



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61F 2/06 (2006.01) A61B 17/12 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년02월08일 10-0679990 2007년02월01일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호 (22) 출원일자 심사청구일자 번역문 제출일자	10-2004-7005561 2004년04월14일 2004년04월14일 2004년04월14일	(65) 공개번호 (43) 공개일자	10-2004-0050915 2004년06월17일
(86) 국제출원번호 국제출원일자	PCT/DE2002/003941 2002년10월15일	(87) 국제공개번호 국제공개일자	WO 2003/034944 2003년05월01일

(30) 우선권주장	10150340.7 10157610.2	2001년10월15일 2001년11월26일	독일(DE) 독일(DE)
------------	--------------------------	----------------------------	------------------

(73) 특허권자            헤모텍 게엠베하  
독일연방공화국 52146 부르사이엔 아데나우에르스트라제 15

(72) 발명자            호레스,롤란드  
독일연방공화국 스톨버그 52223, 암 돌프와이허 1

호프만, 에리카  
독일연방공화국 에스쉬와일러 52249 베르그라썬스트라제 13

호프만, 미첼  
독일연방공화국 에스쉬와일러 52249 베르그라썬스트라제 13

과우스트, 볼커  
독일연방공화국 아셴 52080 브루셔스트라제 40

디 비아제, 도나토  
독일연방공화국 아셴 52080 칼크버그스트라제 162

(74) 대리인            손은진

심사관 : 박정웅

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 재협착증의 방지를 위한 스텐트의 코팅

(57) 요약

본 발명은 혈친화성, 항증식성, 항염증성 및/또는 항혈전성 활성제를 포함하는 적어도 하나의 혈친화성 코팅을 가지는 스텐트 및 재협착증을 위하여 상기 스텐트의 용도는 물론 상기 스텐트의 제조방법에 관한 것이다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

항혈전 작용에 책임이 있는 펜타사카라이드의 분자량 범위에서 구매가능한 헤파린, 헤파란 설페이트와 그 유도체, 올리고 및 에리크로시틱 글리코칼릭의 폴리사카라이드, 올리고사카라이드, 폴리사카라이드, 완전히 디설페이트 및 N-리아세틸레이트된 헤파린, 디설페이트 및 N-리아세틸레이트된 헤파린, N-카르복시메틸레이티드 케톤, 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리에틸렌 글리콜 또는 이러한 물질의 혼합물의 표준 분자량까지의 다른 설페티온 계수(설페티온 정도)와 아실레이션 계수(아실레이션 정도)를 가지는 레지오설페티블리 얻어진 유도체를 포함하는 혈친화층, 및 항증식, 항염증 또는 항혈전 활성제를 적어도 하나 또는 항증식, 항염증 및 항혈전 활성제를 적어도 하나 포함하는 적어도 하나의 두번째 인접층을 공유하거나 또는 끈끈하게 접촉되어 코팅되는 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 활성제는 시로리머스(라파미신), 소마톤타틴, 타크로리머스, 록시드로미신, 두나이미신, 아스코미신, 바필로미신, 에리드로미신, 미테카미신, 조사미신, 콘카나미신, 클라리드로미신, 트로레안도미신, 폴리미신, 세리바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴, 아토르바스타틴, 프라바스타틴, 피타바스타틴, 빈블라스타틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 에토보시데, 테니포시데, 니무스틴, 카르무스틴, 로무스틴, 시클로포스파미드, 4-하이드록시옥시시클로포스파미드, 에스트라무스틴, 멜파란, 이포스파미드, 트로프로스파미드, 클로람부실, 벤다무스틴, 다카르바진, 부술판, 프로카르바진, 트레오술판, 프레모졸로미드, 디오테파, 다우노루비신, 독소루비신, 아클라루비신, 에피루비신, 미톡산트론, 이다루비신, 블레오미신, 미토미신, 닥티노미신, 메토크세이트, 플루다라빈, 플루다라빈-5'-디하이드로젠 포스페이트, 클라드리빈, 메르카프토푸린, 디오구아닌, 시타라빈, 플루오로우라실, 겐시타빈, 카페시타빈, 도세탁셀, 카보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 암사크린, 이리노테칸, 토포테칸, 하이드록시카바미드, 밀테포신, 펜토스타틴, 알데슬레우킨, 트레티노인, 아스파라기나제, 폐가스파라제, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 레트로졸, 포르메스탄, 아미노글루테데미드, 아드리아미신, 아지드로미신, 스피라미신, 세파란틴, smc 증식 억제제-2w, 에포딜론 A와 B, 미톡산트론, 아자디오프린, 미코페놀라트모페틸, c-myc-안티센스, b-myc-안티센스, 베틀리닉산, 캄프토테신, 라파출, β-라파콘, 포도필로톡신, 베틀린, 포도필릭산 2-에틸하이드라자이드, 몰그라모스텀(rhuGM-CSF), 페긴테르페론 α-2b, 라노그라스텀(r-HuGCSF), 필그라스텀, 마크로골, 다카르바진, 바실리시마브, 다클리주마브, 셀렉틴(시토킨 안타노니스트), CETP 억제제, 카드헤린스, 시토키닌 억제제, COX-2 억제제, NFκB, 안지오펍틴, 시프로플록사신, 캄프토테신, 플루로블라스타틴, 근육세포 증식을 억제하는 모노클로날 항체, bFGF 안타고니스트, 프로부콜, 프로스타글란딘스, 1,11-디메톡시칸딘-6-온, 1-하이드록시-11-메톡시칸딘-6-온, 스코플렉틴, 콜키신, 펜타에리드리톨 테트라니크레이트와 신드노에이민과 같은 NO 제공자, 니트로소디리버티브스, 타모시펜, β-에스트라디올, 에스트리올, 에스트론, 에디닐에스트라디올, 포스페스프롤, 메드록시프로게스테론, 에스트라디올 시피오네이트, 에스트라디올 벤조에이트, 트라닐라스트, 카메바카우린, 암치료에 적용되는 다른 테르페노이드, 베라파밀, 시로신 키나제 억제제(티르포스틴), 시클로스포린 A 및 파클리탁셀, 6-α-하이드록시-파클리탁셀, 바카틴, 탁소테레와 같은 유도체, 합성 또는 자연 재료로 얻어진 카본 수복사이트의 마크로시클릭 올리고머(MCS)와 상기 유도체, 모페부타존, 아세메타신, 디클로페낙, 로나조락, 답스온, o-카바모일페녹시아세틱산, 리도카인, 케토프로펜, 메페나믹산, 피록시캠, 멜록시캠, 클로로퀸 포스페이트, 페니실라민, 하이드록시클로로퀸, 아우라노핀, 오디움 아우로디오타레이트, 옥사세프롤, 셀레콕시브, β-시토스테린, 아데메티오닌, 미르테카인, 폴리도카놀, 노니바미데, 레노덴돌, 벤조카인, 아에스신, 엘리프티신, D-24851(칼바이오펜), 콜세미드, 시토칼라신 A-E, 인다노신, 노카다졸, S 100 단백질, 바시프라신, 비트로벡틴 리셉터 안타고니스트, 아젤라스틴, 메탈 프로테이나제-1과 -2의 구아니딜 시클라제 시물레이터 조직 억제제, 자유 뉴클레익산, 바이러스 트랜스미터와 합쳐진 뉴클레익산, DNA와 RNA 조각, 플라미노젠 활성물 억제제-1, 플라미노젠 활성물 억제제-2, 안티센스 올리고뉴클레오티드, VEGF 억제제, IGF-1, 세파드록실과 같은 항생제 그룹에서의 활성제, 세파졸린, 세파클로르, 세포톡신, 토브라미신, 젠타미신, 디클록사실린과 같은 페니실린, 옥사실린, 숄포나미드, 메트로니다졸, 아르가트로반과 같은 항혈전제, 아스피린, 아브시시마브, 합성 항혈전제, 비발리루딘, 코우마딘, 에녹소파린, 디설페이트드 및 N-리아세틸레이트드 헤파린, 티슈 플라스미노겐 액티베이터, GpIIa/IIIa 플라텔레트 맵브레인 리셉터, 펙터 Xa 억제제 항체, 헤파린, 히루딘, r-히루딘, PPACK, 프로타민, 프로우로카나제, 스트렙토키나제,

와파린, 우로키나제, 디피라미돌과 같은 바소딜라터, 트라피딜, 니트로프루시데스, 트리아졸로피리미딘과 세라민과 같은 PDGF 안타노니스트, 카르토프릴과 같은 ACE 억제제, 실라자프릴, 리시노프릴, 에날라프릴, 로사르탄, 디오프로디아제 억제제, 프로스타시클린, 바피프로스트, 인터페론  $\alpha$ ,  $\beta$  및  $\gamma$ , 히스타민 안타고니스트, 세로토닌 블로커, 아포토시스억제제, p65 NF- $\kappa$ B 또는 Bcl-xL 안티센스 올리고뉴클레오티드와 같은 아포토시스 조절제, 할로푸기논, 니페디피네, 토코페놀, 트라나라스트, 몰시도민, 티 폴리페놀, 에피카테킨 갈라테, 에피갈로카테킨 갈라테, 보스웰릭산과 그 유도체, 레플루노미드, 아나킨라, 에타네르셉트, 설파살라진, 에토포시드, 디클록사실린, 테트라시클린, 트리암시놀론, 무타미신, 프로카이니미드, 레티노익산, 키니딘, 디소피리미드, 플레카이니드, 프로파테논, 소톨롤, 아미도론, 자연 및 합성 취득 스테로이드, 이노토디올, 마퀴노시드 A, 갈라키노시드, 만소닌, 스트레블로시드, 하이드로코르티손, 베타메타손, 텍사메타손, 페노포르펜과 같은 비스테로이드성 물질(NSAIDs), 이부프로펜, 인도메타신, 나프로센, 페닐부타존 및 아시클로비르와 같은 안티바이러스 물질, 간시클로비르, 지도부딘, 클로트리마졸과 같은 항진균, 플루시토신, 그리세오폴빈, 케토코나졸, 미코나졸, 니스타틴, 테르비나핀, 클로로퀸과 같은 안티프로조알 약품, 메플로퀸, 퀴닌, 게다가 히포카에스쿨린과 같은 자연 테르페노이드, 바링토게놀-C21-안젤레이트, 14-디하이드로아그로스티스타친, 아그로스케린, 아그로스티스타친, 17-디하이드록시아그로스티스타친, 오바토디올리드스, 4,7-옥시시클로아니소메릭산, 바카리노이드 B1, B2, B3 및 B7, 투베이모시드, 브루세아놀 A, B 및 C, 브루세안티노시드 C, 코로나린 A, B, C 및 D, 우르솔릭산, 힝타틱산 A, 제오린, 이소이리도제르마날, 마이텐폴리올, 에푸산틴 A, 엑시사닌 A 및 B, 롱기카우린 B, 스킴포네아틴 C, 카메바우린, 레우카메닌 A 및 B, 13,18-디하이드로-6- $\alpha$ -세네시오일록시카파린, 타사마이린 A 및 B, 레제널롤, 트리프토리드, 게다가 시마린, 아포시마린, 아리스톨로직산, 아놉테린, 하이드록시아놉테린, 아네모닌, 프로토아네모닌, 베르베린, 켈리부린 클로라이드, 식토신, 시노코쿨린, 봄브레스타틴 A 및 B, 쿠드라이소플레브온 A, 쿠르쿠민, 디하이드로니티딘, 니티딘 클로라이드, 12- $\beta$ -하이드록시프레그나디엔-3,20-디온, 빌로볼, 진크골, 진크골릭산, 헬레날린, 인디신, 인디신-N-옥사이드, 라지오카르핀, 이노토디올, 글리코시드 1a, 포도필로톡신, 저스티시딘 A 및 B, 라레아틴, 말로테린, 말로토크로마놀, 이소부티릴말로토크로마놀, 마퀴노시드 A, 마찬틴 A, 마이탄신, 리코리디신, 마르게틴, 팬크라티스타틴, 리리오데닌, 비스파르테노리딘, 옥소우신수닌, 아리스토타락탐-All, 비스파르테노리딘, 페리플로코시드 A, 갈라키노시드, 우르솔릭산, 디옥시프로소스페르민, 피코루빈, 리신 A, 산구이나린, 만우밀산, 메틸소르비폴린, 스파텔리아크로멘, 스티조필린, 만소닌, 스트레블로시드, 아카게린, 디하이드로우삼바라엔신, 하이드록시우삼바린, 스트리코노펜타민, 스트리코노필린, 우삼바린, 우삼바렌신, 베르베린, 리리오데닌, 옥소우신수닌, 다프노레틴, 라리시레소놀, 메톡시마리시레소놀, 시링가레시놀, 움벨리페논, 아프로모손, 아세틸비스미온 B, 데스아세틸비스미온 A, 비스미온 A 및 B를 포함하는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 스텐트.

