 제조할 수 있다.
- <55> 트리플루살 또는 HTB 제조 방법은 상기 언급된 미국 특허 (US 제 4,096,252 호) 에 기재되어 있다.
- <56> 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 중합체 화합물을 보철, 스텐트 등과 같은 비생물학적 물질의 코팅물로서, 상기 물질의 혈전성 특성을 개선시키면서 사용할 수 있다. 상기 코팅물은 일반적으로, 디메틸포름아미드, 에탄올, 물/에탄올 혼합물 또는 디옥산/에탄올 혼합물과 같이 적합한 용매 중 목적인 중합체의, 예를 들어 1-2% w/v 희석 용액 중에 코팅할 표면을 침액시켜 제조할 수 있다.

실시예

- <68> 본원에서 하기 실시예는 본 발명의 화합물의 제조 및 용도를 예시하기 위해 포함된다. 어떠한 경우에도, 이들

이 본 발명의 범위를 어느 방식으로든 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.

<69> 하기 실시예에서는, 각 경우에 언급된 특정 조건에서 ¹H 및/또는 ¹³C 핵자기 공명 (NMR) 분광측정으로 중합체들을 분석하였다.

<70> 공중합체 중 물 분율 m 및 n 을 ¹H-NMR 로 측정하였다. 기술의 실험적 오차로 인해, 상기 물 분율 값이 5% 까지 다양할 수 있다.

<71> 평균 분자량은 이소크라틱 (isocratic) 펌프 LC 250 및 굴절지수 검출기 시리즈 200 이 장착된 Perkin Elmer 장비를 이용한 겔 투과 크로마토그래피 (GPC) 로 측정하였다. 데이터는 PL-DCU (Polymer Laboratories) 로 얻었다. 노미날 구멍 (nominal pore) 크기가 500, 10⁴ 및 10⁵ Å 인 3 개의 폴리스티렌-디비닐벤젠 μL-겔 칼럼 세트 (Polymer Laboratories) 를 이용하여 표본을 용출하였다.

<72> **실시예 1: 2-(메타크릴로일옥시)에틸 2-아세틸옥시-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (THEMA) 의 제조**

<73> 상기 화합물의 제조를 도 1 의 모식도에 나타낸다.

<74> a) 2-아세틸옥시-4-(트리플루오로메틸)벤조산 클로라이드

<75> 둥근 바닥 플라스크에서 트리플루오살 0.1 mol 을 SOCl₂ 70 mL 과 반응시키고, 플라스크를 냉각제에 연결하여 반응물을 자기 교반 하에 4 시간 동안 환류 가열하였다. 이어서, 과량의 미반응 SOCl₂ 를 일차로 대기압에서, 이어서 감압 하에 증류 제거하였다. 그 다음, 목적하는 산 클로라이드를 감압 하에 증류로 단리하였다. 반응 수율은 64% 였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, 20°C); δ: 8.1 (d, 1H, arom), 7.7 (d, 1H, arom), 7.6 (s, 1H, arom), 2.3 (s, 3H, CH₃COO-).

<76> b) 2-(메타크릴옥시)에틸 2-아세틸옥시-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (THEMA)

<78> 플라스크 중에서, 용매 디에틸에테르 100 mL 중 Et₃N 5.21 mL (0.025 mol) 및 2-히드록시에틸 메타크릴레이트 (HEMA) 0.025 mol 을 혼합하였다. 상기 혼합물에, 디에틸 에테르 중에 용해된, 단계 a) 에서 수득한 산 클로라이드 0.025 mol 을 질소 환류 하 실온에서 적가하였다. 일단 산 클로라이드 첨가가 완료되면, 반응물을 교반 하에 24 시간 동안 유지하였다. 침전 트리에틸아민 히드로클로라이드를 여과 제거하였다. 먼저 몇 방울의 진한 HCl 을 포함하는 물로, 이어서 물로 여러 번 여과액을 세척하였다. 수성상을 버리고, 유기상을 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 마지막으로, 일정 중량이 될 때까지 진공 하에서 에테르를 제거하였다. 반응의 수율은 52% 였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, 20°C); δ: 8.1 (d, 1H, arom), 7.8 (d, 1H, arom), 7.7 (s, 1H, arom), 6.1 and 5.7 (d, m, CH₂=C<), 4.6 and 4.4 (t,t, -CH₂-CH₂-), 2.3 (s, 3H, CH₃COO-), 1.9 (s, 3H, CH₃-C=).

<80> **실시예 2: 폴리[2-(메타크릴로일옥시)에틸 2-아세틸옥시-4-(트리플루오로메틸)벤조에이트] (폴리[THEMA]) 의 제조**

<81> 실시예 1 에서 수득되는 트리플루오살을 수반하는 단량체 (THEMA) 를 중합하여, 상기 화합물을 제조하였다. 상기 화합물의 화학 구조 및 그 합성을 도 2 의 모식도에 나타낸다.

<82> 파이렉스 유리 앰플 중에서, THEMA (실시예 1 에서 수득) 5 g 을 (4:1) 정제 디옥산/아세톤 혼합물 28 mL 중에 용해시켜, 용액의 농도가 0.5 M 이 되었다. 이어서, 벤조일 퍼옥시드 (1.5 × 10⁻² M) 를 개시제로서 첨가하였다; 상기 기재된 용액을 위해, 100.8 mg 을 사용하였다. 그 다음, 질소를 2 회 버블링시켜 (30 분 동안) 산소를 용액으로부터 제거하였다.

<83> 밀봉된 앰플을 60°C 의 온도조절 조 (bath) 안에서 24 시간 동안 침액시켰다. 중합 후, 중합체를 과량의 에탄올에 부어 침전시켰다; 중합체 5 g 을 침전시키기 위해, 에탄올 500 mL 을 사용하여, 여기에 중합체 용액을 적가하였다. 상기 공정을 빙조 중에서 수행하였다. 용액을 교반 하에서 4 시간 동안 유지한 후, 진공 하에 여과

하였다. 이렇게 수득한 침전을 에탄올로 여러 번 세척하여 다시 여과한 후, 일정한 중량이 될 때까지 고진공 건조 오븐 중에서 건조하였다. 반응의 수율은 90% 였다.

<84> 겔 투과 크로마토그래피 (GPC) 로 측정된 상기 분자량의 평균 분자량은 48000 달톤이었고, 다분산성 지수 M_w/M_n 는 1.8 이었다.

<85> 상기 실시예에서 수득된 중합체 화합물의 ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 45°C) 및 ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6 , 45°C) NMR 스펙트럼들을 도 3 (A 및 B) 에 나타낸다.

<86> **실시예 3: 다양한 m/n 물 분율을 갖는 THEMA 및 N,N-디메틸아크릴아미드 (DMA) 공중합체 (폴리[THEMA-co-DMA]) 의 제조**

<87> 상기 공중합체의 화학 구조 및 이들의 합성을 도 4 의 모식도에 나타낸다.

