	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2016-0047047 (43) 공개일자 2016년05월02일
<hr/>		
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61F 2/86 (2006.01) A61L 27/14 (2006.01) A61L 27/58 (2006.01)	(71) 출원인 연세대학교 산학협력단 서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)	
(21) 출원번호 10-2014-0142636	(72) 발명자 정형일 서울특별시 은평구 증산로 15길 35-10, 2동 301호 (신사동, 미성아파트) 김수용 서울 동대문구 사가정로 245-3, 101동 901호 (장안동, 한신아파트)	
(22) 출원일자 2014년10월21일 심사청구일자 2015년10월21일	(74) 대리인 양부현	

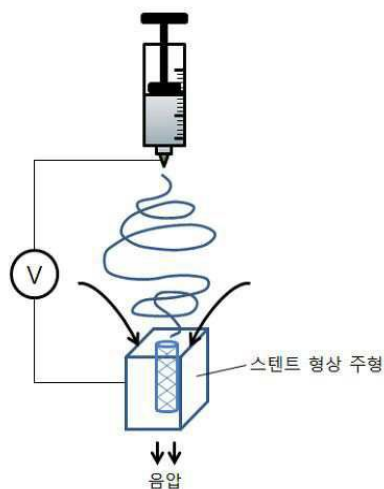
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 다공성 스텐트

(57) 요약

본 발명은 (a) 스텐트 형상이 있는 주형을 준비하는 단계; (b) 상기 스텐트 형상 주형에 고분자 조성물의 나노섬유를 투입하여 스텐트를 제조하는 단계; 및 (c) 상기 제조된 스텐트를 상기 주형으로부터 분리하는 단계를 포함하는 다공성 스텐트의 제조방법 및 그로부터 제조된 스텐트에 관한 것이다. 본 발명은 스텐트의 강도 조절이 용이하고 스텐트로부터 약물방출이 효율적으로 이루어질 수 있는 스텐트를 제공한다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

다음 단계를 포함하는 스텐트의 제조방법:

- (a) 스텐트 형상이 있는 주형을 준비하는 단계;
- (b) 상기 스텐트 형상 주형에 고분자 조성물의 나노섬유를 투입하여 스텐트를 제조하는 단계; 및
- (c) 상기 제조된 스텐트를 상기 주형으로부터 분리하는 단계.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 단계 (b)는 (i) 상기 고분자 조성물의 나노섬유를 포함하는 용액을 주형에 투입하거나, 또는 (ii) 상기 고분자 조성물을 전기방사법(electrospinning), 전기브로잉법(electroblowing) 또는 멜트브로잉법(melt blowing)으로 나노섬유 형태로 상기 주형에 투입하여 실시하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 단계 (b)는 상기 고분자 조성물을 전기방사법(electrospinning)으로 나노섬유 형태로 상기 주형에 투입하여 실시하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 주형은 스텐트의 전체 완전 형상이 있는 주형인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 주형은 스텐트의 부분 형상이 있는 복수의 주형이며, 상기 복수의 주형의 조합에 의해 상기 스텐트의 전체 완전 형상이 이루어지고, 상기 단계 (b)는 상기 복수의 주형에 상기 고분자 조성물의 나노섬유를 투입하여 실시하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 3 항에 있어서, 상기 전기방사법은 상기 고분자 조성물의 투입 방향과 동일한 방향으로 상기 주형에 하향압력, 원심력 또는 음압(negative pressure)이 인가되는 조건 하에서 실시되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 3 항에 있어서, 상기 전기방사법은 (i) 단일 주입부재에 있는 단일 고분자 조성물을 이용하거나, 또는 (ii) 2 이상의 주입부재에 각각 주입된 2 이상의 고분자 조성물을 이용하여 실시하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기 고분자 조성물은 생분해성 고분자 조성물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 상기 단계 (b) 이후에 제2차 고분자 조성물을 상기 주형에 투입하는 단계를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 상기 제조된 스텐트는 다공성 스텐트인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 상기 단계 (b) 또는 (c) 이후에 상기 제조된 스텐트에 나노입자 또는 세포를 포함시키는 단계를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 다공성 스텐트.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 다공성 스텐트의 나노섬유는 1 nm ~ 800 μ m의 동공(pore) 크기를 갖는 것을 특징으로 하는 다공성 스텐트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 스텐트의 제조방법 및 그로부터 제조된 스텐트에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 동맥경화로 인한 관상동맥 질환은 심근경색, 급성 심정지 및 협심증 등을 유발하며, 발병 시 사망으로 이어지는 치명적인 질환이다. 현대인의 식생활 변화 및 생활환경의 영향으로 인하여 국내에서도 최근 10년간 한국에서 성인 사망의 주요 원인으로 작용하고 있으며, 특히 인구의 고령화로 인한 노인층의 증가와 함께 심혈관질환 치료 비용 역시 꾸준히 증가하고 있는 추세이다. 현재 관상동맥 질환의 치료 방법으로써 풍선 혈관 확장술 및 금속형 스텐트 삽입술 등 경피적 관상동맥 중재술(Percutaneous Coronary Intervention, PCI) 널리 수행되고 있다.

