

전기분사를 이용한 양성담관 협착 치료용 약물방출 스텐트 개발

신일균[†] · 김동곤 · 김한기 · 김상호 · 전동민^{***} · 서태석^{***} · 장홍석^{***}

(주)엠아이텍 중재의학연구소, *가톨릭대학교 의공학교실, **가톨릭대학교 생체의공학연구소

***가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 방사선종양학과

(2011년 6월 30일 접수, 2011년 9월 28일 수정, 2011년 10월 4일 채택)

Development of Drug Eluting Stent for the Treatment of Benign Biliary Stricture by Electro-spray Method

Il Gyun Shin[†], Dong Gon Kim, Han Ki Kim, Sang Ho Kim, Dong Min Jeon^{***},

Tae Seok Suh^{***}, and Hong Seok Jang^{***}

Institute of Interventional Medicine, M.I.Tech, Gyeonggi-do 451-864, Korea

**Department of Biomedical Engineering, the Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea*

***Research Institute of Biomedical Engineering, the Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea*

****Department of Radiation Oncology Seoul St.Mary's Hospital, the Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea*

(Received June 30, 2011; Revised September 28, 2011; Accepted October 4, 2011)

초록: 최근에 내시경 관련기술의 진보에 따라서 시술 편리성, 회복시간 단축, 환자 고통 경감 등의 장점으로 인해 스텐트 삽입술이 빠르게 진보하였다. 본 연구에서 양성담관 협착 치료를 목적으로 파클리탁셀을 이용한 약물방출 스텐트를 전기분사 방법에 의해 제조하였으며, 이 때 사용된 고분자는 polyether-based polyurethane(상표명 : PELLETHANE 2363-80AE[®])과 첨가제로서 Pluronic F127, 약물로서 파클리탁셀을 사용하여 금속스텐트 표면에 코팅하였다. 그 결과로서, 약물이 코팅된 고분자 필름의 물리적 특성은 SEM, FTIR, 접촉각 측정기, XRD에 의해 확인하였으며, 약물방출속도는 약물함량이 높을수록 감소하였음을 알 수 있었다.

Abstract: Recently, along with technology development of endoscopic equipment, the stent technology has been developed for the convenience of operation, shortening of recovery times, and reduction of patient's pain. In this study, paclitaxel-eluting metal stents for treatment of biliary benign stenosis were developed through an electrospray-coating method. Polyether-based polyurethane (PELLETHANE 2363-80AE[®]) and paclitaxel were coated onto the surface of a metallic stent and Pluronic F127 was used as an additive. As a result, physicochemical characterization of paclitaxel via SEM, FTIR, contact angle and XRD techniques revealed the information of solid state of paclitaxel-loaded PU film. The *in vitro* release profile showed a slower release rate with a higher content of paclitaxel.

Keywords: stent, electrospray, pellethane, paclitaxel, drug release.

서론

스텐트란 인체 내 혈관 또는 비혈관 내강이 암이나 종양, 기타 요인 등에 의하여 좁아졌거나 막혔을 경우, 내강의 개통을 목적으로 설치되는 의료기이며, 영국의 치과의사인 Charles R. Stent가 구강의 피부 이식을 위한 지지대로 곡선 주형을 고안한 후 자신의 이름을 붙이면서 그 이름이 유래되었다.¹

스텐트는 재질에 따라 크게 금속스텐트와 플라스틱 스텐트로 나뉘어지며, 금속스텐트는 팽창 방법에 따라 자가 팽창형과 풍선팽창형으로, 제조방법에 따라 세선형(wire construction type)과 튜브형(slotted tube type)으로, 피막유무에 따라 covered stent와 non-covered stent로, 또 적용부위에 따라 혈관용과 비혈관용 스텐트로 구분할 수 있으며, 재질로는 스테인레스 스틸(stainless steel), 나이티놀(nitinol), 탄탈륨(tantalum), 코발트 합금(cobalt alloy) 등이 많이 쓰이고 있다.^{2,3} 최근에는 금속스텐트에 약물을 코팅하여 약물이 서서히 방출되어 그 국소효과를 보는 국소약물전달(local drug delivery) 개념인 약물방출 스텐트(drug eluting stent,

