(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년05월07일
(11) 등록번호 10-1390284
(24) 등록일자 2014년04월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/34 (2006.01) *A61F 2/82* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0011499
(22) 출원일자 2013년01월31일
심사청구일자 2013년01월31일
(56) 선행기술조사문헌
MEI, L. et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (2009) Vol.98, pp.2040-2050
임광석, 석사학위논문, 한양대학교 대학원 의생명공학과 (2007.2.)
MA, G. et al., Journal of Applied Polymer Science (2007) Vol.104, pp.1895-1899
WO2009097165 A2
전체 청구항 수 : 총 16 항

(73) 특허권자
강원대학교산학협력단
강원도 춘천시 강원대학길 1 (효자동)
(72) 발명자
유혁상
강원 춘천시 강원대학길 1, 영상바이오관 106호 (효자동, 강원대학교)
강지현
강원 양양군 양양읍 남문9길 20,
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

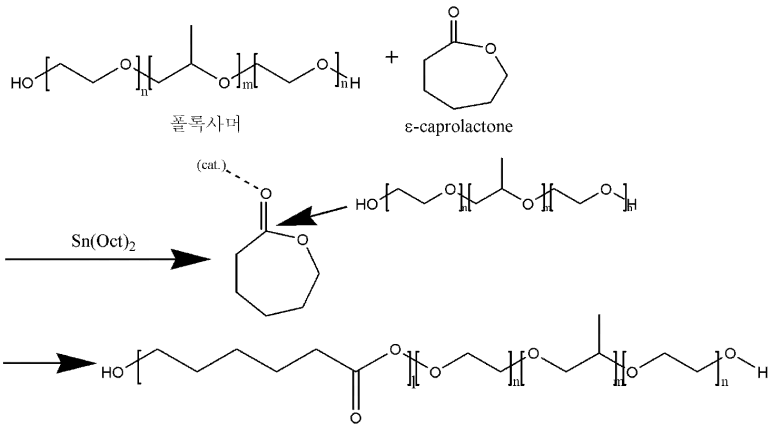
심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 **스텐트 코팅용 블록공중합체 및 그 블록공중합체로 코팅된 스텐트**

(57) 요 약

본 발명은 폴록사머의 히드록시 말단이 폴리(ε-카프롤락톤)의 카르복실기 말단과 에스테르 결합으로 연결된 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 포함하는 스텐트 코팅용 조성물, 그 스텐트 코팅용 조성물로 스텐트 몸체의 표면이 코팅된 스텐트, 그 스텐트의 제조방법, 및 상기 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 스텐트를 코팅하는데 사용하는 방법을 제공한다.

대 표 도



(72) 발명자

홍기택

경기 고양시 덕양구 고양대로1384번길 30, 903동 1201호 (성사동, 어울림마을9단지아파트)

권좋은

경북 경주시 광중길 73-6, 201동 1105호 (용강동, 현진에버빌2차)

박재혁

강원도 강릉시 옥천동 동보빌라 3-101

심희선

강원 동해시 청운1길 29, 25동 601호 (동회동, 대동아파트)

김태규

강원 원주시 행구로 102, 102동 701호 (봉산동, 동신아파트)

윤예지

강원 춘천시 우석로101번길 20, 107동 1707호 (석사동, 그랜드아파트)

정희정

강원 춘천시 부평길 7, 3동 1102호 (후평동, 한신아파트)

김영희

강원 강릉시 보래미상길 65, 3동 404호 (포남동, 포남1주공아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	LC1-21
부처명	교육과학기술부
연구사업명	(산학협력선도대학육성사업) 강원대학교 LINC사업단
연구과제명	고분자 코팅을 적용한 심혈관용 스텐트 설계
기 여 율	1/1
주관기관	강원대학교 산학협력단
연구기간	2012.08.01 ~ 2013.02.28

특허청구의 범위

청구항 1

폴록사머의 히드록시 말단이 폴리(ε-카프롤락톤)의 카르복실기 말단과 에스테르 결합으로 연결된 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 포함하는 스텐트 코팅용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 폴리(ε-카프롤락톤)은 분자량 40,000 ~ 150,000 의 폴리(ε-카프롤락톤)인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 폴록사머는 폴록사머 407인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 혈관 재협착 방지용 소수성 약물을 추가로 더 포함하는 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 약물은 소수성 항암제 또는 면역 억제제인 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 소수성 항암제는 도세탁셀(Docetaxel), 시스플라틴(cisplatin), 캠토세신(camptothecin), 파클리탁셀(paclitaxel), 타목시펜(Tamoxifen), 아나스테로졸(Anasterozole), 글리벡(Gleevec), 5-플루오로우라실(5-FU), 플록슈리딘(Floxuridine), 류프로리드(Leuprolide), 플로타미드(Flutamide), 졸레드로네이트(Zoledronate), 독소루비신(Doxorubicin), 빈크리스틴(Vincristine), 젬시타빈(Gemcitabine), 스트렙토조토신(Streptozotocin), 카보플라틴(Carboplatin), 토포테칸 (Topotecan), 벨로테(Belotecan), 이리노테칸(Irinotecan), 비노렐빈(Vinorelbine), 히드록시우레아 (hydroxyurea), 발루비신(Valrubicin), 레티노산 (retinoic acid) 계열, 메소트렉세이트(Methotrexate), 메클로레타민(Meclorethamine), 클로람부실(Chlorambucil), 부설판(Busulfan), 독시플루리딘(Doxifluridine), 빈블라스틴(Vinblastin), 마이토마이신(Mitomycin), 프레드니손(Prednisone), 테스토스테론(Testosterone), 미토산트론(Mitoxantron), 아스피린(aspirin) 살리실레이트(salicylates), 이부프로펜 (ibuprofen), 나프로센(naproxen), 페노프로펜 (fenoprofen), 인도메타신(indomethacin), 페닐부타존(phenylbutazone), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 메클로에타민(mechlorethamine), 덱사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 셀레콕시브(celecoxib), 발데콕시브 (valdecoxib), 니메슐리드 (nimesulide), 코르티손(cortisone) 및 코르티코스테로이드 (corticosteroid)으로 구성된 군에서 선택되는 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 스텐트 코팅용 조성물로 스텐트 몸체의 표면이 코팅된 스텐트.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 코팅되는 스텐트는 금속 스텐트, 헤파린이 코팅된 금속 스텐트, 및 포스포콜린이 코팅된 금속 스텐트로 구성된 군에서 선택되는 것인 스텐트.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 스텐트 코팅용 조성물 용액에 스텐트를 담지한 후 꺼내어 건조하는 것을 포함하는 스텐트의 제조방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 스텐트 코팅용 조성물 용액의 용매는 클로로포름 또는 디클로로메탄인 제조방법.

