

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2012년 10월 11일 (11.10.2012)



(10) 국제공개번호  
WO 2012/138184 A2

- (51) 국제특허분류:  
A61F 2/82 (2006.01) A61L 27/50 (2006.01)  
A61L 27/28 (2006.01) A61K 31/722 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2012/002642
- (22) 국제출원일: 2012년 4월 6일 (06.04.2012)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:  
10-2011-0032417 2011년 4월 8일 (08.04.2011) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 강원대학교산학협력단 (KNU- INDUSTRY COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 강원도 춘천시 효자동 192-1 강원대로 42, 200-090 Gangwon-do (KR).
- (72) 발명자; 겸
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 김현영 (KIM, Heon Young) [KR/KR]; 강원도 춘천시 퇴계동 중앙하이츠 3차 305동 401호, 200-170 Gangwon-do (KR). 현창백 (HYUN, Chang Baek) [KR/KR]; 강원도 춘천시 효자2동 강원대학교 수의학과 201호, 200-701 Gangwon-do (KR). 유혁상 (YOO, Hyuk Sang) [KR/KR]; 서울특별시 서초구 반포동 반포자이 아파트 101동 1901호, 137-040 Seoul (KR). 이승열 (LEE, Seung Yeol) [KR/KR]; 경기도 양주시 덕정동 주공아파트 403동 1201호, 482-060 Gyeonggi-do (KR). 한숙희 (HAN, Suk Hui) [KR/KR]; 강원도 춘천시 석사동 743-13번지, 200-936

Gangwon-do (KR). 손영주 (SON, Yeong Ju) [KR/KR]; 강원도 춘천시 남산면 광판리 1134, 200-913 Gangwon-do (KR). 김영희 (KIM, Young Hee) [KR/KR]; 강원도 강릉시 포남동 1주공아파트 3동 404호, 210-110 Gangwon-do (KR). 윤수진 (YOON, Su Jin) [KR/KR]; 강원도 춘천시 후평3동 현대3차 아파트 303-505, 200-163 Gangwon-do (KR). 노형진 (NO, Hyeong Jin) [KR/KR]; 강원도 동해시 구미동 이주단지 1길 48호, 240-210 Gangwon-do (KR). 김영완 (KIM, Young Wan) [KR/KR]; 경상남도 양산시 남부동 602-1 양산신도시 청어랑아파트 211동 202호, 626-010 Gyeongsangnam-do (KR). 이광호 (LEE, Gwang Ho) [KR/KR]; 충청북도 제천시 자작동 84번지, 390-280 Chungcheongbuk-do (KR). 박현식 (PARK, Hyun Sik) [KR/KR]; 강원도 춘천시 석사동 749-12 502호, 200-180 Gangwon-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인 다인 (DYNE PATENT & LAW FIRM); 경기도 성남시 분당구 정자동 17-1 젤존타워 1제 7층 705호, 463-847 Gyeonggi-do (KR).

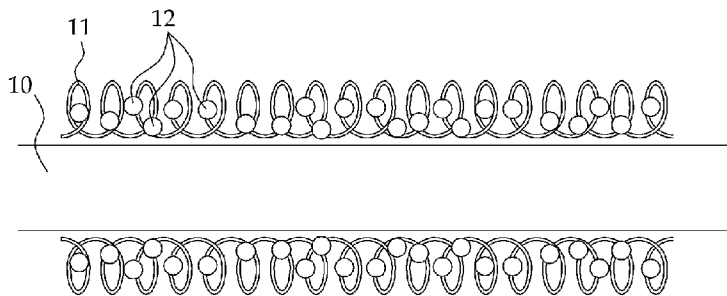
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: DRUG-ELUTING STENT COMPRISING CHITOSAN COATING LAYER, AND PREPARATION METHOD THERE-OF

(54) 발명의 명칭: 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트 및 그 제조방법

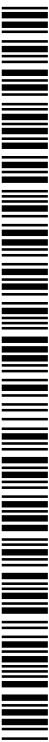
[Fig. 1]



(57) Abstract: The present invention relates to a stent, and more specifically, to a drug-eluting stent comprising a chitosan coating layer. According to the present invention, provided is a drug-eluting stent, comprising: a stent framework; and a chitosan coating layer coated on the stent framework and comprising a chitosan coating layer in which a restenosis preventing material is distributed. The stent framework comprises: a plurality of rings which have the axial direction, the circumferential direction and the radial direction, form a cylindrical shape before and after the expansion in the radial direction, and are arranged along the axial direction and the circumferential direction; a plurality of first flexible links which link two rings adjacent along the circumferential direction among the plurality of rings, and are expanded along the circumferential direction; and a plurality of second flexible links which link two rings adjacent along the axial direction among the plurality of rings, and are expanded along the axial direction.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]



WO 2012/138184 A2



SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,

**공개:**

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

본 발명은 스텐트에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 축 방향, 둘레 방향과 반경 방향을 가지며, 상기 반경 방향으로의 팽창 이전과 이후에 원통형을 이루며, 상기 축 방향과 상기 둘레 방향을 따라 배열되어 있는 복수의 링들과, 상기 복수의 링들 중 상기 둘레 방향을 따라 인접하는 두 개의 링들을 연결하고 있고, 상기 둘레 방향을 따라 팽창되는 복수의 제 1 플렉시블 링크들과, 상기 복수의 링들 중 상기 축 방향을 따라 인접하는 두 개의 링들을 연결하고 있으며, 상기 축 방향을 따라 팽창되는 복수의 제 2 플렉시블 링크들을 포함하는 스텐트 골격 및 상기 스텐트 골격에 코팅되어 있으며, 재흡착 방지 물질이 분포되어 있는 키토산 코팅층을 포함하는 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트가 제공된다.

## 명세서

### 발명의 명칭: 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트 및 그 제조방법

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 스텐트에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 스텐트는 혈관, 위장관, 담도 등 혈액이나 체액의 흐름이 질환에 의하여 내강의 통로가 비정상적으로 좁아지거나 막히면, 내강에 삽입하여 흐름을 정상으로 복원하기 위한 의료용 기구이다. 혈관질환에서 스텐트는 동맥 내의 혈전, 지질의 침착으로 동맥의 내경이 좁아져 혈류의 흐름이 원활하지 못한 경우 설치하고 있다. 스텐트의 형태는 작은 직경으로부터 큰 직경으로 팽창될 수 있는 원통형으로 구성되고 있다.
- [3] 스텐트는 카테터(Catheter)를 통해 동맥 내로 삽입될 수 있고, 팽창하지 않은 스텐트가 원하는 곳에 위치될 때까지 환자의 동맥 경로를 통하여 내부에서 이동한다. 스텐트가 원하는 곳에 위치하면 벌룬(Ballon) 또는 다른 팽창 메커니즘(Mechanism)을 이용해 스텐트를 외측으로 팽창시켜 동맥과 결합시킨다. 이러한 확장형 스텐트는 팽창된 이후에도 충분한 강성을 보유해야 하며, 강성은 카테터가 제거된 이후에도 유지되어야 한다.
- [4] 스텐트는 다양한 환경에 대하여 적절한 성능을 제공하기 위하여 다양한 형상과 구조로 구성되어 있다. 스텐트는 미국 등록특허 제6,261,318호, 제5,868,782호, 제5,514,154호 등 많은 특허 문헌들에서 쉽게 찾아볼 수 있다. 이 특허 문헌들의 스텐트는 내강에 삽입하여 팽창 및 수축시킬 수 있도록 구성되어 있다. 스텐트는 내강의 원하는 위치에 정확하게 위치시키는 것이 매우 중요하다. 만약, 스텐트의 길이가 팽창 이전과 이후에 달라지면, 스텐트를 원하는 위치에 정확히 위치시키는 것은 매우 어려워진다. 이러한 잘못된 위치 선정의 문제점은 스텐트가 쉽게 팽창할 뿐만 아니라, 일단 팽창이 되면 수축되지 않는 사실에 의해 되돌리기 어렵다.

