



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년02월10일
(11) 등록번호 10-1012605
(24) 등록일자 2011년01월27일

(51) Int. Cl.
A61L 31/16 (2006.01) A61L 27/54 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7003855
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년03월10일
심사청구일자 2008년03월10일
(85) 번역문제출일자 2005년03월04일
(65) 공개번호 10-2005-0057227
(43) 공개일자 2005년06월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/007383
(87) 국제공개번호 WO 2004/022124
국제공개일자 2004년03월18일
(30) 우선권주장
10/235,572 2002년09월06일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US06273913 B1
WO2001087372 A1
WO2002055122 A1*
JP2002238994 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아보트 러보러터리즈
미국 일리노이주 60064-6008 아보트 파크 아보트
파크 로드 100 디파트먼트 377 빌딩 에이피6
에이-1
(72) 발명자
크로맥 키쓰 알.
미국 일리노이주 60031 거니 웨스트 뱅버리 드라
이브 18066
토너 존 엘.
미국 일리노이주 60048 리버티빌 페어 웨이 817
(74) 대리인
이범래, 장훈

전체 청구항 수 : 총 43 항

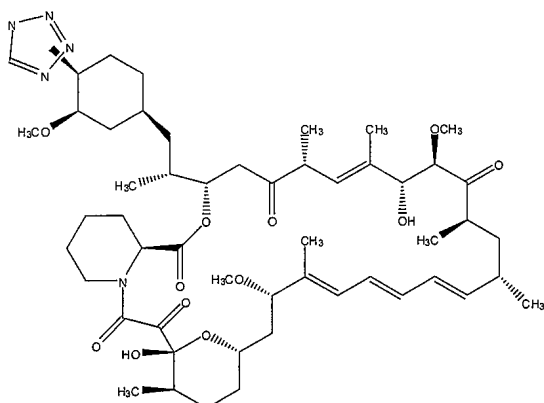
심사관 : 현승훈

(54) 수화 억제제를 포함하는 의료용 장치

(57) 요약

본 발명은, 다수의 유익한 약제를 전달하기 위한 증체 성분을 포함하고 수화 억제제가 당해 장치로부터의 유익한 약제 1종 이상의 방출을 조절하는 의료용 장치에 관한 것이다. 수화 억제제는 유익한 약제(바람직하게는 약물)에 비해 친수성이 상대적으로 낮다. 화학식 I의 적합한 유익한 약제로는 텍사메타손, 에스트라디올, 증식 억제제, 혈소관 억제제, 항염증제, 혈전 용해제, 세포독성 약물, 사이토킨 또는 케모킨 결합 억제제, 세포 탈-분화 억제제, 항-지방혈증제, 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제, 세포증식 억제 약물, 또는 이들 약물의 혼합물, 방사선 비투과제 마커, 베타-카로텐, 토코페롤, 토코트리엔올, 및 산화 방지제가 포함된다.

화학식 I



(30) 우선권주장

PCT/US02/28776 2002년09월10일 미국(US)

PCT/US02/28798 2002년09월10일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

스텐트, 그라프트, 스텐트-그라프트, 밸브, 필터, 코일, 스테이플, 봉합사, 가이드와이어, 카테터 및 카테터 풍선으로 이루어진 그룹중에서 선택되는, 환자 체내에 배치될 중재 성분;

중재 성분으로부터 전달되는 약제로서, 중재 성분의 일부 또는 전부에 부하되고 제1 LogP값을 갖는 유익한 약제; 및

중재 성분으로부터 유익한 약제의 전달을 조절하도록 유익한 약제와 결합되며 제1 LogP값보다 0.5 유니트 이상 더 큰 제2 LogP값을 갖는 수화 억제제 유효량

을 포함하는 의료용 장치로서, 여기서 수화 억제제의 유효량이 수화 억제제와 결합된 유익한 약제의 액체-고체 접촉각을 50° 이상으로 이동시키기에 충분한 양인, 의료용 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 유익한 약제가 항혈전제, 항응고제, 혈소판 억제제, 항-지질제, 혈전 용해제, 증식 억제제, 항염증제, 비대증 억제제, 평활근 세포 억제제, 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 부착 억제제, 세포 부착 증진제, 유사분열 억제제, 섬유소 억제제, 산화 방지제, 항종양제, 내피 세포 회복 증진제, 알레르기 방지 물질, 바이러스 벡터, 핵산, 모노클로날 항체, 안티센스 화합물, 올리고뉴클레오타이드, 세포 침투 증진제, 및 이들의 프로드럭 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의료용 장치.

청구항 3

제2항에 있어서, 유익한 약제가 인도메타신, 페닐 살리실레이트, B-에스트라디올, 빈블라스틴, ABT-627, 테스토스테론, 프로게스테론, 파클리탁셀, 사이클로스포린 A, 빈크리스틴, 카르베딜올, 빈데신, 디피리다몰, 메토틱세이트, 폴산, 트롬보스폰딘 미메틱, 에스트라디올, 텍사메타손, 메트리자미드, 이오파미돌, 이오헥솔, 이오프로미드, 이오비트리돌, 이오메프로, 이오펜톨, 이오베르솔, 이옥실란, 이오딕산올, 이오토를란, 및 이들의 프로드럭, 동족체, 유도체 또는 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의료용 장치.

청구항 4

제2항에 있어서, 유익한 약제가 환자의 세포 내에서 관심 유전자를 조절하는 데 사용되는 약제학적으로 유용한 펩티드 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 암호화하는 핵산인, 의료용 장치.

청구항 5

제1항에 있어서, 수화 억제제가 유익한 약제, 중합체 재료, 마커, 첨가제 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의료용 장치.

청구항 6

제1항에 있어서, 중재성분으로부터 전달되는 유익한 약제가 제1의 유익한 약제이고 수화 억제제가 제2의 유익한 약제인, 의료용 장치.

청구항 7

제6항에 있어서, 제2의 유익한 약제가 산화 방지제, 항혈전제, 항응고제, 혈소판 억제제, 항-지질제, 혈전 용해제, 증식 억제제, 항염증제, 비대증 억제제, 평활근 세포 억제제, 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 부착 억제제, 세포 부착 증진제, 유사분열 억제제, 섬유소 억제제, 산화 방지제, 항종양제, 내피 세포 회복 증진제, 알레르기 방지 물질, 바이러스 벡터, 핵산, 모노클로날 항체, 안티센스 화합물, 올리고뉴클레오타이드, 세포 침투 증진제, 방사선 비투과제 마커 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의료용 장치.

청구항 8

제7항에 있어서, 제2의 유익한 약제가 파클리탁셀, 라파마이신, 라파마이신 유도체, 피메크롤리무스, 에베롤리무스, 페노피브레이트, 카르베딜올, 탁소테레스, 타크롤리무스, 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화

히드록시아니솔, 비타민 E, 다나졸, 프로부콜, 토코페롤, 토코트리에놀, ABT-578, ABT-627, 및 이들의 동족체, 유도체 또는 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의료용 장치.

청구항 9

제6항에 있어서, 수화 억제제가 제1 유익한 약제를 부분적으로 또는 전체적으로 덮고 있는 제2 유익한 약제의 층으로서 제1 유익한 약제와 결합되는, 의료용 장치.

청구항 10

제9항에 있어서, 제3 LogP값을 갖는 제3의 유익한 약제의 외층을 추가로 포함하고, 이때 제3 LogP값이 제2 LogP값보다 작거나, 제3 유익한 약제가 제1 유익한 약제와 동일한, 의료용 장치.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제6항에 있어서, 수화 억제제가 제2 유익한 약제와 제1 유익한 약제의 혼합물로서 제1 유익한 약제와 결합되는, 의료용 장치.

청구항 14

제1항에 있어서, 수화 억제제가 수화 억제제와 유익한 약제의 혼합물로서 유익한 약제와 결합되는, 의료용 장치.

청구항 15

제14항에 있어서, 수화 억제제가 첨가제인, 의료용 장치.

청구항 16

제15항에 있어서, 첨가제가 니트로페닐 옥틸 에테르, 비스에틸헥실 세바케이트, 디이소도데실프탈레이트, N-메틸피롤리돈, 리놀렌산, 리놀레산, 스테아르산, 올레산 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의료용 장치.

청구항 17

제14항에 있어서, 수화 억제제가 중합체 재료인, 의료용 장치.

청구항 18

제17항에 있어서, 중합체 재료가 포스포릴콜린, 폴리카프롤락톤, 폴리-D,L-락트산, 폴리-L-락트산, 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리(히드록시부티레이트), 폴리(히드록시부티레이트-코-발레레이트), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리(글리콜산), 폴리(글리콜산-코-트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 시아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스포젠, 폴리이미노카보네이트, 및 지방족 폴리카보네이트, 피브린, 피브리노젠, 셀룰로스, 전분, 콜라겐, 상품명 파릴렌(Parylene[®])의 폴리크실릴렌, 상품명 파릴 AST(Paryl[®]AST)의 생체 적합성의 유전성 중합체, 폴리우레탄, 폴리카보네이트 우레탄, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 에틸렌 비닐 아세테이트, 에틸렌 비닐 알코올, 실리콘 폴리실록산, 치환된 폴리실록산, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리부틸렌 테레프탈레이트-코-PEG, PCL-코-PEG, PLA-코-PEG, 폴리아크릴레이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴아미드, 열가소성 탄성중합체, 폴리올레핀 탄성중합체, EPDM 고무, 폴리아미드 탄성중합체, 생체 안정성 플라스틱, 아크릴 중합체, 나일론, 폴리에스테르, 에폭시 및 이들의 유도체 또는 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의료용 장치.

청구항 19

제17항에 있어서, 중합체 재료가 쓰비터이온성 펜던트 그룹을 갖는, 의료용 장치.

청구항 20

제1항에 있어서, 중재 성분의 표면의 일부 또는 전부에 존재하는 중합체 재료의 층을 추가로 포함하고, 유익한 약제가 중합체 재료의 층 위에 부분적으로 또는 전체적으로 부하되는, 의료용 장치.

청구항 21

제20항에 있어서, 중합체 재료의 층이 쓰비터이온성 펜던트 그룹을 갖는, 의료용 장치.

청구항 22

제21항에 있어서, 중합체 재료의 층이 포스포릴 콜린 펜던트 그룹을 갖는, 의료용 장치.

청구항 23

제20항에 있어서, 수화 억제제가 중합체 재료의 층으로부터 유익한 약제의 전달을 조절하는, 의료용 장치.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

스텐트, 그라프트, 스텐트-그라프트, 밸브, 필터, 코일, 스테이플, 봉합사, 가이드와이어, 카테터 및 카테터 풍선으로 이루어진 그룹중에서 선택되는, 환자 체내에 배치될 중재 성분을 제공하는 단계,

전달하고자 하는 제1 LogP값을 갖는 유익한 약제를 중재 성분에 부하시키는 단계 및

중재 성분으로부터 유익한 약제의 전달을 조절하도록 제1 LogP값보다 0.5 유니트 이상 더 큰 제2 LogP값을 갖는 수화 억제제 유효량을 유익한 약제와 결합시키는 단계를 포함하며, 여기서 수화 억제제의 유효량이 수화 억제제와 결합된 유익한 약제의 액체-고체 접촉각을 50° 이상으로 이동시키기에 충분한 양인, 의료용 장치의 제조방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 부하 단계에 의해 부하된 유익한 약제가, 항혈전제, 항응고제, 혈소판 억제제, 항-지질제, 혈전 용해제, 증식 억제제, 항염증제, 비대증 억제제, 평활근 세포 억제제, 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 부착 억제제, 세포 부착 증진제, 유사분열 억제제, 섬유소 억제제, 산화 방지제, 항종양제, 내피 세포 회복 증진제, 알레르기 방지 물질, 바이러스 벡터, 핵산, 모노클로날 항체, 안티센스 화합물, 올리고뉴클레오타이드, 세포 침투 증진제 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의료용 장치의 제조방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 부하 단계에 의해 부하된 유익한 약제가, 환자의 세포 내에서 관심 유전자를 조절하는 데 사용되는 약제학적으로 유용한 펩티드 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 암호화하는 핵산인, 의료용 장치의 제조방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 부하 단계에 의해 부하된 유익한 약제가, 인도메타신, 페닐 살리실레이트, B-에스트라디올, 빈블라스틴, ABT-627, 테스토스테론, 프로게스테론, 파클리탁셀, 사이클로스포린 A, 빈크리스틴, 카르베딜올, 빈데신, 디피리다몰, 메토타렉세이트, 폴산, 트롬보스포딘 미메틱, 에스트라디올, 텍사메타손, 메트리자미드, 이오파미돌, 이오헥솔, 이오프로미드, 이오비트리돌, 이오메프롤, 이오펜톨, 이오베르솔, 이옥실란,

이오딧산올, 이오트룰란, 및 이들의 프로드럭, 동족체, 유도체 또는 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의료용 장치의 제조방법.

청구항 30

제26항에 있어서, 결합 단계에 의해 결합된 수화 억제제가 유익한 약제, 중합체 재료, 마커, 첨가제 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의료용 장치의 제조방법.

청구항 31

제26항에 있어서, 중재성분상의 유익한 약제가 제1의 유익한 약제이고 결합 단계에 의해 결합된 수화 억제제가 제2의 유익한 약제인, 의료용 장치의 제조방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 제2의 유익한 약제가 항혈전제, 항응고제, 혈소판 억제제, 항-지질제, 혈전 용해제, 증식 억제제, 항염증제, 비대증 억제제, 평활근 세포 억제제, 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 부착 억제제, 세포 부착 증진제, 유사분열 억제제, 섬유소 억제제, 산화 방지제, 항종양제, 내피 세포 회복 증진제, 알레르기 방지 물질, 바이러스 백신, 핵산, 모노클로날 항체, 안티센스 화합물, 올리고뉴클레오타이드, 세포 침투 증진제, 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의료용 장치의 제조방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 제2의 유익한 약제가 파클리탁셀, 라파마이신, 라파마이신 유도체, 피메크롤리무스, 에베롤리무스, 페노피브레이트, 카르베딜올, 탁소테레스, 타크롤리무스, 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록시아니솔, 비타민 E, 다나졸, 프로부콜, 토코페롤, 토코트리에놀, ABT-578, ABT-627, 및 이들의 동족체, 유도체 또는 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의료용 장치의 제조방법.

청구항 34

제31항에 있어서, 결합 단계가, 제1 유익한 약제를 부분적으로 또는 전체적으로 덮는 층으로서 제2 유익한 약제를 도포함을 포함하는, 의료용 장치의 제조방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 중재 성분의 일부 또는 전부에 제3 LogP값을 갖는 제3의 유익한 약제의 제3 층을 도포하는 단계를 추가로 포함하고, 이때 제3 LogP값이 제2 LogP값보다 더 작거나 제3 LogP값이 제1 LogP값과 동일한, 의료용 장치의 제조방법.

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

제34항에 있어서, 결합 단계가 제1 유익한 약제와 제2 유익한 약제의 혼합물을 형성함을 포함하는, 의료용 장치의 제조방법.

청구항 39

제26항에 있어서, 결합 단계가 수화 억제제와 유익한 약제의 혼합물을 형성함을 포함하는, 의료용 장치의 제조방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 결합 단계에 의해 결합된 수화 억제제가 첨가제인, 의료용 장치의 제조방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 첨가제가 니트로페닐 옥틸 에테르, 비스에틸헥실 세바케이트, 디이소도데실프탈레이트, N-메틸피롤리돈, 리놀렌산, 리놀레산, 스테아르산, 올레산 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의약품 장치의 제조방법.

청구항 42

제39항에 있어서, 결합 단계에 의해 결합된 수화 억제제가 중합체 재료인, 의약품 장치의 제조방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 중합체 재료가 포스포릴콜린, 폴리카프롤락톤, 폴리-D,L-락트산, 폴리-L-락트산, 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리(히드록시부티레이트), 폴리(히드록시부티레이트-코-발레레이트), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리(글리콜산), 폴리(글리콜산-코-트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 시아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠, 폴리이미노카보네이트, 및 지방족 폴리카보네이트, 피브린, 피브리노겐, 셀룰로스, 전분, 콜라겐, 파틸렌, 파틸AST, 폴리우레탄, 폴리카보네이트 우레탄, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 에틸렌 비닐 아세테이트, 에틸렌 비닐 알코올, 실리콘 폴리실록산, 치환된 폴리실록산, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리부틸렌 테레프탈레이트-코-PEG, PCL-코-PEG, PLA-코-PEG, 폴리아크릴레이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴아미드, 열가소성 탄성중합체, 폴리올레핀 탄성중합체, EPDM 고무, 폴리아미드 탄성중합체, 생체 안정성 플라스틱, 아크릴 중합체, 나일론, 폴리에스테르, 에폭시 및 이들의 유도체 또는 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의약품 장치의 제조방법.

청구항 44

제42항에 있어서, 중합체 재료가 쓰비터이온성 펜던트 그룹을 갖는, 의약품 장치의 제조방법.

청구항 45

제26항에 있어서, 중재 성분의 표면의 일부 또는 전부에 중합체 재료의 층을 도포하는 단계를 추가로 포함하고, 부하 단계가 유익한 약제를 중합체 재료 층 위에 부분적으로 또는 전체적으로 부하시킴을 포함하는, 의약품 장치의 제조방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 도포 단계에 의해 도포된 중합체 재료 층이 쓰비터이온성 펜던트 그룹을 갖는, 의약품 장치의 제조방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 도포 단계에 의해 도포된 중합체 재료 층이 포스포릴 콜린 펜던트 그룹을 갖는, 의약품 장치의 제조방법.

청구항 48

제45항에 있어서, 결합 단계에 의해 결합된 수화 억제제가 중합체 재료 층으로부터 유익한 약제의 전달을 조절하는, 의약품 장치의 제조방법.

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

제26항에 있어서, 수화 억제제와 결합된 유익한 약제의 액체-고체 접촉각이 70° 이상인, 의료용 장치의 제조방법.

명세서

[0001] [관련 출원에 대한 상호참조]

[0002] 본 출원은 2002년도 9월 10일자로 출원된 국제 특허 출원 제PCT/US02/28776호의 일부 계속 출원이며, 제PCT/US02/28776호는 2001년도 9월 10일자로 출원된 미국 특허 출원 제09/950,307호의 일부 계속 출원이고, 제09/950,307호는 1999년 11월 2일자로 출원된 미국 특허 출원 제09/433,001호(현 미국 특허 제6,329,386호)의 일부 계속 출원이며, 제09/433,001호는 1998년 9월 24일자로 출원된 미국 특허 출원 제09/159,945호(현 미국 특허 제6,015,815호)의 분할 출원으로, 이들은 본 명세서에 참조로서 기재된다.

기술분야

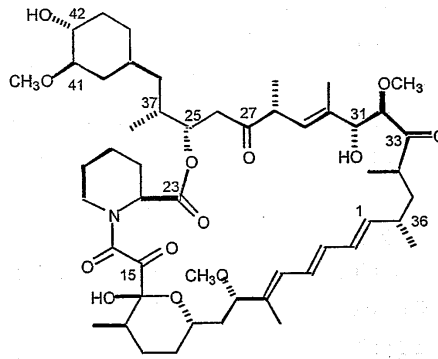
[0003] 본 발명은, 수화 억제제가 장치로부터의 유익한 약제의 방출을 조절하는, 유익한 약제의 전달을 위한 신규한 의료용 장치에 관한 것이다. 수화 억제제는 유익한 약제에 비해 상대적으로 친수성이 낮다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 다수의 유익한 약제(예: 약물)들을 전달하기 위한 의료용 장치로서, 이들 약제 중의 하나는 나머지의 유익한 약제들의 수화 억제제로서 작용한다. 본 발명은 또한 유익한 약제보다 상대적으로 친수성이 낮은 수화 억제제를 통하여 조절된 방식으로 유익한 약제들을 전달하는 중재 장치를 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0004] 사이클로스포린(사이클로스포린 A) 화합물은 장기 이식 및 면역 조절 분야에 도입된 이래 광범위한 용도가 발견되었고 이식 수술의 성공률을 현저하게 증가시켰다. 최근, 잠재적인 면역 조절 활성을 갖는 거대고리 화합물의 여러 부류가 발견되었다. 1986년 6월 11일자로 공개된 오키하라(Okuhara) 등의 유럽 특허 출원 제184,162호에는 에스. 츠쿠바엔시스(*S. tsukubaensis*)의 균주로부터 단리된 면역억제제 FK-506, 23원의 거대고리 락톤을 포함하는, 스트렙토마이세스(*Streptomyces*)로부터 단리된 다수의 거대고리 화합물들이 기재되어 있다.

[0005] 프랑스 특허 FR-900520 및 FR-900523에 기재된 것과 같은 기타의 관련된 천연 생성물은 C-21에서의 알킬 치환체가 FK-506과 상이하며, 에스. 하이그로스코피쿠스 야쿠시마엔시스(*S. hygroscopicus yakushimmaensis*)로부터 단리된다. 프랑스 특허 FR-900525에 기재된 에스. 츠쿠바엔시스(*S. tsukubaensis*)에 의해 생성되는 또 다른 동족체는 피페콜산 잔기가 프롤린 그룹으로 치환된 점에서 FK-506과 다르다. 사이클로스포린 및 FK-506과 관련하여 신독성과 같은 불만족스러운 부작용 때문에, 국소적으로는 효능을 갖지만 전신적 효능을 갖지 않는 미국 특허 제5,457,111호의 면역억제제를 포함하는, 개선된 효능 및 안전성을 갖는 면역억제제 화합물에 대한 연구가 끊임없이 시도되고 있다.

[0006] 라파마이신은 스트렙토마이세스 하이그로스코피쿠스(*Streptomyces hygroscopicus*)에 의해 생성되는 거대고리 트리엔으로, 시험관내 및 생체내 모두에서 특히 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)에 대한 항진균 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다(C. Vezina et al., *J. Antibiot.* 1975, 28, 721; S. N. Sehgal et al., *J. Antibiot.* 1975, 28, 727; H. A. Baker et al., *J. Antibiot.* 1978, 31, 539; 미국 특허 제3,929,992호; 및 미국 특허 제3,993,749호).



라파마이신

[0007]

[0008]

[0009]

라파마이신은 단독으로(미국 특허 제4,885,171호) 또는 피시바닐과 병용될 때(미국 특허 제4,401,653호) 항종양 활성을 갖는 것으로 나타났다. 또한 1977년에 라파마이신은 다발성 경화증을 위한 모델인 실험적 알레르기성 뇌척수염 모델, 류마티스관절염을 위한 모델인 보조액 관절염 모델에서 면역억제제로서 효능이 있고, IgE-유사 항체의 형성을 효과적으로 억제하는 것으로 나타났다(R. Martel et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1977, 55, 48).

[0010]

라파마이신의 면역억제 효능은 문헌(FASEB, 1989, 3, 3411)에도 기재되어 있으며, 조직 비양립적 설치류에서의 장기 이식편의 생존 시간을 연장하는 능력을 갖는다(R. Morris, *Med. Sci. Res.*, 1989, 17, 877). 스트라우치(M. Strauch)는 T-세포 활성을 억제하는 라파마이신의 효능을 기재하였다(FASEB, 1989, 3, 3411). 라파마이신의 이들 및 기타의 생물학적 효능에 대한 논평이 문헌[참조: Transplantation Reviews, 1992, 6, 39~87]에 실려 있다.

[0011]

라파마이신은 동물 모델에서의 신생내막 증식을 감소시키고, 사람에서 재협착율을 감소시키는 것으로 나타났다. 라파마이신은 류마티스관절염의 치료제로서의 선택을 뒷받침하는 특성인 항염증 효과도 가짐을 보여주는 증거도 공개되었다. 세포 증식과 염증은 둘 다 풍선 확장술 및 스텐트 삽입 후의 재협착 병변의 형성에서의 원인 인자인 것으로 생각되기 때문에, 라파마이신 및 이의 동족체는 재협착증의 예방을 위해 제안되고 있다.

[0012]

라파마이신의 모노-에스테르 및 디-에스테르 유도체(31 및 42 위치에서 에스테르화)는 항진균제로서(미국 특허 제4,316,885호) 및 라파마이신의 수용성 프로드럭으로서(미국 특허 제4,650,803호) 유용한 것으로 나타났다.

[0013]

라파마이신 및 30-테메톡시 라파마이신의 발효 및 정제가 문헌에 기재되어 있다[참조: C. Vezina et al., *J. Antibiot.*(Tokyo), 1975, 28(10), 721; S. N. Sehgal et al., *J. Antibiot.*(Tokyo), 1975, 28(10), 727; 1983, 36(4), 351; N. L. Pavia et al., *J. Natural Products*, 1991, 54(1), 167~177].

