



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년05월14일
 (11) 등록번호 10-1392770
 (24) 등록일자 2014년04월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/34 (2006.01) **A61L 27/54** (2006.01)
A61F 2/07 (2013.01) **A61F 2/82** (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7010312
 (22) 출원일자(국제) 2007년10월19일
 심사청구일자 2012년09월10일
 (85) 번역문제출일자 2009년05월20일
 (65) 공개번호 10-2009-0090314
 (43) 공개일자 2009년08월25일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/022284
 (87) 국제공개번호 WO 2008/051453
 국제공개일자 2008년05월02일
 (30) 우선권주장
 11/690,768 2007년03월23일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
 (56) 선행기술조사문헌
 US06805898 B1*
 US07220755 B2*
 WO2006020742 A2
 WO2002056790 A2
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
바이오센서스 인터내셔널 그룹, 리미티드
 버뮤다 에이치엠 11 해밀턴 처치 스트리트 2 클라
 랜던 하우스
 (72) 발명자
세비지, 더글러스, 알.
 미국 캘리포니아 92104 델 마르 리큐어드 코브
 2361
솔즈, 존, 이.
 미국 캘리포니아 92688 란초 산타 마가리타 세나
 8
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
송봉식, 정삼영

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 **약물-전달 혈관내 스텐트 및 사용 방법**

(57) 요약

약물-용출 스텐트의 개선, 및 이들의 제조방법을 개시한다. 금속 스텐트의 표면은 약 20 μ in (0.5 μ m)의 표면 조도 및 약 300 - 700 μ in (7.5-17.5 μ m)의 표면 조도 범위를 갖도록 조면화된다. 조면화된 스텐트 표면은 리머스 약물의 폴리머-프리 코팅으로 조면화된 스텐트 표면의 표면 조도의 범위 보다 큰 두께로 코팅되도록 커버된다.

(72) 발명자

베츠, 로날드, 이.

미국 캘리포니아 92037 라 줄라 아란다 에베뉴
6627

파리아비, 세피어

미국 캘리포니아 92657 뉴포트 코스트 코스탈 캐년
드라이브 10

수, 시-홍

미국 캘리포니아 92606 어바인 아벨리아 스트리트
1221

(30) 우선권주장

11/751,268 2007년05월21일 미국(US)

60/853,077 2006년10월20일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

서로 연결된 금속 필라멘트로 형성된 확장가능한 일반 금속 스텐트(Bare-metal stent:BMS)를 손상 부위에 위치 시킴으로써 관찰되는 경우 및 리머스 약물을 함유하는 폴리머 담체의 스텐트 필라멘트의 외부 표면에 코팅을 가짐으로써 관찰되는 경우에 비해서, 대상체의 혈관 손상에 기인한 재협착 또는 혈전증의 발생을 및/또는 정도를 감소시키기 위한 스텐트를 제조하는 방법으로서,

스텐트 필라멘트의 외부 표면 영역을, 적어도 0.5 μm 의 표면 조도(Ra) 및 7.5 내지 17.5 μm 의 표면 조도 범위(Rt)까지 조면화하는 단계; 및

스텐트 필라멘트의 조면화된 영역을, 조면화된 스텐트 표면의 표면 조도 범위보다 큰 코팅 두께까지 리머스 약물의 폴리머-프리 코팅으로 코팅하는 단계

를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 2

항-재협착 약물을 투여하기 위한 서로 연결된 금속 필라멘트로 형성된 확장가능한 스텐트를 제조하는 방법으로서,

스텐트 필라멘트의 외부 표면 영역을, 적어도 0.5 μm 의 표면 조도 및 7.5 내지 17.5 μm 의 표면 조도 범위까지 조면화하는 단계; 및

스텐트의 외부 표면을 폴리머-프리 리머스 약물 코팅으로 코팅하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 스텐트 필라멘트는 0.5 내지 1 μm 의 표면 조도까지 조면화되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조면화는 스텐트 필라멘트의 외부 표면 영역을 가압된 연마 입자의 흐름으로 연마함으로써 행하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조면화는 스텐트 필라멘트의 외부 표면 영역 위에 탄화수소-필름 마스크를 형성하고, 마스크에 의해 노출된 스텐트 재료를 선택적으로 제거하고, 마스크를 제거함으로써 행하는 것으로 하는 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조면화는 스텐트 필라멘트의 외부 표면 영역을 레이저 에칭함으로써 행하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조면화는 필라멘트의 외부 표면 영역을 피닝하여 그 위에 패턴을 임프린트함으로써 행하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 코팅은 스텐트 필라멘트의 외부 표면 위에 점성 약물 용액을 도포하고, 도포된 용액을 건조하여 스텐트 필라멘트 상에 고상 약물 코팅을 형성하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 코팅은 스텐트 상에 리머스 약물의 최종량 80 내지 240 $\mu\text{g}/\text{cm}$ 스텐트 길이를

도포하여 행하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 코팅은 두께가 5 내지 15 μm 인 최종 약물 코팅을 생성하도록 행하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 스텐트를 코팅하는 리머스 약물은 Biolimus A9인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

스텐트를 혈관 손상 부위에 위치시킬 때, 리머스-약물-용출 폴리머 코팅을 갖는 스텐트에 의해 생성되는 염증 반응 없이 재협착 또는 혈전증의 발생을 및/또는 정도를 감소시키기 위해 사용되는 확장가능한 스텐트로서,

서로 연결된 금속 필라멘트로 형성된 확장가능한 스텐트 보디;

스텐트 필라멘트의 외부 표면 영역 상에 형성된, 적어도 0.5 μm 의 표면 조도 및 7.5 내지 17.5 μm 의 표면 조도 범위를 특징으로 하는 조면화된 표면; 및

스텐트 필라멘트의 조면화된 영역 상에 담지된, 조면화된 스텐트 표면의 표면 조도의 범위보다 큰 코팅 두께를 갖는 리머스 약물의 폴리머-프리 코팅

을 포함하는 것을 특징으로 하는 확장가능한 스텐트.

청구항 13

제12항에 있어서, 스텐트 필라멘트는 0.5 내지 1 μm 의 표면 조도까지 조면화된 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 14

제12항에 있어서, 스텐트 필라멘트는 7.5 내지 12.5 μm 의 표면 조도 범위까지 조면화된 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 15

제12항에 있어서, 리머스 약물은 Biolimus A9인 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 16

제12항에 있어서, 리머스 약물의 폴리머-프리 코팅은 80 내지 240 $\mu\text{g}/\text{cm}$ 스텐트 길이 로 덮는 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 17

제12항에 있어서, 리머스 약물의 폴리머-프리 코팅은 5 내지 15 μm 의 두께를 가지는 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 18

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 텍스처화되거나 연마된 표면을 적어도 부분적으로 포함하는 혈관내 스텐트, 및 스텐트의 제조방법 및 사용방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 재협착과 같은 합병증은 경피적 경관 관상동맥 혈관형성(PTCA)과 같은 의학적 과정의 형태로 동맥경화증 치료를

받은 환자에게서 재발하는 문제이다. 재협착은 흔히 스텐팅으로 알려진 과정에 의해 치료되며, 이때 침범된 동맥에 의학적 장치를 외과적으로 이식하여 과정 이후에 폐쇄되는 것을 방지한다.

[0003] 스텐트는 통상적으로 원통 형상이며 주로 코발트 크롬 또는 써지컬 스틸(Surgical steel)과 같은 생체적합성 금속으로 만들어진다. 대부분의 스텐트는 접을 수 있으며 경관 카테터를 통해 폐쇄된 동맥으로 전달된다. 스텐트는 카테터에 부착되고, 자가 확장하거나 또는 일단 스텐트가 적소에 놓이면 후에 카테터와 함께 제거되는 스텐트 내부의 풍선의 팽창에 의해 확장될 수 있다.

[0004] 스텐트 요법에서 발생할 수 있는 합병증은 재협착 및 혈전증을 포함한다. 이들 합병증을 극복하기 위한 노력으로, 스텐트는 스텐트-이식 부위에서 제어된 방식으로 방출되는 항-재협착 약물의 층 또는 코팅을 포함할 수 있다. 통상적으로, 약물은 예컨대 "Anti-angiogenic Compositions and Methods of Use"의 제목으로 Hunter에 대하여 발행된 미국 특허 제5,716,981호에 개시된 바와 같이, 영구적 또는 생분해성 폴리머 담체에 함유된다. 이 방식으로 전달되도록 제안되는 종래 치료제의 예는, 많은 다른 화학적 생물학적 제제가 상기 특허 문헌에 언급되어 있지만, 항증식제, 혈액응고방지제, 항염증제 및 면역억제제를 포함한다. 예컨대 미국 특허 제6,774,278호 및 제6,730,064호에 개시된 바와 같이, 약물이 있는 폴리머 담체는 신체로의 약물의 제어 방출을 조정하도록 기능하는 다공성 생분해성 층에 의해 커버될 수 있다는 것이 제안되어 왔다.

[0005] 보다 최근에는, "폴리머-프리", 즉 순수한 약물 형태로 방출하기 위해 항-재협착 약물이 채널, 그루브 또는 기공으로 운반되는 스텐트가 제안되었다. 대안적으로, 예컨대 미국 특허 제6,805,898호 및 제6,918,927호에서, 순수한 약물 형태로 방출하기 위해 스텐트의 표면 상에 약물층을 고정시키도록 의도된 조면화된 표면을 갖는 스텐트가 제안되었다. 이들 특허 중 어느 것도 특정 부류의 항-재협착 화합물과 함께, 스텐트 표면 상의 특정 범위 내의 표면 조도 특징의 선택에 의해 화합물의 항-재협착 활성을 향상시킬 수 있다는 것을 나타내거나 제안하지 않는다.

[0006] 스텐트 요법과 연관된 합병증의 관점에서, 혈관 손상의 부위에 스텐트 배치 후 재협착의 발생을 또는 정도의 감소된 위험에 의해 증명된 바와 같이, 표면적 증가를 위해서 적어도 하나의 조면화된 또는 텍스처화된 표면을 갖는 스텐트를 개발하는 것이 요망될 수 있으며, 이는 구조적 완전성, 약물 로딩 용량 및 치료적으로 향상된 방식으로 혈관벽에 약물을 전달하는 능력을 최대화하기 위한 방식으로 제조될 수 있다.

[0007] **요약**

[0008] 본 발명은 한 실시상태에서, 스텐트 필라멘트의 외부 표면을 리머스 약물을 함유하는 폴리머 담체로 코팅함으로써, 서로 연결된 금속 필라멘트로 형성된 평탄한 표면의 확장가능한 스텐트를 손상 부위에 위치시킴으로써 관찰되는 것에 비하여, 피험체에서 혈관 손상으로부터 기인하는 재협착 또는 혈전증의 발생을 및/또는 정도를 감소시키는 방법의 개선을 포함한다. 폴리머 담체가 부재하지만 폴리머-코팅된 리머스-용출 스텐트로 달성되는 것에 비하여 재협착 또는 혈전증의 발생을 및/또는 정도를 유지 또는 더욱 감소시키는 리머스-용출 스텐트 개선은 하기 단계를 포함한다:

[0009] (a) 스텐트 필라멘트의 외부 표면 영역을 적어도 약 20 μin (0.5 μm)의 표면 조도 및 약 300 내지 700 μin (7.5-17.5 μm)의 표면 조도 범위(최대 피크-대-밸리)로 조면화(roughening)하는 단계, 및

[0010] (b) 스텐트 필라멘트의 조면화된 영역을 조면화된 스텐트 표면의 표면 조도 범위 보다 큰 코팅 두께, 즉 조면화된 표면을 커버하는 두께로 폴리머-프리 리머스 약물 코팅제로 코팅하는 단계.

