



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년11월23일
(11) 등록번호 10-1678369
(24) 등록일자 2016년11월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 31/10 (2006.01) A61F 2/82 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01) A61L 27/28 (2006.01)
A61L 27/40 (2006.01) A61L 31/16 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-0029074
(22) 출원일자 2008년03월28일
심사청구일자 2013년03월27일
(65) 공개번호 10-2008-0088510
(43) 공개일자 2008년10월02일
(30) 우선권주장
11/692,744 2007년03월28일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP01681035 A1*
US20050159809 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
코디스 코포레이션
미국, 캘리포니아, 프리몬트, 파세오 파드레 파크
웨이 6500
(72) 발명자
팔로티코 로버트
미국 뉴저지주 08502 벨 미드 블랙 호스 런 40
자오 조나돈 제트
미국 뉴저지주 08502 벨 미드 브라이어 힐 코트
12
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 정재철

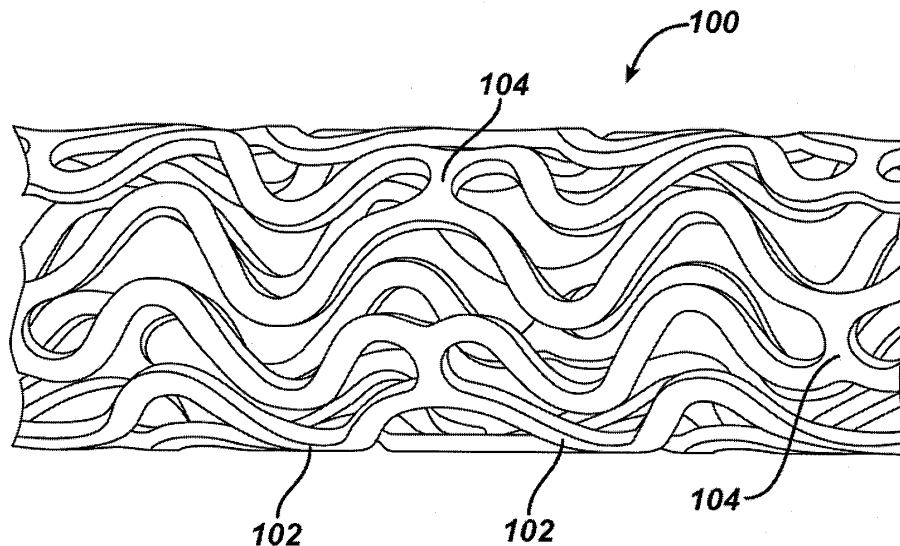
(54) 발명의 명칭 재협착, 취약 플라크, A A A 및 뇌졸중을 치료하기 위한프로부콜 단독 또는 시롤리무스와 배
합된 프로부콜의 국소혈관 전달

(57) 요약

의료 장치, 및 특히 이식 가능한 의료 장치는 의료 장치를 유기체로 도입시생물학적 유기체의 반응을 최소화하거
나 실질적으로 제거하기 위하여 피복시킬 수 있다. 의료 장치는 수많은 생체 적합성 물질로 피복시킬 수 있다.
치료학적 약제, 제제 또는 화합물은 생체 적합성 물질과 혼합하여, 의료 장치의 적어도 한 부분에 부착시킬 수

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



있다. 이들 치료학적 제제 또는 화합물은 또한 의료 장치를 유기체로 도입시 생물학적 유기체의 반응을 더욱 감소시킬 수 있다. 또한, 이들 치료학적 약제, 제제 및/또는 화합물은 혈전증의 방지를 포함한, 치유를 촉진하는데 사용될 수 있다. 약제, 제제 및/또는 화합물은 또한 상처받기 쉬운 플라크를 포함한, 특정 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 치료학적 제제는 또한 질병 부위의 영역으로 전달될 수 있다. 국소 전달시, 액체 제형은 특별한 약제의 효능 및 전달성을 증가시키기 위하여 바람직할 수 있다. 또한, 장치는 내피세포 증식을 촉진하기 위하여 개질시킬 수 있다. 다양한 물질 및 피복 방법이 전달되어 배치될 때 까지 의료 장치 상에 제제 또는 화합물을 유지하기 위하여 사용될 수 있다. 또한, 이식 가능한 의료 장치를 전달하는데 사용되는 장치는 전개 도중 이식 가능한 의료 장치의 손상 잠재력을 감소시키기 위하여 개질시킬 수 있다. 의료 장치는 스텐트, 이식편, 연결 장치, 혈관주위 랩, 봉합재 및 스테이플을 포함한다. 또한, 다양한 중합체 혼합물이 이식 가능한 의료 장치로부터 치료학적 약제, 제제 및/또는 화합물의 용출 속도를 조절하기 위하여 사용될 수 있다.

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

이식 가능한 구조물;

치료학적 용량의 라파마이신 및 제1 중합체성 물질을 포함하는 제1 피복물로서, 이식 가능한 구조물의 표면이 제1 피복물로 피복되고, 제1 중합체성 물질이 플루오로중합체를 포함하는 제1 피복물;

치료학적 용량의 프로부콜 및 제2 중합체성 물질을 포함하고, 제1 피복물에 부착되는 제2 피복물로서, 제2 중합체성 물질이 플루오로중합체를 포함하는 제2 피복물; 및

제3 중합체성 물질을 포함하고, 라파마이신 및 프로부콜의 용출 속도를 조절하기 위해 제2 피복물에 부착되는 제3 피복물로서, 제3 중합체성 물질이 아크릴레이트를 포함하는 제3 피복물을 포함하고,

상기 플루오로중합체가 폴리비닐리덴플루오라이드-코-헥사플루오로프로필렌(PVDF/HFP)이고, 상기 아크릴레이트가 폴리(n-부틸메타크릴레이트)(BMA)이며,

제2 중합체성 물질 및 제3 중합체성 물질은 섞이지 않고 화학적으로 비혼화성인 중합체임으로써, 제2 피복물 및 제3 피복물은 블렌딩되지 않고 서로 별개의 층으로서 부착되어, 각각 라파마이신의 용출에 대한 화학적 및 물리적 장벽을 형성하게 되는, 의료 장치.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제2항에 있어서, 이식 가능한 구조물이 스텐트; 스텐트와 당해 스텐트에 부착된 이식편 물질을 포함하는 스텐트-이식편; 또는 잠금 플랜지 및 부착된 스테이플 구성원을 포함하는 연결 장치를 포함하는, 의료 장치.

청구항 6

삭제

청구항 7

제2항에 있어서, 라파마이신이 시롤리무스인, 의료 장치.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제2항에 있어서, 제1 중합체성 물질이 하나 이상의 비-흡수성 중합체를 포함하는 의료 장치.

청구항 12

제2항에 있어서, 제1 중합체성 물질이 하나 이상의 흡수성 중합체를 포함하는 의료 장치.

청구항 13

제2항에 있어서, 제2 중합체성 물질이 하나 이상의 비-흡수성 중합체를 포함하는 의료 장치.

청구항 14

제2항에 있어서, 제2 중합체성 물질이 하나 이상의 흡수성 중합체를 포함하는 의료 장치.

청구항 15

제2항에 있어서, 제3 중합체성 물질이 하나 이상의 비-흡수성 중합체를 포함하는 의료 장치.

청구항 16

제2항에 있어서, 제3 중합체성 물질이 하나 이상의 흡수성 중합체를 포함하는 의료 장치.

청구항 17

삭제

청구항 18

이식 가능한 구조물;

치료학적 용량의 라파마이신 및 제1 중합체성 물질을 포함하는 제1 피복물로서, 이식 가능한 구조물의 표면이 제1 피복물로 피복되고, 제1 중합체성 물질이 플루오로중합체를 포함하는 제1 피복물;

치료학적 용량의 프로부콜 및 제2 중합체성 물질을 포함하고, 제1 피복물에 부착되는 제2 피복물로서, 제2 중합체성 물질이 플루오로중합체를 포함하는 제2 피복물; 및

제3 중합체성 물질을 포함하고, 라파마이신 및 프로부콜의 용출 속도를 조절하기 위해 제2 피복물에 부착되고, 라파마이신 및 프로부콜이 7일 이상 동안 방출되도록 제조된 제3 피복물로서, 제3 중합체성 물질이 아크릴레이트를 포함하는 제3 피복물을 포함하고,

상기 플루오로중합체가 폴리비닐리덴플루오라이드-코-헥사플루오로프로필렌(PVDF/HFP)이고, 상기 아크릴레이트가 폴리(n-부틸메타크릴레이트)(BMA)이며,

제2 중합체성 물질 및 제3 중합체성 물질은 섞이지 않고 화학적으로 비혼화성인 중합체임으로써, 제2 피복물 및 제3 피복물은 블렌딩되지 않고 서로 별개의 층으로서 부착되어, 각각 라파마이신의 용출에 대한 화학적 및 물리적 장벽을 형성하게 되는, 의료 장치.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

발명의 설명

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 혈관 질환의 예방 및 치료용 약물/약물 배합물의 국소 투여, 및 더욱 특히 손상에 의해 유발된 혈관 질환의 예방 및 치료용 약물/약물 배합물의 국소 전달 및 관강내 의료 장치상의 약물/약물 배합물을 유지시키고 의료 장치에 대한 손상을 예방하기 위한 방법 및 장치에 관한 것이다. 본 발명은 또한 질병을 치료 및 예방하고 유기체로 의료 장치의 도입에 대한 생물학적 유기체 반응을 최소화하거나 또는 실질적으로 제거하기 위해 이에 부착된 약물, 제제 및/또는 화합물을 갖는 스텐트, 이식편, 연결 장치(anastomotic device), 혈관주위 랩, 봉합(suture) 및 스테이플(staple)을 포함하는, 의료 장치에 관한 것이다. 또한, 약물, 제제 및/또는 화합물을 이용하여 치유 및 내피세포증식을 촉진할 수 있다. 본 발명은 또한 이식가능한 의료 장치로부터 약물, 제제 및/또는 화합물의 용출 속도를 조절하기 위한 피복물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 혈관 질환 치료용 약물의 국부 전달용 약물 및 약물 전달 시스템, 및 약물의 액체 제형에 관한 것이다. 본 발명은 또한 취약 플라크 및 기타 혈관 질환을 치료하기 위해 이에 부착된 약물, 제제 및/또는 화합물을 갖는 의료 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 많은 개개인은 심장 및 기타 주요 기관으로 도입된 혈관의 점진적 폐색으로 야기된 순환 병으로 고생하고 있다. 각각의 개인에서 혈관의 보다 심각한 폐색은 흔히 고혈압, 허혈성 손상, 뇌졸중 또는 심근경색증을 야기한다. 관상 혈액 순환을 제한하거나 또는 폐쇄하는 죽상경화증성 병변은 허혈성 심장병의 주요 원인이다. 경피경혈관 심장동맥확장술은, 이의 목적이 동맥을 통과하는 혈류를 증가시키는 데 있는 의학 수술이다. 경피경혈관관상동맥확장술은 관상 혈관 협착증의 주요 치료방법이다. 이러한 수술의 이용 증가는 이의 비교적 높은 성공률 및 관상 심장동맥 바이패스 수술과 비교하여 이의 최소의 침입성에 기여할 수 있다. 경피경혈관심장동맥확장술과 관련된 제한 점은 혈관의 조기 폐쇄이며, 이는 수술 및 수술 후 서서히 발생하는 재협착 직후에 발생할 수 있다. 또한, 재협착은 복재 정맥 바이패스 이식(saphenous vein bypass grafting)를 겪는 환자에 있어 만성적인 문제이다. 급성 폐색의 메커니즘은 여러 인자가 관련되어 있는 것으로 보이며 혈관 꼬임(vascular recoil)과 후속되는 동맥의 폐쇄 및/또는 새로이 개방된 혈관의 손상된 길이에 따라 혈액 혈소판 및 피브린의 침착으로 초래될 수 있다.

[0003] 경피경혈관심장동맥확장술후 재협착은 혈관 손상에 의해 개시되는 보다 점진적인 과정이다. 혈전증, 염증, 성장 인자 및 사이토킨 방출, 세포 증식, 세포 이주 및 세포 외 매트릭스 합성을 포함하는 다수의 과정들 각각은 재협착 과정에 기여한다.

[0004] 재협착의 정확한 메커니즘이 완전히 이해되어 있지 않다고 해도, 재협착 과정의 일반적인 측면은 확인되어 있다. 정상 동맥 벽 내에서는, 평활근 세포가 하루에 대략 0.1% 미만의 낮은 속도로 성장한다. 혈관 벽 내 평활근 세포는 수축 장치와 함께 발생한 세포 세포질 용적의 80 내지 90%로 특징지어지는 수축 표현형으로 존재한다. 세포질세망, 골지체 및 유리 리보솜은 거의 존재하지 않으며 핵 주변 영역 내에 위치한다. 세포 외 매트릭스는 평활근 세포를 둘러싸고 있으며 수축 표현형 상태로 평활근 세포를 유지시키는데 관여하는 것으로 여겨지는 헤파린-유사 글리코실아미노글리칸내에 풍부하다(참조: Campbell and Campbell, 1985).

[0005] 혈관성형술 동안 관상 내 벌룬 카테터(balloon catheter)의 압력이 팽창되면, 혈관 벽 내 평활근 세포 및 내피 세포는 손상을 입어 혈전증 및 염증 반응을 개시한다. 혈소판으로부터 방출되거나, 또는 평활근 세포로부터 직접 방출된 혈소판 기원 성장 인자, 염기성 섬유모세포 성장 인자, 내피 성장 인자, 트롬빈 등과 같은 세포 기원 성장 인자들은 의학적 평활근 세포 내에서 증식 및 이주 반응을 유발한다. 이들 세포는 수축성 표현형으로부터 단지 약간의 수축성 필라멘트 다발(filament bundle), 팽창성 조면 세포체, 골지체 및 유리 리보솜으로 특징화되는 합성 표현형으로 변화된다. 증식/이주는 일반적으로 손상 후 1 내지 2일 내에 개시하며 이후 7일째에 최고치에 이른다(참조: Campbell and Campbell, 1987; Clowes and Schwartz, 1985).

- [0006] 딸 세포는 동맥 평활근의 내막 층으로 이주하여 계속 증식하며 현저한 양의 세포 외 매트릭스 단백질을 분비한다. 증식, 이주 및 세포 외 매트릭스 합성은, 손상된 내피 층이 치유되어 증식이 내막 내에서 느리게 되는, 일반적으로 손상 후 7 내지 14일 이내까지 지속한다. 새로이 형성된 조직은 신생혈관내막으로 불린다. 다음 3 내지 6개월에 걸쳐 발생하는 추가의 혈관 협소화는 주로 네가티브 또는 제한적 리모델링화에 기인한다.
- [0007] 국소 증식 및 이주와 동시에, 염증 세포는 혈관 손상 부위에 부착한다. 손상 후 3 내지 7일 내에, 염증 세포는 혈관 벽의 심층으로 이주한다. 벌룬 손상 또는 스텐트 이식을 사용한 동물 모델에서, 염증 세포는 30일 이상 동안 혈관 손상 부위에 존재할 수 있다(참조: Tanaka et al., 1993; Edelman et al., 1998). 따라서, 염증 세포는 재협착의 급성 및 만성 상 둘 다에 존재하여 이에 기여할 수 있다.
- [0008] 다수 제제가 재협착시 추정된 항-증식 작용에 대해 시험 되었으며 실험 동물 모델에서 일부 활성이 밝혀졌다. 동물 모델에서 내막 과다형성의 정도를 성공적으로 감소시키는 것으로 밝혀진 제제 중 일부는 다음을 포함한다: 헤파린 및 헤파린 단편(참조: Clowes, A.W. and Karnovsky M., *Nature* **265**: 25-26, 1977; Guyton, J.R. et al., *Circ. Res.*, **46**: 625-634, 1980; Clowes, A.W. and Clowes, M.M., *Lab. Invest.* **52**: 611-616, 1985; Clowes, A.W. and Clowes, M.M., *Circ. Res.* **58**: 839-845, 1986; Majesky et al., *Circ. Res.* **61**: 296-300, 1987; Snow et al., *Am. J. Pathol.* **137**: 313-330, 1990; Okada, T. et al., *Neurosurgery* **25**: 92-98, 1989), 콜치킨(참조: Currier, J.W. et al., *Circ.* **80**: 11-66, 1989), 탁술(참조: Sollot, S.J. et al., *J. Clin. Invest.* **95**: 1869-1876, 1995), 안지오텐신 전환 효소(ACE)억제제(참조: Powell, J.S. et al., *Science*, **245**: 186-188, 1989), 안지오펵틴(참조: Lundergan, C.F. et al. *Am. J. Cardiol.* **17**(Suppl. B):132B-136B, 1991), 사이클로스포린 A(참조: Jonasson, L. et al., *Proc. Natl., Acad. Sci.*, **85**: 2303, 1988), 염소-항-토끼 PDGF 항체(참조: Ferns, G.A.A., et al., *Science* **253**: 1129-1132, 1991), 테르비나핀(참조: Nemecek, G.M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Thera.* **248**: 1167-1174, 1989), 트라피딜(참조: Liu, M.W. et al., *Circ.* **81**: 1089-1093, 1990), 트라닐라스트(참조: Fukuyama, J. et al., *Eur. J. Pharmacol.* **318**: 327-332, 1996), 인터페론-감마(참조: Hansson, G.K. and Holm, J., *Circ.* **84**: 1266-1272, 1991), 라파마이신(참조: Marx, S.O. et al., *Circ. Res.* **76**: 412-417, 1995), 스테로이드(참조: Colburn, M.D. et al., *J. Vasc. Surg.* **15**: 510-518, 1992), 또한, Berk, B.C. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* **17**: 111B-117B, 1991 참조), 이온화 조사(참조: Weinberger, J. et al., *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* **36**: 767-775, 1996), 융합 독소(참조: Farb, A. et al., *Circ. Res.* **80**: 542-550, 1997), 안티센스 올리고뉴클레오타이드(참조: Simons, M. et al., *Nature* **359**: 67-70, 1992) 및 유전자 벡터(참조: Chang, M.W. et al., *J. Clin. Invest.* **96**: 2260-2268, 1995). 시험관내 평활근 세포에서 항-증식 활성은 헤파린 및 헤파린 접합체, 탁술, 트라닐라스트, 콜치킨, ACE 억제제, 융합 독소, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 라파마이신 및 이온화 조사를 포함하는 많은 이들 제제에 대해 입증되어 왔다. 따라서, 평활근 세포 억제의 다양한 메커니즘을 가진 제제는 내막 과다형성을 감소시키는 데 있어 치료학적 용도를 지닐 수 있다.
- [0009] 그러나, 동물 모델과는 대조적으로, 전신계적 약리학적 수단에 의해 재협착을 예방하기 위한 사람 혈관성형술 환자에게서의 시도는 아직까지 성공하지 못하였다. 비록 혈소판 억제제가 혈관성형술 후 급성 재폐색을 예방하는데 효과적이라고 해도, 아스피린-디피리다몰, 티클로피딘, 항-응고 치료요법(급성 헤파린, 만성 와르파린, 히루딘 또는 히룰로그), 트롬복산 수용체 길항제 또는 스테로이드는 재협착을 예방하는 데 있어 효과적이지 않았다(참조: Mak and Topol, 1997; Lang et al., 1991; Popma et al., 1991). 혈소판 GP IIb/IIIa 수용체, 길항제, 레오프로(Reopro[®])는 아직까지 연구중이나 레오프로는 혈관성형술에 이은 재협착 및 스텐트화의 감소에 대한 명확한 결과가 밝혀지지 않았다. 재협착의 예방에 또한 성공하지 못한 다른 제제는 칼슘 채널 길항제, 프로스타사이클린 모사제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 세로토닌 수용체 길항제 및 항-증식제를 포함한다. 이들 제제는 전신계적으로 제공되어야 하나, 치료학적 유효 투여량의 획득이 가능하지 않을 수 있으며; 항-증식(또는 항-재협착) 농도는 이들 제제의 공지된 독성 농도를 초과함으로써 평활근을 억제하기에 충분한 수준에 도달하지 않을 수 있다(참조: Mak and Topol, 1997; Lang et al., 1991; Popma et al., 1991).
- [0010] 식이 어유 보충물 또는 콜레스테롤 저하제를 이용하여 재협착을 예방하기 위한 효능을 시험한 추가의 임상 시도는 모순되거나 또는 네가티브 결과를 나타냄으로써, 어떠한 약리학적 제제도 혈관성형술 후 재협착을 예방하는데 임상적으로 유용하지 않다(참조: Mak and Topol, 1997; Franklin and Faxon, 1993; Serruys, P.W. et al., 1993). 최근의 관측은, 항 지질/항산화제인 프로부콜이 재협착을 예방하는데 유용할 수 있으나 이러한 작업은 확인이 필요함을 제시하고 있다(참조: Tardif et al., 1997; Yokoi, et al., 1997). 프로부콜은 최근에 미국에서 사용이 승인되지 않았으며 30일 예비처리기간이 응급 혈관성형술에서 이의 사용을 제외시켰다. 또한, 이

온화 조사의 적용은 스텐트를 지닌 환자에서 혈관성형술 후 재협착을 감소시키거나 또는 예방하는데 매우 촉망되는 것으로 밝혀졌다(참조: Teirstein et al., 1997). 그러나, 최근에, 재협착을 위한 대부분의 효과적인 치료는 반복된 혈관성형술, 동맥절제술(atherectomy) 또는 관상 동맥 바이패스 이식인데, 이는 현재 혈관성형술 후 재협착 예방용으로 사용하기 위한 식품 의약국 승인을 받은 치료제가 없기 때문이다.

[0011] 전신계적 약리학적 치료요법과는 달리, 스텐트는 재협착을 현저히 감소시키는 데 있어 유용한 것으로 입증되었다. 통상적으로, 스텐트는, 혈관성형된 관상 동맥의 관강내에서 팽창되는 경우 동맥 벽에 경직 비계(rigid scaffolding)를 통한 구조적 지지체를 제공하는 벌룬-팽창가능한 홈이 있는 금속 튜브(일반적으로, 스테인레스강, 그러나, 이에 한정되지 않는다)이다. 당해 지지체는 혈관 강 개방성을 유지하는데 도움을 준다. 2가지의 무작위적 임상 시도에서, 스텐트는 최소의 강 직경을 증가시키지만 6개월째 재협착의 발생을 제거함으로써 경피경관 관상 혈관성형술 후 혈관조영적 성공을 증가시켰다(참조: Serruys et al., 1994; Fischman et al., 1994).

[0012] 또한, 스텐트의 헤파린 피복물은 스텐트 이식 후 아-급성 혈전증을 감소시키는 추가의 이점을 지니는 것으로 여겨진다(참조: Serruys et al., 1996). 따라서, 스텐트를 사용한 협착된 관상 동맥의 지속된 기계적 팽창은 재협착 예방의 일부 척도를 제공하는 것으로 밝혀졌으며, 스텐트의 헤파린 피복물은 손상된 조직의 부위에서 국소 전달되는 약물의 유용성 및 임상적 유용성 둘 다를 입증하였다.

[0013] 위에서 기술한 바와 같이, 헤파린 피복된 스텐트의 사용은 국소 약물 전달의 유용성 및 임상적 유용성을 입증하나; 특수 약물 또는 약물 배합물을 국소 전달 장치에 고정하는 방식은 이러한 유형의 치료의 효능에 있어 역할을 할 것이다. 예를 들어, 국소 전달 장치에 약물/약물 배합물을 고정하는데 사용된 과정 및 물질은 약물/약물 배합물의 작동을 방해하지 않아야 한다. 또한, 사용된 과정 및 물질은 생 적합성이고 전달을 통한 국소 장치상에서 및 제공된 기간에 걸쳐 약물/약물 배합물을 유지시켜야 한다. 예를 들어, 국소 전달 장치의 전달 동안 약물/약물 배합물의 제거는 장치 오작동을 강력하게 유발할 수 있다.

[0014] 따라서, 생물학적으로 유발된, 예를 들면, 죽상경화증, 또는 예를 들면, 경피경관심장동맥성형술을 통해 기계적으로 유발된 내막 비후를 유발하는 혈관 손상의 예방 및 치료용의 약물/약물 배합물 및 관련된 국소 전달 장치가 요구되고 있다. 또한, 전달을 통한 국소 전달 장치상에 약물/약물 배합물을 유지하고 위치시키며 약물/약물 배합물이 제공된 기간에 걸쳐 치료학적 용량으로 방출되도록 보증할 필요가 존재한다.

[0015] 각종의 스텐트 피복물 및 조성물은 내막 비후를 유발하는 손상의 예방 및 치료를 위해 제안돼 왔다. 피복물은 자체로 손상된 관 벽에 가해지는 스텐트의 자극을 감소시킴으로써 혈전증 또는 재협착에 대한 경향성을 감소시킬 수 있다. 달리, 피복물은 약제/치료제 또는 약물을 관에 전달하여 평활근 조직 증식 또는 재협착을 감소시킬 수 있다. 제제의 전달 메카니즘은 다량의 중합체 또는 중합체 구조 내에서 생성된 공극을 통해, 또는 생 분해가능한 피복물의 침식에 의한 제제의 확산을 통한다.

[0016] 생 흡수가능하고 생 안정성인 조성물 둘 모두 스텐트용 피복물로서 보고되어 있다. 이들은 일반적으로 약제/치료제 또는 약물, 예를 들면, 라파마이신, 탁솔 등을 봉입시키거나, 이러한 제제를 표면, 예를 들면, 헤파린-피복된 스텐트에 결합시키는 중합체성 피복물이었다. 이러한 피복물은 침지, 분무 또는 회전 피복 과정을 포함하나, 이에 한정되지 않는 다수의 방법으로 스텐트에 적용된다.

[0017] 스텐트용 피복물로서 보고된 생 안정성 물질의 한가지 부류는 폴리플루오로 단독중합체이다. 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE) 단독중합체는 수년동안 이식편으로서 사용되어 왔다. 이들 단독중합체는 충분한 온도에서 특정 용매 속에서 가용성이 아니므로 작은 의료 장치상에 피복되기 어려우나 장치의 중요한 특징(예를 들면, 스텐트 내 홈)을 유지시킨다.

[0018] 폴리비닐리덴플루오라이드 단독중합체로부터 제조된 피복물 및 방출용의 피복 약제/치료제 또는 약물을 갖는 스텐트가 제안되어 왔다. 그러나, 대부분의 결정성 폴리플루오로 단독중합체와 같이, 이들은 이들을 중합체의 용융 온도에 상응하는 비교적 고온으로 적용시키지 않고서는 표면에 고 품질의 필름으로 적용되기 어렵다.

[0019] 혈전증, 재협착 또는 기타 부작용을 감소시킬 이식가능한 의료 장치용 피복물을 개발하는 것이 유리할 수 있는데, 이러한 장치는 이러한 영향을 달성하기 위한 약제 또는 치료제 또는 약물의 사용을 포함하나, 이를 필요로 하지는 않으며, 이러한 피복된 장치를 비교적 낮은 최대 온도에 적용시키는 경우에서조차 이러한 장치에서 사용하는 데 효과적인 물리적 및 기계적 특성을 소유한다. 또한, 질병을 치료하고 의료 장치의 이식에 대해 살아있는 유기체의 반응을 최소화하거나 또는 실질적으로 제거하는 각종 약물, 제제 및/또는 화합물과 함께 이식가능한 의료 장치를 개발하는 것이 유리하다. 특정 상황에서, 의료 장치의 상처 치유 및 내피세포 증식을 촉진하는

각종 약물, 제제 및/또는 화합물과 함께 이식가능한 의료 장치를 개발하는 것이 유리할 수 있다.

- [0020] 또한, 피복물 또는 의료 장치 자체에 부정적인 영향 없이 피복된 이식가능한 의료 장치를 전달하는 전달 장치를 개발하는 것이 유리할 것이다. 또한, 이러한 전달 장치는 표적 영역 내에서 의료 장치를 용이하고 정밀하게 위치시키기 위한 수단을 의사에게 제공하여야 한다.
- [0021] 또한, 이식가능한 의료 장치로부터 약물, 제제 및/또는 화합물의 용출 속도를 정밀하게 조절하도록 하는 이식가능한 의료 장치용 피복물을 개발하는 것이 유리할 수 있다.
- [0022] 또한, 세포 증식에 영향을 미치는 상이한 분자 메커니즘을 통해 작용하는 하나 이상의 제제의 방출을 제공하는 전달용 장치를 개발하는 것이 유리할 수 있다.
- [0023] 또한, 죽상경화성 플라크의 치료용 하나 이상의 제제를 국부 투여하는 전달 장치를 개발하는 것이 유리할 수 있다.
- [0024] 또한, 약물의 액체 제형을 개발하여 이의 효능 및 전달가능성을 증가시키는 것이 유리할 수 있다. 상세하게는, 수 불용성 및 친지성 약물의 액체 용액 용량형은 실질적인 양의 표면활성제, 보조용매 등에 의지하지 않고 생성시키기가 어렵다.
- [0025] 매우 중요한 다른 유형의 혈관 질환은 죽상경화증이다. 죽상경화증은 동맥의 비후 및 경화이며 일반적으로 동맥의 내부 내층 또는 내막내 지방 물질, 예를 들면, 콜레스테롤, 염증 세포, 세포 폐 생성물, 칼슘 및 기타 물질의 점진적인 축적으로 유발되는 것으로 여겨진다. 이러한 자극 물질의 축적은 결국 영향받은 동맥의 벽내 세포를 자극하여 병변의 성장을 초래하는 세포의 추가의 축적을 초래하는 추가의 물질을 생성할 수 있다. 이러한 축적 또는 병변은 일반적으로 플라크라고 언급된다.
- [0026] 최근 연구는 죽상경화증 및 아직까지 잘 처리되지 않은 노출된 다른 주요 혈관 문제의 이해에 있어 변경을 초래하였다. 과학자들은 적어도 일부 관상 질병이 염증 과정이며, 여기서, 염증은 플라크를 불안정화시켜 파열을 유발한다. 이러한 염증이 생긴 플라크는 죽상경화성 취약 플라크라고 알려져 있다.
- [0027] 취약 플라크는 평활근 세포의 얇은 층으로 덮인 지질이 풍부한 코어로 이루어져 있다. 이러한 취약 플라크는 파열되고 찢어지는 경향이 있으며, 얇은 세포층이 파열되거나 꺾임을 일으키는 경우 심각한 경색증을 유발할 수 있다. 염증 세포가 파괴되거나 또는 파열된 경우, 지질 코어는 혈류에 노출되어 동맥 속에서 혈전을 형성한다. 이러한 혈전은 신속하게 성장하여 동맥을 차단하거나, 또는 박리 되어 하부로 이동하여 색전성 사건, 불안정한 양기나, 심근 경색 및/또는 돌연사를 초래한다. 실제로, 최근 일부 연구는, 플라크 파열이 모든 치명적인 심근 경색의 60 또는 70%를 유발할 수 있음을 제시하였다. 취약 플라크의 추가 기술에 대해서는 캄벨(Campbell)에게 허여된 미국 특허 제5,924,997호 및 캄벨 등에 허여된 미국 특허 제6,245,026호를 참조하라.
- [0028] 죽상경화증을 검출하기 위해 사용된 초기 방법은 심장 환자에서 취약 플라크를 가시화하고 확인하는 진단 도구를 결여하였다. 그러나, 최근 진단 기술은 관상 동맥에서 취약 플라크의 위치를 확인하는 정도로 발달하여 있다. 이러한 신규 장치는 정련된 자기 공명 영상(MRI), 염증 과정이 열을 생성한다는 가정하에 동맥 벽의 온도를 측정하는 열 감지기, 탄성 감지기, 혈관내 초음파, 광학 결집 단층촬영술(OCT), 조영제, 및 적외선 근처 광 및 적외선 광을 포함한다. 그러나 현재 명확하지 않은 것은, 이러한 취약 플라크 병변이 일단 발견되면 어떻게 치료하는 것인 가이다.
- [0029] 벌룬 혈관성형술에 이어 전통적인 스텐팅을 사용함에 의한 취약 플라크의 치료는 거의 만족스럽지 않은 결과를 제공한다. 벌룬 혈관성형술 자체는 취약 플라크에 노출된 기저의 새로운 조직 세포, 콜라겐 또는 손상된 내피를 혈류로 파열시킬 수 있다. 이러한 상태는 궁극적으로 혈관을 부분적으로 또는 완전히 폐색시킬 수 있는 혈전 또는 혈액 응고의 형성을 초래한다. 또한, 노출 또는 피복되지 않은 스텐트가 취약 플라크 위에 보호성 커버를 제공할 신생내막(neointimal) 과다형성을 유발할 것이지만, 재협착은 원래의 취약 플라크보다 환자에게 더욱 위험성을 생성할 수 있는 주요 문제로 남아있다.
- [0030] 따라서, 취약 플라크 및 재협착, 복부 대동맥 동맥류 및 뇌졸중과 같은 관련된 혈관 질환을 효과적으로 치료하는, 약물 용출 스텐트 또는 기타 의료 장치를 개발하는 것이 유리할 수 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- [0031] 본 발명의 하나 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물의 치료학적 용량과 함께 의료 장치는 위에서 요약한 바와 같은 재협착, 혈소판 응집, 취약 플라크 및 기타 관련 혈관 질환의 치료를 위해 현재 사용되는 방법 및 장치와 관련된 난제를 극복하기 위한 수단을 제공한다.
- [0032] 하나의 측면에 따라, 본 발명은 의료 장치에 관한 것이다. 이식가능한 구조물, 제1 중합체성 물질 속으로 혼입된, 치료학적 용량의 라파마이신 및 프로부콜의 배합물을 포함하고 이식가능한 구조물의 표면에 부착되어 있는 제1 피복물, 및 제2 중합체성 물질을 포함하며, 라파마이신 및 프로부콜의 용출 속도를 조절하기 위해 제1 피복물에 부착된 제2 피복물을 포함한다.
- [0033] 다른 측면에 따라서, 본 발명은 의료 장치에 관한 것이다. 당해 의료 장치는 이식가능한 구조물, 치료학적 용량의 라파마이신 및 제1 중합체성 물질을 포함하며, 이식가능한 구조물의 표면에 부착된 제1 피복물, 치료학적 용량의 프로부콜 및 제2 중합체성 물질을 포함하고 제1 피복물에 부착된 제2 피복물, 및 제3 중합체성 물질을 포함하고 라파마이신 및 프로부콜의 용출 속도를 조절하기 위해 제2 피복물에 부착된 제3 피복물을 포함한다.
- [0034] 다른 측면에 따라서, 본 발명은 의료 장치에 관한 것이다. 당해 의료 장치는 이식가능한 구조물, 제1 중합체성 물질 속으로 혼입된, 치료학적 용량의 항-재발협착증 제제 및 치료학적 용량의 프로부콜을 포함하며, 이식가능한 구조물의 표면에 부착된 제1 피복물, 항-재발협착증 제제 및 프로부콜의 용출 속도를 조절하기 위해 제1 피복물에 부착된 제2 중합체성 물질을 포함하는 제2 피복물을 포함한다.
- [0035] 다른 측면에 따라서, 본 발명은 의료 장치에 관한 것이다. 당해 의료 장치는 이식가능한 구조물, 치료학적 용량의 항-재발협착증 제제 및 제1 중합체성 물질을 포함하며, 이식가능한 구조물의 표면에 부착된 제1 피복물, 치료학적 용량의 프로부콜 및 제2 중합체성 물질을 포함하고 제1 피복물에 부착된 제2 피복물, 및 제3 중합체성 물질을 포함하고 항-재발협착증 제제 및 프로부콜의 용출 속도를 조절하기 위해 제2 피복물에 부착된 제3 피복물을 포함한다.
- [0036] 다른 측면에 따라서, 본 발명은 의료 장치에 관한 것이다. 당해 의료 장치는 이식가능한 구조물, 제1 중합체성 물질 속으로 혼입된, 치료학적 용량의 항-재발협착증 제제 및 치료학적 용량의 프로부콜을 포함하며, 이식가능한 구조물의 표면에 부착된 제1 피복물, 제1 피복물에 부착된 제2 중합체성 물질을 포함하고 7일 이상의 기간 동안 항-재발협착증 제제 및 프로부콜을 방출하도록 배열된 제2 피복물을 포함한다.
- [0037] 다른 측면에 따라서, 본 발명은 의료 장치에 관한 것이다. 당해 의료 장치는 이식가능한 구조물, 치료학적 용량의 항-재발협착증 제제 및 제1 중합체성 물질을 포함하며, 이식가능한 구조물의 표면에 부착된 제1 피복물, 치료학적 용량의 프로부콜 및 제2 중합체성 물질을 포함하고 제1 피복물에 부착된 제2 피복물, 및 제3 중합체성 물질을 포함하고 제2 피복물에 부착되어 있으며, 항-재발협착증 제제 및 프로부콜을 7일 이상의 기간 동안 방출하도록 배치된 제3 피복물을 포함한다.
- [0038] 다른 측면에 따라서, 본 발명은 항-재발협착증 제제 및 프로부콜의 배합물의 치료학적 투여량을 국소 투여함을 포함하여, 혈관 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0039] 다른 측면에 따라서, 본 발명은 의료 장치에 관한 것이다. 당해 의료 장치는 이식가능한 구조물, 및 이식가능한 구조물에 부착된 라파마이신 및 프로부콜의 배합물에 관한 것이다.

과제 해결수단

- [0040] 약물, 제제 및/또는 화합물의 각종 배합물을 이용하여 각종 상태를 치료할 수 있다. 예를 들면, 라파마이신과 트리코스타틴 A를 이용하여 혈관 손상을 수반하는 재협착을 치료하거나 또는 예방할 수 있다. 라파마이신과 트리코스타틴 A는 세포 증식에 영향을 미치는 상이한 분자 메커니즘을 통해 작용하므로, 이들 제제는, 약물 용출 스텐트와 합해지는 경우, 명백한 다수 메커니즘에 의해 평활근 및 면역 세포 증식(염증 세포 증식) 둘 다를 하향조절함으로써 각각의 다른 항-재발협착증성 활성을 강화시킬 수 있다. 트리코스타틴 A에 의한 시롤리무스 항-증식 활성의 이러한 강화는 재혈관화 및 기타 혈관 외과 수술 동안 혈관 손상을 수반하는 항-재발협착증성 효능의 증진 및 항-재발협착증성 효과를 달성하기 위한 제제의 요구량에 있어서의 감소로 해석될 수 있다.
- [0041] 트리코스타틴 A는 사람 관상 동맥 평활근 세포 증식의 완전하고 강력한 차단으로 인해 국소 혈관 적용(예를 들

면, 스텐트- 또는 카테터계 전달을 통해)에 의해 신생내막 형성을 차단할 수 있다. 시롤리무스 및 트리코스타틴 A(및 이의 약리학적 부류 내 다른 제제)의 배합물은 라파마이신 단독보다 재협착/신생내막 비후에 대해 보다 효과적일 수 있는 신규 치료학적 배합물을 나타낸다. 상이한 투여량의 배합물은 라파마이신과 트리코스타틴 A의 단순한 첨가 효과보다 신생내막 성장의 억제에 추가적인 수확을 가져올 수 있다. 라파마이신과 트리코스타틴 A의 배합물은 취약 죽상경화성 플라크와 같은 다른 심혈관 질환에 대해 효과적일 수 있다.

[0042] 다른 예시적인 양태에서, 라파마이신은 마이코페놀산과 함께 사용될 수 있다. 라파마이신 및 마이코페놀산이 상이한 세포 주기상에서 세포 증식에 영향을 미치는 상이한 분자 메커니즘을 통해 작용하므로, 이들 제제가 약물 용출 스텐트 또는 본원에 정의된 다른 어떠한 의료 장치와 합해지는 경우, 상이한 메커니즘에 의해 평활근 및 면역 세포 증식 둘 다를 하향 조절함으로써 항-재발협착증성 활성을 서로 강화시키는 것이 가능하다.

[0043] 여전히 또 다른 예시적 양태에서, 라파마이신은 클라드리빈과 함께 사용될 수 있다. 라파마이신 및 클라드리빈은 상이한 세포주기 상에서 세포 증식에 영향을 미치는 상이한 분자 메커니즘을 통해 작용하므로, 이들 제제는, 약물 용출 스텐트 또는 본원에 정의한 다른 어떠한 의료 장치와 합해지는 경우, 상이한 메커니즘에 의해 평활근 및 면역 세포 증식 둘 다를 하향 조절함으로써 항-재발협착증성 활성을 서로 강화시키는 것이 가능하다. 필수적으로, 라파마이신과 클라드리빈의 배합물은 제제 단독 또는 2개 제제의 효과의 단순한 합보다 더욱 효과적일 수 있는 치료학적 배합물을 나타낸다. 또한, 상이한 투여량의 배합물은 라파마이신 또는 클라드리빈 단독보다 신생내막 성장 억제의 추가적인 이득을 가져올 수 있다.

[0044] 또 다른 예시적인 양태에서, 라파마이신은 토포테칸 또는 이리노테칸, 캄프토테신, 캄프토사르 및 DX-8951f를 포함하는 다른 토포이소머라제 I 억제제와 함께 사용될 수 있다. 라파마이신 및 토포테칸을 상이한 세포 주기상에서 세포 증식에 영향을 미치는 상이한 분자 메커니즘을 통해 작용하므로, 이들 제제는, 약물 용출 스텐트 또는 본원에 정의된 어떠한 다른 의료 장치와 합해지는 경우, 명백한 다수 메커니즘에 의해 평활근 세포 및 면역 세포 증식(염증 세포 증식) 둘 다를 하향 조절함으로써 각각의 다른 항-재발협착증성 활성을 강화시키는 것이 가능하다. 필수적으로, 라파마이신 및 토포테칸 또는 다른 토포이소머라제 I은 제제 단독 또는 2개 제제의 단순한 합보다 더욱 효과적일 수 있다. 또한, 상이한 투여량의 배합물은 라파마이신 또는 토포테칸 단독보다 신생 내막 성장 억제의 추가 이익을 가져올 수 있다.

[0045] 또 다른 예시적인 양태에서, 라파마이신은 에토포시드 또는 포도필로톡신 및 이의 유도체 및 테니포시드를 포함하는 다른 세포정지 글루코사이드와 함께 사용될 수 있다. 라파마이신 및 에토포시드는 상이한 세포 주기상에서 세포 증식에 영향을 미치는 상이한 분자 메커니즘을 통해 작용하므로, 이들 제제는, 약물 용출 스텐트 또는 본원에 정의된 어떠한 다른 의료 장치와 합해지는 경우 명백한 다수 메커니즘에 의해 평활근 세포 및 면역 세포 증식(염증 세포 증식) 둘 다를 하향조절함으로써 각각의 다른 항-재발협착증성 활성을 강화시키는 것이 가능하다. 필수적으로, 라파마이신 및 에토포시드 또는 포도필로톡신 및 이의 유도체 및 테니포시드를 포함하는 기타 세포정지성 글루코시드의 배합물은 제제 단독 또는 2개 제제의 단순한 합보다 더 효과적일 수 있다. 또한, 상이한 투여량의 배합물은 라파마이신 또는 에토포시드 단독보다 신생내막 성장 억제의 추가적인 이익을 가져올 수 있다.

[0046] 또 다른 예시적인 양태에서, 2-메톡시에스트라디올 또는 판젠펜(Panzem[®])은 단독으로 또는 라파마이신과 함께 사용되어 혈관 손상을 수반하는 재협착을 예방할 수 있다. 라파마이신 또는 시롤리무스 및 판젠펜은 상이한 분자 메커니즘을 통해 작용하여 세포 증식을 억제하므로, 약물 용출 스텐트 또는 본원에 기술된 다른 어떠한 의료 장치와 합해지는 경우 명백한 다수 메커니즘에 의해 평활근 및 면역 세포 증식 둘 다를 하향조절함으로써 각각의 다른 항-재발협착증성 활성을 강화시키는 것이 가능하다. 필수적으로, 라파마이신 및 판젠펜 또는 다른 에스트로겐 수용체 조절인자의 배합물은 제제 단독 또는 2개 제제의 단순한 합보다 더 효과적일 수 있는 치료학적 배합물을 나타낸다. 또한, 상이한 투여량의 배합물은 라파마이신 또는 판젠펜 단독보다 신생내피 성장 억제의 추가적인 이익을 가져올 수 있다.

[0047] 또 다른 예시적인 양태에서, 라파마이신은 실로스타졸과 함께 사용될 수 있다. 라파마이신과 실로스타졸의 배합물은 평활근 세포 증식 및 이주를 감소시키는데 있어 약물 단독보다 더 효과적일 수 있다. 또한, 배합 피복물로부터 실로스타졸 방출은 연속된 방식으로 조절되어 혈액이 접촉하는 의료 장치의 표면에 연장된 항-혈소판 침착 및 혈전증 형성을 달성할 수 있다. 배합 피복물내 실로스타졸의 혼입은 라파마이신과의 단일 층 또는 라파마이신 함유 층의 외부의 별개 층내에 배치될 수 있다.

[0048] 또 다른 예시적인 양태에서, 라파마이신은 PI3 키나제 억제제와 함께 사용될 수 있다. 본 발명은 PI3 키나제 억제제 단독 또는 시롤리무스와의 배합물로서 혈관 손상 적용시 신생내피 과다형성을 예방하기 위한 용도를 기

술하고 있다. 시롤리무스와 PI3 키나제 억제제는 다양한 항증식 메카니즘을 통해 작용하므로, 이들 제제는, 약물 용출 스텐트상에 합해지는 경우, 명백한 다수의 메카니즘에 의해 평활근 및 면역 세포 증식(염증 세포 증식) 둘다를 하향조절함으로써 각각의 다른 항 재협착 활성을 강화시키는 것이 가능하다. PI3 키나제 억제제에 의한 시롤리무스 항증식 활성의 강화는 혈관재형성 및 다른 혈관 외과 수술동안 혈관 손상에 이은 항재협착 효능에 있어서의 증진 및 항재협착 효과를 달성하기 위한 제제의 요구량에 있어서의 감소로 해석될 수 있다.

효 과

- [0049] 본 발명의 의료 장치, 약물 피복물, 전달 장치 및 약물 피복물 또는 비히클을 유지하는 방법은 질병을 치료하기 위한 물질의 배합물, 및 질병 또는 기타 상태를 치료하기 위한 의료 장치의 이식에 기인한 살아있는 유기체에 의한 반응을 이용한다. 약물, 제제 또는 화합물의 국소 전달은 일반적으로 전신계적 전달과 비교하여 약물, 제제 또는 화합물의 잠재적인 독성을 실질적으로 감소시키면서도 이들의 효능을 증가시킨다.
- [0050] 약물, 제제 또는 화합물은 각종 질병을 치료하기 위한 다수의 어떠한 의료 장치에도 부착될 수 있다. 약물, 제제 또는 화합물은 또한 별개의 상태를 치료하기 위해 이용된 의료 장치의 도입에 대한 생물학적 유기체 반응을 최소화시키거나 또는 실질적으로 제거하기 위해 실질적으로 부착될 수 있다. 예를 들면, 스텐트는 관상 동맥 또는 담관과 같은 기타 체관을 개방시키기 위해 도입될 수 있다. 이러한 스텐트의 도입은 평활근 세포 증식 효과 및 염증을 유발한다. 따라서, 스텐트는 이러한 반응을 제거하기 위해 약물, 제제 또는 화합물로 피복시킬 수 있다. 통상적으로 특정 유형의 수술에서 이용된 연결 장치는 또한 평활근 세포 증식 효과 및 염증을 유발할 수 있다. 스텐트-이식편 및 스텐트-이식편을 이용하는 시스템, 예를 들어, 동맥류 바이패스 시스템은 이들 장치를 도입시킴에 의해 유발된 부작용을 예방하고 치유 및 혼입을 촉진하는 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복시킬 수 있다. 따라서, 이들 장치는 이러한 반응을 제거하기 위한 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복시킬 수 있다. 또한, 동맥류 바이패스 시스템과 같은 장치는 상처 치유 및 내피세포 증식을 촉진함으로써, 내부누출(endoleak) 또는 다른 유사 현상의 위험을 감소시키는 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복시킬 수 있다.
- [0051] 약물, 제제 또는 화합물은 의료 장치의 유형, 의료 장치의 도입에 대한 반응 및/또는 치료하고자 하는 질병에 따라 변할 것이다. 의료 장치에 대해 약물, 제제 또는 화합물을 고정화시키기 위해 이용된 피복물 또는 비히클의 유형은 의료 장치의 유형, 약물, 제제 또는 화합물의 유형 및 이의 방출 속도를 포함하는 다수의 인자에 따라 또한 변할 수 있다.
- [0052] 효과적이라도 하기 위하여, 약물, 제제 또는 화합물은 바람직하게는 전달 및 이식동안 의료 장치상에 잔류하여야 한다. 따라서, 약물, 제제 또는 화합물 사이에 강력한 결합을 생성시키기 위한 각종 피복 기술이 사용될 수 있다. 또한, 각종 물질을 표면 변형으로서 사용하여 약물, 제제 또는 화합물이 조기 박리되는 것을 방지할 수 있다.
- [0053] 달리는, 피복된 이식가능한 의료 장치용 전달 장치를 개질시켜 피복물 또는 장치 자체에 대한 잠재적인 손상 위험을 최소화시킬 수 있다. 예를 들면, 스텐트 전달 장치에 대해 다양하게 변형시켜 배치된 자가-팽창 스텐트와 관련된 마찰력을 감소시킬 수 있다. 상세하게는, 전달 장치는 각종 물질로 피복시키거나 피복된 스텐트의 특정 부위에 작용하는 힘을 감소시키기 위한 특성을 도입시킬 수 있다.
- [0054] 본 발명의 자가-팽창 스텐트 전달 시스템은 열분해성 탄소 또는 유사한 물질의 층으로 피복된 쉬쓰(sheath)를 포함한다. 열분해성 탄소의 층은 스텐트의 영역내 쉬쓰의 내부 관에 또는 쉬쓰의 전체 길이를 따라 부착될 수 있다. 열분해성 탄소는, 자가-팽창성 스텐트가 보다 부드러운 중합체 쉬쓰내 봉입되는 것을 방지하기에 충분히 단단하다. 또한, 열분해성 탄소는 윤활성 물질이다. 이들 2가지 특성은 배치동안 스텐트에 대한 손상의 변화를 감소시키고, 스텐트 배치에 요구되는 힘을 감소시킴으로써 의사가 배치하기에 보다 용이하도록 하며, 보다 정밀한 스텐트 배치를 제공한다.
- [0055] 열분해성 탄소는 쉬쓰의 내부 관 또는 이후 쉬쓰의 내부 관에 부착된 물질에 직접 부착될 수 있다. 각종의 공지 기술을 제조 과정동안 사용할 수 있다. 열분해성 탄소는 생적합성이며 현재 다수의 이식가능한 의료 장치내에서 이용된다. 열분해성 탄소 층은 상기 기술한 특성을 제공하도록 충분히 두꺼우며 전달 시스템의 전체 프로파일 및 굴곡성을 유지하도록 충분히 얇다.
- [0056] 열분해성 탄소의 윤활 특성은 약물 피복된 스텐트를 사용하는 경우 특히 유리하다. 약물, 제제 또는 화합물을 함유하는 약물 피복물 및 중합체는 바람직하게는 우수한 결과를 위해 스텐트상에 잔존하여야 한다. 쉬쓰 상의

유효성 피복물은 약물 또는 중합체가 전달 동안 마찰로 벗겨질 위험을 실질적으로 감소시킨다.

- [0057] 본 발명의 자가-팽창성 스텐트 전달 시스템은 또한 개질된 축(shaft)을 포함할 수 있다. 개질된 축은 스텐트 성분들 사이에 갭내 축으로부터 돌출된 다수의 성분을 포함할 수 있다. 이들 성분들은 스텐트의 압착을 방지하거나 또는 실질적으로 감소시킴으로써 배치동안 스텐트에 작용하는 힘을 현저히 감소시킬 수 있다. 다수의 성분없이도, 스텐트는 이동하여 전달 시스템의 내부 축상의 정지부에 대해 압축할 수 있다. 스텐트의 압축은 보다 높은 배치력을 가져온다. 따라서, 다수의 성분을 포함하는 쉬스는 스텐트의 세로 이동을 제거하거나 또는 실질적으로 감소시킴으로써 압축을 제거하거나 또는 실질적으로 감소시킨다. 또한, 돌출 성분은 다수의 성분에 걸쳐 스텐트에 작용하는 총 힘을 분산시킴으로써 스텐트 및 이에 대한 어떠한 피복물상의 국소화된 스트레스가 거의 없도록 한다.
- [0058] 본 발명의 이식가능한 의료 장치의 표면을 피복시키기 위한 조성물은 약물 방출에 대한 화학적 및 물리적 장벽을 제공하는 피복물을 달성하기 위한 2개의 화학적으로 상이한 중합체의 배합물을 사용한다. 이러한 배합물은 피복물 속에 함유된 어떠한 약물, 제제 및/또는 화합물의 용출 속도를 제어한다.
- [0059] 미세바늘 또는 관류 벌룬과 같은 다른 카테터계 전달 시스템을 사용하여 라파마이신을 포함하는 하나 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물을 죽상경화성 플라크의 부위에 전달할 수 있다. 이러한 유형의 국부 전달은 단독으로 또는 이에 부착된 동일하거나 또는 상이한 약물을 지닌 이식가능한 의료 장치와 함께 사용될 수 있다. 하나 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물은 바람직하게는 병변에 인접한 외막 공간에 전달된다.
- [0060] 라파마이신과 같은 강력한 치료제의 국소 또는 국부 전달된 용액은 전신계적으로 전달된 제제 또는 이식가능한 의료 장치를 경유하여 전달된 제제보다 다수의 잇점을 제공한다. 예를 들면, 비교적 높은 조직 농도는 동맥벽내 약제의 직접적인 침착으로 달성할 수 있다. 침착의 위치에 따라서, 상이한 약물 농도 프로파일을 약물 용출 스텐트를 통해서 보다 더 달성될 수 있다. 또한, 국소 또는 국부 전달된 용액을 사용하는 경우, 스텐트와 같은 영구적으로 이식된 장치에 대한 필요성이 없어짐으로써 염증 반응 및 장기간 조직 손상과 같은 이와 관련된 잠재적인 부작용을 제거할 수 있다. 그러나, 국소 또는 국부 전달된 용액은 약물 방출 스텐트 또는 다른 피복된 이식가능한 의료 장치와 함께 사용될 수 있다는 것에 주목하는 것이 중요하다. 용액 또는 액체 제형의 다른 장점은, 액체 제형중 부형제의 조절이 약물 분포 및 보유 프로파일을 용이하게 변경시킬 수 있다는 사실에 있다. 또한, 액체 제형은 예비-충전된 다수-챔버 주입 장치를 통해 주입 직전에 혼합됨으로써 용량형의 저장 및 보존 기간을 증진시킬 수 있다.
- [0061] 취약 플라크는, 지질이 풍부한 코어가 평활근 세포의 얇은 층으로 덮히는 혈관 질환이다. 이러한 취약 플라크는 파열 및 진무르는 경향이 있으며, 얇은 염증 세포 층이 파열되거나 궤양화되는 경우 심각한 경색증을 유발할 수 있다. 염증 세포가 진무르거나 또는 파열되는 경우, 지질 코어는 혈류에 노출되어, 동맥내에서 혈전을 형성한다. 이러한 혈전은 신속하게 성장하여 동맥을 차단하거나, 박리되어 하부로 이동함으로써 색전성 사건, 불안정한 양기나, 심근 경색 및/또는 돌연사를 초래한다. 본 발명은 혈관 효능을 유지하도록 고안된 골격(scaffold) 구조물에 관한 것이며, 이는 취약 플라크 파열 및 지질 코어 대사와 관련된 염증 및 기타 질병 상태 치료용의 하나 이상의 치료 약물, 제제 및/또는 화합물을 포함하는 중합체성 피복물 구조를 포함하는 골격 구조물에 관한 것이다. 소염 치료 약물, 제제 및/또는 화합물은 질병의 염증 급성 상에 초점을 맞춘 신속한 방출을 위한 피복물 구조내로 혼입될 수 있으며 지질 저하 약물, 제제 및/또는 화합물은 질병의 만성 상에 초점을 맞춘 서 방출용 피복물 구조내로 혼입될 수 있다. 또한, 다수 약물을 합하여 상승 효과를 제공할 수 있다. 상이한 약물은 상이한 메커니즘을 통해 작용하여 질병의 상이한 측면상에서 작용한다.
- [0062] 본 발명의 약물/약물 배합물 및 전달 장치를 사용하여 혈관 질환, 및 특히, 손상에 의해 유발된 혈관 질환을 효과적으로 예방하고 치료할 수 있다. 혈관 질환을 치료하는데 사용된 각종 의학 치료 장치는 궁극적으로 추가의 적용을 유발할 수 있다. 예를 들어, 벌룬 혈관성형술은 동맥을 통해 혈류를 증가시키기 위해 사용된 수술이며 관상 혈관 협착증을 위한 주요 치료방법이다. 그러나, 위에서 언급한 바와 같이, 당해 수술은 통상적으로 혈관벽에 특정한 정도의 손상을 유발함으로써 이후 시점에서 시간에 따라 문제를 잠재적으로 악화시킨다. 비록 다른 수술 및 질병이 유사한 손상을 유발할 수 있다고 해도, 본 발명의 예시적인 양태는 경피경혈관심장동맥확장술 및 동맥, 정맥 및 기타 관을 이동하는 기타 유액을 포함하는 다른 유사한 동맥/정맥 수술에 수반된 재협착 및 관련 합병증의 치료와 관련하여 기술될 것이다. 또한, 각종 방법 및 장치가 피복된 의료 장치의 효과적인 전달을 위해 기술될 것이다.
- [0063] 본 발명의 예시적인 양태를 경피경혈관심장동맥확장술에 이은 재협착 및 관련 합병증의 치료와 관련하여 기술할 것이라 할지라도, 약물/약물 배합물의 국소 전달을 사용하여 어떠한 다수의 의료 장치를 이용하여 광범위한 상

태를 치료하거나, 또는 장치의 기능 및/또는 수명을 증진시킬 수 있다. 예를 들어, 백내장 수술 후 복원 시력에 위치한 안구내 렌즈는 흔히 제2의 백내장의 형성으로 절충된다. 후자는 흔히 렌즈 표면상에서의 세포 과성장의 결과이며 약물 또는 약물들을 장치와 합하여 잠재적으로 최소화시킬 수 있다. 수두증용 지름길(shunt), 투석 이식편, 결장창냄술(colostomy) 백 부착 장치, 귀 배출 튜브, 심장박동기용 납 및 이식가능한 제세동기와 같은 장치내, 장치상 및 장치 주변에서 단백질성 물질의 조직내 성장 또는 축적으로 인하여 실패되는 기타 의료 장치는 또한 장치-약물 배합 시도로부터 유리할 수 있다. 조직 또는 기관의 구조 및 기능을 증진시키기 위해 제공되는 장치는 또한 적절한 제제 또는 제제들과 합해지는 경우 잇점을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 이식된 장치의 안정화를 증진시키기 위한 정형외과 장치의 개선된 골통합은 이를 골-형태발생 단백질과 같은 제제와 합함으로써 달성할 수 있다. 유사한 기타 외과 장치, 봉합, 스테이플, 연결 장치, 척추 디스크, 골 핀, 봉합 고정, 지혈 장벽, 클램프, 나사, 플레이트, 클립, 혈관 이식물, 조직 부착제 및 밀봉제, 조직 골격(tissue scaffold), 각종 유형의 드레싱, 골 대체물, 관내 장치 및 혈관 지지체는 또한 이러한 약물-장치 배합 시도를 사용하여 증진된 환자 잇점을 제공할 수 있다. 혈관주위 랩은 단독 또는 다른 의료 장치와 함께 특히 유리할 수 있다. 혈관주위 랩은 치료 부위에 추가 약물을 공급할 수 있다. 특히, 특정 유형의 의료 장치는 장치 또는 약제의 단일 사용에 따른 치료를 증진시키는 약물 또는 약물 배합물을 사용하여 일부 양식으로 피복시킬 수 있다.

[0064] 각종 의료 장치외에, 이러한 장치상의 피복물을 사용하여 빈카 알칼로이드(예: 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈), 파클리탁셀, 에피도포도필로톡신(예: 에토포시드, 테니포시드), 항생제(닥티노마이신(악티노마이신 D) 다우노루비신, 독소루비신 및 이다루비신), 안트라사이클린, 미톡산트론, 블레오마이신, 플리카마이신(미트라마이신) 및 미토마이신, 효소(L-아스파라긴을 전신계적으로 대사하고 이들 자체의 아스파라긴을 합성하는 능력을 지니지 않은 세포를 고갈시키는 L-아스파라기나제와 같은 천연 생성물을 포함하는 항-증식/항유사분열제; G(GP) II_b/III_a 억제제와 같은 항혈소판제 및 비트로넥틴 수용체 길항제; 질소 무스타드(메클로레타민, 사이클로포스파미드 및 유사체, 멜팔란, 클로람부실), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(헥사메틸멜라민 및 티오테파), 알킬 설포네이트-부설판, 니르토소우레아(카르무스틴(BCNU) 및 유사체, 스트렙토조신), 트라젠-다카르바지닌(DTIC)와 같은 항-증식성/항유사분열성 알킬화제; 염산 유사체(메토트렉세이트), 피리미딘 유사체(플루오로우라실, 플루수리딘 및 사이타라빈), 퓨린 유사체 및 관련 억제제(머캅토피린, 티오구아닌, 펜토스타틴 및 2-클로로데옥시아데노신 {클라드리빈})과 같은 항-증식/항유사분열 항대사제; 플라티늄 배위 착물(시스플라틴, 카르보플라틴), 프로카르바진, 하이드록시우레아, 미토탄, 아미노글루테르이미드; 호르몬(예: 에스트로겐); 항-응고제(헤파린, 합성 헤파린 염 및 트롬빈의 기타 억제제); 섬유소용해제(예: 조직 플라스미노겐 활성화제, 스트렙토키나제 및 우로키나제), 아스피린, 디피리다몰, 티클로피딘, 클로피도그렐, 아브식시마브; 항이주제; 항분비제(브레베탄); 부신 피질 스테로이드(코르티솔, 코르티손, 플루드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 6 α -메틸프레드니솔론, 트리암시놀론, 베타메타손 및 텍사메타손), 비-스테로이드제(살리실산 유도체, 예: 아스피린; 파라-아미노페놀 유도체, 예를 들면, 아세트아미노펜; 인돌 및 인덴 아세트산(인도메타신, 숄린당 및 에토달락), 헤테로아릴 아세트산(톨메틴, 디클로페낙 및 케토롤락), 아릴프로피온산(이부프로펜 및 유도체), 안트라닐산(메페남산 및 메클로페남산), 에놀산(피록시카프, 테녹시카프, 페닐부타졸 및 옥시펜타트라존), 나부메톤, 금 화합물(아우라노핀, 아우로티오글루코즈, 금 나트륨 티오말레이트)와 같은 소염제; 면역억제제: (사이클로스포린, 타크롤리무스(FK-506), 시롤리무스(라파마이신), 아자티오프린, 마이코페놀레이트 모페틸); 혈관형성제: 혈관 내피세포 성장 인자(VEGF), 섬유모세포 성장 인자(FGF); 안지오텐신 수용체 차단제; 산화질소 공여제; 안티센스 올리고뉴클레오타이드 및 이의 배합물; 세포 주기 억제제, mTOR 억제제, 및 성장 인자 수용체 시그널 형질도입 키나제 억제제; 레테노이드; 사이클린/CDK 억제제; HMG 보조-효소 리덕타제 억제제(스타틴); 및 프로테아제 억제제를 포함하는 치료제 및 약제를 전달하는데 사용할 수 있다.

[0065] 앞서 기술한 바와 같이, 벌룬 혈관성형술과 함께 관상 스텐트의 이식은 급성 혈관 폐쇄를 치료하는데 있어 매우 효과적이며 재협착 위험을 감소시킬 수 있다. 혈관내 초음파 연구(참조: Mintz et al., 1996)은, 관상 스텐팅이 혈관 협착을 효과적으로 방지하며, 스텐트 이식 후 말기 관 손실의 대부분은 아마도 신생내막 과다형성과 관련된 플라크 성장이 기인한다고 제안하고 있다. 관상 스텐팅후 말기 관 손실은 대부분 통상의 벌룬 혈관성형술 후 관측되는 것보다 거의 2배 더 높다. 따라서, 스텐트가 재협착 과정의 적어도 일부를 예방하는 한, 평활근 세포 증식을 방지하는 약물, 제제 또는 화합물의 조합물은 염증을 감소하고 응고를 감소시키거나 다수의 메카니즘에 의해 평활근 세포 증식을 방지하고, 염증을 감소시키며 혈관성형술후 재협착에 대한 가장 효과적인 치료방법을 제공할 수 있는 스텐트와 합해진 응고를 감소시킨다. 동일하거나 또는 상이한 약물/약물 배합물의 국소 전달과 함께 약물, 제제 또는 화합물의 전신계적 사용은 또한 유익한 치료 선택을 제공할 수 있다.

- [0066] 스텐트로부터 약물/약물 배합물의 국소 전달은 다음 잇점을 지닌다: 즉, 혈관 되꼬임 및 스텐트의 구조물 작용을 통한 리모델링화의 방지 및 신생내막 과다형성의 다수 성분 또는 재협착의 방지 및 염증 및 혈전증에 있어서의 감소. 스텐트삽입된 관상 동맥으로 약물, 제제 또는 화합물의 국소 투여는 추가의 치료학적 잇점을 지닐 수 있다. 예를 들어, 약물, 제제 또는 화합물의 보다 높은 조직 농도는 전신계적 투여보다는 국소 전달을 이용하여 달성할 수 있다. 또한, 감소된 전신계적 독성은 보다 높은 조직 농도를 유지하면서 전신계적 투여보다는 국소 전달을 이용하여 달성할 수 있다. 또한, 전신계적 투여보다는 스텐트로부터 국소 전달을 이용하는데 있어서, 1회 수술이 보다 나은 환자 순응도를 만족시킬 수 있다. 배합 약물, 제제 및/또는 화합물 치료요법의 추가의 잇점은 치료 약물, 제제 또는 화합물 각각의 투여량을 감소시킴으로써, 이의 독성을 제한하면서도 여전히, 재협착, 염증 및 혈전증에 있어서의 감소를 달성할 수 있다는 것이다. 따라서, 국소 스텐트계 치료요법은 항-재발협착증, 소염, 항-혈전증성 약물, 제제 또는 화합물의 치료학적 비율(효능/독성)을 증진시키는 수단이다.
- [0067] 경피경혈관심장동맥확장술을 수행하는데 사용될 수 있는 다수의 상이한 스텐트가 존재한다. 비록, 임의의 다수 스텐트를 본 발명에 따라 사용할 수 있지만, 단순화를 위해, 제한된 수의 스텐트가 본 발명에 예시적인 양태로 기술될 것이다. 당해 분야의 숙련가들은 임의의 수의 스텐트가 본 발명과 관련하여 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 또한, 위에서 기술한 바와 같이, 다른 의료 장치도 이용할 수 있다.
- [0068] 스텐트는 일반적으로 관의 관강 내부에 남아있는 관 구조로서 사용되어 폐쇄를 완화시킨다. 일반적으로, 스텐트는 팽창되지 않은 형태로 관강내로 삽입된 후 자동적으로 또는 제자리에서 제2 장치의 도움으로 팽창된다. 통상의 팽창 방법은 협착된 혈관 또는 체 통로내에서 팽창하는 카테터에 박힌 혈관성형술 벌룬의 사용을 통해 발생하여 혈관 벽 성분과 관련된 폐쇄를 깎아내고 파열시키며 확장된 관강을 수득한다.
- [0069] 도 1은 본 발명의 예시적 양태에 따라 사용될 수 있는 예시적 스텐트(100)를 나열한다. 팽창가능한 실린더형 스텐트(100)는 혈관, 관 또는 관강내 위치하여 혈관, 관 또는 관강을 개방시키고, 보다 특히 혈관성형술 후 재협착으로부터 동맥의 분획을 보호하기 위한 창 구조를 포함한다. 스텐트(100)는 원주상으로 팽창되어 팽창된 형태로 유지되며, 원주상으로 또는 방사상으로 경질이다. 스텐트(100)는 축 방향으로 굴곡성이며, 밴드에서 굴곡되는 경우, 스텐트(100)는 어떠한 외부 돌출 성분 부분도 피한다.
- [0070] 스텐트(100)는 일반적으로 제1 및 제2 말단과 이들 사이의 중간 단면을 포함한다. 스텐트(100)는 종축을 지니며 다수의 종축으로 배치된 밴드(102)를 포함하며, 여기서, 각각의 밴드(102)는 종축에 대해 평행한 라인 구역을 따라 일반적으로 연속된 파장을 정의한다. 다수의 주위로 배치된 링크(104)는 실질적인 관 구조내 밴드(102)를 유지시킨다. 필수적으로, 각각의 장축으로 배치된 밴드(102)는 다수의 주기적인 위치에서 근위 밴드(102)에 대해 짧은 주위로 배치된 링크(104)에 의해 연결된다. 각각의 밴드(102)와 관련된 파동은 중간 단락내 대략 동일한 기본 공간 주파수이며, 밴드(102)는, 이들과 관련된 파동이 일반적으로 정렬되도록 배치됨으로써 일반적으로 서로에 대해 상내에 있도록 한다. 도면에 나타난 바와 같이, 각각의 종축으로 배열된 밴드(102)는 근위 밴드(102)에 대해 연결되기 전에 대략 2회 주기로 파동을 친다.
- [0071] 스텐트(100)는 어떠한 다수의 방법을 사용하여서도 제작될 수 있다. 예를 들어, 스텐트(100)는 레이저, 전자방전 밀링(electric discharge milling), 화학적 에칭(chemical etching) 또는 기타 수단을 사용하여 가공할 수 있는 공극 또는 형성된 스테인레스 강 관으로부터 제작될 수 있다. 스텐트(100)는 체내로 삽입되어 팽창되지 않은 형태로 목적한 부위에 위치한다. 하나의 예시적인 양태에서, 팽창은 벌룬 카테터에 의해 혈관내에서 달성되며, 여기서, 스텐트(100)의 최종 직경은 사용된 벌룬 카테터의 직경의 함수이다.
- [0072] 본 발명에 따른 스텐트(100)가 예를 들면, 니켈 및 티탄 또는 스테인레스 강의 적절한 합금을 포함하는 형상-기억 물질내에 봉매될 수 있음을 인지하여야 한다. 스테인레스 강으로부터 형성된 구조는 스테인레스 강을 예정된 방식으로 배열함으로써, 예를 들면, 이를 곧 배열내로 꼬아서 자가-팽창성으로 제조할 수 있다. 당해 양태에서, 스텐트(100)가 형성된 후, 이를 압축시켜 삽입 수단에 의해 혈관 또는 다른 조직내 이의 삽입을 허용하기에 충분히 작은 공간을 점유하도록 압축시킬 수 있으며, 여기서, 삽입 수단은 적합한 카테터, 또는 굴곡성 막대를 포함한다. 카테터로부터 나오면, 스텐트(100)는 배치되어 목적한 배열로 팽창될 수 있는데, 여기서, 팽창은 자동적이거나 또는 압력, 온도 또는 전기적 자극에서의 변화로 개시된다.
- [0073] 도 2는 도 1에 나타난 스텐트(100)를 이용하는 본 발명의 예시적 양태를 나타낸다. 도시된 바와 같이, 스텐트(100)는 하나 이상의 저장기(106)를 포함하도록 개질될 수 있다. 각각의 저장기(106)는 경우에 따라 개방되거나 또는 밀폐된다. 이러한 저장기(106)는 특이하게 설계되어 전달될 약물/약물 배합물을 유지할 수 있다. 스텐트(100)의 설계와는 무관하게, 병변 부위내에서 효과적인 용량을 제공하기에 충분한 농도 및 충분한 특수성의

로 적용된 약물/약물 배합물 용량을 지니는 것이 바람직하다. 이와 관련하여, 밴드(102)내 저장기 크기는 바람직한 위치 및 바람직한 양으로 약물/약물 배합물 용량에 적절하게 적용되도록 분류된다.

[0074] 다른 예시적인 양태에서, 스텐트(100)의 전체의 내부 및 외부 표면은 치료학적 용량의 약물/약물 배합물로 피복될 수 있다. 재협착을 치료하기 위한 약물의 상세한 기술 및 예시적인 피복 기술은 하기 기술되어 있다. 그러나, 피복 기술은 약물/약물 배합물에 따라 변할 수 있음에 주의하는 것이 중요하다. 또한, 피복 기술은 스텐트 또는 다른 관강내 의료 장치를 포함하는 물질에 따라 변할 수 있다.

[0075] 라파마이신은 미국 특허 제3,929,992호에 개제된 것으로서 스트렙토마이세스 하이그로스코피쿠스(*Streptomyces hygroscopicus*)에 의해 생산된 마크로사이클릭 트리엔 항생제이다. 다른 것들 중에서도 라파마이신은 생체내에서 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 라파마이신은 포유동물에서, 특히 생물학적으로 또는 기계적으로 매개된 혈관 손상에 이은 내막 평활근 세포 과다형성, 재협착 및 혈관 폐색, 또는 이러한 혈관 손상을 겪을 소인이 있는 상태를 치료하는데 이용될 수 있다. 라파마이신은 평활근 세포증식을 억제하는데 작용하여 혈관 벽의 재-내피세포증식을 방해하지 않는다.

[0076] 라파마이신은 혈관성형술 유발된 손상동안 방출된 분열촉진 시그널에 대한 반응시 평활근 증식을 길항함으로써 혈관 과다형성을 감소시킨다. 세포 주기의 말기 G1 상에서 성장 인자 및 사이토킨 매개된 평활근 증식의 억제는 라파마이신의 우세한 작용 메카니즘인 것으로 여겨진다. 그러나, 라파마이신은 또한 전신계적으로 투여되는 경우 T-세포 증식 및 분화를 예방하는 것으로 알려져 있다. 이는 이식 거부를 예방하기 위한 이의 면역제어 활성 및 이의 능력에 대한 기초이다.

[0077] 본원에 사용된 것으로서, 라파마이신은 라파마이신, 및 FKBP12 및 다른 이뮤노필린(immunophilin)에 결합하며 TOR의 억제를 포함하는 라파마이신과 동일한 약리학적 특성을 지닌 모든 유사체, 유도체 및 접합체를 포함한다.

[0078] 비록 라파마이신의 항-증식 효과가 전신계적 사용을 통해 달성될 수 있다고 해도, 우수한 결과는 화합물의 국소 전달을 통해 달성할 수 있다. 필수적으로, 라파마이신은 화합물에 근위 조직속에서 작업하며, 전달 장치로부터의 거리가 증가하면서 효과는 축소된다. 이러한 효과의 잇점을 달성하기 위하여, 관강 벽과 직접 접촉된 라파마이신을 원할 수 있다. 따라서, 바람직한 양태에서, 라파마이신은 스텐트의 표면 또는 이의 일부상에 혼입된다. 필수적으로, 라파마이신은 바람직하게는 도 1에 나타난 스텐트(100)내로 혼입되며, 여기서, 스텐트(100)는 관강 벽과 접촉되도록 한다.

[0079] 라파마이신은 다수의 방법으로 스텐트 상에 혼입시키거나 또는 부착시킬 수 있다. 예시적인 양태에서, 라파마이신은 중합체 매트릭스내로 직접 혼입되고 스텐트의 외부 표면상에 분무된다. 라파마이신은 시간에 걸쳐 중합체 매트릭스로부터 용출되어 주변 조직내로 들어간다. 라파마이신은 바람직하게는 3일 이상 내지 대략 6개월 동안, 및 보다 바람직하게는 7일 내지 30일간에 스텐트상에 잔류한다.

[0080] 다수의 부식할 수 없는 중합체를 라파마이신과 함께 사용할 수 있다. 하나의 예시적인 양태에서, 라파마이신 또는 기타 치료제는 중합화된 비닐리덴플루오라이드 및 중합화된 테트라플루오로에틸렌으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 제 1 잔기의 양, 및 제1 잔기와 공중합되고 폴리플루오로 공중합체에 단단함 또는 탄성 특성을 제공할 수 있는 제1 잔기 이외의 제2 잔기의 양을 포함하는 필름-형성 폴리플루오로 공중합체내로 혼입됨으로써 폴리플루오로 공중합체를 형성할 수 있으며, 여기서, 제1 잔기 및 제2 잔기의 상대적 양은 이식가능한 의료 장치를 처리하는데 사용하기에 효과적인 특성을 지닌, 피복물 및 이로부터 생성된 필름을 제공하기에 효과적이다.