[0014]

라파마이신의 여러 가지 화학적 개질이 시도되고 있다. 이들은 라파마이신의 모노- 및 디-에스테르 유도체(국제 공개 WO 제92/05179호); 라파마이신의 27-옥심(유럽 특허 EP 제0 467606호); 라파마이신의 42-옥소 동족체(미국 특허 제5,023,262호); 비사이클릭 라파마이신(미국 특허 제5,120,725호); 라파마이신 이량체(미국 특허 제5,120,727호); 라파마이신의 실릴 에테르(미국 특허 제5,120,842호); 및 아릴설포네이트 및 설파메이트(미국 특허 제5,177,203호)의 제조방법을 포함한다. 최근에 라파마이신은 이의 천연 에난티오머 형태로 합성되었다[참조: K. C. Nicolaou et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4419~4420; S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 7906~7907; S. L. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 9345~9346].

[0015]

라파마이신은 FK-506과 유사하게 FKBP-12에 결합하는 것으로 알려져 있다[참조: Siekierka, J. J.; Hung, S. H. Y.; Poe, M.; Lin, C. S.; Sigal, N. H. *Nature*, **1989**, 341, 755~757; Harding, M. W.; Galat, A.; Uehling, D. E.; Schreiber, S. L. *Nature*, **1989**, 341, 758~760; Dumont, F. J.; Melino, M. R.; Staruch, M. J.; Koprak, S. L.; Fischer, P. A.; Sigal, N. H. *J. Immunol.* **1990**, 144, 1418~1424; Bierer, B. E.; Schreiber, S. L.; Burakoff, S. J. *Eur. J. Immunol.* **1991**, 21, 439~445; Fretz, H.; Albers, M. W.; Galat, A.; Standaert, R. F.; Lane, W. S.; Burakoff, S. J.; Bierer, B. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1409~1411]. 최근에, 라파마이신/FKBP-12 착체는 FK-506/FKBP-12 착체에 의해 억제되는 단백질인 칼시뉴린과는 종류가 다른 단백질에 다시 결합하는 것으로 밝혀졌다(참조: Brown, E. J.; Albers, M. W.; Shin, T. B.; Ichikawa, K.; Keith, C. T.; Lane, W. S.; Schreiber, S. L. *Nature* **1994**, 369, 756~758; Sabatini,

D. M.; Erdjument-Bromage, H.; Lui, M.; Tempest, P.; Snyder, S. H. *Cell*, **1994**, 78, 35~43).

- [0016] 경피적 관상 동맥 성형술(PTCA)은 1970년대에 그룬치그(GRUNTZIG, Andreas)에 의해 개발되었다. 최초의 관상 동맥 확장술이 1975년 9월 24일에 시행되었고; 다음해에 미국 심장 협회의 연례 회의에서 PTCA의 용도를 보여주는 연구가 소개되었다. 그 후 얼마 지나지 않아 스위스 취리히에서 최초로 사람 환자가 연구되었으며, 그 후 샌프란시스코와 뉴욕에서 최초로 미국인 환자가 연구되었다. 이 수술은 폐색성 심장 동맥 질환 환자의 치료에 관하여 중재적인 심장학의 관례를 변화시켰으나 장기적 해결책을 제공하지는 못했다. 환자는 혈관 폐색과 관련한 가슴 통증의 일시적인 완화 처치만을 받으며, 종종 반복적 수술이 요구되었다. 재협착 병변의 존재는 새로운 수술의 유용성을 크게 제한시키는 것으로 드러났다. 1980년대 후반에는 성형술 후 혈관 개방성을 유지하기 위하여 스텐트를 도입하였다. 오늘날 시행되고 있는 성형술의 90%는 스텐트 삽입이 연루되어 있다. 스텐트 도입 이전에, 풍선 확장술로 처리된 환자의 재협착율은 30% 내지 50% 범위이었다. 일차성 스텐트 삽입에서 혈관 조영 검사상의 재협착율은 약 20%이지만, 확장술 후 스텐트내 재협착의 재발률은 선택된 환자 집단에서 70% 정도로 높을 수 있다. 스텐트의 삽입은 재협착율을 15% 내지 20%로 감소시켰다. 이 백분율은 아마도 순수한 기계적 스텐트 삽입으로 얻을 수 있는 최상의 결과를 나타낸다. 재협착 병변은 시간적 추이 및 조직학적 외관 모두에서 동맥 경화증 질환과는 현저하게 다른 신생내막 비대증에 의해 주로 발생한다. 재협착은 손상된 관상 동맥벽의 치유 과정으로, 신생내막 조직이 혈관의 세포내강을 상당히 침해한다. 혈관 근접 방사선 치료는 스텐트내 재협착 병변에 대해 효과적인 것으로 보인다. 그러나 방사선은 실용성 및 비용면에서 제한되고 안전성 및 내구성에서의 문제점을 갖는다.
- [0017] 따라서, 재협착율은 현재 수준의 50% 이상으로 감소되는 것이 바람직하다. 이 때문에 약물-방출 스텐트를 제조 및 평가하기 위한 중재 장치에 대한 많은 노력이 이루어지고 있다. 이러한 장치는 원칙적으로 주변-절차적 기술 또는 만성적 경구 약물 요법의 형태로서의 보조 요법을 필요로 하지 않기 때문에, 성공한다면 많은 이점을 가질 수 있다.
- [0018] 친수성(또는 소수성) 약물을 함유한 약물-부하 코팅으로부터의 약물 방출 속도는 보통 처음에 코팅된 장치가 체액 또는 혈액에 접촉될 때 대단히 빠르다. 따라서 약물 전달 스텐트가 직면한 문제는 손실 및 전신적 부작용을 최소화하면서 체내 표적 부위에서의 치료학적 약물 농도를 달성하는 것이다. 이른바 분출 현상을 감소시키기 위한 기술 중의 하나는 미국 특허 제5,605,696호 및 제5,447,724호에 설명된 바와 같이 생물학적 활성 물질을 함유한 코팅층 위에 포로시젠(porosigen)을 함유한 막을 추가하는 것이다. 예로서 미국 특허 제6,419,692호에 기재된 바와 같이 스텐트에 약물 방출 코팅물로서 중합체를 사용하기도 한다. 미국 특허 제6,284,305호는 탄성중합체 코팅된 보형물을 기재하였으며, 여기서 탄성중합체 상부 코팅은 스텐트에 도포된 하부 코팅으로부터의 생물학적 활성제의 방출을 조절한다. 미국 특허 제5,624,411호는 약물 투여를 조절하기 위한 스텐트 위의 다공성 중합체를 기재하였다. 국제 공개 WO 제0187372호는 라파마이신 및 텍사메타손과 같은 약물의 혼합물을 부하시킨 중합체로 도포된 스텐트를 기재하였다. 이들 코팅에서 중합체의 양은 예를 들면 약물-부하된 코팅의 약 70% 정도로 비교적 높다.
- [0019] 핀척(Pinchuk)의 미국 특허 제5,092,877호는 약물의 전달과 관련한 코팅으로 사용될 수 있는 중합체 재료로 된 스텐트를 기재하였다. 생분해성 또는 생체 흡수성 중합체를 사용하는 종류의 장치에 관한 기타의 특허로는 탕(Tang) 등의 미국 특허 제4,916,193호 및 맥그리거(MacGregor)의 미국 특허 제4,994,071호가 포함된다. 사하트지안(Sahatjian)의 미국 특허 제5,304,121호는 하이드로겔 중합체와 소정의 약물(가능한 약물로는 세포 성장 억제제 및 헤파린이 포함된다)로 이루어진, 스텐트에 도포된 코팅을 기재하였다.
- [0020] 중합체 코팅을 용매에 용해시키고 치료 성분을 용매에 분산시킨 후 용매를 증발시키는, 치료 성분을 운반하는 코팅된 혈관내 스텐트의 추가의 제조방법이 버그(Berg) 등의 미국 특허 제5,464,650호에 설명되어 있다.
- [0021] 헤파린을 방출하기 위한 중합체/약물/막 시스템이 기재되었다[참조: Michael N. Helmus, "Medical Device Design - A Systems Approach: Central Venous Catheters", 22판 International Society for the Advancement of Material and Process Engineering Technical Conference (1990)]. 이들 중합체/약물/막 시스템은 기능을 위해 2개의 상이한 층을 필요로 한다. 딩(Ding) 등의 미국 특허 제6,358,556호에는 생물 안정성의 소수성 탄성 중합체를 사용하여 스텐트 보철물을 코팅하는 방법이 기재되어 있다(생물학적 활성제는 경화된 코팅 내에 혼입된다). 이들 코팅에서 중합체의 양은 예를 들면 약물-부하된 코팅의 약 70%와 같이 비교적 높다.
- [0022] 따라서, 약간 소수성인 코팅과 관련한 부작용 없이 친수성인 유익한 약제의 분출 현상을 감소시키고 전달을 지연시키는, 친수성인 유익한 약제 전달의 조절을 개선시킨 의료용 장치가 여전히 요구되고 있다. 또한, 2종 이상의 유익한 약제의 전신적 방출의 조절을 개선시킨 의료용 장치가 요구되고 있다. 추가로, 유익한 약제를 즉

각적으로 또는 전달후 방출시킨 후 동일하거나 상이한 유익한 약제 전달을 조절할 수 있는 의료용 장치가 요구되고 있다. 본 발명의 이점들은 상술한 요구들을 만족시킨다. 본 발명의 다른 이점들은 상세한 설명 및 첨부된 청구의 범위를 통해 당업자에게 명백해질 것이다.

발명의 상세한 설명

[0063] 용어의 정의

[0064] 본 명세서에서 사용되는 용어 "프로드럭"이란 생체 내에서 예를 들면 혈액 중의 가수 분해에 의해 상기 화학식의 모 화합물로 신속하게 전환되는 화합물을 의미한다[참조: T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery systems", Vol.14, A. C. S. Symposium Series,; Edward B. Roche, ed., "Bioreversible Carriers in Drug Design", American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 두 문헌 모두 본원에 인용됨].

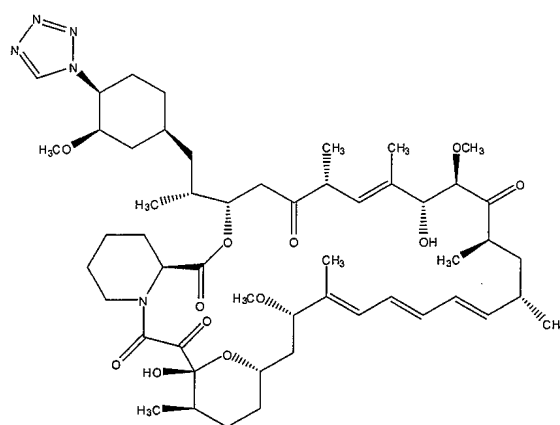
[0065] "약제학적으로 허용되는 프로드럭"이란 정상적인 의학적 판단 범위 내에서 부적절한 독성, 자극 및 알레르기 반응을 일으키지 않으면서 사람 및 하급 포유 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 유익/위험 비율로 균형잡혀 있으며, 그들의 의도된 용도에 효과적인 본 발명의 화합물의 프로드럭, 및 가능한 경우 본 발명의 화합물의 쓰비터이온성 형태를 의미한다. 특히 바람직한 약제학적으로 허용되는 본 발명의 프로드럭은 본 발명의 화합물의 C-31 하이드록실 그룹의 프로드럭 에스테르이다.

[0066] "프로드럭 에스테르"란 생리학적 조건 하에서 가수 분해되는 몇 가지 에스테르 형성 그룹들 중 임의의 것을 의미한다. 프로드럭 에스테르 그룹의 예로는 아세틸, 에타노일, 피발로일, 피발로일옥시메틸, 아세톡시메틸, 프탈리딜, 메톡시메틸, 인다닐 등은 물론, 천연 또는 합성 아미노산을 본 발명의 화합물의 C-31 하이드록실 그룹에 결합시켜서 유도한 에스테르 그룹이 포함된다.

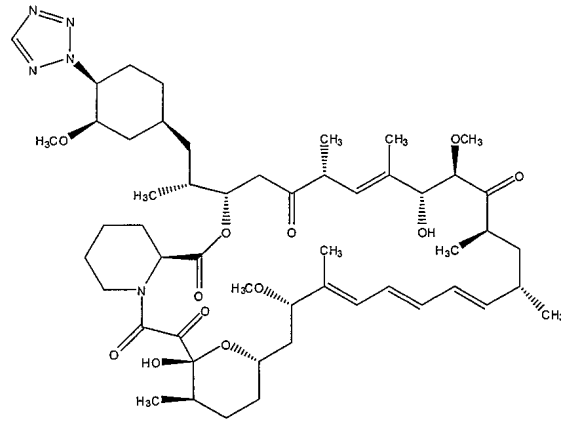
[0067] "지지체 구조물"이란 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 함유하거나 지탱할 수 있는 구성체를 의미하며, 여기서 담체 또는 부형제는 1종 이상의 치료제 또는 치료 물질, 예를 들면 1종 이상의 약물 및/또는 기타 화합물을 함유할 수 있다. 지지체 구조물은 전형적으로 금속 또는 중합체 재료로 이루어진다. 치료제 또는 치료 물질을 함유할 수 있는 생분해성 중합체를 포함한 중합체 재료로 이루어진 적합한 지지체 구조물은 본 명세서에 참조로서 기재하는 미국 특허 제6,413,272호 및 제5,527,337호에 설명된 것이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 본 발명에 유용한 지지체 구조물은 일반적으로 보형물 및 보철물을 포함하는 의료용 장치의 일부분이다.

[0068] 양태

[0069] 본 발명의 한 양태는 하기 화학식의 화합물이다



[0071] 본 발명의 다른 양태는 하기 화학식의 화합물이다.



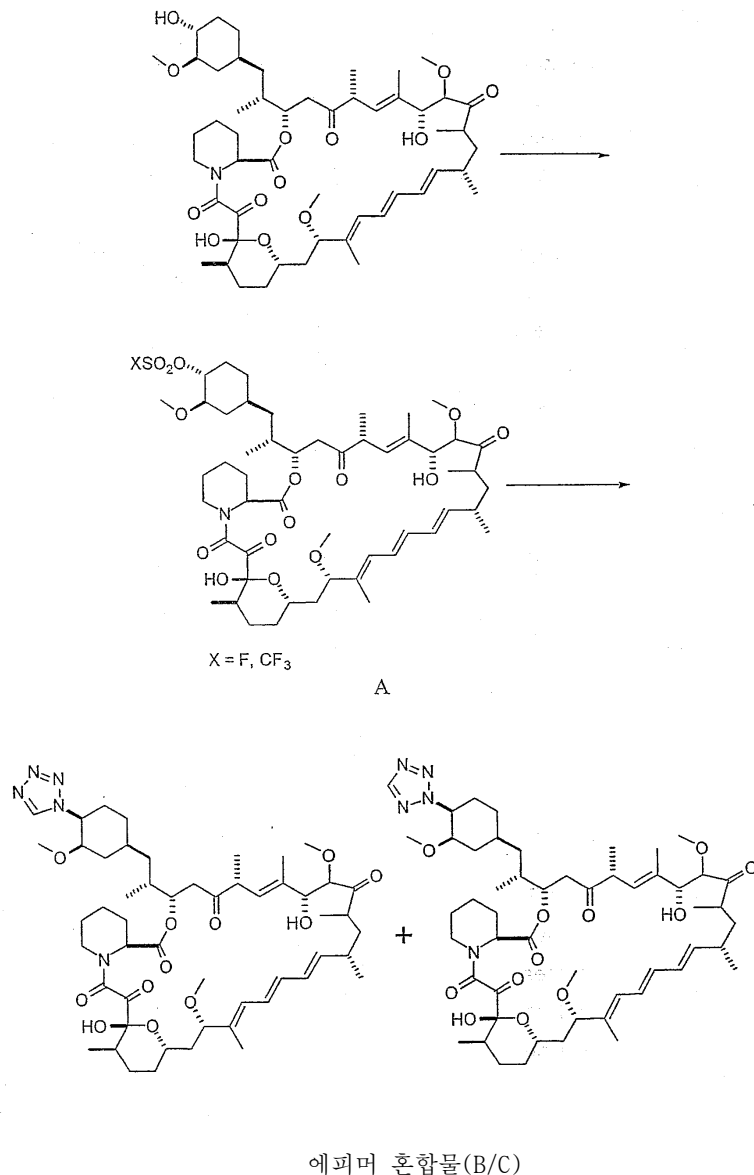
[0072]

[0073] 본 발명의 화합물의 제조

[0074] 본 발명의 화합물 및 방법은 본 발명의 화합물의 제조방법을 예시하는 하기 합성도와 연관지를 때 더욱 잘 이해 될 것이다.

[0075] 본 발명의 화합물은 다양한 합성 경로에 의해 제조될 수 있다. 대표적인 방법을 반응식 1에 나타낸다.

반응식 1



[0076]

[0077]

[0078]

반응식 1에서 보듯이, 라파마이신의 C-42 하이드록실을 트리플루오로메탄설포네이트 또는 플루오로설포네이트 이탈 그룹으로 전환시키면 화합물 A가 생성된다. 2,6-루티딘 또는 바람직하게는 디이소프로필에틸 아민과 같은 비친핵성의 장애된 염기의 존재하에 이탈 그룹을 테트라졸로 치환시키면 에피머 B 및 C가 생성되며, 이들은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리 및 정제된다.

[0079]

합성 방법

[0080]

상기 설명은 본 발명의 화합물의 제조방법을 예시하는 하기 실시예를 참조로 할 때 더욱 잘 이해될 것이나, 이들은 첨부된 청구의 범위에서 정의된 바와 같은 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0081]

실시예 1

[0082]

42-에피-(테트라졸릴)-라파마이신(극성이 비교적 낮은 이성체)

[0083]

실시예 1A

[0084]

디클로로메탄(0.6ml) 중의 라파마이신(100mg , 0.11mmol)의 용액을 78°C 에서 질소 분위기하에 2,6-루티딘($53\mu\text{l}$, 0.46mmol , 4.3당량) 및 트리플루오로메탄설포산 무수물($37\mu\text{l}$, 0.22mmol)로 순차적으로 처리한 후 15분간 교반하

고, 실온이 되게 한 후 디에틸 에테르를 사용하여 실리카겔(6ml)의 층을 통해 용출시킨다. 트리플레이트를 함유하는 분획들을 모아 농축시켜서 목적 화합물을 호박색 발포체로서 수득한다.

[0085] 실시예 1B

[0086] 42-에피-(테트라졸릴)-라파마이신(극성이 비교적 낮은 이성체)

[0087] 이소프로필 아세테이트(0.3ml) 중의 실시예 1A의 용액을 디이소프로필에틸아민(87ml, 0.5mmol) 및 1H-테트라졸(35mg, 0.5mmol)로 순차적으로 처리한 후 18시간 동안 교반한다. 이 혼합물을 물(10ml) 및 에테르(10ml)에 분배시킨다. 유기물을 염수(10ml)로 세척하고 건조시킨다(Na_2SO_4). 유기물을 농축시켜서 점성의 황색 고체를 수득하고, 이를 크로마토그래피에 의해 실리카겔(3.5g, 70-230 메쉬) 상에서 헥산(10ml), 헥산:에테르(4:1(10ml), 3:1(10ml), 2:1(10ml), 1:1(10ml)), 에테르(30ml), 헥산:아세톤(1:1(30ml))로 용출시켜서 정제한다. 이성체 중의 하나를 에테르 분획 중에 수집한다.

[0088] MS(ESI) m/e 966(M)⁻

[0089] 실시예 2

[0090] 42-에피-(테트라졸릴)-라파마이신(극성이 비교적 높은 이성체)

[0091] 실시예 2A

[0092] 42-에피-(테트라졸릴)-라파마이신(극성이 비교적 높은 이성체)

[0093] 실시예 1B에서 헥산:아세톤(1:1) 이동상을 사용한 크로마토그래피 칼럼으로부터 보다 느리게 이동하는 띠를 수집하여 목적 화합물을 수득한다.

[0094] MS(ESI) m/e 966(M)⁻

[0095] 생물학적 활성의 시험관내 분석

[0096] 본 발명의 화합물의 면역억제 활성을 라파마이신, 및 2종의 라파마이신 동족체인 40-에피-N-[2'-피리돈]-라파마이신 및 40-에피-N-[4'-피리돈]-라파마이신(둘 모두 미국 특허 제5,527,907호에 기재되어 있다)과 비교한다. 활성은 사람 혼합 림프구 반응(MLR) 분석법을 사용하여 측정한다[참조: Kino, T. et al., Transplantation Proceedings, XIX(5): 36-39, Suppl. 6(1987)]. 표 1에서 보듯이, 분석 결과는 본 발명의 화합물이 나노몰 농도에서 효과적인 면역조절제임을 증명한다.

표 1

| 실시예 | 사람 MLR IC ₅₀ ± S.E.M.(nM) |
|-------|-----------------------------------------|
| 라파마이신 | 0.91 ± 0.36 |
| 2-피리돈 | 12.39 ± 5.3 |
| 4-피리돈 | 0.43 ± 0.20 |
| 실시예 1 | 1.70 ± 0.48 |
| 실시예 2 | 0.66 ± 0.19 |

[0097]

[0098] 키노몰구스 원숭이(그룹당 개체수 3)에 2.5mg/kg을 단 회 정맥내 투여한 후 실시예 1 및 2의 약동학적 거동을 특성분석한다. 각각의 화합물은 5% 물 부형제 중에 20% 에탄올:30% 프로필렌 글리콜:2% Cremophor EL:48% 텍스트로스에서 2.5mg/ml 용액으로서 제조한다. 원숭이의 복재 정맥에 1ml/kg을 서방성 볼루스(slow bolus)로서(대략 1-2분) 정맥내 투여한다. 투여하기 전과 투여한 지 0.1(IV 단독), 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 9, 12, 24 및 30시간 후에 각각의 동물의 대퇴 동맥 및 정맥으로부터 혈액 시료를 수득한다. EDTA 보존된 시료를 후속의 분석을 위하여 완전히 혼합하고 추출한다.

[0099] 혈액 분취량(1.0ml)을 내부 표준을 함유하는 물(0.5ml) 중의 20% 메탄올로 용혈시킨다. 용혈된 시료를 에틸 아세테이트 및 헥산(1:1(v/v), 6.0ml)의 혼합물로 추출한다. 유기층을 실온에서 질소 스트림을 사용하여 건조 증발시킨다. 시료를 메탄올:물(1:1, 150 μ l)로 재구성한다. UV 검측기를 갖는 역상 HPLC를 사용하여 오염물로부터 표제 화합물(50 μ l 주입)을 분리한다. 시료는 주행에 걸쳐 차압계(4℃) 유지시킨다. 각각의 연구로부터 모든 시료들은 HPLC 상에서 단일 배치로서 분석한다.

[0100] 실시예 1, 실시예 2 및 내부 표준의 곡선하 면적(AUC) 측정은 Sciex MacQuanTM 소프트웨어를 사용하여 수행한다. 교정 곡선은 스파이크된 혈액 표준들의 피크 면적 비율(모 약물/내부 표준)로부터 이론적 농도에 대한 상기 비율의 최소 제곱 선형 회귀법을 사용하여 얻는다. 이 방법은 0.1ng/ml의 추정 정량 한계로 표준 곡선(보정>0.99)의 범위에 걸쳐 두 화합물에 대해 선형이다. 관찰된 혈액 농도-시간 데이터로부터 최대 혈액 농도(C_{max}) 및 최대 혈액 농도에 도달 시간(T_{max})을 직접 판독한다. 혈액 농도 데이터를 CSTRIP을 사용하여 복수-지수적 곡선 고정법에 따라 약동학적 파라미터들의 추정치를 수득한다. 추정된 파라미터들을 NONLIN84를 사용하여 추가로 한정시킨다. 투여한 지 0 내지 t 시간(최종의 측정가능한 혈액 농도 시간 점)의 혈액 농도-시간 곡선하 면적(AUC_{0-t})을 혈액-시간 프로필에 대한 선형 사다리꼴 규칙을 사용하여 산출한다. 나머지 면적을 무한대까지 외삽법에 의해 추정하고, 최종 소실 속도 상수(β)로 나눈 최종의 측정 혈액 농도(C_t)로서 측정하고, AUC_{0-t} 에 추가하여 곡선하 총 면적($AUC_{0-\infty}$)을 수득한다.

