



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월15일

(11) 등록번호 10-2648316

(24) 등록일자 2024년03월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61L 31/16 (2006.01) A61F 2/00 (2021.01)

A61F 2/04 (2006.01) A61F 2/07 (2013.01)

A61F 2/82 (2006.01) A61L 33/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61L 31/16 (2013.01)

A61F 2/0077 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0069871

(22) 출원일자 2021년05월31일

심사청구일자 2021년05월31일

(65) 공개번호 10-2021-0154734

(43) 공개일자 2021년12월21일

(30) 우선권주장

1020200071565 2020년06월12일 대한민국(KR)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020150130049 A*

KR100883329 B1*

US20150094641 A1*

KR1020150137566 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

장성일

서울시 강남구 남부순환로 363길 30 103동505호
(도곡쌍용예가아파트)

이동기

경기도 성남시 분당구 정자일로 239 103동1502호
(정자동, 아이파크분당)

조재희

서울시 강남구 연주로 63길 20 미래의학연구센터

(74) 대리인

특허법인비엘티

전체 청구항 수 : 총 3 항

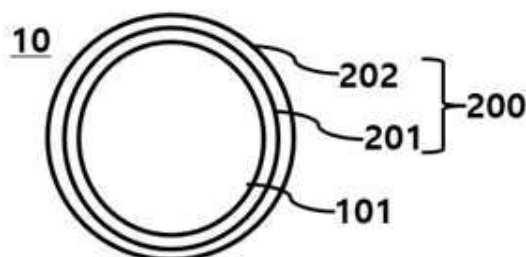
심사관 : 이훈재

(54) 발명의 명칭 약물전달용 스텐트 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 협착증상이 관찰되거나 예상되는 체내의 협착부위에 삽입되어, 상기 협착부위의 협착을 방지하고 약물을 전달하는 약물전달용 스텐트 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달용 스텐트는, 상기 협착부위의 협착이 방지되도록 기계적 강도를 갖는 스텐트 본체와, 상기 스텐트 본체의 표면에 형성되고, 상기 약물을 담지하며, 상기 약물을 방출하는 코팅막을 포함할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61F 2/07 (2013.01)
A61F 2/82 (2013.01)
A61L 33/0011 (2013.01)
A61F 2002/009 (2013.01)
A61F 2002/041 (2013.01)
A61F 2002/072 (2013.01)
A61L 2300/41 (2013.01)
A61L 2300/42 (2013.01)
A61L 2400/02 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711121050
과제번호	2020R1A2C1100753
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	돼지 모델에서 불응성 양성 담도 협착에 대한 항섬유화 물질 담지 금속 스텐트의 안
전성과 효과 평가 및 기전 연구	
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2020.09.01 ~ 2021.08.31

명세서

청구범위

청구항 1

협착증상이 관찰되거나 예상되는 체내의 협착부위에 삽입되어, 상기 협착부위의 협착을 방지하고 약물을 전달하는 약물전달용 스텐트에 있어서,

상기 협착부위의 협착이 방지되도록 기계적 강도를 갖는 스텐트 본체; 및

상기 스텐트 본체의 표면에 형성되고, 상기 약물을 담지하며, 상기 약물을 방출하는 코팅막을 포함하되,

상기 약물은 코르티코스테로이드(corticosteroid)이고,

상기 코팅막에서 방출되는 상기 코르티코스테로이드(corticosteroid)에 의해 상기 협착부위의 섬유화가 방지되고,

상기 스텐트 본체는 스테인레스 스틸 또는 크롬 코발트 합금이고,

상기 코팅막은 상기 스텐트 본체의 표면 상에 형성된 제1 멤브레인과 상기 제1 멤브레인 상에 형성된 제2 멤브레인을 포함하고,

상기 제1 멤브레인은 실리콘 수지와 자일렌 수지의 혼합액으로 형성되고,

상기 제2 멤브레인은 상기 혼합액, 폴리우레탄 용액, 코르티코스테로이드 용액을 혼합하여 형성되는 약물전달용 스텐트.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1 항에 있어서,

상기 협착증상은 협착, 재협착, 동맥경화증, 죽상동맥경화증, 관폐색, 관수축 및 동맥류 중 어느 하나인 약물전달용 스텐트.

청구항 10

협착증상이 관찰되거나 예상되는 체내의 협착부위에 삽입되어, 상기 협착부위의 협착을 방지하고 약물을 전달하는 약물전달용 스텐트의 제조방법에 있어서,

상기 협착부위의 협착이 방지되도록 기계적 강도를 갖는 스텐트 본체를 제공하는 단계와,

상기 약물을 담지하고 상기 약물이 방출되도록 상기 스텐트 본체의 표면에 코팅막을 형성하는 단계를 포함하되,

상기 약물은 코르티코스테로이드(corticosteroid)이고,

상기 코팅막에서 방출되는 상기 코르티코스테로이드(corticosteroid)에 의해 상기 협착부위의 섬유화가 방지되고,

상기 스텐트 본체는 스테인레스 스틸 또는 크롬 코발트 합금이고,

상기 코팅막은 상기 스텐트 본체의 표면 상에 형성된 제1 멤브레인과 상기 제1 멤브레인 상에 형성된 제2 멤브레인을 포함하고,

상기 제1 멤브레인은 실리콘 수지와 자일렌 수지를 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 혼합액을 이용하여 상기 스텐트 본체 상에 스프레이 코팅법으로 코팅하고 건조시켜 형성되고,

상기 제2 멤브레인은 상기 혼합액, 폴리우레탄을 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 용액 및 코르티코스테로이드를 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 용액을 혼합한 혼합 용액을 이용하여 상기 제1 멤브레인 상에 스프레이 코팅법으로 코팅하고 건조시켜 형성되는 약물전달용 스텐트의 제조방법.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 약물전달용 스텐트 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 보다 구체적으로, 협착증상이 관찰되거나 예상되는 체내의 협착부위에 삽입되어, 상기 협착부위의 협착을 방지하고 약물을 전달하는 약물전달용 스텐트 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 일반적으로, 스텐트는 협착된 체내의 혈관 또는 도관에 삽입 및 장착되어, 협착된 혈관을 원래의 크기로 다시 확장시킴으로써 정상적인 혈류의 흐름을 유지하게 하는 의료장치이다. 즉, 스텐트(Stent)는 협착으로 인해 좁아진 통로를 확장하는데 사용되는 내강 확장기구로서, 암 질환 또는 혈관 질환의 치료를 위한 용도로서 많이 사용되고 있다.
- [0003] 스텐트는 일반적으로 금속 스텐트(metal stent)와 치료 성분이 스텐트의 코팅 층에 포함된 약물 방출 스텐트(Drug eluting stent)로 나뉠 수 있다. 상기 약물 방출 스텐트는 고분자와 치료 성분이 함께 코팅되어 재협착증과 후기 혈전등의스텐트 중재기술에 나타나는 생리적 부작용을 저감시킬 수 있다.
- [0004] 최근에는 스텐트를 이용한 치료 효과를 증진시키기 위해 혈전 용해제나 항암제 등의 약물을 운반할 수 있는 스텐트가 개발되고 있다. 즉, 생물학적 활성 치료 물질이 손상조직 내로 스며들어 치료될 수 있도록 스텐트의 금속성 표면에 약물을 코팅하는 방법이 연구되었다.
- [0005] 특히, 간세포에서 만들어진 담즙이 십이지장 쪽으로 적절하게 배출되도록 조절하는 담도(膽道)의 양성 협착 치료에 있어서, 항암제, 항염증제 및 면역억제제 등의 약물을 담도 내 손상조직에 지속적으로 방출함으로써, 상기 손상조직으로 인한 담도의 일시적 폐색 또는 협착을 방지하는 약물 방출형 스텐트에 대한 많은 연구가 진행 중이다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0006] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허공보 제10-1735702호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 협착증상이 관찰되거나 예상되는 체내의 협착부위에 삽입되어, 상기 협착부위의 협착을 방지하고 약물을 전달하는 약물전달용 스텐트를 제공하는 것이다.
- [0008] 또한, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 협착증상이 관찰되거나 예상되는 체내의 협착부위에 삽입되어, 상기 협착부위의 협착을 방지하고 약물을 전달하는 약물전달용 스텐트의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명이 해결하고자 하는 과제들은 이상에서 언급된 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상술한 과제를 해결하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따른 협착증상이 관찰되거나 예상되는 체내의 협착부위에 삽입되어, 상기 협착부위의 협착을 방지하고 약물을 전달하는 약물전달용 스텐트는, 상기 협착부위의 협착이 방지되도록 기계적 강도를 갖는 스텐트 본체와, 상기 스텐트 본체의 표면에 형성되고, 상기 약물을 담지하며, 상기 약물을 방출하는 코팅막을 포함할 수 있다.
- [0011] 상기 스텐트 본체는 금속으로 형성될 수 있다.
- [0012] 상기 금속은 Mg, Zn, Fe, Na, K, Ca, Mo, W, Cr, Co, Ti, Ni, Fe 및 이들의 조합들로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나일 수 있다.
- [0013] 상기 코팅막은 상기 스텐트 본체의 표면 상에 형성된 제1 멤브레인과 상기 제1 멤브레인 상에 형성된 제2 멤브레인을 포함할 수 있다.
- [0014] 상기 제1 멤브레인은 아크릴 수지, 메타크릴 수지, 에폭시 수지, 에폭시-아크릴 수지, 우레탄 수지, 멜라민 수지, 노볼락 수지, 불포화 폴리에스테르 수지, 비닐 에스테르수지, 디알리 프탈레이트 수지, 실리콘 수지, 푸란 수지, 케톤 수지, 자일렌 수지 및 경화성 폴리이미드로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나일 수 있다.
- [0015] 상기 제2 멤브레인은 생체적합성, 상기 약물에 대한 담지력 및 방출성능을 가질 수 있다.
- [0016] 상기 제2 멤브레인은 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리락타이드 공중합체, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리디옥사논, 폴리카프로락톤, 폴리포스파젠, 폴리안하이드라이드, 폴리아미노산, 셀룰로오스 아세테이트 부틸레이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, 폴리아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리우레탄, 폴리실록산, 폴리비닐피롤리돈 및 이들의 공중합체로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나일 수 있다.
- [0017] 상기 약물은 시롤리무스(Sirolimus), 에베롤리무스(Everolimus), 조타롤리무스(Zotarolimus), 잔토리졸(Xanthorrhizol), 도세탁셀(Docetaxel), 시스플라틴(cisplatin), 캄토세신(camptothecin), 파클리탁셀(paclitaxel), 타목시펜(Tamoxifen), 아나스테로졸(Anastrozole), 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), 메클로레타민(meclorethamine), 덱사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 셀레콕시브(celecoxib), 발데콕시브(valdecoxib), 니메술리드(nimesulide), 코르티손(cortisone), 트리암시놀론(triamcinolone), 코르티코스테로이드(corticosteroid) 및 이들의 조합들로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나일 수 있다.
- [0018] 상기 협착증상은 협착, 재협착, 동맥경화증, 죽상동맥경화증, 관폐색, 관수축 및 동맥류 중 어느 하나일 수 있다.
- [0019] 상술한 과제를 해결하기 위한 본 발명의 다른 실시예에 따른 협착증상이 관찰되거나 예상되는 체내의 협착부위에 삽입되어, 상기 협착부위의 협착을 방지하고 약물을 전달하는 약물전달용 스텐트의 제조방법은, 상기 협착부위의 협착이 방지되도록 기계적 강도를 갖는 스텐트 본체를 제공하는 단계와, 상기 약물을 담지하고 상기 약물이 방출되도록 상기 스텐트 본체의 표면에 코팅막을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0020] 상기 스텐트 본체는 금속으로 형성될 수 있다.
- [0021] 상기 금속은 Mg, Zn, Fe, Na, K, Ca, Mo, W, Cr, Co, Ti, Ni, Fe 및 이들의 조합들로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나일 수 있다.
- [0022] 상기 코팅막을 형성하는 단계는, 상기 스텐트 본체의 표면 상에 제1 멤브레인을 형성하는 단계와, 상기 제1 멤브레인 상에 제2 멤브레인을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0023] 상기 제1 멤브레인을 형성하는 단계는, 상기 제1 멤브레인을 형성하기 위한 제1 용액을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