[0081] 본 발명은 폴리플루오로 공중합체 및 이식가능한 의료 장치, 예를 들면, 스텐트가 예를 들면 혈관성형술 수술에서 사용되는 경우 혈전증 및/또는 재협착을 감소시키는데 효과적인 양으로 중합체 피복물의 필름으로 피복된 스텐트를 포함하는 중합체성 피복물을 제공한다. 본원에 사용된 것으로서, 폴리플루오로 공중합체는 중합된 비닐리덴플루오라이드 및 중합된 테트라플루오로에틸렌으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 제1 잔기의 양, 및 폴리플루오로 공중합체를 생성하기 위해 제1 잔기와 공중합되고 폴리플루오로 공중합체에 단단함 또는 탄성 특성을 제공할 수 있는, 제1 잔기이외의 제2 잔기의 양을 포함하는 공중합체를 의미하는데, 여기서, 제1 잔기 및 제2 잔기의 상대적인 양은 이식가능한 의료 장치를 피복시키는데 사용하기에 효과적인 특성을 지닌, 이러한 폴리플루오로 공중합체로부터 제조된 피복물 및 필름을 제공하는데 효과적이다.

[0082] 피복물은 재협착, 염증 및/또는 혈전증을 감소시키는데 효과적인 약제 또는 치료제를 포함하며, 이러한 피복물로 피복된 스텐트는 제제의 지속적인 방출을 제공할 수 있다. 본 발명의 특징의 폴리플루오로 공중합체 피복물로부터 제조된 필름은, 심지어 장치 피복물 및 필름이 노출되는 최대 온도를 비교적 낮은 온도로 제한하는 경우에서조차 통상의 피복된 의료 장치의 요구된 물리적 및 기계적 특성을 제공한다. 이는, 열 민감성인 약제/치

료제 또는 약물을 전달하기 위해 피복물/필름을 사용하거나, 카테터와 같은 온도-민감성 장치상에 피복물을 제공하는 경우에 특히 중요하다. 최대 노출 온도가 발생되지 않는 경우, 예를 들면, 이트라코나졸과 같은 열-안정성 제제를 피복물내로 혼입시키는 경우, 보다 높은 가소성 폴리플루오로 공중합체를 사용할 수 있으며, 매우 높은 연장 및 부착이 요구되는 경우, 탄성체가 사용될 수 있다. 경우에 따라 또는 필요한 경우, 폴리플루오로 탄성체를 예를 들면, 문헌[참조: Modern Fluoropolymers, (J. Shires ed.), John Wiley & Sons, New York, 1997, pp. 77-87)에 기술된 표준 방법으로 가교결합시킬 수 있다.

[0083] 본 발명은 의료 장치에 대한 증진된 생적합성 피복물 또는 비히클을 제공하는 폴리플루오로 공중합체를 포함한다. 이러한 피복물은 포유동물, 예를 들면 사람의 체 조직과 접촉시 재협착 또는 혈전증, 또는 다른 바람직하지 않은 반응을 감소시키기 위해 충분한 불활성의 생적합성 표면을 제공한다. 폴리플루오로 단독중합체로부터 제조된 많은 보고된 피복물이 불용성이고/이거나 고온, 예를 들면, 약 125℃ 이상 높은 고온이 이식가능한 장치, 예를 들면, 스텐트에서 사용하기 위한 적절한 물리적 및 기계적 특성을 지닌 필름을 수득하기 위해 필요로 하거나, 또는 특별히 단단하거나 또는 탄성이 아니라고 해도, 본 발명의 폴리플루오로 공중합체로부터 제조된 필름은 의료 장치상에 형성되는 경우 적절한 부착, 단단함 또는 탄성, 및 크래킹(cracking)에 대한 내성을 제공한다. 특정의 예시적인 양태에서, 이는, 심지어 장치가 비교적 낮은 최대 온도에 적용되는 경우이다.

[0084] 본 발명에 따른 피복물에 사용된 폴리플루오로 공중합체는 바람직하게는 유연하거나 또는 끈적이지 않도록 분자량이 충분히 높은 필름-형성 중합체이다. 이로부터 형성된 중합체 및 필름은 바람직하게는 스텐트에 부착되어야 하며 혈류역학적 스트레스에 의해 노출될 수 있도록 스텐트상에 배치후 용이하게 변형되어서는 안된다. 중합체 분자량은 바람직하게는 충분한 단단함을 제공하기에 충분하도록 높아서 중합체를 포함하는 필름은 스텐트의 취급 또는 배치동안 벗겨지지 않을 것이다. 특정의 예시적인 양태에서, 피복물은, 스텐트 또는 다른 의료 장치의 팽창이 일어나는 곳에서 크래킹되지 않을 것이다.

[0085] 본 발명의 피복물은 위에서 정의한 바와 같은 폴리플루오로 공중합체를 포함한다. 폴리플루오로 공중합체를 제조하기 위해 제1 잔기와 중합된 제2 잔기는 포유동물에서 이식을 허용하는 생적합성 중합체를 제공하지만, 본원에서 청구된 의료 장치에 사용하기에 충분한 탄성 필름 특성을 유지하는, 중합된, 생적합성 단량체로부터 선택될 수 있다. 이러한 단량체는 헥사플루오로프로필렌(HFP), 테트라플루오로에틸렌(TFE), 비닐리덴플루오라이드, 1-하이드로펜타플루오로프로필렌, 퍼플루오로(메틸 비닐 에테르), 클로로트리플루오로에틸렌(CTFE), 펜타플루오로프로펜, 트리플루오로에틸렌, 헥사플루오로아세톤 및 헥사플루오로이소부틸렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0086] 본 발명에 사용된 폴리플루오로 공중합체는 통상적으로 약 50 내지 약 92중량%의 비닐리덴플루오라이드 대 약 50 내지 약 80중량%의 HFP의 중량비로 헥사플루오로프로필렌과 공중합된 비닐리덴플루오라이드를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 사용된 폴리플루오로 공중합체는 약 50 내지 약 15중량%의 HFP와 공중합된 약 50 내지 약 85중량%의 비닐리덴플루오라이드를 포함한다. 보다 바람직하게는, 폴리플루오로 공중합체는 약 45 내지 30중량%의 HFP와 공중합된 약 55 내지 약 70중량%의 비닐리덴플루오라이드를 포함할 것이다. 보다 더 바람직하게는, 폴리플루오로 공중합체는 약 45 내지 약 35중량%의 HFP와 공중합된 약 55 내지 약 65중량%의 비닐리덴플루오라이드를 포함한다. 이러한 폴리플루오로 공중합체는 디메틸아세트아미드(DMAc), 테트라하이드로푸란, 디메틸 포름아미드, 디메틸 설펍사이드 및 n-메틸 피롤리돈과 같은 용매속에서 다양한 정도로 가용성이다. 일부는 메틸 에틸케톤(MEK), 아세톤, 메탄올 및 통상의 이식가능한 의료 장치에 피복물을 적용시키는데 일반적으로 사용된 기타 용매 속에서 가용성이다.

[0087] 통상의 폴리플루오로 단독중합체는 결정성이며 중합체의 용융 온도(T_m)에 상응하는 비교적 고온에 피복물을 노출시키지 않고 금속 표면상에 고 품질의 필름으로서 적용시키기가 어렵다. 승온은 장치에 대한 필름의 충분한 부착을 나타내지만, 바람직하게는 피복된 의료 장치의 팽창/수축시 필름 크래킹을 견디기에 충분한 굴곡성을 유지하는 PVDF 단독중합체 피복물로부터 제조된 필름을 제공하기 위해 공급된다. 본 발명에 따른 특정의 필름 및 피복물은, 심지어 피복물 및 필름이 노출되는 최대 온도가 약 최대 예정된 온도 미만인 경우에도, 이러한 동일한 물리적 및 기계적 특성, 또는 필수적으로 동일한 특성을 제공한다. 이는, 피복물/필름이 열 민감성인, 예를 들면, 화학적 또는 물리적 분해 또는 다른 열-유발된 네가티브 영향에 적용되거나, 또는 의료 장치의 피복물 열 민감성 물질이 예를 들어, 열-유발된 조성 또는 구조 분해에 적용되는 경우에 특히 중요하다.

[0088] 본 발명의 피복물 및 필름이 적용되는 특수 장치 및 이러한 장치의 요구되는 특수 용도/결과에 따라서, 이러한 장치를 제조하는데 사용된 폴리플루오로 공중합체는 결정성이거나, 반-결정성이거나 또는 무정형일 수 있다.

[0089] 장치가 승온에 대한 노출과 관련하여 한계 또는 제한을 갖지 않는 경우, 결정성 폴리플루오로 공중합체가 사용

될 수 있다. 결정성 폴리플루오로 공중합체는 상이 유리 전이(Tg) 온도 이상의 온도에 노출되는 경우 적용된 스트레스 또는 중력하에 유동하는 경향을 견디는 경향이 있다. 결정성 폴리플루오로 공중합체는 이들의 완전한 무정형 한쪽보다 보다 단단한 피복물 및 필름을 제공한다. 또한, 결정성 중합체는 자가-팽창 스텐트, 예를 들면, 니티놀 스텐트를 공급하는데 사용된 크리핑(crimping) 및 이동 과정을 통해 보다 윤활성이고 보다 용이하게 취급된다.

[0090] 반-결정성 및 무정형 폴리플루오로 공중합체는, 승온에 대한 노출이 일어나는 경우, 예를 들면, 열-민감성 약제 또는 치료제가 피복물 및 필름내로 혼입되거나, 장치 설계, 구조 및/또는 용도가 이러한 승온에 대한 노출을 배제하는 경우에 유리하다. 비교적 높은 수준, 예를 들면, 약 30 내지 45중량%의 제2 잔기, 예를 들면, 제1 잔기, 예를 들면, VDF와 공중합된, HFP를 포함하는 반-결정성 폴리플루오로 공중합체는 무정형 폴리플루오로 공중합체 탄성체보다 감소된 마찰 및 자가-차단(self-blocking)의 잇점을 지닌다. 이러한 특성은, 가공, 포장 및 전달 의료 장치를 이러한 폴리플루오로 공중합체로 피복시키는 경우에 특히 가치가 있다. 또한, 이러한 비교적 높은 함량의 제2 잔기를 포함하는 이러한 폴리플루오로 공중합체 탄성체는 중합체내 특정 제제, 예를 들면, 라파마이신의 가용성을 조절함으로써 매트릭스를 통과하는 제제의 침투성을 조절하기 위해 제공된다.

[0091] 본 발명에 사용된 플루오로 공중합체는 각종의 공지된 중합 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 문헌(참조: Fluoroelastomers-dependence of relaxation phenomena on compositions, POLYMER 30, 2180, 1989, Ajoldi 등)에 기술된 것과 같은 고압, 자유 라디칼, 반-연속 유액 중합 기술을 사용하여 이의 일부가 탄성체일 수 있는 무정형 폴리플루오로 공중합체를 제조할 수 있다. 또한, 본원에 기술된 자유-라디칼 배취 유액 중합 기술을 사용하여, 비교적 높은 수준의 제2 잔기가 포함되는 경우에서조차 반-결정성인 중합체를 수득할 수 있다.

[0092] 위에서 기술한 바와 같이, 스텐트는 다양한 물질 및 다양한 기하학을 포함할 수 있다. 스텐트는 생안정성 및 생흡수성 물질을 포함하는 생적합성 물질로 제조될 수 있다. 적합한 생적합성 물질은 스테인레스 강, 탄탈륨, 티타늄 합금(니티놀 포함) 및 코발트 합금(코발트-크로뮴 니켈 합금)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 비금속성 생적합성 물질은 폴리아미드, 폴리올레핀(예: 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 등), 비흡수성 폴리에스테르(예: 폴리에틸렌 테레프탈레이트), 및 생흡수성 지방족 폴리에스테르(예: 락트산, 글리콜산, 락타이드, 글리콜라이드, 파라-디옥산, 트리메틸렌 카보네이트, ϵ -카프롤락톤 및 이의 배합물의 단독중합체 및 공중합체)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0093] 필름-형성 생적합성 중합체 피복물은 일반적으로 스텐트에 적용되어 스텐트를 통과하는 혈류내 국소 와류 및 조직 부작용을 감소시킨다. 이로부터 형성된 피복물 및 필름은 스텐트 배치 부위에 약제학적으로 활성인 물질을 투여하는데 사용될 수 있다. 일반적으로, 스텐트에 적용될 중합체 피복물의 양은 가능한 매개변수중에서, 피복물을 제조하는데 사용된 특수 폴리플루오로 공중합체, 스텐트 설계 및 피복물의 바람직한 효과에 따라 변할 것이다. 일반적으로, 피복된 스텐트는 약 0.1 내지 약 15중량%의 피복물, 바람직하게는 약 0.4 내지 약 10중량%의 피복물을 포함할 것이다. 폴리플루오로 공중합체 피복물은 적용된 폴리플루오로 공중합체의 양에 따라서 하나 이상의 피복 단계에서 적용될 수 있다. 상이한 폴리플루오로 공중합체는 스텐트 피복시 상이한 층에 대해 사용될 수 있다. 실제로, 특정의 예시적인 양태에서, 약제학적으로 활성인 물질을 포함할 수 있는 후속적인 폴리플루오로 공중합체 피복 층의 부착을 촉진시키기 위해 프라이머로서 폴리플루오로 공중합체를 포함하는 희석된 제1 피복물 용액을 사용하는 것이 매우 유리하다.

[0094] 또한, 상부피복물은 약제의 방출을 지연시키는데 적용될 수 있거나, 또는 이들은 상이한 약제학적으로 활성인 물질의 전달을 위한 매트릭스로서 사용될 수 있다. 피복물의 적층화를 사용하여 상이한 층내에 위치하는 상이한 제제의 방출을 조절하거나 또는 약물의 방출을 단계화하는데 사용될 수 있다.

[0095] 폴리플루오로 공중합체의 배합물을 또한 사용하여 상이한 제제의 방출 속도를 조절하거나 또는 피복물 특성, 예를 들면, 탄성, 단단함 등, 및 약물 전달 특성, 예를 들면, 방출 프로파일의 바람직한 균형을 제공할 수 있다. 용매속에서 용해도가 상이한 폴리플루오로 공중합체를 사용하여 상이한 약물을 전달하거나 또는 약물의 방출 프로파일을 제어하는데 사용될 수 있는 상이한 중합체 층을 구축하는데 사용할 수 있다. 예를 들어, 85.5/14.5 (wt/wt)의 폴리(비닐리덴플루오라이드/HFP) 및 60.6/39.4 (wt/wt)의 폴리(비닐리덴플루오라이드/HFP)를 포함하는 폴리플루오로 공중합체는 둘 다 DMAc 속에서 가용성이다. 그러나, 60.6/39.4 PVDF 폴리플루오로 공중합체만이 메탄올 속에서 가용성이다. 따라서, 약물을 함유하는 85.5/14.5 PVDF 폴리플루오로 공중합체의 제1 층은 메탄올 용매로 제조된 60.6/39.4 PVDF 폴리플루오로 공중합체의 상부피복물로 피복될 수 있다. 상부피복물은 제1 층에 함유된 약물의 약물 전달을 지연시키는데 사용될 수 있다. 달리, 제2 층이 상이한 약물을 포함함으로써

연속적인 약물 전달을 제공할 수 있다. 상이한 약물의 다수 층은 제1의 하나의 폴리플루오로 공중합체의 층에 이어 다른 것의 교호적인 층에 의해 제공될 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 용이하게 인지되는 바와 같이, 다수의 적층 시도를 사용하여 바람직한 약물 전달을 제공할 수 있다.

[0096] 피복물은 피복 혼합물 속에 하나 이상의 치료제와 피복 폴리플루오로 공중합체를 혼합시켜 제형화할 수 있다. 치료제는 액체, 미분된 고체, 또는 다른 어떠한 적절한 물리적 형태로 존재할 수 있다. 임의로, 피복 혼합물을 하나 이상의 첨가제, 예를 들면, 희석제, 담체, 부형제, 가용화제 등과 같은 무독성의 보조 물질을 포함할 수 있다. 다른 적합한 보조제는 중합체 및 약제학적으로 활성인 제제 또는 화합물과 함께 제형화될 수 있다. 예를 들어, 친수성 중합체를 생적합성의 소수성 피복물에 가하여 방출 프로파일을 개질시키거나, 또는 소수성 중합체를 친수성 피복물에 가하여 방출 프로파일을 개질시킬 수 있다. 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 카복실메틸 셀룰로즈, 및 하이드록시메틸 셀룰로즈로 이루어진 그룹 중에서 선택된 친수성 중합체를 폴리플루오로 공중합체 피복물에 가하여 방출 프로파일을 개질시킬 수 있다. 적절한 상대적 양은 치료제에 대한 시험관내 및/또는 생체내 방출 프로파일을 모니터링함으로써 측정할 수 있다.

[0097] 피복 적용을 위한 가장 우수한 조건은, 폴리플루오로 공중합체 및 약제가 일반적인 용매를 지니는 경우이다. 이는 실제 용액인 습윤 피복물을 제공한다. 용매 속에 중합체의 용액중 고체 분산액으로서 약제를 함유하는 피복물도 바람직하지는 않지만, 여전히 사용가능하다. 분산 조건하에서는, 분산된 약제 분말의 특정 크기, 즉, 주요 분말 크기 및 이의 집합체 및 덩어리 둘다가 충분히 작아서 필수적으로 피복물이 없도록 할 필요가 있는 스텐트의 슬롯을 막거나 또는 불규칙한 피복물 표면이 유발되지 않도록 하는 주의가 기울어져야 한다. 분산이 스텐트에 적용되고 피복 필름 표면의 부드러움이 증진될 필요가 있거나 약물의 모든 입자가 중합체속에 완전히 봉입되는 것이 보증되어야 하거나, 또는 약물이 방출 속도가 느려져야 하는 경우, 동일한 폴리플루오로 공중합체의 투명한 (폴리플루오로 공중합체 단독) 상부피복물을 사용하여 약물의 지속적인 방출을 제공하거나, 또는 피복물 밖의 약물의 확산을 추가로 제한하는 다른 폴리플루오로 공중합체를 적용할 수 있다. 상부피복물은 맨드렐(mandrel)을 사용하여 침지 피복에 의해 적용시켜 슬롯을 깨끗하게 할 수 있다. 당해 방법은 미국 특허 제 6,153,252호에 기술되어 있다. 상부피복물을 적용하기 위한 다른 방법은 스핀 피복 및 분무 피복을 포함한다. 상부피복물의 침지 피복물은, 약물이 피복 용매속에서 매우 가용성인 경우, 문제가 될 수 있는데, 이는 폴리플루오로 공중합체를 팽윤시키고, 투명한 피복 용액이 제로 농도 침하(zero concentration sink)로서 작용하여 이미 침착된 약물을 재용해시킨다. 침지 욕에서 소요된 시간은, 약물이 약물이 없는 욕내로 추출되어 나오지 않도록 하기 위해 제한시킬 필요가 있다. 건조는 신속하게 수행하여 이미 침착된 약물이 상부피복물내로 완전히 확산되지 않도록 해야 한다.

[0098] 치료제의 양은 사용한 특수 약물 및 치료되는 의학 상태에 따를 것이다. 통상적으로, 약물의 양은 총 피복물 중량의 약 0.001% 내지 약 70%, 보다 통상적으로 총 피복물 중량의 약 0.001 내지 약 60%이다. 약물이 총 피복물 중량에 대해 0.0001%로 적을 수도 있다.

[0099] 약제를 포함하는 피복물 필름에서 사용된 폴리플루오로 공중합체의 양 및 유형은 요구되는 방출 프로파일 및 사용된 약물의 양에 따라 변할 것이다. 생성물은, 분자량이 상이한 동일하거나 또는 상이한 폴리플루오로 공중합체의 배합물을 함유함으로써 제공된 제형에 바람직한 방출 프로파일 또는 점도를 제공한다.

[0100] 폴리플루오로 공중합체는 확산에 의해 분산된 약물을 방출할 수 있다. 이는 유효량($0.001 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{분}$ 내지 $1000 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{분}$)의 약물의 장기간 전달(대략 1,000 내지 2,000 시간, 바람직하게는 200 내지 800 시간에 걸쳐)을 초래할 수 있다. 용량은 치료되는 대상체, 고통받는 정도, 주치의의 판단 등에 따라 조절될 수 있다.

[0101] 약물 및 폴리플루오로 공중합체의 개개의 제형은 시험관내 및 생체내 모델에서 적절히 시험하여 바람직한 약물 방출 프로파일을 달성할 수 있다. 예를 들어, 약물은 폴리플루오로 공중합체 또는 폴리플루오로 공중합체의 배합물로 제형화시키고, 스텐트위에 피복시키고 교반시키거나 회전시킨 유액 시스템, 예를 들면 수중 25% 에탄올 속에 둘 수 있다. 회전하는 유액의 샘플은 방출 프로파일을 측정하기 위해(예를 들면, HPLC, UV 분석 또는 방사표지된 분자의 사용에 의해) 취할 수 있다. 스텐트 피복물로부터 관강의 내부 벽으로 약제학적 화합물의 방출은 적절한 동물 시스템에서 모델화할 수 있다. 이후에, 약물 방출 프로파일은 특정 시간에서 샘플을 취하여 약물 농도에 대해 샘플을 모니터링(약물 농도를 검출하기 위해 HPLC 사용)함에 의한 적절한 수단으로 모니터링할 수 있다. 혈전 형성은 동물 모델에서 문헌[참조: Hanson 및 Harker, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:3184-3188 (1988)]에 기술된 혈소판내 영상 방법을 사용하여 동물 모델내에서 모델화할 수 있다. 이러한 또는 유사한 과정을 수행할 후, 당해 분야의 숙련가들은 각종의 스텐트 피복물 제형을 제형화할 수 있다.

[0102] 본 발명의 요건은 아니지만, 피복물 및 필름은 의료 장치에 적용시 가교결합될 수 있다. 가교결합은 화학, 열 또는 광과 같은 공지의 가교결합 메커니즘중 어느 것에 의해서도 수행될 수 있다. 또한, 가교결합 개시인자 및 촉진인자는 적용가능하고 적절한 경우 사용될 수 있다. 약제를 포함하는 가교결합된 필름을 이용하는 예시적인 양태에서, 경화는, 약물이 피복물로부터 확산되는 속도로 수행할 수 있다. 본 발명의 가교결합된 폴리플루오로 공중합체 필름 및 피복물은 약물없이 사용되어 이식가능한 의료 장치의 표면을 개질시킬 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0103] 실시예

[0104] 실시예 1:

[0105] PVDF 단독중합체[Solef[®] 1008, 미국 텍사스주 휴스턴 소재의 솔베이 어드밴스드 폴리머스(Solvay Advanced Polymers) 제조원, Tm 약 175℃] 및 F¹⁹ NMR에 의해 측정된 것으로서, 각각 92/8 및 91/9중량%의 비닐리덴플루오라이드/HFP인, 폴리(비닐리덴플루오라이드/HFP)의 폴리플루오로 공중합체(예: Solef[®] 11010 및 11008, 미국 텍사스주 휴스턴 소재의 솔베이 어드밴스드 폴리머스 제조원, 각각의 Tm 약 159_℃ 내지 160℃)를 스텐트용의 잠재적인 피복물로서 시험하였다. 당해 중합체는 DMAc, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸 설폭사이드(DMSO), N-메틸피롤리돈(NMP), 테트라하이드로퓨란(THF) 및 아세톤과 같은 용매속에서 가용성이다. 중합체 피복물은 중합체를 아세톤 속에 프라이머로서 5중량%로 용해시키거나, 또는 중합체를 50/50 DMAc/아세톤 속에 상부피복물로서 30 중량%로 용해시켜 제조하였다. 침지에 의해 스텐트에 적용되고 공기 중에서 수시간 동안 60℃에서 건조된 후 <100mm Hg 진공에서 3시간 동안 60℃에 적용시킨 피복물은 백색의 발포성 필름을 형성하였다. 적용되면서, 이들 필름은 스텐트에 불량하게 부착되었고 벗겨졌는데, 이는, 이들이 매우 취약함을 나타낸다. 이러한 방식으로 피복된 스텐트는 약 175℃ 이상, 예를 들면, 중합체의 용융 온도로 가열되는 경우, 투명한 부착성 필름을 형성하였다. 우수한 품질의 필름을 달성하기 위해서는, 피복물이 고온, 예를 들면, 중합체의 용융 온도 이상을 요구하므로, 위에서 언급한 바와 같이, 고온 열 처리는 이들의 열 민감성으로 인하여 대부분의 약물 화합물의 경우 허용불가능하다.

[0106] 실시예 2:

[0107] F¹⁹ NMR에 의해 측정된 것으로서, 14.5 중량% HFP로 공중합된 85.5중량%의 비닐리덴플루오라이드를 포함하는 폴리플루오로 공중합체(Solef[®] 21508)를 평가하였다. 당해 중합체는 폴리플루오로 공중합체 및 실시예 1에 기술된 중합체들보다 거의 결정성이 아니다. 이는 약 133℃로 보고되는 낮은 융점을 지닌다. 다시, 폴리플루오로 공중합체 약 20중량%를 포함하는 피복물을 50/50 DMAc/MEK 중 중합체 용액으로부터 적용시켰다. 공기 속에서 60℃로 수시간 동안에 이어 < 100 mtorr Hg 진공 속에서 3시간 동안 건조시킨 후, 투명한 부착성 필름을 수득하였다. 이는 우수한 품질의 필름을 달성하기 위한 고온 열 처리 요구성을 제거하였다. 피복물은 보다 부드러우며 실시예 1보다 더욱 부착성이었다. 팽창되어진 피복된 스텐트 일부는 일부 정도의 부착 손실 및 금속으로부터 떨어진 필름으로서 "텐팅(tenting)"을 나타낸다. 경우에 따라, 이러한 공중합체를 함유하는 피복물을 예를 들면 가소제 등을 피복 조성물에 첨가함으로써 개질시킬 수 있다. 이러한 피복물로부터 제조된 필름을 사용하여, 특히 이러한 장치가 스텐트의 정도로의 팽창에 허용되지 않는 경우, 스텐트 또는 다른 의료 장치를 피복시킬 수 있다.

[0108] 피복물 고체의 총 중량을 기준으로 하여 85.5/14.6(wt/wt) (비닐리덴플루오라이드/HFP) 및 약 30중량%의 라파마이신[미국 필라델피아주 필라델피아 소재의 와이어스-아이어스트 래보라토리즈(Wyeth-Ayerst Laboratories) 제조원]을 포함하는 피복물을 사용하여, 상기 피복 과정을 반복하였다. 피복된 스텐트의 팽창시 때때로 크래킹 또는 필(peel)이 있는 투명한 필름이 수득되었다. 피복 조성물내에 가소제 등의 도입은 이러한 크래킹 및 필링 가능성 없는 스텐트 및 다른 의료 장치에 사용하기 위한 피복물 및 필름을 생성시킬 것으로 여겨진다.

[0109] 실시예 3

- [0110] HFP 함량이 여전히 높은 폴리플루오로 공중합체를 이후에 시험하였다. 이러한 일련의 중합체는 반결정성이 아니며, 오히려 탄성체로서 시판되고 있다. 이러한 공중합체중 하나는 플루오렐(FluorelTM) FC2261Q[미국 미네소타주 오크데일 소재의 다이네온(Dyneon), 3M-헥스트 엔터프라이즈(Hoechst Enterprise)에서 시판], 비닐리덴 플루오라이드/HFP의 60.6/39.4(wt/wt) 공중합체이다. 비록 당해 공중합체가 실온보다 낮은 Tg(약 -20℃ Tg)를 갖는다고 해도, 실온 또는 심지어 60℃에서 끈적이지 않는다. 당해 중합체는 시차 주사 열량계(DSC) 또는 광의 각 X-선 회절로 측정하는 경우에 검출가능한 결정성을 지니지 않는다. 위에 기술된 바와 같은 스텐트상에 형성된 필름은 끈적이지 않으며, 투명하고, 스텐트가 팽창되는 경우 우발적이지 않게 팽창되었다.
- [0111] 피복물 고체의 총 중량을 기준으로 하여, 각각 60.6/39.4(wt/wt) (비닐리덴플루오라이드/HFP) 및 약 9, 30 및 50 중량%의 라파마이신(미국 필라델피아주 필라델피아 소재의 와이어스-아이어스트 레보라토리즈)를 포함하는 피복물을 사용하여 상기 피복 과정을 반복하였다. 약 9 내지 30중량%의 라파마이신을 포함하는 피복물은 스텐트상에 우발적이지 않게 팽창된 백색의 접착성의 단단한 필름을 제공하였다. 동일한 방식으로 50% 약물의 도입은 팽창시 일부 부착의 손실을 초래하였다.
- [0112] 폴리플루오로 공중합체의 공단량체 조성에서의 변화는 또한 건조시 고체 단계 피복물의 특성에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 14.5중량% HFP와 중합된 85.5% 비닐리덴플루오라이드를 함유하는 반결정성 공중합체 솔레프(Solef[®]) 21508은 DMAc 및 50/50 DMAc/MEK 속에서 약 30%의 라파마이신(총 고체 중량, 예를 들면, 약물과 공중합체로 나눈 약물 중량)과의 균질한 용액을 형성한다. 필름을 건조(100 mmHg의 진공 속에서 60℃/16 시간에 이은 60℃/3 시간)시키는 경우, 중합체중 약물의 고체를 나타내는 투명한 피복물이 수득되었다. 역으로, 60.6/39.5 (wt/wt)에서 무정형 공중합체, PDVF/HFP중 플루오렐 FC2261Q는 DMAc/MEK 속에서 라파마이신의 유사한 30% 용액을 형성하였으며, 약물 및 중합체의 상 분리를 나타내는, 유사하게 건조된 백색 필름이 수득되었다. 이러한 제2 약물 함유 필름은 결정성 솔레프 21508의 전자의 투명한 필름보다 수증 25% 에탄올의 시험관내 시험 용액내로 약물을 방출시키는데 매우 느리다. 이들 두 필름의 X-선 분석은, 약물이 비-결정성 형태로 존재함을 나타낸다. 중합체를 함유하는 높은 HFP 속에서의 약물의 불량하거나 또는 매우 낮은 가용성은 얇은 피복물 필름을 통과하는 약물의 낮은 침투를 초래한다. 침투성은 필름(공중합체)를 통과하여 확산하는 중(이 경우 약물)의 생성물 확산 속도 및 필름내 약물의 가용성이다.
- [0113] 실시예 4: 피복물로부터 라파마이신의 시험관내 방출 결과
- [0114] 도 3은 85.5/14.5 비닐리덴플루오라이드/HFP 폴리플루오로 공중합체에 대한 데이터 플롯이며, 상부피복물의 부재하에서 시간의 함수로서 방출된 약물의 분획을 나타낸다. 도 4는, 상부피복물이 배치된 동일한 폴리플루오로 공중합체에 대한 데이터의 플롯이며, 방출 속도에 있어서 가장 우수한 효과가 투명한 상부피복물을 사용하여 달성됨을 나타낸다. 여기에서 알 수 있는 바와 같이, TC150는 235mg의 상부피복물 등을 말한다. 상부피복 전 스텐트는 30% 라파마이신을 함유하는 평균 750μg의 피복물을 갖는다. 도 5는 60.6/39.4 비닐리덴플루오라이드/HFP 폴리플루오로 공중합체에 대한 플롯이며, 시간의 함수로서 방출된 약물의 분획을 나타내며, 상부피복물을 사용하지 않고 피복물로부터 방출 속도를 현저히 제어함을 나타낸다. 방출은 필름내 약물의 로딩으로 제어된다.
- [0115] 실시예 5: 폴리(VDF/HFP)로부터 라파마이신의 생체내 스텐트 방출 역학
- [0116] 정상 식이의 9마리의 뉴질랜드산 백색 토끼(2.5-3.0 kg)에게 수술 25시간 전, 수술 직전 및 연구의 나머지 기간에 아스피린을 제공하였다. 수술시에, 동물을 아세프로마진(0.1-0.2mg/kg)으로 예비처리하고 케타민/크실라진 혼합물(각각 40mg/kg 및 5mg/kg)으로 마취시켰다. 동물에게 1회의 절차내 투여량의 헤파린(150 IU/kg, 정맥내)을 제공하였다.
- [0117] 우측의 일반 목동맥의 동맥절제술을 수행하고 5F 카테터 도입기[코르디스, 인코포레이티드(Cordis, Inc.) 제조원]을 혈관내에 두고 결찰로 고정시켰다. 요오드 조영제를 주사하여 우측의 일반 목동맥, 팔머리동맥 및 대동맥활을 가시화하였다. 조정가능한 가이드 선(0.014 인치/180 cm, 코르디스, 인코포레이티드)을 도입기를 통해 삽입하고, 동맥이 앞서 수행한 혈관조영용 맵핑을 사용하여 2mm 근위 직경을 소유하는 위치까지 각각의 엉덩동맥내로 연속하여 전진시켰다. 폴리(VDF/HFP):(60.6/39.4)과 30% 라파마이신으로 제조된 필름으로 피복된 2개의 스텐트를 각각의 동물내에 3.0mm 벌룬 및 30초 동안 8-10 ATM으로 팽창에 이어 30초 동안 8-10 ATM으로 제2 팽

창에 의해 1분 간격을 사용하여 각각의 엉덩 동맥내에서 가능한 1개 배치시켰다. 이후에, 엉덩 동맥 둘다를 가시화하는 혈관조영술을 스텐트의 정확한 배치 위치를 확인하기 위해 수득한다.

[0118] 수술 말기에, 목 동맥을 결찰하고 피부를 1개의 적층된 불연속된 봉합을 사용하여 3/0 비크릴 봉합으로 폐쇄시킨다. 동물에게 부토로판올(0.4mg/kg, 피하내) 및 젠타마이신(4mg/kg, 근육내)을 제공하였다. 회복 후, 동물을 이들의 우리로 돌려보내고 사료와 물을 자유롭게 공급하였다.

[0119] 조기 사망 및 외과적 어려움으로 인하여, 2마리의 동물은 분석에 사용하지 않았다. 스텐트처리된 혈관을 다음 실험에서 7마리의 나머지 동물로부터 제거하였다: 이식 후 10분째에 하나의 용기(1마리의 동물); 이식 후 40분 내지 2시간사이의 6개 용기(3마리의 동물)(평균, 1.2 시간); 이식 후 3일째에 2개의 용기(2마리의 동물); 및 이식 후 7일째에 2개의 용기(1마리의 동물). 2시간째에 1마리의 동물에서, 스텐트는 목동맥보다 오히려 대동맥으로부터 회수하였다. 제거 후, 동맥을 스텐트의 근위 및 원위 말단 둘다에서 조심스럽게 트리밍(trimming) 하였다. 이후에, 혈관을 스텐트없이 조심스럽게 절개하여, 플러싱함으로써 어떠한 잔류 혈액도 제거하고, 스텐트와 혈관 둘다를 즉시 동결시켜, 호일에 별도로 싸서, 표지하고 -80℃에서 동결시켰다. 모든 샘플이 수집된 경우, 혈관과 스텐트를 동결시키고, 이동시키며 후속적으로 조직속의 라파마이신을 분석하여 결과를 도 4에 나타낸다.

[0120] 실시예 6: 중합체의 정제

[0121] 플루오렐 FC2261Q 공중합체를 약 10중량%로 MEK 속에 용해하고 에탄올/물의 50/50 혼합물 속에서 14:1의 에탄올/물 대 MEK 용액 비로 세척하였다. 중합체가 침전되어 나오면 원심분리에 의해 용매 상으로부터 분리하였다. 다시 중합체를 MEK 속에 용해하고 세척 과정을 반복하였다. 중합체를 각각의 세척 단계 후 60℃에서 진공 오븐(<200mtorr) 속에서 밤새 건조시켰다.

[0122] 실시예 7: 돼지 관상 동맥에서 피복된 스텐트의 생체내 시험

[0123] 크로스플렉스(CrossFlex[®]) 스텐트[코르디스, 존슨 앤드 존슨 캄파니(Johnson & Johnson Company)로부터 시판]를 "수용된" 플루오렐 FC2261Q PVDF 공중합체 및 실시예 6의 정제된 폴리플루오로 공중합체로 침지 및 문지름 적용을 사용하여 피복시켰다. 피복된 스텐트를 에틸렌 옥사이드와 표준 주기를 사용하여 멸균시켰다. 피복된 스텐트 및 노출된 금속 스텐트(대조군)은 돼지 관상 동맥에서 이식되었으며, 여기서, 이들은 28일 동안 잔류하였다.

[0124] 혈관조영술을 이식 및 28일째에 돼지에서 수행하였다. 혈관조영술은, 피복하지 않은 대조군 스텐트가 약 21% 재협착을 나타내었음을 나타낸다. 폴리플루오로 공중합체 "수용된"은 약 26% 재협착(대조군과 동등)을 나타내었으며, 세척한 공중합체는 약 12.5% 재협착을 나타내었다.

[0125] 조직학은, 28일째 보고된 신생내막 부위가 노출된 금속 대조군, 정제되지 않은 공중합체 및 정제된 공중합체의 경우 각각 2.89 ± 0.2 , 3.57 ± 0.4 및 2.75 ± 0.3 인 것으로 보고되었다.

[0126] 라파마이신은 주변 조직으로 도입하여 작용하므로, 하나의 조직과 접촉하도록 단지 스텐트의 표면에 부착하는 것이 바람직하다. 통상적으로, 스텐트의 외부 표면만이 조직과 접촉한다. 따라서, 하나의 예시적인 양태에서, 스텐트의 외부 표면만이 라파마이신으로 피복된다.

[0127] 정상 조건하에서 순환계는 자가-봉합(self-sealing) 되어야하는 반면, 손상으로부터 연속된 혈액 손실은 생명을 위협할 수 있다. 통상적으로, 모든 그러나 대부분의 파국적인 출혈은 지혈로 알려진 과정을 통해 신속히 정지된다. 지혈은 단계들의 진행을 통해 일어난다. 유동 속도가 크면, 지혈은 혈소판 응집 및 피브린 형성을 포함하는 사건의 조합이다. 혈소판 응집은 세포 플러그의 형성으로 인하여 혈류의 감소를 초래하나 생화학적 단계의 캐스케이드는 피브린 응고의 형성을 가져온다.

[0128] 위에서 기술한 바와 같은 피브린 응고는 손상에 대한 반응시 형성된다. 혈액 응고 또는 특정 부위에서의 응고가 건강상 위협할 수 있는 특정 상황이 존재한다. 예를 들면, 경피경혈관심장동맥화장술동안에, 동맥 벽의 내피 세포는 통상적으로 손상을 입음으로써 내피하(sub-endothelial) 세포를 노출시킨다. 혈소판은 이러한 노출된 세포에 부착한다. 응집 혈소판 및 손상된 조직은 혈액 응고를 초래하는 생화학적 과정을 추가로 개시한다. 혈소판 및 피브린 혈액 응고는 특정 부위로의 혈액의 정상적인 유동을 예방할 수 있다. 따라서, 각종 의학 수술에서 혈액 응고를 조절하는 것이 요구된다. 혈액이 응고되지 않도록 하는 화합물은 항-응고제라고 한다. 필

수적으로, 항-응고제는 트롬빈 형성 또는 작용의 억제제이다. 이들 화합물은 헤파린 및 히루딘과 같은 약물을 포함한다. 본원에 사용된 것으로서, 헤파린은 트롬빈 또는 인자 Xa의 모든 직접 또는 간접 억제제를 포함한다.

[0129] 효과적인 항-응고제인 것 외에, 헤파린은 또한 생체내에서 평활근 세포 성장을 억제하는 것으로 입증되었다. 따라서, 헤파린은 혈관 질병의 치료시 라파마이신과 함께 효과적으로 사용될 수 있다. 필수적으로, 라파마이신과 헤파린의 배합물은 항-응고제로서 작용하는 헤파린외에 2개의 상이한 메카니즘을 통해 평활근 세포 성장을 억제할 수 있다.

[0130] 이의 다작용성 화학으로 인하여, 헤파린은 다수의 방식으로 스텐트에 고정되거나 또는 부착될 수 있다. 예를 들어, 헤파린은 기르(Guire) 등에게 허여된 미국 특허 제3,959,078호 및 제4,722,906호, 및 카할란(Cahalan) 등에게 허여된 미국 특허 제5,229,172호; 제5,308,641호; 제5,350,800호 및 제5,415,938호를 포함하는 각종 방법에 의해 다양한 표면상에 고정될 수 있다. 헤파린처리된 표면은 또한 중합체 매트릭스, 예를 들면, 딩(Ding) 등에게 허여된 미국 특허 제5,837,313호; 제6,099,562호 및 제6,120,536호에 설정된 바와 같은 실리콘 고무로부터 조절된 방출로 달성하였다.

[0131] 라파마이신과는 달리, 헤파린은 혈액 중 순환하는 단백질상에서 작용하며 헤파린 요구도는 혈액과 접촉시에만 효과적이다. 따라서, 스텐트와 같은 의료 장치와 함께 사용되는 경우, 혈액과 접촉하는 한쪽 측면상에만 존재하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 헤파린이 스텐트를 통해 투여되는 경우, 이는 스텐트의 내부 표면상에만 존재하여야 효과적이다.

[0132] 본 발명의 예시적인 양태에서, 스텐트는 혈관 질환을 치료하기 위한 라파마이신과 헤파린의 배합물을 사용할 수 있다. 이러한 예시적인 양태에서, 헤파린은 혈액과 접촉하도록 스텐트의 내부 표면에 고정되며 라파마이신은 주변 조직과 접촉하도록 스텐트의 외부 표면에 고정된다. 도 7은 도 1에 나타낸 스텐트(100)의 밴드(102)의 단면도를 나타낸다. 나열한 바와 같이, 밴드(102)는 이의 내부 표면(110)상에서 헤파린(108)으로 피복되며 이의 외부 표면(114)에서 라파마이신(112)으로 피복된다.

[0133] 대안의 예시적인 양태에서, 스텐트는 이의 내부 표면상에 고정된 헤파린 층 및 이의 외부 표면상에 라파마이신 및 헤파린을 포함할 수 있다. 현재의 피복 기술을 이용하는 경우, 헤파린은 표면과 보다 강력한 결합을 형성하는 경향이 있으며, 이후 이는 라파마이신과 같이 고정된다. 따라서, 라파마이신을 스텐트의 외부 표면에 먼저 고정화한 후 라파마이신 층에 헤파린의 층을 고정화하는 것이 가능할 수 있다. 당해 양태에서, 라파마이신은 스텐트에 보다 안전하게 부착되는 반면, 여전히 이의 중합체 매트릭스로부터 헤파린을 통과하여 주변 조직내로 효과적으로 용출된다. 도 8은 도 1에 나타낸 스텐트(100)의 밴드(102)의 단면도를 나타낸다. 나타낸 바와 같이, 밴드(102)는 이의 외부 표면(110)상에 헤파린(108)이 피복되어 있고 이의 외부 표면(114)상에 라파마이신(112) 및 헤파린(108)이 피복되어 있다.

[0134] 부식가능한 결합, 라파마이신에 대한 헤파린 층을 지닌 포착(entrapment) 또는 공유 연결을 고정화시키는 가능한 다수의 방법이 존재한다. 예를 들어, 헤파린은 중합체 매트릭스의 상부 층내로 도입시킬 수 있다. 다른 양태에서, 상이한 형태의 헤파린은 예를 들면, 도 9에 나열한 바와 같이 중합체 매트릭스의 상부피복물상에 직접 고정될 수 있다. 나열한 바와 같이, 소수성 헤파린 층(116)은 라파마이신 층(112)의 상부피복물 층(118)상에 고정될 수 있다. 소수성 형태의 헤파린은, 라파마이신 및 헤파린 피복물이 비혼화성의 피복 적용 기술을 나타내므로, 사용된다. 라파마이신은 유기 용매계 피복물이며, 천연 형태의 헤파린은 수계(water-based) 피복물이다

[0135] 위에서 기술한 바와 같이, 라파마이신 피복물은 침지, 분무 또는 회전 피복 방법, 및/또는 이러한 방법의 어떠한 조합에 의해서도 스텐트에 적용될 수 있다. 각종의 중합체가 사용될 수 있다. 예를 들면, 위에서 기술된 바와 같이, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트) 및 폴리부틸 메타크릴레이트 배합물을 사용할 수 있다. 다른 중합체도 또한 사용될 수 있으나, 예를 들면, 폴리비닐리덴, 플루오라이드-코-헥사플루오로프로필렌 및 폴리에틸부틸메타크릴레이트-코-헥실 메타크릴레이트에 한정되지 않는다. 또한, 위에서 기술한 바와 같이, 장벽 또는 상부피복물을 또한 적용시켜 중합체 매트릭스로부터 라파마이신의 용해를 조절할 수 있다. 위에서 기술한 예시적인 양태에서, 헤파린의 얇은 층을 중합체 매트릭스의 표면에 적용한다. 이들 중합체 시스템은 소수성이며 친수성 헤파린과 비혼화성이므로, 적절한 표면 개질제가 요구될 수 있다.

[0136] 중합체 매트릭스의 표면에 대한 헤파린의 적용은 각종 방법 및 다양한 생적합성 물질을 사용하여 수행할 수 있다. 예를 들면, 하나의 양태에서, 수 또는 알코올 용액 속에서, 폴리에틸렌 이민은 라파마이신이 분해되는 걱정없이 예를 들면, pH < 7, 저온에서 스텐트에 적용시킨 후, 수용액 또는 알코올 용액 속에서 나트륨 헤파리네

이트를 적용할 수 있다. 표면 개질의 연장으로서, 공유성 헤파린은 아마이드-유형 화학(카보디이미드 활성화제, 예를 들면, EDC 사용) 또는 환원적 아민화 화학(CBAS-헤파린 및 나트륨 시아노보로하이드라이드를 커플링에 사용)을 사용하여 폴리에틸렌 이민상에 연결시킬 수 있다. 다른 예시적인 양태에서, 헤파린은 광 개시인자 잔기로 적절히 이식되는 경우, 표면상에 광연결시킬 수 있다. 공유성 스텐트 표면상에 이러한 개질된 헤파린 제형을 적용하는 경우, 광 노출은 피복물 표면상에 헤파린의 가교-결합 및 고정화를 유발한다. 또 다른 예시적인 양태에서, 헤파린은 소수성의 4급 암모늄 염과 착화되어 분자가 유기 용매(예를 들면, 벤즈알코올 헤파리네이트, 트리요오도데실메틸암모늄 헤파리네이트) 속에서 가용성이 되도록 할 수 있다. 이러한 헤파린의 제형은 소수성 라파마이신 피복물과 혼화성일 수 있으며, 라파마이신/소수성 중합체 제형에서, 또는 피복물 표면에 직접 적용될 수 있다.

[0137] 위에서 기술한 바와 같은, 스텐트가 각종 금속, 중합체성 물질 및 세라믹 물질을 포함하는 다수의 물질로부터 형성될 수 있다는 것을 주목하는 것이 중요하다. 따라서, 각종 기술을 이용하여 이에 다양한 약물, 제제, 화합물 배합물을 고정시킬 수 있다. 상세하게는, 위에서 기술한 중합체 매트릭스 외에, 생중합체를 이용할 수 있다. 생중합체는 일반적으로 천연 중합체로서 분류될 수 있으나, 위에서 기술한 중합체는 합성 중합체로서 기술될 수 있다. 사용될 수 있는 예시적인 생중합체는 아가로스, 알기네이트, 젤라틴, 콜라겐 및 엘라스틴을 포함한다. 또한, 약물, 제제 또는 화합물은 이식편 및 프로퓨전 벌룬(profusion balloon)과 같은 경피 전달된 다른 의료 장치와 함께 사용될 수 있다.

[0138] 항-증식제 및 항-응고제를 사용하는 것 외에, 소염제를 또한 이와 함께 사용할 수 있다. 이러한 배합물의 하나의 예는 텍사메타손과 같은 소염성 코르티코스테로이드와 라파마이신, 클라드리빈, 빈크라스틴, 탁솔 또는 산화질소 공여체와 같은 항-증식제 및 헤파린과 같은 항-응고제의 첨가일 수 있다. 이러한 배합 치료요법은 제제를 단독으로 사용하여 발생하는 것보다, 우수한 치료 효과, 예를 들면, 증식 억제 및 소염, 증식에 대한 자극을 초래할 수 있다. 항-증식제, 항-응고제 및 소염제 포함하는 스텐트의 손상된 혈관으로의 전달은 국소 평활근 세포 증식의 정도 제한, 증식에 대한 자극, 예를 들면, 염증의 감소 및 응고의 효과의 감소에 이은 스텐트의 재협착-제한 작용의 증진을 제공한다.

[0139] 본 발명의 다른 예시적인 양태에서, 성장 인자 억제제 또는 라스(ras) 억제제, R115777 또는 P38 키나제 억제제, RWJ67657과 같은 사이토킨 시그널 신호전달 억제제, 또는 타이로포스틴과 같은 타이로신 키나제 억제제는 탁솔, 빈크리스틴 또는 라파마이신과 같은 항-증식제와 함함으로써 평활근 세포의 증식이 상이한 메카니즘에 의해 억제될 수 있도록 할 수 있다. 달리, 탁솔, 빈크리스틴 또는 라파마이신과 같은 항-증식제는 할로푸기논과 같은 세포의 매트릭스 합성 억제제와 함할 수 있다. 위의 경우에서, 상이한 메카니즘으로 작용하는 제제는 상승적으로 작용하여 평활근 세포 증식 및 혈관 과다형성을 감소시킬 수 있다. 본 발명은 또한 2개 이상의 이러한 약물 제제의 다른 배합물을 포함하는 것으로 의도된다. 위에서 언급한 바와 같이, 이러한 약물, 제제 또는 화합물은 전신계적으로 투여되거나, 약물 전달 카테터를 통해 국소 전달되거나, 스텐트의 표면으로부터의 전달을 위해 제형화되거나, 또는 전신계 및 국소 치료요법의 조합으로서 제공될 수 있다.

[0140] 항-증식제, 소염제 및 항-응고제 외에, 다른 약물, 제제 또는 화합물을 의료 장치와 함께 사용할 수 있다. 예를 들면, 면역억제제를 단독으로 또는 이들 다른 약물, 제제 또는 화합물과 함께 사용할 수 있다. 또한, 바이러스 벡터 및 플라스미드와 같은 비-바이러스 유전자 벡터 속에서 변형된 유전자(재조합 DNA를 포함하는 핵산)와 같은 유전자 치료요법 전달 메카니즘을 의료 장치를 통해 국소적으로 도입시킬 수 있다. 또한, 본 발명은 세포계 치료요법을 이용할 수 있다.

[0141] 위에서 기술한 약물, 제제, 화합물 및 변형된 유전자 모두 외에, 주로 치료학적으로 또는 생물학적으로 활성이 아닌 화학제를 본 발명과 함께 사용할 수 있다. 일반적으로 전구-약물이라고 언급되는 이러한 화학제는 하나 이상의 메카니즘에 의해 살아있는 유기체내로 도입시 생물학적으로 활성이 되는 제제이다. 이러한 메카니즘은 유기체에 의해 공급된 화합물의 첨가 또는 유기체에 의해 공급된 다른 제제에 의해 유발된 제제로부터의 화합물의 분해를 포함한다. 통상적으로, 전구-약물은 유기체에 의해 보다 잘 흡수될 수 있다. 또한, 전구-약물은 또한 일부 추가의 시간 방출 척도를 제공한다.

[0142] 위에서 기술한 바와 같이, 라파마이신은 단독으로 또는 혈관 손상에 이은 재협착을 예방하기 위한 하나 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물과 함께 사용될 수 있다.

[0143] 히스톤 단백질은 DNA의 포장 및 유전자의 전사시 보조하는 세포 크로마틴의 일부이다. 몇몇 히스톤 단백질이 존재하는데, 이들 각각은 음이온성 DNA와 상호작용할 수 있는 순수한 양성 전하를 나타낸다. 이러한 히스톤 단백질은 주변 DNA가 손상된 뉴클레오솜 소단위를 형성한다. 아세틸트랜스퍼라제 및 데아세틸라제 효소에 의한

아세틸화/탈아세틸화를 통한 히스톤의 화학적 변형, 및 다른 해독후 변형은 히스톤 단백질의 형태를 조절하고, 후속적으로, 전사 효소에 대한 DNA의 접근성을 돕는다. 휴지기 세포에서, 유전자 전사는, 적어도 일부, DNA와 결합하는 히스톤 단백질의 아세틸화(전사 ON) 및 탈아세틸화(전사 OFF)의 균형에 의해 조절된다. 따라서, 아세틸화와 탈아세틸화사이의 균형에 대한 영향은 궁극적으로 유전자 전사에 영향을 미치며 후속적으로, 증식 경로로서 세포 증식은 유전자 전사에 현저한 정도로 의존한다. 히스톤 데아세틸라제는 2개의 일반 부류, 즉 Rpd3-유사 및 Hda1-유사 단백질이다.

[0144] 사용할 수 있는 다른 약물, 제제 및 화합물은 트리코스타틴 A, 이의 유사체 및 유도체, 및 유사 제제를 포함하는 다른 히스톤 데아세틸라제 억제제를 포함한다. 이들 제제는 부티레이트, 페닐부티레이트 및 발프로에이트와 같은 단쇄 지방산, 트리코스타틴, SAHA 및 이의 유도체, 옥삼플라틴, ABHA, 스크립타이드, 피록사미드 및 프로펜아미드와 같은 하이드록삼산, 트라포신, HC-독소, 클라마이도신, 디히드로렙틴, WF-3161 및 Cyl-1 및 Cyl-2와 같은 에폭시케톤-함유 사이클릭 테트라펩타이드, FR90101228 및 아피시딘과 같은 비-에폭시케톤-함유 사이클릭 테트라펩타이드, MS-275(MS-27-275), CI-994 및 기타 벤즈아미드 유사체와 같은 벤즈아미드, 및 데푸데신 및 오가노실푸르 화합물과 같은 각종 다양한(miscellaneous) 구조물을 포함한다.

[0145] 트리코스타틴 A는 세포 주기의 G1 및 G2 상에서 종양 세포 증식을 주로 정지시키는 히스톤 데아세틸라제 억제제이다. 세포 주기의 G1 및 G2 상은 유전자 전사로 특징화되는 상이다. 트리코스타틴 A의 항-증식 활성 및 세포 주기 정지 프로파일은 낮은 nM 범위에서 항-증식성 IC50을 지닌 종양 세포주에서 주로 특징화된다(참조: Woo et al., J. Med Chem, 45: 2877-2885, 2002). 또한, 트리코스타틴 A는 항-혈관형성 활성을 지니는 것으로 밝혀졌다[참조: Deroanne et al., Oncogene 21 (3): 427-436, 2002].

[0146] 시험관내 세포 배양 연구에서, 트리코스타틴 A는 사람 관상 동맥 평활근 세포 증식을 완전히 억제하며 대략 6nM의 항-증식성 IC50을 지닌다. 도 51은 세포 배양 연구에서 트리코스타틴 A에 의한 관상 동맥 평활근 세포의 억제 그래프이다. 따라서, 국소 전달된 트리코스타틴 A는 혈관 손상에 이은 신생내막 형성을 실질적으로 억제할 수 있다.

[0147] 위에서 기술한 바와 같이, 라파마이신은 미국 특허 제3,929,992호에 기술된 바와 같이 스트렙토마이세스 하이그로스코피쿠스(*streptomyces hygroscopicus*)에 의해 생산된 마크로사이클릭 트리엔 항생제이다. 라파마이신은 생체내에서 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 라파마이신은 포유동물에서, 특히 생물학적으로 또는 기계적으로 매개된 혈관 손상에 이은 내막 평활근 세포 과다형성, 재협착 및 혈관 폐색을 치료하는데, 또는 포유동물이 이러한 혈관 손상으로 고생할 소인이 있는 조건하에서 사용할 수 있다. 라파마이신은 평활근 세포 증식을 억제하기 위해 작용하며 혈관 벽의 재-내피세포형성을 방해하지 않는다.

[0148] 라파마이신은 다수의 메카니즘을 통해 평활근 세포 증식을 억제하는데 작용한다. 또한, 라파마이신은 혈관 손상, 예를 들면, 염증으로 유발된 다른 효과를 감소시킨다. 라파마이신의 작용 및 각종 작용의 메카니즘은 하기에 상세히 기술되어 있다. 본 출원 전체에서 사용된 것으로서 라파마이신은 FKBP12를 결합시키고 하기 상세히 기술된 바와 같이 라파마이신과 동일한 약리학적 특성을 지닌 라파마이신, 라파마이신 유사체, 유도체 및 동종물을 포함할 수 있다.

[0149] 라파마이신은 혈관성형술 동안 방출된 유사분열 시그날에 대한 반응시 평활근 증식을 길항함으로써 혈관 과다형성을 감소시킨다. 세포 주기의 G1 상 말기에서 성장 인자의 억제 및 사이토킨 매개된 평활근 증식의 억제는 주로 라파마이신의 작용 메카니즘인 것으로 여겨진다. 그러나, 라파마이신은 전신계적으로 투여되는 경우 또한 T-세포 증식 및 분화를 예방하는 것으로 알려져 있다. 이는 이의 면역제어 활성 및 이식 거부를 예방하는 이의 능력에 대한 기초이다.

[0150] 신생내막 과다형성의 크기 및 기간을 감소시키는데 작용하는 공지된 항-증식제인, 라파마이신의 작용에 관여하는 분자 현상은 여전히 해석되어 있다. 그러나, 라파마이신은 세포내로 도입되어 FKBP12라고 불리는 고-친화성 세포질성 단백질에 결합하는 것으로 알려져 있다. 결국 라파마이신과 FKBP12의 착물은 "라파마이신의 포유동물 표적" 또는 TOR로 불리는 포스포이노시티드(PI)-3 키나제에 억제하여 이를 억제한다. TOR은 평활근 세포 및 T림프세포에서 유사분열 성장 인자 및 사이토킨과 관련된 하부 시그널링 현상을 매개하는데 있어 중요한 역할을 하는 단백질 키나제이다. 이러한 현상은 단백질 해독의 중요한 조절인자인 p27의 포스포릴화, p70 s6 키나제의 포스포릴화 및 4BP-1의 포스포릴화를 포함한다.

[0151] 라파마이신이 신생내막 과다형성을 억제함으로써 재협착을 감소시키는 것을 인지되어 있다. 그러나, 라파마이신이 또한 재협착의 다른 주요 성분을 억제할 수 있는 현상, 즉, 네가티브 리모델링이 있다. 리모델링은, 이의

메카니즘이 잘 이해되어 있지는 않으나 시간에 걸쳐, 일반적으로 대략 3 내지 6개월의 기간에 걸쳐 사람에서 관강 부위에서 외부 탄성 판(lamina)의 수축 및 감소를 초래하는 과정이다.

[0152] 네가티브 또는 협착 혈관 재모델링은 과정을 차단하는 스텐트가 없는 병변 부위에서 협착 직경 퍼센트로서 혈관 조영술적으로 적량될 수 있다. 말기 관강 손실이 병변내에서 없어지는 경우, 네가티브 리모델링이 억제되는 것으로 추정될 수 있다. 리모델링의 정도를 측정하는 다른 방법은 혈관내 초음파(IVUS)를 사용하여 병변내 외부 탄상 관강 부위를 측정하는 것을 포함한다. 혈관내 초음파는 외부 탄성 루미나 및 혈관 관강을 영상화할 수 있는 기술이다. 수술 직후로부터 4개월 및 12개월까지 스텐트에 근위 또는 원위 외부 탄성 관강내 변화는 리모델링 변화를 반영한다.

[0153] 라파마이신이 리모델링에서 효과를 발휘한다는 사실의 입증은 병변내 및 스텐트내 매우 낮은 정도의 재협착을 나타내는 라파마이신 피복된 스텐트를 사용한 사람 이식편으로부터 온다. 병변내 매개변수는 일반적으로 스텐트의 측면, 예를 들면, 근위 및 원위 측면에서 대략 5mm로 측정된다. 스텐트는 벌룬 팽창에 의해 여전히 영향 받는 이들 영역내 리모델링을 조절하기 위해 존재하지 않으므로, 라파마이신이 혈관 리모델링을 예방하는 것으로 예측할 수 있다.

[0154] 하기 표 1의 데이터는 병변내 협착 직경 퍼센트가 라파마이신 처리된 그룹에서 심지어 12개월째에도 낮음을 나타낸다. 따라서, 이러한 결과는, 라파마이신이 리모델링을 감소시킴을 지지한다.

[0155] [표 1]

[0156] 라파마이신-피복된 스텐트를 제공받은 환자에서 혈관조영술적 병변내 협착 직경 퍼센트(%), 평균 $\pm$ SD 및 "n=")

피복 그룹	배치 후	4-6개월 후	12개월 후
브라질	10.6 $\pm$ 5.7(30)	13.6 $\pm$ 8.6(30)	22.3 $\pm$ 7.2(15)
네덜란드	14.7 $\pm$ 8.8	22.4 $\pm$ 6.4	-

[0158] 라파마이신을 사용한 네가티브 리모델링에서 감소를 지지하는 추가의 현상은 하기 표 2에 나타난 바와 같이 제1 남성내 임상 프로그램에서 수득한 혈관내 초음파 데이터로부터 온다.

[0159] [표 2]

[0160] 라파마이신-피복된 스텐트를 제공받은 환자에서 매치된 IVUS 데이터

IVUS 매개변수	직후(n=)	4개월 후(n=)	12개월 후(n=)
평균 근위 혈관 부위 (mm ²)	16.53 $\pm$ 3.53 (27)	16.31 $\pm$ 4.36 (28)	13.96 $\pm$ 2.26 (13)
평균 원위 혈관 부위 (mm ²)	13.12 $\pm$ 3.68 (26)	13.53 $\pm$ 4.17 (26)	12.49 $\pm$ 3.25 (14)

[0162] 당해 데이터는, 네가티브 리모델링의 억제가 라파마이신-피복된 스텐트로 처리한 혈관내에서 발생함을 나타내는 근위 또는 원위 혈관 부위의 최소 손실이 있음을 나타낸다.

[0163] 스텐트 자체외에, 혈관 리모델링의 문제에 대한 효과적인 해결책은 없다. 따라서, 라파마이신은 혈관 리모델링 현상을 제어하기 위한 생물학적 시도를 나타낼 수 있다.

[0164] 라파마이신은 여러 방식으로 네가티브 리모델링화를 감소시키는데 작용하는 것으로 가설지을 수 있다. 손상에 반응하여 혈관 벽내 섬유모세포의 증식을 특이하게 차단시킴으로써, 라파마이신은 혈관 반흔 조직의 형성을 감소시킬 수 있다. 라파마이신은 또한 콜라겐 형성 또는 대사에 관여하는 주요 단백질의 해독에 영향을 미칠 수 있다.

[0165] 당해 단락에서 사용된 라파마이신은 FKBP12에 결합하며 라파마이신과 동일한 약리학적 특성을 지니는 라파마이신 및 모든 유사체, 유도체 및 동종물을 포함한다.

[0166] 바람직한 양태에서, 라파마이신은 재협착을 감소시키거나 또는 예방하는 수단에 의해 벌룬 혈관성형술후 동맥 분획의 네가티브 리모델링을 제어하기 위한 국소 전달 장치에 의해 전달된다. 비록 어떠한 전달 장치도 사용될 수 있다고 해도, 전달 장치가 라파마이신을 용출시키거나 또는 방출하는 피복물 또는 쉬쓰를 포함하는 스텐트를 포함하는 것이 바람직하다. 이러한 장치를 위한 전달 시스템은 투여에 의해 조절된 속도로 라파마이신을 전달

하는 국소 주입 카테터를 포함할 수 있다. 다른 양태에서, 주사 바늘이 사용될 수 있다.

[0167] 라파마이신은 또한 약 7 내지 45일의 범위에 걸친 기간 동안 라파마이신을 전달하기 위한 경구 용량형 또는 만성 주사가능한 데포트 형 또는 패치를 사용하여 전신계적으로 전달됨으로써 네가티브 리모델링을 억제하는데 충분한 혈관 조직 수준을 달성할 수 있다. 이러한 치료는 스텐트를 사용하거나 또는 사용하지 않고 전기 혈관성형술전 수일간 투여되는 경우 재협착을 감소시키거나 또는 예방하는데 사용될 것이다.

[0168] 돼지 및 토끼에서 생성된 데이터는, 라파마이신의 부식하지 않는 중합체 스텐트 피복물로부터 혈관 벽내로 35 내지 430 μ g/15 내지 18mm 관상 스텐트의 투여량 범위에서의 방출이 하기 표 3에 설정된 바와 같이 신생내막 과다형성에 있어 50 내지 55%의 피크 감소를 생성함을 나타낸다. 약 28 내지 30일에 최대가 되는 이러한 감소는 하기 표 4에 설정된 바와 같은 돼지 모델에서 90 내지 180일의 범위내에서 통상적으로 지연되지 않는다.

[0169] [표 3]

[0170] 라파마이신 피복된 스텐트를 사용한 동물 연구, 값은 평균 $\pm$ 평균의 표준 오차를 나타낸다

연구	기간	스텐트 ¹	라파마이신	N	신생내막 부위 (mm ²)	변화율(%)	
						중합체	금속
돼지							
98009	14 일	금속		8	2.04 ± 0.17		
		1X + 라파마이신	153 μg	8	1.66 ± 0.17*	-42%	-19%
		1X + TC300 + 라파마이신	155 μg	8	1.51 ± 0.19*	-47%	-26%
99005	28 일	금속		10	2.29 ± 0.21		
				9	3.91 ± 0.60**		
		1X + TC30 + 라파마이신	130 μg	8	2.81 ± 0.34		+23%
		1X + TC100 + 라파마이신	120 μg	9	2.62 ± 0.21		+14%
99006	28 일	금속		12	4.57 ± 0.46		
		EVA/BMA 3X		12	5.02 ± 0.62		+10%
		1X + 라파마이신	125 μg	11	2.84 ± 0.31* **	-43%	-38%
		3X + 라파마이신	430 μg	12	3.06 ± 0.17* **	-39%	-33%
		3X + 라파마이신	157 μg	12	2.77 ± 0.41* **	-45%	-39%
99011	28 일	금속		11	3.09 ± 0.27		
				11	4.52 ± 0.37		
		1X + 라파마이신	189 μg	14	3.05 ± 0.35		-1%
		3X + 라파마이신/dex	182/363 μg	14	2.72 ± 0.71		-12%
99021	60 일	금속		12	2.14 ± 0.25		
		1X + 라파마이신	181 μg	12	2.95 ± 0.38		+38%
99034	28 일	금속		8	5.24 ± 0.58		
		1X + 라파마이신	186 μg	8	2.47 ± 0.33**		-53%
		3X + 라파마이신/dex	185/369 μg	6	2.42 ± 0.64**		-54%
20001	28 일	금속		6	1.81 ± 0.09		
		1X + 라파마이신	172 μg	5	1.66 ± 0.44		-8%
20007							
	30 일	금속		9	2.94 ± 0.43		
		1XTC + 라파마이신	155 μg	10	1.40 ± 0.11*		-52%*
토끼							
99019	28 일	금속		8	1.20 ± 0.07		
		EVA/BMA 1X		10	1.26 ± 0.16		+5%
		1X + 라파마이신	64 μg	9	0.92 ± 0.14	-27%	-23%
		1X + 라파마이신	196 μg	10	0.66 ± 0.12* **	-48%	-45%
99020	28 일	금속		12	1.18 ± 0.10		
		EVA/BMA 1X + 라파마이신	197 μg	8	0.81 ± 0.16		-32%

[0171]

[0172] ¹스텐트 명칭: EVA/BMA 1X, 2X, 및 3X는 각각 대략 500 μ g, 1000 μ g, 및 1500 μ g의 총 질량(중합체 + 약물)을 나타낸다. TC, 30 μ g, 100 μ g, 또는 300 μ g의 약물이 없는 BMA의 상부피복물; 이상(biphase); 100 μ g의 약물이 없는 BMA 층에 의해 분리된 EVA/BMA 내 2 x 1X 층의 라파마이신.

[0173] ²스텐트 이식전에 0.5mg/kg/d x 3d의 로딩 투여량으로 선행된 0.25mg/kg/d x 14 d.

[0174] *p<EVA/BMA 대조군으로부터 0.05. **p<금속으로부터 0.05;

[0175] # 염증 점수: (0 = 필수적으로 내막이 연루되지 않음; 1 = <25%의 내막 연루; 2= $\geq$ 25%의 내막 연루; 3 = >50%의 내막 연루).

[0176] [표 4]

[0177] 라파마이신-피복된 스텐트를 사용한 180일의 돼지 연구, 값들은 평균 $\pm$ 평균의 표준 편차를 나타낸다

연구	기간	스텐트 ¹	라파마이신	N	신생내막 부위 (mm ²)	변화율(%)		영종 점수 #
						중합체	금속	
20007 (ETP-2-002233-P)	3 일	금속		10	0.38 $\pm$ 0.06			1.05 $\pm$ 0.06
		1XTC + 라파마이신	155 μ g	10	0.29 $\pm$ 0.03		-24%	1.08 $\pm$ 0.04
	30 일	금속		9	2.94 $\pm$ 0.43			0.11 $\pm$ 0.08
		1XTC + 라파마이신	155 μ g	10	1.40 $\pm$ 0.11*		-52%*	0.25 $\pm$ 0.10
	90 일	금속		10	3.45 $\pm$ 0.34			0.20 $\pm$ 0.08
		1XTC + 라파마이신	155 μ g	10	3.03 $\pm$ 0.29		-12%	0.80 $\pm$ 0.23
		1X + 라파마이신	171 μ g	10	2.86 $\pm$ 0.35		-17%	0.60 $\pm$ 0.23
	180 일	금속		10	3.65 $\pm$ 0.39			0.65 $\pm$ 0.21
		1XTC + 라파마이신	155 μ g	10	3.34 $\pm$ 0.31		-8%	1.50 $\pm$ 0.34
		1X + 라파마이신	171 μ g	10	3.87 $\pm$ 0.28		+6%	1.68 $\pm$ 0.37

[0178]

[0179] 부식하지 않는 중합체성 스텐트로부터 사람의 혈관 벽내로 라파마이신의 방출은 위에서 설정된 바와 같이 동물의 혈관 벽과 비교하여 스텐트내에 신생내막 과다형성에 있어서의 감소의 크기 및 기간과 관련한 우수한 결과를 제공한다.

[0180] 상기 기술한 바와 같이, 동일한 중합체 매트릭스를 사용한 동물 모델에서 연구된 바와 동일한 투여량 범위의 라파마이신을 포함하는 라파마이신 피복된 스텐트가 이식된 사람은 신생내막에 있어서의 감소의 크기 및 기간을 기준으로 하여, 동물 모델에서 관측된 것보다 신생내막 과다형성에 있어 보다 많은 감소를 나타낸다. 라파마이신에 대한 사람 임상 반응은 필수적으로 혈관조형 및 혈관내 초음파 측정 둘다를 사용하여 스텐트내 신생내막 과다형성의 필수적인 전체 폐지를 나타낸다. 이들 결과는 하기 표 5에 설정된 바와 같이 1년 이상 동안 지속된다.

[0181] [표 5]

[0182] 라파마이신-피복된 스텐트로 처리된 환자(N = 45명의 환자)

효능 측정	시롤리무스 FIM (N=45 명의 환자, 45 개의 손상)	95% 신뢰 한계
과정 성공 (QCA)	100.0% (45/45)	[92.1%,100.0%]
4-개월 스텐트 내 직경 협착 (%)		
평균 $\pm$ SD (N)	4.8% $\pm$ 6.1% (30)	[2.6%,7.0%]
범위 (최소, 최대)	(-8.2%,14.9%)	
6-개월 스텐트 내 직경 협착 (%)		
평균 $\pm$ SD (N)	8.9% $\pm$ 7.6% (13)	[4.8%,13.0%]
범위 (최소, 최대)	(-2.9%,20.4%)	
12-개월 스텐트 내 직경 협착 (%)		
평균 $\pm$ SD (N)	8.9% $\pm$ 6.1% (15)	[5.8%,12.0%]
범위 (최소, 최대)	(-3.0%,22.0%)	
4-개월 스텐트 내 후 손실 (mm)		
평균 $\pm$ SD (N)	0.00 $\pm$ 0.29 (30)	[-0.10,0.10]
범위 (최소, 최대)	(-0.51,0.45)	
6-개월 스텐트 내 후 손실 (mm)		
평균 $\pm$ SD (N)	0.25 $\pm$ 0.27 (13)	[0.10,0.39]
범위 (최소, 최대)	(-0.51,0.91)	
12-개월 스텐트 내 후 손실 (mm)		
평균 $\pm$ SD (N)	0.11 $\pm$ 0.36 (15)	[-0.08,0.29]
범위 (최소, 최대)	(-0.51,0.82)	
4-개월 폐쇄 용적 (%) (IVUS)		
평균 $\pm$ SD (N)	10.48% $\pm$ 2.78% (28)	[9.45%,11.51%]
범위 (최소, 최대)	(4.60%,16.35%)	
6-개월 폐쇄 용적 (%) (IVUS)		
평균 $\pm$ SD (N)	7.22% $\pm$ 4.60% (13)	[4.72%,9.72%],
범위 (최소, 최대)	(3.82%,19.88%)	
12-개월 폐쇄 용적 (%) (IVUS)		
평균 $\pm$ SD (N)	2.11% $\pm$ 5.28% (15)	[0.00%,4.78%],
범위 (최소, 최대)	(0.00%,19.89%)	
6-개월 표적 병변 재혈관화 (TLR)	0.0% (0/30)	[0.0%,9.5%]
12-개월 표적 병변 재혈관화 (TLR)	0.0% (0/15)	[0.0%,18.1%]

[0183]

[0184] QCA = 적량적 관상 혈관조영술

[0185] SD = 표준 편차

[0186] IVUS = 혈관내 초음파

[0187] 라파마이신은 1년 이상 지속되는 스텐트내 신생내막 과다형성에 있어 많은 감소를 유발함으로써 스텐트로부터 전달되는 경우 사람에서 예측하지 못한 잇점을 생성한다. 사람에서 이러한 잇점의 크기 및 기간은 동물 모델 데이터로부터는 예측되지 않은 것이다. 당해 단락에서 사용된 라파마이신은 라파마이신, 및 FKBP12와 결합하며 라파마이신과 동일한 약리학적 특성을 지니는 모든 유사체, 유도체 및 동종물을 포함한다.

[0188] 이러한 결과는 다수의 인자에 기인할 수 있다. 예를 들어, 사람에서 라파마이신의 보다 큰 효능은 혈관성형의 동물 모델의 병태생리학과 비교하여 사람 혈관 병변의 형태생리학에 대한 이의 작용 메카니즘의 보다 큰 민감성에 기인한다. 또한, 약물의 방출을 제어하는 스텐트 및 중합체 피복물에 적용된 투여량의 배합물은 약물의 효능에 있어 중요하다.

[0189] 위에서 기술한 바와 같이, 라파마이신은 혈관성형 손상 동안 방출되는 유사분열 시그날에 대한 반응시 평활근 증식을 길항함으로써 혈관 과다형성을 감소시킨다. 또한, 라파마이신은 전신계적으로 투여되는 경우 T-세포 증식 및 분화를 예방하는 것으로 알려져 있다. 또한, 라파마이신은 저 투여량으로 지속된 기간(대략 2 내지 6주) 동안 스텐트로부터 투여되는 경우 혈관 벽내 국소 염증 효과를 발휘하는 것으로 측정되었다. 국소 소염 잇점은 절대적이며 예측치 못한 것이다. 평활근 항-증식 효과와 함께, 라파마이신 작용의 이러한 이중 유형은 이의 예외적인 효능에 관여할 수 있다.

[0190] 따라서, 국소 장치 플랫폼으로부터 전달된 라파마이신은 소염 및 평활근 항-증식 효과의 조합에 의해 신생내막 과다형성을 감소시킨다. 당해 단락에서 사용된 라파마이신은 라파마이신, 및 FKBP12에 결합하고 라파마이신과 동일한 약리학적 특성을 지니는 모든 유사체, 유도체 및 동종물을 포함한다. 국소 장치 플랫폼은 스텐트 피복물, 스텐트 쉬트, 이식편 및 국소 약물 주입 카테터 또는 다공성 벌룬 또는 약물, 제제 또는 화합물의 반응계내 또는 국소 전달을 위한 어떠한 다른 적합한 수단을 포함한다.

