



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0130879  
(43) 공개일자 2009년12월24일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.<br/>A61F 2/06 (2006.01) A61L 27/34 (2006.01)<br/>A61L 27/30 (2006.01) A61F 2/82 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7025020(분할)</p> <p>(22) 출원일자 2002년02월18일<br/>심사청구일자 2009년12월02일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2003-7010759<br/>원출원일자 2003년08월14일<br/>심사청구일자 2007년02월20일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2009년11월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/001707</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2002/65947<br/>국제공개일자 2002년08월29일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>101 07 339.9 2001년02월16일 독일(DE)<br/>(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/>애보트 래보러토리즈 베스쿨라 엔터프라이즈 리미티드<br/>아일랜드 더블린 2 테라스 어얼스포드 센터<br/>아스텔라스세이아쿠 가부시키키가이샤<br/>일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고</p> <p>(72) 발명자<br/>브넨트 슈테판<br/>독일 52066 아아켄 아테나우어 알레 203<br/>폰 오에펜 란돌프<br/>독일 72074 튜빙겐 가르텐슈트라쎄 42<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>박장원</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 26 항

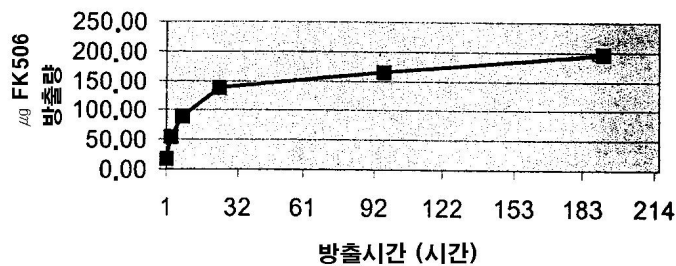
(54) F K506을 포함하는 이식편

(57) 요약

본 발명은 FK506을 화학적으로 공유결합되거나 비공유결합된 형태 또는 물리적으로 고정된 형태로 함유하며, 특히 공동내 또는 혈관내 적용, 바람직하게는, 관상 또는 말초 혈관의 수축 또는 폐색, 특히, 수축 및 협착증 또는 재협착증의 치료 또는 예방, 바람직하게는 재협착증을 예방하기 위한 이식편, 그의 제조방법 및 그의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1

관상 스텐트 그래프트(CSG)로부터의 FK506의 방출



(72) 발명자

**쿠틀러 베른트**

독일 72770 로이틀링겐 바이 텐 린텐바이텐 11

**랑 게르하르트**

독일 72172 슐츠 브뤼일슈트라쎬 9

(30) 우선권주장

101 27 011.9 2001년06월05일 독일(DE)

101 27 330.4 2001년06월06일 독일(DE)

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

FK506을 유효성분으로서 함유하는 재협착의 치료 또는 예방을 위한 조성물: 단, 상기 조성물은 이식편에 화학적으로 공유 결합된 형태, 또는 화학적으로 비공유 결합된 형태, 또는 물리적으로 고정된 형태로 이식편에 포함되어 사용된다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 이식편에는 금속 또는 금속 합금으로 구성되고 균일하거나 여러가지 스트랜드로부터 형성된, 막혀있거나 천공된 층 또는 표면이 적어도 한 개 있으며, 상기 이식편의 금속은 FK506 조성물이 충전되는 함요부(recesses)를 갖는 것이 특징인 조성물.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 함요부는 레이저에 의해 도입되는 것인 조성물.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 관상 또는 말초 혈관의 수축이나 폐색을 치료 또는 예방하는데 적합한 조성물.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 조성물이 포함되어 사용되는 이식편에는 폴리머로 구성되고 균일하거나 여러가지 스트랜드로부터 형성된, 막혀있거나 천공된 층 또는 표면이 적어도 한 개 있는 것이 특징인 조성물.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 조성물이 포함되어 사용되는 이식편의 적어도 한 개의 폴리머 층은, 금속 또는 금속 합금으로 구성되고 균일하거나 또는 여러가지 스트랜드로 형성되어 있으며 막히거나 천공된 층 또는 표면을 완전히 또는 부분적으로 덮고 있음을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 조성물이 포함되어 사용되는 이식편은 상기 금속 또는 금속 합금으로 구성되고 균일하거나 또는 여러가지 스트랜드로 형성된, 적어도 한 개의 막혀있거나 천공된 층 또는 표면; 및 상기 폴리머로 구성되고 균일하거나 또는 여러가지 스트랜드로 형성된, 적어도 한 개의 막혀있거나 천공된 층 또는 표면을 갖는 것이 특징인 조성물.

### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 조성물이 포함되어 사용되는 이식편의 금속 또는 금속 합금으로 구성된 층 또는 표면은 금속 또는 금속 합금으로 구성된 격자형 구조이거나; 상기 폴리머로 구성된 층 또는 표면은 균일하게 막혀있거나 직조되어 있거나, 물, 또는 소체, 또는 물 및 소체에 대해 비투과성이거나; 상기 층 및 표면의 순서는 외부로부터 내부로 금속-폴리머, 폴리머-금속, 금속-폴리머-금속 또는 폴리머-금속-폴리머이거나; 상기 폴리머로 구성된 층 또는 표면은 상기 금속 또는 금속 합금으로 구성된 층이나 표면에 화학적으로 (공유 또는 비공유적으로) 연결되거나, 또는 상기 폴리머로 구성된 층 또는 표면은 접착제에 의해 상기 금속 또는 금속 합금으로 구성된 층이나 표면에 연결되어 있는 것이 특징인 조성물.

### 청구항 9

제5항에 있어서, 상기 폴리머는 데이크론(Dacron), 팽창성 또는 비팽창성 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE: Teflon), 폴리우레탄, 메타크릴레이트 폴리머, 및 하이드로젤 또는 하이드로젤/폴리우레탄 블렌드 중에서 선택되는 것이 특징인 조성물.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 이식편은 스텐트, 스텐트 그래프트, 그래프트, 그래프트 커넥터, 가이드 와이어, 카테테르 또는 카테테르 펌프인 것이 특징인 조성물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, FK506은 이식편에 코팅되어 사용되는 것이 특징인 조성물.

**청구항 12**

제1항에 있어서, FK506은 이식편 상에 코팅된 세라믹 코팅에 결합되어 사용되는 것이 특징인 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 세라믹 코팅은 폴리머성 코팅에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 덮여있는 것이 특징인 조성물.

**청구항 14**

제13항에 있어서, FK506은 상기 폴리머성 코팅에 결합되거나, 또는 코팅 적용 전에 상기 폴리머성 코팅 내에 미리 용해되는 방식으로 이식편에 포함되는 것이 특징인 조성물.

**청구항 15**

제2항에 있어서, 상기 FK506-충진된 함요부가 있는 금속 또는 적어도 상기 함요부들은, 생체분해성 폴리머 소재로 코팅되어 있는 것이 특징인 조성물.

**청구항 16**

제11항에 있어서, FK506은 로딩된 나노입자 또는 리포솜의 형태로 존재하는 것이 특징인 조성물.

**청구항 17**

제1항 내지 제3항 또는 제5항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서, FK506은 수성 또는 유기 용매 중에서 용액 형태로 사용되고, 다음 a) - d) 중 어느 하나의 이식편, 즉:

a) 제6항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 기재되어 있는, 금속 또는 금속 합금으로 구성되고, 균일하거나 또는 여러가지 스트랜드로 형성된 적어도 한 개의 막혀있거나 천공된 층 또는 표면을 갖는 이식편으로서, 세라믹 코팅된 이식편

또는

b) 제5항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 기재되어 있는, 폴리머로 구성되고 균일하거나 또는 여러가지 스트랜드로 형성된 적어도 하나의 막혀있거나 천공된 층 또는 표면을 갖는 이식편

또는

c) 제1항 내지 제3항 또는 제5항에 기재되어 있는, 표면에 메타크릴레이트 폴리머, 폴리우레탄, PTFE, 하이드로젤 또는 하이드로젤/폴리우레탄 블렌드로 중합되어 있거나 중합되는 코팅을 갖는 이식편

또는

d) 제3항에 기재되어 있으며, 금속 또는 금속 합금으로 구성되고 균일하거나 여러가지 스트랜드로 형성되고, FK506이 충진된 함요부가 레이저 수단에 의해 도입되어 있는, 적어도 하나의 막혀있거나 천공된 층 또는 표면을 갖는 이식편으로서, 표면에 중합되어 있거나 또는 중합되는 생체분해성 코팅을 갖는 이식편

과 접촉되어 사용되는 것이 특징인 조성물.

**청구항 18**

제17항에 있어서, FK506은 알코올에 용해되어 이식편과 접촉되거나, 진공 하에 이식편을 수성 또는 유기 용매 중의 FK506 용액에 침적시키는 방식으로 이식편과 접촉되어 사용되는 것인 조성물.

**청구항 19**

제5항에 있어서, FK506은 폴리머로 구성된 적어도 하나의 막혀있거나 천공된 층 또는 표면이 형성되기 전에 또는 이식편의 폴리머성 코팅이 형성되기 전에 중합 재료에 용해되어 사용되는 조성물.

**청구항 20**

제1항에 있어서, FK506은 이식편의 이식 후에 방출되는 것이 특징인 조성물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 방출은 서서히 일어나는 것이 특징인 조성물.

**청구항 22**

제21항에 있어서, FK506은 이식 후, 이식편으로부터 24시간 동안 방출되는 것이 특징인 조성물.

**청구항 23**

제22항에 있어서, FK506은 i) < 48시간 이내에 방출되거나, 또는 ii) 이식 후 이식편으로부터 적어도 48시간 방출되거나, 또는 iii) 상기 i)과 ii)의 방출 패턴을 모두 나타내는 것이 특징인 조성물.

**청구항 24**

제1항에 있어서, 상기 조성물은 다음의 활성제 및 그의 유도체 중에서 선택된 다른 활성제를 포함하는 것이 특징인 조성물:

(그룹 1:) 몰시도민, 린시도민, 소듐 니트로프루사이드, 니트로글리세린 또는 일반적인 NO 공여체; 가용성 구아닐레이트 사이클라제 (sGC)의 촉진제; 히드랄라진, 베라파밀, 딜티아젯, 니페디핀, 니모디핀 또는 다른 Ca<sup>2+</sup> 채널 차단제; 캅토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴 또는 다른 안지오텐신 변환 효소 저해제 (안지오텐신 변환 효소 저해제); 로사르탄, 칸테사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄 또는 다른 안지오텐신 II 수용체의 안타고니스트;

(그룹 2:) 텍사메타손, 베테메타손, 프레드니손 또는 다른 코르티코스테로이드; 17-베타-에스트라디올; 사이클로스포린; 미코페놀산; VEGF, VEGF 수용체 활성화제; 트라닐라스트; 멜록시캄, 셀레브렉스, 비옥스 또는 다른 COX-2 안타고니스트; 인도메타신, 디클로페낙, 이부프로펜, 나프록센 또는 다른 COX-1 저해제; 플라스미노겐 활성화제 1의 저해제 (플라스미노겐 활성화제 저해제-1) 또는 세르핀; 트롬빈 저해제; 인터류킨-10;

(그룹 3:) 시롤리머스, 라파마이신, SDZ RAD (40-O-(2-히드록시에틸)라파마이신 또는 다른 라파마이신 유도체; PDGF 안타고니스트; 패클리탁셀 또는 7-헥사노일-택솔; 시스플라틴; 빈블라스틴; 미토잔트론; 캄브레타스타틴 A4; 토포테칸; 메토티렉세이트; 플라보피리돌; 악티노마이신 D; 레오프로/ 압시시맙 또는 프로부콜.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 상기 다른 활성제가 그룹 1에서 선택될 경우, 이 활성제는 이식 후 이식편으로부터 처음 24 ~ 72 시간 이내에 방출되고,

다른 활성제가 그룹 2에서 선택될 경우, 이 활성제는 이식 후 최초 48 시간 내지 21일 동안 이식편으로부터 방출되며,

다른 활성제가 그룹 3으로부터 선택될 경우, 이 활성제는 이식 후 14일 내지 3개월 동안 이식편으로부터 방출되는 것이 특징인 조성물.

**청구항 26**

FK506을 유효성분으로서 함유하는 재협착의 치료 또는 예방을 위한 조성물.