<88> 대표적인 THEMA-DMA 공중합체의 제조를 하기와 같이 수행한다:

<89> THEMA (실시예 1 에서 수득) 1 g 및 DMA 1 g 을 정제 디옥산 25.75 mL 중에 용해시켜, 용액의 최종 농도가 0.5 M 이 되었다. 이어서, 1.5×10^{-2} M 농도의 벤조일 퍼옥시드 46.75 mg 을 첨가하고, 질소를 30 분 동안 2 회 버블링시켜 산소를 용액으로부터 제거하였다.

<90> 밀봉된 앰플을 60°C 의 온도조절 조 안에서 24 시간 동안 침액시켰다. 이어서, 생성 용액을 디에틸 에테르 1 L 중에 적가하여, 중합체를 침전시켰다. 용액을 교반 하에서 4 시간 동안 유지한 후, 디에틸 에테르를 경사분리로 제거하고, 일정한 중량이 될 때까지 침전물을 진공 하에 건조하였다. 반응의 수율은 80% 였다.

<91> ^1H -NMR 분석에서, 상기 공중합체 (이후, 중합체 3A 로 표시) 에는 0.18/0.82 의 m/n 물 분율을 갖는 THEMA 52 wt% 가 포함되어 있음을 나타냈다. GPC 측정에서는, 평균 분자량이 33000 달톤이고 다분산성 지수가 2.4 임이 나타났다.

<92> 중합체 3A 의 ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 40°C) 및 ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 45°C) NMR 스펙트럼들을 도 5 (A 및 B) 에 나타낸다.

<93> THEMA 및 N,N-디메틸아크릴아미드 (DMA) 에서 유래된 기타 공중합체 (폴리[THEMA-co-DMA]) 의 제조: 두 가지 단량체 (THEMA 및 DMA) 의 분율을 하기에 언급된 바와 같이 변화시킨 것을 제외하고, 중합체 3A 의 제조에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, 하기 공중합체들을 수득하였다:

<94> 1) 공급 단량체 중 DMA 물 분율이 0.20 인 폴리[THEMA-co-DMA] (중합체 3B):

<95> DMA 0.13 g 및 THEMA 1.87 g 을 정제 디옥산 (0.5M) 13 mL 중에 용해시켰다. 이어서, 1.5×10^{-2} M 농도의 벤조일 퍼옥시드 47.2 mg 을 첨가하였다. 중합 및 단리를 위한 실험 조건은 중합체 3A 에 대해 상기 언급된 바와 동일하다.

<96> 중합 수율 (전환된 중량 퍼센트): 85%

<97> 물 분율 m/n = 0.79/0.21

<98> 분자량 M_n = 38000 달톤

<99> 다분산성 지수 M_w/M_n = 2.8

<100> ^1H -NMR 스펙트럼 (200 MHz, CDCl_3 , 40°C): 도 6 에 나타냄.

<101> 2) 공급 단량체 중 DMA 물 분율이 0.40 인 폴리[THEMA-co-DMA] (중합체 3C):

<102> DMA 0.31 g 및 THEMA 1.69 g 을 정제 디옥산 (0.5M) 15.65 mL 중에 용해시켰다. 이어서, 1.5×10^{-2} M 농도의 벤조일 퍼옥시드 56.81 mg 을 첨가하였다. 중합 및 단리를 위한 실험 조건은 중합체 3A 에 대해 상기 언급된 바와 동일하다.

<103> 중합 수율 (전환된 중량 퍼센트): 91.5%

- <104> 물 분율 $m/n = 0.61/0.39$
- <105> 분자량 $M_n = 35000$ 달톤
- <106> 다분산성 지수 $M_w/M_n = 2.5$
- <107> $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (200 MHz, CDCl_3 , 40°C): 도 7 에 나타냄.
- <108> 3) 공급 단량체 중 DMA 물 분율이 0.60 인 폴리[THEMA-co-DMA] (중합체 3D):
- <109> DMA 0.58 g 및 THEMA 1.42 g 을 정제 디옥산 (0.5M) 19.7 mL 중에 용해시켰다. 이어서, 1.5×10^{-2} M 농도의 벤조일 퍼옥시드 95.98 mg 을 첨가하였다. 중합 및 단리를 위한 실험 조건은 중합체 3A 에 대해 상기 언급된 바와 동일하다.
- <110> 중합 수율 (전환된 중량 퍼센트): 89%
- <111> 물 분율 $m/n = 0.42/0.58$
- <112> 분자량 $M_n = 34000$ 달톤
- <113> 다분산성 지수 $M_w/M_n = 2.6$
- <114> $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (200 MHz, CDCl_3 , 40°C): 도 8 에 나타냄.
- <115> **실시예 4: THEMA 및 2-아크릴아미도-2-메틸프로판술폰산 (AMPS) (폴리[THEMA-co-AMPS]) 의 제조**
- <116> 상기 공중합체의 화학 구조 및 그 제조를 도 9 의 모식도에 나타낸다.
- <117> 상기 중합체를 제조하기 위해, THEMA (실시예 1 에서 수득) 1 g 및 AMPS 0.144 g 을 파이렉스 유리 앰플 중에서 (9:1) 정제 디옥산/물 12 mL 중에 용해시켜, 용액의 농도가 0.25 M 이 되었다. 중합 개시제로서, 1.5×10^{-2} M 농도의 2,2-아조비스이소부티로니트릴 (AIBN) 을 사용하며, 이 경우 59.1 mg 을 사용하였다. 이어서, N_2 를 30 분 동안 2 회 용액을 통해 버블링시켜, 시스템으로부터 산소를 제거하였다.
- <118> 밀봉된 플라스크를 50°C 의 온도조절 조 안에서 24 시간 동안 침액시켰다. 이어서, 회전 증발기를 이용하여 용매를 부분 제거한 후, 디에틸 에테르 100 mL 으로 중합체를 침전시켰다. 용액을 교반 하에서 1 시간 동안 유지한 후, 회전 증발기를 이용하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 증류수 10 mL 중에 용해시킨 후 동결 건조하였다. 방법의 수율은 100% 였다.
- <119> 중합체를 정제하기 위해, 수득한 공중합체 500 mg 을 클로로포름 10 mL 중에 용해시키고, 상기 용액을 4 시간 동안 교반 하에 디에틸 에테르 100 mL 에 적가하여 공중합체를 침전시켰다. 이어서 중합체를 진공 하에 여과 단리하고, 일정한 중량이 될 때까지 건조하였다.
- <120> $^1\text{H-NMR}$ 분석에서는, 공중합체가 THEMA 0.77 및 AMPS 0.23 의 m/n 물 분율을 갖는 것으로 나타났다.
- <121> GPC 로 측정된 상기 중합체의 평균 분자량은 43000 달톤이고, 다분산성 지수는 2.5 였다.
- <122> 상기 실시예에 기재된 공중합체의 ^1H (200 MHz, DMSO-d_6 , 40°C) 및 ^{13}C (300 MHz, DMSO-d_6 , 40°C) NMR 스펙트럼 들을 도 10 (A 및 B) 에 나타낸다.
- <123> **실시예 5: 래트 혈장 중에서, 화학식 I 의 중합체 중에 포함된 항응집 화합물의 방출 연구**
- <124> 본 발명의 중합체로부터의 항응집제의 방출은, 목적하는 중합체 용액이 첨가된 래트 혈장을 37°C 에서 계속 교반하면서 인큐베이션한 후, HPLC 로 상이한 시점에서의 약물 방출을 측정하는 것을 포함하는 시험관 내 실험을 이용하여 평가할 수 있다. 병행하여, 방법의 1 차성 (linearity) 및 정확도를 확인하기 위해, 약물의 스톱 용액을 이용하여 동일한 실험을 수행하였다.
- <125> a) 혈장 제조
- <126> 심장 천자로 래트 혈장을 수득하였다. 디에틸 에테르로 미리 포화시킨 챔버 내에 동물을 놓고; 동물이 마취되

