



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년09월06일
 (11) 등록번호 10-1303106
 (24) 등록일자 2013년08월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61L 27/14 (2006.01) A61L 27/34 (2006.01)
 A61L 29/00 (2006.01) A61M 29/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2005-0073143
 (22) 출원일자 2005년08월10일
 심사청구일자 2010년04월27일
 (65) 공개번호 10-2006-0050358
 (43) 공개일자 2006년05월19일
 (30) 우선권주장
 10/916,181 2004년08월11일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 EP00739637 B1*
 JP2002238994 A*
 US06379691 B1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
코디스 코퍼레이션
 미국, 뉴저지, 브리지워터, 430 루트 22
 (72) 발명자
할리리어트, 해리
 네덜란드 아머스푸르트 3819 에이비 바르치만 위
 트스란 81-13
나라야난, 팔라사나 브이.
 미국 뉴저지 08502 벨 메드 스위트 브라이어 코트
 3
 (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 6 항

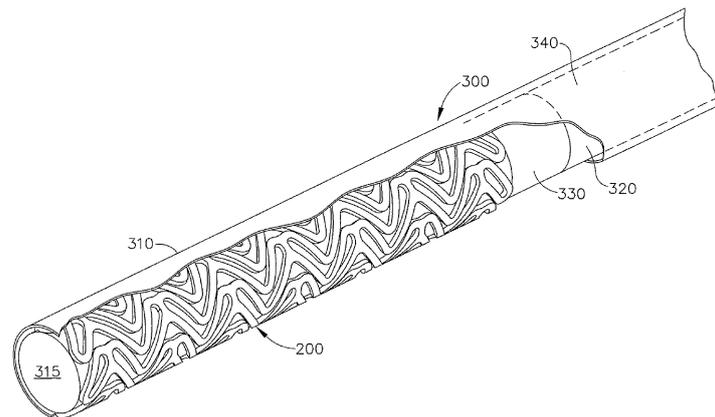
심사관 : 손연미

(54) 발명의 명칭 **수술실에서 의료 기구에 약물 코팅을 하기 위한 키트**

(57) 요약

진료소에서 직접 각각의 환자에 대해 의료적 맞춤 치료하기 위한 키트는 다음 구성성분, 즉 수성 라텍스 고분자 유액; 소정의 질환의 치료를 위한 치료 용량의 하나 이상의 약물, 작용제 및/또는 화합물; 스텐트; 및 카테터를 하나 이상 포함한다.

대표도



특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

침지 코팅에 적합한 비닐리덴플루오라이드와 헥사플루오로프로필렌의 수성 라텍스 고분자 유액;

소정의 질환을 치료하기 위한 치료 용량의 하나 이상의 약제, 작용제, 화합물 및 이들의 혼합물 중 한 종 이상; 및

스텐트를 포함하는, 개별 환자에 대해 의료적 맞춤 치료하기 위한 키트로서,

상기 스텐트로부터 치료 용량의 하나 이상의 약제, 작용제, 화합물 및 이들의 혼합물 중 한 종 이상을 전달하기 위한 상기 수성 라텍스 고분자 유액이, 상기 환자를 치료하기 위한 환자 시술 직전에 의사 또는 건강관리 요원에 의해 결정된 환자에 맞추어진 코팅 계획을 기준으로 하여 적용되는, 개별 환자에 대해 의료적 맞춤 치료하기 위한 키트.

청구항 10

제9항에 있어서, 카테터를 추가로 포함하는, 개별 환자에 대해 의료적 맞춤 치료하기 위한 키트.

청구항 11

침지 코팅에 적합한 비닐리덴플루오라이드와 헥사플루오로프로필렌의 수성 라텍스 고분자 유액;

소정의 질환을 치료하기 위한 치료 용량의 하나 이상의 약제, 작용제, 화합물 및 이들의 혼합물 중 한 종 이상;

스텐트; 및

카테터를 포함하는, 개별 환자에 대해 의료적 맞춤 치료하기 위한 키트로서,

상기 스텐트에서, 상기 스텐트로부터 치료 용량의 하나 이상의 약제, 작용제, 화합물 및 이들의 혼합물 중 한

중 이상을 전달하기 위한 상기 수성 라텍스 고분자 유액은, 상기 환자를 치료하기 위한 환자 시술 직전에 의사 또는 건강관리 요원에 의해 결정된 환자에 맞추어진 코팅 계획을 기준으로 하여 적용되고,

상기 카테트에서, 상기 스텐트 및 카테터로부터 치료 용량의 하나 이상의 약제, 작용제, 화합물 및 이들의 혼합물 중 한 종 이상을 전달하기 위한 상기 수성 라텍스 고분자 유액은, 상기 환자를 치료하기 위한 환자 시술 직전에 의사 또는 건강관리 요원에 의해 결정된 환자에 맞추어진 코팅 계획을 기준으로 하여 적용되는, 개별 환자에 대해 의료적 맞춤 치료하기 위한 키트.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 수성 라텍스 고분자 유액이 2회 이상 침지 코팅으로 적용되는, 개별 환자에 대해 의료적 맞춤 치료하기 위한 키트.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 수성 라텍스 고분자 유액이 2회 이상 침지 코팅으로 적용되는, 개별 환자에 대해 의료적 맞춤 치료하기 위한 키트.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 수성 라텍스 고분자 유액이 2회 이상 침지 코팅으로 적용되는, 개별 환자에 대해 의료적 맞춤 치료하기 위한 키트.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- [0006] 본원은 2003년 1월 22일자 미국특허출원 제10/349,457호의 일부 계속 출원이며 본원에서 참고로 인용되고 있다.
- [0007] 발명의 범위
- [0008] 본 발명은 의료 기구에 코팅하는 방법에 관한 것으로서, 특히 수성 라텍스 고분자 유액(aqueous latex polymeric emulsion)을 사용하여 복잡한 형태 또는 기하학적 형상을 갖는 의료 기구를 침지 코팅(dip coating)하기 위한 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 환자에게 사용하기 직전에 수술실(surgeon room)의 현장에서 의료 기구에 코팅하며, 바로 코팅된 의료 기구로서 환자에게 치료 시술(therapeutic intervention)을 실시하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 환자에게 사용하기 직전에 수술실의 현장에서 수성 라텍스 고분자 유액을 사용하여 복잡한 형태 또는 기하학적 형상을 갖는 의료 기구에 침지 코팅하며, 바로 침지 코팅된 의료 기구로서 환자에게 치료 시술을 실시하는 방법에 관한 것이다.
- [0009] 관련기술의 설명
- [0010] 스텐트는 대체로 개방된 관 구조이며 신체 내강(lumen)들의 기능을 회복시키기 위해 의료 과정에서 중요성이 증가하고 있다. 현재 스텐트는 보통 심장으로 흐르는 적절한 혈액 흐름을 회복시키기 위해 혈관성형술과 같은 트랜스루멘(translumen) 시술에 사용되고 있다. 그러나, 스텐트는 혈전증 또는 재협착(restenosis)을 일으키는 이물체 반응(foreign body reaction)을 촉진시킬 수 있다. 이러한 합병증을 회피하기 위해, 여러 종류의 고분자 스텐트 코팅 및 구성물이 문헌에서 제안되어 상기 합병증 또는 다른 합병증의 유발을 감소시키거나 내강으로 혈전용해제와 같은 치료 화합물을 전달하여 혈전증 또는 재협착을 방지하고 있다. 예를 들어, 헤파린(heparin)과 같은 혈전용해제를 함유하는 고분자로 코팅된 스텐트가 문헌에서 제안되어 있다.
- [0011] 스텐트는 통상 고분자 또는 고분자와 약학적/치료학적 작용제 또는 약물(pharmaceutical/therapeutic agent or drug)로 침지 코팅 또는 분무 코팅되고 있다. 이러한 방법들은 와이어 또는 리본들로 제조된 개방형 구조의 초기 스텐트 디자인에서는 받아들이고 있었다. 비교적 적은 코팅량(약 4% 고분자)에 의한 침지 코팅은 과도한 코팅 가교현상(bridging), 즉 기구의 구조부재들 사이에 있는 개방공간을 가로지르는 막을 형성하는 현상과 같은 문제를 일으키지 않고 스텐트에 성공적으로 코팅할 수 있었다. 이러한 가교현상은 개방구조가 작은 현대의 스텐

트를 코팅할 때에는 특별한 관심사항이다. 개방공간(슬롯들)의 가교현상은 혈관 내강에 배치하는 도중에 확장과 같은 스텐트의 기계적 실행에 방해가 될 수 있기 때문에 바람직하지 않다. 가교(bridge)들은 확장시에 파손될 수 있어서, 인접한 혈류동역학 환경에서 유동 교란을 발생시킴으로써 혈소판 침전을 활성화시키는 부위들을 제공하며, 또는 가교막의 조각들이 파손되어 다른 합병증을 유발시킬 수 있다. 또한 개방슬롯들의 가교현상은 내피세포 이동을 억제함으로써 스텐트의 내피세포 피막형성(endothelial cell encapsulation)을 악화시킨다. 가교 현상 문제는 다양한 굴곡면들을 구비하는 스텐트와 같이 복잡한 형태나 디자인을 갖는 의료 기구에서는 특별한 관심사항이다.

