

다양한 생체고분자로 코팅된 Paclitaxel Eluting Stent의 약물함량과 세포독성 연구

* (주)엠아이텍 중재의학연구소, † 순천대학교 공과대학 고분자공학과, ‡ 가톨릭대학교 의과대학 의공학교실

김동곤* · 신일균* · 김한기* · 김성현* · 이주호* · 기병윤* · 나재운† · 서태석‡ · 김상호‡

본 연구는 소화기영역에서의 재협착을 방지하기 위하여 인간의 혈관 평활근 세포의 증식과 이동을 억제하며 신생내막의 형성을 억제하는 특성을 갖는 파클리탁셀(paclitaxel)을 스텐트 표면에 PVAc, PLGA, Silicone rubber 등 다양한 생체고분자로 코팅하여 paclitaxel eluting stent (PES)을 제조하고 그 특성을 분석하였다. 제조된 PES는 코팅용액의 농도가 증가할수록 그리고 코팅고분자의 분자량이 증가할수록 약물함량은 증가되었고, bare 스텐트보다 커버드(covered) 스텐트의 표면적이 넓기 때문에 약물함량이 약 3배 정도 많음을 알 수 있었다. ¹H-NMR 결과에서 스텐트 표면에 파클리탁셀의 코팅과 약물의 변형이 없었음을 알 수 있었고, Silicone rubber을 제외한 다른 생체고분자는 스텐트 표면에 약물이 고르게 코팅되었음을 SEM image로부터 알 수 있었다. 그리고 *in vitro*에서 PES의 항암활성은 생분해성 고분자이고 분자량이 작은 PLGA 502H가 가장 높게 나타났으며, 분자량이 높을수록 낮은 항암활성을 나타냈다. 이상의 결과로부터 코팅고분자의 종류, 분자량 그리고 코팅용액의 농도를 변화시켜 약물함량을 증가시키고 약물방출을 조절할 수 있는 PES를 성공적으로 제조하였다.

중심단어: 약물방출스텐트, 파클리탁셀, 생체고분자, 재협착, 약물함량

서 론

스텐트(stent)란 인체 내 혈관 또는 비혈관 내강이 암이나 종양, 기타 요인 등에 의하여 좁아졌거나 막혔을 경우, 내강의 개통을 목적으로 설치되어지는 의료기이며, 영국의 치과의사인 Charles R. Stent가 구강의 피부 이식을 위한 지지대로 곡선 주형을 고안한 후 자신의 이름을 붙이면서 그 이름이 유래되었다.¹⁻⁵⁾ 스텐트가 얇은 직경의 방출도구(delivery device)를 통하여 체내에 들어간 후 배치된 자리에서 직경이 커지는 경우를 팽창형 스텐트(Self-expandable stent)라고 하고 대개의 경우 스테인레스 스틸(stainless steel)이나 니켈(nickel)과 티타늄(titanium)의 50 : 50 합금(nitinol), 코발트 크롬(cobalt chromium) 등의 금속으로 만들며, 동맥이나 정맥 등의 혈관 구조물에 가장 많이 사용되나, 담관계나

기도, 위장관 등의 비혈관 구조물에도 사용되고 있다.⁶⁾ 그러나 이런 스텐트 시술은 15~30%에 이르는 스텐트 내 재협착이 아직도 가장 중요한 문제로 남아 있으며, 당뇨병 환자, 분지부 병변 등의 복잡병변에서는 30~60%까지도 보고되고 있다.^{7,8)} 스텐트 시술 시 관상동맥 내피의 손상 및 중막의 확장으로 과도한 염증반응이 유발되며, inflammation, granulation, remodeling으로 인해 스텐트 시술 후 주로 6개월 내에 프로테오글리칸으로 세포의 기질 및 평활근 세포 증식으로 신생내막의 과형성이 유발되는 현상을 스텐트 내 재협착(in-stent restenosis)이다.^{9,10)} 그리고 스텐트에 사용하는 금속의 표면은 수용액과 접촉하게 되면 대개 양전하를 띠게 되며, 혈액속에는 음전하는 띠는 단백질이나 세포들이 존재한다. 따라서 금속세선을 고분자막으로 도포하면 금속세선에 혈장단백질의 흡착을 줄여줄수 있어서 혈전형성을 방지할 수 있으리라는 기대에서 스텐트를 고분자막으로 도포하는 많은 연구가 진행되고 있다.¹¹⁻¹⁴⁾ 또한 비혈관스텐트의 경우 내강의 협착이 악성종양(malignant tumor) 즉 암에 의한 경우가 많으며 이 경우에는 스텐트를 설치하더라도 종양이 스텐트 세션 사이로 침투해 들어와(ingrowth) 내강의 재협착을 초래하는 경우가 많이 발생한다.

본 연구는 지식경제부 부품소재기술개발사업(10032405)의 연구비 지원으로 수행되었음.

