



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0110312
(43) 공개일자 2018년10월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 31/10 (2006.01) A61F 2/82 (2006.01)
A61F 7/12 (2006.01) A61L 31/02 (2006.01)
A61L 31/08 (2006.01) A61L 31/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 31/10 (2013.01)
A61F 2/82 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0039152
(22) 출원일자 2017년03월28일
심사청구일자 2017년03월28일

(71) 출원인
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
재단법인 아산사회복지재단
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
(72) 발명자
박정훈
서울특별시 노원구 동일로208길 20(무지개아파트)
211동 1206호
김동현
미국 일리노이주 60606 시카고 #805 사우스 프레
리 에비뉴 1235
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 광학 온열 입자로 코팅된 스텐트 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 스텐트 기재; 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물 및 상기 카테콜 계열 화합물에 공유 결합된 제1물질을 포함하는 제1층; 및 정전기적 인력에 의해 상기 제1층 상에 결합된 제2물질을 포함하는 제2층;을 포함하는 스텐트 및 이의 제조방법으로서, 스텐트 기재 전체에 걸쳐 균일하게 광학 온열 입자가 코팅된 스텐트는 외부 근적외선에 의해 발열 효과를 나타내므로 광학 온열 치료에 적용될 수 있다.

대표도 - 도5



자가 팽창형 니티놀 스텐트



폴리도파민 코팅 스텐트



실시예 1



비교예 1

(52) CPC특허분류

A61F 7/12 (2013.01)
A61L 31/022 (2013.01)
A61L 31/082 (2013.01)
A61L 31/14 (2013.01)
A61F 2240/001 (2013.01)
A61L 2400/12 (2013.01)
A61L 2420/04 (2013.01)
A61L 2420/06 (2013.01)
A61L 2420/08 (2013.01)

(72) 발명자

박우람

경기도 군포시 금산로 39-1 (금정동, 중앙하이츠)
 201호

송호영

서울특별시 송파구 양재대로 1218 251동 111호 (방
 이동, 올림픽선수촌아파트)

김건영

서울특별시 광진구 자양로23나길 7(혜란하우스)
 402호

조수정

경기도 안산시 단원구 당곡3로 주공아파트 708동
 1102호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2016R1D1A1A02937042
부처명	교육부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	이공학개인지초연구지원사업(한국형SGER)
연구과제명	비혈관계 협착치료를 위한 차세대 자기나노입자 스텐트 개발
기 여 율	1/1
주관기관	한국연구재단
연구기간	2016.11.01 ~ 2017.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

스텐트 기재;

상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물 및 상기 카테콜 계열 화합물에 공유 결합된 제1물질을 포함하는 제1층; 및

정전기적 인력에 의해 상기 제1층 상에 결합된 제2물질을 포함하는 제2층;을 포함하는 스텐트.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 스텐트 기재는,

비분해성 고분자;

폴리글리콜라이드(polyglycolide), 폴리락타이드(polylactide, PLLA), 폴리디옥사논(poly p-dioxanone), 폴리 카프로락톤(polycaprolactone), 트리메틸렌 카보네이트(trimethylene carbonate), 폴리하이드록시알카노에이트(polyhydroxyalkanoates), 폴리프로필렌푸마레이트(polypropylene fumarate), 폴리오르쏘에스테르(polyortho esters), 폴리에스테르(other polyester), 폴리안하이드라이드(polyanhydride), 폴리포스파젠(polyphosphazenes), 폴리알킬시아노아크릴레이트, 포록자머(poloxamers), 폴리아미노티로신(polyamino L-tyrosine), 폴리사카라이드 계열(modified polysaccharides), 산화셀룰로오즈(oxidized cellulose), 젤라틴(gelatin) 및 콜라겐(collagen)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상을 포함하는 생분해성 고분자; 또는

니티놀, 스테인리스 스틸(stainless steel), 코발트-크롬(cobalt-chrome) 및 마그네슘으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상을 포함하는 금속;을 포함하는

스텐트.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 카테콜 계열 화합물이 카테콜기를 포함하고,

상기 카테콜기가 상기 스텐트 기재에 결합된

스텐트.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 카테콜 계열 화합물이 아민기를 더 포함하는

스텐트.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 카테콜 계열 화합물이 도파민, 노레피네프린(norepinephrine) 및 디하드록실페닐알라닌(dihydroxyphenylalanine)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상을 포함하는 스텐트.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 제1물질이 아민기 또는 티올기를 포함하는 스텐트.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 제1물질이 아민기를 포함하는 화합물 또는 티올기를 포함하는 화합물이고,

상기 아민기를 포함하는 화합물이 폴리에틸렌아민(PEI), 키토산, 에틸렌디아민(ethylenediamine) 및 프로필렌디아민(propylenediamine)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상이고,