[0012] 마찬가지로, 분무 코팅은 분무과정에서 상당한 분무량이 손실되고, 또 사람이 의료 기구에 합체하기를 원하는 많은 약학적 작용제(pharmaceutical agent)가 상당히 고가라는 문제를 가진다. 덧붙여, 어떤 경우에 높은 수준의 코팅 및 약물로 코팅된 스텐트를 제공할 것을 요구할 수 있다. 고농도 코팅(보조 약물을 갖는 대략 50% 고분자)은 높은 약물 부하(loading)를 달성하는데 양호한 수단이다. 스텐트에 두꺼운 코팅을 형성하기 위한 수단으로서 다중 침지 코팅(multiple dip coating)이 문헌에 설명되어 있다. 그러나, 약학적 작용제들의 조성 및 상분산은 약학적 작용제의 서방성 프로파일(sustained release profile)에 악영향을 준다. 더구나, 저농도의 용액으로 다중 침지 코팅을 적용하면 스텐트에 침전된 약학적 작용제가 있거나 없는 상태에서, 용액 농도와 코팅량 사이에 평형 상태가 도달할 때 제한된 부하 수준에 도달하는 결과를 종종 가져온다. 따라서, 새롭고 개선된 스텐트 코팅 기술의 필요성이 계속되고 있다.

[0013] 복잡한 디자인 또는 형태를 구비하는 코팅 스텐트 및 기타 이식형 의료 기구와 관련된 다른 하나의 잠재적 문제는 유기체 용매의 사용에 있다. 현재, 고분자성 코팅은 하나 이상의 유기 용매에서 하나 이상의 고분자 용액으로부터 적용되고 있다. 이러한 용매는 용매가 이전의 침지중에 적용된 코팅을 재용해할 것이기 때문에 필요한 코팅량을 형성하도록 반복된 침지를 허용하지 않는다. 따라서, 스핀(spin) 또는 분무 코팅 기술이 사용된다. 그러나, 전술한 바와 같이 이러한 방식의 코팅 방법은 손실되는 재료의 양이 많다.

[0014] 유기 용매들을 사용하는 분무 코팅은 대체로 유기 용매(들)에서 고분자(들) 및 치료학적 작용제(therapeutic agent)(들)를 용해시키는 것을 포함한다. 고분자(들) 및 치료학적 작용제(들)는 동시에 또는 다른 시간에 용해될 수 있는데, 예로서 작용제들의 저장기간이 짧기 때문에 코팅 직전에 치료학적 작용제(들)를 첨가하는 것이 유리하다. 어떤 치료학적 작용제들은 유기 용매에서 용해될 수 있는 반면에 다른 치료학적 작용제들은 그렇지 않을 수도 있다. 예를 들어, 라파마이신(rapamycin)은 제형학을 방지하거나 실질적으로 최소화시키기 위해 스텐트에 코팅으로서 사용되도록, 폴리-(비닐리덴플루오라이드)-코-헥사플루오로프로필렌(poly(vinylidene fluoride)-co-hexafluoropropylene)과 함께 혼합될 수 있으며 메틸 에틸 케톤(methyl ethyl ketone:MEK)의 혼합물에서 용해될 수 있다. 수계(water based) 치료학적 작용제들은 유기 용매 고분자 용액에서 치료학적 작용제들을 미세 분말 형태로 분산시킬 수 있지만 유기 용매들에서 용해될 수 없다. 따라서, 전체 등급의 치료학적 작용제들이 이식가능한 의료 기구에 국소전달(local delivery)을 적용하는데 사용할 수 있는 것은 아니다.

[0015] 추가로, 유기 용매들은 그들의 잠재적인 인화성 또는 연소성 때문에 작업하기가 어렵다.

[0016] 따라서, 고분자 및 치료 약물, 작용제 및/또는 화합물의 넓은 범위에 걸쳐 의료 기구의 안전하고 효율적이며 저렴한 코팅을 가능하게 하는 코팅 방법에 대한 필요성이 존재한다.

[0017] 더구나, 당업계에서 공지된 바와 같이, 고분자 및 치료 약물, 작용제 및/또는 화합물로 코팅된 의료 기구를 제조, 취급 및 사용하는 방법은 대단히 시간이 많이 걸리고 노동 집약적이며 비용이 많이 든다.

[0018] 고분자 및 치료 약물, 작용제 및/또는 화합물로 코팅된 의료 기구를 제조, 취급 및 사용하는 공지된 방법중 하나는 카테터와 같은 스텐트 공급시스템(SDS)과 스텐트들과 관련된 방법에서 찾을 수 있다. 도 3은 약물이 코팅된 스텐트 및 관련 SDS를 제조, 취급 및 사용하는 종래 공지된 방법(50)을 가장 잘 도시하고 있다. 도시된 바와 같이, 이 공지된 방법(50)은 복잡한 별개의 단계들을 여러 개 포함하며, 전체적으로 노동 집약적이고 시간이 걸리고 비용이 많이 든다.

[0019] 스텐트 제조 단계(52)는 독립된 공급기구(카테터) 제조단계(53)와 함께 실시되고 있다. 스텐트 제조 단계(52)의 다음 단계는 스텐트 코팅 단계(54)이다. 스텐트 코팅 단계(54)는 보통 스텐트를 고분자 및 치료 약물, 작용제 및/또는 화합물로 코팅하는 것으로 이루어진다. 또한, 전체 방법(50)에서 스텐트 코팅 단계(54)가 중요한 단계라는 것은 잘 알려져 있다. 스텐트들이 코팅된 후 카테터들과 스텐트들은 모두 스텐트를 카테터에 장착(56)하기 위한 단일 장소로 이동되어 SDS로 만들어진다. 장착 단계(56) 이후에 SDS는 포장되고(58), 포장된 SDS는 살균단

계(60)에서 살균된다. 살균 단계(60) 이후에 SDS는 소비자에게로 운송된다(62). 소비자 또는 최종사용자, 즉 병원, 심도자실(catherization laboratory), 진료실 등으로의 운송(60)은 실제로 SDS가 환자에게 사용되기 전에 특히 대기 및 저장 시간들을 고려할 있을 때에는 상황에 따라 보통 수일 내지 수주일이 걸릴 수 있다. 이 경우, 실제로 환자에게는 카테터 삽입 과정(64)에서 사용되는데, 여기서 SDS가 환자에게 사용되며, 약물 코팅된 스텐트 치료를 필요로 하는 환자 체내의 부위로 스텐트가 혈관관통 방식으로(intravascularly) 운반된다.

[0020] 따라서, 지금까지 종래 방법(50)과 관련된 공지된 단점들을 해결하는 방법이 아직 없다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

[0021] 본 발명은 고분자, 및 치료 약물, 작용제 및/또는 화합물로 된 수성 라텍스 유액을 침지 코팅 방법을 사용함으로써 위에서 간략히 설명한 바와 같이 의료 기구를 코팅하는 것과 관련된 단점들을 극복하고 있다.

발명의 구성 및 작용

[0022] 하나의 양상에 따르면, 본 발명은 의료 기구를 코팅하는 방법에 관한 것이다. 이 코팅 방법은 수성 라텍스 고분자 유액을 제조하는 단계, 수성 라텍스 고분자 유액에 의료 기구를 침지하는 단계, 의료 기구의 수성 라텍스 고분자 유액을 건조시키는 단계, 및 수성 라텍스 고분자 유액이 소정의 두께에 도달할 때까지 침지 및 건조 단계들을 반복하는 단계를 포함한다.

