



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0068412
(43) 공개일자 2010년06월23일

(51) Int. Cl.

A61F 2/82 (2006.01) A61L 27/28 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01) A61L 27/14 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7007202

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년09월03일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년04월01일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2008/002410

(87) 국제공개번호 WO 2009/031295

국제공개일자 2009년03월12일

(30) 우선권주장

JP-P-2007-228788 2007년09월04일 일본(JP)

(71) 출원인

가부시키가이샤 니혼 스텐토 테크놀로지

일본 오카야마켄 오카야마시 기타쿠 하가 5303

토요 어드밴스드 테크놀로지스 컴퍼니 리미티드

일본, 히로시마 7348501, 히로시마-시, 미나미-구, 우지나-히가시, 5-3-38

(뒷면에 계속)

(72) 발명자

오무라 이쿠오

일본 오카야마켄 오카야마시 기타쿠 하가 5303 가
부시키가이샤 니혼 스텐토 테크놀로지내

진 겐 유

일본 오카야마켄 오카야마시 기타쿠 하가 5303 가
부시키가이샤 니혼 스텐토 테크놀로지내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 약제 서방성 스텐트

(57) 요약

본 발명에 의해, 외표면과 내표면을 가지는 원통형상의 스텐트 본체, 상기 스텐트 본체의 적어도 외표면을 피복하고 있는 제1 피복층, 및 상기 제1 피복층을 실질적으로 완전히 덮도록 피복하고 있는 제2 피복층을 구비하고, 상기 제1 피복층은, 폴리머 및 내피세포의 증식을 저해하지 않는 혈관 내막 비후 억제제(바람직하게는, 아르가트로반)를 포함하고, 상기 폴리머와 상기 혈관 내막 비후 억제제의 중량 구성 비율이, 폴리머 8~3 대 혈관 내막 비후 억제제 2~7의 범위에 있는 제1 조성물에 의해 형성되어 있고, 상기 제2 피복층은, 폴리머 단독에 의해 형성되거나, 또는 폴리머 및 약제를 포함하고, 폴리머 80 중량%에 대한 약제의 중량 구성 비율이 20중량% 미만인 제2 조성물에 의해 형성되어 있는, 스텐트. 및 그 제조 방법이 제공된다. 또한, 본 발명의 아르가트로반 담지 스텐트로부터 아르가트로반의 방출 속도의 조절 방법이 제공된다.

(71) 출원인

이와따 히로오

일본 교토후 교토시 사쿄구 쇼고인가와하라쵸 53
교토 다이가꾸 사이세이이까가꾸 켄큐쇼 나이

토카이 유니버시티 에듀케이션시스템

일본국 151-0063 도쿄도 시부야구 토미가야 2쵸메
28-4

(72) 발명자

야마시타 슈조

일본 오카야마켄 오카야마시 기타쿠 하가 5303 가
부시키가이샤 니혼 스텐토 테크놀로지내

이와따 히로오

일본 교토후 교토시 사쿄구 쇼고인가와하라쵸 53
교토 다이가꾸 사이세이이까가꾸 켄큐쇼 나이

모치즈키 아키라

일본 시즈오카켄 누마즈시 니시노 317반치 도카이
다이가쿠내

특허청구의 범위

청구항 1

외표면과 내표면을 가지는 원통형상의 스텐트 본체, 상기 스텐트 본체의 적어도 외표면을 피복하고 있는 제1 피복층, 및 상기 제1 피복층을 실질적으로 완전히 덮도록 피복하고 있는 제2 피복층을 구비하고,

상기 제1 피복층은, 폴리머 및 내피세포의 증식을 저해하지 않는 혈관 내막 비후 억제제를 포함하고, 상기 폴리머와 상기 혈관 내막 비후 억제제의 중량 구성 비율이, 폴리머 8~3 대 혈관 내막 비후 억제제 2~7의 범위에 있는 제1 조성물에 의해 형성되어 있고,

상기 제2 피복층은, 폴리머 단독에 의해 형성되거나, 또는 폴리머 및 약제를 포함하고, 폴리머 80 중량%에 대한 약제의 중량 구성 비율이 20중량% 미만인 제2 조성물에 의해 형성되어 있는, 스텐트.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 혈관 내막 비후 억제제의 필수 성분이 아르가트로반(argatroban)인 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 제1 피복층의 두께가 1~20 μm 범위 내이고, 상기 제2 피복층의 두께가 0.5~5 μm 범위 내인 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 제1 피복층에 있어서의 아르가트로반은 폴리머에 마이크로 분산되어 있는 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 5

제2항에 있어서,

상기 제1 피복층은 아르가트로반 이외의 약제를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 제2 피복층은 폴리머 단독으로 형성되어 있는 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 제2 조성물의 약제는 아르가트로반, 라파마이신(rapamycin), 에베롤리무스(everolimus), 바이올리무스(biolimus) A9, 조타롤리무스(zotarolimus), 타크롤리무스(tacrolimus), 파클리탁셀(paclitaxel) 또는 스타틴(statin)인 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 제1 조성물 및/또는 제2 피복층을 형성하는 폴리머가 생분해성 폴리머인 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 생분해성 폴리머가 폴리락트산, 폴리(락트산-글리콜산), 폴리글리콜산, 폴리(락트산- ϵ -카프로락톤), 또는

폴리(글리콜산- ϵ -카프로락톤)인 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 스텐트 본체가 금속 재료, 세라믹, 또는 고분자 재료로 형성되어 있는 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 스텐트 본체 표면에 다이아몬드형 박막이 형성되어 있는 것을 특징으로 하는 스텐트.

청구항 12

외표면과 내표면을 가지는 원통형상의 스텐트 본체,

상기 스텐트 본체의 적어도 외표면을 피복하고 있는, 1~15 μm 범위의 두께를 가지는 제1 피복층, 및

상기 제1 피복층을 실질적으로 완전히 덮도록 피복하고 있는, 0.5~5 μm 범위의 두께를 가지는 제2 피복층을 구비하고 있고,

상기 제1 피복층은, 폴리머 및 아르기트로반을 포함하고, 상기 폴리머와 아르기트로반의 중량 구성 비율이, 폴리머 8~3 대 아르기트로반 2~7의 범위에 있는, 제1 조성물에 의해 형성되어 있고,

상기 제2 피복층은, 폴리머 단독에 의해 형성되거나, 또는 폴리머 및 약제를 포함하고, 폴리머 80 중량%에 대한 약제의 중량 구성 비율이 20중량% 미만인 제2 조성물에 의해 형성되어 있는, 스텐트.

청구항 13

제2항에 따른 제1 조성물을 저급 알킬 케톤-메탄올 혼합 용제, 저급 알킬 에스테르-메탄올 혼합 용제 또는 저급 할로겐화 탄화수소-메탄올 혼합 용제에 용해한 용액을 사용하여, 스텐트 본체의 적어도 외표면을 피복하고, 피복 후 상기 용제를 제거하여, 제1 피복층을 형성하는 것을 특징으로 하는 스텐트의 제조 방법.

청구항 14

제2 피복층의 두께로 0.5~5.0 μm 의 범위 내에서 소정의 두께를 선택함으로써, 37℃의 인산 완충 생리 식염수 중 스텐트의 침지 시점으로부터 1일째 및 2일째의 아르기트로반의 방출 속도가, 각각 3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상이 되도록 조절하는 것을 특징으로 하는, 제2항에 기재된 스텐트로부터 아르기트로반의 방출 속도의 조절 방법.

청구항 15

제2 피복층의 두께로 0.5~5.0 μm 의 범위 내에서 소정의 두께를 선택함으로써, 37℃의 인산 완충 생리 식염수 중 스텐트의 침지 시점으로부터 2일째의 아르기트로반의 방출 속도가 3~100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 의 범위가 되도록 조절하는 것을 특징으로 하는, 제2항에 기재된 스텐트로부터 아르기트로반의 방출 속도의 조절 방법.

청구항 16

제2 피복층의 두께로 0.5~5.0 μm 의 범위 내에서 소정의 두께를 선택함으로써, 37℃의 인산 완충 생리 식염수 중 스텐트의 침지 시점으로부터 3일째 이후부터 7일째까지의 아르기트로반의 방출 속도가 2~50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 의 범위가 되도록 조절하는 것을 특징으로 하는, 제2항에 기재된 스텐트로부터 아르기트로반의 방출 속도의 조절 방법.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 조성물에서 아르기트로반이 폴리머 중에 마이크로 분산됨으로써, 아르기트로반의 방출 속도가 조절되는 것을 특징으로 하는, 스텐트로부터 아르기트로반의 방출 속도의 조절 방법.

청구항 18

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 조성물을 용해하는 용제로, 저급 알킬 에스테르-메탄올 혼합 용제 또는 저급 알킬 케톤-메탄올 혼합 용제 중에서 선택하고, 선택된 용제에 의해 상기 제1 조성물을 용해한 용액을 사용하여, 스텐트 본체의 표면을 피복하고, 피복 후 상기 용제를 제거하여 제1 피복층을 형성함으로써, 아르가트로반의 방출 속도가 조절되는 것을 특징으로 하는, 스텐트로부터 아르가트로반의 방출 속도의 조절 방법.

청구항 19

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

제2 피복층의 폴리머가 폴리(락트산-글리콜산) 공중합체이고, 락트산과 글리콜산의 공중합 비율을 변경함으로써, 아르가트로반의 방출 속도가 조절되는 것을 특징으로 하는, 스텐트로부터 아르가트로반의 방출 속도의 조절 방법.

청구항 20

제2항에 기재된 스텐트를 혈관 내에 유지하고, 상기 스텐트로부터 아르가트로반을 방출시켜, 내피세포의 증식을 저해하지 않고 혈관 내막 비후를 억제하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 2007년 9월 4일자 출원인 특원 2007-228788을 우선권으로 하며, 그 전문을 참조에 의해 본 출원의 일부로서 인용한다.

