

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3614652号

(P3614652)

(45) 発行日 平成17年1月26日(2005.1.26)

(24) 登録日 平成16年11月12日(2004.11.12)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 M 29/02

F I

A 6 1 M 29/02

請求項の数 2 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願平10-105193	(73) 特許権者	592222709
(22) 出願日	平成10年4月15日(1998.4.15)		アドヴァンスト カーディオヴァスキュラ
(65) 公開番号	特開平10-295823		ー システムズ インコーポレーテッド
(43) 公開日	平成10年11月10日(1998.11.10)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95
審査請求日	平成12年7月27日(2000.7.27)		052-8167 サンタ クララ レイ
(31) 優先権主張番号	08/842660		クサイド ドライブ 3200 ポスト
(32) 優先日	平成9年4月15日(1997.4.15)		オフィス ボックス 58167
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100064285
			弁理士 佐藤 一雄
		(74) 代理人	100091982
			弁理士 永井 浩之
		(74) 代理人	100096895
			弁理士 岡田 淳平
		(74) 代理人	100082751
			弁理士 黒瀬 雅志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤入り多孔性金属人工器官

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

人間の管の開通性を維持するように形成され、且つ複数の孔を有する金属人工器官と、前記金属人工器官の孔に入れられた治療薬剤と、からなり、前記人工器官は粒子の内側層及び粒子の外側層を有し、前記外側層の粒子は前記内側層の粒子より小さな直径を有することを特徴とする薬剤入り人工器官。

【請求項2】

人間の管の開通性を維持するように形成され、且つ複数の孔を有する金属スtentと、前記金属スtentの孔に入れられた治療薬剤と、からなり、前記スtentは粒子の内側層及び粒子の外側層を有し、前記外側層の粒子は前記内側層の粒子より小さな直径を有することを特徴とする薬剤入りスtent。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、一般的に、薬剤入り人工器官又は移植組織に関する。更に詳細には、本発明は、患者の血管系内で半径方向に拡張でき且つ治療薬剤を移植部位に投与するスtentのような薬剤入り血管内人口器官に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

スtentは、血管又は他の解剖学的構造の管腔の部分を開いたままにし、そしてしばしば

10

20

これを拡張するように機能するほぼ円筒形の人工器官の移植組織である。それらは、裂かれた或いは傷つけられた動脈の内張りを支持し、これが流体通路を閉塞するのを防止するのに特に適している。血管内ステントは、冠状動脈狭窄の治療及びバルーン式血管形成後の再狭窄や閉鎖の発達の可能性を減少させるためにますます使用されている。

ステントの成功を、血栓症、ステントの移植に続く新内壁増殖、平滑筋細胞移動及び増殖、動脈壁損傷、管腔開通性の全損失、血管内のステント径、ステント厚み、及びステント付き動脈の管腔の内張りへの白血球付着のような数多くの要因を評価することによって査定できる。しかしながら、関心のある主な領域は早期垂急性血栓症及び内壁増殖による血管の起こりうる再狭窄症である。

### 【0003】

治療用の薬物学的な薬剤は、ステントの好結果の配置を改善するように開発され、薬剤はステント移植部位に投与される。以前は、普通の金属構造を有するステントは、局所的治療用の薬物学的な薬剤を、ステントで治療すべき位置で血管に投与することができなかった。薬或いは、次いで、薬剤を薬の投与のために放出することができる他の薬物学的治療物を含む治療薬剤を入れることができるポリマー材料がある。しかしながら、特にポリマー材料に薬剤を入れる場合に、ポリマー材料の薬の装入はポリマー材料の構造的及び機械的特性を顕著に減少させるので、これらのポリマー材料はステントの構造的及び機械的要求を満たすことはできない。