#### 발명의 상세한 설명

##### 기술적 과제

- [5] 이러한 스텐트의 발달은 중재 시술시 발생하는 여러 가지 합병증, 내막박리(dissection)로 인한 급성폐쇄를 신속하고 안전하게 극복하게 하여 중재 시술을 안전하고, 일반화된 시술로 되게 하는데 큰 공헌을 하였으나, 다음과 같은 문제점이 있었다.
- [6] 첫째, 상기한 바와 같은 특허 문헌들의 스텐트는 반경 방향으로 팽창될 때, 축 방향의 길이가 감소되는 문제가 있었다. 미국등록특허 제5,514,154호에

개시되어 있는 스텐트는 축 방향의 수축을 제한하기 위한 구조로 되어 있으나, 단부에서 축 방향의 수축이 발생하여 스텐트를 팽창 후 원하는 곳에 위치시키기 곤란한 문제가 있었다.

- [7] 둘째, 시술 후 1년 이내에 재협착(restenosis)이 발생할 가능성이 크다는 문제가 있었다. 이러한 재협착을 방지하기 위해 스텐트 표면에 재협착을 막을 수 있는 약물이 담긴 고분자 층의 코팅하는 약물 용출형 스텐트(drug eluting stent; DES)가 주로 사용되고 있으나, 종래의 약물 용출형 스텐트의 표면을 코팅하는 고분자는 합성고분자로서 분자구조가 인체조직과 차이가 있어 인체에 삽입 시 거부반응이 일어날 가능성 있다는 문제가 있었다.
- [8] 본 발명의 목적은 반경 방향으로 팽창하더라도 축 방향으로 수축이 없으며, 시술 후 강한 지지력을 보유하는 스텐트를 제공함에 있다.
- [9] 본 발명의 다른 목적은 분자구조가 인체조직과 매우 유사하여 인체에 삽입 시 거부반응이 일어나지 않는 약물 용출형 스텐트를 제공함에 있다.

### 과제 해결 수단

- [10] 본 발명에 따르면, 축 방향, 둘레 방향과 반경 방향을 가지며, 상기 반경 방향으로의 팽창 이전과 이후에 원통형을 이루며, 상기 축 방향과 상기 둘레 방향을 따라 배열되어 있는 복수의 링들과, 상기 복수의 링들 중 상기 둘레 방향을 따라 인접하는 두 개의 링들을 연결하고 있고, 상기 둘레 방향을 따라 팽창되는 복수의 제1 플렉시블 링크들과, 상기 복수의 링들 중 상기 축 방향을 따라 인접하는 두 개의 링들을 연결하고 있으며, 상기 축 방향을 따라 팽창되는 복수의 제2 플렉시블 링크들을 포함하는 스텐트 골격 및 상기 스텐트 골격에 코팅되어 있으며, 재협착 방지 물질이 분포되어 있는 키토산 코팅층을 포함하는 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트가 제공된다.
- [11] 또한, 축 방향, 둘레 방향과 반경 방향을 가지며, 상기 반경 방향으로의 팽창 이전과 이후에 원통형을 이루며, 상기 축 방향과 상기 둘레 방향을 따라 배열되어 있는 복수의 링들과, 상기 복수의 링들 중 상기 둘레 방향을 따라 인접하는 두 개의 링들을 연결하고 있고, 상기 둘레 방향을 따라 팽창되는 복수의 제1 플렉시블 링크들과, 상기 복수의 링들 중 상기 축 방향을 따라 인접하는 두 개의 링들을 연결하고 있으며, 상기 축 방향을 따라 팽창되는 복수의 제2 플렉시블 링크들을 포함하는 스텐트 골격을 준비하는 단계와, 용매와 텍사메타손, 아세트산을 혼합한 용액을 제조하는 단계와, 상기 용액에 키토산을 첨가하여 키토산 용액을 만드는 단계와, 상기 스텐트 골격을 상기 키토산 용액에 디핑한 후 건조하여 상기 스텐트 골격에 키토산 코팅층을 형성하는 단계,를 포함하는 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트의 제조방법이 제공된다.

### 발명의 효과

- [12] 본 발명에 따른 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트는 생체적합성이

있는 천연물질인 키토산을 코팅하였으므로, 인체 내에 삽입하였을 때 거부반응이 일어나지 않는다. 또한, 키토산은 서방형을 가지므로 키토산 코팅층 내에 분포하는 재흡착 방지 약물의 방출 속도를 서방화 할 수 있어 장시간 재흡착을 방지할 수 있다.

- [13] 또한, 본 발명에 따른 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트는 팽창 시에 축 방향으로의 수축이 링들에 의하여 최소화되므로, 내강 등의 정확한 위치에 스텐트를 위치시킬 수 있는 우수한 효과가 있다. 또한, 길이 방향 변화가 최소화되고, 길이 방향 압축력을 받는 경우 반력이 작게 발생하여 굽힘 변형 시 제1 및 제2 플렉시블 링크들 사이의 간섭이 최소화되므로, 굽힘량이 증가하여 내강 등에 간편하고 정확하게 설치할 수 있는 효과가 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [14] 도 1은 본 발명에 따른 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트의 개념도이다.
- [15] 도 2는 본 발명에 따른 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트가 수축되어 있는 구성을 나타낸 사시도이다.
- [16] 도 3은 본 발명에 따른 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트가 팽창되어 있는 구성을 나타낸 사시도이다.
- [17] 도 4는 본 발명에 따른 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트가 수축되어 있는 구성을 전개하여 나타낸 정면도이다.
- [18] 도 5는 본 발명에 따른 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트가 팽창되어 있는 구성을 전개하여 나타낸 정면도이다.
- [19] 도 6과 도 7은 본 발명에 따른 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트에서 제1 플렉시블 링크의 작동을 설명하기 위하여 나타낸 도면들이다.
- [20] 도 8과 도 9는 본 발명에 따른 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트에서 제2 플렉시블 링크의 작동을 설명하기 위하여 나타낸 도면들이다.