- [0024] 상기 제1 용액은 아크릴 수지, 메타크릴 수지, 에폭시 수지, 에폭시-아크릴 수지, 우레탄 수지, 멜라민 수지, 노볼락 수지, 불포화 폴리에스테르 수지, 비닐 에스테르수지, 디알리 프탈레이트 수지, 실리콘 수지, 푸란 수지, 케톤 수지, 자일렌 수지 및 경화성 폴리이미드로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나를 제1 용매에 용해시켜 형성될 수 있다.
- [0025] 상기 제1 용매는 아세트산, 물, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 부탄올, 헥산, 메틸렌클로라이드, 에틸아세테이트, 프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 글리세린, 케톤, 아세톤, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아마이드, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴 및 이들의 조합들로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나일 수 있다.
- [0026] 상기 제1 멤브레인을 형성하는 단계는, 상기 스텐트 본체의 표면 상에 상기 제1 용액을 코팅하여 제1 피막을 형성하는 단계와, 상기 제1 피막을 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0027] 상기 제2 멤브레인을 형성하는 단계는, 상기 제2 멤브레인을 형성하기 위한 제2 용액을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0028] 상기 제2 용액은 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리락타이드 공중합체, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리디옥사논, 폴리카프로락톤, 폴리포스파젠, 폴리안하이드라이드, 폴리아미노산, 셀룰로오스 아세테이트 부틸레이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, 폴리아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리우레탄, 폴리실록산, 폴리비닐피롤리돈 및 이들의 공중합체로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나를 제2 용매에 용해시켜 형성될 수 있다.
- [0029] 상기 제2 용매는 아세트산, 물, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 부탄올, 헥산, 메틸렌클로라이드, 에틸아세테이트, 프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 글리세린, 케톤, 아세톤, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아마이드, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴 및 이들의 조합들로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나일 수 있다.
- [0030] 상기 제2 멤브레인을 형성하는 단계는, 상기 제1 멤브레인의 표면 상에 상기 제2 용액을 코팅하여 제2 피막을 형성하는 단계와, 상기 제2 피막을 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0031] 상기 약물은 시롤리무스(Sirolimus), 에베롤리무스(Everolimus), 조타롤리무스(Zotarolimus), 잔토리졸(Xanthorrhizol), 도세탁셀(Docetaxel), 시스플라틴(cisplatin), 캄토세신(camptothecin), 파클리탁셀(paclitaxel), 타모시펜(Tamoxifen), 아나스테로졸(Anastrozole), 글리벡(Gleevec), 5-플루오로우라실(5-FU), 플록슈리딘(Floxuridine), 류프로리드(Leuprolide), 플로타미드(Flutamide), 졸레드로네이트(Zoledronate), 독소루비신(Doxorubicin), 빈크리스틴(Vincristine), 겐시타빈(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), 메클로레타민(meclorethamine), 덱사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 셀레콕시브(celecoxib), 발데콕시브(valdecoxib), 니메술리드(nimesulide), 코르티손(cortisone), 트리암시놀론(triamcinolone), 코르티코스테로이드(corticosteroid) 및 이들의 조합들로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

발명의 효과

- [0032] 본 발명에 의한 경우, 협착증상이 관찰되거나 예상되는 체내의 협착부위에 삽입되어, 상기 협착부위의 협착을 방지하고 약물을 전달하는 약물전달용 스텐트가 제공된다.
- [0033] 또한, 협착증상이 관찰되거나 예상되는 체내의 협착부위에 삽입되어, 상기 협착부위의 협착을 방지하고 약물을 전달하는 약물전달용 스텐트의 제조방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0034] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 약물전달용 스텐트의 단면도이다.

도 2는 본 발명에 따른 약물전달용 스텐트의 제조방법을 나타낸 순서도이다.

도 3은 본 발명의 실시예에 따른 스텐트의 위치 별 약물 균일성을 조사한 그래프이다.

도 4는 본 실시예에 따라 제조된 스텐트를 나타낸 사진이다.

도 5는 스프레이 코팅법으로 제조된 코팅막의 주사전자현미경 사진이다.

도 6은 본 발명의 실시예에 따른 스텐트의 약물 방출 실험 결과를 나타낸 것이다.

도 7은 본 발명에 따른 스텐트가 시술된 돼지들의 체중변화를 측정한 결과이다.

도 8은 본 발명에 따른 스텐트가 시술된 돼지들의 혈액생화학 검사결과를 나타낸 것이다.

도 9는 본 발명에 따른 스텐트가 시술된 돼지들의 혈액학적 검사결과를 나타낸 것이다.

도 10은 대조군에서의 협착부 결과 사진이다.

도 11은 스테로이드(steroid) 1배 담지군에서의 협착부 결과 사진이다.

도 12는 스테로이드(steroid) 2배 담지군에서의 협착부 결과 사진이다.

도 13은 대조군(A), 스테로이드(steroid) 1배(B) 담지, 스테로이드(steroid) 2배(C) 담지 간의 협착부위 비교 사진이다.

도 14는 대조군(A), 스테로이드 1배(B) 담지, 스테로이드 2배(C) 담지 군에서 시술 4주 후 희생시킨 돼지 담도에서 협착 부위(하얀색 화살표)에 대한 육안적 소견 사진이다.

도 15는 협착 부위에 대한 메이슨 트리크롬(Masson's trichrome) 염색 사진이다. 섬유 벽의 두께(Fibrous wall thickness)는 근육층 아래에서 지방 조직 전까지의 콜라겐 섬유(collagenous fibrosis) 두께를 3 군데에서 측정하여 평균값을 나타낸다.

도 16은 대조군(A), 스테로이드 1배(B) 담지, 스테로이드 2배(C) 담지 군에서 시술 3 일 후, 2 주 후, 4 주 후 협착부위를 병리과적으로 확인한 사진이다.

도 17은 대조군(A), 스테로이드 1배(B) 담지, 스테로이드 2배(C) 담지 군에서 정량적으로 측정한 섬유 벽 두께를 나타낸 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나, 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 제한되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 수 있으며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에게 본 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[0036] 본 명세서에서 사용된 용어는 실시예들을 설명하기 위한 것이며 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 명세서에서, 단수형은 문구에서 특별히 언급하지 않는 한 복수형도 포함한다. 명세서에서 사용되는 "포함한다(comprises)" 및/또는 "포함하는(comprising)"은 언급된 구성요소 외에 하나 이상의 다른 구성요소의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다. 명세서 전체에 걸쳐 동일한 도면 부호는 동일한 구성 요소를 지칭하며, "및/또는"은 언급된 구성요소들의 각각 및 하나 이상의 모든 조합을 포함한다. 비록 "제1", "제2" 등이 다양한 구성요소들을 서술하기 위해서 사용되나, 이들 구성요소들은 이들 용어에 의해 제한되지 않음은 물론이다. 이들 용어들은 단지 하나의 구성요소를 다른 구성요소와 구별하기 위하여 사용하는 것이다. 따라서, 이하에서 언급되는 제1 구성요소는 본 발명의 기술적 사상 내에서 제2 구성요소일 수도 있음은 물론이다.

