



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년04월25일
(11) 등록번호 10-1138294
(24) 등록일자 2012년04월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61F 2/06 (2006.01) A61F 2/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-0093574
(22) 출원일자 2008년09월24일
심사청구일자 2011년02월28일
(65) 공개번호 10-2010-0034439
(43) 공개일자 2010년04월01일
(56) 선행기술조사문헌
KHANG, G. et al., Korea Polymer Journal, Vol. 9, no. 2, pp. 107-115 (2001. 4. 30.)*
IWASAKI, Y. et al. Biomaterials, Vol. 23, No. 18, pp. 3897-3903 (2002. 9. 30)
ISIHARA, K. et al. Biomaterials, Vol. 20, No. 17, pp. 1545-1551 (1999. 9. 30)
US6663607 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
김형일
서울특별시 영등포구 문래동3가 94 문래동현대홈타운 111동 103호
썬텍주식회사
경기도 군포시 당정로27번길 32, 2층 (당정동)
이시하라 가즈히코
일본국 도쿄도 미타카시 이구치 5-8-17
(72) 발명자
김형일
서울특별시 영등포구 문래동3가 94 문래동현대홈타운 111동 103호
이시하라 가즈히코
일본국 도쿄도 미타카시 이구치 5-8-17
(74) 대리인
신용길, 정순성

전체 청구항 수 : 총 16 항

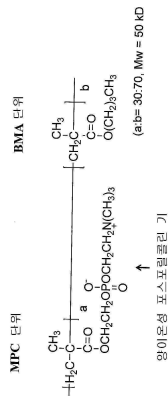
심사관 : 현승훈

(54) 발명의 명칭 **혈관벽 임시 골격용 생분해성 블랜드**

(57) 요약

본 발명은 혈관 벽의 기계적 강도를 버티면서, 생분해성인 폴리(L-젯산)(PLLA) 및 포스포릴콜린기를 함유하는 중합체(PPCP)로 이루어진 블랜드, 및 그 블랜드를 이용한 혈관 내 삽입 장치에 관한 것이다. 본 발명은 혈관 치료가 끝날 때까지 혈관에 필요한 기계적 강도로 지지를 유지해주는 동시에, 그 이후에는 안정하게 생체 내에서 분해가 이루어지며, 혈전의 생성이나 흡착을 방지하는 효과가 우수하다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

PLLA(폴리(L-락산)) 및 포스포릴콜린기를 함유하는 공중합체(PPCP)로 이루어진 생분해성 블랜드.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 포스포릴콜린기를 함유하는 공중합체(PPCP)가 수용성의 양친매성 공중합체인 것을 특징으로 하는 생분해성 블랜드.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 포스포릴콜린기를 함유하는 공중합체(PPCP)가 메틸메타크릴레이트(MMA), 에틸메타크릴레이트(EMA), 부틸메타크릴레이트(BMA), 2-에틸-헥실메타크릴레이트, 라우릴메타크릴레이트(LMA), 히드록실-에틸 메타크릴레이트(HEMA), 콜린메타크릴레이트(CMA), PEG 아크릴레이트(PEGA), PEG 메타크릴레이트, 2-메타크릴록시에틸포스포릴콜린 (MFC), n-비닐 피롤리돈(VP), 메타크릴산(MA), 아크릴산(AA), 히드록시프로필 메타크릴레이트(HPMA), 히드록시프로필 메타크릴아미드, 3-트리메틸실일-프로필 메타크릴레이트(TMSPMA), p-니트로페니옥시카보닐(폴리옥시에틸렌)메타아크릴레이트(MEONP), N-이소프로필아크릴아미드(NIPAM) 및 n-옥틸아크릴아미드로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상의 단량체와 2-메타아크릴로일록시에틸 포스포릴콜린(MPC) 유닛이 중합되는 것을 특징으로 하는 생분해성 블랜드.

청구항 4

제 2 항에 있어서, 포스포릴콜린기를 함유하는 공중합체(PPCP)가 폴리(2-메타아크릴로일록시에틸 포스포릴콜린-co-n-부틸 메타아크릴레이트(PMB), 폴리(MPC-co-BMA-co-메타아크릴산(MA))(PMBAc), 폴리(MPC-co-BMA), 폴리(MPC-co-BMA-co-p-니트로페니옥시카르보닐(폴리옥시에틸렌)메타아크릴레이트(MEONP))(PMBN) 또는 폴리(MPC-co-n-옥틸아크릴아미드-co-NIPAM)(PMON)인 것을 특징으로 하는 생분해성 블랜드.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 전체 블랜드에 대해 포스포릴콜린기를 함유하는 공중합체(PPCP)를 0.5 내지 8 중량%로 포함하는 것을 특징으로 하는 블랜드.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 블랜드는 블랜딩 방법이 용액-주형 혼합에 의하는 것을 특징으로 하는 생분해성 블랜드.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 용액으로서, 용매는 디클로로메탄 및 메탄올을 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 블랜드.

청구항 8

제 1 항의 생분해성 블랜드로 이루어진 혈관질환 치료용 혈관 장치.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 혈관 장치가 인공 혈관, 혈관 이음 장치, 심실 보조 장치, 혈액 정화막, 스텐트 또는 카테터인 것을 특징으로 하는 혈관질환 치료용 혈관 장치.

청구항 10

제 8 항에 있어서, 상기 혈관 장치가 폴리머 스텐트인 것을 특징으로 하는 혈관질환 치료용 혈관 장치.

청구항 11

제 8 항에 있어서, 혈관 질환이 동맥경화증(atherosclerosis), 혈전증(thrombosis), 재협착증(restenosis), 출

혈(hemorrhage), 혈관 박리 또는 천공(vascular dissection or perforation), 혈관 동맥류(vascular aneurysm), 취약성 동맥경화반(vulnerable plaque), 만성적 전 폐쇄증(chronic total occlusion), 파행증(claudication), 인공 혈관 이식시 접합 부위의 증식(anastomotic proliferation for vein and artificial grafts), 담관 폐색증(bile duct obstruction), 요관 폐색증(ureter obstruction), 종양 폐색증(tumor obstruction) 또는 그들의 조합인 것을 특징으로 하는 혈관질환 치료용 혈관 장치.

청구항 12

제 8 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치가 블랜드 튜브로 만들어진 뒤 가공된 스텐트인 것을 특징으로 하는 혈관질환 치료용 혈관 장치.

청구항 13

제 8 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치가 블랜드 평판 필름으로 만들어진 뒤 가공된 스텐트인 것을 특징으로 하는 혈관질환 치료용 혈관 장치.

청구항 14

생분해성 물질 및 포스포릴콜린기를 함유하는 공중합체(PPCP)의 블랜드로 이루어진 폴리머 스텐트.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 생분해성 물질은, L-락산을 포함하는 생분해성 폴리머인 것을 특징으로 하는 폴리머 스텐트.