### 발명의 실시를 위한 형태

- [21] 이하, 본 발명에 따른 확장형 스텐트에 대한 바람직한 실시예들을 첨부된 도면들에 의거하여 상세하게 설명한다.
- [22] 도 1은 본 발명에 따른 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트의 개념도이다. 도 1에 도시된 바와 같이 본 발명은 스텐트 골격(10)과 스텐트 골격(10)의 표면에 이루어진 키토산 코팅층(11)을 포함한다. 먼저, 스텐트 골격(10)의 구조에 대해서 상세하게 설명한 후 키토산 코팅층(11)에 대해서 설명한다.
- [23] 먼저, 도 2 내지 5를 참조하면, 본 발명에 따른 스텐트 골격(10)은 양측에 전면개방말단(20)과 후면개방말단(22)을 가지며, 내강에 삽입하기 위하여 폐쇄형태(Closed configuration)와 개방형태(Open configuration) 사이에서 움직일 수 있는 격자 구조의 원통형으로 구성되어 있다. 원통형의 스텐트 골격(10)은 축

방향(i), 반경 방향(j)과 둘레 방향(k)을 가지며, 그 직경이 반경 방향(j)을 따라 확장 또는 축소된다.

- [24] 도 4 내지 7을 참조하면, 스텐트 골격(10)은 축 방향(i)과 둘레 방향(k)을 따라 간격을 두고 배열되어 있는 복수의 링(Ring: 30)들을 구비한다. 링(30)들은 축 방향(i)과 둘레 방향(k)을 따라 정렬되어 있으며, 장방향으로 형성되어 있다. 링(30)들은 둘레 방향(k)을 따라 평행하게 배열되어 있는 제1 및 제2 스트럿(Strut: 32a, 32b)과, 제1 및 제2 스트럿(32a, 32b)들의 양단을 연결하고 있는 제1 및 제2 루프(Loop: 34a, 34b)로 구성되어 있다. 제1 및 제2 스트럿(32a, 32b)의 길이는 제1 및 제2 스트럿(32a, 32b) 사이의 간격보다 길다. 제1 및 제2 루프(34a, 34b)는 제1 및 제2 스트럿(32a, 32b)의 바깥쪽을 향하여 굴곡져 있다. 본 실시예에 있어서 링(30)들은 필요에 따라 타원형으로 구성될 수도 있다.
- [25] 링(30)들 중 둘레 방향(k)을 따라 인접하는 두 개의 링(30)들은 둘레 방향(k)을 따라 팽창될 수 있는 복수의 제1 플렉시블 링크(Flexible link: 40)들에 의하여 연결되어 있다. 도 6과 도 7에 제1 플렉시블 링크(40)를 빗금 부분으로 나타냈다.
- [26] 제1 플렉시블 링크(40)들은 복수의 제3 스트럿(42a~42c)들과 제3 스트럿(42a~42c)들의 양단을 연결하고 있는 복수의 제3 루프(44a, 44b)들로 구성되어 있다. 제1 플렉시블 링크(40)들의 팽창 전 제3 스트럿(42a~42c)들은 둘레 방향(k)을 따라 평행하게 배열되어 있다. 도 4 내지 7에 제3 스트럿(42a~42c)들은 세 개가 도시되어 있고, 제3 루프(44a, 44b)들은 두 개가 도시되어 있으나, 이는 예시적인 것으로 제3 스트럿(42a~42c)들과 제3 루프(44a, 44b)들의 개수는 필요에 따라 적절하게 증감될 수 있다.
- [27] 제1 플렉시블 링크(40)들은 제3 스트럿(42a~42c)들 중 양측에 배치되어 있는 첫 번째 스트럿(42a)과 마지막 번째 스트럿(42c)으로부터 연장되어 있는 제1 핑거(Finger: 46a)와 제2 핑거(46b)를 구비한다. 제1 핑거(46a)는 둘레 방향(k)을 따라 인접하는 두 개의 링(30)들 중 위쪽의 링에 연결되어 있고, 제2 핑거(46b)는 둘레 방향(k)을 따라 인접하는 두 개의 링(30)들 중 아래쪽의 링에 연결되어 있다. 제1 핑거(46a)는 제1 루프(34a)에 연결되어 있고, 제2 핑거(46b)는 제2 루프(34b)에 연결되어 있다. 제1 및 제2 핑거(46a, 46b)의 말단은 제1 및 제2 스트럿(32a, 32b)과 제1 및 제2 루프(34a, 34b)가 각각 연결되는 부위와 근접되도록 제1 및 제2 루프(34a, 34b)에 번갈아 연결되어 있다.
- [28] 도 4와 도 6에 도시되어 있는 바와 같이, 링(30)들의 축 방향 길이(L<sub>1</sub>)는 제1 플렉시블 링크(40)들의 축 방향 길이(L<sub>2</sub>)보다 길게 형성되어 있다. 제1 플렉시블 링크(40)들은 제3 스트럿(42a~42c)들이 평행하게 배열되어 있는 것이 도시되어 있으나, 이는 예시적인 것으로 제1 플렉시블 링크(40)들은 사인곡선형 또는 "S"자 형상으로 형성되어 있는 S-링크, "J"자 형상의 J-링크, "N"자 형상의 N-링크, "M"자 형상의 M-링크, "W"자 형상의 W-링크 등 다양한 형상으로 형성될 수 있다. 또한, 이들 형상의 제1 플렉시블 링크(40)들은 반전되어 배열될 수도 있다.