[0037] 다른 정의가 없다면, 본 명세서에서 사용되는 모든 용어(기술 및 과학적 용어를 포함)는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에게 공통적으로 이해될 수 있는 의미로 사용될 수 있을 것이다. 또한, 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 용어들은 명백하게 특별히 정의되어 있지 않는 한 이상적으로 또는 과도하게 해석되지 않는다.

[0038] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예를 상세하게 설명한다.

- [0039] 설명에 앞서 본 명세서에서 사용하는 용어의 의미를 간략히 설명한다. 그렇지만 용어의 설명은 본 명세서의 이해를 돕기 위한 것이므로, 명시적으로 본 발명을 한정하는 사항으로 기재하지 않은 경우에 본 발명의 기술적 사상을 한정하는 의미로 사용하는 것이 아님을 주의해야 한다.
- [0040] 이하, 본 발명의 실시예에 따른 약물전달용 스텐트 및 이의 제조방법을 설명한다.
- [0041] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 약물전달용 스텐트의 단면도를 나타낸 것이고, 도 2는 본 발명의 실시예에 따른 약물전달용 스텐트의 제조방법을 나타낸 순서도이다.
- [0042] 먼저, 도 1을 참고하면, 본 발명의 실시예에 따른 약물전달용 스텐트(10)는 협착증상이 관찰되거나 예상되는 체내의 협착부위에 삽입되어, 상기 협착부위의 협착을 방지하고 약물을 전달하는 기능을 갖는다. 이를 위해, 본 발명의 실시예에 따른 약물전달용 스텐트(10)는 협착부위의 협착이 방지되도록 기계적 강도를 갖는 스텐트 본체(101)와, 상기 스텐트 본체의 표면에 형성되고, 상기 약물을 담지하며, 상기 약물을 방출하는 코팅막(200)을 포함할 수 있다.
- [0043] 스텐트 본체(101)는 협착부위에 삽입 또는 이식되어, 협착부위를 확장시킬 수 있다. 이를 위해, 스텐트 본체(101)는 협착부위의 협착 방지 및 확장 기능을 제공하기 위해, 자체적으로 충분한 기계적 강도를 가져야 한다.
- [0044] 이를 위해, 스텐트 본체(101)는 금속물질로 형성되는 것이 바람직하다. 이러한 금속물질은 Mg, Zn, Fe, Na, K, Ca, Mo, W, Cr, Co, Ti, Ni, Fe 및 이들의 조합들로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나일 수 있다. 또는 스텐트 본체(101)의 재질로는 스테인리스 스틸, 크롬 코발트 합금 등이 사용될 수도 있다.
- [0045] 스텐트 본체(101)는 예를들어, 위, 아래 개방된 원통상으로 바람직하게는 지름 2mm내의일 수 있다. 스텐트 본체(101)의 형상은 망상형, 또는 격자형 관형일 수 있다.
- [0046] 코팅막(200)은 스텐트 본체(101)의 표면에 형성된다. 스텐트 본체(101)의 표면을 둘러싸도록 피막되어 형성될 수 있다. 코팅막(200)은 약물을 담지할 수 있고, 담지된 약물을 스텐트(10)가 삽입 및 시술된 협착부위로 방출할 수 있다. 코팅막(200)에서 약물이 방출됨으로써, 협착부위로 치료용 약물이 전달될 수 있다.
- [0047] 코팅막(200)은 상기 스텐트 본체(101)의 표면 상에 형성된 제1 멤브레인(201)과 상기 제1 멤브레인(201) 상에 형성된 제2 멤브레인(202)을 포함할 수 있다.
- [0048] 제1 멤브레인(201)은 스텐트 본체(101)의 표면 상에 형성되는 것으로, 피막이 형성된 건조상태에서도 유연하며, 쉽게 손상되지 않고, 생체적합성이 있는 소재로 형성될 수 있다. 제1 멤브레인(201)은 스텐트 본체(101)의 표면 상에 비교적 균일한 두께로 형성되는 것이 바람직하다.
- [0049] 이러한 제1 멤브레인(201)은 아크릴 수지, 메타크릴 수지, 에폭시 수지, 에폭시-아크릴 수지, 우레탄 수지, 멜라민 수지, 노볼락 수지, 불포화 폴리에스테르 수지, 비닐 에스테르수지, 디알리 프탈레이트 수지, 실리콘 수지, 푸란 수지, 케톤 수지, 자일렌 수지 및 경화성 폴리이미드로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나일 수 있다. 여기서, 제1 멤브레인(201) 형성 물질로는 실리콘 수지 및/또는 자일렌 수지가 선택되는 것이 바람직하다.
- [0050] 제2 멤브레인(202)은 생체적합성, 우수한 약물 담지력 및 방출성능을 가질 수 있다. 제2 멤브레인(202)은 제1 멤브레인(201)의 표면 상에 형성될 수 있다. 제2 멤브레인(202)은 제1 멤브레인(201)의 표면 상에 비교적 균일한 두께로 형성되는 것이 바람직하다.
- [0051] 제2 멤브레인(202)은 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리락타이드 공중합체, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리디옥사논, 폴리카프로락톤, 폴리포스파젠, 폴리안하이드라이드, 폴리아미노산, 셀룰로오스 아세테이트 부틸레이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, 폴리아클릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리우레탄, 폴리실록산, 폴리비닐피롤리돈 및 이들의 공중합체로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나일 수 있다. 여기서, 제2 멤브레인(202) 형성 물질로는 폴리우레탄이 선택되는 것이 바람직하다.
- [0052] 한편, 제2 멤브레인(202)에 담지되는 약물은 스텐트(10)가 삽입되는 협착부위의 증상에 따라 선택될 수 있다. 여기서, 약물은 시롤리무스(Sirolimus), 에베롤리무스(Everolimus), 조타롤리무스(Zotarolimus), 잔토리졸(Xanthorrhizol), 도세탁셀(Docetaxel), 시스플라틴(cisplatin), 캄토세신(camptothecin), 파클리탁셀(paclitaxel), 타목시펜(Tamoxifen), 아나스테로졸(Anastrozole), 글리벡(Gleevec), 5-플루오로우라실(5-FU), 플록슈리딘(Floxuridine), 류프로리드(Leuprolide), 플로타미드(Flutamide), 졸레드로네이트(Zoledronate), 독소루비신(Doxorubicin), 빈크리스틴(Vincristine), 겐시타빈(Gemcitabine), 스트렙토조토신

(Streptozotocin), 카보플라틴(Carboplatin), 토폠테칸(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), 메클로레타민(meclorethamine), 덱사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 셀레콕시브(celecoxib), 발데콕시브(valdecoxib), 니메술리드(nimesulide), 코르티손(cortisone), 트리암시놀론(triamcinolone), 코르티코스테로이드(corticosteroid) 및 이들의 조합들로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0053] 예를들어, 협착부위의 섬유화가 문제되어, 협착부위 및 주변 조직의 항섬유화를 유도하기 위해서, 약물은 코르티코스테로이드(corticosteroid)로 선택되는 것이 바람직하다. 코르티코스테로이드(corticosteroid)는 협착부위의 섬유화를 방지할 수 있는 효능이 있다. 이에, 코르티코스테로이드(corticosteroid)는 협착부위에서 항섬유화제로서 기능할 수 있다.

[0054] 본 발명의 실시예에 따른 약물전달용 스텐트(10)는 협착증상이 관찰되거나 예상되는 체내의 협착부위에 삽입되어, 상기 협착부위의 협착을 방지하고 약물을 전달할 수 있다. 협착증상은 협착, 재협착, 동맥경화증, 죽상동맥경화증, 관폐색, 관수축 및 동맥류 중 어느 하나일 수 있다.

[0055] 다음으로, 본 발명의 실시예에 따른 약물전달용 스텐트의 제조방법을 설명한다.

[0056] 먼저, 본 발명에 따른 약물전달용 스텐트의 제조방법은, 협착증상이 관찰되거나 예상되는 체내의 협착부위에 삽입되어 상기 협착부위의 협착을 방지하고 약물을 전달하는 약물전달용 스텐트(10)를 제조하기 위한 것이다.

[0057] 본 발명에 따른 약물전달용 스텐트의 제조방법은 상기 협착부위의 협착이 방지되도록 기계적 강도를 갖는 스텐트 본체를 제공하는 단계(S10)와, 상기 약물을 담지하고 상기 약물이 방출되도록 상기 스텐트 본체의 표면에 코팅막을 형성하는 단계(S20)를 포함할 수 있다.

[0058] 스텐트 본체(101)는 다음과 같이 준비 및 제공될 수 있다.

[0059] 스텐트 본체(101)는 원통형, 망상형, 관형의 형상으로, 금속물질로 형성되는 것이 바람직하다. 이러한 금속물질은 Mg, Zn, Fe, Na, K, Ca, Mo, W, Cr, Co, Ti, Ni, Fe 및 이들의 조합들로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나일 수 있다. 또는 스텐트 본체(101)의 재질로는 스테인리스 스틸, 크롬 코발트 합금 등이 사용될 수도 있다.

[0060] 계속해서, 스텐트 본체(101) 상에 코팅막을 형성한다(S20).

