(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0139102
(43) 공개일자 2020년12월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 31/16 (2006.01) *A61F 2/00* (2006.01)
A61F 2/82 (2006.01) *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01) *A61K 41/00* (2020.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 47/30* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61L 31/02* (2006.01)
A61N 5/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 31/16 (2013.01)
A61F 2/0077 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0067340
(22) 출원일자 2020년06월03일
심사청구일자 2020년06월03일
(30) 우선권주장
1020190065213 2019년06월03일 대한민국(KR)

(71) 출원인
재단법인 아산사회복지재단
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
차의과학대학교 산학협력단
경기도 포천시 해룡로 120, 차의과학대학교내 (동교동)
(72) 발명자
박정훈
서울특별시 노원구 동일로208길 20, 211동 1206호(중계동, 무지개아파트)
박우람
경기도 부천시 길주로 246, 610호(중동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

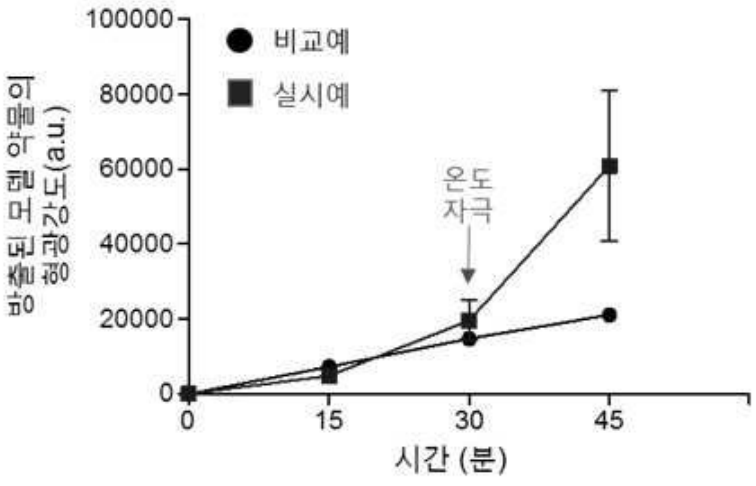
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **온열 치료 및 약물 방출을 위한 스텐트 및 이의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 스텐트 기재, 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물을 포함하는 표면 개질층, 상기 표면 개질층 상에 광학 온열 입자를 포함하는 발열층, 및 상기 발열층 상에 약물 및 온도 감응성 물질을 포함하는 약물 담지층을 포함하는 스텐트 및 이의 제조 방법에 관한 것으로서, 스텐트 기재 전체에 걸쳐 균일하게 광학 온열 입자가 코팅되어 외부 근적외선에 의해 효율적인 발열 효과를 나타내고, 이에 따라 약물 담지층으로부터 약물 방출 효과가 나타나므로 광학 온열 치료 및 약물 치료에 효과적으로 적용될 수 있다.

대 표 도 - 도4



(52) CPC특허분류
A61F 2/82 (2013.01)
A61K 41/0052 (2013.01)
A61L 31/022 (2013.01)
A61N 5/0601 (2018.08)
A61N 5/0625 (2018.08)
A61F 2002/0081 (2013.01)
A61F 2002/009 (2013.01)
A61F 2240/002 (2013.01)
A61N 2005/0602 (2013.01)

(72) 발명자
류대성
서울특별시 송파구 백제고분로42길 13-10, 202호(송파동)

김준규
경기도 부천시 경인로 232, 1718호(심곡본동, 이테크에비뉴스타)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345300713
과제번호	2019R1I1A1A01058830
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공학학술연구기반구축(R&D)
연구과제명	자극반응 약물방출 및 국소 열 치료가 가능한 차세대 비혈관 스텐트 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	울산대학교(의대)
연구기간	2019.06.01 ~ 2021.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

스텐트 기재;

상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물을 포함하는 표면 개질층;

상기 표면 개질층 상에 광학 온열 입자를 포함하는 발열층; 및

상기 발열층 상에 온도 감응성 지질 및 온도 감응성 고분자로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상의 물질 및 약물을 포함하는 약물 담지층을 포함하는, 스텐트.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 스텐트 기재는,

니티놀, 스테인리스 스틸(stainless steel), 코발트-크롬(cobalt-chrome) 및 마그네슘으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상을 포함하는, 스텐트.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 카테콜 계열 화합물의 카테콜기가 상기 스텐트 기재와 결합된, 스텐트.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 카테콜 계열 화합물이 도파민, 노레피네프린(norepinephrine) 및 디하드록실페닐알라닌(dihydroxylphenylalanine)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상을 포함하는, 스텐트.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 광학 온열 입자는 금 나노 입자, 카본 나노 튜브, 산화 그래핀 및 골드 나노 막대로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인, 스텐트.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 약물 담지층은 상기 온도 감응성 지질 및 온도 감응성 고분자로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상의 물질에 상기 약물이 담지된 형태인, 스텐트.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 온도 감응성 지질의 녹는점(T_m)이 45℃ 내지 65℃인, 스텐트.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 온도 감응성 지질은 트리라우린(Trilaurin), 트리미리스틴(Trimyristin), 카프린산(Capric acid), 라우린산(Lauric acid) 및 미리스틴산(Myristic acid)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인, 스텐트.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 온도 감응성 고분자는 폴리카프로락톤(Polycaprolactone), 폴리우레탄(Polyurethane), 폴리락티드(Polylactic acid), 폴리글리콜산(Polyglycolic acid) 및 PLGA(Poly Lactic-co-Glycolic Acid)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인, 스텐트.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 약물은 소라페닙(Sorafenib), 파클리탁셀(Paclitaxel), 커큐민(Curcumin), 헤파린(Heparin), 알부민(Albumin), 시롤리무스(Sirolimus), 덱사메타손(Dexamethasone), 타크롤리무스(Tacrolimus), 미코페놀릴산(Mycophenoleic acid), 독소루비신(Doxorubicin), 에스트라디올(Estradiol) 및 질소 산화물(Nitric oxide)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인, 스텐트.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 발열층은 광학 온열 입자가 근적외선 영역의 빛을 흡수하여 45℃ 내지 65℃의 열을 방출하는, 스텐트.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 약물 담지층은 상기 발열층으로부터 방출되는 열에 의해 반응하여 약물을 방출하는, 스텐트.