**명세서**

**발명의 상세한 설명**

**기술분야**

<1> 본 발명은 FK506을 화학적으로 공유결합된 형태로 또는 비-공유결합된 형태로, 또는 물리적으로 고정된 형태로 포함하는 이식편 (implants), 특히 공동내 또는 맥관내에서, 바람직하게는 관상 또는 말초 혈관의 폐색 또는 혈관 수축, 특히 협착증 및 재협착증의 치료 또는 예방, 바람직하게는 재협착증의 예방을 위한 이식편, 그의 제조 방법 및 그의 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

<2> 동맥 혈관 중에서의 동맥경화증 병소의 형성은 간헐적 파행을 경유한 협심증으로부터 심근경색 및 허혈성 발작에 이르는 광범위한 임상적 증상의 원인이 되는 질환이다; 이들 모두는 아테로머 (atheromer)의 형성 및/또는 협착성 병변에 기초한 것이다. 협착성 병변 (stenotic lesions)이라는 용어는 맥관 내강 (vascular lumen)이 그의 정상적인 직경의 60-70% 미만으로 국소적으로 줄어들어서, 특정 조직에 대한 산소와 영양소의 공급이 현저히 저하되는 것을 가리킨다. 최근 수십년간 비록 약물치료법 (스타틴, ACE 저해제, gpIIa/IIIb 블로커 및 플라스미노겐 활성화제)이 특히 심혈관 질환 분야에서 우수한 치료효과를 나타내긴 했지만, 전적으로 허혈 상태로 발전하게 된 많은 환자들에 있어서는 외과술의 개입 (우회 수술 등)이 여전히 필요한 실정이다. 더우기 이러한 수술은 비교적 복잡하고 비용이 많이 들 뿐 아니라 심각한 합병증의 위험도 내포하고 있다.

<3> 허혈성 심장 질환의 진행을 방지하기 위해 최소한으로 침입적인 외과적 방법이 개발되어왔다. 1970년대 후반에 발명된 경피경관적 관동맥 성형술 (PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty)은 심장의학 분야의 커다란 전기를 마련하였다. PTCA는 관상 동맥 중 협착성 병소가 있는 곳까지 팽창해가는 풍선을 이용한다. 이 풍선들은 특정 표적 위치에서 부풀어서 협착성 병소를 확장시킬 수 있다. 이와 유사한 방법이 경동맥이나 말초 동맥의 확장에도 이용될 수 있다.

<4> 이러한 방법에도 불구하고, 얼마 지나지 않아서, PTCA 환자들의 비교적 대다수가 풍선 카테테르 (balloon catheter)에 의해 확장된 병소에서 협착증 (stenosis)이 재발된다는 것이 발견되었다. 이와 관련해서 이러한 소위 재협착증 (restenosis)은 조직 층의 혈관 구축의 재조직화를 통해 일어난다는 것이 밝혀졌다. 소위 스텐트 (stents)라는 튜브형의 혈관용 금속 이식편을 협착증의 경관적 치료에 도입하는 방법에 의해 상황이 호전되었다. 여러 임상 연구에 의해 (Serruys 외, N. Engl. J. Med. 331 (1994) 489-495) 풍선-확장된 병소에서 스텐트를 사용하면 재협착증의 발병률을 약 45% 내지 약 30%로 감소시킬 수 있는 것으로 입증되었다. 비록 이러한 것이 잠재적인 재협착증을 방지하는데 커다란 개선책으로 간주될 수 있겠지만, 치료방법의 개선시킬 여지는 여전히 남아 있다.

<5> 스텐트에 있어서 재협착증에 관한 병생리학의 상세한 연구를 통해 이것은 PTCA-유도된 재협착증과 다르다는 것이 밝혀졌다. 평활근 (SMCs)의 팽창 반응, 과증식 및 내-이주 (in-migration)는, 스텐트에서의 재협착증을 초래하는 신맥관 형성의 중요한 요소이다. 재협착증의 동물 모델과 심지어 사람의 조직에서도 SMCs의 과증식은 마크로파지와 T 세포가 스텐트 강화재 주변의 조직 내로 침윤하는 것과 관련이 있다는 것이 밝혀졌다 (Grewe 외, J. Am. Coll. Cardiol. 35 (2000) 157-63). 세포의 과증식과 염증성 반응이 연관되어 있고, 약물 치료에 의해 제어 가능한 다른 임상적 징후와 마찬가지로, 재협착증을 약물요법에 의해 치료해보려는 시도도 행해졌다. 즉 선택된 활성화제들을 경구투여하거나 정맥 투여하거나 또는 천공된 카테테르를 통해 작용부위로 오게 하는 것이다. 불행하게도, 오늘날까지 이러한 활성화제 중 어떠한 것도 재협착증을 유의적으로 감소시킬 수 있는 것은 없었다 (Gruberg 외, Exp. Opin. Invest. Active agents 9 (2000) 2555-2578).

<6> 본 발명에서 선택된 방법은 활성화제가 코팅된 스텐트로부터 약물학적 활성화제를 직접 전달하는 방식이다. 활성화제가 코팅된 스텐트를 이용한 동물 실험과 초기 임상 시험 결과에 따르면 면역억약제나 항증식성 활성화제는 재협착증의 위험을 감소시킬 수 있을 것 같다. 세포증식억제제인 페클리탁셀 및, 면역억압 및 세포증식억제제인 라파마이신을 동물 실험에서 시험하였다. 두가지 화합물 모두 신생혈관내막 (neointima) 형성을 억제하였다 (Herdeg 외, Semin Intervent Cardiol 3 (1998) 197-199; Hunter 외, Adv. Active agent. Delivery Rev. 26 (1997) 199-207; Burke 외, J. Cardiovasc Pharmacol., 33 (1999) 829-835; Gallo et al., Circulation 99 (1999) 2164-2170). 그럼에도 불구하고, 페클리탁셀을 코팅한 스텐트를 돼지에 이식한지 6개월 후에 효과가 사라진 것으로 관찰되었다 (Heldman, 국제 국소활성약물 전달 회의 및 방사선 조사에 의한 심혈관 경로, Jan 25-27, 2001). 라파마이신은 초기 임상 적용시 재협착증이 전혀 없이 우수한 효과를 나타냈다 (Sousa 외, Circulation 103 (2001) 192-195). 다른 한편, 이것은 풍선 혈관형성술과 스텐트 이식에 의해 상처받은 혈관벽의 더딘 치유와 보조를 맞추는 것으로 나타났다.

<7> 일반적으로 말해서, 한편으로 혈관형성수술과 스텐트 이식 후의 동맥혈관벽의 치유와 다른 한편의 신생혈관내막 형성의 억제간에 균형을 맞추는 것이 대단히 중요하다. 이 균형을 맞추기 위해서, 신생혈관내막 형성을 초래하는 특정 메카니즘을 선택적으로 방해하는 활성제가 사용되어야만 한다.

**발명의 내용**

**해결 하고자하는 과제**

<8> 따라서, 본 발명의 한가지 목적은 재협착증을 치료 및 예방하는데 우수한 특성을 갖는 이식편을 제공하는 것이다.

<9> 본 발명은 따라서 화학적으로 공유결합되거나, 비공유결합된 또는 물리적으로 고정된 형태의 FK506 및, 임의로 적어도 하나의 다른 활성제를 포함하는 이식편에 관한 것이다.

<10> 이와 관련해서, 본 발명의 목적상, 본 발명에서 활성제라 함은 활성제 FK506을 비롯한 모든 활성제를 포괄하는 것으로, 활성제의 직접적인 유도체도 포함하며, 활성제의 염, 에난티오머, 라세메이트, 염기 또는 유리산, 및 그의 혼합물이 모두 포함된다.

<11> 이식편은 공동내 (intracavernous) 이식편, 바람직하게는 맥관내 (intravascular) 이식편인 것이 좋다.

<12> 여기서, 공동내라 함은 공동 내부, 특히 혈관, 식도, 수뇨관, 담즙관 등과 같은 중공 (hollow)을 갖는 기관 또는 기관들의 내부를 가리킨다.

<13> 공동내라 함은, 특히 혈관 내에서의 용도를 의미한다.

<14> 이식편은 관상 또는 말초 혈관의 수축이나 폐색, 특히, 수축 또는 협착증 또는 재협착증의 치료 또는 예방, 바람직하게는 재협착증을 예방하는데 적합한 것이 좋다.

<15> 따라서 특히 바람직한 것은, FK506 및 임의로 적어도 한가지 다른 활성제를, 화학적으로 공유 결합되거나 또는 비공유결합된 또는 물리적으로 고정된 형태로서 포함하는, 관상 또는 말초 혈관의 수축이나 폐색의 치료 또는 예방, 특히, 혈관 수축이나 협착증 또는 재협착증의 치료 또는 예방, 바람직하게는 재협착증의 예방을 위한 공동내, 바람직하게는 맥관내 이식편이다.

<16> 마크롤라이드 항생제인 FK506 (타크롤리머스, [3S-[3R\*[E(1S\*, 3S\*, 4S\*)], 4S\*, 5R\*, -8S\*, 9E, 12R\*, 14R\*, 15S\*, 16R\*, 18S\*, 19S\*, 26aR\*]]-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 25, 26, 26a-헥사데카히드로-5,19-디히드록시-3-[2-(4-히드록시-3-메톡시시클로헥실)-1-메틸에테닐]-14,16-디메톡시-4, 10, 12, 18-테트라메틸-8-(2-프로페닐)-15,19-에폭시-3H-피리도[2,1-c][1,4] 옥사아자시클로트리코신-1,7-20,21(4H, 23H)-테트론; Merck 인덱스 No. 9000)은 이식용 의약품으로서 개발된 활성제이다. FK506은 T 세포로부터 인터류킨-2 (IL-2)와 인터페론-감마 (IFN-감마)가 방출되는 것을 저해하고 따라서 이식편 (그라프트)의 거부를 막아준다 (Wiederrecht 외, Ann. NY Acad Sci. 696 (1993) 9-19). FK506은 또한 평활근 세포의 증식 억제 (Mohasci 외, J. Heart Lung Transplant. 16 (1997) 484-492; Marx 외, Circulation Res., 76 (1995) 412-417) 및 이주 억제 (Poon 외, J. Clin. Invest. 98 (1996) 2777-2283)을 위한 관점에서 SMC 배양 조사도 행해졌다. 일반적으로 FK506은 여러 연구자들의 분석 결과 재협착증의 예방 활성 강도가 낮기 때문에 부적합한 것으로 평가되어왔다 (Mohasci 외, (1997); Poon 외 (1996); Marx 외, 1995; Dell, Curr Med Chem 5 (1998) 179-94). Mohasci 등은 100 nM와 1µM 사이에서 SMC 증식의 최대 억제 수준의 절반 수준 (half-maximal)인 것으로 발견하였으나, Marx 등의 관찰결과에서는 123 nM까지의 농도에서도 전혀 효과가 없었다. 이와 대조적으로, 라파마이신은 나노몰 농도 범위에서도 SMC 배양체의 증식을 억제하는데 활성적이었다.

**과제 해결수단**

<17> 이러한 종래 기술에 기초할 때, 재협착증을 억제하는데 있어서 FK506을 특정적으로 사용하는 것은 전혀 전망이 없어 보였다 (Mohasci 외, (1997); Poon 외 (1996)). 그러나, 이러한 당업자들의 의견과는 정반대로, 놀랍게도 FK506을 특히 스텐트의 일부로서, 뿐만 아니라 다른 이식편의 일부로서 사용할 경우 재협착증을 치료 및 예방하는데 매우 효과적이라는 것이 밝혀졌다. FK506은 국소 투여하는 것이 재협착증을 예방하는데 특히 바람직하며, 그 효과면에서도 매우 좋은 균형을 갖게 되는데, 이는 이것이 상처난 혈관벽의 양호한 내피화를 가능하게 해주기 때문이다.

<18> 개시부터 이를 단정하는 것이 가능하지 않다면, 아마도 이것은 약 0.1 nM 농도에서의 IL-2 방출에 대한 하프-맥

시말 억제 효과 (Kino 외, J. Antibiot. 40 (1987) 1256-1265) 및 약 300-500 nM 농도에서의 SMC 증식에 미치는 억제 효과에 의해 나타나는 바와 같은, FK506의 면역조절 활성화에 의해 설명될 수 있을 것이다. FK506을 사용하는 것은 그래서 유리하다.

