



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년10월24일

(11) 등록번호 10-1668889

(24) 등록일자 2016년10월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 29/02 (2006.01) **A61F 2/00** (2006.01)
A61L 27/28 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7012912
(22) 출원일자(국제) 2009년11월04일
심사청구일자 2014년11월04일
(85) 번역문제출일자 2011년06월03일
(65) 공개번호 10-2011-0087313
(43) 공개일자 2011년08월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/063277
(87) 국제공개번호 WO 2010/053991
국제공개일자 2010년05월14일
(30) 우선권주장
61/111,833 2008년11월06일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US06805898 B1*
US20070282432 A1
US20080215141 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
바이오센서스 인터내셔널 그룹, 리미티드
버뮤다 에이치엠 11 해밀턴 처치 스트리트 2 클라
랜던 하우스
(72) 발명자
수 쉬홍
미국 92606 캘리포니아주 어바인 아벨리아 스트리트 1221
첸 푸셴
미국 92123 캘리포니아주 샌 디에고 웨스트 캐년
애비뉴 2832
두타 데바쉬스
미국 92612 캘리포니아주 어바인 워터마크스 플레
이스 3445
(74) 대리인
김진희

전체 청구항 수 : 총 11 항

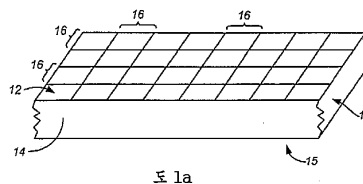
심사관 : 김상우

(54) 발명의 명칭 **표면 텍스처를 갖는 임플란트**

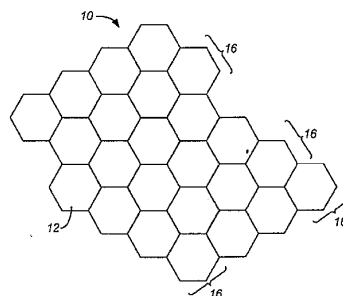
(57) 요약

본원은, 의료용 임플란트로부터의 코팅 파편의 박리를 제어하고 이러한 코팅으로부터의 치료제의 송달을 개선시키기 위한 디바이스 및 방법을 개시한다.

대표도



도 1a



도 1b

명세서

청구범위

청구항 1

유익한 효과를 발생시키기 위해 피험체의 신체 조직으로 도입하기 위한 방사상으로 팽창 가능한 디바이스로서, 이 디바이스는 신체의 치료 부위에서 조직과 접촉할 수 있는 상부 표면을 포함하고, 상기 상부 표면은, 코팅 및 이 코팅과 상호작용하여, 상기 치료 부위에서의 상기 디바이스의 방사상 팽창으로 인해 상기 코팅의 파편이 상기 상부 표면으로부터 박리하도록 디자인된 복수의 텍스처 피쳐(texture feature)를 포함하며, 상기 텍스처 피쳐는 개별 표면 영역을 획정하는 응력 상승부(stress riser)를 포함하고 파편의 크기와 형상을 제어하며, 상기 개별 표면 영역의 최대 폭은 0.1~50 μm 인 것인 디바이스.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 텍스처 피쳐가 상기 파편의 양을 제어하는 것인 디바이스.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 텍스처 피쳐가 하나 이상의 정상부를 포함하는 것인 디바이스.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 텍스처 피쳐가 하나 이상의 골부를 포함하는 것인 디바이스.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 텍스처 피쳐가 하나 이상의 정상부 및 골부를 포함하는 것인 디바이스.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 응력 상승부가 상기 코팅에서의 피로 파절의 개시 및 전파를 제어하는 것인 디바이스.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 텍스처 피쳐가 하나 이상의 평탄역을 포함하는 것인 디바이스.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 텍스처 피쳐가 하나 이상의 정상부, 골부 및 평탄역을 포함하는 것인 디바이스.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 파편은 혈전을 유발할 수 없을 정도로 작은 것인 디바이스.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 파편은 색전을 유발할 수 없을 정도로 작은 것인 디바이스.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 응력 상승부는 2,000~19,000 nm의 피크-피크 높이(Sz) 값을 갖는 것인 디바이스.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] [관련 출원에 대한 상호 참조]
- [0002] 본 출원은, 발명의 명칭이 "표면 텍스처를 갖는 임플란트"인 2008년 11월 6일에 출원된 미국 가출원 제 61/111,833호를 기초로 우선권의 이익을 주장하며, 상기 가출원의 내용은 그 전체를 본원에 참고로 포함한다.
- [0003] 하기 참고 문헌 및 여기에 인용된 추가의 참고 문헌은 그 전체를 본원에서 참고로 포함한다.
- [0004] 미국 특허 제6,805,898호
- [0005] 미국 특허 제6,800,089호
- [0006] 미국 특허 제6,913,617호
- [0007] 미국 특허 제7,335,314호
- [0008] 미국 특허 제6,764,505호
- [0009] 미국 특허 공개공보 제2008-0097591호
- [0010] 미국 특허 공개공보 제2008-0097568호
- [0011] 미국 특허 공개공보 제2005-0211680호
- [0012] 국제 특허 공개공보 WO/2008/027872
- [0013] 문헌[Stout, KJ. et al. (1994) The development of methods for the characterization of roughness on three dimensions, Publication No. EUR 15178 EN of the Commission of the European Communities, Luxembourg]
- [0014] 문헌[Barbato, G. et al. (1995) Scanning tunneling microscopy methods for roughness and micro hardness measurements, Synthesis report for research contract with the European Union under its programme for applied metrology, European Commission Catalogue number: CD-NA-16145 EN-C, Brussels Luxembourg. 109 pages]
- [0015] 문헌[Jørgensen, K. et al. (1993) The Scanning Tunneling Microscope and Surface Characterisation, Nanotechnology 4: 152-158].
- [0016] [기술분야]
- [0017] 본 발명의 디바이스 및 방법은 이식형 디바이스 또는 보철, 특히 치료용 표면 코팅을 포함하는 디바이스의 분야에 속한다.
- [0018] [컴팩트 디스크로 제출되는 "서열 목록", 표 또는 컴퓨터 프로그램 목록 첨부물에 대한 언급]
- [0019] 해당 없음

배경 기술

- [0020] 약물 용출성 스텐트는, 풍선 혈관성형술에 의해 환부 혈관이 개방된 후, 혈관의 개방 직경을 유지하고 혈관이 재협착이라는 과정에 의해 재협착되는 위험을 줄이기 위해 관상동맥 혈관성형술에서 흔히 사용되고 있다. 이러한 유형의 스텐트는 일반적으로 방사상으로 팽창 가능한 스텐트 본체(예를 들어, 외부 표면이 약물 함유 중합체 코팅으로 코팅된 금속 스텐트 본체로서, 상기 코팅으로부터 재협착 방지제가 수주 내지 수개월의 기간에 걸쳐 용출됨)로 이루어진다. 이 스텐트는 카테터 풍선 상에 수축된 상태로 표적 혈관 부위로 운반된다. 풍선이 팽창하여 혈관의 협착 부위를 개방함에 따라, 풍선 위에서 운반되는 스텐트는 혈관벽에 대고 팽창하여 혈관 내에서 전개된다. 이러한 스텐트 팽창 과정에서, 스텐트 코팅은 방사상 응력에 노출됨으로 인해 파열되어 박편화된 코팅 물질을 혈류에 박리시킬 수 있다. 충분한 크기의 박편은 혈액 응고 지점으로서 작용하여 색전증의 우려를 낼 수 있다.
- [0021] 이러한 문제를 해결하기 위한 종래의 노력은 박편화를 최소화하기 위한 노력으로 임플란트에 대한 코팅의 부착력을 증가시키는 것을 수반하였다. 부착력을 증가시키기 위한 한 가지 방법은 미국 특허 제6,805,898호 및 제 7,335,314(Wu et al.)호, 미국 특허 제6,913,617호(Reiss) 및 WO 08/027872에 기재된 바와 같이 임플란트 표면을 조면화하거나 표면에 텍스처를 부여하는 것이다. 그러나, 의료용 임플란트가 충분한 구조 변형을 겪을 경우, 경질 및 반경질 코팅에 균열이 일어나 파편, 섬유 또는 스트랜드로 박리되는 것을 피할 수 없으며, 이는 색전증, 혈류 차단/중단 및 혈전과 같은 임상 합병증의 위험을 발생시킨다. 이 문제는, 예를 들어, 일반적으로 미리 정한 이식 부위로 옮겨진 후 팽창되는, 혈관 스텐트의 코팅 필라멘트의 경우에 관찰된다. 관련된 문제가 2 개의 스텐트가 중첩 구조 또는 병치 구조로 이식될 경우에 관찰되며, 이 경우 스텐트 간의 접촉이 한쪽 또는 양쪽의 스텐트의 코팅에 손상을 발생시킨다.
- [0022] 따라서, 의료용 임플란트의 표면에 대한 코팅의 부착력을 단순히 증가시키는 것은 박편화, 이탈 및 코팅 색전 형성을 충분히 해결하지 못한다는 것이 명백하다.

발명의 내용

- [0023] 이하에 설명되고 예시되는 하기 양태 및 그 실시형태는 예시를 목적으로 한 것이며 범위를 한정하려는 것이 아니다.
- [0024] 일 양태에서, 본 발명은 유익한 효과를 발생시키기 위해 피험체의 신체에 도입하기 위한 방사상으로 팽창 가능한 디바이스를 제공하는 것이다. 이 디바이스는 코팅 및 치료 부위의 조직과 접촉하는 상부 표면을 포함한다. 상부 표면은 코팅과 상호작용하여 치료 부위에서의 디바이스의 방사상 팽창의 결과로서 상부 표면으로부터 코팅의 파편을 박리시킬 수 있도록 디자인된 하나 이상의 텍스처 피처를 포함한다. 발생된 파편은 혈전 및/또는 색전을 발생시키지 못할 정도로 작다.
- [0025] 본 발명의 디바이스의 텍스처 피처는 코팅 파편의 크기를 제어한다. 또한, 이 디바이스의 텍스처 피처는 파편의 형상을 제어한다. 추가로, 텍스처 피처는 또한 파편의 양을 제어한다.
- [0026] 일 실시형태에서, 본 발명의 텍스처 피처는 하나 이상의 정상부 및/또는 하나 이상의 굴부 및/또는 하나 이상의 평탄역을 포함한다. 또한, 상기 정상부는 코팅의 피로 파절의 개시 및 전파를 제어하는 응력 상승부를 포함한다.
- [0027] 본 발명의 이러한 대상 및 특징과 다른 대상 및 특징은 이하의 본 발명의 상세한 설명으로부터 보다 충분히 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0028] 도 1a 및 1b는 필라멘트 상의 예시적인 텍스처를 갖는 표면을 보여준다.
- 도 2a는 코팅 위로 돌출된 정상부를 갖는 예시적인 텍스처 피처를 보여준다. 도 2b는 표면 변형에 반응하여 발생한 코팅 파편의 탈착을 보여준다.
- 도 3a는 코팅이 정상부를 커버하는 예시적인 텍스처 피처를 보여준다. 도 3b는 표면 변형에 반응하여 발생하는 피로 파절을 보여준다. 도 3c는 표면 변형에 반응하여 발생한 코팅 파편의 탈착을 보여준다.
- 도 4a는 코팅이 굴부를 커버하는 예시적인 텍스처 피처를 보여준다. 도 4b는 표면 변형에 반응하여 발생한 피로

과절을 보여준다. 도 4c는 표면 변형에 반응하여 발생한 코팅 파편의 탈착을 보여준다.