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: igshin@mitech.co.kr

DES)가 혈관 스텐트 분야에서 보편적인 시술방법으로 사용되고 있으며, 국소 약물 효과를 극대화하기 위한 다양한 코팅 기술이 개발되고 있다.^{4,7} 스텐트에 약물을 담지하는 기술은 크게 다음의 세 가지로 구분할 수 있다. 즉 1) 약물을 금속스텐트에 직접 부착하는 방법, 2) 다공성(porous)의 금속스텐트에 다공(pores)에 약물을 로딩하는 방법과 3) 스텐트를 코팅하는 고분자에 약물을 담지(incorporation)하는 방법이 있다.⁸ 코팅된 약물이 방출되는 정도는 약물이 스텐트에 로딩된 방법에 따라 좌우되는데, 약물이 금속표면이나 다공성 표면에 물리적으로 흡착되어 있는 경우는 단순 확산(diffusion)에 의해 약물이 방출되고 다공성 표면이 금속표면에 비해 더 많은 양의 약제를 담지할 수 있으며 약물방출 정도는 다공의 수나 크기에 의해 조절된다. 반면에 약물이 비분해성 고분자에 녹아있는 경우도 확산에 의해 약물이 방출되는데 이 경우 약물방출 정도는 고분자 코팅두께에 의해 제어될 수 있다.^{9,10} 약물방출 스텐트에 대한 기술개발은 스텐트 재질 종류, 금속 표면처리, 약물 코팅기술, 고분자의 종류 등에 대한 매우 활발한 연구가 진행되고 있으며,^{11,12} 특히 나노 테크놀로지를 이용한 항암제, 나노입자 코팅, 두가지 이상의 약물을 코팅하는 기술 등 다양한 연구개발이 순환기영역 중심으로 이루어지고 있다.^{13,14}

비혈관계 스텐트는 위, 십이지장, 담도, 대장 등에 발생하는 악성 종양에 의한 협착된 병변 부위를 삽입하여 원활한 음식물의 이동을 가능케 하는 목적으로 사용되었으나, 최근 들어 소화성 궤양의 합병증, 역류성 식도염, 담석에 의한 담관 협착 등과 같은 스텐트를 이용한 양성 협착 치료에 많은 관심을 보이고 있다.^{15,16} 특히 양성담관 협착은 주로 췌장염, 담낭 절제술 및 담도 공장 문합술 등 수술 후에 발생하는 국소성 허혈(local ischemia)이나 봉합시술상 문제로 인해 일시적인 협착이 발생하며, 일반적으로 풍선 확장술이나 분지확장술을 주로 사용한다. 그러나 환자에게 심한 통증과 혈액 담즙증(hemobilia)이 발생하여 시술을 지연시키거나 재협착이 올 가능성이 많고 원활한 협착치료가 어려운 점이 있다.¹⁶ 이에 따라, 이러한 부작용을 막기 위해, 제거 가능한 양성 담관 피막형 스텐트(benign biliary retrievable covered stent)를 설치 후 담관이 개통이 되었을 때 스텐트를 제거하여 금속스텐트 삽입시 발생하는 부작용을 예방하고 협착부위는 효과적으로 개통시키는 방향으로 연구가 진행되고 있으나, 금속스텐트를 이용한 확장술의 적절한 적응증, 시술 방법이나 임상 경과에 대한 연구는 아직 충분하지 않은 실정이다. 또한 약물방출 스텐트는 혈관 스텐트에서 보편적인 시술방법이 되었으나, 비혈관 스텐트 영역에서의 약물방출 스텐트에 대한 연구는 전세계적으로 미비한 실정이며, 아직 초기 단계이다.¹⁷ 따라서 본 연구에서는 담관의 양성 협착 치료용 약물방출 스텐트 개발에 대한 기초 연구로서 전기분사 방법에¹⁸⁻²⁰ 의해 약물이 함유된 혼합용액을 스텐트 표면에 코팅을 한 다음 코팅된 피막에 대한 물성평가 및 약물방출 거동을 분석하였다.

실 험

재료 및 시약. 본 연구에서는 금속시편으로 당사에서 판매중인 Nitinol 소재의 와이어 및 튜브로 이루어진 Hanaro Biliary Stent™(세선형), Hanaro Magic Biliary Stent(튜브형)을 사용하였으며, 스텐트 표면의 코팅용 소재로서 PU(PELLETHANE 2363-80AE®, Dow Chemicals)를 사용하였으며, 첨가제로서 Pluronic F127(Mw=12600)은 Sigma-Aldrich(미국)에서 구입하였으며, 용매로서 dimethyl acetamide(DMAc, Junsei Chemical co.), acetone(AC, Junsei Chemical co.) 등을 구입하여 사용하였다. 약물로서 파클리탁셀(PTX, Genexol®)은 삼양 제넥스에서 구매하여 사용하였다. 약물분석을 위해 acetonitrile, methanol 등은 HPLC 급으로 Sigma-Aldrich(미국)로부터 구입하였다.