[0002] 본 발명은, 협착한 혈관계의 처치에 유용한 약제 서방성 스텐트, 그 제조 방법, 및 스텐트로부터 약제의 방출 속도의 조절 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 내피세포의 증식을 저해하지 않는 혈관 내막 비후 억제제를 담지한 스텐트, 그 제조 방법, 및 스텐트로부터의 약제의 방출 속도의 조절 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 동맥 경화가 진행됨에 따라 협착한 동맥 환부를 풍선 카테터(balloon catheter)에 의해 기계적으로 확장하고, 그 내강에 금속제 스텐트를 유지하여 혈류의 회복을 도모하는 스텐트 치료법이 최근 급속히 보급되어, 환자들 사이에서 유행하고 있다. 협착·폐색에 의해 생명의 위기에 빠질 가능성이 높은 관동맥의 경우, 스텐트를 유지해도, 혈관 내막이 금방 비후해지고, 스텐트 유지에 의해 확보된 내강이 좁아져, 재치료가 요구되는 확률이 20~30%에 이른다. 이러한 스텐트내 협착을 억제하기 위해, 스텐트 표면에 협착억제 효과가 기대되는 약제를 담지시켜, 혈관 내에서 약제가 서서히 방출되도록 함으로써 협착을 억제하는 시도가 이루어지고 있으며, 시롤리무스(sirolimus)(면역 억제제)나 파클리탁셀(paclitaxel)(항암제)을 사용한 약제 방출 스텐트(이하 DES라고 함)의 실용화로 연결되었다. 그러나, 이들 약제는 혈관 세포(내피세포, 평활근세포)의 세포 주기에 작용하여 증식을 정지시키는 작용을 가지고 있기 때문에, 평활근 세포의 과잉 증식에 의한 혈관 내막 비후를 억제하는 것에 그치지 않고, 스텐트 유지시에 탈락된 내피세포의 증식도 억제하여 결국 혈관 내벽의 수복·치유가 지연되는 부작용이 생긴다. 혈관 내벽이 내피세포로 피복되어 있지 않은 부분에서는 혈전이 발생하기 쉬우므로, 항혈전제의 복용을 만년 이상으로 장기간 실시해서는 안 되고, 또한 항혈전제를 복용하고 있어도 지발성 혈전증이 발생해 돌연사할 위험성이 있다.

[0004] 혈관내 스텐트 유치로 인한 스텐트 내 협착의 인과관계를 최초로 정립한 사상은, 「스텐트 유치 시 혈관으로의 상해, 특히 내피세포로의 상해」이며, 이어서, 상해 부위에서의 「혈전 생성」, 「백혈구의 혈관으로의 침착·침윤」, 「염증」 「평활근 세포의 증식」, 「협착」의 순으로 인과관계가 성립되고 있다. 그래서, 「혈전 생성」을 억제하는 것이, 협착 억제의 유효한 대책으로 생각되면서, 헤파린, 히루딘 등 항혈전약의 약제 방출 스텐트로의 응용이 개발 초기 단계에 적극적으로 검토되었지만, 임상에서의 유효성이 확인되지 않았다. 시롤리무스나 파클리탁셀을 사용한 약제 방출 스텐트가 보급되고 있는 현재, 항혈전약을 코팅한 스텐트는 소수에 불과하게 되었다. 현재 내피세포의 증식을 저해하지 않는 혈관 내막 비후 억제제를 담지한, 약제 서방성의 스텐트는 실용화되어 있지 않다.

[0005] 또한, 특허 문헌 1에는 아르가트로반(argatroban)(항혈액 응고제)과 실로스타졸(cilostazol)(항혈소판제) 약제

모두를 방출하는 스텐트가 실시예에 기재되어 있다. 또한, 특허 문헌 2에는 인산 완충액(pH 7.4) 중에 3주간 침지한 아르가트로반을 함유하는 폴리머 필름으로부터의 약제 방출 속도가 기재되어 있다. 그러나, 스텐트에 담지된 상태에서의 현저한 내막 비후 억제 효과는 발견되고 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0006] (특허문헌 0001) 특허 문헌 1: 일본특허공보 특개 2001-190687
(특허문헌 0002) 특허 문헌 2: W02007/058190

발명의 내용

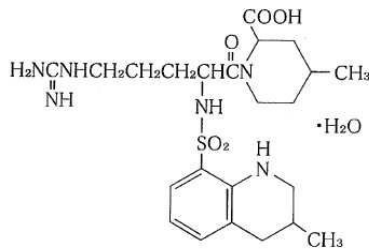
해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은, 내피세포의 증식을 저해하지 않는 혈관 내막 비후 억제제를 담지하는 동시에 상기 약제를 서방할 수 있는 스텐트 및 그 제조 방법을 제공하는 것이다.
- [0008] 또한, 본 발명의 다른 목적은, 스텐트로부터 약제의 방출 속도의 조절 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0009] 본 발명의 제1 구성은, 외표면과 내표면을 가지는 원통형상의 스텐트 본체, 상기 스텐트 본체의 적어도 외표면을 피복하고 있는 제1 피복층, 및 상기 제1 피복층을 실질적으로 완전히 덮도록 피복하고 있는 제2 피복층을 구비하고 있으며, 상기 제1 피복층은, 폴리머 및 내피세포의 증식을 저해하지 않는 혈관 내막 비후 억제제를 포함하고, 상기 폴리머와 상기 혈관 내막 비후 억제제의 중량 구성 비율이, 폴리머 8~3 대 혈관 내막 비후 억제제 2~7의 범위에 있는 제1 조성물에 의해 형성되어 있고, 상기 제2 피복층은, 폴리머 단독에 의해 형성되어 있거나, 또는 폴리머 및 약제를 포함하고, 폴리머 80중량%에 대한 약제의 중량 구성 비율이 20중량% 미만인 제2 조성물에 의해 형성되어 있는 스텐트이다.
- [0010] 상기 본 발명에 있어서, 「스텐트」란, 혈관이나 다른 생체 내의 관강이 협착 또는 폐색되는 경우, 상기 협착부등을 확장하고, 필요한 관강 영역을 확보하기 위해, 상기 부위에 유지하는 관상 의료용기이다. 스텐트는, 직경이 작은 상태로 체내에 삽입하고, 협착부에서 확장시켜 직경을 크게 하여 상기 관강부를 확장 유지하기 위한 목적으로 사용하는 것이다.
- [0011] 본 발명에 있어서, 「폴리머」란, 호모폴리머, 코폴리머, 또는 폴리머의 혼합물을 포함하는 용어로서 사용된다.
- [0012] 본 발명에 있어서, 「제1 조성물」 및 「제2 조성물」은, 폴리머 및 약제를 포함하고 있고, 약제는 폴리머 조직(치밀한 조직 또는 다공 조직을 포함함)에 분자 분산 또는 미세한 고체상으로 마이크로 분산되어 있는 것을 말한다. 후술하는 바와 같이, 제1 조성물 중에 있어서, 약제(아르가트로반)는 폴리머 조직에 마이크로 분산되어 있는 것이 바람직하고, 제2 조성물 중에 있어서 폴리머 조직은 치밀한 조직인 것이 바람직하다. 본 발명에 있어서, 「치밀 조직」이란, 광학 현미경에 의한 관찰에서는, 조직 내에 공극이 거의 관찰되지 않는 조직을 말한다.
- [0013] 본 발명에 있어서, 내피세포의 증식을 저해하지 않는 혈관 내막 비후 억제제로서는, 아르가트로반(Argatroban), 자이멜라가트란(Ximelagatran), 멜라가트란(Melagatran), 다비가트란(Dabigatran), 다비가트란·에텍실레이트(Dabigatran etexilate) 등을 들 수 있지만, 그 중에서도, 아르가트로반이 바람직하므로, 이하, 아르가트로반을 예로 들어 설명한다.
- [0014] 본 발명에 있어서, 「아르가트로반」은, 하기의 화학 구조식으로 나타내는, 일반명 (2R,4R)-4-메틸-1-[N²-((RS)-3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-8-퀴놀린 술폰일)-L-아르기닐]-2-피페리딘 카르복실산·수화물인 화합물이다. 아르가트로반은, 항트롬빈 작용을 가지는 화합물로서 이미 알려져 있다(특허 문헌 1 및 2).

[0015] [화학식 1]



[0016]

[0017] 본 발명의 제1 구성에 있어서, 상기 제1 피복층의 두께가 1~20 μm 의 범위 내에 있고, 상기 제2 피복층의 두께가 0.5~5 μm 의 범위 내에 있는 것이 바람직하다.

[0018] 상기 제1 피복층에 있어서의 아르가트로반은, 폴리머에 마이크로 분산되어 있는 것이 바람직하다.

[0019] 상기 제1 피복층에는, 아르가트로반 이외의 다른 약제를 포함하지 않는 것이 바람직하다.

[0020] 상기 제2 피복층은 폴리머 단독으로 형성되어 있는 것이 바람직하다.

[0021] 상기 제2 피복층이 제2 조성물로 형성되는 경우, 제2 조성물의 약제는, 아르가트로반, 라파마이신, 에베롤리무스(everolimus), 바이올리무스(biolimus) A9, 조타롤리무스(zotarolimus), 타크롤리무스(tacrolimus), 파클리탁셀 또는 스타틴인 것이 바람직하다.

[0022] 상기 제1 조성물 및/또는 제2 피복층을 형성하는 폴리머가 생분해성 폴리머인 것이 바람직하다.

[0023] 상기 생분해성 폴리머는 폴리락트산, 폴리(락트산-글리콜산), 폴리글리콜산, 폴리(락트산- ϵ -카프로락톤), 또는 폴리(글리콜산- ϵ -카프로락톤)인 것이 바람직하다.

[0024] 상기 스텐트 본체는 금속 재료, 세라믹, 또는 고분자 재료로 형성되어 있는 것이 바람직하다. 또한, 상기 스텐트 본체 표면에, 다이아몬드형 박막이 형성되어 있는 것이 바람직하다.

[0025] 본 발명의 제2 구성은, 상기 제1 조성물을, 저급 알킬 케톤-메탄올 혼합 용제, 저급 알킬 에스테르-메탄올 혼합 용제 또는 저급 할로겐화 탄화수소-메탄올 혼합 용제에 용해한 용액을 사용하여, 스텐트 본체의 적어도 외표면에 피복하고 피복 후, 용제를 제거하여 제1 피복층을 형성하는 스텐트의 제조 방법이다.

[0026] 본 발명의 제3 구성은, 상기 본 발명의 제1 구성의 스텐트에 있어서, 상기 제2 피복층의 두께로 0.5~5.0 μm 의 범위 내에서 소정의 두께를 선택함으로써, 37°C의 인산 완충 생리 식염수 중 상기 스텐트의 침지 시점으로부터 1일째 및 2일째의 아르가트로반의 방출 속도가, 각각 $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상이 되도록 조절하는 것을 특징으로 하는, 스텐트로부터 아르가트로반의 방출 속도의 조절 방법이다.

[0027] 상기 본 발명의 제1 구성의 스텐트에 있어서, 상기 제2 피복층의 두께로 0.5~5.0 μm 의 범위 내에서 소정의 두께를 선택함으로써, 37°C의 인산 완충 생리 식염수 중 상기 스텐트의 침지 시점으로부터 2일째의 아르가트로반의 방출 속도가 $3 \sim 100 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 의 범위가 되는 것이 바람직하다.