金属ステントをポリマー材料で被覆し、ポリマー材料に薬剤を入れることは当該技術で知られてきた。変形例として、ポリマー材料のステントが金属構造で補強されてきた。これらのステント設計は、金属によってもたらされた補強なので、管腔を開いたままにするのに必要な強度を有する。ポリマー材料及び金属の両方で作られたステントは大きな半径方向輪郭を有する。というのは、ステントの金属部分で占められる部分が薬を吸収することも保持することもできないからである。ステントによって形成される管腔の生体内直径を増大させるようにするので、ステントの輪郭を減少させることが望ましい。かくして、薬をステントの輪郭を実質的に増大させることなく血管壁に投与する金属ステントを形成することが望ましい。本発明はこれらの要望を満たす。

### 【0004】

#### 【課題を解決するための手段】

概略的に且つ一般的にいて、本発明は、金属で作られ且つ金属部分に孔又は多孔空所を有する移植可能な人工器官であって、治療薬のような治療薬剤を人工器官の構造的及び化学的特性を弱めることなく、孔に直接入れることができる、人工器官を提供する。本発明の1つの実施形態のステントは、バルーン式血管形成或いは硬化性疾患の新たな損傷の結果生じることがあるような特定の血管損傷部位に移植することができる。ステントの孔内の治療薬剤は再狭窄症及び組織炎症を治療し、且つ内皮化或いはステント移植の成功を損なうかもしれない他の病気又は状態を助長する。

本発明の1つの実施形態では、ステントの孔は、ステント材料を金属粒子、フィラメント、繊維又は他の材料から焼結することによって形成される。ステントを、コイルに巻かれ或いは別の方法でステントに形成される焼結ワイヤから形成することができる。ステントを、拡張可能なステント構造にレーザー切断し或いは化学的にエッチングすることができる焼結円筒チューブ又は焼結金属シートから形成することができる。

### 【0005】

加えて、ステントの金属の多孔度を、繊維性の粒子、フィラメント又はワイヤのような一般的に球形でない粒子を使用することによって増大させることができる。本発明の1つの実施形態では、織り合わせた繊維及びフィラメントを所望の形状に織った後に焼結することができる。

本発明の1つの実施形態では、ステントが金属ワイヤ、又は芯を形成し、第1軸線に沿って配向された第1粒子層、及び内側の粒子層から半径方向外方に配列された外側の粒子層からなるストラットから作られる。外層の粒子は内層の粒子よりも小さい直径を有する。芯は、ステントの中央部に、より大量の治療薬を許す。外側の小さいほうの直径の粒子は

10

20

30

40

50

、治療薬が血管の壁に放出される量を調整する。大きいほうの直径の粒子により、より大きな多孔度の層が作られるので、より多くの治療薬を保有することができる。

【0006】

他の実施形態では、中実芯及び多孔性の外側部分を有するステントを形成することが望ましい。これは、粒子を中実の非多孔性金属ワイヤに焼結することにより達成することができる。そのように形成されたステントは、ステントの構造を補強する中実芯を有し、それにより装置に強度を加える。ステントの表面に焼結させた多孔性粒子は投与のための治療薬を吸収する。

本発明の1つの実施形態によれば、ステントが焼結金属シート又は焼結金属チューブで作られる。シート又はチューブを、ステントを拡張させ、かくしてそれを血管系に配置させるパターンに従って切断する。この実施例のステントパターンを焼結金属シート又は焼結金属チューブにステンシルで刷り、次いで、シートを所望の形状にレーザー切断によって切断することができる。変形例として、ステントをその所望の形状に化学的にエッチングすることができる。

【0007】

本発明の他の実施形態によれば、ステントがその表面に被覆を受ける。ある適用例では、被覆は生体ポリマーであることが望ましく、他の適用例では、被覆は、好ましくは、合成ポリマー又はヒドロゲルである。被覆はまた、ヘパリンをイオン結合、端点付着又は光結合をによりステント表面に付着させたヘパリン被覆であってもよい。

本発明の実施形態によれば、被覆は、好ましくは、薬剤を浸透させる。被覆の浸透性は、薬剤をステントに所望の流量で放出するように選択されるべきである。

本発明の別の実施形態では、生物学的吸収性被覆がステントに付けられる。この被覆は体液によって溶解される。更にある適用例では、薬剤を、ステントに塗布された被覆に入れることが望ましい。1つの適用例によれば、好ましくは、ステントに入れられる同じ治療薬又は薬剤が被覆に入れられる。別の実施形態では、ステントによって保有される薬剤と異なる薬剤が被覆に入れられる。この形態では、2つの薬剤が続いて放出される。