[0023] 다른 양상에 따르면, 본 발명은 의료 기구를 코팅하는 방법에 관한 것이다. 이 코팅 방법은 수성 라텍스 고분자 유액을 제조하는 단계, 소정의 질환의 치료를 위해 치료 용량(therapeutic dosage)으로 하나 이상의 약물, 작용제 및/또는 화합물을 수성 라텍스 고분자 유액에 첨가하는 단계, 상기 하나 이상의 약물, 작용제 및/또는 화합물을 함유하는 수성 라텍스 고분자 유액에 의료 기구를 침지하는 단계, 의료 기구상에 코팅이 형성되도록 상기 하나 이상의 약물, 작용제 및/또는 화합물을 함유하는 수성 라텍스 고분자 유액을 건조시키는 단계, 및 상기 하나 이상의 약물, 작용제 및/또는 화합물을 함유하는 수성 라텍스 고분자 유액이 소정의 두께에 도달할 때까지 침지 및 건조 단계들을 반복하는 단계를 포함한다.

[0024] 본 발명에 따르면, 치료 약물, 작용제 및/또는 화합물을 함유하거나 함유하지 않을 수가 있는 수성 라텍스 고분자 유액에서 의료 기구를 침지 코팅하는 방법은, 단순하거나 복잡한 형태 또는 디자인을 갖는 의료 기구를 코팅하기 위해서 안전하고 효과적이고 저렴한 공정을 제공한다. 침지 코팅 방법은 다수의 생체적합성 단량체(monomer)들로부터 수성 라텍스 고분자 유액을 조제하는 단계, 필요한 경우 특정 질환을 치료하기 위해 상기 고분자 유액에 치료 용량의 약물, 작용제 및/또는 화합물을 첨가하는 단계, 임의의 약물, 작용제 및/또는 화합물이 첨가된 유액에 의료 기구를 침지하는 단계, 의료 기구상에 고분자 유액을 건조시켜 의료 기구상에 코팅을 형성하는 단계, 및 필요한 코팅 두께가 도달될 때까지 침지 및 건조 단계들을 반복하는 단계를 포함한다. 상기 약물, 작용제 및/또는 화합물은 유액에 고체(들) 또는 용액(들)으로 첨가될 수 있다. 의료 기구는 물을 증발시키거나, 송풍기 또는 진공 건조/냉동 건조와 같은 건조장치를 사용하여 건조될 수 있다.

[0025] 본 발명에 따른 방법은 폐기물을 최소화시킨다. 의료 기구의 분무 코팅은 과다분무 현상 때문에 폐기물을 만들어낸다. 이러한 폐기물은 특히 약물, 작용제 및/또는 화합물이 사용되는 경우 상당량의 재료 및 재정 손실을 초래할 수 있다. 또한, 필요한 코팅 두께는 수성 라텍스 고분자 유액에 의한 침지 코팅 방법을 사용함으로써 달성될 수 있다. 유기계 용매 고분자 유액에서, 반복적인 침지는 이전에 도포된 층들을 용해시킨다. 본 발명의 수성 라텍스 고분자 유액은 이전의 침지단계 도중에 도포된 재료를 용해시키지 않고 다중 침지를 가능하게 하며, 따라서 필요한 층 또는 두께의 코팅을 성장시킬 수 있다. 덧붙여, 수성 라텍스 고분자 유액이 의료 기구들의 구조 부재들 사이의 틈들을 가교하지 않기 때문에, 복잡한 형태 또는 기하학적 형상을 갖는 의료 기구가 더욱 효과적으로 코팅될 수 있다.

[0026] 본 발명에 의한 방법은 안전하게 실시된다. 수계 유액은 불이 나거나 폭발의 위험이 없기 때문에 사용하기가 안전하다. 덧붙여, 폐기의 견지에서 더욱 안전하다. 유기계 용매 고분자 유액의 폐기는 엄격한 환경기준에 따라 실시되어야 하는 반면에, 수계 고분자 유액은 폐기하기가 더욱 쉽다.

[0027] 또한, 본 발명은 의료 기구를 환자에게 사용하기 직전에 진료소에서 의료 기구를 맞춤 코팅하기 위한 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 의료 기구를 환자에게 사용하기 직전에 진료소에서 직접 개별 환자에 대해 의료 기

구의 코팅을 맞추고 코팅된 의료 기구에 약물을 적재하기 위한 키트(kit)에 관한 것이다. 본 발명에 의한 실시예에서, 키트는 다음 구성성분, 즉 수성 라텍스 고분자 유액; 소정의 질환의 치료를 위한 치료 용량의 하나 이상의 약물, 작용제 및/또는 화합물; 스텐트; 및 카테터를 하나 이상 포함한다.

[0028] 본 발명의 상기 및 다른 특징과 장점들은 첨부한 도면에 도시된 바와 같이 본 발명의 양호한 실시예의 아래 설명으로부터 명백하게 이해될 것이다.

[0029] 양호한 실시예의 상세한 설명

[0030] 약물과 약물 혼합물의 국소 전달은 다수의 의료 기구들을 사용하여 넓고 각종 질환을 치료하거나, 의료 기구의 기능 및/또는 수명을 강화시키는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 백내장 수술후에 시력을 회복시키도록 배치된 인공수정체는 종종 이차 백내장의 형성에 의해 손상된다. 이차 백내장은 수정체 표면에서의 세포의 과다성장의 결과이며 약물(들)과 의료 기구의 결합에 의해 잠재적으로 최소화될 수 있다. 의료 기구상에, 기구 내부에 및 기구 주변에 단백질 물질(proteinaceous material)의 조직 내증식(in-growth) 또는 축적으로 인하여 종종 파괴되는 기타 의료 기구들, 즉 수두증을 위한 션트(shunt), 투석 그래프트, 결장창념술 낭 부착기구, 귀 배액관, 박동조율기용 도선들, 이식형 제세동기(defibrillator) 등은 기구와 약물의 결합 방법으로부터 이익을 얻게 된다. 조직 또는 장기(organ)의 구조 및 기능을 향상시키는 작용을 하는 기구들도 역시 적절한 작용제(들)와 결합할 때 이익을 얻을 수 있다. 예를 들어, 이식된 기구의 안정성을 강화시키기 위해 개선된 정형외과용 기구의 골유착(osteointegration)은 정형외과용 기구와 골형성 단백질(bone-morphogenic protein)과 같은 작용제를 결합시킴으로써 잠재적으로 달성될 수 있다. 유사한 방법으로 다른 외과용 기구들, 봉합사, 스테이플(staple), 연결(anastomosis) 기구들, 추간관, 뼈 핀, 봉합 앵커, 지혈 장벽, 클램프, 나사, 판, 클립, 혈관 이식물, 조직 접가제 및 밀봉제, 조직 골격, 여러 방식의 드레싱(dressing), 뼈 대체품, 관내 기구 및 혈관 지지체들도 역시 기구와 약물의 결합의 연구를 이용하여 향상된 환자 이익을 제공할 수 있다. 필수적으로, 임의의 유형의 의료 기구는 기구 또는 약학적 작용제의 단독 요법으로 사용하기보다는 치료를 강화시키는 약물 또는 약물 배합물에 의해 몇 가지 방식으로 코팅될 수 있다.