청구항 13

스텐트 기재와 카테콜 계열 화합물을 결합시켜 상기 스텐트 기재 상에 표면 개질층을 형성하는 단계;

상기 표면 개질층 상에 광학 온열 입자를 코팅하여 발열층을 형성하는 단계; 및

상기 발열층 상에 온도 감응성 지질 및 온도 감응성 고분자로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상의 물질 및 약물을 포함하는 약물 담지층을 형성하는 단계를 포함하는, 스텐트의 제조 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 약물 담지층을 형성하는 단계는,

상기 온도 감응성 지질 및 온도 감응성 고분자로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상의 물질과 약물을 용매에 용해시켜 혼합액을 제조하는 단계; 및 상기 혼합액을 이용하여 상기 발열층 상에 코팅층을 형성하는 단계를 포함하는, 스텐트의 제조 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 코팅층을 형성하는 단계는, 상기 혼합액을 전기방사, 초음파분무 또는 딥코팅하여 수행되는, 스텐트의 제조 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 외부의 근적외선 조사에 의해 온열 치료 및 약물 방출이 가능한 스텐트에 관한 것으로서, 구체적으로 스텐트 기재 상에 표면 개질층, 광학 온열 입자를 포함하는 발열층, 및 온도 감응성 물질과 약물을 포함하는 약물 담지층을 포함하는 스텐트 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 의료 기술이 발달함에 따라 인간의 평균 수명이 늘어나고, 고 연령층의 인구가 증가함에 따라 혈관 및 비혈관계의 스텐트 시술이 증가하고 있다.

[0004] 일반적으로, 스텐트는 주로 혈관 또는 비혈관 등이 혈전이나 암조직 등으로 인해 막히는 협착 문제를 해결하기 위하여, 혈관 또는 비혈관 등에 삽입된다. 삽입된 스텐트는 협착부의 내경을 확장시켜 개통성을 확보함으로써 혈액, 음식 또는 신진대사에 필요한 액이 흐를 수 있게 한다. 그러나, 스텐트 삽입 후 스텐트가 펴지려는 힘에 의한 주변 조직에서의 염증 반응으로 인해 육아조직 과증식으로 스텐트 재협착이 문제되고 있으며, 암 조직의 증식으로 인한 재협착 또한 임상적으로 해결해야 하는 과제이다.

[0005] 최근 들어, 인체 내부에 고정된 스텐트가 위와 같은 기본적인 기능 이외에 암 조직의 국소 치료 및 조직 과증식 억제를 위한 기능성 스텐트의 개발에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 특히 약물을 방출하거나 발열을 통해 국소 치료를 수행하는 기능성 스텐트가 개발되고 있으나, 스텐트 기재 상에 상기 기능성 코팅층을 균일하고 견고하게 형성시키기 어렵고, 목적하는 치료 효과를 지속하기 어렵다는 단점이 있었다. 또한, 필요할 때마다 지속적으로 발열 치료가 가능하면서도, 목적하는 시점에 약물을 방출할 수 있는 스텐트의 개발이 필요하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 스텐트 기재 상에 형성된 표면 개질층을 이용하여 온열 입자를 포함하는 발열층을 균일하게 형성시키고, 목적하는 시점에 약물을 방출할 수 있는 스텐트 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0008] 특히, 본 발명은 좁아진 혈관 및 비혈관 등에 삽입되어 내벽을 지지하여 협착부의 개통성을 확보하는 스텐트 본래의 기능뿐만 아니라 외부 근적외선 조사에 의해 국소적인 발열 효과를 나타내므로 광학 온열 국소 치료 기능도 수행하면서, 동시에 약물 방출이 가능한 스텐트 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위해 일 실시예는 스텐트 기재; 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물을 포함하는 표면 개질층; 상기 표면 개질층 상에 광학 온열 입자를 포함하는 발열층; 및 상기 발열층 상에 온도 감응성 지질 및 온도 감응성 고분자로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상의 물질 및 약물을 포함하는 약물 담지층을 포함하는, 스텐트를 제공한다.

[0011] 또한, 일 실시예는 스텐트 기재와 카테콜 계열 화합물을 결합시켜 상기 스텐트 기재 상에 표면 개질층을 형성하는 단계; 상기 표면 개질층 상에 광학 온열 입자를 코팅하여 발열층을 형성하는 단계; 및 상기 발열층 상에 온도 감응성 지질 및 온도 감응성 고분자로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상의 물질 및 약물을 포함하는 약물 담지층을 형성하는 단계를 포함하는, 스텐트 제조 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0013] 본 발명에 따르면, 카테콜 계열 화합물로 표면 개질된 스텐트 기재 및 카테콜 계열 화합물에 공유 결합된 물질을 사용함으로써, 정전기적 인력에 의해 광학 온열 입자를 스텐트 기재 전체에 걸쳐 균일하면서도 견고하게 코팅시킬 수 있다.

[0014] 또한, 본 발명에 따른 스텐트는 외부 근적외선 조사에 의해 상기 광학 온열 입자가 발열함으로써, 국소 부위의 광학 온열 치료에 적용될 수 있다.

[0015] 나아가, 본 발명에 따른 스텐트는 상기 광학 온열 입자의 발열에 따라 약물이 담지된 온도 감응성 지질 또는 온도 감응성 고분자가 반응함으로써 목적하는 시점에 약물을 효과적으로 방출하여 국소적인 약물 치료에 적용될 수 있다.

[0016] 뿐만 아니라, 본 발명에 따른 스텐트는 좁아진 혈관 및 비혈관 등에 삽입되어 내벽을 지지하여 협착부의 개통성을 확보하는 스텐트의 기본적인 역할도 수행할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 본 발명에 따른 스텐트 구조의 개략도이다.