상기 티올기를 포함하는 화합물이 부탄티올(butanethiol), 시아노부탄티올(cyanobutanethiol), 프로판디티올(propanedithiol), 시스테인(cysteamine), 아미노프로판티올 하이드로클로라이드(aminopropanethiol hydrochloride), (디메틸아미노)에탄티올 하이드로클로라이드(dimethylamino)ethanethiol hydrochloride) 및 아미노헥산티올 하이드로클로라이드(aminohexanethiol hydrochloride)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인

스텐트.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 제1층의 표면이 양전하를 띄는 스텐트.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 제2물질이 음전하를 띄는 스텐트.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 제2물질이 광학 온열 입자로서,

상기 광학 온열 입자는 근적외선 영역의 빛을 흡수하여 열을 방출하는 입자인 스텐트.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 제2물질이 분지된 금 나노 입자, 카본 나노 튜브, 산화 그래핀 및 골드 나노 막대로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인

스텐트.

청구항 12

카테콜 계열 화합물을 포함하는 용액을 이용하여, 스텐트 기재 상에 카테콜 계열 화합물을 결합시켜 상기 스텐트 기재의 표면을 개질하는 단계;

상기 카테콜 계열 화합물에 제1물질을 공유 결합시켜 상기 카테콜 계열 화합물 및 상기 제1물질을 포함하는 제1층을 형성하는 단계; 및

정전기적 인력에 의해 상기 제1층 상에 제2물질을 코팅시켜 제2층을 형성하는 단계;를 포함하는 스텐트 제조방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 제1층의 표면이 양전하를 띄고,

상기 제2물질이 음전하를 띄는

스텐트 제조방법.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 제2물질이 광학 온열 입자로서,

상기 광학 온열 입자는 근적외선 영역의 빛을 흡수하여 열을 방출하는 입자인

스텐트 제조방법.

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 제2물질이 분지된 금 나노 입자, 카본 나노 튜브, 산화 그래핀 및 골드 나노 막대로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인

스텐트 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 근적외선을 이용한 온열 치료에 적용 가능한 스텐트로서, 표면 개질된 스텐트 기재 전체에 걸쳐 균일하게 광학 온열 입자로 코팅된 스텐트 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 의료 기술이 발달함에 따라 인간의 평균 수명이 늘어나고, 고 연령층의 인구가 증가함에 따라 혈관 및 비혈관계의 스텐트 기술이 증가하고 있다.
- [0004] 일반적으로, 스텐트는 주로 혈관 또는 비혈관 등이 혈전이나 암조직 등으로 인해 막히는 협착 문제를 해결하기 위하여, 혈관 또는 비혈관 등에 삽입된다. 삽입된 스텐트는 협착부의 내경을 확장시켜 개통성을 확보함으로써 혈액, 음식 또는 신진대사에 필요한 액이 흐를 수 있게 한다.
- [0005] 최근 들어, 인체 내부에 고정된 스텐트가 위와 같은 기본적인 기능 이외에 암 조직의 국소치료 및 조직 과증식 억제 등을 위한 기능성 스텐트의 개발에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은 스텐트 기재에 광학 온열 입자를 균일하게 코팅시킨 스텐트 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0008] 또한, 좁아진 혈관 및 비혈관 등에 삽입되어 내벽을 지지하여 협착부의 개통성을 확보하는 스텐트 본래의 기능뿐만 아니라 외부 근적외선 조사에 의해 국소적인 발열 효과를 나타내므로 광학 온열 국소 치료 기능도 수행 가능한 스텐트 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기 목적을 달성하기 위해 일 실시예는,
- [0011] 스텐트 기재;
- [0012] 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물 및 상기 카테콜 계열 화합물에 공유 결합된 제1물질을 포함하는 제1층; 및
- [0013] 정전기적 인력에 의해 상기 제1층 상에 결합된 제2물질을 포함하는 제2층;을 포함하는 스텐트를 제공한다.
- [0014] 또한, 일 실시예는,
- [0015] 카테콜 계열 화합물을 포함하는 용액을 이용하여, 스텐트 기재 상에 카테콜 계열 화합물을 결합시켜 상기 스텐트 기재의 표면을 개질하는 단계;
- [0016] 상기 카테콜 계열 화합물에 제1물질을 공유 결합시켜 상기 카테콜 계열 화합물 및 상기 제1물질을 포함하는 제1층을 형성하는 단계; 및
- [0017] 정전기적 인력에 의해 상기 제1층 상에 제2물질을 코팅시켜 제2층을 형성하는 단계;를 포함하는, 스텐트 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0019] 본 발명에 따르면, 카테콜 계열 화합물로 표면 개질된 스텐트 기재 및 카테콜 계열 화합물에 공유 결합된 물질을 사용함으로써, 정전기적 인력에 의해 광학 온열 입자를 스텐트 기재 전체에 걸쳐 균일하게 코팅시킬 수

있다.