[0003] 풍선 혈관 확장술은 풍선을 이용하여 협착병변을 물리적으로 넓히는 방법으로 최초의 관상동맥 중재술로 사용되어졌으나, 시술 중 또는 직후 급성폐쇄로 인한 사망 및 급성심근경색증이 5~10% 발생하는 가장 큰 제한점을 가지며, 환자의 질환 정도 및 병변 상태에 따라 치료 효과가 달라 개인 맞춤형 시술이 불가능하다는 단점이 있다. 또한 6개월 내 30~50% 재협착 발생하여 현재는 보조적 장비 또는 스텐트 삽입이 어려운 작은 혈관에서만 시행중에 있다.

[0004] 금속형 스텐트 삽입술은 풍선 혈관 확장술 이후에 개발된 2차 관상동맥 중재술이며, 혈관을 비롯하여 식도, 기도 및 담관 등 거의 모든 기관의 협착을 완화시키기 위하여 사용되고 있다. 그러나 재협착율이 20~30%에 달하며, 금속재료로 인한 혈전증 발생, 스텐트 구조체로 신생내막의 형성, 동일부위 재시술 불가 등의 부작용이 발

생한다.

[0005] 최근에는 이러한 문제점들을 해결하기 위하여 금속형 스텐트에 약물을 탑재하는 약물방출 스텐트(Drug-eluting stent)가 개발되었지만, 스텐트라는 금속 이물질이 혈액에 노출되었을 때 발생하는 스텐트 혈전증, 스텐트 시술 후 항혈소판 제제 복용으로 인한 환자의 편의성 감소, 비용대비 효과 저하 등의 문제점이 있다.

[0006] 생분해성 스텐트는 체내에서 분해되며 약물방출을 동시에 할 수 있어 최근 가장 각광받고 있는 연구 분야이다. 하지만 현재 제조되고 있는 생분해성 고분자의 특성으로 인하여 최대 30일만 약물방출이 가능하고, 구조체의 분해에 의해서 스텐트의 강도가 불안정하여 치료효과가 미비하며, 생분해성 구조체를 통한 신생내막 증식 등의 문제점이 있다. 생분해성 스텐트를 이용한 관상동맥 질환 치료에 있어 다양한 부작용 및 단점들이 꾸준히 제시됨에 따라, 스텐트의 초기 실린더 형태에서 벗어나 새로운 스텐트의 형태 및 디자인에 관한 연구들이 새로운 연구 분야로 급부상 중이다.

[0007] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명자들은 상술한 종래의 생분해성 스텐트의 문제점을 해결하고자 노력하였다. 그 결과, 스텐트 주형과 고분자 조성물의 나노섬유를 이용하여 스텐트를 제조함으로써, 스텐트의 강도 조절이 용이하고 스텐트로부터 약물방출이 효율적으로 이루어질 수 있는 스텐트를 제조하였다.

[0009] 따라서, 본 발명의 목적은 스텐트의 제조방법을 제공하는 데 있다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 스텐트를 제공하는 데 있다.

[0011] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

[0012] 다공성 스텐트, 특히 생분해성 다공성 스텐트는 종래의 제품 및 기술들을 고려하면 다음과 같은 이유 때문에 그 개발의 필요성이 매우 크다.

[0013] 첫 번째, 생분해성 다공형 스텐트는 기존 생분해성 스텐트가 갖는 구조체를 많은 섬유형 구조로 이루고 있어, 체내 환경과 접촉할 수 있는 표면적이 넓고, 그에 따라 약물 방출이 효율적으로 이루어질 수 있다.

[0014] 두 번째, 기존 약물 방출형 생분해성 스텐트의 경우, 고분자와 약물간의 혼합물을 스텐트 구조체로 사용하지만, 혼합 과정에서 고분자와 약물의 상호작용으로 인하여 약물의 활성이 급격하게 떨어지게 된다. 본 발명은 생분해성 고분자 층 내부에 약물 층을 분리/함유할 수 있어 약물의 안정성 및 활성이 담보되고, 그에 따라 기존 생분해성 스텐트에 탑재할 수 없었던 고분자량의 약물까지 전달이 가능하다.

[0015] 세 번째, 기존 생분해성 스텐트의 경우, 스텐트에 사용되어질 수 있는 생분해성 고분자의 특성상 스텐트의 강도가 매우 약하며(현재 생분해성 고분자 중 PLLA가 상용화 되어 있음), 스텐트 구조의 형상에 따라 강도가 매우 의존적이다. 그에 따라 스텐트 삽입술에서 체내 기관(혈관, 부비강, 식도 등)의 수축으로 인하여 구조체가 쉽게 파괴되어질 수 있다. 본 발명은 제작된 생분해성 다공형 스텐트 구조체에 강도가 강한 생분해성 고분자를(예를 들면 카보시메틸 셀룰로오스) 코팅할 수 있어, 기존 생분해성 스텐트가 갖는 약한 강도의 한계를 극복할 수 있다.

[0016] 네 번째, 기존 생분해성 스텐트는 최대 30일 동안만 약물방출이 가능한데, 이는 약물 방출 조절 기작이 없기 때

문이다.