### 청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 항증식, 항염증 또는 항혈전 활성제는  $\text{cm}^2$  스텐트 표면당 0.001 mg 내지 10 mg 의 제약상 활성 농도를 포함하는 것을 특징으로 하는 스텐트.

### 청구항 4.

제 1 항에 있어서, 상기 혈친화층은, 항혈전 작용에 책임이 있는 펜타사카라이드의 분자량 범위에서 구매가능한 헤파린, 헤파란 설페이트와 그 유도체, 올리고 및 에리크로시틱 글리코칼릭의 폴리사카라이드, 올리고사카라이드, 폴리사카라이드, 완전히 디설페이트 및 N-리아세틸레이트된 헤파린, 디설페이트 및 N-리아세틸레이트된 헤파린, N-카르복시메틸레이트드 케톤, 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리에틸렌 글리콜 또는 이러한 물질의 혼합물의 표준 분자량까지의 다른 설파티온 계수(설파티온 정도)와 아실레이션 계수(아실레이션 정도)를 가지는 레지오실렉티브리 얻어진 유도체 및 자연산 헤파린을 포함하는 것을 특징으로 하는 스텐트.

### 청구항 5.

제 4 항에 있어서, 상기 혈친화층은 끈끈하게 바람직하게는 스텐트 표면에 공유적으로 결합된 것을 특징으로 하는 스텐트.

### 청구항 6.

제 1 항에 있어서, 상기 코팅은 2 이상의 층으로 이루어지고, 첫번째 층은 상기 스텐트 표면에 직접적으로 내려진 것을 특징으로 하는 스텐트.

**청구항 7.**

제 6 항에 있어서, 상기 첫번째 층은 혈친화층을 포함하고 있으며 상기 혈친화층은 실질적으로 완전히 또는 불완전하게 생분해층 또는 생안정층으로 코팅되어 있고, 상기 생분해성층 또는 생안정층은 제 2 항에서의 적어도 하나의 활성제를 포함하며 공유적으로 또는 끈끈하게 결합하고 있는 형태인 것을 특징으로 하는 스텐트.

**청구항 8.**

제 6 항에 있어서, 상기 두번째 층은 비생분해층을 포함하고 상기 비생분해층은 적어도 하나의 제 2 항에 의한 활성제를 공유적으로 또는 끈끈하게 결합된 형태로 포함하고 바람직하게 고유적으로 결합된 혈친화층과 실질적으로 완전히 코팅하는 것을 특징으로 하는 스텐트.

**청구항 9.**

제 7 항에 있어서, 상기 생분해층에서의 생분해성 물질로 쓰이는 것은 폴리바에롤락톤, 폴리-ε-데카락톤, 폴리락틱산, 폴리글리콜릭산, 폴리락티드, 폴리글리콜라이드, 폴릴락티드와 폴리글리콜라이드의 공중합체, 폴리-ε-카프로락톤, 폴리하이드록시부타노익산, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리하이드록시발레레이트, 폴리하이드록시부티레이트-코-디옥사논, 폴리말레익 안하이드라이드와 같은 폴리아노아크릴레이트, 폴리아크로락톤디메틸아크릴레이트, 폴리-b-말레익산, 폴리카프로락톤부틸아크릴레이트, 올리고카프로락톤디올과 올리고디옥사논디올로 부터와 같은 멀티블록 폴리머, PEG와 폴리(부틸렌 테레프탈레이트)와 같은 폴리에테르에스테르 멀티블록 폴리머, 폴리피보토락톤, 폴리글리콜릭산 트리메틸렌 카보네이트, 폴리카프로락톤-글리콜라이드, 폴리(g-에틸글루타메이트), 폴리(DTH-이미노카보네이트), 폴리(DTE-코-DT-카보네이트), 폴리(비스페놀-A-이미노카보네이트), 폴리오르도에스테르, 폴리클리콜릭산 트리메틸렌-카보네이트, 폴리트리메틸렌카토네이트, 폴리이미노카보네이트, 폴리(N-비닐)피롤리돈, 폴리비닐알콜, 폴리에스테르아미드, 글리콜레이트드 폴리에스테르, 폴리포스포에스테르, 폴리포스파젠스, 폴리[(p-카르복시페녹시)프로판], 폴리하이드록시펜타노익산, 폴리안하이드라이드, 폴리에틸렌옥사이드-프로필렌옥사이드, 소프트 폴리우레탄, 뼈대에 아미노산을 가지고 있는 폴리우레탄, 폴리에틸렌옥사이드와 같은 폴리에테르에스테르, 폴리알켄옥살레이트, 이러한 것들의 공중합체는 물론 폴리오르도에스테르, 리피드, 카라지난스, 피브리노젠, 스타치, 콜라겐, 단백질을 기본으로 하는 폴리머, 폴리아미노산, 합성 폴리아미노산, 제인, 변형된 제인, 폴리하이드록시알카노에이트, 펙틴산, 에티닉산, 변형된 및 변형되지 않은 피브린 및 카세인, 카르복시메틸셀레이트, 아부민, 게다가 히알루로닉산, 헤파란 셀레이트, 헤파린, 콘드로이틴 셀레이트, 텍스트란, b-시클로덱스트린, PEG 및 폴리프로필렌 글리콜, 검 아라빅, 구아르, 젤라틴, 콜라젠, 콜라젠-N-하이드록시수시니미드, 리피드, 포스포리피드, 상기 언급된 물질의 변형 및 공중합체 또는 혼합물인 것을 특징으로 하는 스텐트.

**청구항 10.**

제 7 항에 있어서, 상기 생안정층에서의 생안정 물질로 쓰이는 것은 폴리아크릴릭산 및 폴리메틸메타크릴레이트와 같은 폴리아크릴레이트, 폴리부틸 메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴로니트릴, 폴리아미드, 폴리에테르아미드, 폴리에틸렌아민, 폴리이미드, 폴리카보네이트, 폴리카보우레탄, 폴리비닐케톤, 폴리비닐할로게니드, 폴리비닐리덴할로게니드, 폴리비닐 에테르, 폴리이소부틸렌, 폴리비닐아로메이트, 폴리비닐에스테르, 폴리비닐피로리돈, 폴리옥시메틸렌, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오르에틸렌, 폴리우레탄, 폴리올레핀 엘라스토머, 폴리이소부틸렌, EPDM 검, 플루오로실리콘, 카르복시메틸 키토산, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리발레레이트, 카르복시메틸셀룰로스, 셀룰로스, 레이온, 레이온 크리아세테이트, 셀룰로스 니트레이트, 셀룰로스 아세테이트, 하이드록시에틸 셀룰로스, 셀룰로스부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 에틸비닐아세테이트 공중합체, 폴리설폰, 에폭시 레진, ABS 레진, EPDM 검, 폴리실록산과 같은 실리콘, 폴리비닐 할로젠 및 공중합체, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 트리아세테이트, 키토산 및 공중합체 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 스텐트.

**청구항 11.**

- a) 비코팅된 스텐트를 준비하는 단계;
- b) 바람직하게 공유적으로 결합된 혈친화층을 적층시키는 단계;
- c) 적어도 하나의 활성제를 담그거나 스프레이하는 방법 또는 기초층에 상기 활성제를 공유 결합시키는 방법을 통하여 혈친화층을 실질적으로 완전히 코팅하는 단계; 및
- c') 공유적으로 또는 끈끈하게 결합한 적어도 하나의 활성제를 포함하는 적어도 하나의 생분해층 또는 생안정층으로 담그거나 스프레이함으로써 혈친화층의 실질적인 완전한 또는 불완전한 코팅을 하는 단계;를 특징으로 하는 스텐트의 혈친화성, 항증식성, 항염증성 또는 항혈전성 코팅 방법.

## 청구항 12.

제 11 항에 있어서, a), b), c) 단계를 가지고

- d) 공유적으로 또는 끈끈하게 결합한 적어도 하나의 활성제를 포함하는 적어도 하나의 생분해층 또는 생안정층과 확산장벽으로서 기초층을 완전히 또는 부분적으로 덮고 있는 활성제없는 다른 생분해층 또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 코팅을 하는 단계;를 특징으로 하는 스텐트의 혈친화성, 항증식성, 항염증성 또는 항혈전성 코팅 방법.

## 청구항 13.

제 11 항에 있어서, a), b) 단계를 가지고,

- c') 공유적으로 또는 끈끈하게 결합한 적어도 하나의 혈친화성, 항증식성, 항염증성 또는 항혈전성 활성제를 포함하는 생안정층을 적층하는 단계; 및
- d) 혈친화층을 가지는 생안정층을 실질적으로 완전히 코팅하는 단계;를 특징으로 하는 스텐트의 혈친화성, 항증식성, 항염증성 또는 항혈전성 코팅 방법.

## 청구항 14.

제 11 항에 있어서, a), b) c') 단계를 가지고,

- d) 기초층위에 공유적으로 또는 끈끈하게 결합한 활성제 또는 활성제 조합을 적층시키는 단계;
- e) 공유적으로 또는 끈끈하게 결합한 적어도 하나의 활성제를 포함하는 적어도 하나의 생분해층 또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 코팅을 하는 단계; 및
- f) 공유적으로 또는 끈끈하게 결합한 활성제 또는 활성제 조합 및 확산장벽으로서 기초층을 완전히 또는 부분적으로 덮고 있는 활성제없는 다른 생분해층 또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 코팅을 하는 단계;를 특징으로 하는 스텐트의 혈친화성, 항증식성, 항염증성 또는 항혈전성 코팅방법.

## 청구항 15.

제 11 항에 있어서, a), b) 단계를 가지고

- c) 층마다 다른 농도로 공유적으로 또는 끈끈하게 결합한 적어도 하나의 활성제를 포함하는 적어도 두개의 생분해층 또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 또는 불완전한 코팅을 하는 단계; 또는

d) 층마다 다른 농도로 공유적으로 또는 끈끈하게 결합한 적어도 하나의 활성제를 포함하는 적어도 두개의 생분해층 또는 생안정층 및 확산장벽으로서 기초층을 완전히 또는 부분적으로 덮고 있는 활성제없는 적어도 다른 하나의 생분해층 또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 또는 불완전한 코팅을 하는 단계; 또는

e) 적어도 하나의 활성제 및 같은 그룹이나 상보적인 성질을 가진 다른 그룹의 적어도 다른 하나의 활성제를 포함하는 적어도 하나의 생분해층 또는 생안정층을 가지고 층마다 다른 농도로 공유적으로 또는 끈끈하게 결합한 혈친화층의 실질적인 완전한 또는 불완전한 코팅을 하는 단계; 또는

f) 층마다 다른 농도로 공유적으로 또는 끈끈하게 결합한 적어도 하나의 활성제 및 같은 그룹이나 상보적인 성질을 가진 다른 그룹의 적어도 다른 하나의 활성제를 포함하는 적어도 두개의 생분해층 또는 생안정층 및 확산장벽으로서 기초층을 완전히 또는 부분적으로 덮고 있는 활성제없는 적어도 다른 하나의 생분해층 또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 또는 불완전한 코팅을 하는 단계; 또는

g) 같은 또는 다른 농도에서 공유적으로 또는 끈끈하게 결합한 적어도 하나의 활성제를 포함하는 적어도 두개의 생분해층 또는 생안정층 및 확산장벽으로서 기초층을 완전히 또는 부분적으로 덮고 있으며 상기 기초층은 적어도 하나의 기초 매트릭스에 또는 매트릭스없이 공유적으로 또는 끈끈하게 결합하는 적어도 하나의 활성제를 포함하는 활성제층으로 덮여 있는 활성제없는 다른 생분해층 또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 코팅을 하는 단계;를 특징으로 하는 스텐트의 혈친화성, 항증식성, 항염증성 또는 항혈전성 코팅방법.