[0020] 또한, 상기 광학 온열 입자로 코팅된 스텐트는 외부 근적외선 조사에 의해 발열 효과를 나타내므로 광학 온열 치료에 적용될 수 있다.

[0021] 나아가, 상기 광학 온열 입자로 코팅된 스텐트는 좁아진 혈관 및 비혈관 등에 삽입되어 내벽을 지지하여 협착부의 개통성을 확보할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 도파민 산화중합반응의 개략도이다.

도 2는 스텐트 기재에 카테콜 계열 화합물이 결합되고, 상기 카테콜 계열 화합물에 제1물질이 결합되는 구조의 개략도이다.

도 3은 분지된 금 나노 입자의 전자현미경 사진을 나타낸 것이다.

도 4는 분지된 금 나노 입자의 흡광도를 나타낸 그래프이다.

도 5는 스텐트의 코팅 균일도를 나타낸 사진이다.

도 6은 스텐트의 발열 효율을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하, 실시예를 통해 본 발명을 상세하게 설명한다. 실시예는 발명의 요지가 변경되지 않는 한, 다양한 형태로 변형될 수 있다.

[0025] 본 명세서에서 "포함"한다는 것은 특별한 기재가 없는 한 다른 구성요소를 더 포함할 수 있음을 의미한다.

[0026] 본 명세서에서 제1, 제2 등의 용어는 다양한 구성 요소를 설명하기 위해 사용되는 것이고, 상기 구성 요소들은 상기 용어에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성 요소를 다른 구성 요소로 구별하는 목적으로만 사용된다.

[0027] 본 발명은 스텐트 기재; 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물 및 상기 카테콜 계열 화합물에 공유 결합된 제1물질을 포함하는 제1층; 및 정전기적 인력에 의해 상기 제1층 상에 결합된 제2물질을 포함하는 제2층;을 포함하는 스텐트 및 이의 제조방법을 제공한다.

[0028] 일 실시예에 따른 스텐트는 스텐트 기재; 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물 및 상기 카테콜 계열 화합물에 공유 결합된 제1물질을 포함하는 제1층; 및 정전기적 인력에 의해 상기 제1층 상에 결합된 제2물질을 포함하는 제2층;을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0029] 상기 스텐트 기재는 통상적으로 사용되는 스텐트 기재를 사용할 수 있으며, 특별히 제한되지 않는다.

[0030] 일 구현예에 따르면, 상기 스텐트 기재는 비분해성 고분자; 폴리글리콜라이드(polyglycolide), 폴리락타이드(poly lactide, PLLA), 폴리디옥사논(poly p-dioxanone), 폴리카프로락톤(polycaprolactone), 트리메틸렌 카보네이트(trimethylene carbonate), 폴리하이드록시알카노에이트(polyhydroxyalkanoates), 폴리프로필렌푸마레이트(polypropylene fumarate), 폴리오르쏘에스테르(polyortho esters), 폴리에스테르(other polyester), 폴리안하이드라이드(polyanhydride), 폴리포스파젠 (polyphosphazenes), 폴리알킬시아노아크릴레이트, 포록자머(poloxamers), 폴리아미노티로신(polyamino L-tyrosine), 폴리사카라이드 계열(modified polysaccharides), 산화셀룰로오스(oxidized cellulose), 젤라틴(gelatin) 및 콜라겐(collagen)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상을 포함하는 생분해성 고분자; 또는 니티놀, 스테인리스 스틸(stainless steel), 코발트-크롬(cobalt-chrome) 및 마그네슘으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상을 포함하는 금속;을 포함할 수 있다.

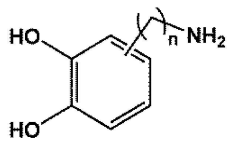
[0031] 예를 들어, 상기 스텐트 기재는 금속을 포함할 수 있고, 바람직하게는 니티놀을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0032] 또한, 상기 스텐트 기재에 카테콜 계열 화합물이 결합되는 것을 특징으로 한다.

[0033] 상기 카테콜 계열 화합물은 카테콜기를 갖는 화합물로서, 카테콜 및 이의 유도체를 포함한다.