- [0017] 본 발명자들은 상술한 종래의 생분해성 스텐트의 문제점을 해결하고자 노력하였다. 그 결과, 스텐트 주형과 고분자 조성물의 나노섬유를 이용하여 스텐트를 제조함으로써, 스텐트의 강도 조절이 용이하고 스텐트로부터 약물 방출이 효율적으로 이루어질 수 있는 스텐트를 제조하였다.
- [0018] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 스텐트의 제조방법을 제공한다:
- [0019] (a) 스텐트 형상이 있는 주형을 준비하는 단계;
- [0020] (b) 상기 스텐트 형상 주형에 고분자 조성물의 나노섬유를 투입하여 스텐트를 제조하는 단계; 및
- [0021] (c) 상기 제조된 스텐트를 상기 주형으로부터 분리하는 단계.
- [0022] 본 발명의 방법을 각각의 단계별로 설명하면 다음과 같다:
- [0023] 단계 (a): 스텐트 형상이 있는 주형 준비
- [0024] 우선, 스텐트 형상이 있는 주형을 준비한다.
- [0025] 주형 내의 스텐트 형상은, 특히 음각(陰刻) 방식으로 주형 내에 존재한다.
- [0026] 본 발명에서 이용되는 주형은, 다양한 재료로 준비될 수 있으며 예를 들어 금속, 고분자, 유기화학 물질, 유리, 세라믹 또는 반도체 물질로 준비될 수 있다.
- [0027] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 주형은 스텐트의 전체 완전 형상이 있는 주형이다(참조: 도 1).
- [0028] 본 발명의 구체적인 일 실시예인 도 1은 고분자 물질의 나노섬유가 생성되는 방향으로 스텐트 형상의 주형을 위치시키고, 나노섬유가 스텐트 형상 주형의 내부를 채움으로써(예컨대, 음압을 이용한 전기방사법으로) 다공형의 스텐트 형상을 제조하는 방법을 나타낸 것이다. 사용되는 고분자 조성물은 다양한 생분해성 고분자 물질의 조성물을 포함하며, 고분자의 종류 및 조성에 따라 다공형 스텐트의 분해 기간이 수 시간부터 수개월까지 다양하게 조절이 가능하다.
- [0029] 택일적으로, 주형은 스텐트의 부분 형상이 있는 복수의 주형이며, 상기 복수의 주형의 조합에 의해 스텐트의 전체 완전 형상이 이루어지고, 단계 (b)는 복수의 주형에 고분자 조성물의 나노섬유를 투입하여 실시한다(참조: 도 2).
- [0030] 본 발명의 구체적인 일 실시예인 도 2는, 스텐트 형상 주형을 부분으로 만들어 다공성 스텐트를 전기방사법으로 제조하는 방법을 나타낸다. 스텐트 주형을 하나가 아닌 부분으로 나눔으로써 다공형 스텐트의 다공성 조절 및 나노섬유 두께 및 특성, 제작 시간 등 다공형 스텐트 제작에 필요한 다양한 요인들을 쉽게 조절할 수 있다. 부분형상 주형은 두 개 이상의 주형으로 이루어져있으며, 각자의 부분형상에 나노섬유가 부분형상 주형의 내부를 채움으로써(예컨대, 음압을 이용한 전기방사법으로) 다공형의 스텐트 형상 일부를 제조하게 된다. 완성된 부분형상 내 다공형 스텐트 부분들은 완성된 주형 형태로 조립됨으로써, 하나의 다공형 스텐트 구조체를 형성하게 된다. 나노섬유 내에 존재하는 용매(생분해성 고분자를 용해하는 용매)가 완전히 증발하기 전 스텐트 주형을 조립하여 부분형상 간 다공형 구조체를 연결할 수 있다.
- [0031] 단계 (b): 스텐트 형상 주형에 나노섬유 투입하여 스텐트 제조
- [0032] 이어, 스텐트 형상 주형에 고분자 조성물의 나노섬유를 투입하여 스텐트를 스텐트를 제조한다.
- [0033] 단계 (b)는 크게 두 가지 방식으로 실시할 수 있다.
- [0034] 첫 번째 방식은, 고분자 조성물의 나노섬유를 포함하는 용액을 주형에 직접 투입하는 것이다(참조: 도 3a). 본 발명의 구체적인 실시예인 도 3a는 제조된 생분해성 나노섬유를 포함하는 용액으로 스텐트 형상 주형 또는 스텐트 부분형상 주형을 채움으로써 다공형 스텐트를 제조하는 것을 보여준다. 용액을 주형에 주입한 후, 용매를 증발(evaporation) 시킴으로써 생분해성 다공형 스텐트 구조체를 얻을 수 있다. 당업계에 공지된 다양한

나노섬유 제조방법에 따라 나노섬유를 포함하는 용액을 제조하고 이를 주형에 직접 투입한다. 당업계에 공지된 다양한 나노섬유 제조방법은 전기방사법(electrospinning), 전기브로잉법(electroblowing), 멜트브로잉법(melt blowing) 및 폴리아닐린 나노 섬유(polyaniline nanofiber) 용액 제조법(Jiaxing Huang, et al. *Chem. Commun.*, 367-376(2006))을 포함한다. 본 발명의 구체적인 실시예인 도 3b는 생분해성 고분자 물질로 이루어진 나노섬유를 포함하는 용액을 제조하는 방법을 나타낸다. 전기방사법을 이용하며, 생분해성 고분자를 용해할 수 없는 용매에 나노섬유를 형성함으로써 생분해성 나노섬유를 포함하는 용액을 제조할 수 있다.