[0028] 상기 본 발명의 제1 구성의 스텐트에 있어서, 상기 제2 피복층의 두께로 0.5~5.0 μm 의 범위 내에서 소정의 두께를 선택함으로써, 37°C의 인산 완충 생리 식염수 중 상기 스텐트의 침지 시점으로부터 3일째 이후부터 7일째까지의 아르가트로반의 방출 속도가 $2 \sim 50 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 의 범위가 되도록 조절하는 것이 바람직하다.

[0029] 상기 제1 조성물에 있어서, 아르가트로반이 폴리머 중에 마이크로 분산되는 것에 의해, 아르가트로반의 방출 속도가 조절되는 것이 바람직하다.

[0030] 상기 제1 조성물을 용해하는 용제로, 저급 알킬 에스테르-메탄올 혼합 용제, 저급 알킬 케톤-메탄올 혼합 용제 또는 저급 할로겐화 탄화수소-메탄올 혼합 용제 중에서 선택하고, 선택된 용제에 의해 상기 제1 조성물을 용해한 용액을 사용하여, 스텐트 본체의 표면을 피복하고, 피복 후 상기 용제를 제거하여 제1 피복층을 형성함으로써, 아르가트로반의 방출 속도가 조절되는 것이 바람직하다.

[0031] 상기 제2 피복층의 폴리머가 폴리(락트산-글리콜산) 공중합체이고, 락트산과 글리콜산의 공중합 비율을 변경함

으로써, 아르가트로반의 방출 속도가 조절되는 것이 바람직하다.

- [0032] 본 발명의 제4 구성은, 본 발명의 제1 구성의 스텐트를 혈관 내에 유치하고, 상기 스텐트로부터 아르가트로반을 방출시켜, 내피세포의 증식을 저해하지 않고 혈관 내막 비후를 억제하는 방법이다.
- [0033] 본 발명의 제1 구성에 의하면, 제1 피복층이 내피세포의 증식을 저해하지 않는 혈관 내막 비후 억제제(바람직하게는 아르가트로반) 및 폴리머로 구성되고, 그 중량 구성 비율이 폴리머 8~3 대 혈관 내막 비후 억제제 2~7의 범위이고, 제1 피복층은 혈관 내막 비후 억제제를 다량 포함하고, 그 위에 제2 피복층이 폴리머 단독에 의해 형성되어 있거나, 또는 폴리머 및 약제를 포함하며 폴리머 80중량%에 대한 약제의 중량 비율이 20중량% 미만인 제2 조성물에 의해 형성되어 있는 것에 의해, 상기 혈관 내막 비후 억제제가 적당한 방출 속도로 지속적으로 방출할 수 있으므로, 내피세포의 증식을 저해하지 않고, 혈관 내막 비후 억제 효과를 발휘할 수 있는 스텐트를 얻을 수 있다. 특히, 제2 피복층은 약제를 포함하지 않거나, 포함하더라도 소량만 포함하며, 그 중 제2 피복층이 약제를 포함하지 않는 경우에는 제2 피복층을 구성하는 폴리머 조직이 치밀성을 유지하고 있기 때문에, 제1 피복층에 포함되는 있는 약제(아르가트로반)의 방출을 억제하고, 지속적으로 방출시키는 효과가 크다.
- [0034] 또한, 상기 본 발명의 제1 구성의 스텐트에 의하면, 제1 피복층이 1~20 μm 범위의 두께, 제2 피복층이 0.5~5 μm 범위의 두께이며, 양 층을 합쳐도 25 μm 이하, 바람직하게는 20 μm 이하의 두께인 것이, 특히 협착 방지에 바람직하다.
- [0035] 본 발명의 제2 구성에 있어서, 제1 조성물을 용해하는 용제로서 사용되는 저급 알킬 케톤, 저급 알킬 에스테르 또는 저급 할로젠화 탄화수소는 폴리머를 용해하는 용제이며, 메탄올은 약제(아르가트로반)를 용해하는 용제이다. 혼합 용제를 사용함으로써, 폴리머와 약제(아르가트로반) 모두를 용해할 수 있고, 이 혼합 용제를 사용하여 제조된 폴리머·약제(아르가트로반) 조성물로 형성된 제1 피복층에서는, 약제(아르가트로반)가 피복층의 폴리머 중에 용해(분자 분산)되어 있지 않고, 마이크로 분산되어 있으므로, 제2 피복층의 두께 등을 제어함으로써 약제 방출 속도의 제어가 용이한 점에 특징이 있다.
- [0036] 본 발명의 제3 구성에 의하면, 본 발명 제1 구성의 스텐트에 있어서, 특히, 고농도의 아르가트로반을 함유하는(바람직하게는, 아르가트로반이 제1 피복층의 폴리머에 마이크로 분산된) 제1 피복층 상에 형성되는 제2 피복층의 두께를, 0.1~5 μm 범위 내의 적당한 두께로 제어함으로써, 아르가트로반의 방출 속도가 상기 범위 내에 포함되도록 조절할 수 있다. 이것에 의해, 원하는 방출 속도를 얻을 수 있다.
- [0037] 본 발명의 제3 구성에 의하면, 스텐트 본체 상에 형성된 피복층 중의 아르가트로반은, 스텐트를 혈관내, 특히 동맥 내 유치 후, 적어도 2일간에 걸쳐, $3\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상의 속도로 방출된다. 이로 인해 방출된 아르가트로반의 약리 효과(혈관 내막 비후의 억제)가 발생되고, 스텐트 내 협착을 유효하게 억제한다. 또한, 상기 스텐트의 유치 1개월 후에는 내피세포가 내막 표면 전체를 피복하고 있어서, 그 결과 혈전증, 특히 지발성 혈전증의 발생이 기존 약제 방출 스텐트와 비교하여 줄어드는 현저한 효과를 얻을 수 있다.
- [0038] 본 발명의 약제 서방성 스텐트는 관동맥의 스텐트 치료에 유효하게 사용되지만, 뇌동맥, 신동맥, 말초 동맥의 스텐트 치료에 있어서도 유효하다.
- [0039] **발명을 실시하기 위한 최적의 형태**
- [0040] (스텐트)
- [0041] 스텐트 본체를 구성하는 소재에 관하여는, 특별히 제한은 없으며, 종래부터 알려져 있는 금속 재료, 세라믹 또는 고분자 재료가 사용되지만, 그 중에서도 고강성 및 내부식성의 금속인 것이 바람직하다. 구체적으로는 스테인레스강, 탄탈, 니켈-티탄 합금(니티놀을 포함함), 마그네슘 합금 및 코발트 합금(코발트-크로뮴-니켈 합금을 포함함) 등을 들 수 있다. 스텐트 본체의 구조로서는, 외표면과 내표면을 가지는 원통형상이고, 풍선 확장형, 자기 확장형, 및 이들의 조합이 바람직하다. 도 1은 본 발명에 있어서 사용되는, 특히 약제 방출 스텐트로서 사용되는 스텐트 본체의 형상의 일례를 나타낸 사시도이다. 스텐트 본체의 그물모양 디자인 및 지주의 형상에 대하여는, 스텐트 내 협착을 일으키는 요인, 예를 들면, 혈관 내벽 근방에서의 혈류의 혼란이나 지주 굴곡부의 돌출에 의한 플레어 현상에 의한 혈관으로의 기계적 자극이 평균 이하이면, 특별한 제한은 없다. 이러한 스텐트 본체로는, 일본특허 제3654627호, 제3605388호에 개시되어 있는 코발트 합금을 소재로 한 스텐트 본체를 사용할 수 있으며, 인용에 의해 상기 특허 명세서의 개시 내용은 본 명세서에 포함된다. 또한, 일본특허 제4066440호에 개시되어 있는 것 같은, 상기 스텐트 본체의 표면에 다이아몬드형 박막을 코팅하고, 생체 적합성을

개선한 스텐트 본체도 본 발명에 있어서 사용 가능하며, 인용에 의해 상기 특허의 명세서의 내용도 본 명세서에 포함된다. 소정의 형상을 가지는 스텐트 본체는, 레이저 가공기 등에 의해 가공하고, 연마에 의해 표면 마무리를 행함으로써 형성할 수 있다.

[0042] (스텐트 본체로의 피복)

[0043] 본 발명에 있어서는, 상기와 같은 스텐트 본체의 원통형 표면 중 적어도 외표면, 바람직하게는 외표면과 내표면의 양면에 폴리머 피복층을 형성하고, 이 폴리머 피복층에 약제를 담지시켜 제1 피복층을 형성하고 있다. 스텐트 표면에 약제를 담지시키는 방법으로는, 약제와 폴리머를 적당한 용제에 용해하여 조제한 코팅액 중에 스텐트를 침지한 후 용제를 건조시키는 디핑법(dipping method), 약제와 폴리머를 용해한 용액을 분무화하여 스텐트에 분사하는 스프레이법, 약제와 폴리머를 각각 용제에 용해하고 2개의 노즐로부터 동시에 스텐트에 분사하는 2중 동시 스프레이법 등을 들 수 있으며, 본 발명에 있어서는 상기 어느 방법도 적용가능하지만, 약제를 분산(분자 분산을 포함)시킨 폴리머의 코팅층을 스텐트 표면에 형성하는 방법이 약제의 방출 속도 제어가 용이하므로 바람직하다. 그 중에서도, 후술하는 제1 피복층을 형성하는 제1 조성물에 있어서 약제(아르가트로반)가 폴리머 중에 마이크로 분산되어 있는 것이 바람직하다.

[0044] (제1 피복층과 제2 피복층)

[0045] 본 발명의 스텐트의 기본적 구조는, (a)스텐트 본체, (b)스텐트 본체의 적어도 외표면에 형성된, 폴리머 및 약제(바람직하게는, 아르가트로반)를 포함하는 제1 피복층, 및 (c)제1 피복층 상에 형성된 폴리머 단독, 또는 약제를 폴리머 80중량%에 대한 중량 구성 비율로서 20중량% 미만 포함하는 제2 피복층으로 구성되어 있다. 제1 피복층에 약제(아르가트로반)를 고농도로 담지(폴리머 중에 분자 분산, 또는 나노미터, 서브마이크론 오더의 입자형으로 마이크로 분산되어 유지됨)시키고, 제2 피복층에 의해 약제(아르가트로반)의 방출을 억제함으로써, 장기간에 걸친 서방성이 부여된다. 제1 피복층의 두께, 제1 피복층에 있어서 폴리머 중 약제(아르가트로반)의 담지 상태, 제2 피복층의 두께, 제2 피복층에 있어서 폴리머 조성, 조직 등의 선택에 의해, 스텐트 표면으로부터 약제(아르가트로반)의 방출 속도가 제어된다. 그러므로 제2 피복층은 제1 피복층을 실질적으로 완전히 덮도록 형성될 필요가 있다.