【0008】

本発明は、薬剤入り人工器官の使用方法も含む。本方法は、多孔性人工器官を準備し、治療薬を人工器官の孔に入れ、人工器官を適当な部位に位置決めし、且つ人工器官を部位に同定することからなる。別の実施形態では、本方法は、更に、治療薬を入れた後に被覆をステントに塗布する段階を含む。

本発明のこれら及び他の特徴は、本発明の原理を例示として示す添付図面と関連して、次のより詳細な説明から明らかになるであろう。

【0009】

【発明の実施の形態】

図1を参照すると、1つの実施形態である人工器官が、管16の壁14に向かって半径方向に拡張可能な多孔性ステントである。治療薬剤がステントの孔18（図2を見よ）内に入れられる。治療薬剤は血管系に置かれるとき、ステントと接触する組織に投与される。1つの好ましい実施形態であるステントは多孔性であるステントワイヤで形成される。多孔性のステントワイヤの例は焼結金属ワイヤである。図2は本発明の1つの実施形態における使用に適した焼結ワイヤの部分的な顕微鏡的な図を示す。ワイヤは多孔性であり、いくつかの孔18を有する。空所は、サイズが、好ましくは、0.01 μm乃至20 μmの範囲である。

好ましい1つの実施形態によれば、金属を、金属を焼結させる工程によって多孔性にする。焼結は、粒子を互いに結合させてその粒子を完全に溶解させないで凝集かたまりを形成する製造工程である。粒子は所望の形状に一体にプレスされ、或いは成形される。最初に、かなりの量の圧力を加えて、粒子を一体にプレスする。次いで、金属はその融点より僅かに下の温度まで加熱する。完全に溶解することなく、粒子は互いに結合する。空間が粒子の格子間に残り、この空間は孔18を形成する。

【0010】

10

20

30

40

50

焼結金属の形成は、図3及び引続き図2を参照して示す。図3は金属粒子24の固く圧縮された格子の顕微鏡的な図である。粒子が加圧され且つ隣接した粒子と接触しているにもかかわらず、ギャップ26が各粒子間に存在する。粒子は、好ましくは、直径が0.02 μm乃至20 μmのサイズである。加熱前には、個々の粒子間に形成される化学的な結合はない。金属がその融点より僅かに下の温度まで加熱されると、粒子は隣りの粒子と結合する。粒子が焼結されると、固く圧縮された格子のギャップは孔18を形成する。かくして図2では、焼結工程によって形成された金属ステントワイヤはワイヤ全体にわたって延びる孔18を有し、それによって空所を相互に連結する。次いで、以下説明するように、空所を治療薬剤で満たすことができる。特定の金属を焼結する適当な圧力及び温度はその特定の金属に特有のものである。金属製作の当業者は、所定の金属又は合金を焼結する仕方を理解する。

10

#### 【0011】

実施形態の各々について、金属ステントの材料部材は、ステンレス鋼、タンタル、ニッケル-チタン合金、プラチナ-イリジウム合金、モリブデン-レニウム合金、金、マグネシウム、又はそれらの組み合わせのような適当な金属が良いが、他の同様の材料も適する。金属を、周知の焼き戻し工程及び製造工程によって異なる硬さ、変化した剛性を示すように修正することができる。

本発明の1つの実施形態によるステントを製造するときに、考慮すべき最も重要な要素の1つは金属の多孔度である。多孔度は焼結金属の孔の全容積を金属の全容積で除したものである。多孔度は所定寸法のステントに入れることのできる治療薬剤の量を決定する。高多孔度は、ステントがより多くの治療薬剤を投与することができる、或いはより密集していないのでより狭い外形を有することができることを意味する。本発明のいくつかの実施形態によれば、高多孔度は、金属の強度及び弾性に悪影響を及ぼす。その結果、一方では、ステントの強度と、他方ではステント外形及びステント装填能力との間に進行中のかね合いがある。