청구항 16

포스포릴콜린기를 함유하는 공중합체(PPCP)를 포함하고, 상기 포스포릴콜린기를 함유하는 공중합체(PPCP)는 혈액 내에서 용해되는 폴리머 스텐트.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 혈관 벽의 기계적 강도를 버티면서, 생분해성인 PLLA(폴리(L-락산)) 및 포스포릴콜린기를 함유하는 중합체(PPCP)로 이루어진 블랜드, 및 그 블랜드를 이용한 혈관 내 삽입 장치에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 산업화와 경제 성장 등으로 식생활의 변화, 흡연 및 스트레스 등의 영향으로 최근에는 아테롬성 동맥 경화증에 의한 혈관 질환이 급속하게 증가하는 추세이다. 그 치료로서 최근에는 동맥 풍선 성형술과 스텐트(stent) 삽입 등 비수술적 요법으로 이 질환의 위험에서 벗어나고 있지만, 관상동맥 풍선 성형술은 그 재발률이 매우 높기 때문에, 많은 환자들이 재발에 대한 불안감을 갖고 살아가는 경우도 있다. 그래서, 스텐트 삽입술이 전통적인 풍선 확장술에 비하여 시술 후 재발률을 현저하게 낮출 수 있기 때문에, 최근 들어 시술 건수가 크게 증가하여 이제 표준 치료법으로 자리 잡게 되었다. 스텐트란 관상동맥이 좁아지거나 막혔을 때 심장을 펌프질하는 심근에 산소와 영양을 공급하기 위해 삽입하여 혈류를 회복시키는 원주모양의 금속망이다.

[0003] 그러나, 스텐트 역시 안정성 문제가 제기되고 있다. 가장 심각한 문제 중 하나는 스텐트 내 혈전이 생기는 스텐트 혈전증(stent thrombosis)으로서, 심근경색증 또는 돌연심장사로 나타날 수 있다. 스텐트 혈전증이 이식 이후 1년이 넘는 시점에서 발견되고 있기 때문에, 이식 부위에서 스텐트가 생분해되어 혈전 질환을 감소시킬 수 있는, 관벽의 일시적 골격의 필요성이 대두되었다.

[0004] 이와 관련하여, 폴리(L-락산)(PLLA)은 수성(aqueous) 환경에서 젖산으로 가수분해되는 생분해성 폴리머로서, 고분자량의 PLLA는 관벽에 대한 우수한 기계적 물성과 상대적으로 천천히 진행되는 분해 특성 때문에, 관벽의 일시적 골격에 사용하기에 매우 적합하다.

[0005] 미국 특허 공개 공보 제2005/0208093호에는 약물 유출 스텐트와 같은 이식용 장치의 코팅에 유용한 포스포릴콜

린과 같은 인지질을 포함하는 조성물에 대해 기재되어 있다. 또한, 미국 특허 등록 공보 제5,712,326에는 다양한 폴리머들의 생체 적합성이 양이온성(zwitterionic)기를 포함하는 폴리머와의 혼합에 의해 개선된다고 기재되어 있다.

[0006] 그러나, 종래 기술들은 모두 생분해성 폴리머를 금속형 플랫폼(platform)에 코팅하는 것에 대해 기재하고 있으며, 더욱이 그 코팅제는 XPS에서 포스포릴콜린기들이 검출되지 않는 등의 문제를 안고 있다.

[0007] 이에 본 발명자들은 상기와 같은 종래 발명의 문제점을 해결하고자 많은 연구를 시행한 결과, 낮은 기계적 강도를 극복하면서 생분해가 가능한 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0008] 본 발명은 혈관 벽의 기계적 강도를 버티면서, 생분해성인 PLLA(폴리(L-락산)) 및 포스포릴콜린기를 함유하는 중합체(PCP)로 이루어진 블렌드, 및 그 블렌드를 이용한 스텐트와 같은 혈관 내 삽입 장치를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결수단

[0009] 본 발명은 혈관 벽의 기계적 강도를 버티면서, 생분해성인 PLLA 및 PCP로 이루어진 블렌드를 제공한다.

[0010] 폴리(L-락산)(PLLA)는 수성 환경에서 젖산으로 가수분해되는 완전 생분해성 폴리머이다. PLLA가 고분자량인 점은 관벽의 일시적 골격의 용도에 있어 매우 특별한 특징이다. 왜냐하면, 고분자량인 PLLA는 강한 기계적 특성과 함께 상대적으로 낮은 속도의 분해능을 가졌기 때문이다. 그러나, 동물실험에서 실제 PLLA의 성분이 포함된 코팅제로 코팅된 스텐트를 이식받은 실험군 중 일부는 심각한 만성 염증 반응이 일어났으며, 다른 임상 실험에서는 얼굴뼈의 고정을 위해 이식된 PLLA에서 만성 염증 반응을 일으켜 뼈 내 남은 PLLA 입자를 포함한 섬유성 캡슐의 제거를 위해 대부분의 환자들이 재수술을 받기도 하였다.

[0011] 이에 본 발명에서는 2-메타아크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린(MPC) 중합체와 PLLA를 블렌드하여 생체적합적인 표면을 구축한다. 본 발명으로 구축된 표면은 바깥 세포막 중 대부분의 구성성분을 차지하는, 포스포릴콜린기들이 풍부하게 분포하기 때문에, 다양한 혈관 장치에서 상당한 혈액 적합성을 보여줄 수 있다. 그 이유는 다음과 같다. MPC 중합체는 일반 친수성 폴리머와 차이점이 있다. 일반 친수성 폴리머는 표면에 존재하는 물과 폴리머 사이에 상호작용(반데르발스 힘)이 있지만, MPC와 MPC 표면에 존재하는 물 사이에는 상호작용이 거의 없다. 그래서 훨씬 많은 양의 물이 폴리머 표면에 존재한다. 상기 표면에 존재하는 상당한 양의 자유 물(free water)은 단백질의 변성 및 흡착을 방지하고, 변성된 단백질에 의해 야기되는 혈소판 흡착, 혈액응고 형성, 그리고 염증 반응 등을 억제한다.

[0012] 인간 전혈(whole blood)이 MPC 중합체와 접촉될 때, 원형질 내 인지질이 즉시 표면상으로 흡수되고 혈전 형성이 억제되는, 생체막과 같은 표면에 안정한 흡수층을 형성한다고 보고되어 있기도 하다.

[0013] 폴리(L-락티드-co-글리콜라이드)(PLGA)/MPC 공중합체 블렌드는 PLGA 상에 달라붙은 세포들에 의해 유발되는 염증 반응을 감소시켰다.

[0014] 본 발명에서는 혈관벽에 대한 기계적 강도를 강화하기 위하여 포스포릴콜린기를 함유하는 중합체(PCP)와 생분해성 PLLA의 블렌드를 제조하였다.

[0015] 본 발명에서 포스포릴콜린기를 함유하는 중합체라면 이를 제한하는 것은 아니나, 바람직하게 메틸메타크릴레이트(MMA), 에틸메타크릴레이트(EMA), 부틸메타크릴레이트(BMA), 2-에틸-헥실메타크릴레이트, 라우릴메타크릴레이트(LMA), 히드록실-에틸 메타크릴레이트(HEMA), 콜린메타크릴레이트(CMA), PEG 아크릴레이트(PEGA), PEG 메타크릴레이트, 2-메타크릴록시에틸포스포릴콜린 (MFC), n-비닐 피롤리돈(VP), 메타크릴산(MA), 아크릴산(AA), 히드록시프로필 메타크릴레이트(HPMA), 히드록시프로필 메타크릴아미드, 3-트리메틸실일-프로필 메타크릴레이트(TMSPMA), p-니트로페니옥시카보닐(폴리옥시에틸렌)메타아크릴레이트(MEONP), N-이소프로필아크릴아미드(NIPAM) 및 n-옥틸아크릴아미드로 이루어진 군으로부터 선택된 단량체들과 MPC 유닛과의 중합체를 들 수 있다. 더욱 바람직하게 폴리(2-메타아크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린-co-n-부틸 메타아크릴레이트(PMB30W), 폴리(MPC-co-BMA-co-메타아크릴산(MA);40,40,20)(PMBAc), 폴리(MPC-co-BMA;80,20)(PMB80), 폴리(MPC-co-BMA-co-p-니트로페니옥시카르보닐(폴리옥시에틸렌)메타아크릴레이트(MEONP);30,60,10)(PMBN) 또는 폴리(MPC-co-n-옥틸아크릴아미드-

co-NIPAM;40,30,30)(PMON)를 들 수 있다. 수성 환경에서 상기 폴리머들은 일정 농도(CMC) 이상에서 나노입자로 자가-조립될 수 있다.