도 5a~5d는 정상부와 골부를 둘 다 갖는 예시적인 텍스처 피처를 보여준다.

도 6a 및 6b는 표면 변형에 반응하여 발생한 정상부-골부 텍스처 피처로부터의 코팅 파편의 탈착을 보여준다.

도 7a 및 7b는, 표면 변형에 반응하는, 정상부-골부 텍스처 피처에 부착된 코팅 파편의 반응을 보여준다.

도 8a~8d는, 정상부 및 골부의, 정상부 사이의 융기 평탄역을 포함하는 텍스처 피처를 보여준다.

도 9a는 세포막 및 세포에 텍스처 피처가 침투된 것을 보여준다. 도 9b는 탈착된 코팅 파편이 텍스처 피처에 의해 조직에 포획된 채로 유지된 것을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] 본 발명의 디바이스 및 방법을 개시하고 설명하기 전에, 본 발명이 스텐트 등에만 한정되는 것은 아니며 변경될 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 본원에서 사용된 용어는 단지 특정 실시형태를 설명하기 위한 것이며 한정을 의도한 것이 아님을 이해해야 한다.
- [0030] 본 발명의 디바이스 및 방법은, 임플란트로부터 분리될 수 있는 코팅 물질 파편의 크기 및 형상을 제어하는 표면 피처를 갖는 스텐트 등의 혈관 임플란트 및 이러한 디바이스의 제조 방법에 관한 것이다. 이 디바이스 및 방법은, 구조 변형을 받아 파괴되어 의료용 임플란트의 표면으로부터 박리되는 경향이 매우 큰 경질 및 반경질 코팅으로부터 발생하는 코팅 파편의 크기 및 형상을 제어하는 데 특히 유용하다.
- [0031] 본 발명의 디바이스 및 방법은 첨부 도면을 참조하면 가장 잘 이해될 수 있다. 유사한 구성요소는 동일한 도면 부호를 사용하여 표시하였다.
- [0032] **정의**
- [0033] 본원에서 사용될 때, 용어 "의료용 임플란트" 또는 "임플란트"는 스텐트, 핀, 스크류, 플레이트, 메쉬 구조, 정형 장치, RFID 태그, 페이스메이커(인공심박조율기), 위 밴드/칼라, 심미 임플란트, 또는 포유동물 피험체의 신체에 이식하기에 적합한 다른 디바이스를 의미한다. 예시적인 임플란트는 팽창 가능한 혈관 스텐트이다.
- [0034] 본원에서 사용될 때, "텍스처 피처(texture feature)" 또는 "텍스처 요소(texture element)"는 형상, 용적, 면적 및/또는 치수로서 정의될 수 있는 표면 텍스처 내의 개별 표면 영역이다.
- [0035] 본원에서 사용될 때, 용어 "골부(valley)"는, 텍스처 피처의 일부분을 형성하는, 디바이스 하부 표면을 향해 연장되는 함몰부, 만입부, 골 또는 특징부를 의미한다.
- [0036] 본원에서 사용될 때, 용어 "정상부(peak)"는, 텍스처 피처의 일부분을 형성하는, 디바이스 상부 표면을 향해 연장되는 돌출부, 돌기, 융기부 또는 특징부를 의미한다.
- [0037] 본원에서 사용될 때, 의료용 임플란트의 표면에 코팅을 부착하기 위한 영역과 관련하여 사용될 때의 용어 "비교적 텍스처를 갖지 않는"은 텍스처를 갖는 영역의 골부로부터 정상부까지의 높이의 20% 미만, 바람직하게는 10% 미만을 갖는 텍스처 피처를 의미한다.
- [0038] 본원에서 사용될 때, 용어 "박편(flake)" 또는 "박편화 또는 박리(flake off)"는, 예를 들어 구조 변형 또는 취급에 반응하여 의료용 임플란트의 표면으로부터 코팅의 일부(즉, 파편)가 탈착, 탈락, 박리 또는 분리되는 것을 의미한다. 특정 의료용 임플란트 및 해당 코팅에 따라, 그러한 박편화는 목적하는 치료 효과를 제공하기 위해 의존하는 것일 수도 있고, 또는 특정 코팅 물질과 특정 의료용 임플란트의 사용의 계획하지 않은 또는 피할 수 없는 결과일 수도 있다.
- [0039] 본원에서 사용될 때, 용어 "파괴", "균열", "파열" 및 "과절"은, 구조 변형 또는 취급을 받는 의료용 임플란트의 경질 또는 반경질 코팅에서 피로 과절이 개시 및/또는 전파되는 과정을 의미하는 것으로 의도된다. 파괴 및 균열은 응력 상승부의 사용에 의해 코팅 내의 소정의 위치에서 촉진될 수 있다.
- [0040] 본원에서 사용될 때, "응력 상승부(stress riser)"는 코팅 내의 특정 위치에 구조 변형의 응력을 집중시킴으로써 그 위치에서 파괴 또는 균열을 발생시켜 그로부터 전파시키는, 코팅된 의료용 임플란트의 표면과 관련된 피처이다.
- [0041] 본원에서 사용될 때, 용어 "구조 변형"은, 임플란트 표면으로부터 경질 또는 반경질 코팅의 적어도 일부분을 분

리시킬 수 있는, 의료용 임플란트의 표면에 가해지는 뒤틀림(왜곡), 휨, 연신, 구부림 또는 다른 물리적 변화를 의미한다.

[0042] 본원에서 사용될 때, 용어 "경질 또는 반경질"은 이것이 코팅과 관련하여 사용될 때, 코팅된 스텐트가 전개되는 과정에서 방사축 또는 종축을 따라 방사상으로 팽창되거나 변형되는 경우 등에서, 비교적 탄성이 없어서 구조 변형 중에 파절되고 박편화될 수 있는 코팅을 광범위하게 포함되는 것으로 의도된다.

[0043] **표면 텍스처를 갖는 임플란트**

[0044] 본 발명의 제1 양태는 유익한 효과를 발생시키기 위해 피험체의 신체에 도입하기 위한 표면 텍스처를 갖는 임플란트이다. 일 실시형태에서, 상기 임플란트는, 방사상으로 팽창 가능한 스텐트의 잘 알려진 구조에 따라, 금속 또는 중합체 와이어 또는 필라멘트와 같이 팽창 가능한 상호 연결된 요소로 이루어진 본체를 갖는 스텐트이다. 이러한 스텐트는, 예를 들어, 원통형 금속 또는 중합체 튜브를 레이저로 절단하여 형성한다. 이하에서 설명하는 도면에서, 도시된 구조는 스텐트를 구성하는 개개의 필라멘트 또는 요소의 일부분을 나타내기 위한 것이다. 이러한 필라멘트 구조는, 스텐트가 전개될 때 혈관벽과 접촉하는 상부 표면과, 전개된 상태에서 스텐트의 내부 표면의 일부를 형성하는 하부 표면을 갖는다. 이 구조는 또한 임플란트의 다른 표면 요소도 예시할 수 있음이 이해될 것이다.

[0045] 이러한 배경을 염두에 둘 때, 도 1a는, 다른 상호 연결된 필라멘트와 함께 스텐트의 본체를 구성하는 스텐트 필라멘트(10)의 일부를 도시한다. 필라멘트는 스텐트의 외부 표면의 일부를 형성하는 제1 상부 표면(12), 스텐트의 내부 표면의 일부를 형성하는 제2 하부 표면(15)(점선 화살표) 및 하나 이상의 측부 표면(14)을 갖는다. 언급한 바와 같이, 임플란트가 혈관 스텐트일 경우, 제2 표면은 혈관 루멘 내에 존재하는 혈액과 접촉할 수 있다.

[0046] 필라멘트(10)의 제1 표면(12)은 필라멘트에 도포되는 코팅(후속 도면에 도시됨)과 상호작용하도록 디자인된 하나 이상의 개별 텍스처 피쳐(16)를 포함하는 텍스처를 갖는다. 이들 텍스처 피쳐는 필라멘트 표면의 전부 또는 일부를 커버할 수 있으며, 그리드(도 1a), 벌집 패턴(도 1b), 또는 바람직하게는 텍스처 피쳐(16)가 필라멘트(10)의 상부 표면(12) 상에 고밀도로 함께 그룹핑될 수 있도록 하는 다른 구조의 형태로 배치될 수 있다. 텍스처 피쳐에 대한 예시적인 규칙적 형상으로는 직사각형, 육각형, 기하학적 형상, 피시스케일, 아르키메데스, 다리아몬드, 크로스해칭, 수학적으로 성형된 형상 등을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는다. 수학으로 정의하거나 나타낼 수 없는 형상을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는 텍스처 피쳐에 대한 불규칙적 형상도 본 발명에 사용된다. 이하에 추가적인 텍스처 피쳐에 관해 추가로 설명한다. 편의상, 유사한 피쳐는 동일한 도면 부호를 사용하여 표시하였다.

[0047] **박편화를 제어하기 위한 정상부 또는 골부를 갖는 텍스처 피쳐**

[0048] 도 2a, 3a 및 4a는 정상부 및/또는 골부를 포함하는 텍스처 피쳐의 몇 가지 실시형태의 횡단면도를 도시한다. 이들 도면 모두에서, 필라멘트(20)의 상부 표면(22)은 일반적으로 그림 위의 면적으로서 나타내어지는 신체 조직(24)과 접촉한다. 도 2a 및 3a에서는, 폭(W)을 갖는 개별 텍스처 피쳐(26, 27)가 필라멘트의 상부 표면으로부터 돌출되는 정상부(28, 29)에 의해 획정된다. 도 4a에서, 폭(W)을 갖는 텍스처 피쳐(30)는 필라멘트 표면 내의 골부(32)에 의해 획정된다. 텍스처 피쳐가 불규칙 형상을 갖는 경우, 폭(W)은 정상부 또는 골부 사이의 가장 넓은 치수로서 정의된다. 양쪽 경우 모두에서, 텍스처 피쳐는 경우에 따라 정상부 또는 골부 사이의 평탄역(34)을 추가로 포함할 수 있다. 평탄역은 실질적으로 텍스처가 없을 수도 있고 또는 코팅(36)의 부착력을 증가시키기 위해 추가적인 텍스처를 가질 수도 있으며, 이것은 도면에서 추가로 예시된다.

[0049] 도 2a, 3a 및 4a에서 예시된 바와 같이, 정상부의 높이 또는 골부의 깊이는 텍스처 피쳐의 높이(H)를 추가로 한정한다. 텍스처 피쳐는 필라멘트 표면(즉, 평탄역)과 주변부의 정상부 또는 골부에 의해 획정될 수 있고, 이식된 후 이것이 접촉하는 신체 조직에 개방되지만 하면 되기 때문에, 텍스처 피쳐는 또한 그 일부 또는 전부에 코팅 물질이 충전될 수 있는 용적(V)을 한정한다.

[0050] 텍스처 피쳐(26, 27)가 정상부(28)에 의해 획정되는 경우, 하나 이상의 정상부의 적어도 일부가 코팅 위로 돌출되거나(도 2a) 코팅에 의해 커버될 수 있다(도 3a). 텍스처 피쳐(30)가 골부(32)에 의해 획정되는 경우, 코팅은 먼저 골부를 커버할 수 있다(도 4a).