실험조건 및 장비. 고분자로서 PU를 DMAc와 AC 혼합용매(DMAc/AC (1:0~4:1 v/v%)) 20 mL에 2 wt%로 용해하고 첨가제로서 Pluronic F127을 PU 고형분 기준 5 wt%로 첨가한 다음 톨믹서(DS-RM545, 동서과학, 한국)를 이용하여 2시간 동안 균일하게 혼합하여 스텐트 피막 및 약물보호층으로 사용될 고분자 용액을 제조하였다. 약물층으로서 PTX를 AC용매에 10 wt%로 균일하게 용해한 후, 상기 피막용 고분자 용액 20 mL에 PU 고분자 대비 각각 1.0, 5.0 wt%로 PTX 용액을 혼합한 다음 초음파(BRANSONIC® 2510, Branson, 미국)를 이용하여 37°C에서 30분간 처리하여 균일한 액상의 PTX 함유 고분자 용액을 제조하였다.

전기분사에 대한 장비 및 구성은 고전압 공급장치(high voltage power supply, HVPS, SHV200 30 kV/2 mA, Con-verttech), 멀티 시린지펌프(multi-syringe pump, flow rate: 0.01 µL/h~100 mL/min), 노즐(nozzle, 25G), 콜렉터(rod-type collector), X-로봇 시스템(X robotic system, 1-axis, moving stroke: ~400 mm)으로 이루어져 있으며 전기분사 장비의 노즐위치는 콜렉터로부터 50 mm 떨어진 곳에서 지면과 45°로 분사하였고 전압크기의 변화, 콜렉터의 물러의 회전속도, 고분자 용액의 농도변화, 용매조성 변화 등에 따른 필름의 형태학적 특성을 관찰하였다.

표면특성 분석. PTX가 함유된 고분자 필름의 화학적인 구조를 확인하기 위해서 적외선 분광기(Fourier transform infrared(FTIR) spectroscopy, FTIR; Model-8300, Shimadzu)를 이용하여 측정하였다. 필름두께 및 표면상태를 관찰하기 위하여 Ion Sputter Coater(MCM-100, SEC, 한국)를 사용하여 45 mA로 60초 동안 15 nm의 금(AU)코팅을 하였으며 주사전자현미경(SEM, SNE-3000M, SEC, 한국)을 이용하여 100~2000배에서 관찰하였다. 수분 친수화 정도는 접촉각 측정장치(Auto Contact Angle Analyzer, Phoenix 300)를 이용하여 고분자 표면에 3 µL의 증류수를 떨어뜨린 후 측정하였다. X선 회절분석(X-ray diffractometry, XRD; Xpert Pro, PANalytical, 미국)을 통해 고분자의 결정상태와 약물의 결정상태 및 결정구조를 조사하였으며, X선은 CuKα, 스캔범위는 2θ 및 1.5°/min, 스캔속도는 2°~100° 까

지 조사하였다.

약물방출 속도평가. PTX가 코팅된 튜브형 스텐트(Hanaro Magic Biliary Stent, $\Phi 10 \times 3$ cm)로부터 약물방출 거동을 평가하기 위해 pH 7.4의 phosphate buffer saline (PBS) 용액 5 mL에 스텐트를 침지한 다음, 인큐베이터 안에서 37°C , 100 rpm으로 교반하면서, 약 4주 동안 일정 기간별로 1 mL씩 시료를 취하여 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC System; 1220 Infinity LC Gradient System VL, Agilent) 분석을 하였다. 이동상은 아세토니트릴/중류수를 각각 60:40(v/v%) 비율로 혼합한 후, 사용하기 전에 초음파분쇄기를 이용하여 잔존가스를 제거한 후 사용하였다. PTX의 검출 파장은 227 nm에서 측정하였고, 분석에 이용한 컬럼은 $5 \mu\text{m}$ Eclipse XDB-C18 컬럼(150×4.6 mm, Agilent, 미국)을 사용하였으며, 유속은 1.0 mL/min, 시료주입량은 $20 \mu\text{L}$ 로 설정하여 분석하였다.

결과 및 토론

본 연구에서는 양성담관 협착 치료용 스텐트 개발을 하기 위한 기초연구로서, 당사에서 판매되고 있는 세션형 하나로 담도 스텐트(HANAROSTENT™) 또는 현재 개발중인 튜브형 레이저커팅 스텐트(Hanaro Magic Biliary Stent)에 피막소재로서 의약품 고분자로 알려진 PU(PELLETHANE 2363-80AE®)와 PTX 약물을 사용하여 다양한 전기분사 조건에 따라 피막형 약물방출 스텐트(covered drug eluting stent)를 제조하였으며, 이에 따른 스텐트 코팅 안정성, 표면특성 및 약물방출 거동을 비교 평가하였다.

