

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> A61M 29/00	(45) 공고일자 1999년11월01일	(11) 등록번호 10-0228188
(21) 출원번호 10-1997-0073440	(24) 등록일자 1999년08월09일	(65) 공개번호 특1999-0053746
(22) 출원일자 1997년12월24일	(43) 공개일자 1999년07월15일	

(73) 특허권자	한국원자력연구소 김성년
(72) 발명자	박경배 대전광역시 유성구 덕진동 150번지 이종두 대전광역시 유성구 전민동 464-1 엑스포아파트 404동 640호
(74) 대리인	서울특별시 양천구 신정동 목동아파트 102동 401호 이원희

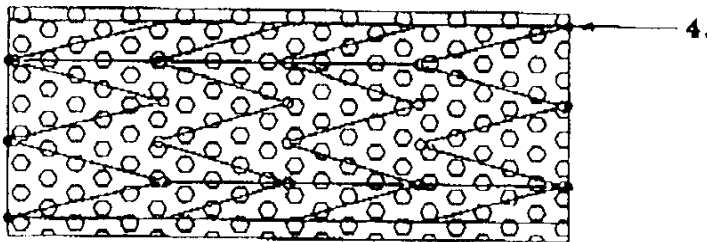
심사관 : 이희덕

(54) 방사성 스텐트 및 그의 제조방법

요약

본 발명은 방사성 핵종이 포함된 슬리브 (sleeve)를 접착시킨 새로운 형태의 방사성 스텐트 (stent) 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방사성 스텐트는 동맥 경화증과 같은 혈관 협착성 질환, 간 담도암 및 식도암 등의 치료에 있어서 재협착 및 암 세포의 침윤을 효과적으로 억제할 수 있어 유용하게 사용될 수 있다.

대표도



명세서

도면의 간단한 설명

제1도는 현재 보편적으로 사용되고 있는 금속 스텐트를 나타낸 것이고,  
제2도는 폴리우레탄 기재 내에 방사성 핵종을 골고루 포함하고 있는 슬리브 조직을 나타낸 것이고,  
제3도는 비방사성 금속 스텐트를 원통형의 상기 방사성 슬리브에 끼워 넣은 방사성 스텐트를 나타낸 것이고,  
제4도는 원통형 덮개 (sheath)안에 압축되어 들어있는 방사성 스텐트와 이의 주입기(introducer)를 나타낸 것이고,  
제5도는 방사성 스텐트를 원하는 위치에 놓고 팽창시키기 전의 주입기를 나타낸 것이고,  
제6도는 방사성 스텐트를 원하는 위치에 놓고 원래의 크기로 팽창시키고 있는 주입기를 나타낸 것이고,  
제7도는 풍선 형태의 금속 스텐트의 외부를 방사성 뿔룬으로 덮어 씌운 방사성 스텐트(A,B)를 나타낸 것이고,  
제8도는 방사성 슬리브로 덮어 씌운 방사성 스텐트를 삽입하는 과정을 도식화하여 나타낸 것이고,  
제9도는 Ho-166 방사성 핵종을 포함하는 폴리우레탄 기재의 주사전자현미경 (SEM, 500배) 사진을 나타낸 것이고,  
제10도는 방사성 핵종을 포함하지 않은 폴리우레탄 기재만의 주사전자현미경 (350배) 사진을 나타낸 것이고,

제11도는 Ho-166 방사성 핵종을 포함하는 방사성 슬리브를 원형으로 잘라서 방사선 분포를 자가방사능기록 방법으로 나타낸 것이고,

제12도는 Ho-166 방사성 핵종을 포함하는 방사성 슬리브를 이용하여 제조한 스테인레스 스틸 재질의 방사성 스텐트를 나타낸 것이다.

\* 도면의 주요부분에 대한 부호의 설명

- |                 |                      |
|-----------------|----------------------|
| 1 : 와이어 (strut) | 2 : 방사성 핵종           |
| 3 : 폴리우레탄 기재    | 4 : 에폭시 접착제          |
| 5 : 덮개 (sheath) | 6 : 주입기 (introducer) |

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 목적

#### 발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 방사성 핵종이 포함된 슬리브 (sleeve)를 접착시킨 새로운 형태의 방사성 스텐트(stent) 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방사성 스텐트는 동맥 경화증과 같은 혈관 협착성 질환, 간 \* 담도암 및 식도암 등의 치료에 있어서 재협착 (restenosis) 및 암 세포의 침윤을 효과적으로 억제할 수 있어 유용하게 사용될 수 있다.

동맥경화증 등과 같은 관상동맥 협착성 질환은 일반적으로 경피적 관상동맥 확장 성형술(percutaneous transluminal coronary angioplasty)을 사용하여 치료되고 있다. 관상동맥 확장 성형술은 1977년 그루 언지그 (Gruentzig)가 처음 사람에게 시술한 이후 현재 관상동맥 질환을 치료하는 방법으로 확고한 자리를 차지하고 있으며 최근까지 전세계적으로 연간 500,000명 이상이 시술 받은 것으로 보고되어 있다 (Holmes, D. R. et al., Am. J. Cardiol., 53: 77C-81C, 1984). 우리나라에서도 대학병원을 중심으로 비교적 활발히 시술되고 있다.

또한, 관상동맥 확장 성형술은 시술 기구가 다양하게 개발되고 시술 경험이 축적되면서 그 적용 범위가 광범위하게 확장되고 있으며, 실제로 단혈관 질환에서 다혈관 질환으로, 안정성 협심증에서 불안정성 협심증으로, 더 나아가 급성 심근경색의 치료에 이르기까지 널리 이용되고 있다 (Nobuyoshi, M. et al., J. Am. Coll. Cardiol., 17: 198B, 1991; Waller, B. F. et al., J. Am. Coll. Cardiol., 17: 58B-70B, 1991).