[0031] 여러 가지 의료 기구들에 더하여, 이 기구들에의 코팅은 치료학적 및 약학적 작용제들을 공급하는데 사용될 수 있다. 이들 작용제는 다음과 같다: 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid)(즉, 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈), 파클리탁셀(paclitaxel), 에피디포도필로톡신(epidipodophyllotoxin)(즉, 에토포시드(etoposide), 테니포시드(teniposide)), 항생제(닥티노마이신(dactinomycin) (악티노마이신(actinomycin) D) 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin) 및 이다루비신(idarubicin)), 안트라시클린(anthracycline), 미토산트론(mitoxantrone), 블레오마이신(bleomycin), 플리카마이신(plicamycin)(미트라마이신(mithramycin)), 및 미토마이신(mitomycin)와 같은 천연제품을 포함하는 세포증식억제제/유사분열억제제, 효소(L-아스파라긴을 계통적으로 물질대사로 변화시키며 그들 자신의 아스파라긴을 합성할 능력을 가지지 않는 세포들을 빼앗는 L-아스파라기나제); G(GP) IIb/IIIa 억제제 및 비트로넥틴 수용체 길항제(vitronectin receptor antagonist)와 같은 항혈소판제; 질소겨자(메클로레타민(mechlorethamine), 시클로포스파미드(cyclophosphamide) 및 유사체, 멜팔란(melphalan), 클로람부실(chlorambucil)), 에틸렌이민(ethylenimine), 메틸멜라민(methylmelamine)(헥사메틸멜라민 및 티오테파(thiotepa)), 알킬 설포네이트-부설판(alkyl sulfonates-busulfan), 니르토소레아(nirtosourea)(카무스틴(carmustine) (BCNU) 및 유사체, 스트렙토조신(streptozocin)), 트라젠-다카르바지닌(trazenes-dacarbazine) (DTIC)와 같은 세포증식억제제/유사분열억제제 알킬화 작용제; 폴릭산 유사체들(메토트렉세이트(methotrexate)), 피리미딘 유사체들(플로오라실(fluorouracil), 플록수리딘(floxuridine), 및 시타라빈(cytarabine)), 푸린 유사체들 및 관련 억제제들(메캅토프린, 티오구아닌, 펜토스타틴(pentostatin) 및 2-클로로데옥시아데노신(클라드리빈(cladribine))와 같은 세포증식억제제/유사분열억제제 항대사물질; 백금 조정 복합체들(시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin)), 프로카바진(procarbazine), 히드록시우레아(hydroxyurea), 미토탄(mitotane), 아미노글루테티미드(aminoglutethimide); 호르몬들(즉, 에스트로겐); 항응고제(헤파린, 합성 헤파린염, 및 기타 트롬빈의 억제제들); 섬유소용해물질(조직 플라스미노겐 활성화제, 스트렙토키나제 및 우로키나제(urokinase)), 아스피린, 디피리다몰(dipyridamole), 티클로피딘(ticlopidine), 클로피도그렐(clopidogrel), 아브시시마브(abciximab); 세포이주억제물질(antimigratory); 분비억제제(브레벨딘(breveldin)); 항염증제, 즉 부신피질 스테로이드(코르티솔, 코르티손, 플루드로코르티손(fludrocortisone), 프레드니손(prednisone), 프레드니솔론(prednisolone), 6 α -메틸프레드니솔론, 트리아미시놀론(triamcinolone), 베타메타손(beta-methasone) 및 텍사메타손(dexamethasone))과 같은 종류; 비스테로이드제(non-steroidal agent)(살리실산 유도체, 즉 아스피린; 파라아미노페놀(para-aminophenol) 유도체, 즉 아세토미노펜(acetominophen); 인돌(indole) 및 인덴 아세트산(indene acetic acid)(인도메타신(indomethacin), 숄린당

(sulindac), 및 에토달락(etodalac)), 헤테로아릴 아세트산(톨메틴(tolmetin), 디클로페낙(diclofenac), 및 케토롤락(ketorolac)), 아릴프로피오닌산(이부프로펜 및 유도체), 안트라닐산(메페남산(mefenamic acid), 메클로페남산(meclofenamic acid)), 에놀산(피록시캄(piroxicam), 테녹시캄(tenoxicam), 페닐부타존(phenylbutazone), 옥시펜타트라존(oxyphenthatrazone)), 나부메톤(nabumetone), 금 화합물(오라노핀(auranofin), 오로티오글루코스(aurothioglucose), 금 나트륨 티오말레이트(gold sodium thiomalate)); 면역억제제(immunosuppressive), 즉 (시클로스포린(cyclosporine), 타크롤리무에{tacrolimus (FK-506)}, 시롤리무스(sirolimus){라파마이신(rapamycin)}, 아자티오프린(azathioprine), 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)); 혈관형성제, 즉 혈관 내피세포 증식 인자(VEGF), 섬유모세포 증식 인자(FGF); 안지오텐신(angiotensin) 수용체 차단제; 산화질소 공여체; 안티센스 올리고뉴클레오티드(antisense oligonucleotide)들 및 그들의 혼합물; 세포주기 억제제, mTOR 억제제, 및 성장 인자 수용체 신호 전달 키나제 억제제; 레테노이드(retenoid); cyclin/CDK 억제제; HMG 코엔자임 리덕타제(co-enzyme reductase) 억제제(스타틴(statin)); 및 단백질 분해효소 억제제.

[0032] 본 발명은 수성 라텍스(천연고무, 합성고무, 및 유화 중합에 의해 제조된 비닐 중합체들의 안정된 수성 분산물 포함) 고분자 유액(치료 약물, 작용제 및/또는 화합물을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다)에서 의료 기구들을 침지 코팅하는 방법에 관한 것이다. 침지 코팅 공정을 사용하는 경우, 폐기물은 분무 코팅 공정에 비하여 최소화된다. 또한, 수성 라텍스 고분자 유액을 이용함으로써, 침지 코팅 공정은 필요한 코팅 두께가 달성될 때까지 반복될 수 있다. 환언하면, 코팅의 중량 및 두께를 더욱 잘 조절할 수 있다. 추가로, 수성 라텍스 고분자 유액이 전술한 바와 같이 의료 기구들의 구조 부재들 사이의 틈들을 용이하게 가교하지 않기 때문에, 복잡한 형태 또는 기하학적 형상, 예로서 스텐트를 갖는 의료 기구가 더욱 효과적으로 코팅될 수 있다.

[0033] 도 1에서, 의료 기구의 코팅 방법의 흐름도(100)를 도시하고 있다. 침지 코팅 방법은 수성 라텍스 고분자 유액을 조제하는 단계(102), 필요하면 약물, 작용제 및/또는 화합물을 치료 용량으로 고분자 유액에 첨가하는 단계(104), 의료 기구를 고분자 유액에 침지하는 단계(106), 이 고분자 유액을 의료 기구에서 건조시키는 단계(108), 코팅이 필요한 두께가 되었는지 여부를 판정하는 단계(110), 및 필요한 코팅 두께가 달성될 때까지 상기 단계 106 내지 110을 반복하는 단계를 포함한다. 통상적으로, 코팅 두께는 약 4미크론 내지 100 미크론의 범위, 양호하게는 약 4 미크론 내지 15 미크론의 범위에 있다.

[0034] 다수의 생체적합성 고분자가 본 발명에 따라 사용될 수 있지만, 예를 든 수성 라텍스 고분자 유액은 두 단량체, 즉 비닐리덴폴루오라이드 및 핵사플로오로프로필렌으로부터 형성된다. 이들 단량체 각각은 대기압하에서 기체이고; 따라서 중합화 반응기가 중합 공정중에 약 37.95 bar(550 psi) 내지 약 124.2 bar(1800 psi)의 압력 범위로 가압되며, 여기서 단량체가 액체 상태로 있게 된다. 액체 상태의 단량체들은 동시에 또는 다른 시간에 물에 첨가될 수 있다. 단량체들은 소정의 중량비로 물에 첨가된다. 단량체 대 물의 비는 약 5:95 내지 약 35:65, 양호하게는 약 25:75이다.

[0035] 중합화는 실질적으로 보통 고분자량의 화합물을 형성하며, 반응성 중간체 또는 단량체로부터 반복 구조 단위들을 함유한다. 중합 공정을 개시하기 위해 개시제가 사용될 수 있다. 이 개시제는 수계 고분자이기 때문에, 과산화수소 또는 부분 수용성 과산화수소 및 아조 화합물을 포함하여 다수의 수용성 개시제가 사용될 수 있다. 실시예에서, 개시제로서 과황산암모늄이 물 및 단량체의 혼합물에 첨가된다. 수계 개시제들은 고온의 물에서 해리됨으로써 작용하며, 중합 반응기에 의해 제어되며 자유 라디칼을 형성한다. 다음에, 이 자유 라디칼은 단량체 분자와 반응하여 중합을 개시하며, 새로운 자유 라디칼을 생성하고, 이것이 단량체(들)이 소비될 때까지 중합 공정을 계속한다.

[0036] 계면활성제가 분자들을 현탁상태로 유지하며 유액의 구성물이 응집하는 것을 방지한다. 필수적으로, 계면활성제는 유화제로서 작용한다. 계면활성제를 사용하지 않고 중합 공정을 실행할 수 있다. 계면활성제를 사용하지 않는 경우에는 고분자 사슬 말단(polymer chain end)에 있는 개시제 잔류물이 안정제로서 작용하여 고분자 침전, 즉 응집을 방지하게 된다. 계면활성제가 사용되는 경우 다수의 화합물이 사용될 수 있다. 실시예에서, 불소화된 계면활성제, 즉 Fluorad FC-26 및 Zonyl TBS의 혼합물이 사용된다. 불소화된 계면활성제들은 그들이 불소화된 단량체와 일치하기 때문에 이 실시예에서 사용된다. 계면활성제들은, 고분자 개시를 위한 장소로서의 역할을 하는 교질입자 또는 계면활성제가 풍부한 영역을 수성매체내에서 형성함으로써 작용한다. 고분자 입자들이 성장함에 따라 계면활성제는 고분자 입자들의 외층으로 이주하며, 동시에 소수성(물에 대해 친화력이 결핍됨) 말단이 고분자에 부착되고 친수성(물에 대해 친화력이 강함) 말단이 수성 매체 또는 물로 연장된다. 이러한 작용은 고분자 입자들을 안정화시키므로, 입자들의 충돌 및 침전을 방지하는 경향이 있다.