[0011] 스텐트 필라멘트는 약 20 내지 40 μin (0.5 내지 1 μm)의 표면 조도, 및/또는 약 300 내지 500 μin (7.5-12.5 μm)의 표면 조도 범위를 가지도록 조면화될 수 있다.

[0012] 표면 조면화는 스텐트 필라멘트의 외부 표면 영역을 연마 입자의 가압된 스트림으로 연마함으로써, 스텐트 필라멘트의 외부 표면 영역 위에 탄화수소-필름 마스크를 형성하고 마스크에 의해 노출된 스텐트 재료를 선택적으로 제거하고 마스크를 제거함으로써, 스텐트 필라멘트의 외부 표면 영역을 레이저 에칭함으로써, 또는 필라멘트의 외부 표면 영역을 피닝(peening)하여 그 위에 패턴을 임프린트함으로써 행할 수 있다.

[0013] 약물 코팅제를 스텐트 필라멘트의 외부 표면에 점성 약물 용액으로서 도포하고 건조하여 스텐트 필라멘트 상에 고상 약물 코팅을 형성할 수 있다. 코팅은 스텐트 상에 리머스 약물의 최종량 25 내지 240 $\mu\text{g}/\text{cm}$ 스텐트 길이, 및 최종 코팅 두께 5 내지 15 μm 로 도포할 수 있다. 리머스 약물의 한 바람직한 부류는 본원에서 Biolimus A9로서 언급되는 42-0-에톡시에틸 화합물로 예시되는 42-0-알콕시알킬 리머스 화합물이다.

[0014] 다른 양태에서, 본 발명은 스텐트의 외부 표면을 폴리머-프리 리머스 약물 코팅제로 코팅함으로써 서로 연결된

금속 필라멘트로 형성된 확장가능한 스텐트로부터 항-재협착 약물을 투여하기 위한 방법의 개선을 포함한다. 폴리머-프리 리머스 약물 코팅으로 달성되는 재협착 또는 혈전증의 발생을 및/또는 정도를 감소시키기도록 의도되는 개선은, 리머스 약물에 의해 코팅되는 스텐트 필라멘트의 외부 표면 영역을 적어도 약 20 μin (0.5 μm)의 표면 조도 및 약 300 내지 700 μin (7.5-17.5 μm)의 표면 조도 범위로 조면화하는 단계를 포함한다.

[0015] 또한 스텐트를 혈관 손상 부위에 위치시키는 경우에 기인하는 재협착 또는 혈전증의 발생을 및/또는 정도의 감소에 사용하기 위한 확장가능한 스텐트를 개시한다. 스텐트는 서로 연결된 금속 필라멘트로 형성되고 스텐트 필라멘트의 외부 표면 영역 상에 형성된 확장가능한 스텐트 보디, 적어도 약 20 μin (0.5 μm)의 표면 조도 및 약 300-700 μin (7.5-17.5 μm)의 표면 조도 범위를 특징으로 하고 스텐트 필라멘트의 조면화된 영역 상에 보유된 조면화된 표면, 및 조면화된 스텐트 표면의 표면 조도의 범위 보다 큰 코팅 두께를 갖는 폴리머-프리 리머스 약물 코팅을 포함한다.

[0016] 본 발명의 이들 및 다른 양태 및 실시상태는 첨부한 도면과 관련하여 상세한 설명의 관점에서 보다 명백해질 것이다.

발명의 상세한 설명

[0032] I. 정의

[0033] 달리 나타내지 않는 한, 하기 용어는 본원에서 하기 의미를 갖는다.

[0034] "표면 조도" 또는 "조도 평균" 또는 "Ra"는 기하학적 중심선 또는 중심면(평균 선 또는 면)으로부터 측정된 샘플 길이 또는 면적 내에서 얻어진 측정된 프로파일 높이 편차의 절대값의 산술 평균이다. 이것은 통상적으로 하기 논의되는 바와 같이 비접촉 표면 광학 프로파일로미터에 의해 측정되지만, 접촉 프로파일로미터에 의해 또는 표면 현미경 사진으로부터 피크 및 밸리 높이를 측정함으로써 측정할 수도 있다.

[0035] "표면 조도 범위" 또는 "Rt"는 중심선 또는 중심면에 대한 조도의 최대 피크 및 최대 밸리 측정값의 합계로써 산출된 최대 피크-대-밸리 거리이다. 이는 통상적으로 비접촉 표면 광학 프로파일러에 의해 측정되지만, 상기 주지된 다른 방법에 의해 측정될 수도 있다.

[0036] "리머스 약물"은 예컨대 미국 특허 No. 4,650,803, 5,288,711, 5,516,781, 5,665,772 및 6,153,252, PCT 공보 No. WO 97/35575, 미국 특허 No. 6,273,913B1 및 미국 특허 출원 No. 60/176086, 2000/021217A1 및 2001/002935A1에 나타난 일반 구조를 갖는 거대환상 트리엔면역억제 화합물을 의미한다.

[0037] "42-0-알콕시알킬 리머스 약물"은 본원에 그 전체로 포함되는 2005년 5월 12일에 발행된 미국 특허 출원 제 20050101624호에 설명된 라파마이신의 42-0 알콕시알킬 유도체를 의미한다. 예시 "42-0-알콕시알킬 리머스 약물"은 "42-0-에톡시에틸 라파마이신"이며, 본원에서 Biolimus A9로서도 언급된다.

[0038] "폴리머-프리 코팅"은 약물이 매립된 폴리머 기질, 즉 폴리머 담체에 의해서 보다는 하나 이상의 바인딩제의 존재 또는 부재하에서 약물 자체에 의해 구조 및 응집성이 제공되는 코팅을 의미한다.

[0039] II. 혈관내 스텐트

[0040] 도 1은 본 발명에 따라 구성된 스텐트를 스텐트의 수축 상태로 나타낸다. 스텐트는 하기 더 설명하는 바와 같이, 항-재협착 화합물을 적어도 보유 및 방출하기 위해 적어도 부분적으로 조면화 또는 연마된 적어도 하나의 표면이 있는 구조적 구성요소 또는 보디를 포함한다.

[0041] 나타낸 실시상태에서, 스텐트 보디는 링커(4)로 불리는 필라멘트에 의해 서로 연결된 스트럿(3)으로 불리는 일련의 관형 구성요소로 형성된다. 각 스트럿(3)은 확장가능한 지그재그, 톱니, 나선형 리본 코일 또는 정현파 구조를 갖고, 각 링커(4)에 대한 연결은 전체적인 스텐트 유연성을 증가시키도록 기능한다. 스텐트의 수축-상태 직경은 약 0.5 mm-2.0 mm, 바람직하게는 0.71 내지 1.65 mm이고, 길이는 5-100 mm이다. 확장된 스텐트 직경은 수축 상태 스텐트의 적어도 2배, 최대 8-9배이고, 예컨대 수축 직경이 0.7 내지 1.5 mm인 스텐트는 2.0-8.0 mm 이상의 선택된 확장 상태로 방사상으로 확장할 수 있다. 이 연결된, 확장가능한 관형 구성요소의 일반적 스텐트-보디 구조를 갖는 스텐트는 공지되어 있으며, 예컨대 PCT 공보 No. WO 99/07308에 설명되어 있고, 이는 본 발명과 함께 공동으로 소유되며 본원에 참조로 포함된다.

[0042] 바람직하게는, 스텐트 구조는 스테인레스 스틸과 같은 생체적합성 재료로 만들어진다. 스텐트 구조에 통상적으로 사용되는 생체적합성 재료의 다른 예는 코발트 크롬, 니켈, 마그네슘, 탄탈, 티탄, 니티놀, 금, 백금, 인코넬, 이리듐, 은, 텅스텐 또는 또 다른 생체적합성 금속, 또는 이들의 합금; 탄소 또는 탄소 섬유; 셀룰로오스

아세테이트, 셀룰로오스 니트레이트, 실리콘, 폴리에틸렌 테라프탈레이트, 폴리우레탄, 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리오르소에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리에스테르 술폰, 폴리카르보네이트, 폴리프로필렌, 고분자량 폴리에틸렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 또는 다른 생체 적합성 폴리머 재료, 또는 이들의 혼합물 또는 코폴리머; 폴리-L-락트산, 폴리-DL-락트산, 폴리글리콜산 또는 그것의 코폴리머, 폴리안하이드라이드, 폴리카프로락톤, 폴리히드록시부티레이트 발레레이트 또는 다른 생분해성 폴리머, 또는 이들의 혼합물 또는 코폴리머; 단백질, 세포외 기질 성분, 콜라겐, 피브린 또는 다른 생물학적 제제; 또는 이들의 적합한 혼합물이 있다. 종래의 스텐트의 예는 미국 특허 No. 6,730,064에 설명되어 있다. 각 스텐트의 치수는 이들이 전달될 신체 루멘에 따라 변할 것이다. 예컨대, 스텐트는 약 0.5 mm 내지 약 25.0 mm의 직경 범위 및 약 4 mm 내지 약 100 mm 이상의 길이를 가질 수 있다. 스텐트 측정의 예는 함께 소유되는 미국 특허 No. 6,939,376에서 설명되며, 이는 본원에 공통으로 소유되고 참조로 포함된다.

[0043] 도 2A에서 보는 바와 같이, 스텐트의 표면 중 적어도 하나의 적어도 일부는 조면화된 또는 연마된 마이크로구조 또는 텍스처화된(textured) 표면을 갖는다. 이 마이크로구조는 마이크로구조로부터 용출하는 적어도 하나의 치료제를 포함할 수 있다. 도 2B-2C에서 보는 바와 같이, 조면화된 또는 텍스처화된 표면은 틈새 또는 수직으로 돌출된 표면 특징 및/또는 언더컷 또는 리세스의 영역을 제공한다. 치료제를 함유하는 용액은, 예컨대 모세관력에 의해 이러한 리세스로 당겨져서 돌출된 표면을 코팅할 수 있다는 것이 인식될 것이다. 이 방식에서, 스텐트를 코팅하기 위한 표면적은 증가할 수 있다. 이러한 층의 두께는 층의 평균 두께, 예컨대 층의 주입가능한 부분의 평균 깊이를 의미한다. 바람직하게는, 도 2A에서 보는 바와 같이, 스텐트의 루멘밖(abluminal) 표면의 적어도 일부, 즉 스텐트 배치 후 치료되는 혈관과 접촉하는 표면은 마이크로구조 표면을 포함한다.

[0044] III. 텍스처화된 표면의 제조방법

[0045] 한 실시상태에서, 이 방법은 적어도 스텐트의 일부가 연마되는 것을 방지하기 위한 마스크의 사용을 포함한다. 바람직하게는, 마스크는 PARAFILM[®]과 같은 탄화수소 필름이지만, 어떤 적합한 연마 차단수단이 이들 방법에서의 사용에 적합하다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 바람직한 실시상태에서, 적어도 스텐트의 루멘쪽(luminal) 표면은 연마되지 않는다. 한 실시상태에서, 약 5 mm에 60 mm의 마스크의 시트가 1.4 mm 유리 모세관과 같은 맨드릴의 직경 둘레로 권취된다. 스텐트는 맨드릴에 위치하고 탄화수소 마스크로 헨드-크립된다. 10X 내지 40X의 입체 현미경 세트를 사용하여 연마되지 않는 스텐트의 일부가 마스크에 의해 커버되는 것을 확인할 수 있다. 바람직한 실시상태에서, 모든 표면 상의 스텐트 벽두께의 80% 이상이 탄화수소 필름층에 의해 마스크된다.