- [0034] 상기 카테콜기는 벤젠고리의 오르쏘(ortho) 위치에 각각 하이드록실기(-OH)가 치환된 그룹을 의미한다. 예를 들어, 상기 카테콜기는 1,2-다이하이드록시벤젠그룹일 수 있다.
- [0035] 상기 카테콜 계열 화합물이 카테콜기를 포함하고, 상기 카테콜기는 상기 스텐트 기재에 결합된다.
- [0036] 또한, 상기 카테콜 계열 화합물은 아민기를 더 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0037] 예를 들어, 상기 카테콜 계열 화합물은 도파민, 노레피네프린(norepinephrine) 및 디하이드록실페닐알라닌(dihydroxyphenylalanine)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0038] 구체적으로, 상기 디하이드록실페닐알라닌은 L-3,4-디하이드록실페닐알라닌일 수 있다.
- [0039] 또 다른 예로서, 상기 카테콜 계열 화합물은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다:

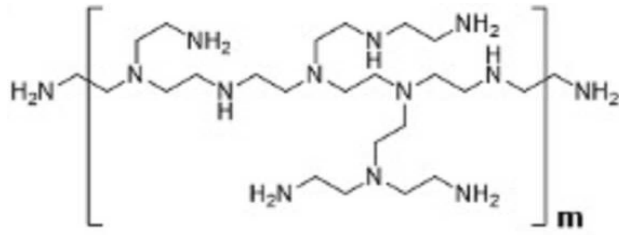
[0040] [화학식 1]



- [0041]
- [0042] 상기 화학식 1의 n은 1 내지 10의 정수이다. 구체적으로 화학식 1의 n은 1 내지 6의 정수, 더욱 구체적으로 1 내지 4의 정수일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0043] 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물은 산화중합반응에 의해 중합된 형태로 존재할 수 있다.
- [0044] 예컨대, 상기 카테콜 계열 화합물로서 도파민을 사용하는 경우, 상기 표면 개질된 스텐트 기재는 산화중합반응에 의한 폴리도파민을 포함할 수 있다.
- [0045] 상기 도파민 산화중합반응의 구체적인 반응 개략도는 도 1을 참조한다.
- [0046] 상기 카테콜 계열 화합물이 상기 스텐트 기재에 결합됨으로써, 상기 카테콜 계열 화합물에 특정 물질이 공유 결합될 수 있고, 상기 특정 물질과의 정전기적 인력에 의해 광학 온열 입자가 균일하고 강력하게 코팅될 수 있게 한다. 또한, 고분자 형태의 폴리카테콜 피복은 근적외선에서 흡광 특성을 갖기 때문에 광열 치료시 발열 효과를 향상시킬 수 있다.
- [0047] 상기 제1층은 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물 이외에, 상기 카테콜 계열 화합물에 공유 결합된 제1물질을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0048] 상기 제1물질은 상기 카테콜 계열 화합물과 공유 결합을 할 수 있는 물질이다.
- [0049] 구체적으로, 상기 제1물질은 아민기 또는 티올기를 포함한다.
- [0050] 상기 제1물질은 아민기를 포함하는 화합물 또는 티올기를 포함하는 화합물이고, 상기 아민기를 포함하는 화합물이 폴리에틸렌아민(PEI), 키토산, 에틸렌디아민(ethylenediamine) 및 프로필렌디아민(propylenediamine)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상이고, 상기 티올기를 포함하는 화합물이 부탄티올(butanethiol), 시아노부탄티올(cyanobutanethiol), 프로판디티올(propanedithiol), 시스테인(cysteamine), 아미노프로판티올 하이드로클로라이드(aminopropanethiol hydrochloride), (디메틸아미노)에탄티올 하이드로클로라이드(dimethylamino)ethanethiol hydrochloride 및 아미노헥산티올 하이드로클로라이드(aminohexanethiol hydrochloride)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0051] 또 다른 예로서, 상기 부탄티올은 1-부탄티올일 수 있고, 상기 시아노부탄티올은 4-시아노-1-부탄티올일 수 있고, 상기 프로판디티올은 1,3-프로판디티올일 수 있고, 상기 아미노프로판티올 하이드로클로라이드는 3-아미노-1-프로판티올 하이드로클로라이드일 수 있고, 상기 (디메틸아미노)에탄티올 하이드로클로라이드는 2-(디메틸아미노)에탄티올 하이드로클로라이드일 수 있고, 상기 아미노헥산티올 하이드로클로라이드는 6-아미노-1-헥산티올 하이드로클로라이드일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0052] 상기 아민기는 1차 아민기 및 2차 아민기를 포함한다. 구체적으로 상기 아민기는 1차 아민기일 수 있다.

[0053] 예를 들어, 상기 폴리에틸렌이민(PEI)는 하기 화학식 2로 표시될 수 있다:

[0054] [화학식 2]



[0055]

[0056] 상기 화학식 2의 m은 1 내지 200의 정수이다. 구체적으로 화학식 2의 m은 1 내지 100의 정수일 수 있다. 더욱 구체적으로, 화학식 2의 m은 1 내지 46의 정수일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0057] 제1물질은 상기 카테콜 계열 화합물에 공유 결합된 물질로서, 공유 결합된 구조는 도 2를 참조한다.