[0191] 라파마이신의 소염 효과는 표 6에 나타난 실험으로부터의 데이터에서 명백하며, 여기서, 스텐트로부터 전달된 라파마이신은 스텐트로부터 전달된 텍사메타손과 비교하였다. 텍사메타손, 강력한 스테로이드 소염제는 참조 표준물로 사용되었다. 비록 텍사메타손이 염증 점수를 감소시킬 수 있다 하더라도, 라파마이신은 염증 점수를 감소시키는데 있어서 텍사메타손보다 더욱 효과적이다. 또한, 라파마이신은 텍사메타손과는 달리, 신생내막 과다형성을 현저히 감소시킨다.

[0192] [표 6]

라파마이신 그룹	N=	신생내막 부위 (mm ²)	재협착 부위%	염증 점수
피복되지 않음	8	5.24±1.65	54±19	0.97±1.00
텍사메타손 (Dex)	8	4.31±3.02	45±31	0.39±0.24
라파마이신 (Rap)	7	2.47±0.94*	26±10*	0.13±0.19*
Rap +Dex	6	2.42±1.58*	26±18*	0.17±0.30*

[0194] * = 유의수준 P < 0.05

[0195] 라파마이신은 또한 스텐트로부터 전달되는 경우 혈관 조직내에서 사이토킨 수준을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 도 1의 데이터는, 라파마이신이 혈관 벽에서 단핵세포 화학주성 단백질(MCP-1) 수준을 감소시키는데 있어 매우 효과적임을 나타낸다. MCP-1은 혈관 손상 동안 생성된 전구염증/화학주성 사이토킨의 예이다. MCP-1에 있어서의 감소는 전구염증 매개인자의 발현을 감소시키고 스텐트로부터 국소 전달된 라파마이신의 소염 효과에 기여하는데 있어 라파마이신의 이로온 효과를 나타낸다. 손상에 대한 반응시 혈관 염증이 신생내막 과다형성의 진행에 대한 주요 기여인자임은 인지되어 있다.

[0196] 라파마이신이 혈관에서 국소 염증 현상을 억제하는 것으로 밝혀질 수 있으므로, 이는 신생내막을 억제하는데 있어 라파마이신의 예상치 못한 우수성을 설명할 수 있을 것으로 여겨진다.

[0197] 위에 설정된 바와 같이, 라파마이신은 다수의 수준으로 작용하여 T-세포 증식의 예방, 네가티브 리모델링의 억제, 염증의 감소 및 평활근 세포 증식의 예방과 같은 이러한 바람직한 효과를 생성한다. 이들 작용 메카니즘은 완전히 알려져 있지 않지만, 확인된 메카니즘은 확장될 수 있다.

- [0198] 라파마이신을 사용한 연구는, 세포 주기의 차단에 의한 평활근 세포 증식의 예방이 신생내피 과다형성을 감소하는데 있어 효과적인 방법임을 제안한다. 말기 관장 손실 및 신생내피 플라크 용적에 있어서의 놀랍고도 지속적인 감소는 스텐트로부터 국소 전달된 라파마이신을 제공받은 환자에서 관측되었다. 본 발명은 독성을 생성하지 않으면서 신생내피 과다형성을 감소시키고 세포 주기를 억제하기 위한 추가의 시도를 포함시키기 위해 라파마이신의 메카니즘으로 확장시켰다.
- [0199] 세포 주기는 세포 복제 과정을 조절하는 현상의 강력하게 조절된 생화학적 캐스케이드이다. 세포가 적절한 성장 인자에 의해 자극되는 경우, 이들은 세포 주기의 G₀(휴지기)으로부터 G1 상으로 이동한다. DNA 복제(S 상) 이전에, G1 상에서 세포 주기의 선택적인 억제는 세포 보존 및 생활력의 치료학적 잇점을 제공하면서 세포 주기, 예를 들면, S, G2 또는 M상에서 늦게 작용하는 치료제와 비교하는 경우 소염 효능을 유지한다.
- [0200] 따라서, 체내 혈관 및 다른 관 혈관내 내피 과다형성의 예방은 세포 주기의 G1 상에서 선택적으로 작용하는 세포 주기 억제제를 사용하여 달성할 수 있다. 세포 주기의 G1 상의 이러한 억제제는 소 분자, 펩타이드, 단백질, 올리고뉴클레오타이드 또는 DNA 서열일 수 있다. 보다 특히, 이들 약물 또는 제제는 G1상을 통해 세포 주기의 진행과 함께 포함된 사이클린 의존성 키나제(cdk), 특히 cdk2 및 cdk4의 억제제를 포함한다.
- [0201] 세포 주기의 G1 상에서 선택적으로 작용하는 약물, 제제 또는 화합물의 예는 사이클린 의존성 키나제의 길항작용에 의해 말기 G1 상에서 세포 주기를 억제하는 것으로 밝혀진 플라보피리돌 및 이의 구조적 유사체와 같은 소 분자를 포함한다. 사이클린 의존성 키나제를 선택적으로 억제하는, P27로 불리는, 때때로 P27^{kip1}으로 언급되는 내인성 키나제 억제 단백질^{kip}을 상승시키는 치료제가 사용될 수 있다. 이는 P27을 생성하기 위해 유전자를 형질감염시킬 수 있는 유전자 벡터를 포함하여, P27의 분해를 차단하거나 또는 P27의 세포 생산을 증진시키는 소 분자, 펩타이드 및 단백질을 포함한다. 단백질 키나제를 억제함으로써 세포 주기를 차단하는 스타우로스포린 및 관련 소분자를 사용할 수 있다. 단백질 키나제를 선택적으로 억제하여 PDGF 및 FGF와 같은 광범위한 성장인자에 대한 반응시 평활근내 시그널 신호전달을 길항하는 티르포스틴 부류를 포함하는 단백질 키나제 억제제가 또한 사용될 수 있다.
- [0202] 상기 논의한 어떠한 약물, 제제 또는 화합물도 전신계적으로, 예를 들면, 경구, 정맥내, 근육내, 피하내, 비강으로 또는 피내로, 또는 국소적으로, 예를 들면, 스텐트 피복물, 스텐트 쉬쓰 또는 국소 전달 카테터로 투여할 수 있다. 또한, 위에서 논의한 약물 또는 제제는 3일 내지 8주 범위의 기간 동안 표적 조직과 접촉시 약물 또는 제제를 유지하는 목적의 속방출 또는 서방출로 제형화될 수 있다.
- [0203] 위에서 설정된 바와 같이, 라파마이신 및 FKBP12의 복합체는 라파마이신 또는 TOR의 포유동물 표적으로 불리는 포스포이노시티드(PI)-3 키나제에 결합하여 이를 억제한다. 활성 부위 억제제로서 또는 알로스테릭 조절인자로서 작용하는 TOR의 촉매 활성의 길항제, 예를 들면, 알로스테릭하게 조절하는 간접 억제제는 라파마이신의 작용을 모사할 수 있으나 FKBP12에 대한 요구도는 무시한다. TOR의 직접적인 억제제의 잠재적인 잇점은 우수한 조직 침투 및 우수한 물리적/화학적 안정성을 포함한다. 또한, 다른 잠재적인 잇점은 상이한 조직에서 존재할 수 있는 TOR의 다수의 동형중 하나에 대한 길항제의 특수성, 및 보다 높은 약물 효능 및/또는 안정성을 초래하는 하부 효과의 잠재적으로 상이한 스펙트럼으로 인한 보다 우수한 선택성 및 작용 특이성을 포함한다.
- [0204] 억제제는 소 유기 분자(대략 mw<1000)일 수 있으며, 이는 합성 또는 천연 기원 생성물이다. 와르트만인은 단백질의 이러한 부류의 작용을 억제하는 제제이다. 이는 또한 올리고뉴클레오타이드 서열 또는 펩타이드일 수 있다. 당해 억제제는 전신계(경구, 정맥내, 근육내, 피하, 비강으로 또는 피내로) 또는 국소적으로(스텐트 피복물, 스텐트 쉬쓰, 국소 약물 전달 카테터) 투여될 수 있다. 예를 들어, 억제제는 부식되지 않는 중합체성 스텐트 피복물로부터 사람의 혈관 벽내로 방출될 수 있다. 또한, 억제제는 3일 내지 8주 범위의 기간 동안 라파마이신 또는 다른 약물, 제제 또는 화합물과 표적 조직의 접촉을 유지할 목적으로 속방출 또는 서방출로 제형화될 수 있다.
- [0205] 앞서 기술한 바와 같이, 벌룬 혈관성형술과 함께 관상 스텐트의 삽입은 급성 혈관 폐쇄에 매우 효과적이며 재협착의 위험을 감소시킬 수 있다. 정맥내 초음파 연구(참조: Mintz et al, 1996)는, 관상 스텐트화가 혈관 수축을 효과적으로 예방하며 스텐트 이식 후 대부분의 말기 관장 손실이 아마도 신생내피 과다형성과 관련된 플라크 성장에 기인한다고 제안한다. 관상 스텐트화 후 말기 관장 손실은 대부분 통상의 벌룬 혈관성형술 후 관측되는 것보다 거의 2배 더 높다. 즉, 스텐트가 적어도 일부의 재협착 과정을 예방하는 한, 스텐트와 함께, 염증 및 증식을 예방하거나 또는 다수의 메카니즘에 의한 증식을 예방하는 약물, 제제 또는 화합물의 용도는 혈관성형술

재협착후 가장 효과적인 치료를 제공할 수 있다.

- [0206] 또한, 스텐트와 같은 라파마이신 용출 혈관 장치를 제공받은 인술린을 보충하는 당뇨병 환자는 정상의 또는 인술린이 보충되지 않은 당뇨병 환자와 비교하여 재협착의 보다 높은 발생을 나타낼 수 있다.
- [0207] 스텐트로부터 약물, 제제 또는 화합물의 국소 전달은 다음의 잇점을 지닌다; 즉, 혈관 되꼬임 및 스텐트와 약물, 제제 또는 화합물의 골격 작용을 통한 리모델링의 예방 및 신생내막 과다형성의 다수 성분들의 예방. 스텐트처리된 관상 동맥으로의 약물, 제제 또는 화합물의 이러한 국소 투여는 또한 추가의 치료학적 잇점을 지닐 수 있다. 예를 들어, 보다 높은 조직 농도는 전신계 투여, 감소된 전신계적 독성, 및 단일 치료 및 투여 용이성으로 발생하는 것보다 달성가능하다. 약물 치료요법의 추가의 잇점은 치료학적 화합물의 투여량을 감소시킴으로써 이들의 독성을 제한하면서, 여전히 재협착의 감소를 달성한다.
- [0208] 라파마이신 및 트리코스타틴 A는 세포 증식에 영향을 미치는 상이한 분자 메커니즘을 통해 작용하므로, 약물 용출 스텐트와 같은 의료 장치상에서 합해지는 경우, 이들 제제를 명백히 다수의 메커니즘에 의해 평활근 및 면역 세포 증식(염증 세포 증식) 둘 다를 하향조절함으로써 각각의 다른 항-재발협착증성 활성을 효능화할 수 있다. 트리코스타틴 A에 의한 라파마이신 항-증식 활성의 이러한 효능화는 혈관화 및 다른 혈관 수술 과정 동안 혈관 손상에 이은 항-재발협착증성 효능에 있어서의 증진 및 항-재발협착증성 효과를 달성하기 위한 제제의 요구량에 있어서의 감소로 해독될 수 있다.
- [0209] 트리코스타틴 A는 본원에 기술된 기술 및 물질 중 어느 것을 이용하여 본원에 기술된 의료 장치 중 어느 것에 부착시킬 수 있다. 예를 들어, 트리코스타틴 A는 중합체의 존재 또는 부재하에 스텐트에 부착될 수 있거나, 또는 카테터계 전달 시스템을 통해 국소 전달될 수 있다. 트리코스타틴 A는 사람 관상 동맥 평활근 세포 증식의 실질적으로 완전하고 강력한 차단으로 인한 국소 혈관 적용에 의해 신생내피 형성을 실질적으로 차단할 수 있다. 라파마이신과 트리코스타틴 A, 및 이의 약리학적 부류내에 있는 다른 제제의 배합물은 라파마이신 단독보다 재협착/신생내피 비후에 대해 보다 효과적일 수 있는 새로운 치료 배합물을 나타낸다. 또한, 상이한 투여량의 배합은 라파마이신 및 트리코스타틴 A의 단순한 첨가 효과보다 신생내피 성장의 억제라는 추가의 이익을 가져올 수 있다. 라파마이신 및 트리코스타틴 A의 배합물은 취약 죽상경화성 플라크와 같은 다른 심혈관 질환에 대해 효과적일 수 있다.
- [0210] 또 다른 교호적인 예시적 양태에서, 라파마이신은 마이코페놀산과 함께 사용될 수 있다. 라파마이신과 같이, 마이코페놀산은 항생제, 소염제 및 면역억제제이다. 앞서 기술한 바와 같이 라파마이신은 라파마이신의 포유동물 표적의 억제를 통해 세포 주기의 G1 상에서 세포를 정지시킴으로써 림프세포 증식을 감소시키도록 작용한다. 라파마이신의 포유동물 표적에서 라파마이신의 하향 효과는 단백질 키나제와 관련된 세포 주기의 후속적인 활성을 차단한다. 대조적으로, 마이코페놀산은 퓨린 생합성에 필요한 효소인, 이노신 모노포스페이트 데하이드로게나제의 억제를 통해 세포 주기의 S 상에서 면역 세포 증식을 억제한다. 또한, 이들의 면역억제 및 소염 효과외에, 라파마이신 및 마이코페놀산은 각각 사람 관상 동맥 평활근 세포 증식의 강력한 억제제이다.
- [0211] 라파마이신과 마이코페놀산은 세포 주기의 상이한 상에서 세포 증식에 영향을 미치는 상이한 분자 메커니즘을 통해 작용하므로, 이들 제제는, 본원에 정의된 약물 용출 스텐트 또는 다른 어떠한 의료 장치와 합해지는 경우, 상이한 메커니즘에 의해 평활근 및 면역 세포 증식 둘다를 하향 조절함으로써 각각의 다른 항-재발협착증성 활성을 효능화시킬 수 있다.
- [0212] 도 52를 참조하여, 2% 태아 송아지 혈청으로 자극된 동시배양되지 않은 사람 관상 동맥 평활근 세포에서 변화하는 농도의 마이코페놀산과 라파마이신의 항-증식 활성이 그래프 형식으로 나타나 있다. 이러한 다수 곡선은 0 내지 1000 나노몰 농도 범위의 마이코페놀산의 각종 농도를 나타낸다. 도 52에서 알 수 있는 바와 같이, 라파마이신으로 처리된 세포로 마이코페놀산의 첨가는 항-증식성 라파마이신 투여량 반응 곡선의 좌향 및 우향 이동을 초래하며, 이는, 마이코페놀산이 관상 동맥 평활근 세포에서 라파마이신의 항-증식 활성을 효능화시킴을 나타낸다. 배양된 관상 동맥 평활근 세포에서 관측된 이러한 효능화는 바람직한 항-재발협착증성 효과를 달성하는데 요구되는 제제의 양에 있어서의 감소 및 혈관 손상에 이은 항-재발협착증성 효능에 있어서의 증진으로 해석된다.
- [0213] 도 53은 폐지 약력학적 연구에서 라파마이신, 마이코페놀산 및 중합체의 배합물로부터 라파마이신의 생체내 방출 역학을 그래프적으로 나타낸다. 당해 연구에서, 라파마이신 및 마이코페놀산은 EVA/BMA 공합체 기본피복물 내로 혼입된다. 기본피복물의 총 중량은 600 마이크로그램이며 라파마이신과 마이코페놀산 둘다 기본피복물의 중량당 30%로 포함된다(180 마이크로그램의 라파마이신, 180 마이크로그램의 마이코페놀산 및 240 마이크로

그람의 EVA/BMA). 곡선 5302는, 상부피복물이 사용되지 않는 경우 기본피복물로부터 라파마이신의 방출을 나타낸다. 곡선 5304는 100 마이크로그람의 BMA 상부피복물이 사용된 경우 기본피복물로부터 라파마이신의 방출을 나타낸다. 곡선 5306은 200 마이크로그람의 BMA 상부피복물이 사용되는 경우 기본피복물로부터 라파마이신의 방출을 나타낸다. BMA 상부피복물은 기본피복물로부터 라파마이신의 방출을 느리게하며, 이는 결국 보다 우수한 약물 방출 제어를 위한 메카니즘을 제공한다.

[0214] 도 54는 돼지 약리학 연구에서 라파마이신, 마이코페놀산 및 중합체의 배합물로부터 마이코페놀산의 생체내 방출 역학을 그래프적으로 나타낸다. 당해 연구에서, 라파마이신 및 마이코페놀산은 EVA/BMA 중합체 기본피복물내로 혼입된다. 기본피복물의 총 중량은 600 마이크로그람이며, 라파마이신과 마이코페놀산 둘다는 기본피복물의 중량당 30%로 포함된다(180 마이크로그람의 라파마이신, 180 마이크로그람의 마이코페놀산 및 240 마이크로그람의 EVA/BMA). 곡선 5402는, 상부피복물이 사용되지 않는 경우 기본피복물로부터 마이코페놀산의 방출을 나타낸다. 곡선 5404는 100 마이크로그람의 BMA 상부피복물이 사용된 경우 기본피복물로부터 마이코페놀산의 방출을 나타낸다. 곡선 5406은 200 마이크로그람의 BMA 상부피복물이 사용되는 경우 기본피복물로부터 마이코페놀산의 방출을 나타낸다. 라파마이신 약리학과 유사하게, BMA 상부피복물은 기본피복물로부터 마이코페놀산의 방출을 느리게하며, 이는 결국 보다 우수한 약물 방출 제어를 위한 메카니즘을 제공한다. 그러나, 마이코페놀산은 라파마이신보다 보다 짧은 기간에 걸쳐 보다 완전하게 용출된다.

[0215] 도 55는 돼지 약리학 연구에서 라파마이신 및 마이코페놀산의 배합물로부터 라파마이신의 시험관내 방출 역학을 그래프적으로 나타낸다. 당해 연구에서, 라파마이신 및 마이코페놀산은 EVA/BMA 중합체 기본피복물내로 혼입된다. 기본피복물의 총 중량은 600 마이크로그람이며, 라파마이신과 마이코페놀산 둘다는 기본피복물의 중량당 30%로 포함된다(180 마이크로그람의 라파마이신, 180 마이크로그람의 마이코페놀산 및 240 마이크로그람의 EVA/BMA). 시험관내 시험은 각각의 피복물 시나리오를 위해 2회 수행하였다. 곡선 5502는, 상부피복물이 사용되지 않는 경우 기본피복물로부터 라파마이신의 방출을 나타낸다. 곡선 5504는 100 마이크로그람의 BMA 상부피복물이 사용된 경우 기본피복물로부터 라파마이신의 방출을 나타낸다. 곡선 5506은 200 마이크로그람의 BMA 상부피복물이 사용되는 경우 기본피복물로부터 라파마이신의 방출을 나타낸다. BMA 상부피복물은 시험관내 시험에서 기본피복물로부터 라파마이신의 방출을 느리게하나, 방출 속도는 생체내 시험에서 보다 더욱 빠르다.

[0216] 도 56은 돼지 약리학 연구에서 라파마이신, 마이코페놀산 둘다의 생체내 방출 역학을 그래프적으로 나타낸다. 당해 연구에서, 라파마이신 및 마이코페놀산은 PVDF 상부피복물을 지닌 PVDF 중합체 기본피복물내로 혼입된다. 기본피복물의 총 중량은 600 마이크로그람이며, 라파마이신과 마이코페놀산 둘다는 기본피복물의 중량당 2/3으로 동등하게 포함된다. 곡선 5602는, 마이코페놀산의 방출 속도를 나타내고 곡선 5604는 라파마이신의 방출 속도를 나타낸다. 도면으로부터 용이하게 알 수 있는 바와 같이, 라파마이신은 마이코페놀산의 것보다 느린 방출 속도를 지니며, 이는 EVA/BMA 기본피복물 및 BMA 상부피복물을 사용하여 발견된 결과와 일치한다. 그러나, BMA 상부피복물을 지닌 EVA/BMA 기본피복물은 방출 속도를 느리게 하는 것으로 여겨지며, 이에 의해 PVDF 기본피복물 및 PVDF 상부피복물보다 방출 속도 또는 용출 속도의 보다 나은 제어를 제공한다.

[0217] 또 다른 예시적 양태에서, 라파마이신은 클라드리빈과 함께 사용될 수 있다. 클라드리빈(2-클로로데옥시아데노신 또는 2-CdA)는 퓨린 뉴클레오사이드인 아데노신의 2-클로로-2'-데옥시 유도체이다. 클라드리빈은, 대부분의 세포에서 발견된, 2개의 세포내 아데노신 뉴클레오타이드 조절 효소중 하나인, 아데노신 데아미나제에 의한 분해에 대해 내성이다. 다른 효소, 5-뉴클레오타이드제는 상이한 세포 유형에서 다양한 양으로 존재한다(참조: Carson et al., 1983). 세포내 효소, 데옥시사이티딘 키나제에 의한 이의 모노포스페이트 유도체로의 초기 포스포릴화 후, 2-CdA는 정상의 dATP 수준보다 50배 클 수 있는 수준으로 축적되는 5'-트리포스페이트(2-CdATP)로 전환된다. 따라서, 5'-뉴클레오타이드제보다 높은 비(>0.04)의 데옥시사이티딘 키나제를 함유하는 백혈구와 같은 세포에서, 2-Cda 및 이의 후속적인 대사산물은 약리학적 농도에서 축적되는 경향이 있을 것이다(참조: Carson et al., 1983). 이러한 높은 수준의 뉴클레오사이드 트리포스페이트는 신속하게 분열하는 세포에서 효소 리보뉴클레오타이드 리덕타제를 억제함으로써 DNA 합성에 요구되는 데옥시뉴클레오타이드의 합성을 예방하는 것으로 알려져 있다.

[0218] 휴지기 세포에서, 2-CdATP는 일본새 파괴를 초래하는 DNA내로 혼입된다. DNA내 파괴는 폴리(ADP-리보즈) 폴리머라제의 활성화를 초래하며, 이는 최종적으로 NAD, ATP의 고갈 및 세포 대사의 파괴를 가져온다(참조: Carson et al., 1986; Seto et al., 1985). 또한, Ca^{2+}/Mg^{2+} -의존성 엔도뉴클레아제의 추가의 활성화는 손상된 DNA의 분획으로의 분해를 초래하여 프로그램화된 세포 사멸(세포자멸사)를 가져온다. 따라서, 2-CdA는 휴지기 및 분열하는 세포 둘다에 대해 세포독성일 수 있다(참조: Beutler, 1992). 클라드리빈은 재협착을 동반하는 염증

과정에서 중요한 역할을 하는 것으로 공지된 다른 세포 유형에서 활성을 나타낸다. 또한, 본원에 나타낸 데이터는, 클라드리빈이 또한 클라드리빈의 이미 알려져 있지 않은 작용인, 평활근 세포 증식을 억제하는 능력을 지님을 입증한다(참조: 클라드리빈 실시예). 따라서, 클라드리빈은 공맥 손상 및 염증 부위에서 발생하는 것으로 알려진 백혈구 축적의 예방 및 혈관성형술 및 스텐트 삽입으로부터 초래되는 평활근 과다형성의 예방을 포함하는, 치료학적 작용의 독특한 스펙트럼을 지닐 수 있다.

[0219] 클라드리빈 실시예

[0220] 세포 증식을 예방하는 클라드리빈의 능력을 평가하기 위해서, 사람 평활근 또는 내피 세포[미국 매릴랜드 워커 스빌 소재의 클로네틱스(Clonetics) 제조원]를 12웰 플레이트의 각각의 웰내에 2000세포/cm²의 밀도로 종균하고 5% 태아 소 혈청(FCS)을 함유하는 1.5ml의 성장 배지에서 배양하였다. 24시간 후, 성장 배지를 교환하고 10ng/ml의 혈소판 기원한 성장 인자 AB[PDGF AB; 라이프 테크놀로지스(LIFE Technologies) 제조원]를 함유하는 신선한 배지 및 각종 농도의 클라드리빈(0.001 - 10,000 nM)을 3개의 웰에 가하였다. 배지를 3일 후 신선한 클라드리빈-함유 배지로 대체하였다. 6일째에, 세포를 트립신처리하여 탈착시켜 세포 현탁액을 수득하고, 약간 원심 분리하여 펠렛화한 후 네우바우어 혈구계 시스템(Neubauer hemocytometer system)을 사용하여 수동으로 계수하였다. 세포 생존성은 트립판 블루 배제로 평가하였다.

[0221] 표 7은 배양물내 사람 평활근 및 내피 세포상의 클라드리빈의 각종 시험한 농도에서 억제%를 제공한다. 클라드리빈은 당해 모델 시스템에서 평활근 및 내피 세포 둘다의 증식에 있어 농도와 관련하여 감소시켰다. 평활근 세포 및 내피 세포 성장의 억제에 대한 IC₅₀ 값(비히클-처리된 세포 수의 50%까지 증식을 감소시키는데 요구되는 농도)은 각각 23nm 및 40nm였다. 클라드리빈은 내피 세포의 억제제로서와 같이 평활근 세포의 억제제로서 대략 2배 강력하였다. IC₅₀ 값 둘다는 사람 단핵세포(참조: Carrera et al., J. Clin. Invest. 86:1480-1488, 1990) 및 정상 골수, 림프 세포 및 림프모세포주(참조: Carson, D.A. et al., Blood 62: 737-743, 1983)에서 클라드리빈에 대해 보고된 억제 농도의 범위내였다. 따라서, 말초 혈액 혈액 세포 증식 및 골수 세포를 억제하는데 있어 효과적인 것으로 알려진 클라드리빈의 농도는 또한 평활근 및 내피 세포의 증식을 억제하는데 있어 효과적이다. 따라서, 클라드리빈은 스텐트 이식을 동반한 내막 평활근 세포 증식의 억제에 치료학적으로 유리할 수 있다.

[0222] [표 7]

[0223] 클라드리빈을 사용한 사람 혈관 세포 증식의 억제

		클라드리빈 (nM)								
	대조군	비히클	0.001	0.01	0.1	1	10	100	1000	10,000
SMC	100	108	-	104	86	85	54	58	12	-4
EC	100	100	100	90	79	75	59	57	35	10

[0224]

[0225] 값은 세포 수에 있어서 PDGF-자극된 증가%를 나타낸다. 각각의 %는 3개 측정의 평균이다. SMC, 평활근 세포; EC, 내피 세포

[0226] 클라드리빈 또는 2-클로로데옥시아데노신은 세포내 포스포릴화 및 증식하는 세포의 DNA내로의 도입을 겪는 퓨린 향대사물질 전구약물이다. 이는 DNA 해 파괴 및 DNA 합성의 억제를 가져온다. 클라드리빈은 G1/S 상 중간에서 세포를 정지시킬 수 있다. 따라서, 클라드리빈은 재혈관화 과정에 대해 2차적인 염증 세포 기능을 억제하고 혈관 평활근 세포 증식을 억제할 수 있다.

[0227] 도 58은 2% 태아 소 혈청으로 자극시킨 동시 배양되지 않은 사람 관상 동맥 평활근 세포에서 클라드리빈의 항-증식 활성을 그래프적으로 나타낸다. 나타낸 바와 같이, 클라드리빈은 사람 관상 동맥 평활근 세포 증식을 완전히 억제하며 대략 241nm의 항-증식 IC₅₀을 갖는다. 따라서, 국소적으로 전달된 클라드리빈 자체는 신생내피 형성에 이은 혈관 손상을 실질적으로 억제할 수 있음이 가능하다.

[0228] 라파마이신 및 클라드리빈은 세포 주기의 상이한 상에서 세포 증식에 영향을 미치는 상이한 분자 메카니즘을 통해 작용하므로, 이들 제제는, 본원에 정의된 것으로서 약물 용출 스텐트 또는 어떠한 다른 의료 장치상에서 합

해지는 경우, 상이한 메카니즘에 의해 평활근 세포 및 면역 세포 증식 둘다를 하향조절함으로써 각각의 다른 항-재발협착증성 활성을 강화시킬 수 있다. 동시배양되지 않은 사람 관상 동맥 평활근 세포 연구에서, 라파마이신 처리된 세포로의 클라드리빈의 첨가는 하기 상세히 설정된 것으로서 항-증식성 라파마이신 투여량 반응 곡선의 좌향 및 상향 이동을 초래하였으며, 이는 클라드리빈은 관상 동맥 평활근 세포에서 라파마이신의 항-증식 활성을 실제로 강화함을 제시한다. 라파마이신 및 클라드리빈의 배합물은 혈관 손상의 항-재발협착증성 효능 및 항-재발협착증성 효과를 달성하기 위한 제제의 요구량에 있어서의 감소를 증진시키는데 사용할 수 있다. 배합물은 라파마이신 또는 파클리탁셀 피복된 스텐트와 같은 단일 약물 섭생에 대 내성이 있는 환자의 아집단과 특히 관련될 수 있다.

[0229] 도 57과 관련하여, 2% 태아 소 혈청으로 자극시킨 동시배양되지 않은 사람 관상 동맥 평활근 세포에서 라파마이신과 다양한 농도의 클라드리빈의 항-증식 활성이 그래프 양식으로 나타나 있다. 다수의 곡선은 0 내지 900nm 농도 범위의 각종 농도의 클라드리빈을 나타낸다. 도 57로부터 알 수 있는 바와 같이, 라파마이신 처리된 세포로의 클라드리빈의 첨가는 라파마이신 단독의 억제%를 증가시킨다. 곡선 5702는 라파마이신 만의 반응을 나타낸다. 곡선 5704는 56.25 나노몰 농도의 클라드리빈과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선 5706은 112.5 나노몰 농도의 클라드리빈과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선 5708은 225 나노몰 농도의 클라드리빈과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선 5710은 450 나노몰 농도의 클라드리빈과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선 5712는 900 나노몰 농도의 클라드리빈과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 나타낸 바와 같이, 억제%는 클라드리빈의 투여량이 증가함에 따라 실질적으로 증가한다.

[0230] 도 59는 실온에서 25% 에탄올/물 방출 매질 속에 혼입된 PVDF/HFP 기본피복물내 비-멸균성 클라드리빈 피복물로부터 클라드리빈의 시험관내 방출 역학을 그래프적으로 나타낸다. 기본피복물은 PVDF/HFP(85/15) 및 클라드리빈의 비를 포함한다. 클라드리빈은 30%의 기본피복물을 포함한다. 상부피복물은 또한 85/15 비의 PVDF 및 HFP를 포함하나, 클라드리빈은 포함하지 않는다. 곡선 5902는 클라드리빈의 방출 역학을 나타내며, 여기서, 기본피복물 중량은 600 마이크로그램(180 마이크로그램의 클라드리빈)이다. 곡선 5904는 클라드리빈의 방출 역학을 나타내며, 여기서, 기본피복물 중량은 1800 마이크로그램(550 마이크로그램 클라드리빈)이다. 곡선 5906은 클라드리빈의 방출 역학을 나타내며, 여기서, 기본피복물 중량은 600 마이크로그램(180 마이크로그램 클라드리빈)이고 상부피복물 중량은 100 마이크로그램이다. 곡선 5908은 클라드리빈의 방출 역학을 나타내며, 여기서, 기본피복물 중량은 1800 마이크로그램(540 마이크로그램 클라드리빈)이고 상부피복물은 300 마이크로그램이다. 곡선 5910은 클라드리빈의 방출 역학을 나타내며, 여기서, 기본피복물 중량은 600 마이크로그램(180 마이크로그램 클라드리빈)이고 상부피복물은 300 마이크로그램이다. 각종 곡선으로부터 알 수 있는 바와 같이, 상부피복물 중량 또는 두께에 있어서의 증가는 피복물로부터 클라드리빈의 방출 속도에 있어서의 감소를 초래한다.

[0231] 도 60은 실온에서 25% 에탄올/물 방출 매질 속에 혼입된 멸균 PVDF/HFP 피복물로부터 클라드리빈의 시험관내 방출 역학을 그래프적으로 나타낸다. 곡선 6002는 상부피복물이 사용되지 않은 경우 방출 역학을 나타내고 곡선 6004는 상부피복물이 사용된 경우 방출 역학을 나타낸다. 도면으로부터 알 수 있는 바와 같이, 3회 상부피복물은 클라드리빈의 방출 속도의 현저한 감소를 가져왔다.

[0232] 도 61은 요크셔 돼지에 이식된 코르디스 코포레이션으로부터 시판되는 Bx 벨로시티(Velocity[®]) 스텐트상의 중합체 피복물로부터 클라드리빈의 생체내 방출 역학을 그래프적으로 나타낸다. 기본피복물은 1800 마이크로그램 (클라드리빈은 총 중량의 30%로 포함됨)의 총 합해진 중량에 대한 85/15 비의 PVDF 및 HFP와 클라드리빈을 포함한다. 상부피복물은 85/15비의 PVDF/HFP를 포함하며 클라드리빈은 포함하지 않는다. 상부피복물의 총 중량은 300 마이크로그램이다. 곡선 6102로부터 알 수 있는 바와 같이, 30일 후, 클라드리빈의 용출은 현저히 저하되었다.

[0233] 도 62는 돼지 약력학적 연구에서 라파마이신, 클라드리빈 및 중합체의 배합물로부터 라파마이신의 생체내 방출 역학을 그래프적으로 나타낸다. 당해 연구에서, 라파마이신 및 클라드리빈은 EVA/BMA (50/50) 중합체 기본피복물내로 혼입된다. 기본피복물은 Bx 벨로시티 스텐트에 적용된 후 요크셔 돼지내로 이식된다. 곡선 6202는 180 마이크로그램의 라파마이신, 180마이크로그램의 클라드리빈 및 250 마이크로그램의 EVA/BMA와 200 마이크로그램의 BMA의 상부피복물을 포함하는 600 마이크로그램의 기본피복물로부터 라파마이신의 방출 역학을 나타낸다. 곡선 6204는 120 마이크로그램의 라파마이신, 120 마이크로그램의 클라드리빈 및 360마이크로그램의 EVA/BMA와 200 마이크로그램의 BMA의 상부피복물을 포함하는 600 마이크로그램의 기본피복물로부터의 라파마이신 방출 역학을 나타낸다. 곡선 6206은 180 마이크로그램의 라파마이신, 90 마이크로그램의 클라드리빈 및 330 마이크로그램의 EVA/BMA와 200 마이크로그램의 BMA의 상부피복물을 포함하는 600 마이크로그램의 기본피복물로부터의 라

파마이신의 방출 역학을 나타낸다. 중합체성 피복물로부터 라파마이신의 방출 속도는 다른 것과 실질적으로 유사하다.

[0234] 도 63은 돼지 약리학 연구에서 라파마이신, 클라드리빈 및 중합체의 배합물로부터 클라드리빈의 생체내 방출 역학을 그래프적으로 나타낸다. 당해 연구에서, 라파마이신 및 클라드리빈은 EVA/BMA 중합체 기본피복물내로 혼합된다. 기본피복물은 Bx 벨로시티 스텐트에 적용되어 요크셔 돼지내로 이식된다. 곡선 6302는 180 마이크로그램의 라파마이신, 180 마이크로그램의 클라드리빈 및 250 마이크로그램의 EVA/BMA와 200 마이크로그램의 BMA의 상부피복물을 포함하는 600 마이크로그램의 기본피복물로부터 라파마이신의 방출 역학을 나타낸다. 곡선 6304는 120 마이크로그램의 라파마이신, 120 마이크로그램의 클라드리빈 및 360 마이크로그램의 EVA/BMA와 200 마이크로그램의 BMA의 상부피복물을 포함하는 600 마이크로그램의 기본피복물로부터의 라파마이신 방출 역학을 나타낸다. 곡선 6306은 180 마이크로그램의 라파마이신, 90 마이크로그램의 클라드리빈 및 330 마이크로그램의 EVA/BMA와 200 마이크로그램의 BMA의 상부피복물을 포함하는 600 마이크로그램의 기본피복물로부터의 클라드리빈의 방출 역학을 나타낸다. 곡선 6308은 라파마이신을 포함하지 않고, 180 마이크로그램의 클라드리빈 및 400 마이크로그램의 EVA/BMA와 200 마이크로그램의 BMA의 상부피복물을 포함하는 600 마이크로그램의 기본피복물로부터의 클라드리빈의 방출 역학을 나타낸다. 도 63에 나타난 바와 같이, 중합체 스텐트 피복물로부터 일부의 조절된 정도의 클라드리빈 용출이 나타나지만, 일반적으로, 클라드리빈은 도 62와 관련하여 나타난 결과와의 비교로부터 알 수 있는 바와 같이, 라파마이신보다 보다 신속하게 용출되는 것으로 결론지어질 수 있다. 일반적으로, 상부피복물이 보다 두껍고 무거울 수록, 제제에 상관없이 용출 속도는 보다 느린 것으로 여겨진다.

[0235] 다른 대안의 예시적인 양태에서, 라파마이신과 함께 토포테칸을 사용하여 혈관 손상에 이은 재협착을 예방할 수 있다. 라파마이신은 라파마이신의 포유동물 표적물의 억제를 통해 세포 주기의 G1 상내 세포를 정지시킴으로서 평활근 세포 증식 및 림프세포를 감소시키는 작용을 한다. 후속적으로 세포 주기 관련된 단백질 키나제의 활성화는 라파마이신의 포유동물 표적상에서 라파마이신의 하향 효과에 의해 차단된다. 토포테칸은 토포이소머라제 I의 억제를 통해 DNA 합성을 방해하는 캄프토테신의 유사체이다. 당해 억제는 세포 주기의 S 상에서 DNA 이분체 파괴 및 세포 분열 정지의 축적을 가져온다. 토포테칸은 사람 관상 동맥 평활근 세포 증식을 억제하는 것으로 밝혀졌다(참조: Brehm et al., 2000).

[0236] 캄프토테신은 중국산 캄프토테카 나무 및 아시아 노타포디테스 나무의 수피에서 발견된 퀴놀린계 알칼로이드이다. 캄프토테신, 아미노캄프토테신, 아메로젠틴, CPT-11(이리노테칸), DX-8951f 및 토포테칸은 모두 DNA 토포이소머라제 I 억제제이다. 토포테칸, 이리노테칸 및 캄프토테신은 일반적으로 항-신생물제로서 언급되는 의약 또는 제제의 그룹에 속하며 난소암 및 특정 유형의 폐암을 포함하는, 각종 형태의 암을 치료하는데 사용된다. 캄프토테신은 이의 높은 지질 용해도 및 불량한 수 용해도로 인하여 국소 전달시 특히 유리할 수 있다. 불량한 수 용해도는 장기간의 작용시간 동안 방출 부위 근처의 약물을 유지하여 이들이 순환하는 보다 많은 세포를 강력하게 덮는데 도움을 줄 수 있다. 높은 지질 용해도는 지질 세포 막을 통한 약물의 증가된 침투를 가져와 결과적으로 우수한 효능을 초래할 수 있다.

[0237] 라파마이신 및 토포테칸(및 유사체 캄프토테신 및 이리노테칸)은 세포 주기의 상이한 상에서 세포 증식에 영향을 미치는 상이한 분자 메카니즘을 통해 작용하므로, 이들 제제는, 본원에 정의된 약물 용출 스텐트 또는 다른 어떠한 의료 장치상에 합해지는 경우 평활근 세포 및 면역 세포 증식(염증 세포 증식) 둘다를 명백한 다수 메카니즘으로 하향조절함으로써 각각의 다른 항-재발협착증성 활성을 강화한다. 동시배양된 사람 관상 동맥 평활근 세포 연구에서, 라파마이신 처리된 세포로의 토포테칸의 첨가는 하기 상세히 설정된 바와 같이 항-증식 라파마이신 투여량 용량 곡선의 좌향 및 상향 이동을 초래하며, 이는 토포테칸 및, 및 확장하여, 토포이소머라제 I 억제제 부류에서 다른 제제가 관상 동맥 평활근 세포에서 라파마이신의 항-증식 활성을 실제로 강화함을 제시한다. 라파마이신과 토포테칸의 배합물은 혈관 손상에 이은 항-재발협착증성 효능 및 항-재발협착증성 효과를 달성하기 위한 제제의 요구량에 있어서의 감소를 증진시키는데 사용할 수 있다. 이러한 배합물은 라파마이신 또는 파클리탁셀 피복된 스텐트와 같은 단일의 약물 접생에 대해 내성인 환자의 아집단과 특히 관련될 수 있다.

[0238] 도 64를 참조하여, 2%의 태아 송아지 혈청으로 자극시킨 동시배양된 사람 관상 동맥 평활근 세포에서 라파마이신과 다양한 농도의 토포테칸의 항-증식 활성이 그래프 형식으로 나타나 있다. 이러한 다수 곡선은 0 내지 300 나노몰 농도 범위의 토포테칸의 각종 농도를 나타낸다. 토포테칸은 1 마이크로몰까지의 농도에서 별개의 세포 생존성 검정시 무독성인 것으로 밝혀졌다. 도 64에서 알 수 있는 바와 같이, 라파마이신으로 처리된 세포로 토포테칸의 첨가는 라파마이신 단독의 억제율을 증가시킨다. 곡선 6402는 라파마이신 만의 반응을 나타낸다. 곡선 6404는 18.8 나노몰 농도의 토포테칸과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선 6406은 37.5 나노몰 농도

의 토포테칸과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선 6408은 75 나노몰 농도의 토포테칸과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선 6410은 150 나노몰 농도의 토포테칸과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선 6412는 300 나노몰 농도의 토포테칸과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다.

[0239] 라파마이신과 토포테칸, 및 다른 토포이소머라제 I 억제제의 배합물은 라파마이신 단독보다 재협착/신생내막 비후에 대해 보다 효과적일 수 있는 새로운 치료학적 배합물을 제공할 수 있다. 상이한 투여량의 라파마이신 및 토포테칸, 및 다른 토포이소머라제 I 억제제는, 라파마이신 및 토포테칸의 단일의 추가 효과보다 신생내막 성장의 억제의 추가 이익을 가져올 수 있다. 또한, 토포테칸, 및 다른 토포이소머라제 I 억제제의 배합물은 취약 죽상경화성 플라크와 같은 다른 심혈관 질환의 치료시 효과적일 수 있다.

[0240] 라파마이신 및 토포테칸의 배합물, 및 다른 토포이소머라제 I 억제제는 스텐트 및 카테터를 포함하는 다수의 수단을 통해 표적 조직으로 전달될 수 있다. 약물 배합물의 전달은 목적한 효과를 달성하기 위해 상이한 투여량 비에서 달성될 수 있으며, 하기 보다 상세히 설명되는 바와 같이, 각각의 약물은 중합체 매트릭스의 상이한 수준내로 로딩될 수 있다.

[0241] 다른 대안의 예시적인 양태에서, 라파마이신과 함께 에토포시드는 혈관 손상에 이은 재협착을 예방하기 위해 사용될 수 있다. 라파마이신은 라파마이신의 포유동물 표적의 억제제를 통해 세포 주기의 G1 상에서 세포를 정지시킴으로써 평활근 세포 증식 및 림프세포 증식을 감소시키는 작용을 한다. 단백질 키나제 관련 세포 주기의 후속적인 활성화는 라파마이신의 포유동물 표적에서 라파마이신의 하향 효과에 의해 차단된다. 에토포시드는 토포이소머라제 II의 억제를 통해 DNA 합성을 방해하는 포도필로톡신의 세포정지 글루코시드 유도체이다. 이러한 억제제는 세포 주기의 G2/M 상에서 DNA 왜곡 및 세포의 축적, G2/M 체크포인트 조절 곤란 및 후속적인 세포자멸사를 가져온다.

[0242] 포도필로톡신(포도필록스) 및 그의 유도체, 에토포시드 및 테니포시드는 모두 세포정지(항유사분열) 글루코시드이다. 포도필록스는 메이플의 추출물이다. 증식 세포는 포도필록스에 대해 특히 취약하다. 에토포시드는 고환, 폐의 암 및 다른 종류의 암을 치료하는데 사용된다. 에토포시드 및 테니포시드 둘다 2개의 특수 위치에 세포 주기를 차단한다. 에토포시드 및 테니포시드는 마지막 분열과 DNA 복제의 개시사이의 상을 차단하며 또는 DNA의 복제를 차단한다.

[0243] 라파마이신 및 에토포시드는 세포 주기의 상이한 상에서 세포 증식에 영향을 미치는 상이한 분자 메커니즘을 통해 작용하므로, 이들 제제는, 본원에 정의된 것으로서 약물 용출 스텐트 또는 다른 의료 장치와 합해지는 경우, 명백한 다수 메커니즘에 의해 평활근 세포 및 면역 세포 증식(염증 세포 증식) 둘다를 하향조절함으로써 각각의 다른 항-재발협착증성 활성을 강화시킬 수 있다. 동시배양되지 않은 사람 관상 동맥 평활근 세포 연구에서, 라파마이신으로 처리된 세포로의 에토포시드의 첨가는 하기 상세히 설정된 바와 같이, 항-증식성 라파마이신 투여량 반응 곡선의 좌향 및 상향 이동을 초래하며, 확장하여, 토포이소머라제 II 억제제 부류의 다른 제제는 관상 동맥 평활근 세포에서 라파마이신의 항-증식 활성을 강화한다. 라파마이신과 에토포시드의 배합물은 혈관 손상에 이은 항-재발협착증성 효능 및 항-재발협착증성 효과를 달성하기 위한 제제의 요구량에 있어서의 감소를 증진시키는데 사용할 수 있다. 당해 배합물은 라파마이신 또는 파클리탁셀 피복된 스텐트와 같은 단일 약물 섭생에 대해 내성인 환자의 아집단과 특히 관련되어 있다.

[0244] 도 65를 참조하여, 2% 태아 송아지 혈청으로 자극된 동시배양된 사람 관상 동맥 평활근 세포에서 변화하는 농도의 에토포시드와 라파마이신의 항-증식 활성이 그래프 형식으로 나타나 있다. 이러한 다수 곡선은 0 내지 800 나노몰 농도 범위의 에토포시드의 각종 농도를 나타낸다. 에토포시드는 10 마이크로몰까지의 농도에서 세포 생존성 검정에서 무독성인 것으로 밝혀졌다. 도 65에서 알 수 있는 바와 같이, 라파마이신으로 처리된 세포로 에토포시드의 첨가는 라파마이신 단독의 억제율을 증가시킨다. 도 65로부터 알 수 있는 바와 같이, 라파마이신 처리된 세포로의 에토포시드의 첨가는 라파마이신 단독의 억제율을 증가시킨다. 곡선(6502)은 라파마이신만의 반응을 나타낸다. 곡선(6504)은 255.7 나노몰 농도의 에토포시드와 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선(6506)은 340.4 나노몰 농도의 에토포시드와 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선(6508)은 452.3 나노몰 농도의 에토포시드와 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선(6510)은 601.5 나노몰 농도의 에토포시드와 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선(6512)은 800 나노몰 농도의 에토포시드와 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다.

[0245] 라파마이신 및 에토포시드, 및 포도필로톡신, 그의 유도체 및 테니포시드를 포함하는 다른 세포정지 글루코시드의 배합물은 라파마이신 단독보다 재협착/신생내막 비후에 대해 보다 효과적일 수 있는 신규 치료학적 배합물을 나타낸다. 상이한 투여량의 라파마이신 및 에토포시드, 및 포도필로톡신, 그의 유도체 및 테니포시드를 포함하

는 다른 세포정지 글루코시드는 라파마이신과 에토포시드의 단순한 첨가 효과보다 신생내막 성장의 억제에 추가적인 이익을 가져올 수 있다. 또한, 에토포시드, 및 포도필로톡신, 이의 유도체 및 테니포시드를 포함하는 다른 세포정지 글루코시드의 배합물은 취약 죽상경화성 플라크와 같은 다른 심혈관 질환의 치료에 대해 효과적일 수 있다.

[0246] 라파마이신 및 에토포시드, 및 포도필로톡신, 이의 유도체 및 테니포시드를 포함하는 다른 세포정지 글루코시드의 배합물은 스텐트 및 카테터를 포함하는 다수의 수단을 통해 표적 조직으로 전달될 수 있다. 약물 배합물의 전달은 목적인 효과를 달성하기 위해 상이한 투여량 비에서 달성될 수 있으며, 하기 보다 상세히 설명되는 바와 같이, 각각의 약물은 중합체 매트릭스의 상이한 수준대로 로딩될 수 있다.

[0247] 또 다른 교호적인 예시적 양태에서, 판젤은 혈관 손상에 이은 재협착을 예방하기 위해 단독으로 또는 라파마이신과 함께 사용될 수 있다. 라파마이신 또는 시롤리무스는 라파마이신의 포유동물 표적(mTOR)의 억제를 통해 세포 주기의 G1 상에서 세포를 정지시킴으로써 림프세포 및 평활근 세포 증식을 감소시키도록 작용한다. 라파마이신 또는 시롤리무스는 약물 용출 스텐트를 사용한 재혈관화 수술동안 투여되는 경우 탁월한 항-재발협착증성 효과를 나타낸다. 최근의 임상 시도에서, 코르디스 코포레이션으로부터 시판되는, 중합체 피복물 속에 라파마이신 또는 시롤리무스를 함유하는 Cypher[®] 스텐트는 노출된 금속 스텐트와 비교하여 스텐트의 이식 후 재협착에 대해 우수한 효능을 일관되게 입증하였다. 비록 약물 용출 스텐트 또는 다른 의료 장치로부터 라파마이신의 국소 전달이 재협착을 감소시키는데 효과적이라고 해도, 신생내막 과다형성에 있어서의 추가의 감소는 특정 환자 집단에서 유리할 수 있다. 따라서, 라파마이신과 다른 제제, 예를 들면, 스텐트 또는 다른 의료 장치로부터의 다른 항-증식제의 배합물은 혈관 손상을 포함하는 수술에 대해 2차적인 섬유증성 혈관 반응을 감소시킬 수 있다.

[0248] 판젤 또는 2-메톡시에스트라디올(2ME2)은 내인성 에스트로겐의 천연적으로 존재하는 대사산물이다. 이의 많은 특성은 다수의 증상을 치료하기 위한 약물 전달용의 광범위한 잠재적 제형을 제공한다. 판젤은 유방암, 전립선암 및 다발 골수종을 지닌 환자에서 항암 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 판젤은 대사 에스트로겐의 부산물이며 일반적으로 체내에 소량으로 존재한다. 그러나, 판젤은 호르몬과같이 작용하지는 않는다. 판젤은 혈관형성의 강력한 억제제이며, 이는 이것을 효과적인 항-종양제로 만드는 것이다. 필수적으로, 판젤은 종양 세포로 산소 및 영양분을 공급하는 새로운 혈관의 형성을 억제한다. 판젤은 또한 위에서 요약한 바와 같이 다수의 직접 및 간접적인 항-골수종 효과를 지니는 것으로 여겨진다.

[0249] 위에서 기술한 바와 같이, 판젤, 2-메톡시에스트라디올(2ME2) 또는 메톡시-β-에스트라디올은 에스트로겐 대사산물이며 현재 각종 종양원성 증상에 대해 임상 평가중에 있다. 판젤은 항-혈관형성 활성을 지니며, 혈관 내피 성장 인자의 생성을 차단하고 다수의 종양 세포 유형의 성장을 직접 억제한다. 판젤은 또한 골수종 세포에 대해 전구세포자멸사(프로그래밍된 세포 사멸)이다. 판젤은 TRAIL-매개된 세포자멸사(참조: AACR, 2003)에 관여하는 DR-5 수용체(TNF 수용체 과의) 구성원을 상향조절하며 미세관 안정화 특성을 지니고 저산소증-유발 인자-1(참조: AACR, 2003)을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 또한, 하기 상세히 나타내는 바와 같이, 판젤은 관상 동맥 평활근 세포 생존성에 네가티브적으로 영향을 미치지 않으면서 사람 관상 동맥 평활근 세포 증식을 감소시킨다.

[0250] 도 66을 참조하여, 2% 태아 송아지 혈청으로 자극된 동시배양된 사람 관상 동맥 평활근 세포에서 판젤의 항-증식 활성이 그래프 형식으로 나타나 있다. 곡선(6600)에 의해 나타난 바와 같이, 판젤은 시험관내에서 사람 관상 동맥 평활근 세포 증식의 매우 효과적인 억제제이다. 도 67은 2% 태아 송아지 혈청으로 자극시킨 동시 배양된 사람 관상 동맥 평활근 세포에서 라파마이신 또는 시롤리무스의 항-증식 활성을 그래프 형식으로 나타낸다. 곡선(6700) 및 (6600)사이의 비교로 알 수 있는 바와 같이, 제제 둘다는 시험관내 연구에서 효과적이다.

[0251] 라파마이신 또는 시롤리무스와 판젤은 상이한 분자 메커니즘을 통해 세포 증식을 억제하는데 작용하므로, 이들 제제는, 본원에 정의된 것으로서 약물 용출 스텐트 또는 기타 의료 장치와 합해지는 경우, 명백한 다수 메커니즘에 의해 평활근 및 면역 세포 증식(염증 세포 증식) 둘다를 하향조절함으로써 각각의 다른 항-재발협착증성 활성을 강화시킬 수 있다. 도 68은 관상 동맥 평활근 세포에서 라파마이신의 항-증식 효과에 있어 판젤에 의한 라파마이신의 강화를 나타낸다. 판젤 및 관련 화합물에 의한 라파마이신 항-증식 활성의 강화는 재혈관화 및 기타 혈관 외과 수술동안 혈관 손상을 수반하는 항-재발협착증성 효능의 증진 및 항-재발협착증성 효과를 달성하기 위한 제제의 요구량에 있어서의 감소로 해석될 수 있다. 또한, 판젤 및 관련 화합물을 단독 또는 라파마이신과 함께 국소 적용함으로써 취약 플라크를 치료하는데 있어 치료학적으로 유용할 수 있다.

[0252] 도 68을 참조하여, 2%의 태아 송아지 혈청으로 자극시킨 동시배양된 사람 관상 동맥 평활근 세포에서 라파마이

신과 다양한 농도의 판젤의 항-증식 활성이 그래프 형식으로 나타나 있다. 이러한 다수 곡선은 0 내지 100 나노몰 농도 범위의 판젤의 각종 농도를 나타낸다. 도 68에서 알 수 있는 바와 같이, 라파마이신으로 처리된 세포로 판젤의 첨가는 라파마이신 단독의 억제율을 증가시킨다. 곡선(6802)은 라파마이신 만의 반응을 나타낸다. 곡선(6804)은 0.813 마이크로몰 농도의 판젤과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선(6806)은 2.71 마이크로몰 농도의 판젤과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선(6808)은 9.018 마이크로몰 농도의 판젤과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선(6810)은 30.03 마이크로몰 농도의 판젤과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다. 곡선(6812)은 100 마이크로몰 농도의 판젤과 함께 라파마이신의 반응을 나타낸다.

[0253] 시험관내 세포독성 시험 또는 검정을 사용하여, 약물, 제제 및/또는 화합물이 잠재적으로 독성인지와 세포독성 수준을 측정할 수 있다. 필수적으로, 시험관내 세포독성 검정은 직접적인 세포 손상을 유발하는 약물로 급성 피사 효과를 측정한다. 이러한 검정법의 사상은, 독성 화합물질이 모든 세포에 대해 일반적인 세포의 기본 작용에 영향을 미친다는 것에 있다. 통상적으로, 대조군을 이용하여 기본 독성을 측정한다. 이용할 수 있는 다수의 상이한 검정이 존재한다. 본 발명에서, 이용된 세포독성 검정은 세포 대사 활성의 측정을 기준으로 한다. 대사 활성에 있어서의 감소는 세포 손상의 지침이다. 대사 기능을 측정할 수 있는 시험은 세포 ATP 수준 또는 MTS 대사를 통한 미토콘드리아 활성을 측정한다. 도 69는 판젤의 MTS 검정의 결과를 그래프적으로 나타낸다. 나타낸 바와 같이, 6.6 나노몰 내지 30,000.00 나노몰 농도 범위의 판젤의 농도를 세포독성에 있어서 어떠한 현저한 기복없이 시험되었다. 당해 검정의 결과는 30,000.00 나노몰까지의 판젤 농도가 사람 관상 동맥 평활근 세포 생존을 감소시키지 않음을 나타낸다.

[0254] 도 70은 라파마이신과 판젤의 배합물로부터 라파마이신 또는 시롤리무스의 시험관내 방출 역학을 그래프적으로 나타낸다. 당해 연구에서, 라파마이신 및 판젤은 중합체 피복물의 상이한 층내로 혼입된다. 당해 연구에서, Bx 벨로시티 스텐트를 400 마이크로그램의 내부 층 및 300 마이크로그램의 외부 층으로 피복한다. 내부 층은 45%의 판젤 및 55%의 EVA/BMA(50/50)를 포함한다. 외부 층은 40% 라파마이신 및 60% EVA/BMA(50/50)를 포함한다. 당해 연구에서 중합체만의 상부피복물은 존재하지 않는다. 곡선 7000은 배합물로부터 라파마이신의 방출 역학을 나타낸다.

[0255] 도 71은 라파마이신 또는 시롤리무스와 판젤의 배합물로부터 판젤의 시험관내 방출 역학을 그래프적으로 나타낸다. 당해 연구에서, 라파마이신 및 판젤은 중합체 피복물의 상이한 층내로 혼입된다. 당해 연구에서, Bx 벨로시티 스텐트는 400 마이크로그램의 내부 층과 300 마이크로그램의 외부 층으로 피복된다. 내부 층은 45%의 판젤과 55%의 EVA/BMA(50/50)를 포함한다. 외부 층은 40% 라파마이신과 60% EVA/BMA(50/50)를 포함한다. 당해 연구에서 중합체만의 상부피복물은 존재하지 않는다. 곡선 7100은 피복물로부터 판젤의 방출 역학을 나타낸다. 도 70 및 71의 비교로부터 알 수 있는 바와 같이, 라파마이신은 시험 조건하에서 판젤 보다 더 느리게 용출된다.

[0256] 또 다른 대안의 예시적인 양태에서, 라파마이신은 실로스타졸과 함께 사용된다. 실로스타졸 {6[4-(1-사이클로헥실-1H-테트라졸-5-일)-부톡시]-3,4-디하이드로-2-(1H)-퀴놀린}은 제III형(사이클릭 GMP-억제된) 포스포디에스테라제의 억제제이며 항-혈소판 및 혈관확장 특성을 지닌다. 실로스타졸은 주로 사이클릭 뉴클레오타이드 포스포디에스테라제 3의 선택적인 억제제로서 원래 개발되었다. 혈소판 및 혈관 평활근 세포에서 포스포디에스테라제 3 억제는 항-혈소판 효과 및 혈관확장을 제공하는 것으로 여겨졌으나, 최근 전임상 연구는, 실로스타졸이 또한 밀리논과 같은 다른 포스포디에스테라제 3 억제제로부터 실라스타졸을 구별하는 특성인, 각종 세포에 의해 흡수된 아데노신을 억제하는 능력을 지니고 입증되었다. 따라서, 실로스타졸은 다수의 신규 작용 메커니즘을 기준으로 하여, 독특한 항혈정 및 혈관확장 특성을 지니는 것으로 밝혀졌다.

[0257] 연구는 또한 스텐트의 이식 후 재협착을 감소시키는데 있어서 실로스타졸의 효능을 나타낸다[참조: 예를 들면, Matsutani M., Ueda H. et al.: "Effect of cilostazol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty, Am. J. Cardiol 1997, 79:1097-1099, Kunishima T., Musha H., Eto F., et al.: A randomized trial of aspirin versus cilostazol therapy after successful coronary stent implantation, Clin Thor 1997, 19:1058-1066, and Tsuchikane E. Fukuhara A., Kobayashi T., et al.: Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioplasty, Circulation 1999, 100:21-26].

[0258] 본 발명에 따라서, 실로스타졸은 의료 장치의 표면에 혈소판 침착 및 혈전증 형성을 감소시키는데 도움을 주기 위해 의료 장치 또는 의료 장치 피복물로부터 지속적으로 방출되도록 배치될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 이러한 의료 장치는 심혈관, 말초 및 두개내 스텐트와 같은 혈액과 접촉하는 장기간 및 단기간 이식편을

포함한다. 임의로, 실로스타졸은 라파마이신 또는 다른 강력한 항-재발협착증 제제와 함께 적절한 중합체 피복물 또는 매트릭스속에 혼입될 수 있다.

[0259] 의료 장치 또는 의료 장치 피복물로부터 실로스타졸의 혼입 및 후속적인 지속 방출은 의료 장치의 표면에 혈소판 침착 및 혈전증 형성을 바람직하게는 감소시킬 것이다. 위에 기술된 바와 같이, 혈관확장 작용으로 인하여 실로스타졸은 또한 부분적으로 항-재발협착증성 효과를 지님을 나타내는 전-임상 및 임상 증거가 존재한다. 따라서, 실로스타졸은 약물 용출 스텐트와 같은 장치와 접촉하는 혈액의 2개 이상의 측면에서 효과적이다. 따라서, 실로스타졸과 시롤리무스, 이의 유사체, 유도체, 동종물 및 접합체 또는 파클리탁셀, 이의 유사체, 유도체, 동종물 및 접합체와 같은 라파마이신을 포함하는 다른 강력한 항-재발협착증 제제를 심혈관 질환을 국소 치료하고 의료 장치의 표면에 혈소판 침착 및 혈전증 형성을 감소시키는데 사용할 수 있다. 비록 스텐트와 관련하여 기술되어 있다고 해도, 당해 예시적인 양태와 관련하여 기술된 약물 배합물이 이의 일부가 본원에 기술된 다수의 의료 장치와 관련하여 사용될 수 있다는 사실이 중요하다.

[0260] 도 75는 스텐트상의 실로스타졸 및 라파마이신의 배합물의 제1의 예시적인 배치를 나타낸다. 이러한 예시적인 양태에서, 스텐트는 코르디스 코포레이션에서 시판되는 Bx 벨로시티 스텐트이다. 특징의 구조에서, 스텐트 7500은 3개 층으로 피복된다. 제1 층 또는 내부 층(7502)은 180 마이크로그램($180\mu\text{g}$)의 시롤리무스를 포함하며, 이는 내부 층(7502)의 총 중량을 기준으로 45중량%와 동일하며, 폴리에틸렌-공-비닐아세테이트 및 폴리부틸메타크릴레이트, EVA/BMA의 공중합체 매트릭스는 내부 층(7502)의 총 중량을 기준으로 55 중량%와 동일하다. 제2 층 또는 외부 층(7504)은 외부 층(7504)의 총 중량을 기준으로 45중량%와 동일한 $100\mu\text{g}$ 의 실로스타졸 및 외부 층(7504)의 총 중량을 기준으로 55 중량%와 동일한 EVA/BMA의 공중합체 매트릭스를 포함한다. 제3 층 또는 확산 외부피복물(7506)은 $200\mu\text{g}$ 의 BMA를 포함한다. 성분 회수 범위는 시롤리무스의 경우 명목상의 약물 함량의 85%이고 실로스타졸의 경우 명목 약물 함량의 98%였다. 실로스타졸 및 시롤리무스 둘다에 대한 시험관내 방출 역학은 도 76에 나타내며 후속적으로 보다 상세히 기술되어 있다.

[0261] 도 77은 스텐트상에서 실로스타졸 및 라파마이신의 배합물의 제2의 예시적인 구조를 나타낸다. 위에서 기술한 바와 같이, 스텐트는 코르디스 코포레이션에서 시판되는 Bx 벨로시티 스텐트이다. 당해 예시적인 양태에서, 스텐트(7700)는 3개 층으로 피복된다. 제1 층 또는 내부 층(7702)은 180 마이크로그램($180\mu\text{g}$)의 시롤리무스를 포함하며, 이는 내부 층(7702)의 총 중량을 기준으로 45중량%와 동일하며, EVA/BMA의 공중합체 매트릭스는 내부 층(7702)의 총 중량을 기준으로 55 중량%와 동일하다. 제2 층 또는 외부 층(7704)은 외부 층(7704)의 총 중량을 기준으로 45중량%와 동일한 $100\mu\text{g}$ 의 실로스타졸 및 외부 층(7704)의 총 중량을 기준으로 55 중량%와 동일한 EVA/BMA의 공중합체 매트릭스를 포함한다. 제3 층 또는 확산 외부피복물(7706)은 $100\mu\text{g}$ 의 BMA를 포함한다. 다시, 성분 회수 범위는 시롤리무스의 경우 명목상의 약물 함량의 85%이고 실로스타졸의 경우 명목 약물 함량의 98%였다. 실로스타졸 및 시롤리무스 둘다에 대한 시험관내 방출 역학은 도 78에 나타내며 후속적으로 보다 상세히 기술되어 있다.

[0262] 도 76 및 78의 비교로부터 용이하게 알 수 있는 바와 같이, 시롤리무스 및 실로스타졸 둘다의 약물 방출 속도는 BMA의 보다 두꺼운 확산 외부피복물, 예를 들면 $100\mu\text{g}$ 이 아닌 $200\mu\text{g}$ 을 포함하는 구조에서 비교적 보다 늦다. 따라서, 약물 둘다에 대한 약물 방출 속도에 따른 추가의 제어는 본원에 보다 완전히 기술된 확산 외부피복물의 선택적 사용으로 달성될 수 있다. 확산 외부피복물의 선택적인 사용은 화학적 비혼화성을 포함하는 다른 특징 및 두께를 포함한다.

[0263] 도 79는 스텐트상의 실로스타졸 및 라파마이신의 배합물의 제3의 예시적인 구조를 나타낸다. 당해 구조는 도 75의 구조와 구조적 측면에서 동일하지만, 실로스타졸의 양이 $50\mu\text{g}$ 으로 감소되어 있다. 앞서의 예시적인 양태를 사용함으로써 스텐트(7900) 및 3개의 추가의 층(7902, 7904 및 7906)이 존재한다. 그러나, 중량%는 동일하다.

[0264] 상술한 3개 구조의 항-혈전 효능은 도 80에 나타낸다. 도 80은 시험관내 소 혈액 루프 모델에서 위에서 기술한 시롤리무스/실로스타졸 배합물 피복물의 항-혈전 특성을 나타낸다. 시험관내 소 혈액 루프 모델에서, 신선한 소 혈액을 해파린처리하여 약 200초의 급성 응고 시간(ACT)에 대해 조절한다. 혈액중 혈소판 수를 인덱스 111의 사용을 통해 표지한다. 당해 연구에서, 스텐트는 실리콘 관내에 배치되며, 이는 혈액 순환을 위한 밀폐된 루프 시스템의 일부이다. 해파린처리된 혈액은 순환 펌프의 수단에 의해 밀폐된 루프 시스템을 통해 순환한다. 혈액 응고 및 혈전은 스텐트화된 루프를 통해 혈액 유동 속도를 감소시키며 시간에 걸쳐 스텐트 표면에 축적된다. 유동은, 유동물이 출발 값의 50%로 감소하거나, 시험한 스텐트중 어느 것도 50%까지 유동물 감소시키지 않는 경우 90분에서 중지시킨다. 스텐트 표면상에서 총 방사활성(In 111)을 베타 계수기로 계수하여 차트내 100%

로 설정된 대조군 단위로 표준화한다. 보다 작은 수는, 표면이 거의 혈전을 생성하지 않음을 나타낸다. 모든 3개의 시롤리무스/실로스타졸 이중 약물 피복물 그룹은 추가의 실로스타졸 화합물의 부재하에서 대조군 약물 용출 스텐트와 비교하여 90% 이상까지 스텐트 표면상의 혈전 형성 및 혈소판 침착을 감소시켰다. 바아 8002는 100%로 표준화시킨 대조군 약물 용출 스텐트를 나타낸다. 대조군 약물 용출 스텐트는 코르디스 코포레이션에서 시판되는 Cypher[®] 시롤리무스 용출 관상 스텐트이다. 바아 8004는 헤파린으로 피복된 스텐트이며 Bx 벨로시티 관상 스텐트 상표상의 헤파코트(HEPACOAT[®]) 하에 코르디스 코포레이션으로부터 시판된다. 바아 8006은 도 75에 나열된 구조물과 관련하여 설정된 바와 같은 구조의 스텐트이다. 바아 8008은 도 77에 나타난 구조물과 관련하여 설정된 바와 같은 구조의 스텐트이다. 바아 8010은 도 79에 나타난 구조물과 관련하여 설정된 바와 같은 구조의 스텐트이다. 도 80으로부터 용이하게 알 수 있는 바와 같이, 실로스타졸은 혈전 형성을 현저히 감소시킨다.

[0265] 실로스타졸로 피복된 장치의 혈전증 내성의 수행을 위한 다른 임상 매개변수는 피복물로부터 약물 방출의 기간이다. 이는 장치 이식 후 2주 이내에 특히 중요하다. 이중 약물 용출 피복물의 돼지 약물 용출 PK 연구에서, 실로스타졸 및 시롤리무스 둘다 피복물로부터 서서히 방출되었으며, 지속적인 약물 방출 프로파일을 초래하였다. 돼지 PK 연구의 목적은 제공된 이식 시간에서 약물 용출 스텐트의 국소 약력학을 평가하는 것이다. 일반적으로 3개의 스텐트를 제공된 실험실 실험실에서 3개의 상이한 관장 동맥내에 이식한 후 총 약물 회수 분석을 위해 회수하였다. 스텐트를 예정된 실험실 실험실에서, 즉, 1, 3 및 8일째에 회수하였다. 스텐트를 추출하고 스텐트상에 잔존하는 약물의 총 양을 총 약물 양에 대해 HPLC(고 성능 액체 크로마토그래피)를 사용한 분석으로 측정하였다. 스텐트상의 원래 양의 약물 및 제공된 시간에서 회수된 약물사이의 차이는 당해 기간내에 방출된 약물의 양을 나타낸다. 주변 동맥 조직내로 약물의 연속적인 방출은 관상 동맥에서 신생내피 성장 및 재협착을 예방하는 것이다. 일반적인 플롯은 이식 시간(일, x-축)에 대해 방출된 총 약물의 퍼센트(% , y-축)을 나타낸다. 도 81에 나타난 바와 같이, 대략 80%의 2개 약물이 이식 8일 후에 약물 피복물속에 잔존하였다. 또한, 약물 둘다 이들의 각각의 logP 값 및 수 용해도사이 비교적 큰 차이에도 불구하고 유사한 속도로 방출되었다. 곡선(8102)은 실로스타졸을 나타내며 곡선(8104)은 시롤리무스를 나타낸다. 이들의 각각의 시험관내 방출 프로파일은 도 82에 나타난다. 생체내 방출 프로파일과 유사하게, 사각형으로 나타난 실로리무스, 및 다이아몬드로 나타난 실로스타졸 둘다 느리게라기 보다는 약물 둘다로부터 단지 약 35% 방출로 방출되었다. 도 81 및 도 82는 도 83의 구조에 따라 피복된 스텐트로부터 생체내 및 시험관내 방출 속도를 각각 나타내는데, 여기서, 시롤리무스 및 실로스타졸은 2개의 별개 층이 아닌, 하나의 단일 층내에 존재한다. 당해 예시적인 구조에서, 스텐트(8300)는 2개 층으로 피복된다. 제1 층(8302)은 시롤리무스, 실로스타졸 및 EVA/BMA의 공중합체 매트릭의 배합물을 포함한다. 제2 층 또는 확산 외부피복물(8304)은 BMA 만을 포함한다. 보다 상세하게는, 당해 양태에서, 제1 층(8302)은 제1 층(8302)의 총 중량을 기준으로 45중량%인 시롤리무스 및 실로스타졸의 배합물과 제1 층(8302)의 총 중량을 기준으로 55 중량%인 EVA/BMA 공중합체 매트릭스를 포함한다. 확산 외부 피복물은 100 μ g의 BMA를 포함한다.

[0266] 도 84 및 85는 각각 도 75에서의 구조에 따라 피복된 스텐트로부터 생체내 및 시험관내 방출 속도를 나타낸다. 적층된 이중 약물 용출 피복물은 도 84 및 81의 비교로부터 용이하게 알 수 있는 바와 같이 이중 약물 기본 피복물과 비교하여 동일한 돼지 PK 모델에서 비교적 보다 빠른 방출 속도를 지녔다. 도 84에서, 곡선(8402)은 실로스타졸을 나타내고 곡선(8404)은 시롤리무스를 나타낸다. 그러나, 약물 둘다의 방출 퍼센트를 각각의 실험실에서 비교가능하였다. 각각의 시험관내 방출 속도 프로파일은 도 84에 나타내며, 다이아몬드는 실로스타졸을, 사각형은 시롤리무스를 나타낸다. 이중 약물 기본 피복물과 비교하여, 약물 둘다 보다 빠른 속도로 방출되었으며, 생체내 PK 연구에서 나타난 빠른 방출 프로파일을 반영한다. 따라서, 단일 층내 약물의 배합은 용출 속도에 따른 보다 높은 정도의 제어를 초래한다.

[0267] 위에서 기술한 바와 같이, 시롤리무스와 같은 라파마이신 및 실로스타졸의 배합물은 평활근 세포 증식 및 이주 둘다를 감소하는데 있어 약물 단독보다 더욱 효과적일 수 있다. 또한, 본원에 나타난 바와 같이, 배합 피복물로부터 실로스타졸 방출은 스텐트 표면 또는 다른 혈액과 접촉하는 의료 장치의 표면상에서 연장된 항-혈소판 침착 및 혈전증 형성을 달성하기위해 지연된 방식으로 조절 될 수 있다. 배합 피복물에서 실로스타졸의 혼입은 시롤리무스를 지닌 단일 층 또는 시롤리무스 함유 층 외부의 별개의 층내에 배열될 수 있다. 이의 수중에서의 비교적 낮은 용해도로 인하여, 실로스타졸은 스텐트 또는 기타 의료 장치의 배치후 체내에서 비교적 장기간 동안 피복물 속에 유지되어야 하는 잠재능을 지닌다. 내부 층에서 시롤리무스와 비교하여 비교적 느린 시험관내 용출은 이러한 가능성을 제시한다. 실로스타졸은 일반적인 유기 용매속에서 안정하고 가용성이며 본원에 기술된 각종 피복 기술과 혼화성이다. 또한, 시롤리무스 및 실로스타졸 둘다를 흡수가능하지 않는 중합체 매트릭스

또는 흡수가능한 매트릭스 속에 혼입시킬 수 있다는 것도 중요하다.