[0061] 상기 코팅막(200)을 형성하는 단계는, 상기 스텐트 본체(10)의 표면 상에 제1 멤브레인(201)을 형성하는 단계와, 상기 제1 멤브레인(201) 상에 제2 멤브레인(202)을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0062] 먼저, 제1 멤브레인(201)을 형성하는 단계는, 상기 제1 멤브레인(201)을 형성하기 위한 제1 용액을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0063] 제1 용액은 아크릴 수지, 메타크릴 수지, 에폭시 수지, 에폭시-아크릴 수지, 우레탄 수지, 멜라민 수지, 노볼락 수지, 불포화 폴리에스테르 수지, 비닐 에스테르수지, 디알리 프탈레이트 수지, 실리콘 수지, 푸란 수지, 케톤 수지, 자일렌 수지 및 경화성 폴리이미드로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나를 제1 용매에 용해시켜 형성될 수 있다. 여기서, 제1 용매는 아세트산, 물, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 부탄올, 헥산, 메틸렌클로라이드, 에틸아세테이트, 프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 글리세린, 케톤, 아세톤, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아마이드, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴 및 이들의 조합들로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0064] 계속해서, 제1 용액을 형성한 후, 스텐트 본체(101)의 표면 상에 제1 용액을 코팅하여 제1 피막을 형성한다. 이때, 제1 피막을 형성하는 코팅방법으로는, 스텐트 본체(101)를 제1 용액에 침지시켜 코팅하는 침지법 또는 제1 용액을 스프레이장치에 의해 스텐트 본체(101) 상에 코팅하는 스프레이법이 사용될 수 있다.

[0065] 제1 피막을 형성한 후, 제1 피막을 건조시켜 제1 멤브레인(201)을 형성한다. 건조는 50℃ 내지 160℃의 온도분위에서, 30분 내지 100분 동안 수행될 수 있다.

[0066] 계속해서, 상기 제2 멤브레인(202)을 형성하는 단계는, 상기 제2 멤브레인(202)을 형성하기 위한 제2 용액을 형

성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0067] 제2 용액은 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리락타이드 공중합체, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리디옥사논, 폴리카프로락톤, 폴리포스파젠, 폴리안하이드라이드, 폴리아미노산, 셀룰로오스 아세테이트 부틸레이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, 폴리아클릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리우레탄, 폴리실록산, 폴리비닐피롤리돈 및 이들의 공중합체로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나를 제2 용매에 용해시켜 형성될 수 있다. 여기서, 제2 용매는 아세트산, 물, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 부탄올, 헥산, 메틸렌클로라이드, 에틸아세테이트, 프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 글리세린, 케톤, 아세톤, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아마이드, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴 및 이들의 조합들로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0068] 계속해서, 제2 용액을 형성한 후, 제1 멤브레인(201)의 표면 상에 제2 용액을 코팅하여 제2 피막을 형성한다. 이때, 제2 피막을 형성하는 코팅방법으로는, 제1 멤브레인(201)이 형성된 스텐트 본체(101)를 제2 용액에 침지시켜 코팅하는 침지법 또는 제2 용액을 스프레이장치에 의해 제1 멤브레인(201) 상에 코팅하는 스프레이법이 사용될 수 있다.

[0069] 제2 피막을 형성한 후, 제2 피막을 건조시켜 제2 멤브레인(202)을 형성한다. 건조는 50℃ 내지 160℃의 온도분위에서, 30분 내지 100분 동안 수행될 수 있다.

[0070] 한편, 제2 멤브레인(202)에 담지되는 약물은 스텐트(10)가 삽입되는 협착부위의 증상에 따라 선택될 수 있다. 여기서, 약물은 시롤리무스(Sirolimus), 에베롤리무스(Everolimus), 조타롤리무스(Zotarolimus), 잔토리졸(Xanthorrhizol), 도세탁셀(Docetaxel), 시스플라틴(cisplatin), 캄토세신(camptothecin), 파클리탁셀(paclitaxel), 타목시펜(Tamoxifen), 아나스테로졸(Anastrozole), 글리벡(Gleevec), 5-플루오로우라실(5-FU), 플록슈리딘(Floxuridine), 류프로리드(Leuprolide), 플로타미드(Flutamide), 졸레드로네이트(Zoledronate), 독소루비신(Doxorubicin), 빈크리스틴(Vincristine), 겐시타빈(Gemcitabine), 스트렙토조토신(Streptozotocin), 카보플라틴(Carboplatin), 토폠테칸(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), 메클로레타민(meclorethamine), 덱사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 셀레콕시브(celecoxib), 발데콕시브(valdecoxib), 니메술리드(nimesulide), 코르티손(cortisone), 트리암시놀론(triamcinolone), 코르티코스테로이드(corticosteroid) 및 이들의 조합들로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0071] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0073] **실시예 - 스텐트의 제조**

[0074] 1) 코팅 용액의 제조

[0075] 먼저, 스텐트 본체의 표면에 코팅막을 형성하기 위하여, 코팅액을제조하였다.

[0076] 실리콘 용액 제조(용액 A): 실리콘(MED-6640A, NusilTM)의 파트 A, 파트 B과 자일렌을 각각 1:1:0.4의 비율로 혼합하여 테트라하이드로퓨란(THF)에 용해시켜, 실리콘 함유 용액을 제조하였다.

[0077] 폴리우레탄 용액 제조(용액 B): 폴리우레탄을 25 mg/mL 의 농도로 THF(Tetrahydrofuran)에 24 시간 동안 교반하여 완전히 용해시켜, 폴리우레탄 용액을 제조하였다.

[0078] 트리암시놀론(Triamcinolone) 용액 제조 (용액 C): 40mg/mL의 트리암시놀론을 THF에 투입하고, 1시간 동안 교반하여, 완전히 용해시켜 용액을 제조하였다.

[0079] 1차 멤브레인 코팅은 용액 A를 이용하였으며 2차 멤브레인 코팅은 용액 A, B, C 를 각각 1 : 1 : 1의 비율로 혼합하여 사용하였다.

[0081] 2) 스텐트 본체 상에 코팅막 형성 - 스프레이 코팅법 사용

[0082] 스텐트 본체의 표면과 상기 용액 A의 원활한 접착을 위하여 전처리 용액인 MED-163에 1분간 침지하고, 50 °C 오븐에서 30분간 건조하였다. 스프레이 코팅 머신의 조건을 아래의 표1과 같이 설정한 뒤, 샘플 주입부에 1차 멤브레인 형성용 1차 용액(용액 A)을 채운 뒤, 1차 용액을 스텐트 본체의 표면 상에 분사한 후, 상온에서 30분동안 건조를 시켰다. 2차 멤브레인 형성용 2차 용액(용액 A, B, C)을 채운 뒤, 2차 용액을 스텐트 본체의 표면 상에 분사한 후, 상온에서 30 min, 70 °C 오븐 에서 45 min, 150 °C 오븐에서 90 min 동안 건조를 진행하였다.

표 1

	1차 코팅	2차 코팅
1. 초당 분사 유량 (g/sec)	0.025	0.015
2. 분사 시간 (sec)	16.7	
3. line speed (mm/sec)	3	
4. rotation rate (RPM)	55	

[0084] 실험예 - 약물 함량 및 균일성 확인

[0085] United States Pharmacopeia(USP) Triamcinolone acetonide injectable suspension 참고하여 ACN(Acetonitrile)과 증류수를 1:1로 혼합하여 이동상을 제조하였고, 약물 담지 스텐트(n=6)를 제작하여 THF에 2h동안 교반하여 완전히 용해시켰다. 원액은 THF이므로 이동상과 비율을 최대한 맞춰주며 분석이 가능한 농도로 희석하여야하기 때문에, 이중 200 µL를 취하여 이동상에 1/5의 비율로 희석하여 HPLC(Agilent)로 분석하였다.

[0086] USP Triamcinolone acetonide injectable suspension를 참고하여 ACN과 증류수를 1:1로 혼합하여 이동상을 제조하였고, 37 °C의 웨이킹 인큐베이터에서 약물 탑재 스텐트를 1 % Tween 20이 포함된 PBS에서 120 시간 동안 약물 방출 거동을 관찰하였다.

[0087] 스프레이 코팅 머신을 이용하여 코팅하였을 시 스텐트 위치 별 약물 균일성을 조사하였는바, 비교적 균일한 결과를 얻었다(도 3). 이에, 스텐트 표면에서 코팅막에 균일하게 형성되었는바, 스텐트 전면에서 약물 방출이 균일할 것으로 예상된다. 한편, 본 실시예에 따라 제조된 스텐트를 도 4에 나타내었고, 스프레이 코팅법으로 제조된 코팅막을 주사전자현미경으로 측정한 결과 두께는 약 50.48 µm인 것을 확인할 수 있었다(도 5).

[0088] 5가지의 폴리우레탄을 이용하여 각각의 약물 담지 피막 스텐트를 제작하였다. 소수성 폴리우레탄을 이용하여 코팅한 스텐트의 약물 방출은 친수성 폴리우레탄을 이용하여 코팅한 스텐트 보다 약 12 % 느리게 약물 방출을 확인할 수 있으며 친수성 폴리우레탄을 이용하여 코팅한 스텐트는 120 시간 이내에 약물 방출이 완료되는 것을 확인하였다. 또한 소수성 폴리우레탄을 이용한 120 시간 동안 서서히 방출이 계속 되는 것을 확인하였다(도 6).

[0090] 실험예 - 동물실험

[0091] 1)시험방법

[0092] 실험동물은 시술 전 12시간 동안 금식시키고, 시술 당일 아침부터 음수의 공급을 중단하였다. 실험동물을 기관내 삽관 후 흡입마취제인 0.5~2% isoflurane with oxygen, 1:1 (5~10 ml/kg/min)]을 흡입시켜 전신마취 하에 fluoroscopy table에 좌측 측위위로 눕힌 뒤 내시경 시술을 시행하였다. 괄약근절개기로 담관 삽입을 시행하여 담관삽입의 용이성을 Version1.0과 1.1간에 차이가 있는지 확인하였다. 고주파 절제 도관을 십이지장경 검자공을 통해 삽입하여 총담관 내 위치시킨 후 고주파 절제를 시행하였다. 시술 직후 추적 담관조영술을 시행하였다.