[0046] (제1 피복층을 형성하는 제1 조성물)

[0047] 제1 피복층은 상기한 바와 같이 폴리머 및 약제(아르가트로반)를 포함하는 제1 조성물로 형성되어 있다. 제1 조성물 중 폴리머와 약제(아르가트로반)의 중량 구성 비율은, 폴리머 8~3 대 약제(아르가트로반) 2~7 (양쪽의 합이 10)이며, 약제(아르가트로반)의 비율이 2 미만이면 코팅층으로부터의 약제(아르가트로반) 방출 속도가 너무 느려지고, 7을 초과하면 코팅층이 약해져 스텐트 기재에 밀착시키기 곤란하다. 제1 조성물은 폴리머 및 약제(아르가트로반)이외에도, 특히 문헌 2에 개시되어 있는 방출 보조제(카르복실산 에스테르, 글리세린의 모노에스테르, 디에스테르, 바람직하게는, 주석산 디메틸, 주석산 디에틸 등)를 포함할 수 있다. 제1 조성물에 있어서, 상기한 바와 같이 폴리머가 약제(아르가트로반)를 고농도로 담지함으로써, 약제(아르가트로반)를 장기간에 걸쳐 방출할 수 있다. 따라서, 제1 조성물에서 폴리머의 약제(아르가트로반) 담지를 저해하지 않도록, 제1 조성물은 혈관 내막 비후 억제제(아르가트로반) 이외의 약제를 포함하지 않는 것이 바람직하다. 제1 조성물에 있어서, 약제(아르가트로반)가 폴리머 중에 마이크로 분산되어 있는지 분자 분산되어 있는지는, 시차 열분석에 의해 결정 용해열 피크의 유무에 의해 확인할 수 있다(유: 마이크로 분산, 무: 분자 분산).

[0048] (제1 조성물 중의 약제(아르가트로반)의 담지 상태)

[0049] 상기한 바와 같이, 혈중, 특히 동맥 중에 삽입되어 소정 기간 경과 후에도 스텐트로부터 약제(아르가트로반)의 방출이 유지되어 있는 것이 중요하지만, 본 발명의 스텐트에 있어서는 37℃의 인산 완충 생리 식염수 중 상기 스텐트의 침지 시점으로부터 1일째 및 2일째의 약제(아르가트로반)의 방출 속도가, 각각 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상이 되도록 조절되어 있다. 약제(아르가트로반)의 방출 속도가 상기와 같은 속도로 되기 위해서는, 제1 조성물에 있어서의 약제(아르가트로반)가 폴리머 중에 용해하여 분자 분산되어 있는 것보다도, 상기한 바와 같이 마이크로 분산(나노미터, 서브마이크론 오더의 입자형으로 마이크로 분산)되어 있는 것이 바람직하다. 제1 조성물의 폴리머 중에 약제(아르가트로반)가 용해되어 있는 경우에는, 제2 피복층을 통해 소정 기간 내에 필요량을 방출하기 곤란하다. 제1 조성물 중에 있어서, 약제(아르가트로반)를 방출하기 쉬운 담지 상태로 두어, 제2 피복층에 의해 소정의 방출 속도로 방출되도록 억제하는 것이, 약제(아르가트로반)의 방출 속도 제어에 유효하다.

[0050] (제1 조성물을 구성하는 폴리머)

- [0051] 본 발명에 있어서는, 협착 억제에 유효한 양의 약제(아르가트로반)를 일정 시간 지속적으로 방출시키는 것을 목적으로 하고 있으며, 이를 위해 제1 조성물에 있어서, 약제(아르가트로반)를 담지시키는 매트릭스 폴리머로서 약제(아르가트로반)가 확산에 의해 폴리머층 중에 이동하기 용이한, 유리 전이 온도(Tg)가 -100~50℃의 범위 내에 있는 유연성 폴리머를 사용하는 것이 바람직하다. 이와 같은 유연성 폴리머로서, 실리콘 고무, 우레탄 고무, 불소 수지, 폴리부틸아크릴레이트(-54℃), 폴리부틸메타크릴레이트(20℃), 아크릴 고무, 천연 고무, 에틸렌-초산비닐 공중합체, 스티렌-부타디엔 블록 공중합체, 스티렌-이소프렌 블록 공중합체, 스티렌-이소부틸렌 블록 공중합체 등이 예시된다. 상기한 유연성 폴리머는 혈관 내에 도입되었을 때 비분해성이지만, 본 발명에 있어서 폴리머로 인한 만성 염증으로부터 혈관 조직을 조기에 회복시키는 것이 요구되는 경우에는, 생분해성 폴리머, 그 중에서도 반년 이내에 생체 내에서 분해·소실되는 것을 사용하여 피복하는 것이 바람직하다. 생분해성 폴리머의 구체예로서는, 폴리락트산, 폴리(락트산-글리콜산), 폴리글리콜산, 폴리(락트산-ε-카프로락톤), 폴리(글리콜산-ε-카프로락톤), 폴리-p-디옥사논, 폴리(글리콜산-트리메틸렌카보네이트), 폴리-β-하이드록시부티르산 등을 들 수 있다. 그 중에서도 폴리(락트산-글리콜산), 폴리(락트산-ε-카프로락톤), 폴리(글리콜산-ε-카프로락톤)은 유리 전이 온도가 -20~50℃의 범위이고, 또한 이들의 생분해 속도는 반년 이내에 생체 내에서 분해 소실되는 속도이므로, 본 발명에 있어서 바람직하게 사용된다. 이들 폴리머의 분자량은, 코팅층의 강도 확보, 코팅 작업 효율의 관점에서 20,000~500,000이 적당하다.
- [0052] (폴리머의 선택과 약제 방출 속도)
- [0053] 일반적으로, 코팅층으로부터의 약제 방출 속도는, 비분해성 폴리머에서는 폴리머 중의 약제의 확산 속도에 의존하지만, 생분해성 폴리머에서는 약제의 확산 속도와 폴리머의 분해 속도에 의존한다. 따라서 약제 방출 속도를 조절하기 위해서는, 폴리머의 종류를 적절히 선택하고, 필요에 따라 상이한 종류의 폴리머를 조합시켜도 된다. 따라서 폴리머 중의 약제의 확산 속도, 폴리머의 분해 속도라는 2개의 파라미터를 조합함으로써 약제 방출 속도를 조절할 수 있다. 약제의 폴리머 중 확산 속도를 높이려면 고무형 폴리머를 선택하는 것이 적절하고, 생분해성 속도를 높이려면 글리콜산의 공중합 비율이 큰 공중합체를 선택하는 것이 적절하다.
- [0054] (생분해성 폴리머의 선택과 약제 방출 속도)
- [0055] 제1 조성물의 폴리머로서 생분해성 폴리머를 사용하는 경우, 상기 생분해 폴리머 중에서도 폴리(락트산-글리콜산)(공중합비=100:0~0:100), 폴리(락트산-ε-카프로락톤)(공중합비=100:0~25:75)가 인체에 사용된 적이 있어 안전상 바람직하다. 생분해성 폴리머의 분해 속도는 폴리머를 구성하는 모노머의 화학 구조, 공중합비, 분자량에 의존하므로, 목표로 하는 약제 방출 속도에 적합하도록, 이들 파라미터를 조절하는 것이 바람직하다. 폴리(락트산-글리콜산)의 경우, 글리콜산의 비율을 증가시키면 분해 속도가 빨라져, 몰비가 50:50인 공중합체는 생체 내에서 3개월 정도면 분해 소실한다. 이와 같은 폴리머를 사용하면, 약제의 방출은 2개월 이내에 완료된다.
- [0056] (용출 보조제의 첨가에 의한 약제 방출 속도의 조절)
- [0057] 제1 조성물은, 상기한 바와 같이 폴리머 및 약제(아르가트로반)로 구성되지만, 또한 조성물 중에 필요에 따라 제3 성분으로서 용출 보조제를 배합함으로써, 확산 속도를 빠르게 할 수 있다. 본 발명에 바람직하게 사용할 수 있는 용출 보조제는, 특허 문헌 2에 개시되어 있는 바와 같이, 주석산 디메틸 및 주석산 디에틸이다. 이들 용출 보조제는 단독으로 사용하거나, 2종을 조합하여 사용할 수 있다. 약제(아르가트로반)의 방출 속도를 조절하기 위한 바람직한 태양으로서, 생분해성 폴리머 코팅층 중에 주석산 디메틸 및/또는 주석산 디에틸을 가해되 된다. 첨가량은 약제(아르가트로반) 방출 속도에 대응하여 적당히 설정하면 되지만, 폴리머 중량의 약 5~60phr의 범위 내에 있는 것이 바람직하다. 이 범위에 있으면 양호한 첨가 효과가 얻어진다.
- [0058] (제1 피복층의 두께)
- [0059] 스텐트의 단위표면적(1cm²)당 코팅층의 두께는, 약제(아르가트로반)를 적당량 방출시키는 관점에서 1~25μm 범위 내일 필요가 있다. 통상 2~20μm 범위 내에 있는 것이 바람직하다. 제2 피복층을 포함하여 피복층이 20μm를 초과하면 스텐트 내 협착이 커질 염려가 있으므로, 제1 피복층의 두께로서는 15μm를 넘지 않도록 하는 것이 바람직하다. 따라서, 이러한 도포 조건을 만족시킬 수 있도록, 코팅액 조성 및 코팅 조건이 선택된다. 제1 피복층은 단일층으로 형성해도 되고, 상기 범위 내에 있어서 복수층으로 형성해도 된다.
- [0060] (제2 조성물)
- [0061] 제2 피복층은 폴리머 단독으로 형성되어도 되지만, 폴리머 이외의 성분으로서 항트롬빈약(아르가트로반 등), 면역 억제제(라파마이신, 에베롤리무스, 바이올리무스 A9, 조타롤리무스, 타크롤리무스 등), 항암제(파클리탁셀

등), 콜레스테롤 저하제(스타틴 등) 등의 약제를, 폴리머 80중량%에 대하여 20중량% 미만의 범위 내로 포함하는 조성물이어도 된다. 또한, 주석산 디메틸, 주석산 디에틸 등의 용출 보조제, 당류, 다당류, 아미노산류, 무기·유기염류, 단백질 등의 생체 성분 등의 성분은, 약제(아르가트로반)가 제1 피복층으로부터 제2 피복층(탑 코팅층)을 투과하는 속도를 제어하는 역할을 하며, 경우에 따라서는 혈소판 응집의 억제, 혈전 형성의 억제, 평활근의 증식 억제, 혈관내피의 치유 등에 유용하므로, 20중량%를 초과하지 않는 범위에서 적당량 첨가하여도 된다.