면, 배위 (ventral position) 로 놓고 테이블에 묶어, 늑간 공간을 통해 심장 천자를 수행하였다. 항응고제로서 3.2% 시트르산나트륨 20% 를 포함하는 폴리프로필렌 튜브로 혈액을 옮기고, 튜브를 막아 수동으로 균일화시켰다. 혈액을 2000 g 에서 원심분리하여 혈장을 수득하였다.

<127> b) 용액 제조

<128> 본 실험을 위해, 실시예 3 에서 수득한 중합체 3A 를 사용하였다. 상기 중합체는 트리플루살을 수반한다. 상기 경우, 수성 매질 중 트리플루살의 널리 공지된 가수분해로 인해, 그 대사산물인 HTB 가 얻어져, HPLC 로 HTB 방출을 확인하였다.

<129> 분말화 중합체를 메탄올 중에 용해시키고, 1.4 mM 의 총 HTB 농도에 대등한 0.96 mg/mL 농도의 용액을 제조하였다. 병행하여, HTB 스톱 용액을 이용하여 동일한 실험을 수행하여, 적합한 보정 곡선을 얻었다. 사용한 HTB 농도는 1.25 mM, 1.5 mM, 6.2 mM 및 9.3 mM 이었다.

<130> c) 방출 실험

<131> 단계 a) 에 기재된 바와 같이 제조된 래트 혈장을 폴리프로필렌 튜브에 배분되는 0.2 mL 부피로 나누었다. 각 튜브에, 중합체 용액 10 μ l 를 첨가하였다. 튜브를, 계속 교반되는 37°C 조에 침윤시켰다. 하기 조건을 사용하여, 상이한 시점에서 분취량 (aliquot) 을 수합하여 HPLC 로 분석하였다:

<132> - 3.9 \times 300 mm 의 Waters μ Boundapak C-18 칼럼;

<133> - Perkin Elmer LC-250 펌프;

<134> - UV/Vis 검출기 Perkin-Elmer LC-95; λ = 305 nm.

<135> - Waters 770 Data Module 통합기 (integrator)

<136> - 이동상: 미세여과 및 탈기된, Pic A-메탄올 60:40 의 수용액.

<137> HPLC 분석 전에, 1:5 의 메탄올로 혈장 단백질을 침전시킨 후, 15000 rpm 에서 10 분 동안 원심분리하여 표본을 제조하였다. 상청액을 동일 부피의 이동상과 혼합하여 미세여과하고, 크로마토그래프로 주사하였다.

<138> d) 결과

<139> 상기 시험에서 수득된 결과를, 중합체 3A 로부터 HTB 의 시간 의존적 방출이 관찰되는 도 11 에 나타낸다.

<140> **실시예 6: 화학식 I 의 중합체를 이용한 코팅물의 제조에**

<141> 시판되는 Goretex[®] 혈관 이식물을 실시예 2 의 중합체의 1:1 디옥산/에탄올 용액 (2 wt%) 중에 30 분 동안 침윤시켰다. 젖은 보철물 부분이 일정한 중량이 될 때까지, 조절되는 질소 대기 하의 실온에서 건조하였다. 본래의 미코팅 보철에 대한 코팅 보철의 중량 증가를 측정하여, 코팅물의 두께 및 양을 측정하였다. 약 3 - 5 μ m 의 두께를 갖는 균일한 코팅물이 수득되었다.

<142> 이어서, 체외 순환 (circuit) 에서 코팅된 Goretex 보철을 시험하였고, 중량분석 및 주사 전자 현미경 (SEM) 에서, 5 일 동안 혈액 흐름 조건 하에서도 코팅물이 안정한 것으로 나타났다.

<143> 실시예 3 에서 수득된 중합체 3A 를 이용하여, 유사한 결과를 얻었다.

<144> **실시예 7: 본 발명의 중합체로 코팅된 비생물학적 물질의 혈전성 특성 평가**

<145> 비생물학적 물질의 혈전성 특성에 대한 본 발명의 중합체의 코팅물로서의 적용 효과는, 본 발명의 중합체로 코팅된 물질 상의 혈소판 응집을 미코팅된 물질에서 관찰되는 응집과 대조하여 시험관 내에서 측정함으로써 평가할 수 있다; 혈소판 응집은 물질 상에 보유되는 혈소판 양의 측정 또는 주사 전자 현미경 (SEM) 으로 모니터링할 수 있다.

<146> a) 방법

<147> 본 연구를 위해, 양의 동맥 혈액으로부터 혈소판 풍부 혈장 (PRP) 을 사용하였다. 혈액 40 mL 을 1500 rpm 에서 10 분 동안 원심분리하여 PRP 를 단리하였다. 상기 시점 이후 상청액을 버리고, 혈액 계수기 Serono-3000 으로 혈소판 함량을 측정하였다. 본 실험에 사용된 비생물학적 물질은 내부 직경 4 mm 의 Goretex[®] 혈관 이식물이었다. 중합체로 코팅된 보철군 및 대조군 (미코팅된 보철) 을 사용하였다.