도 2는 도파민 산화중합반응의 개략도이다.

도 3은 스텐트 기재에 카테콜 계열 화합물이 결합되고, 상기 카테콜 계열 화합물에 제1 물질이 결합되는 구조의 개략도이다.

도 4는 실시예 및 비교예의 스텐트에서 온도 자극에 따라 방출되는 약물의 양을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 이하, 실시예를 통해 본 발명을 상세하게 설명한다. 실시예는 발명의 요지가 변경되지 않는 한, 다양한 형태로 변형될 수 있다.

[0020] 본 명세서에서 "상(on)" 또는 "하(under)"에 형성되는 것으로 기재되는 경우에 있어, "상(on)"과 "하(under)"는 직접(directly) 또는 다른 구성요소를 개재하여 간접적으로(indirectly) 형성되는 것을 모두 포함한다.

[0021] 본 명세서에서 "포함"한다는 것은 특별한 기재가 없는 한 다른 구성요소를 더 포함할 수 있음을 의미한다.

[0022] 본 명세서에서 제1, 제2 등의 용어는 다양한 구성 요소를 설명하기 위해 사용되는 것이고, 상기 구성 요소들은 상기 용어에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성 요소를 다른 구성 요소로 구별하는 목적으로만 사용된다.

[0023] 또한, 본 명세서에 기재된 값, 크기, 양, 치수 등을 나타내는 모든 수치 범위는 특별한 기재가 없는 한 모든 경우에 "약"이라는 용어로 수식되는 것으로 이해하여야 한다.

[0024] 본 발명은 스텐트 기재; 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물을 포함하는 표면 개질층; 상기 표면 개

질층 상에 광학 온열 입자를 포함하는 발열층; 및 상기 발열층 상에 온도 감응성 지질 및 온도 감응성 고분자로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상의 물질 및 약물을 포함하는 약물 담지층을 포함하는 스텐트 및 이의 제조방법을 제공한다.

[0025] 일 실시예에 따른 스텐트는 스텐트 기재; 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물을 포함하는 표면 개질층; 상기 표면 개질층 상에 광학 온열 입자를 포함하는 발열층; 및 상기 발열층 상에 온도 감응성 지질, 온도 감응성 고분자 및 약물을 포함하는 약물 담지층을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0026] **스텐트 기재**

[0027] 일 실시예에 따른 스텐트는 스텐트 기재를 포함한다.

[0028] 상기 스텐트 기재는 통상적으로 사용되는 스텐트 기재를 사용할 수 있으며, 특별히 제한되지 않는다.

[0029] 일 구현예에 따르면, 상기 스텐트 기재는 비분해성 고분자; 폴리글리콜라이드(polyglycolide), 폴리락타이드(polylactide, PLLA), 폴리디옥사논(poly p-dioxanone), 폴리카프로락톤(polycaprolactone), 트리메틸렌 카보네이트(trimethylene carbonate), 폴리하이드록시알카노에이트(polyhydroxyalkanoates), 폴리프로필렌푸마레이트(polypropylene fumarate), 폴리오르쏘에스테르(polyortho esters), 폴리에스테르(other polyester), 폴리안하이드라이드(polyanhydride), 폴리포스파젠 (polyphosphazenes), 폴리알킬시아노아크릴레이트, 포록자머(poloxamers), 폴리아미노티로신(polyamino L-tyrosine), 폴리사카라이드 계열(modified polysaccharrides), 산화셀룰로오즈(oxidized cellulose), 젤라틴(gelatin) 및 콜라겐(collagen)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상을 포함하는 생분해성 고분자; 또는 니티놀, 스테인리스 스틸(stainless steel), 코발트-크롬(cobalt-chrome) 및 마그네슘으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상을 포함하는 금속을 포함할 수 있다.

[0030] 예를 들어, 상기 스텐트 기재가 금속을 포함하는 경우, 바람직하게는 니티놀을 포함할 수 있으며, 상기 스텐트 기재가 생분해성 고분자를 포함하는 경우, 바람직하게는 폴리락타이트(PLLA)를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0031] **표면 개질층**

[0032] 일 실시예에 따른 스텐트는 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물을 포함하는 표면 개질층을 포함한다.

[0033] 상기 카테콜 계열 화합물은 카테콜기를 갖는 화합물로서, 카테콜 및 이의 유도체를 포함하며, 상기 카테콜기는 벤젠고리의 오르쏘(ortho) 위치에 각각 하이드록실기(-OH)가 치환된 그룹을 의미한다. 예를 들어, 상기 카테콜기는 1,2-다이하이드록시벤젠그룹일 수 있다.

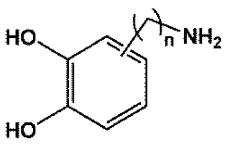
[0034] 상기 카테콜 계열 화합물이 카테콜기를 포함하고, 상기 카테콜기는 상기 스텐트 기재에 결합될 수 있다.

[0035] 또한, 상기 카테콜 계열 화합물은 아민기를 더 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0036] 예를 들어, 상기 카테콜 계열 화합물은 도파민, 노레피네프린(norepinephrine) 및 디하드록실페닐알라닌(dihydroxylphenylalanine)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 구체적으로, 상기 디하이드록실페닐알라닌은 L-3,4-디하이드록실페닐알라닌일 수 있다.

[0037] 또 다른 예로서, 상기 카테콜 계열 화합물은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다:

[0038] [화학식 1]

[0039] 

[0040] 상기 화학식 1의 n은 1 내지 10의 정수이다. 구체적으로 화학식 1의 n은 1 내지 6의 정수, 더욱 구체적으로 1 내지 4의 정수일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0041] 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물은 산화중합반응에 의해 중합된 형태로 존재할 수 있다.