[0101] 도 1 및 표 2에서 보듯이, 실시예 1 및 실시예 2는 둘 다 라파마이신에 비해 놀라운 정도로 실질적으로 더 짧은 최종 소실 반감기($t_{1/2}$)를 갖는다. 따라서, 본 발명의 화합물만이 충분한 효능(표 1)과 짧은 최종 반감기(표 2) 둘 모두를 제공한다.

표 2

| 화합물 | AUC ng·hr/mL | $t_{1/2}$ (시간) |
|-------|-----------------|-------------------|
| 라파마이신 | 6.87 | 16.7 |
| 2-페리돈 | 2.55 | 2.8 |
| 4-페리돈 | 5.59 | 13.3 |
| 실시예 1 | 2.35 | 5.0 |
| 실시예 2 | 2.38 | 6.9 |

[0102]

치료 방법

[0103]

[0104] 실시예에 설명된 것들을 제한됨 없이 포함하는 본 발명의 화합물은 포유 동물(특히 사람)에서 면역조절 활성을 갖는다. 면역억제제로서, 본 발명의 화합물은 심장, 신장, 간, 골수, 피부, 각막, 폐, 췌장, 소장, 지질, 근육, 신경, 심이지장, 췌장섬 세포 등과 같은 장기 또는 조직의 이식에 의한 저항; 골수 이식에 의해 유발된 그라프트-대-숙주 질환; 류마티스관절염, 전신 홍반성 낭창, 하시모토 갑상선염, 다발성 경색증, 중증근무력증, I형 당뇨병, 포도막염, 알레르기성 뇌척수염, 사구체신염 등과 같은 자가면역질환 등의 면역-개재된 질환의 치료 및 예방에 유용하다. 추가의 용도는 염증 및 과다 증식 피부 질환, 및 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염 및 추가의 습진성 피부염, 지루성 피부염, 편평 태선, 천포창, 물집 천포창, 수포성 포피 박리증, 담마진, 혈관부종, 맥관염, 홍반, 피부 호산구 증가증, 낭창 홍반증, 염증성 및 원형 탈모증과 같은 면역 개재된 질환의 피부 증상; 각결막염, 춘계 결막염, 베체트(Behcet)병과 관련한 포도막염, 각막염, 헤르페스성 각막염, 원추 각막, 각막상피성 이영양증, 각막 백반 및 눈 천포창과 같은 각종 눈 질환(자가면역성 및 기타)의 치료 및 예방을 포함한다. 추가로, 천식(예: 기관지 천식, 알레르기성 천식, 선천성 천식, 외인성 천식 및 먼지로 인한 천식), 특히 만성 또는 고질적 천식(예: 말기 천식 및 기도의 과반응), 기관지염, 알레르기성 비염 등과 같은 가역성의 폐색성 기도 질환도 본 발명의 화합물의 대상이다. 위궤양, 허혈성 질환에 의해 유발된 혈관 손상 및 혈전과 같은 점막 및 혈관의 염증도 포함된다. 추가로, 평활근 세포내막 증식증과 같은 과다 증식성 혈관 질환, 특히 생물학적- 또는 기계적-개재된 혈관 손상 후의 재협착 및 혈관 폐색도 본 발명의 화합물에 의해 치료 또는 예방될 수 있다.

- [0105] 본 명세서에 설명된 화합물 또는 약물은 중합체 화합물로 코팅된 스텐트에 도포될 수 있다. 스텐트의 중합체 코팅 속에 화합물 또는 코팅을 혼입하는 것은 중합체 코팅된 스텐트를 화합물 또는 약물 함유 용액에 충분한 시간(예: 5분) 동안 침지시킨 후, 코팅된 스텐트를 바람직하게는 공기 건조에 의해 충분한 시간(예: 30분) 동안 건조시켜서 수행할 수 있다. 그런 다음, 화합물 또는 약물을 함유하는 중합체-코팅된 스텐트를 풍선 카테터로부터 배치시킴으로써 관상 동맥 혈관에 전달할 수 있다. 스텐트 이외에, 본 발명의 약물을 혈관 구조에 투여하는 데 사용될 수 있는 기타의 장치로는 제한 없이 그라프트, 카테터 및 풍선이 포함된다. 추가로, 본 발명의 약물 대신에 사용 가능한 기타의 화합물 또는 약물로는 제한 없이 A-94507 및 SDZ RAD가 포함된다.
- [0106] 중합체-코팅된 스텐트에 사용하기 위한 본 명세서에 설명된 화합물은 다른 약리학적 성분과 병용될 수 있다. 본 발명의 화합물과 병용될 때 재협착증을 예방함에 있어 가장 효과적인 약리학적 성분들은 증식 억제제, 혈소판 억제제, 항염증제, 항혈전제 및 혈전 용해제의 카테고리로 분류할 수 있다. 이들 부류는 추가로 하위 분류될 수 있다. 예를 들면, 증식 억제제는 유사분열 억제제일 수 있다. 유사분열 억제제는 세포 분화를 억제하거나 해침으로써 세포 분화에 정상적으로 포함되는 과정이 일어날 수 없게 한다. 유사분열 억제제의 하위 부류 중의 하나는 빈카 알칼로이드를 포함한다. 빈카 알칼로이드의 대표적인 예로는 제한 없이 빈크리스틴, 파클리탁셀, 에토포시드, 노코다졸, 인디루빈 및 안트라사이클린 유도체(예: 다우노루비신, 다우노마이신 및 플리카마이신)이 포함된다. 유사분열 억제제의 기타의 하위 부류로는 알킬화 유사분열 억제제(예: 타우로무스틴, 보푸무스틴 및 포테무스틴) 및 유사분열 대사물(예: 메토틱세이트, 플루오로우라실, 5-브로모데옥시우리딘, 6-아자사이티딘 및 사이타라빈)이 포함된다. 알킬화 유사분열 억제제는 DNA, RNA 또는 단백질을 공유적으로 개질시켜 DNA 복제, RNA 전사, RNA 번역, 단백질 합성 또는 이들의 조합을 억제함으로써 세포 분화를 해친다.
- [0107] 혈소판 억제제는 (1) 혈소판이 표면, 전형적으로는 혈전 표면에 부착됨을 억제하거나, (2) 혈소판의 응고를 억제하거나, (3) 혈소판의 활성화를 억제하거나, (4) 이들의 조합을 통해 작용하는 치료제이다. 혈소판의 활성화는 혈소판이 대기 휴면 상태에서부터 혈전 표면과의 접촉에 의해 유도된 다수의 형태 변형을 경험하는 상태로 전환되는 과정이다. 이들 변화는 위축 형성에 의해 수반되는 혈소판 모양의 변화, 막 수용체와의 결합, 및 예로서 ADP 및 혈소판 인자 4와 같은 소분자 및 단백질의 분비를 포함한다. 혈소판 부착의 억제제로서 작용하는 혈소판 억제제로는 제한 없이 앵티피바티드, 티로피반, gpIIbIIIa 또는 $\alpha v \beta 3$ 에의 결합을 억제하는 RGD(Arg-Gly-Asp)-기계의 펩티드, gpIIaIIIb 또는 $\alpha v \beta 3$ 에의 결합을 차단하는 항체, 항-P-셀렉틴 항체, 항-E-셀렉틴 항체, P-셀렉틴 또는 E-셀렉틴이 그들 각각의 리간드에 결합함을 차단하는 펩티드, 사라틴, 및 항-폰 빌레브란트(von Willebrand) 인자 항체가 포함된다. ADP-개재된 혈소판 응고를 억제하는 성분으로는 제한됨 없이 디사그레긴 및 실로스타졸이 포함된다.
- [0108] 항염증제도 사용 가능하다. 그 예로는 제한 없이 프레드니손, 텍사메타손, 히드로코르티손, 에스트라디올, 및 비스테로이드성 항염증제(예: 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센 및 셀린탁)가 포함된다. 이들 약제의 다른 예로는 사이토킨 또는 케모킨에 의해 변환되는 전-염증성 신호를 억제하기 위하여 사이토킨 또는 케모킨이 동족 수용체에 결합함을 억제하는 약제가 포함된다. 이들 약제의 대표적인 예로는 제한 없이 항-IL1, 항-IL2, 항-IL3, 항-IL4, 항-IL8, 항-IL15, 항-GM-CSF 및 항-TNF 항체가 포함된다.
- [0109] 항혈전제는 응고 경로의 임의 단계에서 개재될 수 있는 화학적 및 생물학적 약제를 포함한다. 특정 약제의 예로는 제한 없이 인자 Xa의 활성을 억제하는 소분자가 포함된다. 추가로, FXa 및 트롬빈 모두를 직접적 또는 간접적으로 억제할 수 있는 헤파리노이드계 약제, 예를 들면 헤파린, 헤파란 설페이트, 저분자량 헤파린(예: 상품명 Clivarin^R의 화합물) 및 합성 올리고사카라이드(예: 상품명 Arixtra^R의 화합물)도 포함된다. 또한 예를 들면 멜라가트란, 크시멜라가트란, 아르가트로반, 이노가트란 및 트롬빈을 위한 Phe-Pro-Arg 피브리노겐 기질의 결합 부위의 펩티도미메틱과 같은 직접적인 트롬빈 억제제도 포함된다. 전달가능한 다른 부류의 항혈전제는 인자 VII/VIIa 억제제(예: 항-인자 VII/VIIa 항체), rNAPc2, 및 조직 인자 경로 억제제(TFPI)이다.
- [0110] 혈전(응괴)의 분해를 돕는 약제로 정의될 수 있는 혈전 용해제도 보조제로서 사용될 수 있는데, 그 이유는 응괴를 용해시키는 작용이 혈전의 섬유소 기질 내에 포획된 혈소판의 분산을 돕기 때문이다. 혈전 용해제의 대표적인 예로는 제한 없이 우로키나제 또는 재조합 우로키나제, 프로-우로키나제 또는 재조합 프로-우로키나제, 조직 플라스미노겐 활성화제 또는 이의 재조합 형태 및 스트렙토키나제가 포함된다.
- [0111] 본 발명의 화합물과 병용가능한 기타의 약물은 예를 들면 아콤포시스 유도체(예: TFG)와 같은 세포독성 약물, 및 10-히드록시캄프토테신, 이리노테칸 및 독소루비신과 같은 토포이소머라제 억제제이다. 본 발명의 화합물과 병용가능한 기타 부류의 약물은 세포 탈-분화를 억제하는 약물 및 세포증식 억제 약물이다.

- [0112] 본 발명의 화합물과 병용가능한 기타의 약제는 항-지방혈증제(예: 페노피브레이트), 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제(예: 바티미스타트), 엔도텔린-A 수용체의 길항제(예: 다루센탄) 및 $\alpha\text{v}\beta 3$ 인테그린 수용체의 길항제가 포함된다.
- [0113] 본 발명에 사용되는 코팅은 치료제(즉, 약물)를 실질적으로 용해시킬 수 있는 임의의 중합체 재료를 포함할 수 있다. 코팅의 목적은 치료제를 위한 조절된 방출 부형제로서, 또는 병변 부위에 전달되어야 하는 치료제를 위한 저장소로서 작용하도록 함이다. 코팅은 중합체일 수 있으며, 추가로 친수성, 소수성, 생분해성 또는 비생분해성일 수 있다. 중합체 코팅을 위한 재료는 폴리카복실산, 셀룰로스 중합체, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 말레인산 무수물 중합체, 폴리마이드, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 옥사이드, 글리코스아미노글리칸, 폴리스카라이드, 폴리에스테르, 폴리우레탄, 실리콘, 폴리오르토에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리카보네이트, 폴리프로필렌, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리카프롤락톤, 폴리히드록시부티레이트 발레레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리에테르, 및 이들의 혼합물 및 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 폴리우레탄 분산액(BAYHYDROL 등)과 같은 중합체 분산액 및 아크릴산 라텍스 분산액으로부터 제조된 코팅도 본 발명의 치료제와 함께 사용될 수 있다.
- [0114] 본 발명에 사용가능한 생분해성 중합체로는 폴리(L-락트산), 폴리(DL-락트산), 폴리카프롤락톤, 폴리(히드록시부티레이트), 폴리글리콜라이드, 폴리(디아크사논), 폴리(히드록시 발레레이트), 폴리오르토에스테르와 같은 중합체; 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리히드록시(부티레이트-코-발레레이트), 폴리글리콜리드-코-트리메틸렌 카보네이트와 같은 공중합체; 폴리안하이드라이드; 폴리포스포에스테르; 폴리포스포에스테르-우레탄; 폴리아미노산; 폴리시아노아크릴레이트; 피브린, 피브리노겐, 셀룰로스, 전분, 콜라겐 및 히알루론산과 같은 생체 분자; 및 이들의 혼합물이 포함된다. 본 발명에 사용하기에 적합한 생체 안정성 물질로는 폴리우레탄, 실리콘, 폴리에스테르, 폴리올레핀, 폴리아미드, 폴리카프롤락탐, 폴리이미드, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 메틸 에테르, 폴리비닐 알코올, 아크릴 중합체 및 공중합체, 폴리아크릴로니트릴, 비닐 단량체와 올레핀과의 폴리스티렌 공중합체(예: 스티렌 아크릴로니트릴 공중합체, 에틸렌 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸렌 비닐 아세테이트), 폴리에테르, 레이온, 셀룰로오스 물질(예: 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 니트레이트, 셀룰로스 프로피오네이트 등), 파릴렌 및 이의 유도체; 및 이들의 혼합물 및 공중합체와 같은 중합체가 포함된다.
- [0115] 본 발명에 사용가능한 다른 중합체는 폴리($\text{MPC}_w\text{:LAM}_x\text{:HPMA}_y\text{:TSMA}_z$)이며, 여기서 w, x, y 및 z는 중합체 제조를 위한 공급물에 사용된 단량체들의 몰비를 나타내고, MPC는 2-메타크릴로일옥시에틸포스포릴콜린 유닛을 나타내며, LMA는 라우릴 메타크릴레이트 유닛을 나타내고, HPMA는 2-히드록시프로필 메타크릴레이트 유닛을 나타내며, TSMA는 3-트리메톡시실릴프로필 메타크릴레이트 유닛을 나타낸다. 약물-함유된 스텐트는 혈전 및/또는 동맥 경화반에 의해 이미 폐색된 관상 동맥의 잠재성을 유지시키는 데에 사용될 수 있다. 증식 억제제의 전달은 스텐트내 재협착율을 감소시킨다.
- [0116] 다른 치료가능한 질환으로는 제한 없이 허혈성 장 질환, 염증성 장 질환, 괴사성 장염, 복강염, 직장염, 호산구성 위장염, 비만 세포증, 크론병 및 궤양성 대장염과 같은 장관 염증/알레르기; 다발성 근염, 길랑-바레(Guillain-Barre) 증후군, 메니에르병(Meniere's disease), 다발성 신경염(polyneuritis, multiple neuritis), 단발 신경염 및 신경근증과 같은 신경성 질환; 갑상선 기능 항진증 및 바세도우병(Basedow's disease)과 같은 내분비 질환; 적혈구계 무형성증, 재생불량성 빈혈, 저형성성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반병, 자가면역성 용혈성 빈혈, 무과립구증, 악성 빈혈, 거대 적모구성 빈혈 및 적혈구 형성 결여와 같은 혈액 질환; 골다공증과 같은 골 질환; 유육종증, 섬유종 폐 및 특발성 사이질 폐렴과 같은 호흡기 질환; 피부근염, 보통 백색피부증, 보통 어린선, 광알레르기 민감증 및 피부 T 세포 림프종과 같은 피부 질환; 동맥 경화증, 죽상 동맥 경화증, 대동맥염, 결절 다발 동맥염 및 비염증성 심근 장애와 같은 순환계 질환; 경피증, 베게너(Wegener) 육아종증 및 쇼그렌(Sjogren) 증후군과 같은 콜라겐 질환; 과지방증; 호산구성 근막염; 치은, 치주조직, 치조골 및 본 치골질의 병변과 같은 치주질환; 사구체신염과 같은 콩팥 증후군; 탈모 방지 또는 발모 및/또는 육모 촉진에 의한 남성형 탈모증 또는 노인성 탈모증; 근위 영양증; 농피증 및 세자리(Sezary) 증후군; 에디슨병; 예를 들면 저장, 이식 또는 허혈성 질환(예: 혈전 및 심근 경색)에서 발생하는 장기(심장, 간, 신장 및 소화관)의 허혈성-재관류 손상과 같은 장기 손상으로서의 활성 산소-개재된 질환; 내독소-쇼크, 위막성 대장염, 및 약물 또는 방사선에 의해 유발된 대장염과 같은 장 질환; 허혈성 만성 신부전증 및 만성 신부전증과 같은 신장 질환; 폐-산소 또는 약물(예: 파라코르트 및 블레오마이신)에 의해 유발되는 중독증, 폐암 및 폐기종과 같은 폐 질환; 백내장, 철혈증, 망막염, 색소 변성증, 노년 황반 변성, 유리체 반흔 형성 및 알칼리성 각막 화상과 같은 눈 질환; 다형 홍반, 선형 IgA 볼루스(ballous) 피부염 및 시멘트 피부염과 같은 피부염; 및 치은염, 치주염, 패혈증, 궤양염, 환경 오염(예: 대기 오염)에 의해 유발되는 질환, 노화, 발암기전, 암종의 전이 및 고산병과 같은

기타의 질환; 히스타민 또는 류코트리엔- C_4 방출에 의해 유발되는 질환; 장형, 혈관성 또는 신경성 베체트병, 또는 구강, 피부, 눈, 외음, 관절, 부고환, 폐, 신장 등에 영향을 끼치는 베체트병과 같은 베체트병이 포함된다. 또한, 본 발명의 화합물은 면역성 질환(예: 자가면역 간염과 같은 자가면역 간 질환, 원발성 담즙성 간경변 및 경화성 담관염), 부분적 간 절제, 급성 간 괴사(예: 독소에 의한 괴사, 바이러스성 간염, 쇼크 또는 무산소증), B-바이러스 간염, 비-A/비-B 간염, 경변(예: 알코올성 경변) 및 급성 간 부전, 후발성 간 부전 및 만성 간 부전의 급성화(만성 간 질환에서의 급성 간 부전)과 같은 간 질환의 치료 및 예방에 유용하며, 더욱이 화학요법제 효능의 증가와 같은 이들의 유용한 활성으로 인해, 거대세포 바이러스 감염, 특히 HCMV 감염, 항염증 활성, 경화성 및 섬유성 질환, 예를 들면 신장증, 경피증, 폐 섬유증, 동맥 경화증, 울혈성 심부전증, 심실 비대증, 수술 후 부착 및 반흔 형성, 발작, 심근 경색증, 및 허혈 및 재관류와 관련한 손상 등을 포함하는 각종 질환에 유용하다.

[0117] 추가로, 본 발명의 화합물은 FK-506 길항제의 특성을 갖는다. 따라서 본 발명의 화합물은 면역기능 저하 또는 면역기능 저하를 포함한 질환의 치료에 사용될 수 있다. 면역기능 저하를 포함한 질환의 예로는 AIDS, 압, 진균성 감염, 노인성 치매, 외상(상처 치유, 수술 및 쇼크 포함), 만성적 세균 감염, 및 특정한 중추 신경계 질환이 포함된다. 치료하고자 하는 면역기능 저하는 FK-506 또는 라파마이신과 같은 면역억제제 거대고리 화합물, 예를 들면 12-(2-사이클로헥실-1-메틸비닐)-13,19,21,27-테트라메틸-11,28-디옥사-4-아자트리사이클로[22.3.1.0^{4,9}]옥타코스-18-엔의 유도체의 과다 투여에 의해 유발될 수 있다. 환자에 의한 이러한 약제의 과다 투여는 약제를 처방된 시간에 복용해야 함을 인식할 때 매우 흔한 일이며, 심각한 부작용을 유발할 수 있다.

[0118] 본 발명의 화합물의 증식성 질환의 치료 효능은 문헌[참조: Bunchman ET 및 CA Brookshire, Transplantation Proceed. 23 967~968(1991); Yamagishi et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 191 840~846(1993); 및 Shichiri et al., J. Clin. Invest. 87 1867~1871(1991)]에 기재된 방법에 따라 증명할 수 있다. 증식성 질환은 평활근 증식, 전신성 경화증, 간경변, 성인 호흡 곤란 증후군, 특발성 심근병증, 홍반성 낭창, 당뇨병성 망막증 또는 기타의 망막증, 건선, 경피증, 전립성 비대증, 심장 비대증, 동맥 수술 후의 재협착증 또는 혈관의 기타 병리학적 협착증을 포함한다. 추가로, 이들 화합물은 몇 가지 성장 인자에 대한 세포 반응을 길항시키는 길항 특성을 가짐으로써 특정 종양의 성장은 물론 폐, 간 및 신장의 섬유화 질환을 억제 또는 역전시키는 약제로서 유용하다.

[0119] 본 발명의 수성 액체 조성물은 자가면역질환[예: 원추 각막, 각막염, 각막상피성 이영양증, 백반, 무렌(Mooren) 각막 궤양, 솔레비티스(solevititis) 및 갑상선 안병증(Graves' ophthalmopathy) 포함] 및 각막 이식 거부와 같은 각종 눈 질환의 치료 및 예방에 특히 유용하다.

[0120] 상기 또는 기타의 치료에 사용될 때 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 프로드럭 형태로 존재하는 순수한 형태로 사용될 수 있다. 달리, 화합물은 약제학적으로 허용되는 1종 이상의 부형제와 함께 목적 화합물을 함유하는 약제학적 조성물로서 투여될 수도 있다. "치료학적 유효량"의 본 발명의 화합물은 임의의 의학적 치료에 적용될 수 있는 합당한 이익/위험 비율에서 질병을 치료하기에 충분한 양의 화합물을 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 1일 총 사용량은 정상적인 의학적 판단 범위 내에서 주치의에 의해 결정됨을 이해할 것이다. 특정 환자에 대한 특정한 치료학적 유효 투여량은 치료하고자 하는 질환 및 질환의 정도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 특정 화합물의 배출 속도; 치료기간; 특정 화합물과 함께 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에 주지된 유사한 인자들을 포함하는 다수의 인자에 따라 달라질 것이다. 예컨대, 목적하는 치료 효과를 달성하는데 필요한 양보다 더 적은 투여량의 화합물로 시작하여 목적 효과가 달성될 때까지 점차 투여량을 증가시키는 것은 당업계에 주지되어 있다.

[0121] 사람 또는 하급 동물에 투여되는 본 발명의 화합물의 1일 총 투여량은 약 0.01 내지 약 10mg/kg/day 범위일 수 있다. 경구 투여의 목적으로 더욱 바람직한 투여량은 약 0.001 내지 약 3mg/kg/day 범위일 수 있다. 스텐트로부터의 국소 전달 목적으로 환자가 수용하는 1일 투여량은 스텐트의 길이에 따라서 달라진다. 예를 들어, 15mm의 관상 스텐트는 약물을 약 1 내지 약 120 μ g 범위의 양으로 함유할 수 있고, 이 약물을 수 시간 내지 수 주일의 시간에 걸쳐 전달할 수 있다. 필요에 따라 1일 유효 투여량을 복수의 투여량으로 분할하여 투여할 수 있고, 따라서 단일 투여 조성물은 상기의 양 또는 이의 분할량을 함유하여 1일 투여량을 구성할 수 있다. 국소 투여는 투여 부위에 따라서 0.001 내지 3mg/kg/day 범위의 투여량을 포함할 수 있다.

[0122] 약제학적 조성물

[0123] 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 함유하며, 이들은 경구, 직장, 비경구, 대조내, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고, 드롭스 또는 경피 패치로서), 구강(경구 또는 비강 분무제로서), 또는 국부(맥관구조 내에 위치한 스텐트에 의해) 투여될 수 있다. "약제학적으로 허용되는 담체"란 비독성의 고상, 반-고상 또는 액상 충전제, 희석제, 캡슐화 재료 또는 임의 형태의 배합 보조제를 의미한다. "비경구"란 정맥내, 동맥내, 근육내, 복강내, 흉골내, 피하 및 관절 주사, 주입, 및 예로서 맥관구조 내와 같은 삽입을 포함하는 투여 형태를 의미한다.