- [0268] 또 다른 예시적 양태에서, 라파마이신은 포스포이노시티드 3-키나제를 억제하는 제제의 부류와 함께 사용될 수 있다. 포스포이노시티드 3-키나제(PI3 키나제)의 부류는 세포내에서 편재하여 발현되며, 이의 활성화는 세포내 시그널 신호전달에 있어 중요한 역할을 한다. 이러한 효소의 활성인자는 많은 세포 표면 수용체, 특히 타이로신 키나제에 연결된 것들을 포함한다. PI3 키나제는 막 이노시톨 지질의 포스포틸화를 촉매하며, 다른 부류 구성원은 상이한 지질 생성물을 생산한다. 이들 2개 생성물, 포스파티딜이노시톨(3,4)-비스포스페이트 [PtdIns(3,4)P₂] 및 포스파티딜이노시톨 (3,4,5)-트리포스페이트 [PtdIns(3,4,5)P₃]는 다양한 세포 과정 및 사건에 영향을 미치는 제2 전령인자로서 작용한다.
- [0269] PI3 키나제는 2개의 소단위: 110 kDa 촉매적 소단위(p110 α) 및 85 kDa 조절 소단위(p85 α)의 이종이량체성 복합체로 우선 확인되었다. 이후에, 8개의 추가의 PI3 키나제가 확인되었다. 이들 PI3 키나제는 이들의 소단위 구조에 있어서의 차이를 기준으로 3개의 주요 그룹으로 그룹화되며, 시험관내 P110 α에 있어서의 기질 선호는 제I 부류에 속하며, 또한 생체내 이의 작용 메카니즘을 기준으로 하여 제Ia 부류로 분류된다. 당해 그룹내 2개의 다른 근위 구성원은 p110β 및 p110δ이다. p85 어댑터 소단위는, PI3 키나제가 타이로신 키나제 부류의 세포 표면 수용체와 연합하도록 하는 2개의 SH2 도메인을 가짐으로써, 비록 상세한 작용 메카니즘이 알려져 있지 않다고 해도, 효소를 활성화시키기에 중요하다.
- [0270] PI3 키나제가 활성화되면, 이는 많은 상이한 세포 경로를 자극하기 위해 작용하는 지질 생성물을 생성한다. 많은 이러한 경로는 다수의 상이한 세포 유형에서 제Ia 부류 그룹에 대해 기술되어 있다. PI3 키나제 활성화시 관측된 세포 효과는 당해 효소의 하향 표적의 결과임이 명백하다. 예를 들어, 단백질 키나제 B(PKB) 또는 AKT, 및 관련 키나제, 단백질 키나제 A 및 C(PKA 및 PKC)는 PI3 키나제에 의해 활성화되는 효소인, PDK1에 의해 촉매된 2개의 포스포틸화 사건에 의해 활성화된다.
- [0271] PI3 키나제 작용을 세포 증식 및 염증과 연결시키는 다수의 관측은 PI3 키나제 억제제의 치료학적 역할을 지적한다. 종양학 분야에서, 결과들은, PI3K의 p110 α 소단위가 난소 종양에서 증폭됨을 나타낸다[참조: L. Shayesteh et al., *Nature Genetics*(1999) 21:99-102]. 추가의 시험은 또한, PI3 키나제 활성이 난소암 세포주에서 상승되며 공지된 PI3 키나제 억제제 LY 294002를 사용한 치료는 증식을 감소시키고 세포자멸사를 증가시킴을 나타낸다. 이러한 연구는, PI3K가 난소암에서 중요한 역할을 지닌 종양유전자임을 제시한다.
- [0272] 중추 신경계의 악성 종양인, 아교모세포종은 조사 및 화학치료요법 치료에 대해 매우 내성이다[참조: S. A. Leibel et al., *J Neurosurg* (1987) 66:1-22]. PI3 키나제 시그널 신호전달 경로는 사이토킨 제거 및 세포외 매트릭스로부터 세포의 탈착에 의해 유발된 세포자멸사를 억제한다[참조: T. F. Franke et al., *Cell* (1997) 88:435-37]. 문헌[참조: D. Haas-Kogan et al., *Curr Biol* (1998) 8:1195-98]은, 주요 사람 별아교세포종과는 대조적으로, 아교모세포종 세포가 높은 PKB/AKT 활성을 지니며, 후속적으로 PI3 키나제 활성화에 의해 생성된 지질 제2 전령인자의 높은 수준을 지님을 입증한다. 공지된 PI3 키나제 억제제 LY 294002의 첨가는 지질 생성물의 수준을 감소시키며 아교모세포종 세포내에서 PKB/AKT 활성을 제거하였다. 또한, 이들 세포에서 PI3-키나제-PKB 경로의 오조절을 지지하기 위한 증거가 존재한다. 아교모세포종 세포는 추정된 3 인지질 포스파타제 PTEN의 돌연변이체 카피를 함유한다. 당해 포스파타제는 일반적으로 지질 생성물로부터 포스페이트 그룹을 제거함으로써 PI3 키나제 경로를 통해 시그널링을 조절하기위해 작용한다. 야생형 PTEN이 종양 세포내에서 발현되는 경우, PKB/AKT 활성을 제거된다. 이러한 시험은, 악성 사람 세포에서 PI3 키나제 경로의 활성을 조절하는데 있어서 PTEN에 대한 역할을 제시한다. 추가의 작업에서 이들 연구자들은 또한, PDK1의 억제가 PKB/AKT 활성을 감소시킴을 관측하였다. 위에서 기술한 바와 같이, PDK1은 PI3 키나제에 의해 활성화된 단백질 키나제이며, PKB/AKT 활성의 작용을 이끄는 사건을 유도하는데 관여하는 것 같다. 또한, 세포 생존은 PDK1에 대한 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 사용한 처리에 수반하여 현저히 감소되었다. 따라서, PI3-키나제, PDK1, 및 PKB/AKT를 포함하는 PI3 키나제 경로의 억제제는 아교모세포종에 대한 치료학적 개입의 모든 잠재적인 표적이다.
- [0273] PI3K의 억제제에 대한 치료학적 개입의 다른 잠재적인 영역은 연소성만성골수구백혈병이다. NF1 유전자는 단백질 뉴로피브로민, 즉 소 GTPase Ras에 대한 GTPase 활성화 ("GAP") 단백질을 암호화한다. PI3 키나제/PKB 경로를 포함하는, Ras 경로를 통해 시그널링을 하향조절하는 NF1 -/- 마우스로부터 무한증식된 미성숙 골수단수구백혈병 세포가 생성되었다. 이들 세포는 PI3 키나제, LY294002 및 와르트만닌과 함께 배양하는 경우 세포자멸사를 겪으며, 이는 세포 생존에 있어 단백질의 대한 일반적인 역할을 나타낸다.
- [0274] 와르트만닌 및 다른 PI3 키나제 억제제는 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3 키나제)-KDBP-라파마이신-관련 단백질(FRAP) 시그널 신호전달 경로를 억제한다. PI3 키나제는 성장 인자 및 호르몬에 의해 활성화되어 세포 증식

및 생존 시그널을 전달한다. 활성화되면, PI3 키나제는 PIs의 D3 위치를 포스포릴화하며, 이는 이것은 PI3 키나제의 상이한 작용을 수행하기 위한 제2 전령인자로서 작용한다. 와르트만닌은 이의 촉매적 소단위에 대해 비가역적으로 결합함으로써 PI3 키나제를 억제한다. 면역제어 약물 라파마이신은 FRAP(mTOR/RAFT), 즉 PI3 키나제의 하향 표적인 것으로 고려되는 PI3 키나제 관련 부류의 구성원의 강력한 억제제이다.

[0275] 와르트만닌은 페니실리움 와르트만니 클록커(*Penicilium wortmani* klocker)의 브로쓰로부터 브라이언(Brian) 및 공동 연구자에 의해 1957년 분리되었다[참조: Frank, T.F.D.R. Kaplan, and L.C. Cantley, 1997, PI3K: downstream AKT ion blocks apoptosis, Cell 88: 435-437]. 이는 후속적으로 강력한 항-진균 화합물임이 밝혀졌다. 와르트만닌은 비리디안, 리리디올, 데메톡시비리딘, 데메톡시비리디올 및 와르트만놀론을 포함하는 스테로이드성 푸라노이드의 구조적으로 밀접하게 관련된 부류의 구성원이다. 할레나퀴놀, 할레나퀴논 및 크세스토퀴논 및 이들의 유사체와 같은 다른 화합물도 또한 유사한 PI3 키나제 억제 작용에 포함된다. 1998년, 노엘 라퀴논이 인도네시아산 크세스토폰기아 아종(*Xestopongia* sp.)으로부터 수득되었으며: 당해 화합물은 할레나퀴논과 매우 밀접하게 관련되어 있으나 특정 생물학적 활성은 보고되지 않았다. 와르트만닌은 많은 생물학적 표적과 상호작용하지만, 시험관내에서 PI3 키나제에 대해 대부분 강력하게 결합한다. 따라서, 와르트만닌은 혈관 SMC의 이주 및 증식에 의해 유발되는 것으로 고려되는 혈관 재협착을 치료하는데 있어 특히 중요한 강력한 항-증식제이다. 심지어 PI3 키나제 억제를 발견하기 이전에, 와르트만닌은 또한 mTOR과 같은 PI3 키나제 계열에서 다른 키나제를 억제하는 것으로 밝혀졌다.

[0276] 대부분의 와르트만닌 및 이의 유도체는 강력한 PI3 키나제 억제제이다. 와르트만닌 및 이의 많은 유도체의 임상적 용도는 이의 실질적인 독성에 의해 제한된다.

[0277] 본원에 기술된 바와 같이, 시롤리무스, 라파마이신은 라파마이신 또는 mTOR의 포유동물 표적의 억제를 통해 세포 주기의 G1 상에서 세포를 정지시킴으로써 림프세포 및 평활근 세포 증식을 감소시키도록 작용한다. 세포주기 관련 단백질 키나제의 후속적인 활성화는 mTOR상에서 시롤리무스의 하향 효과에 의해 차단된다. 시롤리무스는 약물 용출 스텐트를 사용하는 재혈관화 수술 동안에 투여되는 경우 탁월한 항재협착 활성을 나타낸다. 비록 시롤리무스의 국소 전달이 재협착을 감소시키는데 있어 효과적이라고 해도, 신생내막 과다형성에 있어 추가의 감소는 특정 환자 집단에서 유리할 수 있다. 따라서, 스텐트 피복물 또는 다른 국소 약물 전달 기술을 통한 다른 항증식제와 시롤리무스의 배합물은 혈관 손상을 포함하는 수술에 대해 2차적인 추가의 섬유증성 혈관 반응을 감소시킨다.

[0278] 본 발명은 예를 들면, 혈관 손상 적용시 신생내막 과다형성을 예방하기 위한, PI3 키나제 억제제 단독 또는 시롤리무스와 배합물의 용도에 관한 것이다. 시롤리무스 및 PI3 키나제 억제제는 다양한 항증식 메커니즘을 통해 작용하므로, 이들 제제는, 약물 용출 스텐트 또는 다른 관강내 장치상에서 합해지는 경우, 명백한 다수 메커니즘에 의해 평활근 및 면역 세포 증식(염증 세포 증식) 둘다를 하향조절함으로써 각각의 다른 항재협착 활성을 강화시킬 수 있다. PI3 키나제 억제제에 의한 시롤리무스 항증식 활성의 이러한 상승작용은 재혈관화 및 다른 혈관 수술동안 혈관 상해에 이은 항재협착 효능에 있어서의 증진 및 항재협착 효과를 달성하기 위한 다른 제제의 요구량에 있어서의 감소로 해석될 수 있다.

[0279] PI3 키나제 억제제는 단독 또는 시롤리무스와 함께 국소 또는 전신계 전달로 투여되는 경우 재협착에 영향을 미칠 수 있다.

[0280] 삭제

[0281] 삭제

[0282] 삭제

[0283] 삭제

- [0284] 삭제
- [0285] 삭제
- [0286] 시롤리무스 및 PI3 키나제 억제제의 배합물은 시롤리무스 및 실로스티졸 및/또는 본원에 기술된 약물 또는 약물 배합물의 것과 유사한 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 시롤리무스 및 PI3 키나제 억제제는 단일 층 또는 다수 층 구조물내 의료 장치에 직접 부착될 수 있다. 다른 교호적 양태에서, 약물 둘다는 중합체내로 혼입된 후 의료 장치에 부착된다. 당해 양태에서, 시롤리무스 및 PI3 키나제 억제제 둘다는 상이한 중합체 층내에서 상부피복물 또는 용출 조절 층의 존재하에 또는 상부피복물 또는 용출 조절 층의 부재하에 단일 중합체 층내로 혼입될 수 있다. 어떠한 유형의 중합체도 사용될 수 있다. 상이한 및/또는 다른 중합체를 사용하여 용출 속도를 조절할 수 있다. 필수적으로, 어떠한 유형의 구조물도 사용하여 적절한 시기에 제제 둘다를 효과적으로 방출할 수 있다.
- [0287] 본원에 사용된 것으로서, 라파마이신이 FK3P12 및 다른 친면역제에 결합하는 라파마이신 및 모든 유사체, 유도체, 동종물 및 접합체를 포함하며, mTOR의 억제제를 포함하는 라파마이신과 동일한 약리학적 특성을 지닌다는 것은 중요하다.
- [0288] 후속적으로 보다 상세히 설명된 바와 같이, 비혼화성 중합체의 배합물은 라파마이신 및 마이코페놀산, 라파마이신 및 트리코스타틴 A, 라파마이신 및 클라드리빈, 라파마이신 및 토포테칸, 라파마이신 및 에토포시드, 라파마이신 및 판렘, 라파마이신 및 실로스타졸 및/또는 본원에 기술된 어떠한 약물, 제제 및/또는 화합물과 함께 사용되어 이러한 약물, 제제 및/또는 화합물, 또는 이의 배합물의 의료 장치로부터의 조절된 국소 전달을 제공할 수 있다. 또한, 이들 비혼화성 중합체를 다양한 배합물에 사용하여 제제의 배합물로부터 개개의 제제의 방출 속도를 조절할 수 있다. 예를 들어, 상술한 시험으로부터, 마이코페놀산은 라파마이신보다 더 신속하게 용출함을 알 수 있다. 따라서, 비혼화성 중합체의 정확한 배합물을 이용하여 경우에 따라, 동일한 속도로 제제 둘다를 용출시킬 수 있다.
- [0289] 상술한 피복물 및 약물, 제제 또는 화합물은 어떠한 수의 의료 장치, 및 특히 스텐트 및 스텐트-이식편과 같은 이식가능한 의료 장치와 함께 사용될 수 있다. 베나 카바 필터(vena cava filter) 및 연결 장치와 같은 다른 장치를 약물, 제제 또는 화합물이 들어있는 피복물과 함께 사용할 수 있다. 도 1 및 2에 나타난 예시적인 스텐트는 벌룬 팽창성 스텐트이다. 벌룬 팽창성 스텐트는 다수의 용기 또는 통로에서 사용될 수 있으며, 관상 동맥에서 사용하기에 특히 적합하다. 한편, 자가-팽창성 스텐트는, 분쇄(crush) 회수가 중요한 인자인 혈관, 예를 들면, 경동맥에서 사용하기에 특히 적합하다. 따라서, 상술한 약물, 제제 또는 화합물중 어느 것, 및 피복물도 당해 분야에 공지된 자가-팽창성 스텐트와 함께 사용될 수 있다는 것을 인지하는 것이 중요하다.
- [0290] 외과적 연결술은 구조의 외과적 연결, 특히 이들 사이에 상호교환을 생성하는 관 기관의 연결이다. 혈관 수술은 흔히 혈액 혈관사이 또는 혈관과 혈관 이식편사이의 연결을 생성하여 필수 조직으로 혈액 유동 경로를 생성하거나 또는 복구하는 것을 포함한다. 관상 동맥 바이패스 이식 수술(CABG)는, 이의 혈액 공급이 하나 이상의 관상 동맥의 협착 또는 폐쇄에 의해 절충되는 허혈성 심장 근육에 혈액 유동을 복구하는 외과 수술이다. CABG 수술을 수행하기 위한 하나의 방법은 체내로 부터, 또한 체내에서 복재정맥 또는 다른 정맥 또는 동맥 관을 수거하거나, 다크론(Dacron[®]) 또는 고어텍스(GoreTex[®]) 튜브화로 제조된 것과 같은 인공 관을 사용하여 당해 관을 대동맥과 같은 가시적인 동맥으로부터 차단 또는 협소화의 간상 동맥의 하향으로 바이패스 이식편으로서 연결시킴을 포함한다. 합성 이식편보다는 천연 이식편을 사용하는 것이 바람직하다. 탈착된 이식편의 근위 및 원위 말단 둘다를 지닌 이식편은 "유리된 이식편"으로 알려져 있다. 제2 방법은 내부 포유동물 동맥과 같은 중요하지 않은 동맥을 이의 천연 위치로부터 변경함으로서 이것이 차단의 하향으로 관상 동맥에 연결시킬 수 있다. 이식편 용기의 근위 말단은 이의 천연 위치내에 부착되어 있다. 이식편의 이러한 유형은 "유경 이식편(pedicled graft)"으로 알려져 있다. 제1의 경우에, 바이패스 이식편은 이식편의 근위 및 원위 말단 둘다에서 말단 대 측면 연결에 의해 천연의 동맥에 부착되어야 한다. 제2 기술에서 하나 이상의 말단 대 측면 연결은 바이패스를 위해 사용된 동맥의 근위 말단에서 이루어져야 한다. 하기 제공된 예시적인 양태의 기술에서는 근위 연결 및 원위 연결로서 유리 이식편상에 연결에 대해 언급될 것이다. 근위 연결은 혈액원에 연결된 이식편 용기의 말단상에서의 연결이며, 예를 들어, 대동맥 및 근위 연결은 이를 통해 유동하는 혈액의 도차지, 예를 들면, 관상 동맥에 연결된 이식편 용기의 말단에서의 연결이다. 연결은 또한 때때로 제1 연결 또는 제2 연결로

불릴 것이며, 이는, 연결이 이식편상의 근위 또는 원위 말단에서 이루어지는 것에 상관없이 연결이 수행되는 순서를 말한다.

[0291] 현재, 필수적으로 모든 혈관 연결은 통상의 손 봉합으로 수행된다. 연결을 봉합하는 것은 시간-소모적이며 어려운 작업이므로 외과 분야에서 많은 기술과 연습을 요구한다. 각각의 연결이 혈액에 대해 부드러운 개방 유동 경로를 제공하며 부착은 유출이 완전히 사라지도록 하는 것이 중요하다. 유출이 전혀 없는 밀봉은 처음 시도로는 항상 달성되지 않는다. 결과적으로, 검출되는 어떠한 유출도 밀폐시키기 위한 연결의 재봉합이 흔히 요구된다.

[0292] 손 봉합된 연결의 시간 소모적 특성은 몇가지 이유로 CABG 외과에서 주요 관심사이다. 우선, 환자는 외과 수술의 대부분을 위해 심장폐 바이패스(CPB)상에서 지지될 필요가 있으며, 심장은 전신계적 순환으로부터 분리되어야 하고(예를 들면, "교차 클램프"되어야 함), 심장은 냉 심장마비 용액의 주입에 의해 일반적으로 정지시킴으로서 심장상의 연결 부위가 연결의 봉합동안 여전히 및 혈액이 없어야 한다. 심장폐 바이패스, 순환 분리 및 심장 정지는 고유하게 큰 외상이며, 이는 특정의 수술후 합병증의 빈도가, 심장이 심장마비 정지하에 있는 기간(흔히 "교차클램프 시간"으로 언급)에 따라 직접 변함이 밝혀졌다. 둘째로, 심장 개방술 시간의 고 비용으로 인하여, 외과 수술의 어떠한 연장도 병원 및 환자에게 바이패스 수술의 비용을 현저히 증가시킬 수 있다. 따라서, 교차클램프 시간 및 연결의 질 또는 효능을 감소시키지 않으면서 연결 수술을 촉진시킴에 의해 전체 수술의 기간을 감소시키는 것이 바람직하다.

[0293] 통상의 손으로 봉합된 연결에 요구되는 손 기술의 이미 높은 정도는 심지어 비개방된 심장 또는 포트-접근(port access) 토라코스코피 바이패스 수술(thoracoscopic bypass surgery), 즉, 표준 심장-개방 CABG 수술과 비교하여 CABG 수술의 이환율을 감소시키기 위해 설계된 새로이 개방된 외과 수술을 위해 보다 더 높아졌다. 심장-비개방 수술에서, 심장으로의 외과적 접근은 환자의 심장의 늑간 영역내에서 이루어진 협소한 접근 포트를 통해 이루어지며, 당해 수술은 토라코스코프 관측하에 수행된다. 환자의 심장이 개방되지 않으므로, 연결의 봉합은 조직에 근위 연결하기 위해 사용된 바늘 및 봉합을 유지하고 조작하기 위한 접근 포트를 통해 위치한 연장 장치를 사용하여 일부 거리에서 수행되어야 한다. 이는 심지어 심장-개방 CABG 수술 동안 봉합 연결의 기존의 어려운 수술보다 더 높은 손 기술이 요구된다.

[0294] 심장 개방 또는 비개방 CABG 수술 동안에 혈관 연결을 생성하는 난점을 감소시키기 위하여, 바이패스 이식편 또는 동맥과 심장의 대동맥 또는 천연 혈관사이의 말단 대 측면 연결을 제조하기 위한 신속한 수단을 제공하는 것이 바람직하다. 연결 과정을 촉진시키고 증진시키기 위한 제1 시도는 스테이플링(stapling) 기술을 통한다. 스테이플링 기술은 조직 부착을 보다 신속하게 및 보다 용이하게 하기 위한 수술의 많은 상이한 부위에서 성공적으로 사용하였다. 스테이플링 기술에서 최대 진전은 위장 수술 분야에서 이루어졌다. 각종의 외과 스테이플링 장치는 위와 같은 속빈(hollow) 또는 관형 기관의 말단-대-말단, 측면-대-측면 및 말단-대-측면 연결을 위해 개발되어왔다. 불행하게도, 이러한 장치는 혈관 연결을 생성하는데 사용하기에 용이하게 적응되지 않는다. 이는 부분적으로는 혈액 혈관과 같은 보다 작은 기관에 이들을 적합하도록 장치를 소형화하는데 있어서의 난점에 기인한다. 혈액에 대해 부드러운 개방 유동 경로를 제공하는 필수성이 보다 더 중요하다. 관형 기관의 말단-대-측면 또는 말단-대-말단에 대한 공지의 위장 스테이플링 장치는 역위된 연결, 즉, 조직이 부착되어 있는 기관의 관강내로 조직이 내향적으로 겹치는 것을 생성하도록 설계한다. 이는 위장 수술에서 허용가능하다. 여기서는 위장관의 외부 층(장막)에 근위시키는 것이 가장 중요하다. 이는 함께 성장하여 강력하고 영구적인 연결을 형성하는 조직이다. 그러나, 혈관 수술에서 이러한 기하학은 몇가지 이유로 허용되지 않는다. 첫째로, 역혈관 벽은 혈액 유동에 있어서의 파괴를 유발할 수 있다. 이는 감소된 유동물 및 파괴의 하향으로 허혈을 유발하거나, 심각하게는, 유동 파괴 또는 생성된 소용돌이는 연결 부위에서 색전을 발산하거나 또는 혈관을 폐쇄할 수 있다. 둘째로, 장관과는 달리, 혈관의 외부 표면(외막)은 근위 경우 함께 성장하지 않을 것이다. 봉합, 스테이플 또는 기타 연결 장치는, 따라서 혈관 연결의 구조적 강도를 유지하기 위해 영구적으로 요구될 수 있다. 셋째로, 영구적인, 비혈전형성 혈관을 확립하기 위하여, 최심부 층(내피)는 전체 혈관의 연속되고, 차단되지 않은 라이닝(lining)을 위해 함께 성장하여야 한다. 따라서, 뒤집힌, 즉, 외부로 겹쳐진 혈관 연결을 생성하거나, 또는 뒤집힘없이 직접 가장자리-대-가장자리 정합을 생성하는 스테이플링 기구를 갖는 것이 바람직할 수 있다.

[0295] 하나 이상의 스테이플링 기구는 CABG 수술 동안 혈관 연결을 수행하기 위해 적용된다. 바실리 아이. 콜레소브(Vasilii I. Kolesov) 박사에 의해 및 에브게니 브이. 콜레소브(Evgenii V. Kolesov) 박사에 의해 후에 개량된(미국 특허 제4,350,160호)의 CABG 수술에서 사용하기 위해 채택된 당해 장치는 내부 포유동물 동맥(IMA) 또는 정맥 이식편 및 관상 동맥중 하나, 주로 좌측 전하행동맥(LAD)사이에 말단-대-말단 연결을 생성하기 위해 사용

되었다. 당해 장치는 단지 말단-대-말단 연결을 수행할 수 있으므로, 관상 동맥을 우선 절단하여 심근 주변으로부터 절개하고 노출된 말단을 부착을 위해 뒤집어야 한다. 이러한 기술은, 관상 동맥이 총체적으로 폐쇄되어 있어서, 연결하기 위해 차단 하향으로 관상 동맥을 완전히 절단함에 의해 혈액 유동이 손실되지 않는 경우로 장치의 지시를 제한하였다. 결과적으로, 당해 장치는, 관상 동맥이 단지 부분적으로 폐쇄된 경우 적용 불가이며 바이패스 이식편 및 대동맥사이애 근위 측면-대-측면 연결을 제조하기 위해서는 결코 적용할 수 없다.

[0296] 말단-대-측면 혈관 연결을 위한 혈관 스테이플링 장치를 제공하기 위한 하나의 시도는 측면-대-말단 혈관 연결 스테이플 장치를 위해 카스터(Kaster) 등에 허여된 미국 특허 제5,234,447호에 기술되어 있다. 카스터 등은 말단-대-측면 연결에서 2개의 혈관을 함께 연결하기 위한 환의 근위 및 원위 말단으로부터 연장된 스테이플 다리가 있는 환형 스테이플을 제공한다. 그러나, 카스터 등은 연결을 자동적으로 및 신속하게 수행하기 위한 완전한 시스템을 제공하지 않는다. 마스터 등에 기술된 연결 스테이플을 적용하는 방법은, 이식편이 부착된 후 및 이것이 대동맥 벽에 이루어진 개방내로 삽입되기 전에 스테이플의 원위 끝(distal tine)을 개별적으로 변형시키기 위한 손 수술 기구를 사용하여 스테이플을 수동 조작하는 우수한 개념을 포함한다. 카스터 등의 스테이플을 적용하는데 있어서 보다 어려운 조작 중 하나는 스테이플 다리의 날카로운 말단에 걸쳐 이식편 혈관을 조심스럽게 뒤집은 후, 스테이플 다리를 사용하여 혈관의 뒤집힌 가장자리를 천공하는 것을 포함한다. 이러한 기술을 적용하기 위한 시험적 시도는 매우 문제가 많은 것으로 입증되었는데, 이는 이식편 혈관 벽에 대한 손상 위험과 이식편 혈관을 조작하는데 있어서의 난점 때문이다. 속도, 용이성 및 편의성을 위해서는, 복잡한 수기의 요구도를 피하면서 연결을 수행하는 것이 바람직하다. 이후에 추가의 굴곡 수술(bending operation)은 스테이플 다리상에서 수행되어야 한다. 스테이플의 뾰족한 근위 끝이 변형되면, 대동맥절개술 개방을 통한 스테이플의 삽입이 어려울 수 있다. 카스터 등의 장치의 다른 단점은 스테이플의 뾰족한 근위 끝이 스테이플에 따라 이것이 평평하게 되는 지점에서 이식편 혈관의 벽을 천공하는 것이다. 이식편 혈관의 벽을 천공하는 것은 연결의 누출을 강력하게 발생시키며 이식편 혈관 벽의 구조적 강도를 절충시켜 절개를 위한 자리로서 제공되거나 또는 심지어 찢어져서, 파괴적 실패를 초래할 수 있다. 카스터 등의 스테이플 다리는 선택된 지점에서 연결에 압력만을 적용하므로, 스테이플 다리사이애 누출 가능성이 존재한다. 스테이플의 뾰족한 원위 끝은 또한 혈전증 가능성을 피하는데 가장 중요한 연결 부위에서 혈액 유동 경로에 노출된다. 스테이플이 벽을 천공하는 이식편 혈관의 안쪽 층의 누출은 상술한 이식편의 장기간 열림을 절충할 수 있는 내막 과다형성의 개시에 대한 부위일 수 있는 가능성이 존재한다. 이러한 잠재적인 단점으로 인하여, 가능한 혈관 벽에 대해 비외상성으로서 이식편 혈관에 부착시키거나 연결 부위내 또는 이식편 혈관 관강내 부드럽고 차단되지 않은 내막 층외의 어떠한 혈관 층 또는 어떠한 외부 물질이 누출 가능성을 제거하는 것이 바람직할 수 있다.

[0297] 연결 수술을 촉진시키고 증진시키기 위한 제2 시도는 혈관을 함께 연결시키기 위한 연결 피팅(anastomotic fitting)의 사용을 통한다. 말단-대-측면 혈관 연결용의 혈관 연결 피팅 장치를 제공하기 위한 하나의 시도는 연결 피팅에 대해 카스터 등에 허여된 미국 특허 제4,366,819호에 기술되어 있다. 당해 장치는 이식편 혈관이 전위된 관 막, 대동맥 관강내에서 대동맥 벽을 진입시키는 환 플랜지(ring flange), 및 대동맥 벽의 외부에 진입하는 고정 환 및 잠금 환을 갖는 4-부분 연결 피팅이다. 다른 유사한 연결 피팅은 또한 카스터에게 허여된 미국 특허 제4,368,736호에 기술되어 있다. 당해 장치는 부착 환을 지닌 대동맥 벽에 대해 고정된 플랜지(flange) 된 원위 말단, 및 이식편 혈관에 부착시키기 위한 이식편 고정 쇄(collar)를 지닌 근위 말단을 갖는 관형 피팅이다. 당해 장치는 다수의 단점을 지닌다. 첫째로, 기술된 연결 피팅은 동맥내 혈액 유동 경로로 연결 장치의 외부 물질을 토출시킨다. 이는, 혈액 유동 경로내 외부 물질이 용혈, 혈소판 침착 및 혈전증을 유발하는 경향을 지닐 수 있기 때문에 바람직하지 않다. 외부 물질이 존재에 의해 유발된 외부 물질의 거부 또는 자가-면역 반응과 같은, 외부 물질에 대한 면역 반응은, 물질이 혈류에 노출되는 경우 보다 강력해지는 경향이 있다. 그 자체로서, 혈액 유동 경로에 노출된, 가능한 많은 연결 피팅의 내부 표면이 표적 혈관으로부터 또는 이식편 혈관으로부터 혈관 조직으로 덮여져서, 부드럽고, 연속적인, 혈관호환성 내피 층이 혈류로 존재하도록 하는 것이 바람직하다. '819 특허에서 카스터 등이 기술한 연결 피팅은, 연결 피팅상에 이식편 혈관을 유지하는 스파이크(spike)가 혈액 유동 경로에 매우 근위하여, 연결에서 누출을 가져올 수 있는 혈관에 대한 손상을 강력하게 유발하거나 또는 혈관이 기계적 통합성을 절충하는 강력한 단점을 지닌다. 결과적으로, 가능한 이식편 혈관에 외상으로서 연결 피팅을 제공하는 것이 바람직하다. 부착 스파이크와 같은 어떠한 예리한 특징도 혈액 유동 경로 및 가능한 연결 부위로부터 떨어져서 위치하여 연결 밀봉 또는 혈관이 구조적 통합성을 절충하지 않아야 한다.

[0298] 다른 장치, 즉 말단-대-말단 연결용 3M-유니링크 장치(미국 특허 제4,624,257호; 제4,917,090호; 제4,917,091호)는 사고로 절단된 혈관을 재부착시키기 위한 것과 같은 미세수술에서 사용하기 위해 설계된다. 당해 장치는 이들의 대칭 면상에 일련의 고정된 스파이크에 의해 서로 잠겨있는 2개의 뒤집힘 환을 갖는 연결 크래프를 제공

한다. 그러나, 당해 장치는 말단-대-측면 연결에서 사용하기 에 미숙하며 표적 혈관을 변형시키는 경향이 있으므로, 현재 CABG 수술에서는 사용되지 않는다. 장치내로 혈관을 삽입시키는데 요구되는 정밀한 과정으로 인하여, 이는 또한 포트-접근 수술에 부적합하다.

[0299] 이러한 및 다른 문제를 해결하기 위하여, 혈관 또는 다른 속빈 기관 및 혈관사이에 말단-대-측면 연결을 수행하는 연결 장치를 제공하는 것이 바람직하다. 또한 혈관에 대한 외상을 최소화하면서 연결을 수행하고, 혈관내에서 혈액 유동 경로에 노출된 외부 물질의 양을 최소화하며 누출 문제를 피하고, 신속한 내피화 및 치유를 촉진하는 연결 장치를 제공하는 것이 바람직하다. 또한, 본 발명이 최소량의 수동 조작으로 연결을 신속하게 및 자동적으로 수행하기 위한 완전 시스템을 제공하는 것이 바람직하다.

[0300] 연결 장치를 생물학적 조직, 및 보다 특히 관 기관을 연결하여 유액 채널을 생성시키는데 사용될 수 있다. 관 기관 또는 혈관사이의 연결은 측면 대 측면, 말단 대 말단 및/또는 말단 대 측면으로 이룰 수 있다. 통상적으로, 이식편 혈관 및 표적 혈관이 존재한다. 표적 혈관을 동맥, 정맥 또는 어떠한 다른 관 또는 유액 수반 혈액, 예를 들면, 관상 동맥일 수 있다. 이식편 혈관은 합성 물질, 자가 혈관 또는 이종이식을 포함할 수 있다. 연결 장치는 어떠한 적합한 생적합성 물질, 예를 들면, 금속, 중합체 및 탄성체를 포함할 수 있다. 또한, 제조될 연결의 유형에 따라 연결 장치에 대한 광범위한 설계 및 구조가 존재한다. 스텐트와 유사하게, 연결 장치는 표적 혈관에 대한 일부 손상을 유발함으로써 신체로부터의 반응을 자극할 수 있다. 따라서, 스텐트의 경우에서와 같이, 차단된 연결을 가져올 수 있는 평활근 세포 증식에 대한 가능성이 존재한다. 따라서, 연결 부위에서 평활근 세포 증식 및 염증을 최소화하거나 또는 실질적으로 제거하는 것이 요구된다. 라파마이신 및/또는 기타 약물, 제제 또는 화합물은 위에서 기술한 바와 같이 스텐트와 유사한 방식으로 사용될 수 있다. 다시 말해서, 연결 장치의 적어도 하나의 부분은 라파마이신 또는 다른 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복될 수 있다.

[0301] 도 10 내지 13은 말단 대 측면 연결을 위한 예시적인 연결 장치(200)를 나타낸다. 예시적인 연결 장치(200)는 잠금 플랜지(202) 및 부착된 스테이플 구성원(204)을 포함한다. 위에서 기술한 바와 같이, 연결 장치는 어떠한 적합한 생적합성 물질로 포함할 수 있다. 바람직하게는, 연결 장치(200)는 스테인레스 강 합금, 티탄 합금 또는 코발트 합금과 같은 변형가능한 생적합성 금속을 포함한다. 또한, 위에서 기술한 바와 같이, 표면 피복물, 또는 약물, 제제 또는 화합물을 포함하는 표면 피복물을 사용하여 장치의 생적합성 또는 다른 물질 특성을 증진시키고 이의 위치에 대한 신체 반응을 감소시키거나 또는 실질적으로 제거할 수 있다.

[0302] 예시적인 양태에서, 잠금 플랜지(202)는 연결이 완료되는 경우 표적 혈관 벽(208)의 내부 표면 206상에 잔류한다. 용혈 위험성, 혈전형성 또는 외부 체 반응 위험성을 실질적으로 감소시키기 위하여, 잠금 플랜지(202)의 총 질량은 바람직하게는 가능한 작아서 표적 혈관 관강(210)내 외부 물질의 양을 감소시키는 것이 바람직하다.

[0303] 잠금 플랜지(202)는 완전 확장되는 경우 표적 혈관 벽(208)내에 만들어진 이식편 혈관 벽(214) 및 개방(216)의 외부 직경보다 약간 더 큰 내부 직경을 갖는 와이어 환의 형태이다. 초기에, 잠금 플랜지(202)의 와이어 환은 환의 직경을 감소시키기 위해 잔물결의 파동-유사 형태를 가짐으로써 표적 혈관 벽(208)내 개방(216)을 통해 용이하게 고정되도록 한다. 다수의 스테이플 구성원(204)은 근위 방향으로 와이어 환으로부터 실질적으로 수직으로 연장된다. 나열하는 예시적 양태에서, 와이어 환 잠금 플랜지(202)에 부착된 9개의 스테이플 구성원(204)가 존재한다. 연결 장치(200)의 다른 변형은 연결될 혈관의 크기 및 특정 적용시 요구된 부착의 보장에 따라 4 내지 12개의 스테이플 구성원(204)을 가질 수 있다. 이러한 스테이플 구성원(204)은 와이어 환 잠금 플랜지(202)와 함께 완전하게 형성되거나, 스테이플 구성원(204)은 웰딩(welding), 브레이징(brazing) 또는 어떠한 다른 적합한 연결 방법에 의해 잠금 플랜지(202)에 부착될 수 있다. 스테이플 구성원(204)의 근위 말단(218)은 표적 혈관 벽(208) 및 이식편 혈관 벽 214를 용이하게 천공하기 위해 날카롭게 되어 있다. 바람직하게는, 스테이플 구성원(204)의 근위 말단(218)은 갈고리(220)를 가짐으로써 연결 장치(200)가 배치되는 경우 부착 안정성을 증진시킨다. 연결 장치(200)는 적용 기구(222)의 근위 말단 상에 장치를 올려놓아 사용하도록 제조한다. 잠금 플랜지(202)는 적용 기구(222)의 신장된 축(226)의 원위 말단에 부착된 모루(anvil) 224상에 올려놓는다. 스테이플 구성원(204)은 모루(224)에 근위 기구(222)에 부착된 원추형 홀더(228)에 대해 내부로 압착된다. 스테이플 구성원(204)은 신장된 축(226)상에 미끄러지기 쉽게 올려놓여진 캡(230)에 의해 당해 위치에서 보장된다. 캡(230)은 스테이플 구성원(204)의 날카롭고, 갈고리가 있는 근위 말단(218)을 덮고 이들을 원추형 홀더(228)에 대해 유지하기 위해 멀리 이동한다. 이후에, 당해 적용 기구(222)는 이식편 혈관(214)의 관강(232)을 통해 삽입된다. 이는 이식편 혈관(214)의 근위 말단에서 원위 말단까지 이식편 혈관 관강(232)을 통해 적용 기구(222)를 삽입시켜 수행할 수 있거나, 또는 원위 말단으로부터 근위 말단까지 이식편 혈관 관강(232)내로 적용 기구(222)의 신장된 축(226)을 뒤로 로딩함으로써 수행할 수 있는데, 어느 것이나 당해 경우 매우 통상적이다. 연

결 장치(200)이 부착된 적용 기구(222)의 원위 말단 상에 모루(224) 및 원추형 홀더(228)는 개방(216)을 통해 표적 혈관의 관강(210)내로 연장된다.

[0304] 다음에, 이식편 혈관 벽(214)의 원위 말단(234)는 표적 혈관 벽(208)내에서 개방(216)에 걸쳐 집중된 이식편 혈관 관강(232)를 지닌 표적 혈관 벽(208)의 외부 표면(236)에 대해 뒤집힌다. 캡(230)은 스테이플 구성원(204)의 근위 말단(218)로부터 제거되어, 스테이플 구성원(204)이 이의 연장된 위치에 대해 외부로 튀어오르도록 한다. 당해 적용 기구(222)는 이후에 근위 방향으로 당겨져서 스테이플 구성원이 개방(216) 및 이식편 혈관(214)의 뒤집힌 디스틸(distil) 말단(234) 주변에 표적 혈관 벽(208)을 천공하도록 한다.

[0305] 적용 기구(222)는 이식편 혈관(214) 외부로 둘러싸는 환상 스테이플 형성기(238)이다. 천공 단계동안 환상 스테이플 형성기(238)로부터 뒤집힌 이식편 혈관 벽상의 약간의 압력은 이식편 혈관 벽(214)을 통해 스테이플 구성원(204)을 천공하는데 도움을 준다. 스테이플 구성원(204)은 혈관 벽을 완전히 통과하기 전에 조기 변형될 수 있으므로 과중당 당해 시점에서 환상의 스테이플 형성기(238)를 사용하여 약간 과한 압력이 적용되지 않도록 주의하여야 한다. 경우에 따라, 탄성체와 같은 보다 부드러운 물질로 이루어진 환상 표면이 적용 기구(222)상에 제공되어 이들을 통해 스테이플 구성원(204)이 관통함에 따라 혈관 벽을 대체할 수 있다.

[0306] 스테이플 구성원(204)이 표적 혈관 벽(208) 및 이식편 혈관 벽(214)을 완전히 통과하면, 스테이플 형성기(238)는 잠금 플랜지(202)와 모루(224)를 지지하면서 보다 큰 힘으로 하강한다. 스테이플 구성원(204)은 외부로 변형됨으로써, 날카롭고 갈고리가 있는 말단(218)은 뒤집힌 원위 말단(234)를 통해 표적 혈관 벽(208)내로 뒤로 천공하여 영구적인 부착을 형성시킨다. 연결을 완료시키기 위해, 모루(224)를 이식편 혈관 관강(232)를 통해 제거한다. 모루(224)가 와이어 환 잠금 플랜지(202)를 통과하면서, 이는 파장-유사 잔물결을 펴으로써 와이어 환 플랜지(202)가 이의 완전하게 확장된 직경을 보증하도록 한다. 달리, 와이어 환 잠금 플랜지(202)는 탄력성 물질로 제조됨으로써 플랜지(202)가 표적 혈관 관강(210)내에서 방출될 때까지 잔물결된 또는 겹쳐진 위치내에서 압착되고 유지될 수 있도록 하며, 이로 인해, 이는 자체의 완전한 확장된 직경을 차지할 것이다. 다른 대안적인 구조는 형상-기억 합금의 연결 장치를 이동시키기 위해 존재함으로써 잠금 플랜지가 압착되어 표적 혈관 내 개방을 통해 삽입될 수 있으며, 이로써 이는 장치(200)를 형상-기억 이전 온도 이상의 온도로 가열시킴에 의해 자체의 완전히 확장된 직경으로 되돌아갈 수 있다.

[0307] 상술한 예시적 양태에서, 스테이플 구성원(204) 및/또는 와이어 환 잠금 플랜지(202)는 라파마이신과 같은 상술한 제제, 약물 또는 화합물중 어느 것으로 피복시켜 평활근 벽 증식을 예방하거나 또는 실질적으로 감소시킬 수 있다.

[0308] 도 14는 연결 장치의 다른 예시적인 양태를 나타낸다. 도 14는 본 발명의 다른 예시적인 양태에 따른 2개 이상의 연결 구조물을 연결시키기 위한 장치의 측면도이다. 장치(300)는 제1 말단(304) 및 제2 말단(306)을 갖는 봉합부(302)를 포함하며, 봉합부(302)는 후속적으로 기술될 방식으로 연결 봉합을 통한 통과를 위해 구축된다. 봉합부(302)는 광범위한 물질, 예를 들면, 폴리프로필렌 또는 폴리아미드를 포함하는 최소 기억을 갖는 모노필라멘트 물질로부터 형성될 수 있다. 어떠한 적절한 직경 크기, 예를 들면 8 내지 0이 사용될 수 있다. 물론 다른 적합한 유형 및 크기도 또한 가능하며 본 발명에 의해 동등하게 고려된다.

[0309] 바늘(308)은 바람직하게는 굴곡되어 봉합부(302)의 제1 말단 304에 배치된다. 바늘(308)의 날카로운 팁 310은 각종 연결 구조가 용이하게 침투하고 바늘(308) 및 봉합부(302)가 이를 따라 용이하게 통과하도록 한다. 바늘(308)은 각종 방법, 예를 들면, 스웨징(swedging), 바람직하게는 바늘(308)과 봉합부(302)의 외부 직경을 가능한 근위하게 매칭시킴에 의해 봉합부(302)로 부착시킬 수 있다.

[0310] 기구(300)는 또한 봉합부(302)의 제2 말단 306에 배치된 홀딩 장치(312)를 포함한다. 홀딩 장치(312)는 나열된 예시적인 양태에 따라, 제1 및 제2 림브(314, 316)를 포함하며, 바람직하게는 봉합부(302)보다 더욱 단단하다. 제1 림브(314)는 다수의 방법, 예를 들면, 스웨징에 의해, 바람직하게는 봉합부(302) 및 홀딩 장치(312)의 외부 직경을 가능한한 근위하게 실질적으로 매치시켜 봉합부(302)에 연결시킬 수 있다. 홀딩 장치(312)는 연결의 외부상에 이의 주름진 위치를 주름지게하고 유지시키기 위해 충분히 부드럽고 가단성인 횡수 있는 물질을 포함하는 스테이플 구조를 포함한다. 이러한 물질은 티탄 또는 스테인레스 강을 포함할 수 있다. 홀딩 장치(312)는 나열된 양태에 따라서 스테이플, 및 봉합부(302) 및 바늘(308), 스테이플(312)에 대한 전달 시스템으로 언급될 수 있다.

[0311] 도 14는 홀딩 장치(312)의 많은 가능한 초기 배치, 예를 들면, 홀딩 장치(312)가 연결 구조를 통해 초기 통과시 및/또는 앞선 시점에서 있는 구조중 하나를 나타낸다. 기술되는 바와 같이, 홀딩 장치(312)는 초기 구조로부터

홀딩 구조로 이동가능하며, 여기서, 홀딩 장치(312)는 연결 구조를 함께 유지한다. 나열된 예시적인 양태에 따라서, 홀딩 장치(312)는, 도 19에 나타난 바와 같이 구부러지거나 또는 주름이 질 때 홀딩 구조를 보증한다(하기 추가로 기술됨).

[0312] 홀딩 장치(312)는 바람직하게는 나열한 바와 같이 실질적으로 V-형 또는 실질적으로 U-형이나, 특수 외과적 위치 및/또는 외과의사 선호도에 부합되는 다양한 형태를 보증할 수 있다. 예를 들어, 림프(314, 316) 중 하나는 곧고 다른 것은 곡선일 수 있거나, 림프(314, 316)는 동일선 상에 있을 수 있다. 홀딩 장치(312)는 바람직하게는 바늘(308)과 같이 횡단으로 부드럽고 둥글다. 또한, 바늘(308)의 직경, 봉합부(302), 및 홀딩 장치(312)는 바람직하게는, 특히 바늘(308) 및 홀딩 장치(312)와 실질적으로 동일하여 스테이플 312의 직경보다 큰 연결 구조내 구멍의 생성을 방지한다. 이러한 구멍은 출혈 및/또는 누출을 유발할 수 있다.

[0313] 장치(300)을 사용하는 방법은 도 15 내지 19에 나타낸다. 우선, 도 15에 나타난 바와 같이, 바늘(308)을 예를 들면, 혈관 구조인 연결 구조(318, 320)에 통과시킨다. 상세하게는, 나타난 예시적인 양태에 따라서, 바늘(308)을 혈관 구조(318, 320)의 가장자리(322, 324)를 통과시킨다. 이후에, 도 16에 나타난 바와 같이, 바늘(308)은 봉합부(302)를 구조(318, 320) 둘다 내로 및 이들 둘다를 통해 잡아당긴다. 이후에, 스테이플(312)를 도 17 내지 19에 나타난 바와 같이 구조(318, 320)로 근위하게 당김으로써 이것이 나열된 연결 및 관련된 관강(326)의 측면 둘다에 관계하도록 한다. 하나의 예시적인 양태에 따라서, 견인(traction)을 봉합부(302)에 배치시켜 스테이플(312)을 위치내로 건다.

[0314] 도 19에 나타내고 앞서 언급한 바와 같이, 스테이플(312)은 이후에 초기 구조로부터 홀딩 또는 주름진 구조(328)로 이동시키며, 여기서, 연결 구조(318, 320)는 함께 연결되어 이들 사이에 연결을 수행한다. 스테이플(312)은 관강(321) 외부의 주름진 위치(330)와 함께, 연결의 가장자리에서 실질적으로 360 정도의 루프를 생성한다. 다양한 도구 및/또는 메카니즘을 사용하여 스테이플(312)을 이의 홀딩 구조, 예를 들면 혈관 클립을 폐쇄하는 방식으로 주름지게할 수 있다. 이후에, 동일한 도구, 또는 상이한 도구를 사용하여 예를 들면, 절단에 의해 봉합부(302)로부터 스테이플(312)을 분리할 수 있다.

[0315] 따라서, 스테이플(312)은, 반대되는 구조물만을 외부로 보증하는 많은 선행 문헌의 스테이플과는 달리, 혈관 구조의 내부로부터, 및 외부로부터 함께 유지한다. 이는 위에서 기술한 바와 같은 다수의 장점을 달성한다. 보다 우수한 접근 결과뿐 아니라, 스테이플을 주름지게하는 것이 하나 이상의 매듭을 묶는 것보다 단순하며 조직 상에 외상을 거의 생성하지 않는다. 단일 주름을 지닌 스테이플 폐쇄는 매듭을 요구하는 수개의 쓰로우(throw)보다 연결상에 장력을 제공하지 않는다. 본 발명이 양태는, 작은 포트가 특히 지루하고 미끄러짐을 예방하기 위해 4 내지 5개의 쓰로우가 요구될 수 있는 최소한의 침습 셋팅에서 매듭 추진기(knot pusher)를 사용하는 매듭-묶기와 같은 최소한의 외과적 상황에서 특히 유리하다. 본 발명의 양태에서와 같이 포트를 통해 스테이플을 매듭짓는 것은 보다 간단하며 많은 어려움을 제거한다.

[0316] 하나의 예시적인 양태에 따라서, 외과 의사는 바람직하게는 제한된 수의 스테이플 또는 다른 홀딩 장치를 사용하여 혈관 또는 다른 구조의 정확한 접근을 달성한 후 생물학적 야교 또는 레이저 기술로 연결을 완료한다. 홀딩 장치, 예를 들어 2개 이상을 사용하여 구조를 초기에 배향시키거나 또는 정렬시킬 수 있으므로 연결의 완료를 안내하기 위한 "파일럿"으로서 사용한다.

[0317] 상술한 예시적인 양태에서, 홀딩 장치(312)는 라파마이신과 같은 상술한 약물, 제제 또는 화합물 중 어느 것으로 피복시켜 평활근 세포 증식을 예방하거나 또는 실질적으로 감소시킬 수 있다.

[0318] 위에서 기술한 바와 같이, 각종 약물, 제제 또는 화합물을 의료 장치를 통해 국소 전달할 수 있다. 예를 들어, 라파마이신 및 헤파린은 스텐트에 의해 전달되어 재협착, 염증 및 응고를 감소시킬 수 있다. 약물, 제제 또는 화합물을 고정시키기 위한 각종 기술은 상기 논의되어 있으나, 전달 및 위치화동안 의료 장치상의 약물, 제제 또는 화합물을 유지하는 것이 수술 또는 치료의 성공에 있어 중요하다. 예를 들어, 스텐트의 전달 동안 약물, 제제 또는 화합물의 제거는 장치의 실패를 잠재적으로 유발할 수 있다. 자가-팽창 스텐트의 경우, 억눌린 쉬스의 움추림은 약물, 제제 또는 화합물이 스텐트로부터 벗겨지도록 할 수 있다. 벌룬 팽창성 스텐트의 경우, 벌룬의 팽창은 약물, 제제 또는 화합물이 벌룬과의 접촉을 통하거나 또는 팽창을 통해 스텐트로부터 단순히 탈라미네이트화되도록 할 수 있다. 따라서, 이러한 잠재적 문제의 예방은 스텐트와 같은 성공적인 치료학적 의료 장치를 가지기 위해 중요하다.

[0319] 상술한 문제를 실질적으로 감소시키는데 사용될 수 있는 다수의 시도가 존재한다. 하나의 예시적인 양태에서, 윤활제 또는 주형 방출제를 사용할 수 있다. 윤활제 또는 주형 방출제는 적합한 생분해성의 윤활성 피복물을

포함할 수 있다. 예시적인 윤활성 피복물은 실리콘을 포함할 수 있다. 이러한 예시적인 양태에서, 실리콘 기본 피복물의 용액은 벌룬 표면, 중합체 매트릭스 및/또는 자가-팽창성 스텐트 전달 장치 쉬쓰의 내부 표면상으로 도입되어 공기 경화되도록 할 수 있다. 달리, 실리콘계 피복물을 중합체 매트릭스내로 혼입시킬 수 있다. 그러나, 물질이 생분해성이며, 물질이 약물 제제 또는 화합물의 작용/효능을 방해하지 않으며 물질이 의료 장치 상에서 약물, 제제 또는 화합물을 고정화시키는데 사용된 물질을 방해하지 않는 기본 요건과 함께 다수의 특정 윤활 물질을 사용할 수 있음에 주목하는 것이 중요하다. 또한, 하나 이상, 또는 모든 상술한 시도를 조합하여 사용할 수 있는 것에 주목하는 것이 중요하다.

[0320] 이제 도 20에 관하여 언급하면, 당해 도면에는 반응계내에서 스텐트를 팽창시키는데 사용할 수 있는 벌룬 카테터의 벌룬(400)이 나타나 있다. 나타난 바와 같이, 벌룬(400)은 윤활성 피복물(402)을 포함한다. 윤활성 피복물(402)은 벌룬(400) 및 의료 장치상의 피복물 사이에 부착을 최소화하거나 또는 실질적으로 제거하기 위해 작용한다. 상술한 예시적인 양태에서, 윤활성 피복물(402)은 벌룬(400) 및 헤파린 또는 라파마이신 피복물 사이의 부착을 최소화하거나 또는 실질적으로 제거한다. 윤활성 피복물(402)은 용액 또는 현탁액으로부터 피복 물질의 침지, 분무, 브러싱 또는 회전 피복을 포함하나, 이에 한정되지 않는 다수의 방법에 이어, 경우에 따라 경화 또는 용매 제거 단계에 의해 벌룬(400)상에 부착시키고 유지시킬 수 있다.

[0321] 이러한 피복물을 제조하기 위해, 디에틸렌글리콜 모노스테아레이트, 수소화된 피마자유, 올레산, 스테아르산, 스테아르산아연, 스테아르산칼슘, 에틸렌비스(스테아르아미드)와 같은 합성 왁스, 파라핀 왁스, 경랍, 카누바 왁스, 알긴산나트륨, 아스코르브산 및 밀가루와 같은 천연물, 퍼플루오로알칸, 퍼플루오로지방산 및 알콕과 같은 플루오로화된 화합물, 실리콘류, 예컨대 폴리디메틸실록산, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리플루오로에테르, 폴리알킬글리콜(예, 폴리에틸렌글리콜 왁스)와 같은 합성 중합체, 및 탈크, 카올린, 운모 및 실리카와 같은 무기 물질 등의 재료를 이용할 수 있다. 또한, 퍼플루오로알칸과 퍼플루오로알칸의 RF 플라즈마 중합 또는 파릴렌-C 침착과 같은 증착 중합도 상기 윤활성 피복물을 제조하는데 사용할 수 있다.

[0322] 도 21은 도 1에 예시된 스텐트(100) 밴드(102)의 횡단면도이다. 이 예시적 양태에서는 중합체 피복물의 외측면 위에 윤활성 피복물(500)이 고정된다. 앞에서 설명한 바와 같이, 중합체 매트릭스에는 약물, 제제 또는 화합물이 포함될 수 있다. 도 21에 도시된 스텐트 밴드(102)는 중합체와 라파마이신을 함유하는 하부피복물(502) 및 역시 중합체를 함유하는 상부피복물(502) 또는 확산 층(504)을 포함한다. 윤활성 피복물(504)은 임의의 적당한 방법으로 상부피복물(502)에 부착되며, 그 방법에는 상부피복물의 제조에 사용된 중합체를 함유하거나 함유하지 않은 용액이나 현탁액으로부터 피복 물질을 분사, 브러싱, 침지 또는 스핀 피복하고, 그 후 필요에 따라 경화 또는 용매 제거 단계로 처리하는 방법이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다. 또한, 증착 중합 및 RF 플라즈마 중합도 이러한 침착 방법에 적합하게 된 상기 윤활성 피복 물질을 상부피복물에 부착시키는데 사용될 수 있다. 다른 예시적 양태에 따르면, 윤활성 피복은 중합체 매트릭스에 직접 포함될 수도 있다.

[0323] 자가팽창성 스텐트가 이용된다면 윤활성 피복은 구속성 외장(restraining sheath)의 내면에 부착될 수 있다. 도 22는 전달 장치 외장(14)의 내면 내에 있는 자가팽창성 스텐트(200)의 부분 횡단면도를 도시한 것이다. 도시된 바와 같이, 윤활성 피복물(600)은 외장(14)의 내면에 부착되어 있다. 따라서, 스텐트(200)의 배치 시, 윤활성 피복물(600)은 외장(14)과 약물, 제제 또는 화합물 피복된 스텐트(200) 사이에 접촉을 최소화하거나 실질적으로 없애는 것이 바람직하다.

[0324] 또 다른 시도로서, 약물, 제제 또는 화합물을 함유하는 중합체 피복물과 의료 기구의 표면 사이 또는 약물, 제제 또는 화합물을 함유하는 중합체 피복물과 하도제(primer) 사이의 결합 강도를 증가시키기 위해 물리적 및/또는 화학적 가교 방법을 적용할 수 있다. 또는, RF 플라즈마 중합이나 침지, 분사 또는 스핀 피복과 같은 통상적인 피복법 중 어느 하나로 적용되는 다른 하도제를 사용하여 결합 강도를 증가시킬 수도 있다. 예를 들어, 도 23에 도시된 바와 같이, 결합 강도는 기구 표면에 증기 중합된 파릴렌-C와 같은 하도제 층(700)을 먼저 침착시킨 다음, 폴리에틸렌-코-비닐 아세테이트 또는 폴리부틸 메타크릴레이트와 같이 약물 함유 매트릭스(704)를 구성하는 중합체 1종 이상과 화학적 조성이 유사하지만 가교 잔기(moiety)를 포함하도록 변형시킨 중합체를 포함하는 제2 층(702)을 배치하여 증가시킬 수 있다. 이러한 제2 층(702)은 자외선에 노출된 후 하도제에 가교된다. 주목할 점은 당업자라면 이와 유사한 결과가 활성제의 존재 또는 부재하에 열에 의해 활성화되는 가교제를 이용함으로써 달성될 수 있음을 알고 있다는 것이다. 그 다음, 약물 함유 매트릭스(704)는 제2 층(702)을 부분적으로 또는 전체적으로 팽창시키는 용매를 사용하여 제2 층(702) 위에 적층시킨다. 이것은 매트릭스 유래의 중합체 사슬이 제2 층(702) 내로, 그리고 역으로 제2 층(702) 유래의 중합체 사슬이 약물 함유 매트릭스(704) 내로 흡입되는 것을 촉진한다. 피복된 층으로부터 용매의 제거 시에는 층 사이에 중합체 사슬의 상호침투 또는 상호연결 그물망이 형성되고, 이로써 층 사이에 접촉 강도를 증가시킨다. 상부피복물(706)은 전술한 바와 같이

사용된다.

- [0325] 이와 관련된 난제는 스텐트와 같은 의료 기구에서 일어난다. 약물이 피복된 스텐트가 주름진 상태에서는 일부 스트럿(strut)이 서로 접촉하게 되고, 스텐트가 팽창된 상태일 때에는 작동이 약물, 제제 또는 화합물을 함유하는 중합체 피복의 점착 및 신장을 유발한다. 이 작용은 잠재적으로 피복물이 특정 구역의 스텐트로부터 벗겨지게 할 수 있다. 피복물의 자가 점착성의 주된 기전은 물리적 힘 때문인 것으로 생각된다. 중합체가 자신과 접촉하게 될 때, 중합체의 사슬들은 얽혀서, Velcro 와 유사한 물리적 결합을 일으킨다. 플루오로폴리머와 같은 특정 중합체는 서로 결합하지 않는다. 하지만, 다른 중합체들에는 분말이 이용될 수 있다. 즉, 분말은 의료 기구의 표면에 있는 약물, 제제 또는 다른 화합물을 함유하는 1 이상의 중합체에 물리적 결합을 감소시키기 위해 적용될 수 있다. 의료 기구 위에 약물, 제제 또는 화합물을 고정시키기 위해 이용된 물질이나, 약물, 제제 또는 화합물을 방해하지 않는 적당한 모든 생체유화성 물질이 이용될 수 있다. 예를 들어, 수용성 분말을 이용한 더스팅(dusting)은 피복물 표면의 점착성을 감소시킬 수 있고, 이것은 중합체가 그 자신에 점착하지 못하게 하여 층분리(delamination)의 가능성을 감소시킬 것이다. 분말은 폐색 위험이 존재하지 않도록 수용성이어야 한다. 분말은 비타민 C와 같은 항산화제를 함유하거나, 또는 아스피린 또는 헤파린과 같은 항응고제를 함유할 수 있다. 항산화제 이용 시의 장점은 항산화제가 다른 약물, 제제 또는 화합물을 더욱 장기간 동안 보호할 수 있다는 점이다.
- [0326] 특히 중요한 것은, 결정형 중합체는 일반적으로 점착성이 아니라는 점이다. 따라서, 무정형 중합체보다 결정형 중합체가 이용되면 추가 물질이 필요하지 않을 수 있다. 또한, 약물, 제제 및/또는 화합물이 없는 중합체 피복물은 의료 기구의 작동 특성을 개선할 수 있다는 점도 중요하다. 예를 들어, 의료 기구의 물리적 성질은 약물, 제제 및/또는 화합물을 보유하거나 보유함이 없이 중합체 피복에 의해 개선될 수 있다. 피복된 스텐트는 가요성을 향상시키고 내구성을 증가시킬 수 있다. 또한, 중합체 피복은 의료 기구를 구성하는 여러 금속들 간에 갈바닉 부식을 실질적으로 감소시키거나 제거할 수 있다. 이러한 사실은 문합 기구의 경우에도 마찬가지이다.
- [0327] 앞에서 언급한 바와 같이, 자가 팽창성 스텐트의 경우에 구속성 외장의 수축은 약물, 제제 또는 화합물이 스텐트를 벗겨지게 할 수 있다. 따라서, 다른 예시적 양태에서 스텐트 전달 기구는 피복이 벗겨질 가능성을 줄이기 위해 변형시킬 수 있다. 이것은 스텐트가 긴 경우에, 예컨대 라파마이신이 피복된 긴 스텐트인 경우에 특히 중요하다. 또한, 스텐트 배치 동안 전달 외장이 수축할 때 스텐트 자체가 손상될 가능성도 있다. 따라서, 스텐트 전달 기구는 스텐트의 더 많은 부위로 힘을 분산시켜 스텐트의 특정 부위에 작용하는 힘을 실질적으로 감소시키는 변형이 수행될 수 있다. 본 명세서에 기술된 스텐트 및 스텐트 전달 시스템은 본질을 단순히 예시하고자 한 것뿐이며, 당업자라면 개시된 디자인이 많은 스텐트 및 스텐트 전달 시스템에 포함될 수 있다는 것을 잘 알고 있을 것이다.
- [0328] 도 35 및 도 36은 본 발명에 따른 예시적인 자가 팽창성 스텐트 전달 장치(5010)를 도시한 것이다. 장치(5010)는 내측 및 외측의 동축 튜브를 포함한다. 내측 튜브는 축(5012)으로 지칭되고, 외측 튜브는 외장(5014)으로 지칭된다. 자가 팽창성 스텐트(7000)는 외장(5014) 내에 위치하며, 스텐트(7000)는 외장(5014)과 마찰 접촉하게 되고, 축(5012)은 스텐트(7000)의 내강 내에 동축으로 배치되어 있다.
- [0329] 축(5012)은 근위 말단(5016)과 원위 말단(5018)을 각각 보유한다. 축(5012)의 근위 말단(5016)에는 루어 가이드와이어 허브(5020)가 부착되어 있다. 도 44에서 가장 잘 관찰되듯이, 축(5012)의 근위 말단(5016)은 그라운드 스테인리스강 하이포튜브인 것이 바람직하다. 예시적 일 양태에서, 하이포튜브는 스테인리스강이고 근위 말단의 외경은 0.042인치이고, 원위 말단의 외경은 0.036인치로 점감형이다. 하이포튜브의 내경은 전체 길이를 통해 0.032인치이다. 점감형 외경은 하이포튜브의 길이를 따라 그 강성을 서서히 변화시키기 위해 이용된다. 이러한 하이포튜브 강성의 변화는 스텐트 배치 동안에 요구되는 근위 말단 또는 손잡이 말단의 더 큰 강성을 제공한다. 근위 말단이 충분히 단단하지 않으면, 이하에 기술되는 투오히-보스트(Tuohy-Borst) 밸브 너머로 전개되는 하이포튜브 구역이 배치 힘이 전달될 때 구부러질 수 있다. 하이포튜브의 원위 말단은 더욱 유연하여 구불구불한 관에서 추적능이 더욱 양호해진다. 또한, 하이포튜브의 원위 말단은 하이포튜브와 이하에 기술되는 코일 구역 간에 변화를 최소화하기 위해 유연해야만 한다.
- [0330] 이하에 더 상세히 설명되듯이, 축(5012)은 본체부(5022)를 보유하는데, 이 본체부의 적어도 일부 구역은 압축 또는 클로즈드 코일 스프링과 매우 유사하게 보이는 가요성 코일형 부재(5024)로 제조되어 있다. 축(5012)은 또한 본체부(5022)와 떨어져 있고 바람직하게는 고밀도 폴리에틸렌과 Nylon 의 공압출에 의해 제조된 원위부(5026)를 포함한다. 두 부분(5022 및 5026)은 열융합, 점착제 결합, 화학결합 또는 물리적 부착을 비롯한 당업

자에게 공지된 많은 방법에 의해서 함께 접합된다.

[0331] 도 37에서 가장 잘 관찰되듯이, 축(5012)의 원위부(5026)에는 원위팁(5028)이 부착되어 있다. 원위 팁(5028)은 폴리아미드, 폴리우레탄, 폴리테트라플루오로에틸렌 및 폴리에틸렌을 비롯한 당업계에 공지된 많은 적당한 재료로부터 다층 또는 일층 구조물 등으로 제조될 수 있다. 원위 팁(5028)은 여기에 근접해 있는 외장(5014)의 외경과 실질적으로 동일한 직경을 보유한 근위 말단(5030)을 갖고 있다. 원위 팁(5028)은 그 근위 말단(5030)에서부터 그 원위 말단(5032)으로 갈수록 직경이 작아지는 점감형이어서, 원위 팁(5028)의 원위 말단(5032)의 직경은 외장(5014)의 내경보다 작아진다.

[0332] 스텐트 전달 장치(5010)는 스텐트 배치 부위에 대한 항행하는 동안 가이드와이어(8000)(도 35에 도시됨) 상으로 활주한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 가이드와이어는 또한 원위 보호 장치가 포함되어 있는 유사한 가이드 기구를 의미할 수도 있다. 1가지 바람직한 원위 보호 기구는 국제출원일이 1998년 2월 3일인 공개 PCT 출원 98/33443에 개시되어 있다. 앞에서 논의한 바와 같이, 원위 팁(5028)이 너무 딱딱하면, 가이드와이어 경로를 제압하여 가이드와이어가 내강 벽으로 전진하여, 몇몇 매우 구불구불한 환경에서 스텐트 전달 장치(5010)는 와이어를 탈출시킬 수 있다. 와이어의 제압 및 내강 벽으로의 장치의 전진은 가이드와이어가 더 이상 기구를 유도할 수 없기 때문에 기구가 목표 부위에 도달하지 못하게 할 수 있다. 또한, 장치가 전진하여 내강 벽쪽으로 진행할 때 환부로부터 조직파편이 떨어져서 상류로 이동함으로써 원위 혈관 내강에 합병증을 유발할 수 있다. 원위 팁(5028)은 선도 에지(edge)가 매우 가요성이고 점차 가요성이 적은 부분으로 변화되게 설계되어 있다. 원위 팁(5028)은 중공형일 수 있고 많은 적당한 물질, 예컨대 40D Nylon으로 제조될 수 있다. 원위 팁의 가요성은 횡단면 직경의 두께를 점차 증가시킴으로써 변화시킬 수 있고, 이에 따라 두께의 직경은 원위 말단에서 가장 얇고, 근위 말단에서 가장 두껍다. 즉, 원위 팁(5028)의 횡단면 직경과 벽 두께는 근위 방향으로 이동할수록 증가한다. 이것은 원위 팁(5028)의 원위 말단(5032)에게, 가이드와이어를 제압하는 원위 팁(5028)의 더 큰 직경과 더 두꺼운 벽 두께를 가진 덜 가요성인 부분 앞에서 가이드와이어에 의해 유도되어지는 능력을 제공한다. 전술한 바와 같이, 상기 장치가 그 강성으로 인해 와이어를 따르지 않고 기구의 방향을 지시할 때, 와이어를 제압하는 것이다.

[0333] 가이드와이어 내강(5034)은 권장된 크기의 가이드와이어를 감쌀 수 있는 직경을 보유하여 원위 팁(5028)의 가이드와이어 내강(5034)과 가이드와이어(8000) 간에는 약한 마찰 체결이 이루어진다. 원위 팁(5028)은 그 원위 부분(5032)과 그 근위 부분(5030) 사이에 둥근 구역(5036)을 보유한다. 이것은 외장(5014)이 원위 팁(5028) 위의 말단으로 미끄러지지 않게 하여, 혈관에 손상을 일으킬 수 있는 외장(5014)의 각진 에지가 혈관에 노출되지 않게 도와준다. 이것은 기구의 "전진성(pushability)"을 개선시킨다. 원위 팁(5028)이 방해물을 만나면, 외장(5014)이 원위 팁 위로 올라와 외장(5014)의 사각 절단 에지가 노출되는 것을 허용하지 않는다. 외장(5014)이 원위 팁(5028)의 둥근 구역(5036)에 접하는 대신, 원위 팁(5028)에 적용된 힘을 전달한다. 원위 팁(5028)은 또한 기부 점감형 구역(5038)을 보유하는데, 이 구역은 내강 내경 내의 스텐트 팽창 말단이나 다른 변칙부에 잡히거나 매달릴 수 있는 날카로운 에지를 제공함이 없이, 배치된 스텐트(700)를 통한 원위 팁(5028)의 유도를 돕는다.

[0334] 축(5012)의 원위부(5026)에는, 원위 팁(5028) 및 스텐트(7000)에 가까운 멈추개(5040)가 부착되어 있다. 멈추개(5040)는 스테인리스강을 비롯한 당업계에 공지된 많은 적당한 재료로 제조될 수 있으며, 특히 백금, 금 탄탈 또는 방사선불투과체 충전된 중합체와 같은 고도의 방사선불투과체 재료로 제조되는 것이 더욱 바람직하다. 멈추개(5040)는 물리적 결합이나 점착제 결합을 비롯한 임의의 적당한 수단, 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 수단에 의해 축(5012)에 부착될 수 있다. 멈추개(5040)의 직경은 축(5014)과 마찰 접촉을 일으킴이 없이 로딩된 스텐트(7000)과 충분한 접촉을 이룰 수 있을 정도로 충분히 큰 것이 바람직하다. 이후에 설명되듯이, 멈추개(5040)는 스텐트 배치를 위해 외장(5014)이 수축한 동안 외장(5014) 내에서 스텐트(7000)가 기부로 이동하지 못하게 하여 배치 동안 상대적 위치를 유지시키거나 스텐트(7000)의 "전진"을 돕는다. 또한, 방사선불투과체 멈추개(5040)는 이하에 설명되듯이 혈관 내에 배치되는 동안 표적 환부 부위 내에서의 스텐트(7000)의 포지셔닝(positioning)에 도움을 준다.

[0335] 스텐트 베드(5042)는 원위팁(5028)과 멈추개(5040) 사이에 축(5012) 부분으로서 정의된다(도 36). 스텐트 베드(5042)와 스텐트(7000)는 동축성이어서, 스텐트 베드(5042)를 포함하는 축(5012)의 원위부(5026)가 스텐트(7000)의 내강 내에 위치하게 된다. 스텐트 베드(5042)는 축(5012)과 외장(5014) 사이에 존재하는 공간 때문에 스텐트(7000)와 거의 접촉하지 않는다. 스텐트(7000)가 오스테나이트 상 변태 온도로 처리될 때, 스텐트는 외장(5014) 내에서 방사상 방향의 외측으로 이동하여 예정된 형태로의 복원을 시도한다. 외장(5014)은 이후에 상세히 설명되는 것처럼 스텐트(7000)를 구속한다. 로딩된 스텐트(7000)의 원위 말단 끝에는 방사선불투과 마커

(5044)가 존재하며, 이것은 백금, 이리듐 피복된 백금, 금 탄탈, 스테인리스강, 방사선불투과체 충전된 중합체 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 적당한 물질로 제조될 수 있다.

[0336]

도 36, 37 및 44에서 볼 수 있듯이, 축(5012)의 본체부(5022)는 폐쇄 코일 또는 압축 스프링과 유사한 가요성 피복형 부재(5024)로 제조된다. 스텐트(7000)의 배치 동안 멈추개(5040)에서부터 루어 가이드와이어 허브(5020)로의 압축력의 전달은 배치 정확성의 중요한 요인이다. 축(5012)의 압축성이 클수록 형광투시 조영술 하에서 스텐트(7000)를 관찰할 때 축(5012)의 압축을 감안하지 않기 때문에 정확한 배치가 이루어지지 않는다. 하지만, 압축성이 적은 축(5012)은 보통 가요성이 적은 것을 의미하며, 이것은 구불구불한 혈관을 통한 장치(5010)의 항행 능력을 저하시킬 수 있다. 코일형 어셈블리는 압축에 대한 저항성과 가요성을 모두 제공한다. 장치(5010)가 동맥을 통해 항행 중일 때, 축(5012)은 압축되어 있지 않고, 따라서 코일형 부재(5024)는 전달 경로를 따라 자유롭게 구부러진다. 스텐트(7000)를 배치할 때에는 캡슐화된 스텐트(7000) 위에서 외장(5014)이 수축되는 바 외장(5014)에 장력이 가해진다. 스텐트(7000)는 자가 팽창성이기 때문에 외장(5014)과 접하게 되고, 힘이 스텐트(7000)를 따라 축(5012)의 멈추개(5040)까지 전달된다. 이는 축(5012)이 압축력 하에 있게 한다. 이것이 일어나면, 가요성 피복형 부재(5024)에는 코일 부재들 사이에 갭이 없어지고, 한 코일에서 다음 코일로 압축력이 전달된다.

[0337]

가요성 코일형 부재(5024)는 추가로 구부러짐 양태와 압축 양태 모두에서 코일형 부재(5024)의 버클링(buckling)을 저지하기 위해 가요성 코일형 부재(5024) 위에 맞는 커버링(5046)을 포함한다. 커버링(5046)은 압출된 중합체 튜브이며 가요성 코일형 부재(5024)의 구부러짐을 수용하기 위해 약간 신장할 수 있지만, 코일이 서로 겹치지 않게 하는 연성 물질인 것이 바람직하다. 커버링(5046)은 Nylon 과 고밀도 폴리에틸렌, 폴리우레탄, 폴리아미드, 폴리테트라플루오로에틸렌 등의 공압출물을 비롯한 많은 적당한 물질로 제조될 수 있다. 이러한 압출물은 멈추개(5040)에도 부착된다. 가요성 코일형 부재(5024)는 스테인리스강, 니티놀(Nitinol) 및 강성 중합체를 비롯한 당업계에 공지된 많은 물질로 제조될 수 있다. 예시적 일 양태에서, 가요성 코일형 부재(5024)는 두께 0.003인치, 폭 0.010인치인 스테인리스강 리본 와이어로 제조된다. 이러한 와이어는 둥근형이거나, 더욱 바람직하게는 가요성 코일형 부재(5024)의 프로필을 줄이기 위해 편평할 수 있다.

[0338]

외장(5014)은 중합체 카테터이고 외장 허브(5050)에서 끝나는 근위 말단(5048)을 보유하는 것이 바람직하다(도 35). 외장(5014)은 또한 스텐트(7000)가 도 36에 도시된 바와 같이 미배치 위치에 있을 때 축(5012)의 원위 팁(5028)의 근위 말단(5030)에서 끝나는 원위 말단(5052)도 보유한다. 외장(5014)의 원위 말단(5052)은 그 외측 표면을 따라 배치된 방사선불투과체 마커 밴드(5054)를 포함한다(도 35). 이하에 설명되듯이, 스텐트(7000)는 마커 밴드(5054)가 방사선불투과 멈추개(5040)에 근접할 때 완전 배치되어, 이제 체내에서 전달 장치(5010)를 제거해도 안전하다는 것을 의사에게 알려준다.

[0339]

도 36에 상세히 나타낸 바와 같이, 외장(5014)의 원위 말단(5052)은 확장 구역(5056)을 포함한다. 확장 구역(5056)은 내경과 외경이 확장 구역(5056)에 가까운 외장(5014)의 내경 및 외경보다 크다. 확장 구역(5056)에는 사전 로딩된 스텐트(7000), 멈추개(5040) 및 스텐트 베드(5042)가 존재한다. 외측 외장(5014)은 확장 구역(5056)의 근위 말단에 가까워질수록 더 작은 크기의 직경으로 점감한다. 이러한 디자인은 본원에 참고인용되는 1999년 2월 3일에 출원된 공개특허중인 미국 출원일련번호 09/243,750의 더 상세히 설명되어 있다. 확장 구역(5056)에 가까운 외장(5014)의 외경 크기 감소에 따른 1가지 특별한 장점은 전달 장치(5010)와 이 전달 장치(5010)가 관통해 있는 가이드 카테터 또는 외장 사이에 유극(clearance)을 증가시킨다는 점이다. 형광투시법을 사용하여 의사는 전달 장치(5010)가 가이드 카테터 내에 배치되어 있는 가이드 카테터 또는 외장을 통해 방사선 불투과 용액을 주입함으로써 스텐트의 배치 전과 후에 혈관 내의 표적 부위의 영상을 관찰할 수 있을 것이다. 확장 구역(5056)에 가까운 외장(5014)의 외측 직경이 감소하거나 점감함에 따라 외장(5014)과 가이드 카테터 사이에 유극이 증가하기 때문에 주입량이 더 많아져 의사는 표적 부위의 영상을 더 잘 관찰할 수 있을 것이다. 외장(5014)의 점감은 스텐트의 배치 전은 물론 배치 후에도 방사선불투과액의 더 높은 주입량을 제공한다.