- [29] 도 2 내지 5, 도 8과 도 9를 참조하면, 링(30)들 중 길이 방향(i)을 따라 인접하는 두 개의 링(30)들은 길이 방향(i)을 따라 팽창될 수 있는 복수의 제2 플렉시블 링크(50)들에 의하여 연결되어 있다. 도 8과 도 9에 제2 플렉시블 링크(50)를 빗금 부분으로 나타냈다.
- [30] 제2 플렉시블 링크(50)들은 복수의 제4 스트럿(52a~52c)들과 제4 스트럿(52a~52c)들의 양단을 연결하고 있는 복수의 제4 루프(54a, 54b)들로 구성되어 있다. 도 4, 도 5, 도 8과 도 9에 제4 스트럿(52a~52c)들은 세 개가 도시되어 있고, 제4 루프(54a, 54b)들은 두 개가 도시되어 있으나, 이는 예시적인 것으로 제5 스트럿(52a~52c)들과 제4 루프(54a, 54b)들의 개수는 필요에 따라 적절하게 증감될 수 있다.
- [31] 제2 플렉시블 링크(50)들은 제4 스트럿(52a~52c)들 중 양측에 배치되어 있는 첫 번째 스트럿(52a)과 마지막 번째 스트럿(52c)으로부터 연장되어 있는 제3 핑거(56a)와 제4 핑거(56b)를 구비한다. 제1 핑거(56a)는 첫 번째 제4 스트럿(52a)을 축 방향(i)을 따라 인접하는 두 개의 링(30)들 중 왼쪽의 링에 연결하고 있고, 제4 핑거(56b)는 마지막 번째 제4 스트럿(52c)을 축 방향(i)을 따라 인접하는 두 개의 링(30)들 중 오른쪽의 링에 연결하고 있다.
- [32] 제3 핑거(56a)는 제2 루프(34b)에 연결되어 있고, 제4 핑거(56b)는 제1 루프(34a)에 연결되어 있다. 제3 및 제4 핑거(56a, 56b)의 말단은 제1 및 제2 스트럿(32a, 32b)과 제1 및 제2 루프(34a, 34b)가 각각 연결되는 부위와 근접하도록 제1 및 제2 루프(34a, 34b)에 번갈아 연결되어 있다. 제2 플렉시블 링크(50)들은 제1 플렉시블 링크(40)들과 마찬가지로 다양한 형상으로 형성될 수 있다. 한편, 링(30)들, 제1 및 제2 플렉시블 링크(40, 50)들의 배열에 의하여 길이 방향(i)을 따라 인접하는 두 개의 링(30)들과 축 방향(i)을 따라 인접하는 두 개의 제2 플렉시블 링크(50)들 사이에 복수의 셀(Cell)들이 폐쇄형으로 형성된다. 제2 플렉시블 링크(50)들은 사인곡선형 또는 "S"자 형상으로 형성되어 있는 S-링크로 형성되어 있는 것이 도시되어 있으나, 이는 예시적인 것으로 제1 플렉시블 링크(50)들은 제1 플렉시블 링크(40)들과 마찬가지로 다양한 형상으로 형성될 수 있다.
- [33] 이와 같은 구성을 갖는 본 발명에 따른 스텐트 골격(10)는 제1 및 제2 플렉시블 링크(50)들의 탄성변형에 의하여 확장형 스텐트 시술 시 내강의 통로에 용이하고 정확하게 접근시킬 수 있다. 스텐트 골격(10)의 반경 방향(j) 팽창, 즉 직경의 확장은 제1 플렉시블 링크(40)들의 탄성변형에 의하여 원활하게 이루어진다. 도 6에 제1 플렉시블 링크(40)들의 팽창 전 길이(L<sub>3</sub>)와 도 7에 제1 플렉시블 링크(40)들의 팽창 후 길이(L<sub>4</sub>)가 예시적으로 도시되어 있다.
- [34] 또한, 스텐트 골격(10)의 길이 방향(j) 팽창은 제2 플렉시블 링크(50)들의 탄성변형에 의하여 원활하게 이루어진다. 도 8에 제2 플렉시블 링크(50)들의 팽창 전 길이(L<sub>5</sub>)와 도 9에 제2 플렉시블 링크(50)들의 팽창 후 길이(L<sub>6</sub>)가 예시적으로 도시되어 있다.

- [35] 한편, 폐쇄구조의 링(30)들은 구조적인 형상에 의하여 팽창되지 못하거나 팽창되더라도 작은 팽창률을 보유한다. 즉, 링(30)들의 실질적인 변형은 소성변형에 의해서 이루어진다. 이러한 링(30)들의 특성에 의하여 예를 들어 혈관의 협착 부위에 대한 스텐트 골격(10)의 항내압성과 방사성 지지력이 향상된다. 따라서 시술 후 스텐트 골격(10)의 수축이 방지되어 혈관의 재협착을 최소화할 수 있다.
- [36] 또한, 폐쇄구조의 링(30)들에 의하여 스텐트(10)의 길이 방향(i) 변화가 최소화되고, 스텐트 골격(10)이 길이 방향(i) 압축력을 받는 경우 반력이 작게 발생된다. 따라서 스텐트 골격(10)의 굽힘 변형 시 제1 및 제2 플렉시블(40, 50)들 사이의 간섭이 최소화되어 굽힘량을 증가시킬 수 있으므로, 또한, 길이 방향 변화가 최소화되고, 길이 방향 압축력을 받는 경우 반력이 작게 발생되어 굽힘 변형 시 제1 및 제2 플렉시블 링크들 사이의 간섭이 최소화되므로, 내강 등에 간편하고 정확하게 설치할 수 있다.
- [37] 이하, 도 1을 참고하여, 키토산 코팅층(11)에 대해서 상세하게 설명한다.
- [38] 키토산은 키틴을 진한 알칼리 용액과 함께 가열하여 얻은 탈 아세틸화물로서 분자구조가 인체조직과 매우 흡사하여 생체 내에 삽입하였을 때 거부반응이 일어나지 않는 생체적합성이 있는 재료이다.
- [39] 키토산 코팅층(11)은 서방형을 가지므로 혈관 재협착 방지물질인 덱사메타손(dexamethasone)(12)을 천천히 방출해서 일정한 혈중농도를 유지하여 스텐트로 인한 염증반응이나 재협착 반응을 긴 시간 방지할 수 있다.
- [40] 재협착 방지물질인 덱사메타손(12)은 스테로이드 호르몬의 당질코르티코이드 계열의 합성성분이다. 덱사메타손은 하이드로코티손의 25배 정도의 항염증효과가 있어 적은 양으로도 스텐트에 의한 염증치료가 가능하다.
- [41] 키토산 코팅층(11)을 구비한 약물 용출형 스텐트의 제조방법은 스텐트 골격을 제조하는 단계, 용매와 덱사메타손, 아세트산을 혼합한 용액을 제조하는 단계, 혼합한 용액에 키토산을 첨가하여 키토산 용액을 만드는 단계, 스텐트 골격을 상기 키토산 용액에 디핑한 후 건조하여 스텐트 골격에 키토산 코팅층을 형성하는 단계를 포함한다.
- [42] 스텐트 골격을 제조하는 단계는 스테인리스 스틸, 금, 티타늄과 같은 금속 재료의 원통형 실린더를 레이저를 이용하여 가공하여 상술한 바와 같은 형상의 스텐트 골격(10)을 제조하는 단계이다.
- [43] 다음 단계는, 증류수에 덱사메타손과 아세트산을 첨가한 후 혼합하여 용액을 제조하는 단계이다.
- [44] 키토산 용액을 제조하는 단계는 제조된 혼합 용액에 키토산을 첨가한 후 녹여서 키토산 용액을 만드는 단계이다. 키토산을 상기 혼합 용액에 첨가한 후 교반기를 이용해서 상온에서 200~500rpm으로 1차로 혼합한 후 롤러 믹서에서 12시간 이상 혼합한다. 키토산의 첨가량은 0.5 내지 3 중량%가 바람직하다.
- [45] 마지막으로 키토산 용액에 스텐트 골격을 10분간 디핑한 후 오븐에서 100°C로



1시간 동안 건조하여 키토산 코팅층을 형성한다. 건조하는 과정에서 용매는 증발되면서 제거되고 키토산과 텍사메타손만이 표면에 남아 얇은 코팅층을 형성하게 된다.