20

#### 【0012】

孔径は、孔を形成するギャップを作る粒子の粒径の関数である。図3に示される本発明の1つの実施形態では、粒子24は一般的に球形である。各孔18の径は、特にほぼ球形の粒子では、粒径に比例する。粒子24が均一な径のものでない場合は、小さいほうの粒子が大きいほうの粒子間のギャップを満たす傾向がある。かくして、そのような粒子で形成された金属の多孔度は、より均一な径の粒子が使用される場合よりも予想できない。孔径の一般的な均一性も、薬剤をステント全体にわたって均等に確実に分散させるのに重要である。孔のほぼ均一な分配は、ステントと接触している組織が治療薬剤の均等に分配された1回分を受け入れることを保証する。

30

現在、ステントが管内に置かれる部位に投与される薬にはいくつかのタイプがある。粒子の層に結合しうる治療薬又は治療薬剤の例は、抗血小板物質、血液凝固阻止薬、抗繊維素薬、抗血栓薬及び抗増殖薬を含む。抗血小板物質、血液凝固阻止薬、抗繊維素薬及び抗血栓薬の例は、ヘパリンナトリウムに限られないが、低分子量のヘパリン、ヒルジン、アーガトロバン、フォースコリン、バピプロスト、プロスタサイクリン及びプロスタサイクリン類似物、デキストラン、D-フェ-プロ-ア-グ-クロロメチルケトン(合成抗血栓薬)、ジピリダモール、グリコプロテインIIb / IIIa血小板膜レセプター抗体、組み換え型ヒルジン、トロンピン阻害薬(ピオゲンから利用可能)、及びセンターコール社によって登録商標「7E-3B」の下で販売されている抗血小板薬剤を含む。細胞増殖抑制薬又は抗増殖薬の例は、アンジオペプチン、ソマトスタチン類似物、登録商標「カプトプリル」(スクイブ社による)、「シラザプリル」(ホフマン-ラロシュ社による)及び「リシノプリル」(メルク&C社による)の下で取り扱われているもののようなアンジオテンシン変換酵素阻害薬、ニフェジピンのようなカルシウムチャンネル遮断薬、コルヒチン、繊維芽細胞成長因子(FGF)拮抗薬、オメガ3脂肪酸のような魚油、その1つがメルク&C社によって登録商標「ロバスタチン」の下で販売されているHMG-CoA還元酵素の阻害薬のようなコレステロール降下薬剤、メトトレキセート、単クローン性ホス

40

50

ホジエステラーゼ阻害薬、プロスタグランジン阻害薬（グラクソウェルカム社から利用できる）、セラミン及びトリアゾロピリミジンのようなPDGF拮抗薬、セロトニン遮断薬、ステロイド、チオプロテアーゼ阻害薬、及び硝酸を含む。適当と思われる他の治療薬剤は、例えば、アルファ-インターフェロン及び遺伝子工学的上皮細胞を含む。

#### 【0013】

前述の治療薬剤は再狭窄症を防止し、或いはこれを治療するのに使用されており、その各々は、本発明の用途に等しく適用できる他の治療薬を開発することができるので、例示として認識され、そして限定として認識されない。管又は身体管腔を治療するのにそのような治療薬剤を使用することは当該技術で知られており、それは投薬量、投薬割合、及び適当な治療期間の計算のようなことである。1つの実施形態の治療薬剤は、好ましくは、液体形態であり、ステントを薬剤溶液に浸すことによってステント内に入れられる。治療薬剤は溶媒に溶解され、或いは液体混合物に懸濁される。もし懸濁液が使用されるならば、ステントの孔径は治療薬剤の懸濁粒子よりもかなり大きいことが重要である。懸濁した治療薬剤の粒径の10倍以上の平均孔径が適する。ステントを薬剤溶液に浸した後、治療薬剤はステントの孔に吸収される。次いで、薬剤入りステントを溶液から取り出し、患者の血管系に移植することができる。選択的に、薬を溶解させ或いは懸濁させる流体に圧力を加えることによって、治療薬剤をステントに入れることを容易にすることができる。加えられる圧力は、ステントの孔内への薬剤流体の流入を助ける。この技術を、流体をフィルターの孔に押し通す物理的工程にリンクさせても良い。