청구항 11

폴록사머의 히드록시 말단이 폴리(ε-카프롤락톤)의 카르복실기 말단과 에스테르 결합으로 연결된 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 스텐트를 코팅하는데 사용하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 폴리(ε-카프롤락톤)은 분자량 40,000-150,000 의 폴리카프로락톤인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 폴록사머는 폴록사머 407인 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 혈관재협착 방지용 소수성 약물과 함께 스텐트를 코팅하는데 사용하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 약물은 소수성 항암제 또는 면역 억제제인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 소수성 항암제는 도세탁셀(Docetaxel), 시스플라틴(cisplatin), 캠토세신(camptothecin), 파클리탁셀(paclitaxel), 타목시펜(Tamoxifen), 아나스테로졸(Anasterozole), 글리벡(Gleevec), 5-플루오로우라실(5-FU), 플록슈리딘(Floxuridine), 류프로리드(Leuprolide), 플로타미드(Flutamide), 졸레드로네이트(Zoledronate), 독소루비신(Doxorubicin), 빈크리스틴(Vincristine), 젬시타빈(Gemcitabine), 스트렙토조토신(Streptozotocin), 카보플라틴(Carboplatin), 토포테칸 (Topotecan), 벨로테(Belotecan), 이리노테칸(Irinotecan), 비노렐빈(Vinorelbine), 히드록시우레아 (hydroxyurea), 발루비신(Valrubicin), 레티노산 (retinoic acid) 계열, 메소트렉세이트(Methotrexate), 메클로레타민(Meclorethamine), 클로람부실(Chlorambucil), 부설판(Busulfan), 독시플루리딘(Doxifluridine), 빈블라스틴(Vinblastin), 마이토마이신(Mitomycin), 프레드니손(Prednisone), 테스토스테론(Testosterone), 미토산트론(Mitoxantron), 아스피린(aspirin) 살리실레이트(salicylates), 이부프로펜 (ibuprofen), 나프로센(naproxen), 페노프로펜 (fenoprofen), 인도메타신(indomethacin), 페닐부타존(phenylbutazone), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 메클로에타민(mechlorethamine), 덱사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 셀레콕시브(celecoxib), 발데콕시브 (valdecoxib), 니메슐리드 (nimesulide), 코르티손(cortisone) 및 코르티코스테로이드 (corticosteroid)으로 구성된 군에서 선택되는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 스텐트 코팅용 조성물, 그 조성물로 코팅된 스텐트, 그 조성물로 코팅된 스텐트의 제조방법에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 스텐트의 혈관 재협착을 방지할 수 있는 스텐트의 코팅을 위해 사용될 수 있는 블록 코폴리머, 그 블록 코폴리머를 포함하는 스텐트 코팅용 조성물, 그 조성물로 코팅된 스텐트, 그 조성물로 코팅된 스텐트의 제조방법, 및 그 블록 코폴리머를 혈관 재협착을 방지하기 위해 스텐트의 코팅에 사용하는 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 최근 우리나라도 고령화 사회에 접어들면서 협심증, 심근경색 등 관상동맥질환과 뇌경색, 뇌졸중 등 뇌혈관 질환이 크게 늘어나 성인사망의 주요 원인이 되고 있다. 통계청의 자료에 의하면 전체 사망원인중 뇌혈관 질환이 17%를 차지하고 고혈압/심장질환과 관련한 응급구조가 70%를 차지함으로써 심장,뇌혈관계 질환 치료의 필요성이 대두되고 있다. 관상동맥질환은 심장에 피를 공급하는 관상동맥이 막혀 심장발작에 의한 돌연사를 일으키며, 뇌경색이나 뇌졸중은 발병 즉시 사망하거나 회복되더라도 반신불수, 전신마비 등 무서운 휴유증을 남기는 질환이다. 이와 같이 치명적인 관상동맥 질환, 뇌혈관 질환 등의 순환계 질환 치료에 스텐트가 널리 사용되고 있어

그 기능향상을 위한 관련 기술개발에 많은 관심이 모아지고 있다.

[0003] 스텐트는 경피적 혈관 성형술(percutaneous transluminal angioplasty, PTA), 경피적 관상동맥 성형술(percutaneous coronary angioplasty, PCTA)을 이용하여 질병부위 혈관 내에 삽입됨으로써 적용된다. 삽입구 쪽의 풍선(balloon) 부분과 반대편에는 액체를 삽입하는 매니폴드(manifold) 부분으로 이루어진 가늘고 긴 모양의 풍선 카테터(balloon catheter)가 혈관 내 스텐트와 같은 고형체를 이식하기 위해 이용된다. 그러나, 역설적으로 풍선 카테터를 이용한 혈관 성형술은 플라그를 제거함과 동시에 손상된 혈관 구조의 범위를 확장시킨다. 시술을 하는 동안 질병 부위나 가까운 주변의 내피세포층은 항상 손상을 받는다. 내피세포층이 없는 경우, 금속이나 폴리머 같은 합성물질의 이식, 삽입은 혈전 형성에 이은 혈소판의 재공급과 응집을 포함하는 복잡한 과정을 촉진한다. 응집된 혈소판은 혈소판 유래 성장 인자(Platelet-derived growth factor, PDGF) 라는 주요 인자를 방출하는데 이 성장 인자는 평활근 세포의 증식과 이동을 유도한다. 결과적으로 내막부분의 과증식(intimalhyperplasia)은 SMC의 증식과, 세포외 기질 축적으로 일어난다. 이러한 혈관구조의 새로운 증상은 몇 개월 안에 30~40%까지 나타나며 혈관 재성형 수술의 실패를 가져온다. 이러한 내막(intima) 과대증가 증상에 의한 혈관 재성형 과정을 혈관재협착(restenosis)이라 한다.