[0058] 상기 제1물질은 가지형 구조를 띄는 물질로서, 아민기 또는 티올기를 통해 상기 카테콜 계열 화합물의 벤젠링 쪽에 마이클-타입 첨가 반응(Michael-type addition reaction)에 의해 공유 결합으로 결합될 수 있다.

[0059] 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물 및 상기 카테콜 계열 화합물에 공유 결합된 제1물질을 포함하는 제1층의 스텐트당 단위질량비는 0.3 내지 0.7 mg/stent(mg)이다. 구체적으로, 상기 제1층의 스텐트당 단위질량비는 0.43 내지 0.57 mg/stent(mg)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0060] 상기 제1층의 스텐트당 단위질량비는 스텐트 기재 1mg당 제1층의 함량비를 의미한다.

[0061] 상기 제1층의 함량이 상기 범위일 때, 스텐트 표면에 뭉침 현상 없이 고르게 코팅이 가능하다.

[0062] 상기 제2물질은 정전기적 인력에 의해 상기 제1층 상에 결합될 수 있다. 구체적으로, 상기 제2물질은 정전기적 인력에 의해 상기 제1층 상에 분산된 상태로 존재할 수 있다. 상기 제2물질은 상기 제1층에 고르게 분산되어 코팅될수록 높은 발열 효율을 나타낸다.

[0063] 상기 제1층의 표면 및 상기 제2물질은 서로 상이한 전하를 띤다.

[0064] 예를 들어, 상기 제1층의 표면이 양전하를 띄는 경우, 상기 제2물질은 음전하를 띤다. 이와 반대로, 상기 제1층의 표면이 음전하를 띄는 경우, 상기 제2물질은 양전하를 띤다.

[0065] 구체적으로, 상기 제1층의 표면은 양전하를 띤 수 있다.

[0066] 예를 들어, 상기 제1물질은 아민기를 갖는 고분자 물질과 공유 결합을 통해 양전하를 띤 수 있다.

[0067] 또 다른 예로서, 상기 제1물질은 분지된 폴리에틸렌이민(PEI)일 수 있고, 이는 상기 아민기를 갖는 고분자 물질의 1차, 2차 또는 3차 아민기의 이온화에 의해 양전하를 띤다.

[0068] 상기 제2물질은 음전하를 띤 수 있다. 이 경우, 상기 제2물질은 양전하를 띄는 상기 제1층의 표면에 정전기적 인력에 의해 결합될 수 있고, 제2층을 형성할 수 있다.

[0069] 상기 제2물질은 광학 온열 입자이다.

[0070] 상기 광학 온열 입자는 근적외선 영역의 빛을 흡수하여 열을 방출하는 입자이다.

[0071] 상기 근적외선 영역은 700 내지 1,000 nm 파장 범위를 갖는 영역을 나타낸다.

[0072] 상기 영역은 인체에 무해한 파장으로서, 실시예에 따른 스텐트가 인체 내 혈관 또는 비혈관 등에 삽입되어 온열 치료에 적용할 때, 적합한 파장 범위에 해당한다.

[0073] 상기 제2물질은 음전하를 띄는 광학 온열 입자로서, 상기 제1층 상에 정전기적 인력에 의해 결합되어, 근적외선 레이저에 의해 발열 효과를 나타낸다.

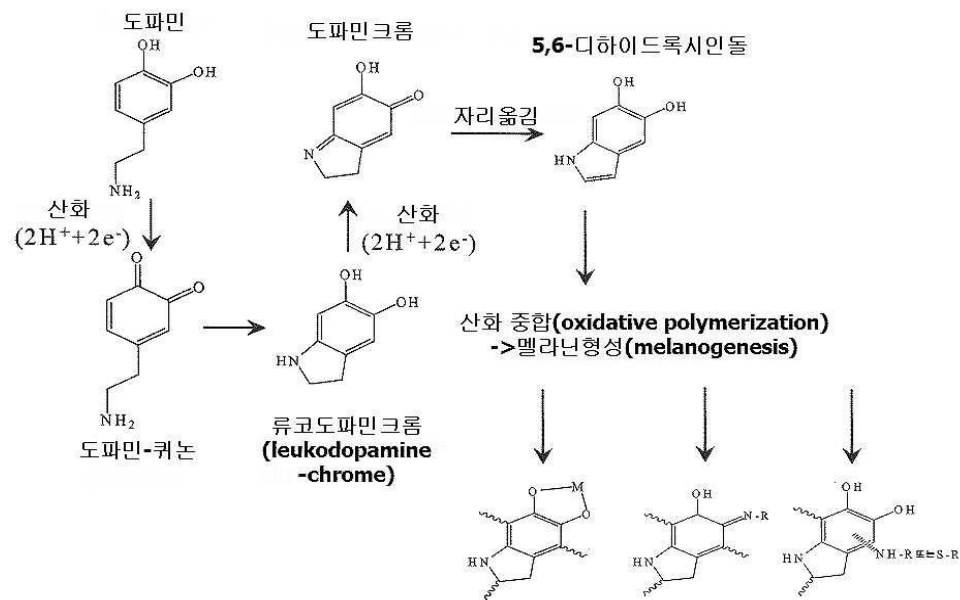
[0074] 예를 들어, 상기 제2물질은 분지된 금 나노 입자, 카본 나노 튜브, 산화 그래핀 및 골드 나노 막대로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상일 수 있다.