#### 【0014】

治療薬剤は、ひとたびステント内に入れられると、孔18を形成する粒子の外面と治療薬剤の粒子との間の表面張力の理由により適所にとどまる。図1に示すように、次いで、薬剤入り多孔性ステント12を動脈閉鎖部位13に配置し、拡張させる。拡張されたステントは管16の壁14に係合して、管の開通性を維持する。図2に示すように、ひとたび管内にはいると、治療薬剤は孔18から散布され、ステントと接触している管の壁組織に吸収される。

従来技術の薬剤入りステントを超える本発明のステントの利点のうち的主要なものはその輪郭及び強度である。焼結金属を含む金属は、治療薬剤を入れることのできるポリマー混合物のような合成材料よりも強い。かくして、薬剤入りステントが治療薬剤の適量を投与し且つ管の開通性を構造的に維持するためには、ステントの半径方向の輪郭は実質的に金属ステントの半径方向の輪郭よりも大きくなければならない。治療薬剤を有するポリマー材料を、金属ステントに被覆するかしないか、或いはステントを完全にプラスチック材料で作るかどうか、ということは真実ではない。

#### 【0015】

焼結金属は非焼結金属に匹敵する強度及び弾性を有する。焼結金属は更に、多孔性という追加の特徴を有している。その結果、焼結金属ステントを、在来の金属ステントの輪郭に実質的に匹敵する輪郭で作ることができ、治療薬剤を孔に入れ且つ薬剤入りポリマー被覆の助けなしにステント移植部位へ投与することができる。

加えて、生物学的吸収性である材料を含む多くの合成材料が部位の炎症を引き起こすことがある。ステントの孔に治療薬剤を直接入れた薬剤入り金属ステントは、おそらく、移植部位での炎症を引き起こしそうもない。

図4は、本発明によって構成された別の実施例を示す。ステントは細長い粒子32、即ちフィラメント及び繊維で形成される。ほぼ球形の金属粒子が焼結金属を構成するのに使用されるときには、出来た多孔度は、典型的には、5%乃至30%の範囲である。粒子が細長くされるときには、これらのフィラメント又は繊維により、焼結させたとき30%よりも大きな多孔度をもたらすことができる。ステントを細長いフィラメント又は繊維で製作する技術は、球形の粒子又は粉末についての上述した方法と同様である。フィラメント又は繊維を型に入れて、加圧する。次いで、繊維を金属の融点よりちょっと下の温度まで加熱する。

#### 【0016】

球形粒子（図2に示されているようなもの）ではなく金属フィラメント又は繊維32で作られたステントは、粒子の不規則な形状のためにより大きな多孔度を示す。粒子を均一な形状の粒子よりも低密度に詰め込むことができるが、それにもかかわらず、不規則形状の粒子間の接触を維持して焼結を可能にすることができる。かくして、焼結金属の空間又は孔34は、球形粒子の焼結から生ずる孔18よりも大きくなる傾向がある。

図4のフィラメントを使用するステントワイヤ30の強度は改善されている。というのは、焼結したとき、個々の成分がより大きな表面積と容積との比を有し、且つ球形粒子のときよりも多くの隣接する成分と接触するからである。かくして、各フィラメント又は繊維は、隣接したフィラメント又は繊維と結合するより大きな表面積を有する。かくして、重なり合ったフィラメント又は繊維のマトリックスが、より大きな多孔度及びより強い粒子内結合を示して形成される。