그러나 풍선도자 등을 이용하여 관상동맥 확장 성형술을 시술하는 경우 임상적 성공률이 95% 정도로 높지만 시술중 또는 시술후에 급성폐색 (acute closure) 및 재협착 (restenosis) 이 유발되는 문제점이 있었다.

이와 같이 관상동맥 확장 성형술에 의해 재협착이 일어나는 기전은 크게 혈관 리모델링 (vascular remodeling), 혈관 평활근 세포 (smooth muscle cell, SMC)의 증식 및 세포외 매트릭스 (extracellular matrix)의 형성 등으로 설명된다(Wither, H. R. et al., Cancer, 34: 39-47, 1974; Thames, H. D. et al., Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys., 7: 1591-1597, 1981).

혈관 내의 평활근 세포는 정상 상태에서 세포의 분열이 왕성하지 않지만 혈관에 물리적인 손상이나 자극이 있는 경우 평활근 세포가 혈관 내막층으로 이동, 증식하거나 매트릭스 조직이 형성되는 반응 등을 유발시킨다.

이러한 재협착은 보통 시술 환자 중 30-45%에서 발생하는 것으로 보고되어 있는데, 이러한 재협착을 줄이기 위하여 아테렉토미 (atherectomy), 로타블레이션 (rotablation), 카테타 (transluminal extraction catheter, TEC)의 이용, 엑시머 레이저 관상동맥 확장 성형술 (excimer laser coronary angioplasty) 및 스텐트 (stent)의 삽입 등의 새로운 방법들이 시도되었다. 그러나 이들 방법 중 물리적으로 재협착된 부위를 넓혀주고 이를 유지시키는 스텐트를 삽입하는 시술 이외에는 상기 재협착 현상을 뚜렷하게 줄인다는 보고는 없는 실정이다.

또한, 임상적으로 항혈소판제, 항응고제, 스테로이드제, 칼슘 통로 억제제 (calcium channel blocker), 콜히친 (colchicine) 등을 이용하여 상기 시술 방법을 시행한 바 있으나 아직 재협착을 줄이는 뚜렷한 약제는 밝혀지지 않았다. 최근 들어 국소적인 약물 투여 (local drug delivery) 또는 유전자 치료 (gene therapy) 등의 방법이 많이 시도되고 있지만, 생체외 (in vitro) 연구에서는 좋은 결과를 보이고 있는 반면 생체내 (in vivo) 연구에서는 그 효과가 불투명하다. 이러한 치료방법이 종양의 경우와 달리 혈관내 세포 증식에서는 그 효과가 불투명한 이유는 혈관은 혈액이 흘러 지나가는 곳으로 혈관 내의 약물은 씻겨 내려가 효과를 나타내도록 약물을 투여하는 것이 어렵고 혈관 내의 특이한 부위에만 투여하는 것은 더 어렵기 때문이다.

또한, 식도암 환자의 치료에 있어서도 암의 증식에 따라 협착된 식도 부위를 물리적인 힘으로 넓힘으로써 단순히 환자가 음식물을 섭취할 수 있도록 하여 생명을 연장시킨다. 이 때도 상기와 같이 스텐트를 삽입하는 시술을 하는데, 종래의 금속 스텐트는 시간이 경과함에 따라 종양의 크기가 커지면 스텐트 금속망의 틈 사이로 암의 침윤이 지속되어 다시 식도 내강이 좁아지는 재협착 현상이 유발되는 문제점이 있었다. 이러한 단점을 보완하기 위하여 금속 스텐트의 외부를 폴리에틸렌등의 얇은 뉴브 (슬리브형)로 보호 처리함으로써 암의 침윤을 억제시킬 수 있는 스텐트가 개발된 바 있지만 이것도 암을 근본적으로 치료할 수는 없다 (미국특허 제 5,282,824호 참조).

상기에서 기술한 바와 같이 관상동맥 확장 성형술 및 식도암에 있어서 스텐트의 시술이 재협착 현상을 줄이는 이유는 혈관 및 식도 자체가 축소되는 혈관 리모델링을 스텐트가 물리적으로 막고 있기 때문이고, 재협착 병변에서 세포 증식(neointimal hyperplasia)이 일어나는 것은 혈관 손상에 대한 반응 및 암 세포의 증식에 의한 것이다. 이 때 방사선을 투여하면 재생하는 조직에서 클론의 원조세포(progenitors)의 숫자를 감소시켜 세포 증식을 억제할 수 있다.

이온화 방사선화(ionizing radiation)는 배양된 피브로블라스트에서 티미딘 흡수 및 콜라겐의 합성을 억제하고, 수술 후의 치료에 적은 양의 방사능을 사용하면 수술 후에 생기는 증식성 상처나 켈로이드(keloid) 형성 등을 억제시키는데 효과적이라고 보고되어 있다. 이 때 방사능을 10Gy(1000rad) 정도의 분할된 용량으로만 누려하면 정상적인 치료 과정에는 전혀 영향이 없는 것으로 알려져 있다.

실제로 관상동맥 협착성 질환의 경우 관상동맥 확장 성형술을 시술한 후에 재협착이 수반되므로 금속 스텐트를 삽입하는 시술이 보편화되어 있는데, 현재에는 재협착의 원인으로 알려진 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하기 위하여 단순한 금속 스텐트 대신에 방사성 물질(Ir-192, Y-90, P-32 등)을 코팅한 스텐트를 사용함으로써 이로부터 방출되는 방사선이 증식하고 있는 세포를 괴사시키도록 하여 재협착을 근본적으로 방지하려는 연구가 활발히 진행되고 있다.