[0062] (제2 피복층을 구성하는 폴리머)

[0063] 본 발명에서는, 제1 조성물로 이루어지는 제1 피복층(베이스 코팅) 상에, 폴리머 단독 또는 제2 조성물로 이루어지는 제2 피복층(탑 코팅층)을 코팅하고, 제1 피복층으로부터의 약제의 방출 속도를 억제하여, 서방성을 부여한다. 제2 조성물의 구성 성분으로는, 약제(아르가트로반)가 확산에 의해 탑 코팅층 안을 적당한 속도로 이동할 수 있는 물질을 사용하는 것이 바람직하다. 이 조건을 만족시키는 물질로서는, 분자량이 10000~500000이고 유리 전이 온도가 -100°C ~ 60°C 인 유연성 폴리머가 바람직하다. 이러한 폴리머의 구체예로서는, 실리콘 고무, 우레탄고무, 불소 수지, 폴리부틸아크릴레이트(-54°C), 폴리부틸메타크릴레이트(20°C), 아크릴 고무, 천연고무, 에틸렌-초산비닐 공중합체, 스티렌-부타디엔 블록 공중합체, 스티렌-이소프렌 블록 공중합체, 스티렌-이소부틸렌 블록 공중합체 등의 비분해성 폴리머가 예시된다. 폴리머로 인한 만성 염증으로부터 혈관 조직을 조기에 회복시키는 것이 요구되는 경우에는, 생분해성 폴리머를 사용하는 것이 바람직하고, 나아가 반년 이내에 생체 내에서 분해·소실되는 것을 사용하는 것이 보다 바람직하다. 본 발명에서 사용되는 생분해성 폴리머의 구체예로서는, 폴리락트산, 폴리(락트산-글리콜산), 폴리글리콜산, 폴리(락트산- ϵ -카프로락톤), 폴리(글리콜산- ϵ -카프로락톤), 폴리-p-디옥사논, 폴리(글리콜산-트리메틸렌카보네이트), 폴리- β -하이드록시부티르산 등을 들 수 있지만, 그 중에서도 폴리(락트산-글리콜산), 폴리(락트산- ϵ -카프로락톤), 폴리(글리콜산- ϵ -카프로락톤)은 유리 전이 온도가 -20 ~ 60°C 의 범위이고, 또한 반년 이내에 생체 내에서 분해 소실하는 것이므로, 본 발명에 있어서 바람직하게 사용된다. 이들 폴리머의 분자량은 제2 피복층의 강도 확보, 코팅 작업 효율의 관점에서 10,000~500,000 범위 내에 있는 것이 적당하다. 제2 피복층의 폴리머와 제1 피복층의 폴리머는 동일하여도 상이하여도 관계없다.

[0064] (제2 피복층의 두께)

[0065] 제2 피복층의 막 두께는 $0.5\sim 5\mu\text{m}$ 의 범위인 것이 바람직하다. $0.5\mu\text{m}$ 미만이면 막의 균일성을 확보할 수 없게 되어, 약제(아르가트로반) 방출속도의 억제 기능을 발휘할 수 없다. 반대로, $5\mu\text{m}$ 을 초과하면 약제(아르가트로반) 방출 속도가 너무 늦어질 위험성이 있다. 제2 피복층은 단일층이어도 좋고 상기 범위 내라면 복수층으로 형성되어도 좋다.

[0066] (제1 피복층의 형성 방법)

[0067] 약제(아르가트로반)를 담지한 매트릭스 폴리머를 스텐트 본체 표면에 코팅하기 위해서는, 그 약제와 폴리머를 역휘발성 용제(예를 들면, 불소계 알코올)에 용해한 용액을 스텐트 표면에 분무하거나, 스텐트 본체를 상기 용액에 침지하여, 스텐트 본체에 도포하고, 건조함으로써 형성된다. 본 발명에 있어서, 약제(아르가트로반)를 포함하는 제1 조성물은, 원통형 스텐트 본체의 적어도 외표면(혈관벽과 접촉하는 면)에 코팅된다. 이 경우, 도포는 제1 조성물을 용제에 용해한 용액을 스텐트 본체의 외표면에 분무함으로써 행하는 것이 바람직하다. 또한, 외표면 뿐만 아니라 내표면도 코팅하는 경우, 내외 양 표면에 분무를 행하거나, 용액 중에 스텐트 본체를 함침하는 것이 바람직하다. 도포 후의 용제 제거는 감압, 송풍, 가열 등의 방법으로 적당히 행해진다.

[0068] (스텐트 본체의 표면 처리)

[0069] 스텐트 표면에 상기 코팅액을 코팅하는데 있어서는, 용제가 휘발한 후에 남아있는 피복층이 스텐트 표면에 밀착할 필요가 있으므로, 스텐트 본체 표면은 코팅 작업 전에, 필요에 따라 세정이나 표면 활성화 처리를 행하는 것이 바람직하다. 표면 처리법으로서, 산화제나 불소 가스 등에 의한 약품 처리, 표면 그래프트 중합, 플라즈마 방전 처리, 코로나 방전 처리, UV/오존 처리, 전자선 조사 등을 들 수 있다.

[0070] (제1 조성물 형성을 위한 용제의 선택)

[0071] 약제(아르가트로반)를 용해할 수 있고 코팅 후에 용이하게 제거되는 비점 100°C 미만의 휘발성 용제로서 메탄올, 에탄올, 트리플루오로에탄올, 헥사플루오로이소프로판올과 이들 알코올을 함유하는 혼합 용제를 들 수 있다. 폴리머로서는 상기에 예시한 폴리머가 사용되지만 그 중에서도 극성이 높은 폴리(락트산-글리콜산), 폴리(락트산- ϵ -카프로락톤)이, 상기 용제에 대한 용해성의 관점에서 바람직하다. 약제(아르가트로반)와 상기 폴

리머 모두를 용해시키고 약제의 서방성을 부여하는데 적절한 용제로서, 트리플루오로에탄올, 헥사플루오로이소프로판올 외에, 에틸아세테이트, 메틸아세테이트, 부틸아세테이트 등의 저급 알킬 에스테르(탄소수: 6 이하)와 메탄올의 혼합 용제, 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 저급 알킬 케톤(탄소수: 6 이하)과 메탄올의 혼합 용제, 염화메틸렌, 클로로포름, 디클로로에탄 등의 저급 할로젠화 탄화수소(탄소수: 4 이하)와 메탄올의 혼합 용제 등이 예시된다. 그 중에서도, 약제(아르가트로반)를 폴리머에 마이크로 분산시켜 약제 서방성을 부여하는 관점에서, 저급 알킬 에스테르와 메탄올의 혼합 용제, 저급 알킬 케톤과 메탄올의 혼합 용제 및 저급 할로젠화 탄화수소와 메탄올의 혼합 용제가 바람직하다. 이들 혼합 용제를 사용하여 피복층을 형성하고 용제를 제거한 경우에는, 약제(아르가트로반)가 폴리머에 마이크로 분산되어 담지되고, 그 위에 제2 피복층이 형성되므로, 약제(아르가트로반)의 방출 속도가 바람직하게 된다.

[0072] (제2 피복층의 형성)

[0073] 제2 피복층은, 폴리머를 용제에 용해한 용액 또는 폴리머와 상이한 구성 성분으로 이루어지는 제2 조성물을 용해한 용액을, 제1 피복층 상에 도포함으로써 형성된다. 도포 방법은 제1 피복층의 형성에서의 방법과 동일하다.

[0074] (제2 조성물의 형성)

[0075] 제2 피복층을 형성하는 폴리머 또는 폴리머와 상이한 구성 성분을 포함하는 제2 조성물을 형성하기 위한 용제로서, 상기 제1 조성물을 형성하는 용제를 사용할 수 있지만, 아르가트로반을 용해시키지 않지만 폴리머나 그 외의 성분은 용해시키는 용제(저급 알킬 에스테르, 저급 알킬 케톤, 저급 할로젠화 탄화수소 등)를 사용하여 코팅하는 방법이 약제 방출 속도를 정밀하게 조절할 수 있다는 점에서 바람직하다. 이 경우, 제2 조성물은 아르가트로반을 포함하지 않는다.

[0076] (약제 방출 속도의 조절)

[0077] 본 발명의 약제 서방성 스텐트가 스텐트 내 협착을 현저하게 억제하기 위해서는, 실시예에 기재된 동물 시험 결과로부터 명백한 바와 같이, 37℃의 인산 완충 생리 식염수(pH 7.4)에 스텐트를 침지하고 나서 적어도 2일 동안 아르가트로반이 $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상, 바람직하게는 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상, 보다 바람직하게는 $6 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상의 속도로 방출되도록 방출 속도를 조절할 필요가 있음을 본 발명자는 발견하였다. 또한, 그 방출 속도의 상한은, 협착 억제 효과의 측면에서는 반드시 명확하지 않지만, 약제량이 너무 많으면 출혈 등의 부작용이 발생할 우려가 있고, 또한 필요 이상의 약제량의 사용은 제조 비용의 측면에서도 바람직하지 않기 때문에, $500 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$, 통상 $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이 적당하다. 그리고 3일째 이후의 방출 속도는, 스텐트 내 협착을 억제하는 필수 조건은 아니지만, 3일째 이후의 계속적인 아르가트로반의 방출이 협착억제 효과를 더욱 높이는 것으로 기대되므로, $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상의 방출 속도가 3일째 이후에도 1~2주간 계속되는 것이 바람직하다. 스텐트를 동맥 내에 유지하여 적어도 최초 2일간, 아르가트로반의 방출 속도를 $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상으로 방출시키는 방법으로서, 본 발명에 관한 약제 코팅층이 특히 바람직하다. 즉, 아르가트로반 20~70중량% 및 폴리머 80~30중량%로 이루어지는 제1 조성물이, 원통형 스텐트 본체의 적어도 외표면에 균일하게 두께 1~15 μm 의 범위 내로 코팅되어 있고, 또한 제1 조성물로 형성되는 제1 피복층의 표면을 실질적으로 완전히 덮도록, 폴리머 단독 또는 폴리머 및 약제를 포함하고, 폴리머 80중량%에 대한 약제의 중량 구성 비율이 20중량% 미만인 제2 조성물로 이루어지는 제2 피복층이 균일하게 코팅되어 있는 스텐트에서는, 아르가트로반의 방출 속도를, 37℃의 인산 완충 생리 식염수(pH 7.4)에 스텐트를 침지한 후 적어도 2일간은 아르가트로반이 $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상, 바람직하게는 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상, 더욱 바람직하게는 $6 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상의 속도로 방출되도록 방출 속도를 조절하는 것이 실현 가능하다.