10

#### 【0017】

更に別の実施例では、ワイヤ繊維36が図5に示すように組織38に織られ或いは結び付けられている。個々のストランドは互いに作用し合う仕方で協力して、ワイヤ強度を補強する。加えて、ワイヤ繊維を、改良され且つ補強された強度を有する焼結金属シートの形態に或いは焼結金属チューブの形態に織ることができる。粒径及び粒子形状の他の組み合わせを採用して、異なる特徴を有するステントワイヤを形成することができる。

図6に示す別の実施例では、ステントワイヤ42が、焼結粒子の内芯44及び外層46で形成される。外層は、内芯を形成する粒子の直径とは異なる直径を有する粒子で形成される。例えば、金属の芯は10 $\mu$ m乃至20 $\mu$ mの範囲の直径を有する粒子で形成される。2 $\mu$ m乃至5 $\mu$ mの範囲の直径を有する粒子が芯を取り囲む。大きいほうの粒子はより大きい孔52を有する芯を作る。これにより、高い多孔度をもたらす、かくして高い入り込み能力をもたらす。外層の小さいほうの粒子はより小さい孔54を形成し、これは管の組織への薬剤の散布量を減少させる。

20

#### 【0018】

治療薬剤が図6に示すステントワイヤ42で形成されるステントに入れられたとき、より大きな量をステントワイヤの芯44の大きいほうの孔52に貯えることができる。ステント内の治療薬剤は、ひとたびステントが管内に置かれると、ステントワイヤの外層46の小さいほうの孔54によって決定される量で投与される。そのような構造は、多量の治療薬剤を芯に貯えることができ、且つステントワイヤの孔がより均一な径のものである場合に達成されるであろうよりも低流量で治療薬剤を投与することができるものと期待される。

30

その結果、この設計は、低投与量で長期間の薬剤治療が望まれる場合にふさわしい。変形例として、図7に示す本発明の別の実施形態によれば、ステントワイヤ56が焼結粒子58で形成される。中実の芯を囲む焼結金属粒子間に形成された孔62が治療薬剤を保持する。中実の芯及び多孔性の外層を有するステントの全体の多孔度は、同様の割合を有するが全体が焼結金属で構成されたステントワイヤの多孔度よりもずっと小さい。しかしながら、中実の芯は金属ステントの引張り強度及び弾力性を補強し、均一な粒子の焼結ステントよりかなり強い。かくして、最大の引張り強度及び弾力性が望しく、しかも比較的少量の治療薬剤が必要とされるに過ぎないような適用に対しては、中実の芯を有する焼結ステントを使用することが望ましい。

40

#### 【0019】

本発明の更に別の実施形態である焼結金属ステントを、前述の球形又はフィラメント状粒子で形成される材料で作ることができる。例えば、ステントを図8に示すように焼結金属シートで或いは焼結金属チューブで形成することができる。実施例によれば、金属粒子66を配列し、加圧して、シートにする。次いで、シートを前述のように粒子の融点より低い温度まで加熱する。焼結金属のシートは多孔性であり、多数の孔68を有する。

ワイヤの多孔度及び孔径に適用する同じ原理が、シート又はチューブに形成される焼結金属に等しく適用される。金属シートからステントを形成する利点は、ステントが拡張されたときに金属格子にかなりの歪みを生じさせることなく半径方向に拡張することができることである。焼結金属のシート又はチューブを、例えば、連続CO<sub>2</sub> レーザー、パルス

50

YAGレーザー、又はエクサイマーレーザーのようなレーザーで、又はその代わりに化学的なエッチング又は打ち出しによって、金属構造メンバーを形成するように所望の形状に切断することができる。平らなシートから切断した場合、次いで、ステントを円筒形状に丸め、長手方向の縁に沿ってレーザー溶接する。