[0051] 정상부 및 골부에 의해 획정되는 텍스처 피쳐는 코팅 부착력 및 박편화 제어 측면에서 몇 가지 이점을 제공한다. 첫째, 텍스처 피쳐는 임플란트 표면에 대한 코팅의 부착력을 증가시킴으로써 표면 변형에 따른 코팅의 박편화를 감소시킬 수 있다. 둘째, 텍스처 피쳐는, 임플란트 표면에 가해지는 구조 변형의 양이 임플란트 표면에 대한 코팅의 적어도 일부의 부착력을 극복하기에 충분해진다면/충분해질 경우, 텍스처 피쳐가 임플란트 표

면으로부터 박편화되는 코팅 파편의 크기, 형상 및 양을 제어하도록 임플란트의 표면 상에 응력 상승부를 도입할 수 있다. 이러한 표면 뒤틀림은 일반적으로 이식 부위에서의 혈관 스텐트의 방사상 확장으로 인해 발생한다.

[0052] 텍스처 피처가 코팅 파편의 크기, 형상 및 양을 제어하는 방식은 후속 도면에 예시되는데, 여기에서는 유사한 구조가 상기에 사용된 것과 동일한 도면 부호로 표시된다. 텍스처 피처(26)가 도 2a에 도시된 바와 같이 코팅(36) 위로 돌출되는 정상부(28)에 의해 획정되는 경우, 박리된 코팅 파편(38)의 크기, 형상 및 양은 도 2b에 도시된 바와 같이 텍스처 피처의 치수에 의해 미리 결정된다. 텍스처 피처(27)가 도 3a에 도시된 바와 같이 코팅(36)에 의해 커버되는 정상부(29)에 의해 획정되는 경우, 정상부는, 코팅 파편(40)의 박리를 정상부로부터 발생하는 피로 파절(44)을 따라 유도하는(도 3c), 코팅 내에서의 피로 파절(44)의 개시 및 전파를 제어하는 응력 상승부로서의 기능을 한다(도 3b).

[0053] 도 4a에 도시된 바와 같이 텍스처 피처(30)가 골부(32)에 의해 획정되는 경우, 골부는, 코팅 파편(42)의 박리를 피로 파절을 따라 유도하는(도 4c), 코팅 내에서의 피로 파절(46)의 개시 및 전파를 제어하는 응력 상승부로서의 기능을 한다(도 4b). 코팅은, 골부 내에 코팅의 일부분(48)만 남기도록 탈착되거나 골부 내의 코팅 부분을 포함하도록 완전히 탈착될 수 있다.

[0054] *박편화를 제어하기 위한 정상부 및 골부를 갖는 텍스처 피처*

[0055] 코팅 박편화를 제어하는 데 사용하기 위한 텍스처 피처의 특정 유형은 정상부 및 골부를 둘 다 포함한다. 도 5a에 예시된 바와 같이, 이러한 텍스처 피처(52)는 필라멘트(50)의 제1 표면(58)에서 골부(56)에 인접하는 정상부(54)에 의해 획정된다. 이들 정상부 및 골부는 코팅 박편화를 제어하기 위한 응력 상승부(점선 화살표)로서 작용한다. 전술한 바와 같이, 텍스처 피처는 비교적 텍스처를 갖지 않는 평탄역(60)을 포함하거나 코팅의 부착력을 증가시키기 위한 추가적인 피처를 포함할 수 있다. 각각의 텍스처 피처는, 정상부 사이에서 측정되는 폭(W)과 정상부의 상부와 골부의 하부 사이에서 측정되는 높이(H)에 의해 정의될 수 있다. 전술한 바와 같이, 필라멘트의 제1 표면은 제1 표면의 일부분 상의 하나 또는 복수의 인접한 텍스처 피처를 가질 수 있거나, 대안으로, 제1 표면은 그러한 피처에 의해 실질적으로 또는 완전히 커버될 수 있다.

[0056] 도 5c 및 5d는 경질 또는 반경질 코팅(72, 74) 도포 후의 필라멘트(70)의 제1 표면(68) 상의 텍스처 피처(64, 66)를 예시한다. 이 코팅은 정상부(78)와 골부(80) 사이의 평탄역(76)에 접촉하여 골부를 충전하거나 부분적으로 충전하고 정상부의 내부 표면의 적어도 일부와 접촉한다. 코팅의 두께는, 도 5c에 도시된 바와 같이 정상부가 코팅에 의해 커버되도록, 또는 도 5d에 도시된 바와 같이 하나 이상의 정상부의 적어도 일부만이 코팅 위로 돌출되도록 하는 두께일 수 있다. 분리된 텍스처 피처(52, 64, 66)가 도 5a 및 5c에 도시되어 있지만, 필라멘트의 표면은 선행 도면에 도시된 바와 같이 복수의 텍스처 피처를 가질 수 있다.

[0057] 유사한 피처를 나타내기 위해 도 5a에 사용된 것과 동일한 도면 부호를 사용하여, 도 5b는 정상부-골부 유형의 텍스처 피처(52)에 의해 도입된 다수의 응력 상승부로 인한 코팅(84) 내에서의 피로 파절(82)의 개시 및 전파를 예시한다.

[0058] 도 6a 및 6b는, 도 5a에 일반적으로 예시된 바와 같이, 소정의 크기 및 형상을 갖는 코팅(86, 88)의 파편이 정상부-골부 유형의 텍스처 피처(90)로부터 탈착될 수 있는 실시형태를 예시한다. 코팅 파편이 본원에 구체적으로 예시되지 않은 텍스처 피처로부터 탈착될 수 있는 추가적인 실시형태도 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 박리는, 필라멘트(94)의 제1 표면(92)의 구조 변형이 표면(92)에 대한 부착력을 극복할 정도로 충분한 응력을 코팅 상에 발생시키는 경우에 발생한다. 코팅은, 텍스처 피처의 하나 이상의 골부(96)의 전부 또는 일부에 비교적 소량의 코팅(89)만 남도록 탈착되거나(도 6a에 도시된 예), 완전히 탈착될 수 있다(도 6b에 도시됨). 골부 내에 남아있는 코팅(존재한다면)의 양은 박리되는 코팅의 양에 비해 비교적 적다.

[0059] 도 7a 및 7b는, 필라멘트(100)의 제1 표면(104)의 변형에 의해 발생된 특정 형태의 응력에 따른, 코팅(112)과 정상부-골부 텍스처 피처(102) 사이의 상호작용의 실시형태를 추가로 예시한다. 도 7a에는, 화살표로 표시된 바와 같이 필라멘트의 말단이 아랫쪽 방향으로 당겨져 텍스처 피처의 정상부(106)를 코팅(112)으로부터 떨어지도록 당기고 있다. 응력이 증가함에 따라, 코팅은 텍스처 피처의 평탄역(110)에만 부착된 채로 남다가 결국 도 6a 및 6b에 도시된 바와 같이 탈착된다. 이러한 유형의 표면 변형과 이 변형에 의해 유발된 응력은, 예를 들어, 혈관으로 삽입된 후 혈관 위치에서 후속 방사상 팽창이 일어난 후의 스텐트 표면에서 관찰할 수 있다.

[0060] 도 7b에는, 화살표에 의해 표시되는 바와 같이 텍스처 피처의 정상부가 코팅(112)쪽으로(즉, 안쪽으로) 향하도록 필라멘트(100)의 말단이 윗쪽 방향으로 당겨져 있다. 필라멘트의 제1 표면(104)에서의 변형량이 증가함에 따라, 코팅(112)은 처음에는 압박을 받아 안쪽으로 당겨진 정상부(106)에 의해 유지된다. 그러나, 변형이 증가함

에 따라, 텍스처 피처에 의해 확정되는 공간(즉, 용적)은 필라멘트 표면에 처음에 도포된 코팅의 양을 포함하기에 불충분해지고, 도 6a 및 6b에 도시된 바와 같이 결국 코팅 파편이 탈착된다. 이러한 유형의 표면 변형과 이 변형에 의해 유발된 응력은, 예를 들어, 혈관에 삽입된 후 혈관 부위에서 방사상으로 팽창한 스텐트의 받침대 또는 연성 힌지에서 관찰할 수 있다.

[0061] *용기 평탄역을 갖는 텍스처 피처*

[0062] 본 발명의 텍스처 피처의 추가적인 변형은 박리 및 탈착을 추가로 감소시키기 위해 코팅의 포획부를 유지하기에 적합한 횡단면 형상을 제공한다. 예시적인 텍스처 피처가 도 8a~8d에 예시되어 있다. 선행 도면에서 예시된 바와 같이, 텍스처 피처(116, 118, 120)는 혈관 스텐트 필라멘트(122)의 표면 상에 배치된 것으로 도시된다. 앞서와 같이, 텍스처 피처는 하부 평탄역에 인접한 정상부 또는 정상부 및 골부를 포함한다. 그러나, 도 8a~8d에 예시된 실시형태는 하부 평탄역에 인접하고 추가적인 용기 평탄역을 통해 추가로 연결된 정상부 또는 정상부 및 골부를 포함한다.

[0063] 예를 들어, 도 8a는, 하부 평탄역(128)에 인접한 높이 H의 정상부(124, 126)를 갖는 텍스처 피처를 도시하며, 상기 정상부는 용기 평탄역(13)을 통해 추가로 연결된다. 형성된 텍스처 피처는 용기/상부 평탄역(130)의 높이에서의 횡단면(즉, W_2)보다 하부 평탄역(128)의 높이에서 더 넓은 횡단면(즉, W_1)을 가지며, 이로써 코팅(132)의 일부분(하나 이상의 텍스처 피처의 적어도 일부분을 충전하는 것으로 도시됨)이 제자리에 유지되어 텍스처 피처로부터 쉽게 탈착되지 않는다.

[0064] 도 8b에 도시된 실시형태는, 텍스처 피처의 횡단면이 상이한 형상을 갖는 것을 제외하고는 도 8a에 도시된 것과 유사하다. 예를 들어, 도 8a의 경우, 텍스처 피처의 한쪽 면(134)이 실질적으로 수직이며, 다른쪽 면(136)은 코팅(142) 부분을 향해 안쪽으로 기울어져 있다. 이와는 대조적으로, 도 8b에 도시된 바와 같이, 텍스처 피처(118)의 양쪽 면(138, 140)이 코팅 부분을 향해 안쪽으로 기울어져 있다. 도 8a 및 8b와 공통된 피처는 동일한 도면 부호를 사용하여 표시하였음을 일러둔다.

[0065] 도 8c는 도 8a 및 8b에 도시된 것과 유사한 용기 평탄역(142)을 가지나 도 5a~7b를 참조하여 기재된 바와 같이 하부 평탄역(148)에 인접한 골부(144, 146)을 추가로 포함하는 텍스처 피처를 도시한다. 텍스처 피처의 하나 이상의 측면과 경우에 따라 양쪽 측면(150, 152)은 도 8a 및 도 8b에 각각 도시된 바와 같이 코팅(154) 부분을 향해 안쪽으로 기울어질 수 있다. 또한, 도 8a에 도시된 바와 같이 한쪽 측면이 수직일 수도 있다.