[0046] 한 실시상태에서, 그 다음 스텐트 표면(5)은 Comco, Inc.의 MICRO BLASTER[®] 및 PROCENTER[®] 또는 그 동등한 마이크로 블래스팅 시스템을 사용하여 처리된다. 한 실시상태에서, 알루미늄 옥사이드와 같은 25 μm의 연마제를 사용하여 스텐트 표면(5)을 조면화한다. 압력을 40 psi ± 5 psi으로 조정하고, 분사 노즐을 스텐트 표면(5)로부터 약 2.5 cm 내지 5.0 cm에 위치시켜서, 스텐트 위에 다수의 통로를 만든다.

[0047] 또 다른 실시상태에서, 마스크는 초음파 세척과 같은 적절한 수단을 통해 제거된다. 통상적으로 초음파 세척기는 45°C로 가열된 탈이온수로 채워진다. HPLC 등급 클로로포름의 샘플 바이알은 핫플레이트 상에서 50-60°C로 가열된다. 처리된 스텐트가 있는 유리 모세관 맨드릴은 40°C 및 50°C HPLC 등급 클로로포름의 바이알에서 5-10분 동안 인큐베이션된다. 그 다음 클로로포름 및 맨드릴을 함유하는 바이알은 45°C 탈이온수에서 2분 동안 초음파처리된다.

[0048] 스텐트 표면(5)의 조면화 때문에, 금속 표면 상에 상이한 원소가 표현되며, 이는 부식에 대한 감수성을 증가시킬 수 있다. 그 결과, 처리된 스텐트는 일반적으로 ASTM 기준에 따라 패시베이트되고 클로로포름, 아세톤 및/또는 이소프로필 알콜과 같은 일련의 용매로 세척된다. 한 실시상태에서, 마스크가 제거되고 처리된 스텐트가 초음파처리된 후, 이것은 클로로포름의 바이알로부터 제거된다. 샘플 바이알은 아세톤으로 린스된 후 아세톤으로 다시 채워진다. 처리된 스텐트를 바이알에 넣고 초음파 세척기에서 2분 동안 초음파처리한다. 바이알을 이소프로필 알콜로 린스한 다음 이소프로필 알콜로 다시 채운다. 스텐트를 초음파 세척기에서 2분 이상 초음파처리한다. 그 다음 처리된 스텐트를 60°C ± 3°C 20체적% 질산 배스에서 30분 동안 패시베이트한다. 그 다음 스텐트를 풍부한 양의 탈이온수로 10회 린스한다. 그 다음 스텐트를 이소프로필 알콜과 같은 용매 600 mL에 넣고 초음파 세척기로 5분 동안 초음파처리하고 공기 건조시킨다.

[0049] 또 다른 실시상태에서, 스텐트의 표면은 샷피닝(shot peening)을 통해 제어된 방식으로 균일하게 연마된다. 스텐트 표면(5)의 조면화는 크기가 약 1 내지 5 미크론 범위이고 중량이 적어도 43 g/mol인 원자의 원소로 만들어진 샷이라고 불리는 금속 입자를 사용하여 이루어진다. 예컨대, 샷은 미립자 탄탈, 미립자 텅스텐, 미립자

백금, 미립자 이리듐, 미립자 금, 미립자 비스무트, 미립자 바륨, 미립자 지르코늄 및 그것의 합금 형태일 수 있다. 적합한 합금의 예는 백금/니켈 합금 및 백금/이리듐 합금을 포함한다.

- [0050] 또 다른 실시상태에서, 약 3 내지 약 10 마이크로 크기 범위인 기계적 인젝터를 생성하도록 스텐트 표면(5)을 처리할 수 있다.
- [0051] 또 다른 실시상태에서, 약 5 내지 약 25 마이크로 크기의 거칠기/기계적 인젝터의 규칙적이거나 불규칙한 패턴을 생성하기 위해 스텐트 표면(5)을 레이저 에칭할 수 있다.
- [0052] 또 다른 실시상태에서, 루멘밖 표면 상에 루멘 표면과 상이한 조도 인자를 가지도록 스텐트 표면을 처리할 수 있다. 예컨대, 전체 표면을 상기 개시한 방법 중 어느 것을 통해 처리할 수 있다. 그 다음 루멘밖 표면에 제2 표면 처리를 할 수 있게 하기 위해서 루멘 표면의 마스킹을 행한다. 이어진 처리는 통상적으로 보다 공격적인 텍스처 공정을 사용한다. 이렇게 해서 얻어진 상이한 표면을 사용하여 스텐트의 내측(루멘쪽) 대 외측(루멘밖) 표면에 상이한 유용한 특성을 부여할 수 있다. 한 실시상태에서, 루멘밖 표면 조도는 예컨대 (미국 특허 출원 No. 2005/0211680)에 설명된 바와 같이 세포 성장 및 점착을 개선하도록 최적화되고, 루멘밖 표면 조도는 본원에 설명된 바와 같이 스텐트의 루멘밖 표면으로부터 주변 조직으로 약물 이동을 제공하도록 최적화될 수 있다.
- [0053] 스텐트 표면(5)의 미리 결정된 부분 위에 원하는 패턴으로 원하는 양의 솟을 위치시킴으로써 스텐트 표면(5)을 처리할 수 있다. 플레이트 또는 롤러를 사용하여 입자에 압력을 가하여 스텐트 표면(5)에 압입부(indentation)를 형성한다. 압입부를 형성하기에 충분한 속도로 스텐트 표면(5)에 입자를 체트 블레스팅함으로써 조도를 달성할 수도 있다. 금속 표면의 솟피닝의 예는 미국 특허 No. 6,911,100에 설명되어 있다.
- [0054] 또 다른 실시상태에서, 솟의 사용 보다는 레이저를 사용하여 상기와 유사하게 균일한 제어된 표면 조도를 달성할 수 있다. 외부 또는 내부 스텐트 표면(5)의 원하는 부분에 일련의 전기 방전을 적용한다. 전기 방전은 스텐트 표면 상의 물질을 증발시키기 충분한 에너지와 표면을 접촉시켜서 보이드라고 불리는 피트(pit)를 생성하며, 거친 표면의 효과와 조합하여 표면적을 증가시킨다. 이 공정의 예는 미국 특허 No. 6,913,617에서 설명된다.
- [0055] 또 다른 실시상태에서, 스텐트의 표면은 압축에 의해 균일하게 처리된다. 스텐트는 맨드릴에 부착되고, 이는 스텐트 표면(5) 상에 원하는 양, 형상, 크기 및 패턴으로 압입부를 형성하는 미리형성된 돌출된 부분에 장착된 다이로 삽입된다. 압입부는 이들을 스텐트 표면(5)에 접합 또는 샌드블레스팅하는 것과 같은 많은 방식으로 형성될 수 있다. 그 다음 다이가 스텐트 주변에 근접하여 원하는 깊이의 압입부를 형성하고 원하는 표면적을 커버한다. 스텐트는 다이의 제조에 따라 그것의 전체 표면 또는 표면의 일부가 처리된다. 이 공정의 예는 미국 특허 No. 7,055,237에서 설명된다.
- [0056] 또 다른 실시상태에서, 스텐트 표면(5)은 공기압 프레스 또는 유압 프레스로 처리된다. 공기압 프레스는 미국 특허 No. 4,079,617에 설명된 바와 같이 해당 분야에 잘 공지되어 있다. 유압 프레스도 미국 특허 No. 7,033,155에 설명된 바와 같이 해당 분야에 잘 공지되어 있다. 도 3A-3D에서 보는 바와 같이, 스텐트는 정지 또는 회전하는 매드릴(1) 상에 위치한다. 컴퓨터 제어된 공기압 또는 유압 프레스(8)는 스텐트의 표면을 여러가지 미리정해진 방식 중 하나, 예컨대 임의로 또는 원하는 패턴으로 처리하도록 구성된다. 프레스의 펀치 어셈블리(9)는 압입부 생성 메커니즘으로서 정의된 하나 이상의 피너(10,11)를 포함하도록 구성될 수 있다. 바람직한 실시상태에서, 펀치 어셈블리는 복수의 피너를 포함한다. 피너는 표면 마이크로구조를 형성하기 위해서 균일하거나 다양한 길이가 될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 각 피너(10,11)는 컴퓨터가 스텐트 표면(5)을 처리하도록 프로그램될 때 까지 후퇴한 위치에 존속한다. 선택한 프로그램에 따라, 피너(10,11)는 압입을 형성하기에 충분한 힘으로 스텐트 표면(5)으로 눌러질 것이다. 일반적으로, 펀치 어셈블리(9)는 원하는 스텐트의 폭보다 크지 않도록 구성되며, 예컨대 스텐트 스트럿(3)이 15 마이크로이면, 복수의 피너(10,11)는 마찬가지로 폭이 총 15 마이크로 보다 크지 않을 것이다. 해당 펀치 어셈블리(9) 상의 피너(10,11)의 수는 스텐트의 폭에 따라 변할 것이다. 마찬가지로, 펀치 어셈블리(9)는 프레스에 부착된 미리 형성된 헤드가 되도록 구성될 수 있고 헤드는 원하는 패턴에 따라 서로 변경가능하다. 또한, 헤드는 고정될 수 있고 스텐트는 회전되거나, 대안적으로 헤드가 이동가능할 수 있고, 이것은 스텐트 표면(5) 상에 임의로 임프레션을 형성하는 프레스에 부착된 단일 피너(10,11)로 통합된다.
- [0057] 또 다른 실시상태에서, 스텐트를 만드는데 사용되는 전체 길이의 튜브, 예컨대 길이가 2.5미터인 튜브는 복수의 원하는 스텐트 길이로 레이저 절단하기 이전에 처리된다. 스텐트는 수평으로 또는 수직으로 하나 이상의 맨드릴(1)에 부착되고 본 출원에 개시된 방법 중 하나를 사용하여 연마된다. 연마 기술의 관점에서, 스텐트는 임의로, 균일하게 또는 원하는 패턴으로 처리된다. 또한, 스텐트의 길이 및 측면은 길이방향으로, 수직으로 또는 방사상

으로 처리된다. 또한, 스텐트 표면(5)은 이것을 고정된 조면화 메커니즘으로 이동시킴으로써, 또는 대안적으로 전체 스텐트 튜브 길이를 고정하고 조면화 메커니즘을 예컨대 수평으로, 수직으로, 방사상으로 개시된 방식 중 하나로 튜브의 길이로 이동시킴으로써 처리된다.

[0058] 처리된 스텐트에 동전위 부식 시험을 행하여 패시베이션 단계의 요망성 및 그것의 유효성을 확인한다. 데이터는 처리된, 패시베이트된 스텐트 브레이크다운 전위가 ASTM 특정 전압 수준 기준 내에 있다는 것을 나타낸다. 그러므로, 조면화 공정 및 패시베이션 후, 처리된 스텐트는 미처리된 대조 스텐트와 비교했을 때 더 큰 부식 가능성을 나타내지 않고, 조면화 공정은 재협착 및 혈전증에 대한 잠재성을 증가시키지 않는다. 패시베이션 후, 마이크로구조 금속 표면의 생체적합성은 평탄한 전자연마된 표면을 갖는 스텐트에서 관찰되는 것과 동등하게 되는 것으로 관찰되었다.