- [0016] (용매)
- [0017] 용매 증류 기술에 의해 PLLA 및 PMB30W로 구성된 부드러운 막을 만들기 위해서는 혼합된 용매들의 최적 조성의 선택이 필수적이다. PMB30W는 메탄올이나 에탄올에서 용해되나, 디클로로메탄에서는 거의 용해되지 않는다. 용매 증류 과정 중에, 디클로로메탄(끓는점, 40.2°C)이 메탄올(끓는점, 64.7°C) 또는 에탄올(끓는점, 78.4°C)보다 빨리 증발된다. 에탄올이 더 높은 끓는점을 가지기 때문에, 몰드 접촉 표면에 수많은 구멍들을 만든다.
- [0018] (블렌딩 방법)
- [0019] 본원에서 PLLA 및 PPCP를 블렌딩하는 방법으로는 기계적 혼합, 용액-주형 혼합, 라텍스 혼합 등이 있다.
- [0020] 기계적 혼합은 고분자 물질을 무정형에서는 Tg에서, 결정형에서는 Tm 이상의 온도에서 혼합시키는 방법이다. 용액-주형 혼합은 고분자 물질을 용매에 녹인 다음, 용매를 제거하는 방법이다. 마지막으로, 라텍스 혼합은 액상 고무(라텍스) 내에서 미세 분산된 고분자를 혼합시키는 방법이며, 혼합된 고분자는 라텍스 내에서 응집하게 된다.
- [0021] 용액-주형 혼합을 선택하는 경우, PPCP가 균질하게 PLLA에 분포하여 응집결정 부위들을 연결함으로써 PLLA의 기계적 강도를 증진시킬 수 있으며, 더 나아가 용매의 증발 속도의 차이의 효과로 블렌드 표면에 포스포릴콜린기를 풍부하게 만들 수 있다.
- [0022] (기계적 강도)
- [0023] 본 발명의 생분해성 블렌드의 일종인 PLLA/PMB30W(중량비, 95/5)(용매, 디클로로메탄/메탄올=12/1, 부피비)의 평판 필름(casting film)이 PLLA (용매, 디클로로메탄) 평판 필름보다 강한 파괴강도(breaking strength)를 보여주는 이유는 하기의 2가지 때문이다.
- [0024] 첫째로, PLLA 평판 필름(casting film)은 상온에서 용매를 증류하면 공기 접촉 표면에 균열들이 생기고 기계적 특성을 약하게 할 수 있다. 그러나, PLLA/PMB30W(중량비, 95/5) 평판 필름은 상온에서 용매를 증류할 때 균열 없는 매끄러운 표면을 가지게 되고, 표면의 구멍들은 서브미크론(sub-micron) 크기로 제한되기 때문에, PLLA/PMB30W(중량비, 95/5) (용매, 디클로로메탄/메탄올=12/1, 부피비) 폴리머로 원통벽을 구축할 때 벽들이 더욱 촘촘하게 구축되어 혈관벽 내에서 폴리머에 대한 변형 압력을 지탱할 수 있다.
- [0025] 두번째로, PMB30W의 소수성 세그먼트(BMA 유닛)와 PLLA 사슬간의 상호결합 네트워크가 형성된다. PLLA의 기계적 특성은 최적 농도의 계면활성제와 용액을 블렌딩하여 증가시킨다는 보고가 있다. 따라서, PLLA/PMB30W(중량비중량비) 블렌딩 시스템 내에서, PMB30W의 동질적인 분산은 PLLA의 비경정질 부위를 지나 PLLA의 결정질 부위들 사이의 갭을 연결할 수 있다(도 5a).
- [0026] (포스포릴콜린기가 풍부한 표면과 혈관 골격의 혈액 적합성)
- [0027] 포스포릴콜린기가 풍부한 표면을 만드는 것은 혈관 골격의 혈액 적합성을 결정하는데 중요하다. 혈액 세포의 정착과 활성화는 표면에 포스포릴콜린기가 높은 밀도로 코팅되어 있을 때 억제된다. PLLA/PMB30W 블렌드의 기계적 성질은 관벽의 골격으로서 PLLA의 기계적 특성과 비슷해야하기 때문에, 적은 양, 약 5중량%이하의 PMB30W를 PLLA과 블렌딩하여 전통적인 용매-주형 방법을 사용하여서는 포스포릴콜린기들이 높은 밀도로 표면에 코팅될 수 없다. 물론, PLLA/PMB30W 블렌드 내 친수성 포스포릴콜린기가 수성 환경에서 물과 접촉하기 위해 재배열되지만(표 2), 사전 침수없이 포스포릴콜린기가 풍부한 표면을 만드는 것은 실제 이식수술에서 중요하다. 이식 수술 전에 표면에 높은 밀도로 포스포릴콜린기의 코팅을 형성하기 위해서 침수를 행한다면, 이식하고자 하는 폴리머에 기재하지 않은 생물학적 오염이 발생할 수 있다. 그러나, 디클로로메탄/메탄올(12/1, 부피비) 혼합 용매로 반복 코팅함으로써, PLLA/PMB30W 튜브의 안쪽 표면에 메탄올이 풍부하게 된 혼합 용매에 의해 높은 밀도의 PMB30W가 축적된다. 즉, 높은 밀도의 포스포릴콜린기 코팅이 침수과정없이 PLLA/PMB30W 튜브의 안쪽 표면에 형성된다(도 5). 혈소판 흡착 테스트는 PLLA/PMB30W 블렌드의 표면에 높은 밀도의 포스포릴콜린기가 존재하는지 여부를 결정하기 위해 수행하였다. 테스트 결과, 혈소판의 흡착 숫자가 격감하면서, 표면상의 혈전 형성과 정착도 막는다.
- [0028] 부분적 생분해성 및 무정형 관 지지체는 혈관 골격 부위에 상당한 손실을 만들 수 있다. PLLA/PMB30W 블렌드 내 친수성 포스포릴콜린기들로부터 물 흡입은 순수한 수성 환경에서 PLLA의 에스테르 연결을 절단시킬 수 있다.

그러나, PLLA의 분해는, 수많은 카르복실 말단기들이 방출되지 못하여 자체축매분해 효과를 일으킬 수 있는, 중앙 부위에서 이질적으로 재빠르게 진행되는 것을 간과해서는 안 된다. 게다가, 높은 밀도의 포스포릴콜린기들은 혈액 성분들의 흡수를 방해하나, 반면 혈액 성분들은 다층 구조로 PLLA 상에서 흡수된다. 따라서, 포스포릴콜린기들은 표면상의 혈액 성분 흡수를 감소시킴으로써 PLLA/PMB30W 튜브의 안쪽면으로부터 카르복실말단기의 방출을 증가시키고, PLLA의 전체 자가 축매작용을 감소시켜 PLLA보다 안정된 생분해성을 구축할 수 있을 것이다.