[46] <실시에 1>

[47] 스텐인리스 스틸을 가공하여 제조한 스텐트 골격의 표면을 증류수로 세척하고 진공 건조기에서 30분간 건조시켰다. 증류수 98.8ml에 텍사메타손 1mg, 아세트산 1.2ml를 혼합하여 0.2M 아세트산용액을 제조했다. 용액 3ml에 분자량 10만의 와코(wako)사 키토산 분말을 각각 0.015, 0.03, 0.06, 0.09g 첨가하여 키토산 용액을 제조하였다. 각각의 키토산 용액에 건조된 스텐트 골격을 12시간 이상 담근 후, 건조 오븐에 넣고 100°C에서 한 시간 건조시켰다.

[48] <실시에 2>

[49] 실시예 2는 키토산 용액을 이용해서 스텐트 골격을 1차로 코팅하는 과정까지는 실시예 1과 동일하다. 실시예 2에서는 1차 코팅된 스텐트 골격을 다시 키토산 용액에 10분간 담근 후, 건조 오븐에 넣고 100°C에서 한 시간 건조시켜 스텐트 골격을 2차로 코팅하였다.

[50] <비교예 1>

[51] 실시예 1과 동일한 방법으로 스텐트 골격을 준비하고, 증류수 98.8ml에 텍사메타손 1mg, 아세트산 1.2ml를 혼합하여 0.2M 아세트산용액을 제조했다. 아세트산용액 3ml에 상기 건조된 스텐트 골격을 12시간 이상 담근 후, 건조 오븐에 넣고 100°C에서 한 시간 건조시켰다. 1차 코팅된 스텐트 골격을 다시 아세트산 용액에 10분간 담근 후, 건조 오븐에 넣고 100°C에서 한 시간 건조시켜 스텐트 골격을 2차로 코팅하였다.

[52] 실시예 1, 2와 비교예 1의 스텐트를 인산 완충 식염수(phosphate buffered saline; PBS)에 담근 후 약물의 방출량을 조사하였다. 조사 결과 비교예 1의 스텐트는 초기에 급격한 방출이 있으며, 실시예 1과 2는 초기에 급격한 방출이 없으며, 15일 이상 경과한 후에도 약물이 지속적으로 방출되는 것을 확인하였다. 이는 키토산 코팅층을 구비한 스텐트 삽입시 약물이 초기에 과량 방출되는 것을 방지하고 장기간 일정하게 방출되어 혈관 재협착을 줄일 수 있다는 것을 의미한다.

[53] 이상에서 설명된 실시예는 본 발명의 바람직한 실시예를 설명한 것에 불과하고, 본 발명의 권리범위는 설명된 실시예에 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 기술적 사상과 특허청구범위 내에서 이 분야의 당업자에 의하여 다양한 변경, 변형 또는 치환이 가능할 것이며, 그와 같은 실시예들은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 이해되어야 한다.