[0340]

종래 자가 팽창성 스텐트 전달 시스템에서 나타난 문제점은 스텐트가 배치되어 있는 외장 내에서 스텐트가 매립되기 시작한다는 점이다. 도 45를 살펴보면, 예시된 것은 스텐트가 실질적으로 외장에 매립되지 않게 하고 이하에 기술되는 다른 장점들도 제공하는데 효과적으로 이용될 수 있는 외장 구성이다. 예시된 바와 같이, 외장(5014)은 적어도 2층, 바람직하게는 3층의 복합 구조를 포함한다. 외부 층(5060)은 임의의 적당한 생체화합성 물질로 제조될 수 있다. 외부 층(5060)은 삽입 용이 및 외장(5014) 제거를 위해 윤활성 물질로 제조되는 것이 바람직하다. 바람직한 양태에 따르면, 외부 층(5060)은 Nylon 과 같은 중합체성 물질을 포함한다. 내부 층(5062)도 역시 임의의 적당한 생체화합성 물질로 제조될 수 있다. 예를 들어, 내부 층(5062)은 폴리에틸렌, 폴

리아미드 또는 폴리테트라플루오로에틸렌을 비롯한 많은 중합체로 제조될 수 있다. 바람직한 양태에서, 내부 층(5062)은 폴리테트라플루오로에틸렌을 포함한다. 폴리테트라플루오로에틸렌은 또한 스텐트 전달을 더 용이하게 하는 윤활성 물질이어서, 스텐트(7000)에 대한 손상을 방지한다. 또한, 내부 층(5062)은 스텐트 배치의 추진을 위해 윤활성을 증가시키는 다른 물질로 추가 피복될 수도 있다. 많은 적당한 생체화합성 물질이 이용될 수 있다. 예시적 양태에 따르면, 실리콘계 피복이 이용될 수 있다. 사실상, 실리콘계 피복 용액은 그 장치를 통해 주입되고 실온에서 경화될 수 있다. 사용되는 실리콘계 피복의 양은 피복이 스텐트(7000)로 전이되지 않게 하는 최소량이어야 한다. 외부층(5060)과 내부층(5062) 사이에는 와이어 보강층(5064)이 샌드위치되어 있다. 와이어 보강층(5064)은 다양한 형태를 가질 수 있다. 예시적 양태에서, 와이어 보강층(5064)은 간단한 하부 및 상부 직조 또는 꼬인 패턴을 포함한다. 와이어 보강층(5064)의 형성에 사용된 와이어는 임의의 적당한 물질 및 임의의 적당한 횡단면 형상을 포함할 수 있다. 도시된 예시적 양태에서, 와이어 보강층(5064)을 형성하는 와이어는 스테인리스강으로 구성되고 실질적인 환형 횡단면을 갖고 있다. 이하에 상세히 설명되는 바와 같은 이의 의도된 목적에 맞게 기능하기 위한 와이어의 직경은 0.002인치이다.

[0341] 외장(5014)을 구성하는 3층(5060, 5062 및 5064)은 함께 스텐트 배치를 향상시킨다. 외부층(5060)은 전체 장치(5010)의 삽입 및 제거를 촉진한다. 내부층(5062) 및 와이어 보강층(5064)은 스텐트(7000)가 외장(5014) 내에 매립되지 않게 한다. 본 발명의 스텐트(7000)와 같은 자가 팽창성 스텐트는 소정 온도에서 예정된 직경으로 팽창하는 경향이 있다. 스텐트가 팽창을 일으키기 시작하면, 방사상 외측 지향적 힘이 발휘되고 외장(5014)에 매립되기 시작하여 팽창을 방해할 수 있다. 따라서, 와이어 보강층(5064)은 내부 층(5062)에 방사상 또는 후프 강도를 제공하여, 외장(5014) 내에서 스텐트(7000)의 외측 지향적 방사상 힘에 대한 충분한 내성을 발생한다. 내부 층(5062)도 역시 앞에서 논한 바와 같이 스텐트(7000)를 배치하는데 필요한 힘(통상 약 5 내지 8파운드 범위)을 감소시키기 위해 더 낮은 마찰표면계수를 제공한다. 또한, 와이어 보강층(5064)은 외장(5014)에 인장강도도 제공한다. 환언하면, 와이어 보강층(5064)은 외장(5014)에 우수한 전진성, 즉 외장(5014) 위의 기부쪽 위치에서 의사가 적용한 힘을 원위 팁(5028)으로 전달하는 능력을 제공하여, 혈관구조 내에서 강한 협착성 환부를 통과하는 항행에 도움을 준다. 와이어 보강층(5064)은 또한 스텐트 배치 시 외장 수축 동안 인장 로딩의 결과로서 일어나는 네킹(necking) 및 신장에 대한 저항성이 우수한 외장(5014)을 제공한다.

[0342] 외장(5014)은 그 전체 길이를 따라 또는 특정 구역에서만, 예컨대 스텐트(7000)의 길이를 따라 3층을 전부 포함할 수 있다. 바람직한 양태에 따르면, 외장(5014)은 그 전체 길이를 따라 3층을 전부 포함한다.

[0343] 종래 기술의 자가 팽창성 스텐트 전달 시스템에는 와이어 보강층이 이용되지 않았다. 통상적인 자가 팽창성 스텐트의 크기는 벌룬 팽창성 관상 스텐트에 비해 비교적 크기 때문에 전달 기구의 직경이나 프로파일도 역시 커져야 했다. 하지만, 전달 시스템은 가능한 한 작은 것이 항상 유리하다. 이것은 기구가 더 작은 혈관 내로 도달할 수 있고 환자에 대한 외상 유발을 줄이기 위해서 필요한 것이다. 하지만, 전술한 바와 같이, 스텐트 전달 장치의 얇은 보강층의 장점은 약간 증가된 프로파일의 단점을 능가한다.

[0344] 장치(5010)의 프로필에 대한 와이어 보강층의 영향을 최소화하기 위해, 와이어 보강층(5064)의 형태는 변형될 수 있다. 이러한 변형은 예컨대 다양한 방식으로 수행될 수 있으며, 구체적으로 꼬임 피치 변경, 와이어 형태 변경, 와이어 직경 변경 및/또는 사용된 와이어 수의 변경 등이 있다. 바람직한 양태에 따르면, 와이어 보강층의 형성에 사용된 와이어의 횡단면은 도 46에 예시된 바와 같이 거의 직사각형이다. 거의 직사각형인 횡단면 와이어를 이용하는 경우에, 전달 장치의 프로필에 유의적인 감소와 함께 보강층(5064)의 강도 특성은 유지될 수 있다. 이러한 바람직한 양태에서, 직사각형 횡단면 와이어의 폭은 0.003인치이고 높이는 0.001인치이다. 따라서, 와이어를 도 45와 유사한 방식으로 꼬면, 0.002인치 둥근 와이어와 같은 유리한 특성을 유지하면서 와이어 보강층(5064)의 두께가 50% 감소하게 된다. 편평한 와이어는 임의의 적당한 물질로 구성될 수 있고, 스테인리스강으로 구성되는 것이 바람직하다.

[0345] 또 다른 예시적 양태에 따르면, 전달 시스템의 외장은 스텐트가 내부에 매립되는 것을 실질적으로 방해하면서 윤활성을 증가시키는 내부 층 또는 내부 표면상의 피복을 포함할 수 있다. 이러한 내부 층 또는 피복은 도 45 및 46에 예시된 외장과 함께 이용될 수도 있고, 또는 스텐트 배치 힘을 줄이기 위한 대안적 수단으로서 사용될 수도 있다. 이하에 더 상세히 설명되듯이, 피복의 박막도가 이하에 더 상세히 기술된 바와 같이 주어지면, 전달 시스템의 전반적인 프로파일은 영향이 있기는 하지만 가장 적은 영향을 받을 것이다. 외장 강도의 증가 및 윤활성 증대 외에도, 피복물은 매우 생체융화성이어야 하며, 이는 적어도 일시적일지라도 혈액과 접촉하기 때문에 중요하다.

[0346] 본질적으로, 예시적 양태에서 경질 및 윤활성 피복물은 자가 팽창성 전달 시스템의 외장 내면에 적용되거나 부

착된다. 피복물은 현재 사용되는 자가 팽창성 스텐트 전달 시스템에 비해 많은 장점을 제공한다. 예를 들어, 피복물은 스텐트가 방사상 외측 지향적 힘을 발휘하는 경질 표면을 제공한다. 전술한 바와 같이, 자가 팽창성 스텐트는 전달 시스템에 로딩되었을 때 일정한 외측 팽창 힘을 나타낸다. 이러한 일정하고 비교적 높은 방사상 외측 지향적 힘은 전달 시스템의 외장을 구성하는 중합체성 물질이 주름지게 할 수 있고 스텐트가 상기 중합체 표면 내로 매립될 수 있게 한다. 이러한 현상의 발생은 스텐트 플랫폼이 직경이 더 큰 스텐트로 개발되고 이어서 방사상 외측 지향적 힘이 더 커지면 증가하게 된다. 결과적으로, 매립은 전달 시스템 내에서 스텐트의 이동에 대한 물리적 저항을 유발하기 때문에 스텐트 배치에 필요한 힘을 증가시키고, 이에 따라 정확한 배치가 방해되고 스텐트에 잠재적인 손상을 유발할 수 있다. 또한, 피복물은 윤활성이어서, 즉 마찰계수가 낮다. 윤활성 피복물은 전술한 바와 같이 스텐트의 배치에 필요한 힘을 더욱 감소시키는 기능을 하고, 이에 따라 의사가 스텐트를 전달하여 배치하는 용이성을 증가시킨다. 이것은 특히 방사상 힘이 증가되거나 프로필이 증가되거나 또는 전체 직경이 증가된 약물/중합체 피복된 스텐트 디자인 및/또는 최근의 더 큰 직경의 스텐트 디자인인 경우에 특히 중요하다. 윤활성 피복물은 약물/중합체 피복된 스텐트인 경우에 특히 유리하다. 따라서, 피복물은 스텐트가 배치되기 전에 전달 시스템의 외장에 매립되지 않게 하는 기능 및 외장과 스텐트 사이에 마찰을 감소시키는 기능을 하며, 이 두 기능 모두 배치 시의 힘을 저하시킬 것이다.

[0347] 다양한 약물, 제제 또는 화합물은 스텐트와 같은 의료 기구를 통해 국소 전달될 수 있다. 예를 들어, 라파마이신 및/또는 헤파린은 재협착증, 염증 및 응고를 줄이기 위해 전달될 수 있다. 약물, 스텐트 또는 화합물을 스텐트 위에 고정시키는 다양한 기술이 공지되어 있다. 하지만, 스텐트 전달 및 포지셔닝 동안 스텐트 위에 약물, 제제 또는 화합물을 유지시키는 것은 시술이나 치료의 성공에 중대한 것이다. 예를 들어, 스텐트의 전달 동안 약물, 제제 또는 화합물의 제거는 잠재적으로 기구 파손을 유발할 수 있다. 자가 팽창성 스텐트에서 구속성 외장의 수축은 약물, 제제 또는 화합물이 스텐트에서 벗겨질 수 있게 한다. 따라서, 이러한 잠재적 문제점의 예방이 스텐트와 같은 성공적인 치료용 의료 기구를 제공하는데 중요하다.

[0348] 도 47은 본 발명의 예시적 양태에 따르는 스텐트 전달 시스템의 축 및 변형된 외장의 부분 횡단면도를 도시한 것이다. 도시된 바와 같이, 외장(5014)의 내부 주위에는 물질의 피복물이나 층(5070)이 부착되거나 또는 다른 방식으로 고정되어 있다. 전술한 바와 같이, 물질의 피복물 또는 층(5070)은 경질 및 윤활성 물질을 함유한다. 바람직한 양태에 따르면, 피복물(5070)은 열분해 탄소를 함유한다. 열분해 탄소는 고강도와 함께 우수한 조직 및 혈액 용화성으로 인해, 매우 다양한 이식성 의료 인공삽입물에 이용되고 심장판막에 가장 일반적으로 사용되는 공지된 물질이다.

[0349] 이식성 의료 기구 부위에 열분해 탄소의 유용성은 화학적 불활성도, 등방성, 낮은 중량, 치밀도 및 탄성을 비롯한 물리적 및 화학적 특성의 독특한 조합의 결과이다. 열분해 탄소는 흑연 구조와 유사한 터보스트라틱(turbostratic) 탄소의 특정 그룹에 속한다. 흑연에서 탄소 원자는 비교적 약한 층간 결합에 의해 층상으로 적층되어 있는 편평한 육각형 배열로 공유결합되어 있다. 터보스트라틱 탄소에서는 적층 순서가 무질서하고 각 층 내에는 뒤틀림이 존재할 수 있다. 층 내에 이와 같은 구조적 뒤틀림은 열분해 탄소의 우수한 연성 및 내구성에 원인이 된다. 본질적으로, 열분해 탄소의 미세구조는 내구성, 강성 및 내마모성인 물질을 만든다. 또한, 열분해 탄소는 높은 혈전저항성(thromboresistant)이고 혈액 및 연조직과 고유의 세포 생체용화성이 있다.

[0350] 열분해 탄소 층(5070)은 외장(5014)의 전체 길이를 따라서 침착되거나, 또는 도 36 및 37에 예시된 스텐트 베드(5042) 인접에만 침착되어 있을 수 있다. 바람직한 양태에 따르면, 열분해 탄소 층(5070)은 스텐트 베드(5042) 영역의 외장(5014)에 부착되어 있다. 열분해 탄소 층(5070)은 외장(5014)을 구성하는 중합체성 물질과 함께 사용할 수 있거나 용화성인 많은 공지된 기술을 이용하여 내부 주위에 침착되거나 부착될 수 있다. 열분해 탄소 층(5070)의 두께는 외장(5014)의 가요성을 감소시키거나 자가 팽창성 스텐트 전달 시스템의 프로필을 증가시키지 않고 스텐트가 외장(5014)에 매립하려는 가능성을 차단하거나 실질적으로 저하시키는 것으로 선택한다. 전술한 바와 같이, 외장은 체내의 구불구불한 경로를 항행하는 추진성과 가요성을 모두 보유하는 것이 중요하다. 또한, 경피 전달 기구의 프로필을 감소시키는 것이 항상 바람직하다.

[0351] 전술한 바와 같이, 열분해 탄소 표면은 특히 혈액 접촉 이용분야 면에서 생체용화성인 것으로 알려져 있다. 하지만, 이것은 외장(5014) 내의 열분해 탄소 층(5070)의 위치가 혈액에 거의 노출되지 않고 스텐트를 전달하기에 충분한 기간 동안 체내에만 존재하기 때문에 스텐트 전달 이용분야에서 보조적인 장점일 뿐이다.

[0352] 열분해 탄소 층(5070)은 앞에서 언급한 많은 방식으로 외장의 내강에 부착시킬 수 있다. 예시적 일 양태에 따르면, 열분해 탄소 층(5070)은 외장(5014)의 내강에 직접 부착될 수 있다. 다른 예시적 양태에 따르면, 열분해 탄소 층(5070)은 먼저 다양한 기재에, 역시 많은 공지된 기술을 이용하여 적용함으로써 외장(5014)의 내강에 간

접적으로 적용할 수도 있다. 열분해 탄소 층(5070)이 외장(5014)에 직접 침착되는 지 또는 먼저 기재에 침착되는지의 여부에 관계없이, 화학증착과 같은 다수의 공지된 기술이 이용될 수 있다. 화학증착에서, 탄소 물질은 탄소재, 금속, 세라믹뿐 아니라 다른 소재의 적당한 기본 기재 위에 약 1000K 내지 약 2500K 범위의 온도에서 기체성 탄화수소 화합물로부터 침착된다. 이러한 온도에서 이용가능한 기재에는 필요 조건이 있음을 이해할 수 있다. 임의의 적당한 생체용화성, 내구성 및 가요성 기재가 이용될 수 있고, 그 다음 접착제와 같은 공지의 기술을 이용하여 외장(5014)의 내강에 부착시킬 수 있다. 전술한 바와 같이, 프로필 및 가요성은 중요한 디자인 특성이며; 이에 따라, 선택된 기재 물질의 종류 및/또는 그 두께가 고려되어야 한다. 특히 유념해야 할 점은, 침착 조건, 예컨대 온도, 종류, 농도 및 급원 기체의 유속 및 기본 기재의 표면적 등에 따라 열분해 탄소에 다양한 미세구조, 예컨대 등방성, 라멜라형, 기재 유핵성 및 다양한 함량의 잔류 수소가 존재할 수 있다는 것이다.

[0353] 열분해 탄소층(5070)을 외장(5014)에 직접 또는 기재에 부착시키는데 사용할 수 있는 다른 기술에는 펄스 레이저 절제 침착, 고주파 플라즈마 변법, 물리적 증착법 뿐만 아니라 다른 공지의 기술이 있다. 열분해 탄소 외에도, 유사한 성질을 제공하는데 유익할 수 있는 여타 물질에는 다이아몬드 유사 탄소 피복, 실란/실리콘 유리 유사 표면 및 박막 세라믹 피복, 예컨대 알루미늄, 하이드록시아파타이트 및 티타니아가 있다.

[0354] 또 다른 예시적 양태에 따르면, 열분해 탄소 피복에는 앞에서 간략히 설명한 바와 같이 제어된 유한 다공성이 적용될 수 있다. 이러한 제어된 유한 다공성은 2가지 특별한 장점을 제공한다. 첫째, 다공성은 열분해 탄소 피복물(5070)과 스텐트의 접촉 표면적을 감소시키는 작용을 할 수 있고, 이에 따라 스텐트와 외장(5014)의 내강 사이의 마찰을 감소시킬 수 있다. 둘째, 생체용화성 오일, 왁스 및 분말과 같은 윤활성 물질은 피복물의 다공성 표면 내에서 주입되거나 함침될 수 있고, 이로써 마찰 계수를 더욱 감소시키는 윤활성 물질의 저장소를 제공한다.

[0355] 도 35 및 36은 완전히 배치되지 않은 위치에 있을 때의 스텐트(7000)를 도시한 것이다. 이것은 장치(5010)가 혈관 구조로 삽입되고 그 원위 말단이 표적 부위를 향해 항행할 때 스텐트가 존재하는 위치이다. 스텐트(7000)는 외장(5014)의 원위 말단(5052)에서 스텐트 베드(5042) 주위에 배치된다. 축(5012)의 원위 팁(5028)은 외장(5014)의 원위 말단(5052)에 대해 말단쪽이다. 스텐트(7000)는 압축된 상태이고 외장(5014)의 내면과 마찰 접촉되어 있다.

[0356] 환자에게 삽입될 때, 외장(5014)과 축(5012)은 투오히 보스트 밸브(5058)에 의해 각각의 근위 말단이 함께 체결된다. 이것은 스텐트(7000)의 조기 배치 또는 부분 배치를 초래할 수 있는 축(5012)과 외장(5014) 간에 임의의 활주 이동을 방지한다. 스텐트(100)가 표적 부위에 도달하여 배치 준비가 되면, 투오히 보스트 밸브(5058)는 외장(5014)과 축(5012)이 더 이상 함께 체결되어 있지 않도록 개방된다.

[0357] 전달 장치(5010)가 스텐트(7000)를 배치하는 방법은 도 39 내지 43을 참고로 하여 설명하는 것이 최선일 것이다. 도 39에서, 전달 장치(5010)는 혈관(9000) 내로 삽입되면 스텐트 베드(5042)가 표적 환부에 있게 된다. 축(5012) 위의 방사선불투과 마커 밴드(5054)와 멈추개(5040)가 스텐트(7000)의 말단이 표적 환부에 대해 충분히 배치되었음을 보여주고 있음을 측정하면, 의사는 투오히 보스트 밸브(5058)를 개방할 것이다. 그 다음, 의사는 축(5012)을 고정된 위치에 유지시키기 위해 축(5012)의 루어 가이드와이어 허브(5020)을 꼭 잡을 것이다. 그 후, 의사는 외장(5014)에 가깝게 부착된 투오히 보스트 밸브(5058)를 잡을 수 있고, 그 다음 도 40 및 41에 도시된 바와 같이 축(5012)에 대해 근접하게 활주시킬 수 있다. 멈추개(5040)는 스텐트(7000)가 외장(5014)과 함께 복귀하지 않게 하며, 외장(5014)이 복귀할 때 스텐트(7000)는 외장(5014)의 원위 말단(5052)으로부터 효과적으로 "전진"하거나 또는 표적 부위와 관련된 위치에 유지된다. 스텐트(7000)는 환부 혈관(9000)에 색전을 형성시킬 가능성을 최소화하는 원위 내지 근위 방향에 배치되어야 한다. 스텐트 배치는 외장(5014) 상의 방사선불투과 밴드(5054)가 도 42에 도시된 바와 같이 방사선불투과 멈추개(5040)에 근접할 때 완료된다. 이제 장치(5010)는 스텐트(7000)를 통해 회수될 수 있고 환자로부터 분리될 수 있다.

[0358] 도 36 및 도 43은 본 발명과 함께 사용될 수 있는 스텐트(7000)의 바람직한 양태를 도시한 것이다. 스텐트(7000)는 배치되기 전에 미팽창된 압축 상태로 도 36에 도시되어 있다. 스텐트(7000)는 니티놀(Nitinol)과 같은 초탄성 합금으로 제조된 것이 바람직하다. 스텐트(7000)는 약 50.5%(본 명세서에 사용된 백분율은 원자 백분율을 나타낸다) 내지 약 60%, 가장 바람직하게는 약 55%가 Ni이고 나머지가 Ti인 합금으로 제조된 것이 가장 바람직하다. 스텐트(7000)는 체온에서 초탄성인 것이 바람직하고, Af가 약 21℃ 내지 약 37℃인 것이 바람직하다. 스텐트의 초탄성 디자인은 스텐트를 압착 회복성이 되게 하여, 앞에서 논한 바와 같이 여러 이용분야에서 많은 혈관 기구에 스텐트 또는 프레임으로서 사용될 수 있다.

- [0359] 스텐트(7000)는 전방과 후방에 개방 말단을 보유하고 그 사이에 중축을 보유하는 튜브형 부재이다. 이러한 튜브형 부재는 환자에게 삽입하여 혈관을 통해 항행하게 하기 위한 제1의 소(小) 직경과 혈관의 표적 부위에 배치하기 위한 제2의 대(大) 직경을 갖고 있다. 튜브형 부재는 전방 및 후방 말단 사이에 전개되는 복수의 인접 후프(7002)로 제조되어 있다. 후프(7002)는 복수의 중방향 스트럿(7004)과 인접 스트럿을 연결하는 복수의 루프(7006)를 포함하며, 인접 스트럿은 거의 S 또는 Z형 패턴을 형성하도록 대향 말단이 연결되어 있다. 스텐트(7000)는 추가로 인접 후프(7002)를 연결하는 복수의 굽은 브릿지(7008)를 포함한다. 브릿지(7008)는 루프의 중심에서 파생되는 브릿지 대 루프 연결점에서 인접 스트럿을 함께 연결시킨다.
- [0360] 전술한 기하형태는 스텐트 전반에 왜곡(strain)이 잘 분배될 수 있게 도와주고, 스텐트가 굽을 때 금속 대 금속 간 접촉을 방지하며, 특징(feature), 스트럿, 루프 및 브릿지 사이에 간극 크기를 최소화한다. 스트럿, 루프 및 브릿지의 수와 디자인 특성은 스텐트의 작업 성질과 피로수명 성질을 결정할 때 중요한 요인이다. 각 후프는 24개 내지 36개 또는 그 이상의 스트럿을 보유하는 것이 바람직하다. 스텐트의 후프당 스트럿 수 대 스트럿 길이(인치)의비는 200보다 큰 것이 바람직하다. 스트럿의 길이는 스텐트의 중축과 평행하게 압축 상태에서 측정한다.
- [0361] 특징들에 의해 나타나는 최대 왜곡을 최소화하기 위한 시도로서, 스텐트는 다른 부위보다 파손에 덜 민감한 스텐트의 부위로 왜곡을 분배시키는 구조적 기하형태를 이용한다. 예를 들어, 스텐트의 취약 부위 중 하나는 연결 루프의 내부 반경이다. 연결 루프는 모든 스텐트 특징들의 대부분의 변형을 일으킨다. 루프의 내부 반경은 보통 스텐트에서 왜곡 수준이 가장 높은 부위일 것이다. 이 부위는 또한 보통 스텐트에서 반경이 가장 작은 부위라는 점에서 중요하다. 응력(stress) 집중은 일반적으로 가능한 가장 큰 반경을 유지함으로써 제어되거나 최소화된다. 이와 마찬가지로, 본 발명자들은 브릿지와 브릿지 대 루프 연결점에 대한 국소 왜곡 농도를 최소화하고자 한다. 이를 수행하기 위한 1가지 방법은 적용된 힘과 일치하는 특징 폭을 유지하면서 가능한 가장 큰 반경을 이용하는 것이다. 또 다른 방법은 스텐트의 최대 개방 영역을 최소화하는 것이다. 스텐트가 절단되는 최초 튜브의 효과적인 활용은 스텐트 강도 및 색전성 물질의 포획(trap)능을 증가시킨다.
- [0362] 전술한 바와 같이, 중합체와 약물, 제제 및/또는 화합물의 혼합물로 피복된 스텐트는 스텐트 배치 동안 스텐트에 작용하는 힘을 증가시킬 가능성이 있다. 이러한 힘의 증가는 결국 스텐트를 손상시킬 수 있다. 예를 들어, 전술한 바와 같이, 배치 동안 스텐트는 외부 외장이 역 활주하는 힘을 이겨내기 위해 멈추개에 대하여 힘이 가해진다. 스텐트가 길수록, 예컨대 200mm보다 크면, 외장 수축 동안 스텐트의 말단에 가해지는 힘은 과도할 수 있고 스텐트의 말단이나 스텐트의 다른 구역에 손상을 입힐 가능성이 있다. 따라서, 스텐트의 더 넓은 구역에 힘을 분배시키는 스텐트 전달 장치는 유익할 것이다.
- [0363] 도 48은 스텐트 전달 구역의 변형 축(5012)을 도시한 것이다. 이러한 예시적 양태에서, 축(5012)은 용기 구역(5200)을 복수 개 함유한다. 용기 구역(5200)은 적당한 임의의 크기 및 기하형태를 포함할 수 있고 적당한 모든 방법으로 제조될 수 있다. 용기 구역(5200)은 축(5012)을 형성하는 물질을 비롯한 적당한 모든 물질을 포함할 수 있다. 또한, 용기 구역(5200)의 수는 변동될 수 있다. 본래, 용기 구역(5200)은 스텐트(7000) 부재 사이의 개방 공간에 존재할 수 있다. 모든 공간이 충전되거나 선택 공간만이 충전될 수 있다. 환언하면, 용기 구역(5200)의 패턴과 수는 스텐트 디자인에 의해 결정되는 것이 바람직하다. 예시된 양태에서 용기 구역 또는 돌출부(5200)는 인접 후프(7002) 상의 인접 루프(7006) 사이와 브릿지(7008) 사이에 형성된 공간에 존재하도록 배열되어 있다.
- [0364] 용기 구역(5200)은 다수의 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 용기 구역(5200)은 가열 클램셸 주형(clamshell mold) 또는 와플메이커 가열 다이 시도를 이용하여 제조할 수 있다. 어떤 방법이든지 돌출부를 포함하는 내부 축의 집단 생산이 저렴한 비용으로 가능하다.
- [0365] 용기 구역(5200)의 크기, 형상 및 패턴은 모든 스텐트 디자인에 적당하도록 변형시킬 수 있다. 각 용기 구역(5200)의 높이는 내부 축(5012)과 외부 외장(5014) 사이에 존재하는 미세 갭을 메우기에 충분하게 큰 것이 바람직하다. 축(5012) 위의 용기 구역 또는 돌출부(5200)의 높은 H는 바람직하게는 최소한 축(5012)의 외경[IM(r)]과 외장(5014)의 내경[OM(r)] 사이의 반경의 차이 - 기구 또는 스텐트(7000)의 벽 두께, WT 보다 커야 한다. 이러한 관계를 방정식으로 나타내면 다음과 같다:
- [0366]
$$H > (OM(r) - IM(r)) - WT$$
- [0367] 예를 들어, 축(5012)의 외경이 0.08인치이고 외장(5014)의 내경이 0.1이며, 스텐트(7000)의 벽 두께가 0.008인치이면, 용기 구역 또는 돌출부(5200)의 높이는

- [0368] $H > (0.100/2 - 0.080/2) - 0.008$ 또는
- [0369] $H > 0.002$ 인치이다.
- [0370] 중요한 것은, 용기 구역(5200)의 높은 돌출부(5200)가 압축성이 아닌 한, 외장의 반경과 축의 반경 사이의 차이보다 작은 것이 바람직하다는 것이다.
- [0371] 각 용기 구역(5200)은 작을지라도, 용기 구역(5200)의 수는 많을 수 있고, 각 용기 구역(5200)은 스텐트(7002)의 여러 부분에 소량의 힘을 적용하고, 이로써 스텐트(7000)를 배치하는 힘을 분배하여 스텐트(7000)에, 특히 기부 말단의 손상을 방지할 수 있다. 또한, 용기 구역(5200)은 전달 시스템에 스텐트(7000)을 로딩하는 동안에 스텐트를 보호한다. 본래, 배치 동안 스텐트(7000)에 작용하는 동일한 힘을 로딩 동안 스텐트(7000)에 가한다. 스텐트의 종방향 가요성은 스텐트가 방출 또는 배치될 때 스텐트에 가능한 한 적은 힘을 가해 반복적인 축소와 정확한 배치를 가능하게 하는데 필수적이다. 본래, 스텐트(7000)의 종방향 이동은 배치 동안 제거되거나 실질적으로 감소되어, 스텐트의 압축을 제거하거나 실질적으로 감소시키는 것이 바람직하다. 용기 구역(5200)이 없다면 스텐트(7000)가 배치되는 동안, 압축 힘이 스텐트(7000)뿐만 아니라 전달 시스템을 압축할 것이다. 이러한 압축 에너지는 배치 시 해제될 것이며, 스텐트(7000)의 정확한 배치 기회를 감소시키고 스텐트 "점핑(jumping)" 가능성에 기여한다. 용기 구역(5200)이 있다면, 스텐트(7000)는 이동할 가능성이 적어서, 압축을 제거하거나 실질적으로 감소시킬 것이다.
- [0372] 대안적인 예시 양태에서, 일단 스텐트가 전달 기구의 축에 위치하면, 스텐트는 전달 시스템의 내부 축에 거울형 임프린트(imprint)를 만들기 위해 가열하고 외부에서 압력을 가할 수 있다. 임프린트는 외장이 수축될 때 스텐트가 자신의 위치를 유지하게 하는 3차원 표면을 제공한다. 3차원 임프린트는 열만을 사용하거나 압력만을 사용하거나 또는 별도의 기구를 사용하여 제조할 수 있다.
- [0373] 전술한 모든 의료 기구는 약물, 제제 및/또는 화합물을 기구에 직접 인접한 주위가 아니라 다른 영역으로 국소 전달하는데 이용할 수 있다. 전신 약물 전달과 관련된 잠재 합병증을 피하기 위하여 본 발명의 의료 기구는 치료 제제를 의료 기구에 인접한 영역으로 전달하는데 이용할 수도 있다. 예를 들어, 라파마이신 피복된 스텐트는 이 스텐트 주위의 조직뿐만 아니라 스텐트의 상류 및 하류 영역으로 라파마이신을 전달할 수 있다. 조직 투과도는 약물, 제제 또는 화합물, 약물의 농도 및 제제의 방출 속도를 비롯한 많은 요인에 따라 달라진다. 이것은 피복된 문합 기구의 경우에도 마찬가지이다.
- [0374] 전술한 약물, 제제 및/또는 화합물/캐리어 또는 비히클 조성물은 다양한 방식으로 조제될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 제조능, 피복물 완전성, 멸균성, 약물 안정성 및 약물 방출 속도에 영향을 미치는 다양한 부형제 및/또는 처방서 성분을 비롯한 추가 성분이나 구성요소를 이용하여 조제할 수 있다. 본 발명의 예시적 양태에서, 부형제 및/또는 처방서 성분은 속효성(fast release) 및 지속성(sustained-release) 약물 용출 프로필을 달성하기 위해 첨가될 수 있다. 이러한 부형제에는 염기 및/또는 무기 화합물, 예를 들어 산/염기 또는 완충제 성분, 항산화제, 계면활성제, 폴리펩타이드, 단백질, 탄수화물, 예컨대 수크로스, 글루코스 또는 텍스트로스, 킬레이트제, 예컨대 EDTA, 글루타치온 또는 다른 부형제 또는 제제를 포함할 수 있다.
- [0375] 중요한 점은 전술한 모든 의료 기구를 약물, 제제 또는 화합물을 함유하는 피복물로 피복하거나, 또는 약물, 제제 또는 화합물을 함유하지 않는 피복물로 단순히 피복할 수 있다는 점이다. 또한, 의료 기구 전체가 피복되거나 기구의 일부만이 피복될 수도 있다. 피복물은 균일하거나 불균일할 수 있다. 피복물은 불연속성일 수 있다.
- [0376] 전술한 바와 같이, 많은 약물, 제제 및/또는 화합물이 많은 의료 기구를 통해 국소 전달될 수 있다. 예를 들어, 스텐트 및 문합 기구는 앞에서 상세히 설명한 바와 같은 신체에 의한 다양한 질병 상태 및 반응을 치료하기 위하여 약물, 제제 및/또는 화합물을 함유하는 피복물을 포함할 수 있다. 약물, 제제 및/또는 화합물의 치료적 투약량이 피복되거나 또는 다른 방식으로 포함될 수 있는 다른 기구에는 앞에서 간략히 설명한 스텐트-이식편, 및 스텐트-이식편을 이용하는 기구, 예컨대 복부 대동맥류뿐만 아니라 다른 동맥류, 예컨대 흉부대동맥류를 치료하는 기구가 있다.
- [0377] 스텐트-이식편은 이 용어가 암시하듯이 스텐트와 여기에 부착된 이식편 물질을 포함한다. 도 24는 예시적인 스텐트-이식편(800)을 도시한 것이다. 스텐트-이식편(800)은 이하에 상세히 설명되는 바와 같은 임의의 종류의 이식편 물질과 임의의 종류의 스텐트를 포함할 수 있다. 도시된 예시적 양태에 있어서, 스텐트(802)는 자가 팽창성 기구이다. 전형적인 자가 팽창성 스텐트는 상호연결된 스트럿의 팽창성 격자 또는 그물구조를 포함한다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 격자는 물질의 일체형 튜브로부터 가공, 예컨대 레이저 절단된다.

- [0378] 본 발명에 따르면, 스텐트는 다양한 형상으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 스텐트는 반복적인 기하 형상을 형성하는 스트럿 등을 보유한 형상으로 제조될 수 있다. 당업자라면 스텐트가 특정 특징을 포함하고(하거나) 특정 기능(들)을 수행하도록 형성되거나 제작될 수 있으며, 교대 디자인이 상기 특징 또는 기능을 촉진하는 것으로 사용될 수 있음을 잘 알고 있을 것이다.
- [0379] 도 24에 도시된 본 발명의 예시적 양태에 따르면, 스텐트(802)의 매트릭스 또는 스트럿은 2개 이상의 후프(804) 내에 형성될 수 있고, 각 후프(804)는 대략 9개의 다이아몬드를 보유하는 다이아몬드형으로 제조된 많은 스트럿(806)을 포함한다. 스텐트(802)는 추가로 인접 후프를 서로 연결하기 위한 지그재그형 고리(808)를 포함할 수 있다. 지그재그형 고리(808)는 각 고리에 54개의 스트럿을 보유하는, 많은 교대 스트럿(810)으로 제조될 수 있다.
- [0380] 스텐트(802)의 내면 또는 외면은 이식편 물질로 도포되거나 지지될 수 있다. 이식편 물질(812)은 당업자에게 공지된 다수의 물질로 제조될 수 있으며, 그 예로는 제직된 또는 다른 형상의 폴리에스테르, 다크론, 테플론(Teflon[®]), 폴리우레탄, 다공성 폴리우레탄, 실리콘, 폴리에틸렌, 테레프탈레이트, 발포 폴리테트라플루오로에틸렌(ePTFE) 및 각종 물질의 배합물이 있다.
- [0381] 이식편 물질(812)은 바람직하게는 소정의 물리적 성질을 달성하기 위해 다양한 형상으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 이식편 물질은 단일 또는 복수의 제직형 및/또는 주름형 패턴을 포함하거나 또는 주름져 있거나 주름져 있지 않을 수 있다. 예를 들어, 이식편 물질은 평직, 새틴직으로 제조될 수 있고, 종방향 주름, 간헐 주름, 환형 또는 나선형 주름, 방사 배향형 주름 또는 이의 조합이 있다. 또는, 이식편 물질은 편직형이거나 꼬임형일 수 있다. 이식편 물질이 주름진 형인 본 발명의 양태들에서, 주름은 종방향, 원주방향 또는 이의 조합 방향으로 배향될 수 있다.
- [0382] 도 24에 도시된 바와 같이, 이식편 물질(812)은 그 표면을 따라 전개되는, 일반적으로 스텐트-이식편(800)의 종축에 평행한 종방향 주름(814)을 복수 개 포함할 수 있다. 주름(814)은 스텐트-이식편(800)이 환자에게 전달될 때 스텐트-이식편(800)이 가능한 많이 중심 주변이 붕괴되게 한다. 이것은 비교적 적은 프로파일의 전달 시스템을 제공하고, 이로써 일정한 제어성 배치가 마련된다. 이 형상은 구김 및 다른 기하학적 변칙을 최소화하는 것으로 생각된다. 이후 팽창 시, 스텐트-이식편(800)은 본래의 원통형 형태를 위치하고, 주름(814)은 균일하고 대칭적으로 개방된다.
- [0383] 또한, 주름(814)은 주름이 종축에 대해 평행 방향이고 이 선을 따라 스텐트를 이식편에 부착시키며, 이로써 부착 후 스텐트에 대한 이식편의 우연한 꼬임을 방지한다는 점에서 스텐트-이식편 제조를 용이하게 한다. 또한, 전달 시스템의 내면과 이식편의 주름진 예지만이 마찰 접촉한다는 점에서, 전달 시스템으로부터 스텐트-이식편(800)을 전진시키는데 필요한 힘도 감소될 수 있다. 주름(814)이 또 다른 장점 중 하나는 혈액이 주름(814) 사이의 골에 일반적으로 균일하게 응고하는 경향이 있어, 이식편 표면 상에 비대칭적 또는 큰 혈전 형성을 방지하며, 이로써 색전증 위험을 저하시킬 수 있다는 것이다.
- [0384] 도 24에 도시된 바와 같이, 이식편 물질(812)은 또한 하나 이상, 바람직하게는 복수의 방사 배향성 주름 종절부(816)를 포함할 수 있다. 주름 종절부(816)는 일반적으로 거의 원형이고 종축에 대해 수직 배향한다. 주름 종절부(816)는 이식편과 스텐트가 선택 지점에서 더 잘 구부러지게 한다. 이러한 디자인은 크립프성이 양호하고 엉클러짐 내성이 향상된 이식편 물질을 제공한다.
- [0385] 상기 이식편 물질들은 꼬임형, 편직형 또는 제직형일 수 있고, 경편성 또는 위편성일 수 있다. 상기 물질이 경편성이면, 벨루어 또는 타월 같은 표면이 제공될 수 있고, 이는 혈전 형성을 가속시켜, 주위 세포 구조 내로의 스텐트-이식편 또는 스텐트-이식편 성분의 혼입을 촉진하는 것으로 생각된다.
- [0386] 이식편 물질은 당업자에게 공지된 많은 구조 또는 방법에 의해 스텐트 또는 다른 이식편 물질에 부착할 수 있으며, 그 예로는 폴리우레탄 아교와 같은 접착제; 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리프로필렌, 다크론 또는 다른 임의의 적당한 물질의 복수의 통상적인 봉합사; 초음파 용접; 물리적 억지끼워맞춤; 및 스테이플 등이 있다.
- [0387] 스텐트(802) 및/또는 이식편 물질(812)은 전술한 임의의 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복될 수 있다. 예시적 일 양태에서, 라파마이신은 전술한 임의의 물질 또는 방법을 이용하여 이식편 물질(812)의 적어도 일부에 부착시킬 수 있다. 또 다른 예시적 양태에서, 라파마이신은 이식편 물질(812)의 적어도 일부에 부착될 수 있고 헤파린 또는 다른 항혈전제는 스텐트(802)의 적어도 일부에 부착될 수 있다. 이러한 형상에서, 라파마이신 피복된 이식편 물질(812)은 평활근 세포 과다증식을 최소화하거나 거의 제거하는데 이용될 수 있고, 헤파린 피복된

스텐트는 혈전증의 기회를 실질적으로 감소시킬 수 있다.

- [0388] 사용되는 특정 중합체(들)는 부착되는 특정 물질에 따라 달라진다. 또한, 특정 약물, 제제 및/또는 화합물도 중합체(들)의 선택에 영향을 미칠 수 있다. 전술한 바와 같이, 라파마이신은 전술한 중합체(들) 및 방법을 이용하여 이식편 물질(812)의 적어도 일부에 부착시킬 수 있다. 또 다른 대안적 예시 양태에 따르면, 라파마이신 또는 임의의 다른 약물, 제제 및/또는 화합물은 많은 공지된 기술을 이용하여 이식편 물질(812)에 직접 함침시킬 수 있다.
- [0389] 또 다른 대안적 예시 양태에 따르면, 스텐트-이식편은 2개의 스텐트와 이 사이에 샌드위치된 이식편 물질로부터 제조될 수 있다. 도 25는 내측 스텐트(902), 외측 스텐트(904) 및 그 사이에 샌드위치된 이식편 물질(906)로 제조된 스텐트-이식편(900)을 간단히 도시한 것이다. 스텐트(902, 904) 및 이식편 물질(906)은 전술한 바와 같은 물질로 제조될 수 있다. 앞서서와 같이, 내측 스텐트(902)는 헤파린과 같은 항혈전제 또는 항응고제로 피복될 수 있고, 외측 스텐트(904)는 라파마이신과 같은 증식억제제로 피복될 수 있다. 또는, 이식편 물질(906)은 전술한 임의의 약물, 제제 및/또는 화합물뿐만 아니라 이의 혼합물로 피복되거나, 또는 상기 3가지 부재 모두가 동일하거나 상이한 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복될 수 있다.
- [0390] 또 다른 예시적 양태에 따르면, 스텐트-이식편 디자인은 이식편 커프를 포함하도록 변형될 수 있다. 도 26에 도시된 바와 같이, 이식편 물질(906)은 외측 스텐트(904) 주위로 접혀서 커프스(908)를 만들 수 있다. 이러한 예시적 양태에서, 커프스(908)에는 다양한 약물, 제제 및/또는 화합물, 예컨대 라파마이신 및 헤파린이 로딩될 수 있다. 약물, 제제 및/또는 화합물은 전술한 방법 및 물질을 이용하거나 또는 다른 수단을 통해서 커프스(908)에 부착될 수 있다. 예를 들어, 약물, 제제 및/또는 화합물은 이 약물, 제제 및/또는 화합물을 용출시키는 확산 장벽으로서 작용하는 이식편 물질(906)과 함께 커프스(908)에 포획될 수 있다. 선택적 특정 물질뿐만 아니라 이 물질의 물성이 용출 속도를 결정할 것이다. 또는, 커프스(908)를 형성하는 이식편 물질(906)은 전술한 바와 같은 용출 속도를 조절하는 1 이상의 중합체로 피복될 수 있다.
- [0391] 스텐트-이식편은 동맥류를 치료하는데 이용될 수 있다. 동맥류는 보통 전신 콜라겐 합성 또는 구조 결함에 의해 유발되는, 동맥벽의 일 층 또는 여러 층들의 비정상적인 팽창이다. 복부 대동맥류는 보통 2개의 장골 동맥 중 하나 또는 둘 모두에 위치하거나 그 부근 또는 신장 동맥 부근에 위치하는 대동맥의 복부 부분에서의 동맥류이다. 동맥류는 종종 환부 대동맥의 신장하부 부분, 예컨대 신장 아래에서 일어난다. 흉부대동맥류는 대동맥의 흉부에서 나타나는 동맥류이다. 치료하지 않으면 동맥류는 파열하여, 보통 급속히 치명적인 출혈을 일으킬 수 있다.
- [0392] 동맥류는 동맥류의 위치뿐만 아니라 클러스터 내의 동맥류의 수에 따라 분류 또는 형별화될 수 있다. 전형적으로, 복부 대동맥류는 5가지 타입으로 분류될 수 있다. 타입 I 동맥류는 신장 동맥 및 장골 동맥 사이에 위치하는 단일 팽창이다. 통상, 타입 I 동맥류에서 대동맥은 신장 동맥들과 동맥류 사이 및 동맥류와 장골 동맥 사이에서 건강하다.
- [0393] 타입 II A 동맥류는 신장 동맥과 장골 동맥 사이에 위치하는 단일 팽창이다. 타입 II A 동맥류에서 대동맥은 신장 동맥들과 동맥류 사이에서는 건강하지만, 동맥류와 장골 동맥들 사이에서는 건강하지 않다. 환언하면, 팽창은 대동맥 분기부까지 전개된다. 타입 B 동맥류는 3개의 팽창을 포함한다. 팽창 1개는 신장 동맥과 장골 동맥 사이에 위치한다. 타입 II A 동맥류처럼, 이 대동맥은 동맥류와 신장 동맥들 사이에서는 건강하지만, 동맥류와 장골 동맥들 사이에서는 건강하지 않다. 나머지 2개의 팽창은 대동맥 분기부 사이의 장골 동맥 및 외측 장골과 내측 장골 사이의 분기부에 위치한다. 장골 동맥은 장골 분기부와 동맥류 사이에서 건강하다. 타입 II C 동맥류도 3개의 팽창을 포함한다. 하지만, 타입 II C 동맥류에서는 장골 동맥 중의 팽창이 장골 분기부까지 전개되어 있다.
- [0394] 타입 III 동맥류는 신장 동맥과 장골 동맥 사이에 위치하는 단일 팽창이다. 타입 III 동맥류에서 대동맥은 신장 동맥과 동맥류 사이에서는 건강하지 않다. 환언하면, 팽창은 신장 동맥까지 전개되어 있다.
- [0395] 파열된 복부 대동맥류는 현재 미국내 주요 사인(死因) 중 13번째 사인이다. 복부 대동맥류의 통상적인 관리는 관련 또는 확장된 분절에 이식편을 배치하는 우회로조성술이었다. 경복막 또는 복막 뒤 시도를 통한 합성 이식편과 함께 절제가 표준 치료법이었지만, 상당한 위험과 관련이 있다. 예를 들어, 합병증으로서, 수술기주위 심근허혈, 신부전증, 발기불능, 장 허혈, 감염, 하지 허혈, 마비를 동반한 척추손상, 외장루 및 사망을 포함한다. 복부 대동맥류의 수술 치료는 무증후성 환자에서는 총 5%, 증후성 환자에서는 16 내지 19%의 사망률이 관련되어 있고 파열된 복부 대동맥류 환자에서는 50%의 높은 사망률이 관련되어 있다.

- [0396] 이러한 높은 사망률외에도 종래 수술과 관련된 단점에는 대수술 절개 및 복강 개방과 관련된 회복 기간의 연장, 이식편을 대동맥에 봉합 시의 어려움, 이식편을 유지 및 보강하기 위한 기존 혈전증의 소실, 복부 대동맥류가 있는 많은 환자들마다의 수술 부적합성, 및 동맥류가 파열된 후 위급 체제에서의 수술 실시와 관련된 문제점 등이 있다. 또한, 보통 회복 기간은 입원 1 내지 2주, 가정에서 회복기 2 내지 3개월 또는 합병증이 발생하면 그 이상이다. 많은 복부 대동맥류 환자들은 다른 만성질환, 예컨대 심장, 폐, 간 및/또는 신장 질환을 갖고 있기 때문에, 이 환자들의 대부분이 고령이라는 사실과 더불어 수술이 이상적인 치료는 아니다.
- [0397] 동맥류의 발생은 복부 영역에만 국한되지 않는다. 복부 대동맥류가 보통 가장 일반적이지만, 다른 영역의 대동맥 또는 이의 분지 중 하나에서의 동맥류도 가능하다. 예를 들어, 동맥류는 흉부대동맥에서 일어날 수 있다. 복부 대동맥류의 경우와 마찬가지로, 흉부 대동맥에서 동맥류를 치료하는 시도 중 가장 널리 알려진 시도는 동맥류 분절의 인공기구로의 교체를 수반하는 수술 복구이다. 이러한 수술은 전술한 바와 같이 높은 위험이 관련되어 있고 사망률 및 이환률이 상당한 주요 치료법이다.
- [0398] 이에, 동맥류, 특히 복부 대동맥류를 치료하기 위한 침습성이 적고 경피성, 예컨대 카테터 유도성 기술의 개발을 목적으로 한 상당한 연구가 지난 5년 동안 이루어졌다. 이 연구는 스텐트-이식편 또는 엔도그라프트(endograft)를 만들기 위해서 표준 또는 박막 이식편 물질과 함께 사용될 수 있고 사용되어 온 혈관 스텐트의 개발에 의해 용이해졌다. 침습성이 적은 치료법의 잠재 장점에는 수술 이환률 및 사망률의 감소와 함께 입원 및 중환자실 재원일수의 단축이 포함된다.
- [0399] 스텐트-이식편 또는 내인공삽입물(endoprostheses)은 현재 FDA 승인을 받은 시판 제품이다. 전달 절차는 일반적으로 일반 대퇴 또는 상완 동맥과 같은 원거리 동맥의 수술 혈관절개에 의해 수득한 혈관 통로를 통해 수행되는 진보된 혈관조영술을 수반한다. 가이드와이어 위에는 적당한 크기의 유도관(introducer)이 배치된다. 카테터와 가이드와이어는 동맥류를 통해 통과하고, 스텐트-이식편을 수용한 적당한 크기의 유도관에 의해 스텐트-이식편이 가이드와이어를 따라 적당한 위치로 전진할 것이다. 스텐트-이식편 기구의 전형적인 배치는 외측 외장을 회수하면서 스텐트-이식편의 위치를 내부 안정화 기구로 유지시켜야 한다. 대부분의 스텐트-이식편은 자가 팽창성이고; 하지만 벌룬 혈관성형술과 같은 또 다른 혈관성형술 절차에서는 스텐트-이식편의 위치를 고정시킬 필요가 있을 수 있다. 스텐트-이식편의 배치 후, 표준 혈관조영 영상이 수득될 수 있다.
- [0400] 전술한 기구는 직경이 크기 때문에, 보통 20 프렌치(3F = 1mm)가 넘기 때문에 수술 회복에는 동맥절개 봉합이 필요하다. 일부 시술에서는 동맥류를 적당히 치료하거나 양 하지로의 흐름을 유지하기 위해, 하복동맥 색전술, 혈관 결찰 또는 우회로조성술 등의 추가 수술 기법을 필요로 할 수 있다. 이와 유사하게, 일부 시술은 동맥류를 성공적으로 제거하고 봉합을 효과적으로 처리하기 위해 혈관조영술, 스텐트 배치 및 색전술과 같은 또 다른 진보된 카테터 유도 기술을 필요로 할 수 있다.
- [0401] 전술한 내인공삽입물은 종래 수술 기술보다 상당한 개선을 보이지만, 그 내인공삽입물, 이의 사용방법 및 다양한 생물학적 상태에 대한 적응성을 개선시킬 필요가 있다. 따라서, 복부 대동맥류, 흉부 대동맥류를 비롯한 동맥류 치료를 위한 안전하고 효과적인 대체 방법을 제공하기 위해서는 현재 공지된 내인공삽입물 및 이의 전달 시스템과 관련된 다수의 단점들이 극복되어야 한다. 내인공삽입물 사용 시의 1가지 문제점은 내부누출물의 차단 및 혈관구조의 정상 유체 동역학의 붕괴이다. 임의의 기술을 이용하는 기구는 필요한 경우마다 위치 및 재위치시키는 것이 간단한 것이 바람직하며, 바람직하게는 급속 유체 밀봉이 가능해야 하며, 분지혈관뿐만 아니라 동맥류 혈관에서의 정상적인 혈류를 방해함이 없이 이동을 방지하기 위해 고착된 것이 바람직하다. 또한, 이러한 기술을 이용하는 기구는 분기형 혈관, 구불구불한 혈관, 고착된 혈관, 매우 각진 혈관, 부분 환부 혈관, 석회화된 혈관, 기형 혈관, 짧은 혈관 및 긴 혈관에서 고착, 밀봉 및 유지될 수 있어야 하는 것이 바람직하다. 이를 달성하기 위해 내인공삽입물은 속기 및 장기 유체 밀봉 및 고착 위치를 유지하면서 신장성이며 재구성가능한 것이어야 하는 것이 바람직하다.
- [0402] 내인공삽입물은 또한 개방 수술 시술을 거의 필요로 함이 없이, 카테터, 가이드와이어 및 다른 기구를 이용하여 경피 전달될 수 있어야 하는 것이 바람직하다. 따라서, 카테터 내의 내인공삽입물의 직경은 중요한 구성요인이다. 이것은 특히 더 큰 혈관, 예컨대 흉부대동맥에서의 동맥류일 때 특히 중요하다.
- [0403] 전술한 바와 같이, 하나 이상의 스텐트-이식편은 동맥류를 치료하는데 이용될 수 있다. 이러한 스텐트-이식편 또는 내인공삽입물은 많은 물질과 구성을 포함할 수 있다. 도 27은 복부 대동맥류를 치료하는 시스템의 예를 도시한 것이다. 이 시스템(1000)은 제1 인공삽입물(1002) 및 2개의 제2 인공삽입물(1004 및 1006)을 포함하며, 함께 동맥류(1008)를 우회한다. 예시된 양태에서, 시스템(1000)의 근위 부분은 동맥류(1008)의 상류 동맥 구역(1010)에 위치할 수 있고, 시스템(1000)의 원위 부분은 상기 동맥 또는 다른 동맥, 예컨대 장골(1012 및 1014)

의 하류 구역에 위치할 수 있다.

- [0404] 본 발명에 따르는 시스템에 사용되는 인공삽입물은 일반적으로 개방 근위 말단과 개방 원위 말단을 보유하는 내부 공간 또는 내강을 한정하는 상호연결된 스트럿들의 격자, 스텐트 또는 지지체를 포함한다. 격자는 또한 내면과 외면을 갖고 있다. 격자의 내면 및/또는 외면 또는 격자의 일부는 적어도 하나의 가스켓 물질 또는 이식편 물질에 의해 도포되거나 그 물질을 지지할 수 있다.
- [0405] 본 발명의 바람직한 양태에서, 인공삽입물은 팽창된 위치와 비팽창 위치 사이 및 그 사이의 임의의 위치로 이동할 수 있다. 본 발명의 일부 예시적 양태에 따르면, 완전 붕괴된 위치에서 완전 팽창된 위치로만 이동하는 인공삽입물을 제공하는 것이 바람직한 경우도 있다. 본 발명의 다른 예시적 양태에 따르면, 인공삽입물을 팽창시키고, 그 다음 붕괴시키거나 또는 인공삽입물을 부분 붕괴시키는 것이 바람직한 경우도 있다. 이러한 역량은 의사가 인공삽입물을 적당히 위치에 배치하거나 재배치하는데 유리하다. 본 발명에 따르면, 인공삽입물은 자가 팽창성이거나 또는 벌룬 등과 같은 팽창성 기구를 이용하여 팽창할 수도 있다.
- [0406] 다시 도 27을 살펴보면, 시스템(1000)은 복부 대동맥의 신장하 경부(1010)에 배치되고, 그 상류에서 동맥은 제1 및 제2의 총장골동맥(1012 및 1014)으로 분할된다. 도 27은 신장하 경부(1010)에 배치된 제1 인공삽입물 또는 스텐트 개스킷(1002); 근위 말단이 스텐트 개스킷(1002)의 근위 부분과 교합 체결되고 원위 말단이 총장골동맥(1012 또는 1014) 내로 전개되는 2개의 제2 인공삽입물(1004, 1006)을 도시한 것이다. 도시된 바와 같이, 각 제2 인공삽입물의 바디는 동맥류(1008) 위치를 통해 통과하는 도관 또는 유체 유동 경로를 형성한다. 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 시스템(1000)의 구성부재는 동맥류가 위치하는 동맥 구역을 우회하는 유체 유동 경로를 한정한다.
- [0407] 제1 인공삽입물은 밀봉 물질이나 발포물을 담고 있고, 체액 유동 경로, 예컨대 혈액 유동 경로를 따라서 적어도 일부가 위치하고 있는 지지체 매트릭스 또는 스텐트를 포함한다. 본 발명의 바람직한 양태에 따르면 제1 인공삽입물, 스텐트 및 밀봉 물질은 방사상 팽창성이고 인공삽입물의 근위 부분과 인공삽입물의 원위 부분 사이에 중공 공간을 한정하고 있다. 제1 인공삽입물은 또한 동맥에 인공삽입물을 배치 및 고정시키기 위한 하나 이상의 구조 및 하나 이상의 제2 인공삽입물, 예컨대 우회로 인공삽입물을 제자리에 체결 및 고정시키기 위한 하나 이상의 구조를 포함할 수도 있다.
- [0408] 제1 인공삽입물의 지지 매트릭스 또는 스텐트는 다양한 재료로 제조되고 다양한 형상으로 구성될 수 있으며, 그 형상과 용도는 당업계에 공지되어 있다. 종래 기술의 스텐트의 예는 모두 본원에 참고인용되는 미국 특허 4,733,665(Palmaz); 미국 특허 4,739,762(Palmaz); 및 미국 특허 4,776,337(Palmaz)에 개시되어 있다.
- [0409] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 제1 인공삽입물의 스텐트는 니티놀 또는 스테인리스강과 같은 금속 또는 금속 합금으로 제조된 붕괴성, 가요성 및 자가 팽창성 격자 또는 매트릭스이다. 스테인리스강으로 제조된 구조는 스테인리스강을 소정의 방식으로 구성하여, 예컨대 스테인리스강을 꼬임 형상으로 꼬임 가공함으로써 자가 팽창성으로 만들 수 있다. 특히, 스텐트는 밀봉 물질을 담고 있는 튜브형 프레임인 것이 더욱 바람직하다. 본 명세서에 사용된 튜브형이란 용어는 중공 공간 또는 내강을 한정하는 측벽 또는 측벽들이 사이에 전개되어 있는 임의의 형태를 의미하며; 횡단면 형태는 일반적으로 원통형, 타원형, 난형, 직사각형, 삼각형 또는 다른 모든 형태일 수 있다. 더욱이, 이 형태는 스텐트 또는 인공삽입물에 대해 압력을 가할 수 있는 다양한 힘의 결과로서 변화 또는 변형될 수 있다.
- [0410] 스텐트에 의해 지지되는 밀봉 물질 또는 개스킷 부재는 다양한 물질로 제조되고, 다양한 형태로 구성될 수 있으며, 그 형태와 용도는 당업계에 공지되어 있다. 본 발명의 이러한 관점에 사용하기 위한 물질의 예는 본원에 참고인용되는 미국 특허 4,739,762(Palmaz) 및 미국 특허 4,776,337(Palmaz)에 개시되어 있다.
- [0411] 밀봉 물질 또는 개스킷 부재는 임의의 적당한 물질을 포함할 수 있다. 이러한 물질의 예에는 생체내구성(biodurable) 및 생체용화성 물질, 예컨대 오픈 셀 발포 물질 및 클로즈드 셀 발포 물질이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다. 물질의 예에는 폴리우레탄, 폴리에틸렌, 폴리테트라플루오로에틸렌; 및 가요성 구조를 제공하는 여타 다양한 중합체성 물질, 바람직하게는 제직형 또는 편직형, 예컨대 다크론이 있다. 매우 압축성인 발포물은 특히 우수한 전달을 위해 구겨진 프로필을 적게 유지하는데 특히 바람직하다. 밀봉 물질 또는 발포물은 압축 상태일 때 실질적으로 혈액 불침투성인 것이 바람직하다.
- [0412] 밀봉 물질은 스텐트의 한면 이상을 도포할 수 있고, 즉 내벽 또는 외벽 또는 내외벽을 따라 위치할 수 있으며, 스텐트의 근위 말단 또는 근위 부분을 따라 전개되는 것이 바람직하다. 밀봉 물질은 제1 인공삽입물 주위로 흐르려는 모든 혈액, 예컨대 제1 인공삽입물과 동맥 벽 사이로 흐르는 혈액, 및 제1 인공삽입물의 내강 내에 배치

된 후의 하나 이상의 우회 인공삽입물 주위로 흐르는 혈액을 차단한다(이하에 더 상세히 설명된다).

- [0413] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 밀봉 물질은 스텐트의 근위 말단 일부와 스텐트의 적어도 외벽 일부를 따라 전개되거나 도포되어 있다.
- [0414] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 스텐트의 근위 부분을 도포하는 밀봉 물질의 부분이 가이드와이어의 배치, 제2 인공삽입물과 같은 시스템 구성부재의 배치, 및/또는 제2 인공삽입물과 같은 하나 이상의 시스템 구성부재의 체결, 바람직하게는 교합 체결을 위한 하나 이상의 구멍, 틈, 포인트, 슬릿, 슬리브, 플랩, 약한 점, 가이드 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 커버 등으로서 구성되고 구멍을 보유하는 밀봉 물질은 스텐트 내강을 부분적으로 폐색시킬 수 있다.
- [0415] 이러한 개구부(opening)는 주로 그 용도에 부합하는 다양한 형상일 수 있다. 이 구조물은 제1 인공삽입물 내에서 하나 이상, 바람직하게는 복수의 인공삽입물의 적당한 병렬 배치를 촉진하고, 본 발명의 일부 양태에서는 밀봉 물질은 완전히 배치된 시스템 또는 구성부재의 특정 형상을 유지하도록 돕기 위해 구성되거나 제작될 수 있다. 더욱이, 이러한 개구부는 인공삽입물의 배치 이전에 존재하거나 배치 절차의 일부로서 인공삽입물에 형성될 수 있다. 개구부의 다양한 기능은 이하의 상세한 설명으로부터 분명하게 알 수 있을 것이다. 본 발명의 예시적 양태에서 밀봉 물질은 하나의 구멍을 가진 발포 커버이다.
- [0416] 밀봉 물질은 다양한 임의의 연결제, 예컨대 복수의 종래 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리프로필렌, 다크론 봉합사 또는 임의의 다른 적당한 물질 및 여기에 부착되는 연결제에 의해 스텐트에 부착될 수 있다. 밀봉 물질을 스텐트에 부착시키는 다른 방법에는 접착제, 초음파 용접, 물리적 억지끼워맞춤 및 스테이플이 있다.
- [0417] 근위 말단과 원위 말단 사이의 스텐트 내 또는 스텐트 위에는 선택적으로 하나 이상의 마커가 배치될 수 있다. 해부학적 특징이나 다른 시스템 구성부재에 상대적으로 인공삽입물 상의 위치를 확인하거나 또는 인공삽입물 또는 이의 일부의 위치를 확인하기 위해 2 이상의 마커가 크기 결정 및/또는 배치되는 것이 바람직하다.
- [0418] 제1 인공삽입물은 통상 동맥류의 상류에 존재하는 동맥 통로에 배치되고 동맥을 개방 및/또는 팽창시키고 시스템의 다양한 구성부재를 적당히 배치 및 고차짓키며, 다른 구성부재와 함께 시스템 또는 이의 부분을 유체 누출로부터 밀봉시키는 기능을 한다. 예를 들어, 밀봉 인공삽입물은 환자의 복부 대동맥류와 신장 동맥 사이인 신장하 경부 내에 배치되어 복부 대동맥류의 복구를 도울 수 있다.
- [0419] 도 27 내지 29는 본 발명의 예시적 밀봉 인공삽입물을 도시한 것이다. 밀봉 인공삽입물(1002)은 일반적으로 복수의 상호연결된 스트럿(1018)으로부터 제조된 원통형 또는 난형 자가팽창성 격자, 지지체 또는 스텐트(1016)를 포함한다. 스텐트(1016)는 2개의 개방 말단, 근위 말단(1022) 및 원위 말단(1024)을 보유하는 내부 공간 또는 내강(1020)을 한정한다. 근위 말단(1022)과 원위 말단(1024) 사이에 스텐트 내 또는 스텐트 위에는 하나 이상의 마커(1026)가 선택적으로 배치될 수 있다.
- [0420] 스텐트(1016)는 추가로 2개 이상, 바람직하게는 8개(도 28에 도시된 바처럼)의 이격된 종방향 다리(1028)를 포함할 수 있다. 다리는 스트럿(1018)에 의해 형성된 다이아몬드의 각 정점(1030)으로부터 신장되는 것이 바람직하다. 적어도 하나의 다리, 바람직하게는 각 다리는 그 원위 말단 부근에 플랜지(1032)를 포함하여, 스텐트(1016)가 적당한 정렬을 위해 전환 또는 다른 재배치를 실시할 수 있도록 부분 또는 거의 완전 배치된 후 스텐트가 그 전달 장치 내로 회수될 수 있게 한다.
- [0421] 도 29는 스텐트 개스킷(1002)의 근위 말단(1022)을 덮고 있는 밀봉 물질(1034)을 도시한 것이다. 도 29에 도시된 예시적 양태에서, 밀봉 인공삽입물(1002)은 제1 개구부 또는 구멍(1036)과 제2 개구부 또는 슬릿(1038)을 보유한 밀봉 물질(1034)을 포함한다. 개스킷 물질은 스텐트 내부 또는 외부의 적어도 일부를 덮고 있고, 특히 스텐트의 거의 모든 외부를 덮고 있는 것이 바람직하다. 예를 들어, 개스킷 물질(1034)은 근위 말단(1022)에서부터 원위 말단(1024)까지 스텐트(1016)를 덮고 있도록 구성될 수 있으나, 종방향 다리(1028)는 덮지 않는 것이 바람직하다.
- [0422] 밀봉 물질(1034)은 우회 인공삽입물(1004 및 1006)이 배치된 후(도 27) 그 주위 및 스텐트 개스킷(1002) 자체 주위로 흐르려는 모든 혈액의 흐름을 차단하는 것을 돕는다. 이러한 양태에서, 밀봉 물질(1034)은 스텐트(1016)의 외부 및 스텐트(1016) 내부의 적어도 일부를 따라 위치해 있는 압축성 부재 또는 개스킷이다.
- [0423] 제2 인공삽입물(1004 및 1006)은 도 24에서 설명한 바와 같은 스텐트-이식편을 포함할 수 있고 전술한 임의의 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복될 수 있다. 환언하면, 스텐트 및/또는 이식편 물질은 전술한 임의의 중합체 및 방법을 이용하여 전술한 임의의 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복할 수 있다. 스텐트 개스킷(1002)도 역시

전술한 임의의 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복될 수 있다. 환언하면, 스텐트 및/또는 밀봉 물질은 전술한 임의의 중합체 및 방법을 이용하여 전술한 임의의 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복될 수 있다. 구체적으로, 라파마이신과 헤파린은 평활근 세포 과다증식 및 혈전증을 예방하는데 중요할 수 있다. 또한, 다른 약물, 제제 및/또는 화합물도 사용될 수 있다. 예를 들어, 재내피세포증식을 촉진하는 약물, 제제 및/또는 화합물이 생체 내로 인공삽입물의 혼입을 촉진하는데 이용될 수 있다. 또한, 색전 물질은 내부누출(endoleak)의 가능성을 감소시키기 위해 스텐트-이식편에 혼입시킬 수 있다.

[0424] 복부 대동맥류를 복구하기 위한 전술한 시스템은 이와 같은 시스템의 일 예일뿐이라는 것을 유념하는 것이 중요하다. 스텐트-이식편을 함유하는 많은 동맥류 복구 시스템은 적당한 약물, 제제 및/또는 화합물뿐만 아니라 이의 혼합물로 피복될 수 있다. 예를 들어, 흉부 대동맥류는 유사한 방식으로 복구될 수 있다. 동맥류의 종류 또는 생체내 동맥류의 위치와 상관없이 복구 시스템을 구성하는 구성부재는 스텐트-이식편과 관련하여 앞에서 설명한 바와 같은 적당한 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복될 수 있다.

[0425] 동맥류, 특히 복부 대동맥류의 치료 시 관련된 문제점은 내부누출이다. 내부누출은 일반적으로 스텐트-이식편의 내강 외부에서 혈류가 지속되지만 동맥류 낭 또는 인접 혈관 분절 내는 스텐트-이식편에 의해 치료된 것으로서 정의된다. 본래, 내부누출은 2가지 주요 기전 중 하나에 의해 유발되는데, 각 기전은 가능한 다수의 양식을 갖고 있다. 제1 기전은 동맥류 낭 또는 혈관 분절의 불완전한 밀봉 또는 배제를 수반한다. 제2 기전은 역행 흐름을 수반한다. 이러한 종류의 내부누출에서, 동맥류 낭 내로의 혈류는 분명한 측부 혈관, 특히 요동맥 또는 하장간막동맥 유래의 역행류에 의해 역행된다. 이러한 종류의 내부누출은 스텐트-이식편 주위에 완전한 밀봉이 이루어진 경우에도 일어날 수 있다. 또한 내부누출은 스텐트-이식편 손상, 예컨대 이식편 패브릭 내의 인열로 인해 일어날 수도 있다.

[0426] 내부누출은 타입별로 분류될 수 있다. 타입 I 내부누출은 스텐트-이식편의 근위 또는 원위 부착 부위에서의 이식편주위 누출이다. 본래, 이러한 종류의 내부누출은 스텐트-이식편의 말단에서 비효율적이거나 부적당한 밀봉으로 인해 지속적인 이식편주위 혈류 채널이 발생한 경우에 일어난다. 타입 I 내부누출의 원인에는 가능한 다수의 원인이 있으며, 그 예로는 스텐트-이식편의 부적당한 크기, 스텐트-이식편의 이동, 불완전한 스텐트-이식편 팽창 및 동맥 내강의 불규칙한 형태가 있다. 타입 II 내부누출은 분명한 대동맥 분지로부터 동맥류 낭으로의 지속적인 측부 혈류이다. 본래, 동맥류 낭 내의 압력은 측부 분지보다 낮고, 이로 인해 역행 혈류가 일어난다. 타입 II 내부누출의 근원에는 부신장동맥, 정소 동맥 및 요동맥, 중간 천골 동맥, 하장간막동맥 및 척추동맥이 있다. 타입 III 내부누출은 복부 대동맥류 복구 시스템 또는 이의 구성부재, 예컨대 스텐트-이식편의 구조적 손상에 의해 유발될 수 있다. 타입 III 내부누출은 또한 모듈방식의 구성부재를 이용하는 시스템 내의 연결 손상에 의해 유발될 수 있다. 타입 III 내부누출의 근원에는 스텐트-이식편의 패브릭 내 인열, 개열 또는 구멍, 모듈방식의 구성부재의 부적당한 크기 및 모듈방식의 구성부재의 제한 중첩을 포함한다. 타입 IV 내부누출은 이식편 물질 자체를 통한 혈류이다. 혈액은 이식편 물질의 소공이나 이식편 물질을 스텐트에 부착시키는 스테이플이나 봉합사에 의해 유발되는 패브릭 내의 작은 구멍을 통해 흐른다. 소공을 통한 혈류는 일반적으로 다공성이 큰 이식편 패브릭에서 일어난다. 타입 V 내부누출 또는 내부장력은 임의의 방사선 검출성 내부누출 없이 동맥류 낭의 지속적 또는 반복적 가압이다. 타입 V 내부누출의 가능한 원인에는 혈전물, 고다공성 이식편 물질 또는 인접 대동맥 내강에 의한 압력 전달이 있다.

[0427] 가능한 치료 선택방법에는 전술한 내부누출의 각 종류마다 다양한 종류가 있다. 구체적인 치료 선택방법은 주로 내부누출의 원인에 따라 달라지고 선택방법이 항상 성공적인 것은 아니다. 본 발명은 기존 혈관내 복부 대동맥류 복구 시스템 또는 기구의 변형에 관한 것으로서, 예컨대 내부누출의 발생을 없애주거나 또는 실질적으로 감소시키기 위한 본 명세서에 기술된 예시적 기구에 관한 것이다.

[0428] 변형은 복부 대동맥류 복구 시스템을 포함하는 다양한 구성부재의 적어도 일부를 이하에 기술되는 상처 치유를 촉진하는 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복하는 것을 포함한다. 예를 들어, 도 27에 예시된 예시적 시스템(1000)의 부분들은 상처 치유 공정을 유도하거나 촉진하여 내부누출의 위험을 실질적으로 감소시키는 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복될 수 있다. 특히, 내부누출의 가능성이 가장 큰 영역인 2개의 제2 인공삽입물(1004 및 1006)의 말단과 제1 인공삽입물(1002) 전체를 피복하는 것이 유리할 수 있다. 하지만, 스텐트-이식편 전체, 즉 이식편 물질과 스텐트의 피복은 내부누출의 종류에 따라 유익성이 확인될 수 있다. 내부누출을 현재 통용되는 방법에 의해 정지시키는 것이 항상 가능한 것은 아니지만, 본 발명에 따라 국소 전달되는 상처 치유제의 사용은 급성 및 만성 내부누출을 효과적으로 정지 또는 예방하는 작용을 할 수 있다. 특히, 본 발명은 모든 복부 대동맥류 복구 시스템과 함께 또는 잠재적으로 누출이 문제가 되는 다른 모든 종류의 이식편과 함께 사용될 수 있음을 주목하는 것이 중요하다. 본 발명은 타입 I, III, IV 및 V 내부누출과 관련하여 이용될

수 있다.