[0124] 비경구 주사를 위한 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 무균성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유화액은 물론, 사용 전에 무균성 주사 용액 또는 분산액 중에 재구성하기 위한 무균성 분말을 포함한다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석액 및 용매 또는 부형제의 예로는 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 카복시메틸셀룰로스 및 이의 적합한 혼합물, 식물성유(예: 올리브유) 및 에틸 올레이트와 같은 주사용 유기 에스테르가 포함된다. 예로서 레시틴과 같은 코팅 재료의 사용, 분산액의 경우에는 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면 활성제의 사용에 의해 적절한 유동성을 유지시킬 수 있다.

[0125] 이들 조성물은 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제도 함유할 수 있다. 각종 항균제 및 항진균제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등의 첨가에 의해 미생물 작용의 보존이 보장될 수 있다. 당, 염화나트륨 등과 같은 등장성 성분을 함유하는 것도 바람직할 수 있다. 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 성분의 첨가에 의해 주사형 약제의 흡수를 지연시킬 수 있다.

[0126] 일부 경우, 약물의 효과를 지연시키기 위하여 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이것은 수용해도가 낮은 결정성 또는 비결정성 재료의 액상 현탁액을 사용함으로써 달성할 수 있다. 그러면 약물의 흡수 속도는 결정 크기 및 결정의 형태에 따라서 달라질 수 있는 이의 용해 속도에 따라 좌우된다. 달리, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 부형제 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.

[0127] 주사형 데포우 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체 중에 약물의 미세캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조할 수 있다. 중합체에 대한 약물의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라서 약물 방출 속도를 조절할 수 있다. 기타의 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)가 포함된다. 주사형 데포우 조성물은 체조직과 상용가능한 리포솜 또는 미세 유화액 중에 약물을 포집시켜서 제조할 수도 있다.

[0128] 주사형 조성물은 예로서 세균-보유 필터를 통한 여과 또는 살균제의 첨가에 의해, 사용 직전에 무균수 또는 기타의 무균성 주사 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 무균성의 고체 조성물 형태로 살균될 수 있다.

[0129] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태로는 캡슐, 정제, 환, 분말 및 과립이 포함된다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트와 같은 약제학적으로 허용되는 1종 이상의 불활성 부형제 또는 담체 및/또는 a) 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, b) 예로서 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제, d) 아가-아가, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리카이트 및 나트륨 카보네이트와 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용액 지연제, f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예로서 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제, 및 i) 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고상의 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제와 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환의 경우, 투여 형태는 완충제도 함유할 수 있다.

[0130] 유사한 종류의 고체 조성물은 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질의 반-고상 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐 또는 액체-충전된 캡슐 중에 충전제로서 사용될 수도 있다.

[0131] 정제, 드라제(dragees), 캡슐, 환 및 과립의 고체 투여 형태는 장관 코팅 및 약제학적 제형화 분야에 주지되어 있는 기타의 코팅과 같은 코팅 및 셀을 갖도록 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 바람직하게는 장관의 특정 부분에 임의로 지연된 방식으로 활성 성분(들)만을 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용가능한 포매 조성물의 예로는 중합체 물질 및 왁스가 포함된다. 약물을 함유하는 이들 포매 조성물은 스텐트, 그라프트, 카테터 및 풍선과 같은 의료용 장치 위에 위치될 수 있다.

- [0132] 활성 화합물은 적합한 경우 1종 이상의 상술한 부형제를 함유한 미세캡슐화된 형태일 수도 있다.
- [0133] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태로는 약제학적으로 허용되는 유화액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르가 포함된다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면 물 또는 기타의 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일(특히 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로프로프릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0134] 불활성 희석제 이외에, 경구용 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 풍미제 및 향료와 같은 보조제를 함유할 수도 있다.
- [0135] 현탁액은 활성 화합물 이외에 예를 들면 에톡실화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트라가칸트 및 이들의 혼합물과 같은 현탁제를 함유할 수 있다.
- [0136] 국소 투여는 폐 및 눈의 표피를 포함하는 피부 또는 점막에의 투여를 포함한다. 흡입을 포함하는 국소 투여용 조성물은 압축 또는 비-압축될 수 있는 건조 분말로서 제조될 수 있다. 비-압축된 분말 조성물에서, 미분된 형태의 활성 성분은 예를 들면 직경 100 μ m 이하의 크기를 갖는 입자를 포함한 약제학적으로 허용되는 보다 큰 크기의 불활성 담체와 혼합되어 사용될 수 있다. 적합한 불활성 담체로는 락토오스와 같은 당이 포함된다. 바람직하게, 95중량% 이상의 활성 성분 입자는 0.01 내지 10 μ m 범위의 유효 입자 크기를 갖는다. 피부에 국소 사용하기 위한 조성물은 연고, 크림, 로션 및 젤도 포함한다.
- [0137] 달리, 조성물은 압축될 수 있으며, 질소 또는 액화된 기체 추진체와 같은 압축 기체를 함유할 수 있다. 액화된 추진체 매질 및 사실상 전체의 조성물은 활성 성분이 그 안에서 실질적인 정도로 용해되지 않음이 바람직하다. 압축된 조성물은 계면활성제도 함유할 수 있다. 계면활성제는 액상 및 고상의 비이온성 계면활성제이거나 고상의 음이온성 계면활성제일 수 있다. 나트륨염 형태의 고상의 음이온성 계면활성제를 사용함이 바람직하다.
- [0138] 국소 투여의 추가의 형태는 자가면역질환, 알레르기 또는 염증성 질환 및 각막 이식과 같은 면역-개재된 눈 질환의 치료제로서 눈에 투여된다. 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 안약용 부형제 중에서 전달되며, 화합물은 각막 및 눈의 내부 영역(예: 전방, 후방, 유리체, 수양액, 유리액, 각막, 홍채/모양체, 수정체, 맥락막/망막 및 공막)에 침투되도록 충분한 시간 동안 눈의 표면과 접촉되도록 유지된다. 약제학적으로 허용되는 안약용 부형제는 예를 들면 연고, 식물성유 또는 캡슐화 재료일 수 있다.
- [0139] 직장 및 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 좌약 또는 체류 관장약이며, 이들은 본 발명의 화합물을, 실온에서는 고체이나 체온에서는 액체가 되어 직장 또는 질강에서 용해됨으로써 활성 화합물을 방출시키는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약용 왁스와 같은 적합한 비자극성의 부형제 또는 담체와 혼합시켜서 제조한다.
- [0140] 본 발명의 화합물은 리포솜의 형태로 투여될 수도 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 기타의 지질 성분으로부터 유래한다. 리포솜은 수성 매질 중에 분산된 단일 또는 다중 층상의 수화된 액상 결정에 의해 형성된다. 리포솜을 형성할 수 있는 생리학적으로 허용되는 비독성의 임의의 대사성 지질이 사용될 수 있다. 리포솜 형태의 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물 이외에, 안정화제, 방부제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 바람직한 지질은 합성 및 천연의 인지질 및 포스파티딜 콜린(레시틴)이다. 리포솜의 형성 방법은 당업계에 공지되어 있다[참조: Prescott Ed., *Methods in Cell Biology*, XIV권, Academic Press, New York, N.Y.(1976), p.33 이하].
- [0141] 본 발명의 화합물은 1종 이상의 면역억제제와 함께 동시 투여될 수도 있다. 본 발명의 범위에 속하는 면역억제제로는 제한 없이 IMURAN^R 아자티오프린 나트륨, 브레퀴나르 나트륨, SPANIDIN^R 구스페리무스 트리히드로클로라이드(데옥시스페르구알린으로도 공지), 미조리빈(브레디닌으로도 공지), CELLCEPT^R 마이코페놀레이트 모페틸, NEORAL^R 사이클로스포린 A(상품명 SANDIMMUNE^R으로서 사이클로스포린 A의 상이한 조성물로 시판되기도 한다), PROGRAF^R 타크롤리무스(KF-506으로도 공지), 시롤리무스 및 RAPAMUNE^R, 레플루노마이드(HWA-486으로도 공지), 프레드니솔론 및 이의 유도체와 같은 글루코코르티코이드, 오르토클론(OKT3) 및 Zenapax^R와 같은 항체 요법제, 및 티모글로불린과 같은 항티미오사이트 글로불린이 포함된다.

- [0142] 실시예 3
- [0143] 본 실시예의 목적은 스텐트를 함유하는 돼지 관상 동맥에서 신생 내막 형성에 대한 라파마이신 동족체의 효과를 측정하는 것이다. 본 실시예는 화합되어 바이오컴패티블즈 바이오디바이시오 피씨 관상 스텐트(Biocompatibles BiodivYsio PC Coronary stent)로부터 전달되는 경우에, 라파마이신 동족체 A-179578이 돼지 관상 동맥에서 신생내막 과형성 및 루멘 크기에 유용하게 영향을 준다고 기술하고 있다. 이러한 발견은 이러한 조합이 신생내막 과형성을 제한함으로써 사람에게 적절히 적용되는 경우에 실질적인 임상적 효과가 될 수 있다고 제안하고 있다.
- [0144] 제제 A-179578은 라파마이신 동족체이다. 본 실시예에 제시된 연구는 돼지 관상 스텐트 모델에서 신생내막 과형성을 감소시키는 라파마이신 동족체 A-179578의 능력을 평가하도록 고안되었다. 이 모델에서 A-179578의 효능은 스텐트에서의 관상 재협착증의 제한 및 치료에 이은 경피 재혈관 형성에 대한 이의 임상적 잠재력을 제안하고 있다. 집돼지가 사용되는데, 이는 이 모델이 사람 대상에서 신생내막 과형성을 제한하고자 하는 다른 연구와 견줄만한 결과를 얻을 수 있는 것으로 보이기 때문이다.
- [0145] 관상 스텐트로부터 유출된 시험예 A-179578을 농장의 어린 돼지에 가하고, 대조용 스텐트와 이들 결과를 비교한다. 대조용 스텐트는 이의 지지대를 덮는 중합체 만을 갖는다. 이는 중합체 자체가 실질적인 정도로 신생내막 과형성을 자극하지 않는 경우 중요하다. 유출된 약제가 없어지면, 중합체에 대한 염증 반응은 재협착증 과정이 멈추지는 않지만 대신에 느려지는 "캐치-업(catch-up) 현상"을 상당히 유발할 수 있다. 이 현상은 사람 대상에서 늦게 재협착증을 유발한다.
- [0146] 스텐트는 각각의 돼지에서 두 개의 혈관으로 이식된다. 이 모델에 사용된 돼지는 일반적으로 체중이 30 내지 40 kg인 2 내지 4개월된 것이다. 따라서, 두 개의 관상 스텐트는 1.1 내지 1.2의 Anormal@ 스텐트:동맥 비를 육안으로 평가함으로써 각각의 돼지로 이식한다.
- [0147] 과정의 초기에, 돼지에 경구용 아스피린(매일 325 mg)을 투여하고, 이들 과정의 나머지에도 계속 투여한다. 일반적인 마취는 근육내 주사에 이어지는 정맥내 케타민(30 mg/kg) 및 크실라진(3 mg/kg)에 의해 성취한다. 유도시 부가 약제는 근육내 투여되는 아트로핀(1 mg) 및 플로실린(1 g)을 포함한다. 스텐팅 과정 동안, 헤파린 10,000 유닛의 동맥내 일시 주사를 투여한다.
- [0148] 동맥 접근은 오른쪽 외부 목동맥의 절단 및 8F 시트의 배치에 의해 수득한다. 처치 후에, 동물은 콜레스테롤 또는 다른 특별한 보충없이 정상적인 식이로 유지한다.
- [0149] 공칭 관 표적 크기가 3.0 mm인 BiodivYsio 스텐트가 사용된다(참조: 도 2). 돼지당 두 개의 관상 동맥이 스텐트의 전개시 랜덤하게 할당된다. 스텐트는 약제 배출 스텐트(중합체 + 약제 스텐트) 또는 중합체 만으로 피복된 스텐트(중합체 단독 스텐트)이다. 스텐트는 표준 가이드 카테터 및 와이어에 의해 전달된다. 스텐트 풍선은 30초 미만 동안 적절한 크기로 팽창된다.
- [0150] 각각의 돼지는 별개의 관상 동맥에 하나의 중합체 단독 스텐트 및 하나의 중합체 + 약제 스텐트를 가짐으로써, 각각의 돼지는 약제용 스텐트 하나 및 대조용 하나를 갖게 된다.
- [0151] 총 20 마리 돼지의 샘플 크기는 0.95 및 베타 0.02의 힘으로, 0.15 mm의 표준 편차를 갖는 0.2 mm의 신생내막 두께의 돌출 차를 감지하도록 선택된다.
- [0152] 동물은 조직 병리학적 검사 및 정량화를 위해 28일에 안락사시킨다. 관류 펌프 시스템으로부터 심장의 제거 후에, 좌동맥 부속기를 근접한 관상 동맥으로 접근하기 위하여 제거한다. 손상된 관상 동맥 절편은 심외막없이 절개한다. 병변을 함유하는 단편을 분리하여, 충분한 조직이 한 말단에서 관여되지 않은 혈관을 함유할 수 있도록 한다. 각각 길이가 대략 2.5 cm인 전술한 절편을 포매시키고, 표준 플라스틱 포매 기술에 의해 처리한다. 이어서, 조직을 처리하고, 헤마톡실린-에오신 및 엘라스틱-반 기슨(Gieson) 기술에 의해 염색한다.
- [0153] 저배율 및 고배율 광현미경이 보정된 망선 및 보정된 분석 소프트웨어를 사용하는 컴퓨터에 연결된 디지털 현미경 시스템에 의해 현미경 조망면의 길이 측정을 하기 위해 사용된다.
- [0154] 관 손상의 중증 정도 및 신생내막 반응은 보정된 디지털 현미경에 의해 측정한다. 내탄력관의 보전성의 중요성이 당해 분야의 숙련가에게 잘 공지되어 있다. 스텐트 처리된 혈관에서 조직 병리학적 손상 등급은 신생내막 두께와 상당히 관련된 것으로 나타났다. 이 등급은 손상 깊이와 관련이 있고, 다음과 같다:

| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| [0155] | <u>등급</u> | <u>손상 내용</u> |
| [0156] | 0 | 내탄력판 완전함; 내피는 통상 표피박락되고, 매질은 압 |
| [0157] | | 착되지만, 열상은 없음. |
| [0158] | 1 | 내탄력판에 열상이 있음; 매질은 통상 압착되지만, 열상 |
| [0159] | | 은 없음. |
| [0160] | 2 | 내탄력판에 열상이 있음; 매질은 가시적인 열상이 보임; |
| [0161] | | 외탄력판은 온전하나 압착됨. |
| [0162] | 3 | 외탄력판에 열상이 있음; 통상 외탄력판을 통해 연장된 |
| [0163] | | 큰 매질의 열상이 있음; 코일 와이어는 종종 외막에 잔류 |
| [0164] | | 함. |
| [0165] | 이러한 손상의 정량적 측정은 각 스텐트 절편의 모든 스텐트 와이어에 대해 평가한다. 보정된 디지털 상이 또한 각각의 스텐트 와이어 부위에서 신생내막 두께를 측정하기 위하여 사용된다. 루멘 면적, 내탄력판에 의해 포함된 면적 및 외탄력판내의 면적을 또한 측정한다. | |
| [0166] | 제시된 절편에 대해 각각의 스텐트 와이어 부위에서, 신생내막 두께를 평균내어 각 절편에 대한 평균 손상 등급을 수득한다. 신생내막 두께의 측정은 스텐트 와이어의 앵루미날(abluminal) 면에 대해 수행하는데, 이는 모든 경우에 신생내막이 이러한 두께를 포함하기 때문이다. | |
| [0167] | 중간-스텐트 절편은 측정, 분석 및 비교를 위해 사용된다. 근거리 및 원거리 절편에 대한 데이터를 또한 기록한다(이 리포트의 데이터 부분에 포함됨). | |
| [0168] | 이 연구에 대한 데이터 분석법은 치료/대조용 그룹에 대한 다양한 동맥 손상을 고려할 필요가 없는데, 이는 경미 내지 보통의 손상이 치료 차이를 감지하기에 충분히 민감하기 때문이다. 쌍을 이루는 t-시험법은 중합체 단독 스텐트(대조용 그룹) 및 중합체 + 약제 스텐트(치료용 그룹)에 대해 변화를 비교하기 위하여 수행한다. 이 연구에서 어떠한 동물도 시점을 계획하기 전에 죽이지 않는다. | |
| [0169] | 표 3은 사용된 돼지 및 동맥을 나타낸다. 표 3에서, LCX는 좌관상 동맥의 궁상만곡 브랜치를 의미하고, LAD는 관상 동맥을 내려가는 좌측 전방을 의미하며, RCA는 우측 관상 동맥을 의미한다. | |

표 3

사용된 웨지 및 관

| | | |
|----|------------|------------------|
| 1 | 2000-G-693 | RCA - 대조용 |
| | 2000-G-693 | LCX - 시험 |
| 2 | 2000-G-698 | RCA - 시험 |
| | 2000-G-698 | LAD - 대조용 |
| 3 | 2000-G-702 | RCA - 시험 |
| | 2000-G-702 | LAD - 대조용 |
| 4 | 2000-G-709 | RCA - 대조용 |
| | 2000-G-709 | LAD - 시험 |
| 5 | 2000-G-306 | RCA - 대조용 |
| | 2000-G-306 | LAD - 시험 |
| | 2000-G-306 | * LCX - 시험 |
| 6 | 2000-G-672 | RCA - 시험 |
| | 2000-G-672 | LAD - 대조용 |
| 7 | 2000-G-712 | RCA - 대조용 |
| | 2000-G-712 | LCX - 시험 |
| 8 | 2000-G-735 | RCA - 대조용 |
| | 2000-G-735 | LAD - 시험 |
| 9 | 2000-G-736 | RCA - 대조용 |
| | 2000-G-736 | LCX - 시험 |
| 10 | 2000-G-740 | RCA - 시험 |
| | 2000-G-740 | LAD - 대조용 |
| 11 | 2000-G-742 | LAD - 시험 |
| | 2000-G-742 | OM (LCX) - 대조용 |
| 12 | 2000-G-744 | RCA - 시험 |
| | 2000-G-744 | LAD - 대조용 |
| 13 | 2000-G-748 | RCA - 시험 |
| | 2000-G-748 | LAD - 대조용 |
| 14 | 2000-G-749 | RCA - 대조용 |
| | 2000-G-749 | LCX - 시험 |
| 15 | 2000-G-753 | RCA - 대조용 |
| | 2000-G-753 | LAD - 시험 |
| 16 | 2000-G-754 | RCA - 시험 |
| | 2000-G-754 | LCX - 대조용 |
| 17 | 2000-G-755 | RCA - 대조용 |
| | 2000-G-755 | LAD - 시험 |
| 18 | 2000-G-756 | RCA - 시험 |
| | 2000-G-756 | LAD - 대조용 |
| 19 | 2000-G-757 | LAD - 대조용 |
| | 2000-G-757 | LCX - 시험 |
| 20 | 2000-G-760 | LAD - 시험 |
| | 2000-G-760 | LCX - 대조용 |

[0170]

[0171]

표 4는 근거리, 중거리 및 원거리 절편을 포함하는, 각 스텐트에 대해 평균 손상 및 신생내막 두께에 대한 모든 데이터의 결과 요약을 나타낸 것이다. 표 4는 또한 루멘 크기, 협착률 % 및, 내탄력판(IEL) 및 외탄력판(EEL)에 의해 측정되는 바와 같은 동맥 크기를 나타낸다.

표 4

요약: 모든 측정(원거리, 중거리, 근거리)

| ID | 근거리 기준 | 원거리 기준 | 루멘 | IEL | EEL | 평균 손상 | 원격률% | 신생내막 면적 | NI/T |
|------|-----------|-----------|------|------|------|----------|-------|------------|------|
| 대조용 | 원거리 | | | | | | | | |
| 평균 | 4.46 | 3.96 | 4.88 | 7.66 | 9.00 | 0.22 | 36.10 | 2.79 | 0.41 |
| 표준편차 | 1.20 | 1.16 | 1.30 | 1.15 | 1.10 | 0.26 | 15.41 | 1.29 | 0.17 |
| 대조용 | 중거리 | | | | | | | | |
| 평균 | 4.46 | 3.96 | 4.94 | 7.71 | 9.08 | 0.08 | 36.23 | 2.77 | 0.38 |
| 표준편차 | 1.20 | 1.16 | 1.44 | 1.07 | 1.15 | 0.14 | 14.93 | 1.20 | 0.16 |
| 대조용 | 근거리 | | | | | | | | |
| 평균 | 4.46 | 3.96 | 5.11 | 7.89 | 9.30 | 0.15 | 35.35 | 2.78 | 0.38 |
| 표준편차 | 1.20 | 1.16 | 1.38 | 1.33 | 1.42 | 0.22 | 11.94 | 1.04 | 0.12 |
| 시험 | 원거리 | | | | | | | | |
| 평균 | 4.26 | 3.41 | 6.04 | 7.70 | 9.01 | 0.26 | 22.35 | 1.66 | 0.25 |
| 표준편차 | 1.26 | 0.96 | 1.55 | 1.49 | 1.47 | 0.43 | 8.58 | 0.58 | 0.06 |
| 시험 | 중거리 | | | | | | | | |
| 평균 | 4.26 | 3.41 | 6.35 | 7.75 | 8.98 | 0.04 | 18.71 | 1.41 | 0.22 |
| 표준편차 | 1.26 | 0.96 | 1.29 | 1.18 | 1.31 | 0.07 | 5.68 | 0.33 | 0.05 |
| 시험 | 근거리 | | | | | | | | |
| 평균 | 2.56 | 2.15 | 3.31 | 4.06 | 4.66 | 0.19 | 16.79 | 1.29 | 0.18 |
| 표준편차 | 1.66 | 1.37 | 2.39 | 3.48 | 4.15 | 0.13 | 9.97 | 0.80 | 0.12 |

[0172]

[0173]

시험 그룹(중합체 + 약제 스텐트) 또는 대조용 그룹(중합체 단독 스텐트) 내에서 근거리, 중거리 또는 원거리 절편에 대한 신생내막 면적 또는 두께에 있어서 통계학적으로 현저한 차이는 없다. 이러한 관찰은 선행 연구과 상당히 일치하고, 따라서, 시험 장치(중합체 + 약제 스텐트) 대 대조용 장치(중합체 단독 스텐트)의 통계학적 비교를 위해서만 중간 절편을 사용할 수 있다.

[0174]

표 5는 시험 그룹 및 대조용 그룹에 대한 통계학적 t-시험 비교를 나타낸다. 신생내막 두께, 신생내막 면적, 루멘 크기 및 루멘 재협착증 %에 있어서 통계학적으로 상당한 차이가 있으며, 약제 배출 스텐트가 상당히 유용하다. 환언하면, 평균 손상 등급, 외탄력판 또는 내탄력판 면적에 있어 시험 그룹(중합체 + 약제 스텐트) 및 대조용 그룹(중합체 단독 스텐트) 사이에 통계학적으로 현저한 차이는 없다.

표 5

시험 파라미터 대 대조용 파라미터의 통계학적 비교: 중거리 절편 데이터

| t-시험 통계치 | | | | | | | |
|----------|-------|-------|----|-------|--------|--------|--------|
| 파라미터 | 차이 | t-시험 | DF | 표준 오차 | 하위 95% | 상위 95% | p |
| 루멘 | -1.17 | -2.28 | 38 | 0.52 | -2.21 | -0.13 | 0.029 |
| IEL | 0.03 | 0.088 | 38 | 0.36 | -0.71 | 0.78 | 0.93 |
| EEL | 0.2 | 0.499 | 38 | 0.39 | -0.599 | 0.99 | 0.62 |
| NI 두께 | 0.18 | 5.153 | 38 | 0.034 | 0.106 | 0.244 | <.0001 |
| NI 면적 | 1.21 | 3.62 | 38 | 0.33 | 0.53 | 1.88 | 0.0008 |
| 평균 손상 | 0.038 | 1.137 | 38 | 0.033 | -0.02 | 0.106 | 0.26 |
| 원격률% | 14.54 | 2.97 | 38 | 4.9 | 4.61 | 24.47 | 0.005 |

[0175]

[0176]

스텐트 절편에 대해 근거리 및 원거리에 있는 기준 동맥을 관찰하고 정량화한다. 이들 관은 대조용 그룹(중합체 단독 스텐트) 및 시험 그룹(중합체 + 약제 스텐트) 모두에서 손상되지 않은, 모든 경우에 정상을 나타낸다 (참조: 도 3A 및 3B). 하기의 데이터는 대조용 그룹의 스텐트 및 시험 그룹의 스텐트 사이에 크기에 있어서 통

계학적으로 상당한 차이가 없음을 나타낸다.

| | | | |
|--------|------------|---------------|---------------|
| [0177] | | 근거리 기준 직경(mm) | 원거리 기준 직경(mm) |
| [0178] | 대조용(평균±SD) | 4.46 ± 1.20 | 3.96 ± 1.16 |
| [0179] | 시험(평균±SD) | 4.26 ± 1.26 | 3.41 ± 0.96 |

[0180] 데이터는 통계학적으로 상당한 차이가 존재하며, 이들 차이는 A-179578을 배출하는 스텐트가 더 유리함을 제시하고 있다. 본 발명의 스텐트는 보다 작은 신생내막 면적, 보다 작은 신생내막 두께 및 보다 큰 루멘 면적을 생성한다. 신생내막 또는 손상 파라미터의 경우 시험 그룹(중합체 + 약제 스텐트) 및 대조용 그룹(중합체 단독 스텐트) 내에 상당한 차이가 없다. 시험 그룹에 비하여 대조용 그룹의 경우 동맥 크기(스텐트 포함)에 상당한 차이가 없다. 이들 후자의 발견은 약제를 함유하는 중합체 피복물의 특성을 리모델링한 동맥에서 상당한 차이가 없다고 제시하고 있다.