[0029] (분해 패턴)

[0030] 관벽의 일시적 골격을 위한 분해 패턴들은 PLLA의 분자량, 이식 장치들의 형태, 이식 부위 및 골격 목적에 따라 다르다. 예를 들어, PLLA 스텐트를 위한 생분해는 2 내지 3년이 필요하다. 본 명세서에는 시험관 실험시 단기간 분해패턴에 대해서만 기재하고 있기 때문에, 그 결과를 관벽의 일시적 지지를 위한 이상적 분해 패턴으로 일반화할 수 없다. PLLA는 단순한 가수분해를 통하는 것보다 오히려 혈액 성분들과의 상호작용을 통해 분해되기 때문에, PLLA/PMB30W 블랜드의 장기간 분해 행동은 생체내에서 연구되어야 한다.

[0031] 이에 본 발명자들은 랫트의 복부 대동맥 내 이식된 PLLA/PMB30W 튜브(내부 지름, 1.6mm; 외부 지름, 2.0mm)의 생물적 반응 및 분해 패턴을 평가하였다. 미국에서 시행된 436 환자를 대상으로 한 무작위적 임상 시험(ENDEAVOR III 시험)은 '포스포릴콜린기-기반의 폴리머가 코팅된' 조타롤리무스(zotarolimus)-방출 스텐트(Endeavor: Medtronics, U.S.A.)가 혈관촬영법에 의해 1세대 시롤리무스(sirolimus)-방출 스텐트(Cypher: Cordis Johnson & Johnson, U.S.A.)보다 임상 성적이 열등하였음을 밝혔다. 그 이유는 '포스포릴콜린기-기반의 폴리머 코팅된' 스텐트의 표면에 포스포릴콜린기가 존재하지 않았기 때문이다.

[0032] (용도)

[0033] 상기 기재로부터 본 발명의 포스포릴콜린기가 풍부한 표면을 가진 신규 블랜드는 혈관 질환 치료를 위해 이식되는 다양한 의료 기구들에 적용하기에 매우 적합함을 알 수 있다. 구체적으로, 협심증, 심근경색증 또는 심부전증과 같은 혈관 질환의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 이식 장치로는 스텐트, 혈관이음장치, 인공 혈관, 심실 보조 장치, 혈액 정화막, 또는 카테터 등을 들 수 있다. 더욱 구체적으로, PLLA 및 PPCP의 블랜드로 튜브를 가공한 뒤 레이저 커팅과 같은 공정으로 이루어진 스텐트 또는 평판 필름으로 만들어진 스텐트 등을 제조할 수 있다.

효 과

[0034] 본 발명의, PLLA와 PPCP로 이루어진 블랜드는 PLLA 중합체에 비해 건조 조건하에서 영 모듈의 큰 변화없이 강한 파괴 강도를 가지며, 표면 안쪽에 높은 밀도로 포스포릴콜린기를 가지고 있어 생체 적합성이 우수하여 스텐트를 포함한 다양한 의료 기구들에 적용할 수 있다. 더욱이, 종전의 생분해성 폴리머 PLLA와 비교하여, 본 발명의 블랜드는 혈액 성분과의 상호작용을 통해 안정한 분해 패턴을 보인다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0035] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의해 상세히 설명한다.

[0036] 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이들 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0037] 실시예 1. PLLA/PMB30W 블랜드 제조

[0038] 고분자량의 PLLA(분자량=100kDa) 및 저분자량의 sPLLA(분자량=2kDa)은 Polysciences사로부터 구입했다. 수용성 양친매성 폴리(MPC-co-BMA)(PMB30W)는 MPC 유닛과 BMA 유닛을 3대 7로 합성하였다(분자량=50kDa). PMB30W의 화학 구조는 도 1에서 보여진다. 디클로로메탄 내 6wt% PLLA 폴리머 용액, 디클로로메탄/메탄올(부피비, 12/1) 내 PLLA/PMB30W(중량비, 95/5)블랜드 폴리머 용액, 및 디클로로메탄/메탄올(부피비, 12/1) 내 PLLA/PMB30W(중량비, 90/10)블랜드 폴리머 용액을 그들이 투명해질 때까지 충분히 용액들을 교반시킴으로써 제조했다. 상기 용액들을 균질화시키기 위해 30분 동안 얼음이 담긴 냉욕조에서 초음파 처리했다.

[0039] 실시예 2. PLLA/PMB30W 평판 필름 및 튜브 제조

- [0040] 평판 필름을 제조하기 위해서, 폴리머 용액들을 테플론 디쉬 상에서 주형화시키고, 용매들을 밤새 실온에서 건조시켰다.
- [0041] PLLA 폴리머 용액을 각각 작은 튜브와 큰 튜브를 형성시키기 위해 1.6 내지 4.0mm 지름의 테플론 로드상에 딥(dip)코팅시켰다. 큰 튜브는 XPS 표면 분석 및 혈액 접촉 테스트를 위해서만 가공되었다. 용매를 실온에서 1시간 동안 70-80 rpm으로 회전하는 테플론 로드상에서 증류시켰다. 이 공정을 외부 직경이 2.0mm인 작은 튜브를 만들기 위해 7~8회 반복했다.
- [0042] PLLA/PMB30W(중량비, 95/5) 블렌드 폴리머 용액을 1.6 내지 4.0mm 지름의 테플론 로드상에 딥(dip)코팅시켰다. 용매를 실온에서 1시간 동안 70-80 rpm으로 회전하는 테플론 로드상에서 증류시켰다. 이 공정을 PLLA/PMB30W 튜브의 기계적 지지층으로 작용하는 두꺼운 폴리머 막을 생산하기 위해 9회 반복하였다. 연속적으로, PLLA/PMB30W(중량비, 95/5) 튜브를 PLLA/PMB30W(중량비, 90/10) 블렌드 폴리머 용액으로 한번 딥코팅시켜서 포스포릴콜린 기가 풍부한 표면을 만들었다. 용매를 실온에서 밤새 동안 70-80 rpm으로 회전하는 테플론 로드 상에서 증류시켰다. 작은 PLLA/PMB30W 튜브의 외부 직경은 2.0mm 이었다. 모든 샘플들은 하루 동안 실온에서 진공건조되었고, 이후 이를 동안 60°C에서 진공건조시켰다. 사용 전 진공 데시케이터에 보관하였다.
- [0043] **실시예 3. PLLA/PMB30W 블렌드의 특성 파악을 위한 방법들**
- [0044] (형태)
- [0045] 상기 샘플들을 금으로 코팅하고(gold sputtering), 이후 그들의 표면 형태를 스캐닝 전자 현미경(SEM; SM-200, Topcon, Japan)하에서 관찰하였다.
- [0046] (기계적 특성)
- [0047] 평판 필름을 바벨 모양의 필름(44.5mm×2.5mm)으로 절단시켰다. 바벨 모양의 평판 필름의 파괴 강도 및 영 모듈(Young's modulus)을 강도측정기 (STA; STA-1150, Orientec, Japan)를 사용하여 측정하였다. 크로스헤드 속도는 10mm/분이었다.
- [0048] (표면 분석)
- [0049] 큰 PLLA/PMB30W 튜브를 잔여 용매들의 제거에 앞서 오목한 막으로 절단하였다. 평평한 막을 만들기 위해, PLLA/PMB30W 오목한 막들을 10분간 60°C에서 10 MPa의 압력을 가함으로써 프레싱시켰다. 상기 언급된 방법들을 사용하여 잔여 용매들을 제거한 후, PLLA/PMB30W 튜브의 평면 막을 80~100 rpm의 웨이킹 욕조내에서 36.7°C에서 인산완충식염수(PBS)로 인큐베이션시켰다. PLLA/PMB30W 튜브를 몇 번의 인큐베이션을 거친 후 증류수로 충분히 헹구었다. PLLA/PMB30W 튜브의 평면 막들은 Mg K α 소스(1253.6eV)로 X-레이 광전자 분광기(XPS; AXIS-HSi, Kratos/Shimadzu, Japan)를 사용하여 표면을 분석하였다. 광전자의 테이크-오프(take-off) 각은 90° 였다.
- [0050] 도 2에서는 PLLA 및 PLLA/PMB30W 튜브의 표면 안쪽에서 C_{1s} 및 P_{2p} 피크를 보여준다. 134eV에서 강한 P_{2p} 피크는 포스포릴콜린 기에서 인의 존재 때문이다. PLLA/PMB30W 튜브의 P/C 값은 인의 양 및 탄소의 농도에 기초하여 계산되었다.
- [0051] (혈소판 흡착 테스트)
- [0052] 튜브 절단기로 튜브를 0.5cm 길이의 조각으로 절단하였다. 신선한 인간 전혈(45mL)을 건강한 지원자들로부터 5mL의 산-구연산-포도당 A 용액을 포함하는 시린지(syringe) 내로 수집하였다. 혈소판이 풍부한 플라즈마(PRP)를 15분간 200g에서 원심분리함으로써 제조하였다. 혈소판 농도는 세포 개수 측정기로 측정 결과, 4.24×10⁵ 혈소판/ μ L이었다. 각 튜브를 PRP의 200 μ L에 담그었다. 튜브를 완전히 담그기 위해 PRP의 상층을 테플론 시트로 덮었다. 튜브를 1시간 동안 37°C에서 5% CO₂ 분위기하의 인큐베이터에 장치시켰다. 각 튜브를 꺼내고, 흡착되지 않은 혈소판을 제거하기 위해 3분간 15mL의 PBS 내로 담지시키고, 이후 흡착된 혈소판을 용해시키기 위해 1시간 동안 37°C에서 1%v/v Triton-X114 용액을 포함하는 200 μ L의 PBS 내에 장치시켰다. 방출된 락타이트