[0035] 두 번째 방식은, 나노섬유의 용액을 주형에 투입하는 대신, 고분자 조성물의 나노섬유를 제조하면서 나노섬유를 주형에 투입하는 것이다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 단계 (b)는 (i) 상기 고분자 조성물의 나노섬유를 포함하는 용액을 주형에 투입하거나, 또는 (ii) 상기 고분자 조성물을 전기방사법(electrospinning), 전기브로잉법(electroblowing) 또는 멜트브로잉법(melt blowing)으로 나노섬유 형태로 상기 주형에 투입하여 실시한다.

[0036] 보다 구체적으로, 단계 (b)는 상기 고분자 조성물을 전기방사법으로 나노섬유 형태로 상기 주형에 투입하여 실시한다(참조: 도 1 및 도 2).

[0037] 보다 더 구체적으로, 상기 전기방사법은 고분자 조성물의 투입 방향과 동일한 방향으로 주형에 하향압력, 원심력 또는 음압(negative pressure)이 인가되는 조건 하에서 실시되며, 보다 더욱 더 구체적으로, 음압이 인가되는 조건 하에서 실시된다. 음압의 인가는 당업계에 알려진 다양한 방식으로 이루어질 수 있으며, 예를 들어 주형 내 공간과 연결된 진공 펌프(vacuum pump)로 이루어진 공기 흡입시스템(air suction system)을 통해 주형 내로 나노섬유를 빨아들임으로써 이루어질 수 있다.

[0038] 전기방사(electrospinning) 과정을 통해 용액 상태의 고분자는 나노섬유가 되어 주형 내로 투입된다. 고분자 조성물이 나오는 방사노즐과 주형 사이에는 전기방사를 구현하기 위한 일정 범위의 고전압이 인가(apply)되며, 구체적인 전압의 범위는 1-30 kV, 보다 구체적으로는 5-20 kV, 가장 구체적으로는 9-15 kV이다.

[0039] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 전기방사법은 (i) 단일 주입부재(즉, 고분자 조성물을 조성물을 포함하는 부재로서 방사노즐이 말단에 있음)에 있는 단일 고분자 조성물을 이용하거나, 또는 (ii) 2 이상의 주입부재에 각각 주입된 2 이상의 고분자 조성물을 이용하여 실시할 수 있다.

[0040] 2 이상의 고분자를 조성물을 이용하는 경우, (ii-1) 2 이상의 주입부재에 각각 주입된 2 이상의 고분자 조성물로서 각 주입부재의 방사 노즐을 통해 각 고분자 조성물이 개별적으로 방사되거나; 또는 (ii-2) 2 이상의 주입부재에 각각 주입된 2 이상의 고분자 조성물로서 일방의 주입부재의 방사 노즐이 타방의 주입부재의 방사 노즐 내로 삽입되는 동축구조 방사노즐(coaxial spinneret)을 가진다. (ii-2) 2 이상의 주입부재에 각각 주입된 2 이상의 고분자 조성물로서 각 주입부재의 방사 노즐을 통해 각 고분자 조성물이 개별적으로 방사되는 경우 상이한 성분의 각 나노섬유가 혼합된 채로 주형 내로 수집되어 복합 성분의 다공성 스텐트가 획득된다. (ii-2) 동축구조 방사노즐의 경우 2 이상의 고분자 조성물 용액이 각각 주입된 2 이상의 주입부재가 일방의 방사 노즐이 타방의 방사 노즐 내로 삽입됨으로써, 전기방사 결과 코어-셸 나노섬유가 획득된다. 본 발명의 구체적인 일 실시예인 도 4는, 전기방사법 시 두 개의 주사기(주입부재)를 사용하여 나노섬유 내/외부의 고분자 물질을 분리하여 제조하는 것을 보여주며, 나노섬유 내/외부 각각의 고분자 물질의 종류 및 조성에 따라 분해 기간이 다양하게 조절이 가능하며, 내/외부 각각에 약물을 포함시킬 수 있다.