이 논문은 2009년 6월 9일 접수하여 2009년 8월 16일 채택되었음.
책임저자 : 서태석, 김상호, (137-701) 서울시 서초구 반포동 505번지 가톨릭대학교 의과대학 의공학교실
Tel: 02)590-2414, Fax: 02)532-1779
E-mail: shkim@mitech.co.kr

스텐트 내 재협착을 예방 또는 치료하기 위한 여러 방법이 고안되었으며, 기존의 스텐트에 약물을 코팅하여 약물이 서서히 방출되어 그 국소효과를 보는 약물방출스텐트 (drug eluting stent, DES)가 개발된 이후, 혈관스텐트에서 DES가 주된 스텐트로 사용되고 있으며, 국소약물효과를 극대화하기 위한 PE (polyethylene), PET (polyethylene terephthalate), PU (polyurethane), Silicone rubber 등의 생체적합 고분자와 PLA (polylactic acid), PGA (polyglycolic acid), PLGA (poly [lactic-co-glycolic acid]) 등과 같은 생분해성 고분자를 이용하여 다양한 코팅기술이 개발되고 있다.¹⁵⁾ 그러나 소화관을 포함한 비혈관계 스텐트에서 DES에 대한 연구개발은 전무한 실정이다.¹⁶⁾

악성 종양이나 폐암을 치료하는데 이용되는 항암제로 잘 알려져 있는 anti-microtubule 제제인 파클리탁셀은 1992년 12월에 난치성 난소암의 치료제로 FDA의 승인을 받았다.¹⁷⁾ Fig. 1은 파클리탁셀의 화학적구조(a)와 세포내에서의 작용기전(b)을 나타내고 있다. 파클리탁셀은 세포 내 미소관(microtubule)의 결합을 증진시키고 분해를 저해함으로써 항암효과를 나타내는 독특한 약물이다. 그리고 파클리탁셀은 암세포의 미세관 결합을 증진 시키고, 일단 형성된 미세관을 안정화시켜 중합(polymerization)된 상태로 남아있게 한다.^{18,19)} Fuchs과 Johnson²⁰⁾의 초기 발견에 의하면, 미세관의 분해를 저해하여 유사분열에 필요한 방추사의 형성을 억제하므로 세포 주기상 암 세포가 G2기와 M기에 머무르게 되어 세포독성 효과(cytotoxic effect)를 가진다.^{18,19)} 이는

vincristine, vinblastine, colchicines, podophyllotoxin, maytansine과 같은 항암제와 같은 작용이나, 파클리탁셀은 다른 항암제와 달리 미세관을 안정화시키고, 중합분해(depolymerization)를 억제시킨다.¹⁸⁾ 또한 인간의 혈관 평활근 세포의 증식과 이동을 억제하며 신생내막의 형성을 억제하는 특성이 있어 스텐트 과확장 손상후 스텐트 재협착에 대한 파클리탁셀 국소전달요법은 전신적인 독성없이 스텐트 내 신생내막 형성을 억제하였다는 결과도 보고된 바 있다.^{21,22)}

따라서 본 연구에서는 담도용 비혈관계 스텐트(biliary stent)를 이용하여 스텐트 시술후 재협착을 방지하는 약물인 파클리탁셀을 PVAc (polyvinyl acetate), PLGA, Silicone rubber 등 다양한 생체적합성 고분자를 이용하여 PES를 제조하고 그 특성을 비교하였다.

재료 및 방법

1. 재료

본 연구에서 사용된 스텐트는 M. I. Tech Co., Ltd. (Korea)사의 HANAROSTENT™ 커버드 담도용 스텐트와 담도용 bare 스텐트를 사용하였고, 파클리탁셀은 삼양사(Korea)에서 삼양제넥셀을 구입하여 사용하였다. 코팅에 사용된 PVAc (Poly [vinyl acetate])는 분자량이 12,800 g/mole과 140,000 g/mole을 Sigma (USA)사에서 구입하였고, PLGA는 Boeringer Ingelheim (Germany)사의 분자량이 8,000 g/mole인 Resomer RG 502H와 분자량이 48,000 g/mole인 Resomer RG