[0004] 그 동안 혈관재협착 방지를 위해 혈관 내막 과형성(intimal hyperplasia)을 줄이거나 억제할 수 있는 방법의 개발을 위해 많은 노력을 해 왔다. 그 결과, 스텐트에 폴리머를 입히고 폴리머에서 증식억제제(antiproliferative) 혹은 면역억제제(immunosuppressive)를 적절하게 방출시켜서 스텐트는 관동맥 수축을 약물은 신생내막 비후를 동시에 방지할 수 있는 약물 용출성 스텐트(Drug Eluting Stent, DES)가 개발되었다. 대규모 임상연구와 환자 특성별 비교연구에서 효과와 안전성이 입증되어 현재 사용되고 있다. DES는 약물의 종류와 병변의 특성에 따라 약간 다르나 재협착율은 15% 이하, 재시술율은 6% 이하이다. 국내에서는 이미 사용되는 스텐트의 90% 이상을 DES가 차지하고 있다.

[0005] 특허문헌 1은 혈관재협착을 유발하는 유전자에 대한 선택적인 siRNA와 형질전환체를 포함하는 혈관재협착 방지 스텐트용 코팅 조성물에 대해 개시하고 있다.

[0006] 특허문헌 2는 타우로우루소데옥시콜린산 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 약물로서 포함하는 혈관재협착 예방 또는 치료용 약물 용출성 스텐트를 개시하고 있다.

[0007] 그러나, 약물 용출 스텐트의 경우도 약물에 의하여 과도하게 염증반응이 억제되어 내피세포의 재생이나 치유 과정이 억제될 경우 약물 효과가 없어지는 시점에서 신생내막의 과도한 증식이 일어나는 레이트 캐치업(late catch-up) 현상의 우려가 있다.

[0008] 따라서, 스텐트 내 재협착률을 획기적으로 낮출 수 있는 생체적합성 스텐트의 개발이 계속적으로 필요하다.

선행기술문헌

[0009] 1. 한국특허공개 2009-0099470

[0010] 2. 한국특허공개 2010-0134911

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 목적은 스텐트에 코팅되는 폴리머 자체가 스텐트 내 재협착율을 낮추는 효과가 있을 뿐만 아니라, 재협착 방지용 소수성 약물의 담체로서 작용하여 적절한 속도로 방출할 수 있는 폴리머를 포함하는 스텐트 코팅용 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 다른 목적은 상기 스텐트 코팅용 조성물로 스텐트 몸체의 표면이 코팅된 스텐트를 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 표면이 코팅된 스텐트의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 폴리머를 스텐트의 표면을 코팅하는데 사용하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명의 일 측면은

[0016] 폴록사머의 히드록시 말단이 폴리(ε-카프롤락톤)의 카르복실기 말단과 에스테르 결합으로 연결된 폴록사머-폴

리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 포함하는 스텐트 코팅용 조성물을 제공한다.

[0017] 본 발명의 다른 일 측면은 상기 본 발명에 따른 스텐트 코팅용 조성물로 스텐트 몸체의 표면이 코팅된 스텐트를 제공한다.

[0018] 본 발명의 또 다른 일 측면은 상기 본 발명에 따른 스텐트 코팅용 조성물 용액에 스텐트를 담지한 후 꺼내어 건조하는 것을 포함하는 스텐트의 제조방법을 제공한다.

[0019] 본 발명의 또 다른 일 측면은 폴록사머의 히드록시 말단이 폴리(ε-카프롤락톤)의 카르복실기 말단과 에스테르 결합으로 연결된 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 스텐트를 코팅하는데 사용하는 방법을 제공한다.

[0020] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0021] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 본 발명에 전체가 참고로 통합된다.

[0022] 본 발명자들은 스텐트 내 재협착의 위험을 낮출 수 있는 약물 용출 스텐트의 개발을 위해 연구한 결과, 폴리(ε-카프롤락톤)을 폴록사머와 공유결합시켜 제조되는 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체가 스텐트의 코팅에 사용될 경우, 블록공중합체 자체가 스텐트내 재협착의 위험을 낮출 수 있을 뿐만 아니라 재협착 방지용 소수성 약물을 담지하여 적절한 속도로 서서히 방출함으로써 스텐트내 재협착의 위험을 더욱 현저히 낮출 수 있다는 것을 발견하였다.

[0023] 따라서, 본 발명은 일 측면에 있어서,

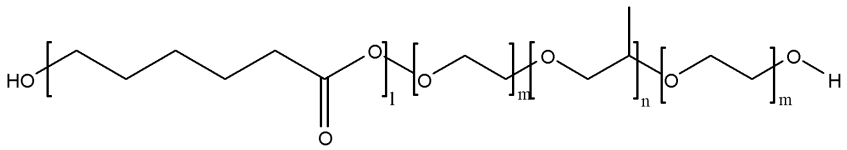
[0024] 폴록사머의 히드록시 말단이 폴리(ε-카프롤락톤)의 카르복실기 말단과 에스테르 결합으로 연결된 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 포함하는 스텐트 코팅용 조성물을 제공한다.

[0025] 상기 폴록사머는 그 종류가 특별히 한정되는 것은 아니며, 예를 들어 폴록사머 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403, 또는 407 등이 이용될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 폴록사머는 폴록사머 407 이다.