본 연구에 사용된 의약품 폴리우레탄 고분자로서 PU

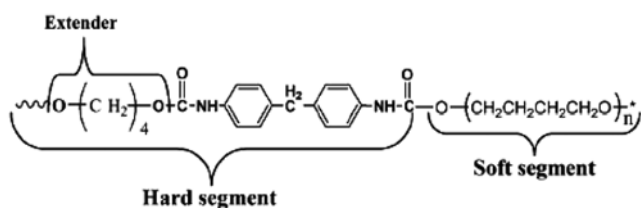


Figure 1. Chemical structure of PU® polyurethane.

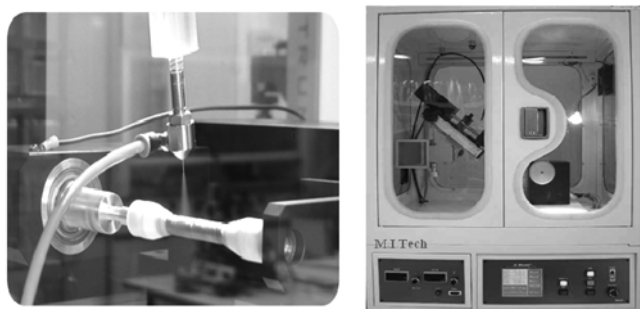


Figure 2. Schematic illustration of electrospray coating technology.

(PELLETHANE 2363-80AE®)에 대한 구조식을 Figure 1에 나타내었다.

Figure 2는 피막형 약물방출 스텐트를 제조하기 위해 사용된 전기분사 장비를 나타내었으며, PTX 약물이 포함된 PU 고분자 용액을 스텐트 표면에 코팅하기 위해, PTFE로 코팅된 지그에 스텐트를 장착한 후 일차적으로 고분자 혼합용액을 전기분사하여 스텐트 피막층을 형성한 다음, 약물층 및 최상층을 순차적으로 분사하여 다층의 약물방출 스텐트를 제조하였다(Figure 3). 이 때, 안정적인 분사가 형성된 전기분사 조건은 전압 16 kV, 분사거리 15 cm, 분사각도 15° , 유체주입속도 $100 \mu\text{L}/\text{min}$, 지그 회전속도 500 rpm이었다(Table 1).

용매 조성변화에 따른 코팅 안정성 평가. Figure 4와 Figure 5는 용매조성 변화가 스텐트의 표면코팅에 미치는 영향을 조사하기 위하여 전압, 용출속도, 노즐간의 거리, 용출량 등의 변수를 고정한 상태에서 DMAc와 AC 용매 부피비 변화에 따른 튜브형 레이저커팅 스텐트(Hanaro Magic Biliary Stent)와 세션형 하나로 담도 스텐트(HANAROSTENT™) 스텐트 피막 표면의 SEM 이미지를 나타낸 것이다.

DMAc 용매를 사용하여 스텐트 표면에 전기분사에 의해 코팅을 할 때, 처음에는 균일한 피막이 형성되나 AC 용매보다 상대적으로 비등점이 높고 휘발성이 낮기 때문에, 분사량이 증가함에 따라 고분자 용액이 스텐트 표면에 적층될 때, 물방울 형태로 맺히는 현상과 부분적으로 움푹 패인 부분이 관찰되었으며 얼룩과 같은 형태의 불균일한 상태로 코팅이 되었음을 알 수 있었다(Figure 4(a) 화살표). 이에 따라, 비등점이 상대적으로 낮은 AC와 DMAc의 혼합조성비를 변화시켜가면서 스텐트 표면에 코팅을 한 후 SEM 이미지를 통해 표면상태를 관찰하였다. DMAc 대비 AC 함량이 60% 이상 PU 고분자에 혼합될 경우에는, 스프레이 노즐 끝부분으로부터 고분자 용액이 분사될 때 용액이 휘발되면서 노즐 끝부분에 결정이 형성되어 균일하게 분사가

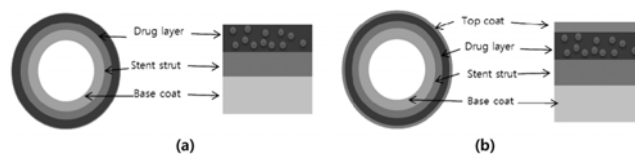


Figure 3. Schematic description of the cross-sectional views of a strut of the drug eluting stent coated with PU; (a) bi-layered matrix; (b) tri-layered matrix.