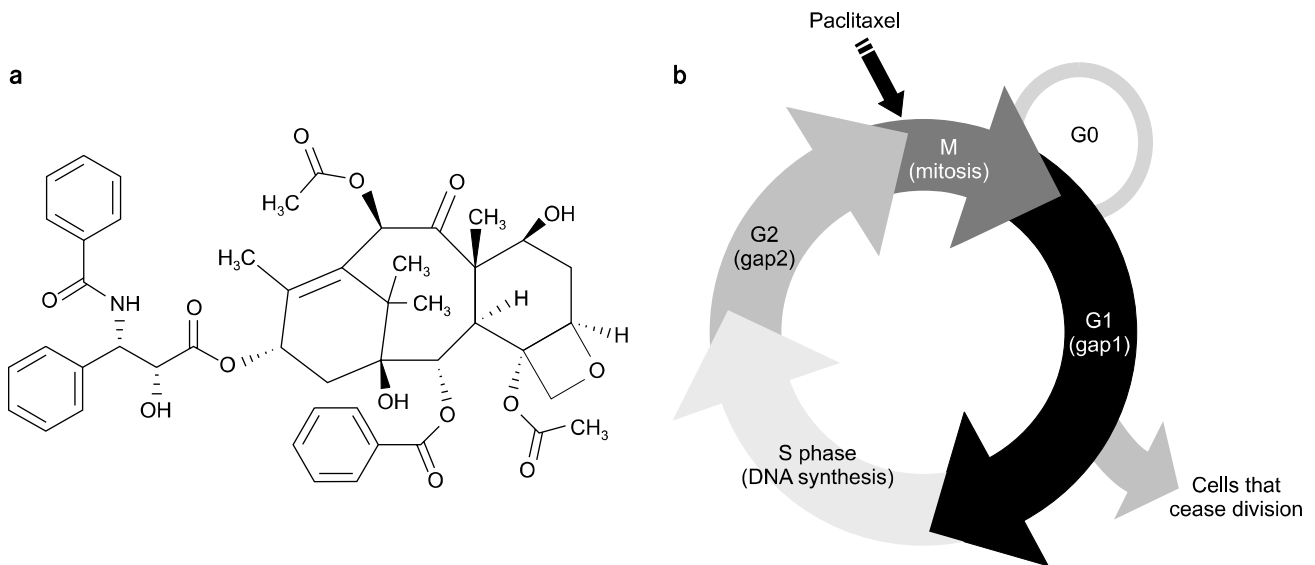


Fig. 1. Chemical structure (a) and mechanism (b) of paclitaxel.

504H를 사용하였다. 그리고 Silicone rubber은 Nusil사의 MED-6640 사용하였다. 세포주는 CT-26 colon carcinoma 세포로 American Type Culture Collection (Rockville, MD)에서 분양받았고, FBS (Fetal bovine serum)은 Hyclone사(USA)에서 구입하였다. Trypsin EDTA (Ethylenediamine tetraacetic acid)용액, MTT[3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] 그리고 DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium)은 Sigma사에서 구입하였으며, 나머지 기타 용매 및 시약은 정제된 1급 시약을 사용하였다.

2. 실험방법

1) **다양한 생체고분자로 코팅된 PES 제조:** 다양한 생체고분자로 코팅된 PES를 제조하기 위하여 Silicone rubber과 PVAc 12K와 140K는 아세톤에 녹여 각각 5, 10, 20% (w/v)의 농도로 10 ml를 제조하였고, PLGA 502H와 504H는 아세톤에 녹여 각각 3, 5, 10% (w/v)의 농도로 10 ml를 제조하였다. 그리고 파클리탁셀 1 mg을 각각의 제조된 고분자 용액에 넣고 30분간 교반하였다. 제조된 코팅용액에 커버드 담도용 스텐트와 담도용 bare 스텐트를 5분 동안 침적코팅(dip-coating)을 실시한 다음 건조기에서 80°C로 2일간 유지하며 유기용매를 완전히 제거하였다.

2) **PES의 약물 함유량 측정:** 다양한 생체고분자로 코팅된 PES의 약물 함유량을 측정하기 위하여 제조된 PES를 ACN (acetonitrile) 10 ml에 코팅된 고분자와 파클리탁셀을 완전히 녹여 UV-VIS spectrometer (Shimadzu, UV 1601, Japan)를 이용하여 229 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이때 동일량의 ACN을 Blank로 사용하였다.

3) **다양한 생체고분자로 코팅된 PES의 ¹H-NMR (Nuclear Magnetic Resonance) 측정:** 약물의 코팅 및 변형 유무를 알아보기 위하여 다양한 생체고분자로 코팅된 PES를 각각 3 cm로 자른 후 CDCl₃를 이용하여 코팅된 고분자와 약물을 모두 녹여 ¹H-NMR 스펙트럼(Bruker, 400 MHz, Germany)을 이용하여 약물의 구조 및 고분자의 구조를 확인하였다.

4) **전자현미경(Scanning Electron Microscope, SEM)을 이용한 PES의 표면형태 관찰:** 다양한 생체고분자로 코팅된 PES의 표면 형태는 SEM (JSM 840-A Jeol Ltd., Japan)을 이용하여 관찰하였다. PES는 sputter coating을 실시하여 약 100Å 두께의 금막을 형성하였고, 이후에 전자현미경을 통하여 PES의 표면 형태를 관찰하였다.