[0078] 약제(아르가트로반)의 방출 속도는, 제1 조성물의 폴리머 중에 약제(아르가트로반)를 고농도로 담지시키고, 제2 피복층으로서 폴리머 단독 또는 약제를 포함하여 20중량% 미만의 소량인 조성물로 형성된 치밀한 폴리머층이 두께 0.5~5 μm 의 범위로 존재함으로써, 제1 피복층에 포함되는 약제(아르가트로반)의 방출이 억제되어 서방성을 부여한다. 특히, 제1 피복층에 있어서, 약제(아르가트로반)는 폴리머에 마이크로 분산 상태로 담지되어 있는 것이 바람직하다. 약제(아르가트로반)를 마이크로 분산 상태로 담지하기 위해서는, 상기한 바와 같이 폴리머와 약제(아르가트로반)를 포함하는 조성물을 조절할 때 사용되는 용제를 선택함으로써 가능하다.

[0079] 약제(아르가트로반)의 방출 속도는 제1 조성물, 제2 피복층을 구성하는 폴리머에 의해 영향을 받지만, 사용되는 폴리머에 의해 상기 범위 내로 피복층의 두께를 변경함으로써, 제어 가능하다. 그 중에서도, 락탄산과 글리콜

산과의 공중합 폴리머가 바람직하다.

도면의 간단한 설명

[0080] 본 발명은, 첨부한 도면을 참고로 하여 이하의 바람직한 실시형태의 설명에 의해 명료하게 이해될 수 있을 것이다. 그러나, 실시형태 및 도면은 단순히 도시 및 설명을 위한 것이며, 본 발명의 범위를 한정하기 위해 이용되어서는 안된다. 본 발명의 범위는 첨부된 청구의 범위에 의해 정해진다.

도 1은 본 발명에 있어서 사용되는 스텐트 본체 형상의 일예를 나타낸 사시도이다.

도 2는 DES2의 혈관 단면의 병리 표본을 나타낸 도면이다.

도 3은 DES5의 혈관 단면의 병리 표본을 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] (실시예)

[0082] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 이러한 실시예로 본 발명의 범위를 한정하도록 의도된 것은 아니다. 실시예 중에 사용되는 재료, 사용량, 농도, 처리 온도 등의 수치 조건, 처리법 등은 본 발명의 범위 내에 있어서의 호적예에 불과하다.

[0083] [제조예 1]

[0084] 아르가트로반 140mg와 폴리 D,L-락트산/글리콜산 공중합체(몰비: 50/50) 160mg를 2,2,2-트리플루오로에탄올 20mL에 용해하고 균일한 용액(코팅액)을 조제하였다. 도 1에 나타낸 디자인을 가지는, 가공 시의 외경=1.55mm ϕ , 확장 후 내경= 3mm ϕ , 길이 17mm, 전체 표면적=0.70cm²의, 스텐트 본체(스텐트 1이라고 함)를 스프레이식 코팅 장치의 맨드릴(mandrel)에 장착하였다. 상기 코팅액을 20 μ L/분의 속도로 노즐로부터 분사하고, 노즐 하 9mm의 위치에서 스텐트 본체를 매분 120회전의 속도로 회전시키면서 왕복 운동시켜, 약 4분간에 걸쳐서 스텐트 본체의 단으로부터 중앙까지의 표면에 코팅을 행했다. 코팅 종료 후 10분간 스텐트를 질소 기류하에서 건조하고, 그 다음에 나머지 반을 코팅하였다. 전체면 코팅이 종료된 스텐트는 약 1시간 공기 건조한 후, 진공 항온 건조기에서 60℃로 17시간 건조하여 용제를 완전히 제거하였다. 동일 조건으로 30개의 스텐트 본체에 코팅을 행하였다. 정밀 천칭으로 μ g 단위까지 칭량하여 얻어진 스텐트에는, 아르가트로반과 상기 공중합체의 혼합물이 평균 619 μ g 코팅되어 있었다(제1 피복층의 평균 두께: 5.2 μ m). 이하에서는 이 스텐트를 DES1이라고 한다.

[0085] [제조예 2]

[0086] 폴리 D,L-락트산/글리콜산 공중합체(몰비: 50/50) 300mg를 클로로포름 20mL에 용해하고 균일한 용액(코팅액)을 조제하였다. 제조예 1에서 제조한 DES1를 스프레이식 코팅 장치의 맨드릴에 장착하였다. 상기 코팅액을 20 μ L/분의 속도로 노즐로부터 분사하고, 노즐 하 9mm의 위치에서 스텐트를 매분 120회전의 속도로 회전시키면서 왕복 운동시켜 약 100초간에 걸쳐서 스텐트의 단으로부터 중앙까지의 표면에 코팅을 행했다. 코팅 종료 후 10분간 스텐트를 질소 기류하에서 건조하고, 그 다음에 나머지 반을 코팅하였다. 전체면 코팅이 종료된 스텐트는 약 1시간 공기 건조한 후, 진공 항온건조기에서 60℃로 17시간 건조하여 용제를 완전히 제거하였다. 동일 조건으로 15개의 스텐트 본체에 코팅을 행하였다. 정밀 천칭으로 칭량하여 얻어진 스텐트에는, 상기 공중합체가 평균 103 μ g 코팅되어 있었다(제2 피복층의 평균 두께: 0.9 μ m). 이하에서는, 이 2층 코팅된 스텐트(코팅 총량: 722 μ g, 피복층 평균 두께: 6.0 μ m)를 DES2라고 한다.

[0087] [제조예 3]

[0088] 아르가트로반 120mg와 폴리 D,L-락트산/글리콜산 공중합체(몰비: 50/50) 180mg를 2,2,2-트리플루오로에탄올 20mL에 용해하고 균일한 용액(코팅액)을 조제하였다. 상기 스텐트 1을 스프레이식 코팅 장치의 맨드릴에 장착하였다. 상기 코팅액을 20 μ L/분의 속도로 노즐로부터 분사하고, 노즐 하 9mm의 위치에서 스텐트 본체를 매분 120회전의 속도로 회전시키면서 왕복 운동시켜 약 4분간에 걸쳐서 스텐트 본체의 단으로부터 중앙까지의 표면에 코팅을 행했다. 코팅 종료 후 10분간 스텐트를 질소 기류하에서 건조하고, 그 다음에 나머지 반을 코팅하였다. 전체면 코팅 이 종료된 스텐트는 약 1시간 공기 건조한 후, 진공 항온건조기에서 60℃로 17시간 건조하여 용제를 완전히 제거하였다. 동일 조건으로 30개의 스텐트 본체에 코팅을 행하였다. 정밀 천칭으로 μ g의 단위까지

칭량하여 얻어진 스텐트에는, 아르가트로반과 상기 공중합체의 혼합물이 평균 493 μg 코팅되어 있었다(제1 피복층 평균 두께: 4.1 μm). 이하에서는 이 스텐트를 DES3라고 한다.

[0089] [제조예(4)]

[0090] 폴리 D,L-락트산/글리콜산 공중합체(몰비: 50/50) 300mg를 클로로포름 20mL에 용해하고, 균일한 용액(코팅액)을 조제하였다. DES3를 스프레이식 코팅 장치의 맨드릴에 장착하였다. 상기 코팅액을 20 μL /분의 속도로 노즐로부터 분사하고, 노즐 하 9mm의 위치에서 스텐트를 매분 120회전의 속도로 회전시키면서 왕복 운동시켜 약 100초간에 걸쳐서 스텐트의 단으로부터 중앙까지의 표면에 코팅을 행했다. 코팅 종료 후 10분간 스텐트를 질소 기류하에서 건조하고, 그 다음에 나머지 반을 코팅하였다. 전체면 코팅이 종료된 스텐트는 약 1시간 공기 건조한 후, 진공 항온건조기에서 60℃로 17시간 건조하여 용제를 완전히 제거하였다. 동일 조건으로 15개의 스텐트 본체에 코팅을 행하였다. 정밀 천칭으로 칭량하여 얻어진 스텐트에는, 상기 공중합체가 평균 148 μg 코팅되어 있었다(제2 피복층 평균 두께: 1.2 μm). 이하에서는, 이 2층 코팅된 스텐트(코팅 총량: 641 μg , 피복층 평균 두께: 5.3 μm)를 DES4라고 한다.

[0091] [제조예 5]

[0092] 아르가트로반 120mg와 폴리-D,L-락트산 180mg를 아세톤/메탄올 혼합 용제(체적비: 7:3) 20mL에 용해하고, 균일한 용액(코팅액)을 조제하였다. 상기 스텐트 1을 스프레이식 코팅 장치의 맨드릴에 장착하였다. 상기 코팅액을 20 μL /분의 속도로 노즐로부터 분사하고, 노즐 하 9mm의 위치에서 스텐트 본체를 매분 120회전의 속도로 회전시키면서 왕복 운동시켜 약 4분간에 걸쳐서 스텐트 본체의 단으로부터 중앙까지의 표면에 코팅을 행했다. 코팅 종료 후 10분간 스텐트를 질소 기류하에서 건조하고, 그 다음에 나머지 반을 코팅하였다. 전체면 코팅이 종료된 스텐트는 약 1시간 공기 건조한 후, 진공 항온건조기에서 60℃로 17시간 건조하여 용제를 완전히 제거하였다. 동일 조건으로 30개의 스텐트 본체에 코팅을 행하였다. 정밀 천칭으로 μg 단위까지 칭량하여 얻어진 스텐트에는, 아르가트로반과 상기 공중합체의 혼합물이 평균 583 μg 코팅되어 있었다. 이하에서는 이 스텐트(제1 피복층 평균 두께: 4.9 μm)를 DES5라고 한다.