또한, 헤르lein(Hehrlein) 등은 스테인레스 스틸 스텐트(Palmaz-schatz, Johnson & Johnson Interventional System)를 사이클로트론을 이용하여 양성자와 핵반응시킴으로써  $\gamma$ -선 및  $\beta$ -선을 방출하는 방사성 핵종(Co-55, Co-56, Co-57, Mg-52, Fe-55)이 포함된 방사성 금속 스텐트를 제조하여 토끼의 장골 동맥에 적용한 바 있다(Hehrlein, et al., Circulation, 88: suppl. 1, 1993). 그러나 이들 방사성 핵종은  $\gamma$ -선을 방출하고 반감기가 길어 안전성의 문제가 있으므로 순수한  $\beta$ -선 방출 핵종인 P-32 등을 이용하여 방사성 스텐트를 개발하려는 시도가 주로 이루어지고 있다. 구체적으로 스트랙커 스텐트를 개조한 티타늄 와이어(titanium wire)의 바깥 표면 아래에 비방사성 원소인 P-32가 포함된 방사성 스텐트를 제조할 수 있다(Laird, J. R. et al., Circulation, 93: 529-536, 1996).

이외에도 방사선 치료를 효율적으로 수행하기 위하여, 방사성 동위원소를 포함하는 방사성 스텐트를 삽입하는 다양한 방법들이 개발되어 있다. 기존의 금속 스텐트는 표면 코팅물질 내에 방사성 동위원소가 포함되어 있거나 스텐트를 구성하는 금속 합금내에 방사성 동위원소가 들어 있으므로, 스텐트 부위에 가해지는 방사능은 해당 방사성 동위원소의 반감기에 의해 조절되는 한계점이 있었다. 따라서 일단 스텐트가 삽입되면 방사선량을 환자의 상태 변화에 대응하여 증감할 수 없다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 상기 방사선 치료에 사용되는 최소한의 침습적 의료 장비가 고안되었다(미국 특허 제 5,484,384호 참조)

구체적으로 외부 덮개(sheath)의 통로 내에서 미끄러져 나갈 수 있도록 배치된 확장 가능한 말단 부분이 있는 가늘고 긴 재료와 외부 덮개를 포함하는 의료장비가 개발되었는데, 이 때 확장 가능한 말단 부분은 방사선원을 포함하고 있어 방사선 치료에서 방사능을 조절하는 작용을 한다. 상기 확장 가능한 말단 부분은 스프링 철망 끝에서 루프(loop)를 형성하고 이것이 외부 덮개 말단으로부터 퍼져나올 때 혈관 벽과 접촉하게 되는데, 이 스프링 철망 자체가 방사성 금속 합금으로 구성되거나 철망 외부 표면에 방사성 물질(Ir-192)이 코팅된다.

또한 방사성 물질이 포함된 슬리브(sleeve)를 스프링 철망에 띠엄 띠엄 부분적으로 부착시킨 장비도 고안되었고, 팽창할 수 있는 밸룬이 연결된 확장 가능한 말단 부분과 카테타(catheter)로 구성되어 공기 대신 방사성 액체를 이용하여 풍선을 팽창시킴으로써 밸룬 표면으로부터 방사선을 혈관벽에 쏘이는 장치도 개발되었다(Fearnot, 미국 특허 제 5,484,384호 참조).

이러한 방사성 스텐트는 시간이 경과하여 종양의 크기가 커지고 암의 침윤이 지속됨에 따라 다시 식도 내강이 좁아지는 문제점이 있었고, 다양한 방사성 금속 스텐트가 개발되었음에도 불구하고 방사성 물질을 금속 스텐트에 코팅하거나 이식시키는 방법이 단순하지 않아 실용화하는데 많은 문제점이 있었다. 특히  $\beta$ -선 방출 핵종의 경우는 그 투과 거리가 짧기 때문에 금속 와이어 표면에 골고루 분포되어야 방사선 흡수선량을 비교적 정확하게 평가하여 그 치료선량을 결정하는 것이 용이하다. 그러나 기존의 금속 스텐트는 그 구조상 대부분 금속망으로 구성된 원통형 스텐트이기 때문에 비록 와이어 상에 골고루 방사성 물질이 코팅되어 있더라도 망 사이의 공간에는 상대적으로 적은 양의 방사선이 조사될 수밖에 없고 금속망이 직접 접촉되는 부위는 지나치게 많은 양의 방사선이 피폭되는 위험성이 따르는 문제점이 있었다.

이에 본 발명자들은 상기 문제점을 해결한 방사성 스텐트를 개발하기 위하여 연구한 결과, 방사성 핵종과 기체 용액을 혼합하여 얇은 원통형 슬리브를 얻고 이를 현재 상품화되어 있는 금속 스텐트에 둘러 씌워 접착시키거나 금속 스텐트를 직접 방사성 핵종이 포함된 기체 용액에 침지하고 용매를 증발시켜 슬리브를 씌운 새로운 형태의 방사성 스텐트를 제조하고 이들이 식도암 또는 혈관 협착성 질환에서 암 세포의 침윤 또는 재협착을 효과적으로 억제함을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 방사성 핵종이 포함된 슬리브를 접착시킨 새로운 형태의 방사성 스텐트 및 그의 제조방법을 제공함에 그 목적이 있다.

### 발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 방사성 핵종이 포함된 슬리브를 접착시킨 치료용 방사선을 방출하는 방사성 스텐트를 제공한다.

본 발명의 방사성 스텐트는  $\beta$ -선 방출 핵종으로 Sm-153, Dy-165, Ho-166, Er-169, P-32, Y-90, I-131, Re-186, Re-188, Pd-109, Au-198을 이용하고,  $\gamma$ -선 방출 핵종으로 Ir-192, Co-57, Co-60, V-48, I-125를 이용한다.

또한, 본 발명은 (1) 방사성 핵종 화합물을 기재와 혼합하여 슬리브를 제조하는 단계, (2)상기 슬리브를 비방사성 금속 스텐트의 외부에 둘러 씌우는 단계, (3) 금속 스텐트를 슬리브와 접착시키는 단계로 구성되는 방사성 스텐트의 제조방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 (1) 금속 스텐트를 유리 튜브에 끼워 방사성 핵종 화합물을 포함하는 기재 용액에 침지하는 단계, (2) 상기 금속 스텐트를 수평으로 유지하면서 용매를 증발시키는 단계로 구성되는 방사성 스텐트의 제조방법을 제공한다.