[0181] 기껏해야, 경미한 염증이 중합체 + 약제 스텐트 및 중합체 단독 스텐트에서 모두 발견된다. 이러한 발견은 중합체가 심지어 약제 부하없이도, 만족스러운 생체적합성을 나타냄을 제시하는 것이다. 다른 연구로부터, 약제를 중합체로부터 완전히 제거한 경우에, 중합체 자체가 신생내막을 형성하기에 충분한 염증을 유발하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 현상은 임상적 후기 재협착증의 후기 캐치-업 @ 현상에 대해 원인이 될 수 있다. 본 실시예의 중합체가 관상 동맥에서 염증을 유발하지 않기 때문에, 약제가 고갈된 후 중합체와 관련되는 나중의 문제점은 없을 것 같다.

[0182] 결론적으로, 중합체와 함께 화합물 A-179578을 함유하는 스텐트는 관상 동맥에 놓이는 경우에, 돼지 모델에서 신생내막 과형성의 감소를 나타낸다.

[0183] 실시예 4

[0184] 본 실시예의 목적은 포스포틸콜린 사이드 그룹을 함유하는 생체적합성 중합체로 피복된 316L 일렉트로폴리쉬드 스테인레스 스틸 쿠폰(Electropolished Stainless Steel Coupon)으로부터 A-179578 약제의 방출률을 측정하는 것이다.

[0185] HPLC 바이알의 뚜껑으로부터 고무 격벽을 바이알로부터 제거하고, 유리 바이알로 놓아서, "테플론(Teflon)" 면을 위로 오게 한다. 이들 격벽은 시험 샘플에 대한 지지체로서 작용한다. 시험 샘플은 먼저 포스포틸콜린 사이드 그룹을 함유하는 생체적합성 중합체(PC 중합체)로 피복시킨 316L 스테인레스 스틸 쿠폰이다. 관상 스텐트는 통상 316L 스테인레스 스틸로 제조하고, PC 중합체로 피복시켜 약제를 부하하기 위한 축적 부위를 제공할 수 있다. 스텐트를 자극하도록 작용하는 피복된 쿠폰은 격벽 위에 놓는다. 유리 해밀톤 시린지를 사용하여, A-179578 및 에탄올(10 μ l)의 용액을 각각의 쿠폰 표면으로 적용시킨다. A-179578을 함유하는 용액(30.6 mg)을 100% 에탄올(3.0 ml)에 용해시킨다. 시린지를 매 적용 사이에 에탄올로 세정한다. 유리 바이알에 대한 캡을 바이알 위로 느슨하게 놓아서, 적절한 환기를 보장한다. 쿠폰을 최소 1.5 시간 동안 건조시킨다. 12개의 쿠폰을 이러한 방식으로 부하한다 - 6개는 장치 위로 부하된 약제의 평균량을 측정하기 위하여 사용하고, 6개는 장치로부터 약제를 방출시키는데 필요한 시간을 측정하기 위하여 사용한다.

[0186] 쿠폰 위로 부하된 A-179578의 전체량을 측정하기 위하여, 쿠폰을 바이알로부터 제거하고, 50/50 아세토니트릴/0.01M 포스페이트 완충액(pH 6.0, 5.0 ml)으로 가한다. 쿠폰을 1시간 동안 5210 Branson 음파파쇄기에 놔둔다. 그 다음에, 쿠폰을 용액으로부터 제거하고, 용액을 HPLC로 분석한다.

[0187] 시간 방출 연구는 개개 쿠폰을 pH 6.0의 0.01M 포스페이트 완충액의 새로운 모액(10.0 ml)으로부터 다음의 시간 간격 - 5, 15, 30 및 60분 -으로 침지시키고 제거하여 수행한다. 120, 180, 240, 300, 360분의 나머지 시점을 위해, 5.0 ml 용적의 완충액이 사용된다. 약제 방출 단계 도중 혼합을 용이하게 하기 위하여, 샘플을 저속으로 고정된 Eberbach 교반기에 가한다. 모든 용액의 일정부분은 마지막 샘플의 시험을 완결한 후에 HPLC로 분석한다.

[0188] HPLC 분석은 다음과 같이 조절된 Hewlett Packard series 1100 장치에서 수행한다:

[0189] 주입 용적 = 100 μ l

- [0190] 수득 시간 = 40분
- [0191] 유량 = 1.0 ml/min
- [0192] 칼럼 온도 = 40 °C
- [0193] 파장 = 278 nm
- [0194] 이동상 = 65% 아세토니트릴/35% H₂O
- [0195] 칼럼 = YMC ODS-A S5 μ m, 4.6 x 250mm Part No. A 12052546WT
- [0196] 상기 실험으로부터의 결과는 다음의 방출물 데이터를 나타낸다.

표 6

| 시간 (분) | 방출물% | 표준 편차 |
|-----------|------|-------|
| 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 5.00 | 1.87 | 1.12 |
| 15.00 | 2.97 | 1.47 |
| 30.00 | 3.24 | 1.28 |
| 60.00 | 3.29 | 1.29 |
| 120.00 | 3.92 | 1.28 |
| 180.00 | 4.36 | 1.33 |
| 240.00 | 4.37 | 1.35 |
| 300.00 | 6.34 | 2.07 |
| 360.00 | 7.88 | 1.01 |

[0197]

[0198] 실시예 5

- [0199] 본 실시예의 목적은 15 mm BiodivYsio 약제 전달 스텐트로부터 A-179578의 부하 및 방출을 측정하는 것이다.
- [0200] 스텐트에 약제를 부하하기 위하여, 50 mg/ml의 농도로 에탄올중 A-179578의 용액을 제조하고, 12개의 바이알로 분배한다. 12개의 개개 중합체 피복된 스텐트를 수직 위치로 스텐트를 유지하도록 고정된 고정구에 배치하고, 스텐트는 5분 동안 약제 용액에 수직으로 침지시킨다. 스텐트 및 고정구를 바이알로부터 제거하고, 과량의 약제 용액은 스텐트를 흡수성 물질과 접촉시켜 빨아들인다. 그 다음에, 스텐트를 공기중에서 역수직 위치로 30분 동안 건조시킨다.
- [0201] 스텐트를 고정구로부터 제거하고, 각각의 스텐트는 50/50 아세토니트릴/포스페이트 완충액(pH 5.1, 2.0 ml)으로 가하여, 1시간 동안 초음파처리한다. 스텐트를 용액으로부터 제거하고, 용액은 약제의 농도에 대해 분석하며, 이는 스텐트 상의 본래 약제의 양을 계산할 수 있도록 한다. 이 방법은 독립적으로 스텐트 피복물로부터 약제의 95% 이상을 제거하는 것으로 나타났다. 평균적으로, 스텐트는 60 μ g의 약제 \pm 20 μ g를 함유한다.
- [0202] 약제 부하 스텐트를 고정구에 배치하고, 개개 바이알중의 0.01M 포스페이트 완충액(pH = 6.0, 1.9 ml)에 가한다. 이들 샘플은 전 및 후 교반을 제공하도록 지속적으로 고정된 Eberbach 교반기에 가한다. 완충액중 약제 포화를 피하기 위하여, 스텐트를 다음의 시점에서 새로운 완충액 바이알로 주기적으로 옮긴다: 15, 30, 45, 60, 120, 135, 150, 165, 180, 240, 390분. 용해 완충액 바이알은 연구되는 약제 방출 시기가 끝날 무렵 약제 농도에 대해 HPLC로 분석한다. 시간의 함수로서 약제의 % 누적 방출물로서 표시되는 데이터가 하기의 표 형태로 제시된다:

표 7

| 시간(분) | 약물의 누적 방출률% |
|-------|-------------|
| 15 | 0.3 |
| 30 | 1.1 |
| 45 | 2.1 |
| 60 | 3.2 |
| 120 | 4.3 |
| 135 | 5.9 |
| 150 | 6.3 |
| 165 | 6.8 |
| 180 | 7.4 |
| 240 | 10.8 |
| 390 | 13.2 |

[0203]

[0204]

실시예 6

[0205]

본 실시예의 목적은 신생내막 형성에 대한 상이한 약제 용량의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 것이다. 약제는 A-179578로 피복된 BiodivYsio OC 스텐트(15 mm)로부터 전달시킨다. 스텐트내 신생내막 형성을 성숙한 미니 어치 돼지의 관상 동맥에서 4개의 시간 간격 - 3일, 1달 및 3달 -으로 측정한다. 40 마리의 동물을 각 시간 간격(용량당 10 마리의 동물)에서 연구한다. 각각의 동물에 하나의 약제 피복 스텐트 및 하나의 대조용 스텐트를 투여한다. 대조용 스텐트는 약제를 함유하지 않는다. 표 8은 돼지 효능 연구에 대한 용량 도식을 나타낸다.

표 8

[0206]

| | 투여 그룹 1(μg) | 투여 그룹 2(μg) | 투여 그룹 3(μg) | 투여 그룹 4(μg) |
|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 스텐트당 A-179578 | 15 | 45 | 150 | 400 |
| 스텐트당 A-179578 | 1 | 3 | 10 | 27 |

[0207]

잠재적인 국부 조직 독성은 스텐트 영역, 인접한 관상 절편, 혈관주위 조직 및 보조적인 심근에 있어서의 조직 생리학적 변화를 검사하여 모든 시간 간격에서 평가한다. 치사율, 혈관조영 이식 및 재연구 데이터, 히스토모르포메트리 데이터(histomorphometry data) 및 스텐트 부위 조직 병리학을 연구한다.

[0208]

3일 그룹

[0209]

주사 전자 현미경과 조합된 조직 병리학은 이식된 스텐트에 대한 단기 반응과 관련된 정보를 제공한다. 반응은 대조용 그룹 및 모든 투여 그룹에서 유사하며, 반응은 현저한 괴사없이 중간막의 압착, 스텐트 스트럿에 대부분 편재하는 혈전과 염증 세포의 추적 및, 내피 회복과 얇은 벽재성 혈전의 평활근 세포 침입의 초기 증거를 포함한다. 상당한 혈전 또는 상당한 벽내 출혈이 없다. 일부 샘플중 외막은 집중되거나 확산된 염증 침윤을 나타내고, 경우에 따라, 맥관혈관의 막힘 또는 울혈이 존재한다. 특정 샘플중 중층 괴사의 증거는 없다.

[0210]

주사 전자 현미경은 모든 투여 그룹에 관상 스텐트를 이식한 지 3일 후에, 내강 표면의 유사한 외관을 나타낸다. 스텐트의 형태는 조직의 박층에 확실히 포매된다. 내피는 지지대와 심지어 지지대 위에서조차도 완전하고, 내피형 세포의 합류 또는 거의 합류되는 층은 내강 표면으로 덮인다. 스텐트 위 및 지지대간 공간의 완전한 잔류 내피 위에 흩어진 부착성 혈소판, 혈소판 미소혈전 및 백혈구가 존재한다. 보다 심각한 스텐트 유도 혈관 손상을 갖는 동맥에는, 보다 실질적인 벽재성 혈전이 존재하지만, 스텐트 스트럿 위의 내피 회복의 정

도는 A-179578의 용량과 무관하게, 지연되지 않는다.

[0211] 1달 그룹

[0212] 1달 그룹의 히스토모르포메트리 데이터는 돼지의 스텐트 처리된 관상 동맥에서 신생내막 형성에 대해 국부 유출된 A-179578의 상당한 억제 효과를 나타낸다. 손상 등급을 표준화한 내막 영역은 대조용에 비하여 투여 그룹 3 및 4(10 및 27 $\mu\text{g}/\text{mm}$)의 경우 상당히 감소하고, 또한 대조용 그룹에 비하여 투여 그룹 3 및 4는 모두 절대 내막 영역 및 내막 두께에서 감소되는 경향이 있으며, 대조용 그룹에 비하여 투여 그룹 3의 경우 조직학적 재협착증 %이 감소되는 경향이 있다.

[0213] 대조용 스텐트는 1달째에 유카탄 미니어처 돼지의 관상 동맥에 이식된 스텐트의 전형적인 형태를 나타낸다. 중간막은 스텐트 스트럿의 프로파일 아래에 피사없이 압착되거나 얇아지며, 단지 경우에 따라 염증 침윤이 존재하고, 신생내막은 비교적 얇거나 적절히 얇은 크기의 범위이고, 풍부한 세포의 기질내에 스핀들 형태 및 방사상 세포로 구성되며, 스텐트 스트럿의 프로파일 주위에 단지 드물게 작은 피브리노이드 물질의 병소가 존재한다. 약제 피복된 스텐트는 특정 용량에서 실질적인 피사없이 중간막의 유사한 압착을 나타내며, 대조용 장치와 같이, 염증이 거의 존재하지 않는다. 신생내막은 투여 그룹 3 및 4에서 주로 보다 얇고, 어떤 경우에 단지 소수의 세포층으로 구성된다. 모든 투여 그룹에서, 피브리노이드 침착물은 적절한 크기를 가지며, 농후한 혈전은 깊은 신생내막에서 관찰된다. 이들은 대개 스텐트 스트럿과 관련이 있지만, 종종 지지대 프로파일 사이로 연장된다. 그러나, 어떠한 경우도 침착물이 섬유세포 조직내에서 캡슐화되어 내강 주위 내피형 세포의 수평한 층으로 도포되는 경우에 내강 표면에 혈전의 노출은 존재하지 않는다.

[0214] 주사 전자 현미경으로부터, 내피 또는 내피형 세포의 함류층이 전체 스텐트 표면을 덮으며, 혈액 요소의 부착면에서 약제 피복 스텐트와 대조용 스텐트 사이에 차이가 존재하지 않고, 백혈구는 모든 그룹에서 대략 동일한 수로 존재함을 알 수 있다. 이러한 발견으로 A-179578이 감소된 신생내막 형성 및 지속적인 벽재성 혈전과 관련이 있는 반면에, 스텐트 손상에 대한 반응으로 충분한 혈관벽 치유가 스텐트를 이식한 지 1달 후 이내에 일어남을 알 수 있다. 이러한 혈관벽 치유는 내강 표면이 혈소판 부착 및 혈전 형성에 대해 비반응성이고, 백혈구 부착에 대해 최소한 반응성이 되도록 만든다. 또한, 중간 피사 또는 스텐트 말어포지션(malapposition)이 존재하지 않으므로, 심지어 최고 용량(27 $\mu\text{g}/\text{mm}$)에서도 혈관벽 독성의 증거가 존재하지 않는다.

[0215] 3달 그룹

[0216] 3달의 연구 기간내에 스텐트 처리된 관상 동맥 컷수의 히스토모르포메트릭 파라미터에 대한 투여 그룹간의 상당한 차이는 없다. 그러나, 신생내막 형성을 나타내는 두 개의 주요 변수 - 루멘의 단면적 및 재협착증 면적 % - 에 있어서 다소 감소하는 경향이 나타난다.

[0217] 이식이 나타난 지 3달후, 돼지 관상 동맥 샘플에서 대조용 스텐트의 조직 병리학적 외관은 1달 그룹의 대조용 그룹의 것과 유사하고, 3달 기간내에 모든 그룹의 것과 유사하다. 모든 샘플은 신생내막 및 함류 관상 내강 주위 세포층에서 대부분 스핀들 형태인 평활근 형 세포와 함께 섬유세포 신생내막 형성을 나타낸다. 신생내막에서 벽내 출혈 또는 지속적인 피브리노이드 침착은 없지만, 특히 신생내막이 보다 두꺼운 어떤 샘플은 선행 혈전 축적 및 후속되는 신생내막에서의 혈관형성 형태인 조직화의 증거를 나타낸다. 어떤 경우에, 샘플은 중간막 구조의 파괴와 관련된, 스텐트 스트럿에 편재된 중간 정도 내지 심한 염증 반응의 증거를 나타낸다. 이들은 종종 대부분 또한 보다 두꺼운 신생내막과 관련이 있다. 그러나, 이들은 수가 적고, 약제 피복된 스텐트 그룹 뿐만 아니라, 대조용 그룹에서 발견된다. 이들이 스텐트의 오염 또는 이들 두 요인의 조합의 증거인, 이식된 스텐트에 대한 동물 특이적 보편화된 반응을 나타낼을 가정할 수 있고, 통상 돼지 관상 동맥에서 스텐트 이식물 연구 중 약 10 내지 15%의 발생률로 발견된다. 특정 샘플에서 중간막의 피사 또는 스텐트로부터 중간막의 분리에 대한 증거는 없다. 대부분의 3달 이식물의 외막은 1달 이식물이 하는 것보다 다소 많은 혈관형성을 갖지만, 이는 대조용 또는 시험 스텐트 그룹과 관련하여 나타나지 않는다. 주사 전자 현미경은 대조용 그룹 및 모든 투여 그룹에서 부착성 혈액 세포가 거의 드문 함류 내피를 나타내고 있다.

[0218] 결론

[0219] A-179578로 코팅된 스텐트는 돼지 관상 동맥에서의 스텐트내 신생내막의 형성을 감소시키고, 1개월에서 생물학

적 약물 효능의 명백한 증거(신생내막의 재흡수되지 않은 혈전/섬유소 침전물)를 제공한다. A-179578로 코팅된 스텐트에서는 3개월의 보다 장기적인 시간 간격에서 지속적인 억제 효과를 나타내는 약간의 경향이 있었다. 시험된 임의의 시간 간격에서 대략 $27\mu\text{g}/\text{mm}$ 스텐트 길이의 최대 투여량을 포함한 어떠한 투여 그룹과 관련해서도 중층 피사 또는 스텐트 변위의 형태로 국소적 관상 동맥벽 독성은 존재하지 않았다. 모든 스텐트는 조직 속에 잘 삽입되었고, 1개월 및 3개월의 간격에서 섬유소세포성 신생내막 혼입 및 내피 적용 범위의 형태에서 안정한 치유 반응의 증거가 존재하였다. 스텐트를 동물에 삽입한 후 3개월에서의 지연된 억제 효과를 나타내는 경향은 놀라운 것이며, 삽입된 스텐트로부터 얻어진 임상적 재협착증을 예방하는 잠재적인 지속적 효과에 대한 증거를 제공한다.

[0220] 본 발명의 다른 양태는 1종 이상의 유익한 약제(예: 약물), 및 유익한 약제의 전달 속도를 감소시키는 수화 억제제를 함유한 코팅을 포함하는 의료용 장치에 관한 것이다. 코팅은 기타의 유익한 약제(예: 기타의 약물), 또는 약물 부하나 기타 목적으로 첨가되는 중합체 또는 기타의 물질(예: 생물학적 비활성의 물질)을 함유할 수도 있다.

[0221] 바람직한 양태에서, 의료용 장치는 약물 혼합물(즉, 1종 이상의 유익한 약제)을 갖는 약물 용출 스텐트로서, 여기서 상대적으로 친수성이 낮은 약물은 상대적으로 친수성이 높은 약물의 방출을 변화시키거나 조절한다. 이 양태에서, 상대적으로 친수성이 낮은 약물은 수화 억제제로서 작용한다. 상대적으로 친수성이 낮은 약물은 상대적으로 친수성이 높은 약물을 예로서 캡슐화하거나 수화를 감소시키거나 또는 확산, 용해, 투과 또는 기타의 이동 메커니즘을 방해함으로써 전달 또는 용출 속도를 감소시킨다.

[0222] "상대적으로 덜 친수성" 및 "상대적으로 더 친수성"이라 함은 물속에서의 분배와 다른 물질 속에서의 분배를 비교함과 관련된다. 문헌[참조: CRC Handbook of Chemistry and Physics(제3 전자 출판) 2000]에 설명된 바와 같이, 옥타놀-물 분배 계수(P)는 유기 물질의 생물학적 효능을 보정하기 위해 널리 사용되는 파라미터이다. 이것은 물과 1-옥타놀이 고정된 온도에서 평형을 이루고 있는 2-상 시스템의 특성이며, 물질은 물-풍부 상 및 옥타놀-풍부 상에 분배된다. P는 영(0)의 농도의 한계에서 물-풍부 상에서의 물질의 평형 농도에 대한 옥타놀-풍부 상에서의 물질의 평형 농도의 비율로 정의된다. 일반적으로, P는 확장된 비극성 구조를 갖는 화합물(예: 장쇄 또는 복수고리 탄화수소)에 대해서는 크고, 높은 극성의 그룹을 갖는 화합물에 대해서는 작은 경향이 있다. 따라서, P(보다 통상적인 표시 형태는 $\log P$)는 화합물의 친유성 대 친수성 특성의 측정 기준을 제공하며, 잠재적 독성의 분석에 있어서 중요한 고려 사항이다. $\log P$ 에 대한 측정 방법 및 정확성의 논의는 본 명세서에 참조로서 기재하는 문헌[참조: Sangster, J., *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 18, 1111, 1989]을 참조한다. $\log P$ 값은 문헌[참조: Hansch C. 및 Leo A. "Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology", Wiley, N.Y., 1979]에 설명된 방법에 의해 산출할 수도 있다. $\log P$ 의 기타의 논의는 본 명세서에 참조로서 기재하는 하기 문헌들에서 찾을 수 있다: Mackay, D., Shiu, W.Y., 및 Ma, K.C., *Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals*, Lewis Publishers/CRC Press, Boca Raton, FL, 1992; Shiu, W.Y., 및 Mackay, D., *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 15, 911, 1986; Pinsuwan, S., Li, L., 및 Yalkowsky, S.H., *J. Chem. Eng. Data*, 40, 623, 1995; *Solubility Data Series, International Union of Pure and Applied Chemistry*, 제20권, Pergamon Press, Oxford, 1985; *Solubility Data Series, International Union of Pure and Applied Chemistry*, 제38권, Pergamon Press, Oxford, 1985; Miller, M.M., Ghodbane, S., Wasik, S.P., Tewari, Y.B., 및 Martire, D.E., *J. Chem. Eng. Data*, 29, 184, 1984.

[0223] 유익한 약제의 $\log P$ 값은 후술하는 바와 같이 수화 억제제의 $\log P$ 값보다 더 작아야 한다. 바람직하게, 유익한 약제의 $\log P$ 값은 4.5유닛 미만, 더욱 바람직하게는 3.0유닛 미만이다. 그러나, 주어진 본 발명의 화합물의 $\log P$ 값보다 0.5유닛 이상이 더 작은 $\log P$ 값을 갖는 화합물도 본 발명에 따른 주어진 화합물의 용출의 수화 억제제로서 작용할 수 있다.

[0224] 당업자들은 $\log P$ 값과 이의 주지된 산출 방법에 대해 친숙할 것이나, 하기 표 9에 몇 가지 약물에 대한 $\log P$ 값을 기재한다.