[0093] 담관 고주파 절제를 시행한 뒤 4 주 후 총담관 협착이 발생한 실험동물 모델에서 ERCP용 십이지장경(TJF, Olympus Co., Japan)을 이용하여 총담관 양성협착을 확인하고 협착부의 직경과 길이를 측정하였. 대동물 3 마리에는 약물이 담지되지 않은 일반스텐트를 삽입하였고, 대동물 9 마리에 코르티코스테로이드 약물 담지 금속 스텐트를 stent delivery system을 통해 fluoroscopy로 관찰하면서 총담관 협착부에 삽입하였다.

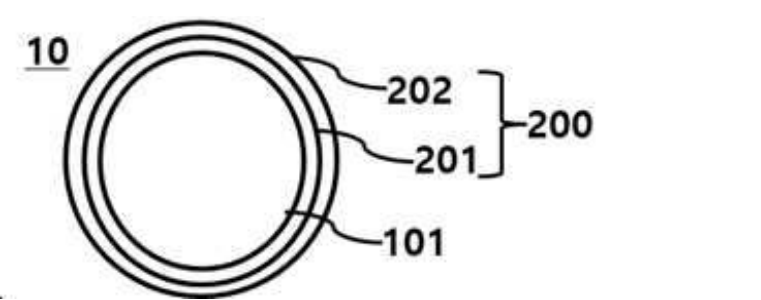
[0094] 스텐트 유치 기간 중 삽입된 스텐트의 하부 이탈을 차단하기 위하여, 담관 내 스텐트 삽입 직후 담관의 입구인 주유두부를 투명 캡을 장착한 상부위장관내시경과 지혈클리프를 이용하여, 클리핑하여 유두 입구를 결찰하였다.

[0095] 스텐트 삽입 후 2 일 후 각 그룹당 1 마리씩 부검하고, 2 주차에 내시경역행담관조영검사를 시행하여 스텐트를 제거한 뒤 총담관 양성협착부위를 촬영하고 협착부의 직경과 길이를 측정하였다. 4 주차에 대상 동물을 희생하여 담관 적출 후 병리학적 분석을 통해 양성 담관 협착을 확인하였다.

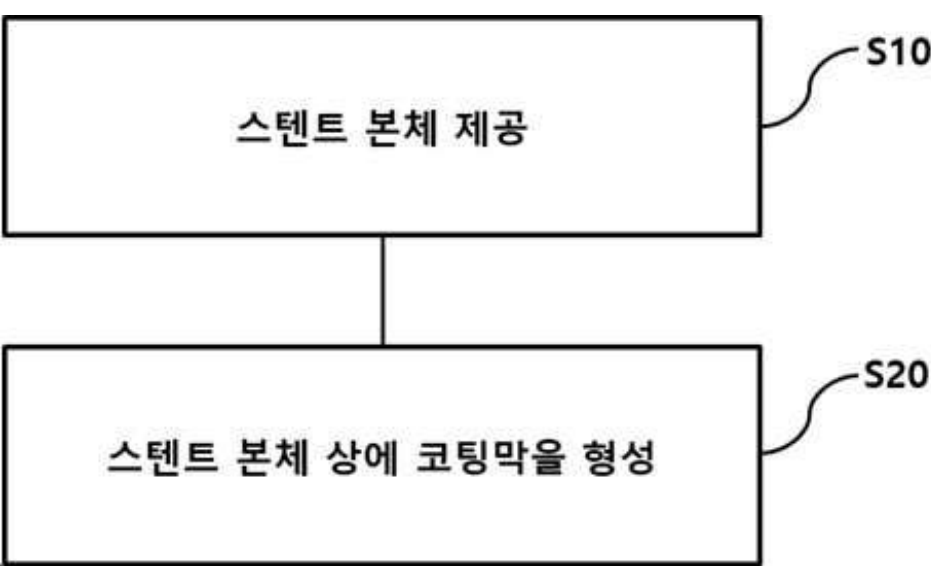
- [0096] 2) 실험결과
- [0097] (1) 체중측정
- [0098] 입수 시, 순화기간 중 주 1 회, 및 시험기간 중 주 1 회 개체 별 체중을 측정하였다. 특히 시험기간 중 체중측정은 매 측정 시 오차를 최소화 하기 위하여 동일한 요일과 동일한 시간대(오후 4 시 전후)에 동일한 저울을 사용하여 측정하였다. 체중 측정 결과 실험 전 후에 통계적 차이가 없어서 약물 방출 스텐트에 의한 전신적인 부작용은 없었다(도 7).
- [0099] (2) 복부 X선 검사
- [0100] 삽입된 스텐트의 이탈 여부를 확인하기 위하여 스텐트 삽입을 시행 후, 2주 간격으로 단순복부 사진을 촬영하였으며 스텐트 이탈은 없었다.
- [0101] (3) 혈액검사
- [0102] 혈액 생화학검사 검사는 시술 전과 시술 1 주차, 2 주차, 4 주차에 외부기관(KNOTUS, 노터스)에 의뢰하여 수행하였다. 혈액의 일부를 Clot activator가 들어있는 5 mL Vacutainer tube에 주입하고 15~20 분간 실온에 방치하여 응고시킨 후 10 분간 원심분리(3000 rpm, MF 600, Hanil, Korea)를 하여 상층의 혈청(Serum)을 취해 자동 혈액생화학분석기(7180, HITACHI, JAPAN)를 이용하여 Aspartate transaminase (AST), Alanine transaminase (ALT), Alkaline phosphate (ALP), T-bilirubin (T-Bil)를 측정하여 결과를 확인하였다. 혈액생화학 검사상 각 군별로 통계적 차이는 없었다. 전반적으로 협착부위 생성 후부터 증가하였으나 스텐트 삽입 후 감소하는 추세를 보여주었다(도 8).
- [0104] 혈액학적 검사는 시술 전과 시술 1 주차, 2 주차, 4 주차에 측정한다. 외부기관(KNOTUS, 노터스)에 의뢰하여 수행하였다. 채혈한 혈액 중 3 mL을 EDTA가 들어있는 tube에 주입하여 잘 혼합한 뒤, 혈구계산기(ADVIA 2120, SIEMENS, USA) White blood cell (WBC), Hemoglobin (HGB)의 Level을 측정하여 결과를 확인하였다. 전반적으로 협착부위 생성 후부터 증가하였으나 스텐트 삽입 후 감소하는 추세를 보여주었다(도 9).
- [0105] 이러한 결과는 협착부위에 의한 담도 폐쇄로 인해 간수치와 염증 수치가 증가하였으나, 스텐트 삽입 후 담도 개통에 따라 호전된 것으로 판단된다
- [0107] (4) 부검결과
- [0108] 4차 실험 후 부검한 결과 steroid 담지 스텐트군에서 대조군에 비해 협착부위 치료효과가 큰 것을 확인하였다(도 10 내지 12) 특히 스테로이드 2배 담지 스텐트군에서 효과가 더 높았다(도 13). 4주차까지의 실험에서 스텐트에 의한 천공이나 괴사는 보이지 않아 스테로이드 담지 스텐트의 안정성을 확인하였다.
- [0110] (5) 조직검사 결과
- [0111] 시술 4주 후 희생시킨 돼지 담도에서 협착 부위는 스테로이드 농도에 비례하여 치료되는 것을 확인할 수 있었다(도 14).
- [0112] 대조군(A), 스테로이드 1배(B) 담지, 스테로이드 2배(C) 담지 군에서 시술 후 시간 경과에 따른 섬유 막 두께와 염증 수준을 측정한 결과, 대조군과 달리 본 발명 스테로이드 담지 스텐트를 시술한 실험군에서는 시간과 스테로이드 농도에 비례하여 따른 섬유 벽 두께 및 염증 수준의 감소를 확인하였다(도 16).
- [0113] 정량적으로 측정한 섬유 벽 두께는 대조군의 경우 시간 경과에 따라 변화가 없었으나, 스테로이드 1배 담지 군에서는 시간 경과에 따라 감소하는 경향을 나타냈으며, 스테로이드 2배 담지 군에서는 4주차까지 유의미하게 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 섬유 벽 두께는 스테로이드 농도에 비례하게 감소하고, 시간 경과에 따라 감소하는 것을 확인할 수 있었다.
- [0114] 이상, 첨부된 도면을 참조로 하여 본 발명의 실시예를 설명하였지만, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며, 제한적이지 않은 것으로 이해해야만 한다.