[0042] 예컨대, 상기 카테콜 계열 화합물로서 도파민을 사용하는 경우, 상기 표면 개질된 스텐트 기재는 산화중합반응

에 의한 폴리도파민을 포함할 수 있으며, 상기 도파민 산화중합반응의 구체적인 반응 개략도는 도 2를 참조한다.

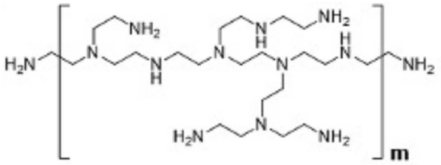
[0043] 상기 카테콜 계열 화합물이 상기 스텐트 기재에 결합됨으로써, 상기 카테콜 계열 화합물에 특정 물질이 공유 결합될 수 있고, 상기 특정 물질과의 정전기적 인력에 의해 광학 온열 입자가 균일하고 강력하게 코팅될 수 있게 한다. 또한, 고분자 형태의 폴리카테콜 피복은 근적외선에서 흡광 특성을 갖기 때문에 광열 치료시 발열 효과를 향상시킬 수 있다.

[0044] 일 실시예에 따른 상기 표면 개질층은 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물 이외에, 상기 카테콜 계열 화합물과 공유 결합을 할 수 있는 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

[0045] 상기 추가 화합물은 아민기 또는 티올기를 포함하는 화합물일 수 있다.

[0046] 구체적으로, 상기 아민기를 포함하는 화합물은 1차 아민기 및 2차 아민기를 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로, 상기 아민기를 포함하는 화합물은 폴리에틸렌이민(PEI), 키토산, 에틸렌디아민 (ethylenediamine) 및 프로필렌디아민(propylenediamine)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상일 수 있다. 예를 들어, 상기 폴리에틸렌이민(PEI)는 하기 화학식 2로 표시될 수 있다:

[0047] [화학식 2]



[0048] .

[0049] 상기 화학식 2의 m은 1 내지 200의 정수이다. 구체적으로 화학식 2의 m은 1 내지 100의 정수일 수 있다. 더욱 구체적으로, 화학식 2의 m은 1 내지 46의 정수일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0050] 또한, 상기 티올기를 포함하는 화합물은 부탄티올(butanethiol), 시아노부탄티올(cyanobutanethiol), 프로판디티올(propanedithiol), 시스테아민(cysteamine), 아미노프로판티올 하이드로클로라이드(aminopropanethiol hydrochloride), (디메틸아미노)에탄티올 하이드로클로라이드((dimethylamino)ethanethiol hydrochloride) 및 아미노헥산티올 하이드로클로라이드(aminohexanethiol hydrochloride)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않으며, 보다 구체적으로는, 상기 부탄티올은 1-부탄티올일 수 있고, 상기 시아노부탄티올은 4-시아노-1-부탄티올일 수 있고, 상기 프로판디티올은 1,3-프로판디티올일 수 있고, 상기 아미노프로판티올 하이드로클로라이드는 3-아미노-1-프로판티올 하이드로클로라이드일 수 있고, 상기 (디메틸아미노)에탄티올 하이드로클로라이드는 2-(디메틸아미노)에탄티올 하이드로클로라이드일 수 있고, 상기 아미노헥산티올 하이드로클로라이드는 6-아미노-1-헥산티올 하이드로클로라이드일 수 있다.

[0051] 상기 추가 화합물은 상기 카테콜 계열 화합물에 공유 결합된 물질로서, 공유 결합된 구조는 도 3을 참조한다.

[0052] 상기 추가 화합물은 가지형 구조를 띄는 물질로서, 아민기 또는 티올기를 통해 상기 카테콜 계열 화합물의 벤젠링 쪽에 마이클-타입 첨가 반응(Michael-type addition reaction)에 의해 공유 결합으로 결합될 수 있다.

[0053] 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물 및 상기 카테콜 계열 화합물에 공유 결합된 추가 화합물을 포함하는 표면 개질층의 스텐트당 단위 질량비는 0.3 내지 0.7 mg/stent(mg)이다. 구체적으로, 표면 개질층의 스텐트당 단위 질량비는 0.4 내지 0.6 mg/stent(mg)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0054] 상기 표면 개질층의 스텐트당 단위 질량비는 스텐트 기재 1 mg당 표면 개질층의 함량비를 의미하며, 상기 표면 개질층의 함량이 상기 범위일 때, 스텐트 표면에 뭉침 현상 없이 고르게 코팅이 가능하다.

[0055] **발열층**

[0056] 일 실시예에 따른 스텐트는 상기 표면 개질층 상에 광학 온열 입자를 포함하는 발열층을 포함한다.

[0057] 상기 광학 온열 입자는 근적외선 영역의 빛을 흡수하여 열을 방출하는 입자로 외부에서 조사된 근적외선에 의해 발열할 수 있다.

[0058] 구체적으로, 외부에서 조사되는 상기 근적외선은 700 내지 1,000 nm 파장 범위를 갖는 빛을 의미하며, 상기 근적외선은 인체에 무해한 파장으로서, 실시예에 따른 스텐트가 인체 내 혈관 또는 비혈관 등에 삽입되어 온열 치

료에 적용할 때, 적합한 파장 범위에 해당한다.

[0059] 상기 광학 온열 입자는 외부에서 조사된 근적외선 파장을 효과적으로 흡수하여 열을 발생시키며, 800 내지 900 nm의 파장 범위에서 최대 흡수 파장을 가질 수 있다.

[0060] 또한, 상기 광학 온열 입자는 700 내지 1,000 nm 파장 범위를 갖는 근적외선을 1분 내지 30분간 조사하는 경우, 40℃ 내지 70℃의 온도 범위로 발열할 수 있으며, 보다 바람직하게는 45℃ 내지 65℃ 또는 50℃ 내지 60℃의 온도 범위로 발열할 수 있다.

[0061] 상기 광학 온열 입자는 분지된 금 나노 입자(branched gold nanoparticle, bGNP), 카본 나노 튜브, 산화 그래핀 및 골드 나노 막대로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상일 수 있다.