표 9

| [0225] | LogP값 | |
|--------|-------|-----|
| | 프로부콜 | > 8 |
| | 리놀렌산 | > 6 |

| | |
|-----------|-------------|
| 리놀레산 | > 6 |
| 스테아르산 | > 6 |
| 올레산 | > 6 |
| 파클리탁셀 | > 5 |
| 다나졸 | 4.5 |
| 라파마이신 | > 4.5 |
| ABT-578 | > 4.5 |
| 타칼롤리무스 | > 4.5 |
| 페노피브레이트 | > 4.5 |
| 인도메타신 | 4.3 |
| 페닐 살리실레이트 | 4.1 |
| B-에스트라디올 | 4 |
| 빈블라스틴 | 3.6 |
| ABT-627 | 3.4 |
| 테스토스테론 | 3.3 |
| 프로게스테론 | 3.2 |
| 파클리탁셀 | > 3 |
| 사이클로스포린 A | 2.9 |
| 빈크리스틴 | 2.6 |
| 카베딜올 | 1.97 |
| 텍사메타손 | ~ 1.9 - 2.2 |
| 빈데신 | 1.3 |
| 디피리다몰 | 1-2 |
| 메토티렉세이트 | -1.85 |

- [0226] 당업자들은 당업계에 주지된 기술을 사용하여 다른 화합물들의 LogP값을 산출할 수 있다.
- [0227] 본 발명에 사용하기에 적합한 의료용 장치로는 제한 없이 관상 스텐트, 말초 스텐트, 카테터, 동맥-정맥 스텐트, 바이패스 그래프트, 맥관구조에 사용되는 약물 전달 풍선, 필터, 코일, 스테이플, 봉합사, 가이드와이어, 카테터 및 카테터 풍선과 같은 중재적 구조체가 포함된다. 장치는 적합하게는 금속 또는 중합체 재료로 구성되지만 기타의 재료들도 사용가능하다. 본 명세서에서 "중재적 구조체"의 용어는 "보철물"의 용어와 호환 사용된다.
- [0228] 코팅이 도포된 본 발명에 따른 의료용 장치는 코팅의 도포를 위한 표면을 제공하기 위하여 예비처리될 수 있다. 예를 들면, 스텐레스 스틸 스텐트는 코팅(예: 하부코팅) 도포 전에 전해연마될 수 있다. 유용한 의료용 장치는 NITINOL 합금, TRIPLEX(스텐레스 스틸/탄탈/스텐레스 스틸 층) 또는 코발트 크롬 합금으로부터 형성될 수 있다.
- [0229] 중재적 구조체는 본 발명에 따른 화합물을 보유 및 공급하기 위한 하나 이상의 저장소 또는 캐비티를 포함할 수 있다. 본 발명의 다른 측면에 따르면, 하나 이상의 저장소 또는 캐비티는 앞서 설명한 방식으로 더 친수성인 제1의 유익한 약제로 부하된 후에 캐비티 또는 저장소 내 제1의 유익한 약제 위에 더 소수성인 제2의 유익한 약제로 부하될 수 있다.
- [0230] "유익한 약제"는 유익한 또는 유용한 결과를 제공하는 임의의 화합물, 화합물들의 혼합물, 또는 화합물로 이루어진 물질의 조성물을 의미한다. 유익한 약제는 제한 없이, 방사선 비투과성의 염료 또는 입자와 같은 마커이거나, 약제학적 및 치료학적 약제를 포함하는 약물이거나, 무기 또는 유기 약물을 포함한 약제일 수 있다. 약제 또는 약물은 비하전 분자, 분자 착체의 성분, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 설페이트, 라우레이트, 팔미테이트, 포스페이트, 니트레이트, 보레이트, 아세테이트, 말레이트, 타르트레이트, 올레이트 및 살리실레이트와 같은 약리학적으로 허용되는 염 등의 다양한 형태를 가질 수 있다.
- [0231] 본 발명에 따른 유익한 약제는 또한 항혈전제, 항응고제, 혈소판 억제제, 항-지질제, 혈전 용해제, 트롬보스폰딘 미메틱, 증식 억제제, 항염증제, 비대증 억제제, 평활근 세포 억제제, 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 부착 억제제, 세포 부착 증진제, 유사분열 억제제, 섬유소 억제제, 산화 방지제, 항종양제, 내피 세포 회복 증진제, 알레르기 방지 물질, 바이러스 백신, 핵산, 모노클로날 항체, 안티센스 화합물, 올리고뉴클레오타이드, 세포 침투 증진제, 조직 투과 증진제, 및 이들의 프로드럭, 및 메트리자미드, 이오파미돌, 이오헥솔, 이오프로미드, 이오

비트리돌, 이오메프롤, 이오펜톨, 이오베르솔, 이옥실란, 이오덕산을, 이오트롤란, 및 이들의 동족체, 유도체 및 혼합물을 포함한다.

[0232] 이러한 항혈전제, 항응고제, 혈소판 억제제, 혈전 용해제의 예로는 나트륨 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파리노이드, 히루딘, 아르가트로반, 포르스콜린, 바프리프로스트, 프로스타사이클린 및 프로스타사이클린 동족체, 텍스트란, D-phe-pro-arg-클로로메틸케톤(합성 항트롬빈), 디피리다몰, 글리코프로테인 IIb/IIIa(혈소판 막 수용체 길항제 항제), 재조합 히루딘, 및 Angiomax^R(Biogen, Inc., Cambridge, Mass)과 같은 트롬빈 억제제, 우로키나제 AbbokinaseTM(Abbott Laboratories Inc., North Chicago, IL), 재조합 우로키나제 및 프로-우로키나제(Abbott Laboratories Inc.)와 같은 혈전 용해제, 조직 플라스미노겐 활성화제(AlteplaseTM, Genentech, South San Francisco, CA) 및 테넥테플라제(TNK-tPA)가 포함된다.

[0233] 이러한 세포증식 억제제 또는 증식 억제제의 예로는 라파마이신 및 그의 동족체(예: 에베롤리무스, ABT-578-3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-헥사테카히드로-9,27-디히드록시-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-메톡시-4-테트라졸-1-일]사이클로헥실]-1-메틸에틸]-10,21-디메톡시-6,8,12,14,20,26-헥사메틸-23,27-에폭시-3H-피리도[2,1-c][1,4]옥사아자사이클로헥트리아콘텐-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-펜톤; 23,27-에폭시-3H-피리도[2,1-c][1,4]옥사아자사이클로헥트리아콘텐-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-펜톤, 타크롤리무스 및 피메크롤리무스) 안지오펙틴, 캅토프릴과 같은 안지오텐신 전환 효소 억제제, 예를 들면 Capoten^R 및 Capozide^R(Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), 실라자프릴 또는 리시노프릴, 예를 들면 Prinivil^R 및 Prinzide^R(Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ); 니페디핀, 암로디핀, 실니디핀, 레르카니디핀, 베니디핀, 트리플루페라진, 딜티아젠펙 및 베라파밀과 같은 칼슘 채널 차단제; 섬유아세포 성장 인자 길항제, 피쉬 오일(오메가 3-지방산), 히스타민 길항제, 로바스타틴, 예를 들면 Mevacor^R(Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ)이 포함된다. 추가로, 에토포시드 및 토포테칸과 같은 토포이소머라제 억제제, 및 타목시펜과 같은 항에스트로겐은 잉크-젯 방법에 의한 전달에 사용될 수 있다.

[0234] 이러한 항염증제의 예로는 콜키친 및 글루코코르티코이드, 예를 들면 베타메타손, 코르티손, 텍사메타손, 부테소니드, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 및 히드로코르티손이 포함된다. 비스테로이드성 항염증제로는 플루르비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 페노프로펜, 나프록센, 디클로페낙, 디플루니살, 아세토미노펜, 인도메타신, 셀린락, 에토돌락, 디클로페낙, 케토폴락, 메클로페남산, 피록시캅 및 페닐부타존이 포함된다.

[0235] 이러한 항종양제로는 알트레타민, 벤다무신, 카르보플라틴, 카르무스틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 포테무스틴, 이포스파미드, 로무스틴, 니무스틴, 프레드니무스틴 및 트레오셀핀과 같은 알킬화제, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 파클리탁셀(예: TAXOL^R, Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), 도세탁셀(예: Taxotere^R, Aventis S.A., Frankfurt, Germany)와 같은 유사분열 억제제, 메토타렉세이트, 머캅토프린, 펜토스타틴, 트리메트렉세이트, 겐시타빈, 아자티오프린 및 플루오로우라실과 같은 항대사물, 및 독소루비신 히드로클로라이드(예: Adriamycin^R, Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ) 및 미토마이신(예: Mutamycin^R, Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn)과 같은 항생제, 에스트라디올과 같은 내피 세포 회복 촉진제가 포함된다.

[0236] 본 출원에서 사용가능한 추가의 약물로는 RPR-101511A와 같은 티로신 키나제의 억제제, TricorTM(페노피브레이트)(Abbott Laboratories Inc., North Chicago, IL)와 같은 PPAR-알파 작용제, ABT-627(Abbott Laboratories Inc., North Chicago, IL)과 같은 내피세포 수용체 길항제; ABT-518(Abbott Laboratories Inc., North Chicago, IL)과 같은 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제, 페르미몰라스트 포타슘 니트로프루시드와 같은 항알레르기제, 포스포디에스테라제 억제제, 프로스타글란딘 억제제, 수라민, 세로토닌 차단제, 스테로이드, 티오프로테아제 억제제, 트리아졸로피리미딘 및 일산화질소가 포함된다.

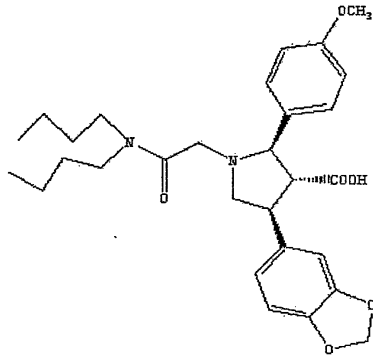
[0237] 상술한 유익한 약제들은 이의 예방적 및 치료적 특성에 대해 잘 알려져 있으며, 물질 또는 약제들은 예시를 위해 제시한 것으로 제한하고자 함이 아니다. 추가로, 현재 구입될 수 있거나 개발가능한 기타의 유익한 약제들도 마찬가지로 본 발명에 사용될 수 있다.

[0238] 필요에 따라, 유익한 약제는 약제의 부하량 운반 또는 지연된 방출을 위한 결합제, 예를 들면 제한 없이 적합한 중합체 또는 유사한 담체를 함유할 수 있다. "중합체"란 단독중합체, 공중합체, 삼중합체 등을 포함한 중합 반응의 생성물을 포함하며, 이들은 합성 또는 천연의 랜덤, 교대, 블록, 그래프트, 분지, 가교-결합, 블렌드 중합

체, 블랜드 중합체의 조성물 및 이들의 변형물을 포함한다. 중합체는 순수한 용액 중에 입자로서 포화 또는 현탁되거나 유익한 약제 중에 과포화될 수 있다. 중합체는 생체 적합성 또는 생분해성일 수 있다. 사용시 (소수성) 중합체의 양은 본 발명에 따른 유익한 약제의 양에 비해 상대적으로 적은 것이 바람직하다.

[0239]

본 발명의 중재적 구조체로부터 전달되는 유익한 약제는 수화 억제제에 비해 상대적으로 더 친수성이다. 이들 유익한 약제는 텍사메타손, ABT-627[아트라센탄으로도 알려져 있고, Abbott Laboratories(North Chicago IL)로부터 구입가능하며, 참조로서 기재하는 미국 특허 US-2002-0055457 A1에 기재되어 있고, 하기 화학식을 갖는다], 디피리다몰 및 에스트라디올을 포함한다. 바람직한 유익한 약제는 디피리다몰, 폴산, 에스트라디올, 텍사메타손, 및 이의 프로드럭, 동족체, 유도체 또는 혼합물을 포함한다.



[0240]

[0241]

본 발명의 일부 측면에 따르면, 중재적 구조체는 제1 및 제2의 유익한 약제로 부하될 수 있고, 이들 유익한 약제 중 1종은 다른 것에 비해 보다 소수성이다. 이처럼 보다 소수성인 유익한 약제는 덜 소수성인 유익한 약제에 대해 물 장벽으로서 작용함으로써 덜 소수성인 유익한 약제의 방출을 감소시킨다. 예컨대 덜 소수성인 유익한 약제는 제한 없이 ABT 620(1-메틸-N-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-인돌-5-설폰아미드), ABT 627, ABT 518[(R^*, R^*) -N-[1-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔-4-일)-2-[[4-(4-(트리플루오로-메톡시)-페녹시]페닐]설폰닐]에틸]-N-히드록시포름아미드}, 텍사메타손 등일 수 있고, 더 소수성인 유익한 약제는 페노피브레이트, TricorTM 또는 3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-헥사테카히드로-9,27-디히드록시-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-메톡시-4-테트라졸-1-일]사이클로헥실]-1-메틸에틸]-10,21-디메톡시-6,8,12,14,20,26-헥사메틸-23,27-에폭시-3H-피리도[2,1-c][1,4]옥사아자사이클로헥트리아콘틴-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-펜톤; 23,27-에폭시-3H-피리도[2,1-c][1,4]옥사아자사이클로헥트리아콘틴-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-펜톤일 수 있다.

[0242]

본 발명에 따른 장치는 1종 이상의 유익한 약제를 함유할 수 있다. 이들 양태에서 유익한 약제들 및 수화 억제제는 치료하고자 하는 의학적 질환에 따라서 유익한 약제들이 실질적으로 동시에 또는 바람직한 순서로 전달되도록 선택될 수 있다. 예를 들면, 제1 유익한 약제의 전달이 제2 유익한 약제의 전달로 교체될 수 있다. 아니면 1종의 유익한 약제는 실질적으로 일정한 전달 속도를 가지면서 제2의 유익한 약제의 전달은 지연될 수 있다. 이러한 단계적인 전달은 제2의 약물이 상대적으로 친수성이어서 체내에 삼입 및/또는 위치되는 동안 즉각적으로 수화될 때 통상적으로 관찰되는 분출 현상을 조절하는 본 발명에 따른 수단 중의 하나이다. 제1의 유익한 약제를 제2의 유익한 약제를 전달하기에 앞서 일정 시간 동안 전달할 수도 있다. 당업자들은 이러한 개념이 아래에 예시하는 바와 같이 3종 이상의 유익한 약제에 확장될 수 있음을 이해할 것이다.

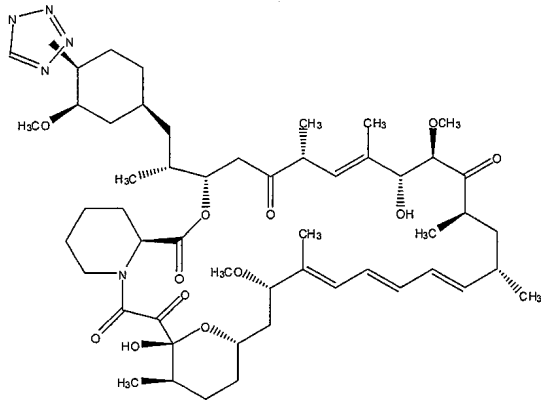
[0243]

본 발명에 따른 수화 억제제의 유효량은 유익한 약제와 수화 억제제의 혼합물의 접촉각을 50° 이상, 더욱 바람직하게는 70° 이상으로 이동시키는 양이다. 접촉각 및 산출 방법은 잘 알려져 있으며, 예로서 본 명세서에 참조로서 기재하는 문헌[참조: McGraw-Hill Encyclopedia of Chemistry, 제2판 1993, P.538, 편집장 Sybil P. Parker]에 더욱 상세히 설명되어 있다.

[0244]

적합한 수화 억제제는 중합체 재료, 마커 또는 기타의 첨가제도 포함할 수 있다. 예를 들면, 수화 억제제는 상대적으로 소수성인 생물학적 비활성의 물질일 수 있다. 이들 물질로는 니트로페닐 옥틸 에테르, 비세틸헥실 세바케이트 및 디이소도데실프탈레이트, 및 본 명세서에 참조로서 기재하는 미국 특허 제4,476,007호에 인용된 기타의 소수성 화합물, 장쇄 알칸, 예를 들면 도데칸, 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록시아니솔, 또는 기타의 산화 방지제, 디아트리지오에이트, 이오타라메이트, 메트리조에이트, 아미도트리조산, 이오타람산, 아디피오돈, 이옥사글린산, 에티오다이즈(ethiodized) 오일이 포함된다.

[0245] 바람직한 양태에서 수화 억제제는 약물이다. 따라서, 본 발명에 따른 의료용 장치는 복수의 유익한 약제들을 전달할 수 있다. 수화 억제제로서 본 발명에 사용하기에 적합한 약물로는 제한 없이 ABT-578(하기 화학식을 갖는 라파마이신의 테트라졸 유도체이며 Abbott Laboratories 소유의 화합물로서, 본 명세서에 참조로 기재하는 미국 특허 제6015815호 및 제6329386호에 기재되어 있다), 파클리탁셀, 라파마이신, 피메크롤리무스 및 에베롤리무스를 포함하는 라파마이신 동족체 및 유도체, 페노피브레이트, 카르베딜올, 탁소테레스, 베타-카로텐, 토코페롤, 토코트리엔올, 및 타크롤리무스가 포함된다. 상술한 바와 같이, 본 발명에서 수화 억제제일 수 있는 적합한 약제의 선택은 수화 억제제 및 전달되는 유익한 약제에 대한 상대적인 LogP값을 기준으로 한다.



[0246]

[0247] 코팅은 중합체 재료, 예를 들면 포스포릴콜린, 폴리카프롤락톤, 폴리-D,L-락트산, 폴리-L-락트산, 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리(히드록시부티레이트), 폴리(히드록시부티레이트-코-발레레이트), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리(글리콜산), 폴리(글리콜산-코-트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 시아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠, 폴리이미노카보네이트, 및 지방족 폴리카보네이트, 피브린, 피브리노젠, 셀룰로스, 전분, 콜라겐, 상품명 Parylene^R의 폴리-파라-크실릴렌(SCSCookson Industries, Indianapolis, Indiana로부터 구입가능), 상품명 Paryl ASTTM의 생체 적합성의 유전성 중합체(미국 특허 제 5,355,832호 및 제5,447,799호, AST Products of Billerica, MA로부터 상업적으로 구입가능), 폴리우레탄, 폴리카보네이트 우레탄, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 에틸렌 비닐 아세테이트, 에틸렌 비닐 알코올, 실리콘 폴리실록산, 치환된 폴리실록산, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리부틸렌 테레프탈레이트-코-PEG, PCL-코-PEG(즉, 폴리카프롤락톤 코-폴리에틸렌 글리콜), PLA-코-PEG(즉, 폴리락트산-코-폴리에틸렌 글리콜), 폴리아크릴레이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴아미드, 열가소성 탄성중합체, 폴리올레핀 탄성중합체, EPDM 고무, 폴리아미드 탄성중합체, 생체 안정성 플라스틱, 아크릴 중합체, 나일론, 폴리에스테르, 에폭시 및 이들의 유도체 또는 혼합물(예: PLLA-포스포릴콜린)을 임의로 포함한다.

[0248]

본 명세서에 설명된 임의의 양태에서는 필요에 따라 유익한 약제의 지연된 방출을 위하여 유익한 약제 위에 생체 적합성 재료로 만들어진 다공성 또는 생분해성의 막 또는 층을 도포할 수 있다. 달리, 유익한 약제를 보유할 수 있는 적합한 기저 코팅을 보철물의 표면 위에 균일하게 도포한 후 기저 코팅의 선택된 부분들에 본 발명에 따른 유익한 약제를 부하시킬 수 있다. 더 넓은 국소 면적 밀도를 갖도록 의도된 단위 표면적에 걸쳐서는 더 많은 양의 유익한 약제가 부하될 수 있고, 더 적은 국소 면적 밀도를 갖도록 의도된 단위 표면적에 걸쳐서는 더 적은 양의 유익한 약제가 부하될 수 있다.

[0249]

본 발명의 다른 양태에서, 유익한 약제는 보철물의 표면에 직접 도포될 수 있다. 충분한 부착을 보장하기 위해 일반적으로 결합제 또는 유사한 성분이 사용된다. 예를 들면, 이 코팅 기술은 유익한 약제를 적합한 결합제 또는 중합체와 혼합하여 코팅 혼합물을 형성한 후, 이 혼합물을 보철물의 표면 위에 코팅하는 단계를 포함할 수 있다. 코팅 혼합물은 필요에 따라 더 높거나 낮은 농도의 유익한 약제를 갖도록 제조된 후 보철물의 선택된 부분들에 적절하게 도포될 것이다.

[0250]

상기 언급한 바와 같이, 유익한 약제는 약물/중합체 혼합물과 같이 중합체 중에서 중재적 구조체에 도포될 수 있다. 바람직하게, 혼합물 중의 중합체의 양은 약물의 양에 비해 더 적다. 예를 들면, 중합체는 약물의 양의 약 10%일 수 있다. 이들 양태에서, 중합체는 중재 장치 위의 약물의 처리 또는 부하를 용이하게 하거나 약물의 보유를 향상시키지만, 약물의 수화를 실질적으로 억제하는 데에는 유효하지 않은 양으로 존재한다. 이러한 환

경에서는 상술한 바와 같은 적합한 LogP를 갖는 수화 억제제의 존재가 약물의 전달에 더욱 큰 영향을 미친다.

- [0251] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 제1 및 제2의 유익한 약제는 각각의 유익한 약제에서 특정 약물의 상이한 방출 속도를 달성하기 위하여 상이한 농도의 중합체를 갖는 약물-중합체 혼합물에 상응할 수 있다. 예컨대, 더 높은 농도의 중합체를 갖는 약물-중합체 혼합물은 관강 내에서 약물의 방출이 더욱 느릴 것이다. 반대로, 더 낮은 농도의 중합체를 갖는 약물-중합체 혼합물은 약물의 보다 신속한 방출을 일으킬 것이다. 달리, 상이한 방출 속도를 제공하기 위하여 상이한 중합체 농도를 갖는 약물-중합체 혼합물을 제공하는 방법 이외에, 유익한 약제들을 상이한 중합체 또는 기타의 결합체 내에 분산시킬 수도 있는데, 이때 특정 중합체 또는 결합체는 상이한 확산도 또는 친화도를 가짐으로써 유익한 약제들을 상이한 속도로 전달한다. 따라서 본 발명에 따르면, 복수의 유익한 약제들이 그들의 활성에 적합한 속도로 방출될 수 있으며, 본 발명의 보철물은 원하는 속도로 보철물로부터 용출되는 복수의 유익한 약제들을 갖는다.
- [0252] 예컨대, 음이온성 치료제에 대해 더 높은 친화도를 갖는 양이온성 포스포릴콜린을 제1의 유익한 약제로서 배합 및 분산시키고, 친유성 포스포릴콜린을 제2의 유익한 약제로서 친유성 약물과 함께 배합시켜서 각각 상이한 방출 속도를 달성할 수 있다.
- [0253] 아래에 더욱 상세히 논의하는 바와 같이, 유익한 약제(들) 및 수화 억제제는 하나 이상의 코팅층 내에서 의료용 장치에 도포될 수 있다. 예를 들면, 복수의 유익한 약제의 전달을 조절하기 위하여 교체 층들을 사용할 수 있다. 유익한 약제들은 의료용 장치에 단독으로 또는 적합한 수화 억제제와 함께 도포될 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적합한 코팅은 제한 없이, 적합한 기계적 특성을 갖고 유익한 약제(들)를 실질적으로 용해시킬 수 있는 임의의 생체 적합성 중합체 재료를 포함한다.
- [0254] 보철물의 표면에 유익한 약제를 코팅하기 위하여 분무, 침지 또는 스푸터링과 같은 통상의 코팅 기술을 사용할 수 있으며, 이들은 적합하게 수행된다면 여전히 목적하는 효과를 제공할 수 있다. 이러한 기술과 함께, 유익한 약제의 부하 위치 및 양을 조절하기 위하여 공지된 마스킹 또는 추출 기술을 사용함이 바람직하거나 필요할 수 있다.
- [0255] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 유익한 약제는 (예컨대 피켓팅에 의해) 구조체 위에 직접 부하될 수 있거나, 아니면 (예컨대 침지 부하에 의해) 구조체의 표면에 도포된 기저 재료층 위에 부하된다. 비제한적인 예로서, 결합체 또는 적합한 중합체와 같은 기저 코팅을 중재적 구조체의 선택된 표면에 도포한다. 필요에 따라서는 구조체 표면 위에 패턴을 형성할 수 있다. 그런 다음 유익한 약제를 기저 재료의 패턴에 직접 도포한다.
- [0256] 도 4 내지 7은 이러한 여러 가지 양태들을 예시한다.
- [0257] 도 4는 유익한 약제(11) 및 수화 억제제(12)의 혼합물의 층을 갖는 스텐트 스트럿(10)의 단면도이다. 혼합물은 스텐트 표면에 직접 도포될 수 있다. 수화 억제제는 스텐트로부터의 유익한 약제의 전달을 조절하기에 유효한 양으로 존재한다.
- [0258] 도 5는 유익한 약제의 제1 층(11)과, 수화 억제제로서 작용하는 제2 유익한 약제의 제2 층(22)을 갖는 스텐트 스트럿(10)의 단면도이다. 이 양태에 따르면, 제1 유익한 약제의 전달은 제2 유익한 약제에 의해 조절되며, 이는 제2의 유익한 약제가 실질적으로 중합체가 아닌 경우, 다시 말해 중합체의 양이 제1 유익한 약제의 양에 비해 상대적으로 적은 경우에 특히 그러하다.
- [0259] 도 6은 유익한 약제(32)와 수화 억제제(12)의 혼합물이 부하된 중합체 재료의 기저층(31)을 갖는 스텐트 스트럿(10)의 단면도이다. 유익한 약제와 수화 억제제는 혼합물로서 서로 결합된 후에 중합체에 부하된다. 유익한 약제의 방출은 수화 억제제의 존재에 의해 조절된다.
- [0260] 도 7은 유익한 약제(32)가 부하된 중합체 재료의 기저층(31)과, 수화 억제제로서 작용하는 제2 유익한 약제의 제2 층(22)을 갖는 스텐트 스트럿(10)의 단면도이다. 중합체 내의 제1 유익한 약제의 방출은 그 위에 놓인 제2 유익한 약제의 층에 의해 조절된다.
- [0261] 도 8은 제1 유익한 약제의 층들(11A, 11B 및 11C)과 제2 유익한 약제/수화 억제제의 층들(12A 및 12B)이 교대로 위치한 스텐트 스트럿(10)의 단면도이다. 이 양태에 따르면, 층(11C)으로부터 제1 유익한 약제(예: 에스트라디올)가 초기 분출로 용출된다. 층(12B) 중의 제2 유익한 약제/수화 억제제(예: ABT-578)가 층(11B)으로부터의 제1 유익한 약제의 용출을 조절한다. 따라서, 본 발명의 원리에 따르면 제2 유익한 약제/수화 억제제의 LogP는 제1 유익한 약제의 LogP보다 더 크다. 마찬가지로, 층(12A) 중의 제2 유익한 약제/수화 억제제는 층(11A)으로부터의 제1 유익한 약제의 용출을 조절한다. 층(12A) 및 (12B)는 제2 유익한 약제/수화 억제제에 따

라서 제1 유익한 약제의 중간 및 최종 전달을 가능하게 한다. 선택된 유익한 약제에 따라서, 층(11A), (11B), (11C) (12A) 및 (12B)는 중재 장치 위에서의 유익한 약제의 처리 또는 보유를 용이하게 하도록 중합체 담체 또는 결합제 또는 기타의 첨가제를 임의로 함유할 수 있다.