- <19> 여기서, 협착증이라 함은 혈관의 폐색 또는 수축을 말하는 것이고 재협착증은 협착증이 재발함을 의미한다.
- <20> 또한, "포함하는(comprising)"이라는 표현은 특히 예컨대, 화학적 비공유 결합 코팅을 통해 포함하는 것도 의미한다.
- <21> 또한, "말초 (peripheral)"라 함은 특히 혈관, 또는 심장 이외의 다른 중공 기관 및 관상 맥관을 가리키는 것이다.
- <22> "화학적으로 비공유" 결합된 이라는 표현은 특히, 수소 결합, 소수성 상호반응, 반 데어 바알스 (Van der Waals) 힘 등과 같은 상호반응을 통한 결합을 의미한다.
- <23> 물리적 고정이란 구멍 안에 막을 개재시킨 봉입, 또는 함요부의 크기 선택에 의한 입체적인 포획(steric entrapment)을 의미한다.
- <24> 이식편이라 함은 (체내에) 도입되는 (한시적인 시간 동안 도입되는 경우라도) 여하한 종류의 모든 인공물질을 의미하는 것이다. 여기에는 특히 공동내, 예컨대 맥관내 이식편이 포함된다. 예로서 스텐트, 그래프트, 스텐트 그래프트, 그래프트 커넥터, 가이드 와이어, 카테테르 펌프 또는 카테테르를 들 수 있다.
- <25> 스텐트 (stent)라 함은 본 발명의 목적 상, 내부에 중공 (hollow)이 있고 적어도 두개의 개구부를 가지며 대체로 원형 또는 타원형이지만, 다른 단면을 가질 수도 있고 (대개는 금속으로 만들어지지만, 임의로 플라스틱 소재나 폴리머로 만들어질 수도 있음), 바람직하게는 천공된, 격자형 구조 (lattice-like structure)를 가지며, 맥관, 특히 혈관을 뚫린 상태로 유지시켜 원활히 기능하도록, 맥관 특히 혈관 내로 이식되는, 길이가 긴 이식편을 의미한다.
- <26> 그래프트(graft)라 함은 본 발명의 목적 상, 내부에 중공이 있고 적어도 두개의 개구부를 가지며 대체로 원형 또는 타원형이지만, 다른 단면을 가질 수도 있고, 균일하거나 또는 임의로 여러가지 스트랜드로 직조되고, 혈관 소체성분 (corpuscular components) 및/또는 물에 대해 비투과성인, 적어도 하나의 막힌 폴리머 표면을 가지며, 일반적으로 맥관 보철로서 사용되고 대개 손상된 혈관에 사용되거나 혈관 대용으로 사용되는 이식편을 의미한다.
- <27> 스텐트 그래프트 (stent graft)라 함은 본 발명의 목적 상, 스텐트와 그래프트의 연결구를 의미한다. 따라서, 스텐트 그래프트는 기본적으로는 스텐트 (그래프트, 상기내용 참조)에 의해 강화된 맥관 보철로서, 그 폴리머층이 균일하거나 또는 임의로 여러가지 스트랜드로 직조되어 있고, 혈관 소체 성분 및/또는 물에 대해 비투과성이다. 보다 좁은 의미에서, 이것은 스텐트 표면의 적어도 20%에, 천공되어 있고 (격자상), 바람직하게는 금속 재질의 외층; 및 이 외층의 내부 또는 외부에 위치하고, 균일하거나 또는 임의로 여러가지 스트랜드로 직조되어 있으며, 혈관의 소체 성분, 또는 물, 또는 소체성분 및 물에 대해 비투과성인 적어도 하나의 막혀있는 폴리머층; 그리고, 임의로, 상기 천공된 층이 외부에 위치할 경우, 추가적으로, 천공되어 있고 (격자상), 바람직하게는 금속재질이며 상기 폴리머층 내부에 위치하는 금속 재질의 내층; 또는 상기 천공된 층의 외부에 위치하며 균일하거나 또는 임의로 여러가지 스트랜드로 직조되어 있고, 혈관의 소체 성분 및/또는 물에 대해 비투과성인 막혀있는 폴리머층을 갖는 스텐트이다.
- <28> 그래프트 커넥터 (graft connector)는 본 발명의 목적 상, 적어도 두개의 중공 기관, 맥관 또는 그래프트를 연결해주며, 그래프트 또는 스텐트 그래프트에 대해 정의된 소재로 이루어지고 및/또는 스텐트 — 그래프트에 대해 정의된 구조를 가지며, 특히, 비대칭형 "T"자 모양을 나타내는, 적어도 2개, 바람직하게는 3개, 또는 4개의 대응하는 개구부를 갖는 이식편을 의미한다.
- <29> 카테테르 (catheter)라 함은 본 발명의 목적 상, 중공 기관으로의 도입을 위한 튜브형 기구를 가리킨다. 보다 좁은 의미에서, 바람직한 의미로는, 이들은 가이드 카테테르, 혈관조영술에 사용되는 카테테르, 또는 풍선 카테테르이다.
- <30> 카테테르 펌프 (catheter pump)라 함은 본 발명의 목적 상, 그의 선단 (tip)에 심근층을 펌핑하는 것을 도와줄 수 있는 프로펠러가 구비되어 있는 카테테르를 말한다.
- <31> 본 발명의 이식편의 더욱 바람직한 구체예는 금속이나 금속 합금으로 구성되고, 균일하거나 또는 여러가지 스트



랜드로 형성된, 적어도 하나의 막혀있거나 천공된 층 또는 표면을 갖는 이식편이다.

- <32> 금속 또는 금속 합금이라 함은 본 발명의 목적 상, 강철 또는 강철 합금 또는 니켈 또는 니켈 합금을 의미하며 금속이라는 용어는 또한 금속 합금을 포함한다.
- <33> 천공된 구조 (perforated structures)라 함은 특히, 격자형 또는 직조되거나 엮은 것을 의미한다.
- <34> 본 발명의 이식편의 또 다른 바람직한 구체예는 폴리머로 구성되고 균일하거나 또는 여러가지 스트랜드로 형성되는, 적어도 하나의 막혀있거나 천공된 층 또는 표면을 갖는다.
- <35> 바람직한 구체예에서, 이식편은, 금속 또는 금속 합금으로 구성되고 균일하거나 또는 여러가지 스트랜드로 형성된, 바람직하게는, 금속 또는 금속 합금으로 구성된 임의의 격자상 구조를 갖는 막히거나 천공된 층 또는 표면을 전체적으로 또는 부분적으로 덮는 적어도 하나의 폴리머 층을 갖는다.
- <36> 특히 바람직한 구체예에서, 이식편은 금속 또는 금속 합금으로 구성되고 균일하거나 또는 여러가지 스트랜드로 형성된, 적어도 한개의 막혀있거나 천공된 층 또는 표면과, 폴리머로 구성되고 균일하거나 또는 여러가지 스트랜드로 형성된, 적어도 한개의 막혀있거나 천공된 층 또는 표면을 갖는다.
- <37> 이식편은, 금속 또는 금속 합금으로 구성된 층 또는 표면이 금속 또는 금속 합금으로 구성된 임의의 격자형 구조이거나; 폴리머로 구성된 층 또는 표면이 균일하게 막혀있거나 직조되어 있거나, 물 및/또는 소체에 대해 비투과성이거나, 또는, 폴리머로 구성된 층 또는 표면이 균일하게 막혀있거나 직조되어 있고, 물 및/또는 소체에 대해 비투과성이다. 또한, 상기 층 및 표면의 순서는 외부로부터 내부로 금속-폴리머, 폴리머-금속, 금속-폴리머-금속 또는 폴리머-금속-폴리머이다. 상기 폴리머로 구성된 층 또는 표면은 금속 또는 금속 합금으로 구성된 층이나 표면에 화학적으로 (공유 또는 비공유적으로) 연결되거나; 또는 상기 폴리머로 구성된 층 또는 표면은 접착제에 의해 금속 또는 금속 합금으로 구성된 층이나 표면에 연결되는 것이 특히 바람직하다.
- <38> 이식편에 사용되는 폴리머는 Dacron; 팽창성 또는 비팽창성 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE: Teflon)임; 또는 폴리우레탄 중에서 선택되는 것이 바람직하고; 특히, 팽창성 또는 비팽창성 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE); 또는 폴리우레탄 중에서 선택되는 것이 좋으며; 특히 PTFE인 것이 바람직하다.
- <39> 본 발명의 이식편의 바람직한 구체예는 스텐트, 스텐트 그래프트, 그래프트, 그래프트 커넥터, 가이드 와이어, 카테테르 또는 카테테르 펌프, 바람직하게는 스텐트, 스텐트 그래프트, 그래프트 또는 그래프트 커넥터, 특히 스텐트 또는 스텐트 그래프트인 것이 좋다.
- <40> 본 발명의 이식편은 FK506으로 코팅되는 것이 특히 바람직하다.
- <41> FK506의 국소투여는 관상 또는 말초 스텐트의 활성제가 로딩된 (active agent-loaded) 표면으로부터의 직접 전달에 의해 수행된다. 활성제가 로딩된 스텐트 표면은 여러가지 기술적 접근에 의해 만들 수 있다. 이들 각 접근법은 활성제가 단기간 (몇시간) 또는 장기간 (며칠)동안 표면으로부터 방출되도록 하는 방식으로 수행할 수 있다. 방출 운동학 (kinetics of release)은 표면, 예컨대 폴리머 담체의 소수성 또는 친수성 측쇄 또는 세라믹 표면을 특이적으로 개질시킴으로써 조절할 수 있다. 이러한 표면은 또한 예컨대 알루미늄 옥사이드 층 상의 Si 기에 의해 개질시킬 수 있다.
- <42> 방출 운동학은 특정 폴리머, 차단 폴리머, 폴리머 블렌드, 그래프트 폴리머 단독 또는 층상 구조에 의해 조절할 수 있다. 방출 운동학은 특히 나노캡슐 및/또는 리포솜 및 상술한 폴리머 조합을 사용함으로써 적합하게 제어될 수 있다. 나노캡슐이라 함은 일반적으로, 초미세입자에 고휘 코팅을 제공하기 위한 미셀 (micellar) 시스템이나 콜로이드상 고체의 코팅을 의미한다. 그 크기가 나노미터 범위인 코팅된 입자들은 콜로이드상 용액을 형성한다. 나노캡슐화된 활성제는 따라서 장기간 활성을 유지할 수 있다. 리포솜은 일반적으로 수성 매질에 인지질을 분산시킴으로써 제조되며, 이 점에 있어서 흥미로운데, 이는, 친수성 활성제는 수성 내부 볼륨 및 수성 중간층으로 인코포레이션될 수 있고 소수성 활성제는 지질층으로 인코포레이션될 수 있기 때문이다. 조성을 달리하는 나노캡슐 및/또는 리포솜이 사용될 경우, 후자에는 여러가지 활성제들을 로딩시킬 수 있으므로 활성제 배합물이 표적화된 방식으로 방출될 수 있다.
- <43> **세라믹 코팅**
- <44> 다공성 표면을 갖는 알루미늄 옥사이드 코팅 (특허출원 DE19855421, DE19910188, WO 00/25841)에 FK506을 10 µg 내지 10 mg의 양으로 침적, 분무 또는 이에 필적할만한 기술에 의해 로딩시킬 수 있다. 활성제의 양은 표적으로 하는 맥관의 종류와 환자의 상태에 따라 달라지며 증식, 이주 및 T-세포 응답이 치유 과정을 방해함이 없

이 적절히 억제되도록 하는 방식으로 선택한다. FK506은 수성 또는 예컨대 DMSO, DMF 및 에탄올 중의 유기 용액으로서 사용가능하다. 분무 또는 침적 후 (임의로 약한 진공 하에), 처리된 스텐트를 건조시키는 공정을 2 내지 10회 반복한다. 또다른 적용가능성은 마이크로피펫이나 로봇 피펫터를 이용함으로써 스텐트 스트랜드 상에 활성제 용액을 집적 전달하는 것으로 이루어진다. 최후의 건조 단계 후에, 스텐트를 물이나 등장염수를 이용하여 실온에서 1분간 행군다음 재건조시킨다. 활성제를 적절한 용매로 용해시킨 후 활성제 함량을 표준법 (HPLC, LC-MS)에 따라 측정할 수 있다. 표준 방출-측정 장치를 이용하여 방출 운동학을 측정할 수 있다. 세라믹 접근방식은 폴리머 (임의로 생체분해성) 코팅과 함께 병용할 수 있다.

<45> 모든 종류의 산화 금속 코팅을 유사한 방식으로 사용할 수 있으며, 특히, 미국특허 6,245,104 B1에 설명된 방식을 이용할 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 알루미늄 옥사이드라고 표시하더라도 다른 금속 산화물도 이에 포함되는 것이며, 예컨대, 이리듐 옥사이드도 여기에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

<46> **PTFE 막: 스텐트 그래프트**

<47> 이 경우에도, 상기한 접근법과 유사한 방법을 이용하여, FK506을 다공성 PTFE 막 내의 함요부(recesses)에 채운다.

<48> **일반적인 폴리머성 코팅**

<49> 활성제를 로딩하는데 다양한 폴리머들이 적합하다: 메타크릴레이트 폴리머, 폴리우레탄 코팅, PTFE 코팅, 하이드로젤 코팅. 활성제는 최종 표면에 적용되거나 (상기 참조) 또는 중합 용액에 직접 첨가된다. 이 기술적 접근방식의 다른 상세는 상기 내용에 대응한다.