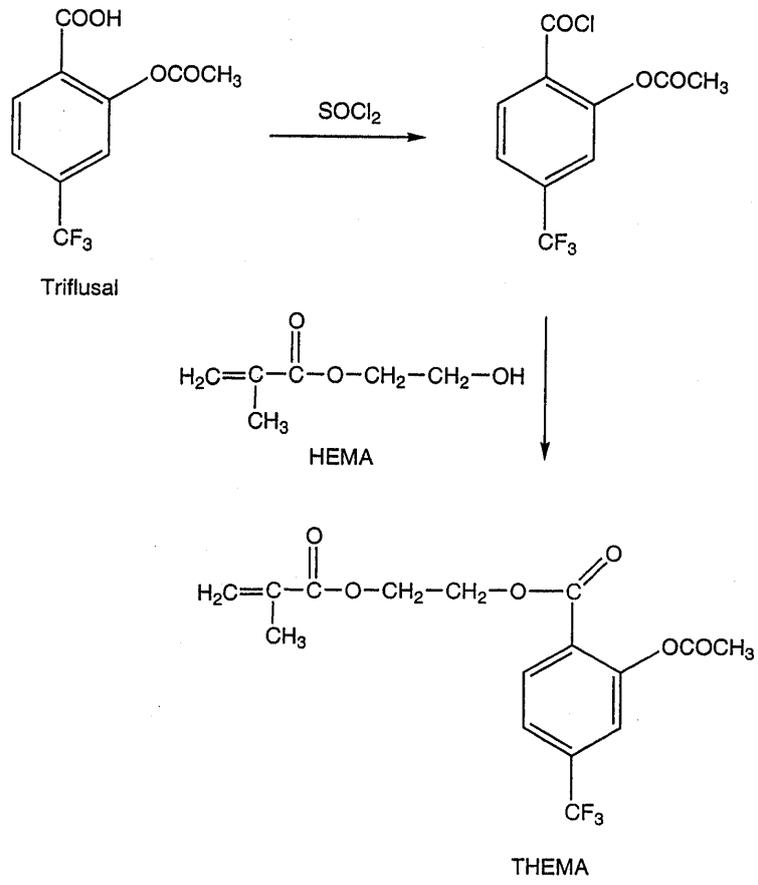
- <148> 보철을 시딩 (seeding) 챔버 상에 올려놓고, PRP 100 μ l 를 첨가하였다. 챔버를 상이한 시기 동안, 37°C 인큐베이터 (5% CO₂) 에서 인큐베이션하였다. 실험 시간 후, 보철을 MEM (Minimal Essential Medium) 으로 3 회 세척하여, 비보유된 혈소판을 제거하고, 각 실험 시간에서 회수되는 혈소판 수를 계수하여, 대조군과 대조되는 보철에 보유된 혈소판 수를 간접 측정하였다.
- <149> 그 다음, 표본을 글루타르알데히드로 고정시키고, 완충 용액 (pH 7.4) 으로 세척하여, 등급이 매겨진 일련의 아세톤으로 탈수시키고, 주사 전자 현미경 Zeiss 950 DSM 을 이용하여 SEM 으로 검사하기 위해 금/팔라듐으로 금속화시켰다.
- <150> b) 결과
- <151> 상기 분석을 이용하여, 실시예 6 에 개시된 방법에 따라 실시예 2 에서 수득된 중합체의 박막으로 코팅된 Goretex[®] 보철은 미코팅 보철과 대조적으로 혈소판 보유가 감소되었음이 관찰되었다. 또한 SEM 분석에서, 코팅된 보철의 경우 혈소판이 더 적게 응집된 데 반해, 미코팅된 보철 (대조군) 에서는 Goretex[®] 표면의 다공성 구조에 강력히 부착한 응집 혈소판들의 응고 영역이 나타났다.
- <152> 상기 결과는, 사용 중에 혈액과 접촉하는 비생물학적 물질의 혈전성 특성을 개선시키는데 있어서의, 본 발명의 중합체의 유용성을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

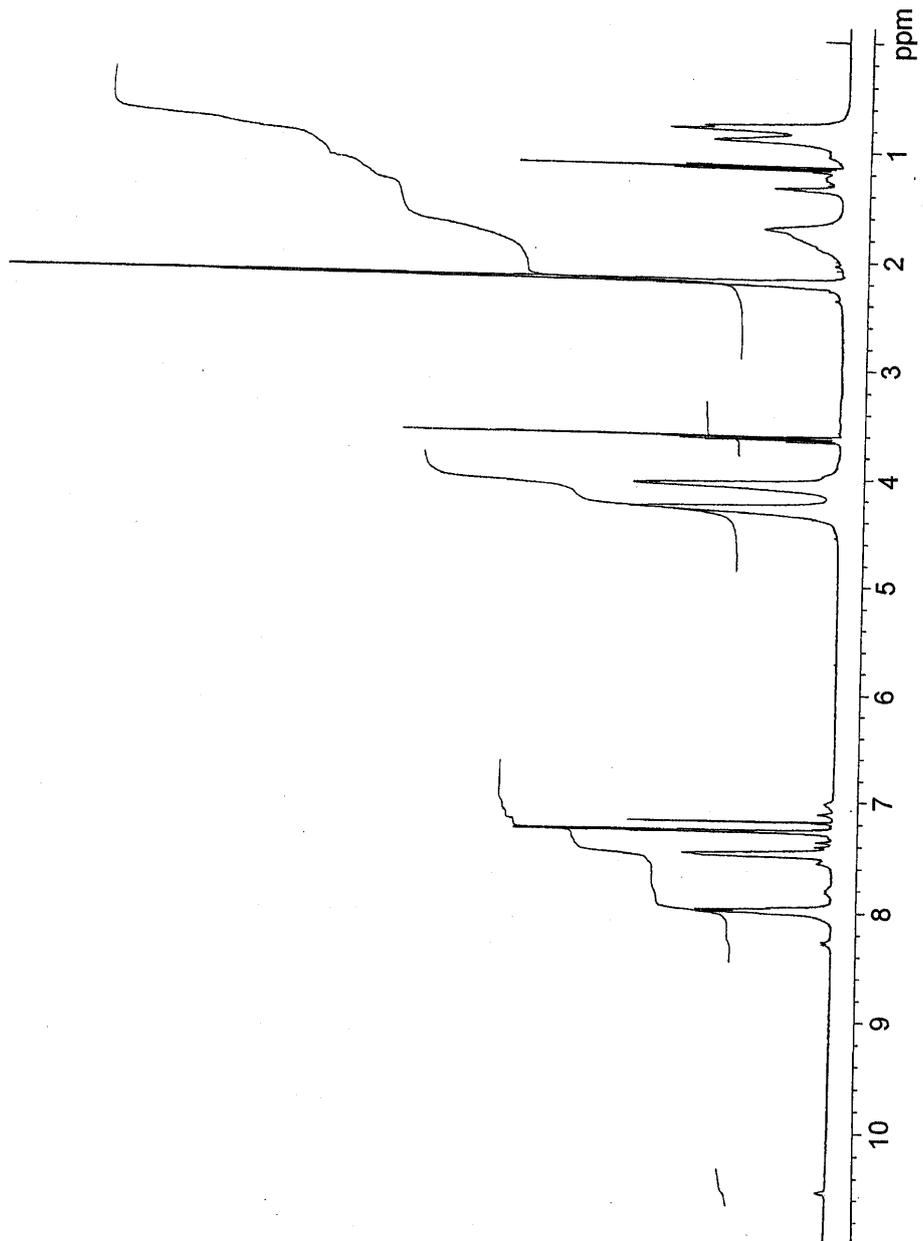
- <57> 도 1 은 실시예 1 에 기재되는 트리플루살을 수반하는 단량체의 합성을 나타내며;
- <58> 도 2 는 실시예 2 에 기재되는 중합체의 합성을 나타내고;
- <59> 도 3 은 실시예 2 의 중합체의 ¹H (3A) 및 ¹³C (3B) NMR 스펙트럼들을 나타내고;
- <60> 도 4 는 실시예 3 에 기재되는 폴리[THEMA-co-DMA] 공중합체의 합성을 나타내고;
- <61> 도 5 는 실시예 3 에 기재되는 중합체 3A 의 ¹H (5A) 및 ¹³C (5B) NMR 스펙트럼들을 나타내고;
- <62> 도 6 은 실시예 3 에 기재되는 중합체 3B 의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타내고;
- <63> 도 7 은 실시예 3 에 기재되는 중합체 3C 의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타내고;
- <64> 도 8 은 실시예 3 에 기재되는 중합체 3D 의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타내고;
- <65> 도 9 는 실시예 4 에 기재되는 폴리[THEMA-co-AMPS] 공중합체의 합성을 나타내고;
- <66> 도 10 은 실시예 4 에 기재되는 중합체의 ¹H (10A) 및 ¹³C (10B) NMR 스펙트럼들을 나타내고;
- <67> 도 11 은 실시예 5 에 기재되는 방법에 따른, 래트 혈장 중 중합체 3A 로부터의 HTB 방출을 나타낸다.