- [0037] 물, 단량체들, 개시제 및 계면활성제들의 혼합물은 중합 공정 전체를 통해 일정하게 교반된다. 중합 반응기내에서 혼합물을 교반하는데 임의의 적절한 수단이 사용될 수 있다. 중합 공정은 약 2시간 내지 20시간의 범위에 있는 지속시간을 가질 수 있다. 중합 공정 또는 반응시간은 대체로 필요한 수준의 전환, 개시제 농도 및 온도에 의존하여 약 7시간이다. 중합 반응은 약 75°C 내지 약 110°C 범위의 온도에서 실시될 수 있다. 반응시간의 길이는 최종 고분자에서 단량체들의 비를 결정한다.
- [0038] 고분자의 순도를 증가시키기 위해, 중합 반응기에서 질소 블랭킷(blanket)이 사용된다. 가능한 산소가 고분자내에 들어가지 않도록 가능한 산소를 많이 제거하기 위해서 질소가 반응실 안으로 강제 공급된다. 중합 반응기가 약 37.95 bar(550 psi) 내지 약 124.2 bar(1800 psi) 범위의 압력으로 가압된다는 것을 상기하면, 질소 블랭킷이 이 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0039] 일단 필요한 반응시간이 달성되면, 중합 반응기의 내용물은 주변 온도로 냉각되며, 반응기의 폐쇄 시스템이 대기압으로 방출된다. 중합 반응기의 방출은 반응기로부터 질소를 제거하며, 이 공정에서 어떤 단량체 잔류물을 제거한다. 고분자로 100% 전환이 어렵기 때문에, 단량체 잔류물은 존재한다. 방출이 완료되면, 중합 반응기는 의료 기구를 코팅하는데 사용될 수 있는 수성 라텍스 고분자 유액을 포함하게 된다.
- [0040] 의료 기구는 폴리(비닐리덴플루오라이드)/헥사플루오로프로필렌 수성 라텍스 고분자 유액 단독, 또는 하나 이상의 치료 약물, 작용제 및/또는 화합물과 고분자 유액의 혼합물 또는 분산물로 침지 코팅될 수 있다. 몇개의 약물, 작용제 및/또는 화합물이 치료 용량으로 고분자 유액에 분산되거나 혼합될 수 있다. 약물, 작용제 및/또는 화합물은 고체 또는 액체 형태가 될 수 있다. 약물, 작용제 및/또는 화합물은 물, 예를 들어, 헤파린에 용해될 수 있거나, 물, 예를 들어, 아래에서 상세히 설명하게 되는 라파마이신에 용해될 수 없다. 약물, 작용제 및/또는 화합물이 수성 라텍스 고분자 유액에 용해될 수 없으면, 이들은 공지된 분산 기술을 이용함으로써 고분자 유액 전체에 걸쳐 분산될 수 있다.
- [0041] 의료 기구는 전술한 바와 같이, 약물, 작용제 및/또는 화합물을 함유하거나 함유하지 않은 수성 라텍스 고분자 유액에 침지된다. 다음에, 의료 기구는 고분자 유액에서 꺼내어지고, 물이 증발하며, 유액을 형성한 나머지 입자들이 의료 기구의 표면에서 코팅을 형성하고, 기구의 섹션들 사이의 갭들내에서는 코팅을 형성하지 않는다. 상술한 바와 같이, 의료 기구는 선풍기, 가열기, 송풍장치 등을 사용하여 건조되거나, 거나, 건조 또는 진공 건조기술 등에 의해 건조될 수 있다. 의료 기구가 "건조" 되면, 코팅 두께는 몇개의 측정 기술을 이용하여 측정될 수 있다. 더 두꺼운 코팅이 필요하면, 의료 기구는 필요한 두께가 달성될 때까지 반복하여 침지되고 건조될 것이다. 연속 침지한 상태에서 유액의 물 부분은 의료 기구의 표면에 건조된 고분자를 재용해(re-dissolve)하지 않을 것이다. 환언하면, 반복 침지는 미립자 물질을 물에 다시 분산시키지 않을 것이다. 유기 용매가 사용될 때에는 전술한 바와 같이 반복 침지가 성공적으로 이용될 수 없다.
- [0042] 본 발명의 침지 코팅 공정은 특히 스텐트 및/또는 SDS를 코팅하는데 유용하다. 관상동맥 스텐트시술(coronary stenting)은 풍선 혈관성형술 이후에 혈관 수축을 효과적으로 방지하는데 사용될 수 있다. 그러나, 스텐트가 재협착 공정의 적어도 일부분을 방지하는 한, 평활 근육 세포 증식을 방지하는 약물, 작용제 및/또는 화합물들의 혼합물은 염증을 감소시키고 응고를 감소시키거나, 복수의 메카니즘에 의해 평활 근육 세포 증식을 방지하며, 스텐트와 결합한 염증을 감소시키며 응고를 감소시키며, 혈관성형술 이후의 재협착에 대해 가장 효능있는 수술을 제공할 수 있다. 또한, 동일하거나 상이한 약물, 작용제 및/또는 화합물의 국소 전달과 함께 약물, 작용제 및/또는 화합물의 전신 사용(systematic use)은 유익한 수술 옵션(option)을 제공할 수 있다.
- [0043] 스텐트로부터 약물/약물 혼합물의 국소전달은 다음과 같은 장점을 가진다; 즉, 스텐트의 비계설정(scaffolding) 작용을 통해 혈관 반동 및 재형성의 방지, 및 신생내막 과다증식(neointimal hyperplasia) 또는 재협착의 복수 성분의 방지 뿐만 아니라 염증 및 혈전증의 감소. 또한, 스텐트 삽입된 관상 동맥에 대해 약물, 작용제 또는 화합물의 이러한 국소 투여는 추가의 치료 이익을 가질 수 있다. 예를 들어, 약물, 작용제 또는 화합물의 조직 농도를 더 높게 하는 것은 전신 투여(systemic administration) 보다는 국소전달을 이용하여 달성될 수 있다. 추가로, 전신 독성의 감소는 더 높은 조직 농도를 유지하면서 전신 투여보다는 국소전달을 이용하여 달성될 수 있다. 또한, 전신 투여보다는 스텐트로부터의 국소전달을 이용함에 따라, 환자 순응도가 좋은 1회 시술이 충분할 수 있다. 약물, 작용제 및/또는 화합물의 혼합물의 추가의 이점은 치료 약물, 작용제 또는 화합물 각각의 용량을 감소시킬 수 있고, 따라서 그들의 독성을 제한하며 동시에 재협착, 염증 및 혈전증의 감소를 달성할 수 있다. 따라서, 국소적 스텐트식 요법은 재협착 억제성, 염증 억제성, 혈전증 억제성의 약물, 작용제 또는 화합물의 치료 비율(효능/독성)을 향상시키는 수단이다.
- [0044] 경피 경관 혈관성형술을 동반하며 사용할 수 있는 다른 스텐트들의 종류가 많이 있다. 본 발명에 따라 몇개의

스텐트가 사용될 수 있지만, 간략하게 하기 위해 본 발명의 실시예에서는 하나의 스텐트를 설명하고 있다. 숙련자는 몇개의 재료로 제조된 몇개의 스텐트가 본 발명과 관련지어 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 추가로 전술한 바와 같이 다른 의료 기구들이 사용될 수 있다.

[0045] 스텐트는 폐쇄(obstruction)를 경감시키기 위해 관의 내강에 배치되는 튜브형 구조로서 통상 사용된다. 보통, 스텐트들은 확장되지 않은 형태로 내강으로 삽입되며, 그후 자율적으로 확장되거나, 현장에 있는 제2 기구의 도움을 받아 확장된다. 통상적인 확장 방법은 카테터 장착된 혈관성형술 풍선을 사용하여 실시되며, 상기 풍선은 혈관의 벽 성분들과 결합된 장애물들을 절단하여 파열시키고 확장된 내강을 달성하기 위해 협착된 혈관 또는 신체 통로내에서 팽창된다.