본 발명은 (1) 단계의 방사성 핵종으로 안정 핵종을 사용하고 상기 과정에서 얻은 금속 스텐트를 원자로에서 중성자 조사하거나, (21) 단계에서 직접 방사선을 방출하는 화합물을 사용하여 방사성 스텐트를 제조한다.

또한, 본 발명은 상기 방사성 스텐트를 관상동맥, 간 \* 담도의 재협착을 방지하거나 식도암 및 간 \* 담도암을 치료하는데 사용하는 용도를 제공한다.

이하 본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명은 방사성 핵종을 포함하는 슬리브를 접착시킨 치료용 방사선을 방출하는 방사성 스텐트를 제공한다.

본 발명은 방사성 핵종으로  $\beta$ -선 방출 핵종 또는  $\gamma$ -선 방출 핵종을 포함하는 유연한 슬리브를 기존에 알려진 금속 스텐트에 접착시킴으로 상기 방사성 스텐트를 얻는다.

본 발명의 방사성 스텐트는 스테인레스 스틸, 티타늄 (titanium), 니티놀(nitinol)등의 금속으로 구성되고, 그의 지지대(strut)로서 기능하는 와이어 외부는 탄력성 및 확장성이 있는 폴리머로 구성된 슬리브로 둘러싸이거나 외막 처리되어 와이어 사이의 틈이 완전히 덮혀진다.

실제로 상기 스텐트에서 와이어 사이의 슬리브는 암 조직이나 관상동맥의 평활근 세포 (smooth muscle cell)의 침윤을 물리적으로 억제하고, 슬리브 내에 분산되어 있는 방사성 핵종에서 방출되는  $\gamma$ -선 또는  $\beta$ -선 그리고 이들 두 방사선을 암 세포 또는 혈관 평활근 세포를 괴사시킴으로 재협착을 근본적으로 해결할 수 있다.

이 때,  $\beta$ -선 방출 핵종으로는 Sm-153, Dy-165, Ho-166, Er-169, P-32, Y-90, I-131, Re-186, Re-188, Pd-109, Au-198을 이용하고,  $\gamma$ -선 방출 핵종으로는 Ir-192, Co-57, Co-60, V-48, I-125를 이용하며,  $\beta$ -선과  $\gamma$ -선을 동시에 방출하는 핵종으로 Pd-103등을 이용할 수 있다. 이외에도 치료용 방사성 핵종은 대부분 상기 방사성 스텐트의 제조에 이용될 수 있다.

본 발명의 방사성 스텐트는 크기와 모양에 따라 다양하게 제조될 수 있고, 관상동맥, 간, 담도계, 식도 등의 질환과 관련하여 재협착을 방지하고 세포의 증식을 억제하는데 광범위하게 이용될 수 있다.

본 발명의 방사성 스텐트를 제조하는데 사용되는 방사성 슬리브는 방사성 핵종과 기제를 혼합하여 다음의 과정을 거쳐 생산된다.

구체적으로, 본 발명은 디메틸포름아마이드 및 테트라하이드로퓨란의 혼합용매에 방사성 화합물과 기제를 녹이고 수평으로 조정된 유리 튜브 내벽으로부터 조심스럽게 분리한다.

이외에도 본 발명은 금속 스텐트를 상기 기재 용액에 직접 침지하여 건조시킴으로 스텐트와 부착되어 있는 방사성 슬리브를 제조한다.

이 때 방사성 화합물은 방사성 핵종으로서 안정 핵종 또는 방사선 방출 핵종 모두를 사용할 수 있으나 안정 핵종을 포함하는 방사성 슬리브의 경우는 금속 스텐트에 접착시킨 다음 이를 원자로에서 중성자 조사하는 과정을 거쳐야 한다.

상기 과정에서 기재로는 폴리우레탄, 라텍스 및 부틸라버 등의 탄력성이 있고 유연한 폴리머를 사용하는 것이 바람직하고, 슬리브의 두께는 40-100  $\mu\text{m}$  범위의 것을 사용하는 것이 바람직하다. 이외에도 기재로서 아크릴 계열, 클로로프렌계열, PVA 계열, 나일론 계열 등을 사용할 수 있다.

본 발명의 방사성 스텐트에 사용되는 방사성 폴리머는 슬리브형 뿐만 아니라 풍선 (balloon, 밸룬)형태로도 제공될 수 있으며, 밸룬형 방사성 폴리머는 관상동맥 등의 풍선도자 (angioplasty)에 직접 또는 밸룬형 방사성 스텐트에 접착시켜 사용될 수 있다.

또한, 본 발명은 방사성 핵종을 포함하는 슬리브를 접착시킨 방사성 스텐트를 제조하는 방법을 제공한다. 상기 제조 방법은 크게 전방사능화 방법(pre-irradiation method) 및 후방사능화 방법 (post-irradiation method)으로 나누어 볼 수 있다.

본 발명은

- (1) 방사성 핵종 화합물을 기재와 혼합하여 슬리브를 제조하는 단계,
- (2) 상기 슬리브를 비방사성 금속 스텐트의 외부에 둘러 씌우는 단계,
- (3) 금속 스텐트를 슬리브와 접착시키는 단계로 방사성 스텐트를 제조한다.

본 발명은 후방사능화 방법으로서 상기 (1) 단계의 방사성 핵종으로 안정 핵종을 사용하고, (2) 단계의 금속 스텐트로는 중성자 방사화가 되지 않는 금속 스텐트를 사용하며, 상기 과정에 비방사성 슬리브를 원자로에서 중성자 조사하는 단계를 더하여 방사성 스텐트를 제조한다.

이 때 방사성 안정 핵종으로는 Ho-165, Dy-164, Y-89, P-31, 및 Ir-191 화합물 등을 사용하는 것이 바람

직하다.