[0262] 당업자들이 이해하듯이, 처리되는 의학적 질환(들), 선택된 유익한 약제의 개수 및 본질, 목적하는 전달 순서 및 기타의 인자에 따라서 이 양태의 다양한 변형이 가능하다. 예를 들어, 층(11A), (11B) 및 (11C)가 동일한 유익한 약제를 함유할 필요는 없다. 각각 서로 다른 유익한 약제를 함유하거나, 두 층은 동일한 유익한 약제를 함유하고 제3 층은 다른 유익한 약제를 함유할 수 있다. 마찬가지로 층(12A) 및 (12B)도 동일한 유익한 약제를 함유할 필요는 없다. 도시하지는 않았으나 당업자들은 본 명세서에 설명된 원리를 사용하여 더 복잡한 변형도 이룰 수 있다. 예를 들면, 표면 단핵 세포를 처리하기 위한 에스트라디올은 상대적으로 먼저 전달하고, 조직 단핵 세포 및 대식 세포를 처리하기 위한 텍사메타손은 지연되게 전달함이 바람직할 수 있다.

[0263] 하기 실시예는 본 발명에 따른 의료용 장치의 제조방법을 설명하는 것이다. 당업자들은 본 발명에 따른 의료용 장치의 다른 제조 기술도 이용가능함을 이해할 것이다. 일부 예는 중합체를 포함하는 코팅층을 갖는 의료용 장치를 설명하고 있으나, 이들 중합체는 임의로 사용된다. 중합체를 사용하여 유익한 약제를 도포하지 않은 의료용 장치도 본 발명의 범위에 속한다.

[0264] 실시예 7

[0265] I. PC1036을 사용한 쿠폰의 코팅

[0266] 모든 실험에 앞서서, 코팅된 스텐레스 스틸 쿠폰을 제조한다. 이들 쿠폰은 316L 전해연마된 스텐레스 스틸 디스크(직경 10mm)이다. 이 크기는 쿠폰의 한쪽 표면적이 15mm 개방 세포 BiodivYsio 스텐트의 표면적과 유사하기 때문에 선택되었다. 코팅하지 않을 쿠폰의 측면을 표시하기 위해 쿠폰의 한쪽 면에 마크를 새긴 후 세정함으로써 쿠폰을 준비한다. 세정은 쿠폰을 디클로로메틸렌 중에서 3분간, 그리고 에탄올 중에서 3분간 초음파 처리하는 2단계의 공정이다. 쿠폰을 실온에서 건조시킨다. 에탄올 중의 포스포틸콜린 중합체 PC1036(Biocompatibles, Surrey, UK 제품)의 여과된 20mg/ml 용액을 사용하여 쿠폰의 한쪽 면을 코팅한다. 기체가 통하지 않는 유리 주사기를 사용하여 쿠폰 위에 20 μ l PC 용액을 위치시킴으로써, 쿠폰 면에 얹지르지 않고서 전체 표면이 도포됨을 보장한다. 쿠폰을 먼저 공기 건조시킨 후 70℃에서 16시간 동안 경화시킨다. 그런 다음 이들을 25KGy 미만에서 감마 방사선을 조사한다. 각각 PC-도포된 쿠폰(30)의 정면도 및 측면도인 도 9a 및 9b에 도시된 바와 같이, 얻어진 PC 코팅(20)의 두께는 쿠폰(10)의 두께에 근접하고 목적하는 부하된 약물 투여량을 수용하기에 충분히 두껍다.

[0267] II. 관심 약물의 쿠폰에의 부하

[0268] 이 실험에서는 유익한 약제를 쿠폰 위에 부하시키고 용출 프로필을 조사한다. 일반적으로 방법은 다음과 같다. 12개의 PC-도포된 쿠폰에 각각의 약물을 부하시킨다. 약물의 용액은 일반적으로 100% 에탄올 중의 5.0mg/ml이며, 사용 전에 0.45 μ m 여과기를 사용하여 여과한다.

[0269] 약물 용액을 부하시키기 전에 쿠폰의 중량을 잰다. 약물 100 μ g을 부하시키기 위해서 용액 20 μ l를 쿠폰의 PC 코팅된 면의 중앙에 위치시킨다(예를 들면 피펫팅한다). 코팅을 뚜껑 달린 바이알 내에 30분간 넣어두어 약물이 코팅에 침투되도록 한다. 뚜껑을 제거하고 추가로 90분간 쿠폰을 건조시킨다. 쿠폰이 완전히 건조됨을 보장하기 위하여 쿠폰의 중량을 재고, 15분 뒤에 세 번째로 쿠폰의 중량을 다. 두 중량이 일치하면 쿠폰이 건조된 것으로 간주한다. 부하된 건조 쿠폰을 빛으로부터 보호된 냉장고 속에 보관한다.

[0270] III. 쿠폰으로부터 약물의 추출

[0271] 각각의 약물에 대하여, 6개의 쿠폰을 사용하여 상기 방법에 의해 부하된 약물의 총량을 평가한다. 쿠폰을 50% 에탄올, 50% 물 용액 5ml 중에 함침시키고 1시간 동안 초음파 처리한다. 추출 용액 중의 약물의 농도를 HPLC에 의해 분석한다.

[0272] 후술하는 용출 실험의 마지막에 용리 매질로부터 쿠폰을 제거하고 50% 에탄올, 50% 물 용액 5ml 중에 함침시키고 1시간 동안 초음파 처리한다. 이들 바이알 중의 약물의 농도는 용출 실험 마지막에 쿠폰에 남은 약물의 양

을 나타낸다.

IV. 용출 과정

각각의 약물에 대해 6개의 코팅된 쿠폰을 사용하여 용출 실험을 한다. 쿠폰은 작은 금속 컵 속에 코팅 면이 위로 가도록 개별적으로 넣어두어 쿠폰을 보관하고 각각의 시간 점에서 새로운 바이알에 옮길 수 있도록 한다. 쿠폰은 일반적으로 pH 7.4의 포스페이트 완충 염수 10mℓ를 함유한 바이알에 넣는다. 용액이 목적 온도에서 평형을 이루도록 쿠폰의 삽입 전에 바이알을 회전 진탕기를 사용하여 37℃에서 30분 이상 동안 100rpm으로 수평 진탕시킨다. 표 10에서 보듯이 9개 이상의 상이한 시간 점에서 관찰한다. 목적 시간이 경과된 후에는 쿠폰 홀더를 올리고 액체가 빠지도록 한다. 이어서 다음 시간 점에 상응하는 미리 데워둔 바이알 속에 넣는다. 이 과정을 예정된 시간이 경과될 때까지 계속한다. 그 시점에서 쿠폰은 앞서 약술한 바와 같은 약물 추출 단계를 모두 마친다. 용출 시료 중의 약물의 양을 HPLC로 측정한다.

표 10

1일 용출 시간 및 시료 부피

| 시료 번호 | 용출 시간 | | 용출 용적 |
|----------|-------|-------------|----------|
| | (일) | (시간) | |
| 1 | 0.003 | 0.08 (5 분) | 10 |
| 2 | 0.010 | 0.25 (15 분) | 10 |
| 3 | 0.021 | 0.50 (30 분) | 10 |
| 4 | 0.042 | 1 | 10 |
| 5 | 0.083 | 2 | 10 |
| 6 | 0.125 | 3 | 10 |
| 7 | 0.167 | 4 | 10 |
| 8 | 0.208 | 5 | 10 |
| 9 | 0.250 | 6 | 10 |

상대적으로 친수성이 낮은 유익한 약제/수화 억제제가 상대적으로 친수성이 높은 유익한 약제(즉, 배합 약물)에 미치는 영향을 예시하기 위하여 여러 가지 상이한 부하 과정을 조사한다. 특히 ABT-578 및 텍사메타손 혼합물에 대해서는 다음과 같이 조사한다.

비교 데이터: 용출 프로파일

도 10, 11, 12, 13 및 14는 상대적으로 친수성이 높은 유익한 약제의 용출에 미치는 본 발명에 따른 수화 억제제의 효과를 예시한다. 도 10 내지 13에서는 약물을 쿠폰에 도포하였고, 도 14에서는 스텐트에 도포하였다.

도 10에 도시된 6시간의 용출 프로파일에서, 유익한 약제는 페노피브레이트이고 수화 억제제는 ABT-578이다. 용출은 상술한 바와 같이 수행한다. 곡선 A는 ABT-578 단독의 용출 프로파일이다. 곡선 B 및 C는 각각 ABT-578과 조합된 페노피브레이트 및 페노피브레이트 단독의 프로파일이다. 곡선 B는 6시간 후에 쿠폰으로부터 약 7%의 페노피브레이트만이 방출됨을 보여준다. 곡선 B와 C를 비교하여 알 수 있듯이, 페노피브레이트의 방출은 ABT-578의 존재에 의해 현저하게 감소된다.

도 11은 수화 억제제 ABT-578의 존재하에 유익한 약제 ABT-627(아트라센탄)의 6시간의 용출 프로파일을 나타낸다. 곡선 A 및 C는 각각 ABT-578의 존재하에 ABT-627의 용출 프로파일 및 ABT-627 단독의 용출 프로파일이다. 곡선 B는 동일한 조건 하의 ABT-578의 용출을 보여준다. 곡선 A와 C를 비교하면, 상대적으로 친수성이 높은 ABT-627의 용출 속도는 상대적으로 친수성이 낮은 ABT-578의 존재하에 감소되는 것을 볼 수 있다. 6시간 후에 ABT-578의 부재하에서는 50%의 ABT-627이 방출되는데 비해(곡선 A) ABT-578의 존재하에서는 10%보다 훨씬 더 적은 ABT-627이 방출되었다(곡선 C).

- [0281] 도 12는 수화 억제제 ABT-578의 존재하에 유익한 약제 디피리다몰의 6시간의 용출 프로필을 나타낸다. 곡선 A 및 B는 각각 ABT-578의 존재하의 디피리다몰의 용출 프로필 및 디피리다몰 단독의 용출 프로필이다. 곡선 C는 동일한 조건 하의 ABT-578의 용출을 보여준다. 곡선 A와 B를 비교하여 알 수 있듯이, ABT-578의 부재하에 방출된 디피리다몰의 양은 거의 90%인데 비해 ABT-578 및 디피리다몰로 코팅된 쿠폰으로부터 방출된 디피리다몰의 양은 6시간 후에 단지 약 52%이었다.
- [0282] 도 13은 수화 억제제 ABT-578의 존재하에 유익한 약제 텍사메타손의 6시간의 용출 프로필을 나타낸다. 곡선 A 및 B는 각각 텍사메타손 단독의 용출 프로필 및 ABT-578의 존재하의 텍사메타손의 용출 프로필이다. (포개어진) 곡선 C 및 D는 동일한 조건하에서 각각 ABT-578 단독의 용출 프로필 및 텍사메타손의 존재하의 ABT-578의 용출 프로필이다. 곡선 A와 B를 비교하여 알 수 있듯이, ABT-578이 존재하지 않는 쿠폰 위에 남은 텍사메타손의 양은 단지 25%인데 비해 텍사메타손 및 ABT-578을 함유하는 쿠폰에 남은 텍사메타손의 양은 거의 70%이었다.
- [0283] 도 14는 PC-코팅된 스텐트 위의 수화 억제제 ABT-578의 존재하에 유익한 약제 텍사메타손의 6시간의 용출 프로필을 나타낸다. 부하는 침지 부하법에 의해 달성한다(즉, 스텐트를 약물 1종 또는 둘 모두를 함유한 용액 내에 침지시킨 후 건조시킨다). 곡선 A 및 B는 각각 ABT-578의 존재하의 텍사메타손의 용출 프로필 및 텍사메타손 단독의 용출 프로필이다. 곡선 C 및 D는 각각 텍사메타손의 존재하의 ABT-578의 용출 프로필 및 ABT-578 단독의 용출 프로필이다. 곡선 A와 B를 비교하여 알 수 있듯이, 24시간 후에, 코팅에 ABT-578이 존재하지 않는 스텐트로부터는 약 40%의 텍사메타손이 방출된데 비해 ABT-578과 텍사메타손을 함유한 스텐트로부터는 텍사메타손이 거의 방출되지 않았다.
- [0284] 상술한 설명 및 실시예는 단지 예시를 위한 것일 뿐 본 발명의 범위를 제한함이 아니며, 본 발명의 범위는 첨부된 청구의 범위 및 이의 동등물에 의해서만 한정된다. 당업자들은 설명된 양태에 대해 다양한 변화 및 개선이 이루어질 수 있음을 알 것이다. 이러한 변화 및 개선은 본 발명의 범위 및 범주로부터 벗어남 없이 본 발명의 화학적 구조물, 치환체, 유도체, 중간체, 합성 방법, 제조방법 및/또는 사용 방법과 관련하여 이루어질 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0023] 도 1은 원숭이에게 투여된 테트라졸-함유 라파마이신 동족체의 혈중 농도 \pm SEM(n=3)을 도시한 것이다.
- [0024] 도 2는 본 발명에 사용하기에 적합한 스텐트의 고도 측면도이다.
- [0025] 도 3A는 중합체만으로 코팅된 스텐트가 위치하는 혈관 구획의 단면도이다.
- [0026] 도 3B는 중합체와 약물로 코팅된 스텐트가 위치하는 혈관 구획의 단면도이다.
- [0027] 도 4는 유익한 약제 및 수화 억제제의 혼합물의 층을 갖는 스텐트 스트럿(strut)의 단면도이다.
- [0028] 도 5는 유익한 약제의 제1 층과, 수화 억제제로서 작용하는 제2 유익한 약제의 제2 층을 갖는 스텐트 스트럿의 단면도이다.
- [0029] 도 6은 유익한 약제와 수화 억제제의 혼합물이 부하된 중합체 재료의 기저층을 갖는 스텐트 스트럿의 단면도이다.
- [0030] 도 7은 유익한 약제가 부하된 중합체 재료의 기저층과, 수화 억제제로서 작용하는 제2 유익한 약제의 제2 층을 갖는 스텐트 스트럿의 단면도이다.
- [0031] 도 8은 제1 유익한 약제의 층들과 제2 유익한 약제/수화 억제제의 층들이 교대로 위치한 스텐트 스트럿의 단면도이다.
- [0032] 도 9a 및 도 9b는 본 발명에 따른 약물-부하된 쿠폰(coupon)의 정면도 및 측면도이다.
- [0033] 도 10, 도 11, 도 12, 도 13 및 도 14는 상대적으로 보다 친수성인 유익한 약제의 용출에 미치는 본 발명에 따른 수화 억제제의 효과를 예시한다.
- [0034] [발명의 개요]
- [0035] 한 측면에서, 본 발명은 일반적으로 보철물로부터 전달하고자 하는 유익한 약제의 전달이, 당해 유익한 약제와 결합된 수화 억제제 유효량에 의해 조절되는 중재 장치에 관한 것이다. 수화 억제제는 유익한 약제에 비해 친

수성이 상대적으로 낮다. 본 발명은 또한 약물의 혼합물, 즉 제1 유익한 약제와 제2의 유익한 약제를 기본적으로 포함하는 약물 혼합물의 전달에 관한 것이다. 유익한 약제들 중의 하나는 중재 장치 위의 다른 유익한 약제를 위한 수화 억제제로서 작용할 수 있다.

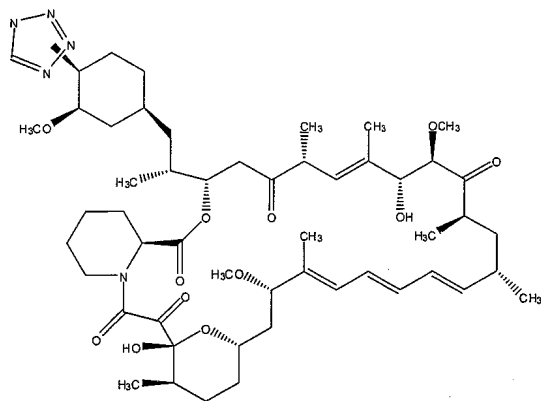
- [0036] 한 양태에서, 본 발명은, 환자 체내에 배치될 중재 성분; 중재 성분으로부터 전달되는 약제로서, 중재 성분의 일부 또는 전부에 부하되고 제1 LogP값을 갖는 유익한 약제; 및 중재 성분으로부터 유익한 약제의 전달을 조절하도록 유익한 약제와 결합되는, 제1 LogP값보다 더 큰 제2 LogP값을 갖는 수화 억제제 유효량을 포함하는, 의약품 장치에 관한 것이다.
- [0037] 일부 양태에 따르면, 유익한 약제는 항혈전제, 항응고제, 혈소판 억제제, 항-지질제, 혈전 용해제, 증식 억제제, 항염증제, 비대증 억제제, 평활근 세포 억제제, 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 부착 억제제, 세포 부착 증진제, 유사분열 억제제, 섬유소 억제제, 산화 방지제, 항종양제, 내피 세포 회복 증진제, 알레르기 방지 물질, 바이러스 백신, 핵산, 모노클로날 항체, 안티센스 화합물, 올리고뉴클레오타이드, 세포 침투 증진제 및 이들의 프로드럭 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0038] 다른 양태에서, 유익한 약제는 인도메타신, 페닐 살리실레이트, B-에스트라디올, 빈블라스틴, ABT-627, 테스토스테론, 프로게스테론, 파클리탁셀, 사이클로스포린 A, 빈크리스틴, 카르베딜올, 빈데신, 디피리다몰, 메토틱세이트, 폴산, 트롬보스폰딘 미메틱, 에스트라디올, 텍사메타손, 메트리자미드, 이오파미돌, 이오헥솔, 이오프로미드, 이오비트리돌, 이오메프롤, 이오펜톨, 이오베르솔, 이옥실란, 이오딕산올, 이오티롤란, 및 이들의 프로드럭, 동족체, 유도체 또는 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0039] 바람직한 양태에서, 수화 억제제는 제2의 유익한 약제이다.
- [0040] 일부 양태에 따르면, 제2의 유익한 약제는 산화 방지제, 항혈전제, 항응고제, 혈소판 억제제, 항-지질제, 혈전 용해제, 증식 억제제, 항염증제, 비대증 억제제, 평활근 세포 억제제, 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 부착 억제제, 세포 부착 증진제, 유사분열 억제제, 섬유소 억제제, 산화 방지제, 항종양제, 내피 세포 회복 증진제, 알레르기 방지 물질, 바이러스 백신, 핵산, 모노클로날 항체, 안티센스 화합물, 올리고뉴클레오타이드, 세포 침투 증진제, 방사선 비투과제 마커 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0041] 다른 양태에서, 제2의 유익한 약제는 파클리탁셀, 라파마이신, 라파마이신 유도체, 피메크롤리무스, 에베롤리무스, 페도피브레이트, 카르베딜올, 탁소테레스, 타크롤리무스, 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록시아니솔, 비타민 E, 다나졸, 프로부콜, 토크페롤, 토크트리엔놀, ABT-578, ABT-627, 및 이들의 동족체, 유도체 또는 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0042] 다른 양태에서, 수화 억제제는 첨가제이다. 이들 양태에 따르면, 첨가제는 니트로페닐 옥틸 에테르, 비스에틸 헥실 세바케이트, 디이소도데실프탈레이트, N-메틸피롤리돈, 리놀렌산, 리놀레산, 스테아르산, 올레산 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0043] 본 발명에서, 수화 억제제는 수화 억제제와 유익한 약제의 혼합물로서 유익한 약제와 결합된다.
- [0044] 본 발명은 또한 제1 LogP값을 갖는 유익한 약제를 당해 약제를 전달하기 위한 중재 성분 위에 부하시키고, 중재 성분으로부터의 유익한 약제의 전달을 조절하도록 제1 LogP값보다 큰 제2 LogP값을 갖는 수화 억제제 유효량을 유익한 약제와 결합시키는 의약품 장치의 제조방법도 제공한다.
- [0045] 본 발명의 방법에 따르면, 유익한 약제는 항혈전제, 항응고제, 혈소판 억제제, 항-지질제, 혈전 용해제, 증식 억제제, 항염증제, 비대증 억제제, 평활근 세포 억제제, 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 부착 억제제, 세포 부착 증진제, 유사분열 억제제, 섬유소 억제제, 산화 방지제, 항종양제, 내피 세포 회복 증진제, 알레르기 방지 물질, 바이러스 백신, 핵산, 모노클로날 항체, 안티센스 화합물, 올리고뉴클레오타이드, 세포 침투 증진제 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0046] 다른 양태에 따르면, 부하 단계에 의해 부하된 유익한 약제는, 환자의 세포 내에서 관심 유전자를 조절하는 데 사용되는 약제학적으로 유용한 펩티드 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 암호화하는 핵산이다.
- [0047] 본 발명의 또 다른 양태에서, 유익한 약제는 인도메타신, 페닐 살리실레이트, B-에스트라디올, 빈블라스틴, ABT-627, 테스토스테론, 프로게스테론, 파클리탁셀, 사이클로스포린 A, 빈크리스틴, 카르베딜올, 빈데신, 디피리다몰, 메토틱세이트, 폴산, 트롬보스폰딘 미메틱, 에스트라디올, 텍사메타손, 메트리자미드, 이오파미돌, 이오헥솔, 이오프로미드, 이오비트리돌, 이오메프롤, 이오펜톨, 이오베르솔, 이옥실란, 이오딕산올,

이오토롤란, 및 이들의 프로드럭, 동족체, 유도체 또는 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0048] 추가의 양태에서, 제2의 유익한 약제는 파클리탁셀, 라파마이신, 라파마이신 유도체, 피메크롤리무스, 에베롤리무스, 페노피브레이트, 카르베딜올, 탁소테레스, 타크롤리무스, 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록시아니솔, 비타민 E, 다나졸, 프로부콜, 토코페롤, 토코트리에놀, ABT-578, ABT-627, 및 이들의 동족체, 유도체 또는 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0049] 본 발명의 한 측면에서는 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭이 기재된다.