[0041] 본 발명에 이용되는 고분자 조성물은 구체적으로 생분해성 고분자 조성물이다. 예를 들어, 본 발명에 이용되는 고분자 조성물은 폴리에스테르, 폴리하이드록시알카노에이트(PHAs), 폴리(α -하이드록시엑시드), 폴리(β -하이드록시엑시드), 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-발러레이트; PHBV), 폴리(3-하이드록시프로피오네이트; PHP), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트; PHH), 폴리(4-하이드록시엑시드), 폴리(4-하이드록시부티레이트), 폴리(4-하이드록시발러레이트), 폴리(4-하이드록시헥사노에이트), 폴리(에스테르아마이드), 폴리카프로락톤, 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리에테르에스테르, 폴리엔하이드라이드, 폴리(글리콜산-co-트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(타이로신 카보네이트), 폴리카보네이트, 폴리(타이로신 아릴레이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠스, PHA-PEG, 에틸렌 비닐 알코올 코폴리머(EVOH), 폴리우레탄, 실리콘, 폴리에스테르, 폴리올레핀, 폴리이소부틸렌과 에틸렌-알파올레핀 공중합체, 스티렌-이소부틸렌-스티렌 트리블록 공중합체, 아크릴 중합체 및 공중합체, 비닐 할라이드 중합체 및 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 메틸 에테르, 폴리비닐리덴 할라이드, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리비닐리덴 클로라이드, 폴리플루오로알켄, 폴리퍼플루오로알켄, 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐 케톤, 폴리비닐 아로마틱스, 폴리스틸렌, 폴리비닐

에스테르, 폴리비닐 아세테이트, 에틸렌-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 아크릴로니트릴-스틸렌 공중합체, ABS 수지와 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리아마이드, 알키드 수지, 폴리옥시메틸렌, 폴리이미드, 폴리에테르, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴산-co-말레산, 키토산, 덱스트란, 셀룰로오스, 헤파린, 히알루론산, 알기네이트, 이눌린, 말토오스, 콜라겐, 녹말 또는 글리코겐이고, 보다 구체적으로, 폴리에스테르, 폴리하이드록시알카노에이트(PHAs), 폴리(α -하이드록시엑시드), 폴리(β -하이드록시엑시드), 폴리(3-하이드록시식부티레이트-co-발러레이트; PHBV), 폴리(3-하이드록시프로피리오네이트; PHP), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트; PHH), 폴리(4-하이드록시엑시드), 폴리(4-하이드록시부티레이트), 폴리(4-하이드록시발러레이트), 폴리(4-하이드록시헥사노에이트), 폴리(에스테르아마이드), 폴리카프로락톤, 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리(락타이드-co-글리콜라이드; PLGA), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리에테르에스테르, 폴리언하이드라이드, 폴리(글리콜산-co-트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(타이로신 카보네이트), 폴리카보네이트, 폴리(타이로신 아릴레이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠스, PHA-PEG, 키토산, 덱스트란, 셀룰로오스, 헤파린, 히알루론산, 알기네이트, 이눌린, 말토오스, 콜라겐, 녹말 또는 글리코겐이다.

- [0042] 본 발명에서 이용되는 고분자 조성물은 약물 또는 미용성분을 포함하거나 또는 포함하지 않을 수 있다.
- [0043] 본 발명에서 이용될 수 있는 약물 또는 미용성분은 특별하게 제한되지 않는다. 예를 들어, 상기 약물은 화학 약물, 단백질 의약, 펩타이드 의약, 유전자 치료용 핵산 분자, 나노입자, 기능성화장품 유효성분 및 미용 성분 등을 포함한다.
- [0044] 본 발명에 이용될 수 있는 약물은 예를 들어, 항염증제, 진통제, 항관절염제, 진경제, 항우울증제, 항정신병 약물, 신경안정제, 항불안제, 마약길항제, 항과킨스질환 약물, 콜린성 아고니스트, 항암제, 항혈관신생억제제, 면역억제제, 항바이러스제, 항생제, 식욕억제제, 진통제, 항콜린제, 항히스타민제, 항편두통제, 호르몬제, 관상혈관, 뇌혈관 또는 말초혈관 확장제, 피임약, 항혈전제, 이뇨제, 항고혈압제, 심혈관질환 치료제(예컨대, 심혈관 질환의 경우 Everolimus 또는 Biolimus), 미용성분(예컨대, 주름개선제, 피부노화 억제제 및 피부미백제) 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0045] 본 발명의 방법에 의해 마이크로구조체에 내포되는 단백질/펩타이드 의약은 특별하게 제한되지 않으며, 호르몬, 호르몬 유사체, 효소, 효소저해제, 신호전달단백질 또는 그 일부분, 항체 또는 그 일부분, 단쇄항체, 결합단백질 또는 그 결합도메인, 항원, 부착단백질, 구조단백질, 조절단백질, 독소단백질, 사이토카인, 전사조절 인자, 혈액 응고 인자 및 백신 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0046] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 고분자 조성물은 에너지를 추가적으로 포함한다. 이 경우 마이크로구조체는 열에너지, 빛에너지, 전기에너지 등과 같은 에너지 형태를 전송 또는 전달하기 위한 용도로 이용될 수 있다. 예를 들어, 광역동 치료(photodynamic therapy)에 있어서 마이크로구조체는 광이 직접적으로 조직에 작용할 수 있도록 하거나 또는 광감응성(light-sensitive) 분자와 같은 매개체에 광이 작용하도록, 신체내의 특정부위에 광을 유도하는 데 이용될 수 있다.
- [0047] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명은 단계 (b) 이후에 제2차 고분자 조성물을 상기 주형에 투입하는 단계를 추가적으로 포함한다.
- [0048] 본 발명의 구체적인 일 실시예인 도 5를 참조하면, 조립된 다공형 스텐트 주형에 제2차 생분해성 고분자를 주입하고, 생분해성 고분자가 다공형 스텐트의 나노섬유 사이를 채움으로써 하나의 다공형 스텐트 구조체를 형성할 수 있다. 제2차 생분해성 고분자는 다공형 스텐트를 이루는 생분해성 고분자와 다른 종류이거나, 같은 종류이지만 분자량이 다른 고분자를 선택할 수 있다. 제2차 생분해성 고분자는 약물을 포함할 수 있어서, 생분해성 고분자가 용해되면서 약물을 방출할 수 있다. 또한 제2차 생분해성 고분자는 강도가 강한 생분해성 고분자(예를 들면 카복시메틸 셀룰로오스)를 사용할 수 있으며, 강한 강도의 생분해성 고분자로 다공형 스텐트를 코팅함으로써, 기존 생분해성 스텐트가 갖는 약한 강도의 한계를 극복할 수 있다. 또한 제2차 생분해성 고분자에 의해, 체내에서 생분해성 다공형 스텐트 나노섬유 구조체의 용해 시간 및 내부에 탑재된 약물 방출시간도 조절 가능하다.
- [0049] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 단계 (b) 또는 (c) 이후에 상기 제조된 스텐트에 나노입자 또는 세포를 포함시키는 단계를 추가적으로 포함한다. 본 발명의 구체적인 일 실시예인 도 6a는 제조된 생분해성 다공형 스텐트에 2차적으로 기능성 나노입자를 탑재한 것이다. 나노입자 탑재는 다공형 스텐트에 제2차 생분해성 고분자와 함께 주입함으로써 물리적으로 이루어질 수도 있으며, 또는 나노입자와 다공형 스텐트간 화학 반응 및 상호작용