<50> 여러가지 폴리머와 폴리머 블렌드, 층 구조를 갖는 시스템, 블록 코폴리머, 그래프트 코폴리머 형태의 형태의 후자의 배합물이 사용가능하다. 적절한 폴리머로는 다음을 들 수 있다: 아크릴레이트 및 메타크릴레이트, 실리콘, 예컨대 폴리디메틸실록산, 폴리메틸렌말로닉 에스테르, 폴리에테르, 폴리에스테르, 생체흡수성 폴리머, 예컨대 폴리비닐피롤리돈 및 비닐 에테르와 같은 비닐 모노머로부터의 폴리머, 폴리-시스-1,4-부타디엔, 폴리-시스-1,4-이소프렌, 폴리-트랜스-1,4-이소프렌 및 가황 산물, 폴리우레탄, 폴리우레아, 폴리아미드, 폴리이미드, 폴리설폰 및 바이오폴리머, 예컨대, 셀룰로스 및 그의 유도체와 단백질 및 피브린 글루 (figrine glues). 특히 흥미로운 특성은 하이드로젤이 나타내는데, 이는 이들의 높은 수분흡수력, 최외곽층 (툽 코트)으로서의 우수한 혈액양립성 (hemocompatibility)에 기인한다. 이 경우, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 폴리테트라히드로퓨란과 같이 주쇄 중에 이중원자로서 산소를 갖는 폴리머, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산과 같은 하이드로젤을 사용할 수 있다. 활성제는 마지막 표면에 적용될 수도 있고 또는 나뉠캡슐 및/또는 리포솜 내부에 내장되어 투여될 수도 있다. 그러나, 활성제는 중합 용액 또는 폴리머 용액 중에 직접 존재할 수 있다. 몇몇 폴리머/활성제 시스템에 있어서는 활성제를 팽윤에 의해 고정화시킬 수 있다.

<51> **기계적 접근법**

<52> 기계적 접근법은 레이저를 이용하여 스텐트 스트럿 (struts)에 도입시킨 함요부 (recesses)에 기초한다. 이 함요부들에 FK506을 채울 수 있다. 이러한 기계적 (함요부) 접근방식은 그 자체에 활성제가 로딩되어 있는 폴리머, 임의로 생체분해성 코팅과 병용될 수 있다. 폴리머성 코팅으로부터의 최초 방출 후, 활성제는 활성제가 충전되어 있는 함요부로부터 장기간 방출될 수 있다. 이러한 기계적 접근방식의 다른 측면은 상기 설명한 것과 대응한다.

<53> 따라서, 본 발명에 따른 이식편의 또 다른 바람직한 구체예에서는 이식편이, FK506이 결합되어 있는세라믹 코팅, 특히, 알루미늄 옥사이드의 세라믹 코팅을 갖는다.

<54> 본 발명에 따른 이식편의 또 다른 바람직한 구체예에서는 이식편이, 코팅 적용에 앞서 FK506이 용해되어 있거나 또는 FK506이 결합되어 있는 폴리머성 코팅, 특히 메타크릴레이트 폴리머, 폴리우레탄, PTFE, 하이드로젤 또는 하이드로젤/폴리우레탄 블렌드, 특히 PTFE의 폴리머성 코팅을 갖는다.

<55> 본 발명에 따른 이식편의 또 다른 바람직한 구체예에서는 이식편의 금속에 FK506이 충전되어 있으며, 레이저를 이용하여 함요부를 이식편에 도입시킨다. 이 경우 FK506-충전된 함요부가 제공되어 있는 금속이나 또는 적어도 함요부는 생체분해성 폴리머 소재로 코팅되는 것이 특히 바람직하며, 여기서, FK506은 필요에 따라, 폴리머성 코팅 중합 전에 폴리머 소재 중에 용해되어 있거나 또는 폴리머성 코팅에 결합된다.

<56> 본 발명에 따른 이식편의 또 다른 바람직한 구체예에서는, 이식편이 다음 단계에 의해 제조될 수 있다:

- <57> a) 청구범위 제 4항, 제 6항, 또는 제 7항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같이, 금속 또는 금속 합금으로 구성되고, 균일하거나 또는 여러가지 스트랜드로 형성된 적어도 한개의 막혀있거나 친공된 층 또는 표면을 갖는 이식편으로서 세라믹 코팅, 특히 알루미늄 옥사이드로 코팅된 이식편을 사용하거나
- <58> 또는
- <59> b) 청구범위 제 5항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같이, 폴리머로 구성되고 균일하거나 또는 여러가지 스트랜드로 형성된 적어도 하나의 막혀있거나 친공된 층 또는 표면을 갖는 이식편을 사용하거나
- <60> 또는
- <61> c) 청구범위 제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같이, 표면에 특히 메타크릴레이트 폴리머, 폴리우레탄, PTFE, 하이드로젤 또는 하이드로젤/폴리우레탄 블렌드로 중합되어 있거나 중합되는 코팅을 갖는 이식편을 사용하거나
- <62> 또는
- <63> d) 청구범위 제 4항, 제 6항 또는 제 7항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같이, 금속 또는 금속 합금으로 구성되고 균일하거나 여러가지 스트랜드로 형성되고, FK506이 충전된 함요부가 레이저 수단에 의해 도입되어 있는, 적어도 하나의 막혀있거나 친공된 층 또는 표면을 갖는 이식편으로서, 표면에 중합되어 있거나 또는 중합되는 생체분해성 코팅을 갖는 이식편을 사용하며,
- <64> e) a), b), c) 또는 d)에 따른 이식편을 예컨대 스프링클링, 분무 또는 침적 수단에 의해 임의로 진공 하에서 수성 또는 유기 용매 중에서 FK506과 접촉시킨 다음,
- <65> f) 임의로, 이식편을 건조시키고, 바람직하게는 e) 단계의 용매가 제거될 때까지 건조시키고,
- <66> g) 이어서, 임의로 f) 단계를 수반하는 e) 단계를 임의로 반복하고, 바람직하게는 수차례, 특히 1 내지 5회 반복하고,
- <67> h) 이어서, 임의로 이식편을 물이나 등장염수로 1회 이상 행군 다음,
- <68> i) 이어서, 임의로 건조시킨다.
- <69> 이와 관련해서, 본 발명의 이식편의 제조시 FK506을 e) 단계에서 알코올, 바람직하게는 에탄올에, 특히 에탄올 중 0.5-5g/l의 농도로 용해시키고/또는 e) 단계에서 이식편을 진공 하에 바람직하게는 밤새도록 수성 또는 유기 용매 중의 FK506 용액에 침적시킴으로써 이식편을 FK506 용액과 접촉시키고/또는 f) 및/또는 g) 단계를 수행하지 않고/또는 h) 단계에서 이식편을 염수로 수차례 세척하고/또는 i) 단계에서 이식편을 밤새 건조시키는 것이 좋다.
- <70> 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 구체예에서는 본 발명에 따른 이 이식편 제조시 e) 단계에서 이식편을, 친공 가능하고 친공 완료 후 막히는 마개가 구비된, 바람직하게는 멸균된 용기, 예컨대 인젝션 바이알에 멸균적으로 도입하고, FK506 용액을 상기 용기에 바람직하게는 멸균 도입한 다음, 상기 용기를, 친공가능하거나 친공 완료 후 막히는 마개로 밀봉시킨 다음, 가느다란, 바람직하게는 멸균된 공기-투과성 통기 튜브, 예컨대 캐놀러를 마개를 통해 관통시켜, 진공을 적용시키고, 바람직하게는, FK506 용액을 교반하고, 마지막으로 바람직하게는 약 12시간 경과 후, 상기 가느다란, 바람직하게는 멸균된 공기-투과성 통기 튜브를 제거하고/또는 e) 단계에서 FK506을 알코올, 바람직하게는 에탄올에, 에탄올 1 ml 당 FK506 3.3 mg의 농도로 용해시키고/또는 이식편을 e) 단계로부터의 바람직하게는, 멸균시킨 밀봉된 유리 용기에 사용시까지 놓아두고/또는 f) 단계 내지 i) 단계를 생략한다.
- <71> 본 발명의 이식편의 또 다른 바람직한 구체예에서, 이식편은 FK506을, 폴리머로 구성된 적어도 하나의 막혀있거나 친공된 층 또는 표면 이 형성되기 전 또는 이식편의 폴리머성 코팅이 형성되기 전에 중합 재료에 용해시키는 방법에 의해서 제조될 수도 있다.
- <72> FK506이 본 발명의 이식편의 이식 후에 방출되는 것이 특히 바람직하다. 이러한 방출이 늦어질 수록 특히 더 바람직하다. 여기서 본 발명의 특히 바람직한 구체예에서, FK506이 이식 후, 이식편으로부터 24시간, 바람직하게는 48시간, 특히 바람직하게는 96시간 이상 동안 방출되는 것이 좋다. 특히, FK506이
- <73> a) < 48시간 이내에 방출되거나

- <74> b) 이식 후 이식편으로부터 적어도 48시간, 바람직하게는 적어도 7일간, 특히 적어도 2일 내지 21일간 방출되거나
- <75> c) 이식편이 a)와 b)의 방출 패턴을 모두 나타내는 것이 바람직하다.
- <76> 후자의 변수는 특히 두가지 서로 다른 코팅, 결합 또는 물리적 고정화 유형을 이용하여 달성될 수 있다. FK506-로딩된 생체분해성 막으로 밀봉된 FK506으로 충전된 레이저 함요부가 그 한 예이다. 막으로부터의 급속한 방출에 이어 함요부로부터의 장기간 방출이 이어진다.
- <77> 본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에서 적어도 한가지의 다른 활성제, 바람직하게는 약리학적 활성제, 특히 다음 활성제 및 그의 유도체 중에서 선택된 활성제가 이식편에 함유되는 것이 특히 바람직하다:
- <78> (그룹 1:) 몰시도민, 린시도민, 소듐 니트로프로사이드, 니트로글리세린 또는 일반적인 NO 공여체; 가용성 구아닐레이트 사이클라제 (sGC)의 촉진제, 예컨대 BAY 41-2272 (5-(시클로프로필-2-[1-플루오로벤질]-1H-피라졸로[3,4-n]피리딘-3-일)-피리미딘-4-일아민); 히드랄라진, 베라파밀, 딜티아젠펜, 니페디핀, 니모디핀 또는 다른 Ca<sup>2+</sup> 채널 차단제; 캅토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴 또는 다른 안지오텐신 변환 효소 저해제 (안지오텐신 변환 효소 저해제); 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄 또는 다른 안지오텐신 II 수용체의 안타고니스트;
- <79> (그룹 2:) 텍사메타손, 베테메타손, 프레드니손 또는 다른 코르티코스테로이드; 17-베타-에스트라디올; 사이클로스포린; 미코페놀산; VEGF, VEGF 수용체 활성화제; 트라닐라스트; 멜록시캄, 셀레브렉스, 비옥스 또는 다른 COX-2 안타고니스트; 인도메타신, 디클로페낙, 이부프로펜, 나프록센 또는 다른 COX-1 저해제; 플라스미노겐 활성화제 1의 저해제 (플라스미노겐 활성화제 저해제-1) 또는 세르핀; 트롬빈 저해제, 예컨대 히루딘, 히롤로그, 아그라트로반, PPACK 또는 인터류킨-10;
- <80> (그룹 3:) 라파마이신, SDZ RAD (40-O-(2-히드록시에틸)라파마이신 또는 다른 라파마이신 유도체; PDGF 안타고니스트; 패클리탁셀 또는 7-헥사노일-택솔; 시스플라틴; 빈블라스틴; 미토잔트론; 캄브레타스타틴 A4; 토포테칸; 메토티렉세이트; 플라보피리돌; 악티노마이신 D; 레오포로 / 압시시맙 또는 프로부콜.
- <81> 특히, 다른 활성제를 그룹 1에서 선택하여 이식 후 처음 24 ~ 72 시간 이내이식편으로부터 방출시키는 것이 바람직하고/또는, 다른 활성제가 그룹 2에서 선택될 경우, 이 후자는 이식 후 최초 48 시간 내지 21일 동안 이식편으로부터 방출되는 것이 바람직하며/또는, 다른 활성제가 그룹 3으로부터 선택될 경우, 이 후자는 이식 후 14 일 내지 3개월 동안 이식편으로부터 방출되는 것이 좋다.
- <82> 본 발명은 또한, 폴리머 또는 이식편의 폴리머성 코팅으로 구성되는 적어도 하나의 막혀있거나 천공된 층 또는 표면의 형성 전에, FK506을 중합 재료 중에 용해시키는 것을 포함하여 이루어지는, 본 발명의 이식편의 제조방법에 관한 것이다.
- <83> 본 발명은 또한 다음 단계를 포함하여 이루어지는, 본 발명의 이식편의 제조방법에 관한 것이기도 하다:
- <84> a) 청구범위 제 4항, 제 6항, 또는 제 7항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같이, 금속 또는 금속 합금으로 구성되고, 균일하거나 또는 여러가지 스트랜드로 형성된 적어도 한개의 막혀있거나 천공된 층 또는 표면을 갖는 이식편으로서 세라믹 코팅, 특히 알루미늄 옥사이드로 코팅된 이식편,
- <85> 또는
- <86> b) 청구범위 제 5항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같이, 폴리머로 구성되고 균일하거나 또는 여러가지 스트랜드로 형성된 적어도 하나의 막혀있거나 천공된 층 또는 표면을 갖는 이식편,
- <87> 또는
- <88> c) 청구범위 제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같이, 표면에 특히 메타크릴레이트 폴리머, 폴리우레탄, PTFE, 하이드로젤 또는 하이드로젤/폴리우레탄 블렌드로 중합되어 있거나 중합되는 코팅을 갖는 이식편,
- <89> 또는
- <90> d) 청구범위 제 4항, 제 6항 또는 제 7항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같이, 금속 또는 금속 합금으로 구성되고 균일하거나 여러가지 스트랜드로 형성되고, FK506이 충전된 함요부가 레이저 수단에 의해 도입되어 있는, 적어도 하나의 막혀있거나 천공된 층 또는 표면을 갖는 이식편으로서, 표면에 중합되어 있거나 또는