탈수소효소(LDH)의 양을 LDH 분석 키트(Wako Chemicals, 일본)로 제조사의 지시에 따라 측정하였다. 대조군은 1%v/v Triton-X114 용액을 포함하는 PBS이었다.

[0053] (단기간 분해 패턴)

[0054] 1. 식염수 내에서 실험

[0055] 평판 필름을 1×1cm² 조각으로 절단하였다. 튜브 절단기로 튜브를 0.5cm 길이의 조각으로 절단하였다. 각 평판 필름 및 각 튜브의 초기 건조 중량을 측정하였다. 각 평판 필름 및 튜브를 36.7℃, 80~100rpm에서 웨이킹 욕조 내에서 PBS로 인큐베이션시켰다. 샘플들을 웨이킹 욕조로부터 제거하여 증류수로 완전히 행구어내었다. 샘플들을 60℃에서 하루 동안 완전히 진공 건조시켰다. 인큐베이션된 샘플들의 건조 중량을 중량측정법 (gravimetric method)을 사용하여 측정하였다. 전체 질량 변화 백분율은 하기의 방정식에 따라 계산되었다.

$$\text{전체 질량 변화 백분율} = \frac{\text{초기 질량-인큐베이션종말점에서 재측정된 초기 질량}}{\text{초기 질량}} \times 100$$

[0056]

[0057] 2. 혈청 내에서 실험

[0058] PLLA/sPLLA (중량비, 4/1)을 상기 언급된 방법에 의해 PMB30W와 블렌딩하였다. 튜브가 제조된 후, 튜브 절단기로 튜브를 1.5cm 길이의 조각으로 절단하였다. 튜브를 상기 언급된 방법으로 2mL의 소 태아혈청(FBS) 내에서 인큐베이션시켰다. 페니실린-스트렙토마이신-앰포테리신 B 혼합물을 박테리아 오염을 방지하기 위해 배지에 첨가하였다. 배지를 3일마다 바꿔주었다. 20일간의 인큐베이션 후, 튜브를 꺼내어, 증류수로 행구었다. 흡수된 혈청 성분을 제거하기 위해 튜브를 20분간 1% 소듐 도데실 설페이트 수용액 내서 초음파 처리하고, 증류수로 행구 후, 1일간 60℃에서 진공건조시켰다. 전체 질량 변화 백분율은 상기 언급된 방법으로 측정하였다.

[0059] 실험 결과

[0060] 1. PLLA/PMB30W 평판 필름의 기계적 특성

[0061] PLLA/PMB30W 블렌드를 제조하기에 적당한 주형 용매를 결정하기 위하여, 다양하게 혼합된 용매들로부터 다양한 PLLA/PMB30W 평판 필름들을 제조하였다. 디클로로메탄/메탄올(12/1, 부피비) 또는 디클로로메탄/에탄올(10/1, 부피비)를 포함하는 혼합된 용매들은 상대적으로 양호한 표면 및 강한 기계적 특성을 가진 PLLA/PMB30W 블렌드를 만들었다. PLLA 평판(용매, 디클로로메탄)필름은 공기 접촉 면에서 몇 개의 균열을 보여주었다(도 3a 및 d). PLLA/PMB30W 평판(용매, 디클로로메탄/메탄올=12/1, 부피비)필름은 곱고 부드러운 표면을 보여주는 반면(도 3b 및 e), PLLA/PMB30W 평판(용매, 디클로로메탄/에탄올=12/1, 부피비)필름은 수많은 마이크론 크기의 구멍들이 생긴 상대적으로 거친 표면을 가졌다(도 3c 및 f). 혼합된 용매들의 조성물이 결정되었을 때, 모든 PLLA/PMB30W(95/5 및 90/10) 블렌드는 동일한 표면 모폴로지를 보여주었다. 혈전은 특히 혈액의 흐름이 느리고 저항력이 높은 표면 균열 부위에서 잘 형성된다. 관벽에 기계적 지지를 주기 위한 폴리머 벽을 제조하기 위하여, 디클로로메탄/메탄올(12/1, 부피비)를 포함하는 혼합된 용매들을 PLLA/PMB30W 블렌드를 캐스팅하기 위해 사용하였다.

[0062] 도 4은 인큐베이션 이전의 평판 필름의 기계적 특성을 보여준다. PLLA/PMB30W(95/5, 중량비) 평판 필름은 PLLA 평판 필름보다 강한 파괴 강도를 보여주는 반면, PLLA/PMB30W(90/10, 중량비) 평판 필름은 PLLA 평판 필름보다 낮은 파괴 강도를 보여준다. 건조 조건 하에서 PLLA/PMB30W(95/5, 중량비) 평판 필름과 PLLA/PMB30W(90/10, 중량비) 평판 필름의 영 모듈 및 PLLA 평판 필름의 그것은 크게 다르지 않은 반면, PLLA/PMB30W(95/5, 중량비) 필름의 영 모듈은 PLLA/PMB30W(90/10, 중량비) 필름의 것보다 높았다. PLLA/PMB30W(90/10) 필름의 전체 질량 변화는 PBS 내에서 인큐베이션 동안 다른 평판 필름의 것들과 비교하여 매우 증가하였다(표 1).