또한, 본 발명은 전방사능화 방법으로서 상기 (1) 단계에서 방사선을 방출하는 화학물을 사용하여 방사성 슬리브를 제조한다. 이 때 방사성 핵종은 상기 기체용액과 골고루 섞여 용매를 증발시킴으로 폴리머 기체 내에 골고루 분산된 상태로 고정되어 외부로 새어나오지 않는다. 이러한 방사성 슬리브의 안쪽에 금속 스텐트를 끼워 넣어 그의 양단 부위를 접촉시키면 슬리브와 스텐트가 부착하게 된다. 이 때 접촉제로는 에폭시 접착제를 사용하는 것이 바람직하다.

또한, 본 발명은

- (1) 금속 스텐트를 유리 튜브에 끼워 방사성 핵종을 포함하는 기체 용액에 침지하는 단계,
- (2) 상기 금속 스텐트를 수평으로 유지하면서 용매를 증발시키는 단계로도 방사성 스텐트를 제조한다.

상기 과정도 전방사능화 방법과 후방사능화 방법을 함께 사용하여 수행될 수 있다. 또한, 상기 금속 스텐트는 유리 튜브에 끼워 놓은 상태로 회전시켜 용매를 증발시키고 필요에 따라 가열도 하므로, 금속 스텐트와 방사성 슬리브가 밀접하게 부착되어 있어 탈착을 방지하는 별도의 접착제를 처리할 필요가 없다.

한편, 상기와 같이 전방사능화 방법으로 방사성 스텐트를 제조하려면 방사성 핵종을 포함하는 폴리머를 취급할 때 작업자가 세심하게 주의하여 방사선 피폭을 최소화하여야 한다. 이러한 단점을 보완하기 위하여, 안전한 동위원소를 포함하는 슬리브를 먼저 비방사성 스텐트에 부착시킨 다음 이를 원자로서 중성자 조사하는 후방사능화 방법으로 방사성 스텐트를 제조한다. 그러나 후방사능화 방법은 금속스텐트 자체가 중성자 방사화로 인하여 방사선을 방출하게 되므로, 이 방법으로 방사성 스텐트를 제조하는 경우 금속으로는 스테인레스 스틸보다는 백금, 티타늄 등 금속 자체에 방사화될 수 있는 원소가 적게 함유되어 있는 것이 바람직하고 슬리브에 포함된 원소로는 Sm-152, Dy-164, Ho-165 등의 란타넘 원소와 같이 중성자 흡수 단면적이 금속 원소 보다 월등히 커서 쉽게 방사화되고 방사성 핵종 (Sm-153, Dy-165, Ho-166)이 많이 생성되는 것이 바람직하다.

또한, 본 발명은 금속 스텐트의 중성자 방사화를 분석하기 위하여 현재 시판되고 있는 금속 스텐트의 일부에 중성자를 조사시킨 다음 다채널 분석기(multichannel analyzer)로 생성된 방사성 핵종을 분석하였다.

또한, 본 발명은 상기 방사성 스텐트를 이용하여 방사성 스텐트 어셈블리를 제조한다. 구체적으로 스텐트 삽입용 덮개(stent introducer sheath) 내부에 기존의 금속 스텐트 (예로 Cook-Z stent)를 끼워 넣어 방사성 스텐트 어셈블리를 제조하는데 상기와 동일하게 전방사능화 방법 및 후방사능화 방법을 모두 사용할 수 있다.

이외에도 본 발명의 방사성 슬리브를 결합시킨 방사성 스텐트를 이용하는 모든 종류의 방사성 스텐트 어셈블리는 본 발명의 범주에 포함될 수 있다.

이하 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 더욱 구체적으로 설명한다.

단 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명이 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]

[Ho-165를 포함하는 슬리브 (flexible sleeve,  $^{165}\text{Ho-FS}$ )의 제조]

본 발명은 방사성 핵종을 포함하는 슬리브를 제조하기 위하여, 4ml의 디메틸포름아마이드(DMF)와 40ml의 테트라하이드로퓨란(THF)을 섞은 혼합용매에 2.4g의  $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 과 2.4g의 폴리우레탄(PU)을 넣어 상온에서 완전히 녹였다. 다음 직경이 1cm이고 길이가 10cm인 원통형 유리 튜브를 받침대 위에 놓고 수평으로 조정된 다음 양쪽 끝을 회전 장치에 연결시켰다. 상기 폴리우레탄 용액 2ml를 주사기로 뽑아내어 유리 튜브에 넣은 다음 일정한 속도를 회전시키면서 용매를 휘발시켰다. 약 3시간이 경과하면 휘발성이 강한 THF용매가 먼저 증발되면서 폴리우레탄 슬리브가 상기 유리 튜브 내에 형성되는데, 이것을 얇은 스테인레스 막대기로 튜브 내벽으로부터 조심스럽게 분리해낸 다음 물로 여러 번 세척하여 건조시켰다.

[실시예 2]

[후방사능화 방법으로 Ho-166를 포함하는 방사성 슬리브( $^{166}\text{Ho-FS}$ )의 제조]

본 발명은 상기 실시예에서 제조한 슬리브  $^{165}\text{Ho-FS}$ 를 방사성 슬리브로 제조하기 위하여, 이를 3cm 길이로 자른 다음 하나로 연구용 원자로(중성자속 :  $1.25 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{sec}$ , power : 15MW)에 설치된 기승관 장치를 이용하여 중성자를 조사함으로써 방사성 슬리브  $^{166}\text{Ho-FS}$ 를 얻었다.