Table 1. Experimental Conditions for Electrospray Coating

Solution parameter		Electrospray coating			
Solvent (w/w)	Polymer conc.(wt%)	Flow rate (mL/min)	Distance (cm)	Volume (mL)	Voltage (kV)
DMAc/AC	5	0.1	15	0.5~3	16

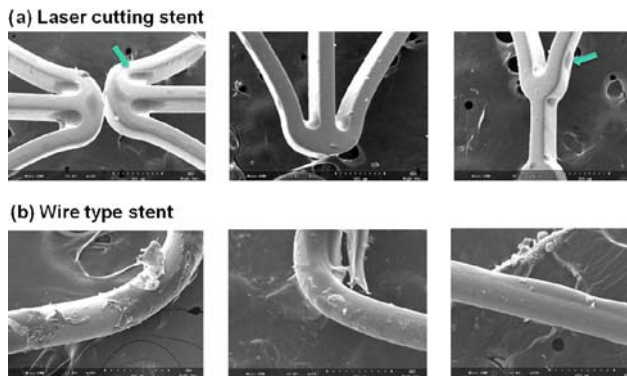


Figure 4. SEM morphology of electrospayed; (a) laser-cutting stent (DMac:AC(1:0 v/v)); (b) wire type stent (DMac:AC (1:4 v/v)).

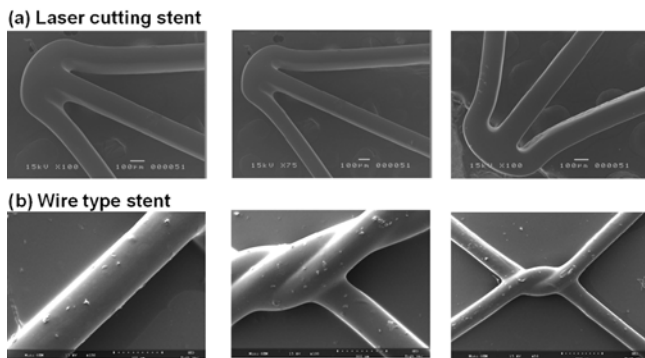


Figure 5. SEM morphology of electrospayed; (a) laser-cutting stent (DMac:AC (4:1 v/v %)); (b) wire type stent (DMac:AC (4:1 v/v %)).

되지 않았으며, 회전 방향으로 두께 편차가 발생하거나 스텐트 표면으로부터 코팅막이 분리되어 떨어져 나온 모습이 부분적으로 관찰되었으며 표면의 코팅상태가 거칠어 스텐트 코팅 방법으로 적합하지 않았다(Figure 4(b)). 한편, AC의 함량이 20% 미만일 경우에 스텐트 표면이 매끄러운 상태로 매우 균일하게 코팅되어 있음을 확인할 수 있었다. 이것으로부터 전기분사 장비로부터 전압, 용출속도, 노즐간 거리, 용출량 등이 일정할 경우, DMac와 AC의 혼합용매 조성 비율에 따라 스텐트 표면의 코팅상태에 상당한 영향을 미치는 것을 확인할 수 있었다.²²

표면특성. 전기분사 방법을 통해 PTX 농도를 1 wt%에서 10 wt%까지 약물함량을 달리하여 제조한 스텐트의 표면상태를 SEM을 통해 관찰한 결과, 최종 고분자 필름의 평균두께는 50 $\mu\text{m}(\pm 2)$ 이었다(Figure 6, Table 2). 또한 PTX 농도가 5 wt%까지는 스텐트 피막 표면에 응집 입자 (aggregate particle)가 발견되지 않았으며 매트릭스 내에 균일하게 분포되어 있음을 알 수 있었으나, 10 wt%의 PTX 약물을 사용하였을 경우, 응집 입자가 존재하였으며, 크기는 약 0.5~2.0 μm 임을 알 수 있었다(Figure 7). 이것은 PTX와 같은 소수성 약물이 PU 용액 내에 미분산되어 있

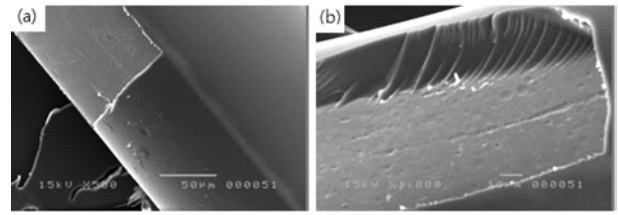


Figure 6. Surface observation on the surface of PU film by SEM (Scale bar; 50 and 10 μm); (a) PU; (b) PU/PTX loaded PU/PU+PVP.