5) **In vitro에서의 PES의 세포 독성 실험:** 다양한 생체고분자로 코팅된 PES의 세포생존을 실험은 CT-26 cell를 사용하였고, MTT 분석을 통하여 수행하였다. 96 well 세포배양 plate의 한 well에 약 5×10³개의 세포를 분주한 후 24 시간 동안 인큐베이터에서 배양하여 세포를 안정되게 부착시켰다. Plate의 세포 배양액을 제거한 후 신선한 배지 90 μl를 넣고, 다양한 생체고분자로 코팅된 PES 멸균 후 파클리탁셀의 농도에 맞게 스텐트를 plate에 넣고 3일 동안 인큐베이터에서 배양하였다. 스텐트를 제거하고 MTT 용액과 배지를 1 : 3의 비율로 섞어서 한 well당 40 μl씩 떨어뜨리고 2시간동안 배양한 후, MTT 용액을 제거하고 세포내의 미토콘드리아 활성에 의해 생성된 formazan 결정을 100 μl의 diethyl sulfoxide (DMSO)로 녹여 내었다. 세포의 생존율은 DMSO로 녹여낸 용액을 570 nm에서 흡광도를 측정하고

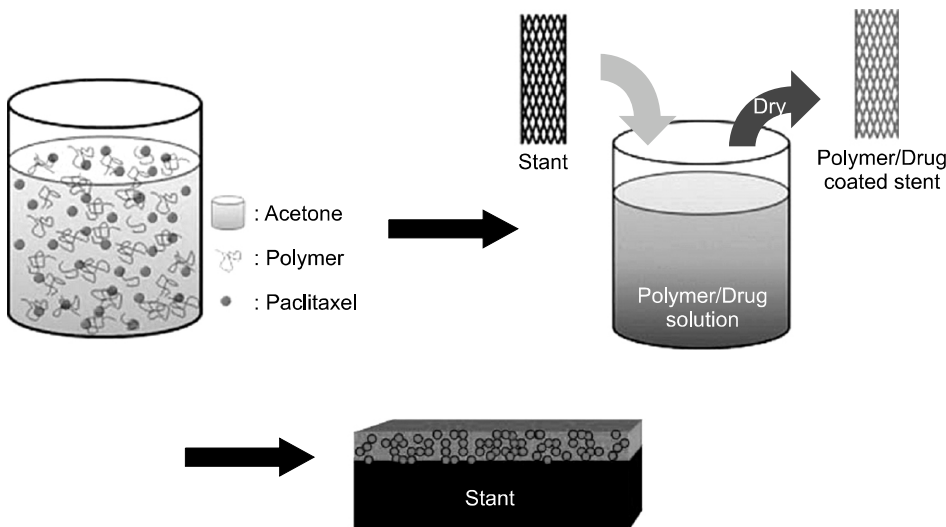


Fig. 2. Dip-coating processes to obtain paclitaxel eluting stents.

다음의 식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{세포생존율} = \frac{(\text{OD}_{570, \text{ sample}} - \text{OD}_{570, \text{ blank}})}{(\text{OD}_{570, \text{ control}} - \text{OD}_{570, \text{ blank}})} \times 100$$

결과 및 고찰

PVAc, PLGA, Silicone rubber과 같은 생체 고분자를 침적 코팅을 통하여 안정된 코팅막 형성과 균일한 코팅의 PES를 제조하는 과정을 Fig. 2에 간단히 도식화하였다. 그림에서 보는 바와 같이 파클리탁셀과 코팅고분자를 아세톤에 녹인 후 스텐트를 담가 스텐트 표면에 고르게 코팅된 PES를 제조하였으며, 이에 따른 특성을 Table 1에 나타내었다. 코팅용액의 농도가 증가할수록 그리고 코팅고분자의 분자량이 증가할수록 약물함량은 증가하였고, bare 스텐트보다 커버드 스텐트가 표면적이 넓기 때문에 약물함량이 약 3배 정도 많음을 알 수 있었다. 또한 Silicone rubber의 약물함량이 다른 코팅고분자에 비해 낮은 이유는 스텐트의 와이어 표면에 균일하게 코팅이 되지 않았기 때문이라고 사료되어진다.

Fig. 3은 제조된 PES의 표면에 파클리탁셀이 코팅되었는

Table 1. Characterization of Paclitaxel eluting stents coated with various biopolymer.