간 힘을 이용하여 이루어질 수도 있다. 나노입자는 해당 스텐트가 적용되는 질병에 따라 다양한 약물을 포함할 수 있다(예컨대, 심혈관 질환의 경우 Everolimus 또는 Biolimus). 본 발명의 구체적인 일 실시예인 도 6b는 제조된 생분해성 다공형 스텐트에 2차적으로 세포를 배양한 것이다. 다공형 구조체에 2차적으로 세포를 배양하는 경우 해당 장기의 기능을 대체할 수 있다. 특히 심혈관 질환의 경우 혈관 내피세포를 배양할 수 있으며, 체내에 배양된 세포와 함께 생분해성 다공형 스텐트가 삽입됨으로써, 혈관 생성을 유도하거나 혈관 구조를 형성함으로써 혈관의 기능을 대체할 수 있다(혈관세포의 경우 혈관 구조체를 대체하며, 식도 세포의 경우 식도 구조체를 대체할 수 있음).

[0050] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명에 의해 최종적으로 제조된 스텐트는 다공성 스텐트이다(참조: 도 7). 본 발명의 다공성 스텐트 제조 과정에서 전기방사법(electrospinning), 전기브로잉법(electroblowing), 멜트브로잉법(melt blowing) 또는 폴리아닐린 나노섬유(polyaniline nanofiber) 용액 제조법이 이용될 수 있기 때문에, 제작되는 다공성 스텐트와 그를 이루는 나노섬유의 공극률은 1 nm ~ 800 μ m를 나타낸다.

[0051] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 상술한 본 발명의 방법에 의해 제조된 다공성 스텐트를 제공한다.

[0052] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 다공성 스텐트의 나노섬유는 1 nm ~ 800 μ m의 동공(pore) 크기를 갖는다.

[0053] 또한 제조 과정에서 전기방사법(electrospinning), 전기브로잉법(electroblowing), 멜트브로잉법(melt blowing) 및 폴리아닐린 나노섬유(polyaniline nanofiber) 용액 제조법을 포함하고 있기 때문에, 제작되어지는 다공성 스텐트의 나노섬유 직경은 1 nm ~ 800 μ m를 나타낸다. 나노섬유의 직경은 인가되는 전압, 사용되어지는 고분자의 종류, 고분자의 분자량, 노즐 사이즈, 고분자의 flow rate, 고분자 용액의 온도, 전기방사 시 collector의 종류, 노즐과 collector 사이의 거리, 고분자를 녹이는 용매의 종류, 고분자 용액의 점성이나 표면 장력을 조절하는 첨가물 등에 의하여 조절이 가능하다.

발명의 효과

[0054] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

[0055] 1. 본 발명의 스텐트는 약물방출 조절기작이 다양하다.

[0056] (1-1) 본 발명의 스텐트는 많은 나노섬유로 이루어진 다공형 구조체를 가지고 있어 체내 환경과 접촉할 수 있는 표면적이 넓고, 그에 따라 약물 방출이 효율적으로 이루어질 수 있다.

[0057] (1-2) 본 발명에 따르면, 나노섬유 내/외부의 고분자 물질을 분리하여 제조할 수 있으며, 내/ 외부 각각의 부분이 약물을 함유할 수 있다.