### 청구항 16.

제 11 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈친화층은 자연산 헤파린과 항혈전 작용에 책임이 있는 펜타사카라이드의 분자량 범위에서 구매가능한 헤파린, 헤파란 설페이트와 그 유도체, 울리고 및 에리크로시틱 글리코칼릭의 폴리사카라이드, 올리고사카라이드, 폴리사카라이드, 완전히 디설페이트 및 N-리아세틸레이트된 헤파린, 디설페이트 및 N-리아세틸레이트된 헤파린, N-카르복시메틸레이트된 케톤, 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리에틸렌 글리콜 또는 이러한 물질의 혼합물의 표준 분자량까지의 다른 설페이트온 계수(설페이트온 정도)와 아실레이션 계수(아실레이션 정도)를 가지는 레지오선택 티블리 얻어진 유도체를 포함하는 것을 특징으로 하는 스텐트의 혈친화성, 항증식성, 항염증성 또는 항혈전성 코팅방법.

### 청구항 17.

제 11 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 있어서, 상기 첫번째 혈친화층은 상기 스텐트에 바람직하게는 공유적으로 결합되어 있고, 생분해층은 첫번째 층을 완전히 또는 불완전하게 덮고 있으며, 세번째 혈친화층은 두번째층에 바람직하게는 공유적으로 결합되어 있는 것을 특징으로 하는 스텐트의 혈친화성, 항증식성, 항염증성 또는 항혈전성 코팅방법.

### 청구항 18.

제 11 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 따른 방법에 의한 스텐트.

### 청구항 19.

삭제

### 청구항 20.

삭제

### 청구항 21.

삭제

명세서

## 기술분야

본 발명은 혈친화성 코팅과 적어도 하나의 혈친화성, 면역억제성, 항증식성, 항염증성 및/또는 항혈전성 활성제를 가지는 스텐트 및 재협착증을 위하여 상기 스텐트의 용도는 물론 상기 스텐트의 제조방법에 관한 것이다.

## 배경기술

폐색혈관의 풍선확장술을 이용한 스텐트(stent)의 이식은 지난 몇년동안 계속적으로 실행되어 왔다. 스텐트는 새로워진 혈관 폐색의 위험을 줄이기는 하지만, 아직까지는 그러한 재협착증을 완전히 예방하지는 못한다.

재협착증에 대한 정확한 개념적인 기술은 기술 문헌에서 발견되지 못하고 있다. 재협착증에 대하여 가장 흔하게 사용되는 형태론적 정의는 성공적인 PTA(percutaneous transluminal angioplasty, 경피경혈관성형술) 후에 혈관 지름이 보통의 혈관보다 50% 미만으로 줄어드는 것을 말한다. 이는 경험상 정의된 수치로 혈류역학 관련성과 그 임상 병리와의 관계는 양적 과학적인 기초를 결하고 있다. 실제적인 실험에서 환자의 임상 악화는 종종 중전에 치료한 혈관 부분의 재협착증에 대한 신호로 보여진다.

스텐트에 의하여 야기되는 재협착증에 대한 3 가지 다른 이유가 있다.

- a) 이식후 첫번째 기간동안 스텐트 표면은 혈액과 바로 접하고 있으며 현재의 외부 표면때문에 혈관을 다시 폐색시키는 심한 혈전증이 일어날 수 있다.
- b) 스텐트 이식은 혈관 상처를 야기하며 이러한 혈관상처는 또한 염증 반응을 야기하고 염증 반응은 상기 언급된 혈전증과 더불어 첫 7일동안 회복 과정동안 중요한 역할을 한다. 이하의 동시 발생 과정들은 통제되지 않는 증가때문에 급속하게 혈관의 폐색을 다시 야기하는 부드러운 근육 세포가 증가하여 증식을 초래하는 증가 요소의 배출과 관련있는 것들 중의 하나이다.
- c) 2주 후에 스텐트는 혈관 조직으로 성장한다. 이는 스텐트가 전적으로 매끄러운 근육 세포에 의하여 둘러싸여 있고 혈액과는 접촉하지 않는다는데 있다. 이러한 반흔화는 지나치게 두드러질수 있고(네오인티마 하이퍼플라시아), 스텐트 표면을 덮을 뿐만 아니라 스텐트의 내부 공간 전체를 폐색할 수도 있다.

재협착증은 스텐트를 헤파린을 가지고 코팅하는 것에 의하여 재협착증의 문제를 푸는 것이 시도되었으나 성과가 없었다. (제이. 비를레 등, 유럽심장저널 2001, 22, 1808-1816). 헤파린은 첫번째 언급된 원인으로 항응고제로 여겨지고 게다가 용액에서만 전체 효과를 나타낼 수 있다. 첫번째 문제는 항응고제의 출원에 의하여 약물적으로 거의 피할 수 있다. 두번째 및 세번째 문제는 국부적으로 스텐트 위에서 매끄러운 근육 세포의 성장을 억제함으로써 문제를 풀도록 지금 의도된다. 이는 예컨대 방사성 스텐트거나 제약상 활성제를 포함하는 스텐트에 의하여 실행될 수 있다.

US-A-5 891 108은 예로 동공된 틀로 이루어진 스텐트를 제시하는데 이 스텐트는 내부에 제약상 활성제를 포함하고 있고 스텐트에서 여러개의 출구를 통하여 방출될 수 있다. EP-A-1 127 582는 활성제의 실행에 적당한 표면위에 0.1 mm 내지 1 mm의 깊이와 7 mm 내지 15 mm의 길이의 도랑을 나타내는 스텐트를 제시한다. 이러한 활성제 저장소는 비슷하게 동공의 스텐트에서의 출구로 배출하며 배출시 포함되는 제약상 활성제는 정확히 고농도와 상대적으로 긴 기간동안 매끄러운 근육 세포가 스텐트를 둘러싸는 것이 가능하나 단지 지체가 될 뿐이다. 결과적으로 스텐트는 혈액에 보다 장시간 노출이 되며, 이것은 다시 혈전증에 의하여 증가된 혈관 폐색을 이끈다.(리이스트로 에프., 콜롬보 에이., 스텐트를 녹여서 분리하는 파클리탁셀 이식 후에 중전의 심한 혈전증)

이러한 문제에 있어서 한가지 진전은 생체적합성 물질의 포스포릴콜린 코팅(WO 0101957)에 의하여 제시될 수 있다. 여기의 포스포릴콜라인, 즉 적혈구 세포 멤브레인은 스텐트위에서 코팅된 비생분해 고분자 층의 구성요소로서 비혈전 표면을 만들 수 있다. 상기 분자량에 의존하여 이러한 활성제는 포스포릴콜린 층의 고분자나 표면에 흡수된다.

## 발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 혈관 벽에서 지속적인 조절된 내부성장을 허락하는 스텐트를 공급하는 것이다. 이는 한편으로는 선택된 활성제와 활성제 조합에 의한 이식후 초기 며칠과 몇주 동안 세포 반응을 억제하거나 다른 한편으로는 항혈전증 반응과 불

활성 반응을 생체적합 표면에 제공하여 얻을 수 있다. 이러한 생체적합 표면은 활성제의 영향 감소와 매트릭스의 침전을 통하여 존재하는 외부 표면에 어떠한 반응도 일어나지 않도록 보장한다. 그런데 상기 반응은 오랜기간에는 혈관 재폐색을 야기할 수 있다.

상기 목적은 본 발명의 독립된 청구항의 기술적인 가르침을 통하여 해결된다. 보다 유익한 발명의 실시에는 물론 종속항과 상세한 설명을 통하여 명확하게 된다.

본 발명에 따른 스텐트는 혈친화층과 적어도 하나의 항증식성 및/또는 항염증성, 필요하다면 항혈전성 활성제를 포함하는 하나 또는 이상의 추가적인 층으로 코팅되어 있다.

스텐트의 혈친화성 코팅은 필요한 혈액 호환성과 활성제(또는 활성제 조합)를 제공한다. 이러한 활성제는 스텐트 표면에 전체적으로 균일하게 분포되어 있고 이러한 스텐트는 스텐트 표면을 세포, 특히 매끄러운 세포로 덮을 수 있다. 그리고 내피 세포는 제어된 방법으로 일어난다. 따라서, 세포에서 재협착증에 이를 수 있는 아무런 급격한 증가나 과성장이 스텐트 표면에 일어나지 않는다. 반면에 스텐트 표면을 세포로 덮는 것은 혈전증의 위험을 동반하는 약의 고농도에 의하여 완전히 방지될 수는 없다.

따라서, 활성제의 결합은 기초층에 공유적으로 및/또는 끈끈하게 결합되고 및/또는 층으로 공유적으로 및/또는 끈끈하게 진행되는 활성제나 활성제 조합은 계속적으로 조금씩 배출되며 이를 통하여 세포에 의한 스텐트 표면은 과증가에 대해서는 방해받지만 수의 증가가 억제되는 않는다.

양 효과의 조합은 발명성있는 스텐트에 혈관 벽에서 급격하게 자랄 수 있는 능력을 부여하고 재협착증과 혈전증의 위험을 줄인다. 하나 또는 이상의 활성제의 배출은 1개월 내지 12개월의 기간동안 걸칠 수 있으며, 보다 바람직하게는 이식후에 1개월 내지 2개월이다.