Stent type	Coating polymer	Mw (g/mol)	Conc (% w/w)	Drug content (mg)		
Bare stent	PVAc	12,800	05	0.021		
			10	0.024		
			20	0.026		
		140,000	05	0.024		
			10	0.025		
			20	0.028		
	PLGA 502H	8,000	03	0.020		
			05	0.023		
			10	0.025		
		PLGA 504H	48,000	03	0.022	
				05	0.024	
				10	0.028	
Silicone rubber	-	05	0.012			
		10	0.014			
		20	0.016			
		Covered stent	PVAc	12,800	20	0.073
				140,000	20	0.077
				PLGA 502H	8,000	10
PLGA 504H	48,000	10	0.069			
Silicone rubber	-	20	0.059			

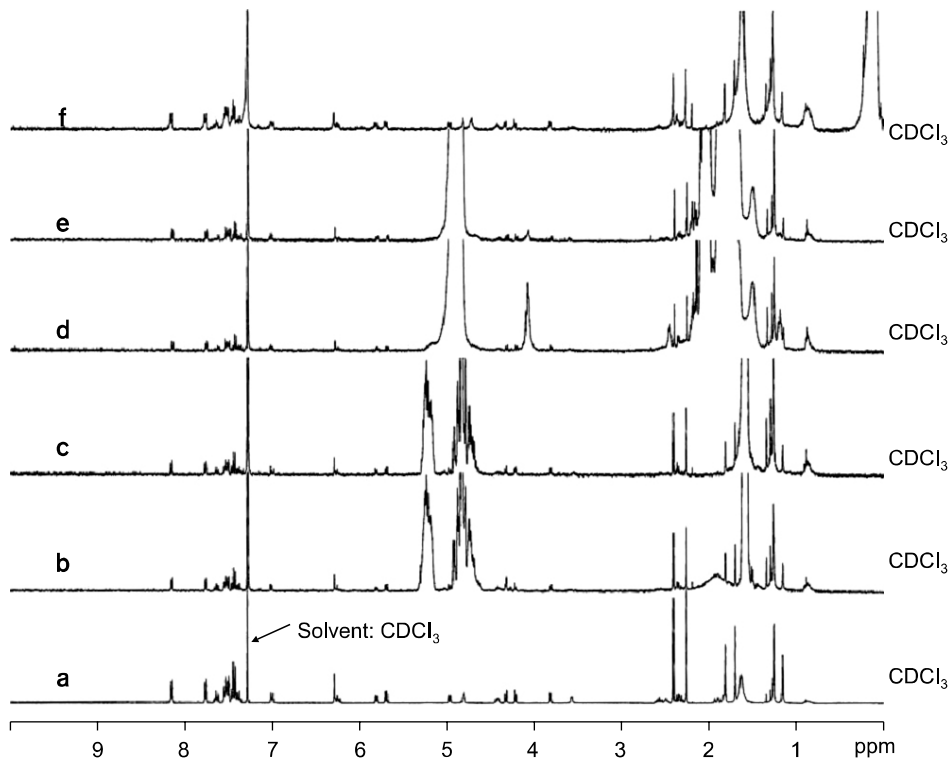


Fig. 3. ¹H-NMR spectra of paclitaxel eluting stents. Free paclitaxel (a), PES coated with PLGA 502H-10% (b), PLGA 504H-10% (c), PVAc 12K-10% (d), PVAc 140K-10% (e) and Silicone rubber-10% (f).

지 여부와 제조과정과 건조과정에서 약물의 변형 여부를 알아보기 위하여 $^1\text{H-NMR}$ 을 측정하였다. 파클리탁셀을 NMR용매 CDCl_3 에 녹여 측정한 결과(a)에서 7~8 ppm에서 파클리탁셀의 aromatic proton을 확인하였고, 1~2 ppm에서 파클리탁셀의 $-\text{CH}_3$ 의 proton을 확인할 수 있었다. PLGA 502H-10% (b)와 PLGA 504H-10% (c)로 코팅된 PES는 4.0~5.5 ppm에서 PLGA의 특성피크를 확인하였고, 파클리탁셀의 특성피크도 확인할 수 있었다. 또한 PVAc 12K-10% (d)와 PVAc 140K-10% (e)로 코팅된 PES는 5 ppm과 1.5~2.5 ppm에서 PVAc의 특성피크를 모두 확인하였고 파클리탁셀의 특성피크도 확인할 수 있었다. 그리고 Silicone rubber-10%로 코팅된 PES (f)는 0~2 ppm에서 Silicone rubber

의 특성피크와 파클리탁셀의 특성피크를 확인하였다. $^1\text{H-NMR}$ 결과에서 알 수 있듯이 다양한 생체고분자로 코팅된 PES의 표면에 파클리탁셀이 코팅되어 있음을 확인 하였고, 동일한 ppm에서 파클리탁셀의 특성피크를 확인함으로써 약물의 변형은 없다고 사료되어진다.