도면

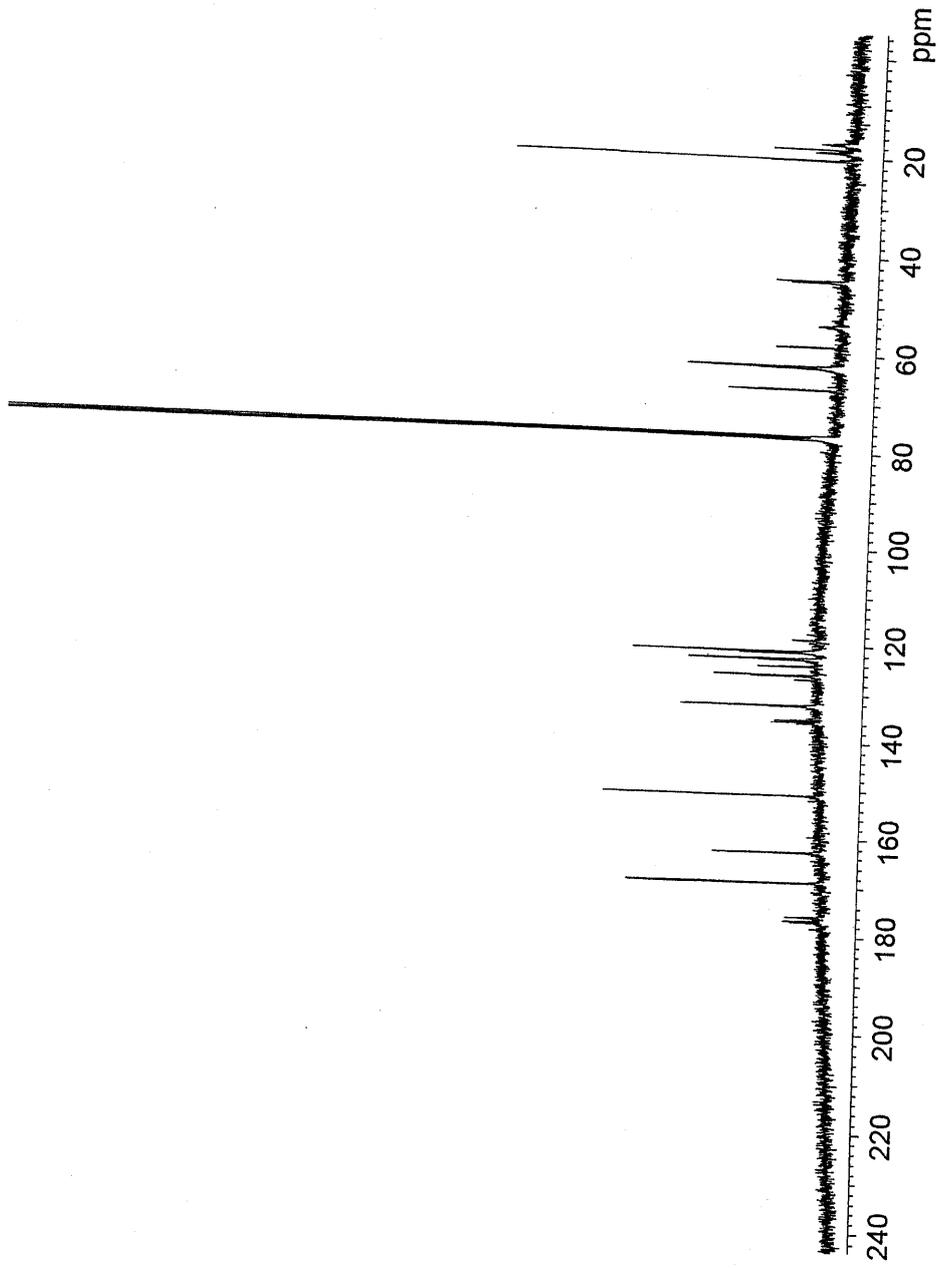
도면1



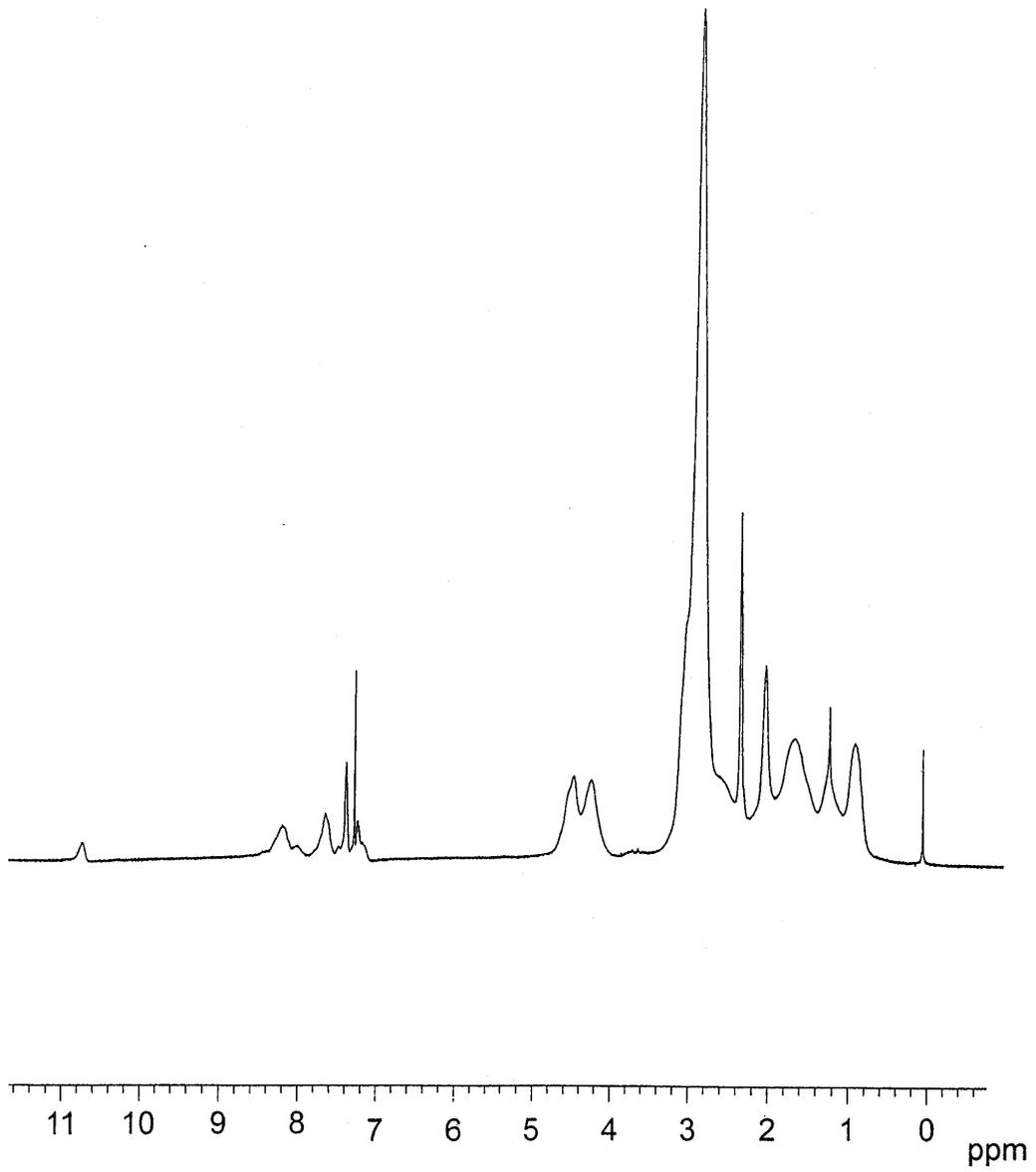
도면3A