[0026] 상기 폴리(ε-카프롤락톤)은 분자량 40,000-150,000의 폴리(ε-카프롤락톤)이 사용될 수 있다. 상기 범위를 벗어나면 분자량이 작을 경우, 생체 내에서 쉽게 분해되어 재협착 방지의 역할을 하지 못하며 분자량이 클 경우는 스텐트 표면에 덩어리로 코팅되거나 또는 부분적으로 코팅되는 현상을 나타내어 코팅하는데 어려움을 갖게 된다.

[0027] 상기 블록공중합체는 하기 화학식 1과 같은 구조를 가질 수 있다.

[0028] [화학식 1]

[0029] 

[0030] 상기 화학식 1에서, l, m, n은 정수로서 블록공중합체를 구성하는 폴록사머 및 폴리(ε-카프롤락톤)의 종류에 따라 달라질 수 있다.

[0031] 상기 화학식 1의 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체는 당해 기술분야에 공지된 임의의 제조방법에 의해 제조될 수 있으며, 예를 들어 도 1에 나타낸 바와 같은 반응식에 의해 제조될 수 있다. 도 1의 반응식에 의한 제조방법의 일 실시예에는 본 명세서의 하기 실험예 1에 구체적으로 기재하였다.

[0032] 상기 폴리(ε-카프롤락톤)은 생체 적합성의 소수성의 물질이며 세포의 부착이나 증식이 원활하지 않은 물질로 알려져 있다. 또한, 다른 생분해성 고분자에 비해 생체 내에서 분해속도가 느린 것으로 알려져 있다. 폴리(ε-카프롤락톤)은 생체 내에서 분해속도가 매우 느리기 때문에, 그 폴리머 물질 단독을 약물 용출 스텐트의 코팅제로서 사용할 경우에는 생체 내에서 약물의 방출이 너무 더디게 되는 문제가 있다. 상기 본 발명의 폴록사머-

폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체는 폴리(ε-카프롤락톤)에 비해 상대적으로 친수성인 폴록사머와 함께 블록공중합체를 형성하여, 약물의 방출이 적절히 이루어질 수 있게 되었다.

[0033] 그리하여, 상기 본 발명에 따른 블록공중합체는 스텐트의 코팅에 사용 시, 폴리(ε-카프롤락톤)에 의해 스텐트 내 재협착을 유발하는 세포의 증식을 막을 수 있을 뿐만 아니라, 생체 내에서 담지된 약물을 적절한 속도로 방출할 수 있다.

[0034] 따라서, 상기 본 발명에 따른 스텐트 코팅용 조성물은 상기 블록공중합체 이외에 추가로 혈관 재협착 방지용 소수성 약물을 더 포함할 수 있다.

[0035] 상기 혈관 재협착 방지용 소수성 약물은 소수성 면역억제제 또는 소수성 항암제 등을 포함한다.

[0036] 상기 소수성 면역억제제로는 사이클로스포린, 프레드니솔론, 타크로리무스, 마이코페놀산, 아자티오프린, 시롤리무스 등이 있다. 상기 소수성 항암제로는 도세탁셀(Docetaxel), 시스플라틴(cisplatin), 캠토세신(camptothecin), 파클리탁셀(paclitaxel), 타목시펜(Tamoxifen), 아나스테로졸(Anasterozole), 글리벡(Gleevec), 5-플루오로우라실(5-FU), 플록슈리딘(Floxuridine), 류프로리드(Leuprolide), 플로타미드(Flutamide), 졸레드로네이트(Zoledronate), 독소루비신(Doxorubicin), 빈크리스틴(Vincristine), 젬시타빈(Gemcitabine), 스트렙토조토신(Streptozotocin), 카보플라틴(Carboplatin), 토포테칸 (Topotecan), 벨로테(Belotecan), 이리노테칸(Irinotecan), 비노렐빈(Vinorelbine), 히드록시우레아 (hydroxyurea), 발루비신(Valrubicin), 레티노산 (retinoic acid) 계열, 메소트렉세이트(Methotrexate), 메클로레타민(Meclorethamine), 클로람부실(Chlorambucil), 부설판(Busulfan), 독시플루리딘(Doxifluridine), 빈블라스틴(Vinblastin), 마이토마이신(Mitomycin), 프레드니손(Prednisone), 테스토스테론(Testosterone), 미토산트론(Mitoxantron), 아스피린(aspirin) 살리실레이트(salicylates), 이부프로펜 (ibuprofen), 나프로센(naproxen), 페노프로펜 (fenoprofen), 인도메타신(indomethacin), 페닐부타존(phenylbutazone), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 메클로에타민(mechlorethamine), 덱사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 셀레콕시브(celecoxib), 발데콕시브 (valdecoxib), 니메슐리드 (nimesulide), 코르티손(cortisone) 및 코르티코스테로이드 (corticosteroid)으로 구성된 군에서 선택된 약물이 사용될 수 있다.

[0037] 상기 본 발명에 따른 스텐트 코팅용 조성물은 상기 소수성 약물 이외에도, 필요하다면 다른 추가의 약물이나, 약제학적으로 허용되는 임의의 부형제, 첨가제 등을 함께 함유할 수 있다.

[0038] 상기 스텐트 코팅용 조성물은 매질로서 상기 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 용해할 수 있으면서, 스텐트 코팅에 사용하기에 적합한 임의의 용매가 사용될 수 있다. 이러한 용매로는 예를 들어 클로로포름(chloroform), 디클로로메탄(dichloromethane) 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0039] 본 발명은 또 다른 일 측면에 있어서, 상기 본 발명에 따른 스텐트 코팅용 조성물로 스텐트 몸체의 표면이 코팅된 스텐트를 제공한다.