Fig. 4는 상업화된 담도용스텐트에 다양한 생체고분자를 이용하여 코팅 전 bare 스텐트(a)와 커버드 스텐트(b)이다. 그리고 PLGA 502H (c), PLGA 504H (d), PVAc 12K (e), 그리고 PVAc 140K (f), Silicone rubber (g)의 농도가 10%로 각각 코팅된 bare 스텐트와 PLGA 504H (h)와 PVAc 12K의 농도가 10%로 각각 코팅된 커버드 스텐트이다. 그림에서 보는 바와 같이 스텐트 표면에 균일하게 코팅되어 코팅 전과

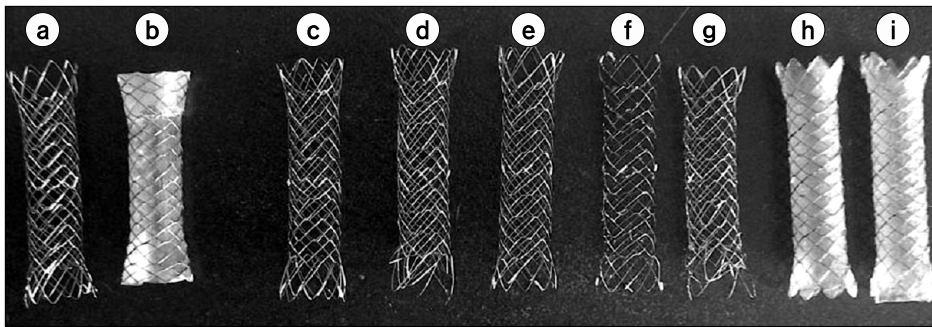


Fig. 4. The image of paclitaxel eluting stents coated with various biopolymer. Bare stent (a) and covered stent (b), bare stent coated with PLGA 502H-10% (c), PLGA 504H-10% (d), PVAc 12K-10% (e), PVAc 140K-10% (f), Silicone rubber-10% (g), Covered stent coated with PLGA 504H-10% (h) and PVAc 12K-10% (i).

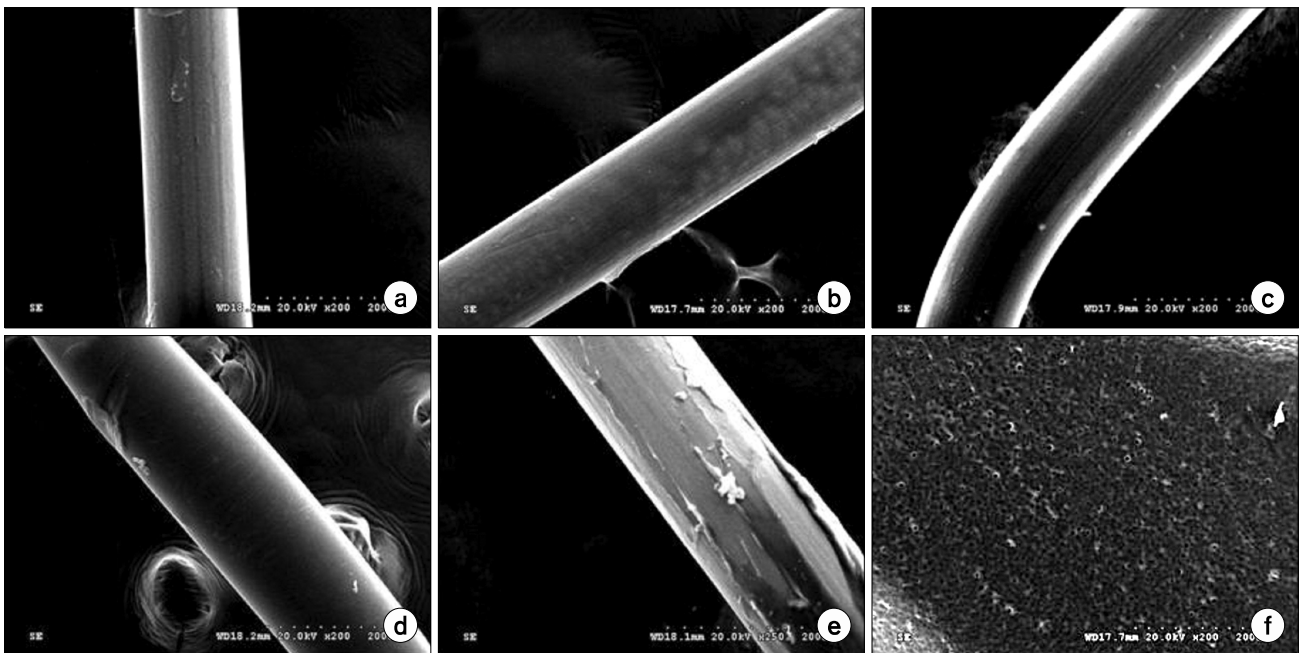


Fig. 5. SEM morphology of paclitaxel-eluting bare stents coated with PLGA 502H-10% (a), PLGA 504H-10% (b), PVAc 12K-10% (c), PVAc 140K-10% (d), Silicone rubber-10% (e) and covered paclitaxel eluting stent coated with PLGA 504H-10 (f).