[0059] 미처리 스텐트벽의 적절한 두께는 일반적으로 0.05 mm 근방이다. 도 2B-2C에서 보는 바와 같이, 개시된 방법으로 스텐트 표면(5)의 처리는 약 1.30 μm의 평균 피크(6) 높이 및 2.08 μm의 평균 밸리(7) 깊이를 갖는 처리된 스텐트 표면이 되게 한다. 조면화 공정이 스텐트의 구조적 완전성을 갖는지 효과를 측정하기 위해서, 처리된 스텐트에 축 피로 시험 및 오제 분석(auger analysis)을 행하였다. 축 피로 시험은 파열에 가장 민감한 스텐트의 부분에 집중되었으며, 이는 스텐트 스트럿(3) 사이의 링크(4)이다. 모의 생리적 조건에서 3백만 사이클 후, 미처리된 스텐트 대조군 및 조면화된 스텐트는 모두 무손상으로 남아있었다. 처리된 스텐트의 일부는 조면화 공정에서 제거되고, 처리된 스텐트는 보다 큰 표면적을 갖는 미처리된 무손상 스텐트가 견딜 수 있는 것과 동일한 피로 조건을 견딜 수 있다는 것이 발견되었으므로, 조면화 공정은 스텐트 보디의 붕괴된 마이크로결정 구조 때문에 스텐트의 피로 저항을 실제로 증가시킨다는 것이 이해된다. 마지막으로, 표면 화학성질을 특징짓기 위해서 처리된 스텐트에 오제 분석을 행하고, 이는 패시베이트된 조면화되지 않은 스텐트와 패시베이트된 조면화된 스텐트에서 동일한 원소의 유사한 비를 나타내었다. 이는 미처리된 대조 스텐트를 개시된 방식으로 패시베이트하는 공정은 스텐트의 표면 화학성질에 해로운 효과를 미치지 않는다는 것을 입증한다.

[0060] 실시예 2는 가압된 입자 블래스트를 사용한 표면 연마에 의해 상기와 같이 제조된 4개 스텐트에 대하여 표면 조도 Ra 및 조도 인자 Rt 측정을 제공한다. 보여지는 바와 같이, 표면 조도값은 모두 적어도 20 μin(0.5 μm)이며 통상적으로 약 20-40 μin.(0.5 μm-1.0 μm)이고, 조도 범위는 300-700 μinch (7.5 내지 17.5 μm)이며, 통상적으로 300 내지 500 0.5 μinch (7.5 내지 12.5 μmm)이다. 본 발명의 한 양태에 따르면, 이들 조도값, 특히 조도 범위값은 피혁체에서 얻어지는 최적의 항-재협착을 달성하는데 최적인 것으로 발견된다.

[0061] 이 효과에 관하여 특정 이론에 제한되지 않고, 300-700 μinch 피크 대 밸리 범위 내의 표면 거칠기 또는 돌출은 주변 혈관으로 약물 코팅 중의 약물을 "주입"하는데 최적이다. 따라서, 예컨대 돌출부가 노출됨에 따라, 코팅으로부터 약물 용해 또는 스텐트 배치 동안 코팅 내의 균열에 의해, 돌출이 국소 혈관 면적에 충돌 또는 통과함으로써 혈관으로 약물의 유입을 용이하게 할 수 있다. 결과는, 스텐트 표면의 정의된 조도 범위가 폴리머-프리 약물 코팅과 조합하여 폴리머 담체의 부재에서 폴리머-코팅, 리머스-용출 스텐트로 목격되는 재협착 또는 혈전증의 발생을 및/또는 정도를 유지 또는 더 저감하며, 덜 조면화된 표면, 즉 표면 조도 범위가 낮은 폴리머-프리 코팅으로 목격되는 재협착 또는 혈전증의 발생을 및/또는 정도를 더 감소시킨다는 것이다. 또한, 본 발명의 지지하에 행해진 연구는 피크-대-높이 값이 800-1,000 μinch (20-25 μm 이상)인 표면-조도 특징을 갖는 스텐트는 재협착 감소에 덜 효과적일 수 있다는 것을 나타낸다.

[0062] 따라서, 한 양태에서, 본 발명은 약물-용출 스텐트, 예컨대 리머스-용출 스텐트로 혈관 손상을 치료하는데 있어 재협착의 발생을 및/또는 정도 감소의 관점에서, 유효성을 개선시키도록 한다. 개선은 적어도 스텐트의 루멘벽 표면 일부를 적어도 약 20 μin (0.5 μm)의 표면 조도 및 약 300-700 μin (7.5-17.5 μm)의 표면 조도 범위로 조면화하는 단계, 및 스텐트 필라멘트의 조면화된 영역을 폴리머-프리 리머스 약물 코팅제로 조면화된 스텐트 표면의 표면 조도의 범위 보다 더 큰 코팅 두께, 즉 실질적으로 파손되지 않는 약물 코팅을 형성하는 코팅 두께로 코팅하는 단계를 포함한다.

[0063] 바람직하게는, 항증식제 Biolimus A9[®]와 같은 API(즉 활성 약학적 성분)를 스텐트의 루멘벽 일부에 적어도 적용한다. API는 API 용액을 처리된 스텐트의 표면에 분사하는 것을 포함하는 적절한 수단에 의해 스텐트 표면으로 적용될 수 있다. API 용액은 전체 스텐트를 원하는 API에 침지하거나 스텐트 표면(5)에 직접 수동으로 적용함으로써 적용할 수도 있다. Biolimus A9[®]는 다른 결정 리머스 화합물과 같이 균열되거나 갈라지지 않은 세미-결정 구조에 대하여 무정형을 갖는다. 그러므로, Biolimus A9[®]의 특성은 미확장 상태 및 확장 상태에서 스텐트의 조면화된 처리된 표면으로 부착을 허용한다.

- [0064] 바람직하게는, 공동-소유된 미국 특허 No. 6,939,376에 설명된 바와 같이 오토피펫팅을 통해 스텐트의 루멘밖 일부로 API 물질을 적용한다. 에틸 아세테이트 또는 아세토니트릴과 같은 적절한 용매에 원하는 API를 용해함으로써 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 농도 범위 내의 용액을 만들 수 있다. 미리 정해진 속도로 용액을 전달하도록 디자인된 펌프가 있는 저장소에 용액을 넣는다. 펌프는 I&J Fisnar Inc사의 4-Axis Dispensing Robot Model과 같은 마이크로컨트롤러에 의해 제어된다. 스텐트 표면(5)으로 용매 혼합물의 전달을 위한 용액 전달 튜브가 저장소의 바닥에 부착된다. 저장소 및 전달 튜브는 용매 전달 튜브를 연속적으로 또는 작은 스텝으로, 예컨대 세로축을 따라서 스텝 당 0.2 mm 이동하는 이동가능한 지지대에 장착된다.
- [0065] 코팅되지 않은 스텐트는 적어도 일단에서 스텐트의 내부 표면에 접촉하는 회전 척에 의해 그립된다. 스텐트의 축 회전은 연속적으로, 또는 작은 각도의 스텝, 예컨대 스텝 당 0.5 각도로 스텐트를 회전시킴으로써 달성된다. 대안적으로, 전달 튜브는 고정된 위치에 보유되고, 회전 이동에 더하여, 스텐트는 코팅 과정을 달성하도록 그것의 길이 방향을 따라 이동한다.
- [0066] 사용 전에, 용액 전달 튜브는 분젠 버너 아래에서 당겨지고 성형되어 튜브의 팁에서 작은 데이퍼된 개구를 형성하여 약물/용매 혼합물의 정밀한 적용을 용이하게 하며, 이는 그 후 필요에 따라 튜브의 팁이 형성된 스텐트의 길이 및 측면에 적용될 수 있다. 코팅 형성과 관련하여 작용하는 하나 이상의 유체 분배 튜브 형태의 사용, 또는 대안적으로 상이한 팁이 구비되어 있거나 또는 코팅을 형성하기 위해 동일한 공정에서 상이한 점도 용액 또는 상이한 화학 성질의 다수의 용액을 함유하는 하나 이상의 이동가능한 용액 저장소를 사용하는 것은 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0067] 또 다른 실시상태에서, 파릴렌, 파릴렌 유도체 또는 다른 생체적합성 폴리머의 비다공성층을 처리된 스텐트 표면에 적용하고, 여기에 원하는 API를 적용하거나 층을 형성한다. 선택적으로, 약간 비다공성인 폴리머의 추가층을 API에 직접 적용하며, 이는 시간에 따라 제어된 방출에 도움을 준다. 본 발명에 따르면, 스텐트는 그 표면에 위치한 적어도 하나의 API층을 포함하고, 다른 표면은 API를 함유하지 않거나 또는 하나 이상의 다른 API를 함유할 것이다. 이 방식에서, 하나 이상의 API가 스텐트의 루멘 표면으로부터 혈액 흐름으로 전달될 수 있고 상이한 증상에 대한 상이한 처리가 스텐트의 혈관 손상 부위로 전달된다.
- [0068] 또 다른 실시상태에서, 스텐트는 폴리머의 필요없이 API 분자로 코팅될 수 있다. 도 4에서 보는 바와 같이, 상기 개시된 방법 중 어느 하나에서 스텐트의 전부 또는 일부를 조면화하는 공정은 API가 처리된 스텐트(14)의 표면에 직접 부착되도록 한다. 한 일반적인 실시상태에서, API는 미국 특허 No. 4,650,803, 5,288,711, 5,516,781, 5,665,772 및 6,153,252, PCT 공보 No. WO 97/35575, 미국 특허 No. 6,273,913B1, 및 미국 특허 출원 No. 60/176086, 2000/021217A1, 및 2001/002935A1에 설명된 바와 같이 리머스 약물이다. 리머스 약물의 예는 Biolimus A9와 같은 42-O-알콕시알킬 약물이다. 단독으로 또는 리머스 약물과 조합하여 사용할 수 있는 추가적 API 약물은 항혈소판제 또는 항혈전제, 또는 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 소듐 포스페이트 또는 다른 텍사메타손 유도체와 같은 항염증제, 또는 항염증 스테로이드를 포함한다. 스텐트의 내부 및/또는 외부 표면은 혈전용해제, 혈관확장제, 항고혈압제, 항균제 또는 항생제, 세포분열 억제제, 항증식제, 위산분비 억제제, 비스테로이드성 항염증 약물, 면역억제제, 성장 인자 및 성장 인자 안타고니스트, 항종양제 및/또는 화학요법제, 항폴리머라제, 항바이러스제, 광역학 요법제, 항체 표적 요법제, 프로드러그, 성호르몬, 자유 라디칼 포집제, 항산화제, 생물학적 제제, 방사선요법 제제, 방사선 비투과 제제 및 방사선표지 제제와 같은 다른 형태의 API 분자를 전달하는데 사용할 수 있다.
- [0069] 스텐트는 혈관 손상 부위에 스텐트를 이식하는데 사용되는 카테터의 말단부에 부착된 수축된 풍선을 포위하는 스텐트 보디로 구성된 어셈블리에 포함될 수 있다. 스텐트는 카테터를 사용하여 팔 또는 대퇴부 동맥을 통해 환자의 심혈관계로 도입된다. 카테터 어셈블리는 수축된 풍선 및 스텐트 조합이 혈관 손상 부위 또는 혈관 질환의 부위 또는 협소한 혈관 부위에 위치할 때까지 관상동맥 맥관구조를 통해 진전된다. 그 후 풍선이 미리 정해진 크기로 팽창되어 스텐트를 루멘과 연속적으로 접촉하기에 충분히 큰 직경으로 팽창시킨다. 그 후 풍선은 작은 프로파일로 수축되어 환자의 맥관구조로부터 카테터를 회수하도록 하고, 스텐트는 적소에 남아있다. 종래의 스텐트 이식 과정의 예는 미국 특허 No 6,913,617에 설명되어 있다.
- [0070] IV. 사용 방법
- [0071] 이 부분은 본 발명에 따른 혈관 치료 방법, 및 본 발명에 따라 구성된 스텐트의 성능 특성을 설명한다.
- [0072] 본 발명의 방법은 국소적 혈관 손상이 있거나, 경과된 아테롬성 동맥경화증의 존재때문에 혈관 폐쇄 위험이 있는 환자에서 재협착의 위험 및/또는 정도를 최소화하도록 디자인된다. 통상적으로 혈관 손상은 관상 또는 말초