[0093] [제조예 6]

[0094] 폴리 D,L-락트산/글리콜산 공중합체(몰비: 50/50) 300mg를 에틸아세테이트 20mL에 용해하고, 균일한 용액(코팅액)을 조제하였다. DES5를 스프레이식 코팅 장치의 맨드릴에 장착하였다. 상기 코팅액을 20 μL /분의 속도로 노즐로부터 분사하고, 노즐 하 9mm의 위치에서 스텐트를 매분 120회전의 속도로 회전시키면서 왕복 운동시켜 약 100초간에 걸쳐서 스텐트의 단으로부터 중앙까지의 표면에 코팅을 행했다. 코팅 종료 후 10분간 스텐트를 질소 기류하에서 건조하고, 그 다음에 나머지 반을 코팅하였다. 전체면 코팅이 종료된 스텐트는 약 1시간 공기 건조한 후, 진공 항온건조기에서 60℃로 17시간 건조하여 용제를 완전히 제거하였다. 동일 조건으로 15개의 스텐트 본체에 코팅을 행하였다. 정밀 천칭으로 μg 단위까지 칭량하여 얻어진 스텐트에는, 상기 공중합체의 혼합물이 평균 255 μg 코팅되어 있었다(제2 피막 평균 두께: 2.1 μm). 이하에서는, 이 2층 코팅된 스텐트(총 코팅량: 838 μg , 피복층 평균 두께: 7.0 μm)를 DES6라고 한다.

[0095] [제조예 7]

[0096] 폴리 D,L-락트산/글리콜산 공중합체(몰비: 50/50) 300mg를 2,2,2-트리플루오로에탄올 20mL에 용해하고 균일한 용액(코팅액)을 조제하였다. 스텐트 1을 스프레이식 코팅 장치의 맨드릴에 장착하였다. 상기 코팅액을 20 μL /분의 속도로 노즐로부터 분사하고, 노즐 하 9mm의 위치에서 스텐트 본체를 매분 120회전의 속도로 회전시키면서 왕복 운동시켜 약 4분간에 걸쳐서 스텐트 본체의 단으로부터 중앙까지의 표면에 코팅을 행했다. 코팅 종료 후 10분간 스텐트를 질소 기류하에서 건조하고, 그 다음에 나머지 반을 코팅하였다. 전체면 코팅이 종료된 스텐트는 약 1시간 공기 건조한 후, 진공 항온건조기에서 60℃로 17시간 건조하여 용제를 완전히 제거하였다. 동일 조건으로 10개의 스텐트 본체에 코팅을 행하였다. 정밀 천칭으로 μg 단위까지 칭량하여 얻어진 스텐트에는, 상기 공중합체가 평균 487 μg 코팅되어 있었다. 이하에서는 이 스텐트(피복층 평균 두께: 4.1 μm)를 PCS1라고 한다.

[0097] <약제 방출 시험 1>

[0098] 제조예 1~6에 나타난 6종의 약제 코팅 스텐트로부터의 약제 방출 속도를 측정하였다. 각 스텐트는 직경 3mm, 길이 20mm의 풍선 카테터 상에 마운트(mount)하고, 에틸렌옥사이드 가스(EOG) 멸균을 실시하였다. 멸균 후, 풍선 카테터를 약 12 기압으로 30초간 가압하고, 스텐트를 직경 3mm로 확장하였다. 스텐트 3개를 청정한 밀폐 유리 용기에 넣고, pH 7.4의 인산 완충 생리 식염수 30mL를 가하였다. 스텐트 전체가 액 중에 침지된 상태로, 37

℃ 항온기 내에서 진탕하였다.

[0099] 소정 시간마다 용출액의 UV 흡수(331nm)를 자외가시분광광도계 UV-2450(시마즈제)으로 측정하고, 아르가트로반의 흡광도를 측정하였다. 0.001% 농도의 아르가트로반, 0.0001% 농도의 인산 완충 생리 식염수를 사용하여 검량선을 작성하고, 흡광도를 농도로 환산하여, 용출 스텐트 표면적 1cm²당 아르가트로반의 방출량을 구하였다. 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1

[0100] DES1~6의 약제 방출 속도

스텐트의 종류	침적 0~24시간의 방출량($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$)	침적 24~48시간의 방출량($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$)	침적 48~72시간의 방출량($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$)	침적 72~96시간의 방출량($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$)
DES1	374	1	0	0
DES2	153	6	4	3
DES3	131	0	0	0
DES4	77	4	2	2
DES5	301	0	0	0
DES6	241	21	6	1

[0101] 표 1에 의하면, 2층 코팅된 약제 코팅 스텐트(DES2, DES4 및 DES6)에서는 모두 침지 24시간 이내에 버스트형(burst-like)의 급격한 방출은 보이지 않았고, 침지 24~48시간 동안에는 아르가트로반의 방출량이 $4\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상으로 아르가트로반의 방출성이 나타났다.

[0102] <동물 시험 1>

[0103] 제조예 1, 2, 4, 6으로 제작한 약제 방출 스텐트, DES1, 2, 4, 6 및 조제예 7의 폴리머 코팅만 실시한 PCS1, 스텐트 1의 6종 스텐트 각 6개, 즉, 합계 36개를 크라운계 미니 돼지(체중 25~40kg) 18마리의 관동맥(LAD, LCX)에 매식하고, 1개월 후에 스텐트 내 협착 정도를 정량적 관동맥 조영법(QCA)으로 평가했다.

[0104] 각 스텐트를 풍선 카테터에 마운트하고, EOG 멸균을 행했다. 각 스텐트는 전신 마취하, 미니 돼지의 우측 대퇴 동맥으로부터 시드 인트로듀서(sheath introducer)를 사용하여, 6Fr의 가이드 카테터(guiding catheter)를 통해 관동맥 내에 삽입하였다. 원래의 혈관 직경에 대하여, 스텐트 매식 후의 혈관 직경(근위부)이 1.0~1.2의 범위 내에 들어가도록, 매식 부위와 스텐트 확장압을 선택하여, 스텐트의 매식을 행했다. 매식 3일 전부터 스텐트 적출까지의 33일간, 아스피린 100mg와 클로피드그렐(clopidogrel) 50mg를 음식물에 혼합하여 투여했다.

[0105] 매식 30일 후, 스텐트 매식 부위를 X선 조영법에 의해 혈관내강경을 스텐트 근위부, 중앙부, 원위부의 3개소에 서 측정하였다. 협착율은 이하의 계산식에 의해 산출하였다.

[0106] 혈관경 협착율 = (매식 직후의 내강경 - 1개월 후의 내강경) / 매식 직후의 내강경 X 100

[0107] 산출된 평균 혈관경 협착율(%)을 표 2에 나타낸다.

표 2

[0108] 약제 방출량과 매식 30일 후의 협착율과의 관계

미니 돼지에 유치된 스텐트의 종류	실시 태양의 구분	24~48 시간 동안 약제 방출량($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$)	평균 혈관경 협착율(%) (N=6)
DES1	비교예 1	1	65
DES2	실시예 1	6	29
DES4	실시예 2	4	36
DES6	실시예 3	21	27
PCS1	비교예 2	0	62
스텐트 1	비교예 3	-	41

[0109] 표 2로부터 알 수 있는 바와 같이, 24~48시간 사이의 약제 방출량이 $4\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상인 DES4(실시예 2)에서는

스텐트 1(비교예 3)보다 협착율이 작았다. 이에 반해 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이하인 DES1(비교예 1)는 약제를 함유하지 않은 PCS1(비교예 2)과 거의 동일한 협착율을 나타내어 협착 억제 효과가 전혀 인정되지 않았고, 또한 비피복 스텐트인 스텐트 1(비교예 3)보다도 협착율이 큰 것으로 나타나, 폴리머 코팅에 의한 악영향만을 나타내고 있다.

[0110] <동물 시험 2>

[0111] 제조예 2에서 제작한 스텐트(DES2) 6개 및 제조예 5에서 제작한 스텐트(DES5)(비교예 4) 6개를 크라운제 미니 돼지(체중 25~36kg) 6마리의 관동맥(LAD, LCX) 12개에 동물 시험 1의 순서에 따라 매식하고, 28일 후 병리 해부하여 적출한 심장을 포르말린 고정하였다. 상기 심장으로부터 스텐트가 매식되어 있는 혈관 조직을 잘라내고, 아크릴 수지에서 고정한 후, 스텐트의 중앙, 양단의 3개소로 절단하여 두께 $6\mu\text{m}$ 의 박절편을 제작하였다. 이들을 헤마토실린·에오신 염색과 엘라스티카-반 기슨(Elastican-van Gieson) 염색에 의해 염색하고, 면적 협착율(%)과 내피세포 피복율(%)을 평가했다. DES2에서는 면적 협착율이 $28\pm 8\%$ 로, 실시예 1의 평균 혈관경 협착율과 거의 일치했다. 내피세포의 피복율은 100%로, 스텐트 매식시의 혈관내벽의 상해는 완전히 치유되고 있었다. DES5에서는 면적 협착율이 $64\pm 16\%$ 로, 비교예 1 및 비교예 2의 평균 혈관경 협착율과 거의 일치했다. 비교를 위해 DES2의 병리 표본의 일례를 도 2에, DES5의 병리 표본의 일례를 도 3에 나타낸다.

[0112] 동맥용 스텐트의 표면에 담지된 아르가트로반이 37°C 의 인산 완충 생리 식염수(pH 7.4) 중 상기 스텐트의 침지 시점으로부터 적어도 2일간은 $3\sim 300\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 의 속도로 방출되도록, 아르가트로반의 방출 속도가 조절되어 있는 약제 서방성 동맥 스텐트가 제작되었다. 이것을 동맥 내에 유치하는 경우, 방출된 아르가트로반이 혈관 내막 비후를 유효하게 억제할 수 있고, 또한 스텐트 유치 1개월 이내에 혈관 내벽이 거의 완전히 내피세포로 덮힌다는 것이, 이상의 약제용출시험 및 동물 실험의 결과에서 나타났다.

[0113] [제조예 8]

[0114] 아르가트로반 140mg와 폴리 D,L-락트산/글리콜산 공중합체(몰비: 65/35) 160mg를 아세톤/메탄올 혼합 용제(체적비=7:3) 20mL에 용해하여 균일한 용액(코팅액)을 조제하였다. 상기 스텐트 1와 같은 형상의, 다이아몬드형 박막 코팅된 코발트 합금제 스텐트를 플라즈마 방전 처리 후, 스프레이식 코팅 장치의 맨드릴에 장착하였다. 상기 코팅액을 $20\mu\text{L}/\text{분}$ 의 속도로 노즐로부터 분사하고, 노즐 하 9mm의 위치에서 스텐트 본체를 매분 120회전의 속도로 회전시키면서 왕복 운동시켜, 약 4분간에 걸쳐서 스텐트 본체의 단으로부터 중앙까지의 표면에 코팅을 행했다. 코팅 종료 후 10분간 스텐트를 질소 기류하에서 건조하고, 그 다음에 나머지 반을 코팅하였다. 전체면 코팅이 종료된 스텐트는 약 1시간 공기 건조한 후, 진공 항온건조기에서 60°C 로 17시간 건조하여 용제를 완전히 제거하였다. 동일 조건으로 10개의 스텐트 본체에 코팅을 행하였다. 정밀 천칭으로 μg 단위까지 칭량하여 얻어진 스텐트에는, 아르가트로반과 상기 공중합체의 혼합물이 평균 $643\mu\text{g}$ 코팅되어 있었다(제1 피복층의 평균 두께: $5.4\mu\text{m}$). 이하에서는 이 스텐트를 DES7이라고 한다.