[0046] 도 2는 본 발명의 실시예에 따라 사용될 수 있는 스텐트(200)의 예를 든 것이다. 확장형 원통형 스텐트(200)는 특히 혈관성형술 이후에 동맥의 일부분이 재협착되는 것을 방지하기 위해, 혈관, 관(duct) 또는 내강을 개방상태로 유지하도록 혈관, 관 또는 내강에 배치하는 창문 구조(fenestrated structure)를 포함한다. 스텐트(200)는 원주방향으로 확장되어, 원주방향 또는 반경방향으로 단단한 확장된 형태로 유지될 수 있다. 스텐트(200)는 축방향에서 가요성이며, 밴드에서 구부러질 때 스텐트(200)는 외부로 돌출하는 어떤 구성성분들을 회피한다.

[0047] 스텐트(200)는 대체로 제1 단부 및 제2 단부를 가지며 그 단부들 사이에 중간부를 갖는다. 스텐트(200)는 종축선을 가지며 길이방향으로 배치된 다수의 밴드(202)를 구비하고, 각 밴드(202)는 종축선에 평행한 선 구역을 따라 대체로 연속적인 파형을 형성한다. 원주방향으로 배열된 다수의 링크(link:204)는 밴드(202)를 실제로 튜브형 구조로 유지한다. 반드시, 길이방향으로 배치된 밴드(202) 각각은 원주방향으로 배열된 짧은 링크(204)에 의해 다수의 주기적 위치들에서 인접한 밴드(202)에 연결된다. 각각의 밴드(202)와 관련된 파형은 중간부에서 대략 동일한 기본 공간 주파수를 가지며, 밴드(202)들은 이들과 관련된 파형이 서로 위상이 동일하게 정렬되도록 배치되어 있다. 도면에 도시된 바와 같이, 길이방향으로 배치된 밴드(202) 각각은 인접한 밴드(202)에 연결되기 전에 대략 두 사이클을 통해 기복을 가진다.

[0048] 스텐트(200)는 몇가지 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 스텐트(200)는 레이저, 방전가공, 화학에칭 또는 기타 수단을 사용하여 가공될 수 있는 중공 또는 형성된(formed) 스테인레스강 튜브로서 제작될 수 있다. 스텐트(200)는 신체내에 삽입되어 확장되지 않은 형태로 필요한 부위에 배치된다. 하나의 실시예에서, 확장은 풍선 카테터에 의해 혈관내에서 실시되며, 여기서 스텐트(200)의 최종 직경은 사용되는 풍선 카테터의 직경의 함수이다.

[0049] 본 발명에 의한 스텐트(200)는, 예를 들어, 니켈 및 티타늄 또는 스테인레스강의 적절한 합금을 포함하는 형상 기억 재료로 구성될 수 있다. 스테인레스강으로 형성된 구조체는 스테인레스강을 소정의 방법으로 구성함으로써, 예를 들어, 스테인레스강을 꼬인 형태로 비틀어서 자동확장하도록 만들어질 수 있다. 이 실시예에서, 스텐트(200)가 형성된 후 삽입수단에 의해 혈관 또는 기타 조직내에 삽입될 정도로 충분히 작은 공간을 차지하도록 압축될 수 있으며, 삽입수단은 적절한 카테터 또는 가요성 막대(rod)를 포함한다. 카테터에서 나올 때 스텐트(200)는 필요한 형태로 확장되도록 구성되며, 이 경우 확장은 압력, 온도 또는 전기 자극의 변화에 의해 자동으로 개시된다.

[0050] 또한 본 발명은 전술한 수성 라텍스 고분자 유액과, 몇개의 약물, 작용제 및/또는 화합물을 치료 용량으로, 임상 현장, 즉 병원, 수술실, 임상 검사실 또는 카테터삽입 실험실 등의 장소에서 치료 시술을 하기 위한 환자에게 사용하기 직전에 스텐트(200) 및/또는 카테터(300:도 4)상에 직접 적용하는 방법을 포함한다. 여기서 규정한 바와 같이 용어 "임상 장소"는 병원, 수술실, 임상 검사실 또는 카테터삽입 실험실 등과 같은 환자 시술을 위한 어떤 장소를 의미하고, 이들 용어는 모두 동일한 의미를 가지고 본원을 설명하기 위해 전체를 통해 교대로 사용될 수 있다.

[0051] 도 4는 카테터(300)에 적재된 스텐트(200)로서 SDS를 도시하고 있다. 도 4에 도시된 바와 같이, 카테터(300)는 원위 팁(distal tip:315)에서 종결되는 원위단부(310)를 가진다. 카테터(300)는 원위 팁(315)까지 연장하는 내부 슬리브(320)를 포함한다. 팽창가능한 풍선과 같은 확장성 부재(330)가 카테터(300)의 원위단부(310)에서 내부 슬리브(320)에 부착된다. 이 기술분야에서는 잘 이해할 수 있듯이, 확장성 부재(330)는 유압유 또는 공압 유체에 의한 팽창을 통해 확장되고, 축소되거나 폐쇄된 형태에서 개방 또는 확장 형태로 확장될 수 있다. 스텐트(200)는 도 4에 도시된 바와 같이 확장성 부재(330) 및 내부 슬리브(320) 위에 스텐트(200)를 덮어씌워서 SDS를 형성하게 함으로써 카테터(300)의 원위단부(315)에 고정된다. 주목해야 할 것은, 확장성 부재(330)가 선택적 형태이며 자동확장성 재료로 제조된 스텐트(200)이기 때문에 SDS의 일부가 아닐 수도 있다는 점이다.