중합되는 생체분해성 코팅을 갖는 이식편을 사용하며,

- <91> e) a), b), c) 또는 d)에 따른 이식편을 예컨대 스프링클링, 분무 또는 침적 수단에 의해 임의로 진공 하에서 수성 또는 유기 용매 중에서 FK506과 접촉시킨 다음,
- <92> f) 임의로, 이식편을 건조시키고, 바람직하게는 e) 단계의 용매가 제거될 때까지 건조시키고,
- <93> g) 이어서, 임의로 f) 단계를 수반하는 e) 단계를 임의로 반복하고, 바람직하게는 수차례, 특히 1 내지 5회 반복하고,
- <94> h) 이어서, 임의로 이식편을 물이나 등장염수로 1회 이상 행군 다음,
- <95> i) 이어서, 임의로 건조시킨다.
- <96> 이 방법은 특히, e) 단계에서 FK506을 알코올, 바람직하게는 에탄올에, 특히 에탄올 중 0.5-5g/l의 농도로 용해시키고/또는 e) 단계에서 이식편을 진공 하에 바람직하게는 밤새도록 수성 또는 유기 용매 중의 FK506 용액에 침적시킴으로써 이식편을 FK506 용액과 접촉시키고/또는 f) 및/또는 g) 단계를 수행하지 않고/또는 h) 단계에서 이식편을 염수로 수차례 세척하고/또는 i) 단계에서 이식편을 밤새 건조시키는 것이 특히 바람직하다.
- <97> 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 방법은, e) 단계에서 이식편을 천공가능한 마개가 구비된, 바람직하게는 멸균된 용기, 예컨대 인젝션 바이알에 멸균적으로 도입하고, 천공 완결 후, FK506 용액을 상기 용기에 바람직하게는 멸균 도입한 다음, 상기 용기를, 천공 후 밀봉시키는, 천공가능한 마개로 밀봉시킨 다음, 가느다란, 바람직하게는 멸균된 공기-투과성 통기 튜브, 예컨대 캐놀러를 마개를 통해 관통시켜, 진공을 적용시키고, 바람직하게는, FK506 용액을 교반하고, 마지막으로 바람직하게는 약 12시간 경과 후, 상기 가느다란, 바람직하게는 멸균된 공기-투과성 통기 튜브를 제거하고/또는 e) 단계에서 FK506을 알코올, 바람직하게는 에탄올에, 에탄올 1 ml 당 FK506 3.3 mg의 농도로 용해시키고/또는 이식편을 e) 단계로부터의 바람직하게는, 멸균시킨 밀봉된 유리 용기에 사용시까지 놓아두고/또는 f) 단계 내지 i) 단계를 생략하는 것이다.
- <98> 이 또 다른 방법은 이전에는 전혀 개시된 바 없는 방법으로서 경비면이나 제조과정, 제조시간면에서 모두 바람직한데, 이는, 이식편이 즉시 제조되고 이미 멸균 포장된 상태로 되기 때문이다. 물론, 이 기술은 FK506에만 한정되는 것이 아니라 일반적으로 적용가능하며, 다른 다수의 활성제에도 적용가능하다. 그러나, 이러한 기술과 간단한 방법에는 결점이 많아 문제가 된다.
- <99> 따라서 본 출원발명은 이하에 일반적으로 설명되는 바와 같이, 하기 단계로 이루어지는, 활성제로 코팅된 이식편을 제조하기 위한 방법을 별도로 제공한다:
- <100> a) 천공가능하고 천공 종료 후 막히는 마개가 구비된, 예컨대 인젝션 바이알과 같은, 바람직하게는 멸균된 멸균 용기에 이식편을 바람직하게는 멸균적으로 도입하고,
- <101> b) 바람직하게는 알코올, 예컨대 에탄올 또는 메탄올과 같은 유기용매 중 바람직하게 멸균된 활성제 용액을 낮은 증기압 하에서 상기 용기 내로 도입시키고,
- <102> c) 상기 용기를, 천공가능하고 천공 종료 후 막히는 마개로 밀봉시키고,
- <103> d) 가느다란, 바람직하게는 멸균된 공기-투과성 통기 튜브, 예컨대 캐놀러를 마개를 통해 관입시킨 다음,
- <104> e) 임의로 진공을 걸어서 활성제를 바람직하게는 교반시키고,
- <105> f) 마지막으로, 바람직하게는 약 12시간 경과후, 상기 가느다란, 바람직하게는 멸균된 공기-투과성 통기 튜브를 제거하고,
- <106> g) 임의로, 이식편을, a) 단계로부터의 바람직하게는 멸균된 밀봉 유리 용기 중에서 사용시까지 보관한다.
- <107> 이 일반적인 방법에서, a) 단계로부터의 이식편이 적어도 하나의 금속성의 천공되거나 또는 막혀있는 표면 또는 층을 갖고, 세라믹 코팅을 가지며, 폴리머성 코팅을 가지며/또는 적어도 하나의 폴리머성, 천공되거나 막혀있는 표면 또는 층을 갖는 것이 바람직하다.
- <108> 이 일반적인 방법은 마찬가지로 스텐트, 스텐트 그래프트, 그래프트, 그래프트 커넥터, 폴리머 표면 스텐트 또는 카테테르에도 바람직하게 적용된다.
- <109> 이 일반적인 방법은 활성제가 약리학적 활성제, 예컨대 면역억압제 또는 항생제일 경우, 특히, 다음의 활성제 및 그 유도체 중에서 선택될 경우 특히 바람직하다.

- <110> (그룹 1:) 몰시도민, 린시도민, 소듐 니트로프루사이드, 니트로글리세린 또는 일반적인 NO 공여체; 가용성 구아닐레이트 사이클라제 (sGC)의 촉진제, 예컨대 BAY 41-2272 (5-(시클로프로필-2-[1-플루오로벤질]-1H-피라졸로 [3,4-n]피리딘-3-일)-피리미딘-4-일아민); 히드랄라진, 베라파밀, 딜티아젬, 니페디핀, 니모디핀 또는 다른 Ca<sup>2+</sup> 채널 차단제; 캅토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴 또는 다른 안지오텐신 변환 효소 저해제 (안지오텐신 변환 효소 저해제); 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄 또는 다른 안지오텐신 II 수용체의 안타고니스트;
- <111> (그룹 2:) 텍사메타손, 베테메타손, 프레드니손 또는 다른 코르티코스테로이드; 17-베타-에스트라디올; 사이클로스포린; 미코페놀산; VEGF, VEGF 수용체 활성화제; 트라닐라스트; 벨록시캄, 셀레브렉스, 비옥스 또는 다른 COX-2 안타고니스트; 인도메타신, 디클로페낙, 이부프로펜, 나프록센 또는 다른 COX-1 저해제; 플라스미노겐 활성화제 1의 저해제 (플라스미노겐 활성화제 저해제-1) 또는 세르핀; 트롬빈 저해제, 예컨대 히루딘, 히롤로그, 아그라트로반, PPACK 또는 인터류킨-10;
- <112> (그룹 3:) 시롤리머스, 라파마이신, SDZ RAD (40-0-(2-히드록시에틸)라파마이신 또는 다른 라파마이신라파마이신DGF 안타고니스트; 패클리탁셀 또는 7-헥사노일-택솔; 시스플라틴; 빈블라스틴; 미토잔트론; 콤브레타스타틴 A4; 토포테칸; 메토틱세이트; 플라보피리돌; 악티노마이신 D/ 레오포로; 암시시맙 또는 프로부콜,
- <113> 특히, 다음에서 선택되는 것이 바람직하다.
- <114> (그룹 1:) 몰시도민, 린시도민, 소듐 니트로프루사이드, 니트로글리세린 또는 일반적인 NO 공여체; 가용성 구아닐레이트 사이클라제 (sGC)의 촉진제, 예컨대 BAY 41-2272 (5-(시클로프로필-2-[1-플루오로벤질]-1H-피라졸로 [3,4-n]피리딘-3-일)-피리미딘-4-일아민); 캅토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴 또는 다른 안지오텐신 변환 효소 저해제 (안지오텐신 변환 효소 저해제); 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄 또는 다른 안지오텐신 II 수용체의 안타고니스트;
- <115> (그룹 2:) 텍사메타손, 베테메타손, 프레드니손 또는 다른 코르티코스테로이드; FK506 (타크롤리머스); VEGF, VEGF 수용체 활성화제; 플라스미노겐 활성화제 1의 저해제 (플라스미노겐 활성화제 저해제-1) 또는 세르핀;
- <116> (그룹 3:) 시롤리머스, 라파마이신, SDZ RAD (40-0-(2-히드록시에틸)라파마이신 또는 다른 라파마이신 유도체; PDGF 안타고니스트; 패클리탁셀 또는 7-헥사노일-택솔; 미토잔트론; 콤브레타스타틴 A4; 플라보피리돌.
- <117> 본 발명은 또한 관상 또는 말초 혈관 수축 또는 폐색의 치료, 특히 수축 또는 협착증 또는 재협착증의 치료, 바람직하게는 재협착증의 예방을 위한 본 발명의 이식편의 용도에도 관한다.
- <118> 중요하게는, 본 출원은 또한 관상 또는 말초 혈관 수축 또는 폐색의 치료, 특히 수축 또는 협착증 또는 재협착증의 치료, 바람직하게는 재협착증의 예방을 위한 이식편을 코팅 또는 제조하는데 있어서의 FK506의 용도, (이하에서 FK506 용도라 칭함)에 관한 것이다.
- <119> FK506 용도는 이식편이 스텐트, 스텐트 그래프트, 그래프트, 그래프트 커넥터, 가이드 와이어, 카테테르 또는 카테테르 펌프, 바람직하게는 스텐트, 스텐트 그래프트, 그래프트 또는 그래프트 커넥터, 특히 스텐트 또는 스텐트 그래프트 또는 폴리머성 표면 스텐트인 것이 바람직하다.
- <120> FK506이 이식 후 이식편으로부터 바람직하게는 서서히 방출되는 형식으로 방출되도록, 이식편에 결합 또는 부착되는 것이 FK506의 용도상 바람직하다.
- <121> 본 발명은 또한, 관상 또는 말초 혈관 수축 또는 폐색의 치료, 특히 수축 또는 협착증 또는 재협착증의 치료, 바람직하게는 재협착증의 예방에 있어서의 FK506의 용도를 별도로 제공한다. 상기한 바와 같이, FK506은 본 발명의 범위에서 이미 밝혀진 바와 같이, 이와 관련해서 특히 바람직한 특성을 갖는다.
- <122> 본 발명의 범위 내에서, 폴리머층을 갖거나 또는 폴리머로 구성된 스텐트 또는 그래프트 또는 스텐트 그래프트가 FK506에 특히 적합한 것으로 입증되었다. 이러한 유형의 이식편은, 본 발명의 범위에서 폴리머성 표면 스텐트라고 칭하며, 활성화제 코팅과 관련해서 앞서 설명한 바 있다. 그러나, 이들은 활성화제를 로딩하기가 쉽고 따라서 활성화제를 균일하고도 효율적으로 전달해주기 때문에, 본 발명의 범위에서 행해진 조사에 의해 입증된 바와 같이, 이 목적에 특히 매우 적합하다. 이러한 특성은 그러나 FK506에만 한정된 것은 아니므로, 적어도 하나의 생리학적 및/또는 약리학적 활성화제를 화학적으로 공유 결합되거나 비공유 결합되거나 또는 물리적으로 고정된 형태로 포함하는, 본 발명에 따른 폴리머 표면 스텐트에도 관계된다. 본 발명의 이러한 목적 상, 폴리머 표면 스텐트라 함은 폴리머 표면을 갖는, 본 발명의 목적을 위한 맥관내 이식편을 의미한다. 보다 넓은 의미에서, 폴

리머 표면 스텐트는 따라서, 폴리머로 코팅되거나, 폴리머로 구성된 그래프트 및 스텐트 그래프트, 그래프트 커넥터, 스텐트를 포함하며, 좁은 의미로는, 폴리머로 코팅되거나, 폴리머로 구성된 스텐트, 및 스텐트 그래프트를 의미한다.