[0066] 텍스처 피처가 용기 평탄역을 포함하는 경우, 코팅의 적어도 일부분은 도 8a~c에 도시된 바와 같이 용기 평탄역의 높이보다 아래에 또는 도 8d에 도시된 바와 같이 용기 평탄역의 높이보다 위에 있을 수 있다. 도 8d에서 용기 평탄역(142) 위의 코팅층(155)이 별도로 표시된 것을 제외하고는, 도 8c 및 8d에서 동일한 도면 부호가 사용되었음을 일러둔다. 인접성은 코팅의 높이가 용기 평탄역의 높이보다 낮은 경우에 최대로 감소되지만, 혈관벽 등의 신체 조직 사이의 접촉은 코팅의 높이가 용기 평탄역의 높이보다 위일 때 최대화된다. 용기 평탄역보다 높이 있는 코팅 부분은 텍스처 피처에 의해 도입된 다양한 응력 상승부로부터 코팅을 통해 전파될 수 있는 피로 파절로 인해 여전히 제어된 인접 상태(flanking)로 유지된다는 것을 일러둔다(예를 들어, 도 5b 참조).

[0067] **텍스처 피처의 디자인**

[0068] 텍스처 피처는, 임플란트 표면이 구조 변형을 겪지 않을 경우 코팅을 유지하고, 임플란트 표면이 코팅과 임플란트의 텍스처 표면 간의 부착력을 증가하는 충분한 구조 변형을 겪을 경우 제어된 크기와 형상을 갖는 코팅 파편을 박리하도록 디자인된다. 특히, 임플란트 표면에서의 구조 변형은 텍스처 피처의 정상부 및/또는 골부에 의해 발생된 응력 상승부 위치에서 파절선이 전파되도록 하여 코팅이 이 파절선을 따르는 파편으로 파괴되도록 유도한다. 이로써 박리된 코팅 파편의 크기 및 형상은 소정의 치수, 특히 텍스처 피처의 폭(W)에 의해 제어된다.

[0069] 이하의 설명은 특정 용도를 위한 표면 텍스처 피처를 선택함에 있어서 고려되어야 하는 디자인 파라미터에 관한 것이다.

[0070] *텍스처 피처에 대한 디자인 파라미터*

[0071] 텍스처 피처에 대한 디자인 파라미터는 일반적으로 진폭 파라미터, 공간 파라미터 또는 하이브리드 파라미터로서 분류될 수 있는데, 다만, 이러한 분류는 한정이 아니라 설명을 의도한 것이다. 진폭 파라미터는 주로 텍스처 피처의 깊이 또는 높이(H)를 포함할 수 있다. 공간 파라미터는 주로 필라멘트 표면 상의 텍스처 피처의 배치(예를 들어, 밀도 및 근접성)를 포함할 수 있다. 하이브리드 파라미터는 진폭 파라미터와 공간 파라미터를 둘 다 포함한다. 몇몇 파라미터는 임플란트 표면에 대한 코팅의 부착력을 최대화하는 데 있어서 더 중요할 수 있는 반

면, 몇몇 다른 파라미터는 박리되는 파편의 수 및/또는 크기를 제어하는 데 있어서 더 중요할 수 있다.

[0072]

텍스처 피처를 디자인하는 데 이용되는 바람직한 디자인 파라미터를 하기 표 1에 기재하였다. 이 표는 각각의 파라미터에 관한 간단한 설명, 그 일반적 기호/약어, 2차원 또는 3차원 공간에서의 참조기준 또는 적용 가능한 표준 및 디폴트 단위를 기재한다. 표시된 표면 조도 파라미터는 임의의 적절한 장치를 이용하여 측정할 수 있으며, 계산은 임의의 적절한 소프트웨어를 이용하여 할 수 있다. 예시적인 장치는 Image Metrology A/S(Hørsholm, Denmark)에 의해 시판되는 스캐닝 프로브 이미지 프로세서(Scanning Probe Image Processor; SPIP™)와 함께 사용하도록 적합화된 현미경이다. SPIP™를 사용하면 전자, 간섭 및 광학 현미경으로부터의 이미지를 사용한 상세한 표면 분석이 가능하다. SPIP™ 파라미터는 조도 및 마이크로 경도 측정을 위한 유럽 8CR 프로젝트 스캐닝 터널링 현미경법(European 8CR Project Scanning tunneling microscopy methods for roughness and micro hardness measurements)(Barbato et al. (1995)) 및 다른 표준의 권장사항을 도입하고 있다.

표 1

텍스처 피처를 선택하기 위한 파라미터

기호	설명	2-D 참조 기준	디폴트 단위	3-D 참조 기준
전폭 파라미터				
<i>Sa</i>	평균 조도	DIN 4768 ASME B46.1	nm	ISO/DIS 25178-2; ASME B46.1
<i>Sq</i>	평균 제곱근(RMS)	ISO 4287/1 ASME B46.1	nm	ISO/DIS 25178-2; ASME B46.1
<i>Ssk</i>	표면 왜도	ISO 4287/1 ASME B46.1		ISO/DIS 25178-2; ASME B46.1
<i>Sku</i>	표면 첨도	ANSI B.46.1 ASME B46.1		ISO/DIS 25178-2; ASME B46.1
<i>Sz</i>	피크-피크	ISO 4287/1	nm	ISO/DIS 25178-2
<i>St</i>	피크-피크	ASME B46.1	nm	ASME B46.1
<i>Sy</i>	피크-피크 (예전 SPIP 용어)		nm	Stout et al. (1994)
<i>Sv</i>	최대 피트 높이	ASME B46.1		ISO/DIS 25178-2; ASME B46.1
<i>Sp</i>	최대 피크 높이	ASME B46.1		ISO/DIS 25178-2; ASME B46.1
<i>S평균</i>	평균값			
하이브리드 파라미터				
<i>Ssc</i>	평균 정점 곡률		1/nm	Stout et al. (1994)
<i>Sdr</i>	표면적 비			ISO/DIS 25178-2
<i>S2A</i>	투영 면적		nm ²	
<i>S3A</i>	표면적		nm ²	
공간 파라미터				
<i>Sds</i>	정점 밀도		1/μm ²	ASME B46.1; Stout et al. (1994)
<i>Std</i>	텍스처 방향		°	Stout et al. (1994)
<i>Stdi</i>	텍스처 방향 지수			Barbato et al. (1995)
<i>Strw</i>	주방사상 파장 길이		nm	Barbato et al. (1995)
<i>Str20</i>	30%에서의 텍스처 중첩비			
<i>Str37</i>	37%에서의 텍스처 중첩비			

[0073]

표에 기재되고 이하에서 더 상세히 설명하는 대부분의 파라미터는 치수 M×N을 갖는 임의의 직사각형 표면 피처에 대해 유효하다. 그러나, 몇몇 파라미터, 특히 푸리에 변환과 관련된 파라미터는 텍스처가 정사각형(즉, M = N)인 것으로 가정한다.

[0075]

파라미터 중 일부는 극소 및 극대의 정의에 따라 달라진다. 본원에서 사용될 때, 극소는 8개의 이웃한 픽셀 모두가 더 높고 있는 픽셀로서 정의되고, 극대는 8개의 이웃한 픽셀 모두가 더 낮고 있는 픽셀로서 정의된다. 이미지의 경계 바깥에 픽셀이 없다면, 경계 상에는 극소 또는 극대가 없다. 일부 경우, 극소 및/또는 극대에 기초한 파라미터가 다른 파라미터보다 노이즈에 더 민감할 수 있다.

[0076]

조도 파라미터에 관한 계산을 행하기 전에, 예를 들어 2차 또는 3차 다항식 플레인 피트를 이용한 기울기 보정이 권장된다. 조도 데이터를 기록할 때 스캔 범위 및 샘플 밀도도 고려되어야 한다.

[0077] 예시적인 표면 텍스처 파라미터는 이하에서 상세히 설명되는 몇 개의 카테고리로 분류될 수 있다. 당업자라면 이들 파라미터의 변경 및 조합이 본원에 구체적으로 기재되지 않아도 본 발명의 범위 내에 포함된다는 것을 알 것이다.

[0078] **진폭 파라미터**

[0079] 진폭은 높이(H) 분포 히스토그램의 평균 특성, 극단 및 형상에 관한 정보를 제공하는 6개의 파라미터에 의해 설명된다. 이 파라미터는 3차원으로 연장되는 2차원 표준에 기초한다.

[0080] 평균 조도(즉, S_a)는 아래와 같이 정의된다:

$$S_a = \frac{1}{MN} \sum_{k=0}^{M-1} \sum_{l=0}^{N-1} |z(x_k, y_l)| \quad \text{식 1}$$

[0082] 평균 제곱근(RMS) 파라미터(즉, S_q)는 아래와 같이 정의된다:

$$S_q = \sqrt{\frac{1}{MN} \sum_{k=0}^{M-1} \sum_{l=0}^{N-1} [z(x_k, y_l)]^2} \quad \text{식 2}$$

[0084] 표면 왜도(즉, S_{sk})는 높이 분포 히스토그램의 비대칭성을 설명하며, 아래와 같이 정의된다:

$$S_{sk} = \frac{1}{MNS_q^3} \sum_{k=0}^{M-1} \sum_{l=0}^{N-1} [z(x_k, y_l)]^3 \quad \text{식 3}$$

[0086] 대칭 높이 분포는 $S_{sk} = 0$ 으로 표시되며 가우스형일 수 있다. 주로 골부를 특징으로 하는 표면 텍스처는 $S_{sk} < 0$ 으로 표시된다. 주로 정상부를 특징으로 하는 표면 텍스처는 $S_{sk} > 0$ 로 표시된다. 값은 일반적으로 < 1 이나, 더 극단의 표면 텍스처도 1.0보다 큰 > 1 의 값을 가질 수 있다.

[0087] 표면 첨도(즉, S_{ku})는 표면 토포그래피의 "뾰족함 정도(peakedness)"를 설명하며, 아래와 같이 정의된다:

$$S_{ku} = \frac{1}{MNS_q^4} \sum_{k=0}^{M-1} \sum_{l=0}^{N-1} [z(x_k, y_l)]^4 \quad \text{식 4}$$

[0089] S_{ku} 값은 가우스형 높이 분포의 경우 3.0에 근접할 수 있는 한편, 더 작은 값은 더 넓은 범위의 높이 분포를 나타낸다.

[0090] 정상부-정상부 높이는 표시된 ISO 및 ASME 표준 및 Stout 등의 문헌(1994)에 따라 3개의 파라미터(즉, S_z , S_t , S_y)에 의해 정의된다(표 1). 이들 파라미터는 이미지 내의 최고 픽셀과 최저 픽셀 사이의 높이 차이에 관한 것이다.

$$S_z = S_t = S_y = Z_{\max} - Z_{\min} \quad \text{식 5}$$

[0092] 최고 피트 높이(즉, S_v)는 최대 피트 높이 값으로서 정의된다.

[0093] 최고 정상부 높이(즉, S_p)는 최대 정상부 높이 값으로서 정의된다.

[0094] **하이브리드 파라미터**

[0095] 이들 하이브리드 파라미터는 국소 z -기울기에 기초한 기울기 구배를 반영한다.