- [0052] 이에 의해 스텐트(200)는 환자의 카테터 삽입과 배치가 필요할 때까지 카테터(300)에 고정되어 있다. 폴리에틸렌과 같은 고분자 재료로 제조되는 외피(outer sheath:340)는 카테터 원위단부(310)를 위한 덮개로 사용되고 스텐트(200)를 카테터 원위단부(310)에 고정하기 위한 보조 보호형태로서의 작용을 한다. 덮개(340)는 전술한 보호를 제공할 뿐만 아니라 스텐트(200)가 필요한 장소에 배치될 때 스텐트(200)의 배치를 방해하지 않도록 하기 위해서 카테터 원위단부(310)로부터 이동가능하게 배치된다. 또한 제거가능한 덮개(340)는 SDS를 위한 선택적 형태이며 풍선 확장성 스텐트들인 그러한 스텐트(200)들에서는 필요로 하지 않을 수 있다.
- [0053] 스텐트(200) 및 공급기구(카테터(300))(도 4에서 SDS로서 도시됨)는 전술한 수성 라텍스 고분자 유액과, 몇개의 약물, 작용제 및/또는 화합물에 의해 치료 용량으로 임상 현장, 즉 병원, 수술실, 임상 검사실 또는 카테터삽입 실험실 등의 장소에서 치료 시술을 하기 위한 환자에게 사용하기 직전에 코팅될 수 있다.
- [0054] 라파마이신이 재협착을 크게 감소시키는 것으로 나타났다. 라파마이신은 미국특허 제3,929,992호에 공지된 바와 같이 스트렙토마이세스 히그로스스코피쿠스(*Streptomyces hygroscopicus*)에 의해 생성되는 거대고리 트리엔 항생물질(macrocyclic triene antibiotic)이다. 다른 것 중에서 라파마이신이 생체 안에서 혈관의 평활근육 세포들의 증식을 억제한다는 것을 알게 되었다. 이에 따라, 라파마이신은 특히 생물학상 또는 기계학적 간섭에 의한 혈관 손상에 따라서, 또는 그러한 혈관손상을 입은 포유동물이 걸리기 쉬운 조건하에서, 포유동물의 내막 평활근육 세포의 과다형성, 재협착 및 혈관폐색을 치료하는데 사용될 수 있다. 라파마이신은 평활근육 세포의 증식을 억제하는 기능을 하며 혈관 벽들의 내피세포의 재증식(re-endothelialization)을 방해하지 않는다.
- [0055] 라파마이신은 혈관성형술로 초래된 손상 중에 방출되는 분열촉진 신호들에 반응하여 평활근육 증식을 상쇄시킴으로써 혈관의 과다형성을 감소시킨다. 세포주기의 후기 G1 위상에서 성장인자 및 시토카인(cytokine) 간섭에 의한 평활근육 증식의 억제는 라파마이신의 작용중 우성 기전(dominant mechanism)인 것으로 생각된다. 그러나, 라파마이신은 또한 계통적으로 투여될 때 T-세포 증식 및 분화를 방해하는 것으로 알려져 있다. 이것은 라파마이신의 면역억제 활동 및 이식 거부를 방해하는 라파마이신의 능력에 대한 기초가 된다.
- [0056] 본원에서 사용한 바와 같이, 라파마이신은 라파마이신 및 모든 유사체, 유도체, 그리고 FKBP12 및 다른 이뮤노필린(immunophilin)들과 결합하는 동류물을 포함하고, TOR의 억제를 포함하는 라파마이신과 동일한 약리적 성질을 소유한다.
- [0057] 라파마이신의 증식억제 효과가 전신 사용을 통해 달성될 수 있지만, 우수한 결과는 화합물의 국소전달을 통해 달성될 수 있다. 필수적으로, 라파마이신은 화합물에 근접해 있는 조직들에서 작용하며, 공급기구로부터의 거리가 증가함에 따라 효과가 감소된다. 이러한 효과의 이점을 얻기 위하여, 사람은 내강 벽들과 직접 접촉해 있는 라파마이신을 요구한다. 따라서, 양호한 실시예에 따라 라파마이신은 스텐트 표면 또는 그 부분에 합체된다. 필수적으로, 라파마이신은 스텐트(200)가 내강 벽과 접촉해 있는 도 2에 도시된 스텐트(200)에 합체되는 것이 양호하다.
- [0058] 라파마이신은 여러 가지 방법으로 스텐트에 합체되거나 부착될 수 있다. 실시예에서, 라파마이신은 고분자 매트릭스내에 직접 합체되며, 스텐트(200) 및/또는 스텐트(200)를 장착한 카테터(300)의 원위단부(310)가 전술한 방법을 사용하여 침지 코팅된다. 라파마이신은 시간에 걸쳐 고분자 매트릭스로부터 유출되어 주변의 조직으로 들어간다. 라파마이신은 적어도 3일 내지 대략 6개월 동안 스텐트에 유지되는 것이 양호하며, 7일 내지 30일간 유지되는 것이 더욱 양호하다.
- [0059] 상술한 바와 같이, 의료 기구의 구조적 부재들 사이의 개방 공간을 가로지르는 막 형성 또는 가교는 침지 코팅 공정에서 특별한 관심사항이다. 복잡한 형상 또는 기하학적 형상은 가교를 용이하게 하는 경향이 있다. 예를 들어, 스텐트 디자인에서의 곡물은 막들의 형성을 촉진하는 경향이 있다. 스텐트들의 개방공간들에서의 막 형성은 조직내 성장의 방해와, 스텐트 확장중에 색전(embolic)이 일으키는 재료의 방출을 포함하는 잠재적 문제를 일으킬 수 있다. 물은 높은 표면장력을 가지며 가교 막들을 용이하게 형성하지 않는다. 따라서, 본 발명의 수성 라텍스 고분자 유액은 침지 코팅 공정에서 가교 막을 형성하는 것 같지 않다.
- [0060] 더구나, 본 발명에 의한 의료 기구 코팅 방법은 또한 특별히 환자를 치료하기 위한 임상 장소에서 직접 맞춤형 코팅 공정에 유용하다. 도 5에 가장 잘 도시된 바와 같이, 본 발명에 의한 방법(90)은 코팅되지 않은 의료 기구, 이 실시예에서 SDS의 표준 제조(92)를 포함한다. 코팅되지 않은 SDS의 표준 제조(92) 후에, SDS는 직접 임상 장소에 있는 소비자에게로 운송되며(94), 임상 장소에서 의사 또는 건강관리 요원(health care provider)이 앞서 전술한 방법(100)을 사용하여 의사 또는 건강관리 요원의 판단에 의한 코팅 두께 및 치료 약물 로딩(loading)에 따라 SDS의 코팅을 맞춘다. 코팅 방법(100)은 SDS로서 환자 시술(112)을 하기 직전, 즉 환자에게

약물 코팅된 스텐트(200) 및/또는 SDS의 카테터삽입 및 치료 용법을 하기 직전에 임상 장소에서 수행된다. 도 5에 개요를 나타낸 본 발명의 방법에서, 수성 라텍스 고분자 유액과, 본 발명에 의한 하나 이상의 치료 약물, 작용제 및/또는 화합물의 혼합물 또는 분산물은 개별적으로 또는 함께 사용하기 전에 살균 형태로 유지되는 것이 바람직하다. 몇개의 약물, 작용제 및/또는 화합물이 치료 용량으로 고분자 유액과 혼합되거나 고분자 유액에 분산될 수 있다.

[0061] 도 5에 도시된 환자 맞춤 코팅 방법은 스텐트(200) 단독으로 사용될 수 있는데, 즉, 예를 들어, 제거식 덮개(340)를 카테터(300)에서 제거하여 도 1 및 상술한 침지 코팅 방법에 따라 별개의 스텐트(200)를 코팅함으로써 환자에게 사용하기 직전에 임상 장소에서 스텐트(200)가 카테터(300)로부터 제거된다. 추가로, SDS 자체는 카테터(300)의 덮개(340)를 후퇴시켜 카테터(300)의 원위단부(310)에서 스텐트(200)에 필요한 코팅 두께와 의사의 판단에 의한 약물 로딩 레벨로 코팅을 적용함으로써 본 발명에 따른 침지 코팅 방법으로 코팅될 수 있다. 약물 로딩은 본 발명에 의한 침지 코팅 공정의 전과 후에 스텐트(200) 및/또는 카테터(300)의 중량 측정, 또는 스텐트(200) 및/또는 카테터(300)가 캡슐에 직접 침지 코팅되기 전과 후에 살균 약물 고분자 혼합물을 함유하는 (1회용) 캡슐의 중량 측정과 같은 허용 가능한 기술을 통해 제어될 수 있다. 어떤 상황에서는, 원위 팁(315), 원위단부(310) 및 스텐트(200)가 동일한 코팅 단계에서 침지 코팅되도록 카테터(300)의 원위단부(310) 전체를 침지 코팅하는 것이 바람직하다. 게다가, 의사가 스텐트(200) 없는 확장성 부재(풍선)(330)를 침지 코팅하여 코팅된 풍선(330)만을 사용하여 환자에게 직접 치료 수술을 하여 치료하고자 하는 혈관의 벽에 약물 및/또는 약물 고분자 혼합물을 공급하는 것이 바람직하다.

[0062] 또한 본 발명은 임상 현장, 즉 병원, 수술실, 임상 검사실 또는 카테터삽입 실험실 등의 장소에서 치료 시술을 하기 위한 환자에게 사용하기 직전에 상술한 수성 라텍스 고분자 유액과, 몇개의 약물, 작용제 및/또는 화합물을 치료 용량으로 함유하는 코팅에 맞추어 구성부품들을 포함하는 의료 기구 및 시스템들의 코팅을 맞추기 위한 키트에 관한 것이다. 라파마이신은 본 발명에 의한 현장의 환자 맞춤 코팅 키트에 특히 유용한 하나의 약물이다.

[0063] 본 발명에 의한 맞춤 치료하기 위한 키트는 다음 구성부품: 즉 수성 라텍스 고분자 유액, 스텐트(200), 스텐트 공급시스템 또는 카테터(300)를 하나 이상 포함한다. 본 발명에 의한 키트는 의사 또는 건강관리 요원이 개별 환자의 특정한 치료 요구에 맞추기 위해 키트의 하나 이상의 구성성분에 대한 코팅 및 약물 로딩의 양을 맞출 수 있게 되어 있다.

[0064] 상기 설명이 가장 실용적이고 양호한 실시예를 나타내고 있다고 생각되지만, 본 발명의 정신 및 범위를 이탈하지 않고 사용할 수 있는 도시된 특정 디자인 및 방법을 벗어나서 기술에 숙련된 자는 스스로 제한할 수 있다. 본 발명은 상술한 특정 구조를 제한하지 않으며 첨부한 청구범위 내에서 모든 변경에 일치하도록 제작될 수 있다.

발명의 효과

[0065] 본 발명에 따르면, 치료 약물, 작용제 및/또는 화합물을 함유하거나 함유하지 않은 수성 라텍스 고분자 유액에서 의료 기구를 침지 코팅하는 방법은, 단순하거나 복잡한 형태 또는 디자인을 갖는 의료 기구를 코팅하기 위해서 안전하고 효과적이고 저렴한 공정을 제공한다.

[0066] 본 발명에 따른 방법은 폐기물을 최소화시키며, 안전하게 실시된다.