- <123> 폴리머 표면 스텐트에 있어서 활성제가 약리학적 활성제, 예컨대 면역억압제 또는 항제 중에서 선택되는 것이 바람직하며, 특히, 다음의 활성제 및 그 유도체, 즉;
- <124> (그룹 1:) 몰시도민, 린시도민, 소듐 니트로프로사이드, 니트로글리세린 또는 일반적인 NO 공여체; 가용성 구아닐레이트 사이클라제 (sGC)의 촉진제, 예컨대 BAY 41-2272 (5-(시클로프로필-2-[1-플루오로벤질]-1H-피라졸로[3,4-n]피리딘-3-일]-피리미딘-4-일아민); 히드랄라진, 베라파밀, 딜티아젯, 니페디핀, 니모디핀 또는 다른 Ca<sup>2+</sup> 채널 차단제; 캅토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴 또는 다른 안지오텐신 변환 효소 저해제 (안지오텐신 변환 효소 저해제); 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄 또는 다른 안지오텐신 II 수용체의 안타고니스트;
- <125> (그룹 2:) 텍사메타손, 베테메타손, 프레드니손 또는 다른 코르티코스테로이드; FK506 (타크롤리머스) 17-베타-에스트라디올; 사이클로스포린; 미코페놀산; VEGF, VEGF 수용체 활성화제; 트라닐라스트; 멜록시캄, 셀레브렉스, 비옥스 또는 다른 COX-2 안타고니스트; 인도메타신, 디클로페낙, 이부프로펜, 나프록센 또는 다른 COX-1 저해제; 플라스미노겐 활성화제 1의 저해제 (플라스미노겐 활성화제 저해제-1) 또는 세르핀; 트롬빈 저해제, 예컨대 히루딘, 히롤로그, 아그라트로반, PPACK 또는 인터류킨-10;
- <126> (그룹 3:) 시롤리머스, 라파마이신, SDZ RAD (40-0-(2-히드록시에틸)라파마이신 또는 다른 라파마이신 유도체; PDGF 안타고니스트; 패클리탁셀 또는 7-헥사노일-택솔; 시스플라틴; 빈블라스틴; 미토잔트론; 콤브레타스타틴 A4; 토포테칸; 메토티렉세이트; 플라보피리돌; 악티노마이신 D; 레오프로/압시시맷 또는 프로부콜
- <127> 중에서 선택되는 것이 바람직하고, 특히 다음의 약물, 즉;
- <128> (그룹 1:) 몰시도민, 린시도민, 소듐 니트로프로사이드, 니트로글리세린 또는 일반적인 NO 공여체; 가용성 구아닐레이트 사이클라제 (sGC)의 촉진제, 예컨대 BAY 41-2272 (5-(시클로프로필-2-[1-플루오로벤질]-1H-피라졸로[3,4-n]피리딘-3-일]-피리미딘-4-일아민); 캅토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴 또는 다른 안지오텐신 변환 효소 저해제 (안지오텐신 변환 효소 저해제); 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄 또는 다른 안지오텐신 II 수용체의 안타고니스트;
- <129> (그룹 2:) 텍사메타손, 베테메타손, 프레드니손 또는 다른 코르티코스테로이드; FK506 (타크롤리머스); VEGF, VEGF 수용체 활성화제; 플라스미노겐 활성화제 1의 저해제 (플라스미노겐 활성화제 저해제-1) 또는 세르핀;
- <130> (그룹 3:) 시롤리머스, 라파마이신, SDZ RAD (40-0-(2-히드록시에틸)라파마이신 또는 다른 라파마이신 유도체; PDGF 안타고니스트; 패클리탁셀 또는 7-헥사노일-택솔; 미토잔트론; 콤브레타스타틴 A4; 플라보피리돌;
- <131> 중에서 선택되는 것이 바람직하고/또는, 폴리머 표면 스텐트가 상기 그룹 1 내지 3 중의 어느 하나로부터 선택된 적어도 2개, 바람직하게는 2개 또는 3개의 생리적 및/또는 약리적 활성제, 바람직하게는, 한 그룹에서 최대 1개의 활성제를 선택하여 포함하는 것이 바람직하다.
- <132> 이 폴리머 표면 스텐트의 또 다른 바람직한 구체예에서는, 다른 활성제가 상기 그룹 1에서 선택될 경우, 이 활성제는 이식 후, 이식편으로부터 최초 24 내지 72 시간 이내에 방출되고/또는, 다른 활성제가 상기 그룹 2에서 선택될 경우, 이 활성제는 이식 후 이식편으로부터 최초 48시간 ~ 21일 이내에 방출되며/또는, 다른 활성제가 상기 그룹 3 중에서 선택될 경우, 이 활성제는 이식 후 이식편으로부터 14일 내지 3개월 이내에 방출된다.
- <133> 본 발명의 폴리머 표면 스텐트에 있어서, 특히 FK506을 포함하여 구성되는 상술한 모든 이식편에 관한 구체예, 제조방법 및 용도가 본 발명의 폴리머 표면 스텐트에 대해서도 바람직하다는 것이 일반적으로 적용되며, 따라서, 본 발명은 구체예가 폴리머 표면 스텐트인 모든 예에 적용된다.
- <134> 본 발명은 또한 사람 또는 동물에 있어서, 본 발명의 이식편 또는 폴리머 표면 스텐트를 이용한, 또는 그에 의한 치료방법에 관한 것이기도 하다.
- <135> 이하에 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세히 설명하나 본 발명의 범위가 이들 실시예로 한정되는 것은 아니다.

**효 과**

<136> 따라서 FK506이 도포되어 있는 세라믹 코팅으로 코팅된 스텐트를 사용할 경우 이식 후 신생혈관 형성 및 염증 포커스를 현저한 감소시켜준다.

**발명의 실시를 위한 구체적인 내용**

<137> **실시예 1:**

<138> 스텐트 그래프트에 목적 화합물 로딩하기

<139> 모든 값은  $\mu\text{g}$ 으로 표시한 것이다.

**표 1**

활성제/ 스텐트 유형	FK 506 (타크 롤리머스)	빈플라스틴	패클리탁셀 (택솔)	시스플라틴	미토잔트론
<b>A</b>	1382	4	128	15*	116
	1671	125	155	14*	142
	1625	238	148	14*	113
<b>평균</b>	<b>1559</b>	<b>146</b>	<b>144</b>	<b>14</b>	<b>124</b>
<b>B</b>	18				
	16				
	21				
	<b>18</b>				
<b>C</b>	194				
	165				
	<b>180</b>				

\* AAS에 의해 측정됨

<140>

A: PTFE 폴리머 층을 갖는 스텐트 그래프트가 용액 중에 침적되어 있는 용해된 고체를 이용한 실험.

<141>

B: PTFE 폴리머 층을 갖는 스텐트 그래프트가 용액 중에 침적되어 있는 정맥 (i.v.) 용액을 이용한 실험.

<142>

C: 폴리우레탄-코팅된 스텐트가 용액 중에 침적되어 있는 정맥 용액을 이용한 실험.

<143>

**실시예 2:**

<144>

일반적인 폴리머 표면 스텐트 뿐만 아니라, 여러가지 방법으로 제조된 본 발명의 스텐트 그래프트의 방출 패턴:

<145>

모든 값은  $\mu\text{g}$ 으로 표시한 것이다.

<146>

활성제의 방출 정도를 분석하기 위해, 37°C에서, 10 ml의 PBS 완충액 (Na 아자이드로 안정화시킴) 중에서 스텐트를 인큐베이션시켰다. 소정의 기간이 경과한 후, 2 x 1 ml의 용액을 제거하고 분석하였다. 이 2 ml를 신선한 PBS 완충액 (Na 아자이드로 안정화시킴)으로 대체시켜주었다.

<147>

용액 중 활성제의 총 방출량을 표에 나타내었다. 이것은 분석을 위해 제거된 완충액 부피 중 활성제의 양을 다음번에 제거된 양에 더하였음을 의미한다.

<148>

**표 2**

<149>

빈플라스틴	1시간 후	3시간 후	8시간 후	24시간 후	96시간 후 72시간 후
활성제/유형					



A	73 및 75 평균: <b>74</b>	108 및 114 평균: <b>109</b>	121 및 126 평균: <b>124</b>	106 및 120 평균: <b>113</b>	132 및 140 (96시간) 평균: <b>136</b>
	37 및 41 평균: <b>39</b>	48 및 51 평균: <b>50</b>	47 및 58 평균: <b>42</b>	57 및 62 평균: <b>60</b>	56 및 57 (72시간) 평균: <b>57</b>
	73 및 75 평균: <b>74</b>	99 및 114 평균: <b>109</b>	108 및 117 평균: <b>113</b>	117 및 127 평균: <b>122</b>	113 및 121 (72시간) 평균: <b>117</b>

<150> A: PTFE 폴리머 층을 갖는 스텐트 그래프트가 용액 중에 침적되어 있는 용해된 고체를 이용한 실험.

**표 3**

<151> FK506 (타크롤리머스)	1시간 후	3시간 후	8시간 후	24시간 후	96시간 후	192시간 후
활성제/유형						
A 첫번째 스텐트	14 및 13 평균: <b>14</b>	62 및 62 평균: <b>62</b>	92 및 99 평균: <b>95</b>	158 및 145 평균: <b>147</b>	145 및 151 평균: <b>148</b>	195 및 198 평균: <b>196</b>
	1시간 후	3시간 후	8시간 후	24시간 후	96시간 후	
A 두번째 스텐트	37 및 26 평균: <b>30</b>	56 및 57 평균: <b>57</b>	82 및 78 평균: <b>80</b>	108 및 109 평균: <b>109</b>	159 및 164 평균: <b>161</b>	
	1시간 후	3시간 후	8시간 후	24시간 후	96시간 후	
A 세번째 스텐트	12 및 9 평균: <b>11</b>	47 및 43 평균: <b>45</b>	101 및 93 평균: <b>95</b>	154 및 155 평균: <b>154</b>	184 및 190 평균: <b>187</b>	

<152> A: PTFE 폴리머 층을 갖는 스텐트 그래프트가 용액 중에 침적되어 있는 용해된 고체를 이용한 실험.

**표 4**

<153> FK506 (타크롤리머스)	1시간 후	3시간 후	8시간 후	24시간 후	96시간 후	
활성제/유형						
C 마지막 스텐트	19 및 20 평균: <b>20</b>	25 및 26 평균: <b>26</b>	33 및 33 평균: <b>33</b>	41 및 39 평균: <b>40</b>	43 및 38 평균: <b>41</b>	
	1시간 후	3시간 후	8시간 후	24시간 후	96시간 후	264시간 후
C 두번째 스텐트	20 및 27 평균: <b>24</b>	21 및 24 평균: <b>22</b>	26 및 30 평균: <b>28</b>	34 및 31 평균: <b>32</b>	37 및 35 평균: <b>36</b>	
	367시간 후					
	88 및 94 평균: <b>91</b>					

<154> C: 폴리우레탄-코팅된 스텐트가 용액 중에 침적되어 있는 정맥 (i.v.)용액을 이용한 실험.

**표 5**

<155>

패칼리락셀	1시간 후	3시간 후	8시간 후	24시간 후	96시간 후	192시간 후
활성제/유형						
A	0.14 및 0.23 평균: <b>0.19</b>	0.46 및 0.53 평균: <b>0.50</b>	1.42 및 1.25 평균: <b>1.34</b>	1.65 및 1.42 평균: <b>1.54</b>	1.42 및 1.93 평균: <b>1.68</b>	2.22 및 2.24 평균: <b>2.23</b>
	0.42 및 0.52 평균: <b>0.47</b>	0.90 및 0.90 평균: <b>0.90</b>	1.16 및 1.21 평균: <b>1.19</b>	2.44 및 2.40 평균: <b>2.42</b>	2.79 및 2.78 평균: <b>2.79</b>	
	0.20 및 0.16 평균: <b>0.18</b>	0.51 및 0.95 평균: <b>0.73</b>	0.89 및 0.94 평균: <b>0.92</b>	2.26 및 2.27 평균: <b>2.27</b>	2.82 및 2.82 평균: <b>2.82</b>	

<156>

A: PTFE 폴리머 층을 갖는 스텐트 그래프트가 용액 중에 침적되어 있는 용해된 고체를 이용한 실험.