- [0429] 일반 상처 치유는 본래 3가지 단계 또는 상으로 일어나며, 일부 중복되는 부분도 있다. 제1 상은 세포 이동과 염증이다. 이 상은 수 일동안 지속된다. 제2 상은 새로운 콜라겐 합성과 더불어 2주 내지 4주 동안 지속되는 섬유아세포의 증식이다. 제3 상은 흉터의 재형성이며 보통 한 달에서 1년까지 지속된다. 이 제3 상에는 콜라겐 가교 및 활성 콜라겐 전환이 포함된다.
- [0430] 전술한 바와 같이, 특정 약물, 제제 및/또는 화합물은 결과적으로 내부누출의 빈도를 제거하거나 실질적으로 감소시킬 수 있는 상처 치유를 촉진하는 복구 시스템을 통해 복구 부위로 국소 전달될 수 있다. 예를 들어, 상처 치유 초기에 콜라겐 생산의 증가는 상처 강도의 증대를 유도한다. 따라서, 콜라겐은 상처 강도의 증대 및 혈소판 응집과 피브린(fibrin) 형성의 촉진을 위해 복구 시스템과 조합될 수 있다. 또한, 특정 성장인자는 복구 시스템과 조합되어 혈소판 응집 및 피브린 형성을 촉진할 뿐만 아니라 상처 강도를 증대시킬 수 있다.
- [0431] 혈소판 유래 성장인자는 유사분열을 유도하고 결합조직의 증식을 위한 혈청내 주요 분열촉진물질이다. 혈소판 인자 4는 헤파린을 중화시켜 혈액 응고를 촉진하는 혈소판 방출 단백질이다. 혈소판 유래 성장인자 및 혈소판 인자 4는 염증 및 복구에 중요하다. 이들은 사람 단핵구, 호중구, 평활근 세포, 섬유아세포 및 염증 세포에서 활성을 띤다. 형질전환 성장인자- β 는 골수에 의한 혈액 세포의 성장, 분열 및 성숙을 조절하기 위해 체내에서 생산되는 폴리펩타이드 호르몬 또는 생물학적 인자의 복합체군의 일부이다. 형질전환 성장인자- β 는 조직과 혈소판에서 발견되고 생체내 이식된 상처방 내의 총 단백질, 콜라겐 및 DNA 함유물을 자극하는 것으로 알려져 있다. 형질전환 성장인자- β 는 콜라겐과 함께 상처 치유에 매우 효과적인 것으로 밝혀져 있다.
- [0432] 혈액 응고가 일어나기 시작할 때마다 체내에서는 일련의 반응이 일어난다. 이러한 반응이 주요 개시인자는 조직인자/VIIa 복합체라고 불리는 효소계이다. 따라서, 조직인자/VIIa는 혈액 응고 형성을 촉진하고 이로써 상처 치유를 향상시키는데 사용될 수 있다. 혈전 형성을 개시하는 것으로 알려진 다른 제제에는 트롬빈, 피브린, 플라스미노겐 활성인자 개시인자, 아데노신 디포스페이트 및 콜라겐이 있다.
- [0433] 이러한 약물, 제제 및/또는 화합물과 복구 시스템의 다양한 구성부재의 조합 사용은 혈액 응고의 형성 및 상처 치유를 통해 내부누출의 빈도를 제거하거나 실질적으로 감소시키는데 사용될 수 있다.
- [0434] 시스템(1000)의 구성부재를 포함하는 스텐트 및/또는 이식편 물질은 전술한 임의의 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복될 수 있다. 전술한 약물, 제제 및/또는 화합물은 전술한 임의의 물질 및 방법을 이용하여 구성부재의 일부 또는 구성부재 전체에 부착시킬 수 있다. 예를 들어, 약물, 제제 및/또는 화합물은 중합체 매트릭스에 혼입되거나 시스템 구성부재의 다양한 부분에 직접 부착될 수 있다.
- [0435] 사용된 특정 중합체(들)는 부착되는 특정 물질에 따라 달라진다. 또한, 특정 약물, 제제 및/또는 화합물도 중합체(들)의 선택에 영향을 미칠 수 있다.
- [0436] 전술한 바와 같이, 다양한 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복될 수 있는 다른 이식성 의료 기구에는 수술용 스테이플 및 봉합사가 포함된다. 이러한 의료 기구들은 다양한 상태를 치료하고(하거나) 기구의 이식에 따른 유기체의 반응을 최소화하거나 실질적으로 제거하기 위하여 전술한 임의의 약물, 제제 및/또는 화합물로 피복할 수 있다.
- [0437] 도 30은 무 피복 또는 순수 수술용 스테이플(3000)을 도시한 것이다. 스테이플(3000)은 소정 이용분야에서 요구하는 강도 조건을 갖춘 임의의 적당한 생체용화성 물질로 제조될 수 있다. 일반적으로, 수술용 스테이플은 스테인리스강을 포함한다. 도 31은 다수의 관통구멍(through-hole)(3002)을 포함하고, 여기에 바람직하게는 전술한 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물을 함유하는 수술용 스테이플(3000)의 예시적 양태를 도시한 것이다. 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물은 중합체 혼합물과 함께 또는 중합체 혼합물 없이 관통구멍(3002)에 주입될 수 있다. 예를 들어, 예시적 일 양태에서, 관통구멍(3002)의 크기는 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물이 바로 주입될 수 있고 관통구멍(3002)의 크기를 기초로 하여 특정 속도로 용출될 수 있는 것이다. 다른 예시적 양태에 따르면, 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물은 용출 속도를 조절하는 적당한 중합체와 혼합된 다음, 관통구멍(3002)으로 주입 또는 로딩될 수 있다. 또 다른 예시적 양태에 따르면, 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물은 관통구멍(3002) 내로 주입 또는 로딩된 후 용출 속도를 조절하는 중합체로 도포될 수 있다.
- [0438] 도 32는 거의 전체 표면이 피복물(3006)로 덮여 있는 수술용 스테이플(3000)의 예시적 양태를 도시한 것이다. 이 양태에서, 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물은 분무 또는 침지를 비롯한 다수의 공지된 기술을 이용하여 스테이플(3000)에 직접 부착시킬 수 있고, 또는 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물은 중합체 매트릭스와

혼합하거나 매트릭스 내로 혼입시킨 후 스테이플(3000)에 부착시킬 수도 있다. 또는, 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물은 스테이플(3000)의 표면에 직접 부착시킨 다음, 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물의 층 위에 확산 장벽을 적용할 수도 있다.

[0439] 다양한 상태를 치료하고(하거나) 스테이플(3000)의 이식에 따른 유기체 반응을 최소화하거나 실질적으로 제거하기 위해 수술용 스테이플(3000)과 함께 많은 약물, 제제 및/또는 화합물을 사용할 수 있지만, 바람직한 양태에 따르면 수술용 스테이플(3000)은 항증식제로 피복될 수 있다. 이러한 기구의 장점은 항증식제 피복물이 신생내막 과형성에 대한 예방 방어로써 기능할 수 있다는 점이다. 전술한 바와 같이, 신생내막 과형성은 신체가 상처인 것으로 인지하는 부위, 예컨대 종종 과형성 사건 부위인 조직 대 조직간 또는 조직 대 이식편 간의 문합성 부위 등에서 종종 일어난다. 항증식제를 함유하는 스테이플의 이용 시, 신생내막 과형성의 빈도는 실질적으로 감소되거나 제거될 수 있다.

[0440] 라파마이신은 수술용 스테이플(3000) 위 또는 내에 이용될 수 있는 공지의 항증식제로서, 전술한 임의의 중합체성 물질에 혼입될 수 있다. 라파마이신 이용 시의 또 다른 장점은 항염증제로서도 작용한다는 점이다. 이러한 이중 작용은 염증뿐만 아니라 신생내막 과형성을 감소시키는 작용을 한다. 본 명세서에 사용된, 라파마이신에는 라파마이신, 시롤리무스, 에버롤리무스 및 FKBP12 및 다른 이뮤노필린에 결합하고 MTOR의 억제를 비롯한 약리학적 성질이 라파마이신과 동일한 모든 유사체, 유도체 및 접합체가 포함된다.

[0441] 또 다른 대안적 예시 양태에 따르면, 수술용 스테이플(3000)은 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물을 포함하는 중합체성 물질 등의 물질로부터 제작될 수 있다. 구체적인 양태에 상관없이 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물의 용출 속도는 전술한 바와 같이 조절될 수 있다.

[0442] 이제 도 33을 살펴보면, 봉합사 물질(4000)의 일 구역이 도시되어 있다. 봉합사(4000)는 흡수성 또는 비흡수성 봉합사의 제작에 일반적으로 이용되는 임의의 적합한 물질을 포함할 수 있다. 도시된 바와 같이, 봉합사(4000)는 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물의 피복물(4002)을 포함한다. 수술용 스테이플(3000) 위의 피복물에서처럼, 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물은 봉합사(4000)에 직접 적용되거나 또는 중합체 매트릭스에 혼합 또는 혼입된 다음 봉합사(4000)에 부착될 수 있다. 또한, 전술한 바와 같이 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물은 봉합사(4000)에 부착될 수 있고, 그 다음 용출 또는 방출 속도를 조절하기 위해 상기 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물에 확산 장벽 또는 상부피복물을 부착할 수 있다.

[0443] 도 34는 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물(4004)로 함침된 봉합사 물질(4000)의 일 구역을 도시한 것이다. 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물은 봉합사 물질(4000) 내로 직접 함침될 수 있고, 중합체 매트릭스에 혼입된 다음 봉합사 물질(4000) 내로 함침될 수 있다. 또는, 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물은 봉합사 물질(4000) 내로 함침될 수 있고, 그 다음 중합체성 물질로 도포될 수 있다.

[0444] 또 다른 대안적 예시 양태에 따르면, 봉합사(4000)는 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물이 혼입된 중합체성 물질 등의 물질로 제조될 수 있다. 예를 들어, 1종 이상의 약물, 제제 및/또는 화합물은 중합체 매트릭스와 혼합될 수 있고, 그 다음 압출되고(되거나) 침지 방법으로 성형되어 봉합사 물질을 형성할 수 있다.

[0445] 사용되는 구체적인 중합체(들)는 부착되는 특정 물질에 따라 달라진다. 또한, 특정 약물, 제제 및/또는 화합물도 중합체의 선택에 영향을 미칠 수 있다. 라파마이신은 폴리(비닐리덴플루오라이드)/헥사플루오로프로필렌과 함께 사용될 수 있다.

[0446] 의료 기구의 생체 내, 더욱 구체적으로 생체의 혈관구조 내로의 도입은 생체에 의한 반응을 자극한다. 일반적으로, 의료 기구가 제공하는 장점은 생체 반응과 관련된 임의의 합병증을 능가한다. 내피세포증식은 혈액과 더욱 용화성인 합성 물질로 제작된 기구를 제조하기에 바람직한 하나의 방법 또는 수단이다. 내피는 모든 혈관의 내막을 형성하는 단층의 내피세포이다. 내피는 혈액과 주위 조직 사이의 교환을 조절하고 내피 층과 결합 조직 유래의 지방 및 근육 세포를 비롯한 다른 종류의 세포를 분리하는 세포의 매트릭스인 바닥판(basal lamina)으로 둘러싸여 있다.

[0447] 내피세포는 심장, 동맥, 정맥, 모세혈관 및 그 사이의 모든 것을 포함한 혈관계 전체의 내면을 덮고 있다. 내피세포는 물질의 통과 및 혈류 내외로의 백혈구 세포의 출입을 조절한다. 더 큰 혈관은 여러 조직의 복수 층을 포함하지만, 가장 작은 혈관은 대부분 내피세포와 바닥판으로 구성되어 있다. 내피세포는 국소 조건에 맞게 그 수와 배열을 변형 또는 조정하는 능력이 뛰어나다. 사실상, 내피세포에 증식 및 재형성이 없었다면 혈관/조직 성장 및 복구의 그물망은 불가능할 것이다.

[0448] 심지어 성인의 생 유기체에 있어서도, 혈관계 전체에 내피 세포는 세포 분열 및 운동에 대한 능력을 보유한다.

예를 들면, 정맥 또는 동맥중 한 부분이 손상 또는 질병으로 내피 세포를 손실하면, 이웃하는 내피 세포는 증식되어, 노출된 표면을 덮기 위하여 감염 부위로 이동한다. 내피 세포는 손실된 내피 세포의 부위를 복구할 뿐만 아니라, 이들은 새로운 혈관을 생성할 수 있다. 또한, 그리고 본 발명에 직접 관련되는, 새로이 형성된 내피 세포는 스텐트 및 다른 유사한 장치를 포함한, 이식 가능한 의료 장치를 포함할 것이다.

[0449] 상기 언급한 바와 같이, 내피세포 증식은 보다 혈관 적합성이므로 생 유기체에 보다 허용되는 합성 물질로부터 제조되는 장치의 제조 방법이다. 특정 의료 장치를 맥관 구조중 어디에나 도입시키는 경우에, 한 목적은 의료 장치의 트롬보게니시티(thrombogenicity)의 감소에 있다. 이는 특별한 장치, 예를 들면, 치유 및 고정을 위해 혈전 형성을 필요로 하는 특정 의료 장치이다. 따라서, 이들 특별한 의료 장치의 내피세포 증식이 바람직하다. 자가 유래 내피 세포 공급원은 중요하므로, 증식 단계는 의료 장치의 디자인의 복잡성과 무관하게, 의료 장치의 전체 노출 표면을 덮기에 충분한 세포를 수득하기 위하여 바람직하다. 따라서, 의료 장치를 피복하거나, 이식 부위에 내피 세포의 촉진 또는 증식을 위해 화학 약품, 제제, 약제, 화합물 및/또는 생물학적 요소를 도입시키기 위한 국소 장치를 제공하는 것이 바람직하다.

[0450] 한 예시적 양태에 따르면, 이식 가능한 내강내 의료 장치(예: 스텐트)는 상기 기술한 방법중 어느 하나에 의해 내피 세포에 선택적으로 작용하는 혈관 내피 성장 인자(VEGF)와 부착될 수 있다. 혈관 내피 성장 인자 및 이의 다양한 관련 이소 형태는 본 명세서에 기술된 방법중 어느 하나에 의해 본 명세서에 제시되고 기술된 의료 장치중 어느 하나에 직접 부착될 수 있다. 예를 들면, VEGF는 중합체성 기질내로 혼입하거나, 의료 장치에 직접 부착시킬 수 있다.

[0451] 내피 세포의 자극을 촉진하는 다른 인자는 섬유아세포 성장 인자 그룹의 멤버를 포함한다. 인테그린을 상향 조절하는 제제를 포함한, 세포 이동을 가속화하는 다양한 제제는 내피세포 증식을 증가시킬 수 있다. 산화질소는 내피세포 증식을 촉진할 수 있다. 또한, 전-혈관형성 제제는 내피세포 증식을 자극시킬 수 있다.

[0452] 또한, 의료 장치는 이의 물리적 물질 특성에 의해 장치 쪽으로 내피의 이동을 촉진하는 물질로부터 제조될 수 있다. 필수적으로, 생 유기체는 내피 세포를 생성하므로, 내피 세포를 유인하는 물질 또는 피복물이 바람직하다.

[0453] 일반적으로, 생체 적합성 물질, 예를 들면, 중합체의 상부 피복 적용이 의료 장치 기재 피복물(예: 스텐트 기재 피복물)로부터 치료학적 용량의 약제학적 약제, 제제 및/또는 화합물이나 이들의 혼합물의 용출을 조절하는데 사용될 수 있다고 당해 분야에 공지되어 있다. 기재 피복물은 일반적으로 하나 이상의 약제, 제제 및/또는 화합물과, 생체 적합성 물질(예: 중합체)의 매트릭스를 포함한다. 용출에 대한 조절은 상부 피복 물질에 의해 공급되는 물리적 장벽, 화학적 장벽 또는 물리적 및 화학적 장벽의 조합에 기인한다. 상부 피복 물질이 물리적 장벽으로서 작용하는 경우에, 용출은 상부 피복물의 두께를 변화시킴으로써 기재 피복물 매트릭스로부터 확산되는 약제, 제제 및/또는 화합물에 대한 확산 경로 길이를 변화시켜 조절한다. 필수적으로, 기재 피복물 매트릭스의 약제, 제제 및/또는 화합물은 상부 피복물중 격자간 공간을 통해 확산된다. 따라서, 상부 피복물의 두께가 두꺼우면 두꺼울 수록, 확산 경로는 더욱 길어지고, 환언하면, 상부 피복물의 두께가 얇으면 얇을 수록, 확산 경로는 더욱 짧아진다. 기재 피복물 및 상부 피복물 두께는 모두 의료 장치의 원하는 전반적인 프로파일에 의해 제한될 수 있음을 주지하는 것이 중요하다. 화학적 장벽으로서 작용하는 경우에, 상부 피복물은 바람직하게는 확산을 실질적으로 방지하거나 느리게 하기 위하여 약제, 제제 및/또는 화합물과 덜 혼화성이거나, 방출되기 전에 약제, 제제 및/또는 화합물이 넘어야만 하는 화학적 장벽을 제공하기 위하여 기재 피복물 매트릭스와 덜 혼화성인 물질을 포함한다. 약제, 제제 및/또는 화합물의 농도가 확산 속도에 영향을 줄 수 있지만, 약제, 제제 및/또는 화합물의 농도는 본 명세서에 기술된 바와 같은 필요한 치료학적 용량에 의해 어느 정도로 제시됨을 주지하는 것이 중요하다.

[0454] 한 예시적 양태로, 의료 장치(예: 스텐트)는 스텐트로부터 라파마이신의 용출 조절을 위한 화학적 장벽으로서 주로 작용하는 중합체성 물질을 사용할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 라파마이신은 FKBP12를 결합하는 라파마이신, 시롤리무스, 에버롤리무스 및 모든 동족체, 유도체와 접합체, 및 다른 임퓨노필린을 포함하며, mTOR의 억제제를 포함한 라파마이신과 동일한 약물학적 특성을 갖는다. 이러한 예시적 양태에 있어서, 피복물은 기재 피복 약제, 제제 및/또는 화합물과, 단지 중합체 만을 포함하는 상부 피복물과의 중합체 매트릭스를 포함한다. 상부 피복물 중합체 및 기재 피복물 중합체는 섞이지 않고 비혼화성임으로써, 화학적 장벽을 생성한다. 그러나, 정확히 동일한 중합체를 포함하는 기재 피복물과 상부 피복물 또는, 상이한 비로 동일한 성분들을 함유하는 중합체와 비교된다. 주요 조절 메카니즘이 화학적 장벽임에도 불구하고, 상부 피복물은 또한 이어서 기술될 한정된 물리적 장벽을 제공한다.

- [0455] 이러한 예시적 양태로, 기재 피복물은 적절한 플루오로 중합체를 포함할 수 있으며, 상부 피복물은 적절한 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트를 포함할 수 있다. 바람직한 양태로, 기재 피복물 약제, 제제 및/또는 화합물/중합체 매트릭스는 상기에서 상세히 기술된 바와 같은 공중합체 폴리비닐리덴플루오라이드-코-헥사플루오로프로필렌(PVDF/HFP)을 포함한다. 이러한 예시적 기재 피복물 양태에 사용되는 공중합체는 60 중량% 비닐리덴플루오라이드 대 40 중량% 헥사플루오로프로필렌의 중량비로 헥사플루오로프로필렌과 공중합된 비닐리덴플루오라이드를 포함한다. 상부 피복물 중합체는 상기 기술한 바와 같이, 적절한 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트를 포함할 수 있다. 바람직한 양태로, 상부 피복물 중합체는 폴리(n-부틸메타크릴레이트) 또는 BMA를 포함한다.
- [0456] PVDF/HFP 및 BMA는 공지된 기술을 사용하여 혼합시키고 용액으로부터 침전시키는 경우에, 상 분리되는 섞이지 않거나 비혼화성인 중합체이다. 아크릴 중합체의 상부 피복물이 기재 피복물 매트릭스로부터 약제, 제제 및/또는 화합물(예: 라파마이신)의 방출에 대해 화학적 장벽(1차 메카니즘) 및 물리적 장벽(2차 메카니즘)으로서 모두 작용할 수 있도록 허용하는 것은 이러한 비혼화성이다.
- [0457] PVDF/HFP 기재 피복물 및 BMA 상부 피복물의 조합은 증가된 내구성, 증가된 윤활성 및 증가된 용출 속도 조절을 포함한다, 다른 조합에 대해 수많은 잇점을 제공한다. PVDF/HFP는 가요성 중합체이다. 가요성 중합체는 스텐트 또는 다른 장치가 변형되는 경우에 이들이 움직이거나 제공되려 할 때 보다 내구성인 의료 장치 피복물을 생성한다. 폴리(n-부틸메타크릴레이트) 또는 BMA는 보다 탄성중합체성 중합체라기 보다는 보다 열가소성 중합체이므로, PVDF/HFP보다 더욱 강성이다. 보다 강성인 중합체는 보다 경질인 표면과 동등시되며, 보다 경질인 표면은 보다 윤활성인 표면이다. 중합체 상부 피복물의 윤활성은 본 명세서에 상세히 기술된 바와 같이 장치 전달 및 전개 도중 중요하다. 윤활성 피복물은 전달 관(sheath)의 수축을 통상 요하는 자체-팽창 스텐트의 전달시 특히 유용하다. 피복물이 윤활성이 없다면, 전달 관의 수축은 본 발명에 함유된 약제, 제제 및/또는 화합물을 포함하는, 피복물의 위치를 없앨 수 있다. 윤활성 피복물은 또한 전개 도중 스텐트/벌룬 분리가 또한 피복물을 제거할 수 있는 경우에 벌룬 팽창 가능한 스텐트에 대해 유용하다. 플루오로 중합체와 결합되어 사용되는 아크릴 중합체는 상기 기술한 바와 같은 우수한 화학적 및 물리적 장벽이므로, 증가된 용출 속도 조절을 제공한다.
- [0458] 이러한 예시적 양태에서 피복물이 본 명세서에 기술된 바와 같은 수많은 이식 가능한 의료 장치에 사용될 수 있음에도 불구하고, 하기에 기술되는 예시적 피복물 양태는 닉켈-티탄 자체-팽창 스텐트와 함께 사용된다.
- [0459] 이제 도 49를 참조해 보면, 수많은 플루오로 중합체/플루오로 중합체 및 플루오로 중합체/아크릴 피복물 제형에 대한 생체내 약제 방출 곡선이 제시되어 있다. 생체내 방법은 기재 피복물 및 상부 피복물 모두에 대한 수많은 중합체 피복물 제형에 의한 라파마이신 용출 스텐트의 용출 특성을 평가함을 포함한다. 피그는 혈관내 스텐트 연구를 위해 확정된 동물 종이고, 적절한 조절 기능에 의해 이러한 연구에 대해 허용되었다. 이러한 생체내 연구는 서스 스크로파(Sus Scrofa) 종의 수컷 피그 및 요크셔 계통 피그를 사용한다. S.M.A.R.T.TM 스텐트(제조원: Cordis Corporation)는 장골 및 대퇴 동맥으로 놓이고, PALMAZ^R GENESISTM 스텐트(제조원: Cordis Corporation)는 신장 동맥에 놓이며, CYPHERTM 스텐트(제조원: Cordis Corporation)는 관상 동맥에 놓인다. 피그중 세 번째를 각각 2, 4 및 8일째에 안락사시키고, 스텐트 및 주위 혈관을 외식하고, 약제 함량에 대해 분석한다.
- [0460] 도 49에 제시된 데이터는 본 명세서에 기술된 바와 같이, 길이가 20mm인 닉켈-티탄 스텐트인, 피복된 S.M.A.R.T.TM 스텐트로부터 생체내 라파마이신의 방출을 나타낸다. 라파마이신 대 중합체의 중량비는 각각의 PVDF/HFP 기재 피복물에 대해 30/70이고, 폴리에틸렌-코-비닐아세테이트/폴리(n-부틸메타크릴레이트)(EVA/BMA) 기재 피복물에 대해 33/67이다. 곡선 4902는 167 μg 의 PVDF/HFP(VDF:HFP 60/40 중량비) 상부 피복물과 함께 PVDF/HFP(VDF:HFP 60/40 중량비) 및 라파마이신 기재 피복물로 피복된 스텐트에 대한 용출 방출 속도를 나타낸다. 곡선 4904는 350 μg 의 PVDF/HFP(VDF:HFP 85/15 중량비) 상부 피복물과 함께 PVDF/HFP(VDF:HFP 60/40 중량비) 및 라파마이신 기재 피복물로 피복된 스텐트에 대한 용출 방출 속도를 나타낸다. 곡선 4906은 350 μg 의 BMA 상부 피복물과 함께 EVA/BMA 및 라파마이신 기재 피복물(33% EVA, 33% BMA 및 33% 라파마이신)로 피복된 스텐트에 대한 용출 방출 속도를 나타낸다. 곡선 4908은 150 μg 의 BMA 상부 피복물과 함께 PVDF/HFP(VDF:HFP 60/40 중량비) 및 라파마이신 기재 피복물로 피복된 스텐트에 대한 용출 방출 속도를 나타낸다. 곡선 4910은 350 μg 의 BMA 상부 피복물과 함께 PVDF/HFP(VDF:HFP 60/40 중량비) 및 라파마이신 기재 피복물로 피복된 스텐트에 대한 용출 방출 속도를 나타낸다. 곡선 4912는 490 μg 의 BMA 상부 피복물과 함께 PVDF/HFP(VDF:HFP 60/40 중량비) 및 라파마이신 기재 피복물로 피복된 스텐트에 대한 용출 방출 속도를 나타낸다.
- [0461] 도 49에 제시된 데이터는 다양한 피복 혼합물로부터 라파마이신의 용출 속도에 대한 이해를 제공한다.

PVDF/HFP 상부 피복물과 함께 PVDF/HFP 기재 피복물은 약제 용출에 대한 소수의 물리적 장벽 및, 기재 피복물과 상부 피복물이 화학적으로 동일하기 때문에 최소한의 화학적 장벽을 제공한다. EVA/BMA 기재 피복물 상의 BMA 상부 피복물은 EVA/BMA 약제 매트릭스와 BMA 상부 피복물 화학적 성질 간의 혼화성으로 인하여 물리적 장벽을 제공한다. BMA 상부 피복물은 기재 피복물 매트릭스(EVA/BMA)와 상부 피복물(BMA 단독) 화학적 성질 간의 차이로 인하여 용출에 대한 다소 보다 효과적인 장벽을 제공한다. 그러나, 라파마이신의 용출에 대한 가장 실질적인 장벽은 비혼화성 중합체의 화학적 성질로부터 기인하는 화학적 장벽으로 인하여 PVDF/HFP 기재 피복물 매트릭스 및 BMA 상부 피복물에 의해 관찰된다. 그러나, 심지어 화학적 장벽내에서도, 상부 피복물 두께 또는 밀도의 변화는 여전히 약제 용출에 대한 물리적 장벽의 부가 수준을 제공함으로써, 곡선 4908, 4910 및 4912에 제시된 바와 같이 약제학적 화합물의 방출을 조절하는 화학적 및 물리적 장벽을 모두 제공하는 피복물 시스템을 생성한다.

[0462] 본 발명에 따라 상부 피복물의 두께를 변화시키면서 비혼화성 중합체의 화학적 성질을 이용하는 생각은 원하는 효과를 성취하기 위한 화학적 비혼화성의 네가티브 측면으로서 통상 보여질 수 있는 잇점이 있다. 곡선 4912에 제시된 바와 같이, 3일째에 피크 용출 방출은 실질적으로 50% 미만인 반면에, PVDF/HFP 기재 피복물 및 PVDF/HFP 상부 피복물에 대한 3일째에 피크 용출 방출은 실질적으로 곡선 4902에 제시된 바와 같이 75% 보다 크다.

[0463] PVDF/HFP(VDF:HFP 60:40 중량비) 공중합체 및 BMA 중합체의 특정 예를 사용하여 본 명세서에 기술하였음에도 불구하고, 개념은 아크릴(폴리(알킬)아크릴레이트 및 폴리(알킬)메타크릴레이트) 그룹중 어느 한 중합체와 함께 플루오로 중합체 그룹중 어느 한 중합체로 적용된다.

[0464] 도 50을 참조해 보면, 도 49에 대해 상기 기술한 것과 동일한 플루오로 중합체/아크릴 피복물 제형에 대한 시험관내 약제 방출 곡선이 제시되어 있다. 시험관내 시험 방법에서, 스텐트는 24시간 동안 계면 활성제 매질의 연속상 유동에 노출시킨다. 매질의 노출은 스텐트로부터 약제, 제제 및/또는 화합물(이 경우에, 라파마이신)의 용출을 야기한다. 매질의 유동은 자외선/가시 분광 광도계를 통해 지시되며, 스텐트로부터 용출되는 라파마이신의 농도는 시간의 함수로서 측정된다. 계산은 동일한 랏으로부터의 스텐트 상의 약제 함량 검정으로부터 측정된 바와 같이, 전체 약제 함량에 비하여 방출된 라파마이신의 분획을 기준으로 한다.

[0465] 시험관내 시험으로부터의 결과는 생체내 시험으로부터의 결과와 유사하다. 필수적으로, 5002, 5004, 5006, 5008, 5010 및 5012의 검토는 다시 한 번, 라파마이신의 용출에 대한 가장 실질적인 장벽이 비혼화성 중합체의 화학적 성질로부터 기인하는 화학적 장벽 및 곡선 5012에 의해 제시된 바와 같이 보다 두꺼운 상부 피복물에 의해 제공되는 물리적 장벽으로 인하여, PVDF/HFP 기재 피복물 매트릭스 및 BMA 상부 피복물에 의해 관찰된다고 제시하고 있다.

[0466] PVDF/HFP(VDF:HFP 60:40 중량비) 기재 피복물 매트릭스 및 BMA 상부 피복물로 피복된 스텐트는 PVDF/HFP(VDF:HFP 60:40 중량비) 기재 피복물 매트릭스 및 PVDF/HFP(VDF:HFP 60:40 중량비) 상부 피복물로 피복된 스텐트보다 내구성이 있음을 주시하는 것이 또한 흥미롭다.

[0467] 치료학적 약제, 제제 및/또는 화합물을 용출시키는 피복된 이식 가능한 의료 장치의 디자인은 수많은 디자인 요소의 균형을 요한다. 예를 들면, 이식 가능한 의료 장치에 피복물의 부가는 장치 전달시 또한 영향을 줄 수 있는 장치의 프로우필을 변화시킨다. 보다 특히, 스텐트 상에 피복물의 부가는 스텐트의 직경을 증가시키고, 이는 결국 전달을 보다 어렵게 만들 수 있다. 따라서, 치료학적 약제, 제제 및/또는 화합물의 농도를 증가시키면서, 피복물의 두께를 최소화하는 것이 바람직할 수 있다. 치료학적 약제, 제제 및/또는 화합물의 농도를 증가시키면 주위 조직 또는 혈류로의 이의 용출 속도를 증가시킬 수 있다. 용출 속도를 증가시키면 또한 약제, 제제 및/또는 화합물을 조기에 고갈시킬 수 있다. 따라서, 본 발명은 이에 의해 용출 속도에 대한 조절을 유지하고 보다 하부 프로우필을 유지하면서, 약제, 제제 및/또는 화합물 농도는 증가시킬 수 있는 메커니즘을 제공한다. 필수적으로, 두 층 접근에서 상부 피복물에 의해 제공되는 화학적 및 물리적 장벽은 약제, 제제 및/또는 화합물의 농도를 증가시키고, 바람직하게는, 보다 하부 프로우필을 유지하면서, 바람직하게는, 용출 속도에 대한 보다 정밀한 조절을 유지하기 위한 방법을 제공한다.

[0468] 또한, 다층을 강조하는 것이 중요하며; 다중 중합체 접근은 단층 접근이 제공할 수 없는 내구성, 가요성 및 윤활성의 잇점을 제공한다.

[0469] 혈관 질환은 혈관을 함유하는 부위에 영향을 주는 질환을 포함한다. 예를 들면, 협착증은 대개 죽상동맥경화증/관상 심장 질환(CHD; coronary heart disease)에 기인하는 살아 있는 유기체(예: 사람)중 동맥 내강의 협착 또

는 수축이다. 재발협착증은 혈관성형술 및 스텐팅과 같은 경피 시술후 협착증의 재발이다. 재발협착증의 중요 메카니즘은 혈관 반동으로부터의 영향, 네가티브 혈관 재형성, 혈전 형성 및 신생혈관내막 증식증의 조합을 포함한다. 별론 혈관성형술 후의 재발협착증은 주로 혈관 재형성 및 신생혈관내막 증식증에 기인하며, 스텐팅 후에는 주로 신생혈관내막 증식증에 기인함을 알 수 있다.

[0470] 협착증 및 재발협착증에 대한 치료는 변한다. CHD에 의해 유발되는 협착증은 종종 삶의 질에 영향을 주며, 심장 발작, 급사 및 협착증에 기인하는 사지 또는 사지 기능 손실을 유도할 수 있다. 혈관의 재소통은 또한 협착증 및 재발협착증으로 고생하는 개개인을 치료하기 위하여 필요할 수 있다. 심장동맥 우회술은 심장을 혈관 재형성시키고, 정상적인 혈류를 회복하는데 사용될 수 있다. 다른 경우에, 별론 혈관성형술은 발병된 부위의 내강 크기를 증가시키는 역할을 할 수 있다. 전반적으로, 이들 치료법은 협착증과 관련된 문제점을 나타내지만, 이들은 또한 심장 증상의 재발 및 사망율을 야기할 수 있는 재발협착증의 문제점을 생성할 수 있다. 더욱이, 이들 치료법은 본래 치유력이 없으므로, 일반적으로 상당한 질병 진행이 일어날 때 까지는 이용되지 않는다.

[0471] 협착증의 한 형태는 죽상동맥경화증이다. 죽상동맥경화증은 중간 및 대 동맥에 영향을 주고, 동맥 내강을 침입하고, 가장 심한 형태로, 폐쇄를 야기하는 반점형 벽내 비후를 특징으로 한다. 죽상동맥경화증성 플라크는 세포내 및 세포외 지질, 평활근 세포 및 결합 조직 기질의 축적으로 이루어진다. 죽상동맥경화증의 가장 초기 병변은 동맥을 피복하는 섬유상 플라크로 방출되는 지방 선조이다. 죽상동맥경화증성 혈관은 수축기 팽창 및 비정상과 전파를 감소시킨다. 죽상동맥경화증의 치료는 대개 이의 합병증으로서, 예를 들면, 천식, 심부전, 신부전, 졸증 및 말초 동맥 폐쇄를 유도한다.

[0472] 보다 특히, 죽상동맥경화증은 동맥의 비후 및 경화이고, 일반적으로 지방 물질, 예를 들면, 콜레스테롤, 세포 파편, 염증 세포, 칼슘과 동맥의 내부 내층 또는 혈관 내막의 다른 물질의 점진적 축적에 의해 유발되리라 여겨진다. 이들 물질의 축적은 또한 발병된 동맥의 벽에서 세포를 자극하여 세포의 추가 침가를 야기하는 부가 물질을 생성할 수 있다.

[0473] 죽상동맥경화증은 유년기에 통상 시작되어 개개 연령에 따라 진행되는 느린 복잡성 질환 과정이다. 진행 속도는 혈액 콜레스테롤 수준, 당뇨병, 비만, 물리적 비활성, 높은 혈압 및 담배 사용을 포함한, 수많은 요인에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 축적은 플라크로서 통상 언급되며, 발병된 동맥을 통해 혈류가 상당히 감소되기에 충분히 크게 성장할 수 있다.

[0474] 필수적으로, 상기 제시된 다양한 물질의 침착 및 부가 세포 물질이나 이에 의해 유발된 성분들의 증식은 실질적으로 혈관 내막을 확장시키고, 결국 발병된 동맥의 내강 단면적을 감소시키며, 이는 또한 하나 이상의 기관으로의 산소 공급을 감소시킨다. 침착물 또는 플라크는 또한 파괴되어, 발병된 동맥의 혈류를 완전히 폐쇄시키거나, 몸의 다른 부분에서 떨어져 나와, 전색될 수 있는 혈전을 형성할 수 있다. 이들 사건중 하나가 일어나면, 개개인은 발병된 동맥이 심장을 관류하는 경우 심근경색으로 또는 발병된 동맥이 혈액을 뇌로 공급하는 경우에는 졸증으로 고생할 수 있다. 발병된 동맥이 혈액을 사지 또는 부속기로 공급하는 경우에, 괴저를 유발할 수 있다.

[0475] 통상의 지혜는 심근경색이 죽상동맥경화증에 의해 생성되는 심한 차단으로부터 기인함을 유지하고 있다. 동맥중 지질의 증가된 침착 및 계속되는 조직 반응은 발병된 동맥이나 동맥들의 협착을 유도하고, 결국 협심증 및 실제 관상동맥 폐색증, 급성 심장사 또는 혈전성 졸증을 유발할 수 있다. 그러나, 보다 최근의 연구는 알고 있는 죽상동맥경화증의 변화를 유도하고 있다. 연구가들은 오늘날 적어도 일부 관상동맥 질환이 염증성 과정이고, 이때 염증은 플라크 축적 또는 진행 및 파괴를 유발한다고 믿는다. 통상 취약한 플라크로서 언급되는 파괴되기 쉬운 이들 플라크는 발병된 동맥 또는 동맥들 자체에서 유동을 폐쇄하지 못하지만, 오히려 훨씬 농양처럼, 이들은 동맥 벽에 스며들어 이들이 감지되기 어려울 수 있다. 필수적으로, 이들 취약 플라크는 통상의 혈관 엑스선 촬영법 및/또는 형광 투시기에 의해 확인할 수 없고, 이들은 통상 허혈의 증상을 유발하지 않는다. 그러나, 취약 플라크의 존재를 확인하는 기술은 이어서 논의되는 바와 같이 개선되고 있다.

[0476] 다양한 이유로, 이들 소위 취약 플라크는 상당히 혈전 형성되는 노출된 조직 표면 및 생성된 색전증을 침식 또는 파괴하기 보다 쉽다. 따라서, 오늘날 급성 심근경색, 급성 심장사 및 혈전성 졸증의 대다수의 경우는 혈전증을 유도하는 취약 죽상동맥경화증성 플라크의 파괴로부터 기인됨이 수용되고 있다. 따라서, 이들 취약 플라크는 다른 플라크보다 생명에 위협적이고, 모든 심근경색의 60 내지 80% 만큼 많이 초래할 수 있다.

[0477] 보다 특히, 불안정하거나 취약한 플라크는 죽상동맥경화증성 혈관을 전개하는 염증성 혈관 병변이다. 취약 플라크는 활성 염증, 세포 과다형성 및 가변적인 정도의 내강 폐쇄를 특징으로 한다. 형태학적으로, 취약 플라크

는 지질 및 세포성 물질의 코어 위에 놓인 혈관의 내강과 접하는 섬유상 캡을 포함한다. 취약 플라크 병변은 통상 허혈 증상을 야기하는 만성적 안정한 플라크와는 대조적으로, 폐쇄적이지 않다. 이러한 이유로, 이들은 용이하게 감지되지 않는다.

[0478] 취약 플라크의 홀마크는 필수적으로 섬유상 캡의 벽을 소화함으로써 플라크 불안정성 및 실제로 플라크 파괴를 유도하는 단백질 가수분해 효소의 생성을 유발하는, 상당한 염증성 세포 침윤, 주로 T-림프구 및 대식세포에 의한 활성 염증이다. 플라크 파괴는 폐색성 혈전의 신속한 전개를 유도하는 유동 혈액으로 지질 코어중 상당히 혈전 형성되는 물질을 노출시킨다. 상기 언급한 바와 같이, 파괴된 취약 플라크는 급성 관상 및 뇌 중후군의 1차 원인이다. 이들은 불안정한 협심증, 심근경색, Q-파 및 비-Q-파 심근경색, 뇌졸중 및 일과성 뇌허혈증을 포함한다. 환언하면, 파괴된 취약 플라크는 심근 이환율 및 사망율의 상당한 %를 차지한다.

[0479] 취약 플라크를 감지하기 위한 통상 유용한 효과적인 기술의 결여로, 취약 플라크의 처리는 통상 단지 플라크가 파괴되어, 임상적 증상이 전개된 후에만 개시된다. 통상 조사하에 감지 기술은 미세 자기공명 영상, 염증 과정이 열을 생성하는 전제하에 동맥 벽의 온도를 측정하는 열 센서, 탄성 센서, 혈관내 초음파, 광학 결집 단층촬영, 콘트라스트 제제 및 근적외선과 적외선 광을 포함한다. 보다 양호한 진단법이 이들이 파괴되기 전에 취약 플라크 병변을 확인하기 위하여 전개될 때, 위험한 임상적 증상이 일어나기 전에 개별 병변을 치료할 수 있다. 그러나, 취약 플라크의 치료는 바람직하게는 하기에 기술되는 바와 같다.

[0480] 활성 취약 플라크, 염증 및 지질 축적과 대사작용에서 진행중인 두 개의 기본적인 생리학적 과정이 있다. 염증은 섬유상 캡의 염증 및 파괴되기 쉬운 캡의 생성을 포함하는 진행 과정이다. 지질 대사작용은 파괴되기 쉬운 유연 콜레스테롤릭 지질 물질을 포함하는 활성 지질 푸울 또는 코어의 형성이다. 염증 과정은 급성 단계이며, 지질 대사작용은 취약 플라크 질환의 만성 단계이다.

[0481] 혈관 효능을 유지하기 위하여 고안되고, 염증 및 지질 대사작용 과정을 모두 치료하기 위한 하나 이상의 치료학적 제제, 약제 및/또는 화합물을 포함하는 다중 라미네이트 피복물 구조를 포함하는 스텐트 또는 다른 골격 구조는 취약 플라크를 효과적으로 처리하는데 사용될 수 있다. 한 예시적 양태로, 두 층의 방출 프로우필을 갖는 피복물을 포함하는 스텐트는 취약 플라크의 급성 및 만성 단계를 모두 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 소염성 치료학적 제제(예: 코르티코스테로이드, 비스테로이드계 소염제, 아세틸살리실산, 아세트아미노펜 및 이부프로펜)는 취약 플라크 질환의 급성 단계를 나타내는 "속방출" 및 보다 짧은 전체 지속기간을 위한 피복 구조물로 혼입시킬 수 있고, 지질 저하 또는 지질 개질제는 취약 플라크 질환의 만성 단계를 나타내는 "서방출" 및 보다 긴 전체 지속기간을 위한 피복 구조물로 혼입시킬 수 있다. 스텐트/약제 구조물은 최적의 생리학적 효과를 위한 전달 프로우필을 제어, 조절 및/또는 최적화하기 위하여 다양한 비흡수성 또는 흡수성 중합체를 사용할 수 있다. 환언하면, 특정한 치료학적 약제 및/또는 화합물 전달 프로우필, 예를 들면, 섬유상 캡의 염증성 파괴를 나타내는 속방출 소염제, 제제 및/또는 화합물 및 취약 플라크 지질 푸울의 크기 및 조성에 영향을 주는 서방출 지질 저하 또는 지질 개질 약제, 제제 및/또는 화합물은 취약 플라크의 모든 측면을 치료하기 위하여 스텐트와 함께 사용할 수 있다.

[0482] 스텐트는 스테인레스 강 또는 다른 금속 합금으로부터 제조되는 벌룬 팽창성 스텐트 및/또는 니티놀 또는 다른 성형 메모리 금속 합금으로부터 제조되는 자체-팽창 스텐트를 포함한, 적절한 골격 구조물을 포함할 수 있다. 또한, 스텐트는 비금속 물질, 예를 들면, 생분해될 수 있는 세라믹 및/또는 중합체로부터 제조할 수 있다. 생분해 가능한 스텐트는 일시적인 골격으로서 사용되며, 실제로 수 일 또는 수 주 내지 수 개월 및 수 년의 범위인 기간 동안 용해된다. 스텐트는 전달 카테터 상에 설치하며, 재발협착증을 치료하는 경우에 상기 상세히 기술한 바와 같이 혈관의 내강을 통해 취약 플라크 병변 부위로 경피 전달한다. 스텐트는 상기 기술한 바와 같이, 혈관 효능을 유지하고, 또한 약화되거나 잠재적으로 약화되는 섬유상 캡에 구조 지지체를 제공하며, 이것이 파괴되는 것을 방지하도록 고안된다. 스텐트는 또한 병변에 의한 추가 잠식을 방지하기 위한 수단을 제공한다.

[0483] 최근의 연구는 상이한 성 호르몬이 혈관 기능에 대해 상이한 효과를 가질 수 있다는 점을 포함하지 못한다. 예를 들면, 심혈관계 질환중 성 차이가 여성에서는 에스트로겐의 보호 효과에 상당히 기인하며, 폐경기전 여성은 관상동맥 심장 질환의 발생률이 보다 낮다. 특히, 에스트로겐은 지질 프로우필에 대해 잘 알려진 유용한 효과를 갖는다. 보다 중요하게는, 에스트로겐은 혈관 반응성에 직접 영향을 줄 수 있으며, 이는 죽상동맥경화증의 중요 요소이다. 최근 피부학적 연구는 호르몬 대체 요법(HRT)이 폐경기후 여성의 관상동맥 질환의 위험을 감소시킬 수 있다고 제안하고 있다. 보다 특히, 많은 피부학적 연구는 에스트로겐 대체 요법(ERT)이 폐경기후 여성에서 심장 보호적일 수 있다고 제안한다. 이들 호르몬 요법의 유용한 효과를 또한 남성에게 적용시킬 수 있다.

불행하게도, 에스트로겐의 전신 사용은 여성의 경우 자궁 및 유방에 대한 에스트로겐의 가능한 과다형성 효과 및 남성의 경우에는 여성화 효과로 인하여 한계를 갖는다.

[0484] 이들 유용한 효과에 대한 메카니즘은 아마도 다원적이다. 에스트로겐은 죽종 형성 지질 프로우필을 유용하게 변화시키는 것으로 공지되어 있으며, 또한 혈관벽에 대해 직접 작용할 수 있다. 에스트로겐은 응고 및 피브린 용해 요인, 항산화제의 국소 생성 및 다른 혈관활성 분자(예: 산화질소 및 프로스타글란딘)의 생성을 포함한, 신속 및 장기간 효과를 모두 가질 수 있으며, 이들은 모두 혈관계 질환의 발병에 영향을 주는 것으로 공지되어 있다.

[0485] 실험 작업은 에스트로겐이 또한 남성 및 여성 모두에서 내피 및 평활근에 대해 직접 또는 에스트로겐 수용체를 통해 작용할 수 있다고 제안하고 있다. 이는 죽상경화성 과정의 많은 단계에 대해 억제 효과를 갖는 것으로 나타났다. 중재 심장학에 있어서, 에스트로겐은 혈관벽에 대한 벌룬 손상에 대한 반응을 억제하는 것으로 나타났다. 에스트로겐은 생체내 및 시험관내에서 내피 세포 성장을 회복하고 가속화할 수 있다. 내피 세포 완전성의 조기 회복은 산화질소의 이용 가능성을 증가시켜 손상에 대한 반응의 감쇠에 기여할 수 있다. 이는 결국 평활근 세포의 증식을 직접 억제할 수 있다. 실험적 연구에서, 에스트로겐은 벌룬 손상에 대한 반응으로 평활근 세포의 증식 및 이동을 억제하는 것으로 나타났다. 에스트로겐은 또한 우발적인 섬유아세포 이동을 억제하는 것으로 입증되었고, 이는 결국 네거티브 재형성에 대한 효과를 가질 수 있다.

[0486] 따라서, 본 명세서에 기술된 약제 이외에, 에스트로겐, 라파마이신 및/또는 이들의 혼합물의 국소 또는 국부 투여가 취약 플라크 병변의 치료 또는 안정화에 사용될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 에스트로겐은 17 베타-에스트라디올(화학식 $C_{18}H_{24}O_2$ 의 1,3,5(10)-에스트라디엔-3,17 베타-디올로서 화학적으로 기술됨), 에스트로겐 활성을 갖는 17 베타-에스트라디올의 합성 또는 천연 동족체나 유도체, 또는 17 베타-에스트라디올의 생물학적 활성 대사물질(예: 2-메톡시 에스트라디올)을 포함한다. 17 베타-에스트라디올은 몸 자체에서 생성되는 천연 에스트로겐이다. 따라서, 17 베타-에스트라디올을 국소, 국부 또는 전신으로 투여하는 경우에 생체 적합성의 문제는 없을 것이다.

[0487] 17 베타-에스트라디올은 일반적으로 가장 효능있는 여성 호르몬으로서 간주된다. 일반적으로 폐경기전 여성은 다른 개체보다 관상동맥 심장 질환의 발생률이 더 낮으며, 이들 여성은 더 높은 수준의 17 베타-에스트라디올을 생성한다고 공지되어 있다. 17 베타-에스트라디올은 수많은 세포 메카니즘을 통해 매개되는 심장보호 효과를 제공하는 천연 심장보호제로서 언급되어 왔다. 17 베타-에스트라디올은 평활근 세포 증식 및 이동을 억제하고, 재-내피세포 증식을 촉진하며, 혈관 손상에 이어지는 정상적인 내피 기능을 회복할 수 있다고 확인되어 왔다. 또한, 17 베타-에스트라디올은 다형성 특성, 즉 다양한 독특한 형태로 발생하는 능력, 항-죽종형성 특성, 소염 특성 및 항산화제 특성을 갖는 것으로 공지되고 있다.

[0488] 따라서, 17 베타-에스트라디올은 취약 플라크를 치료하기 위하여 라파마이신과 혼합될 수 있다. 취약 플라크의 치료는 평활근 증식, 염증 및 죽상동맥경화를 감소시키기 위한 상이한 메카니즘을 통해 상승적으로 작용하는 두 치료학적 제제의 혼합 효과를 통해 성취할 수 있다.

[0489] 스텐트와 함께 사용되는 하나 이상의 치료학적 약제, 제제 및/또는 화합물은 바람직하게는 통상 스텐팅시 직면하고, 상기 상세히 기술한 바와 같이 재발협착증 및 장치 실패를 유도할 수 있는 신생혈관내막 증식증을 방지한다. 또한, 동일하거나 부가의 치료학적 약제, 제제 및/또는 화합물은 바람직하게는 국소 염증을 감소시키고, 섬유상 캡의 추가 침식을 방지함으로써 병변을 안정화하거나 표면 안정화시킨다. 하나 이상의 치료학적 약제, 제제 및/또는 화합물은 스텐트 지주에 적용시키거나 스텐트 자체를 형성하는 물질로 함몰시킨 중합체 매트릭스 피복물로 전달될 수 있고, 소정의 시간 동안, 바람직하게는 상기에서 간단히 기술한 바와 같이 이중 프로우필 방출 속도를 사용하여 혈관벽으로 방출시킨다.

[0490] 재발협착증에 이어지는 혈관 손상의 치료 및 취약 플라크의 치료시 모두, 본 명세서에 기술된 바와 같은 다양한 약제, 제제 및/또는 화합물의 국소 전달 이외에, 다양한 약제, 제제 및/또는 화합물의 국부 전달을 위해 제공하는 것이 유용할 수 있다. 국부 전달되는 약제, 제제 및/또는 화합물은 국소 전달되는 것과 동일하거나, 이들은 상이할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, 국부 전달은 스텐트 및 다른 이식 가능한 의료 장치를 포함한, 본 명세서에 기술된 바와 같은 국소 전달 장치에 의해 커버되는 부위보다 더 큰 부위로의 전달을 의미한다. 예를 들면, 주입 카테터는 하나 이상의 약제, 제제 및/또는 화합물을 소정의 치료학적 용량 또는 용량 범위로 질병 부위에 근접한 수많은 부위, 예를 들면, 협착 또는 취약 플라크 병변으로 투여하기 위하여 사용될 수 있다. 필수적으로, 약제 또는 약제들은 병변에 근접하게, 병변에서 멀리, 병변에 직접 또는 이들의 조합으로 투여될 수 있다. 약제 또는 약제들은 우발적 주입을 포함한, 수많은 방법에 의해 투여할 수 있다. 용량 및

주입 부위의 수는 약제, 제제 및/또는 화합물의 형태, 약제, 제제 및/또는 화합물의 확산 특성 및 치료할 신체 부위를 포함한, 수많은 요인에 따라 좌우된다. 실제로, 약제, 제제 및/또는 화합물은 병변을 둘러싼 우발적 조직 뿐만 아니라, 병변에 근접하고/하거나 먼 우발적 조직으로 주입된 다음, 주입 부위로부터 멀리 축으로 및 세로방향으로 분배시킨다.

[0491] 본 명세서에 제시된 바와 같이, 약제 피복 스텐트는 재발협착증 및 취약 플라크의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 스텐트는 본 명세서에 기술된 바와 같이 수많은 약제 또는 약제의 혼합물로 피복시킬 수 있다. 예를 들면, 단독 또는 혼합물인 라파마이신은 스텐트 또는 다른 이식 가능한 의료 장치로부터 국소 전달될 수 있다. 이러한 예시적 양태에서, 동일하거나 상이한 약제는 또한 카테터-기본 장치를 통해 국부 전달될 수 있다. 필수적으로, 카테터-기본 장치는 국소 전달 장치와 결합된 부가량의 약제 또는 약제들이나, 완전히 상이한 약제를 전달하기 위하여 사용될 수 있다. 약제의 국부 전달은 보다 고용량 및 보다 넓은 도포 범위를 포함한, 수많은 이유로 유용할 수 있다. 또한, 특정 약제는 중합체성 피복물에 용해시키거나 현탁시키기 보다는 오히려 주사 가능한 형태로 보다 효능이 있을 수 있다. 또한, 약제 요법은 개개 환자에게 허용될 수 있다.

[0492] 라파마이신 이외에, 취약 플라크의 치료를 위해 국부 전달될 수 있는 다른 약제는 비스테로이드계 소염제(예: 아스피린 및 셀레코시브), 스테로이드계 제제(예: 에스트로겐), 대사성 제제(예: 트로글리타존) 및 항응고제(예: 에녹사파린, 프로부콜, 히루딘 및 아포-A1_{MILANO})를 포함한다. 따라서, 이들 약제는 단독으로 또는 라파마이신과 혼합되어 사용될 수 있다.

[0493] 수많은 카테터-기본 장치는 국부 약제 전달을 위해 사용될 수 있다. 한 예시적 양태로, 약제 전달 장치는 시술 방법을 위한 미세 제조된 수술 장치 또는 미세바늘을 포함한다. 장치는 EndoBionics MicroSyringeTM 주입 카테터(제조원: EndoBionics, Inc., San Leandro California)이며, 일반적으로 하기 제시된 바와 같이 특성화될 수 있다.

[0494] 미세바늘은 가능한 한 환자에게서 훨씬 많은 외상을 제거하기 위하여 실질적으로 혈관(동맥 또는 정맥) 벽에 정상적으로 삽입한다. 미세바늘이 주입 부위에 위치할 때 까지, 동맥 또는 정맥 벽에 대해 이의 끝으로 스치지 않게 길을 따라 배치한다. 특히, 미세바늘은 카테터에 결합된 작동기 또는 판의 벽에 쌓이도록 유지하여, 시술 도중 환자나 치유 도중 의사에게 해가 가지 않도록 한다. 주입 부위에 이르면, 혈관을 따라 작동기의 움직임을 멈추고, 작동기는 미세바늘이, 예를 들면, 카테터가 삽입되는 혈관의 중심축에 대해 외부방향으로, 실질적으로 수직으로 찌르도록 조절한다.

[0495] 도 72a 내지 73b에 제시된 바와 같이, 미세 제조된 수술 장치(7210)는 작동기 몸체(7212a) 및 중심 세로방향 축(7212b)을 갖는 작동기(7212)를 포함한다. 작동기 몸체는 실질적으로 이의 길이를 따라 연장되는 개구 또는 슬릿(7212d)을 갖는 C-형 외관을 다소 형성한다. 미세바늘(7214)은 작동기가 도 72b에 제시된 바와 같이, 이의 비작동 조건(감은 상태)하에 있는 경우에, 하기에서 보다 상세히 논의되는 바와 같이, 작동기 몸체내에 위치한다. 미세바늘은 작동기가 도 73b에 제시된 바와 같이, 이의 작동 조건하(감기지 않은 상태)의 상태로 작동하는 경우에 작동기 몸체 밖으로 이동한다.

[0496] 작동기는 치료학적 카테터(7220)의 유도 말단부(7216) 및 끝 말단부(7218)에 의해 각각 이의 근위 말단(7212e) 및 원위 말단(7212f)에서 캡핑될 수 있다. 카테터 끝 말단부는 방사선 비투과 피복물 또는 마커를 사용하여 작동기를 혈관의 내부에 위치시키는 수단으로서 작용한다. 카테터 끝은 또한 작동기의 원위 말단(7212f)에 밀봉부를 형성한다. 카테터의 유도 말단부는 작동기의 근위 말단(7212e)에서 필요한 상호결합(유체적, 기계적, 전기적 또는 광학적)을 제공한다.

[0497] 보정 링(7222a) 및 (7222b)는 작동기의 원위 및 근위 말단에 각각 배치한다. 카테터 끝은 보정 링(7222a)에 결합시키면서, 카테터 유도부는 보정 링(7222b)에 결합시킨다. 보정 링은 10 내지 100 μ 의 얇고 실질적으로 강성인 물질(예: 파릴렌(형태 C, D 또는 N)) 또는 금속(예: 알루미늄, 스테인레스 강, 금, 티탄 또는 텅스텐)으로 부터 제조된다. 보정 링은 작동기의 각 말단에 강성의 실질적으로 C-형태인 구조를 형성한다. 카테터는, 예를 들면, 맞대기 용접, 초음파 용접, 통합 중합체 캡셀화 또는 접착제(예: 에폭시)에 의해 보정 링에 결합시킬 수 있다.

[0498] 작동기 몸체는 보정 링(7222a)와 (7222b) 사이에 위치하는 중심 팽창 가능한 영역(7224)을 추가로 포함한다. 팽창 가능 영역(7224)은 활성화 유체가 그 부위로 공급되는 경우에 신속한 팽창을 위한 내부 개구 부위(7226)를 포함한다. 중심 영역(7224)은 얇고, 반강성 또는 강성의 팽창 가능한 물질, 예를 들면, 중합체, 그 예로 파릴렌(형태 C, D 또는 N), 실리콘, 폴리우레탄 또는 폴리이미드로 제조된다. 중심 영역(7224)은 작동시 다소 별론

-장치처럼 팽창될 수 있다.

- [0499] 중심 영역은 활성화 유체를 개구 부위(7226)로 적용시 약 100기압 이하의 압력을 견딜 수 있다. 중심 영역이 제조되는 물질은 강성 또는 반강성으로, 이때 중심 영역은 활성화 유체가 개구 부위(7226)로부터 제거되는 경우에 이의 본래 형태 및 배위(비작동 상태)로 실질적으로 환원된다. 따라서, 이러한 의미에서, 중심 영역은 고유하게 안정한 구조가 없는 벌분과 훨씬 더 같지 않다.
- [0500] 작동기의 개구 부위(7226)는 카테터의 유도 말단부로부터 작동기의 근위 말단부로 연장되는 전달 통로, 관 또는 유체 경로(7228)에 연결된다. 활성화 유체는 전달관을 통해 개구 부위에 공급된다. 전달관은 테플론 또는 다른 불활성 플라스틱으로 제조될 수 있다. 활성화 유체는 염수 용액 또는 방사선-비투과 염료일 수 있다.
- [0501] 미세바늘(7214)은 중심 영역(7224)의 중간에 대략 위치할 수 있다. 그러나, 하기에 논의되는 바와 같이, 이는 특히 다중 미세바늘이 사용되는 경우에 필요치 않다. 미세바늘은 중심 영역의 외부 표면(7224a)에 부착된다. 미세바늘은 접착제(예: 시아노아크릴레이트)에 의해 표면(7224a)에 부착된다. 또한, 미세바늘은 금속성 또는 중합체 메시-형 구조물(7230)에 의해 표면(7224a)에 결합될 수 있으며, 이는 접착제에 의해 자체가 표면(7224a)에 부착된다. 메시-형 구조물은, 예를 들면, 강철 또는 나일론으로부터 제조될 수 있다.
- [0502] 미세바늘은 뾰족한 끝(7214a) 및 축(7214b)을 포함한다. 미세바늘 끝은 삽입 엣지 또는 지점을 제공할 수 있다. 축(7214b)은 중공화시킬 수 있고, 끝은 배출구(7214c)를 가짐으로써, 체제 또는 약제를 환자에게 주입할 수 있도록 할 수 있다. 그러나, 미세바늘은 다른 작업을 수행하기 위하여 신경 프로브처럼 배열할 수 있지만, 중공화시킬 필요는 없다. 제시된 바와 같이, 미세바늘은 표면(7224a)에 대해 대략 수직으로 연장된다. 따라서, 기술한 바와 같이, 미세바늘은 삽입되는 혈관 또는 동맥의 축에 대해 실질적으로 수직으로 이동시켜 혈관 벽의 직접적인 천자 또는 파괴를 허용한다.
- [0503] 미세바늘은 카테터 유도 말단부에서 적절한 유체 상호작용으로 유체 전달되도록 미세바늘이 위치한 체제 또는 약제 공급 통로, 관 또는 유체 경로(7214d)를 추가로 포함한다. 이러한 공급관은 축(7214b)과 통합적으로 형성되거나, 예를 들면, 접착제(예: 에폭시)에 의해 이후에 축에 결합되는 별도의 피스로서 형성될 수 있다.
- [0504] 바늘(7214)은 30-게이지 또는 그보다 작은, 강철 바늘일 수 있다. 또한, 미세바늘은 중합체, 다른 금속, 금속 합금 또는 반도체 물질로부터 미세하게 제조될 수 있다. 바늘은, 예를 들면, 파릴렌, 실리콘 또는 유리로부터 제조될 수 있다.
- [0505] 카테터(7220)는 사용시 동맥 또는 정맥을 통해 삽입되어, 도 74에 제시된 바와 같이, 특정한 표적 영역(7234)에 도달될 때 까지 환자의 혈관구조, 예를 들면, 정맥(7232) 내에서 이동한다. 카테터-기본 시술 방법에서 잘 알려진 바와 같이, 카테터(7220)는 이미 환자에 삽입된 유도선(7236)에 따를 수 있다. 임의로, 카테터(7220)는 또한 유도선을 포함하는 이미 삽입된 유도 카테터(제시되지 않음)의 경로를 따를 수 있다. 각 경우에, 작동기는 중공 상태이고, 저 프로우필을 가지며, 유도선에 대해 고정된다.
- [0506] 카테터(7220)의 조작 도중, 잘 알려진 투시 검사 또는 자기공명 영상(MRI)법은 카테터를 영상화하고, 표적 영역에서 작동기(7212) 및 미세바늘(7214)의 배치를 돕기위해 사용될 수 있다. 카테터가 환자의 몸 안에서 유도되는 경우에, 미세바늘은 감기지 않은 채로 유지되거나, 작동기 몸체 내에 유지되어, 혈관 벽에 외상이 유발되지 않도록 한다.
- [0507] 표적 영역(7234)에 배치 후에, 카테터의 이동을 종결하고, 활성화 유체를 작동기의 개구 부위(7226)로 공급하여, 팽창 가능한 영역(7224)이 신속히 풀리고, 미세바늘(7214)이 작동기 몸체(7212a)의 세로방향 중심 축(7212b)에 대해 실질적으로 수직 방향으로 이동하여 혈관 벽(7232a)을 천자하도록 한다. 미세바늘이 이의 감긴 상태에서 이의 풀린 상태로 움직이는데 단지 대략 100 ms 내지 2초가 소요될 수 있다.
- [0508] 보정 링(7222a) 및 (7222b)에서 작동기의 말단은 카테터(7220)에 단단히 고정되도록 유지한다. 따라서, 이들은 작동 도중 변형되지 않는다. 작동기가 감긴 구조로 개시하므로, 이의 소위 충만한 형태는 불안정한 버클링 형태로서 존재한다. 이러한 불안정성은 작동시, 작동기 몸체의 중심 축에 대해 대략 수직으로 미세바늘의 대규모의 운동을 일으켜서, 큰 운동량의 전달없이 혈관 벽에 신속한 천자를 유발한다. 그 결과, 미세 규모의 개구가 주위 조직에 매우 최소한의 손상을 주면서 생성된다. 또한, 운동량 전달이 비교적 적으므로, 단지 무시할 만한 편재력이 작동 및 천자 도중 카테터 및 작동기를 제자리에 유지하는데 필요하다.
- [0509] 미세바늘은 실제로, 혈관 조직 뿐만 아니라, 혈관 주위 조직(7232b)에 도입될 수 있도록 하는 힘으로 너무나 신속히 이동한다. 또한, 작동기가 작동 전에 "파크트(parked)"되거나 멈추게 됨으로, 혈관 벽의 침투시 보다 정

밀한 배치 및 조절이 얻어진다.

- [0510] 미세바늘의 작동 및 미세바늘을 통한 표적 영역으로의 약제의 전달 후에, 활성화 유체는 작동기의 개구 부위(7226)로부터 고갈되어, 팽창 가능한 영역(7224)에서 이의 본래 감긴 상태로 환원된다. 이는 또한 미세바늘이 혈관 벽으로부터 회수되도록 유발한다. 회수되는 미세바늘은 작동기에 의해 다시 한 번 썩어진다.
- [0511] 상기 제시된 바와 같이, 미세바늘 또는 다른 카테터-기본 전달 시스템은 라파마이신을 포함한, 하나 이상의 약제, 제제 및/또는 화합물을 죽상동맥경화증 플라크의 부위로 전달하기 위하여 사용될 수 있다. 이러한 형태의 국부 전달은 단독으로 또는 동일하거나 상이한 약제가 이에 부착된 이식 가능한 의료 장치와 함께 사용될 수 있다. 하나 이상의 약제, 제제 및/또는 화합물은 바람직하게는 병변에 근접한 우발적 공간으로 전달된다.
- [0512] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 이식 가능한 의료 장치가 아닌, 또는 이로부터의 전달 이외에 다른 수단을 통해 특정한 약제, 제제 및/또는 화합물의 국소 또는 국부 전달시 수많은 잇점이 있다. 그러나, 약제, 제제 및/또는 화합물의 효능은 어느 정도 이의 제형에 따라 좌우된다.
- [0513] 통상, 실질적인 양의 계면 활성제 및 조용매 등에 의지하지 않고, 수불용성 및 친지성(지질에 대한 친화성을 갖고/갖거나, 이와 혼합되려함) 약제(예: 라파마이신)의 용액 투여 형태를 생성하기 매우 어렵다. 종종, 이들 부형제(비히클로서 작용하는 불활성 물질)(예: Tween 20 및 80, 크레모포어 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG))는 주위 조직에 대해 다양한 정도의 독성을 갖는다. 따라서, 유기 조용매[예: 디메틸 설펍사이드(DMSO), N-메틸피롤리돈(NMP) 및 에탄올]의 사용은 용매의 독성을 감소시키기 위하여 최소한으로 필요하다. 필수적으로, 수불용성 약제의 액체 제형에 대한 키이는 부형제와 조용매의 양호한 혼합물, 및 약제 용해도 및 필요한 안정성 한계의 개선에 균형을 이루기 위한 최종 투여 형태에서 부가제의 최적의 범위를 발견하는 것이다.
- [0514] 최근 약제 용출 스텐트(예: Cypher^R 및 Taxus^R 약제 용출 스텐트)의 임상적 시도로부터의 두드러진 결과가 제시하는 바와 같이, 스텐트 피복물로부터 방출되는 효능있는 소염제 및 항종양 제제의 연장된 국부 고농도 및 조직 보유력은 실질적으로 혈관성형술에 따르는 신생혈관내막 성장을 제거한다. Cypher^R 스텐트로부터 방출되는 라파마이신은 피복되지 않은 금속 스텐트에 비하여, 스텐트 이식 후에 재발협착증에 대한 우수한 효능을 일관되게 제시하고 있다. 그러나, 이미 이식된 스텐트의 분기 접합, 소동맥 및 재발협착증을 포함한, 국소 전달 또는 국부 전달을 위한 비-스텐트 접근이 유용할 수 있는 임상적 상황이 존재한다. 따라서, 단지 국소 또는 국부적으로 침착시킬 필요가 있는 효능있는 치료 제제에 대한 필요성이 존재할 수 있고, 약제는 이의 양호한 친지 특성 및 오랜 조직 보유 특성을 통해 주로 이의 약물학적 기능을 나타낸다.
- [0515] 효능있는 치료제(예: 라파마이신)의 국소 또는 국부 전달 용액은 전신 전달 제제 또는 이식 가능한 의료 장치를 통해 전달되는 제제에 대해 수많은 잇점을 제공한다. 예를 들면, 비교적 높은 조직 농도는 동맥 벽에 약물학적 제제의 직접적 침착에 의해 성취할 수 있다. 침착 위치에 따라, 상이한 약제 농도 프로파일은 약제 용출 스텐트의 것을 통해서 보다 성취될 수 있다. 또한, 국소 또는 국부 전달 용액에 의해, 영구적으로 이식되는 장치(예: 스텐트)에 대한 필요성이 없어짐으로써, 이와 관련된 잠재적인 부작용(예: 염증 반응 및 장기간의 조직 손상)이 없어진다. 그러나, 국소 또는 국부 전달 용액이 약제 용출 스텐트 또는 다른 피복된 이식 가능한 의료 장치와 함께 사용될 수 있음을 주지하는 것이 중요하다. 용액 또는 액체 제형의 다른 잇점은 액체 제형중 부형제의 조절이 약제 분포 및 보유력 프로파일을 용이하게 변화시킨다는 사실에 있다. 또한, 액체 제형은 투여 형태의 저장 및 보장 기간을 개선시키기 위하여 미리 충전된 다중-챔버 주입 장치를 통해 주입 직전에 혼합할 수 있다.
- [0516] 본 발명의 예시적 양태에 따라, 일련의 액체 제형은 삼출성 벌룬 및 카테터 주입 니들을 통한 수불용성 화합물, 예를 들면, CCI-779, ABT-578 및 에버롤리무스를 포함한, 시롤리무스 및 이의 동족체의 국소 또는 국부 전달을 위해 개발되었다. 시롤리무스 및 이의 동족체는 라파마이신이며, 본 명세서에 사용된 바와 같은 라파마이신은 라파마이신 및, FKBP12에 결합되고, 라파마이신과 동일한 약물학적 특성을 갖는 모든 동족체, 유도체 및 동종물을 포함한다. 이들 액체 제형은 약물학적으로 활성이지만, 수불용성인 화합물의 겔보기 용해도를 물중 화합물의 용해도 범위에 비하여, 2 내지 4 등급만큼 증가시킨다. 이들 액체 제형은 화합물의 용해도를 증진시키기 위하여 매우 소량의 유기 용매[예: 에탄올(통상 2% 미만)] 및 보다 다량의 안전한 양쪽성(비극성의 수불용성 수화쇄에 결합된 극성의 수용성 그룹을 갖는 분자의 또는 이에 관련된) 부형제[예: 폴리에틸렌 글리콜(PEG 200, PEG 400) 및 비타민 E TPGS]의 사용에 좌우된다. 상당히 수불용성인 화합물의 이들 액체 제형은 안정하고, 실온에서 용이하게 유동할 수 있다. 특정 부형제(예: 비타민 E TPGS 및 BHT)는 이들의 항산화 특성을 통해 시롤리무스 화합물의 저장 안정성을 증진시키기 위하여 사용될 수 있다.

[0517] 하기 제시되는 표 8은 본 발명의 예시적 양태에 따르는 4개의 상이한 액체 제형을 위한 부형제, 조용매 및 약제의 농도를 요약하였다. 각 성분의 농도는 액체 크로마토그래피로 측정하고, 용적 중량으로 나타낸다. 표 8로부터 알 수 있는 바와 같이, 4mg/mL 농도의 시롤리무스는 2%의 에탄올 농도, 25%의 물 농도 및 75%의 PEG 200 농도에 의해 성취된다. 에탄올 농도는 바람직하게는 에탄올이 제형중 활성 성분이 되는 것을 피하기 위하여 2% 또는 그 이하이다.

[0518] [표 8]

	제형 B1	제형 A1
시롤리무스 농도 (mg/mL)	1.79	1.0
EtOH 농도 (%)	3.83	2
H ₂ O 농도 (%)	7.7	25
PEG 200 농도 (%)	88.5	73

	제형 B1	제형 A1
시롤리무스 농도 (mg/mL)	2.0	4
EtOH 농도 (%)	2.0	2.0
H ₂ O 농도 (%)	25	25
PEG 200 농도 (%)	75	75

[0519]

[0520] 상기 제시된 바와 같이, 4mg/mL의 시롤리무스를 포함하는 액체 제형은 부형제로서 PEG 200 및 조용매로서 에탄올과 물을 사용하여 성취할 수 있다. 이러한 시롤리무스 농도는 물중 시롤리무스의 용해도보다 약 400 내지 약 1000배 더 높다. 효과적인 조용매, PEG 200의 포함은 고농도의 시롤리무스가 물로 5 내지 10배 희석될 때 까지 용액으로부터 침전을 개시하지 않음을 보장한다. 고농도의 시롤리무스는 부위로 전달 후에 시롤리무스의 효과적이고 높은 국소 농도를 유지하는데 필요하다. 액체 제형은 실온에서 유동성이고, 수많은 전달 장치와 혼화성이다. 특히, 이들 제형은 각각 돼지 연구에서 이후에 보다 상세히 기술되는 바와 같은 상표명 CRESCENDO™ (제조원: Cordis Corporation, Miami, Florida)로 표시되는 주입 카테터 및 상기 상세히 기술된 바와 같은 EndoBionics Micro Syringe™ 주입 카테터(제조원: EndoBionics, Inc., San Leandro, California)를 통해 성공적으로 주입시킨다.

[0521] 다른 예시적 양태에 있어서, 시롤리무스의 액체 제형은 조용매로서 물 및 에탄올과, 부형제로서 비타민 E TPGS를 포함한다. 액체 제형은 하기의 공정을 사용하여 생성한다. 시롤리무스 200mg 및 에탄올 2g을 미리 계량한 20mL 신틸레이션 바이알에 가한다. 바이알은 소용돌이시키고, 시롤리무스가 완전히 용해될 때 까지 음파 파쇄시킨다. 그 다음에, 비타민 E TPGS 대략 600mg을 에탄올 및 시롤리무스의 용액에 가한다. 맑은 황색 용액이 수득될 때 까지 바이알을 다시 소용돌이시킨다. 이어서, 질소 가스는 바이알중 에탄올의 양을 대략 229mg까지 감소시키는데 사용한다. 별도의 바이알에, 비타민 E TPGS 300mg을 소용돌이시키면서, 정제수 11mL에 용해시킨다. 그 다음에, 비타민 E TPGS 및 물 용액을 시롤리무스, 비타민 E TPGS 및 에탄올을 함유하는 제1 바이알로 가한다. 이어서, 제1 바이알을 3분 동안 강력히 계속해서 소용돌이시킨다. 생성된 시롤리무스 용액은 상부에 포움에 의해 맑아진다. 포움은 서서히 실온에서 방치 후에 사라진다. 시롤리무스의 HPLC 검정은 최종 용액중 시롤리무스 농도가 15mg/mL임을 나타낸다. 최종 용액은 에탄올 농도가 2% 미만이고, 이는 상기 언급한 바와 같이 에탄올을 비활성 성분으로서 유지하기 위하여 중요하다. 따라서, PEG 보다는 부형제로서 비타민 E TPGS를 사용하면 최종 제형중 시롤리무스의 농도가 보다 더 커진다.

[0522] 표 9는 하기 제시된 바와 같이, 에탄올, 비타민 E TPGS 및 물을 상이한 비로 사용하는 시롤리무스의 수성 제형에 대한 조성 및 육안 관찰을 요약하였다. 표 9에 포함된 데이터로 나타낸 용액은 필수적으로 상기 기술한 것과 동일한 방법을 사용하되, 단 시롤리무스 및 비타민 E TPGS간의 비가 변화되어 생성된다.