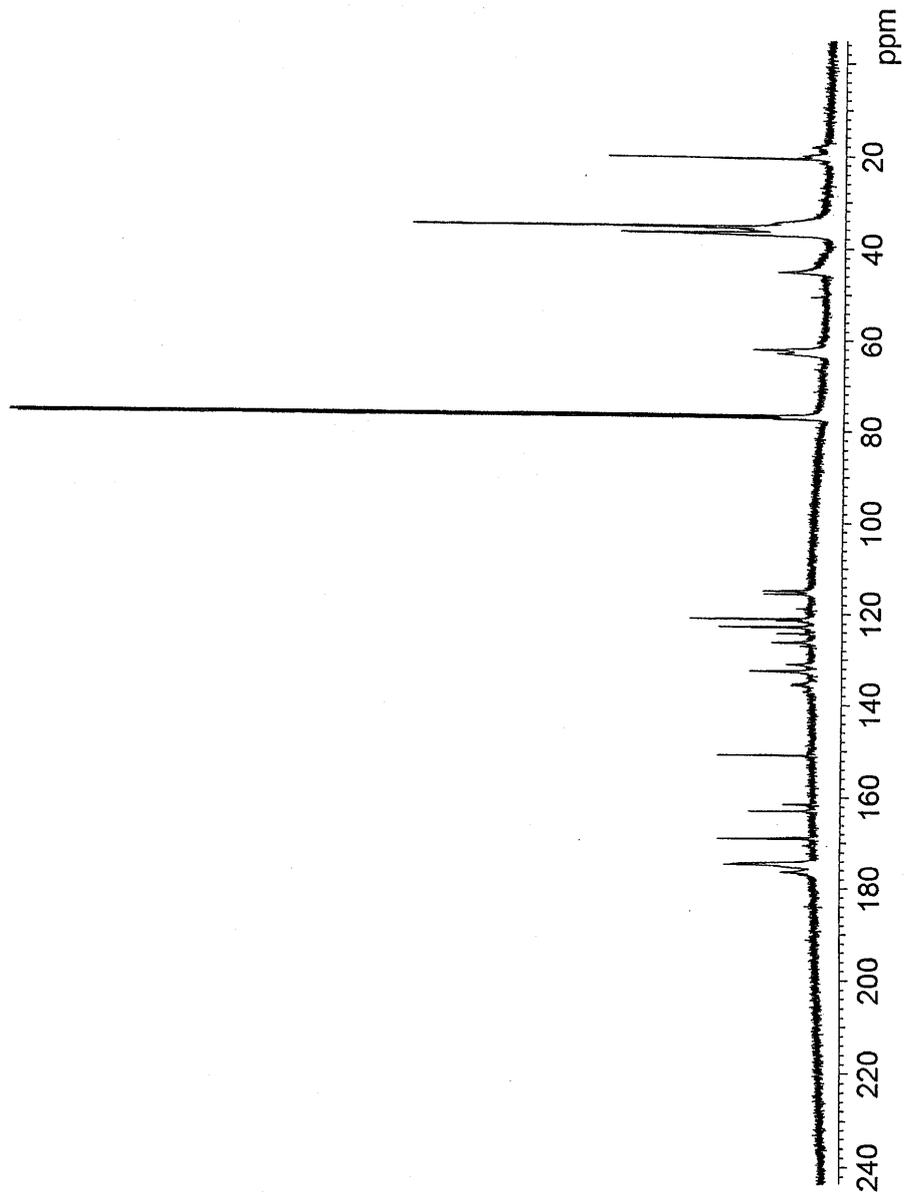
도면3B



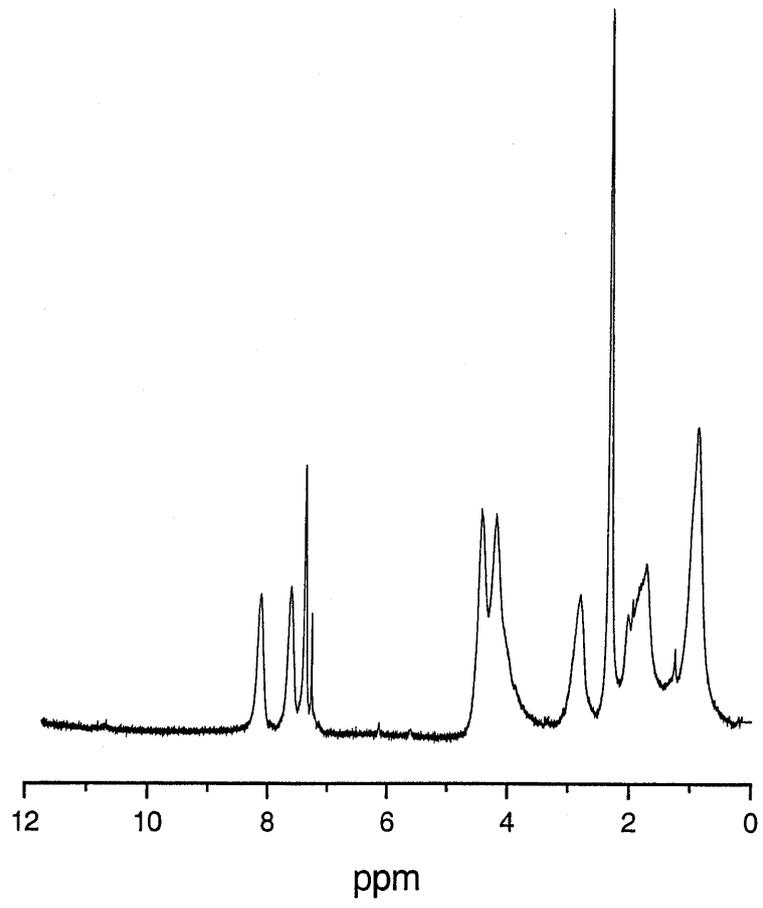
도면5A



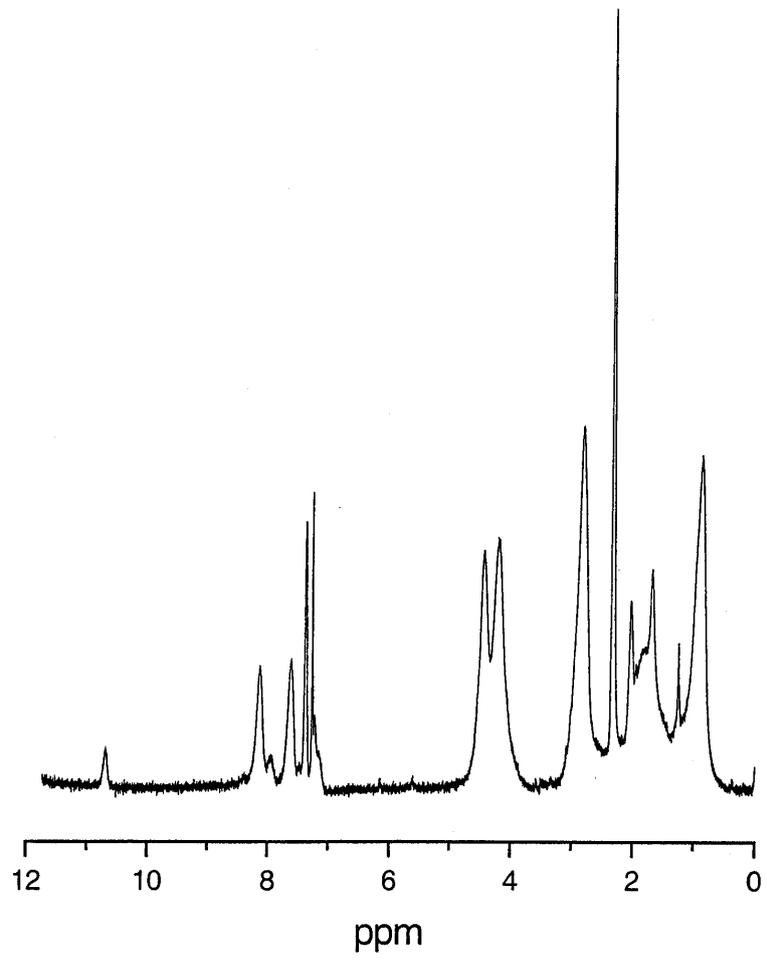