[0040] 상기 코팅되는 스텐트는 약물 용출 스텐트의 제조에 사용될 수 있는 임의의 스텐트일 수 있으며, 예를 들어 금속 스텐트, 헤파린이 코팅된 금속 스텐트, 또는 포스포콜린이 코팅된 금속 스텐트가 이용될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0041] 상기 본 발명에 따른 스텐트는 스텐트 코팅용 조성물로 스텐트 몸체의 표면을 코팅할 수 있는 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 스텐트 몸체의 표면을 코팅할 수 있는 다양한 방법이 당해 기술분야에 알려져 있으며, 예를 들어 단순히 스텐트를 코팅용액에 담근 후 건조시키는 방법을 이용할 수 있다.

[0042] 상기 본 발명에 스텐트는 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 사용함으로써 스텐트내 재협착을 유발하는 세포의 증식을 막을 수 있을 뿐만 아니라, 약물 용출 스텐트에 사용되는 재협착 방지용 소수성 약물을 용이하게 담지할 수 있고 생체 내에서 담지된 약물을 적절한 속도로 방출할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 스텐트는 생체의 혈관에 장착 시 스텐트에 담지된 약물을 적절히 서서히 방출하여, 스텐트 장착 초기에 급격하게 나타날 수 있는 혈관 내막부분의 과증식(intimalhyperplasia)을 예방할 수 있으며, 시간이 충분히 경과하여 약물의 방출이 모두 이루어졌다고 하더라도 스텐트의 코팅층에 함유되어 있는 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체의 폴리(ε-카프롤락톤)에 의해 스텐트내에 세포가 증식하기 어려우므로, 스텐트내 재협착을 방지할 수 있어 바람직하다. 따라서, 종래 약물 용출 스텐트에서 문제가 되었던 레이트 캐치업(late catch-up) 현상의 우려를 상당부분 해소할 수 있어 바람직하다.

[0043] 본 발명은 또 다른 일 측면에 있어서, 상기 본 발명에 따른 스텐트 코팅용 조성물 용액에 스텐트를 담지한 후

꺼내어 건조하는 것을 포함하는 상기 본 발명에 따른 스텐트의 제조방법을 제공한다.

[0044] 상기 스텐트 코팅용 조성물 용액의 용매는 클로로포름, 디클로로메탄 등이 이용될 수 있다.

[0045] 본 발명은 또 다른 일 측면에 있어서, 폴록사머의 히드록시 말단이 폴리(ε-카프롤락톤)의 카르복실기 말단과 에스테르 결합으로 연결된 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 스텐트를 코팅하는데 사용하는 방법을 제공한다. 이는 실질적으로는 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 스텐트의 코팅에 사용하는 용도에 관한 것이다.

[0046] 상기 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 스텐트를 코팅하는데 사용하기 위해, 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 재협착 방지용 소수성 약물과 함께 스텐트를 코팅에 사용할 수 있다.

[0047] 상기 재협착 방지용 소수성 약물은 상기 설명한 바와 같다.

[0048] 상기 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체는 스텐트의 코팅에 사용하기 위해, 상기 소수성 약물 이외에도, 필요하다면 다른 추가의 약물이나, 약제학적으로 허용되는 임의의 부형제, 첨가제 등과 함께 스텐트의 코팅을 위해 사용될 수 있다.

[0049] 상기 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 스텐트를 코팅하는데 사용하기 위해, 상기 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 적절한 용매에 용해하여 사용할 수 있으며, 이러한 용매로는 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

발명의 효과

[0050] 앞서 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체는 스텐트의 코팅에 사용시, 폴리(ε-카프롤락톤)에 의해 스텐트내 재협착을 유발하는 세포의 증식을 막을 수 있을 뿐만 아니라, 약물 용출 스텐트에 사용되는 재협착 방지용 소수성 약물을 용이하게 담지할 수 있고 생체 내에서 담지된 약물을 적절한 속도로 방출할 수 있다.

[0051] 또한, 이러한 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체로 코팅된 본 발명에 다른 스텐트는 혈관 내막부분의 과증식(intimalhyperplasia)을 예방할 수 있으며, 시간이 충분히 경과하여 약물의 방출이 모두 이루어 졌다고 하더라도 스텐트의 코팅층에 함유되어 있는 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체 자체가 세포가 증식을 억제하는 효과를 가지므로 약물의용 용출이 모두 완료된 이후에도 스텐트내 재협착을 방지할 수 있다는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

[0052] 도 1은 폴록사머 및 ε-카프롤락톤 모노머로부터 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합를 제조하는 일 구현예의 반응식을 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 화학식과 함께 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 10, 20, 또는 30 몰%의 농도로 스텐트에 코팅하였을 때, 스텐트에 대한 코팅비율을 측정한 결과를 도시한 그래프이다.

도 4은 본 발명의 일 실시예에 따라 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 10, 12, 또는 15 몰%의 농도로 스텐트에 코팅하였을 때, 스텐트에 대한 코팅비율을 측정한 결과를 도시한 그래프이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따라 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 15 몰%의 농도로 스텐트에 코팅한 후의, 약물 용출실험 결과를 나타낸 그래프이다.

[도면의 용어 설명]

PTX: 파클리탁셀

Release: 방출, Release rate: 방출율

Stent Coating Rate: 스텐트 코팅율

Stent Coating Rate Average (SCR): 스텐트 코팅율 평균

PCL-Pluronic :폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0054] **실시예 1: 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체의 합성**

[0055] 약 30 분간 플라스크 안의 습기 제거를 위해 예열 하였다. 먼저 유기용매 디클로로메탄 중에 폴록사머 407을 0.24 mmol 가하고, 모노머 ε-카프롤락톤을 138 mmole 부가하였다.