[0096] 평균 정점 곡률(즉, S_{sc})은 표면 상의 극대의 주곡률의 평균이며 모든 극대에 대해 다음과 같이 정의되고, 여기서 δx 및 δy 는 픽셀 분리 거리이다:

$$S_{sc} = \frac{-1}{2n} \sum_{i=1}^n \left(\left(\frac{\delta^2 z(x, y)}{\delta x^2} \right) + \left(\frac{\delta^2 z(x, y)}{\delta y^2} \right) \right) \quad \text{식 6}$$

[0098] 평균 면적 제곱근 기울기(즉, S_{dq6})는 S_{dq} 와 유사하나, 아래와 같이 정의되는(식 7) 각각의 픽셀에 대한 기울기 계산에서 더 많은 이웃한 픽셀을 포함한다:

$$S_{dg6} = \frac{1}{(N-6)(M-6)} \sum_{k=3}^{N-3} \sum_{l=3}^{M-3} \Delta^2 |x_k, y_l|$$

$$\Delta^2 |x_k, y_l| = \left\{ \left\{ \frac{1}{60\Delta x} [-z(x_{k-3}, y_l) + 9z(x_{k-2}, y_l) - 45z(x_{k-1}, y_l) + 45z(x_{k+1}, y_l) - 9z(x_{k+2}, y_l) + z(x_{k+3}, y_l)] \right\}^2 \right. \\ \left. \left\{ \frac{1}{60\Delta y} [-z(x_k, y_{l-3}) + 9z(x_k, y_{l-2}) - 45z(x_k, y_{l-1}) + 45z(x_k, y_{l+1}) - 9z(x_k, y_{l+2}) + z(x_k, y_{l+3})] \right\}^2 \right\}^{1/2}$$

[0099]

[0100]

표면 면적비(즉, S_{dr})는 투영(평면) x-y 면의 면적에 대한 계면 표면적의 증분을 표현한다.

$$S_{dr} = \frac{\left(\sum_{k=0}^{m-2} \sum_{l=0}^{n-2} A_{k,l} \right) - (M-1)(N-1)\delta x \delta y}{(M-1)(N-1)\delta x \delta y} 100\% \quad \text{식 8}$$

[0101]

[0102]

여기서, A_{kl} 은 이하와 같이 정의된다(식 9):

[0103]

$$A_{kl} = \frac{1}{4} \left(\sqrt{\delta^2 + (d(x_k, y_l) - d(x_{k+1}, y_{l+1}))^2} + \sqrt{\delta^2 + (d(x_{k+1}, y_l) - d(x_k, y_{l+1}))^2} \right) \times \left(\sqrt{\delta^2 + (d(x_k, y_l) - d(x_{k+1}, y_{l+1}))^2} + \sqrt{\delta^2 + (d(x_k, y_{l+1}) - d(x_{k+1}, y_l))^2} \right)$$

[0104]

평면 표면의 경우, x-y 면의 표면적과 면적은 동일하고 S_{dr} 은 0%이다.

[0105]

투영 면적(즉, S_{2A})은 식 7의 분모에서 제시된 바와 같이 평면 x-y 면의 면적에 관한 것이다.

[0106]

표면적(즉, S_{3A})은 식 7의 분자에서 제시된 바와 같이 z 높이를 고려한 표면적을 나타낸다.

[0107]

공간 파라미터

[0108]

표면 텍스처의 공간 특성은 5개의 파라미터, 즉 정점의 밀도, 텍스처 방향, 주파장 및 2개의 인덱스 파라미터에 의해 설명된다. 제1 인덱스 파라미터는 이미지로부터의 직접 계산되는 반면, 제2 인덱스 파라미터는 푸리에 스펙트럼에 기초한다. 이들 파라미터에 있어서 이미지는 정방형이어야 한다.

[0109]

정점의 밀도, 즉 S_{ds} 는 면적당 극대의 수이다:

$$S_{ds} = \frac{\text{극대의 수}}{(M-1)(N-1)\delta x \delta y} \quad \text{식 10}$$

[0110]

[0111]

텍스처 방향(즉, Std)은 특정 임플란트, 예를 들어 혈관 스텐트의 필라멘트의 주요 구조 피처에 대한 이미지 내의 주요 텍스처 피처의 각으로서 정의된다. 이러한 방식으로, 필라멘트는 X 스캔 방향에 대해 수직으로 배치되며, 따라서 $Std = 0$ 이다. 필라멘트가 시계 방향으로 회전하면, 각은 양의 각이고, 필라멘트가 반시계 방향으로 회전하면, 각은 음의 각이다. 이 파라미터는 표면 텍스처가 주방향 피처를 가질 경우에만 의미가 있음을 유념해야 한다.

[0112]

Std 는 푸리에 스펙트럼으로부터 계산될 수 있다. 필라멘트 배향에 관련된 상이한 각에 대한 상대 진폭은, 문헌 [Stout et al. (1994)]에 기재된 바와 같이, M 등각으로 분리된 방사상 선을 따르는 진폭의 가중에 의해 계산된다. 푸리에 스펙트럼은, DC 성분이 $(M/2, M/2)$ 에 있도록 변환된다. i번째 선의 각(α)은 π/M 과 동일하고, 여기서 i는 0, 1, ..., M-1이다.

[0113]

각 스펙트럼은 하기 식에 의해 계산된다:

$$A(\alpha) = \sum_{j=1}^{M/2-1} |F(u(M/2 + i \cos(\alpha)), v(M/2 + i \sin(\alpha)))| \quad \text{식 11}$$

[0114]

[0115]

$p = M/2 + i \cos(\alpha)$ 및 $q = M/2 + i \sin(\alpha)$ 의 정수가 아닌 값에 대해서는, $F(u(p), v(q))$ 의 값이 2×2 의 이웃하는 픽셀에서의 $F(u(p), v(q))$ 의 값 사이의 선형 추정에 의해 확인된다. 최고 진폭 합(즉, A_{max})을 갖는 각을 갖는 선은 푸리에 변환 이미지에서 주방향이고 이미지 상에서 텍스처 방향에 수직이다.

[0116]

텍스처 방향 인덱스(즉, $Stdi$)는 주방향의 우세성의 척도이며, 평균 진폭 합을 주방향의 진폭 합으로 나눈 것으로 정의된다:

$$S_{std} = \frac{\sum_{i=0}^{M-1} A(i\pi/M)}{MA_{\max}}$$

식 12

[0117]

[0118]

S_{std} 값은 0과 1 사이이며, 여기서 주방향을 갖는 표면은 작은 S_{std} 값을 가지며, 주방향이 결여된 표면은 큰 S_{std} 값을 갖는다.

[0119]

방사상 과장(즉, S_{rw})은 $M/(2-1)$ 등거리로 분리된 반원 둘레의 진폭 값의 가중에 의해 계산되는 방사상 스펙트럼에서 확인되는 주파장이다. (픽셀에서 측정되는) 반원의 반경(r)은 $r = 1, 2, \dots, M/(2-Y)$ 의 범위이다. 방사상 스펙트럼은 아래의 식에 의해 계산된다:

$$\beta(r) = \sum_{i=1}^{M-1} |F(u(M/2 + r \cos(i\pi/M)), v(M/2 + r \sin(i\pi/M)))| \quad \text{식 13}$$

[0120]

[0121]

$p = M/2 + r \cos(i\pi/M)$ 및 $q = M/2 + r \sin(i\pi/M)$ 의 정수가 아닌 값에 대한 진폭은 2×2 의 이웃하는 픽셀에서의 $F(u(p), v(q))$ 의 값 사이의 선형 내삽에 의해 계산된다.

[0122]

주방사상 과장(즉, S_{rw})은 최고 진폭 합, 즉 β_{\max} 를 갖는, 반경(r_{\max})을 갖는 반원에 해당한다:

$$S_{rw} = \frac{\beta_{\max}(M-1)}{r_{\max}} \quad \text{식 14}$$

[0123]

[0124]

텍스처 중형비 파라미터(즉, $Str20$ 및 $Str37$)는 텍스처 강도(텍스처 중형의 균일성)를 확인하는 데 사용된다. 이것은 자기상관함수의 각각 20% 및 37%의 상관성에 대한 최고 속도 감쇠 대 최저 속도 감쇠의 비로서 정의된다. 원칙적으로, 텍스처 중형비는 0과 1 사이의 값이며, 여기서 주층을 갖는 표면이 0에 가까운 텍스처 중형비를 가지는 반면, 더 공간적으로 등방성인 텍스처 피처가 1에 가까운 텍스처 중형비를 갖는다.

[0125]

선택된 파라미터에 대한 예시적 범위

[0126]

텍스처 피처의 치수는 박리된 코팅 파편이 혈전 또는 색전을 유발하지 못할 정도로 작게 선택되는 것이 바람직하다. 특히, 텍스처 피처의 치수는, 코팅 파편의 폭(즉, 측면에서 측면까지의 치수)이 약 1 mm를 초과하지 않도록(즉, W 는 약 1 mm 이하임) 선택된다. 박리된 코팅 파편의 최대 폭(W)에 대한 예시적인 값은 약 0.01 마이크로(μ m)~약 1 mm, 바람직하게는 약 0.1 μ m~약 50 μ m, 약 5 μ m~약 25 μ m, 또는 약 5 μ m~약 20 μ m이다. 일부 경우, 코팅 파편의 최대 크기가 적혈구 등의 이식 부위에 존재하는 자연 발생 입자의 최대 치수보다 크지 않도록 선택된다. 마찬가지로, 텍스처 피처의 표면적은 바람직하게는 약 1 μ m²~약 10,000 μ m², 약 10 μ m²~약 2,500 μ m², 약 20 μ m²~약 2,000 μ m², 약 25 μ m²~약 1,500 μ m², 약 30 μ m²~약 1,000 μ m², 약 40 μ m²~약 500 μ m² 등이다.

[0127]

텍스처 피처의 높이(H)는 바람직하게는 약 50 μ m, 30 μ m, 25 μ m, 20 μ m, 15 μ m, 10 μ m, 또는 심지어 약 0.1 μ m 미만이다. 당연히, 더 얇은 코팅이 더 얇은 파편을 발생시킨다; 그러나, 코팅의 두께가 일반적으로 텍스처 피처의 최대 폭(W)보다 작기 때문에, W 는 코팅 파편의 크기를 제어한다는 점에서 가장 중요한 치수 중 하나이다. 높이(H)에 대한 코팅 두께의 비는 중요하지 않다. 코팅의 두께는, 예를 들어, 코팅이 표면 피처의 정상부를 커버하는지에 따라, H 보다 작거나 H 의 몇배일 수 있다.

[0128]

표면 텍스처 피처 디자인 파라미터 및 당업자에게 명백할 다른 파라미터의 기술한 설명을 참조하여, 하기 표 2에, 기술된 특징 및 이점을 갖는 표면 텍스처를 갖는 혈관내 스텐트를 디자인하는 데 적합한 예시적인 값의 범위를 기재한다.

표 2

선택된 파라미터에 대한 예시적 범위

파라미터	단위	예시적 범위
평균 조도(S_a)	nm	200~1,100
평균 제곱근(RMS)(S_q)	nm	300~2,400
표면 왜도(S_{sk})		-0.04~8.25
표면 형도(S_{ku})		2.8~53.1
피크-피크(S_z , S_t , S_y)	nm	2,000~19,000
최대 피트 높이(S_v)	nm	~1,000~16,000
최대 피크 높이(S_p)	nm	700~5,300
평균 정점 곡률(S_{sc})	1/nm	0.0001~0.0013
표면적 비(S_d)	%	12~430
투영 면적(S_{2A})	nm ²	2.5x10 ⁹
표면적(S_{3A})	nm ²	2.5~25x10 ⁹
정점 밀도(S_{ds})	1/μm ²	0.025~0.05
텍스처 방향(S_{td})	°	0~180
텍스처 방향 지수(S_{tdi})		0.576~0.895
주방사상 파장 길이(S_{rw})	nm	13,167~53,152
20%에서의 텍스처 중첩비(S_{tr20})		0.08~0.94
37%에서의 텍스처 중첩비(S_{tr37})		0.08~0.96

[0129]

[0130]

표면 텍스처를 갖는 임플란트의 이점

[0131]

배경기술 섹션에서 설명한 바와 같이, 구조 변형을 받게 되는 의료용 임플란트로부터 코팅이 박리되는 문제를 해결하기 위한 종래의 연구는 임플란트 표면에 대한 코팅의 부착력을 증가시키는 것을 목적으로 하였다. 그러나, 최적에 못미치는 현실 세계의 조건 하에서는, 선행 기술의 부착력 개선의 이익이 색전을 유발하는 바람직하지 않고 제어되지 않은 코팅 파편화 및 이탈로 인해 상쇄된다.