#### 【0020】

ステントを、金属シートで形成したステントについての当該技術で知られる特定のパターンに形成することができる。1つのそのようなパターンは巻かれてロックするデザインであり、図9に示す。シートを1つ又はそれ以上のスロット74を含むヘッド部分72を有するステント形態70にエッチングし、各スロットはそれに対応する多数のテール部分76を受け入れる。テール部分は、円筒形ループを形成するようにスロットに受け入れられる。各テール部分はヘッド部分のスロットに係合するようになった複数の歯78を有する。歯がスロットに係合するとき、テール部分は適所に保持され、ステント形態を拡張状態に保つ。加えて、穴80が、ステントの金属と空気の比率を減少させるためにステント全体にわたって形成される。管16の壁14と接触している金属が少なければ少ないほど、ステントは血液と融和しやすい。

10

#### 【0021】

配置に先立って、テール部分を「ゼリーロール」状に収縮位置へコイル巻きする。次いで、各テール部分を各スロットに通して、巻く。ステントの形態を、ステントを送り且つ移植するための当該技術で良く知られた原理に従ってバルーンによって拡張する。ステントの形態70を配置の間中バルーンによって拡張するので、ステントは巻きが戻り、歯78は所望の直径でスロットにロックして、ステントがその最初の収縮状態に戻るのを防止する。

20

図9に示すコイル巻きしたステントの利点は、ステント70を、管の壁と接触する最小の表面積を有するようにエッチングできることである。コイル巻きしたシート金属ステントを、ワイヤステントと比べて、血管の壁との最大の表面積の接触を維持するように形成することができるので、血管の壁の全領域を治療薬剤でおおうことが望まれる場合に、これは重要な特徴であろう。

#### 【0022】

図10を参照すると、本発明の他の実施形態は、金属シート82の両側84及び86に焼結された粒子を有するシートである。図10のステントは、構造的に、ステントが中実の芯及び芯に焼結される多孔性の外層を形成する粒子を有する図7のステントと同様である。中実の芯は金属の強度を補強する。金属シートはまた治療薬剤が通れない障壁をなす。かくして、シートの上側84の孔92に入れられた治療薬剤は中実の芯から外方に第1方向に浸透する。中実ワイヤの下側の孔94に入れられた治療薬剤は、上側の孔に入れられた治療薬剤の方向と反対である第2方向90にだけ浸透する。

30

図10に示すようなステントを円筒形態にループにして、管内に置く場合には、半径方向外方に向けられた上側84だけが管の壁に係合する。下側86は半径方向内方に面し、管の壁と接触しない。かくして、望ましくは、管の壁の組織を治療するために、第1治療薬剤を上側に入れることができる。管内を流れる血液の凝固を防止するために、第2治療薬剤を下側に入れることができる。加えて、ステントを、ステントの片側だけに粒子焼結されるように形成することができる。治療薬剤はステントの多孔側の焼結金属に入れられる。ステントを1つの多孔側だけで形成する場合には、治療薬剤をステントの壁の組織に投与するために、その側を半径方向外方に向けることができる。

40

#### 【0023】

図11は、本発明の1つの実施形態に従ったステントワイヤの断面図を示す。シートは複数の多孔空所又は孔98を有する。治療薬剤を焼結金属の孔に入れる。次いで、被覆100を焼結金属に塗布する。被覆を以下に説明するようないくつかの目的のために使用するのがよい。

図12を参照すると、本発明の他の実施例が示され、この実施例では、ステントが、焼結の結果としてより大きい孔を形成するより大きい径の粒子108で形成される芯106を

50

有する金属の焼結シート104で形成される。芯層106は、より小さい径の粒子114又はより小さい孔の形成をもたらす粒子で形成される2つの層110と112の間に挟まれる。そのようなシートは、大きいほうの径の粒子108の中間層又は芯層106をある平面に沿って配向することによって形成される。小さいほうの径の粒子の上層を、芯層と平行でそれよりも上の平面に配列する。粒子の下層を、芯層と平行でそれよりも下の平面に配列する。次いで、3つの層を一体にプレスし、単一のシートに焼結する。次いで、シートをステントの形態に切断し或いはエッチングすることができる。