항증식 물질, 항혈전 화합물은 물론 항염증 화합물이 활성제로 사용된다. 바람직하게는 시토스테틱, 마크로리드, 안티비오틱 및/또는 스타틴이 항증식성 활성제로 사용된다. 적용가능한 항증식성 활성제는 시로리머스(라파미신), 소마토스타틴, 타크로리머스, 록시드로미신, 두나이미신, 아스코미신, 바필로미신, 에리드로미신, 미테카미신, 조사미신, 콘카나미신, 클라리드로미신, 트로레안도미신, 폴리미신, 세리바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴, 아토르바스타틴, 프라바스타틴, 피타바스타틴, 빈블라스타틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 에토보시데, 테니포시데, 니무스틴, 카르무스틴, 로무스틴, 시클로포스파미드, 4-하이드록시옥시시클로포스파미드, 에스트라무스틴, 멜파란, 베틀리닉산, 캄프토타신, 라파출,  $\beta$ -라파콘, 포도필로톡신, 베틀린, 포도필릭산 2-에틸하이드라자이드, 이포스파미드, 트로프로스파미드, 클로람부실, 벤다무스틴, 다카르바진, 부술판, 프로카르바진, 트레오술판, 프레모졸로미드, 디오테파, 다우노루비신, 독소루비신, 아클라루비신, 에피루비신, 미톡산트론, 이다루비신, 블레오미신, 미토미신, 닥티노미신, 메토티렉세이트, 플루다라빈, 플루다라빈-5'-디하이드로젠포스페이트, 모페부타존, 아세메타신, 디클로페낙, 로나조락, 답스온, o-카바모일페녹시아세틱산, 리도카인, 케토프로펜, 메페나믹산, 피록시카, 멜록시카, 클로로퀸 포스페이트, 페니실라민, 하이드록시클로로퀸, 아우라노핀, 오디움 아우로디오타라이트, 옥사세프롤, 셀레코시브,  $\beta$ -시토스테린, 아데메티오닌, 미르테카인, 폴리도카놀, 노니비미데, 레노멘돌, 벤조카인, 아에스신, 클라드리빈, 메르카프토프린, 디오구아닌, 시타라빈, 플루오로우라실, 겐시타빈, 카페시타빈, 도세탁셀, 카보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 암사크린, 이리노테칸, 토포테칸, 하이드록시카바미드, 밀테포신, 펜토스타틴, 알데슬레우킨, 트레티노인, 아스파라기나제, 페가스파라제, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 레트로졸, 포르메스탄, 아미노글루테데미드, 아드리아미신, 아지드로미신, 스피라미신, 세파란틴, smc 증식 억제제-2w, 에포딜론 A와 B, 미톡산트론, 아자디오프린, 미코페놀라트모페틸, c-myc-안티센스, b-myc-안티센스, 셀렉틴(시토킨 안타노니스트), CETP 억제제, 카드헤린스, 시토킨 억제제, COX-2 억제제, NFkB, 안지오펙틴, 시프로플록사신, 캄프토타신, 플루로블라스타틴, 근육세포 증식을 억제하는 모노클로날 항체, bFGF 안타고니스트, 프로부콜, 프로스타글란딘스, 콜키신, 펜타에리드리톨 테트라니크레이트와 신드노에이민과 같은 NO 제공자, 니트로소디리버티브스, 타모시펜, 스타우로스포린,  $\beta$ -에스트라디올, 에스트리올, 에스트론, 에디닐에스트라디올, 포스페스프롤, 메드록시프로게스테론, 에스트라디올 시피오네이트, 에스트라디올 벤조에이트, 트라닐라스트, 카메바카우린, 암치료에 적용되는 다른 테르페노이드, 베라파밀, 시로신 키나제 억제제(티르포스틴), 시클로스포린 A 및 파클리탁셀, 6- $\alpha$ -하이드록시-파클리탁셀, 바카틴, 탁소테라와 같은 유도체, 합성 또는 자연 재료로 얻어진 카본 수복사이트의 마크로시클릭 올리고머(MCS)와 상기 유도체, 몰그라모스틴(rhuGM-CSF), 페킨테르페론  $\alpha$ -2b, 라노그라스틴(r-HuGCSF), 펠그라스틴, 마크로콜, 다카르바진, 바실리시마브, 다클리주마브, 엘립티신, D-24851(칼바이옴), 콜세미드, 시토킨 A-E, 인다노신, 노카다줄, S 100 프로테인, 바시프라스신, 비트로벡틴 리셉터 안타고니스트, 아젤라스타틴, 메탈 프로테이나제-1과 -2의 구아니딜 시클라제 시뮬레이터 조직 억제제, 자유 뉴클레익산, 바이러스 트랜스미터와 합쳐진 뉴클레익산, DNA와 RNA 조각, 플라미노젠 활성물 억제제-1, 플라스미노젠 활성물 억제제-2, 안티센스 올리고뉴클레오티드, VEGF 억제제, IGF-1, 항생제의 다른 그룹으로부터 세파드록실, 활성제, 세파졸린, 세파클로르, 세포탁신, 토브라미신, 젠타미신이 사용된다. 디클록사실린과 같은 페니실린, 옥사실

린, 술포나미드, 메트로니다졸, 아르가트로반과 같은 항혈전제, 아스피린, 아브시시마브, 합성 항혈전제, 비발리루딘, 코우마딘, 에녹사파린, 헤모파린, 티슈 플라스미노겐 액티베이터, GpIIa/IIIa 플라탈레트 멤브레인 리셉터, 팩터 Xa 억제제 항체, 헤파린, 히루딘, r-히루딘, PPACK, 프로타민, 프로우로카나제, 스트렙토키나제, 와파린, 우로키나제, 디피라미들과 같은 바소달라터, 트라피딜, 니트로프루시데스, 트리아졸로피리미딘과 세라민과 같은 PDGF 안타노니스트, 카프토프릴과 같은 ACE 억제제, 실라자프릴, 리시노프릴, 에날라프릴, 로사르탄, 디오프로디아제 억제제, 카스파제 억제제, 아포토시스억제제, p65 NF- $\kappa$ B 또는 Bcl-xL 안티센스 올리고뉴클레오티드, 프로스타시클린, 바피프로스트, 인터페론  $\alpha$ ,  $\beta$  및  $\gamma$ , 히스타민 안타고니스트, 세로토닌 블록커, 할로푸기논, 니페디피네, 토코페놀, 트라니라스트, 몰시도민, 티 폴리페놀, 에피카테킨 갈라테, 에피갈로카테킨 갈라테, 보스웰릭산과 그 유도체, 레플루노미드, 아나킨라, 에타네르셉트, 설파살라진, 에토포시드, 디클록사실린, 테트라시클린, 트리암시놀론, 무타미신, 프로카이니미드, 레티노익산, 키니딘, 디소피리미드, 플레카이니드, 프로파네논, 소톨롤, 아미도론은 수술후의 면에서의 긍정적인 영향이 있다. 추가의 활성제는 스테로이드계(하이드로코르티손, 베타메타손, 덱사메타손)와 페노프르펜, 이부프로펜, 인도메타신, 나프로센, 페닐부타존, 클로트리마졸, 플루시토신, 그리세오폴빈, 케토코나졸, 미코나졸, 니스타틴, 테르비나핀과 같은 항진균 물질도 적용가능하다. 아실클로비르, 간시클로비르, 지도부딘과 같은 안티비탈 물질도 적용 가능하다. 다른 항진균 물질도 이 영역에서 사용된다. 클로로퀸, 메플로퀸, 퀴닌과 같은 엔티프로조알 물질은 동일한 양에 있어서 효과적인 물질이다. 게다가 자연 테르페노이드, 바링토게놀-C21-안젤레이트, 14-디하이드로아그로스티스타친, 아그로스케린, 아그로스티스타친, 17-디하이드록시아그로스티스타친, 오바토디올리드스, 4,7-옥시시클로아니소메릭산, 바카리노이드 B1, B2, B3 및 B7, 투베이모시드, 브루세아놀 A, B 및 C, 브루세안티노시드 C, 코로라린 A, B, C 및 D, 우르술릭산, 헵타틱산 A, 제오린, 이소이리도게르마날, 마이텐폴리올, 에푸산틴 A, 엑시사닌 A 및 B, 롱기카우린 B, 스컬포네아틴 C, 카메바우린, 레우카메닌 A 및 B, 13,18-디하이드로-6- $\alpha$ -세네시오일록시카파린, 1,11-디메톡시칸딘-6-온, 1-하이드록시-11-메톡시칸딘-6-온, 스코폴렉틴, 타사마이린 A 및 B, 레제닐롤, 트리프트리드, 게다가 시마린, 아포시마린, 아리스톨로직산, 아놉테린, 하이드록시아놉테린, 아네모닌, 프로토아네모닌, 베르베린, 켈리부린 클로라이드, 식토신, 시노코쿨린, 봄브레스타틴 A 및 B, 쿠드라이소플레브온 A, 쿠르쿠민, 디하이드로니티딘, 니티딘 클로라이드, 12- $\beta$ -하이드록시프레그나디엔-3,20-디온, 빌로볼, 진크골, 진크골릭산, 헬레날린, 인디신, 인디신-N-옥사이드, 라지오카르핀, 이노토디올, 글리코시드 1a, 포도필로톡신, 저스티시딘 A 및 B, 라레아틴, 말로테린, 말로토크로마놀, 이소부티릴말로토크로마놀, 마퀴노시드 A, 마찬틴 A, 마이탄신, 리코리디신, 마르케틴, 펜크라티스타틴, 리리오데닌, 비스파르테노리딘, 옥소우신수닌, 아리스토타람-AIII, 비스파르테노리딘, 페리플로코시드 A, 갈라키노시드, 우르술릭산, 디옥시프로소스페르민, 피코루빈, 리신 A, 산구이나린, 만우밀산, 메틸소르비폴린, 스파텔리아크로멘, 스티조필린, 만소닌, 스트레블로시드, 아카게린, 디하이드로우삼바라엔신, 하이드록시우삼바린, 스트리크노펜타딘, 스트리크노필린, 우삼바린, 우삼바렌신, 베르베린, 리리오데닌, 옥소우신수닌, 다프노레틴, 라리시레스놀, 메톡시마리시레스놀, 시링가레스놀, 움벨리페논, 아프로모손, 아세틸비스미온 B, 데스아세틸비스미온 A, 비스미온 A 및 B, 게다가  $\alpha$ -포카에스쿨린과 같은 자연 스테로이드, 14-디하이드로아그로스티스타친, 아그로스케린, 아그로스티스타친, 17-하이드록시아그로스티스타친, 오바토디올리드, 4,7-옥시시클로아니소멜릭산, 야단지오시드 N 및 P, 이소데옥시엘레판토펜, 토멘판토펜 A 및 B, 제오린, 이소이리도게르마날, 마이텐폴리올, 에푸산틴 A, 엑시사닌 A 및 B, 롱기카우린 B, 스컬포네아틴이 있다.

활성제는 개별적으로 또는 혼합하여 같은 농도나 다른 농도에서 사용된다. 특별히 바람직한 것은 그들은 항증식 효과 외에 면역억제 성질을 가지고 있는 활성제이다. 그와 같은 활성제에는 에리드로미신, 미테카미신, 타크로리머스, 시놀리머스, 팍스리탁셀 그리고 조사미신이 있다. 게다가 바람직한 것은 몇가지 항증식적으로 반응하는 물질들 또는 항증식 물질과 면역 억제 활성제를 함께 조합하는 것이다. 본 발명에서 바람직한 것은 타크로리머스, 팍클리탁셀과 그 유도체, 트라피딜,  $\alpha$ - 및  $\beta$ -에스트라디올, 마크로시클릭 카본 수복사이드(MCS)와 이들의 유도체 및 시놀리머스이다.

활성제는 바람직하게는 제약상 활성제에  $\text{cm}^2$  스텐트 표면당 0.001 mg 내지 10 mg 이 포함되어 있다. 추가적인 활성제가 같은 층 또는 다른 층에 비슷한 농도로 포함될 수 있다.

스텐트를 직접적으로 덮고 있는 혈친화층은 자연산 헤파린과 항혈전 작용에 책임이 있는 펜타사카라이드의 분자량 범위에서 구매가능한 헤파린, 헤파란 설페이트와 그 유도체, 올리고 및 에리드로시틱 글리코칼릭(이러한 글리코칼릭은 포스포릴 콜린과 달리 혈액과 적혈구의 실제적인 접촉이 일어나기때문에 적혈구의 항혈전 표면을 완벽하게 복사한다.)의 폴리사카라이드, 올리고사카라이드, 폴리사카라이드, 완전히 디설페이트 및 N-리아세틸레이트된 헤파린, 디설페이트 및 N-리아세틸레이트된 헤파린, N-카르복시메틸레이트된 케톤, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리에틸렌 글리콜 또는 이러한 물질의 혼합물의 표준 분자량까지의 다른 설파티온 계수(설파티온 정도)와 아실레이션 계수(아실레이션 정도)를 가지는 합성적으로 얻어진 유도체를 포함한다. 혈친화 코팅을 가지는 이러한 스텐트는 통상적으로 보통 비코팅 스텐트와 활성제의 배출후, 따라서 활성제의 영향의 감소와 매트릭스의 퇴화후에 이식 표면을 영구히 가리는 혈친화층의 바람직한 공유 적층에 의하여 준비된다.

방법 발명에 의하여 코팅될 수 있는 통상적인 스텐트는 스테인레스 스틸, 니트롤 또는 다른 금속과 합성 고무자의 합금으로 이루어진다.

발명에 따른 스텐트의 다른 바람직한 실시예는 적어도 두개의 층을 이루는 스텐트를 제시한다. 다층 시스템은 자주 사용된다. 이러한 다층 시스템에서는 스텐트와 직접적으로 적층되어 있는 층을 첫번째 층이라 한다. 두번째 층은 첫번째 층위에 적층되어 있는 층이다.

두 층 디자인에 따라서 첫번째 층은 공유적으로 및/또는 끈끈하게 결합하는 적어도 하나의 혈친화성, 면역억제성, 항증식성, 항염증성 및/또는 항혈전성 활성제를 포함하는 생분해층에 의하여 실질적으로 완전히 덮여 있는 혈친화층으로 이루어진다. 또한, 상호 촉진하거나 자체적으로 증식하는 활성제 조합이 적용된다.