- [0075] 또 다른 예로서, 상기 제2물질은 분지된 금 나노 입자(branched gold nanoparticle, bGNP)일 수 있다.
- [0076] 상기 분지된 금 나노 입자는 3차원적으로 구형이 아닌 가지 형태의 구조를 포함한다. 구체적으로, 상기 분지된 금 나노 입자의 구체적인 구조는 도 3을 참조한다.
- [0077] 상기 분지된 금 나노 입자는 디옥시콜릭산(deoxycholic acid)에 의해 음전하를 형성할 수 있다.
- [0078] 상기 제2물질의 평균 직경은 1 내지 100 nm 이다. 구체적으로, 상기 제2물질의 평균 직경은 20 내지 50 nm 일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0079] 상기 제2물질의 스텐트당 단위질량비는 0.01 내지 0.05 mg/stent(mg)이다. 구체적으로, 상기 제2물질의 스텐트당 단위질량비는 0.017 내지 0.028 mg/stent(mg)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0080] 상기 제2물질의 스텐트당 단위질량비는 스텐트 기재 1mg당 제2물질의 함량비를 의미한다.
- [0081] 상기 제2물질의 함량이 상기 범위일 때, 제조된 스텐트에 1 내지 4 분 동안 0.5 W의 에너지를 가진 808 nm의 외부 파장을 가하면, 60 내지 65℃까지 주변 온도를 상승시킬 수 있다.
- [0082] 상기 제2물질의 함량이 상기 범위일 때, 온열 치료에 필요한 광열 효과를 나타내는데 적합하다.
- [0083] 상기 제2물질은 근적외선 파장을 효과적으로 흡수하여 열을 발생시킨다.
- [0084] 상기 광학 온열 입자는 800 내지 900 nm의 파장 범위에서 흡수 파장을 갖는다.
- [0085] 도 4는 분지된 금 나노 입자의 흡광도를 나타낸 그래프이다.
- [0086] 도 4에서, Empty cuvette은 대조군, PDA-coated cuvette은 폴리도파민 코팅을 포함하는 용액, sGNP-coated cuvette은 분지되지 않은 구형의 금 나노 입자 코팅을 포함하는 용액, bGNP-coated cuvette은 분지된 금 나노 입자 코팅을 포함하는 용액을 나타낸다.
- [0087] 상기 도 4의 결과를 통해, 파장의 범위에 따라 흡광도가 달라지는데, 피부 투과도가 우수한 파장 영역인 800 내지 900 nm의 근적외선 영역에서 bGNP-coated cuvette의 흡광도가 가장 우수함을 확인하였다.
- [0088] 상기 분지된 금 나노 입자의 흡광도가 근적외선 영역에서 우수하면, 특정 영역의 빛을 흡수하여 열로 전환시키는 효율이 높으므로 근적외선 영역에서의 발열 효과 또한 우수하다.
- [0089] 본 발명에 따른 스텐트는 상기 스텐트 기재에 결합된 카테콜 계열 화합물 및 상기 카테콜 계열 화합물에 공유 결합된 제1물질을 포함하는 제1층을 포함함으로써, 상기 광학 온열 입자가 정전기적 인력에 의해 균일하게 코팅될 수 있다.
- [0090] 본 발명에 따른 스텐트는 좁아진 혈관 등에 삽입되어 내벽을 지지하여 혈관의 협착을 방지하는 것뿐만 아니라, 외부 근적외선에 의해 발열 효과를 나타내므로 주변 조직의 괴사나 생리적 기능을 변화시킬 수 있으며, 표적화된 종양을 박멸시키는 등 암을 포함한 다양한 질병 치료에 사용할 수 있다. 또한, 온열 치료시 인체에 무해하고, 깊은 조직 침투가 가능한 외부 근적외선을 사용하여 온열 치료가 수행되므로, 화상의 염려 및 정상 조직의 파괴를 최소화하고, 깊은 조직에 위치한 질환을 치료할 수 있다.
- [0091] 일 실시예에 있어서, 스텐트를 제조하는 방법은,
- [0092] 카테콜 계열 화합물을 포함하는 용액을 이용하여, 스텐트 기재 상에 카테콜 계열 화합물을 결합시켜 상기 스텐트 기재의 표면을 개질하는 단계;
- [0093] 상기 카테콜 계열 화합물에 제1물질을 공유 결합시켜 상기 카테콜 계열 화합물 및 상기 제1물질을 포함하는 제1층을 형성하는 단계; 및
- [0094] 정전기적 인력에 의해 상기 제1층 상에 제2물질을 코팅시켜 제2층을 형성하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0095] 상술한 스텐트 제조방법에 있어서, 스텐트 기재, 카테콜 계열 화합물, 제1물질, 제1층 및 제2물질에 대한 설명은 상기 스텐트에 기재된 설명을 참조한다.
- [0096] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