Table 2. Drug loading of PTX-PU Films

Film type	Initial PTX loading(μg) in matrix
PU	0
1.0% PTX-PU	50
5.0% PTX-PU	250
10.0% PTX-PU	1000

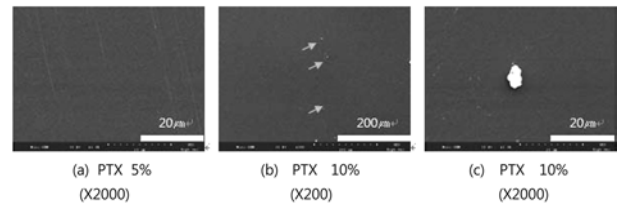


Figure 7. Observation of PTX aggregates on the surface of PU film by SEM (Scale bar; 20 and 200 μm); (a) PTX 5 wt%; (b) PTX 10 wt%; (c) PTX 10 wt%.

다가 전기분사시 용매가 빠르게 증발되면서 입자 형태로 고분자 필름 내에서 결정 형태로 남아 있었던 것으로 여겨진다.

Figure 8은 각각 PU 필름과 5 wt%의 PTX가 함유된 PU 필름을 FTIR로 측정된 결과이다. 특성피크 분석을 보면 PTX가 함유된 PU 필름의 1722 cm^{-1} 의 C=O ester stretching, 1242 cm^{-1} 의 COO stretching 등의 피크들은 고분자의 간섭 때문에 구분이 불분명하였으나, PTX의 1644.98 cm^{-1} 에서 보여주는 C=O amide stretching이나, 705.82 cm^{-1} 의 C-H bond 등의 흡수피크가 PU 매트릭스 내에 존재함을 확인할 수 있었다.^{20,21}

Figure 9는 친수성 고분자인 Pluronic F127과 PTX 약물이 PU 필름에 첨가됨에 따른 수분 접촉각 변화를 나타낸 것이다. PU 필름의 경우 96°의 표면 접촉각을 나타내어 상대적으로 가장 높은 접촉각을 나타내었으며, 친수성 고분자인 Pluronic F127이 혼합됨에 따라 70°로 접촉각이 현저하게 낮아짐을 확인할 수 있었다. 또한 소수성 약물인 PTX가 각각 1 wt%, 5 wt%로 PU와 Pluronic F127이 혼합된 고분자 필름 내에서 함량이 증가함에 따라서 접촉

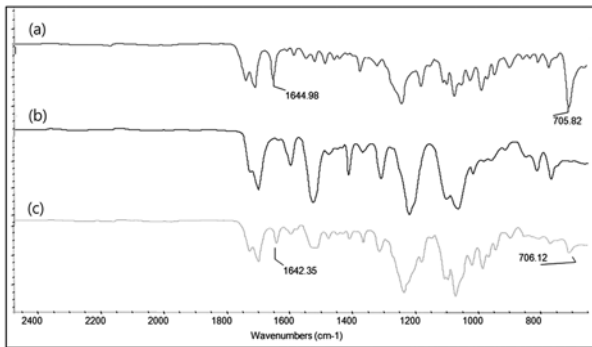


Figure 8. FTIR spectra of PU; (a) PTX; (b) PU; (c) 5 wt% PTX-PU.

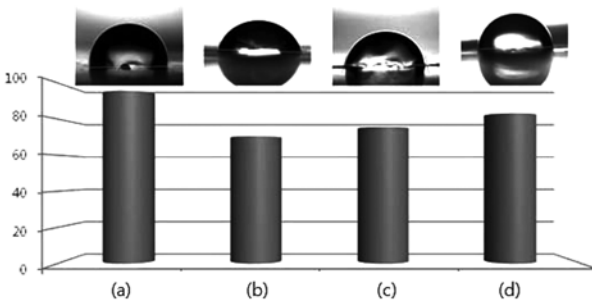


Figure 9. Contact angle of PU films; (a) PU; (b) PU-Pluronic F127; (c) PU-Pluronic F127/1 wt% PTX; (d) PU-Pluronic F127/5 wt% PTX.

각이 각각 75°, 83°로 다시 증가됨을 알 수 있었다.