**표 6**

<157>

시스플라틴	1시간 후	3시간 후	8시간 후	24시간 후
활성제/유형				
A	11.7 및 11.9 평균: 11.8	15.4 및 15.4 평균: 15.4	16.3 및 16.5 평균: 16.4	16.1 및 15.9 평균: 16.0
	5.7 및 5.4 평균: 5.5	7.8 및 7.7 평균: 7.8	9.9 및 9.8 평균: 9.8	10.9 및 11.1 평균: 11.0
	10.0 및 10.0 평균: 10.0	11.4 및 11.8 평균: 11.6	12.2 및 12.3 평균: 12.2	12.4 및 12.2 평균: 12.3

<158>

A: PTFE 폴리머 층을 갖는 스텐트 그래프트가 용액 중에 침적되어 있는 용해된 고체를 이용한 실험.

**표 7**

<159>

미토잔트론	1시간 후	3시간 후	8시간 후	24시간 후
활성제/유형				
A	57 및 86 평균: <b>71</b>	55 및 52 평균: <b>54</b>	49 및 47 평균: <b>48</b>	42 및 49 평균: <b>45</b>
	70 및 74 평균: <b>72</b>	80 및 83 평균: <b>81</b>	80 및 82 평균: <b>81</b>	72 및 75 평균: <b>74</b>
	29 및 27 평균: <b>28</b>	25 및 27 평균: <b>26</b>	23 및 21 평균: <b>22</b>	24 및 29 평균: <b>27</b>

<160>

A: PTFE 폴리머 층을 갖는 스텐트 그래프트가 용액 중에 침적되어 있는 용해된 고체를 이용한 실험.

<161>

**실시예 3:**

<162>

**FK506-코팅된 이식편의 제조방법 (1):**

<163>

● 10 mg의 FK506을 에탄올 3 ml에 용해시킨다.

<164>

● 실온에서 진공 하에 코팅되지 않은 스테인레스 스틸 스텐트를 밤새 상기 용액에 침적시킨다.

<165>

● 염수로 1분간 3회 세척한다.

<166>

● 밤새 건조시킨다.

<167>

**실시예 4:**

- <168> **FK506-코팅된 스텐트 그래프트의 제조방법 (2):**
- <169> ●FK506의 함량은 스텐트의 길이와 직경, 그리고 체내에서의 용도에 따라 달라질 수 있다. 여기서는 스텐트 1 cm 길이 당 10 ~ 200 μg의 FK506의 함량을 이용하였다.
- <170> ●작은 유리체 용기 중의 에탄올에 FK506을 용해시키고 (소망되는 적량만큼), 결정 여부에 관해 용액을 육안으로 검사한다.
- <171> ●PTFE 막을 갖는 2개의 스테인레스 스틸의 샌드위치 구조로 구성된, 전처리되지 않은 스텐트 그래프트 ("JOSTENT Coronary Stent Graft")를 홀더 상에 장착한다.
- <172> ●장착된 스텐트 그래프트 상에 피펫을 이용하여 FK506 용액을 적량 (5 내지 30 μl) 피펫팅한다.
- <173> ●이식편에 FK506을 보다 많이 적용시키고자 할 경우에는 이 단계를 원하는 만큼 반복할 수 있으나 대개 1 또는 2회 반복한다. 여기서는, 이 과정을 한번 반복하였다.
- <174> ●스텐트 그래프트가 완전히 로딩된 후, 홀더를 조심스럽게 푸쉬-오프시킨다.
- <175> ●공기 중에서 간단히 건조시킨 후 (약 5분간), 임의로 열을 가하고 스텐트를 포장할 수 있다.
- <176> ●의약 면상반응 (flocculation)에 대해 모든 스텐트를 렌즈로 시험한 다음 임의로 폐기시킨다.
- <177> **실시예 5:**
- <178> **세라믹 코팅을 갖는 FK506-코팅된 스텐트의 제조방법 (3):**
- <179> ●50 mg의 FK506을 유리 용기 중의 에탄올 10 ml에 용해시킨다. 이를 모액으로 하여, 필요에 따라 적절히 희석 시킴으로써 다른 농도의 용액들을 추가로 만든다 (희석비율 1:1 내지 1:20).
- <180> ●결정 여부에 관해 이 용액을 육안 관찰한다.
- <181> ●알루미늄 옥사이드 층으로 코팅된, 로딩되지 않은 스텐트 (PCT 출원 W000/25841호 참조, 세라믹 코팅에 관한 실시예 7도 참조할 것)를 홀더 상에 장착시킨다.
- <182> ●피하 시린지를 이용하여 FK506 용액 (5 내지 50 μl)을 스텐트에 적가한다. 스텐트 전면에 용액이 분산되도록 주의한다.
- <183> ●로딩된 스텐트를 홀더로부터 조심스럽게 제거한다.
- <184> ●공기 중에서 간단히 건조시킨 후 (약 5분간), 임의로 열을 가하여, 스텐트를 포장할 수 있다.
- <185> ●의약 면상반응 (flocculation)에 대해 모든 스텐트를 렌즈로 시험한 다음 임의로 폐기시킨다.
- <186> **실시예 6:**
- <187> **신규한 대체 제조방법 (4) (다른 활성제에도 적용가능하나 특히 FK506에 적용가능함), 특히, 멸균 스텐트, 스텐트 그래프트 및/또는 폴리머 표면 스텐트의 제조방법:**
- <188> ●스텐트보다 그다지 크지 않은 소형 인젝션 바이알을 사용한다.
- <189> ●멸균 인젝션 바이알 내에 관상 스텐트 그래프트 (CSGs)를 멸균적으로 위치시킨다.
- <190> ●멸균-여과된 FK506 용액 (3.3mg/ml 에탄올) 0.5 ml를 바이알에 첨가한다.
- <191> ●바이알을 고무 스톱퍼로 밀봉한다.
- <192> ●고무 스톱퍼의 중간을 멸균 필터가 구비된 멸균 인젝션 캐놀러로 뚫는다.
- <193> ●바이알을 테스케이터 내, 진공 하에서 롤러 장치 상에 수평으로 놓는다.
- <194> ●바이알을 진공하에 밤새도록 회전시킨다.
- <195> ●인젝션 바늘을 제거한다.
- <196> ●린스 단계는 수행하지 않는다.
- <197> ●제조된 멸균 CSGs는 곧바로 사용가능하다.

- <198> **실시예 7:**
- <199> 예컨대 폴리머 표면 스텐트 또는 스텐트 그래프트 등과 같이, 특히 복수개의 층을 갖는 활성제-방출 스텐트에 적합한 가능한 활성제의 선택
- <200> 로딩 방법을 이하에 기술적 접근방식에 따라 설명한다.
- <201> 수록된 활성제들은 유도체 및 모든 종류의 염, 예난티오머, 라세메이트, 염기 또는 유리산을 모두 포함한다.
- <202> 특히 흥미로운 것들은 다음에 수록한 활성제들을 적어도 한가지, 두가지 또는 세가지 함유하는 스텐트, 스텐트 그래프트 및 폴리머 표면 스텐트이다.
- <203> 다음에 수록된 활성제들은 그의 바람직한 방출 프로파일 또는 방출 기간에 따라 그룹 1-3으로 나뉜다.
- <204> 스텐트, 스텐트 그래프트 및 폴리머 표면 스텐트는 다른 그룹들의 활성제를 포함할 경우 더욱 바람직하다.

**표 8**

<205>	페이지 I - 혈관확장 (그룹 1) 스텐트를 위치시킨 후 특히, 처음 24 내지 72시간 동안 방출되는 활성제		
	활성제		
	몰시도민, 린시도민, 소듐 니트로프로푸사이드, 니트로글리세린, 일반적인 NO 공여체		
	BAY 41-2272 (5-(시클로프로필-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-n]피리딘-3-일]피리미딘-4-일아민과 같은, 가용성 구아닐레이트 사이클라제의 촉진제		
	히드랄라진		
	베라파밀, 딜티아젠프, 니페디핀, 니모디핀 및 다른 Ca <sup>2+</sup> 채널 차단제		
	캡토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴 및 안지오텐신 변환 효소의 다른 저해제		
	로사르탄, 만데사르탄, 이르베르사탄, 발사르탄 및 기타 안지오텐신 II 수용체 안타고니스트		

**표 9**

<206>	페이지 II - 염증 억제, 면역억압, 상피 세포의 세포성장 촉진, 세포 이주 저해 (그룹 2) 스텐트를 위치시킨 후 특히, 처음 2 ~ 21일 동안 방출되는 활성제		
	활성제		
	텍사메타손, 메타메타손, 프레드니손 및 다른 코르티코스테로이드		
	17-베타-에스트라디올		
	FK506 (타크롤리머스)		
	사이클로스포린		
	미코페놀산		
	VEGF, VEGF 수용체 활성화제		
	트라닐라스트		
	멜록시감, 셀레브렉스, 비옥스 및 기타 COX-2 안타고니스트		
	인도메타신, 디클로페낙, 이부프로펜, 나프록센 및 기타 COX-1 저해제		
	플라스미노겐 활성화제 저해제 1 및 기타 세르핀		
	히물로그, 아그라트로반, PPAK, 히루딘과 같은 트롬빈 저해제		
	인터류킨-10		

**표 10**

<207>	페이지 III - 세포 증식 억제 (그룹 3) 스텐트를 이식시킨 후 특히 처음 14일 내지 3개월간 방출되는 활성제		
	활성제		

시롤리머스, SDZ RAD (40-0-(2-히드록시에틸)-라파마이신 및 기타 라파마이신 유도체		
PDGF 안타고니스트		
패클리탁셀		
시스플라틴		
빈블라스틴		
미토잔트론		
콤브레타스타틴 A4		
토포테칸		
메토틱렉세이트		
플라보피리돌		

<208> 관상 또는 말초 스텐트의 활성화제-로딩된 표면으로부터의 직접 전달에 의해 활성화제를 국소투여할 수 있다. 스텐트의 활성화제-로딩된 표면은 여러가지 기술적 접근방식에 의해 얻을 수 있다. 이들 각 접근방식은 활성화제가 단기간 (몇시간) 또는 장기간 (며칠) 동안 방출되도록 하는 방식으로 수행할 수 있다. 방출 운동학은 예컨대 폴리머 담체 또는 세라믹 표면의 소수성 또는 친수성 측쇄와 같이 표면 상에 특정 변형을 수행함으로써 조절할 수 있다.

<209> ●세라믹 코팅

<210> 다공성 표면을 갖는 알루미늄 옥사이드 코팅 (특허출원 DE 19855421, DE 19910188, WO 00/25841)에 활성화제 (예컨대 10 μg 내지 10 mg 양의 FK506)를 침적, 분무 또는 이에 필적할만한 기술 수단에 의해 로딩시킬 수 있다. 활성화제의 첨가량은 표적 혈관 및 환자의 상태에 따라 변할 수 있으며 치유 과정을 방해함이 없이 T-세포 응답, 증식 및 이주를 적절히 저해하도록 선택될 수 있다. 활성화제는 예컨대 DMSO, DMF 및 에탄올 중의 유기 용액 또는 수용액으로서 사용가능하다. 분무 또는 침적시킨 후 (약한 진공 하에), 처리된 스텐트를 건조시킨 다음 이 공정을 1 내지 5회 반복한다. 마지막 건조 단계 후, 스텐트를 물이나 등장 염수를 이용하여 실온에서 1분간 행군 다음 다시 건조시킨다. 적절한 용매에 의해 활성화제를 용해시킨 후 활성화제 함량을 표준법 (HPLC, LC-MS)에 의해 측정할 수 있다. 표준 방출-측정 장치를 이용하여 방출 운동학을 측정할 수 있다.

<211> ●PTFE 막: 스텐트 그래프트

<212> 상술한 방법과 필적할만한 접근방식이 이 경우에 사용된다. 활성화제를 다공성 PTFE 막의 함요부에 넣는다.

<213> ●일반적인 폴리머성 코팅

<214> 활성화제를 로딩하는데 여러가지 폴리머가 적합하다:

<215> 메타크릴레이트 폴리머, 폴리우레탄 코팅, PTFE 코팅, 하이드로젤 코팅. 활성화제를 마지막 표면 (상기 내용 참조)까지 적용시키거나 또는 중합 용액에 직접 첨가할 수 있다. 이러한 기술적 접근방식은 이미 설명된 것들을 참고할 수 있다.

<216> ●기계적 접근법

<217> 기계적 접근법은 절단 레이저에 의해 스텐트 스트립 내로 도입된 함요부에 기초한다. 이어서 이 함요부들에 활성화제를 충전시킬 수 있다. 기계적 (함요부) 접근법은 그 자체로 활성화제를 로딩하는 얇은 생체분해성 코팅과 병용될 수 있다. 생체분해성 코팅으로부터 최초 방출된 후, 활성화제를 활성화제-충진된 함요부로부터 장기간 방출시킬 수 있다. 이 기술은 앞서 제시된 설명된 바 있는 다른 상세들에 대응한다.