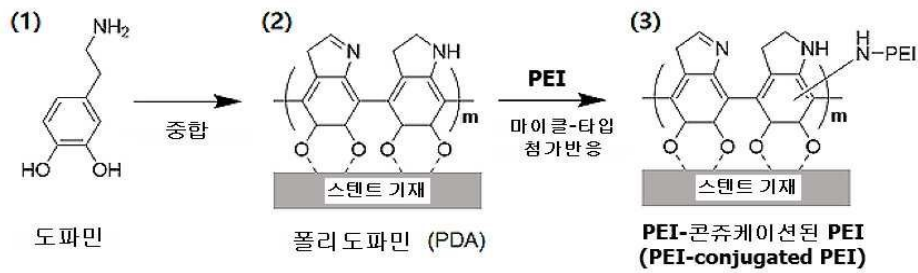
- [0098] 실시예 1. 니티놀 스텐트에 폴리도파민을 코팅한 후, 분지된 PEI를 매개로 분지된 금 나노 입자가 코팅된 스텐트
- [0099] 1.1. 카테콜 계열 화합물 코팅
- [0100] 도파민 하이드로클로라이드 (Dopamine hydrochloride) 15 mg을 pH 8.5를 갖는 수용액 15 ml에 혼합하고, 자가 팽창형 니티놀 스텐트를 혼합액 내에 삽입하고 8시간 동안 교반시켰다. 8시간 후 1차 폴리도파민이 코팅된 스텐트를 자연 건조 시킨 후, 2차 폴리도파민 코팅을 같은 방법으로 진행하였다.
- [0101] 1.2. 카테콜 계열 화합물에 분지된 PEI 결합
- [0102] 분지된 PEI(branched polyethylenimine) 500 mg을 3차 증류수 50 ml에 녹인 후, 2차 폴리도파민 코팅된 스텐트를 15 ml의 상기 용액에 넣은 후 8시간 동안 교반시켜 폴리도파민에 분지된 PEI를 결합시켰다.
- [0103] 1.3. 분지된 금 나노 입자 코팅액 제조
- [0104] 10 mg의 골드 클로라이드 트리하이드레이트(Gold(III) chloride trihydrate)를 3차 증류수 3 ml에 혼합시켜 (1) 용액을 제조하였다. 실버 니트레이트(Silver nitrate) 25 mg을 3차 증류수 15 ml에 혼합시켜 (2) 용액을 제조하였다. 53 mg의 L-아스코르브산(L-Ascorbic acid)을 3 ml의 3차 증류수에 혼합시켜 (3) 용액을 제조하였다.
- [0105] 1.4. 분지된 금 나노 입자 코팅층 형성
- [0106] 분지된 PEI가 결합된 스텐트를 3차 증류수로 세척한 후 분지된 금 나노 입자 코팅을 진행하였다. 소듐 디옥시콜레이트 디터전트(Sodium Deoxycholate Detergent) 15 mg을 3차 증류수 15 ml에 녹인 혼합액에 폴리도파민과 분지된 PEI가 코팅된 자가 팽창형 니티놀 스텐트(양이온을 가지는 표면)를 삽입 후 교반시켰다. 스텐트가 삽입된 상기 상기 혼합액에 1.3에서 제조한 (1) 용액 0.6 ml, (2) 용액 0.09 ml, (3) 0.96 ml를 순차적으로 첨가하여 분지된 금 나노 입자(음이온을 가지는 입자)를 형성하고 정전기적 상호작용을 이용하여 분지된 금 나노 입자가 코팅된 자가 팽창형 니티놀 스텐트를 수득하였다.
- [0107] 비교예 1. 니티놀 스텐트에 폴리도파민을 코팅한 후, 분지된 금 나노 입자가 코팅된 스텐트
- [0108] 카테콜 계열 화합물에 분지된 PEI를 결합시키는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 스텐트를 제조하였다.
- [0109] 실험예 1. 코팅의 균일도
- [0110] 상기 실시예 1 및 비교예 1에서 제조된 스텐트 사진을 각각 도 5에 나타내었다.
- [0111] 상기 도 5에서 볼 수 있는 바와 같이, 분지된 PEI를 포함하지 않은 스텐트인 비교예 1의 경우, 분지된 금 나노 입자가 코팅이 충분히 이루어지지 않았음을 확인하였다. 또한, 분지된 PEI 포함하는 스텐트인 실시예 1의 경우, 분지된 금 나노입자가 균일하게 코팅되었음을 확인하였다.
- [0112] 실험예 2. 발열 효율
- [0113] 상기 실시예 1 및 비교예 1에서 제조된 스텐트의 발열 효율을 측정하였다.
- [0114] 발열 효율은 1 cm 거리를 유지하면서 0.5 W(와트)의 근적외선을 조사하면서 열화상 카메라를 이용하여 발열 온도를 일정시간 동안 실시간으로 측정하였다.
- [0115] 그 결과를 도 6에 나타내었다.
- [0116] 도 6에서, 빨간색은 실시예 1의 발열 효율, 파란색은 비교예 1의 발열 효율을 나타낸다.
- [0117] 구체적으로, 실시예 1의 경우, 평균 46℃로 발열 효율을 나타낸 반면, 비교예 1의 경우, 평균 41℃로 발열 효율을 나타내었다.
- [0118] 상기 결과를 통해, 분지된 PEI를 매개로 정전기적 인력에 의해 분지된 금 나노 입자를 코팅한 스텐트의 경우, 근적외선 레이저 인가시 발열 효율이 우수함을 확인할 수 있었다.