[0058] (1-3) 본 발명에 따르면, 2차 생분해성 고분자 코팅 역시 약물을 포함할 수 있어, 다공형 구조체를 이루는 나노섬유보다 먼저 약물 방출이 가능하며, 고분자 코팅의 용해 시간 및 속도에 따라 다공형 스텐트 나노섬유 내부에 탑재된 약물 방출 시간도 조절 가능하다.

[0059] (1-4) 본 발명에 따르면, 물리적으로 또는 화학적으로 약물을 함유한 기능성 나노입자를 탑재할 수 있으며, 기능성 나노입자의 종류 및 특성에 따라 다양한 약물 포함 및 방출 기작 조절이 가능하다.

[0060] 2. 본 발명의 스텐트는 강한 강도를 갖는다.

[0061] (2-1). 기존 생분해성 스텐트는 PLLA 를 이용한 제품만 출시되어 있는 상태이며, 해당 고분자는 강도가 매우 약하다. 본 발명은 나노섬유 용액을 이용하여 생분해성 다공형 스텐트를 제조하기 때문에, 다양한 생분해성 고분자가 제조공정에서 사용이 가능하며, 그 중에서도 강도가 강한 생분해성 고분자를 사용하는 경우 기존 생분해성 스텐트에 비하여 높은 강도를 가질 수 있다.

[0062] (2-2). 2차 생분해성 고분자 코팅이 강도가 강한 생분해성 고분자를 사용하는 경우(예를 들면 카복시메틸 셀룰로오스) 기존 생분해성 스텐트가 갖는 약한 강도의 한계를 극복할 수 있다.

[0063] (2-3). 본 발명의 다공형 구조체에 2차적으로 세포를 배양하는 경우 해당 장기의 기능을 대체할 수 있다.

[0064] 3. 본 발명의 스텐트는 효율적인 약물 전달을 가능하게 한다.

[0065] 기존 약물 방출형 생분해성 스텐트의 경우, 고분자와 약물간의 혼합물을 스텐트 구조체로 사용하며, 혼합 과정

에서 고분자와 약물의 상호작용으로 인하여 약물의 활성이 급격하게 떨어지게 된다. 본 발명에서, 나노 섬유 내/외부의 고분자 물질을 분리하여 제조하는 경우 생분해성 고분자 층 내부에 약물 층을 분리/함유하여 약물의 안정성 및 활성이 담보될 수 있다. 또한, 물리적으로 또는 화학적으로 약물을 함유한 기능성 나노입자를 탑재하는 경우 역시 약물의 안정성 및 활성이 담보될 수 있다. 따라서, 기존 생분해성 스텐트에 탑재할 수 없었던 고분자량의 약물까지 전달이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0066]

도 1은 본 발명의 구체적인 일 실시예로서, 고분자 물질의 나노섬유가 생성되는 방향으로 스텐트 형상의 주형을 위치시키고, 나노섬유가 스텐트 형상 주형의 내부를 채움으로써(예컨대, 음압을 이용한 전기방사법으로) 다공형의 스텐트 형상을 제조하는 방법을 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 구체적인 일 실시예로서, 스텐트 형상 주형을 부분으로 만들어 다공성 스텐트를 전기방사법으로 제조하는 방법을 나타낸다.

도 3a는 본 발명의 구체적인 실시예로서, 제조된 생분해성 나노섬유를 포함하는 용액으로 스텐트 형상 주형 또는 스텐트 부분형상 주형을 채움으로써 다공형 스텐트를 제조하는 것을 보여준다.

도 3b는 본 발명의 구체적인 실시예로서, 생분해성 고분자 물질로 이루어진 나노섬유를 포함하는 용액을 전기방사법으로 제조하는 방법을 나타낸다.

도 4는 본 발명의 구체적인 실시예로서, 전기방사법 시 두 개의 주사기(주입부재)를 사용하여 나노섬유 내/외부의 고분자 물질을 분리하여 제조하는 것을 보여준다.

도 5는 본 발명의 구체적인 일 실시예로서, 조립된 다공형 스텐트 주형에 제2차 생분해성 고분자를 주입하고, 생분해성 고분자가 다공형 스텐트의 나노섬유 사이를 채움으로써 하나의 다공형 스텐트 구조체를 형성하는 것을 보여준다.

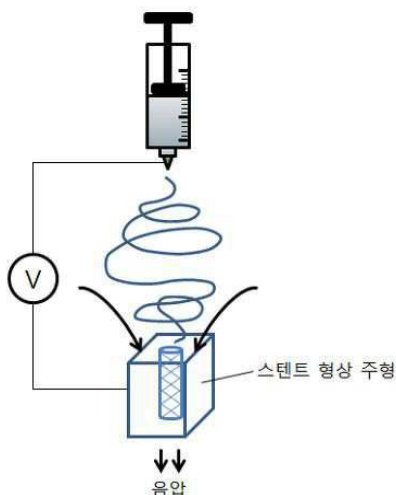
도 6a는 본 발명의 구체적인 일 실시예로서, 제조된 생분해성 다공형 스텐트에 2차적으로 기능성 나노입자를 탑재한 것을 보여준다.