[54] <부호의 설명>

[55] 10: 스텐트 골격 11: 키토산 코팅층

[56] 12: 텍사메타손 30: 링

[57] 32a: 제1 스트럿 32b: 제2 스트럿

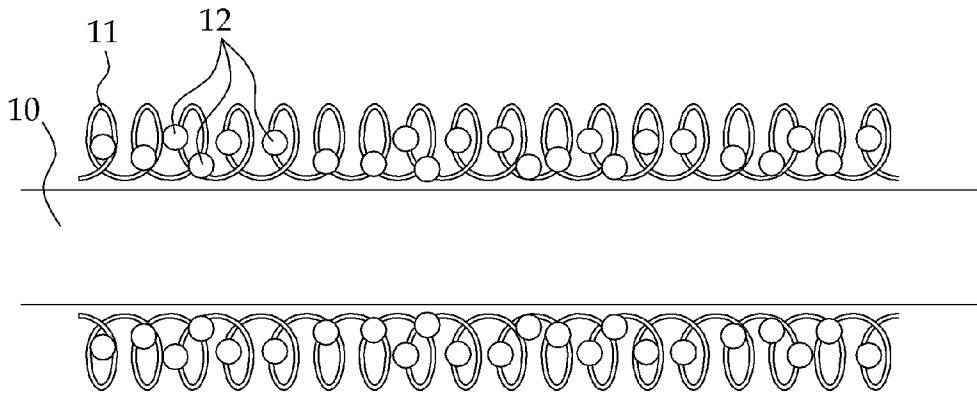
[58] 34a: 제1 루프 34b: 제2 루프

[59] 40: 제1 플렉시블 링크 50: 제2 플렉시블 링크

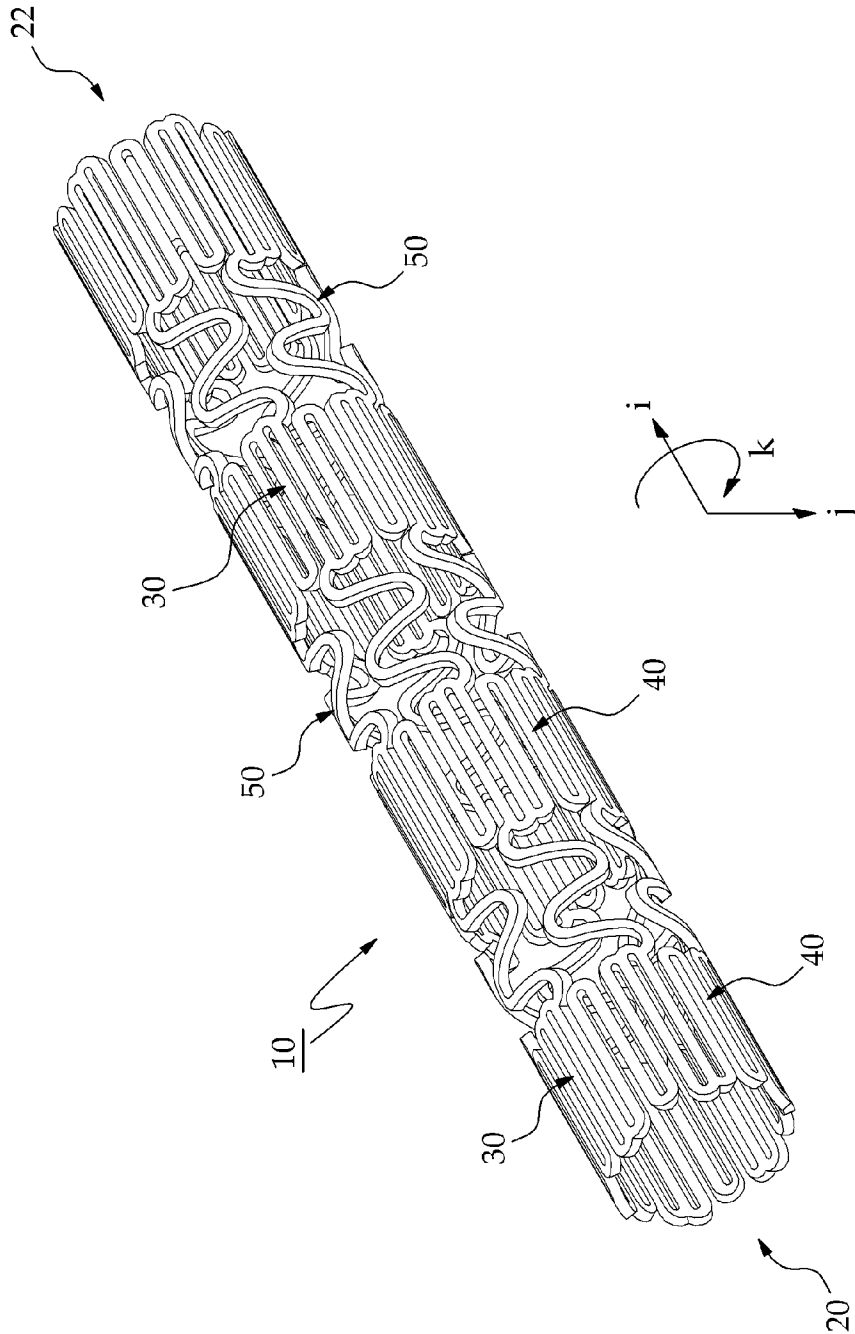
## 청구범위

- [청구항 1] 축 방향, 둘레 방향과 반경 방향을 가지며, 상기 반경 방향으로의 팽창 이전과 이후에 원통형을 이루며, 상기 축 방향과 상기 둘레 방향을 따라 배열되어 있는 복수의 링들과, 상기 복수의 링들 중 상기 둘레 방향을 따라 인접하는 두 개의 링들을 연결하고 있고, 상기 둘레 방향을 따라 팽창되는 복수의 제1 플렉시블 링크들과, 상기 복수의 링들 중 상기 축 방향을 따라 인접하는 두 개의 링들을 연결하고 있으며, 상기 축 방향을 따라 팽창되는 복수의 제2 플렉시블 링크들을 포함하는 스텐트 골격; 및  
상기 스텐트 골격에 코팅되어 있으며, 재협착 방지 물질이 분포되어 있는 키토산 코팅층을 포함하는 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,  
상기 재협착 방지 물질은 텍사메타손인 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트.
- [청구항 3] 축 방향, 둘레 방향과 반경 방향을 가지며, 상기 반경 방향으로의 팽창 이전과 이후에 원통형을 이루며, 상기 축 방향과 상기 둘레 방향을 따라 배열되어 있는 복수의 링들과, 상기 복수의 링들 중 상기 둘레 방향을 따라 인접하는 두 개의 링들을 연결하고 있고, 상기 둘레 방향을 따라 팽창되는 복수의 제1 플렉시블 링크들과, 상기 복수의 링들 중 상기 축 방향을 따라 인접하는 두 개의 링들을 연결하고 있으며, 상기 축 방향을 따라 팽창되는 복수의 제2 플렉시블 링크들을 포함하는 스텐트 골격을 준비하는 단계와, 용매와 텍사메타손, 아세트산을 혼합한 용액을 제조하는 단계와, 상기 용액에 키토산을 첨가하여 키토산 용액을 만드는 단계와, 상기 스텐트 골격을 상기 키토산 용액에 디핑한 후 건조하여 상기 스텐트 골격에 키토산 코팅층을 형성하는 단계,를 포함하는 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트의 제조방법.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,  
상기 키토산 용액을 만드는 단계에 있어서,  
상기 키토산 첨가량은 0.5 내지 3중량%인 키토산 코팅층을 구비한 약물 용출형 스텐트의 제조방법.

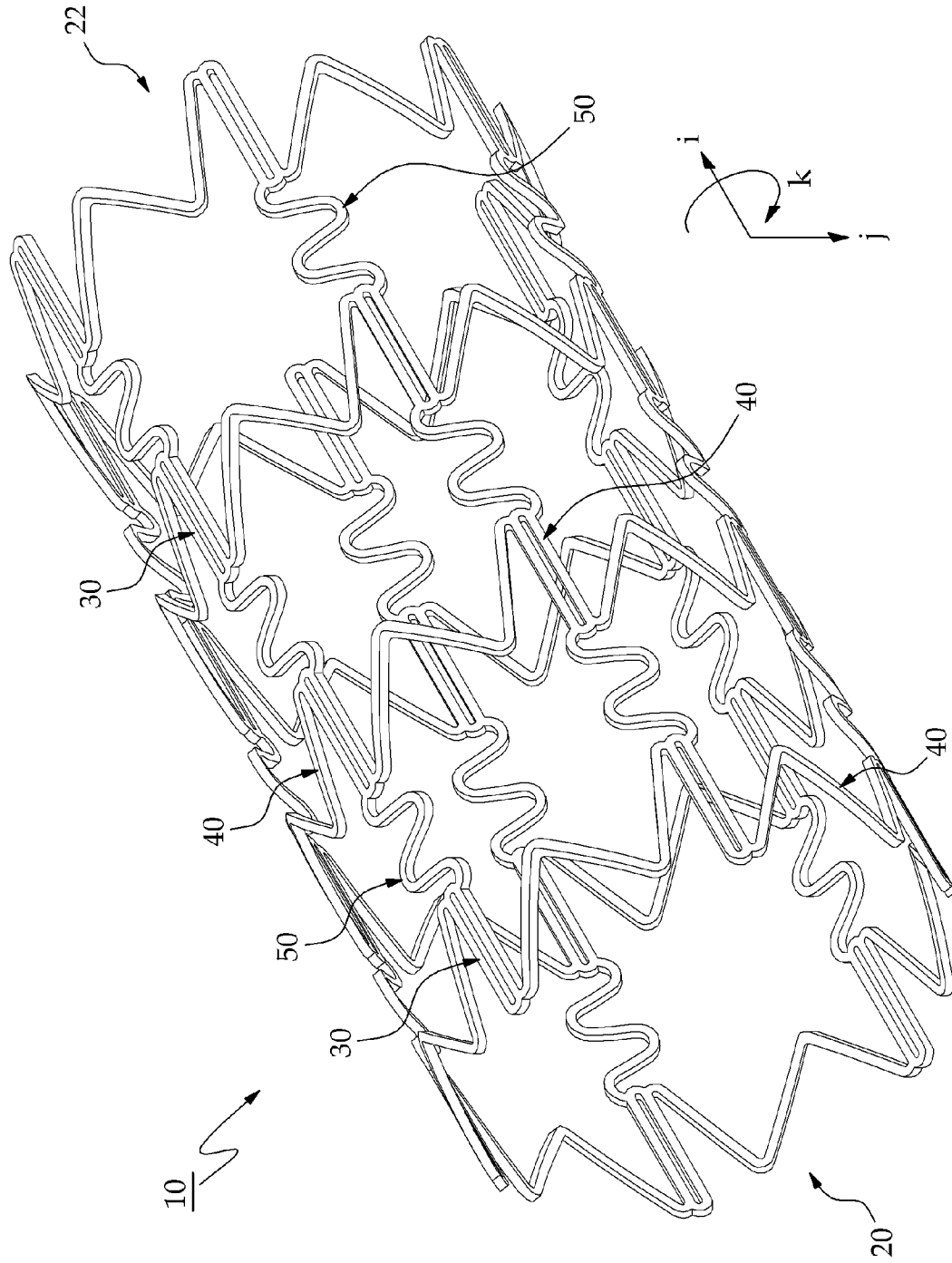
[Fig. 1]