[표 1]

	분자량	질량	몰수
폴록사머 407	12700g/mol	3g	0.24mmol
e-caprolactone	111.14g/mol	15.34g	138mmol

[0056]

[0057] 촉매제로서 역할을 하는 카프로산 제2주석(stannous octoate)을 상기 ε-카프롤락톤에 대해 몰비율 1:1500의 비율로 가하여, 개환 폴리머화 반응(ring opening polyerization)이 일어나도록 고온 150℃에서 24 시간 정도 반응시켰다. 반응이 완료된 후 디에틸에테르(diethyl ether)에 침전시키고, 미반응의 ε-카프롤락톤 모노머 및 폴록사머를 제거하였다. 그런 다음, 침전된 생성물을 30℃ 진공상태에서 건조하였다.

[0058] 그 결과 얻어진 생성물을 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 통해 확인하였다. 그 결과를 도 2에 나타내었다. ^{1}H-NMR 스펙트럼에 따르면, 폴리(ε-카프롤락톤)의 $-CH_2OH$ (2.3ppm의 triple peak)와 폴록사머의 $CH_2(CH_2)_2O-$ (4.0 ppm의 triple peak)의 적분 값을 통해 폴리(ε-카프롤락톤) 한 분자 당 0.78의 폴록사머이 결합되었다는 것을 알 수 있다.

[0059] **실험예**

[0060] **1. 스텐트 코팅**

[0061] 상기 실시예 1에서 제조된 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 용매로서 디클로로메탄을 이용하여 코니컬 튜브(conical tube) 중에 용액(PCL-pluronic)으로 제조하였다.

[0062] 코팅 전 스텐트의 무게를 측정하였다. 그런 다음, 상기 제조된 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체 용액에 담갔다 빼내고, 스텐트를 100℃ 오븐에서 1 시간동안 건조하였다. 그런 다음, 스텐트의 무게를 측정하였다.

[0063] 그리고, 건조된 스텐트의 표면을 대해 SEM (scanning electron microscope), EDX (Energy-dispersive X-ray spectroscopy)을 이용해 관찰하였다.

[0064] **2. 약물을 포함한 코팅 및 그 평가 시험**

[0065] 상기 실시예 1에서 제조된 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체를 용매로서 디클로로메탄을 이용하여 코니컬 튜브(conical tube) 중에 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체 15 %w/v, 파클리탁셀 0.05 %w/v가 되도록 용해하였다. 준비된 6 개의 스텐트를 코팅 전 무게를 측정한 다음, 상기 제조된 폴록사머-폴리(ε-카프롤락톤) 블록공중합체 및 파클리탁셀 혼합 용액 10분 정도 담갔다 빼내고, 스텐트를 100℃ 오븐에서 1 시간동안 건조하였다. 그런 다음, 스텐트의 무게를 측정하여, 코팅된 상기 블록공중합체 및 파클리탁셀의 양을 측정하였다.

[0066] 파클리탁셀의 양을 산출하기 위해, 우선 각 1mg/ml, 0.1mg/ml, 0.01mg/ml, 0.001mg/ml, 0.5mg/ml, 0.05mg/ml,

0.005mg/ml, 0.0005mg/ml, 0mg/ml의 농도별 파클리탁셀 샘플에 대해, 10ul씩 HPLC에 첨가하고 이동상인 아크릴로나이트릴에 시료가 녹아 고정상 칼럼으로 운반되어 UV 파장 227nm에서의 파클리탁셀의 흡광 값을 측정하여, 우선 r^2=0.99이상으로 파클리탁셀의 표준곡선을 제작하였다. 그런 다음, 스텐트에 코팅된 파클리탁셀의 양을 측정하기 위하여 스텐트에 코팅된 폴리머를 디클로메탄에 녹여 HPLC 샘플로 사용하였다. 그리하여 얻어진 디클로로메탄 용액을 HPLC로 분석한 다음, 상기 얻어진 파클리탁셀의 표준곡선과 비교하여 코팅된 파클리탁셀의 양을 산출하였다. 로딩효율(loading efficiency)은 다음과 같이 산정하였다.

[0067] *로딩효율(loading efficiency %) = 실제값/이론값 x 100*

[0068] **3. 약물 용출 평가시험**

[0069] 상기 코팅된 스텐트를 conical tube에 5ml PBS 용액과 함께 넣고 37℃ 200~250rpm 조건의 진탕배양기(Shaking incubator)에 넣었다. 5min, 10min, 30min, 60min, 90min, 120min, 300min 간격으로 100㎕ 씩 샘플링 하였다. 샘플링한 직후에는 동량의 PBS 용액을 보충해 주었다. 샘플을 HPLC로 분석하였다.

[0070] **실험 결과**

[0071] **1. 스텐트 코팅**

[0072] 상기 스텐트 코팅을 하기 표 2와 같은 조건(10 분 또는 24시간 담지, 블록공중합체 용액농도 10, 20, 또는 30 몰%)으로 코팅비율을 측정한 결과를 하기 표 2 및 도 3에 나타내었다.

[표 2]

1차 10분, 24시간 Coating(*SCR=Stent Coating Rate)

10min	SCR(%)
10%	6.25
20%	18.9
30%	30.11

24h	SCR(%)
10%	12.06
20%	36.17
30%	110.26

[0073]

[0074] 1 차 Coating 실험 결과 시간과 고분자의 농도가 높을수록 많은 양이 코팅 되었지만 코팅 형태와 효율성을 생각해 봤을 때 20% 이상과 장시간 코팅은 적절하지 않다고 판단하였다. 따라서, 별도의 스텐트에 2 차 코팅을 진행하였다. 2 차 코팅은 하기 표 3과 같은 조건(10 분 담지, 블록공중합체 용액농도 10, 12, 또는 15 몰%, 각각 3 개 세트)으로 하였다. 코팅을 분석한 결과를 하기 표 3 및 도 4에 나타내었다.

[표 3]

2차 Coating

10min	SCR(%)-1	SCR(%)-2	SCR(%)-3	SCR Average(%)
10%	9.57	6.7	8.55	8.27
12%	8.33	7.48	23.66	7.91
15%	16.24	14.29	15.6	15.38

[0075]

[0076] 그리고, 15 몰% 농도로 2차 코팅 후 SEM 사진을 확인하였다. 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0077] **2. 약물을 포함한 코팅 및 그 평가 시험**

[0078] 스텐트를 상기 15 몰%의 농도로 블록공중합체가 디클로로메탄에 녹여진 용액으로 10분간 1 차 코팅한 후의 약물의 로딩양을 하기 표 4에 나타내었다.