외부 층을 위한 생분해 물질은 다음이 사용될 수 있다. 폴리바에롤락톤, 폴리-ε-데카락톤, 폴리락틱산, 폴리글리콜릭산, 폴리락티드, 폴리글리콜라이드, 폴리락티드와 폴리글리콜라이드의 공중합체, 폴리-ε-카프로락톤, 폴리하이드록시부타노익산, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리하이드록시발레레이트, 폴리하이드록시부티레이트-코-디옥사논, 폴리말레익 안하이드라이드와 같은 폴리아노아크릴레이트, 폴리아크로락톤디메틸아크릴레이트, 폴리-b-말레익산, 폴리카프로락톤부틸아크릴레이트, 올리고카프로락톤디올과 올리고디옥사논디올로 부티와 같은 멀티블록 폴리머, PEG와 폴리(부틸렌 테레프탈레이트)와 같은 폴리에테르에스테르 멀티블록 폴리머, 폴리피보토락톤, 폴리글리콜릭산 트리메틸렌 카보네이트, 폴리카프로락톤-글리콜라이드, 폴리(g-에틸글루타메이트), 폴리(DTH-이미노카보네이트), 폴리(DTE-코-DT-카보네이트), 폴리(비스페놀-A-이미노카보네이트), 폴리오르도에스테르, 폴리클리콜릭산 트리메틸렌-카보네이트, 폴리트리메틸렌카토네이트, 폴리이미노카보네이트, 폴리(N-비닐)피롤리돈, 폴리비닐알콜, 폴리에스테르아미드, 글리콜레이트디 폴리에스테르, 폴리포스포에스테르, 폴리포스파젠스, 폴리[(p-카르복시페녹시)프로판], 폴리하이드록시펜타노익산, 폴리안하이드라이드, 폴리에틸렌옥사이드-프로필렌옥사이드, 소프트 폴리우레탄, 뼈대에 아미노산을 가지고 있는 폴리우레탄, 폴리에틸렌옥사이드와 같은 폴리에테르에스테르, 폴리알켄옥살레이트, 이러한 것들의 공중합체는 물론 폴리오르도에스테르, 리피드, 카라지난스, 피브리노겐, 스타치, 콜라겐, 단백질을 기본으로 하는 폴리머, 폴리아미노산, 합성 폴리아미노산, 제인, 변형된 제인, 폴리하이드록시알카노에이트, 페틱산, 에티닉산, 변형된 및 변형되지 않은 피브린 및 카세인, 카르복시메틸셀레이트, 아부민, 게다가 히알루로닉산, 헤파란 셀레이트, 헤파린, 콘드로이틴 셀레이트, 텍스트란, b-시클로텍스트린, PEG 및 폴리프로필렌 글리콜, 검 아라빅, 구아르, 젤라틴, 콜라젠, 콜라젠-N-하이드록시수시니미드, 리피드, 포스포리피드, 상기 언급된 물질의 변형 및 공중합체 및/또는 혼합물이다.

활성제를 가지고 있는 층과 층들은 천천히 분해되며 따라서 활성제는 분해 속도에 따라서 외부층에서 배출되거나 용출 형태에 따른 매크릭스로부터 자신이 녹는다. 첫번째 혈친화층은 생분해층이 분해되면 스텐트의 필요한 혈액 친화성을 보장한다. 이러한 외부층의 생물학적 분해와 활성제의 대응하는 배출은 특정 시간동안만 세포의 성장을 강력히 억제한다. 목적하는 조절된 접촉은 외부층이 이미 널리 분해되는 곳에서 가능하다. 외부층의 생물학적 분해는 1달에서 36달까지 유익하게 퍼지며 바람직하게는 1달에서 6달, 특별히 바람직하게는 1달에서 2달이다. 이와같은 스텐트는 재협착증을 방지하거나 최소한 강력하게 감소시킨다. 이러한 시간동안, 중요한 치료 절차가 일어난다. 마지막으로 혈친화층은 항혈전 표면을 남으며 외부 표면을 가려서 아무런 생명을 위협하는 반응이 더이상 일어나지 않도록 한다.

이러한 스텐트는 다음을 따라서 이루어지는 스텐트의 혈친화성 코팅을 위한 방법을 통하여 마련될 수 있다.

- a) 비코팅된 스텐트를 준비하는 단계;
- b) 바람직하게 공유적으로 결합된 혈친화층을 적층시키는 단계;
- c) 적어도 하나의 활성제를 담그거나 스프레이하는 방법을 통하여 혈친화층을 실질적으로 완전히 코팅하는 단계;
- c') 적어도 하나의 활성제를 포함하거나 그 자체가 활성제를 나타내는 적어도 하나의 생분해층 및/또는 생안정층으로 담그거나 스프레이함으로써 혈친화층의 실질적인 완전한 및/또는 불완전한 코팅을 하는 단계;

코팅의 원리는 활성제에 대한 고안된 요구에 대하여 많은 범위의 편차를 제공하고 서로 조합될 수 있는 서로 다른 코팅 형태로 분리할 수 있다.

코팅 원리 I ;

- a) 비코팅된 스텐트를 준비하는 단계;
- b) 혈친화층을 적층시키는 단계;
- c) 매트릭스없이 혈친화층위에 활성제 또는 활성제 조합을 적층시키는 단계;
- d) 매트릭스없이 혈친화층위에 활성제 또는 활성제 조합을 적층과 확산 관리를 위하여 생분해 및/또는 생안정 물질로 층의 실질적으로 완전한 및/또는 불완전한 코팅하는 단계;

코팅 원리 II;

- a) 비코팅된 스텐트를 준비하는 단계;
- b) 혈친화층을 적층시키는 단계;
- c) 적어도 하나의 활성제를 포함하는 적어도 하나의 생분해층 및/또는 생안정층을 가지고 혈친화층에 공유적으로 및/또는 끈끈하게 결합한 혈친화층의 실질적인 완전한 및/또는 불완전한 코팅을 하는 단계;
- d) 적어도 하나의 활성제를 포함하는 적어도 하나의 생분해층 및/또는 생안정층을 가지고 매트릭스에 공유적으로 및/또는 끈끈하게 결합한 혈친화층 및 확산장벽으로서 기초층을 완전히 및/또는 부분적으로 덮고 있는 활성제없는 다른 생분해층 및/또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 코팅 단계;

코팅 원리 III;

- a) 비코팅된 스텐트를 준비하는 단계;
- b) 혈친화층을 적층시키는 단계;
- c) 공유적으로 및/또는 끈끈하게 결합한 적어도 하나의 활성제를 포함하는 적어도 하나의 생분해층 및/또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 코팅을 하는 단계
- d) 기초층에 공유적으로 및/또는 끈끈하게 결합된 활성제 또는 활성제 조합을 적층시키는 단계;
- e) 공유적으로 및/또는 끈끈하게 결합한 적어도 하나의 활성제를 포함하는 적어도 하나의 생분해층 및/또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 코팅 및 활성제 또는 활성제 조합 및 확산장벽으로서 기초층을 완전히 및/또는 부분적으로 덮고 있는 활성제없는 다른 생분해층 및/또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 코팅을 하는 단계;

코팅 원리 IV;

- a) 비코팅된 스텐트를 준비하는 단계;
- b) 혈친화층을 적층시키는 단계;
- c) 층마다 다른 농도로 공유적으로 및/또는 끈끈하게 결합한 적어도 하나의 활성제를 포함하는 적어도 두개의 생분해층 및/또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 및/또는 불완전한 코팅을 하는 단계;
- d) 층마다 다른 농도로 공유적으로 및/또는 끈끈하게 결합한 적어도 하나의 활성제를 포함하는 적어도 두개의 생분해층 및/또는 생안정층 및 확산장벽으로서 기초층을 완전히 및/또는 부분적으로 덮고 있는 활성제없는 적어도 다른 하나의 생분해층 및/또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 및/또는 불완전한 코팅을 하는 단계;
- e) 적어도 하나의 활성제 및/또는 같은 그룹이나 상보적인 성질을 가진 다른 그룹의 적어도 다른 하나의 활성제를 포함하는 적어도 하나의 생분해층 및/또는 생안정층을 가지고 층마다 다른 농도로 공유적으로 및/또는 끈끈하게 결합한 혈친화층의 실질적인 완전한 및/또는 불완전한 코팅을 하는 단계;

f) 층마다 다른 농도로 공유적으로 및/또는 끈끈하게 결합한 적어도 하나의 활성제 및/또는 같은 그룹이나 상보적인 성질을 가진 다른 그룹의 적어도 다른 하나의 활성제를 포함하는 적어도 두개의 생분해층 및/또는 생안정층 및 확산장벽으로서 기초층을 완전히 및/또는 부분적으로 덮고 있는 활성제없는 적어도 다른 하나의 생분해층 및/또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 및/또는 불완전한 코팅을 하는 단계;

g) 같은 또는 다른 농도에서 공유적으로 및/또는 끈끈하게 결합한 적어도 하나의 활성제를 포함하는 적어도 두개의 생분해층 및/또는 생안정층 및 확산장벽으로서 기초층을 완전히 및/또는 부분적으로 덮고 있으며 상기 기초층은 적어도 하나의 기초 매트릭스에 또는 매트릭스없이 공유적으로 및/또는 끈끈하게 결합하는 적어도 하나의 활성제를 포함하는 활성제층으로 덮여 있는 활성제없는 다른 생분해층 및/또는 생안정층을 가지고 혈친화층의 실질적인 완전한 코팅을 하는 단계

다른 도움이 되는 실시예는 적어도 세개의 층으로 된 코팅을 가진 스텐트에 의하여 제시될 수 있다. 위의 첫번째 층은 혈친화층으로 스텐트의 표면을 덮고, 두번째 층은 활성제를 포함하고 생분해성이 아니며 세번째 혈친화층으로 덮혀 있다. 외부 층은 스텐트에 필요한 혈액 적합성을 제공하고 두번째 층은 활성제 저장소로서 작용한다. 활성제는 필요한 경우 공유적으로 매트릭스에 하이드릴리시스-약한 결합에 의하여 결합 및/또는 코팅 방법을 위하여 필요한 용매에 녹은 매트릭스에 첨가된다. 이렇게 두번째 층으로부터 작은 농도로 계속적으로 배출되고 외부의 혈친화층을 통하여 억제되지 않은 상태로 방출된다. 이 층 집합은 스텐트 표면의 세포 밀도가 예방되지는 않지만 이상적인 정도까지는 감소할 수 있다. 첫번째 층은 이식 등을 하는 동안 또는 현재의 플라그를 통한 마찰에 의하여 또는 사전 조정이나 주름을 잡는 동안에 결국 발생할 수 있는 코팅된 스텐트 표면의 손상에 대한 위험을 최소화한다. 두번째 안전은 생안정 고분자도 적어도 스텐트 표면을 부분적으로 벗기는 다소 긴 시간동안 몸속에서 분해될 수 있다는 사실로부터 나온 결과를 보장한다.

전술한 코팅 원리에서 특별히 생분해성 물질과의 조합도 가능하다.

이와 같은 스텐트는 통상적인 스텐트를 준비하고, 표면에 혈친화층을 적층하고, 적어도 하나의 활성제와 공유적으로 및/또는 끈끈하게 결합된 다른 그룹으로부터의 다른 활성제와의 조합을 포함하는 비생분해층을 적층하고, 이 층을 다른 혈친화층으로 실질적으로 완전히 코팅하는 것에 의하여 얻어질 수 있다.