<218> **실시예 8**

<219> **(폴리머-)코팅된 이식편으로부터의 칸데사르탄 및 퀴나프릴 활성화제 방출:**

<220> a) 스텐트에 다공성 PTFE 막을 제공하였다. 이어서 이 막에 칸데사르탄과 퀴나프릴 (각 1 mg)의 혼합물을 활성화제로서 로딩시켰다. 이들 두 활성화제들은 동시에 방출된다. PBS (포스페이트 완충염수) 중에서 방출을 측정하였다. 도 2에 스텐트로부터의 칸데사르탄 및 퀴나프릴의 활성화제 방출이 도시되어 있다.

<221> b) 오픈-셀 스테인레스 스틸 스텐트에 폴리우레탄 코팅을 제공하였다. 칸데사르탄 및 퀴나프릴의 활성화제 혼합물 (폴리우레탄 함량에 대해 각각 15%씩)을 디메틸아세트아미드 중 폴리우레탄의 5% 용액에 도입하고 분무 공정에

의해 이를 스텐트에 도포하였다. 도 3은 상응하는 활성제 방출을 도시한다.

<222> d) 오픈-셀 스테인레스 스틸 스텐트에 폴리우레탄/하이드로젤 코팅을 제공하였다. 칸테사르탄 및 퀴나프릴의 활성제 혼합물 (폴리머 함량에 대해 각각 15%씩)을 디메틸아세트아미드 중의 폴리머 블렌드의 5% 용액에 도입시키고 분무 공정에 의해 이를 스텐트에 도포하였다. 도 4는 상응하는 활성제 방출을 도시한다.

<223> **실시예 9:**

<224> **방출 운동학 및 FK506의 작용 모드에 대한 동물 연구**

<225> 스테인레스 스틸 관상 스텐트 (JOSTENT Flex, 16 mm)를 알루미늄 옥사이드 세라믹 층으로 코팅시켰다. 이 코팅은 FK506의 캐리어 역할을 한다 (실시예 5 및 실시예 7의 "세라믹 코팅"에 설명된 바와 같음). 여기서는, 스텐트에 총 60 µg의 FK506을 로딩시켰다. 토끼 (n=7)를 이용한 동물 연구에서, 이들 FK506으로 코팅된 스텐트와 코팅되지 않은 보통 스텐트를 뉴질랜드산 토끼의 경동맥에 이식하였다. FK506의 방출과 혈관내막 성장 및 마크로파지의 형성 및 임과구 형성에 미치는 FK506의 영향을 조사하였다.

<226> FK506의 방출을, 1시간, 8시간, 24시간 및 48시간 후 토끼 혈액 중 FK506의 양을 HPLC 측정에 의해 측정함으로써 조사하였다. 도 5에 도시된 바와 같이, 시간이 지나도 FK506은 매우 우수한 방출 특성을 나타냄을 명확히 알 수 있다. 28일 후 토끼를 희생시켜서 이식된 스텐트를 검사하였다. 스텐트 사이의 새로 자란 혈관내막 (신생혈관내막)을 광학 현미경으로 정량하였다. 도 6으로부터, 보통의 스텐트와 비교할 때 FK506이 로딩된 세라믹 코팅된 스텐트에서는 신생혈관내막의 형성이 현저히 감소되었음을 명확히 확인할 수 있다. FK506을 60 µg 로딩하자 53%의 감소가 있었다. 뿐만 아니라, 이러한 감소는 염증 포커스 (foci of inflammation)의 현저한 감소를 수반하였다. 도 7로부터 확인할 수 있는 바와 같이, 마크로파지와 임과구의 형성은 보통 스텐트의 경우에 비해 현저히 감소하였다.

**도면의 간단한 설명**

<227> 도 1은 PTFE로 구성된 표면에 FK506이 로딩되어 있는, 관상 스텐트 그래프트 (coronary stent graft)로부터의 FK506의 방출을 도시한 도면.

<228> 도 2는 PTFE로 구성된 표면에 칸테사르탄과 퀴나프릴이 코팅되어 있는, 스텐트 그래프트로부터의 칸테사르탄과 퀴나프릴의 방출을 도시한 도면.

<229> 도 3은 칸테사르탄과 퀴나프릴이 보충되어 있는 폴리우레탄-코팅으로 코팅된 스텐트로부터의 칸테사르탄과 퀴나프릴의 방출을 도시한 도면.

<230> 도 4는 칸테사르탄과 퀴나프릴이 보충되어 있는 폴리우레탄/하이드로젤 블렌드 코팅으로 코팅된 스텐트로부터의 칸테사르탄과 퀴나프릴의 방출을 도시한 도면.

<231> 도 5는 토끼에서 대응되는 코팅 스텐트를 이식한 후 혈액 내로의 FK506의 방출을 도시한 도면.

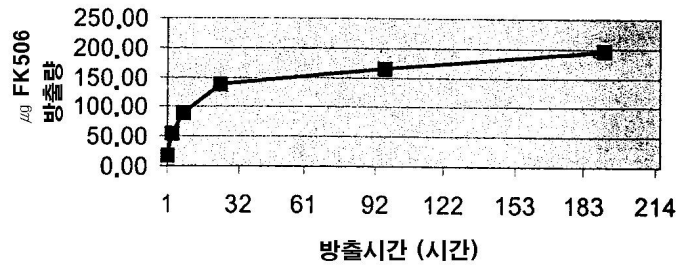
<232> 도 6은 FK506으로 코팅되거나 코팅되지 않은, 대응하는 이식된 스텐트 상에서의 혈관내막 (intima)의 면적을 도시한 도면.

<233> 도 7은 FK506으로 코팅되거나 코팅되지 않은, 대응하는 스텐트를 이식한 경우의 염증 반응을 도시한 도면.

도면

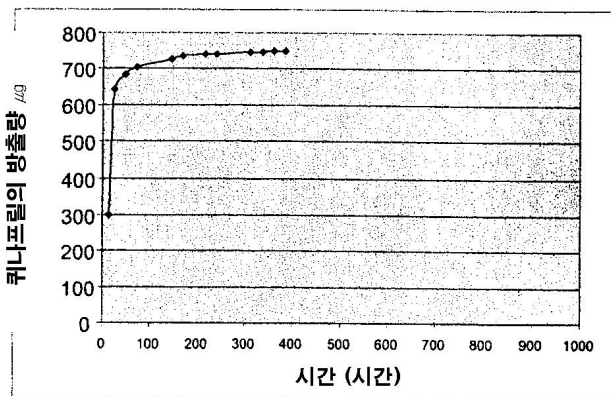
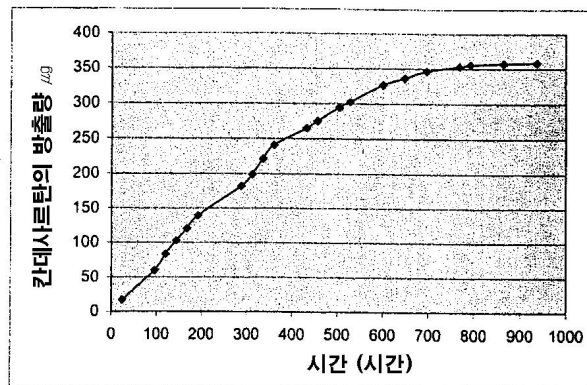
도면1

관상 스텐트 그래프트(CSG)로부터의 FK506의 방출



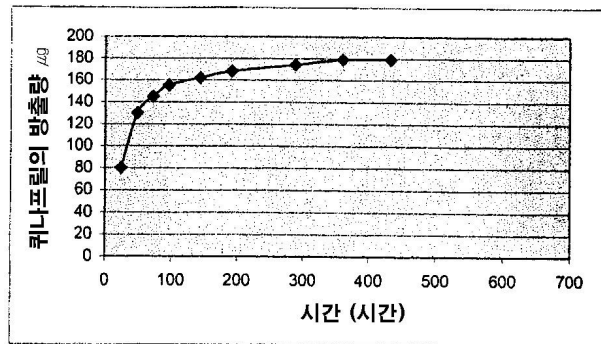
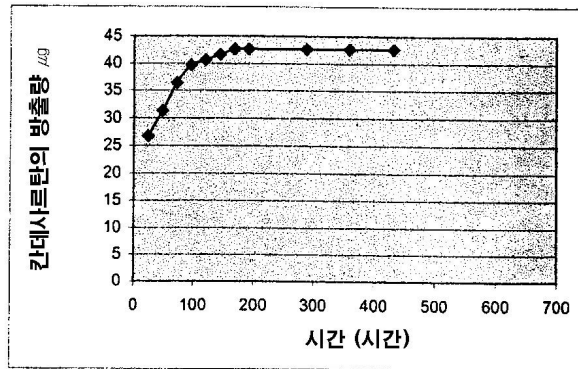
도면2

다공성 PTFE막으로부터의 칸데사르탄과 퀴나프릴의 방출



도면3

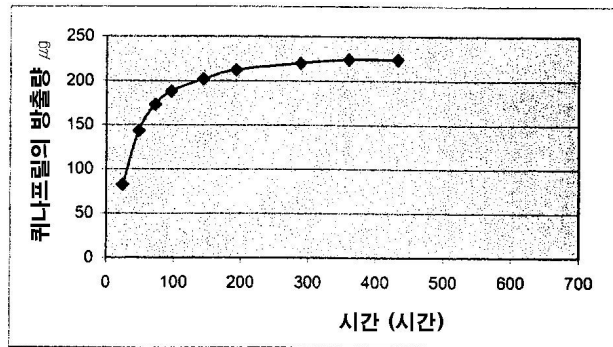
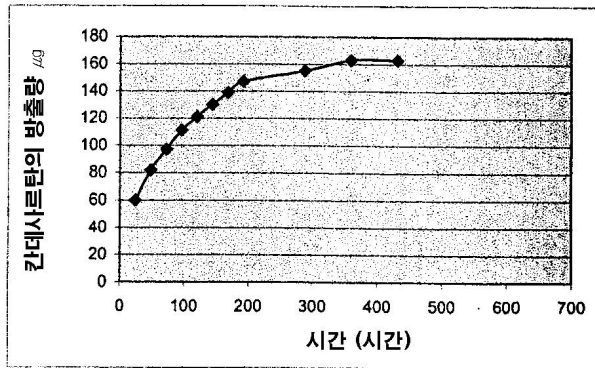
폴리우레탄 코팅으로부터의 칸데사르틴과 퀴나프릴의 방출



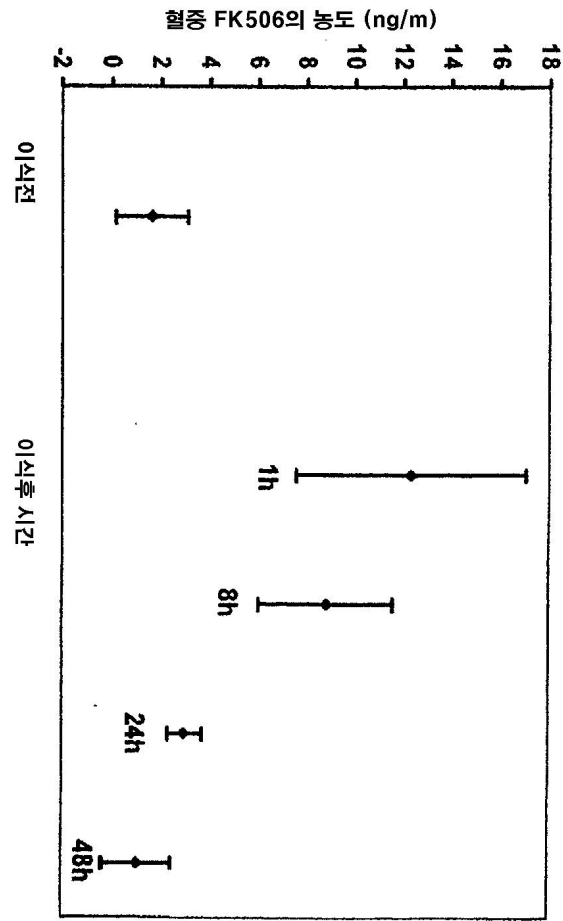


도면4

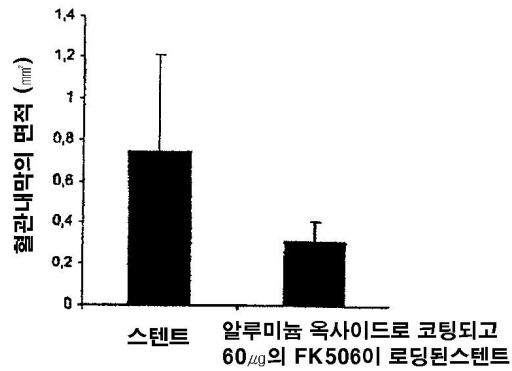
폴리우레탄/하이드로젤 블렌드로부터의  
칸데사르틴과 퀴나프릴의 방출



도면5



도면6



도면7