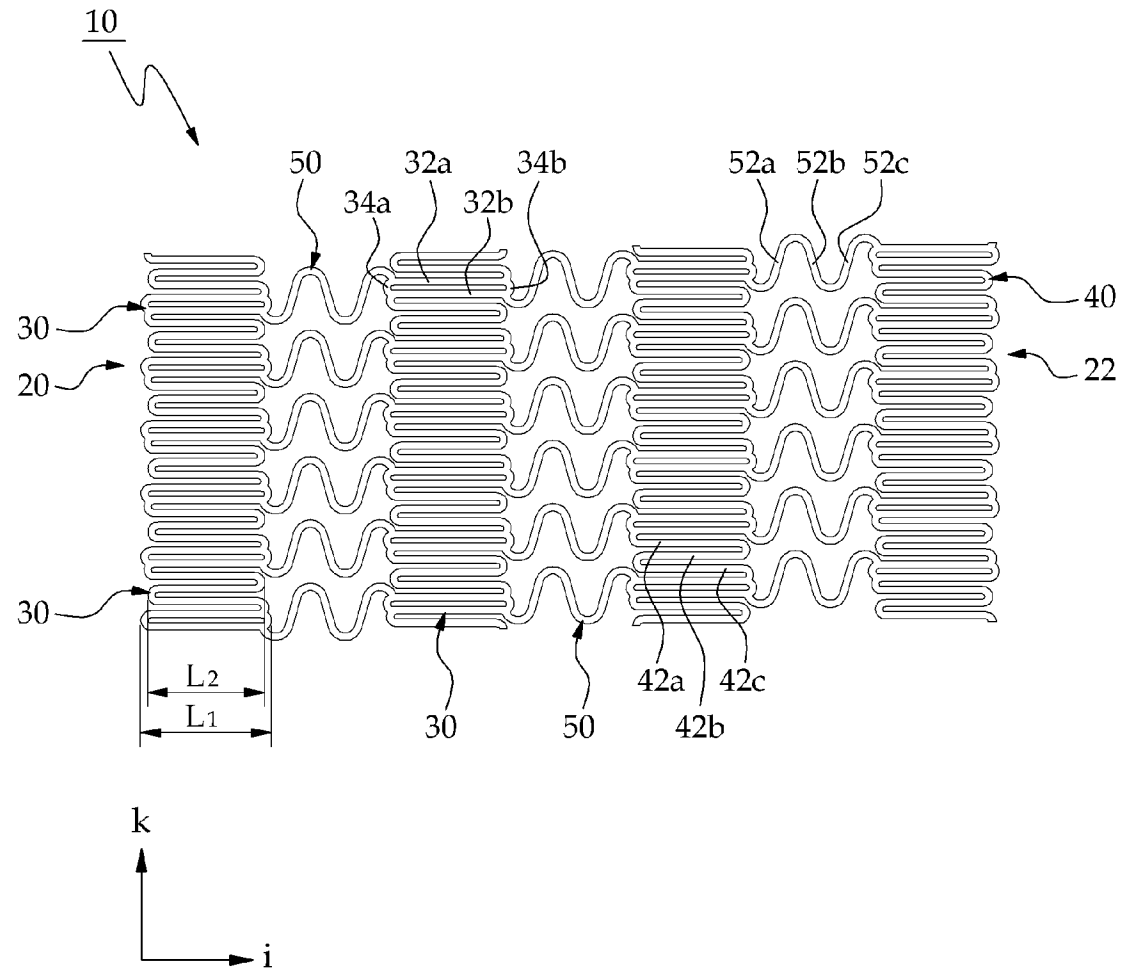
[Fig. 2]



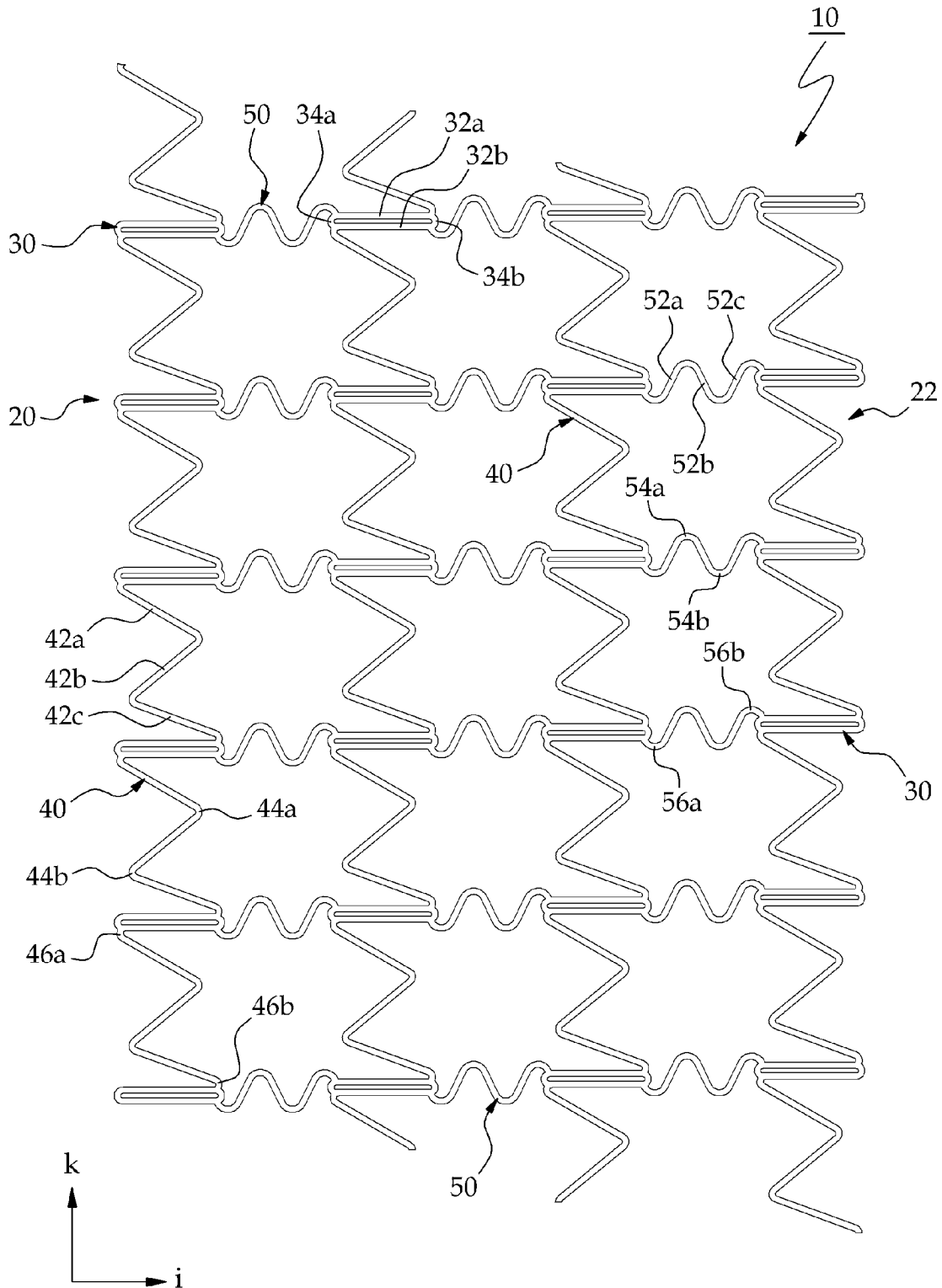
[Fig. 3]