[0132]

임플란트 표면에 대한 탄성 코팅의 부착력을 증가시키는 것은, 특히 표면 왜곡량이 코팅의 탄성 한계 내에 있을 경우에 박리를 줄이는 데 효과적일 수 있다. 그러나, 경질 및 반경질 코팅은 여전히 기저 표면 구조의 왜곡에 의해 유발되는 것과 같은 응력을 받아 파괴 및 균열되는 경향을 가지고 있다. 코팅 부착력을 증가시키기 위한 노력에도 불구하고, 발생된 피로 파절은 증폭되어 작은 코팅 파편을 발생시키고 이것은 임플란트 표면으로부터 탈착될 수 있다.

[0133]

본 발명은 임플란트 표면으로부터 탈착되는 코팅 파편의 크기 및 형상을 제어하는 표면 텍스처를 포함한다. 코팅 파편의 크기 및 형상을 제어하는 것은, 특히, 코팅된 스텐트의 경우에서와 같이, 임플란트가 혈류와 접촉하는 경우에 색전증의 위험을 감소시킨다. 통상적인 코팅을 사용하여 혈전증과 색전증의 임상 위험을 줄이는 것 이외에도, 본 발명은, 추가로, 파괴 및 균열 경향으로 인해 임플란트 코팅으로서 지금까지 부적합하거나 바람직하지 않았던 경질 및 반경질 코팅의 사용을 가능하게 한다. 이러한 코팅으로는 폴리(d,l-락트산), 폴리(l-락트산), 폴리(d-락트산), 에틸렌 비닐 알코올, ε-카프로락톤, 글리콜리드, 에틸비닐 하이드록시화 아세테이트, 폴리리비닐 알코올, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리에스테르 아미드, 폴리(글리콜-세바케이트), 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 니트레이트, 폴리에스테르, 폴리오르토에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리하이드록시부티레이트 발러레이트, 폴리카보네이트, 타이로신 유래 폴리카보네이트 및 이들의 공중합체와 혼합물을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는다.

[0134]

코팅 파편의 크기 및 형상을 제어하는 것이 본 발명의 일 양태이고, 다른 양태는 의료용 임플란트의 표면 상의 코팅과 접촉하거나 이에 인접한 상태로 조직에 치료제를 송달하는 것을 개선시키는 것에 관한 것이다. 혈관 스텐트의 경우, 조직은 혈관벽일 수 있다. 정형 임플란트의 경우, 조직이 뼈일 수 있다. 이러한 임플란트 및 다른 임플란트에 대해서, 텍스처 피쳐의 정상부는, 정상부가 이식 시 또는 이식 후 어느 시점에(예를 들어, 코팅의 일부가 침식되거나 분해되는 때) 조직과 접촉할 수 있도록, 코팅 위로 돌출되거나 코팅 높이 바로 아래에 위치할 수 있다. 이들 정상부는, 조직 내의 세포막 또는 세포층에 침투하여 환부 조직으로의 접근성 증가로 인해 코팅 내에 존재하는 치료제의 수송을 개선시킬 수 있도록 선택될 수 있다.

[0135]

본 발명의 이러한 특징은 도 9a에 예시되는데, 도 9a는 세포(166, 168, 170)의 층을 포함하는 조직(164)에 인접하게 배치된 임플란트(160)의 제1 표면(162)을 보여준다. 본 발명의 일 실시형태에서, 임플란트는 스텐트일 수 있고, 조직은 혈관벽일 수 있다. 텍스처 피쳐(180)의 정상부(172)는 세포(166)막에 침투할 수 있다. 대안으로, 텍스처 피쳐(180)의 정상부(174)는 세포(168)에 침투하여 조직 내의 추가적인 세포 또는 세포층과 접촉할 수 있

다. 임플란트에 인접한 조직 내의 세포막 또는 세포에 침투하는 것은 코팅(176) 내에 임의로 존재하는 약물이 표면층 세포막에 침습하고/하거나 조직 내에 더 깊이 있는 세포 표면과 접촉할 수 있게 한다.

[0136] 본 발명의 또 다른 이점은 코팅 영역 또는 필라멘트를 환부 조직에 인접한 위치로 국한시킨다는 것이다. 도 9b에 예시된 바와 같이, 임플란트(184)의 텍스처 피쳐(190)의 정상부(182)는, 예를 들어 신체의 조직(188)의 표면(186)에 파편을 포획된 상태로 유지함으로써, 코팅(184)의 파편이 박리되어 이식 부위를 이탈하는 것을 방지할 수 있다. 코팅 파편은 더 이상 텍스처 피쳐의 평탄역(192), 정상부(182) 및/또는 골부(194)(존재한다면)에 부착될 수 없음으로 인해 (교차 점선 화살표로 표시된) 텍스처 피쳐에 대해 자유롭게 이동하는 반면, 정상부는 코팅 파편이 조직 표면에 인접한 그 원래 위치로부터 벗어나 이동하는 일이 없도록 한다. 이러한 특징은, 코팅의 해당 파편이 임플란트에 더 이상 부착되지 못하는 경우에도, 임플란트에 인접한 조직 부위가 코팅 내에 존재하는 유익한 제제의 정확한 투여를 지속적으로 받도록 담보한다.

[0137] 본 발명의 또 다른 이점은 코팅과 접촉하는 디바이스 표면적이 증가하는 것에 있다. 특히, 텍스처 피쳐로부터의 정상부, 골부 및/또는 평탄역은 디바이스의 표면적을 실제로 증가시킨다. 그 결과, 코팅은 디바이스의 더 큰 면적과 접촉하고, 이는 코팅 부착력, 코팅 파편화 및 이탈에 대한 추가적인 제어를 가능하게 하여, 최종적으로 약물이 조직으로 이송되게 한다. 예를 들어, 텍스처 피쳐를 갖는 스텐트의 실제 측정 표면적은 텍스처 피쳐가 없는 스텐트의 실제 측정 표면적보다 1.5~10배 더 클 수 있다.

[0138] 당업자라면 본 발명의 이러한 특징과 다른 특징을 알 것이며, 이들 중 하나 이상이 상이한 실시형태로 구현될 수 있음을 알 것이다.

[0139] 코팅 및 치료제

[0140] 본 발명의 코팅은, 탄성 코팅과 구별하기 위해, 바람직하게는 경질 또는 반경질 코팅이다. 본 발명이 탄성 코팅과의 조합으로 이용될 수도 있지만, 이러한 코팅은 대체로 균열 및 박리 경향이 적기 때문에 임플란트 표면 상의 텍스처 피쳐의 존재로부터 얻는 이익이 적다.

[0141] 상기에 기재한 바와 같이, 예시적인 경질 또는 반경질 코팅으로는 폴리(d,l-락트산), 폴리(l-락트산), 폴리(d-락트산), 폴리락트산과 폴리에틸렌 옥시드의 공중합체, 폴리락트산과 폴리(카프로락톤)의 공중합체, 폴리부틸메타크릴레이트, 폴리메틸(메트)아크릴레이트 및 다른 아크릴 중합체, 폴리에틸렌-코-비닐아세테이트/폴리부틸메타크릴레이트, 타이로신 유래 폴리카보네이트, 폴리-b-하이드록시알칸산, 폴리-b-하이드록시부티르산, 폴리안하이드라이드 등을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는다. 코팅은 가교결합형일 수도 있고 비가교결합형일 수도 있다.

[0142] 코팅은 일반적으로 이식 부위로 송달하기 위한 1종 이상의 치료적으로 유효한 제제를 포함한다. 대표적인 치료제로는 혈전용해제, 재협착방지제, 혈관확장제, 혈압강하제, 항균제, 항생제, 유사분열억제제, 항증식제, 분비억제제, 비스테로이드성 항염증제, 면역억제제, 성장 인자 및 성장 인자 길항제, 항종양제 및/또는 화학요법제, 안티폴리머라제, 항바이러스제, 광역학 요법제, 항체 표적화 치료제, 혈전방지제, 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 인산나트륨, 항염증성 스테로이드, 프로드럭, 성호르몬, 자유 라디칼 스캐빈저, 항산화제, 생물학적 제제, 방사선 치료제, 방사선 비투과제 및 방사성 표지제, 세포독성제 및 세포종식 억제제 등을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는다. 특히, 재협착방지제로는 택솔(파클리탁셀), 독소루비신, 클래드리빈, 콜히친, 빈카 알칼로이드, 헤파린, 히루딘 및 이들의 유도체를 들 수 있다. 대안적인 실시형태에서, 약물 또는 치료제는 중합체 코팅에 분산되거나 중합체 코팅으로 공유 결합에 의해 도입될 수 있다.

[0143] 일부 실시형태에서, 코팅은, 가교결합형 중합체 또는 다른 구조 지지체와 같은 추가적인 지지체 재료의 사용 없이, 주로 치료제로 이루어질 수 있다. 따라서, 본 발명의 추가적인 이점 중 하나는, 치료제의 구조 지지체 수단을 위한 치료용 코팅의 필요한 요소로서 중합체를 사용하지 않는 임플란트를 제작할 수 있다는 것이다. 임플란트 표면 상에 코팅된 중합체는 바람직하지 않은 급성 및 만성 조직 반응을 유발하는 것으로 알려져 있다. 바람직하지 않은 반응은 약물의 송달에 사용되는 담체 중합체의 양을 줄이거나 담체 중합체를 완전히 제거함으로써 피할 수 있다.

[0144] 재협착방지제의 특정 부류는 거대한 트리엔이며, 라파미신 및 다른 리무스 약물, 예컨대 시롤리무스, 에버롤리무스, 마이올리무스, 노볼리무스, 피메크롤리무스, 타크롤리무스 및 조타롤리무스 등이 예시된다. 추가로, 특정 리무스 약물로는 40-O-(2-에톡시에틸)라파미신 또는 42-O-(2-에톡시에틸)라파미신(즉, BA9TM)이 있다. 거대한 트리엔 화합물 및 그 합성에 대해서는, 예를 들어 미국 특허 제4,650,803호, 제5,288,711호, 제5,516,781호, 제5,665,772호, 제6,153,252호 및 제6,273,913호, PCT 공개공보 WO 97/35575 및 미국 특허 출원

제2000-021217호, 제2001-002935호, 제2008-0097591호, 제2008-0097568호 및 제2005-0211680호에 기재되어 있으며, 상기 문헌들은 각각 본원에서 참고로 포함한다.