표 1

[0063]

	PLLA 필름	PLLA/PMB30W(95/5) 필름	PLLA/PMB30W(90/10) 필름
갯수(count)	5	5	4
평균(%)	0.28	0.35	3.84
표준 편차(%)	0.27	0.20	0.80

[0064]

수용성 PMB30W가 PLLA/PMB30W(90/10) 블렌드 시스템 내에서 응집되었을 것으로 생각된다(도 5b, 표 2)

표 2

[0065]

샘플	표면	구성비(w/w)	P/C 값(%) (평균±SD)	
			인큐베이션 전	인큐베이션 1주일 후
PLLA/PMB30W 평판 필름	공기 접촉	95/5	0.19±0.03	0.32±0.11
		90/10	0.27±0.17	0.75±0.15
	몰드 접촉	95/5	0.20±0.07	0.38±0.07
		90/10	1.12±0.14	1.24±0.32
PPLA/PMB30W 튜브	외부	ND	0.24±0.22	0.27±0.15
	내부	ND	0.92±0.10	1.08±0.11

[0066]

결론적으로, PLLA/PMB30W의 95/5의 블렌드 비는 PLLA/PMB30W 튜브의 기계적 지지층을 만들기 위해 가장 적합함을 알 수 있다(도 6).

[0067]

2. PLLA/PMB30W 튜브의 표면 안쪽상의 XPS 분석

[0068]

PLLA/PMB30W 튜브의 표면 상의 포스포릴콜린기들을 XPS로 분석하였다. 도 2는 C_{1s} 및 P_{2p}가 PLLA 및 PLLA/PMB30W 튜브의 안쪽 표면에서 피크를 만든 것을 보여준다. 134eV에서 강한 P_{2p} 피크는 포스포릴콜린기에서 포스포러스에 기인한다. PLLA/PMB30W 튜브의 P/C 값은 포스포러스의 양 및 탄소 원자의 농도에 의거하여 계산하였다. 도 7은 PBS 내 인큐베이션 동안 PLLA/PMB30W 튜브의 안쪽 표면의 P/C 값(%)의 변화를 보여준다. P/C값은 인큐베이션 첫날 증가하다가 이후에 감한 뒤 평행을 이루었다. 높은 P/C 값이 PBS 내 인큐베이션 동안 PLLA/PMB30W 튜브의 안쪽 표면에서 관찰되었다. 용매 증류 중 메탄올이 풍부한 혼합 용매의 축적으로 포스포릴콜린이 풍부한 표면을 구현하게 되었다.

[0069]

PLLA/PMB30W 튜브의 안쪽 표면의 고밀도의 포스포릴콜린기는 PRP와의 접촉 후에 혈소판 흡착을 줄일 수 있었다(도 8). PLLA 튜브 및 PLLA/PMB30W 튜브는 PBS 내에서의 100일간의 인큐베이션 동안 전체 질량 변화가 천천히 진행됨을 보여주었다(표 3).

표 3

[0070]

	PLLA 튜브	PLLA/PMB30W 튜브
갯수 (count)	5	5
평균(%)	2.20	1.24
표준편차(%)	1.32	1.89

[0071] 이질성 분해를 촉진하기 위해, sPLLA를 튜브 안에 삽입했다. 튜브의 촉진된 전체 질량 변화율은 PBS 또는 FBS 내 20일간 인큐베이션 후의 두 그룹 사이에서 차이가 크지 않았다(표 4 및 5). 표 4는 PBS 내에서 20일간의 인큐베이션 이후 sPLLA가 삽입된 튜브의 촉진된 전체 질량 변화 백분율을 나타내며, 표 5는 FBS 내에서 20일간 인큐베이션한 결과이다.

표 4

[0072]		PLLA/sPLLA 튜브	PLLA/sPLLA/PMB30W 튜브
	갯수 (count)	5	5
	평균(%)	1.15	1.62
	표준편차(%)	1.08	1.71

표 5

[0073]		PLLA/sPLLA 튜브	PLLA/sPLLA/PMB30W 튜브
	갯수 (count)	7	7
	평균(%)	1.14	1.49
	표준편차(%)	1.44	1.25

[0074] **실시예 4. 다른 PLLA/PPCP 블랜드 제조**

[0075] 포스포릴콜린기를 포함하는 공중합체로서, PMBN: poly (MPC-co-BMA-co-NPMA; 6/3/1; Mw=58k), 및 PMB80: poly (MPC-co-BMA; 8/2; Mw=40k)를 제조하여 실시예 1과 동일한 방식으로 PLLA/PPCP 블랜드를 제조하였다.

[0076] **실시예 5. 실시예 4에 따른 PLLA/PPCP 블랜드 평판 필름의 제조**

[0077] 디클로로메탄/메탄올(부피비, 12/1)내 실시예 4의 각 PLLA/PPCP 블랜드 폴리머 용액을 밤새 교반시킴으로써 제조했다. 상기 용액들을 균질화시키기 위해 30분 동안 얼음이 담긴 냉욕조에서 초음파 처리했다. 평판 필름을 제조하기 위해서, 폴리머 용액들을 테플론 디쉬 상에서 주형화시키고, 용매들을 하루동안 실온에서 건조시켰다. 이후 하루 동안 실온에서 진공건조되었고, 이를 동안 60℃에서 진공건조시켰다. 사용 전 진공 데시케이터에 보관하였다.

[0078] **실험 결과**

[0079] 실시예 4에서 제조된 각 PLLA/PPCP 블랜드 평판 필름들의 파괴강도를 측정한 결과는 하기의 표 6 및 도 9에서 보여주고 있다. PLLA/PMB30W(95/5, 중량비) 평판 필름 이외에도 PLLA/PMBN(95/5, 중량비) 및 PLLA/PMB80(95/5, 중량비) 평판 필름의 파괴 강도 역시 PLLA 평판 필름 또는 PLLA/PPCP(90/10, 중량비) 평판 필름보다 우수함을 알 수 있다.

표 6

[0080]	폴리머	PLLA	PLLA/PMB30W		PLLA/PMBN		PLLA/PMB80	
	블랜드 비		95/5	90/10	95/5	90/10	95/5	90/10

평균(MPa)	53.68	60.58	48.73	55.89	53.86	52.25	39.31
표준편차(MPa)	3.91	4.60	2.48	3.64	5.31	6.24	6.95

[0081] 실시예 6. 다양한 블랜드비를 갖는 PLLA/PMB30W 블랜드들 제조

[0082] 포스포릴콜린기를 포함하는 공중합체로서 PMB30W 공중합체를 0.5중량%, 2중량%, 5중량%, 7중량%, 8중량% 또는 10중량%로 함유하는 PLLA/PMB30W 블랜드들을 실시예 1과 동일한 방식으로 제조하였다.

[0083] 실시예 7. 실시예 6에 따른 PLLA/PMB30W 블랜드의 평판 필름들의 제조

[0084] 실시예 5와 동일한 방식으로 PLLA/PMB30W 블랜드의 평판 필름들을 제조하였다.

[0085] 실험 결과

[0086] 실시예 6에서 제조된 각 PLLA/PMB30W 블랜드 평판 필름들의 파괴강도를 측정한 결과는 하기의 표 7 및 도 10에서 보여주고 있다. PLLA/PMB30W 블랜드 평판 필름 중 전체 블랜드에 대해 PMB30W 공중합체를 0.5중량% 내지 8중량%로 함유하는 PLLA/PMB30W 블랜드의 평판 필름들의 파괴 강도가 PLLA 평판 필름 또는 PLLA/PPCP(90/10, 중량비) 평판 필름보다 우수함을 알 수 있다.