생안정층으로 생각할 수 있는 물질은 모두 의학에서 사용되는 일관된 물질들이다. 여기에 설명한다. 폴리아크릴릭산 및 폴리메틸메타크릴레이트와 같은 폴리아크릴레이트, 폴리부틸 메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴로니트릴, 폴리아미드, 폴리에테르아미드, 폴리에틸렌아민, 폴리이미드, 폴리카보네이트, 폴리카보우레탄, 폴리비닐케톤, 폴리비닐할로게니드, 폴리비닐리덴할로게니드, 폴리비닐 에테르, 폴리이소부틸렌, 폴리비닐아로메이트, 폴리비닐에스테르, 폴리비닐피로리돈, 폴리옥시메틸렌, 폴리테트라메틸렌옥사이드, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오르에틸렌, 폴리우레탄, 폴리에테르우레탄, 실리콘-폴리에테르우레탄, 실리콘-폴리우레탄, 실리콘-폴리카보네이트-우레탄, 폴리올레핀 엘라스토머, 폴리이소부틸렌, EPDM 검, 플루오로실리콘, 카르복시메틸 키토산, 폴리아릴에테르에테르 케톤, 폴리에테르에테르 케톤, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리발레레이트, 카르복시메틸셀룰로스, 셀룰로스, 레이온, 레이온 크리아세테이트, 셀룰로스 니트레이트, 셀룰로스 아세테이트, 하이드록시에틸 셀룰로스, 셀룰로스부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 에틸비닐아세테이트 공중합체, 폴리설폰, 에폭시 레진, ABS 레진, EPDM 검, 폴리실록산과 같은 실리콘, 폴리디메틸실록산, 폴리비닐 할로겐 및 공중합체, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 트리아세테이트, 키토산 및 공중합체 및/또는 이들의 혼합물.

다층 시스템의 경우 새롭게 적층된 층은 기초층을 실질적으로 완전히 덮는다.

본 발명에 따른 스텐트는 아픈 혈전증과 스텐트 이식후에 신생혈관내막 과다형성의 두가지 문제를 해결한다. 게다가, 본 발명에 따른 스텐트는 코팅때문에 한 층으로서 또는 특별히 하나 또는 이상의 항증식 및/또는 면역억제성 활성제의 지속적인 배출을 위한 다층 시스템으로서 적합하다. 필요한 양에서 목적하는 활성제를 계속적으로 배출하는 특징 때문에 본 발명에 따른 코팅된 스텐트는 재협착증의 위험을 거의 완전히 방지한다.

## 실시예

### 실시예 1

스텐트의 공유적인 혈친화층 코팅

의학용 스테인레스 스틸 LVM 316의 늘어나지 않는 스텐트는 아세톤과 에탄올로 15분 동안 초음속 목욕을 하면서 탈지하고 건조 찬장에서 100℃에 건조시켰다. 그리고 나서 에탄올/물의 혼합물(50/50 : (v/v))로 3-아미노프로필트리에톡시실란의 3% 용액에 5분간 담그고 100℃에 5분동안 건조시켰다. 그리고 나서 스텐트를 밤새 미네랄이 제거된 물론 씻었다.

실시에 2

3mg 디설페이트 및 리아세틸레이트된 헤파린을 4℃에서 30ml 0.1M MES-버퍼(2-(N-모르폴리노)에탄설포닉산) pH 4.75에 녹이고 30ml의 N-시클로헥실-N'-(2-모르폴리노에틸)카르보디이미드-메틸-p-톨루엔설포네이트와 섞는다. 이 용액에서 10개의 스텐트가 15시간동안 4℃에서 휘젓는다. 그리고 물로 세척하며 4M NaCl 용액과 물로 세척하는데 각각 2시간동안 세척한다.

실시에 3

HPLC에 의한 코팅된 스텐트의 글루코사민 함량의 결정.

가수분해(하이드롤리시스) : 코팅된 스텐트들은 작은 하이드롤리시스 튜브에 주어지고 실내온도에서 정확하게 1분동안 3 ml 3M HCl과 함께 방치된다. 금속탐침이 제거되고 튜브는 100℃에서 건조방에서 16시간동안 밀폐후 인큐베이팅된다. 그리고 온도는 낮추고 마를 때까지 세차레 증발시키고 1ml 가스를 제거하고 필터링한 물에 채워 넣고, 또한 HPLC에서 가수분해된 표준을 역으로 측정한다.

스텐트	샘플 면적	디설페이트 + 디아세틸 헤파린 [g/샘플]	면적 [cm <sup>2</sup> ]	디설페이트 + 디아세틸 헤파린 [g/cm <sup>2</sup> ]	디설페이트 + 디아세틸 헤파린 [pmol/cm <sup>2</sup> ]
1	129.021	2.70647E-07	0.74	3.65739E-07	41.92
2	125.615	2.63502E-07	0.74	3.56084E-07	40.82
3	98.244	1.93072E-07	0.74	2.60908E-07	29.91
4	105.455	2.07243E-07	0.74	2.80058E-07	32.10
5	119.061	2.33982E-07	0.74	3.16192E-07	36.24
6	129.202	2.53911E-07	0.74	3.43124E-07	39.33
7	125.766	2.53957E-07	0.74	3.43185E-07	39.34

실시에 4

타크로리무스를 가지는 표면의 코팅에 관한 실험들.

톨루이딘 블루를 가진 사전 실험:

타크로리무스는 화학적으로 감지되는 것이 무척 힘들기 때문에 첫번째 사전 실험은 톨루이딘 블루(알드리치)를 가지고 실행된다.

화학물질들:

스테인레스 스틸 튜브 LVM 316 : 2.5cm의 길이, 2mm의 지름

폴리락티드 : 플루카, Lot. 398555/123500, HNo. 0409

톨루이딘 블루 : 알드리치, Lot. 19,816-1, HNo. 0430

PBS-버퍼, pH 7.4 : 14.24g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 2.72g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 그리고 9g NaCl

인식:

스텐트는 분석 저울로 무게가 측정되고 무게가 표시된다. 작은 하이드롤리시스 튜브에는 0.5g 폴리락티드가 2ml의 CHCl<sub>3</sub>에 녹는다. 그리고 물 욕조에서 65°C까지 가열된다. 용액은 냉각부에서 냉각된다. 여기에 200 $\mu$ l 톨루이딘 블루를 200 $\mu$ l의 CHCl<sub>3</sub>에 넣는다. 스텐트는 이 용액안에 잠긴다. 몇 분후에 스텐트는 핀셋으로 용액 밖으로 꺼내지고 연기 후드에 용액이 증발할 때까지 옮겨진다. 공기 건조후에 스텐트는 약 10분 동안 냉각 건조된다. 건조후에 스텐트는 다시 무게를 측정한다. 고정된 폴리락티드와 톨루이딘 블루의 함량은 무게 차이로 측정된다.(샘플 1)

이 실험은 같은 용액을 가지고 한번 더 반복된다.(샘플 2)

샘플 3에 있어서 실험 1(샘플 1)과 실험 2(샘플 2)로부터 나오는 담그는 용액(1.93ml)은 0.825ml의 CHCl<sub>3</sub>와 250mg 폴리락티드안에서 0.825mg 톨루이딘 블루와 함께 섞인다. 폴리락티드는 가열 중에 녹는다. 그리고 상기 언급한 바와 같이 스텐트는 두 차례 담긴다.

결과:

처리되지 않은 스텐트는 176.0mg와 180.9mg의 무게를 가졌다. 폴리락티드 용액에 담근 이후에는 스텐트는 200.9mg와 05.2mg의 무게를 가졌다.

담그는 용액은 500mg 폴리락티드와 200 $\mu$ l 톨루이딘 블루를 포함하고 있다. 톨루이딘 블루의 결합된 함량은 비율로부터 샘플 1과 샘플 2에 대해서 측정될 수 있다. 샘플 3의 경우, 2.755ml 용액은 1mg 톨루이딘 블루와 638.6mg 폴리락티드(초기 무게-소비 샘플 1과 샘플 2; 약 50mg)를 포함하고 있다. 여기 두개의 스텐트는 보다 높은 흡수력을 얻기 위하여 하나로 준비한다. 담그는 용액이 두꺼운 코팅을 만드는 높은 점성을 가지고 있으므로 2.625ml에서 클로로포름을 섞어서 4ml로 희석시켰다.

담그는 용액에서의 농도

샘플	부피 (ml)	c(폴리락티드 mg/ml)	c(톨루이딘 블루 $\mu$ g/ml)
1	2.2	227.3	90.9
2	2.2	227.3	90.9
3	2.755	231.8	363.0
4	4.0	134.5	212.5

튜브와 코팅으로 측정되는 결과물의 무게

샘플	순 무게(mg)	총 무게(mg)	PL 및 톨루이딘 블루(mg)	톨루이딘 블루( $\mu$ g)
1	176.0	200.9	24.9	9.96
2	180.9	205.2	24.3	9.72
3	317.2	410.8	93.6	135.73
4	180.8	194.8	14.8	23.38

실시에 5

다른 농도를 가진 코팅의 용출 방법.

사전 실험으로서 에탄올에서 톨루이딘 블루 용액의 UV-vis 스펙트럼이 취해지고(c=0.1mg/ml), 흡수 최대치가 결정된다. 용액에서 톨루이딘 블루 농도는 627 $\mu$ m의 최대 흡수치에서 결정된다. 이렇게 하여 보정 곡선이 만들어진다.

스텐트는 포스페이트 버퍼 pH7.4(14.24g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2.72g K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 그리고 9g NaCl) 안에 25ml의 생리적인 소듐 클로라이드와 함께 비어커에 넣어지고 실내온도에서 천천히 젖는다. 0.5, 1, 2, 3, 6, 24, 48 및 120시간 후에, 각각 3ml의 샘플이 취해지고 분광기적으로 측정되고 다시 조성물에 되돌려진다.

시간/h	abs. s1	c(ng/ml)	abs. s2	c(ng/ml)	abs. s3	c(ng/ml)	abs. s4	c(ng/ml)
0	0.0002	0	-0.0002	0	0.0036	0	0.0063	0

0.5	-0.0011	0	0.0011	6.4	0.0095	29.2	0.0125	30.7
1	0.0003	0.5	0.0014	7.9	0.0164	63.3	0.0121	28.7
2	0.0007	2.5	0.0008	5.0	0.0256	108.9	0.0131	33.7
3	-0.0004	0	0.0006	4.0	0.0294	127.7	0.0136	36.1
6	0.0013	5.4	0.0015	8.4	0.0333	147.0	0.0142	39.1
24	0.0017	7.4	0.0020	10.8	0.0527	246.0	0.0239	176
48/96	0.0024	10.9	0.0033	17.3	0.1096	524.8	0.0147	41.6
120	0.0017	7.4	0.0038	19.8	0.1110	531.7	0.0161	48.5

다른 시간 기간 동안 샘플의 흡수. 농도 측정을 위하여 측정된 값으로부터 큐벳 차이(abs. at T=0)가 추출된다.

각각 12일과 13일이 지난 후에 실험을 종료되었다. 모든 스텐트에서 실험이 종료된 이후에도 코팅은 여전히 존재하였다. 녹아 있는 툴루이딘 블루와 폴리락티드의 함량을 각각 결정하기 위하여, 스텐트는 물과 에탄올로 세척되었고 그리고 나서 나중에 균형을 이루기 위하여 1시간 동안 냉동 건조된다.

샘플	최종 무게	초기 무게	폴리락티드+ 툴루이딘 블루(mg)	녹은 폴리락티드+ 툴루이딘 블루(mg)	녹은 툴루이딘 블루( $\mu$ g)	툴루이딘 블루( $\mu$ g)
1	196.5	200.9	24.9	4.4	1.76	8.2
2	199.4	205.2	24.3	5.8	2.32	3.48
3	385.4	410.8	93.6	25.4	36.83	98.8
4	191.3	194.8	14.8	3.5	5.52	17.86

ml 담그는 용액당 90 $\mu$ g 툴루이딘 블루의 농도의 경우, 툴루이딘 블루의 함량은 매우 낮아서 흡수가 분광계의 감지 한계에 있다. 200 $\mu$ g/ml 농도의 경우 값은 수시간후에 측정할 수 있는 영역에 있다. 측정을 위해서는 높은 흡수를 이루기 위해서는 두개의 샘플을 비이커(용출 단지)에 넣는 것이 권해진다.

가장 높은 폴리락티드/툴루이딘 블루 농도의 경우는 포화 효과는 좀더 얇은 샘플의 경우 용출비는 거의 선형 궤도를 갖는 동안 나타난다. 모든 스텐트에서 코팅은 며칠 후에 여전히 감지될 수 있다.