[0062] 상기 분지된 금 나노 입자는 3차원적으로 구형이 아닌 가지 형태의 구조를 포함한다. 구체적으로, 상기 분지된 금 나노 입자의 구체적인 구조는 도 4를 참조한다. 상기 분지된 금 나노 입자는 디옥시콜릭산(deoxycholic acid)에 의해 음전하를 형성할 수 있다.

[0063] 또한, 상기 광학 온열 입자는 금속의 산화물을 추가로 포함할 수 있고, 상기 금속은 리튬(Li), 나트륨(Na), 칼륨(K), 루비듐(Rb), 세슘(Cs), 베릴륨(Be), 마그네슘(Mg), 칼슘(Ca), 스트론튬(Sr), 바륨(Ba), 라듐(Ra), 게르마늄(Ge), 갈륨(Ga), 비스무트(Bi), 인듐(In), 규소(Si), 게르마늄(Ge), 티타늄(Ti), 바나듐(V), 크롬(Cr), 망간(Mn), 철(Fe), 코발트(Co), 니켈(Ni), 구리(Cu), 이트륨(Y), 지르코늄(Zr), 니오븀(Nb), 몰리브덴(Mo), 테크네튬(Tc), 루테늄(Ru), 로듐(Rh), 팔라듐(Pd), 은(Ag), 카드뮴(Cd), 하프늄(Hf), 탄탈럼(Ta), 텅스텐(W), 레늄(Re), 오스뮴(Os), 이리듐(Ir), 백금(Pt), 금(Au) 및 수은(Hg)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0064] 상기 광학 온열 입자의 평균 직경은 1 nm 내지 500 nm, 1 nm 내지 250 nm, 10 nm 내지 200 nm, 15 nm 내지 100 nm, 또는 20 내지 50 nm 일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0065] 상기 광학 온열 입자의 스텐트당 단위질량비는 0.01 내지 15.00 mg/stent(mg)일 수 있다. 구체적으로, 상기 광학 온열 입자의 스텐트당 단위질량비는 0.10 내지 10.00 mg/stent(mg), 1.00 내지 5.00 mg/stent(mg)일 수 있다.

[0066] 보다 구체적으로, 상기 광학 온열 입자가 분지된 금 나노 입자를 포함하는 경우, 상기 분지된 금 나노 입자의 스텐트당 단위질량비는 0.01 내지 0.05 mg/stent(mg) 또는 0.02 내지 0.03 mg/stent(mg)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0067] 또한, 상기 광학 온열 입자가 금속 산화물을 추가로 포함하는 경우, 광학 온열 입자의 스텐트당 단위질량비는 0.20 내지 15.00 mg/stent(mg)이며, 보다 구체적으로, 상기 광학 온열 입자의 스텐트당 단위질량비는 5.00 내지 7.50 mg/stent(mg)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0068] 상기 광학 온열 입자의 스텐트당 단위질량비는 스텐트 기재 1 mg당 광학 온열 입자의 함량비를 의미하며, 상기 광학 온열 입자의 함량이 상기 범위일 때, 제조된 스텐트에 1 내지 4 분 동안 0.5 W의 에너지를 가진 약 800 nm의 외부 파장을 가하면, 60 내지 65℃까지 주변 온도를 상승시킬 수 있다.

[0069] 상기 광학 온열 입자는 정전기적 인력에 의해 상기 표면 개질층 상에 결합되거나, 코팅제를 이용하여 표면 개질층 상에 코팅될 수 있다.

[0070] 상기 광학 온열 입자가 정전기적 인력에 의해 상기 표면 개질층 상에 결합하는 경우, 상기 광학 온열 입자는 정전기적 인력에 의해 상기 표면 개질층 상에 분산된 상태로 존재할 수 있으며, 상기 광학 온열 입자는 상기 표면 개질층에 고르게 분산되어 코팅될수록 높은 발열 효율을 나타낸다.

[0071] 이 경우, 상기 표면 개질층 및 상기 광학 온열 입자는 서로 상이한 전하를 띈다. 예를 들어, 상기 표면 개질층의 표면이 양전하를 띄는 경우, 상기 광학 온열 입자는 음전하를 띈다. 이와 반대로, 상기 표면 개질층의 표면이 음전하를 띄는 경우, 상기 광학 온열 입자는 양전하를 띈다.

[0072] 구체적으로, 상기 표면 개질층의 표면은 양전하를 띌 수 있으며, 예를 들어, 상기 카테콜 계열 화합물에 공유결합되는 추가 화합물은 아민기를 갖는 고분자 물질과 공유 결합을 통해 양전하를 띌 수 있다.

[0073] 예를 들어, 상기 추가 화합물은 분지된 폴리에틸렌이민(PEI)일 수 있고, 이는 상기 아민기를 갖는 고분자 물질의 1차, 2차 또는 3차 아민기의 이온화에 의해 양전하를 띌 수 있다. 또한, 상기 광학 온열 입자는 음전하를

띌 수 있으며, 상기 광학 온열 입자는 양전하를 띄는 상기 표면 개질층의 표면에 정전기적 인력에 의해 결합되어 발열층을 형성할 수 있다.

[0074] 한편, 상기 광학 온열 입자가 코팅제를 이용하여 표면 개질층 상에 코팅될 수도 있으며, 이 경우, 상기 코팅제는 아민기 또는 티올기를 포함할 수 있으며, 구체적으로, 상기 코팅제는 키토산, 폴리에틸렌이민(polyethylenimine), 시스테아민(cysteamine), 아미노프로판티올 하이드로클로라이드(aminopropanethiol hydrochloride), (디메틸아미노)에탄티올 하이드로클로라이드((dimethylamino)ethanethiol hydrochloride) 및 아미노헥산티올 하이드로클로라이드(aminohexanethiol hydrochloride)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상일 수 있다.

[0075] 따라서, 상기 코팅제는 표면 개질층의 카테콜 계열 화합물과 공유 결합을 할 수 있으며, 양이온성을 띄기 때문에 음이온성 광학 온열 입자의 코팅을 유도할 수 있다.