[실시예 3]

[전방사능화 방법으로 Ho-166를 포함하는 방사성 슬리브( $^{166}\text{Ho-FS}$ )의 제조]

(3-1) 폴리우레탄을 기제로 사용한 경우

본 발명은 상기 실시예 1의 과정과 동일하게 4ml의 디메틸포름아마이드(DMF)와 40ml의 테트라하이드로퓨란(THF)을 섞은 혼합용매에  $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 를 원자로서 먼저 중성자 조사시켜  $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 를 만든 다음 2.4g의  $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 과 2.4g의 폴리우레탄(PU)을 넣어 상온에서 완전히 녹였다. 다음 직경이 1cm이고 길이가 10cm인 원통형 유리 튜브를 받침대 위에 놓고 수평으로 조정된 다음 양쪽 회전 장치에 연결시켰다. 상기 폴리우레탄 용액 2ml를 주사기로 뽑아내어 유리튜브에 옮겨 놓은 다음 일정한 속도

로 회전시키면서 용매를 휘발시켰다. 약 3시간이 경과하면 휘발성이 강한 THF 용매가 먼저 증발되면서 폴리우레탄 슬리브가 상기 유리 튜브 내에 형성되는데, 이것을 얇은 스테인레스 막대기로 튜브 내벽으로부터 조심스럽게 분리해낸 다음 물로 여러 번 세척하여 건조시켰다.

### (3-2) 라텍스를 기재로 사용한 경우

본 발명은 상기(3-1)과 동일한 과정으로 혼합용매에  $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 를 원자로에 먼저 중성자 조사시켜  $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 를 만든 다음 라텍스 원료 용액에 황과 상기 방사성 핵종 수용액을 가하여 골고루 혼합시킨 다음 이 용액에 물드를침지(dipping)하고 이를 다시 꺼내어 용액이 한쪽으로 흐르지 않도록 균일하게 돌려주면서 건조시킨 다음 열을 가하여 가황시켰다. 그리고 물드로부터 슬리브를 조심스럽게 벗겨내었다.

### (3-3) 부틸라버를 기재로 사용한 경우

본 발명을 상기 (3-1)과 동일한 과정으로 혼합용매에  $^{165}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 를 원자로에서 먼저 중성자 조사시켜  $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 를 만든 다음 이를 탄력성과 신장성이 우수한 부틸라버 원료 용액에 황과 상기 방사성 핵종 수용액을 가하여 골고루 혼합시킨 다음 이 용액에 물드를 침지(dipping)하고 이를 다시 꺼내어 용액이 한쪽으로 흐르지 않도록 균일하게 돌려주면서 건조시킨 다음 열을 가하여 가황시켰다. 그리고, 물드로부터 슬리브를 조심스럽게 벗겨내었다.

상기 과정에서 방사성 동위원소로는 Ho-166 이외에도 치료용 핵종인 I-131, I-125, Au-198, Ir-192, Co-60, Cs-137, Yb-169, Pd-103, Pd-109, Sm-153, Dy-165, Er-169, P-32, Y-90, Re-186, Re-186, Re-188등을 모두 사용될 수 있다.

### [실시예 4]

[방사성 스텐트 어셈블리( $^{166}\text{Ho}$ -stent assembly,  $^{166}\text{Ho}$ -SA)의 제조]

#### (4-1) 전방사능화 방법을 이용한 방사성 스텐트 어셈블리

본 발명은 스텐트 삽입용 덮개(stent introducer sheath) 내부에 기존의 금속 스텐트(Cook-Z stent)를 끼워 넣어 방사성 스텐트 어셈블리를 제조하였다.  $^{166}\text{Ho}$ -FS 내부로 덮개(sheath)를 밀어넣은 다음 덮개 내부의 스텐트를 밀어넣는 막대기를 고정시키고 덮개를 뒤로 서서히 잡아당기면 금속 스텐트가 팽창되면서 슬리브 내벽에 고착되고  $^{166}\text{Ho}$ -FS가 금속 스텐트의 외부를 덮었다.

#### (4-2) 후방사능화를 이용한 방사성 스텐트 어셈블리

상기 (4-1)의  $^{166}\text{Ho}$ -SA를 제조하는 과정과 동일하게 유리 튜브 내에 금속 스텐트를 먼저 장착시킨 다음 Ho-165 포함하는 폴리우레탄 용액으로 처리하여 비방사성 스텐트 어셈블리( $^{166}\text{Ho}$ -SA)를 만들었다. 이를 다시 원자로에서 중성자 조사함으로 방사성 스텐트 어셈블리를 제조하였다.

### [실시예 5]

[금속 스텐트의 중성자 방사화 분석]

본 발명은 후방사능화 방법의 문제점을 극복하기 위하여, 현재 시판되고 있는 스테인레스 스틸, 티타늄, 니티노, 백금 재질의 금속 스텐트의 일부를 각각 잘라내어 하나로 중성자 방사화 분석용 PTS(Pneumatic Transfer System) 장치를 이용하여 일정한 시간 동안 중성자를 조사시킨 다음 다채널 분석기(multichannel analyzer)로 생성된 방사성 핵종을 분석하였다.

### **발명의 효과**

이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명은 방사성 핵종이 포함된 슬리브(sleeve) 또는 밸룬을 접착시킨 새로운 형태의 방사성 스텐트(stent) 및 이를 포함하는 방사성 스텐트 어셈블리에 관한 것으로서, 상기 방사성 스텐트는 동맥경화증과 같은 혈관 협착성 질환, 간 \* 담도암 및 식도암 등의 치료에 있어서 병소에 근접하여 방사선을 골고루 조사시킬 수 있으므로 재협착 및 암 세포의 침윤을 효과적으로 억제하므로 유용하게 사용될 수 있다.

### **(57) 청구의 범위**

#### **청구항 1**

방사성 핵종을 포함하는 슬리브를 접착시킨 치료용 방사선을 방출하는 방사성 스텐트.

#### **청구항 2**

제1항에 있어서, 방사성 핵종은  $\beta$ -선 방출 핵종으로 Sm-153, Dy-165, Ho-166, Er-169, P-32, Y-90, I-131, Re-186, Pd-109, Au-198을 포함하고,  $\gamma$ -선 방출 핵종으로 Ir-192, Co-57, Co-60, V-48, I-125를 포함하는 것을 특징으로 하는 방사성 스텐트.