Figure 10은 PTX가 함유된 PU 필름의 XRD 결과를 나타낸 것이다. PTX약물의 경우 약 $2\theta=12^\circ$ 부근에서 결정 피크가 관찰되었으며, PU 고분자 자체의 경우 무정형의 고분자로 고분자의 결정 피크는 나타나지 않았다. 또한, PTX 함유 고분자 필름의 경우에도 특정 피크가 나타나지 않았으므로 고분자 매트릭스 내에 약물이 무정형 형태로 고르게 분산되어 있음을 확인할 수 있었다.

생분해성 고분자로부터 약물방출 거동. Figure 11은 PTX 약물 함량을 달리하여 전기분사에 의해 제조된 하나로 담도 스텐트(HANAROSTENT™, size: $\Phi 10 \times 30$ mm, thickness: 50 μm)를 사용하여 약물방출 거동을 비교한 것이다. Figure 11의 결과에서 보여지듯이, 고분자 필름에 약물함량이 증가함에 따라서 방출되는 약물의 함량%가 감소함을 알 수 있었다. 이것은 PTX의 극소수성 약물로서 0.1 M PBS 용액에 대한 용해도는 5 $\mu\text{g/mL}$ 이므로 약물함량이 증가함에 따라 고분자 매트릭스의 분해단계에서 PBS 용액에 약물이 완전히 용해되지 않고 존재한다.¹⁸ 이로 인해 용해된 약물과 용해되지 않은 약물들이 함께 존재하며, 이 중 용해된 약물 분자들만 매트릭스에 물 분자 침투 이후 형성된 작은 통로를 통해 확산되어 방출되고 일부 용해되지 않은 약물들은 응집하여 고분자 매트릭스 내에 존재하기

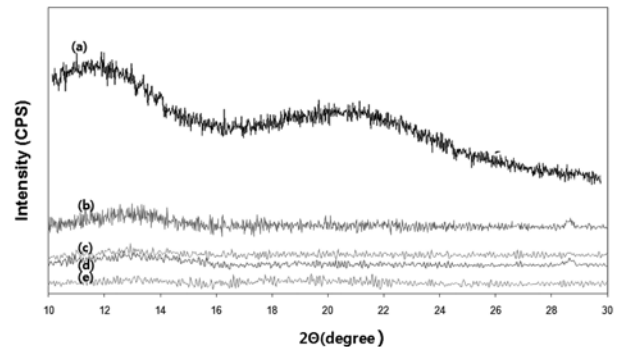


Figure 10. X-ray diffractograms of PU covering materials with PTX; (a) PTX; (b) PU; (c) PU-Pluronic F127; (d) PU-Pluronic F127/1% PTX; (e) PU-Pluronic F127/5% PTX.

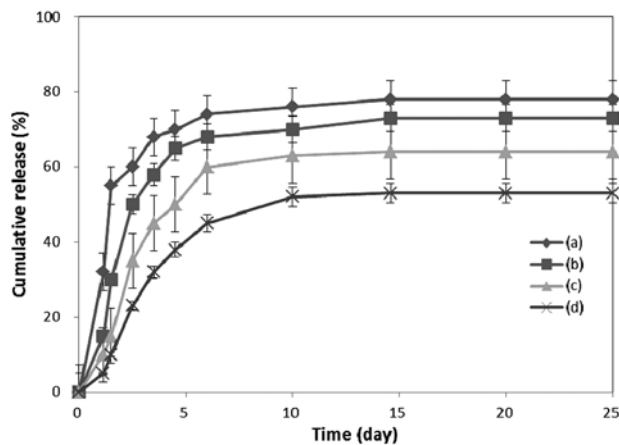


Figure 11. The drug release profiles of PTX eluting stents from coating based on PU; (a) PTX 1%; (b) PTX 5% in bi-layered matrix; (c) PTX 1%; (d) PTX 5% in tri-layered matrix.

때문에 약물함량이 높을수록 약물이 서서히 방출되는 것으로 사료된다.¹⁹

결론

본 연구는 양성담관 협착 치료용 스텐트의 적용 가능성을 평가하기 위한 기초 연구로서, 세션형과 레이저 커팅용 비혈관 스텐트에 전기분사된 약물방출 스텐트 코팅에 관한 기초 연구를 수행하였다. 고분자로서 PU를 사용하여 전압, 전류, 컬렉터의 거리, 스프레이 회전속도 등의 변수를 고정시킨 다음 acetone과 DMAc 혼합용매의 조성비를 변화시켜가면서 최적의 코팅상태를 관찰해 보았다. 그 결과, 휘발성이 높고, 비등점이 낮은 AC 용매의 함량이 높은 경우, 전기분사된 고분자 용액은 스프레이 노즐 끝부분에 결정이 형성되어 균일한 분사가 이루어지지 않았으며, 또한 휘발성이 낮고 비등점이 높은 DMAc 용매의 함량이 높은 경우, 전기분사시 균일한 분사가 이루어지나, 스텐트용 코팅 지