도면

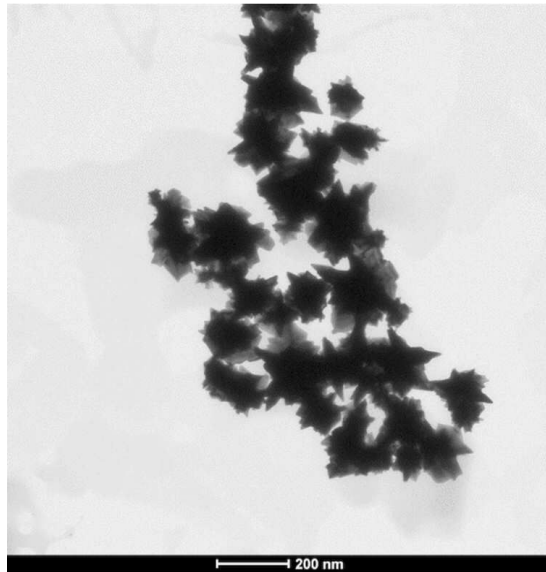
도면1



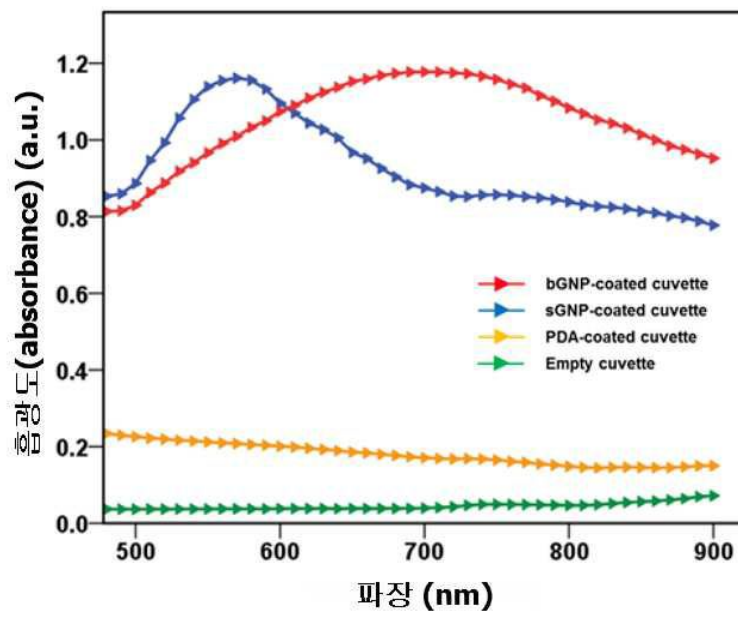
도면2



도면3



도면4



도면5



자가 팽창형 니티놀 스텐트



폴리도파민 코팅 스텐트



실시예 1



비교예 1

도면6