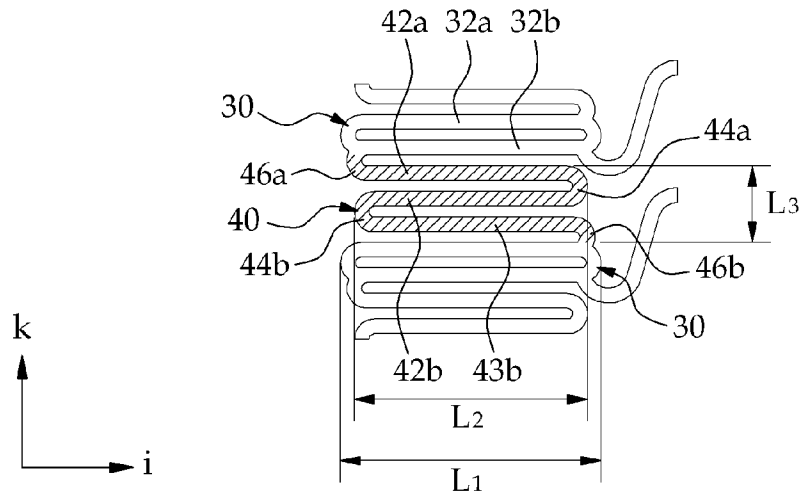
[Fig. 4]



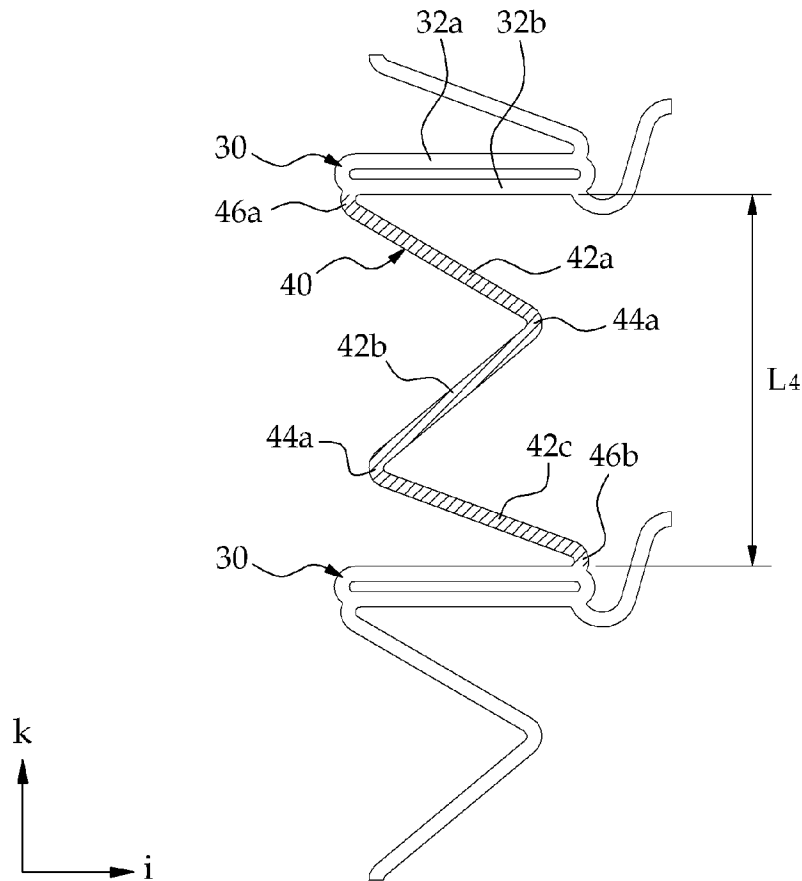
[Fig. 5]



[Fig. 6]

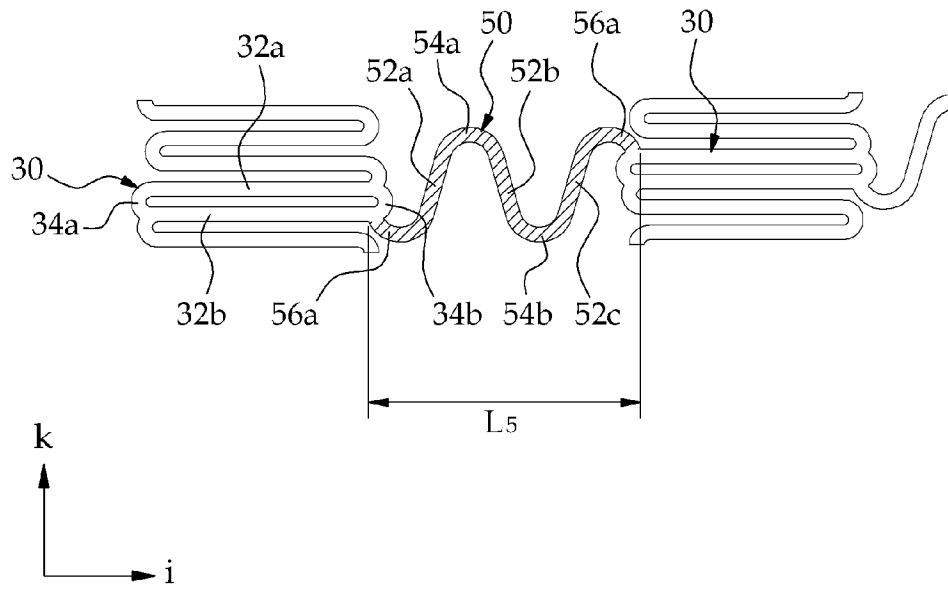


[Fig. 7]





[Fig. 8]



[Fig. 9]