#### **청구항 3**

제1항에 있어서, 슬리브는 방사성 핵종과 기제를 혼합하고 건조시켜 제조하고, 기제로는 폴리우레탄, 라텍스 및 부틸라버를 포함하는 것을 특징으로 하는 방사성 스텐트.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 슬리브의 두께가 40~100 $\mu\text{m}$ 인 것을 특징으로 하는 방사성

**청구항 5**

(1) 방사성 핵종 화합물을 기재와 혼합하여 슬리브를 제조하는 단계, (2) 상기 슬리브를 비방사성 금속 스텐트의 외부에 둘러 씌우는 단계, (3) 상기 스텐트를 슬리브와 접착시키는 단계로 구성되는 방사성 스텐트의 제조방법.

**청구항 6**

제5항에 있어서, (1) 단계의 방사성 핵종으로는 안정 핵종을 사용하고, (2) 단계 금속 스텐트에서 금속으로 중성자 방사화가 되지 않는 금속을 사용하며, 상기 과정에 비방사성 슬리브를 원자로에서 중성자 조사하는 단계를 더하는 것을 특징으로 하는 방사성 스텐트의 제조방법.

**청구항 7**

제6항에 있어서, 안정 핵종은 Ho-165, Dy-164, Y-89, P-31 및 Ir-191 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 방사성 스텐트의 제조방법.

**청구항 8**

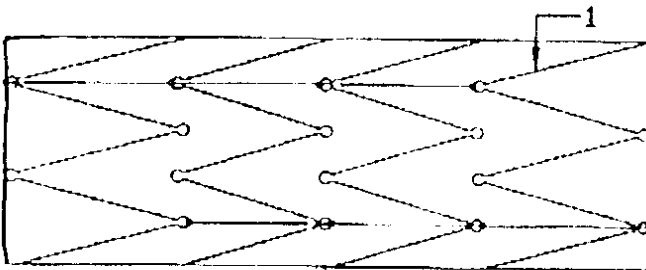
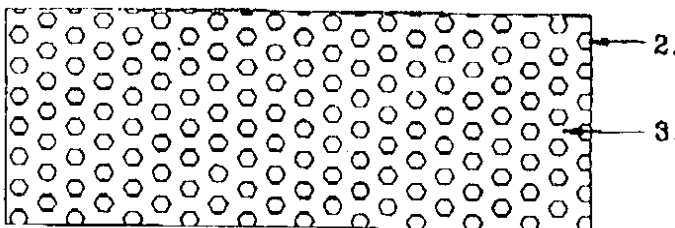
제5항에 있어서, (1) 단계에서 방사성 핵종으로는 방사선을 방출하는 핵종 화합물을 사용하여 방사성 슬리브를 제조하는 것을 특징으로 하는 방사성 스텐트의 제조방법.

**청구항 9**

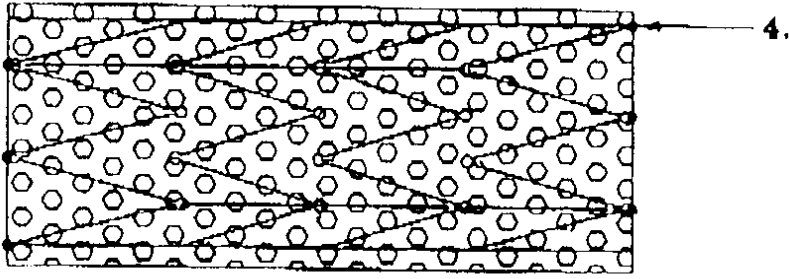
(1) 금속 스텐트를 유리 튜브에 끼워 방사성 핵종 화합물을 호합하는 기재용액에 침지하는 단계, (2) 상기 금속 스텐트를 수평으로 유지하면서 용매를 증발시키는 단계로 구성되는 방사성 스텐트의 제조방법.

**청구항 10**

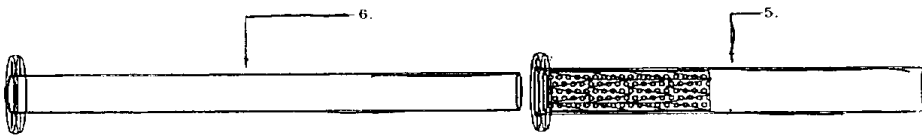
제1항의 방사성 스텐트를 관상동맥, 간 \* 담도의 재협착을 방지하고, 식도암 및 간 \* 담도암을 치료하는데 사용하는 용도.