[0145] 본 발명은 임플란트 표면에 대한 코팅의 부착력을 증가시킬 수 있기 때문에, 하층 또는 프라이머가 필요하지 않으나, 본 발명의 목적에 어긋나지 않도록 사용될 수는 있다. 예시적인 언더코트 재료로는 폴리(d,l-락트산), 폴리(l-락트산), 폴리(d-락트산), 에틸렌 비닐 알코올, ϵ -카프로락톤, 에틸비닐 하이드록시화 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리(디클로로-파라-크실릴렌), 실란계 코팅(유기 실란, 아미노실란, 비닐 실란, 에폭시 실란, 메타크릴 실란, 알킬실란, 페닐 실란 및 클로로실란을 포함함), 폴리테트라플루오로에틸렌 (TEFLON[®]) 및 다른 불소중합체와 이들의 공중합체 및 이들의 혼합물을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는다. 하층은 용매계 용액으로부터 플라즈마 코팅 또는 다른 코팅법 또는 피착법에 의해 피착될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제6,299,604호 참조). 하층은 일반적으로 그 두께가 약 0.5 마이크론~5 마이크론이며, 텍스처 피처 내의 용적의 20% 미만, 15% 미만, 또는 심지어 10% 미만을 차지해야 한다.

[0146] 제조 공정

[0147] 본 발명의 또 다른 양태는 표면 텍스처를 갖는 임플란트의 제조 방법이다. 이 방법은 임플란트의 표면으로부터 박리되는 코팅 파편의 크기 및 형상을 제어하기 위해 하나 이상의 텍스처링 피처를 형성하도록 임플란트 표면 상의 재료를 제거 및/또는 재배치하는 것을 포함한다. 표면 텍스처는 화학적 에칭, 포토리소그래피, 마이크로/나노 삭마, 레이저 조각, 다이 전사 인쇄, 워터젯 절단, 일렉트로-피팅 기체 플라즈마 에칭, 코로나 공정 및 다른 화학적-기계적, 화학적-광학적, 화학적-전기적 및 전기적-기계적 기법 등의 기법에 의해 형성할 수 있다.

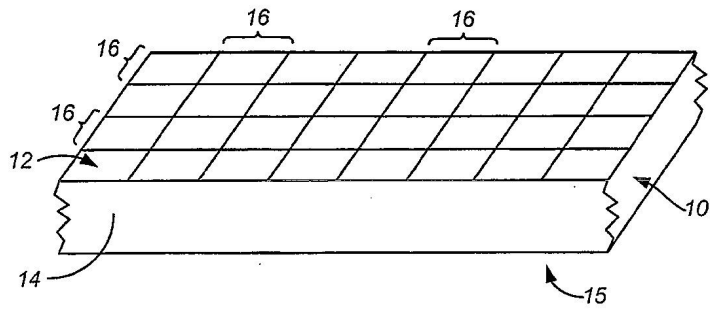
[0148] 텍스처 표면 내의 골부(즉, 표면에 대한 함몰부)는 일반적으로 재료를 제거함으로써 형성하나, 성형 또는 압출에 의해 형성할 수도 있다. 정상부는 임플란트 표면에 재료를 추가함으로써 형성하나, 성형 또는 압출에 의해 형성할 수도 있으며, 이때 정상부를 형성하는 재료는 임플란트 표면 상의 다른(일반적으로 인접한) 위치로부터 기원한다.

[0149] 본 발명은 특정 임플란트 재료에 한정되지 않으며, 임플란트 및 의료용 디바이스를 제조하는 데 통상적으로 사용되는 수많은 재료를 이용할 수 있다. 예시적인 재료로는 금속, 중합체 및 세라믹을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는다. 금속은 추가로 스테인레스 스틸, 코발트 크롬, 니티놀, 인코넬, 몰리브덴, 백금, 티탄, 탄탈, 텅스텐, 금, 백금, 이리듐 및 다른 의료 등급의 금속을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 중합체는 추가로 폴리(d,l-락트산), 폴리(l-락트산), 폴리(d-락트산), 메타크릴레이트 중합체, 에컨대 폴리부틸 메타크릴레이트, 폴리메틸(메트)아크릴레이트 등, 에틸렌 비닐 알코올, ϵ -카프로락톤, 글리콜리드, 에틸비닐 하이드록시화 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리에스테르 아미드, 폴리(글리콜산), 폴리에틸렌 글리콜 히알루론산, 폴리에스테르 아미드, 폴리(글리세롤-세바케이트), 나노크기의 탄소 구조체, 아세탈 공중합체, 아세탈 단독중합체, 아크릴로니트릴 부타디엔 스티렌, 폴리카보네이트, 나일론, 폴리아미드, 폴리아크릴레이트, 폴리아릴설폰, 폴리카보네이트, 폴리에테르케톤, 폴리에테르이미드, 폴리에테르 설폰, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리이미드, 폴리페닐렌 옥시드, 폴리페닐렌 설파이드, 폴리프로필렌, 폴리설폰, 폴리우레탄, 폴리비닐 클로라이드, 스티렌 아크릴로니트릴, 탄소 또는 탄소 섬유; 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 니트레이트, 실리콘, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리우레탄, 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리ortho에스테르, 폴리아나이드라이드, 고분자량 폴리에틸렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리아나이드라이드, 폴리하이드록시우레아 부티레이트, 이들의 공중합체 및 혼합물, 및 임플란트 제조에 사용하기에 적합한 다른 중합체를 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는다. 세라믹 재료는 추가로 하이드록시아파타이트, 지르코니아 세라믹 및 파이로카본 세라믹 유사 재료를 포함하나 이들에 한정되지 않는다.

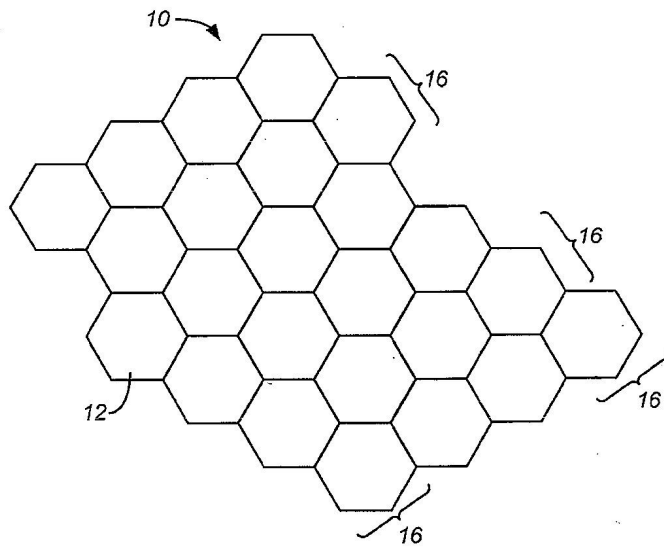
[0150] 전술한 설명과 실시예는 예시적인 것이며 한정을 의도한 것이 아니다. 본 발명의 디바이스 및 방법의 다른 특징 및 실시형태도 본원으로부터 명백할 것이다.