[0523] [표 9]

그룹 #	시롤리무스 (mg)	비타민 E TPGS(mg)	에탄올 (mg)	비타민 E TPGS를 함유하는 물 13.3mL (mg)	최종 용액에 대한 관찰
1	202.7	642	230	320	투명
2	205.2	631	260	330	투명
3	201.1	618	260	600	투명
4	204.1	625	260	590	투명
5	203.3	618	250	1400	탁함 내지 투명, 점성
6	204.5	630	250	1420	투명, 점성

[0524]

- [0525] 5번을 제외한 상기 모든 제제는 실온 및 냉동 상태하에 모두 안정한 용액으로서 잔류한다. 표 9의 결과는 비타민 E TPGS가 수용액중 시롤리무스의 용해도를 증가시키기 위하여 광범위한 농도에 대해 사용될 수 있음을 제시한다.
- [0526] 다른 예시적 양태로, CCI-779, 시롤리무스 동족체의 액체 제형은 에탄올, 비타민 E TPGS 및 물을 사용하여 제조한다. 액체 제형은 상기 기술한 것과 유사한 조건하에 제조한다. 에탄올중 이의 보다 양호한 용해도로 인하여, 단지 에탄올 0.8g 만이 시롤리무스 2g과 상반되게 CCI-779 200mg을 용해시키는데 사용된다. 에탄올의 양을 대략 230mg으로 감소시킨 후에, 비타민 E TPGS 300mg을 함유하는 정제수 11ml를 에탄올 및 CCI-779의 바이알로 가한다. 합한 용액은 3분 동안 소용돌이시키고, 맑은 용액을 수득한다. CCI-779의 HPLC 검정은 최종 용액중 CCI-779의 농도가 15mg/ml임을 나타낸다. 최종 용액중 에탄올 농도는 2% 미만이다. 따라서, 결과는 시롤리무스에 대해 성취된 것과 실질적으로 동일하다.
- [0527] 상기 언급한 바와 같이, 수많은 카테터-기본 전달 시스템은 상기 기술한 액체 제형을 전달하기 위하여 사용될 수 있다. 이러한 한 카테터-기본 시스템은 CRESCENDO™ 주입 카테터이다. CRESCENDO™ 주입 카테터는 관상동맥 혈관구조에 선택적으로 해파린 첨가 염수 및 혈전 용해 제제와 같은 용액의 전달을 위해 제시되었다. 주입 카테터는 또한 본 명세서에 기술된 시롤리무스의 액체 용액을 포함한, 액체 제형의 전달을 위해 사용될 수 있다. 주입 영역은 카테터 원위 끝에 다중 구멍을 갖는 두 개의 팽창 벌룬으로 구성된 영역을 포함한다. 주입 영역은 카테터를 통해 연장되고, 근위 허브의 루어 포트에서 종결되는 내강과 연속적이다. 용액의 주입은 주입구를 통해 수동 주입으로 성취한다. 카테터는 또한 형광 투시기 아래에 이의 상대적 위치를 표시하기 위하여 주입 영역의 중심에 위치하는 유도선 내강 및 방사선 비투과 마커 밴드를 포함한다.
- [0528] 또 다른 대안의 예시적 양태로, 프로부콜은 재발협착증, 취약 플라크, 복부 대동맥 동맥류 및 졸증을 치료하기 위하여 단독으로 또는 다른 약제(예: 라파마이신)와 함께 사용할 수 있다. 라파마이신, 이의 동족체, 유도체 및 집합체는 혈관성형술에 이어지는 재발협착증을 치료하기에 상당히 효과적인 것으로 제시되었다. 라파마이신은 또한 다른 혈관 질환 과정(예: 취약 플라크 및 동맥류)에 대해 효능있는 작용을 가질 수 있다. 라파마이신은 라파마이신의 포유동물 표적의 억제를 통해 세포 주기의 G1 단계에서 세포를 저지함으로써 림프구 및 평활근 세포 증식을 감소시키도록 작용한다. 세포 주기-관련 단백질 키나제의 후속 활성화는 라파마이신의 포유동물 표적에 대한 라파마이신의 하부 스트림 효과에 의해 차단된다. 라파마이신의 국소 전달이 재발협착증을 감소시키는데 상당히 효과적임에도 불구하고, 신생혈관내막 증식증의 추가 감소는 특정 환자 집단에 유용하다. 따라서, 스텐트 피복물 내에 또는 다른 국소 약제 전달 기술을 통해 다른 항증식성 제제와 라파마이신의 혼합물은 혈관 손상을 포함하는 방법에 부차적인 섬유증식성 혈관 반응을 추가로 감소시킬 수 있다.
- [0529] 프로부콜은 혈관 재형성에 대해 포지티브 효과를 나타낸다. 본 발명에 따라 혈관 재형성을 촉진시키기 위하여 프로부콜을 사용함으로써, 유용한 결과가 경혈관 관상동맥 성형술, 혈관내막 평활근 세포 증식증, 혈관 폐쇄에 따르는 재발협착증, 또는 경혈관성형술이나, 관상동맥, 엉덩이, 대퇴부, 신장 또는 목동맥에 수행되는 아테렉토미(atherectomy) 시술에 따르는 재발협착증과 같은 질환 및 상태의 치료시 수득될 수 있다.
- [0530] 프로부콜은 필수적으로 관상동맥 혈관성형술 후에 재발협착증을 감소시키는 유일한 통상의 약제로 존재한다. 약한 콜레스테롤 저하 효과 및 항산화제 특성을 갖는다. 최근의 연구는 프로부콜이 기능적인 제-내피세포 증식을 촉진함으로써 이의 항-재발협착증 효과를 나타낸다고 제시하였다. 프로부콜의 항산화제 효과가 상당히 예상되는데, 이는 확정된 항산화제 두 분자; 즉, 도 86a 및 86b에 제시된 바와 같은 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT)에 구조적으로 상응하기 때문이다. 프로부콜의 항산화제 특성은 잠재적으로 산화 과정이 포함되는 광범위한 혈관 질환에 대해 유용하다. 이러한 산화 과정은 취약 플라크, 심근경색, 졸증 및 동맥류를 포함한다.
- [0531] "산화 가설"을 근거로 하여, 동맥중 LDL의 산화는 초기 개시되는 사건이며, 죽종 형성에 기여한다. 프로부콜은 콜레스테롤의 저하와 무관하게 이의 항산화제 활성을 통해 이의 보호 기능을 나타낸다. 몇몇 연구는 프로부콜이 콜레스테롤-클래프 조건하에 비-사람 영양류 및 와타나베 과지방 혈증 토끼에서 죽상동맥경화증 및 LDL의 구리-유도된 생체의 산화를 억제하는 것으로 제시하였다. 프로부콜은 또한 혈관 과산화물 생성을 감소시켜 개선된 내피 기능을 유도할 수 있다.
- [0532] 또한, 프로부콜은 생체내 및 시험관내에서 혈관 평활근 세포(VSMC)의 증식을 억제하고, 시험관내에서 내피 세포의 증식을 촉진한다. 프로부콜은 또한 유착 분자의 내피 발현을 하향-조절함으로써 항-염증성인 것으로 밝혀졌고, 조직 대식 세포, 대식 세포로부터 인터류킨-1의 분비 및 혈관 벽에서 종양 괴사 인자-알파의 발현을 감소시킨다.

- [0533] 모든 이들 특성은 프롤부콜을 광범위한 혈관 질환에 대해 바람직하게는 연장된 시간 동안 국소 전달하는 경우에 잠재적으로 이상적인 약제 대상으로 만들었다. 라파마이신 및 프로부콜은 서로 상이한 항증식성 메커니즘을 통해 작용하기 때문에, 약제 용출 스텐트와 같은 단일 전달 메커니즘에 조합하는 경우에, 이들 제제는 각각 상대의 항재발협착증 활성을 강화시킬 수 있다. 프로부콜은 또한 이의 강한 항산화제 효과를 통해 저장 도중 및 생체내 사용시 라파마이신의 안정성을 개선할 수 있다.
- [0534] 본 발명은 혈관 재형성을 촉진시키기 위한 방법 및 장치에 관한 것이다. 본 발명에 의해, 혈관 재형성은 약제, 프로부콜; 4,4'-([1-메틸에틸리덴]비스(티오)비스-[2,6-비스(1,1-디메틸에틸)페놀] 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료학적 제제와 함께 전신 또는 국소 투여에 의해 성취한다. 프로부콜의 제조는 미합중국 특허 제 3,576,883호에 기술되어 있으며, 콜레스테롤-저하 제제로서의 이의 사용은 미합중국 특허 제 3,862,332호에 또한 기술되어 있다. 포지티브 혈관 재형성을 촉진함으로써 혈관조영 및 임상적 재발협착증, 즉 심장 원인으로부터의 사망, 급성 심근경색, 협심증의 재발 또는 악화 및 관상동맥 혈관성형술 후 재혈관 형성에 대한 필요성(관상동맥 우회로 수술 또는 재-혈관성형술)을 억제하는 이의 용도는 앞서 기술되지 않았다. 본 발명의 방법에 의해 혈관 재형성을 촉진하기 위하여 프로부콜을 사용함으로써, 유용한 결과는 별론 혈관성형술, 직접 또는 회전 아테렉토미, 레이저 혈관성형술 및 스텐트 이식후와 같은 질환 및 상태의 치료시 수득될 수 있다. 포지티브 혈관 재형성의 촉진에 관상동맥에서 수행되는 시술 뿐만 아니라, 이들 방법이 어떠한 혈관 구조에서도, 즉 말초 혈관(영덩이, 대퇴 등), 신장, 장간막 또는 목동맥 등에서 수행되는 경우에도 유용하다. 더욱이, 포지티브 혈관 재형성의 촉진은 관상동맥 질환, 말초 혈관 질환, 장간막 혈관 질환, 뇌-혈관 질환 등에서 알 수 있는 바와 같이 허혈 증후군을 갖는 환자의 장기간 치료시 유용하다. 포지티브 혈관 재형성제의 잇점은 또한 만성 동맥 고혈압, 심장 이식후, 우회로 수술후 등과 같은 상태의 치료시 바람직하다.
- [0535] 5개의 작은 임상적 연구는 혈관성형술 전에 개시된 프로부콜이 재발협착증을 방지할 수 있다고 제안하고 있다(참조: Circulation 1991; 84: II-299(abstract), Clin Ther 1993; 15:374-382, Jpn Heart J 1996; 37:327-32, Am Heart J 1996; 132:23-29, J Am Coll Cardiol 1997; 30:855-62). 최근, 멀티비타민 및 프로부콜(MVP) 랜덤화 임상 시험에서, 강한 항산화제 특성을 갖는 약제인 프로부콜이 단독으로 위약에 비하여, 혈관조영 내강 손실을 68% 만큼, 단편당 재발협착증률을 47% 만큼 및 6개월에 반복 혈관성형술에 대한 필요성을 58% 만큼 감소시켰음을 알 수 있다. 이들 결과가 최근 공개되었고(관상동맥 혈관성형술후 재발협착증의 방지시 멀티비타민 및 프로부콜; MVP 랜덤화 시험 결과. N Engl J Med 1997;365-372), 문헌은 본 명세서에 참조로 인용된다. 프로부콜이 조직 과다형성의 억제 또는 혈관 재형성의 개선을 통해 활성화되던지 간에 혈관조영술 만으로 측정할 수 없다. 이러한 기계적 문제점의 결정은 말초 혈관성형술 기간내에 적절한 표적의 확인을 돕고, 본 발명에 의해 교시된 바와 같이, 재발협착증을 방지하기 위한 보다 효과적인 전략을 유도하기 위하여 필요하다. 또한, 본 발명은 숙련된 연구가가 적절하다면, 다른 경피 관상동맥 시술(예: 스텐팅)과 함께 프로부콜을 사용할 수 있도록 한다.
- [0536] 일련의 혈관내 초음파(IVUS) 실험은 MVP 시험에 관여된 일관된 환자에서 수행한다. 고해상도로 관상동맥의 단층촬영 사진을 제공함으로써, IVUS로 동맥 내강 및 벽 찢수의 변화를 정량적으로 평가할 수 있다. 따라서, 이 연구에서 이어지는 IVUS 실험을 전신적으로 수행하는 환자의 별론 혈관성형술후 관상동맥 재발협착증의 병리생리학을 결정하고, 관상동맥 혈관성형술 후에 조직 과다형성 및 혈관 재형성에 대한 프로부콜의 효과를 결정할 수 있다.
- [0537] 연구 디자인 및 모집단
- [0538] 본 발명은 MVP 재발협착증 시험으로부터의 IVUS 부연구에 관한 것이다. MVP는 4개의 연구 그룹을 사용하는 이중-맹검 위약-조절 랜덤화 임상 시험이다. 방법은 몬트리얼 하트 인스티튜트 인스티튜셔널 리뷰 보드에 의해 승인되었다. MVP 연구 디자인, 내포 및 제외 범위는 이미 기술되었다(참조: N Engl J Med 1997; 365-372). 요약하면, 선택된 관상동맥 혈관성형술에 대해 언급한 환자를 이들의 계획된 절차보다 적어도 30일 전에 평가한다. 적격인 환자는 서식으로 통보된 동의서를 제공하도록 요청한다. 환자는 이들이 하나 이상의 본래 관상동맥에 대해 표준 별론 혈관성형술을 수행하고, 캘리퍼 측정에 의해 50% 이상 내강 협착된 신생 표적 병변을 하나 이상 갖도록 스케줄링된다면 적격이다.
- [0539] 계획된 혈관성형술 30일 전에 개시하면, 환자는 프로부콜 단독, 멀티비타민 단독, 프로부콜과 멀티비타민의 혼합물 또는 위약을 투여받도록 랜덤하게 할당한다. 프로부콜 500mg 또는 상응하는 위약을 매일 2회 투여한다. 비타민 E 700 IU, 비타민 C 500mg 및 베타-카로틴 30,000 IU 또는 상응하는 위약으로 이루어진 멀티비타민 복합

체를 또한 하루에 2회 1정씩 투여한다. 모든 환자에 특별한 용량의 프로부콜 1000mg 및/또는 비타민 E 2000 IU 및/또는 상응하는 위약을 랜덤화 분배에 따라, 혈관성형술 12시간 전에 투여한다. 혈관성형술 후에, 주변 절차 상 합병증을 나타내지 않는 모든 성공적으로 확장된 환자는 이어지는 혈관성형술을 수행할 때 까지 이들의 지정된 연구 섭생으로 유지한다. 아스피린 325mg을 매일 투여받은 모든 환자는 시술하기 적어도 30일 전에 개시하여, 연구 기간 동안 계속한다. 벌론 혈관성형술은 표준 기술에 따라 수행한다. 관상동맥내 니트로글리세린(0.3mg)을 팽창 혈관성형술 전 및 후에 모두 그리고, 이어서 각각의 표적 동맥에 대해 제공한다. 정확한 경사도를 갖는 대조 주사의 순서를 기록하고, 모든 혈관조영상에 대해 사용한다. 관상동맥 동맥 조영상(시술전, 시술후 및 최종 추적)을 앞서 보고한 바와 같이, 관상동맥 측정 시스템(CMS)을 함께 사용하여 분석한다. 환자의 추적은 임상적 평가, 답자운동 시험, 혈액 화학, 환약 카운트 및 약제 수준 측정과, 식이 평가 및 시술을 포함한다. 환자에게 5 내지 7개월에 후속 관상동맥 혈관성형술을 다시 승인한다. 5번째 달 이전에 동맥 조영상을 임상적 이유로 수행한 환자는 한정된 혈관 조영상 재발협착증이 하나 이상의 팽창 부위에 존재하지 않는 경우에 5 내지 7개월에 반복되는 혈관 조영 실험을 위해 되돌린다. 추적 도중, 환자는 협심증 증상의 재발 또는 악화를 겪는 환자는 임상적으로 제시한 바와 같이 의학적 치료법 또는 재혈관 형성 과정(혈관 재형성 또는 관상동맥 우회로 수술)으로 치료한다. 허혈의 임상적 증거없이 혈관 조영 재발협착증(병변 > 50%, 추적에서)을 갖는 환자는 추가의 시술 절차를 수행하지 않는다.

[0540] MVP 연구는 한 치료법이 1차 (혈관 조영용) 효능 최종점에 대해 상당한 효과를 갖고, 111명의 환자는 기준인 최종 벌론 팽창후 혈관성형술 부위의 IVUS 실험을 수행하며, IVUS 연구를 위한 초기 모집단을 구성하기 때문에, 317명의 환자를 시험에 포함시킨 후, 독립적인 모니터링 보드에 의해 조기에 멈춘다.

[0541] IVUS 기기 및 검사

[0542] IVUS 실험은 30 Mhz, 3.5 French 기계적(1800 rpm) 초음파 카테터(Boston Scientific, Natick, Mass.) 및 경사영상 콘술(Hewlett Packard, Andover, Mass.)(Curr Opin Cardiol 1994; 9:627-633)을 사용하여 수행한다. 6명의 환자에서, 두 검사는 20 Mhz, 3.5 French 64-부재 IVUS 카테터(Endosonics, Pleasanton, Calif.)를 사용하여 수행한다. IVUS 연구는 먼저 관상동맥 혈관성형술 후에(최종 벌론 팽창 후에) 및 이어서, 추적 혈관성형술 후에(후속 시술 전에) 수행하고, 항상 관상동맥내 니트로글리세린(0.3mg)의 투여에 의해 진행한다. IVUS 영상은 경험있는 심장학자가 모니터하지만, 혈관성형술 수술자는 바뀐 표준 벌론 혈관성형술 실습을 피하기 위하여 초음파 결과를 알지 못한다. IVUS 카테터는 용이하게 인식 가능한 랜드마크로, 추적 IVUS 실험을 위해 주시되고 사용되는, 대부분 종종 내부 브랜치로 팽창 부위에서 멀리 진행시킨다. 혈관 조영 사진은 IVUS 카테터의 초기 되감기 전에 비디오테이프에 기록한다. 느린 수동 되감기(대략 0.5mm/초)는 유도 카테터 아래에서 수행하고, 초음파 영상은 오프-라인 분석을 위해 0.5 inch S-VHS 비디오테이프에 기록하며, 상세한 진행 오디오 기록은 혈관성형술 부위를 포함한 진행중인 IVUS 질문의 위치를 나타낸다. 동시에 고해상도의 투시 상은 IVUS 변환기의 위치를 일정하게 알리기 위하여 되감기 도중 IVUS 영상 스크린에 기록된다. 수술자는 관심있는 부위(예: 혈관성형술 부위, 사이드 브랜치)를 멈출 수 있고, 대조 주사는 혈관성형술 부위와 관련된 IVUS 카테터의 위치를 정확히 한정하고, 내강-내막 계면의 윤곽을 개선하기 위하여, 다수 및 선택된 소수의 사이드 브랜치를 확인할 필요가 있는 경우에 수행한다. 게인 셋팅(gain setting)은 초기 평가 도중 주의깊게 최적화하고, 부적당한 영상 질로 인하여 필요한 경우만 변화시킨다.

[0543] 정량적인 IVUS 측정

[0544] 모든 IVUS 영상은 처리 과정을 모르는 심장학자의 감독으로 경험있는 기술자에 의해 해석된다. 혈관성형술 후 및 추적 연구를 차례로 분석한다. 동일하고 정확한 해부학적 슬라이스는 IVUS 연구 모두에서 측정됨을 보장하기 위하여 대단한 주의를 요한다. 투시 및 혈관 조영상과 오디오 기록은 혈관성형술 부위 및 사이드 브랜치에 대해 초음파 변환기 및 IVUS 랜드마크의 축 위치를 결정하기 위하여 사용된다. IVUS 랜드마크(사이드 브랜치, 정맥, 섬유화 침착)는 영상의 프레임 검토에 의해 프레임을 사용하는 두 연구에서 해부학적 슬라이스를 매칭시키기 위하여 사용된다. 일련의 분석을 위해 선택된 해부학적 단면은 추적 할 때 가장 작은 내강 부위가 있는 혈관성형술 부위중 하나이다. 그 다음에, 상응하는 해부학적 슬라이스는 혈관성형술 후 연구시 확인한다. 영상을 디지털화하고, 정량 분석은 기하 전산화(NIH 영상 1.59)를 위해 방법-개발된 소프트웨어를 사용하여 수행한다. 정량 분석은 내강 부위 및 외부 탄성막(EEM) 내의 부위의 측정으로 이루어진다(도 87). 외부 탄성막은 저에코 매질 영역 및 주위의 에코가 선명한 외막 사이의 경계로서 정의된다. 벽 면적은 EEM과 내강 부위 사이

의 차로서 계산한다. 플라크가 IVUS 카테터를 포함하는 경우에, 내강 면적은 카테터의 크기로 예상된다.

[0545] EEM 면적의 측정은 보다 깊은 구조물의 음향 음영으로 인하여 상당한 석회화의 존재하에서는 어려울 수 있다. 두 방법이 이러한 문제점을 피해 가는데 사용된다(참조: J Am Coll Cardiol 1997; 29:268-274). 관상동맥 단면이 비교적 원형임을 고려할 때, EEM 수준의 외삽법은 선택된 부위에서 각각의 석회화의 호가 외막 원주의 60도 이상 음영이 없는 경우에 직접 수행한다. 또한, 선택된 석회화 부위에서 단지 근접하고, 단지 먼 해부학적 슬라이스의 연구는 음영을 피하고, EEM을 정확히 확인하기 위하여 필요한 경우에 수행한다.

[0546] 통계학적 방법

[0547] 통계학적 분석은 기준 및 추적 실험을 모두 수행한 모든 환자에 대해 수행한다. 동일한 분석을 유순한 환자에게만 수행한다(효능 분석). 측정치는 평균 $\pm$ 1 SD로 보고한다. 연구 그룹내 내강, 벽 및 EEM 면적의 변화 사이의 관계는 최소 제곱법 선형회귀 분석 및 피어슨 상관계수를 사용하여 시험한다. IVUS 측정치는 추적 면적, 혈관성형술 후 면적 및 잠재적인 진단 요인에 대한 조절 및 치료 효과와 상호작용의 발체에 대한 공분산의 2-원 분석을 사용하여 그룹간 분석한다(참조: Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. New York: John Wiley and Sons, 1986; 186-194). IVUS 측정치는 동일한 환자에서 단편 간의 잠재적 의존성을 고려하는 보편화된 측정 방정식(GEE) 기술에 의해 단편당 분석한다(참조: Biometrika 1986; 73:13-22).

[0548] 결과

[0549] 시술 직후 혈관성형술 부위의 IVUS 검사를 받은 107명의 환자중, 11명은 상이한 이유로 추적때 연구하지 않았다. 두 환자는 IVUS 연구는 수행했지만, 상당한 석회화로 선택된 혈관성형술 부위에서 정량적인 IVUS 측정은 배제했다. 따라서, 94명의 환자가 연구 모집단을 구성했고, 다음과 같이 네 그룹으로 분배되었다: 프로부콜만을 투여한 21명, 멀티비타민만을 투여한 25명, 프로부콜+멀티비타민을 투여한 20명 및 위약만을 투여한 28명. 네 그룹의 선택된 인구 통계학적, 임상적 및 혈관 조영 특성은 하기에 제시되는 표 10에 제시되어 있다. 연구 그룹간에 통계학적 유의 기준차는 없다. 6명의 환자는 연구 약물에 적절히 순응하지 못한다(프로부콜, 비타민, 혼합 치료 및 위약 그룹에 1, 2, 2 및 1). 순응하는 환자만을 평가할 때 그룹간에 기준차가 없다.

[0550] 재발협착증의 본래 히스토리: 위약 그룹의 IVUS 결과

[0551] 하기에 제시된 표 12는 위약 단독 그룹 및 3개의 활성 치료 그룹에 대한 IVUS 결과를 요약한 것이다. 위약 그룹의 기준(혈관성형술 직후)으로, 내강, 벽 및 EEM 면적은 각각 4.52. $\pm$ 1.39mm.sup.2, 8.85. $\pm$ 3.01mm.sup.2 및 13.37. $\pm$ 3.45mm.sup.2이다. 추적때, 이들 값은 3.31. $\pm$ 1.44mm.sup.2, 10.35. $\pm$ 3.95mm.sup.2 및 13.66. $\pm$ 4.18mm.sup.2이다. 따라서, 추적때 내강 면적은 -1.21. $\pm$ 1.88mm.sup.2만큼 감소했고, 벽과 EEM 면적은 1.50. $\pm$ 2.50mm.sup.2 및 0.29. $\pm$ 2.93mm.sup.2만큼 증가했다. 내강 면적의 변화는 벽 면적의 변화($r = -0.13$, $p = 0.49$)보다 EEM 면적의 변화($r = 0.53$, $p = 0.002$)와 더 강하게 상호관련이 있다.

[0552] 조직 과다형성 및 혈관 재형성에 대한 프로부콜 및 비타민의 효과: 네 연구 그룹의 IVUS 결과

[0553] 추적때, 내강면적은 위약 그룹에서 3.31. $\pm$ 1.44mm.sup.2, 비타민 단독의 경우는 3.24. $\pm$ 1.58mm.sup.2, 혼합 치료시는 3.85. $\pm$ 1.39mm.sup.2이며, 프로부콜 단독인 경우에는 4.47. $\pm$ 1.93mm.sup.2이다(프로부콜 대 프로부콜 부재인 경우 $p = 0.002$; 비타민 대 비타민 부재인 경우 $p = 0.84$). 추적때, 벽 면적은 위약 그룹에서 10.35. $\pm$ 3.95mm.sup.2, 비타민 단독 그룹인 경우는 10.02. $\pm$ 3.40mm.sup.2, 혼합 치료시는 8.52. $\pm$ 3.49mm.sup.2이며, 프로부콜 단독인 경우에는 9.46. $\pm$ 4.36mm.sup.2이다(프로부콜 대 프로부콜 부재인 경우 $p = 0.27$; 비타민 대 비타민 부재인 경우 $p = 0.18$). 추적때, EEM 면적은 위약만을 투여한 환자의 경우 13.66. $\pm$ 4.18mm.sup.2, 비타민 단독의 경우는 13.26. $\pm$ 3.80mm.sup.2, 혼합 치료시는 12.37. $\pm$ 3.70mm.sup.2이며, 프로부콜만으로 치료한 경우에는 13.93. $\pm$ 4.74mm.sup.2이다(프로부콜 대 프로부콜 부재인 경우 $p = 0.005$; 비타민 대 비타민 부재인 경우 $p = 0.36$). 도 8은 모든 연구 그룹에서 IVUS에 대해 관찰된 내강 및 EEM의 누적 빈도 곡선을 나타낸다.

[0554] 내강 손실은 위약 그룹에서 1.21. $\pm$ 1.88mm.sup.2, 비타민 단독의 경우는 0.83. $\pm$ 1.22mm.sup.2, 혼합 치료

시는 0.25. $\pm$ 1.17mm.sup.2이며, 프로부콜만을 투여한 환자의 경우에는 0.15. $\pm$ 1.70mm.sup.2이다(프로부콜 대 프로부콜 부재인 경우 $p=0.002$; 비타민 대 비타민 부재인 경우 $p=0.84$). 벽 면적의 변화는 각각 1.50. $\pm$ 2.50mm.sup.2, 0.93. $\pm$ 2.26mm.sup.2, 1.41. $\pm$ 1.45mm.sup.2 및 1.89. $\pm$ 1.87mm.sup.2이다($p=NS$). EEM 면적은 추적때, 위약 그룹에서 0.29. $\pm$ 2.93mm.sup.2, 비타민 단독의 경우는 0.09. $\pm$ 2.33mm.sup.2, 혼합 치료시는 1.17. $\pm$ 1.61mm.sup.2이며, 프로부콜 단독인 그룹은 1.74. $\pm$ 1.80mm.sup.2만큼 증가되었다(프로부콜 대 프로부콜 부재인 경우 $p=0.005$; 비타민 대 비타민 부재인 경우 $p=0.36$). 추적때, 1mm.sup.2 이상의 EEM 면적의 증가는 위약만을 투여한 환자의 38.7%, 비타민 단독 그룹의 경우에는 23.3%, 혼합 치료 그룹에서는 44.0% 및 프로부콜을 투여한 환자의 72.0%에서 발생된다(도 89). 표 12는 단지 순응하는 환자의 경우에 대한 내장, 벽 및 EEM 면적의 변화를 나타낸 것이다.

[0555] [표 10]

[0556] 네 연구 그룹의 기준 인구 통계학적, 임상적 및 혈관 조영 특성

	플라시보 단독	비타민 단독	프로부콜 + 비타민	프로부콜 단독
환자	28	25	20	21
연령(세) (평균 $\pm$ SD)	59.5 $\pm$ 8.8	58.1 $\pm$ 11.1	57.1 $\pm$ 8.9	56.1 $\pm$ 7.8
여성 (%)	28.6	8.0	30.0	9.5
흡연 경험 (%)	17.9	8.0	25.0	4.8
현재 흡연자 (%)	7.1	28.0	15.0	19.1
당뇨병 병력 (%)	7.1	0	20.0	20.0
고혈압 병력 (%)	42.9	52.0	50.0	14.3
CCS 협심증 부류 (%)				
I	0	4.0	10.0	14.3
II	53.6	56.0	65.0	66.7
III	28.6	24.0	10.0	14.3
IV	0	0	0	0
이전 MI (%)	32.1	52.0	50.0	52.4
이전 CABG (%)	7.1	0	5.0	0
이전 PTCA(%)	7.1	8.0	15.0	4.8
질환 혈관 No.(%)				
1	39.3	36.0	44.5	33.3
2	39.3	48.0	25.0	42.9
3	21.4	16.0	30.0	23.8
표적 혈관 (%)				
좌 전방 강하	54.8	56.7	33.0	40.0
좌 굴절	16.1	20.0	24.0	36.0
우관상 동맥	29.0	23.3	32.0	24.0
최대압 (평균 $\pm$ SD)	10.8 $\pm$ 2.2	10.8 $\pm$ 3.2	10.3 $\pm$ 2.7	10.1 $\pm$ 2.1
총 팽창 시간(초)	513.8 $\pm$ 236	496 $\pm$ 205	438 $\pm$ 209	516 $\pm$ 277
동맥 대 벌룬의 비	1.04 $\pm$ 0.17	1.02 $\pm$ 0.10	1.06 $\pm$ 0.22	1.09 $\pm$ 0.11

[0557]

[0558] CABG: 관상동맥 우회로 이식

[0559] MI: 심근경색

[0560] PTCA: 경피 경관 관상동맥 성형술

[0561] *p = Chi-스퀘어 시험을 기준으로 하여 0.042

[0562] [표 11]

[0563] 일련의 혈관내 초음파 결과*

혈관성형 술 후	플라시보 단독 (n = 31)	비타민 단독 (n = 30)	프로부콜 & 비타민 (n = 25)	프로부콜 단독 (n = 25)	P값 프로부콜 대 프로부 콜 없음	P값 프로부콜 대 비타민 없음
내강 부위 (mm ²)	4.52 ± 1.39	4.08 ± 1.41	4.10 ± 0.95	4.62 ± 1.59	0.7885	0.0544
EEM 부위 (mm ²)	13.37 ± 3.45	13.17 ± 3.90	11.21 ± 3.25	12.20 ± 4.66	0.0261	0.4258
벽 부위 (mm ²)	8.85 ± 3.01	9.09 ± 3.28	7.11 ± 2.75	7.57 ± 3.98	0.0071	0.8930
추적						
내강 부위 (mm ²)	3.31 ± 1.44	3.24 ± 1.58	3.85 ± 1.39	4.47 ± 1.93	0.0022	0.8449
EEM 부위 (mm ²)	13.85 ± 4.18	13.26 ± 3.80	12.37 ± 3.70	13.93 ± 4.74	0.0055	0.3590
벽 부위 (mm ²)	10.35 ± 3.95	10.02 ± 3.40	8.52 ± 3.49	9.46 ± 4.36	0.2739	0.1795
PTCA 후 추적						
내강 부위 (mm ²)	-1.21 ± 1.88	-0.83 ± 1.22	-0.25 ± 1.17	-0.15 ± 1.70	0.0022	0.8449
EEM 부위 (mm ²)	0.29 ± 2.93	0.09 ± 2.33	1.17 ± 1.61	1.74 ± 1.80	0.0055	0.3590
벽 부위 (mm ²)	1.50 ± 2.50	0.93 ± 2.26	1.41 ± 1.45	1.89 ± 1.87	0.2739	0.1795

[0564]

[0565] *참조: 혈관성형술후

[0566] * GEE 기술을 사용한 단편당 분석

[0567] [표 12]

[0568] 순응하는 환자의 효능 분석

	플라시보 단독 (n = 30)	비타민 단독 (n = 28)	프로부콜 & 비타민 (n = 23)	프로부콜 단독 (n = 25)	P값 프로부콜 대 프로부 콜 없음	P값 프로부콜 대 비타 민 없음
PTCA 후 추적						
내강 부위 (mm ²)	-1.21 ± 1.88	-0.83 ± 1.22	-0.25 ± 1.17	-0.15 ± 1.70	0.0022	0.8449
EEM 부위 (mm ²)	0.29 ± 2.93	0.09 ± 2.33	1.17 ± 1.61	1.74 ± 1.80	0.0055	0.3590
벽 부위 (mm ²)	1.50 ± 2.50	0.93 ± 2.26	1.41 ± 1.45	1.89 ± 1.87	0.2739	0.1795

[0569]

[0570] 요인 배치중 통계학적으로 유의 약제 상호작용은 없다. 그러나, 이러한 상호작용을 감지하기 위한 잠재적인 하 부과워링을 고려할 때, 별도로 및 가능한 상호작용에 대해 조절된 각 그룹을 포함하는 후-hoc 분석을 수행한다. 결과는 프로부콜 단독과 위약 그룹 사이에 모든 초음파 최종점에 대해 유의성이 잔류한다.

- [0571] 프로부콜은 벌룬 혈관성형술후 관상동맥 재발협착증을 방지하는 것으로 제시된 처음의 약물학적 기술중 하나이다. 그러나, 혈관 재형성제로서의 이의 작용 메카니즘 및 이의 효능은 연구되지 않았었다. MVP 연구에서, 혈관성형술 30일 전에 개시되고, 이후 6개월 동안 단독으로 제공되는 프로부콜 치료법은 위약과 비교시, 혈관 조영 내강 손실을 68%, 단편당 재발협착증률을 47% 및 반복적인 혈관성형술에 대한 필요성을 58% 감소시켰다. 프로부콜이 조직 과다형성의 방식을 통해 활성화되던지 간에, 혈관 재형성의 개선 또는 이 둘 모두는 혈관 조영술에 의해 적절히 나타낼 수 없고, IVUS의 사용을 요한다. 재발협착증에 대해 보다 양호한 전략을 개발하기 위하여 프로부콜의 작용 메카니즘을 결정하는 것이 바람직하다. 이들 전략은 확실히 필요하다. 실제로, 프로부콜이 MVP 연구시 혈관조영 내강 손실을 과감히 감소시키임에도 불구하고, 재발협착증은 여전히 프로부콜만을 제공한 환자의 20%에 대해 발생된다. 더욱이, 스텐트의 사용시 발견되는 포지티브 결과는 주로 큰 관상동맥, 즉 직경이 3.0mm 이상인 환자에서 수득된다(참조: N Engl J Med 1994; 331:489-495, N Engl J Med 1994; 331:496-5). BENESTENT 시험에서 랜덤화되고 작은 혈관(< 3.0mm)에 대해 수행되는 기술을 한 환자의 서브셋 분석에서, 보다 큰 혈관(> 3.0mm)을 가진 환자에서 주목되는 잇점은 보이지 않는다(Semin Intervent Cardiol 1996; 1:255-262). 스텐트 모집단에서, 보다 작은 혈관 크기는 보다 큰 스텐트/혈관비, 보다 큰 상대적 이득 및 보다 큰 후속 손실 지수와, 과정의 6개월 이내에 상이한 심장 사건의 보다 큰 위험도와 관련이 있다.
- [0572] MVP 연구시 프로부콜이 작용하는 방법을 배우기 전에, 먼저 위약 그룹에서 혈관성형술 후에, 내강 손실 및 재발협착증의 메카니즘을 명확히 하는 것이 바람직하다. 이들 대조용 환자에서, 벽 면적의 증가(평균: 1.50mm.sup.2)는 내강 면적의 감소(-1.21mm.sup.2)보다 크고, EEM 면적은 다소 증가된다(0.29mm.sup.2). 그러나, 내강 면적의 변화는 벽 면적의 변화와 보다는 EEM 면적의 변화와 더 상호관련이 있다. 함께 보면, 이들 결과는 벌룬 혈관성형술후 발생하는 조직 과다형성에 대한 반응인 혈관 재형성의 방향(확장[포지티브] 또는 수축[네카티브]) 및 정도(예: 부적합하거나 적합한 보상 확장)가 추적때 내강 손실의 크기를 결정한다고 제시하고 있다. 동물 연구로 재발협착증의 발병 과정에서 재형성 및 조직 과다형성의 상대적인 중요성에 대한 다양한 결과가 얻어진다. 그러나, 동물 모델은 동맥 외상에 대해 상이한 증식성 및 트롬보젠성 반응을 가지며, 플라크 함량은 종종 혈관성형술을 요하는 사람의 죽상동맥경화증성 협착증에서 발견되는 것보다 상당히 상이하다. 한 부가적 한계는 벽 및 EEM(또는 내부 탄성 라미나) 면적이 제시된 동물 동맥에서와 동일한 방법에 의해 연속해서 측정되지 못한다는 것이다.
- [0573] 임상적 연구가 상이한 기술 후에 사람에서 재형성이 일어남을 밝혔지만, 벽 및 EEM 면적의 상대적 변화는 달라진다. 민츠(Mintz) 등은 기술후 후기 내강 손실의 73%가 EEM 면적의 감소에 의해 설명된다고 관찰하였다(참조: Circulation 1996; 94:35-43). 그러나, 저자에 의해 알려진 바와 같이, 연구는 상이한 기술이 수행되는 1차 및 재발협착증성 병변의 혼합을 포함한다. 벌룬 혈관성형술은 단지 소수의 환자에서만 단독으로 수행하며, 추적검사는 증상의 존재하에 상당히 진행시킨다. 연구시 사용되는 카테터의 보다 큰 음향 크기(즉, 물리적 카테터 크기 + 중심 인위 구조)로 인하여 플라크 면적 증가의 과소평가가 또한 일어날 수 있다. SURE 연구로부터의 예비 데이터는 오늘날 벌룬 혈관성형술 직후 내지 6개월후 내강 손실의 대부분이 EEM 면적의 감소(-0.46mm.sup.2)에 의해 유발되지 않음을 보여주기 위하여 제시한 것이다(참조: J Am Coll Cardiol 1996; 27:41A).
- [0574] 이 연구 및 다른 연구로부터의 데이터가 벌룬 혈관성형술이 부적합하거나 유해한 혈관 재형성 및 조직 과다형성의 조합에 의해 유발된다는 결론을 지지하는 반면에, MVP 연구에서 프로부콜은 혈관 재형성을 개선시켜 내강 손실을 상당히 감소시키지만, 혈관성형술후 벽 면적의 증가를 개질시키지 못한다. 비-프로부콜 치료된 환자와 비교할 때, 프로부콜 투여된 환자는 IVUS로 평가시 80% 또는 0.79mm.sup.2만큼 내강 손실의 감소를 나타낸다. 단지 위약 그룹과 비교시, 프로부콜을 단독으로 제공하면서 내강 손실의 감소는 88% 또는 1.06mm.sup.2이다. 보상적 혈관 확장시 공격 개선으로 내강 손실에 대한 프로부콜의 유용한 효과가 초래된다. 위약만을 투여한 환자의 경우 0.29mm.sup.2에 비하여, 프로부콜만으로 치료한 환자의 경우 혈관성형술 직후에서 추적까지 1.74mm.sup.2의 EEM 면적의 확장이 존재한다. 이는 프로부콜만을 투여한 환자에서 혈관 확장시 730% 증가를 나타낸다. MVP보다 작은, 5개의 다른 임상적 연구는 또한 혈관 조영술을 사용하여 프로부콜의 항재발협착증 효과를 관찰하였다(참조: Circulation 1991; 84:II-299 (초록), Clin Ther 1993; 15:374-382, Jpn Heart J 1996; 37:327-32, Am Heart J 1996; 132:23-29, J Am Coll Cardiol 1997; 30:855-62). 또한, 벌룬 손상후 보다 양호한 동맥 반응을 동물 연구에서 프로부콜을 사용하여 제시하였다(참조: Circulation 1993; 88: 628-637, Proc Natl Acad Sci 1992; 89:11312-11316). 다른 항산화제가 또한 혈관성형술 이후 혈관 재형성을 개선하기 위하여 동물에서 제시된다(참조: Arterioscle Thromb Vasc Biol 1995; 15:156-165). 따라서, MVP 시험 및 이들 다른 연구로부터의 결과들은 손상된 내피에 의해 생성되는 재발협착증 산소 유리 라디칼의 병리생리학중 산화 과

정의 중심 역할에 대한 강력한 지지를 제공하고, 혈관성형술 부위에서 활성화 혈소판 및 호중구(참조: Mayo Clin Proc 1988; 63:381-389)는 내피 이상(참조: Nature 1990; 344:160-162) 및 LDL 산화(참조: N Engl J Med 1989; 320:915-924)를 일으키는 연쇄 반응을 유도할 수 있다. 그 다음에, 산화된 LDL 및 이상 내피에 의해 활성화된 대식 세포는 몇몇 사이토킨 및 기질 재형성 및 평활근 세포 증식을 촉진하는 성장 인자를 방출할 수 있다. 금속단백분해 효소에 의한 기질 분해는 혈관성형술 후 새로운 세포의 기질(Circ Res 1994; 75:650-658)의 조기 형성을 진행시키거나 성취하며, 또한 평활근 세포 이동 및 증식 전에 중요한 단계이다(참조: Circ Res 1994; 75:539-545, Biochem J 1992; 288:93-99). 흥미롭게도, 최근 산소 유리 라디칼이 금속단백분해 효소를 활성화시켜 기질 재형성을 조절할 수 있다고 알려지고 있다(참조: J Clin Invest 1996; 98:2572-2579). 혈관성형술 이후 벽 면적의 증가를 유도하는 동일한 사건, 즉 기질 형성 및 평활근 세포 증식은 혈관 재형성 과정에 관여하는 것 같다. 콜라겐 섬유의 교차-결합(J Am Coll Cardiol 1995; 25:516-520)에 따르는, 평활근 세포 수축(참조: Crit Care Med 1988; 16:899-908)은 조직 과다형성에 대한 반응으로 보상적 혈관 확장을 제한할 수 있고, 심지어 혈관 수축을 일으킬 수 있다. 또한, 콜라겐의 비-효소적 교차 결합은 통상 산화 과정을 포함한다(참조: FASEB J 1992; 6:2439-2449). 또한, 혈관 크기의 만성 유동-의존성 변화는 내피 이상에 의해 제한될 수 있다(참조: Science 1986; 231:405-407).

[0575] 어떠한 이론으로도 제한함이 없이, 프로부콜의 강력한 연쇄 파괴 항산화제 효과(참조: Am J Cardiol 1986; 57:16H-21)는 MVP 연구시 내피 이상(L Lipid Res 1991; 32:197-204, N Engl J Med 1995; 332:488-493), LDL 산화(J Clin Invest 1986; 77:641-644) 및 대식 세포와 금속단백분해 효소 활성화를 방지할 수 있다. 이는 제한된 평활근 세포 활성화, 이동, 증식 및 수축과, 기질 분해 및 새로운 콜라겐과 다른 섬유의 침착을 가질 수 있다. 이의 항산화제 효과를 통해 평활근 세포 수축, 콜라겐 형성 및 교차-결합과, 내피 이상을 궁극적으로 제한함으로써, 프로부콜은 혈관 재형성을 개질시킬 수 있고, 보다 크게 혈관을 확장할 수 있다. 프로부콜의 저콜레스테롤혈증 효과가 약화되고, 스스로 포지티브 MVP 결과를 초래한 것 같지는 않다. 그러나, 인터류킨-1의 분비의 프로부콜에 의한 특별한 억제(Am J Cardiol 1988; 62:77B-81B)는 금속단백분해 효소의 분비를 감소(Circ Res 1994; 75:181-189)시키고, 기질 재형성을 개질시킬 수 있다.

[0576] 임상적으로 및 혈관 조영적으로 관찰된 것과 유사하게, 멀티비타민은 IVUS 최종점에 대한 상당한 효과를 갖지 못한다. 프로부콜은 가능한 반면에, 멀티비타민이 재발협착증을 방지하지 못하는 이유는 명확치 않다. 식이 시술 및 깍연 습관은 모든 그룹에서 유사하다. 프로부콜은 단순히 비타민의 혼합물보다 강력한 항산화제일 수 있다. 이와 관련하여, MVP 환자의 분리된 지단백질로 구리 이온의 생체외 부가 후에, LDL중 디엔 집합체의 연속적인 분광 광도계 모니터링으로부터의 예비 결과(Free Radic Res Commun 1989; 6:67-75)가 주목할 만 하다. 도 90은 기준, 처리후 개시 1달 및 7달에 4개의 모든 처리 그룹에 대한 LDL 과산화를 위한 랙 단계를 나타낸다. 산화 저항 검정의 간단한 셋-업에 비하여, 동맥 내막에 갇힌 LDL이 매우 복잡한 환경에 직면함에도 불구하고, 우리의 결과는 1개월 동안 프로부콜 치료로 비타민 단독이나, 프로부콜과 비타민의 혼합물보다 LDL 산화에 대해 상당히 더 큰 보호를 제공한다고 제시하고 있다. 고용량의 멀티비타민의 기술된(Science 1984; 224:569-73) 프로-산화제가 비타민 단독의 그룹에서 생체외 입증되지 못함에도 불구하고, 생체내 역할을 할 수 있는 가능성을 배제하지 못한다. 또한, 인터류킨-1 및 역 콜레스테롤 전달에 대한 프로부콜의 효과가 이 결과에 기여할 수 있다.

[0577] 별론 혈관성형술 이후 내강 손실은 조직 과다형성에 대한 반응인 부적합한 혈관 재형성에 기인하는 것으로 여겨진다. IVUS를 사용하여, 프로부콜이 혈관성형술 이후 혈관 재형성을 촉진시켜 사람에서 항재발협착증 효과를 나타냄을 알 수 있다. 본 기술은 한 예로서 별론 혈관성형술 과정을 사용하는 프로부콜의 포지티브 혈관 재형성을 나타낸다. 포지티브 혈관 재형성 능력을 갖는 것으로 나타난 처음 약물학적 제제인 프로부콜, 또는 그에 대해 앞으로 기술될 다른 유사한 제제는 동맥 벽 손상과 관련된 다양한 임상적 상태에 유용하다. 이러한 상태는 자연 기원 또는 레트로젠성(latrogenic) 일 수 있다. 보다 특히, 자연 상태는 고혈압성 질환, 관상동맥에 영향을 주는 혈관 질환, 말초 동맥, 뇌 동맥, 폐 동맥, 신장에 대한 혈관 공급 및 복강내 다른 기관 등을 포함할 수 있다. 프로부콜 또는 포지티브 혈관 재형성제가 유용할 수 있는 레트로젠성 상태는 관상동맥 시술후, 즉 별론 혈관성형술후와 같은 상태, 직접 또는 회전 아테렉토미, 레이저-보조 혈관성형술, 방사후 치료법, 또는 내막 증식이나 네가티브 혈관 재형성(수축)을 유도하는 혈관 손상과 관련된 수 있는 다른 시술이나 관상동맥 스텐팅을 포함할 수 있다. 포지티브 혈관 재형성제의 잠재적 잇점은 관상동맥 트리로 제한되지 않는다. 신장, 목 동맥, 척추, 장간막, 말초 혈관상의 유사한 혈관 손상이 또한 이러한 제제로부터 유용하다. 우회로 수술후와 같은 다른 상태에 있어서, 우회로를 위해 이용되는 관(정맥 또는 동맥)이 또한 혈관 재형성제로부터 유용하다. 이러한 제제는 수술 직후 이식편의 전개(성장)를 돕고/돕거나, 내막 과다형성 또는 죽상동맥경화증 과정으로 인한 이의 폐쇄를 방지한다. 동정맥루를 통해 빈번히 혈액투석으로 치료하는 신부전 환자는 내막 증식 및 이들의

지름길의 진행성 질환을 나타낸다. 혈관 재형성제는 유용하고, 지름길의 수명을 연장할 수 있다. 혈관 폐쇄 및 이식편 손상을 유도할 수 있는 기관 이식후, 혈관 손상 및 내막 증식은 혈관 재형성제의 사용으로부터 또한 유용할 수 있는 빈번한 문제점이다. 또한, 혈관 재형성제는 1차 폐 고혈압과 같은 상태의 환자 치료시 역할을 할 수 있다.

[0578] 지금까지, 본 발명 및 이의 출원은 단지 혈관계에 대해서만 기술하였다. 근육 벽으로 둘러싸인 구조물이 보다 큰 관 또는 강을 생성하여 이의 벽을 재형성(팽창)함으로써 유용한 어떤 상태를 위한 당해 제제의 용도를 이들 특허청구의 범위와 함께 포함시키고자 한다.

[0579] 프로부콜 또는 포지티브 혈관 재형성 특성을 갖는 제제를 전신 또는 국소 투여할 수 있다. 전신 투여는 정맥내/동맥내 주사(일시 주사 또는 보다 긴 관류), 경구(경구 전달 시스템의 형태), 피하(주사, 펠릿, 서방출 등), 속작용성 또는 지효성(서방출) 전달 프로우필을 갖는 경피(패치, 크림, 젤 등)로 수행할 수 있다. 국소 전달 시스템은 프로부콜 또는 유사한 제제를 국소 전달하고자 하는 특정 장치를 포함한다(즉, 국소 전달 카테터, 피복 또는 합침 스텐트, 국소 주입 장치 등).

[0580] 프로부콜은 단독으로 또는 본 명세서에 기술된 약제 및/또는 제제와 함께 본 명세서에 기술된 장치중 어느 하나를 사용할 수 있다.

[0581] 가장 실제적이고 바람직한 양태라 여겨지는 것을 제시하고 기술하였지만, 기술되고 제시된 특정 디자인 및 방법으로부터의 이탈은 그 자체로 당해 분야의 숙련가에게 제시되며, 본 발명의 취지 및 범위로부터 벗어남이 없이 사용될 수 있음이 분명하다. 본 발명은 기술되고 제시된 특별한 구성으로 제한되지 않지만, 첨부된 특허청구의 범위내에 속할 수 있는 모든 변형을 포함하고자 한다.

도면의 간단한 설명

[0582] 본 발명의 하기 및 기타 특징은 첨부되는 도면에 나열한 바와 같이, 다음의 본 발명의 바람직한 양태의 더욱 특정 기술로부터 명백해질 것이다.

[0583] 도 1은 스텐트의 외부 표면 및 특징적인 밴딩 패턴을 나타내는 팽창 전 스텐트의 길이에 따른 관측도이다(말단은 나타내지 않음).

[0584] 도 2는 본 발명에 따라 저장기를 가진 도 1의 스텐트의 길이에 따른 사시도이다.

[0585] 도 3은 상부피복물(topcoat)이 배치되지 않은 본 발명의 피복물로부터 시간의 함수로서 방출된 약물의 분획을 나타낸다.

[0586] 도 4는 상부피복물이 배치된 본 발명의 피복물로부터 시간의 함수로서 방출된 약물의 분획을 나타낸다.

[0587] 도 5는 상부피복물이 배치된 본 발명의 피복물로부터 시간의 함수로서 방출된 약물의 분획을 나타낸다.

[0588] 도 6은 폴리(VDF/HFP)로부터 라파마이신의 생체내 방출 역학을 나타낸다.

[0589] 도 7은 본 발명의 제1의 예시적인 양태에 따라서 약물 피복물을 지닌 스텐트의 밴드의 단면도이다.

[0590] 도 8은 본 발명의 제2의 예시적인 양태에 따라서 약물 피복물을 지닌 도 1의 스텐트의 밴드의 단면도이다.

[0591] 도 9는 본 발명의 제3의 예시적인 양태에 따라서 상부에 약물 피복물을 지닌 도 1의 스텐트의 밴드의 단면도이다.

[0592] 도 10 내지 도 13은 본 발명에 따라서 잠금 장치(fastening flange) 및 부착된 스테이플(staple) 구성원을 지닌 연결 장치의 예시적인 1-조각 양태이다.

[0593] 도 14는 본 발명의 예시적인 양태에 따라서, 해부 구조물을 함께 결합시키기 위한 장치의 측면도이다.

[0594] 도 15는 본 발명의 예시적인 양태에 따라서, 해부 구조물의 가장자리를 통과하는 도 14의 장치의 바늘 부위를 나타내는 단면도이다.

[0595] 도 16은 본 발명의 예시적인 양태에 따라서, 연결술을 통해 당겨진 도 14의 장치를 나타내는 단면도이다.

[0596] 도 17은 본 발명의 예시적인 양태에 따라서, 해부 구조물과 근위하게 위치하고 있는 도 14의 장치의 스테이플을 나타내는 단면도이다.

[0597] 도 18은 본 발명의 예시적인 양태에 따라서, 해부의 양쪽 측면에 관계된 도 14의 장치의 스테이플을 나타내는

단면도이다.

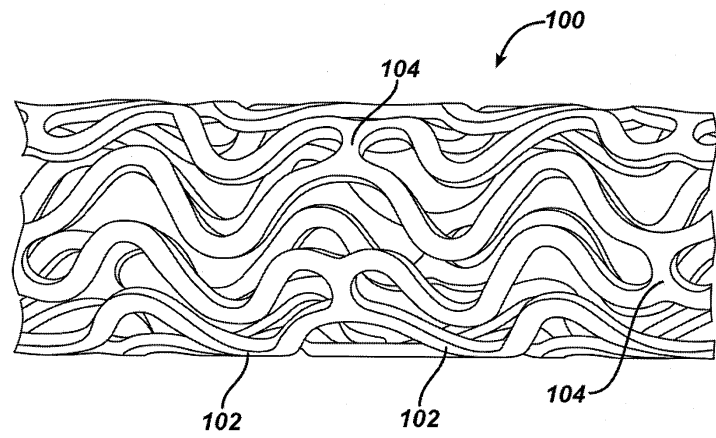
- [0598] 도 19는 본 발명의 예시적인 양태에 따라서, 해부 구조물을 연결시키기 위해 주름지게 한 후의 스테이플을 나타내는 단면도이다.
- [0599] 도 20은 본 발명에 따라서, 이에 부착된 윤활성 피복물을 가진 별론의 단면도이다.
- [0600] 도 21은 본 발명에 따라서, 이에 부착된 윤활성 피복물을 가진 도 1에서의 스텐트 밴드의 단면도이다.
- [0601] 도 22는 본 발명에 따라서, 윤활성 피복물을 가진 전달 장치내 자가-팽창성 스텐트의 부분 단면도이다.
- [0602] 도 23은 본 발명에 따라서, 개질된 중합체 피복물을 가진 도 1 내 스텐트의 밴드의 단면도이다.
- [0603] 도 24는 본 발명에 따라서, 예시적인 스텐트-이식편의 상부 측면이다.
- [0604] 도 25는 본 발명에 따라서, 스텐트-이식편의 다른 대안의 예시적인 양태의 부분 단면도이다.
- [0605] 도 26은 본 발명에 따라서, 스텐트-이식편의 다른 대안의 예시적인 양태의 부분 단면도이다.
- [0606] 도 27은 본 발명에 따라서, 완전히 활용된 대동맥 복구 시스템의 상부 관측도이다.
- [0607] 도 28은 본 발명에 따라서, 팽창된 상태에서 명료성을 나타내는, 제1 보철물에 대한 스텐트의 사시도이다.
- [0608] 도 29는 본 발명에 따라서, 개스킷(gasket) 물질로 덮인 스텐트를 갖는 제1 보철물의 사시도이다.
- [0609] 도 30은 본 발명에 따라서, 피복되지 않은 외과 스테이플의 도표이다.
- [0610] 도 31은 본 발명에 따라서, 다수의 관통구(through-hole)를 가진 외과 스테이플의 도표이다.
- [0611] 도 32는 본 발명에 따라서, 이의 외부 표면에 피복물을 갖는 외과 스테이플의 도표이다.
- [0612] 도 33은 본 발명에 따라서, 피복물을 갖는 봉합 물질의 단면의 도표이다.
- [0613] 도 34는 본 발명에 따라서, 이의 표면내로 함침된 피복물을 갖는 봉합 물질의 단면의 도표이다.
- [0614] 도 35는 본 발명에 따라 제조된 스텐트 전달 장치의 단순화된 상부 관측도이다.
- [0615] 도 36은 도 35의 것과 유사하지만 이에 부하된 스텐트를 나타내기 위해 단면으로 자른 장치의 원심 말단의 확장된 관측도를 나타낸다.
- [0616] 도 37은 본 발명에 따라 제조된 내부 축의 원심 말단의 단순화된 상부 관측도이다.
- [0617] 도 38은 라인 38-38을 따라 취한 도 37의 단면도이다.
- [0618] 도 39 내지 도 43은 혈관구조내에 자가-팽창성 스텐트의 배치를 연속적으로 나타내는 본 발명의 장치의 부분 단면도이다.
- [0619] 도 44는 본 발명에 따라 제조된 스텐트 전달 장치용 축의 단순화된 상부 관측도이다.
- [0620] 도 45는 본 발명에 따른 스텐트 전달 장치의 축 및 쉬쓰의 부분 단면도이다.
- [0621] 도 46은 본 발명에 따른 스텐트 전달 시스템의 축 및 개질된 쉬쓰의 부분 단면도이다.
- [0622] 도 47은 본 발명에 따른 스텐트 전달 시스템의 축 및 개질된 쉬쓰의 부분 단면도이다.
- [0623] 도 48은 본 발명에 따른 스텐트 전달 시스템의 개질된 쉬쓰의 부분 단면도이다.
- [0624] 도 49는 본 발명에 따른 생체내 시험 동안 각종 중합체 피복물로부터 시간에 걸쳐 방출된 라파마이신의 분획 또는 퍼센트를 나타낸다.
- [0625] 도 50은 본 발명에 따른 시험관내 시험 동안 각종 중합체 피복물로부터 시간에 걸쳐 방출된 라파마이신의 분획 또는 퍼센트를 나타낸다.
- [0626] 도 51은 시험관내 세포 배양 연구에서 트리코스타틴 A를 이용하는 관상 동맥 평활근 세포 증식의 억제력을 나타내는 그래프이다.
- [0627] 도 52는 본 발명에 따라 2% 태아 소 혈청으로 자극시킨 동시 배양되지 않은 사람 관상 동맥 평활근 세포내 다양한 농도의 마이코페놀산을 사용한 라파마이신의 항-증식 활성을 나타내는 그래프이다.

- [0628] 도 53은 본 발명에 따른 돼지 약력학적 연구에서 라파마이신, 마이코페놀산 및 중합체의 배합물로부터 라파마이신의 생체내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0629] 도 54는 본 발명에 따른 돼지 약력학적 연구에서 라파마이신, 마이코페놀산 및 중합체의 배합물로부터 마이코페놀산의 생체내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0630] 도 55는 본 발명에 따른 라파마이신 및 마이코페놀산의 배합물로부터 라파마이신의 시험관내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0631] 도 56은 본 발명에 따라서 돼지 약물동력학 연구에서 라파마이신 및 마이코페놀산의 배합물로부터 라파마이신의 시험관내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0632] 도 57은 본 발명에 따라서 2% 태아 소 혈청으로 자극시킨 동시 배양되지 않은 사람 관상 동맥 평활근 세포내에서 라파마이신과 다양한 농도의 클라드리빈의 항-증식 활성을 나타내는 그래프이다.
- [0633] 도 58은 본 발명에 따라서 2% 태아 소 혈청으로 자극시킨 동시 배양되지 않은 사람 관상 동맥 평활근 세포내에서 클라드리빈의 항-증식 활성을 나타내는 그래프이다.
- [0634] 도 59는 본 발명에 따라서 실온에서 25% 에탄올/물 방출 매질속에 혼입된 PVDF/HFP 기본피복물(basecoat)내에서 멸균되지 않은 클라드리빈 피복물로부터 클라드리빈의 시험관내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0635] 도 60은 본 발명에 따라서, 실온에서 25% 에탄올/물 방출 매질속에 혼입된 PVDF/HFP 기본피복물내에서 멸균 클라드리빈 피복물로부터 클라드리빈의 시험관내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0636] 도 61은 본 발명에 따른 돼지 약리학 연구에서 중합체 피복물로부터 클라드리빈의 생체내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0637] 도 62는 본 발명에 따른 돼지 약리학 연구에서 라파마이신, 클라드리빈 및 중합체의 배합물로부터 라파마이신의 생체내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0638] 도 63은 본 발명에 따른 돼지 약리학 연구에서 라파마이신, 클라드리빈 및 중합체의 배합물로부터 클라드리빈의 생체내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0639] 도 64는 본 발명에 따라서, 2% 태아 소 혈청으로 자극시킨 동시 배양된 사람 관상 동맥 평활근 세포내에서 라파마이신과 각종 농도의 토포테칸의 항-증식 활성을 나타내는 그래프이다.
- [0640] 도 65는 본 발명에 따라서, 2% 태아 소 혈청으로 자극시킨 동시 배양된 사람 관상 평활근 세포내에서 라파마이신과 각종 농도의 에토포시드의 항-증식 활성을 나타내는 그래프이다.
- [0641] 도 66은 본 발명에 따라서 2% 태아 소 혈청으로 자극시킨 동시 배양된 사람 관상 동맥 평활근 세포에서 판젤의 항-증식 활성을 나타내는 그래프이다.
- [0642] 도 67은 본 발명에 따라서 2% 태아 소 혈청으로 자극시킨 동시 배양된 사람 관상 동맥 평활근 세포에서 라파마이신의 항-증식 활성을 나타내는 그래프이다.
- [0643] 도 68은 본 발명에 따라서, 2% 태아 소 혈청으로 자극시킨 동시배양된 사람 관상 동맥 평활근 세포에서 라파마이신과 각종 농도의 판젤의 항-증식 활성을 나타내는 그래프이다.
- [0644] 도 69는 본 발명에 따라서, 판젤의 MTS 검정을 나타내는 그래프이다.
- [0645] 도 70은 본 발명에 따라서, 적층된 라파마이신, 판젤 및 중합체 피복물로부터 판젤의 시험관내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0646] 도 71은 본 발명에 따라서, 적층된 라파마이신, 판젤 및 중합체 피복물로부터 판젤의 시험관내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0647] 도 72a는 본 발명에 따라서, 작동되지 않은 상태에서 중재 과정을 위해 미세제작된 외과 장치의 개략적인 사시도이다.
- [0648] 도 72b는 도 72a의 라인 72B-72B에 따른 개략도이다.
- [0649] 도 72c는 도 72a의 라인 72C-72C에 따른 개략도이다.

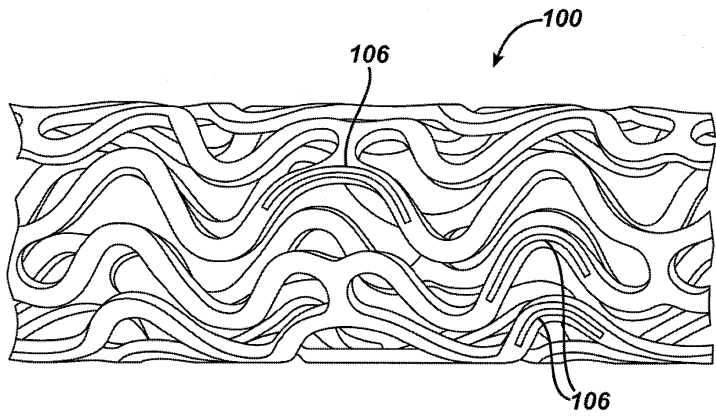
- [0650] 도 73a는 본 발명에 따라서, 작동된 상태에서 중재 과정을 위한 미세제작된 외과 장치의 개략적인 사시도이다.
- [0651] 도 73b는 도 73a의 라인 73B-73B에 따른 개략도이다.
- [0652] 도 74는 환자의 혈관구조내로 삽입된 본 발명의 미세제작된 외과 장치의 개략적인 사시도이다.
- [0653] 도 75는 본 발명에 따라서, 시롤리무스와 실로스타졸의 배합물로 피복된 스텐트의 제1의 예시적인 양태를 나타내는 도표이다.
- [0654] 도 76은 본 발명에 따라서, 제1의 예시적인 시롤리무스와 실로스타졸 배합물 스텐트의 시험관내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0655] 도 77은 본 발명에 따라서, 시롤리무스 및 실로스타졸의 배합물로 피복된 스텐트의 제2의 예시적인 양태를 나타내는 도표이다.
- [0656] 도 78은 본 발명에 따라서, 제2의 예시적인 시롤리무스와 실로스타졸 배합물의 시험관내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0657] 도 79는 본 발명에 따라서, 시롤리무스와 실로스타졸의 배합물로 피복된 스텐트의 제3의 예시적인 양태를 나타내는 도표이다.
- [0658] 도 80은 본 발명에 따라서 시험관내 소 혈액 루프 모델에서 시롤리무스와 실로스타졸 약물의 배합물 방출 스텐트의 항-혈전증 활성을 나타내는 그래프이다.
- [0659] 도 81은 도 83에 나열된 스텐트로부터 시롤리무스와 실로스타졸의 생체내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0660] 도 82는 도 83에 나타낸 스텐트로부터 시롤리무스와 실로스타졸의 시험관내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0661] 도 83은 본 발명에 따라서 시롤리무스와 실로스타졸의 배합물로 피복된 스텐트의 제4의 예시적인 양태를 나타내는 도표이다.
- [0662] 도 84는 도 75에 나열된 스텐트로부터 시롤리무스와 실로스타졸의 생체내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0663] 도 85는 도 75에 나열된 스텐트로부터 시롤리무스와 실로스타졸의 시험관내 방출 역학을 나타내는 그래프이다.
- [0664] 삭제
- [0665] 삭제
- [0666] 삭제
- [0667] 도 86a 및 86b는 본 발명에 따른 프로부콜과 부틸화된 하이드록시톨루엔의 구조물을 도시한 것이다.
- [0668] 도 87은 관상 동맥의 단층 단면(IVUS 연구의 단일 프레임)을 도시한다. 관 영역, 벽 또는 플라크 부위 및 외부 탄성막이 확인되어 있다.
- [0669] 도 88은 모든 연구 그룹에서 IVUS에 의해 관측된 관 및 EEM 부위의 축적된 도수 곡선을 도시한다.
- [0670] 도 89는 기본과 후속 사이의 외부 탄성 막 표면 부위내 증가를 나타내는 각각의 처리 그룹에 대한 단편의 비율을 도시한 것이다.
- [0671] 도 90은 기본, 처리 개시 후 1개월 및 7개월째에 모든 4개의 처리 그룹에 대한 LDL 과산화에 대한 지연 상을 나타낸다.