**도면****도면1****도면2**

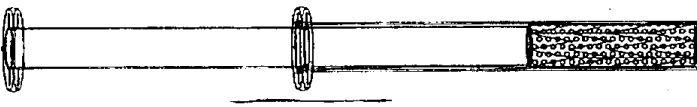
도면3



도면4



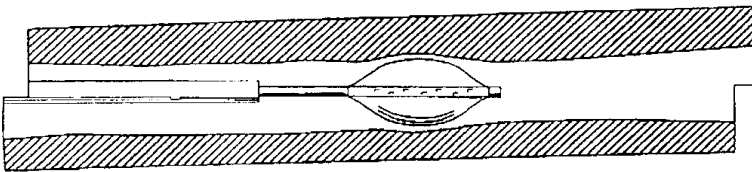
도면5



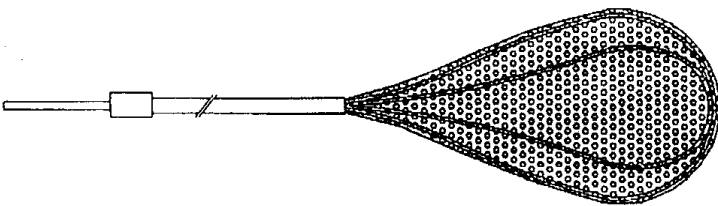
도면6



도면7a

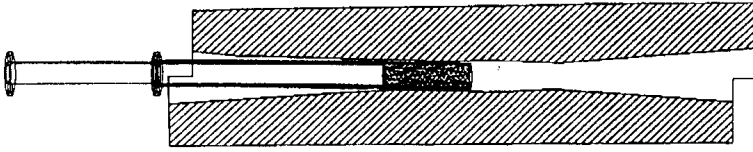


도면7b

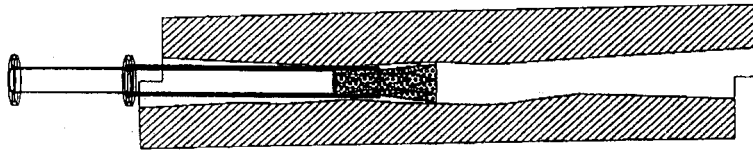




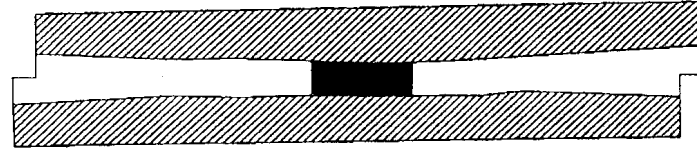
도면8a



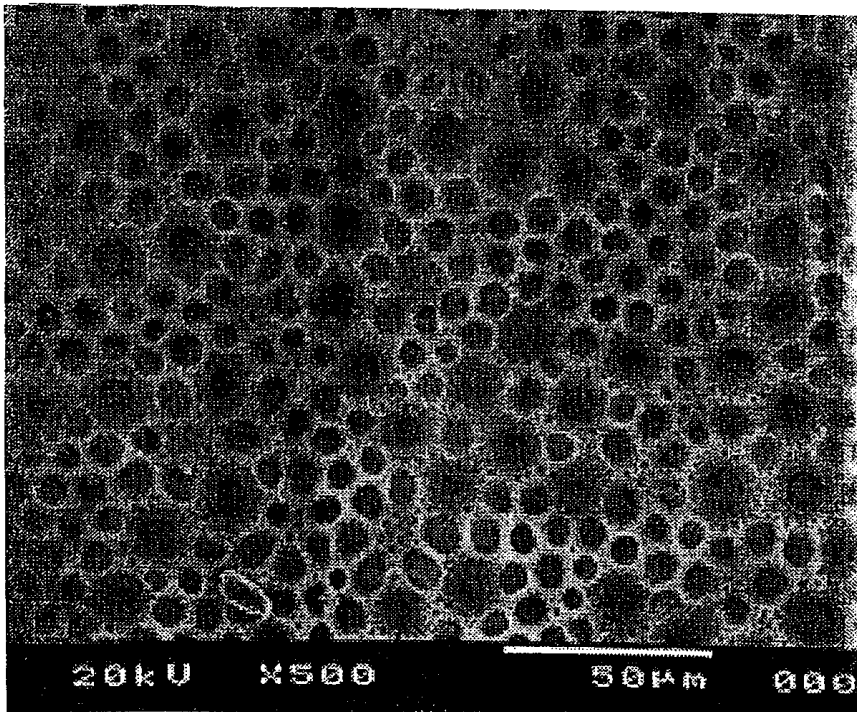
도면8b



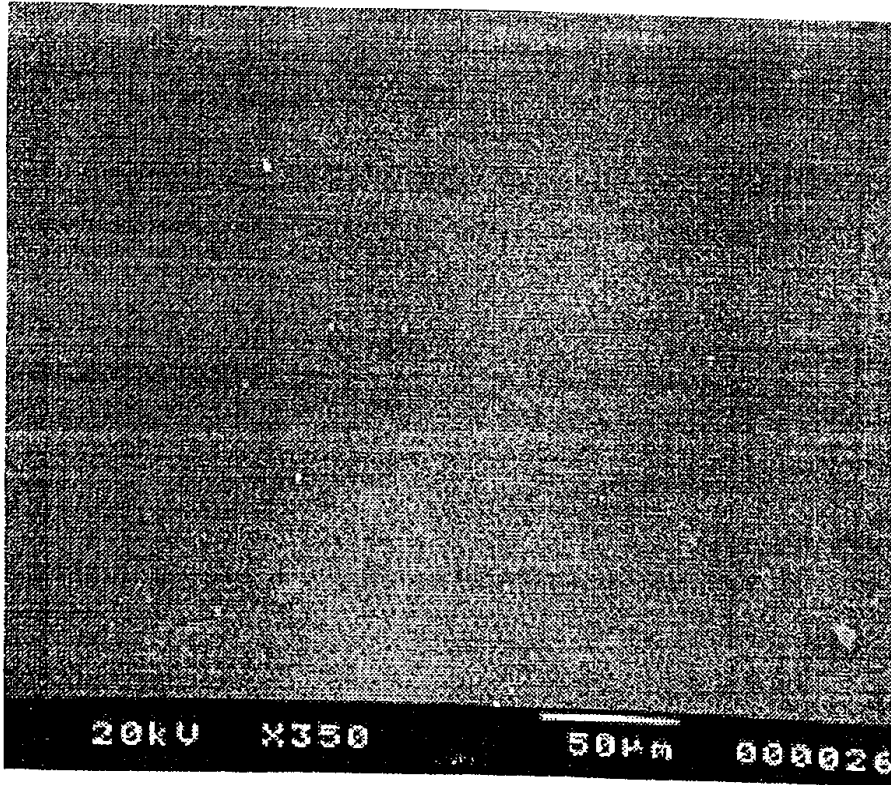
도면8c



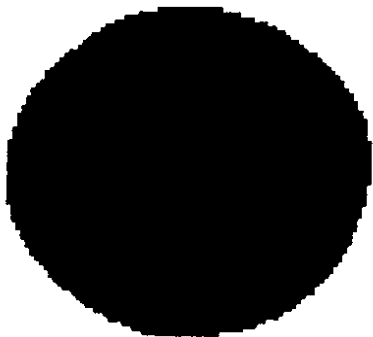
도면9



도면10



도면11



도면 12