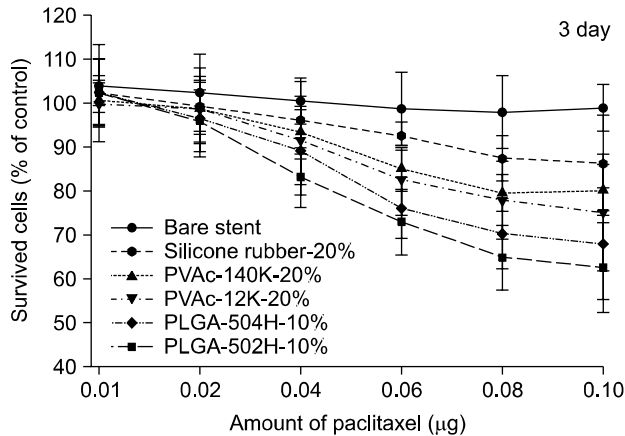


Fig. 6. Cell cytotoxicity of paclitaxel eluting stents against CT-26 colon carcinoma cell line.

코팅 후가 차이가 없음을 알 수 있다. Fig. 5는 스텐트 와이어 표면을 보다 정밀하게 관찰하기 위하여 다양한 생체고분자로 코팅된 PES의 SEM 측정 결과이다. 그림에서 보는 바와같이 PLGA 502H (a), PLGA 504H (b), PVAc 12K (c), PVAc 140K, Silicone rubber (e)의 농도가 10%로 각각 코팅된 bare 스텐트에서 Silicone rubber를 제외한 모든 PES가 균일하게 코팅되었다. 이는 Silicone rubber의 점도가 다른 생체고분자들에 비하여 매우 높아서 건조과정에서 흘러내리기 때문이라고 사료되어진다. 그리고 PLGA 504H (f)의 농도가 10%로 코팅된 커버드 스텐트의 표면도 균일하게 코팅되었다는 것을 확인하였다.

Fig. 6은 *in vitro*에서 CT-26 colon carcinoma 세포에 대한 다양한 생체고분자로 코팅된 PES의 항암활성 결과이다. bare 스텐트는 항암활성이 없는 반면에 다양한 생체고분자로 코팅된 PES는 파클리탁셀의 함량이 증가할수록 세포생존율이 감소하는 것을 확인함으로써 파클리탁셀이 방출되어 항암활성을 나타냈다고 사료되어진다. 그리고 PLGA 502H가 가장 높은 항암활성을 나타냈는데 이는 분자량이 작고 생분해성 고분자이기 때문이라고 사료되어진다. 그리고 Silicone rubber과 PVAc가 PLGA보다 낮은 항암활성을 나타낸 것은 고분자가 분해되지 않고 파클리탁셀의 확산(diffusion)에 의하여 방출되기 때문에 생분해되는 PLGA보다 낮은 항암활성을 나타냈다고 사료되어진다. 이상의 결과로부터 코팅고분자의 종류, 분자량 그리고 코팅용액의 농도를 변화시켜 약물함량을 증가시키고 약물방출을 조절할 수 있는 PES를 성공적으로 제조하였다. 그리고 PLGA, PVAc, Silicone rubber 등 생체적합성이 우수한 고분자와 파클리탁셀과 같은 약물이 코팅된 PES는 재협착을 방지하는

데 긍정적인 역할을 할 것이다.

결 론

PVAc, PLGA, Silicone rubber 등 다양한 생체고분자와 인간의 혈관 평활근 세포의 증식과 이동을 억제하며 신생내막의 형성을 억제하는 특성을 갖는 파클리탁셀을 스텐트 표면에 코팅하여 소화기영역에서의 재협착을 방지하기 위하여 PES를 제조하였다. 제조된 PES는 코팅용액의 농도가 증가할수록 그리고 코팅고분자의 분자량이 증가할수록 약물함량은 증가됨을 알 수 있었고, bare 스텐트보다 커버드 스텐트의 표면적이 넓기 때문에 약물함량이 약 3배정도 많음을 알 수 있었다. 1H-NMR 결과에서 스텐트 표면에 파클리탁셀의 코팅과 약물의 변형이 없었음을 알 수 있었고, Silicone rubber를 제외한 다른 생체고분자는 스텐트 표면에 고르게 코팅되었음을 SEM image를 통하여 알 수 있었다. 그리고 *in vitro*에서의 항암활성은 생분해성 고분자이고 분자량이 작은 PLGA 502H가 가장 높게 나타났으며, 분자량이 높을수록 낮은 항암활성을 나타냈다. 이상의 결과로부터 생체적합성이 우수한 고분자와 파클리탁셀과 같은 약물이 코팅된 PES는 재협착을 방지하는데 긍정적인 역할을 할 것이라고 사료되어진다.