도면

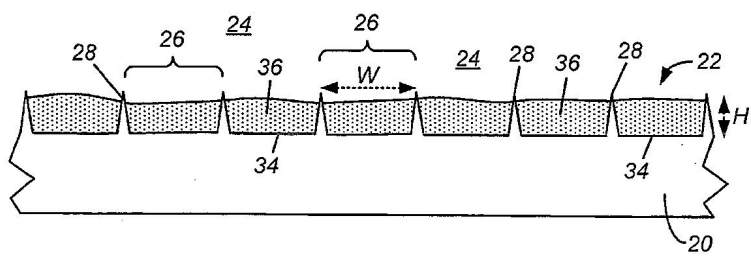
도면1a



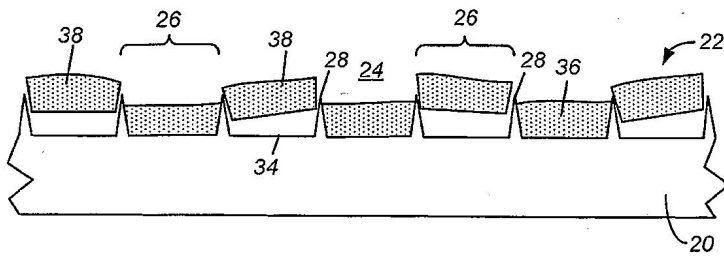
도면1b



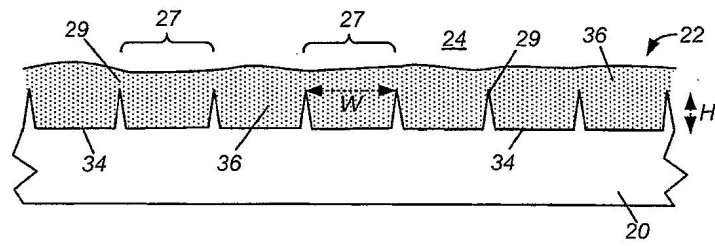
도면2a



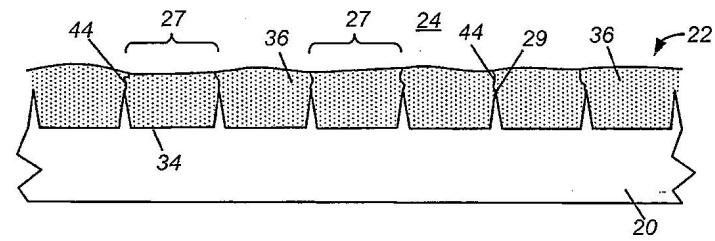
도면2b



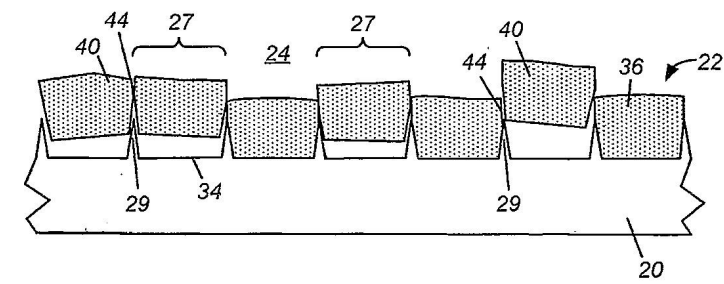
도면3a



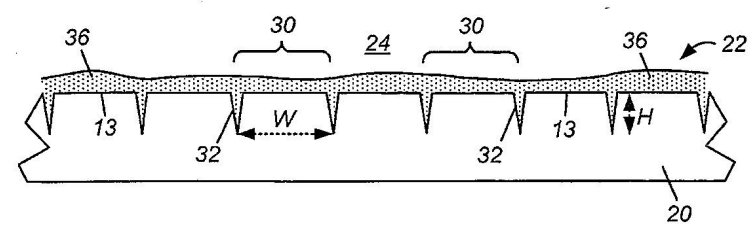
도면3b



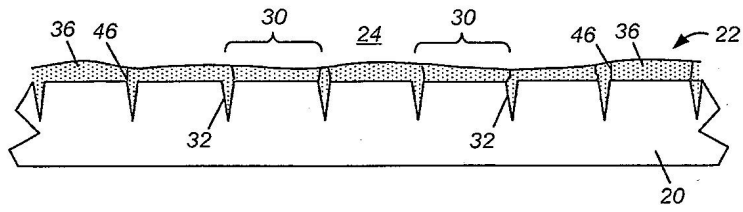
도면3c



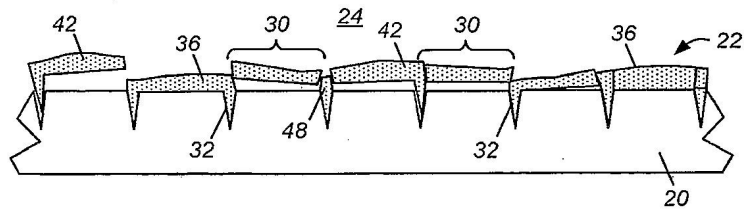
도면4a



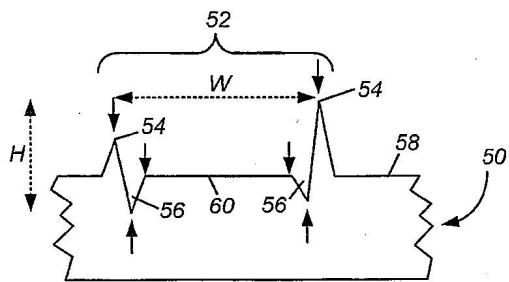
도면4b



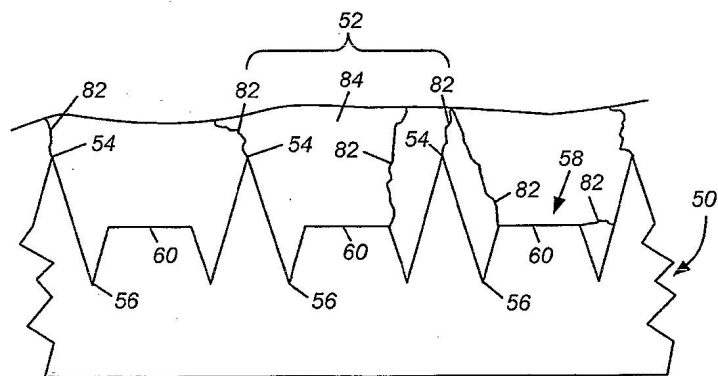
도면4c



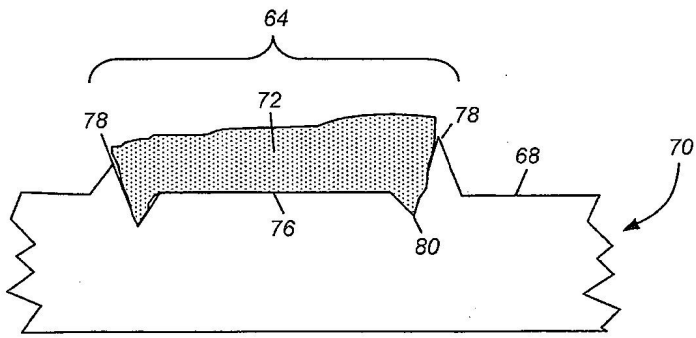
도면5a



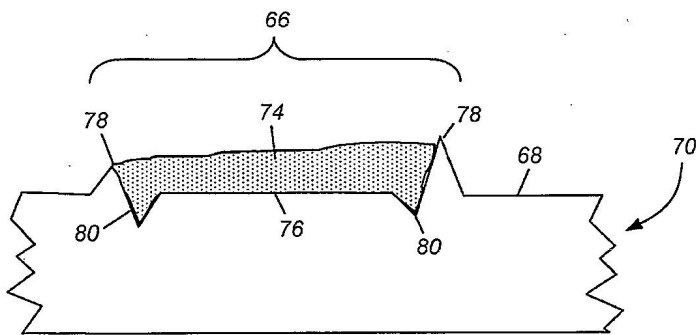
도면5b



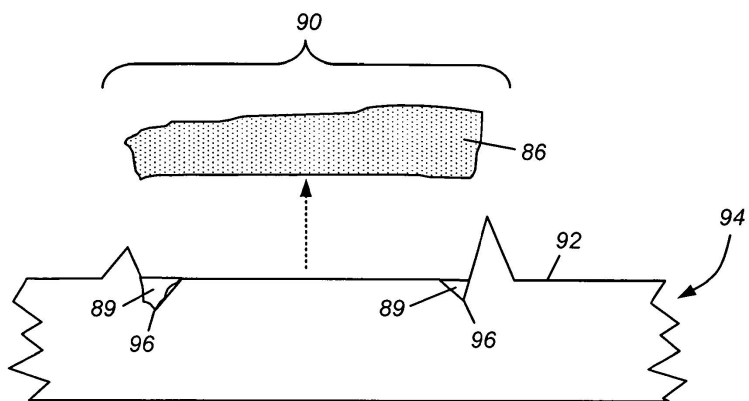
도면5c



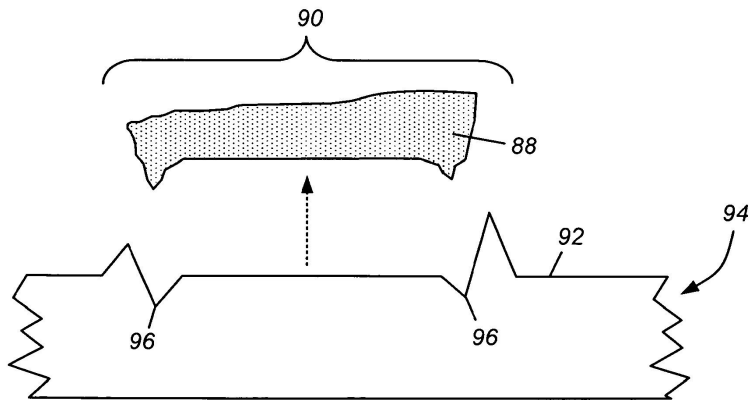
도면5d



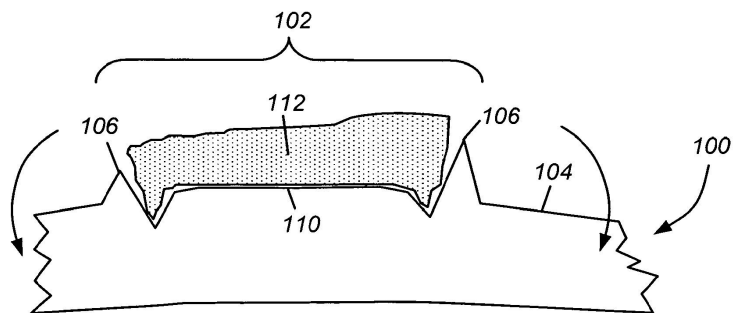
도면6a



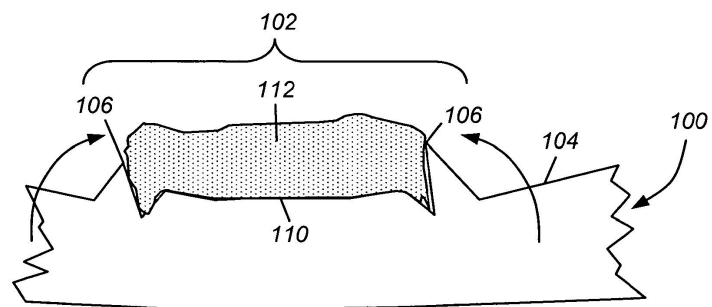
도면6b



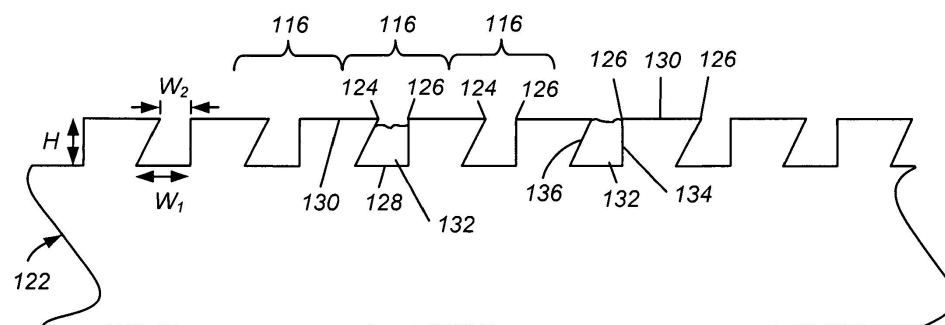
도면7a



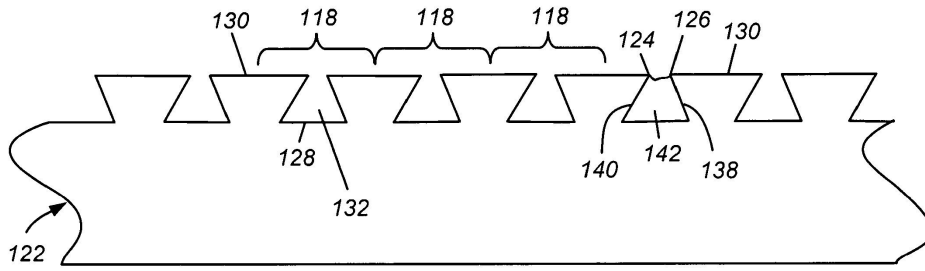
도면7b



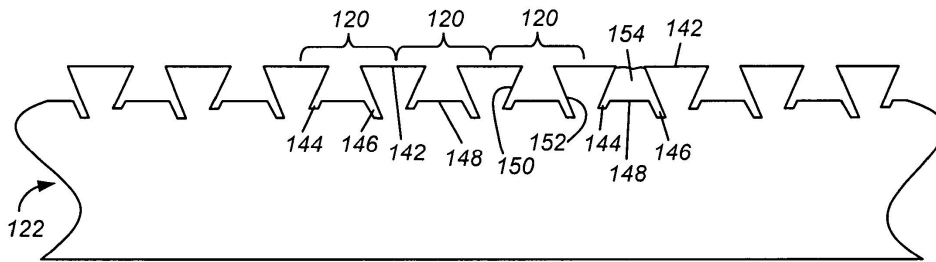
도면8a



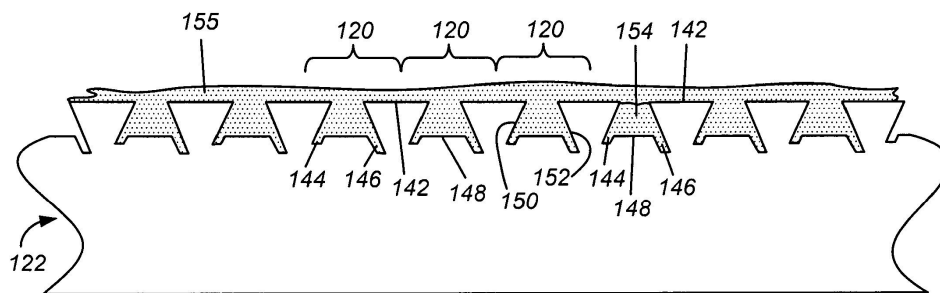
도면8b



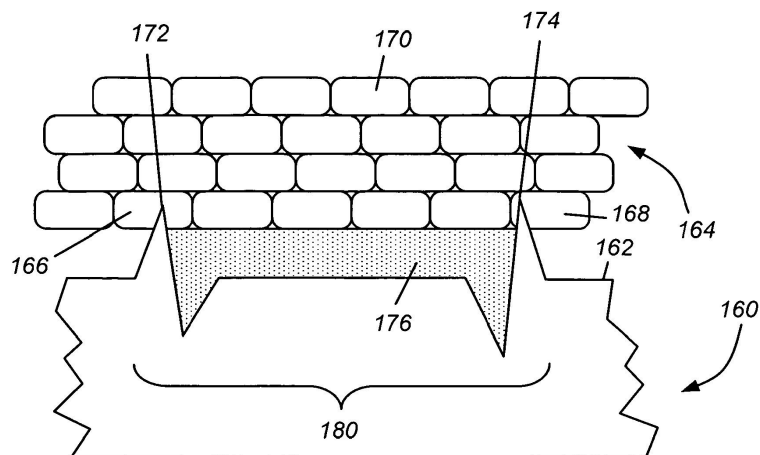
도면8c



도면8d



도면9a



도면9b