화학식 1



[0050]

[0051] 본 발명의 다른 목적은 발효에 의해 얻어진 출발 물질로부터 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 합성 방법, 및 이러한 합성 방법에 유용한 화학적 중간체를 제공하는 것이다.

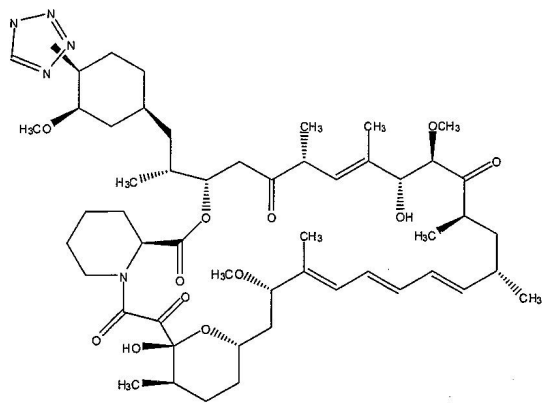
[0052] 본 발명의 다른 목적은 활성 성분으로서 화학식 1의 화합물 중의 1종 이상을 함유하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0053] 본 발명의 또 다른 목적은 재협착증, 이식 후의 조직 거부, 면역 및 자가 면역 장애, 균류의 성장 및 암을 포함하는 각종 질환의 치료 방법을 제공하는 것이다.

[0054] 다른 측면에서 본 발명은 지지체 구조물과, 그 표면 위에 존재하는, 약물과 같은 치료제를 함유한 코팅을 포함하는 의료용 장치를 제공한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 의료용 장치를 위한 지지체 구조물로는 제한 없이 관상 스텐트, 말초 스텐트, 카테터, 동-정맥 그래프트(grafts), 바이패스(by-pass) 그래프트, 및 혈관에 사용되는 약물 전달 풍선이 포함된다.

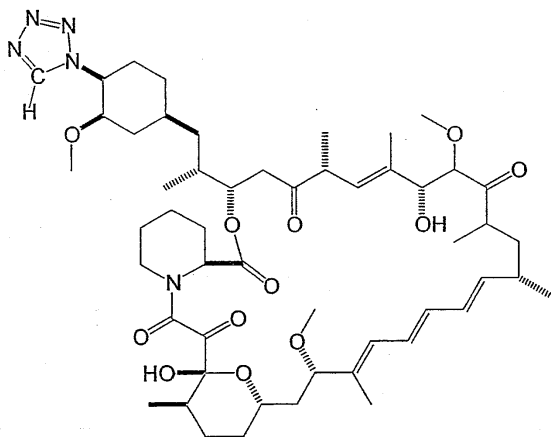
[0055] 본 발명에 사용하기에 적합한 약물은 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭을 포함하지만, 이에 한정되지는 않으며, 이는 화학식 2의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭(이하, A-179578 또는 ABT-578이라고도 지칭한다); 화학식 3의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭; 화학식 4의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭(이하, SDZ RAD 또는 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신이라고도 지칭한다); 및 화학식 5의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭(이하, A-94507이라고도 지칭한다)

[0056] 화학식 1



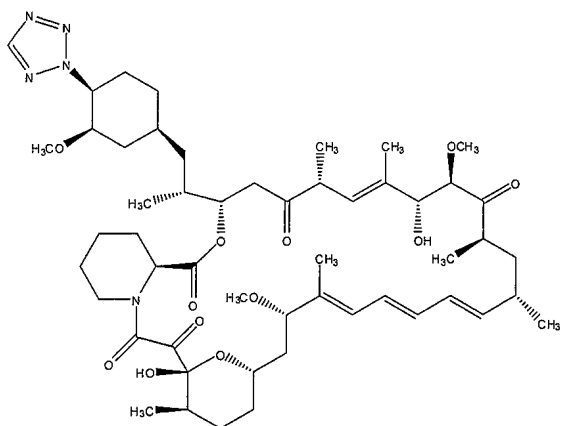
[0057]

화학식 2



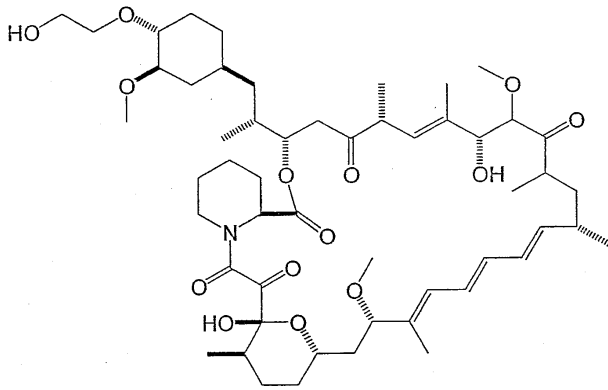
[0058]

화학식 3



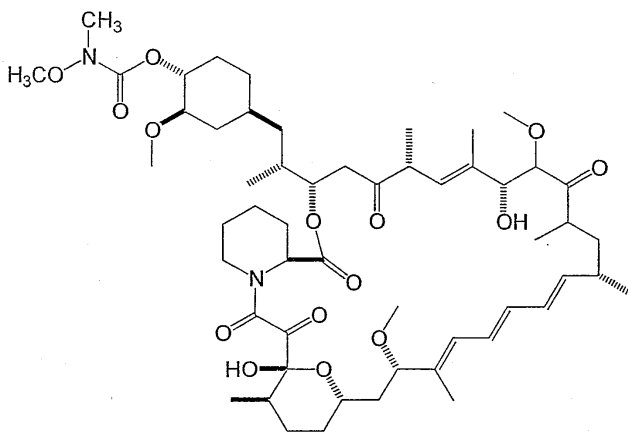
[0059]

화학식 4



[0060]

화학식 5



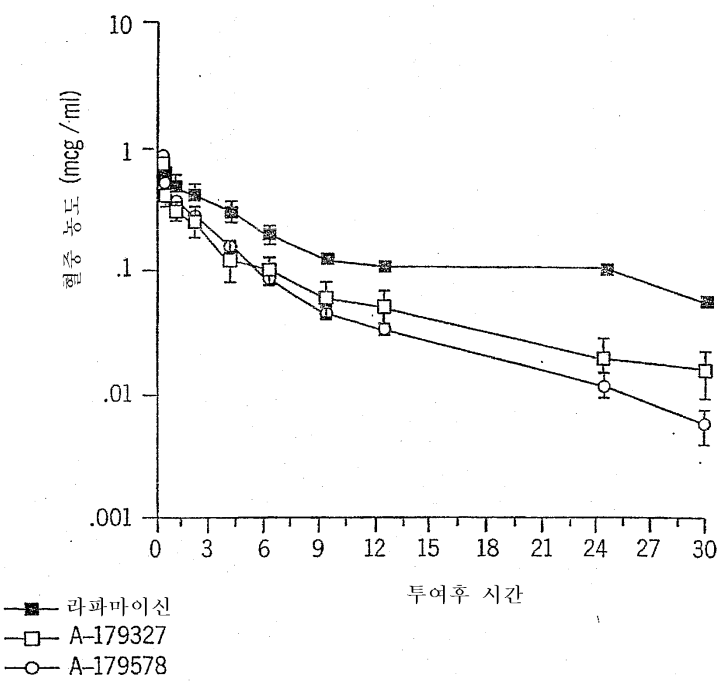
[0061]

[0062]

본 발명에 사용하기에 적합한 코팅으로는 치료제(즉, 약물)가 실질적으로 용해될 수 있는 임의의 중합체 물질을 포함할 수 있는 중합체 코팅이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 코팅은 친수성, 소수성, 생분해성 또는 비생분해성일 수 있다. 이 의료용 장치는 혈관 내의 재협착증을 감소시킨다. A-179578과 같은 약물의 직접적인 관상동맥 전달은 재협착율을 약 0% 내지 25% 수준으로 감소시킬 것으로 기대된다.

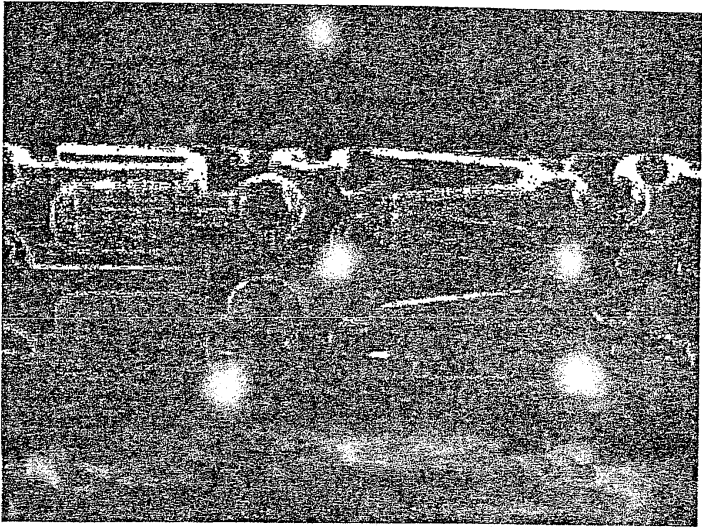
도면

도면1



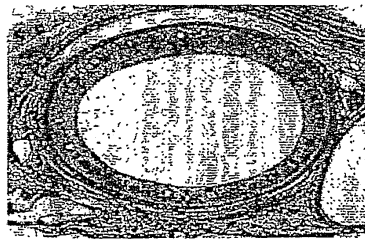
도면2

Biodiv Ysio PC 코팅된 스텐트



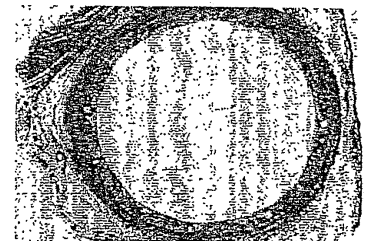
도면3a

중합체 단독

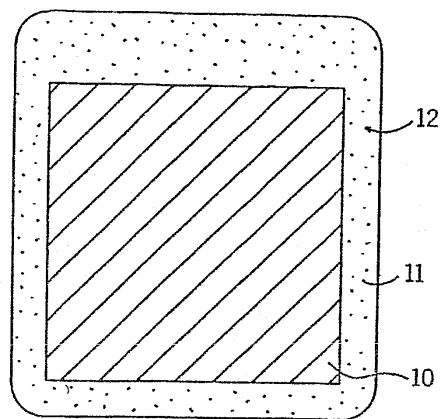


도면3b

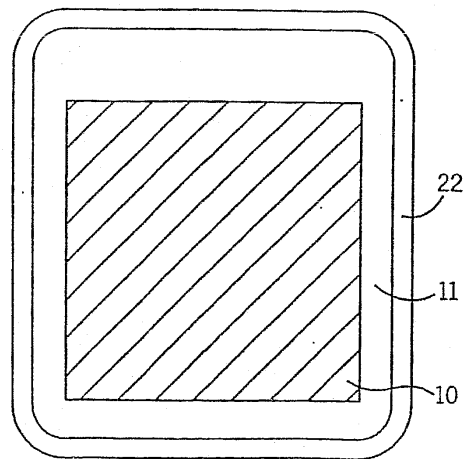
중합체 및 약물



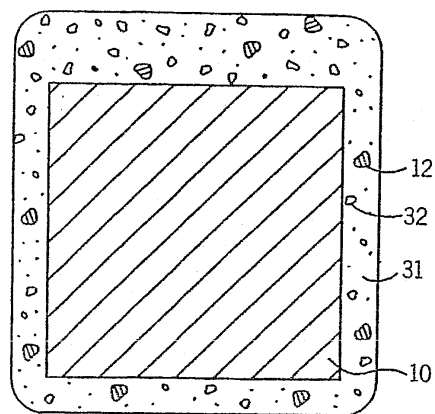
도면4



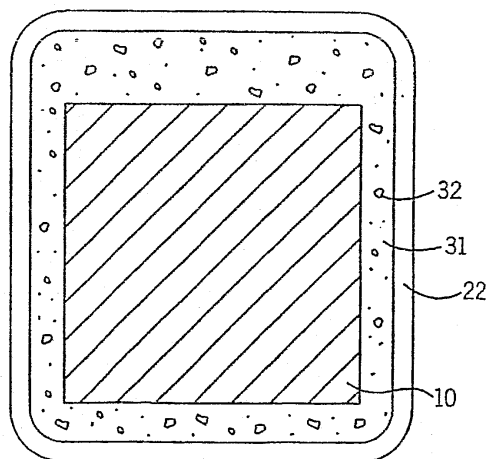
도면5



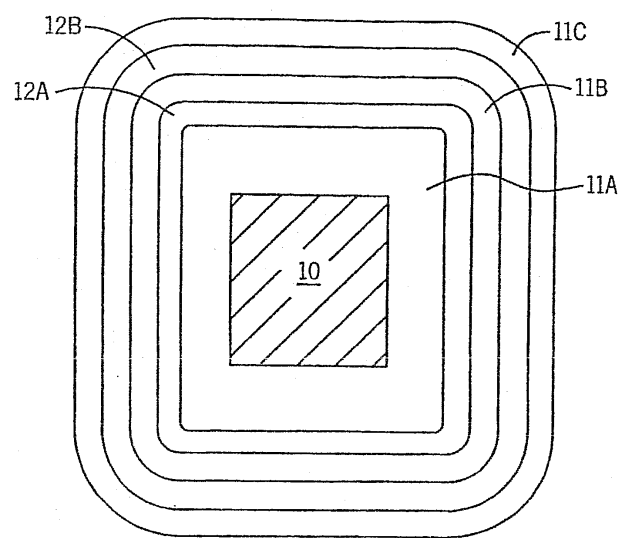
도면6



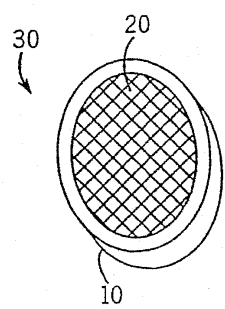
도면7



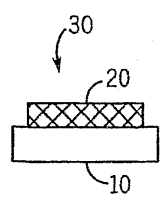
도면8



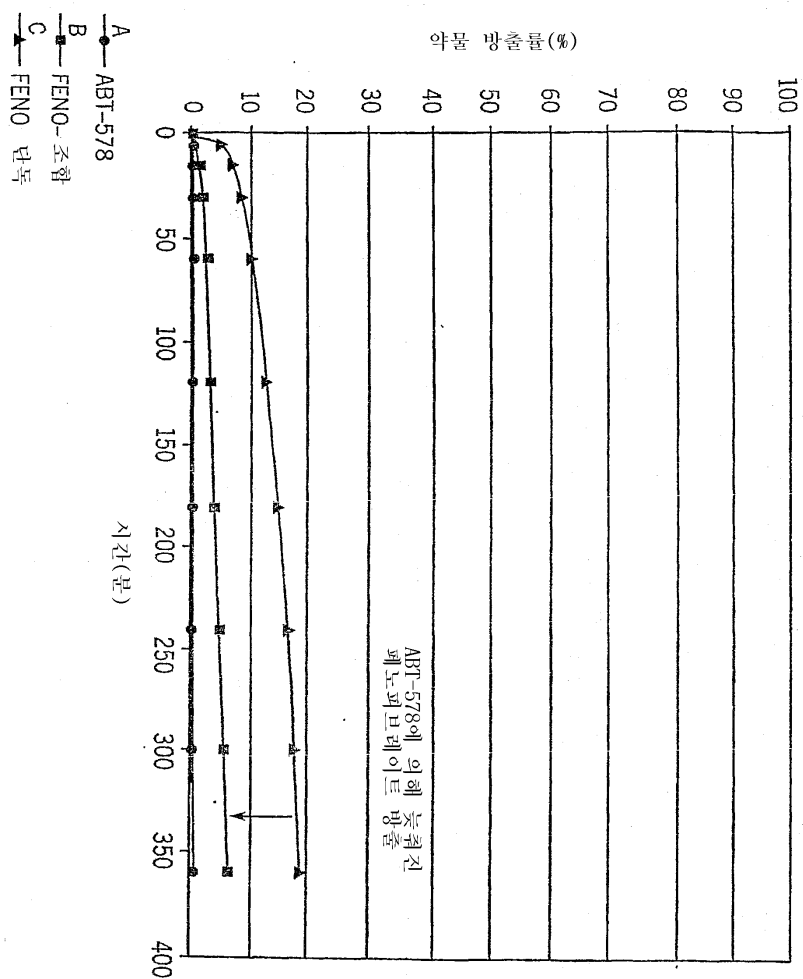
도면9a



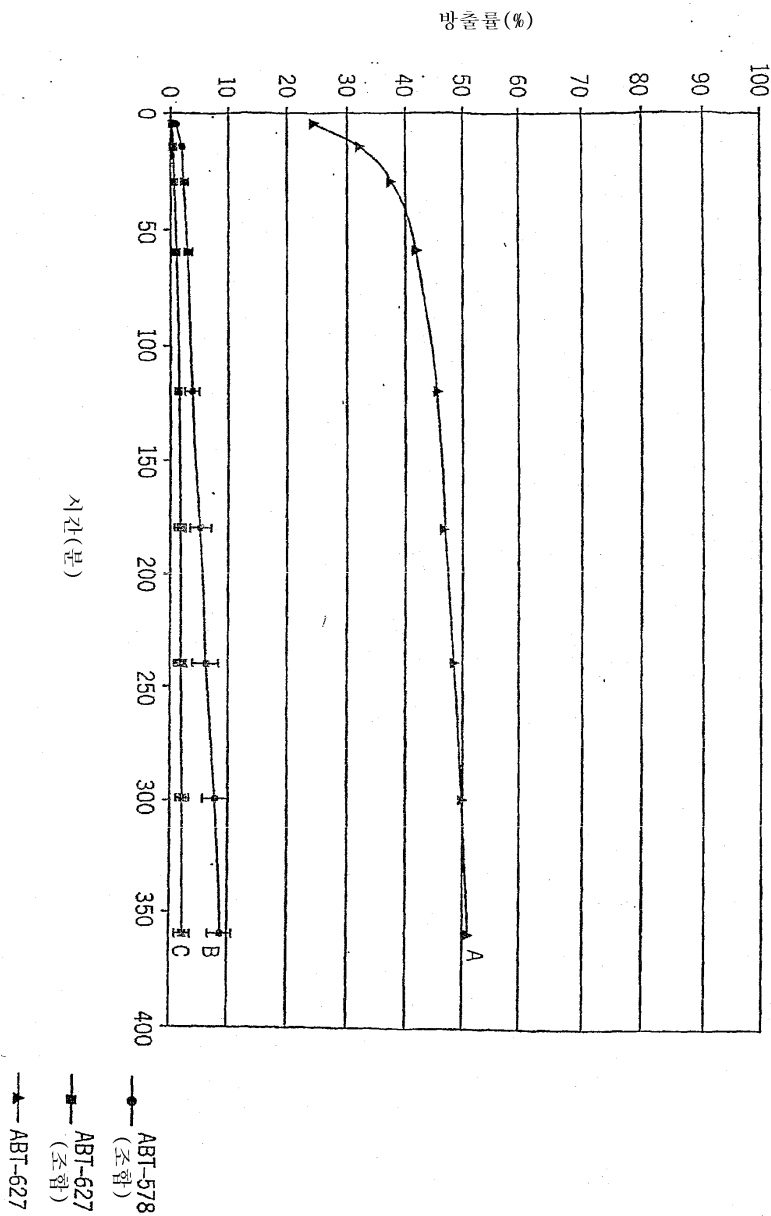
도면9b



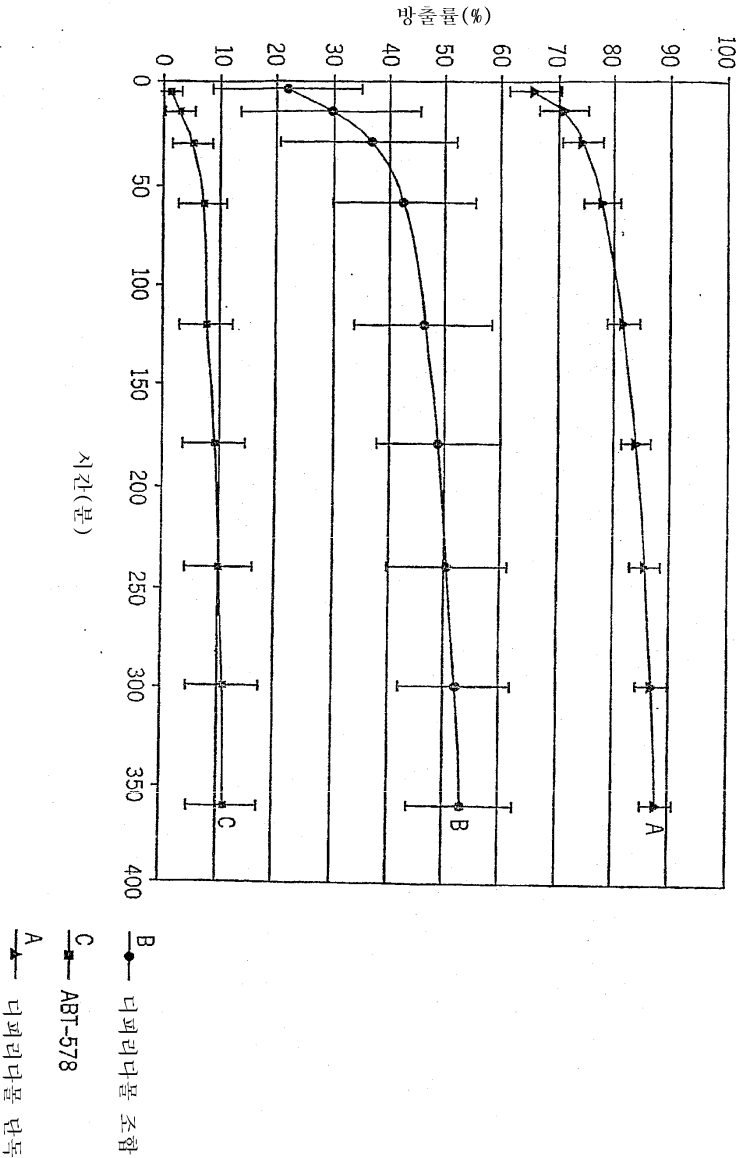
도면10



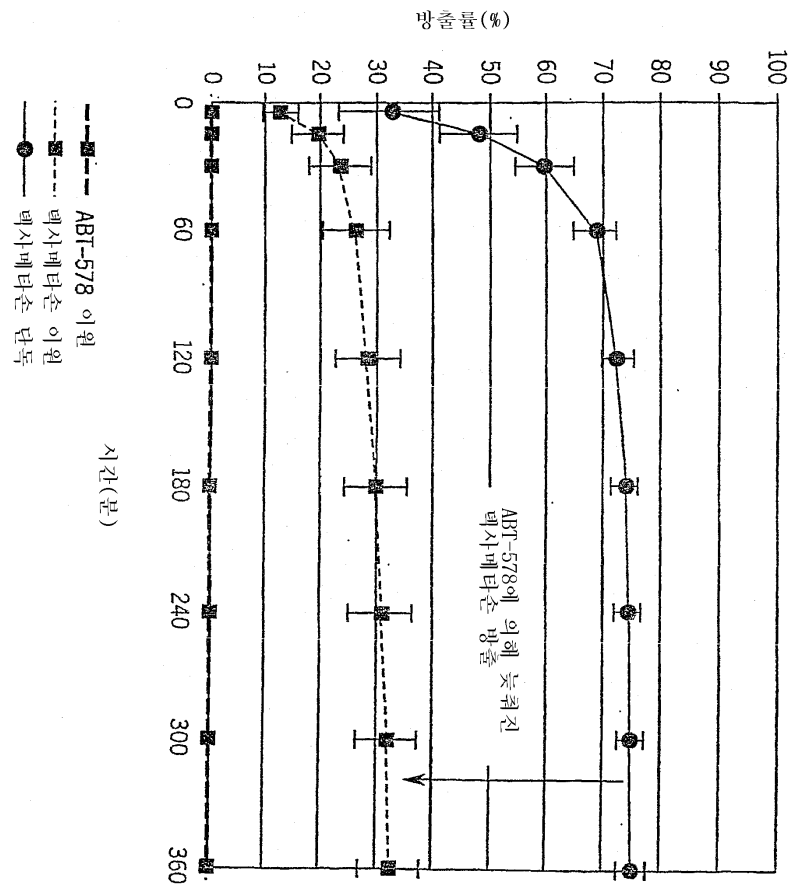
도면11



도면12



도면13



도면14