그에 물방울 형태로 맺혀서 균일한 코팅 상태를 확보하기 어려웠으며, 상기 비등점이 높은 용매와 낮은 용매를 혼합하여 사용할 경우, 다른 전기분사 조건이 일정할 경우, 스텐트 표면에 균일한 코팅상태를 유지할 수 있었다. 또한 PTX가 혼합된 다층의 고분자 조성물을 전기분사 방법에 의해 당사에서 개발한 Hanaro Biliary Stent™(세선형), Hanaro Magic Biliary Stent(튜브형) 표면의 안정된 피막을 형성할 수 있었으며, 약물의 농도 조절에 따라 방출 속도를 조절할 수 있었다. 따라서 상기 안정적인 스텐트의 약물 코팅 기술을 활용하여, 양성담관 질환 협착 모델을 만들고 추가적인 동물 실험을 통한 약물방출 스텐트의 유용성을 입증한다면, 현재 혈관분야에 치중되어 있는 약물방출 스텐트의 확대 적용에 관한 연구가 활발히 진행될 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글: 본 연구는 보건복지부 병원특성화과제(과제 번호 A091047)의 지원으로 수행되었습니다.

참 고 문 헌

1. E. J Taylor, *Donarland's illustrated medical dictionary*, 28th edition Philadelphia, WB Saunders Co, 1994.
2. I. K. Jung, H. K. Park, C. S. Lim, and K. D. Park, *Recent Advances in Metallic Stents*, **7**, 59 (2003).
3. B. O'Brien, J. Stinson, and W. Carroll, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, **1**, 303 (2008).
4. H. Hara, M. Nakamura, J. Palmaz, and R. S. Schwartz, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **58**, 377 (2006).
5. J. Liebmann, J. A. Cook, and C. Lipschultz, *Cancer Chemother. Pharm.*, **33**, 331 (1994).
6. T. H. Wang, H. S. Wang, and Y. K. Soong, *Cancer*, **88**, 2619 (2000).
7. M. C. Morice, P. W. Serruys, J. E. Sousa, J. Fajadet, E. B. Hayashi, M. Perin, A. Colombo, G. Schuler, P. Barragan, G. Gualquimi, F. Molnar, and R. Falotico, *N. Engl. J. Med.*, **346**, 1773 (2002).
8. S. J. Kim, J. G. Park, J. H. Kim, and I. K. Kwon, *Biomater. Res.*, **14**, 37 (2010).
9. C. W. Hwang, D. Wu, and E. R. Edelman, *Circulation*, **104**, 600 (2001).
10. Q. Guo, P. T. Knight, and P. T. Mather, *J. Control. Release*, **137**, 224 (2009).
11. R. Kalpana, K. James, J. Barry, and K. M. MillerFdf, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **58**, 412 (2006).
12. S. Venkatraman and F. Boey, *J. Control. Release*, **120**, 149 (2007).
13. K. Katsanos, T. Sabharwal, and A. Adam, *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, **33**, 690 (2010).
14. D. H. Park, M. H. Kim, S. H. Moon, S. S. Lee, D. W. Seo, and S. K. Lee, *Gastrointestinal Endoscopy*, **68**, 1182 (2008).
15. G. Costamagna, *Gastrointestinal Endoscopy*, **67**, 455 (2008).
16. I. K. Tesdal, T. R. Christel, W. Jaschke, and C. Dueber, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, **16**, 1479 (2005).
17. D. H. Lee, *The Korean Journal of Gastroenterology*, **49**, 294 (2007).
18. M. C. Chen, H. F. Liang, Y. L. Chiu, Y. Chang, H. J. Wei, and H. W. Sung, *J. Control. Release*, **108**, 178 (2005).
19. S. G. Kang, S. H. Choi, S. S. Park, D. H. Lee, and M. Kim, *Macromol. Res.*, **18**, 680 (2010).
20. O. Mrad, J. Saunier, C. A. Chodur, V. Rosilio, F. Agnely, P. Aubert, J. Vigneron, A. Etcheberry, and N. Yagoubi, *Radiat. Phys. Chem.*, **79**, 93 (2010).
21. S. Agarwal, J. H. Wendorff, and A. Greiner, *Polymer*, **49**, 5603 (2008).
22. S. B. Cho, C. H. Park, K. Park, D. J. Chung, and D. K. Han, *Polymer(Korea)*, **33**, 620 (2009).