[표 4]

1차 약물 Loading양

	Sample1	Sample2	Sample3	Average
mAU	0.4813	0.55314	0.49746	
mg/ml	0.001867	0.001925	0.00188	0.00189

[0079]

[0080] 약물의 로딩양을 측정한 결과 1차 로딩된 파클탁셀의 농도가 매우 낮았다. 따라서, 약물 로딩양을 늘리기 위해, 상기 1차 코팅된 스텐트 위에 상기 1차 코팅과 동일한 조건으로 2차 코팅 하였다. 이 때, 5wt%의 크레모포어를 첨가하였으며, 이는 약물 방출 실험을 위하여 첨가되었다. 약물 방출 실험 시 인산완충용액(PBS) 상에 방출된 소수성 약물은 완전히 용해되지 못하여 약물의 양을 측정하기 어려우므로, 계면활성제인 크레모포어를 첨가하여 PBS 상에서 소수성 약물의 용해를 가능하게 하여, 방출된 약물의 양을 측정할 수 있도록 한 것이다.

[0081] 상기 블록공중합체 15몰%의 농도로 2 차 코팅 후의 약물의 로딩양을 하기 표 5에 나타내었다.

[표 5]

2차 약물 Loading양

	Sample1	Sample2	Sample3	Average
mAU	32.31	46.77	50.29	
mg/ml	0.113488	0.166603	0.179533	0.153208

	샘플1	샘플2	샘플3	평균
코팅전 스텐트 중량 (g)	0.0365	0.0365	0.0365	
코팅 후 스텐트 중량(g)	0.0391	0.0392	0.0391	
코팅중량(g)	0.0026	0.0027	0.0026	
이론값(mg/ml)	0.173	0.180	0.173	
실제값(mg/ml)	0.113	0.167	0.180	
로딩효율(%)	65.474	92.557	103.577	87.203

[0082]

[0083] 2차 로딩의 결과 1 차보다 큰 폭으로 로딩양이 증가 했으며, 로딩 효율 또한 평균 87.203%로 나타났다. 이러한 결과로부터 PCL-pluronic 중합된 고분자가 약물 방출 스텐트에서 코팅 제제로 가능성이 있는 것으로 보여진다.

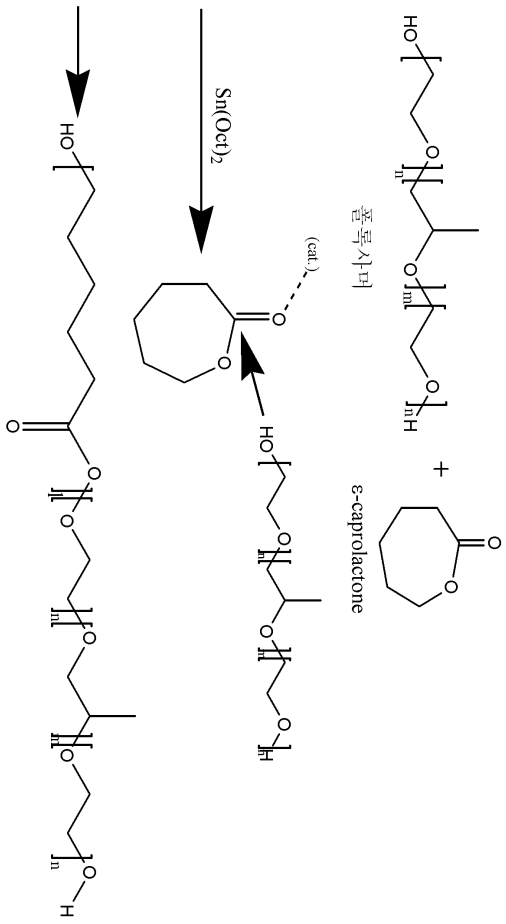
[0084] **3. 약물 용출 평가시험**

[0085] 상기 2. 약물을 포함한 코팅 및 그 평가 시험에서의 2차 코팅된 스텐트에 대한 약물 용출실험 결과를 도 6에 나타내었다.

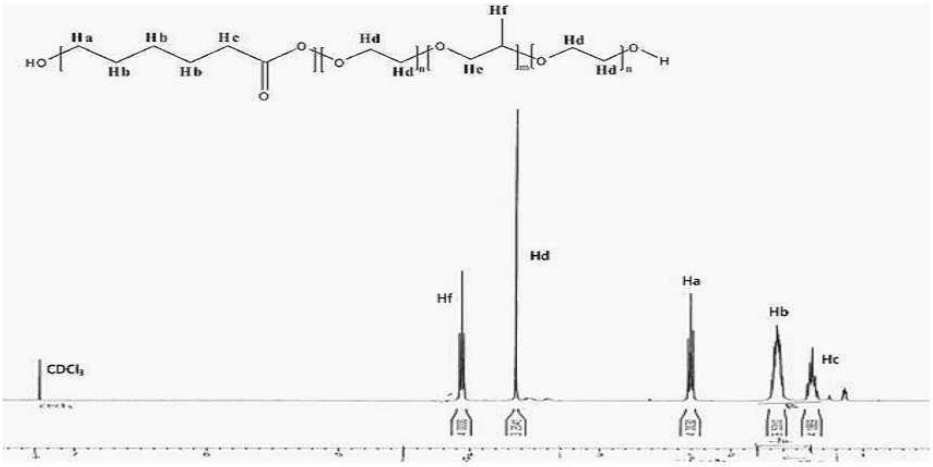
[0086] 도 6의 결과에 따르면, 방출 초기에 방출되는 파클리탁셀의 양은 미미했지만, 시간이 지날수록 서서히 약물이 방출되는 것을 확인 할 수 있었다. 여기서 표시한 방출율(Release rate)은 이전 로딩 실험을 통해 예상하는 로딩양에서 방출된 약물의 양을 표시한 것으로, 48시간 방출 실험 때에 50% 미만의 방출량을 나타내었다. 이는 앞으로 코팅된 블록공중합체가 서서히 분해되면서 고분자 사이에 로딩되어 있던 약물이 서서히 방출 될 수 있음을 의미한다.