도면

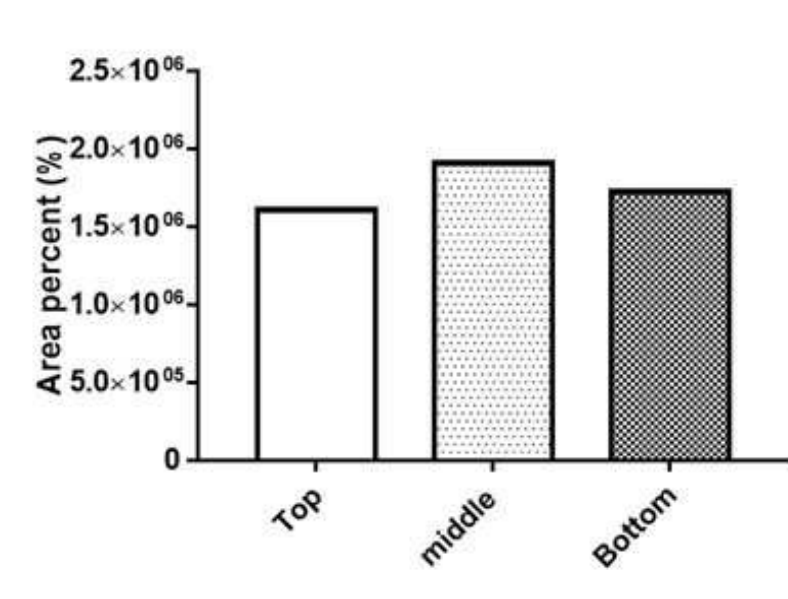
도면1



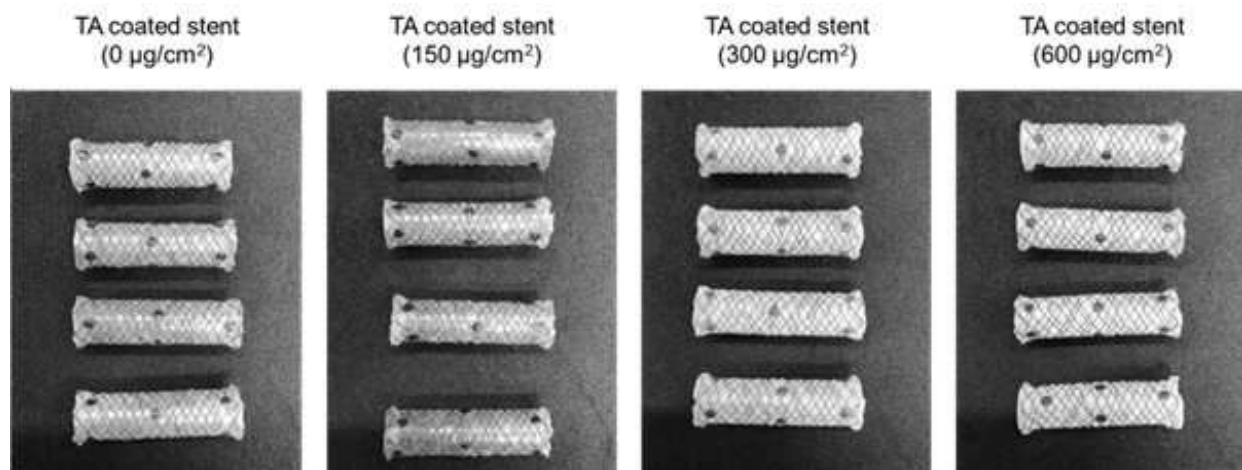
도면2



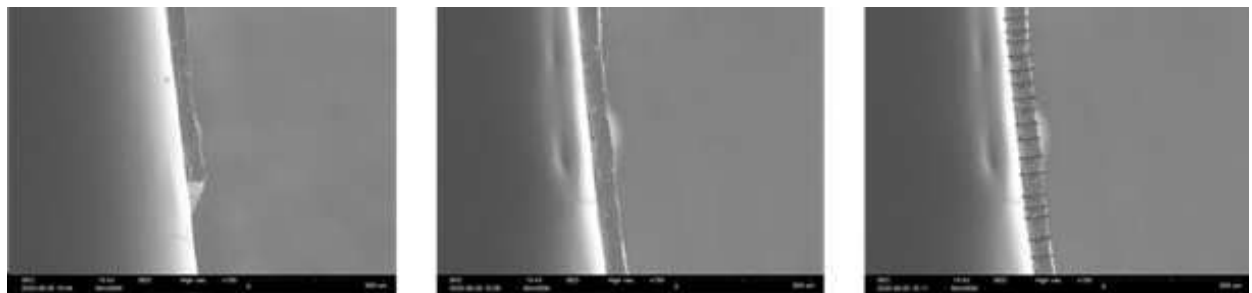
도면3



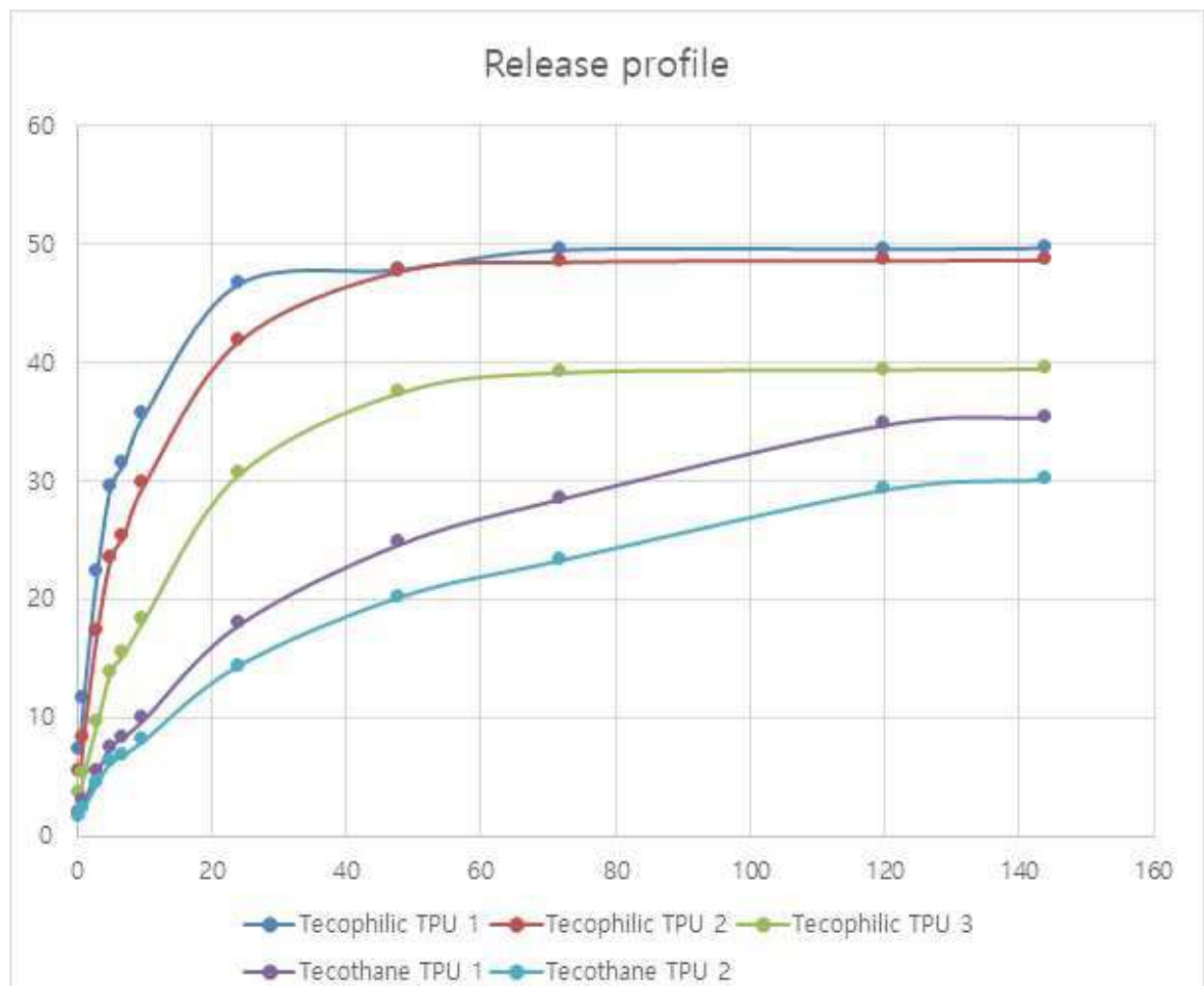
도면4



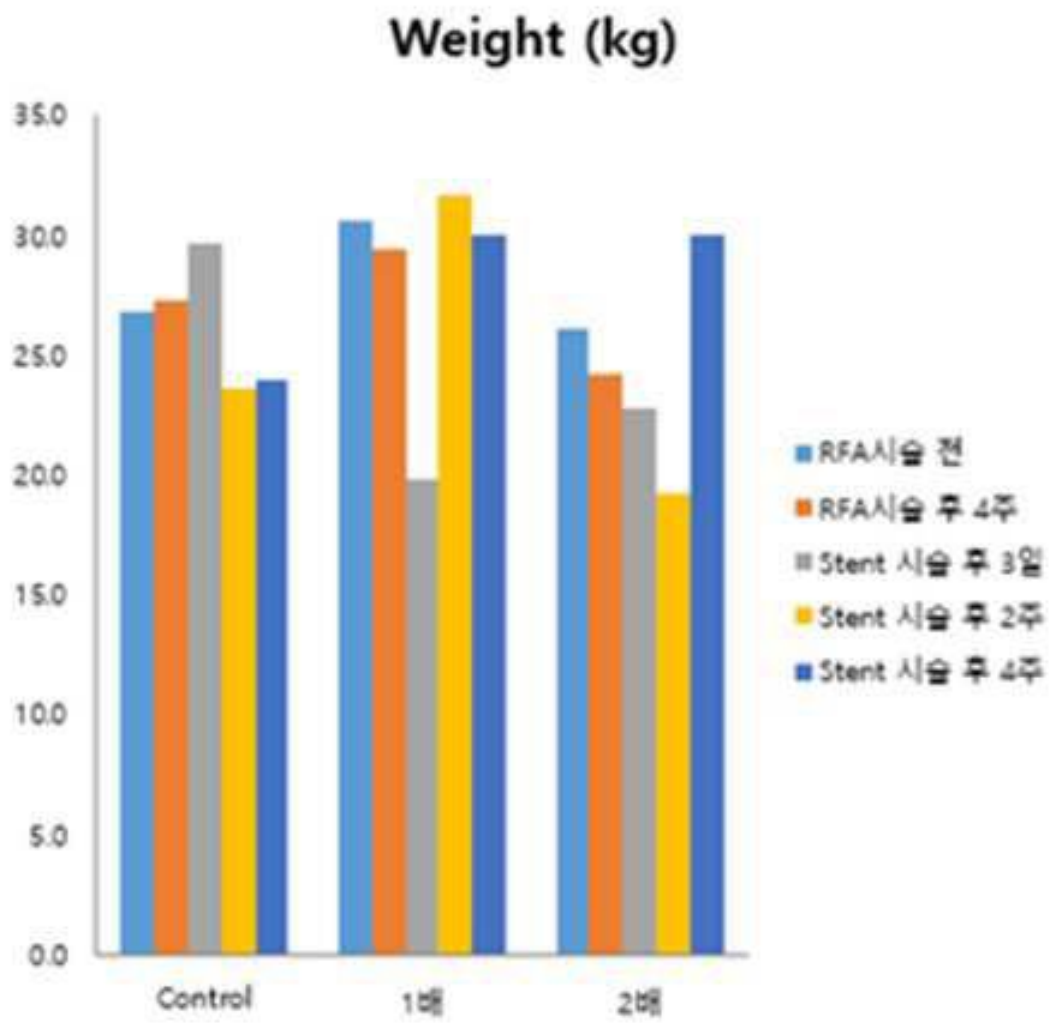
도면5



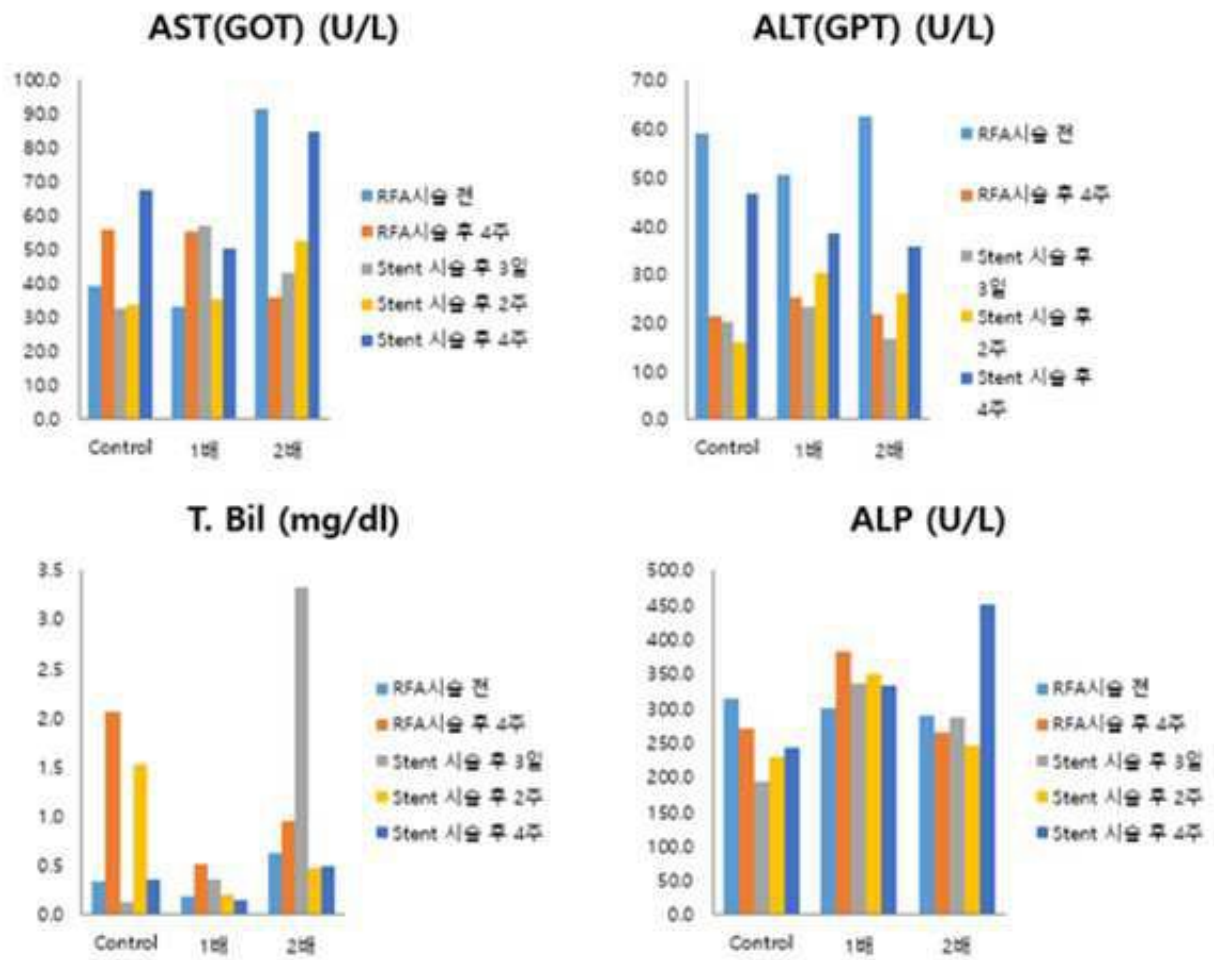
도면6



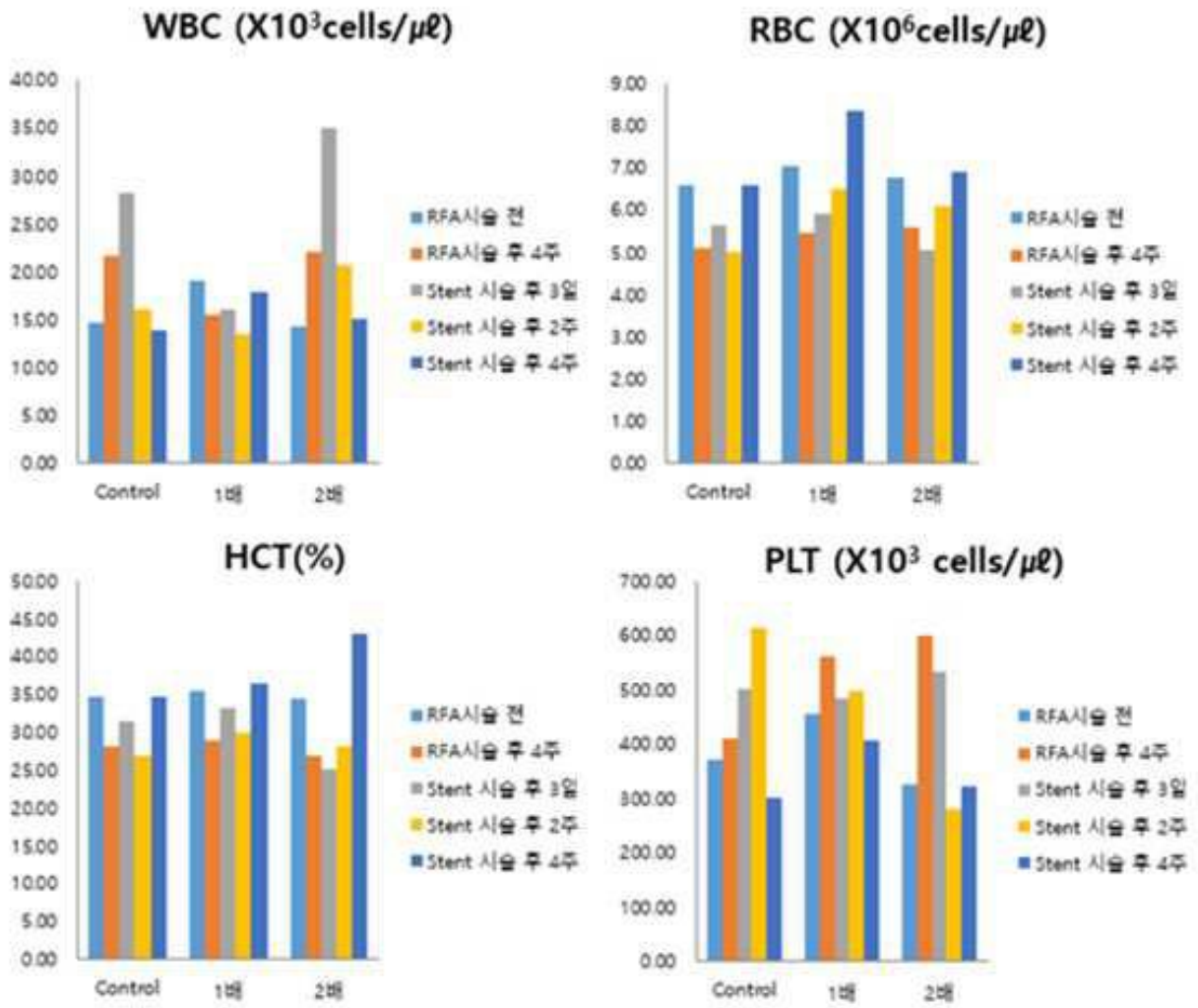