[0076] 본 발명에 따른 스텐트는 좁아진 혈관 등에 삽입되어 내벽을 지지하여 혈관의 협착을 방지하는 것뿐만 아니라, 외부 근적외선에 의해 발열 효과를 나타내므로 주변 조직의 괴사나 생리적 기능을 변화시킬 수 있으며, 표적화된 종양을 박멸시키는 등 암을 포함한 다양한 질병 치료에 사용할 수 있다. 또한, 온열 치료시 인체에 무해하고, 깊은 조직 침투가 가능한 외부 근적외선을 사용하여 온열 치료가 수행되므로, 화상의 염려 및 정상 조직의 파괴를 최소화하고, 깊은 조직에 위치한 질환을 치료할 수 있다.

[0077] **약물 담지층**

[0078] 일 실시예에 따른 스텐트는 상기 발열층 상에 온도 감응성 지질 및/또는 온도 감응성 고분자와 약물을 포함하는 약물 담지층을 포함한다.

[0079] 상기 온도 감응성 지질 또는 온도 감응성 고분자는 40℃ 내지 70℃의 온도 범위, 보다 구체적으로는 45℃ 내지 65℃의 온도 범위에서 녹는점(T_m)을 갖는 물질일 수 있다. 보다 구체적으로, 외부 근적외선 조사에 의한 발열층 내의 광학 온열 입자로부터 발생한 열에 의해 녹을 수 있는 지질 또는 고분자라면 사용이 가능하다. 상기의 온도 범위에서 녹을 수 있는 지질 또는 고분자를 이용함으로써, 발열층을 통한 온열 치료와 동시에 효과적으로 국소부위의 약물 치료를 병행할 수 있다.

[0080] 또한, 상기 온도 감응성 지질 또는 온도 감응성 고분자는 외부에서 50℃의 열을 가하는 경우, 전체 용융 시간이 100 g을 기준으로 20분 이하, 10분 이하, 8분 이하, 바람직하게는 5분 이하일 수 있으며, 상기와 같은 용융 시간을 갖는 지질 또는 고분자를 사용함으로써, 신속하게 국소부위의 약물 치료를 수행할 수 있다.

[0081] 보다 구체적으로, 상기 온도 감응성 지질은 트리라우린(Trilaurin; 녹는점 46℃), 트리미리스틴(Trimyristin; 녹는점 57℃), 카프린산(Capric acid; 녹는점 31~33℃), 라우린산(Lauric acid; 녹는점 44~45℃) 및 미리스틴산(Myristic acid; 녹는점 54~55℃)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있으며, 상기 온도 감응성 지질을 2종 이상 혼합하여 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0082] 또 다른 예로는 상기 온도 감응성 고분자는 생분해성 고분자일 수 있으며, 구체적으로, 폴리카프로락톤(Polycaprolactone), 폴리우레탄(Polyurethane), 폴리락티드(Polylactic acid), 폴리글리콜산(Polyglycolic acid) 및 PLGA(Poly Lactic-co-Glycolic Acid)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 상기 온도 감응성 고분자 역시 2종 이상 혼합하여 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0083] 또한, 온도 감응성 고분자와 온도 감응성 지질을 혼합하여 사용할 수 있다. 예를 들어, 상기 온도 감응성 고분자 및 지질을 4 : 1 내지 1 : 10, 3 : 1 내지 1 : 3, 2 : 1 내지 1 : 2, 3 : 2 내지 2 : 3, 또는 1 : 1의 중량비로 혼합하여 사용할 수 있다. 구체적으로, 폴리카프로락톤 및 라우린산을 4 : 1 내지 1 : 10, 2: 1 내지 1 : 9 또는 1 : 1 내지 1 : 9의 중량비로, 폴리카프로락톤 및 카프린산을 4 : 1 내지 1 : 10, 2: 1 내지 1 : 9 또는 1 : 1 내지 1 : 9의 중량비로, 폴리락티드 및 라우린산을 4 : 1 내지 1 : 10, 2: 1 내지 1 : 9 또는 1 : 1 내지 1 : 9의 중량비로, 폴리락티드 및 미리스틴산을 4 : 1 내지 1 : 10, 2: 1 내지 1 : 9 또는 1 : 1 내지 1 : 9의 중량비로, 폴리우레탄 및 트리라우린을 4 : 1 내지 1 : 10, 2: 1 내지 1 : 9 또는 1 : 1 내지 1 : 9의 중량비로, 폴리글리콜산 및 라우린산을 4 : 1 내지 1 : 10, 2: 1 내지 1 : 9 또는 1 : 1 내지 1 : 9의 중량비로, 폴리글리콜산 및 카프린산을 4 : 1 내지 1 : 10, 2: 1 내지 1 : 9 또는 1 : 1 내지 1 : 9의 중량비로, PLGA 및 라우린산을 4 : 1 내지 1 : 10, 2: 1 내지 1 : 9 또는 1 : 1 내지 1 : 9의 중량비로 또는 PLGA 및 트리미리스틴을 4 : 1 내지 1 : 10, 2: 1 내지 1 : 9 또는 1 : 1 내지 1 : 9의 중량비로 혼합하여 사용할 수 있다.

[0084] 상기 약물 담지층은 상기 약물 담지층 총 중량을 기준으로 상기 온도 감응성 지질 또는 고분자를 0.01 내지 20 중량%, 0.1 내지 20 중량%, 1 내지 20 중량%, 5 내지 20 중량%, 또는 10 내지 20 중량%로 포함할 수 있다.

[0085] 상기 약물은 항암제, 면역억제제, 혈전방지제, 염증억제제, 항생제, 천연물 유래 내증식 억제제 등이 될 수 있으며, 소라페닙(Sorafenib), 파클리탁셀(Paclitaxel), 커큐민(Curcumin), 헤파린(Heparin), 알부민(Albumin), 시롤리무스(Sirolimus), 덱사메타손(Dexamethasone), 타크롤리무스(Tacrolimus), 미코페놀릴산(Mycophenoleic acid), 독소루비신(Doxorubicin), 에스트라디올(Estradiol), 질소 산화물(Nitric oxide)로 및 이들의 혼합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다. 뿐만 아니라 이외에도 다양한 약물을 혼합 가능하다.