혈관 동맥과 같은 부분적으로 폐쇄된 혈관을 개방하기 위한 혈관조영 과정 동안 생성된다. 대안적으로, 스텐트는 협소한 혈관 부위로 도입되어 풍선을 사용하여 혈관의 협소한 부분(즉 혈관 손상 질환 부위)을 직접 확장시킬 수 있다. 먼저 언급한 혈관조영 과정에서, 풍선 카테터는 먼저 폐쇄 부위에 위치하고, 말단-단부 풍선은 1회 이상 팽창 및 수축하여 폐쇄된 혈관이 개방되게 한다. 플라크가 제거되는 혈관벽에 표면 상처를 특히 수반하는 이 혈관 팽창은 이식된 스텐트의 근방에서 세포 증식 및 재폐쇄에 의해 시간에 따라 혈관이 반응하는 국소적 손상을 상당히 생성하는 경우도 있다. 놀랍지 않지만, 재협착의 발생도 또는 중증도는 혈관형성 과정에 수반되는 혈관 스트레칭의 정도에 관련되는 경우가 있다. 특히 오버스트레칭이 10% 이상인 경우, 재협착은 높은 빈도로 때로는 실질적으로 중하게, 즉 혈관 폐쇄로 발생한다. 이전의 혈관형성이 없는 직접 스텐트 배치의 두번째 언급된 대안적 과정에서(즉 "직접 스텐팅"), 그림에도 불구하고 첫째로 언급된 과정에서 보이는 것과 매우 유사한 중증도로 스텐트 이식의 부위에서 재협착 및 세포 증식을 가져오는 혈관 손상 질환 부위에서 스텐트 및 풍선의 확장에 의해 유도된 혈관 손상이 여전히 존재한다.

[0073] 본 발명은 혈관 부위를 치료 및 손상시키는 특정 방법에 제한되지 않고 사용되도록 의도되며, 상술한 기술 중 어느 하나 또는 공지된 혈관 질환 및 손상에 대한 대안적 기술을 사용할 수 있다. 본 발명을 실행함에 있어, 스텐트는 카테터 루멘 내에 또는 말단 단부 풍선 상에 수축된 상태로 카테터의 말단 단부에서 통상적으로 수축된 상태로 위치한다. 말단 카테터 단부는 그 다음 손상 부위 또는 잠재적 폐쇄 부위로 가이드되고, 스텐트가 혈관벽과 접촉, 사실상 스텐트가 손상부위에서 조직벽으로 이식될 때까지, 예컨대 스텐트가 자가-확장한다면 스텐트를 손상 부위로 해방하기 위해서 스텐트를 커버하는 덮개를 뒤로 당김으로써, 또는 스텐트를 풍선 위에서 풍선 확장에 의해 확장함으로써 카테터로부터 해방된다.

[0074] 부위에 일단 배치되면, 세포 증식 억제 및/또는 염증 감소, 혈전 형성 제한, 세포 사멸 감소 등과 같은 다른 치료적 이점을 위해 약물 코팅된 스텐트가 활성 화합물(API)을 혈관 부위에 정렬된 세포로 방출하기 시작한다. 도 5는 두개의 스텐트로부터의 Biolimus A9[®] 방출 속도를 나타내며, 하나는 텍스처화된 표면 상에 약물 코팅되어 있고 다른 하나는 Biolimus A9[®]를 함유하는 폴리머 코팅이 있는 Biomatrix[®] II 스텐트이다.

[0075] 도 6은 폴리머 코팅된 스텐트 및 텍스처화된 스텐트로부터 Biolimus A9[®]의 약물 방출의 퍼센트를 나타낸다. 그 래프에서 보는 바와 같이, 단지 2달 후에, 텍스처화된 스텐트로부터 100%의 Biolimus A9[®]가 방출되었다. 반면에, 3달 후에 약 30%의 약물이 폴리머 코팅된 스텐트에 남아있었다.

[0076] 도 7은 폴리머 코팅된 Biomatrix[®] II 및 텍스처화된 비폴리머 스텐트 각각에 대하여 질량 분광에 의해 측정된 Biolimus A9[®]의 피크 혈액 농도를 나타낸다. 도면에서 보는 바와 같이, Biolimus A9[®] 혈액 농도는 텍스처화된 스텐트에서 약 4시간에 피크이다. 폴리머 코팅된 Biomatrix[®] II에서 Biolimus A9[®]의 피크 혈액 농도는 약 2달에서 이다.

[0077] 도 9A-9F는 이식된 일반 금속 스텐트를 갖는 혈관 영역(도 9A-9B), 225 µg PLA 및 225 µg Biolimus A9[®]의 폴리머 코팅을 갖는 금속 Biomatrix[®] II 스텐트(도 9C-9D), 및 225 µg Biolimus A9[®]를 갖는 텍스처화된 스텐트(도 9E-9F)의 단면을 나타내며, 이때 코팅된 필라멘트가 단면으로 보여진다. 도면은 각 필라멘트 영역으로부터 주변 혈관벽 영역으로 항-재협착 화합물의 방출을 나타낸다. 시간이 경과함에 따라, 혈관벽을 형성하는 활근 세포가 스텐트 내의 격자 또는 나선형 개구로 또는 이를 통해 성장하기 시작하고, 결국 양측에서 스텐트를 뒤덮는 연속적 내부 세포층을 형성한다. 스텐트 이식이 성공적이면, 부위에서 이후의 혈관 폐쇄의 정도는 50% 미만일 것이며, 즉 혈관 내부에 남아있는 유동 채널의 단면 직경은 이식시에 확장된 스텐트 직경의 50% 이상일 것이다.

[0078] Schwartz et al. ("Restenosis After Balloon Angioplasty-A Practical Proliferative Model in Porcine Coronary Arteries", Circulation 82:(6) 2190-2200, Dec 1990.)에 의해 일반적으로 설명된 바와 같은 돼지 재협착 동물 모델에서의 시도. 연구를 돼지 모델에서 행하였으며, 이는 재협착의 정도를 제한하는 본 발명의 스텐트의 능력 및 현재 제안되고 시험된 스텐트를 능가하는 스텐트의 다른 이점을 입증한다. 이 연구는 실시예 3에 요약된다.

[0079] 간단히 말해서, 이 연구는 일반 금속 스텐트, 폴리머-코팅된 스텐트 및 텍스처화된 스텐트에서 스텐트 이식 후 동물 모델에서 28일째에 재협착의 정도를 비교한다.

[0080] 도 9A-9F는 폴리머 코팅된 스텐트 및 텍스처화된 스텐트가 모두 재협착의 수준을 매우 감소시켰다는 것을 나타

낸다. 일반적으로, 폴리머 약물-코팅된 스텐트 및 텍스처화된 스텐트 처리를 사용한 혈관은 잘 확립된 내피층으로 잘 치유되는 것으로 나타났다. 이식 후 28일째에 완전 치유 및 혈관 항상성의 증거가 있다.

[0081] 또 다른 시도는 적어도 3달의 연장된 기간에 걸쳐서 재협착의 정도를 제한하는 본원에 설명된 스텐트의 능력을 입증한다. 이 연구는 실시예 4에 요약된다.

[0082] 간단히 말해서, 이 연구는 일반 금속 스텐트 (BMS) 및 폴리머 프리 약물 용출(pfDES) 스텐트로 스텐트 이식 후 3달째에 재협착의 정도를 비교한다. 표 4에서 조직형태계측 데이터는 BMS와 비교하여 재협착의 수준이 매우 감소된 pfDES을 나타낸다.

[0083] 하기 실시예는 본 발명의 스텐트를 제조하고 사용하는 다양한 양태를 설명한다. 이들은 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다.

실시예

[0084] 실시예 1

[0085] 스텐트로부터 Biolimus A9®의 시험관 내 약물 방출

[0086] 항증식 약물 Biolimus A9®을 함유하는 폴리머로 코팅된 Biomatrix® II 스텐트 및 Biolimus A9®을 포함하는 루멘벽 마이크로구조를 포함하는 스텐트를 사용하여 PBS pH 7.4/Tween 배지 37°C에서 시험관 내 약물 방출을 행하였다. 샘플링을 정기적으로 행하고 Biolimus A9®의 총량을 HPLC으로 측정하였다. 도 5는 Biomatrix® II 스텐트 및 마이크로구조 스텐트로부터 약물 방출을 설명한다.

[0087] 실시예 2

[0088] 조도 인자 벤치 테스트

[0089] Bioflex II 6 크라운 스텐트의 외부 표면을 연마제로 처리하여 Bio-Freedom 스텐트 (FS)으로 불리는 약물 로딩 용량을 위한 스텐트의 선택적으로 마이크로-구조화된 외부 표면을 생성하였다. 치료제를 스텐트의 선택적으로 마이크로구조화된 표면 상에 직접 코팅할 수 있다.

[0090] FS의 조도 인자는 시중에서 이용가능한 Veeco Metrology Group (Tucson, Ariz.) WYKO NT-2000 시스템을 사용하여 특징화되었으며, 이는 비접촉 광학 프로파일러이다. Vision 32 소프트웨어가 있는 VSI (수직 스캐닝 간접계) 모드, 실린더 및 경사 부분을 제거하여 스텐트 표면이 편평하게 보인다. 높은 공간 주파수 조도의 효과를 제거하는 저역 필터를 사용하고, 9픽셀 윈도우보다 작은 특징을 능가하여 평탄화한다. 표면 조도가 샌드 블레스팅에 의해 생성된 4개의 상이한 스텐트에 대한 결과를 하기 표에 나타내며, 상기 정의한 바와 같이 Ra는 평균 표면 조도이고, Rt는 표면 조도의 범위이다.

	샌드 블래스트 3 μinch	샌드 블래스트 4 μinch	샌드 블래스트 5 μinch	샌드 블래스트 6 μinch
Ra	30.2	25.4	25.0	28.3
Rt	688.8	336.8	406.9	358.9

[0091] 실시예 3

[0093] 동물 이식 테스트

[0094] Biolimus A9®가 존재하는 또한 존재하지 않는 실시예 2로부터의 텍스처화된 스텐트를 이계교배 미숙한 돼지에 이식하였다. 풍선 카테터를 사용하여 10-20% 오버스트레칭된 표준 돼지 오버스트레칭 모델에 따라 스텐트를 위치시켰다. 미숙한 돼지의 표적 혈관은 스텐트 배치 이전에 공지된 혈관형성 기술에 의해 미리 팽창되었다.

[0095] 28일 후, 승인된 프로토콜에 따라 동물을 안락시키고, 심장 및 주변 조직을 동물로부터 제거하였다.