약 2주 동안 결합된 툴루이딘 블루는 평균 1/4 내지 1/5에서 녹았다. 그러므로, 약 8 내지 10주 동안 샘플들은 툴루이딘 블루를 여전히 용출한다.

담금 용액은 지나치게 두껍지 않아야 할 것이고 생각되어야 하고 그래서 클로로포름이 추출하는 동안 지나치게 빨리 증발하지 않아야 한다. 그러지 않으면 코팅의 두께는 커지고 불균일해진다. 여기 샘플 4(134mg/ml)에서 폴리락티드 농도는 충분하다. 무엇보다도 높은 농도에서는 용액은 지나치게 점성질이 되고 폴리락티드는 용해되기 어렵다.

### 실시에 6

#### 스프레이 방법을 통한 스텐트의 코팅

실시에 1과 실시에 2에 따라서 미리 준비되고 확장되지 않은 스텐트는 회전축에 붙어 장치에 주입되고 28 r/min 회전하는 얇은 금속 막대위에 균형잡혀 평형하게 달려있다. 스텐트는 이와같은 방법으로 고정되어 있어 스텐트의 안쪽은 막대와 접촉하지 않는다. 2.2cm의 주입 진폭과 4cm/s의 주입 속도와 스텐트와 스프레이 노즐과의 6cm거리에서, 스텐트는 개별적인 스프레이 용액으로 스프레이된다. 실내온도에서 연기 후드안에서 밤새 건조(약 15분)시키고나서 다시 무게를 측정한다.

### 실시에 7

#### 순수 매트릭스를 갖는 스텐트의 코팅

#### 스프레이 용액의 준비:

176ml 폴리락티드의 무게가 측정되고 클로로포름과 합쳐서 20g까지 만든다.

스텐트는 3ml의 스프레이 용액을 가지고 각각의 경우 스프레이하고, 스프레이 전 후의 무게를 측정한다. 그리고 결과로 나타나는 층 두께는 현미경으로 100배 확대시킴으로써 측정되어 결정된다.

스텐트 번호	코팅 전(g)	코팅 후(g)	코팅의 무게(mg)	층 두께( $\mu\text{g}$ )
1	0.0193	0.0205	1.2	10.4
2	0.0193	0.0205	1.2	10.4
3	0.0204	0.0216	1.2	10.4
4	0.0206	0.0217	1.1	10.4

실시에 8(도 1)

순수 활성제를 이용한 스텐트의 코팅

스프레이 용액의 준비:

44mg 탁솔이 6g의 클로로포름에 녹는다.

스텐트는 스프레이 전과 후 무게가 측정된다.

스텐트 번호	코팅 전	코팅 후	코팅의 무게
1	0.0194g	0.0197g	0.30mg

실시에 9

PBS 버퍼에서 용출 형태의 결정

충분히 작은 플라스크에 놓여진 각 스텐트에 2ml PBS 버퍼가 첨가되고, 파라필름으로 봉합되고 37°C에서 건조실에서 놓여진다. 각 경우 정해진 시간 간격의 끝난 후에 표면에 뜨는 물질은 피펫으로 제거된다. 그리고 306nm UV 흡수도가 측정된다.

실시에 10

활성제가 갖춰진 매트릭스를 가지고 혈친화적으로 구비된 스텐트의 코팅(도 4)

스프레이 용액:

폴리락티드 RG502/탁솔-용액은 145.2mg 폴리락티드와 48.4mg 탁솔로 부터 클로로포름을 합쳐서 22g을 만든다.

스텐트	스프레이 용액(ml)	전 무게(g)	후 무게(g)	코팅 무게(mg)	활성제 무게( $\mu\text{g}$ )	활성제 ( $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ )	층 두께( $\mu\text{m}$ )
1	0.8	0.02180	0.02215	0.35	146	1.97	7.9
2	0.8	0.02105	0.02142	0.37	154	2.08	6.7
3	0.8	0.02247	0.02285	0.38	158	2.14	9.8
4	0.8	0.02395	0.02432	0.37	154	2.08	11.0
5	0.8	0.02247	0.02286	0.39	163	2.20	9.1
6	0.8	0.02442	0.02482	0.40	167	2.26	12.2

실시에 11

활성제가 갖춰진 매트릭스와 탑코팅으로서의 활성제를 이용한 스텐트의 코팅(도 5)

기본 코팅 : 19.8mg 폴리락티드와 6.6mg 탁솔을 클로로포름과 합쳐서 2g을 만든다.

탑코팅: 8.8mg 탁솔이 클로로포름과 합쳐서 2g을 만든다.

스텐트	스프레이 용액 (ml)	전 무게 (g)	후 무게 (g)	코팅 무게 (mg)	활성제 무게 (µg)	활성제 (µg/mm <sup>2</sup> )	총 두께 (µm)
1	0.85	0.0235	0.0238	0.30	131	1.56	9.7
2	0.85	0.0235	0.0264	0.40	175	2.09	10.1

실시에 12

하이드록필릭 활성제를 포함하는 폴리락티드와 탑코팅으로서 활성제 없는 매트릭스를 이용한 스텐트의 코팅(도 6)

스프레이 코팅:

기본 코팅 : 22mg 폴리락티드와 22mg 하이드로필릭 활성제의 무게를 측정하고 클로로포름과 합쳐서 5g을 만든다.

탑코팅: 22mg 폴리락티드와 22mg 폴리스티렌의 무게를 측정하고 클로로포름과 합쳐서 5g을 만든다.

스프레이 용액	코팅 전	코팅 후	코팅의 무게	활성제의 무게
0.85ml	0.0135g	0.0143g	0.8mg	200µg

실시에 13

사용된 매트릭스의 혈친화성

4개의 관 모양의 스텐트: 2 개는 처리되고, 2개는 코팅되고, 무균처리되지 않았다.

레벨 : K3, K4는 코팅되었고

K5, K6은 처리되지 않았다.

다음 측정 수치가 결정된다.

혈액도

혈소판 인자 4(PF4)

보상 인자 5a(C5a)

드롬빈-안티드롬빈(TAT)

실험의 실행:

헌혈 혈액은 1.5U/ml의 헤파린에 채워진다. 스텐트는 PVC 튜브(I.D. 3.5mm, L=95cm)에 도입되고 풍선카테터를 통하여 고정된다. 4개의 튜브(K3 내지 K6)와 두개의 빈 튜브(L1, L2)는 각각 7.5ml의 이소토닉 소듐 클로라이드 용액으로 채워지고 샐러 루프에서 37°C에서 5r/min의 속도로 15분 동안 회전한다. 완전히 빈 튜브에는 헤파리네이티드 헌혈 혈액()으로 조심스럽게 채워진다. 항응고제에 따라서, 샘플은 모노베트와 샘플 단지에 각각(PF4-CTAD, TAT-사이트레이트, C5a-EDTA, BB-EDTA) 취해지고 진행된다.

결과(도 8 내지 도 10을 보라)

플레이트렛 번호를 결정하는 것은 빈 제어된 튜브, 코팅된 및 코팅되지 않은 스텐트간에 차이가 없다는 것을 보여준다. 배출된 PF4는 코팅된 경우와 코팅되지 않은 경우에서 같은 수준이다. 활성화된 보강 인자 5(C5a)는 코팅된 스텐트의 경우 비코팅된 스텐트의 경우보다 보다 작은 활성화를 나타낸다. TAT 측정 값은 구조적인 이유로 부족하다. 이러한 샘플들은 -80°C에서 저장된다.

#### 실시예 14

동물 실험에서 재협착증 비율의 결정(도 10)

6개월 내지 8개월의 어린 돼지에 각각 4개의 스텐트가 제공된다. 처리되지 않은 스텐트는 폴리아크릴릭산으로 코팅된 스텐트와 비교되고 스텐트표면에 공유적으로 결합된 혈친화성 물질과 비교된다. 반합성 헤파린 유도체에 관계되는 한 물질의 경우, 다른 물질은 올리고와 에리드로시트 표면으로부터 취해진 글리코칼릭스의 폴리사카린이다. 4주후에 동물들을 안락사시켜 재협착증을 결정된다.

#### 산업상 이용 가능성

본 발명에 의한 재협착증의 방지를 위한 코팅된 스텐트를 통하여 혈친화성 코팅과 적어도 하나의 혈친화성, 면역억제성, 항증식성, 항염증성 및/또는 항혈전성 활성제를 가지는 스텐트 및 재협착증을 위하여 상기 스텐트의 용도는 물론 상기 스텐트의 제조방법을 제공받을 수 있는 효과가 있다.

#### 도면의 간단한 설명

도 1은 스텐트(메트릭스 없음)로부터 팍클리탁셀의 용출도이다.

도 2는 매트릭스 안에 있는 팍클리탁셀의 용출도이다.

도 3은 매트릭스 안에 있는 팍클리탁셀과 기본 코팅을 완전히 덮는 희석되지 않은 팍클리탁셀 층의 용출도이다.

도 4는 매트릭스 안에 있는 하이드로필릭 물질과 확산 제어를 위하여 기본 코팅을 완전히 덮는 위쪽의 고분자(탑코트)의 용출도이다.

도 5는 매트릭스로부터 콜치신의 용출도이다.

도 6은 매트릭스로부터 심바스타틴의 용출도이다.

도 7은 확산 제어로써 기본 코팅을 완전히 덮고 있는 폴리스티렌을 이용한 매트릭스로부터 스타틴의 용출도이다.

도 8은 고분자 코팅된 스텐트의 그림이다. 코팅을 표시하기 위하여 한 지점에서 긁어 지웠고 스텐트의 표면 아래는 선명하게 보인다.

도 9는 코팅된 스텐트와 비어있는 튜브(제어)로 여겨지는 비코팅된 스텐트간에 산들러 루프후에 혈액에서 플레이트렛 번호와 새롭게 추출된 피(제공자)와 신지(신지 60')에서 60분 저장된 플레이트렛 번호의 비교이다.

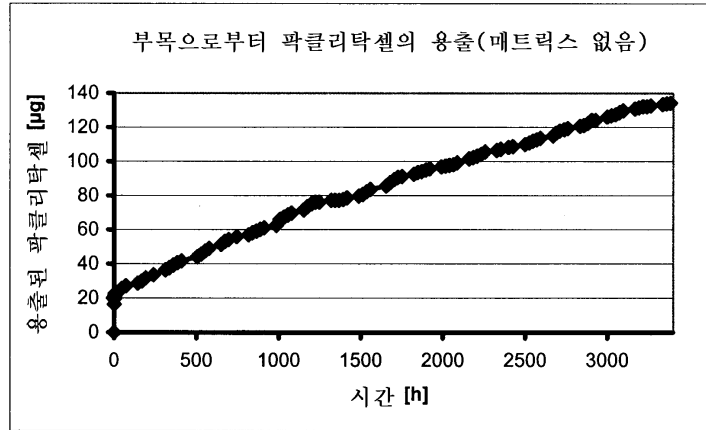
도 10은 새롭게 추출된 혈액(제공자)에서의 플레이트렛 요소 4 농도와 60분 후 비어있는 튜브(제어)에서 코팅된 스텐트를 가지고 있는 비코팅된 스텐트의 비교이다.

도 11은 새롭게 추출된 활성화된 보강인자 C5a와 60분 후 비어있는 튜브(제어)에서 코팅된 스텐트를 가지고 있는 비코팅된 스텐트의 비교이다.