[0086] 상기 약물 담지층은 상기 약물 담지층 총 중량을 기준으로, 상기 약물을 0.01 내지 99.99 중량%, 0.01 내지 90 중량%, 10 내지 90 중량%, 20 내지 90 중량%, 30 내지 90 중량%, 40 내지 90 중량%, 50 내지 90 중량%, 60 내지 90 중량%, 70 내지 90 중량% 또는 80 중량% 내지 90 중량%로 포함할 수 있다.

[0087] 상기 약물 담지층은 (i) 상기 약물과 상기 온도 감응성 지질 또는 고분자를 용매에 용해시켜 지질-약물, 고분자-약물 또는 지질·고분자-약물 혼합액을 형성하고, (ii) 상기 혼합액을 이용하여 상기 발열층 상에 코팅층을 형성하는 단계를 포함한다.

[0088] 상기 지질-약물, 고분자-약물 또는 지질·고분자-약물 혼합액을 형성하는 단계 (i)에서 상기 용매는 클로로폼, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤 및 이의 혼합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0089] 상기 약물 담지층을 형성하는 단계 (ii)에서 상기 지질-약물, 고분자-약물 또는 지질·고분자-약물 혼합액을 전기방사(Electrospinning), 딥코팅(dip coating) 또는 초음파분무(Utrasonic spray)를 이용하거나, 상전이(Phase transition) 방법을 통해 약물 담지층을 형성할 수 있다.

[0090] 구체적으로, 전기방사 또는 초음파분무를 이용하는 경우, 상기 약물 담지층이 상기 발열층과 적층 경계면을 형성하면서 상기 발열층의 표면에 형성될 수 있으며, 상전이 방법을 이용하는 경우에서도, 상기 약물 담지층이 상기 발열층과 적층 경계면을 형성하면서 상기 발열층의 표면에 형성될 수 있다.

[0091] **제조방법**

[0092] 일 실시예에 있어서, 스텐트를 제조하는 방법은, 스텐트 기재와 카테콜 계열 화합물을 결합시켜 상기 스텐트 기재 상에 표면 개질층을 형성하는 단계; 상기 표면 개질층 상에 광학 온열 입자를 코팅하여 발열층을 형성하는 단계; 및 상기 발열층 상에 온도 감응성 지질 및/또는 온도 감응성 고분자 및 약물을 포함하는 약물 담지층을 형성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0093] 또한, 상기 약물 담지층을 형성하는 단계는 상기 약물과 상기 온도 감응성 지질 또는 온도 감응성 고분자를 용매에 용해시켜 상기 지질-약물, 고분자-약물 또는 지질·고분자-약물 혼합액을 형성 단계; 및 상기 상기 지질-약물, 고분자-약물 또는 지질·고분자-약물 혼합액을 이용하여 상기 발열층 상에 코팅층을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0094] 또한, 상기 코팅층을 형성하는 단계는 상기 상기 지질-약물, 고분자-약물 또는 지질·고분자-약물 혼합액을 전기방사, 초음파분무 또는 딥코팅을 이용하거나, 상전이 방법을 통해 형성할 수 있다.

[0095] 상술한 스텐트 제조방법에 있어서, 스텐트 기재, 표면 개질층, 발열층 및 약물 담지층에 대한 설명은 상기 스텐트에 기재된 설명을 참조한다.

[0096] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0097] **<실시예>**

[0098] 1. 카테콜 계열 화합물 코팅

[0099] 도파민 하이드로클로라이드 (Dopamine hydrochloride) 15 mg을 pH 8.5를 갖는 수용액 15 ml에 혼합하고, 자가팽창형 니티놀 스텐트를 혼합액 내에 삽입하고 8시간 동안 교반시켰다. 8시간 후 1차 폴리도파민이 코팅된 스텐트를 자연 건조 시킨 후, 2차 폴리도파민 코팅을 같은 방법으로 진행하였다.

[0100] 2. 카테콜 계열 화합물에 분지된 PEI 결합

[0101] 분지된 PEI(branched polyethylenimine) 500 mg을 3차 증류수 50 ml에 녹인 후, 2차 폴리도파민 코팅된 스텐트를 15 ml의 상기 용액에 넣은 후 8시간 동안 교반시켜 폴리도파민에 분지된 PEI를 결합시켰다.

[0102] 3. 분지된 금 나노 입자 코팅액 제조

[0103] 10 mg의 골드 클로라이드 트리하이드레이트(Gold(III) chloride trihydrate)를 3차 증류수 3 ml에 혼합시켜 (1) 용액을 제조하였다. 실버 니트레이트(Silver nitrate) 25 mg을 3차 증류수 15 ml에 혼합시켜 (2) 용액을 제조하였다. 53 mg의 L-아스코르브산(L-Ascorbic acid)을 3 ml의 3차 증류수에 혼합시켜 (3) 용액을 제조하였다.

[0104] 4. 분지된 금 나노 입자 코팅층 형성

[0105] 분지된 PEI가 결합된 스텐트를 3차 증류수로 세척한 후 분지된 금 나노 입자 코팅을 진행하였다. 소듐 디옥시콜레이트 디터전트(Sodium Deoxycholate Detergent) 15 mg을 3차 증류수 15 ml에 녹인 혼합액에 폴리도파민과 분지된 PEI가 코팅된 자가 팽창형 니티놀 스텐트(양이온을 가지는 표면)를 삽입 후 교반시켰다. 스텐트가 삽입된 상기 상기 혼합액에 1.3에서 제조한 (1) 용액 0.6 ml, (2) 용액 0.09 ml, (3) 0.96 ml를 순차적으로 첨가하여 분지된 금 나노 입자(음이온을 가지는 입자)를 형성하고 정전기적 상호작용을 이용하여 분지된 금 나노 입자가 코팅된 자가 팽창형 니티놀 스텐트를 수득하였다.