참 고 문 헌

1. Hedin M: The origin of the word stent. Acta Radiol 6:937-939 (1997)
2. Ozaki Y, Violaris AG, Serruys PW: New stent technologies. Prog Cardiovasc Dis 39:129-140 (1996)
3. Becker GJ: Intravascular stents. Circulation 83:122-136 (1991)
4. Vanderburgh L, Ho C: Nonvascular stents. Prog Cardiovasc Dis 39:187-200 (1996)
5. Tanguay JF, Zidar JP, Philips HR: Current status of Biodegradable stent. Radiol Clin 12:699-713 (1994)
6. Jung IK, Park HK, Lim CS: Recent advance in metallic stents. Biomaterials Research 7:59-63 (2003)
7. Jeong MH: Percutaneous coronary intervention for coronary artery disease. K J Med Asso 47:736-757 (2004)
8. Jeong MH, Kim SH, Ahn YK: Predictors for the second restenosis after coronary intervaention. Cardiac cathet interv 50:34-39 (2000)
9. Park OY, Kim JH, Jeong MH: The relationship between neointima formation and inflammation in the porcine stent restenosis model. Korean J Lipid Atherosc 11:479-486 (2001)
10. Park OY, Jeong MH, KIM JH: The role of extracellular matrix in the porcine coronary stent restenosis. Korean Circulation J 33:121-129 (2003)

11. **vander Gissen WJ**: van der Beusekom HMM, van Hoten CD: Coronary stenting with polymer coated and uncoated endoprosthesis in pigs. *Coron Arter Dis* 3:237-248 (1992)
12. **Fontaine AB, Koelling K, Clay J**: Decreased platelet adherence of polymer-coated tantalum stents. *J Vasc Interv Radiol* 5:567-570 (1994)
13. **Fontaine AB, Koelling K, Passos SD**: Polymeric surface modifications of tantalum stents. *J Endovasc Surg* 3:276-283 (1996)
14. **Peng T, Gibula P, Yao KD**: Role of polymers in improving the results of stenting in coronary arteries. *Biomaterials* 17:685-694 (2003)
15. **Eisenberg MJ, Konnyu KJ**: Review of randomized clinical trials of drug-eluting stents for the prevention of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 98:375-382 (2006)
16. **Lee DH**: Drug-eluting stent in Gastrointestinal disease. *Korean J Gastroenterol* 49:294-299 (2007)
17. **Stull DP, Scales TA, Daughenbaugh RI**: Taxol(paclitaxel), strategies to increase the supply of a new anticancer drug. *Appl Biochem Biotechnol* 54:133-140 (1995)
18. **Kamath KR, Barry JJ, Miller KM**: The Taxusdrug-eluting stent: a newparadigmmin controlled drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 58:412-436 (2006)
19. **Abal M, Andreu JM, Barasoain I**: Taxanes: microtubule andcentrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action. *Curr Cancer Drug Targets* 3:193-203 (2003)
20. **Fuchs, DA, Johnson RK**: Cytologic evidence that taxol, an antineoplastic agent from *Taxus brevifolia*, acts as a mitotic spindle poison, *Cancer treatment Reports* 62:1219-1222 (1978)
21. **Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM**: Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperphlasia at 4 weeks in a porcine model of coronary resttenosis. *Circulation* 103:2289-2295 (2001)
22. **Cha KW, Jeong MH, Lee SU**: The effects of local delivery of paclitaxel nanoparticle on porcine coronary stent restenosis. *Korean Circulation J* 30:208-220 (2002)

A Study of Drug Content and Cell Cytotoxicity of Paclitaxel-eluting Stents Coated with Various Biopolymer

Dong-Gon Kim*, Il-Gyun Shin*, Gi-Han Kim*, Seong-Hyeon Kim*, Ju-Ho Lee*,
Byoyng-Yun Ki*, Jae-Woon Nah[†], Tae-Suk Suh[‡], Sang-Ho Kim[‡]

*Institute of Interventional Medicine, M. I. Tech Co., Lnc, Pyeongtaek,

[†]Department of Polymer Science and Engineering, Suncheon National University, Suncheon,

[‡]Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

In this study, the paclitaxel eluting stent (PES) was prepared by coating a biliary stent with paclitaxel using various biopolymer such as poly (vinyl acetate) (PVAc), poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA), Silicone rubber for restenosis prevention in gastrointestinal disease by a dip-coating method. Drug contents of PES were increased as surface area of stent, concentration and molecular weight of coating polymer increase. In ¹H-NMR spectra, we know that drug did not change by confirming specific peaks of paclitaxel in PES. As shown in SEM image, PES prepared using various biopolymer is coated clearly and regularly except Silicone rubber coating polymer. In *in vitro* cell cytotoxicity test, bare stent showed low cytotoxic effect against CT-26 colon carcinoma cell line on 3 day. However, PES coated with PLGA 502H showed the highest cytotoxicity because PLGA 502H is biodegradable polymer and has less molecular weight than other coating polymer. These results suggest that PES coated various biopolymer can be prevented restenosis in gastrointestinal disease.

Key Words: Drug eluting stent, Paclitaxel, Biopolymer, Restenosis, Drug contents