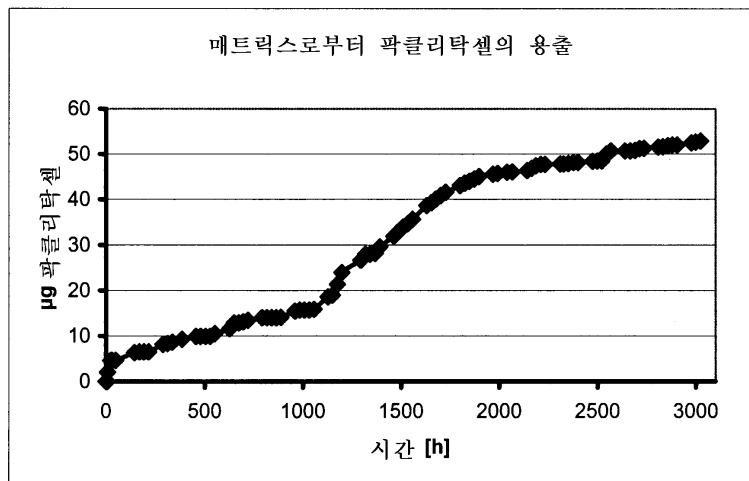
도 12는 완전히 디설페이트된 및 N-아세틸레이트된 헤파린을 가지는 공유적으로 코팅된 스텐트와 올리고와 폴리사카린의 에리드로시틱 글리코칼릭을 가지는 코팅된 스텐트에 대하여 비코팅된 스텐트와 폴리아크릴릭산을 가지고 코팅된 스텐트와 비교하여 재협착증 속도의 계획적인 제기이다.(돼지의 이식 시간의 4주후)

도면

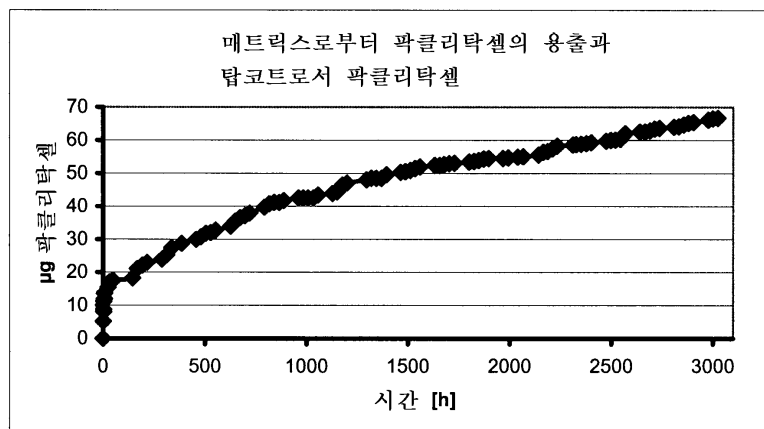
도면1



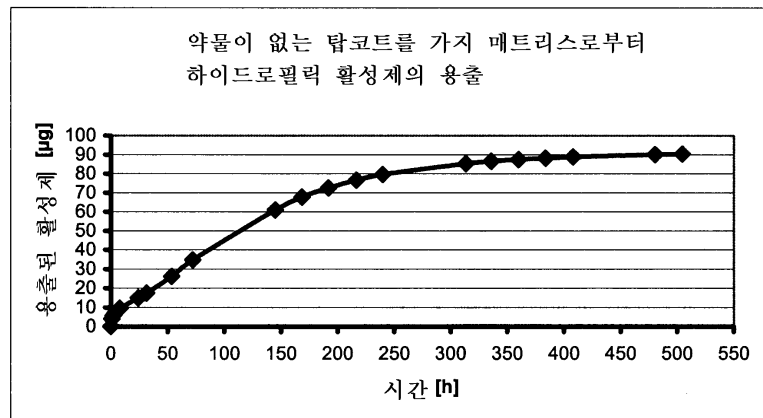
도면2



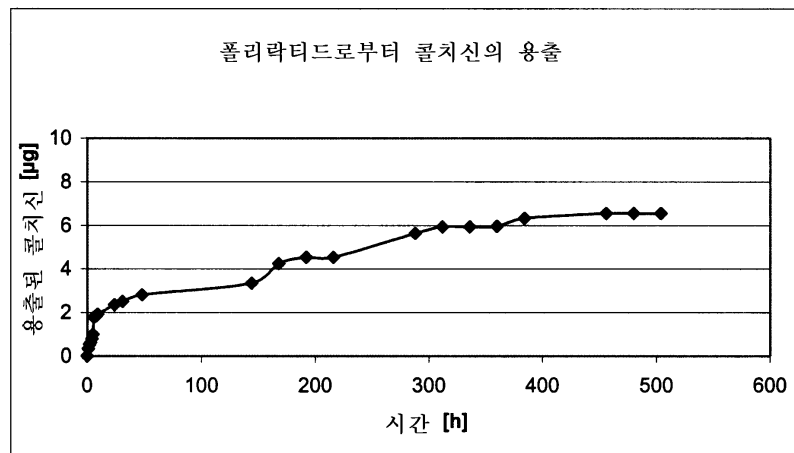
도면3



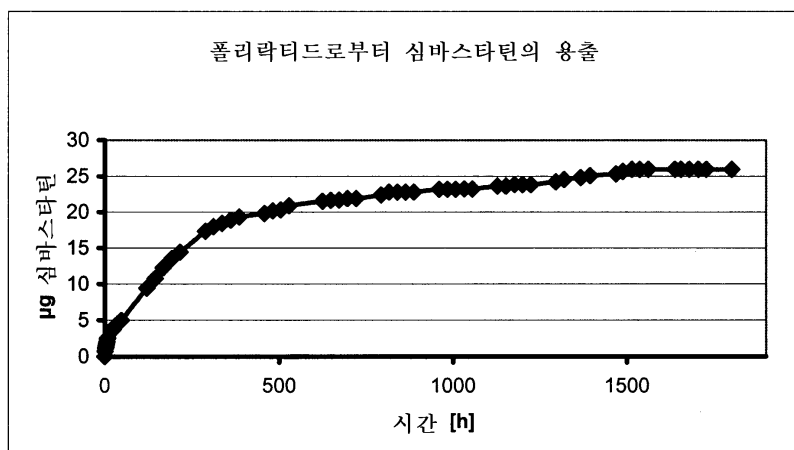
도면4



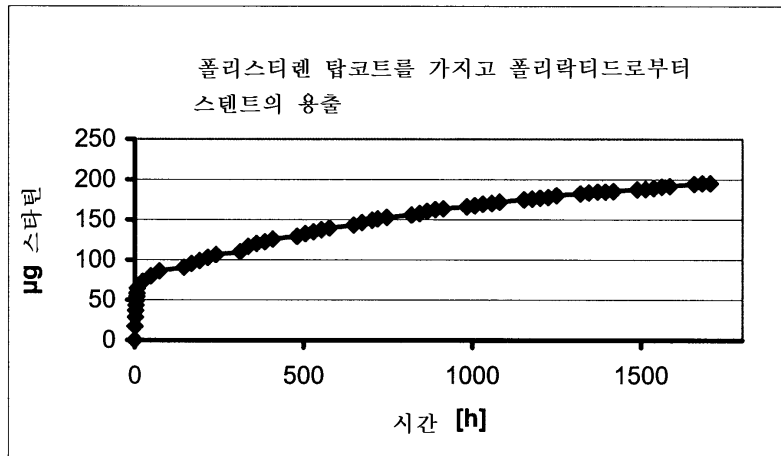
도면5



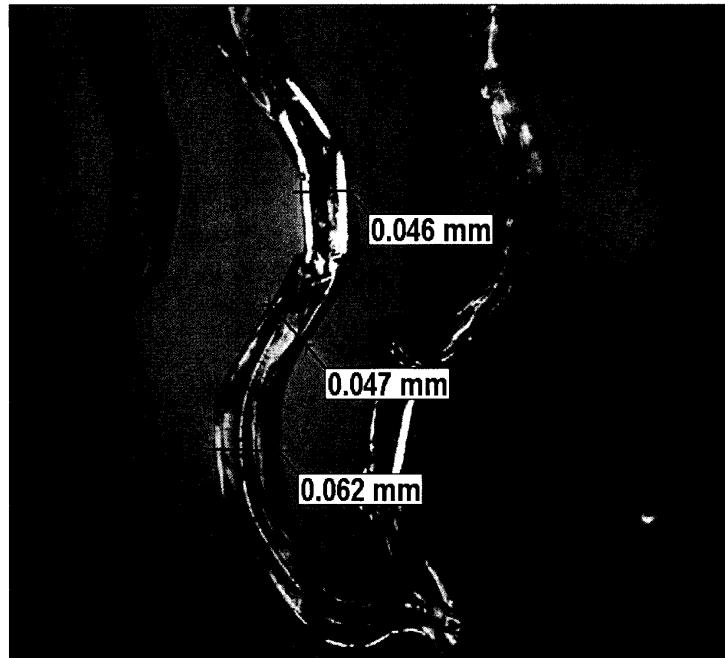
도면6



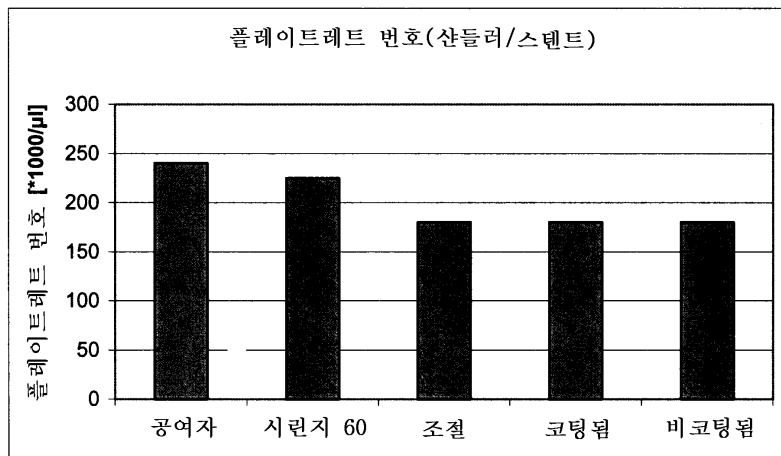
도면7



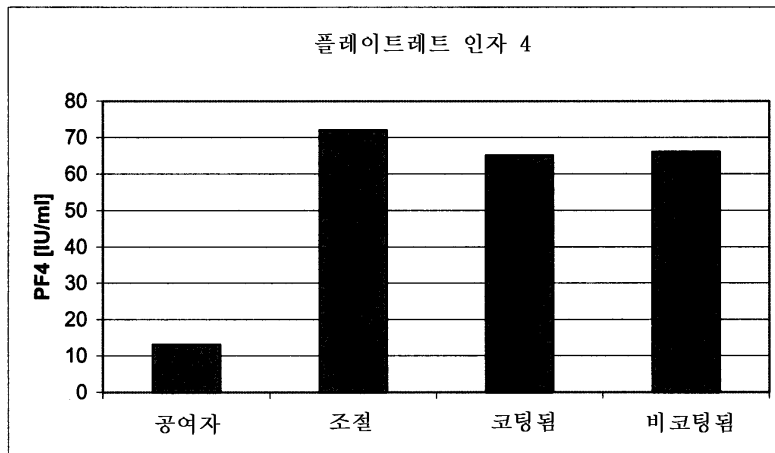
도면8



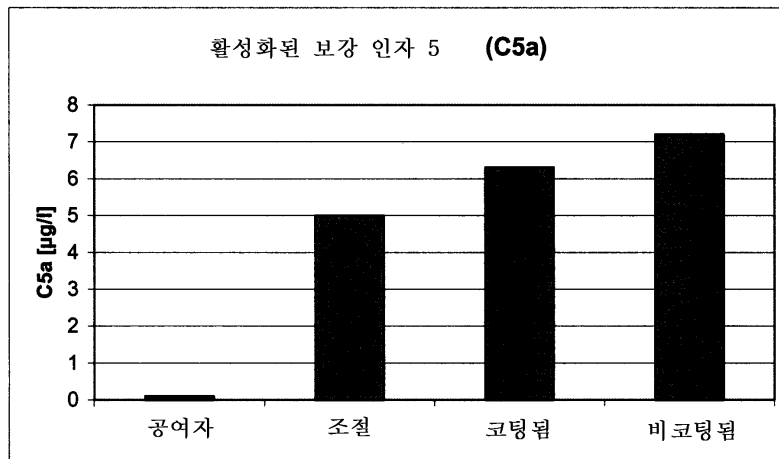
도면9



도면10



도면11



도면12