[0096] 디지털 카메라를 포함하는 현미경을 사용하여 슬라이드에 장착된 혈관 단면의 고해상도 이미지를 생성하였으며, 도 9A-9F에 결과를 나타낸다. 하기와 같은 과정에 의해 이미지를 조직형태 분석하였다:

[0097] 스텐트 및 동맥을 조직학자에 의해 절개하고, 마이크로-절단하였다. 샘플을 여러 성장 신호, 세포 증식 및 다른

세포 단편을 위해 착색시켰다. 조직형태 측정은 다음과 같이 이루어졌다:

[0098] 동맥 면적 mm² (도 10A), IEL (도 10B), 내막 면적 mm² (도 10C), 루멘 면적 mm² (도 10D), 내막 두께 미크론 (도 10E), 면적 협착 % (도 10F), 손상 및 염증에 기초한 조직학적 등급화 (도 10G), 내막 세포외 매트릭스 및 EB/GC 반응에 기초한 조직학적 등급화 (도 10H), 내피세포증식 및 내막 피브린에 기초한 조직학적 등급화 (도 10I), 중간 염증, 피사 및 섬유증에 기초한 조직학적 등급화 (도 10J), 및 외막 염증 및 섬유증에 기초한 조직학적 등급화 (도 10K).

[0099] 하기 표는 실험 후 28일째에 처리 효과의 결과를 나타낸다. 하기 표에서 컬럼 제목 "루멘 면적 mm²" 아래의 데이터는 실험 후 28일째에 돼지로부터 제거한 스텐트와 혈관의 형태학적 분석의 결과를 나타낸다(f/u):

표 1

조직형태계측 결과

스텐트	동맥 면적 mm ²	루멘/동맥 비	손상 스코어	루멘 면적 mm ²
BA9가 없는 텍스처화된 스텐트 (텍스처화된 절삭 표면)	7.76 mm ²	1.08	0.57	3.35±0.66
텍스처화된 절삭 표면 및 225 µg Biolimus A9®가 있는 텍스처화된 스텐트	8.49 mm ²	1.08	0.50	5.68±0.68

[0100]

[0101] 도 8은 텍스처화된 표면을 갖는 스텐트 및 텍스처화된 표면과 225 µg Biolimus A9®을 갖는 스텐트 각각에 대한 폐쇄 면적 %의 그래프를 나타낸다.

[0102]

실시에 4

[0103]

3달 돼지 이식 연구

[0104]

A. 스텐트 이식

[0105] 표 3에 따라 잡종 사육 돼지 모델에, 실시에 2에서와 같이 샌드 블래스트된 225 µg Biolimus A9®가 있는 폴리머 프리 바이오매트릭스 스텐트 또는 베어(bare, 약물 코팅되지 않은) BioFlex II 스텐트를 이식하였다.

표 3

돼지 관상 동맥 스텐트에 대한 동물 이식 매트릭스

돼지 No.	위치/스텐트 유형			기간
	LAD	LCX	RCA	
1	BMS	pf DES	pf DES	초기에 죽음
2	BMS	pf DES	pf DES	3 달
3	BMS	n/a*	Pf DES	3 달
4	pf DES	pf DES	BMS	3 달
5	BMS	pf DES	pf DES	3 달

BMS=베어 금속 스텐트, pf DES=폴리머 프리 약물 용출 스텐트

*LCX는 스텐팅에 부적합한 크기이므로 스텐팅하지 않음

[0106]

[0107] CV Path Institute, Inc.가 5마리 돼지로부터 심장을 받았다. 5마리 돼지에서 비-오버래핑 스텐팅을 행하고, 스텐트를 3달째에 광학 현미경 분석을 위해 외식하였다. 동물 1은 계획된 3달째 실험 이전에 2달째에 스텐트 이식 과정과 관련되지 않은 이유로 죽었다. 동물 #3의 좌회선 관상 동맥 (LCX)은 부적합한 크기이기 때문에 이 동물에서 스텐팅하지 않았다.

[0108]

B. 광학 현미경의 재료 및 방법

[0109] 광학 현미경을 위해서, 스텐트된 혈관 단편을 메틸메타크릴레이트 플라스틱에 끼워넣고, 인접, 중간 및 말단 스

텐트로부터의 단편을 절단하고, 하전된 슬라이드에 장착하고, 헤마톡실린 & 에오신 및 Elastic Van Gieson (EVG)으로 착색하였다. 비-스텐트된 동맥의 인접 단편 및 말단 단편을 파라핀에 끼워넣고, 4 내지 5 마이크로미터로 구획하고, 헤마톡실린 및 에오신 및 EVG으로 착색하였다. 모든 단편을 염증, 혈전, 내벽 형성 및 혈관벽 손상의 존재에 대하여 광학 현미경으로 검사하였다. 형태계측 분석 모든 대물렌즈가 있는 2.0 mm 선형 및 2.0 mm 직경 원형의 NIST 미량가능 현미경 스테이지 마이크로미터를 사용하여 형태계측 소프트웨어 (IP Lab for Macintosh, Scanalytics, Rockville, MD)를 조정하였다. Klarmann Rulings, Inc., (Manchester, New Hampshire)가 모든 마이크로미터 등급을 인증하였다. 측정 면적은 EEL(외탄력층), IEL(내탄력층) 및 루멘을 포함하였다. 스텐트 스트럿에서 그리고 그 사이에서 내벽 두께를 측정하고 각 동물에 대하여 평균하였다. EEL에서 IEL을 뺀으로써 중간 면적을 측정하였다.

[0110] 식 $[1-(\text{루멘 면적}/\text{스텐트 면적})] \times 100$ 으로부터 협착율을 얻었다. Schwartz 방법을 사용하여 혈관 손상 스코어를 결정하였다(Schwartz RS et al., J Am Coll Cardiol 1992; 19:267-274). 0=염증/피브린/손상 없음 내지 값 3=염증/피브린/손상이 표시됨의 등급화된 분석에 기초하여 각 단편에 대하여 염증, 피브린 및 손상 스코어가 생성되었다. 4의 염증 스코어가 2개 이상의 육아종 반응이 존재하는 단편에 주어졌다. 내피 범위를 반정량하고 루멘 원주의 퍼센트로써 나타내었다.

[0111] C. 통계적 분석

[0112] 형태학적 연속 데이터는 평균 \pm SD으로 표시하였다.

[0113] 스튜던트 T-테스트를 사용하여 정규 분포 파라미터의 통계적 분석을 행하였다. 비정규 분포 파라미터 또는 이산 값에 대한 분석에 Wilcoxon 테스트를 사용하였다. 분포의 정규도를 Wilk-Shapiro 테스트로 테스트하였다. <0.05 의 p값이 통계적으로 중요하게 고려되었다.

[0114] D. 방사선 투과 조사

[0115] 모든 스텐트는 파열 또는 구부러짐의 증거 없이 넓고 균일한 확장을 나타내었다.

[0116] E. 광학 현미경 관찰

[0117] 1. 폴리머 프리 DES

[0118] 모든 스텐트가 이식 3달 후 어떤 혈전증의 증거 없이 넓게 확장 및 개방되었다. 신생내막 형성은 평균 신생내막 두께 0.16 mm으로 마일드하였고 느슨하게 패킹된 평활근 세포 및 프로테오글리칸-풍부 매트릭스로 이루어졌다. 혈관 손상은 마일드하였다. 스트럿 주변에 국소적인 마일드한 피브린 퇴적이 관찰되었다. 육아종 반응이 동물 #5의 LCX에서 보였지만, 다른 혈관에서 염증은 전체적으로 최소화였다. 거대 세포가 때로는 관찰되었고 기록되었다. 루멘 염증 세포 및/또는 혈소판 부착 없이 내피세포증식이 종료되었다. 새롭게, 일반 금속 스텐트를 포함한 동물 #2의 LCX 내의 인접 단편에서 신생혈관내막에서 밀집한 석회화가 보였다.

[0119] 2. 일반 금속 스텐트

[0120] 모든 스텐트가 이식 3달 후 어떤 혈전증의 증거 없이 넓게 확장 및 개방되었다. 신생내막 형성은 평균 신생내막 두께 0.21 mm으로 마일드하였고 조밀하게 패킹된 평활근 세포로 이루어졌다. 동물 #2의 좌전하행 관상 동맥 (LAD)에서 의학적 파열이 관찰되었다. 이 혈관은 아마도 이식 과정에 의해 생성된 손상 때문에 스트럿 주변에서 주로 심한 염증이 보였다. 그러나, 이 동물을 제외하고, 혈관 손상 및 염증은 전체적으로 마일드하였다. 어떤 스텐트에서도 피브린 퇴적 및 말라포지션(malapposition)이 보이지 않았다. 루멘 염증 세포 및/또는 혈소판 부착의 존재 없이 내피세포증식이 종료되었다.

[0121] F. 조직형태계측

표 4

3달째에 BMS와 폴리머 프리 DES의 형태계측 비교

처리	폴리머 프리 DES (n=7)	BMS (n=4)	p-값
EEL 면적 (mm ²)	9.52±1.27	7.32±0.86	0.01
IEL 면적 (mm ²)	8.16±1.09	6.15±0.81	0.01
내강 면적 (mm ²)	6.27±1.59	4.17±0.98	0.04

*p-값은 Wilcoxon 테스트 통계적 분석에 의해 유도됨

[0122]

[0123]

[0124]

이 동물 연구의 결과는 일반 금속 대조 스텐트 이식(BMS)과 비교하여 폴리머 프리 약물 용출스텐트 (Freedom DES)에 대한 돼지 모델에서 스텐트 이식 후 3달째에 현저한 루멘 면적 증가(즉 재협착 감소)를 입증하였다.

본 발명의 설명은 사실상 예시적인 것에 불과하고, 따라서 본 발명의 요지에서 벗어나지 않는 변형은 본 발명의 범위 내에 있도록 의도된다. 이러한 변형은 본 발명의 본질 및 범위에서 벗어난 것으로 간주되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0017]

도 1은 금속 필라멘트 보디를 갖는 혈관내 스텐트의 스캔 이미지이다;

[0018]

도 2A는 연마된 스텐트 표면의 스캐닝 전자현미경 사진이다;

[0019]

도 2B는 연마 후 스텐트 표면 상에 발생한 피크의 정량을 나타내는 도 2A의 표면의 스캐닝 전자현미경 사진이다;

[0020]

도 2C는 연마 후 스텐트 표면 상에 발생한 밸리의 정량을 나타내는 도 2A의 표면의 스캐닝 전자현미경 사진이다;

[0021]

도 3A는 스텐트 표면의 공기압 프레스 처리의 설명이다;

[0022]

도 3B는 다수의 피너(peener)가 있는 공기압 프레스를 나타내는 도 3A의 고정-헤드 펀치 어셈블리의 근접 정면도이다;

[0023]

도 3C는 도 3B의 고정된 헤드 펀치 어셈블리의 근접 측면도이다;

[0024]

도 3D는 예시 패턴을 나타내는 도 3A의 공기압 프레스의 펀치 어셈블리에 대한 고정된-헤드 부착의 근접 정면도이다;

[0025]

도 4는 약물-코팅된, 처리된 스텐트의 스캐닝 전자현미경 사진이다;

[0026]

도 5는 누적된 시간에 걸쳐서 방출된 약물의 총량의 퍼센트로 측정된 본 스텐트 및 Biomatrix[®] II 스텐트로부터의 약물 Biolimus A9[®]의 용출 프로파일이다;

[0027]

도 6은 돼지 이식 모델에서 각각 3달 및 2달에 본 스텐트 및 Biomatrix[®] II 스텐트로부터 방출된 약물 Biolimus A9[®]의 퍼센트를 나타내는 그래프이다;

[0028]