도면5B



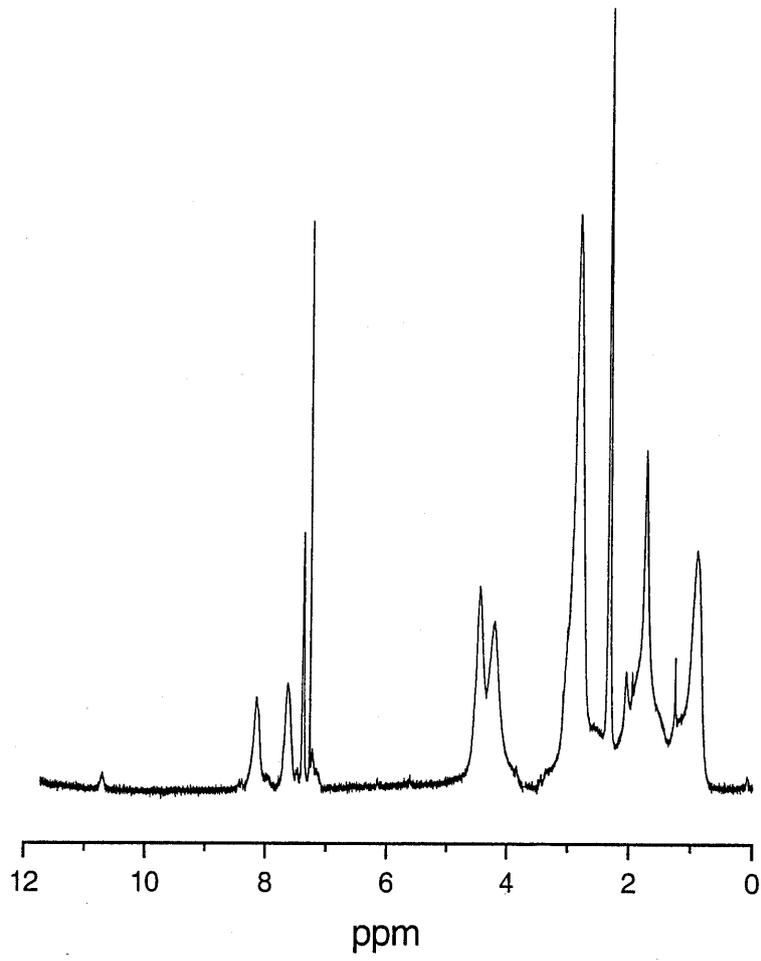
도면6



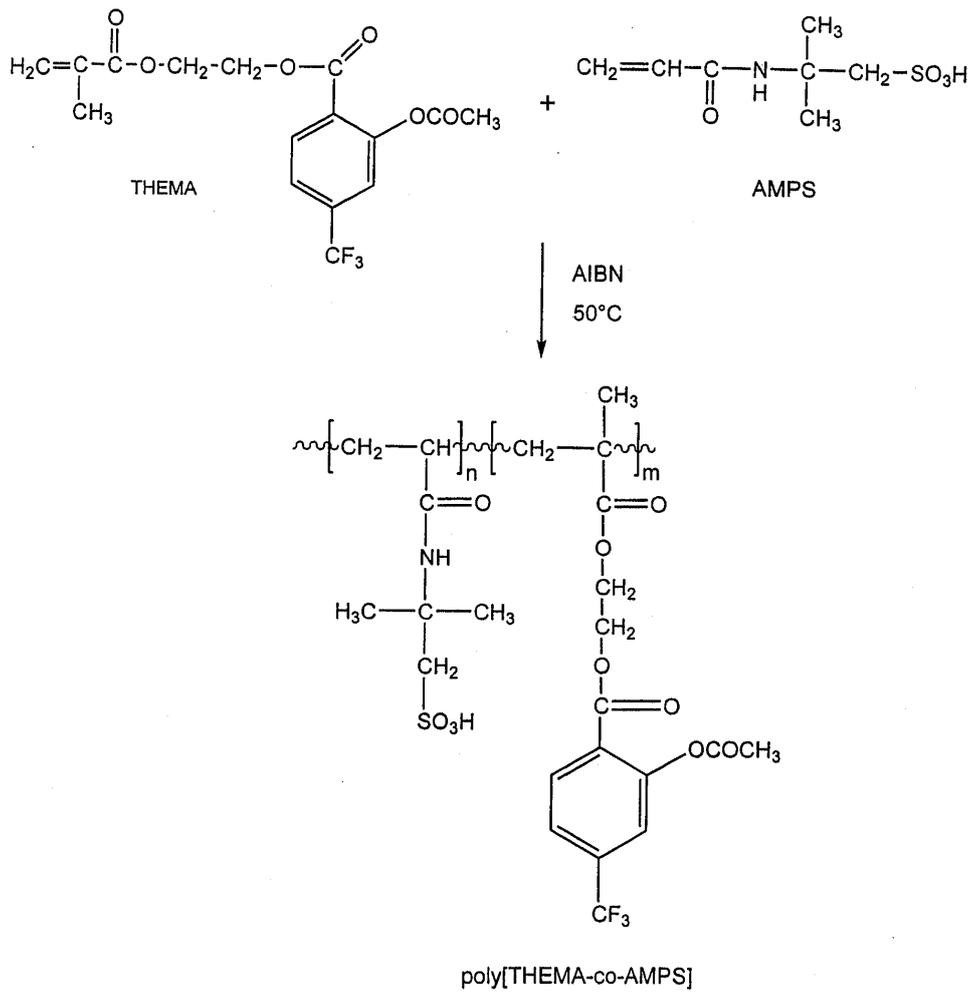
도면7