[0106] 5. 약물 및 온도 감응성 고분자를 포함하는 약물 담지층 형성

[0107] 폴리카프로락톤 0.5 g과 라우린산 0.5 g을 70° C까지 온도를 높여 용융시키고, 모델 약물인 나일레드(nile red)를 12.5 μg을 상기 용융액에 용해시켜 약물 담지층 형성용 코팅 용액을 제조하였다. 이후, 상기 금 나노 입자가 코팅된 스텐트의 표면에 상기 제조된 약물 담지층 형성용 코팅 용액을 딥코팅 방법으로 코팅하였다.

[0109] **<비교예>**

[0110] 폴리카프로락톤 0.9 g과 라우린산 0.1 g을 70° C까지 온도를 높여 용융시키고, 모델 약물인 나일레드(nile red)를 12.5 μg을 상기 용융액에 용해시켜 약물 담지층 형성용 코팅 용액을 제조하였다. 이후, 상기 금 나노 입자가 코팅된 스텐트의 표면에 상기 제조된 약물 담지층 형성용 코팅 용액을 딥코팅 방법으로 코팅하였다.

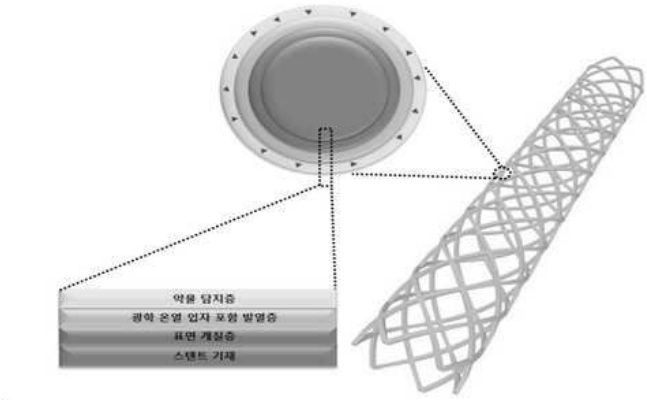
[0112] **<실험예>**

[0113] 실시예 및 비교예의 스텐트를 각각 0.5 w% 계면활성제(Tween80)을 함유한 150 mM PBS에 담그고 시간에 따라 온도 자극(37° C 및 45° C)을 부여하였다. 각 스텐트에서 약물이 방출되는 정도를 형광 분석기로 확인하였다(도 4).

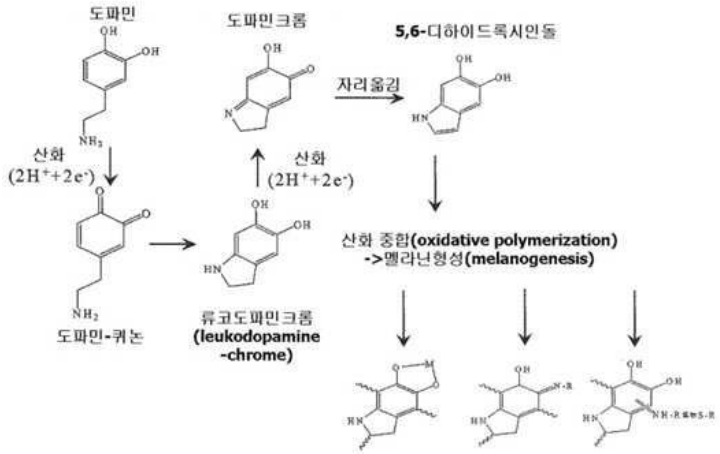
[0114] 도 4에 나타난 바와 같이, 비교예의 스텐트는 온도변화와 무관하게 일정한 속도로 약물을 방출하였으며, 본 발명의 실시예의 스텐트는 30분 후 15분 동안 45° C의 온도자극을 부여한 조건에서 약물 방출량이 월등히 증가하는 것을 확인하였다.

도면

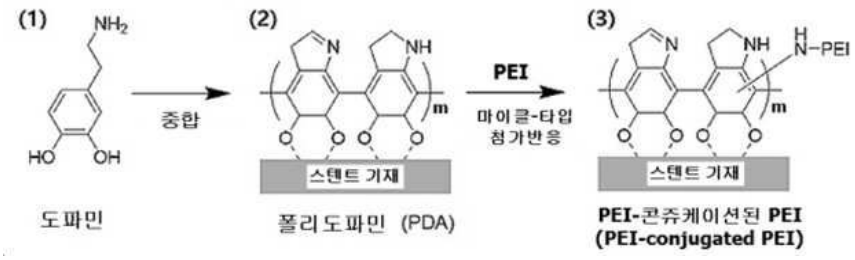
도면1



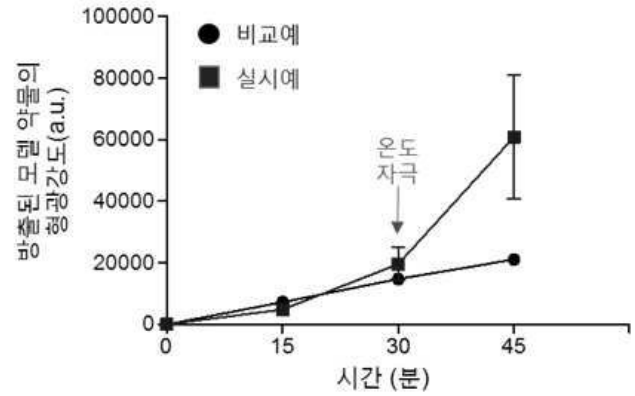
도면2



도면3



도면4


100000
80000
60000
40000
20000
0
비교예
실시예
온도
자극
방출된 모델 약물의
형광강도(a.u.)
0
15
30
45
시간 (분)