도 7은 질량 분광법으로 측정된 돼지 이식 모델에서 본 스텐트 및 Biomatrix[®] II 스텐트로부터 방출된 시간의 경과에 따른 말초 혈액 내의 약물 Biolimus A9[®]의 피크 농도 ng/mL를 나타내는 그래프이다;

[0029]

도 8은 약물이 없는 스텐트 및 Biolimus A9[®] 약물을 갖는 스텐트에 대한 폐쇄 면적의 퍼센트를 나타내는 그래프이다;

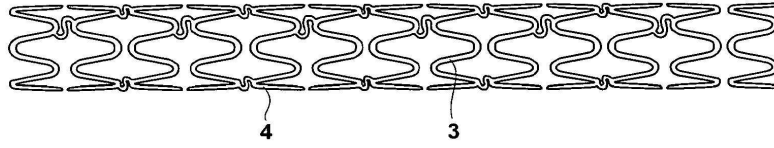
[0030]

도 9A-9F는 일반 금속(Bare-metal) 스텐트의 이식 28일 후 혈관의 조직 단편(도 9A-9B), Biolimus A9[®]를 함유하는 폴리머 코팅이 있는 금속-필라멘트 스텐트 (도 9C-9D), 및 Biolimus A9[®]의 코팅이 있는 금속-필라멘트 마이크로구조 스텐트(도 9E-9F)의 스캔 이미지이다;

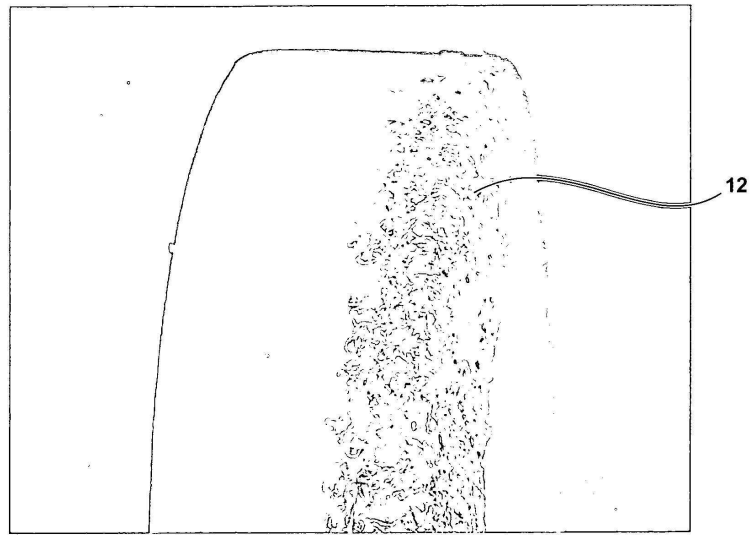
[0031] 도 10A-10K는 마이크로구조 스텐트를 포함하는 외식된 혈관의 조직형태측의 그래프이다.