[0067] 본 발명에 의한 키트는 의사 또는 건강관리 요원이 개별 환자의 특정한 치료 요구에 맞추기 위해 키트의 하나 이상의 구성성분에 코팅 및 약물 로딩의 양을 주문에 맞출 수 있게 되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0001] 도 1은 본 발명에 따라 의료 기구를 코팅하는 방법의 흐름도이다.

[0002] 도 2는 스텐트의 외부면과 특징적인 띠 패턴(banding pattern)을 도시한 것으로, 확장하기 전의 스텐트(단부들은 도시하지 않음)의 길이 방향의 도면이다.

[0003] 도 3은 스텐트 공급시스템의 제조, 취급 및 사용에 대한 종래 방법의 흐름도이다.

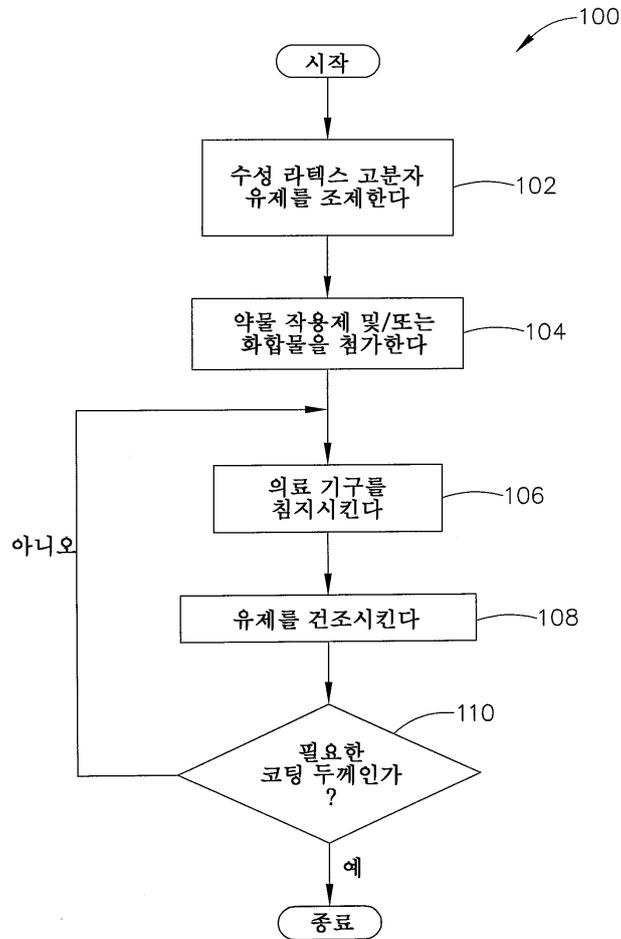
[0004] 도 4는 본 발명에 따라 진료소에서 맞춤 코팅 방법에 따라 사용하기 위한 스텐트 공급시스템의 부분

사시도이다.

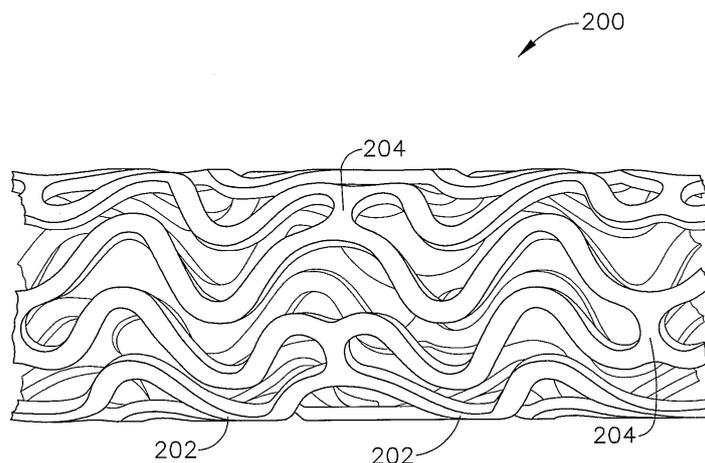
[0005] 도 5는 본 발명에 따라 진료소에서 맞춤 코팅 방법을 포함하는 스텐트 공급시스템과 같은 의료 기구의 제조, 취급 및 사용의 방법에 대한 흐름도이다.

도면

도면1

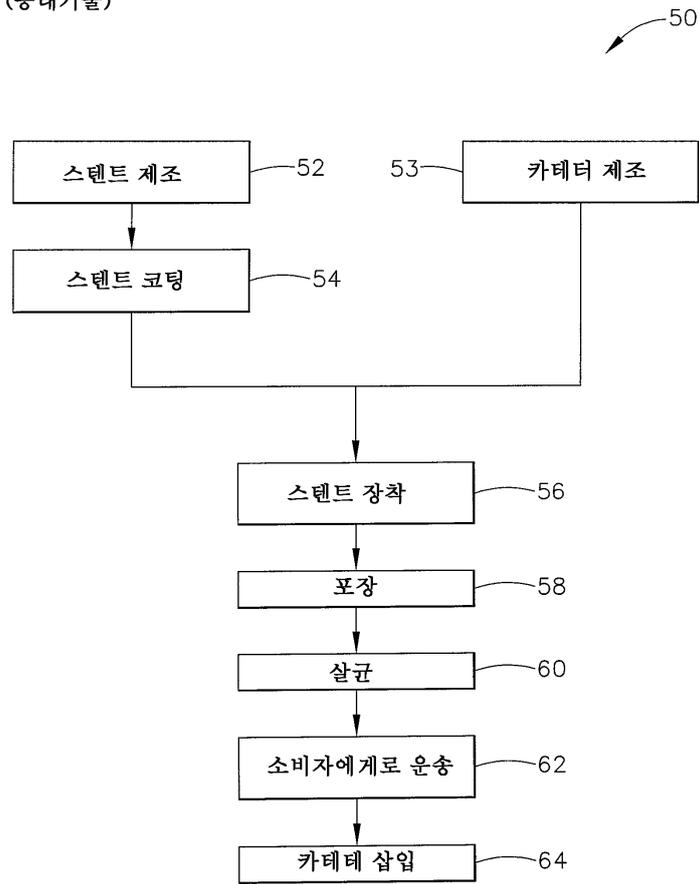


도면2

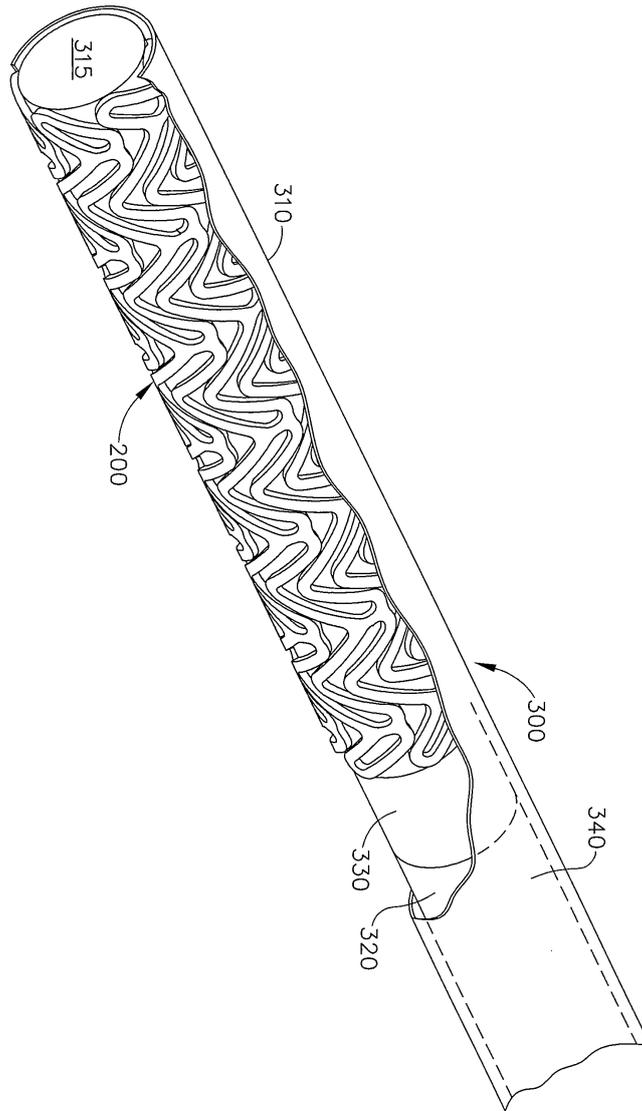


도면3

(종래기술)



도면4



도면5