도면

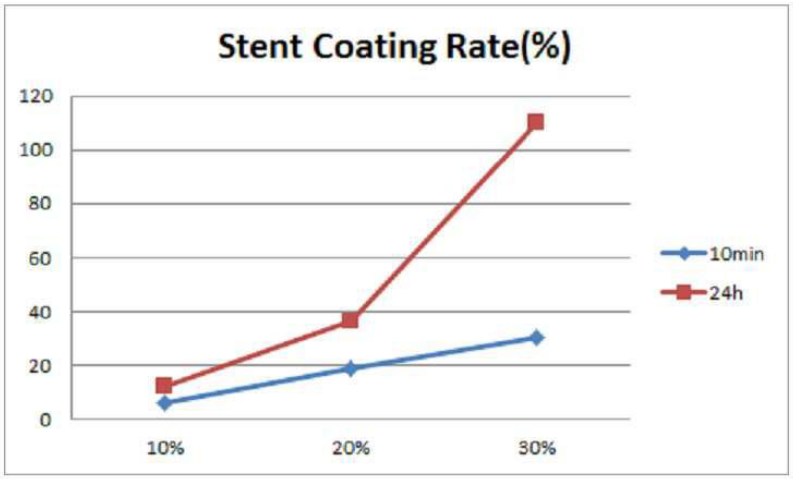
도면1



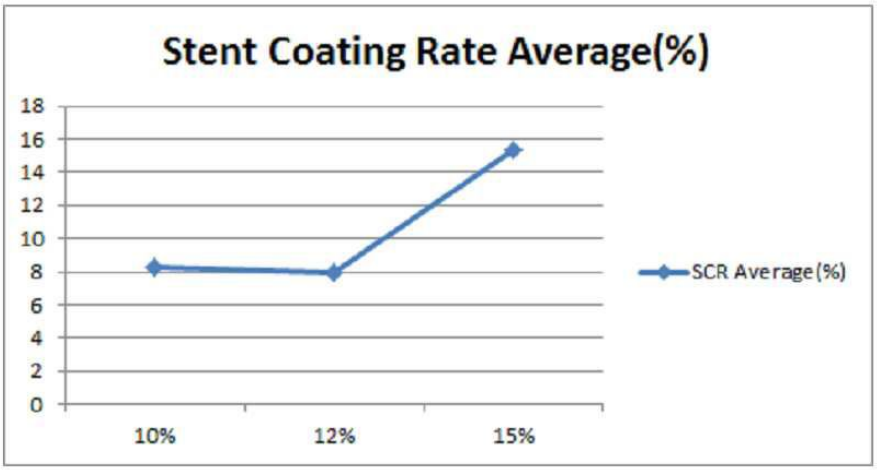
도면2


Ha
Hb
Hc
Hd
He
Hf
HO
H
CDCl3

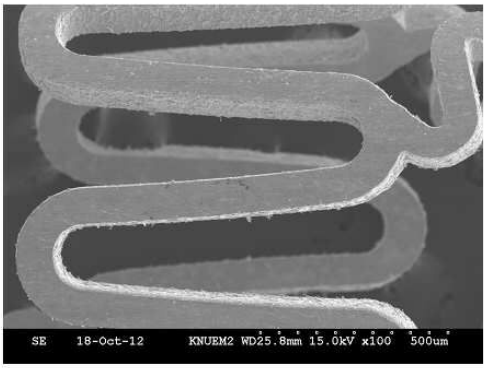
도면3


Stent Coating Rate(%)
120
100
80
60
40
20
0
10%
20%
30%
10min
24h

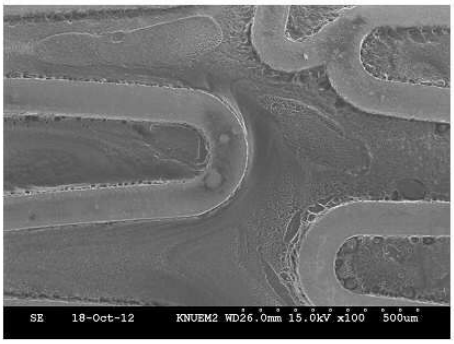
도면4

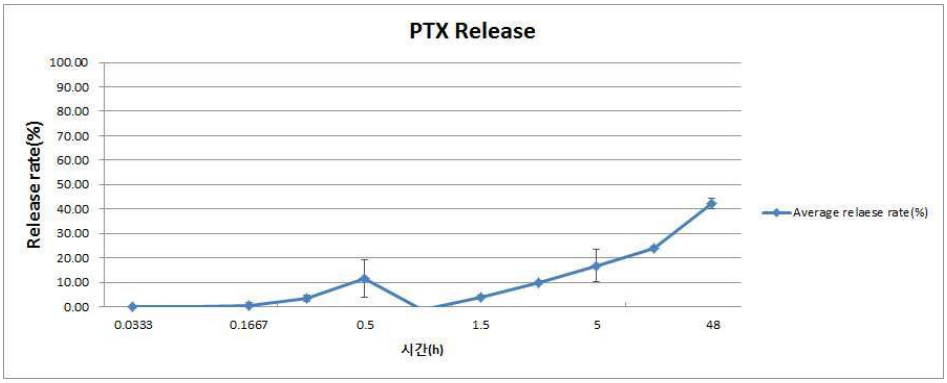


도면5



코팅 전 Stent



15% PCL-Pluronic 코팅 후 스텐트

도면6