도면

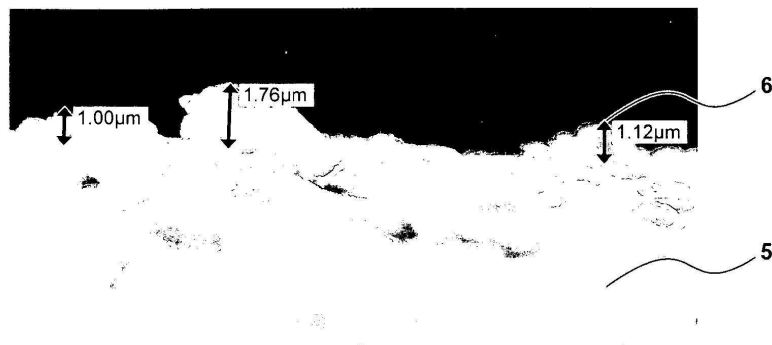
도면1



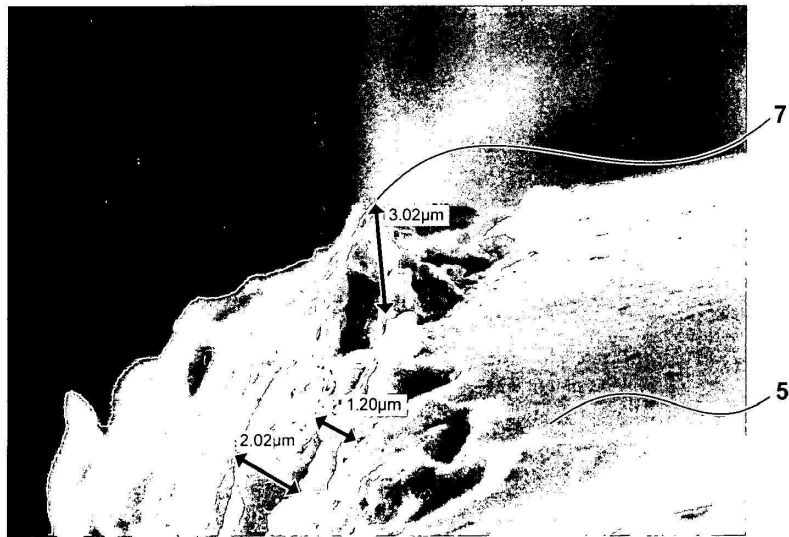
도면2A



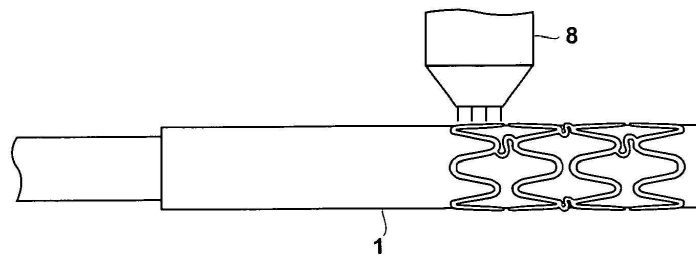
도면2B



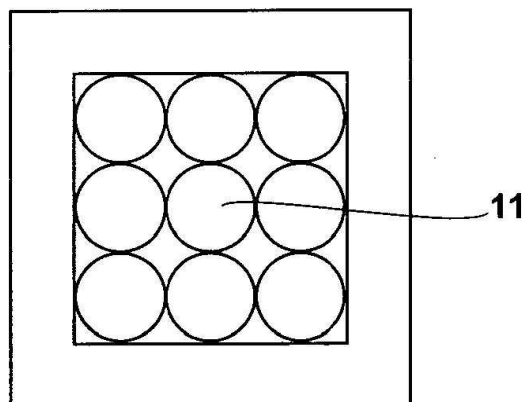
도면2C



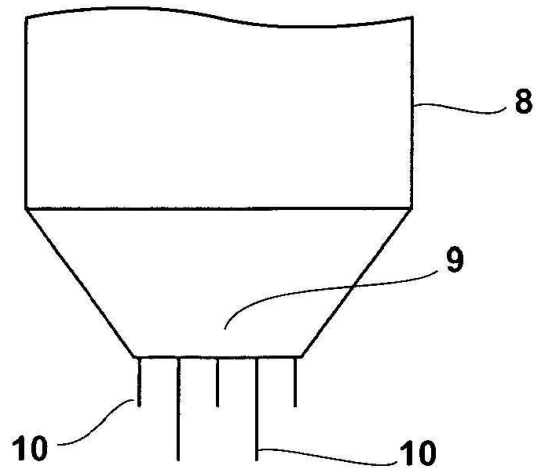
도면3A



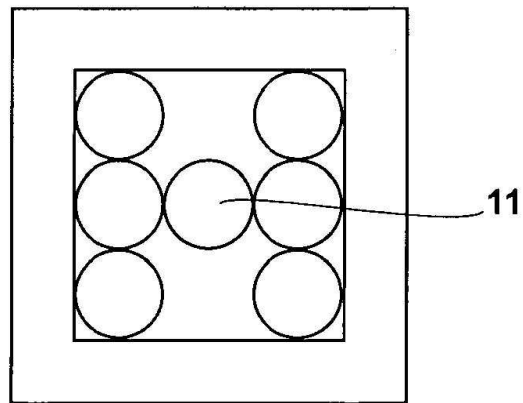
도면3B



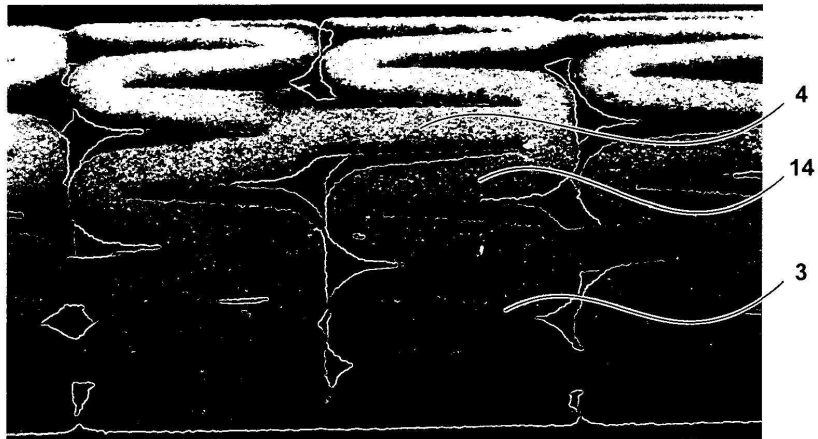
도면3C



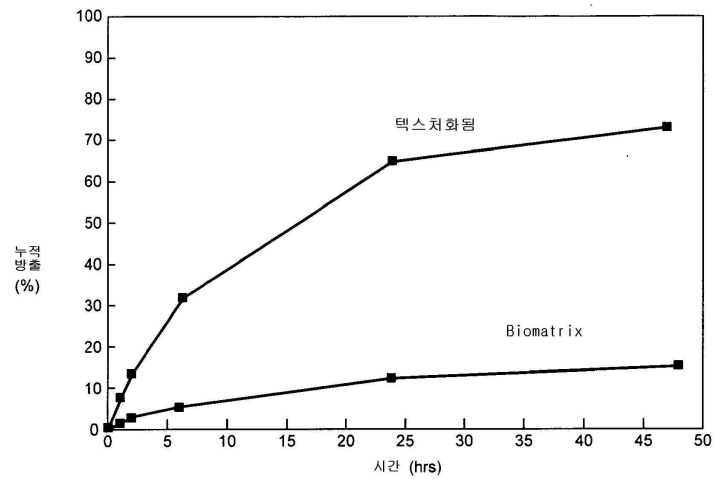
도면3D



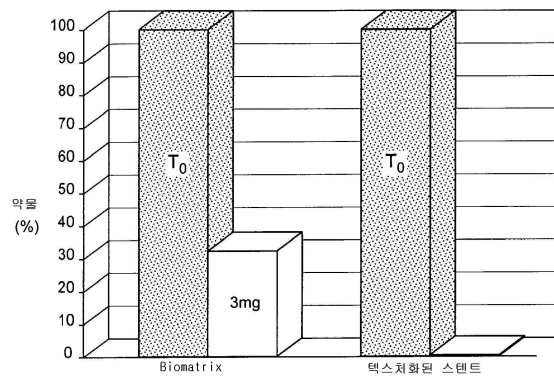
도면4



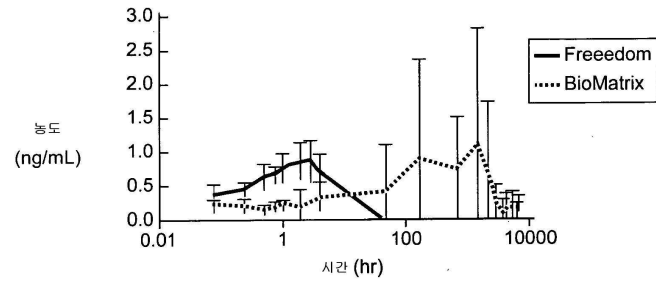
도면5



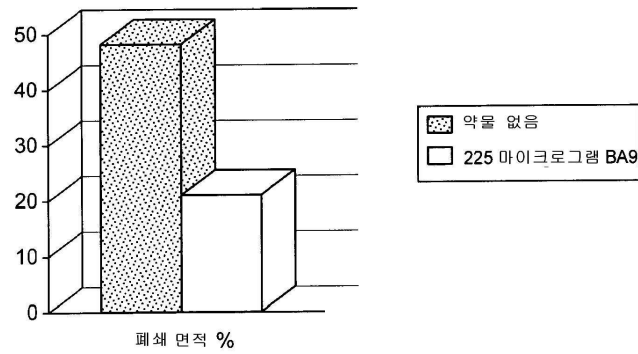
도면6



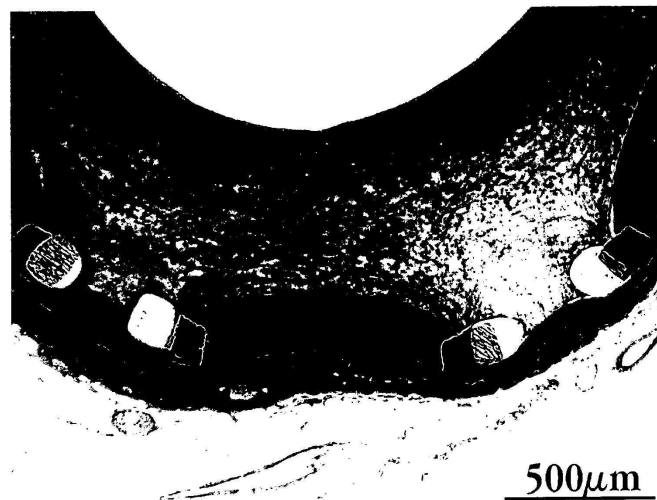
도면7



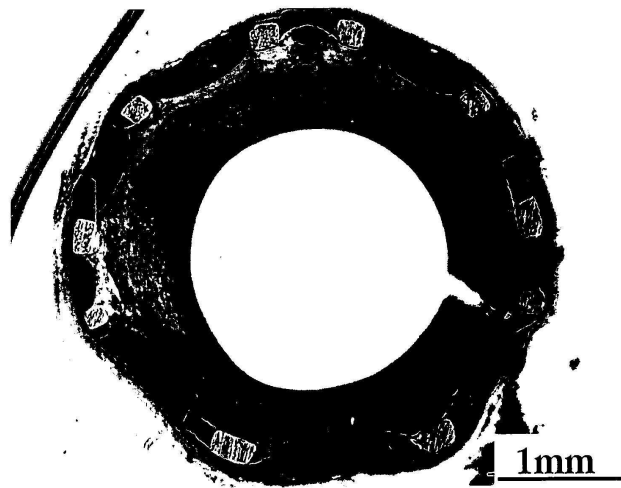
도면8



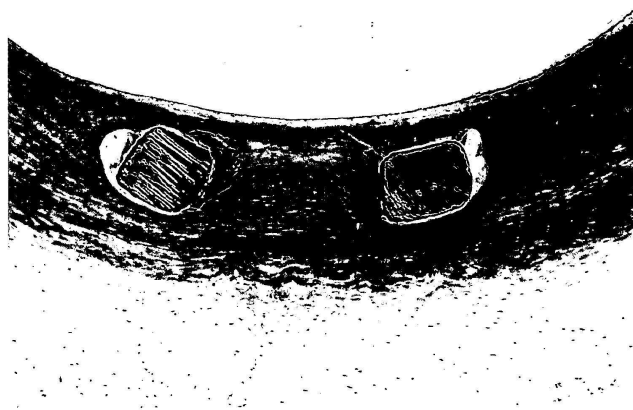
도면9A



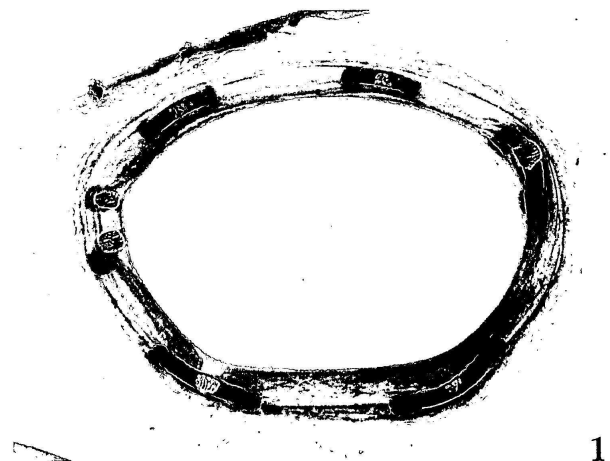
도면9B



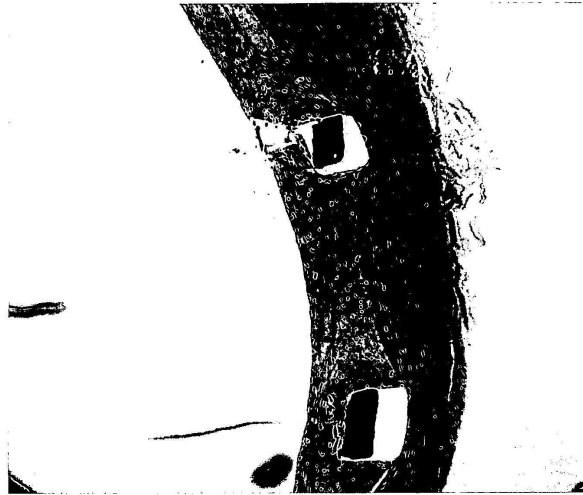
도면9C



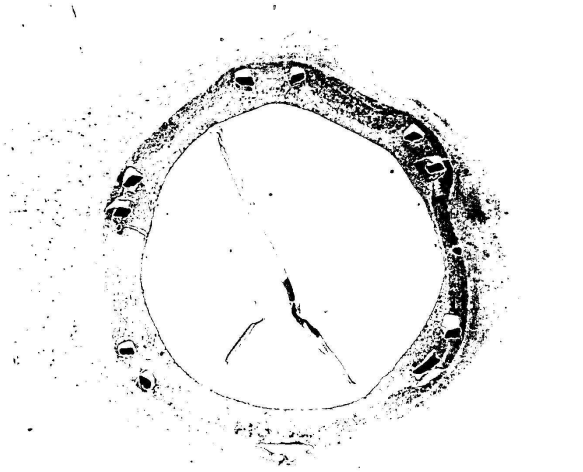
도면9D



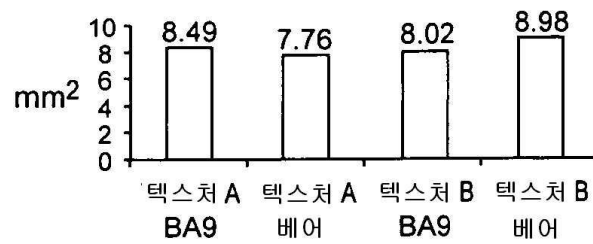
도면9E



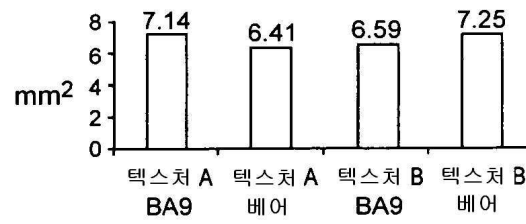
도면9F



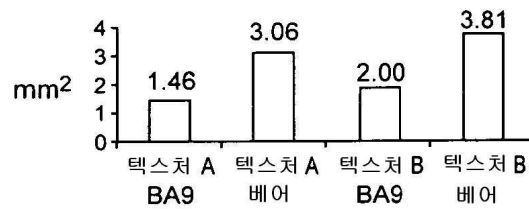
도면10A



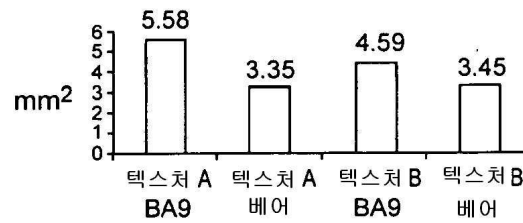
도면10B



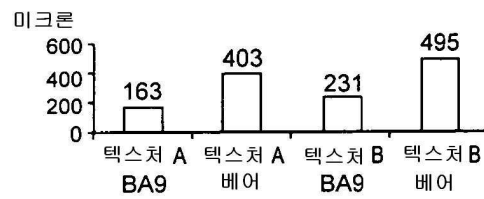
도면10C



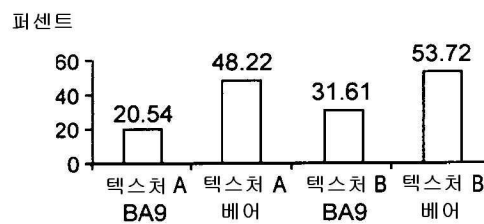
도면10D



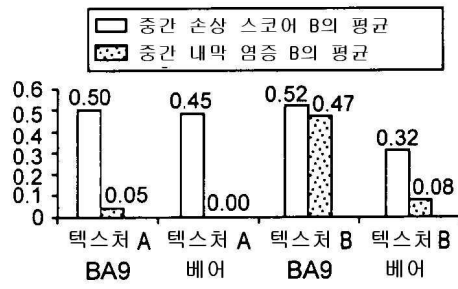
도면10E



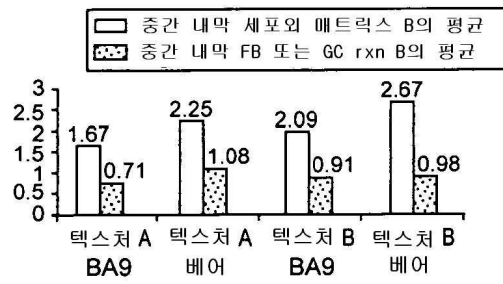
도면10F



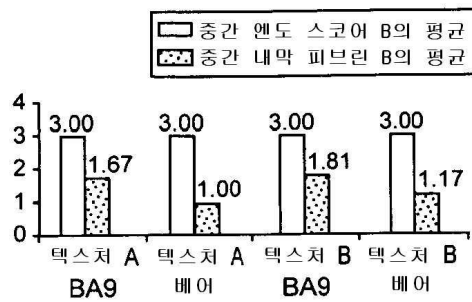
도면10G



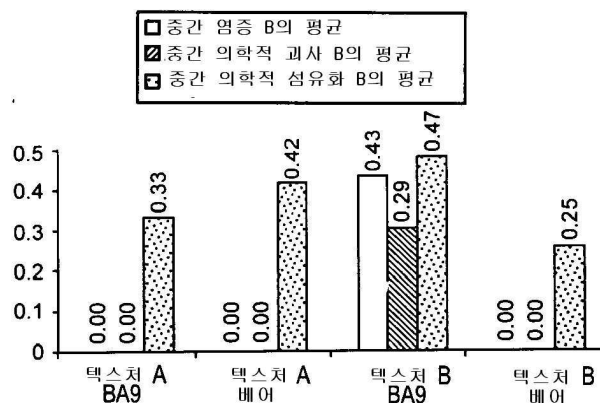
도면10H



도면10I



도면10J



도면10K