도 6b는 본 발명의 구체적인 일 실시예로서, 제조된 생분해성 다공형 스텐트에 2차적으로 세포를 배양한 것을 보여준다.

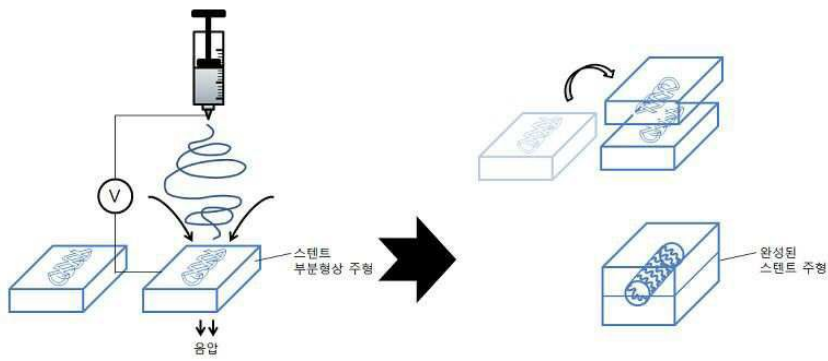
도 7은 본 발명에 의해 제조된 스텐트에서 나노섬유의 다공성을 나타낸다.

도면

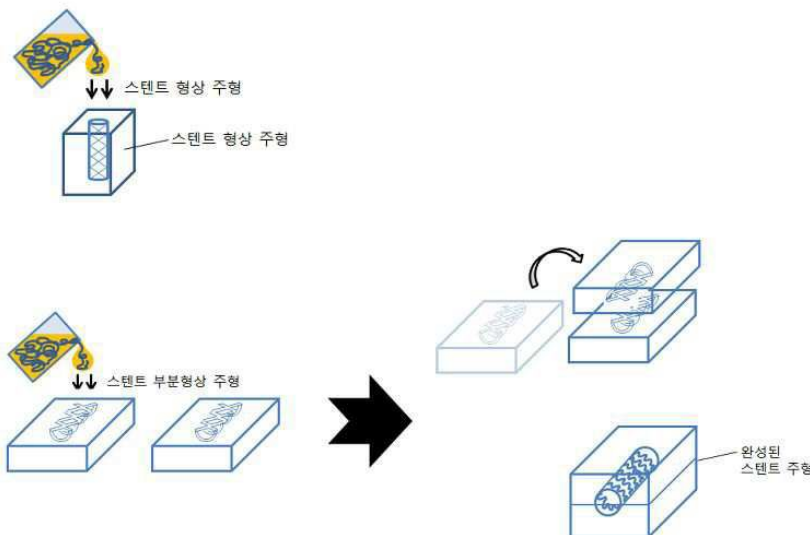
도면1



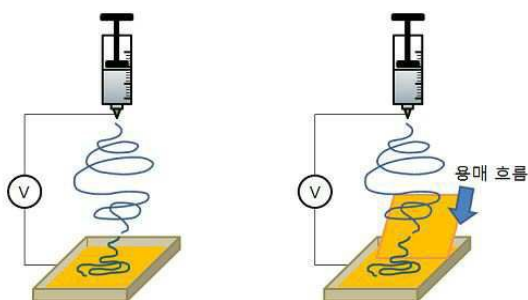
도면2



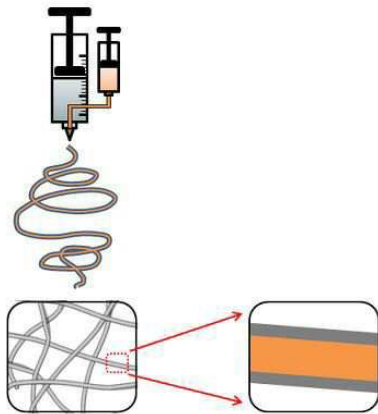
도면3a



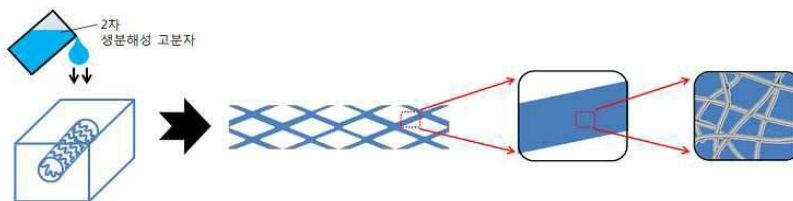
도면3b



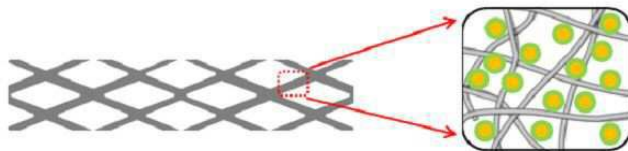
도면4



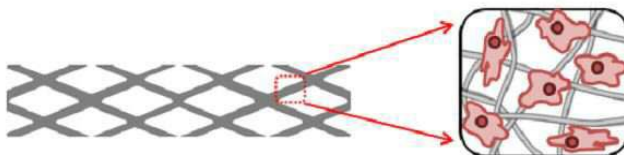
도면5



도면6a



도면6b



도면7