표 7

[0087]

폴리머	PLLA	PLLA/PMB30W					
		99.5/0.5	98/2	95/5	93/7	92/8	90/10
블랜드비							
평균(MPa)	53.68	62.27	61.81	60.58	58.55	55.15	48.73
표준편차(MPa)	3.91	3.18	4.80	4.60	1.90	3.47	2.48

도면의 간단한 설명

[0088] 도 1은 PMB30W의 화학 구조식을 보여준다.

[0089] 도 2는 Mg K α (1253.6eV)를 가진 XPS를 이용하여 PLLA/PMB30W 튜브 및 PLLA 튜브의 표면 안쪽에서 얻은 C_{1s} 및 P_{2p} 피크를 보여주는 XPS 차트이다.

[0090] 도 3은 PLLA/PMB30W 평판 필름의 SEM 사진이다.

[0091] 도 4는 PLLA/PMB30W 평판 필름의 기계적 특성에 관한 그래프이다. 칼럼 및 오차 선(error bar)은 n=6인 표준편차를 의미한다. 통계학적 차이는 ANOVA 이후Tukey 테스트에 의해 획득되었다. p값은 p값이 0.05 미만일 때 주어진다.

[0092] 도 5는 PLLA/PMB30W 평판 필름 및 PLLA/PMB30W 튜브의 포스포릴콜린기 분포도에 관한 도식적 다이어그램이다. 어두운 청색 원형 점들이 PMB30W 내 포스포릴콜린기들을 가리킨다.

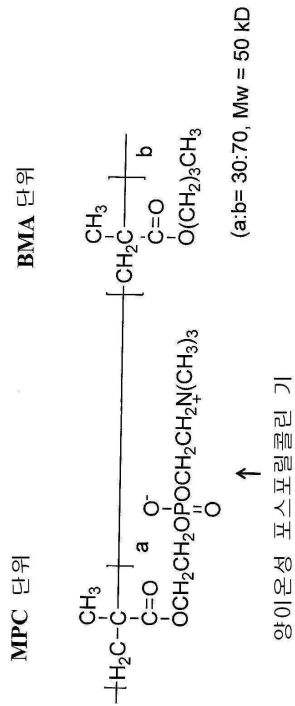
[0093] 도 6은 PLLA/PMB30W 튜브의 SEM 그림이다.

[0094] 도 7은 PBS에서 인큐베이션 동안 PLLA/PMB30W 튜브의 표면 안쪽의 P/C 값의 변화를 보여주는 그래프이다. 데이터 포인트 및 오차 선은 n=6 이상 9 이하일 때 표준 편차를 의미한다. 별모양(*)은 0일과 비교할 때 통계학적 중요도(ANOVA 이후 Dunnett 테스트, p<0.05)에 대응된다.

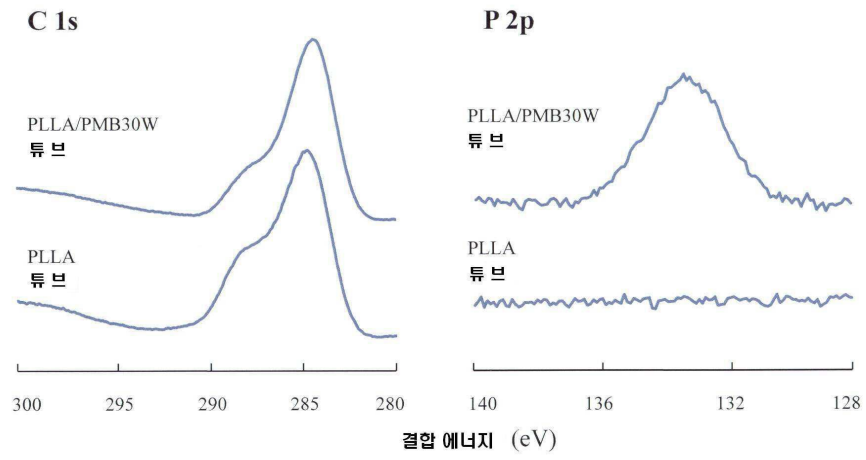
- [0095] 도 8은 혈청 흡착 테스트 결과를 보여주는 그래프이다. 칼럼 및 오차 선(error bar)는 표준 편차를 의미한다. 통계학적 중요도는 ANOVA에 의해 분석되었다.
- [0096] 도 9는 PLLA/PPCP 블렌드의 파괴 강도를 보여주는 그래프이다.
- [0097] 도 10은 각 블렌드비가 다양한 PPLA/PMB30W 블렌드 평판 필름의 파괴 강도를 보여주는 그래프이다.