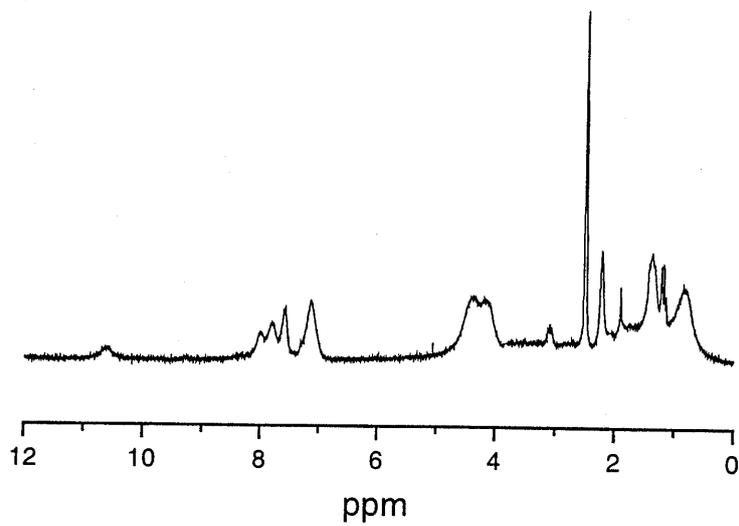
도면8



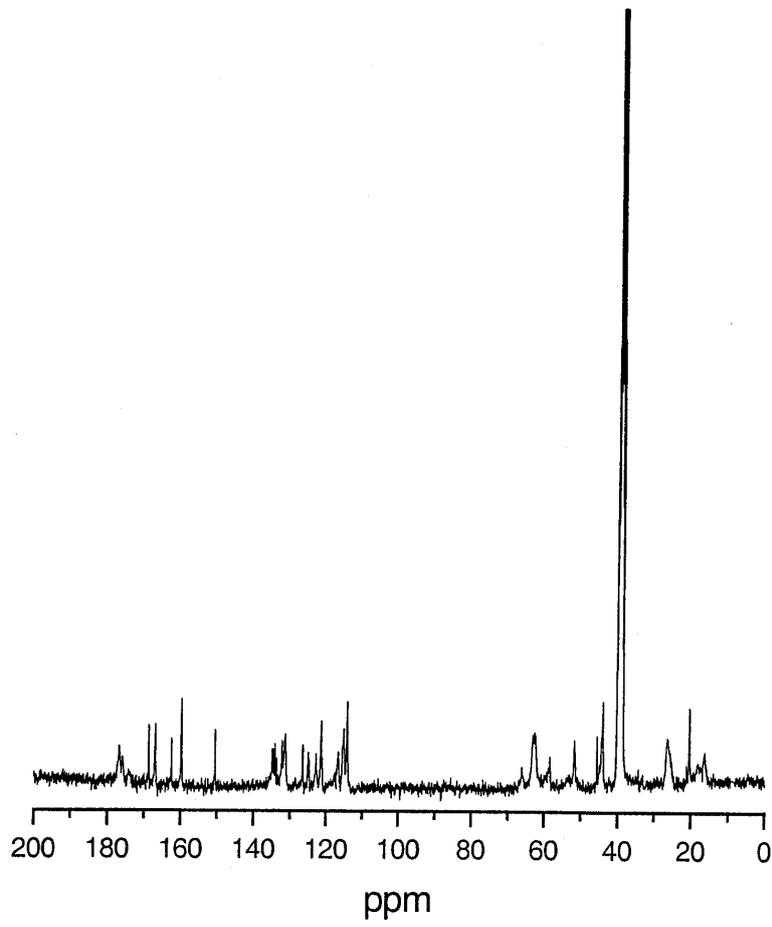
도면9



도면10A



도면10B



도면11