도면7



도면8



도면9



도면10



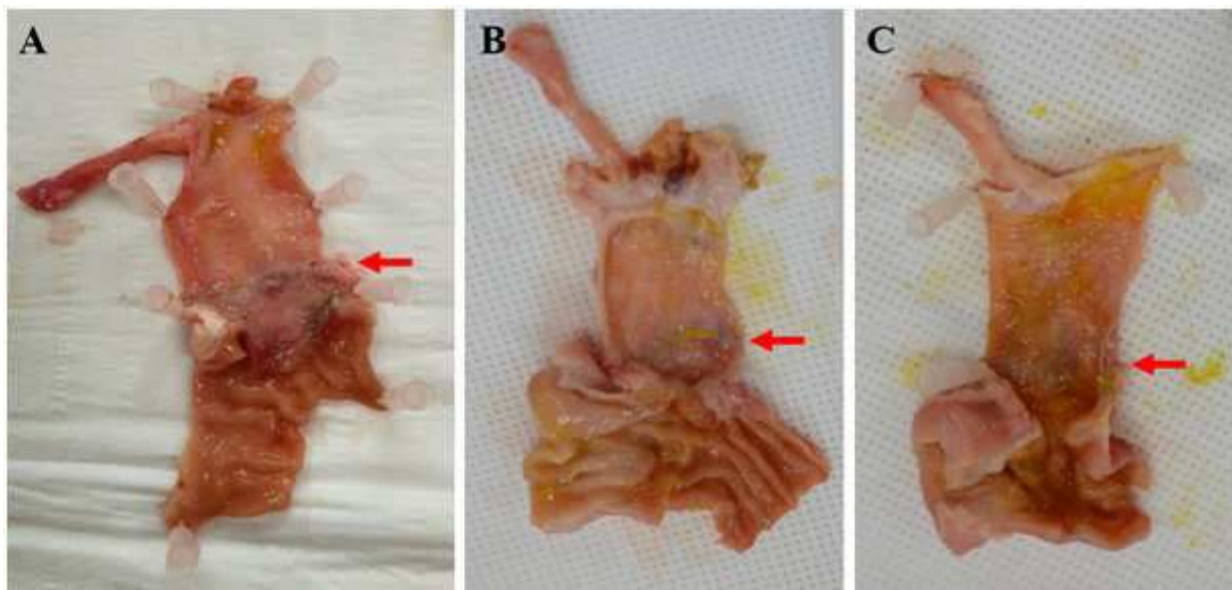
도면11



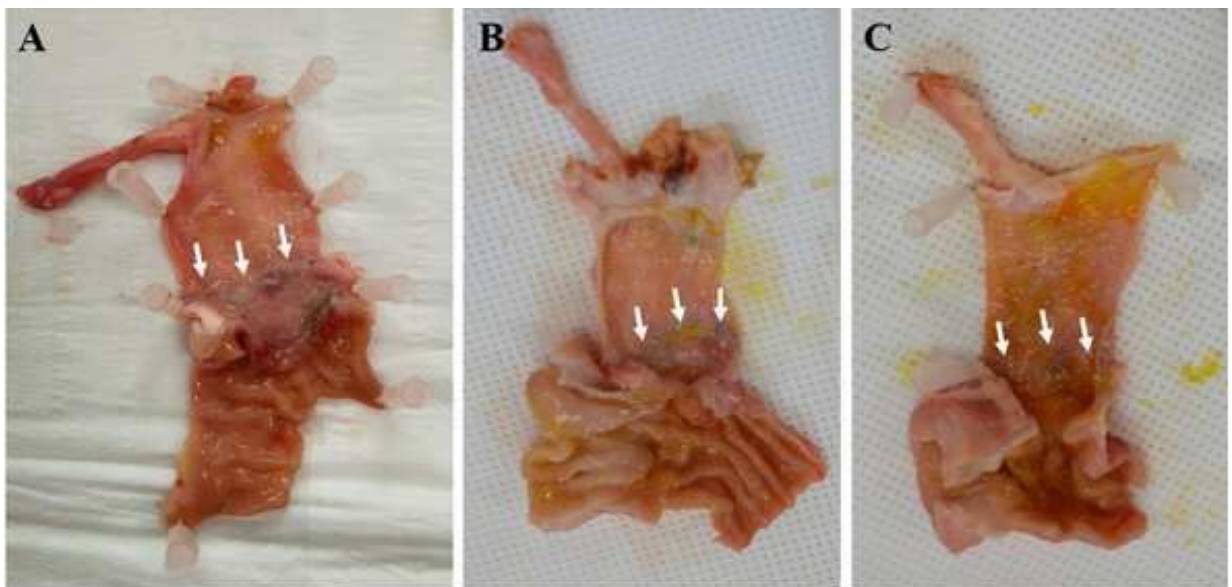
도면12



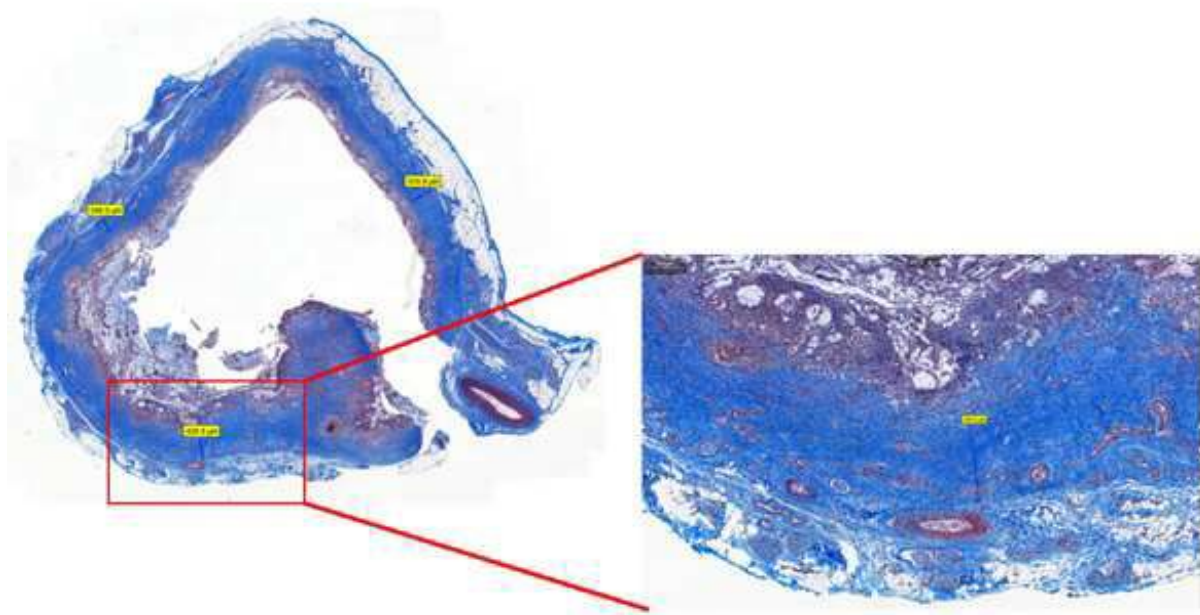
도면13



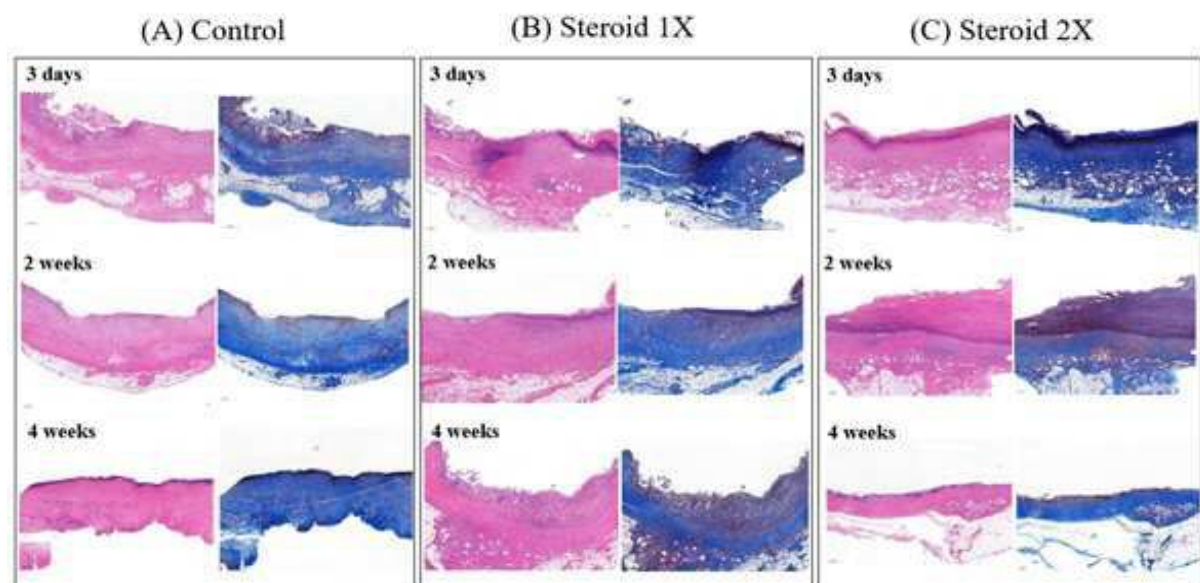
도면14



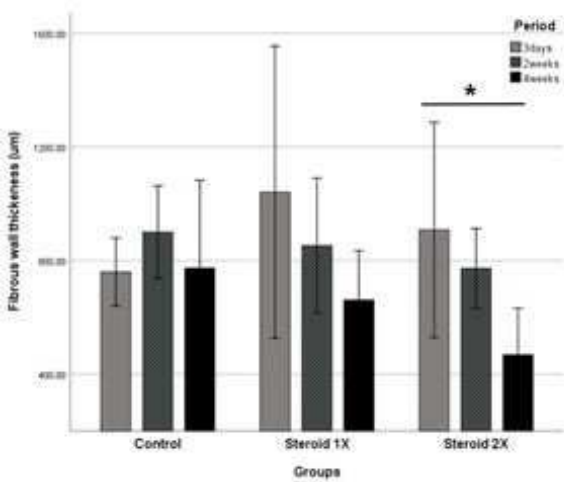
도면15



도면16



도면17



Fibrous wall thickness			
Groups	Period	Mean ± SD	P-value
Control	3 days	760.0 ± 120.1	reference
	2 weeks	899.9 ± 162.7	0.233
	4 weeks	773.1 ± 309.8	0.947
Steroid 1X	3 days	1040.6 ± 514.6	reference
	2 weeks	852.2 ± 238.3	0.442
	4 weeks	660.7 ± 173.7	0.136
Steroid 2X	3 days	907.9 ± 379.0	reference
	2 weeks	772.5 ± 140.4	0.431
	4 weeks	468.5 ± 164.3	0.036