도면

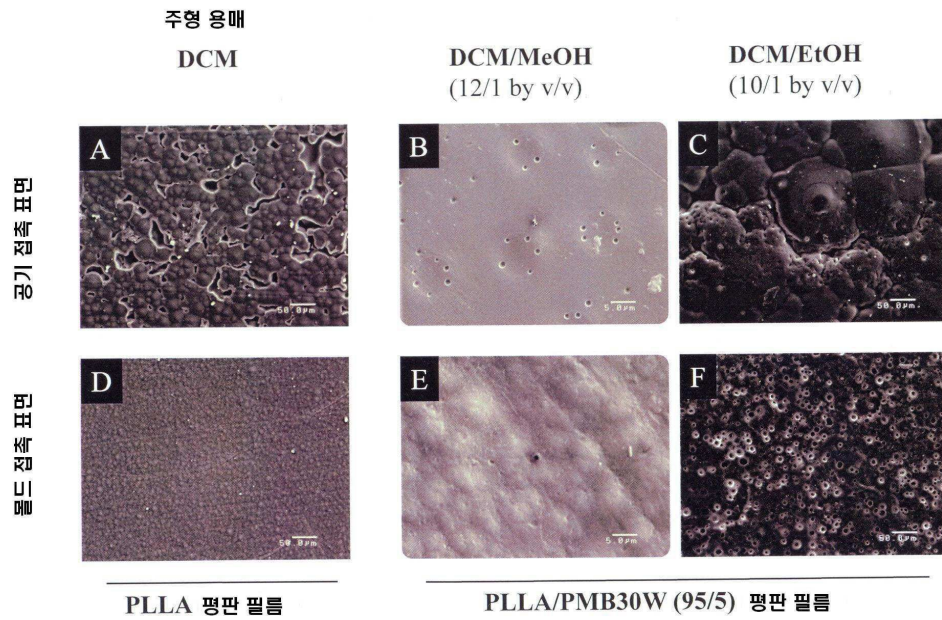
도면1



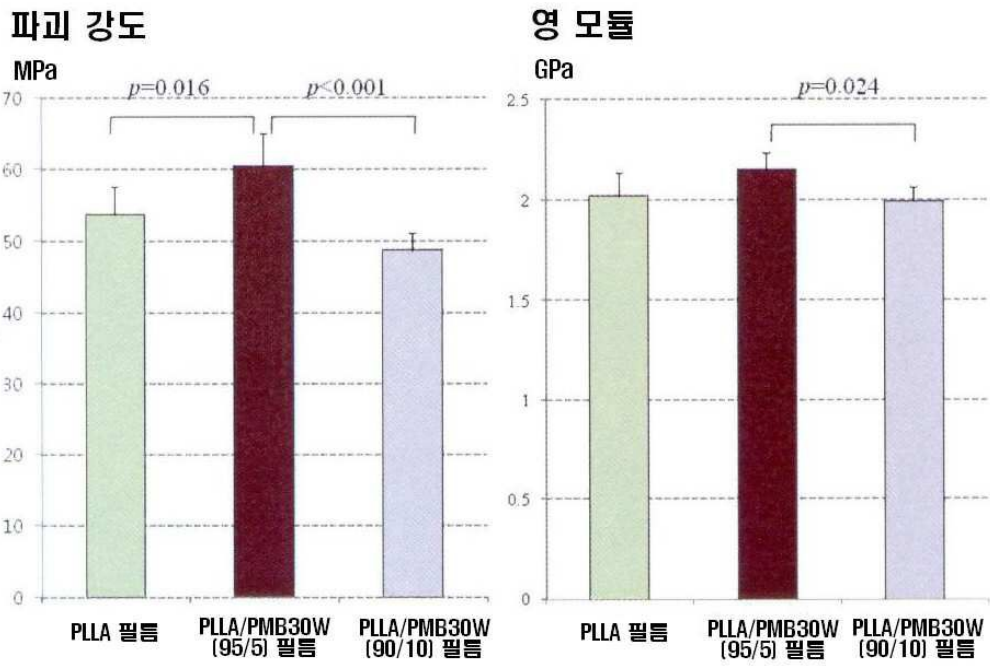
도면2



도면3

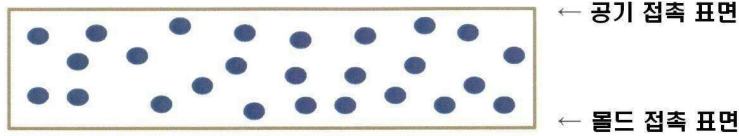


도면4

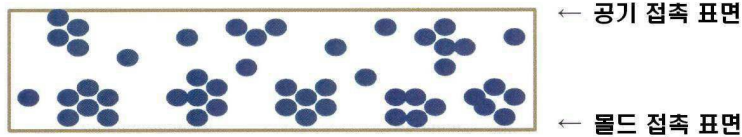


도면5

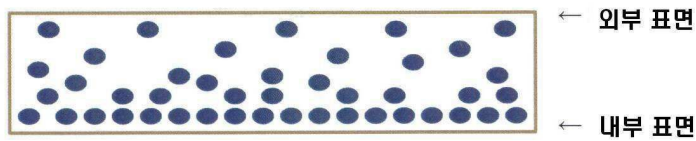
(A) PLLA/PMB30W (95/5) 평판 필름



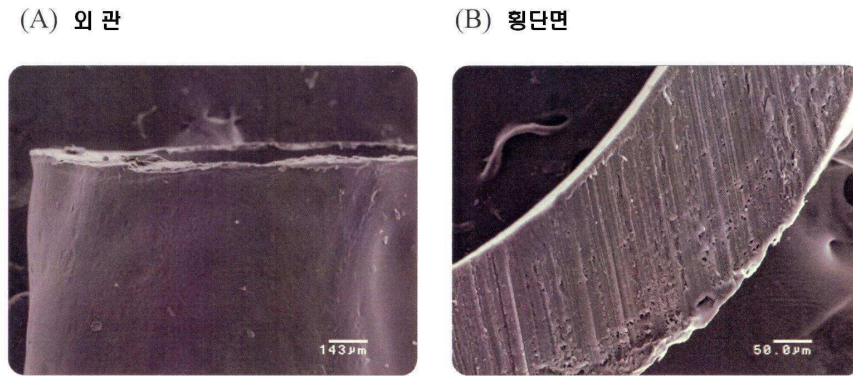
(B) PLLA/PMB30W (90/10) 평판 필름



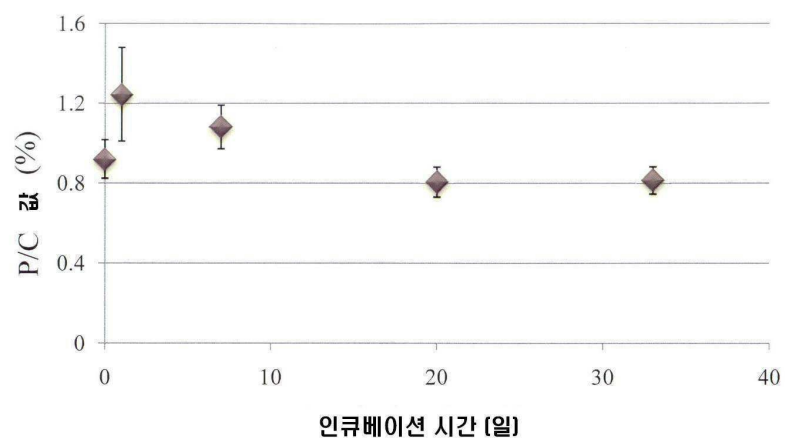
(C) PLLA/PMB30W 튜브



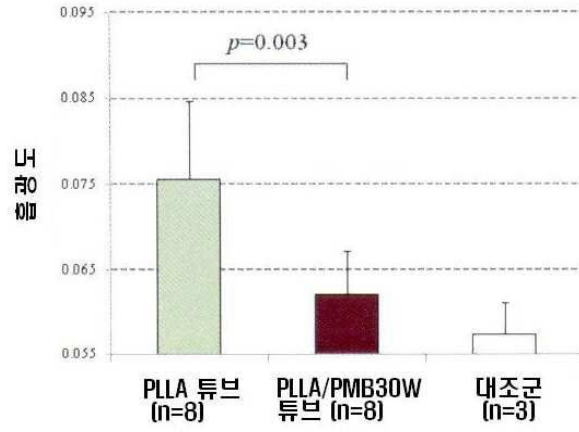
도면6



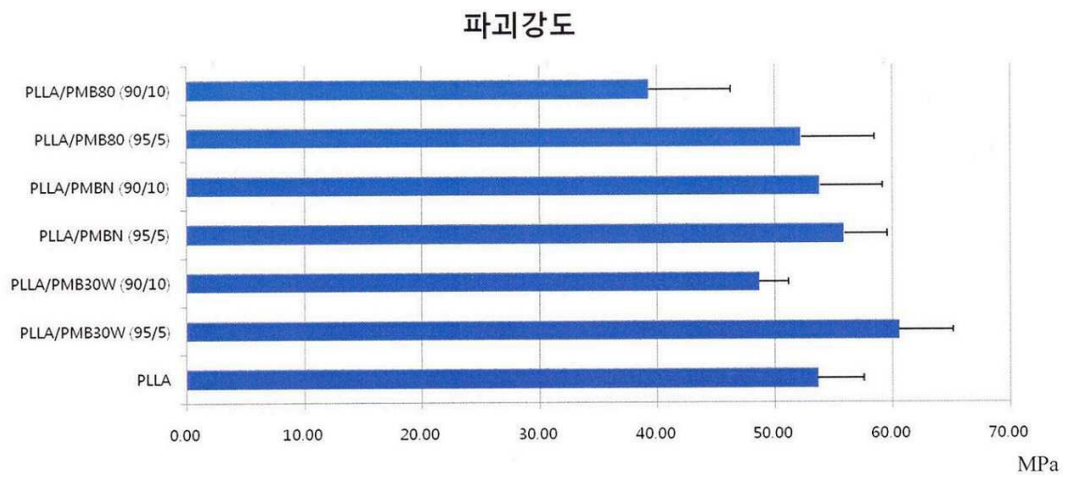
도면7



도면8



도면9



도면10