[0115] [제조예 9]

[0116] 폴리 D,L-락트산/글리콜산 공중합체(몰비: 65/35) 150mg를 상기 아세톤메탄올 혼합 용제 20mL에 용해하고, 균일한 용액(코팅액)을 조제하였다. 제조예 8으로 제작한 DES7를 스프레이식 코팅 장치의 맨드릴에 장착하였다. 상기 코팅액을 $20\mu\text{L}/\text{분}$ 의 속도로 노즐로부터 분사하고, 노즐 하 9mm의 위치에서 스텐트를 매분 120회전의 속도로 회전시키면서 왕복 운동시켜 약 180초간에 걸쳐서 스텐트의 단으로부터 중앙까지의 표면에 코팅을 행했다. 코팅 종료 후 10분간 스텐트를 질소 기류하에서 건조하고, 그 다음에 나머지 반을 코팅하였다. 전체면 코팅이 종료된 스텐트는 약 1시간 공기 건조한 후, 진공 항온건조기에서 60°C 로 17시간 건조하여 용제를 완전히 제거하였다. 동일 조건으로 10개의 스텐트 본체에 코팅을 행하였다. 정밀 천칭으로 칭량하여 얻어진 스텐트에는, 상기 공중합체가 평균 $241\mu\text{g}$ 코팅되어 있었다(두께: $2.0\mu\text{m}$). 이하에서는, 이 2층 코팅된 스텐트(코팅 총량: $844\mu\text{g}$, 피복층 평균 두께: $7.4\mu\text{m}$)를 DES8이라고 한다.

[0117] [실시예 4]

[0118] <약제 방출 시험 2>

[0119] 제조예 8에 나타난 약제 코팅 스텐트로부터 약제 방출 속도를 측정하였다. 각 스텐트는 직경 3mm, 길이 20mm의 풍선 카테터 상에 마운트하고, 에틸렌 옥사이드 가스(EOG)멸균을 행했다. 멸균 후, 풍선 카테터를 약 12 기압으로 30초간 가압하고, 스텐트를 직경 3mm로 확장하였다. 스텐트 3개를 청정한 밀폐 유리 용기에 넣고, pH 7.4의 인산 완충 생리 식염수 30mL를 가하였다. 스텐트 전체가 액 중에 침지된 상태로, 37°C 항온기 내에서 진탕

하였다.

[0120] 소정 시간마다 용출액의 UV 흡수(331nm)를 자외가시분광광도계 UV-2450(시마즈제)으로 측정하고, 아르가트로반의 흡광도를 측정하였다. 0.001% 농도의 아르가트로반, 0.0001% 농도의 인산 완충 생리 식염수를 사용하여 검량선을 작성하고, 흡광도를 농도로 환산하여, 방출 스텐트 표면적 1cm²당 아르가트로반의 방출량을 구하였다. 결과를 표 3에 나타낸다.

표 3

[0121] DES8의 약제 방출 속도

스텐트의 종류	침적 0~24시간의 방출량($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$)	침적 24~48시간의 방출량($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$)	침적 48~72시간의 방출량($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$)	침적 72~96시간의 방출량($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$)
DES8	165	54	24	13

[0122] 표 3에 의하면, 2층 코팅된 약제 코팅 스텐트(DES8)에서는 모두 침지 24시간 이내에 버스트형(burst-like)의 급격한 방출은 보이지 않았고, 침지 24~48시간 동안에는 아르가트로반의 방출량이 46 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{일}$ 이상으로 아르가트로반의 방출성이 나타났다.

[0123] [실시에 5~8]

[0124] 아르가트로반 30mg와 폴리 D,L-락트산/글리콜산 공중합체(몰비: 65/35) 90mg를 표 4에 나타난 4종의 유기용제 5mL에 용해하고, 유리판에 캐스트(cast) 했다. 이것을 실온에서 6시간 공기 건조한 후, 60℃로 17시간 진공 건조하여, 아르가트로반을 함유하는 폴리머 피막을 회수하였다. 이 피막을 DSC 장치(시차 주사 열량 측정)에 의해 열분석했다. 실온에서부터 210℃까지 매분 5℃의 속도로 승온시키면서, 아르가트로반의 결정 용해 온도(흡열 피크 온도)를 측정하였다. 결과를 표 4에 나타낸다. 2,2,2-트리플루오로에탄올을 사용한 코팅에서는 실온에서부터 210℃ 사이에 흡열 피크가 나타나지 않았으므로, 아르가트로반은 폴리머 중에 분자 분산되어 있는 것으로 추측되었다. 한편, 아세톤-메탄올 혼합 용제, 에틸아세테이트-메탄올 혼합 용제 및 1,2-디클로로에탄-메탄올 혼합 용제를 사용한 경우는, 178℃ 부근에 아르가트로반의 결정 용해에 의한 흡열 피크가 나타났다. 이로 부터 사용하는 용제에 따라, 폴리머 중에 포획되어 있는 아르가트로반의 분산 상태에 차이가 있음이 판명되었다.

[0125] 상기 캐스트 필름을 표면 3cm²의 단편으로 절단하여 분리하고, pH7.4의 인산 완충 생리 식염수 30mL를 가하였다. 스텐트 전체가 액 중에 침지된 상태로, 37℃ 항온기 내에서 진탕하였다. 침지 개시 2일째부터 7일째까지의 용출액의 UV흡수(331nm)를 자외가시분광광도계 UV-2450(시마즈제)으로 측정하고, 아르가트로반의 흡광도를 측정하였다. 0.001% 농도의 아르가트로반, 0.0001% 농도의 인산 완충 생리 식염수를 사용하여 검량선을 작성하고, 흡광도를 농도로 환산하여, 방출 스텐트 표면적 1cm²당 아르가트로반의 방출량을 구하였다. 결과를 표 4에 나타낸다. 흡열 피크가 나타나지 않은 실시예 5에 비하여, 흡열 피크가 나타난 실시예 6, 7 및 8의 아르가트로반의 방출량이 10배 이상이었다.

표 4

[0126] 상이한 용제를 사용하여 막을 제작한 약제 코팅층의 흡열 특성

	코팅에 사용된 용제	흡열피크(℃)	방출량($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
실시예 5	2,2,2-트리플루오로에탄올	없음	8
실시예 6	아세톤-메탄올 혼합 용제 (체적비=7:3)	178	101
실시예 7	에틸아세테이트-메탄올 혼합 용제 (7:3)	178	87
실시예 8	1,2-디클로로에탄-메탄올 혼합 용제 2, (7:3)	178	83

[0127] <동물 시험 3>

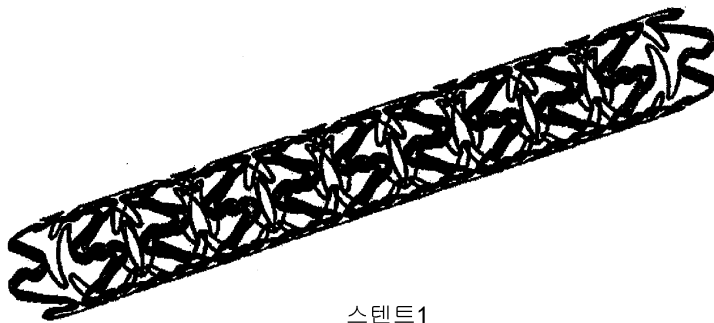
[0128] 제조예 8에서 제작한 스텐트(DES8) 10개 및 내막 비후 억제제로서 라파마이신(면역 억제제)을 사용하고 있는 시판중인 약제 방출 스텐트 「사이퍼(Cyper)」(존슨앤존슨사 제품) 10개를 크라운계 미니 돼지(체중 27~43kg) 8마리의 관동맥(LAD, LCX, RCA) 20개에 동물 시험 1의 순서에 따라 매식하고, 90일 후 병리 해부하여 적출한 심장을 포르말린 고정하였다. 상기 심장으로부터 스텐트가 매식되어 있는 혈관 조직을 잘라내고, 아크릴 수지에서 고정한 후, 스텐트의 중앙, 양단의 3개소로 절단하여 두께 6 μ m의 박절편을 제작하였다. 이들을 헤마토실린·에오신 염색과 엘라스티카-반 기승 염색에 의해 염색하고, 면적 협착율(%)과 내피세포 피복율(%)을 평가했다. DES8에서는 면적 협착율이 30 \pm 13%이고, 내피세포의 피복율은 100%로, 스텐트 매식시의 혈관내벽의 상해는 완전히 치유되고 있었다. 사이퍼의 경우 면적 협착율은 54 \pm 22%이고, 내피세포의 피복율은 95%였다.

[0129] 본 발명의 약제 서방성 스텐트에서는, 미니 돼지에 스텐트를 매식한지 1개월 후에 혈관내피가 완전히 수복되어 있었지만, 사이퍼에서는 3개월이 경과해도 혈관 내벽의 일부가 내피세포에 의해 피복되지 않았다.

[0130] 이상 본 발명의 특정한 실시형태에 대하여 설명하였으나, 이 기술 분야에 있어서의 당업자는 본 명세서에 있어서 기술된 상기한 실시형태를 용이하게 수정할 수 있는 것은 분명하다. 따라서, 본 발명은 이 명세서에서 나타낸 특정한 실시형태에 한정되지 않고, 다른 어떠한 수정, 변경, 실시형태로의 이용에 적용되는 것이며, 그러므로 다른 모든 수정, 변경, 실시형태는 본 발명의 정신 및 범위 내에 포함되는 것으로 간주되어야 할 것이다.

도면

도면1



스텐트1

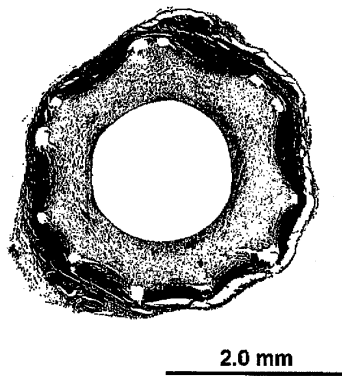
도면2



2.0 mm

DES2의 병리 표본

도면3



DES 5의 병리 표본