도면

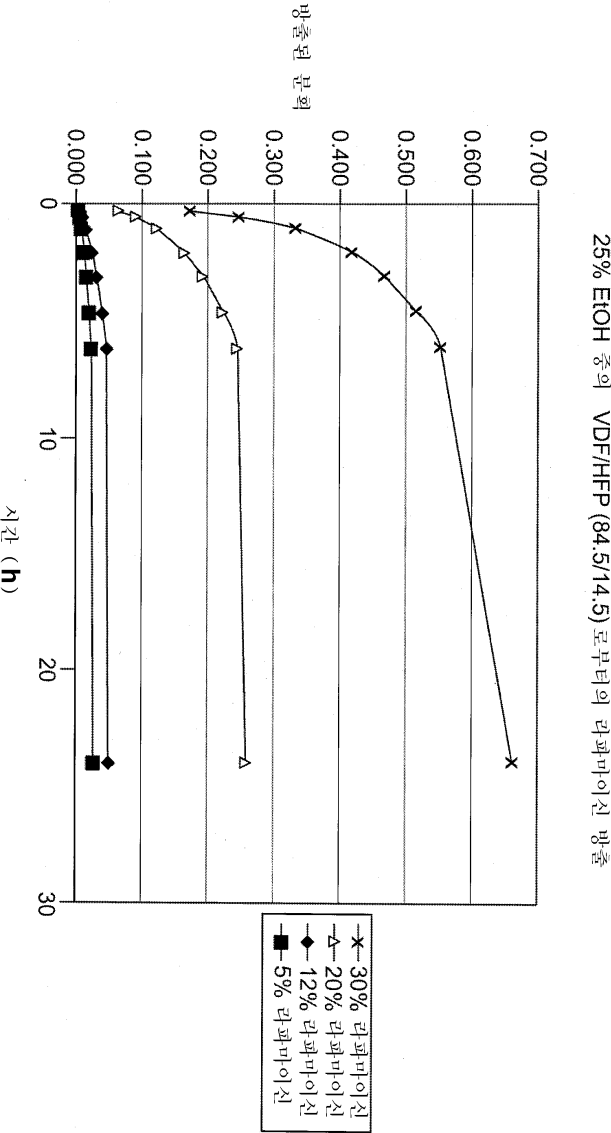
도면1



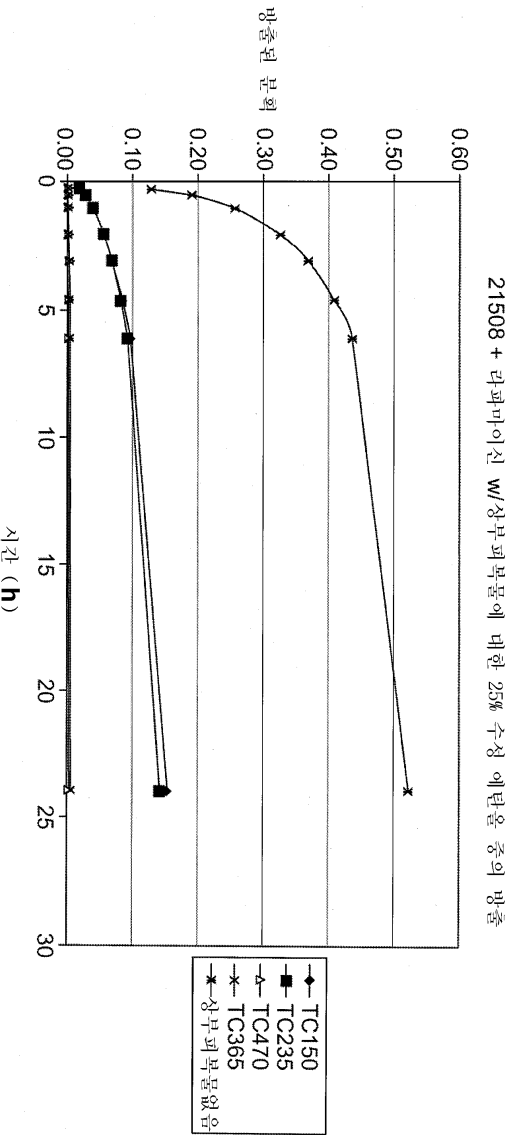
도면2



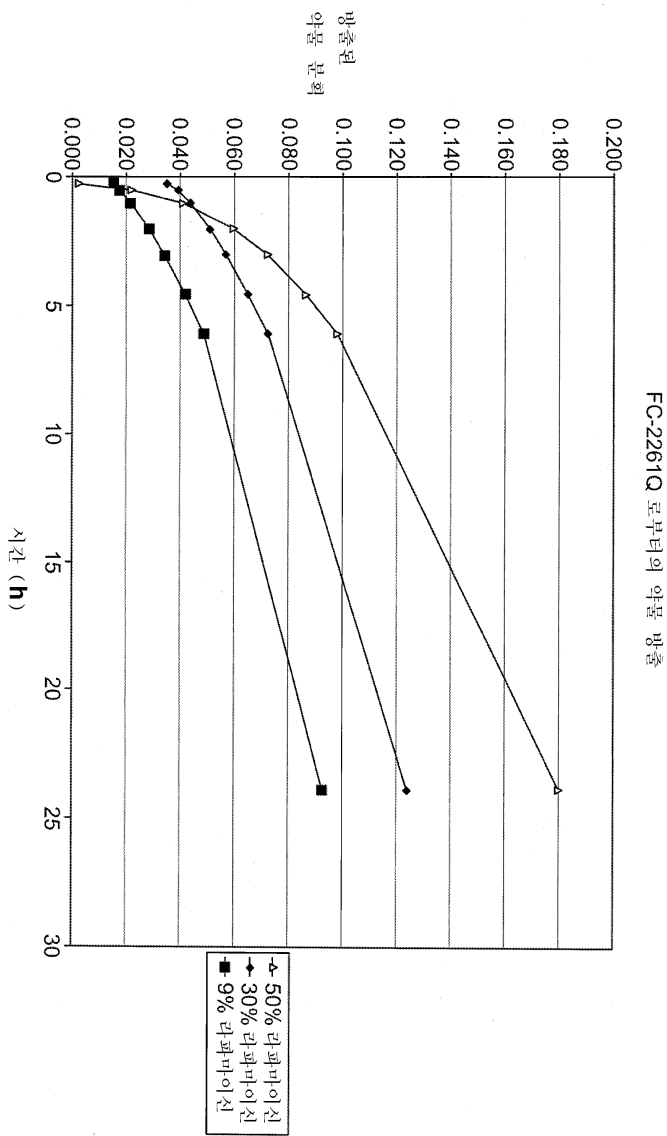
도면3



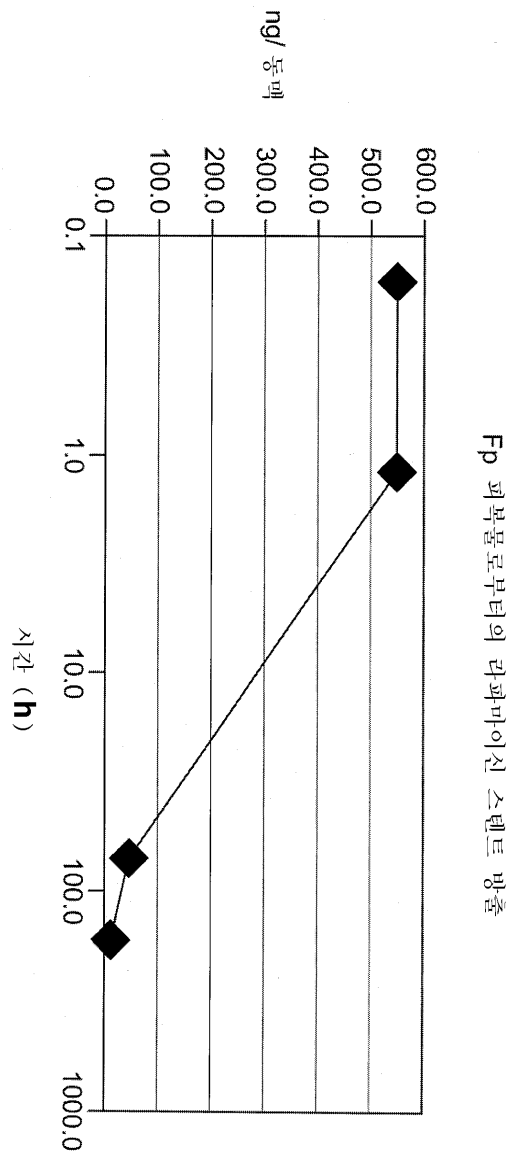
도면4



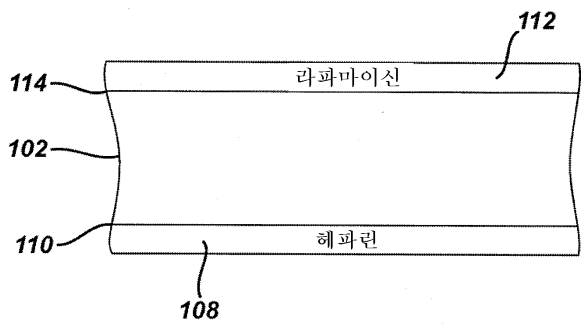
도면5



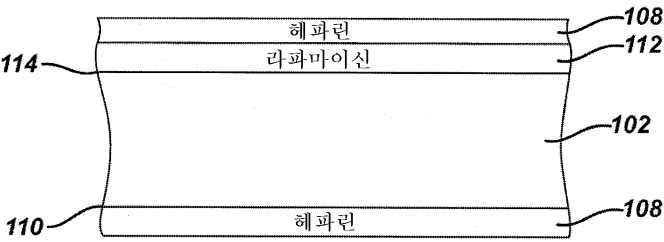
도면6



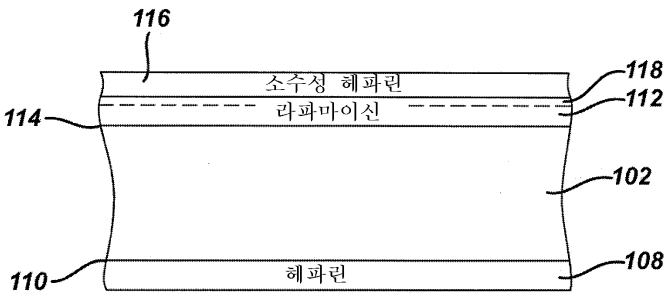
도면7



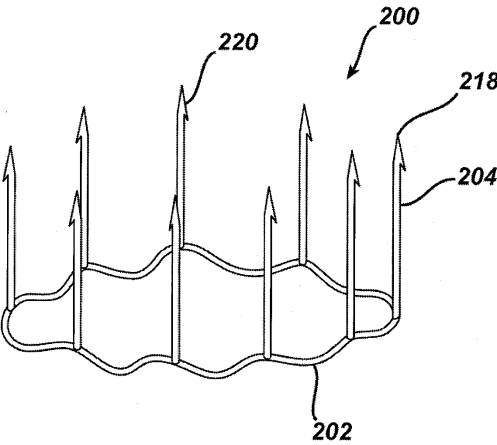
도면8



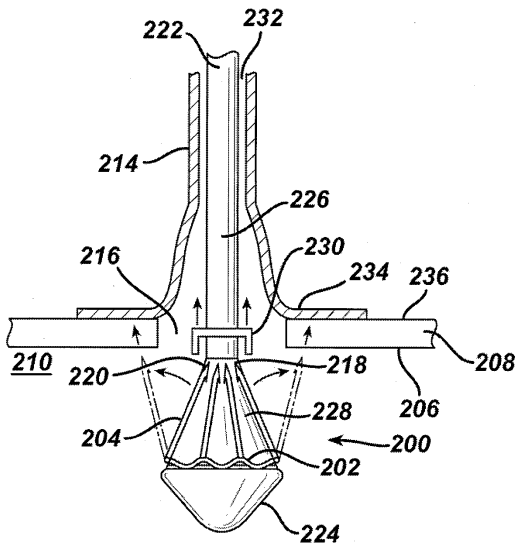
도면9



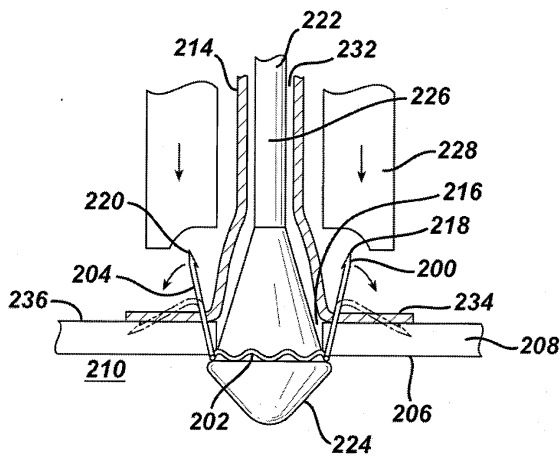
도면10



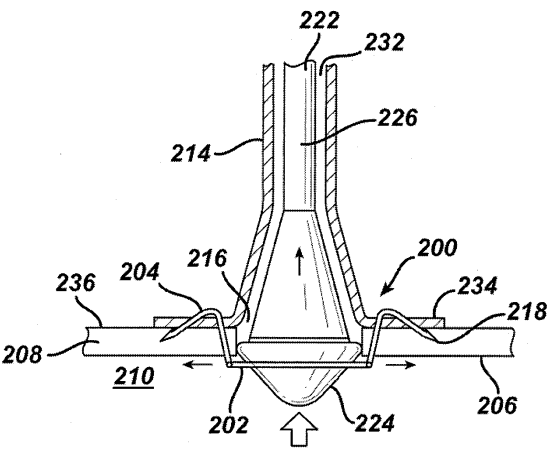
도면11



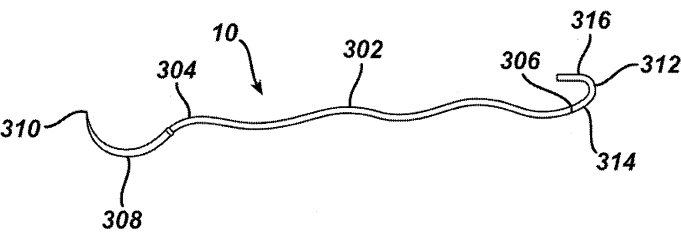
도면12



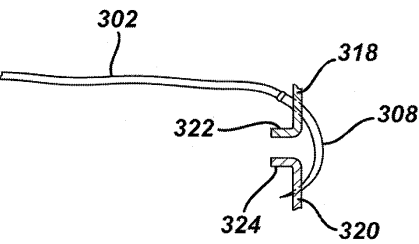
도면13



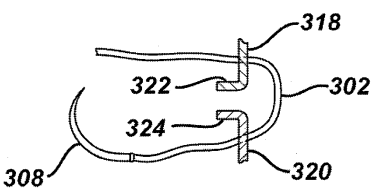
도면14



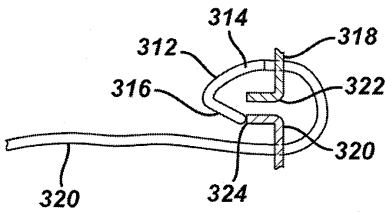
도면15



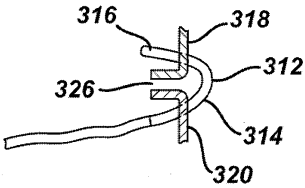
도면16



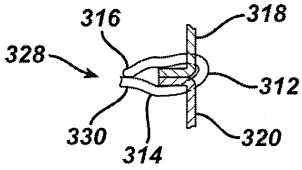
도면17



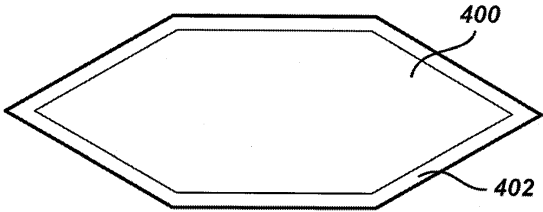
도면18



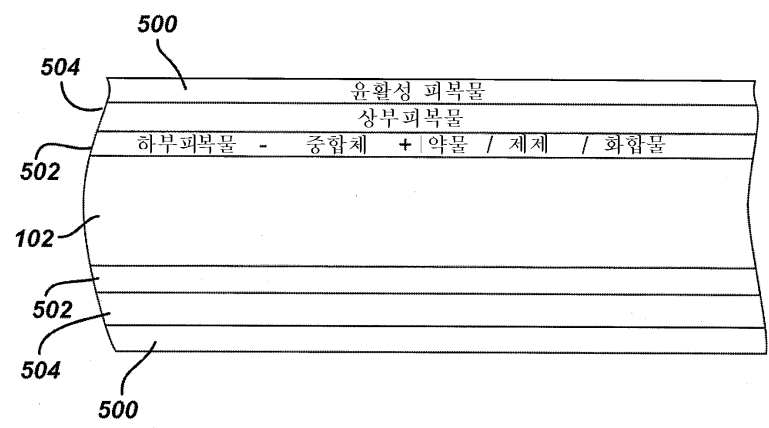
도면19



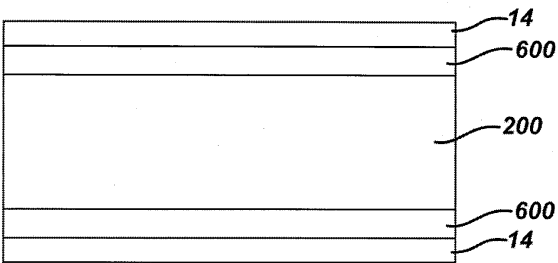
도면20



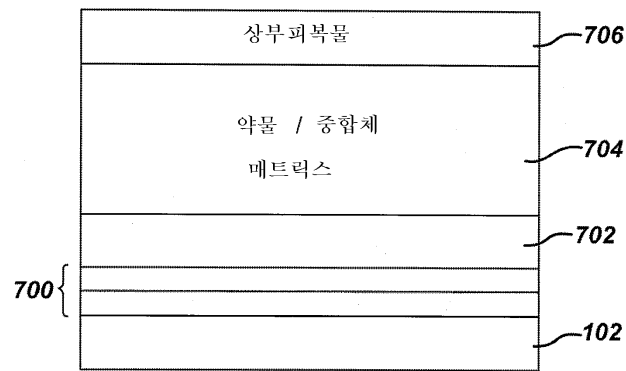
도면21



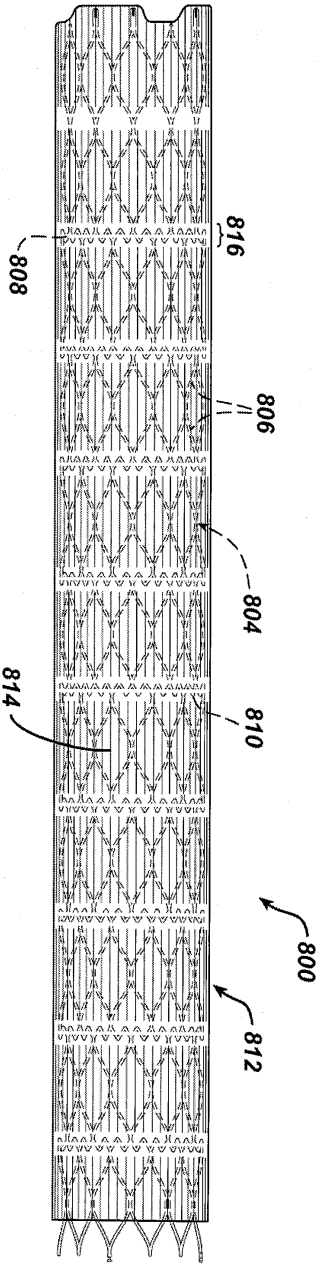
도면22



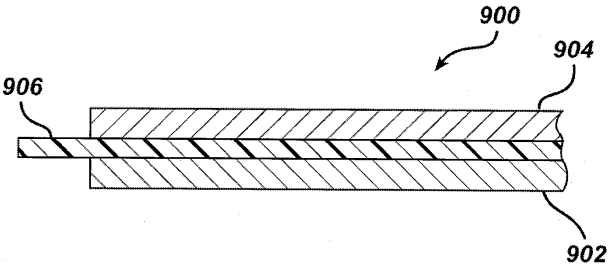
도면23



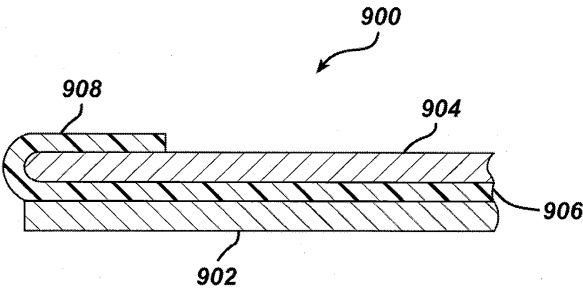
도면24



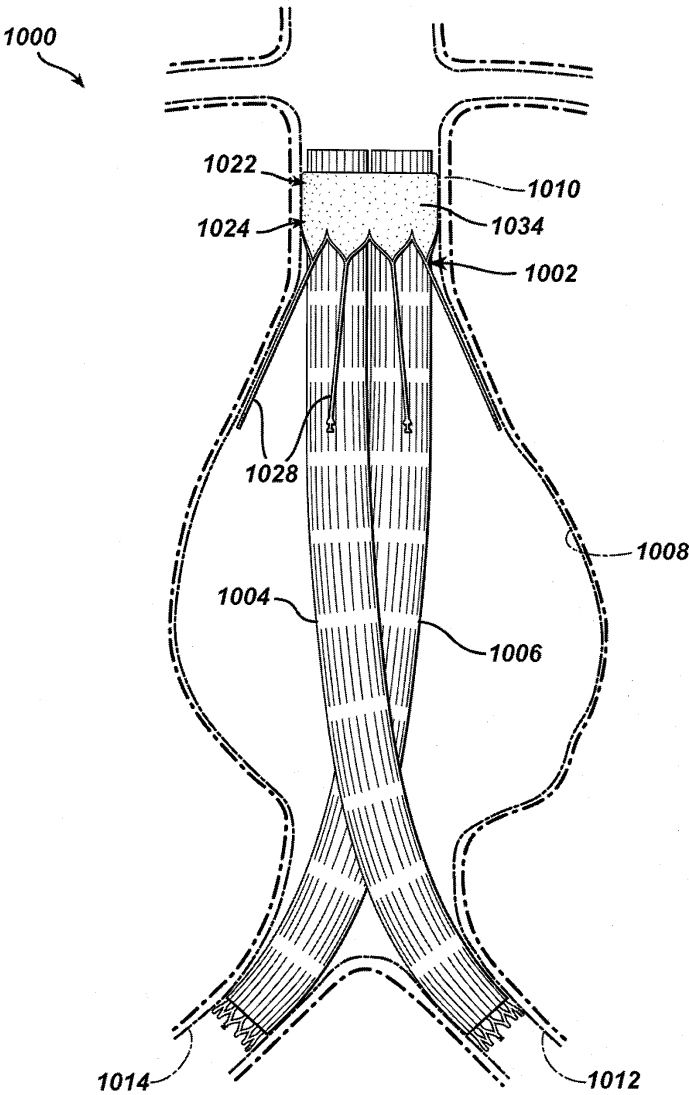
도면25



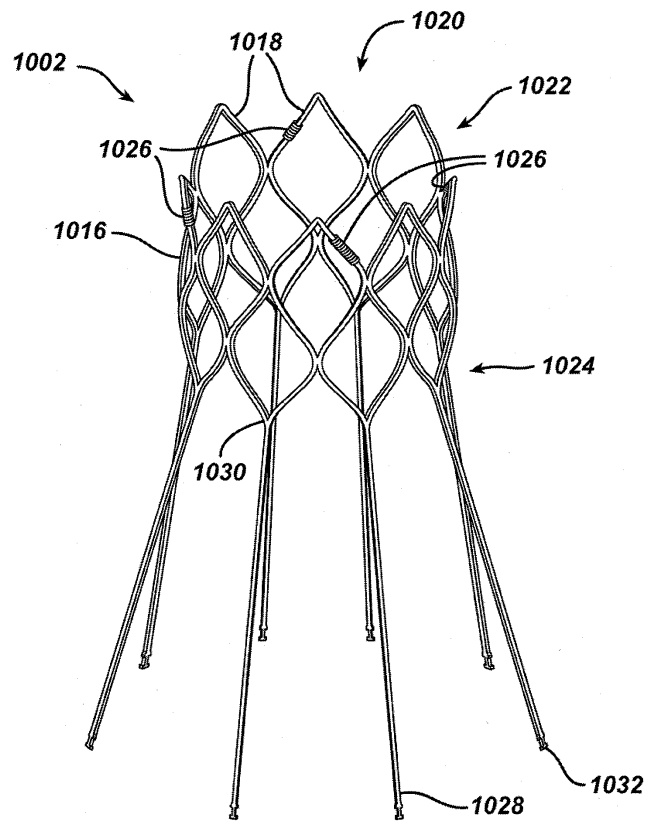
도면26



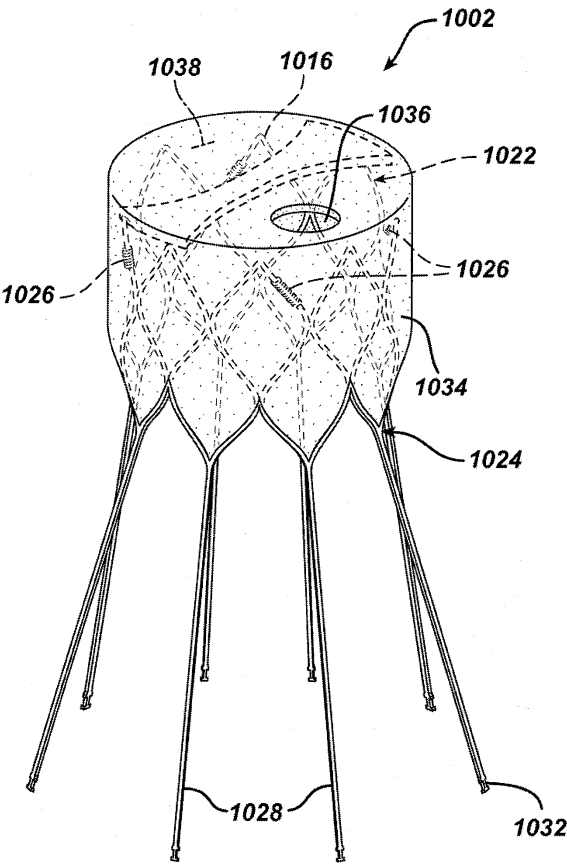
도면27



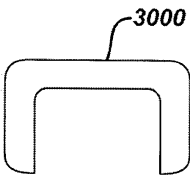
도면28



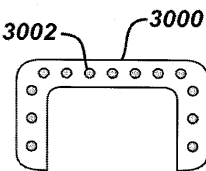
도면29



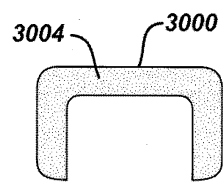
도면30



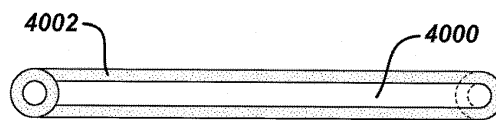
도면31



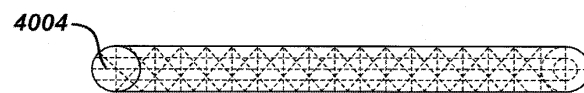
도면32



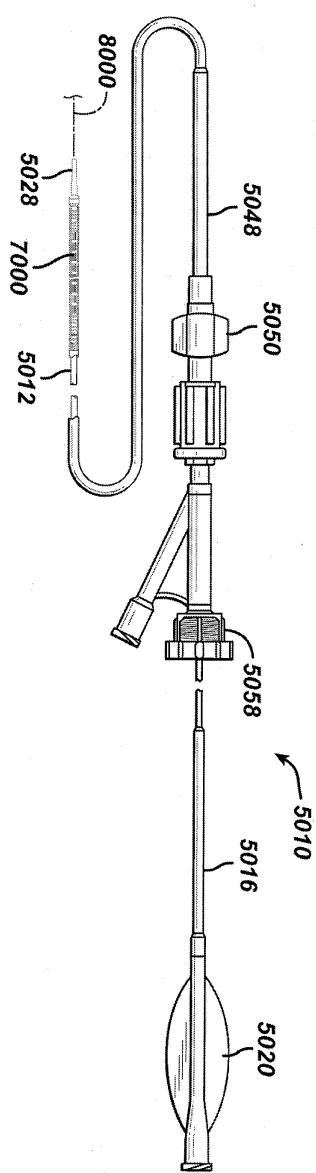
도면33



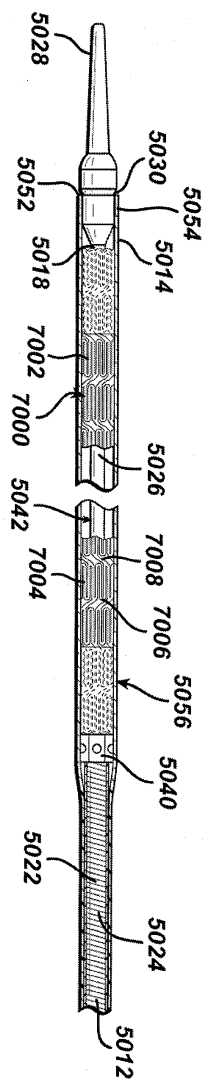
도면34



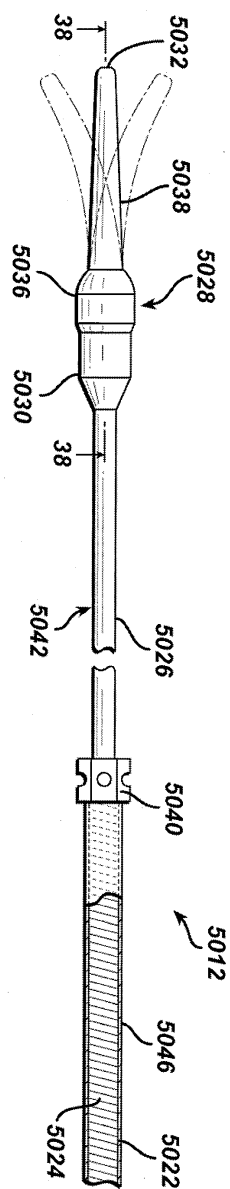
도면35



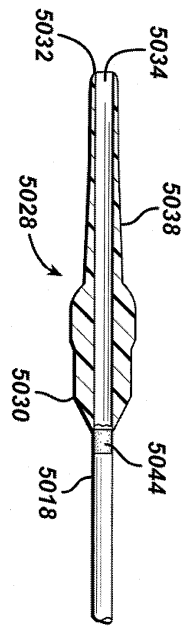
도면36



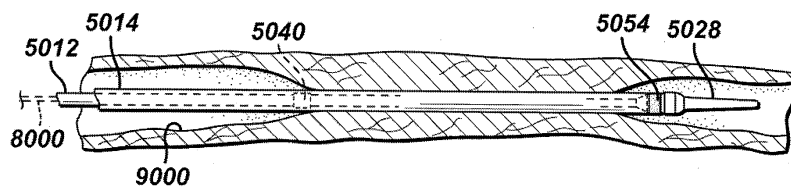
도면37



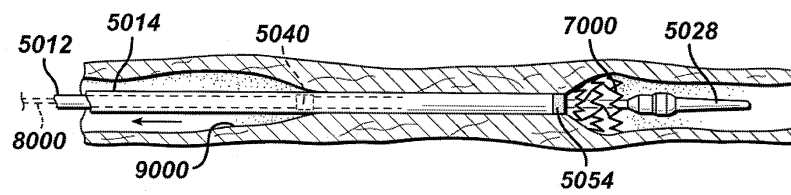
도면38



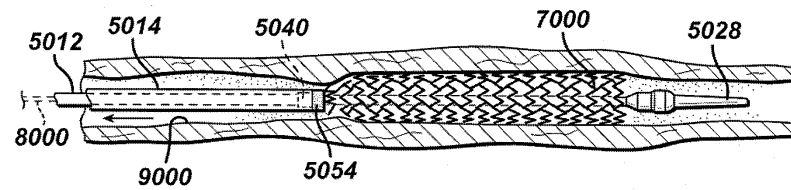
도면39



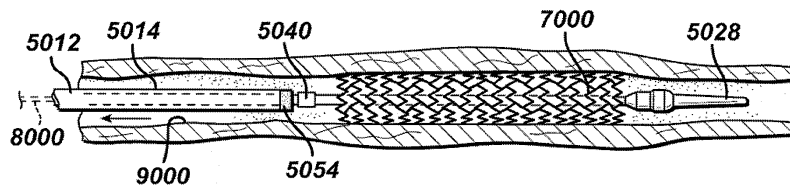
도면40



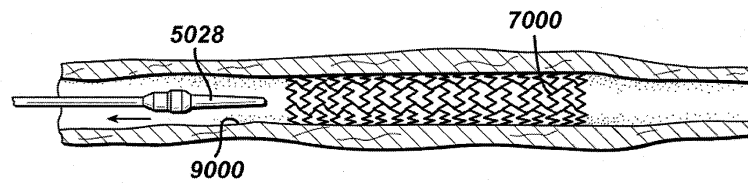
도면41



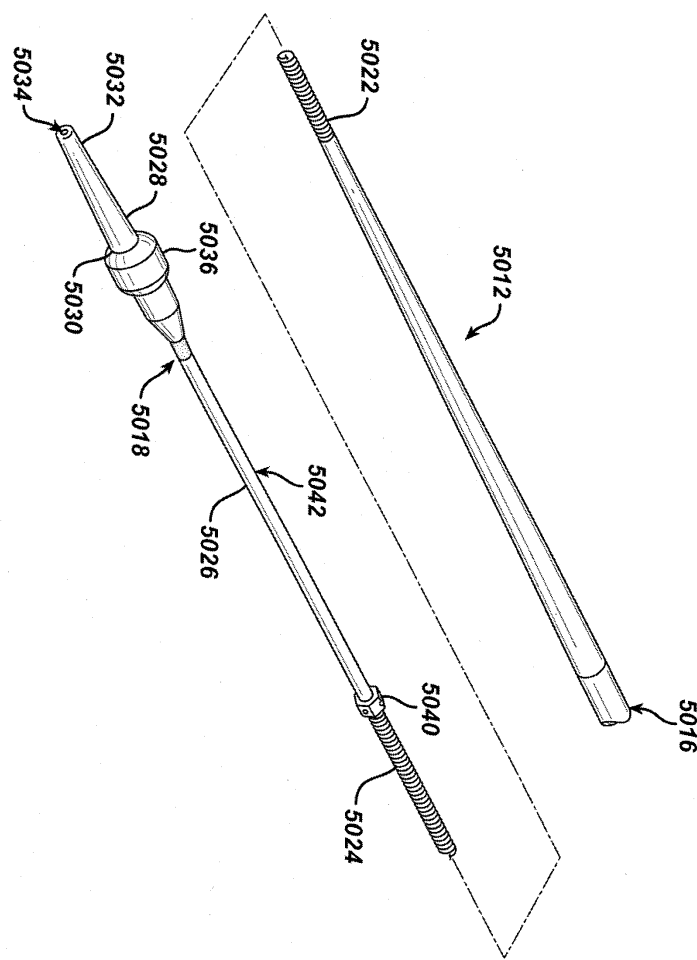
도면42



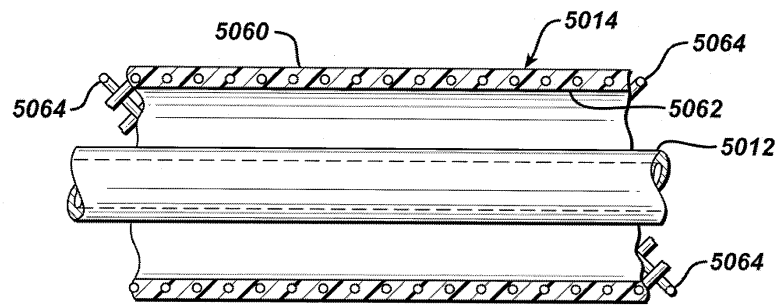
도면43



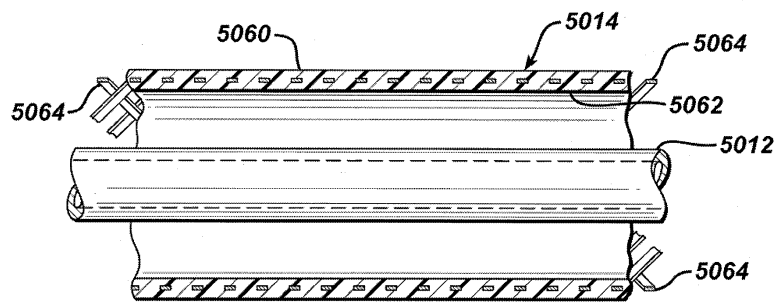
도면44



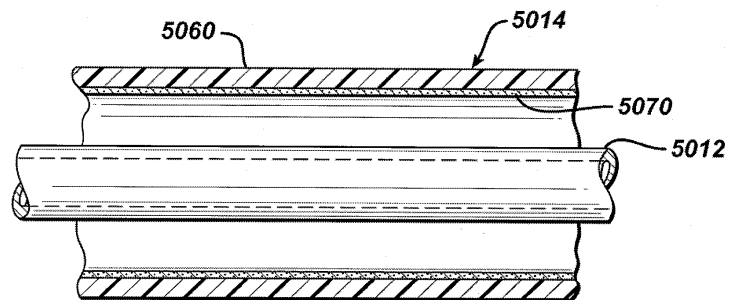
도면45



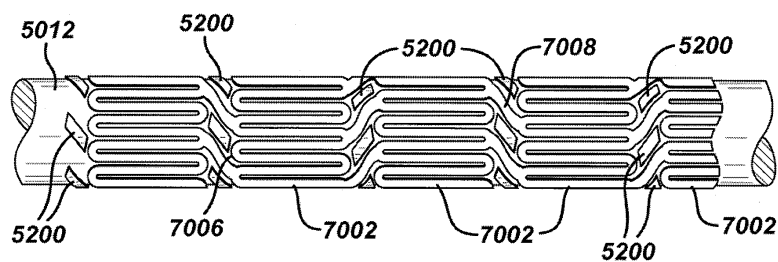
도면46



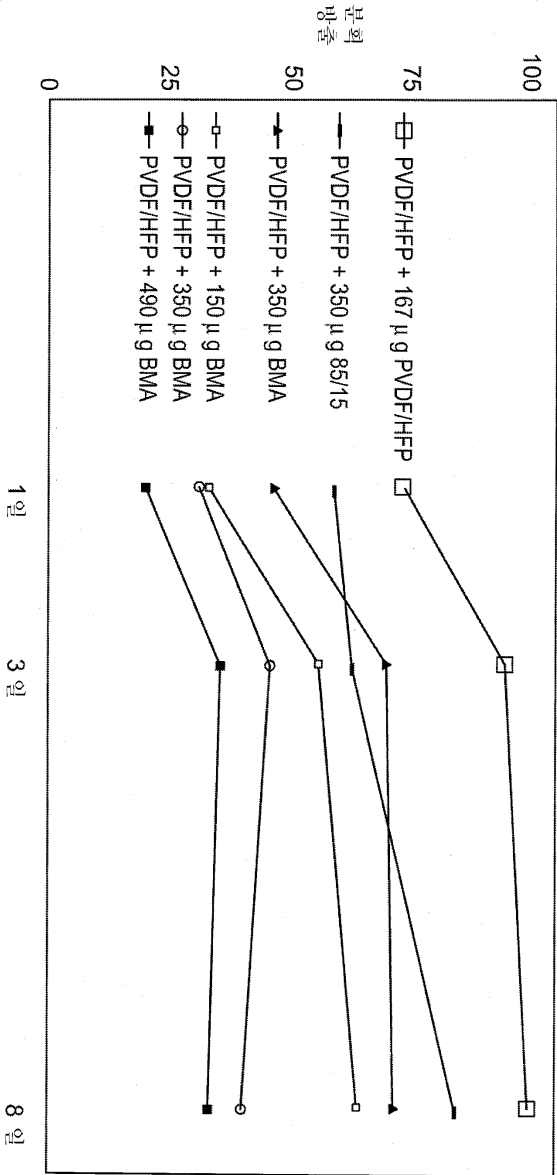
도면47



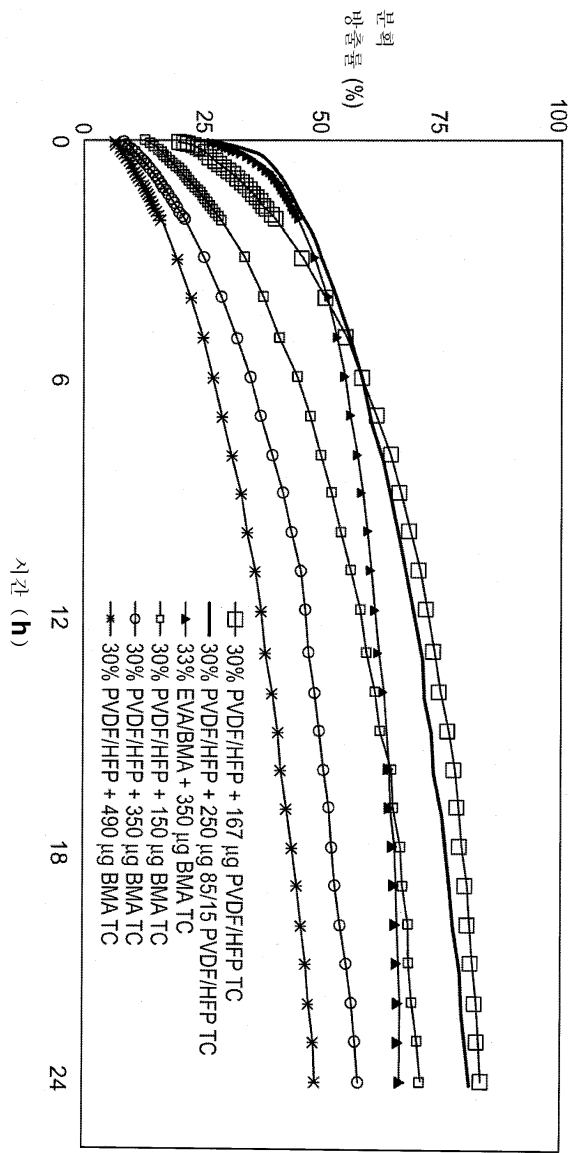
도면48



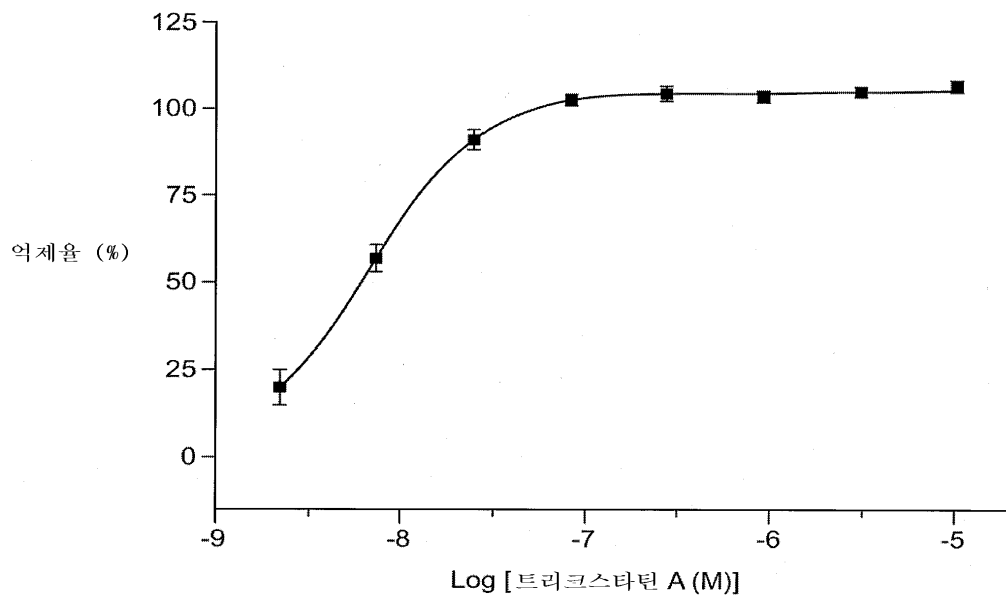
도면49



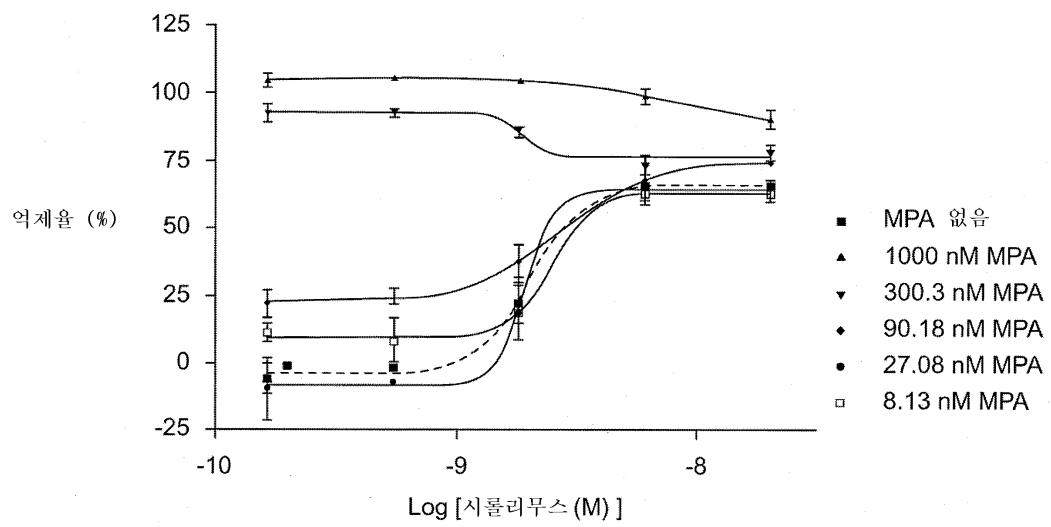
도면50



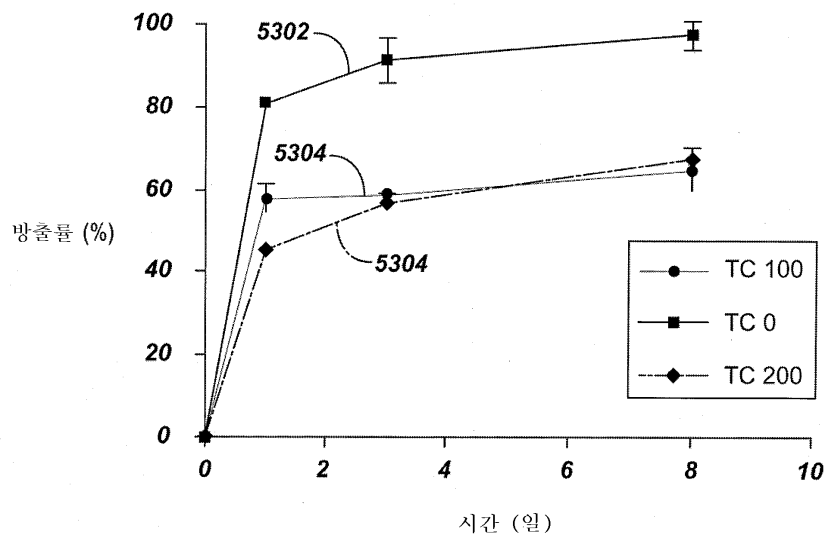
도면51



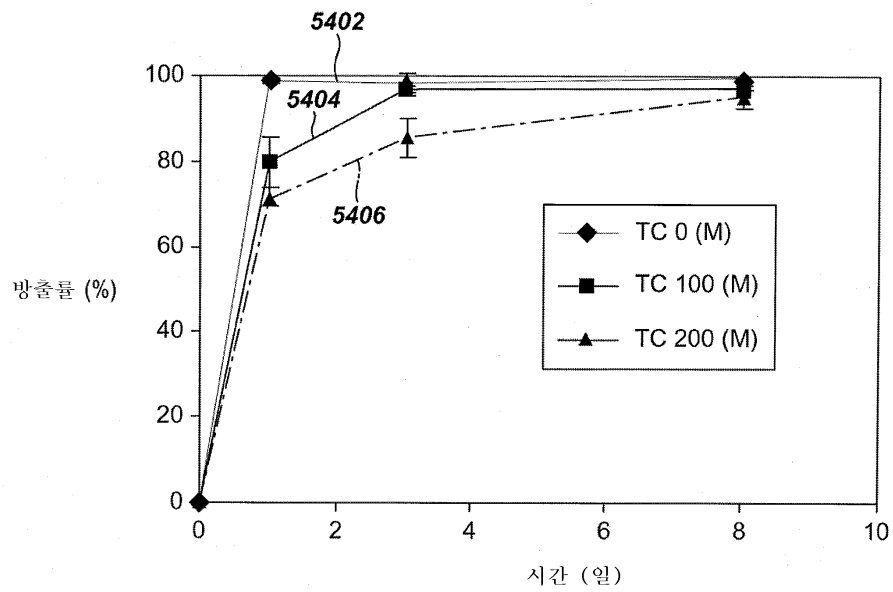
도면52



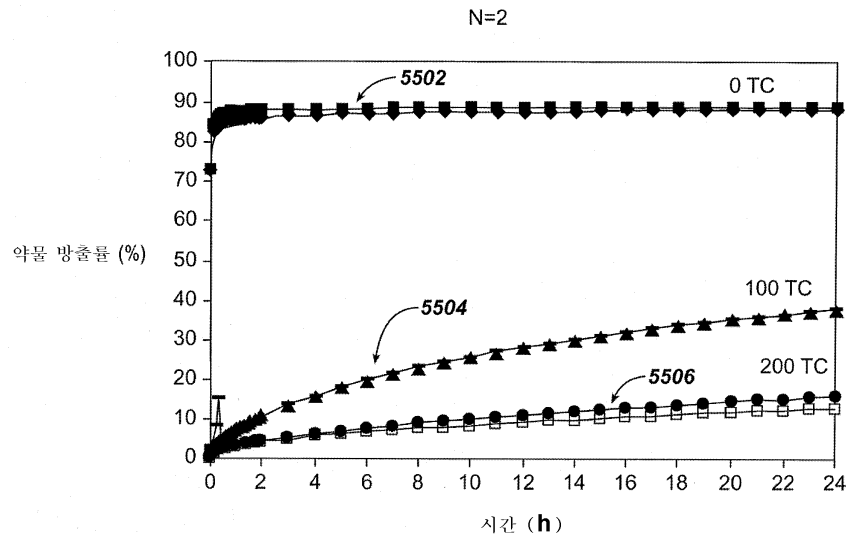
도면53



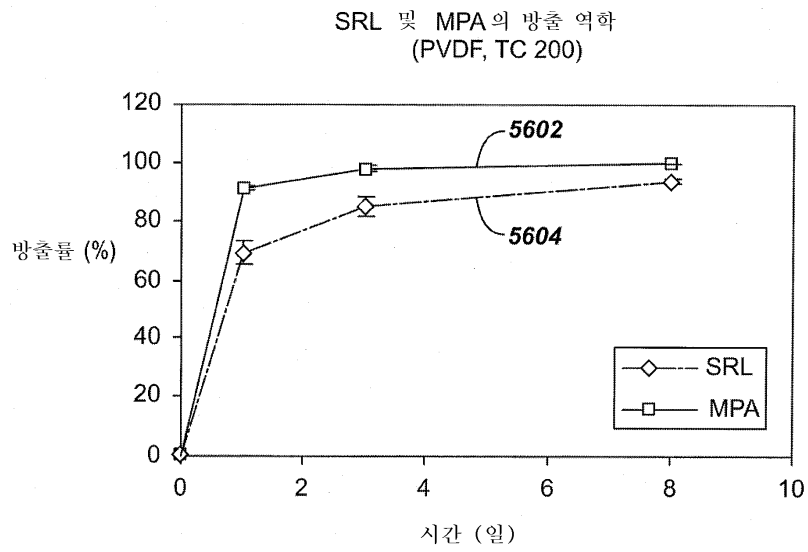
도면54



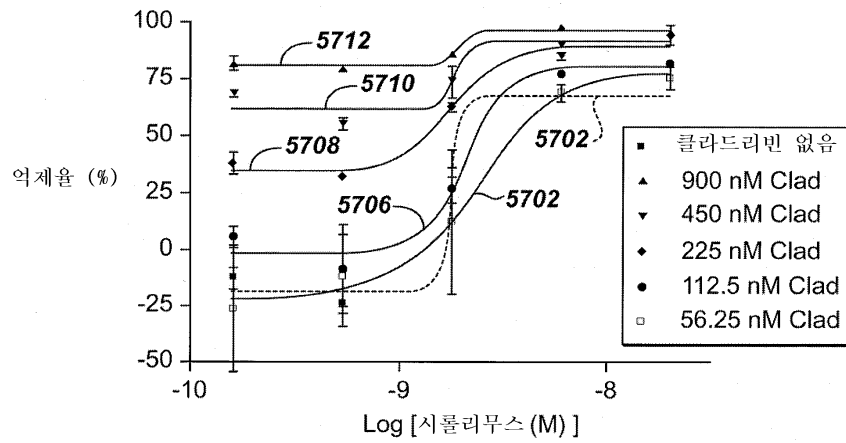
도면55



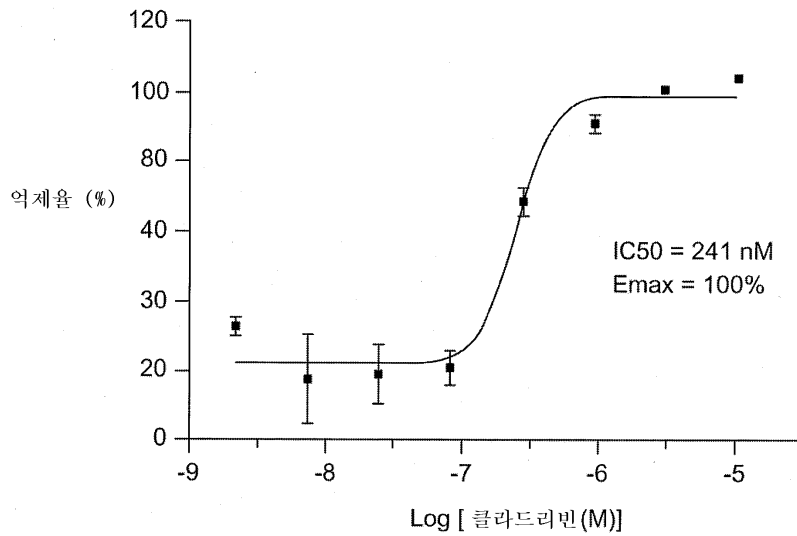
도면56



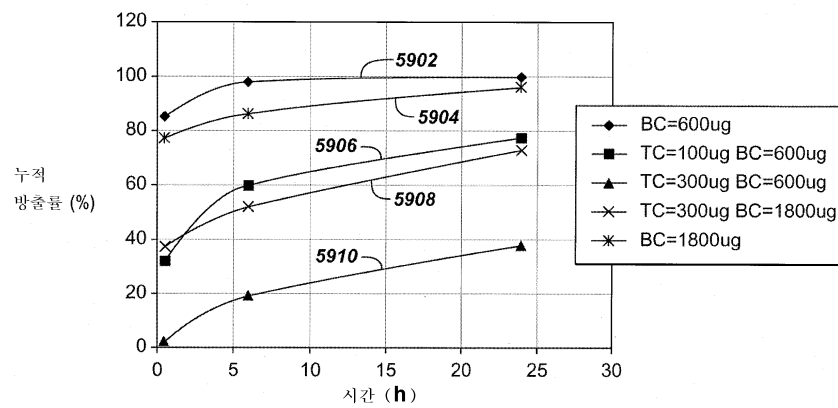
도면57



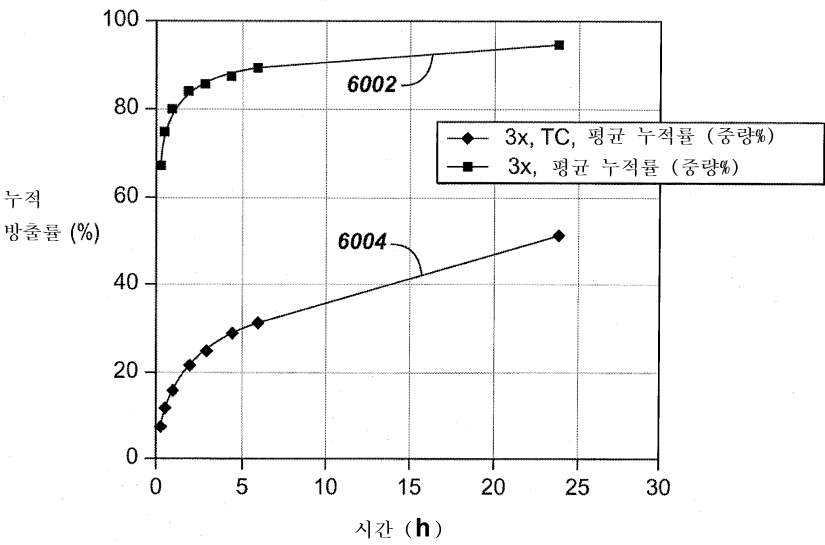
도면58



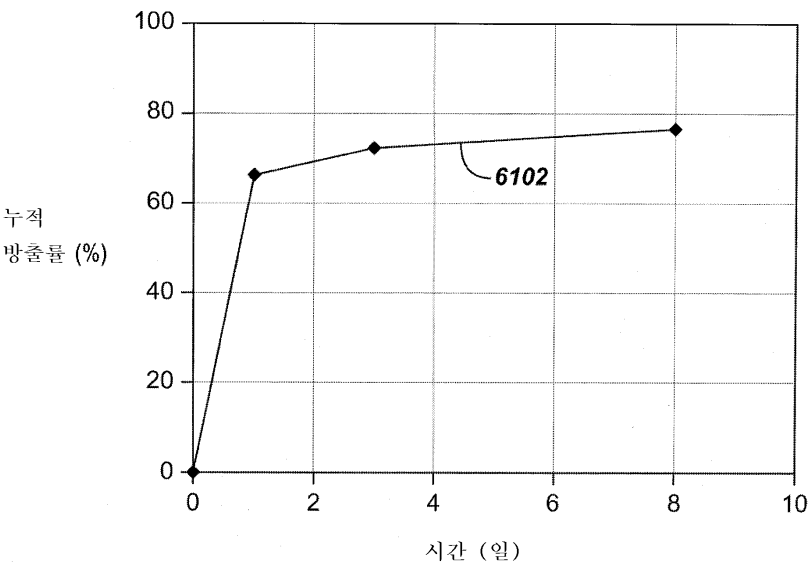
도면59



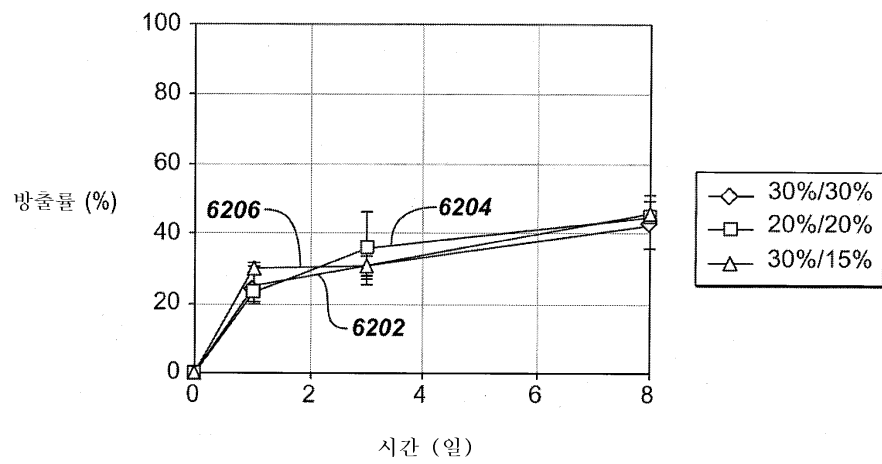
도면60



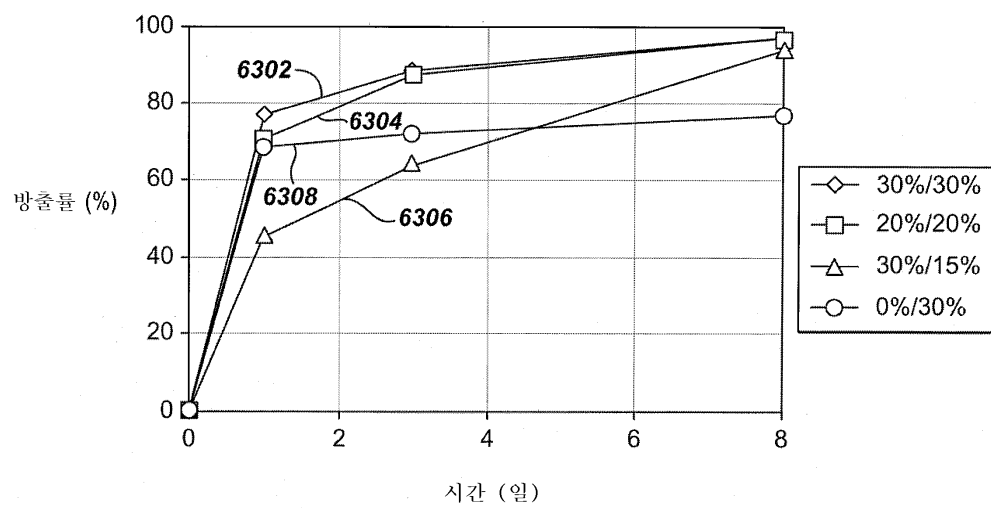
도면61



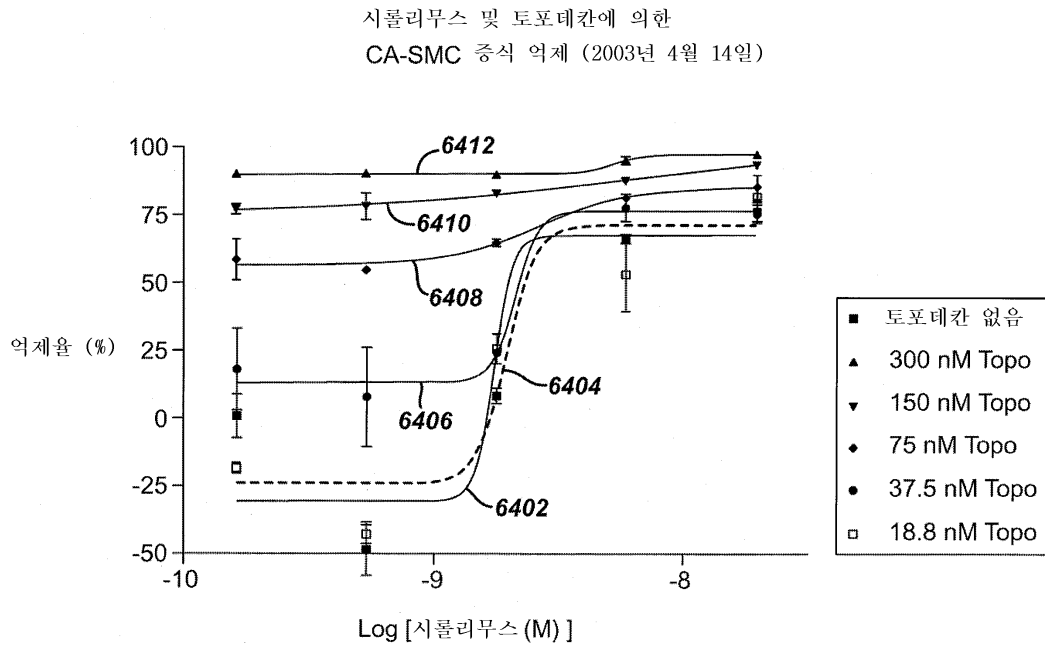
도면62



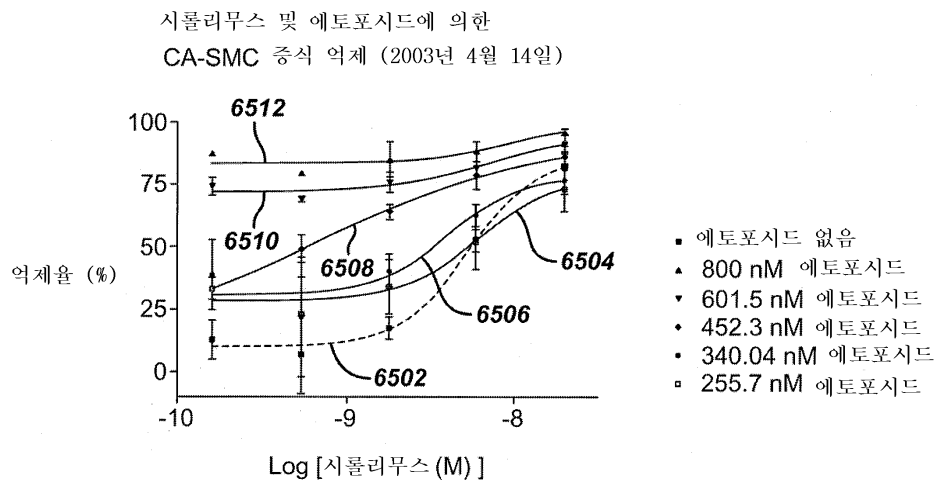
도면63



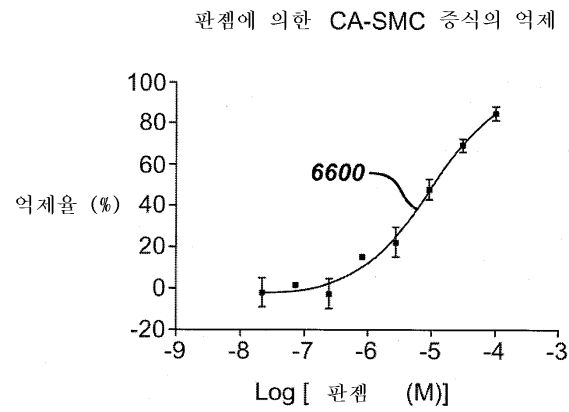
도면64



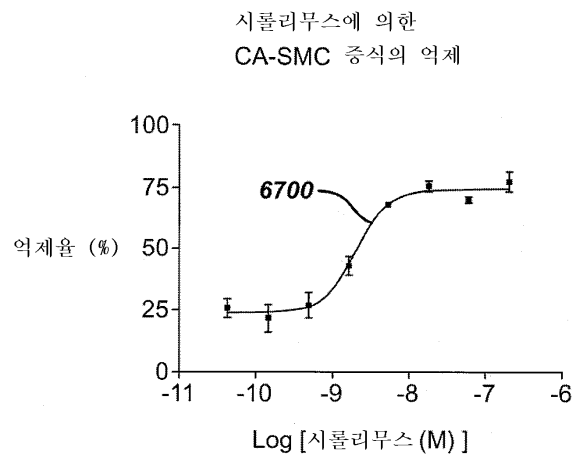
도면65



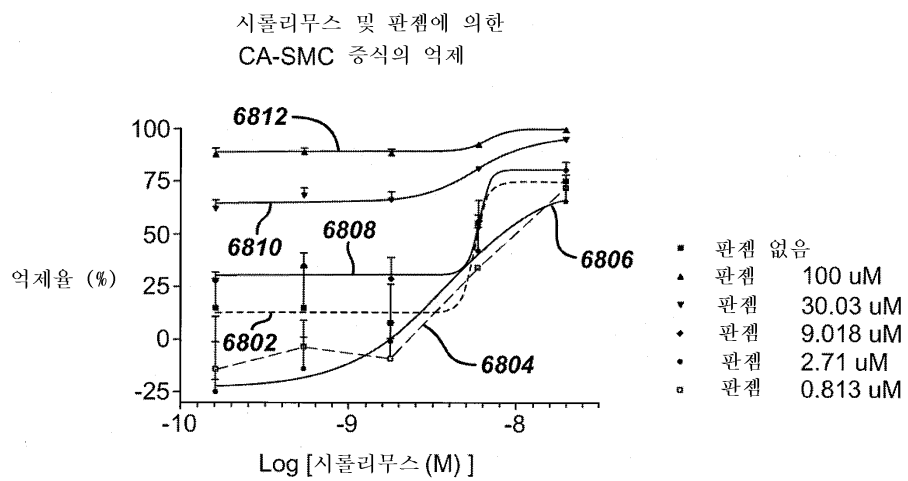
도면66



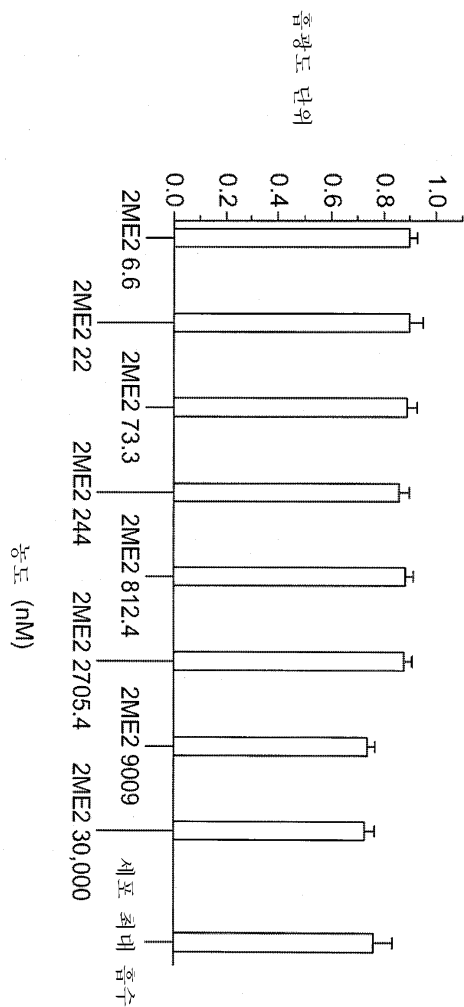
도면67



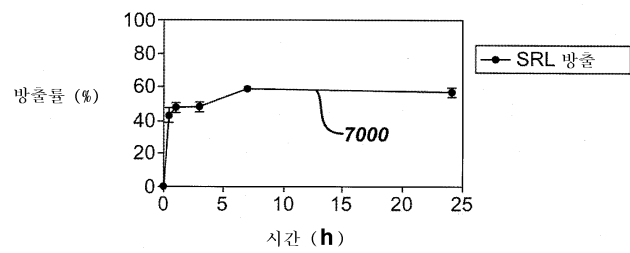
도면68



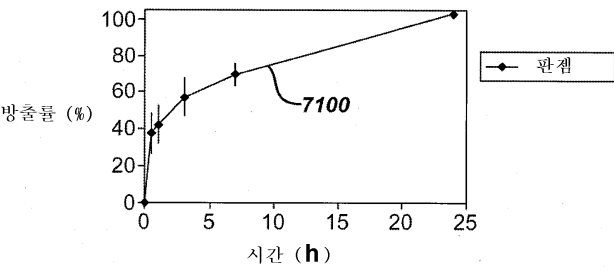
도면69



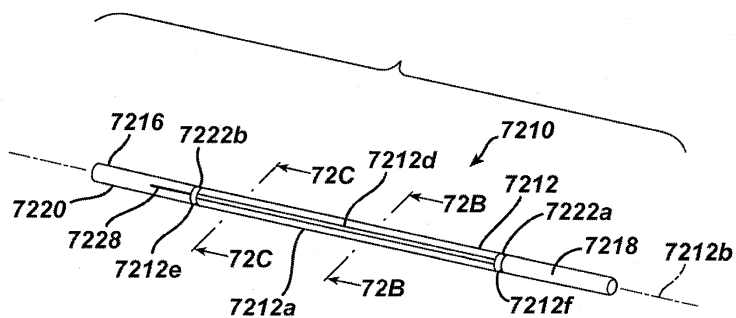
도면70



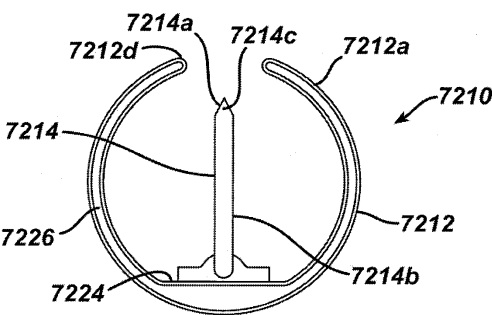
도면71



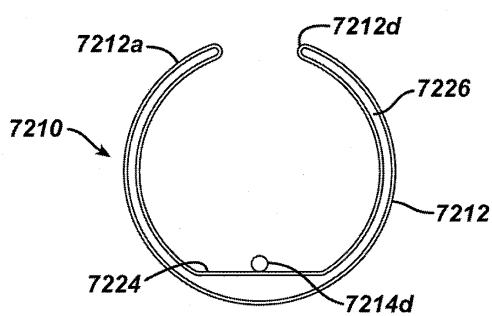
도면72a



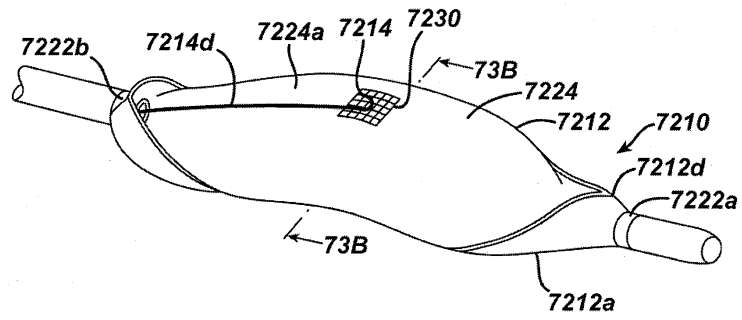
도면72b



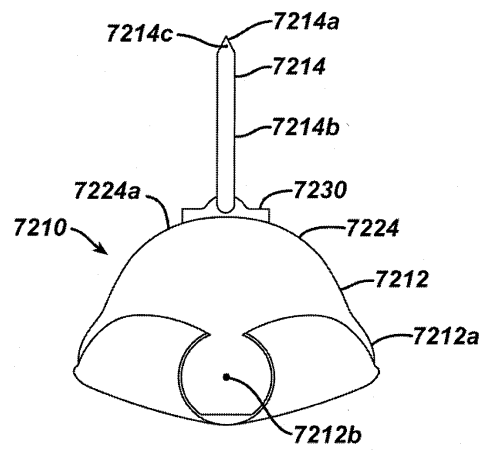
도면72c



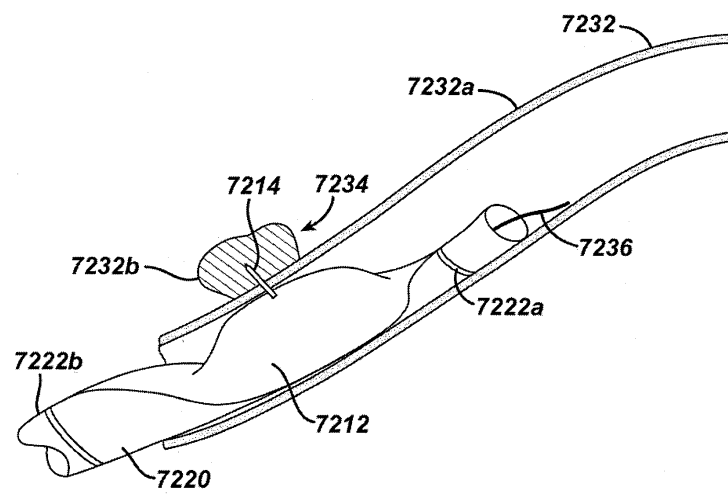
도면73a



도면73b



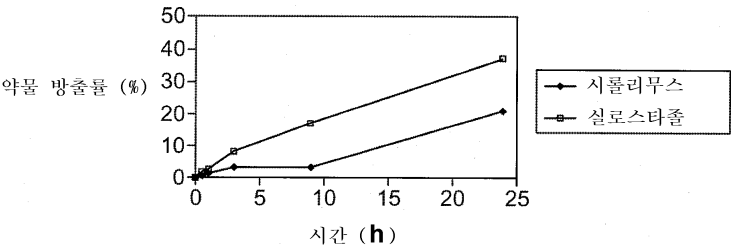
도면74



도면75

BMA	7506
실로스타졸 /EVA/BMA	7504
시롤리무스 /EVA/BMA	7502
스텐트	7500

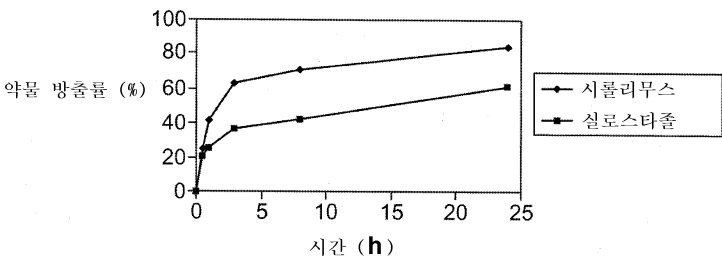
도면76



도면77

BMA	7706
실로스타졸 /EVA/BMA	7704
시롤리무스 /EVA/BMA	7702
스텐트	7700

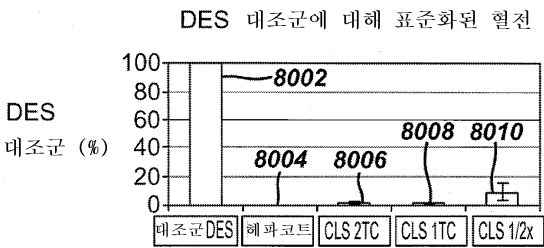
도면78



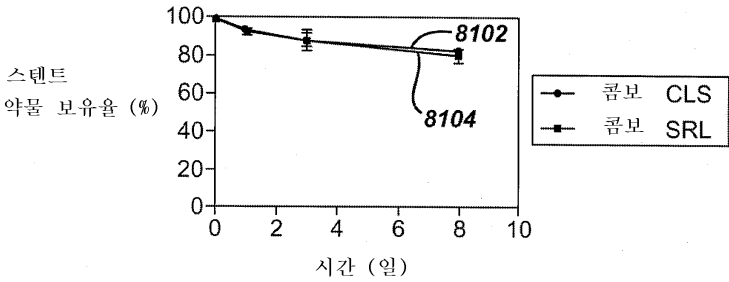
도면79

BMA	7906
실로스타졸 /EVA/BMA	7904
시롤리무스 /EVA/BMA	7902
스텐트	7900

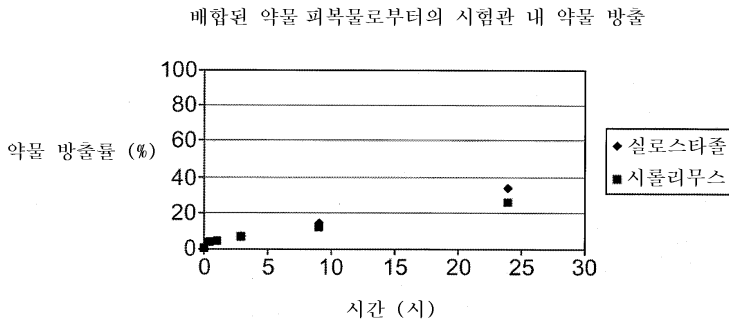
도면80



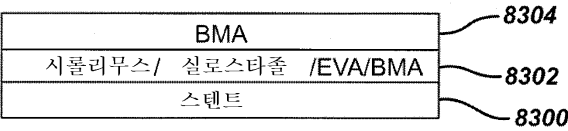
도면81



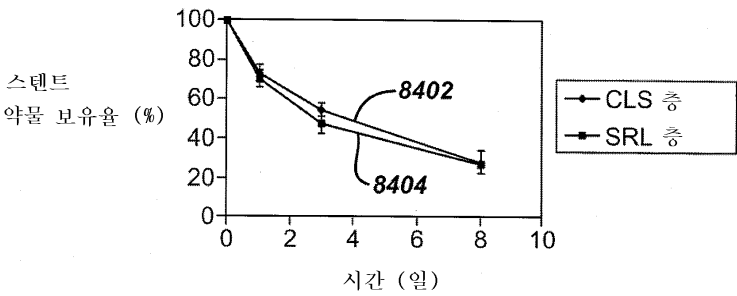
도면82



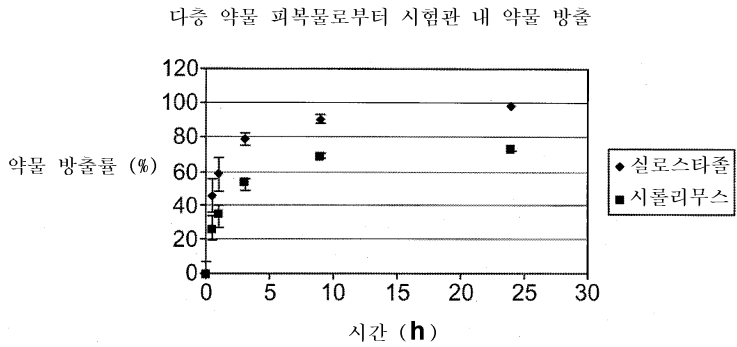
도면83



도면84



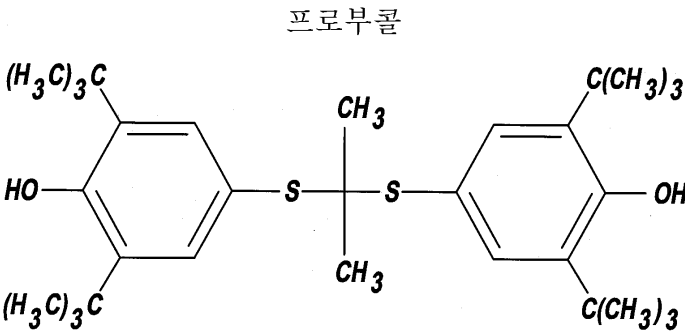
도면85



도면86

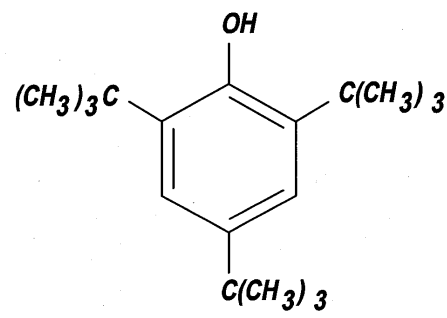
삭제

도면86a

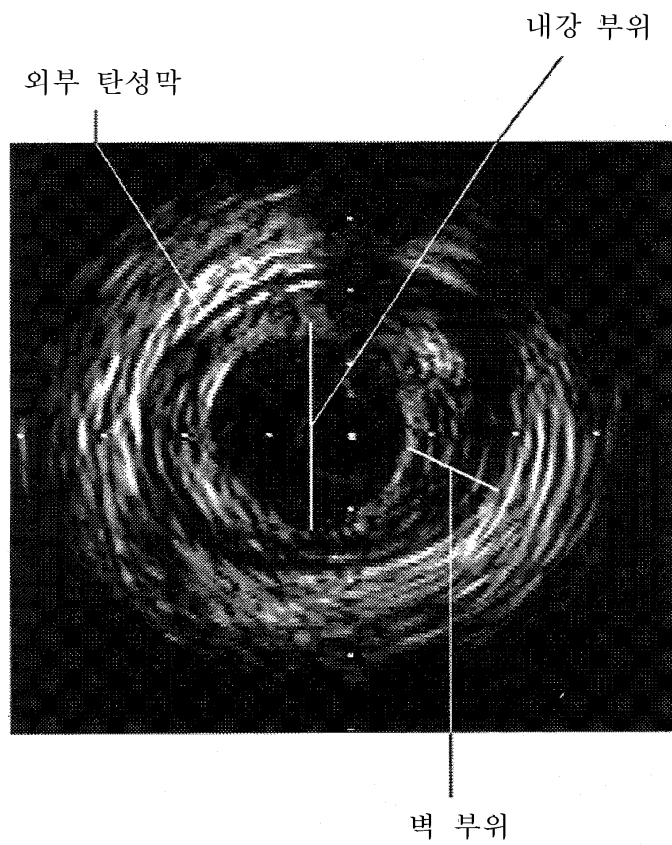


도면86b

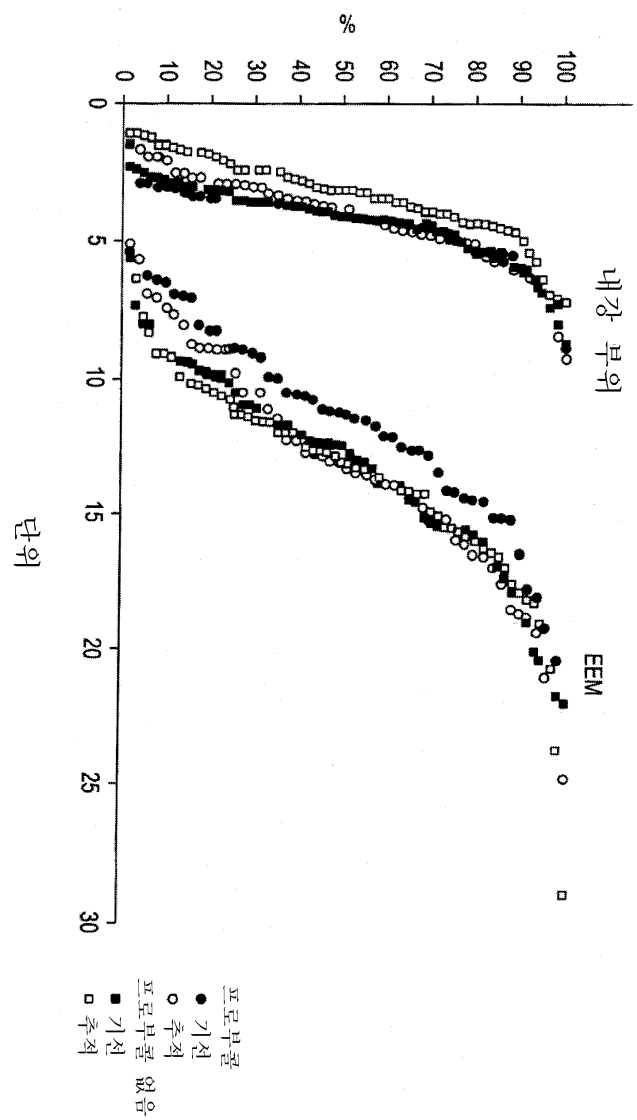
부틸화된 하이드록시톨루엔



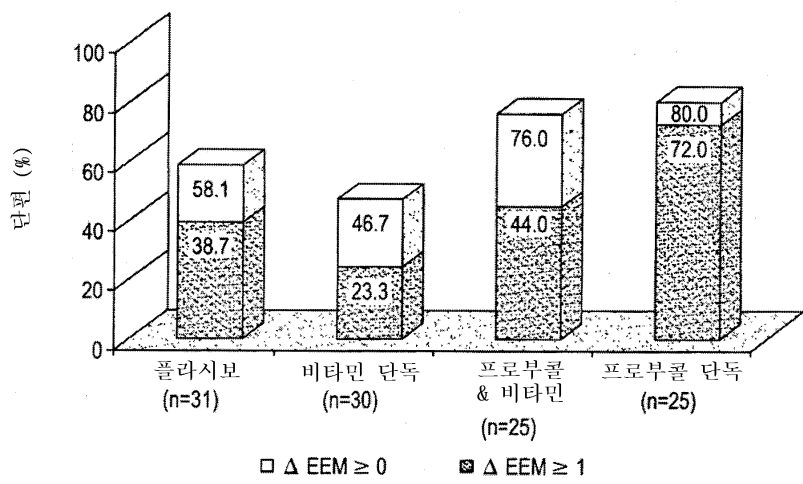
도면87



도면88



도면89



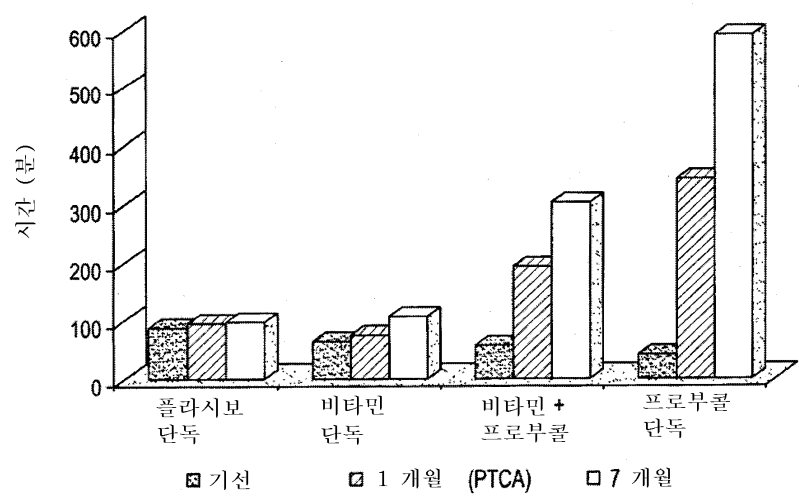
도면89a

삭제

도면89b

삭제

도면90



도면91

삭제

도면92

삭제

도면93

삭제