#### 【0024】

本発明の利点の1つが、治療薬剤を血管に投与する目的のための被覆を必要としないステントを提供することであるけれども、治療薬剤が焼結金属の孔に入れられた後に被覆をすることは本発明の効用をくつがえすものではない。例えば、治療薬剤がステントの孔及びポリマー被覆にも入れられた場合には、ポリマー被覆の輪郭を減少させることができる。そのようなポリマー被覆が塗布されると、より多くの投与量の治療薬剤をステントの移植部位に投与することができる。金属の孔において治療薬剤をステントに入れ、次いで、ポリマー被覆を更にステントに塗布することによって追加の利点を得ることができる。たとえばポリマー被覆をステントに塗布するとしても、輪郭を減少させ、しかもステントを補強する原理は依然として実現できる。というのは、同等の大きさを有する被覆された、すべてがポリマーのステントによって投与されるよりも多くの量の治療薬剤を、ポリマー被覆した焼結ステントによって投与することができるからである。

#### 【0025】

本発明の焼結金属ステントを被覆するポリマー材料は、好ましくは、治療薬剤を入れ、その後治療薬剤を放出することのできる生物学的分解性、生物学的吸収性ポリマーフィルムで構成される。ポリマー被覆は、限るわけではないが、好ましくは、ポリカプロラクトン(PCL)、ポリ-DL-乳酸(DL-PLA)及びポリ-L-乳酸(L-PLA)又はラクチドから形成される。ポリオルトエステル、ポリイミノカーボネート、脂肪族ポリカーボネート及びポリフォスファゼンのような他の生物学的分解性、生物学的吸収性ポリマーも適しており、治療薬剤を担持し且つ投与することができる他の非分解性ポリマーも同様に適当であろう。非分解性合成ポリマーの例は、アドバンストサーフェステクノロジーオブビレリカ、MAによって商品名「パリレーン」及び「パリラスト」の下に販売されているもの、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリエチレンテラフタレート、エチレンビニルアセテート、シリコン及びポリエチレン酸化物(PEO)である。1つの実施形態によれば、ポリマー層に、局所の薬物治療に使用される薬物学的薬剤を入れる。この説明で使用されるように、生物学的分解性、生物学的吸収性、再吸収性、分解性及び吸収性の用語は、これらの過程が加水分解の新陳代謝過程であろうと容積又は表面浸食であろうと、集合的に、壊れて、人体によって徐々に吸収され又は除去される材料を取り囲むことを意味する。前述の実施例の各々では、1つのポリマー層は、好ましくは、約0.051mm(0.002インチ)の厚さである。

#### 【0026】

好ましくは最初に、ステントを被覆するために使用される薄いポリマーフィルムを、投与すべき薬と混合し、次いで典型的には、金属構造部材の表面に積層させ又は溶媒注型される。積層工程法及び温度は、使用されるポリマー及び入れるた薬剤の温度感度に応じて広範囲に変えることができる。変形例として、ステントの金属構造を、溶媒注型、溶融工程、挿入成形及び浸液被覆によってポリマー材料層に包み込むことができる。

本発明の1つの実施形態では、膜は生物学的吸収性であるが、治療薬剤はポリマーに装入させない。被覆は移植後に溶解し、そしてこれは治療薬剤を患者の血管系に放出する時間を遅らせる。被覆の厚さ並びに被覆が生物学的に吸収される量は、治療薬剤をステントの孔から投与する前にステントを血管に位置決めする時間の長さを決定する。ひとたび生物学的吸収性材料が完全に溶解されると、孔内の治療薬剤を孔径及び多孔度によって決定された量で投与することができる。

#### 【0027】

他の実施形態では、被覆は浸透性且つ非吸収性であることが好ましい。そのような状況では、薬剤が組織に浸透する量を、選ばれた特定の被覆の物理的特性によって調節する。加えて、被覆を、再狭窄、血栓症又は他の組織炎症を減ずるように選択しても良い。例えば、血液凝固を減少させるためのヘパリン被覆が当該技術で知られている。ヘパリンは、ステントに被覆されると、ステント表面の血液凝固を減少させる。ヘパリン被覆を、イオン結合、端点付着により或いはヘラピンを光結合させることによってステント表面に付着させる。

更に別の実施形態では、第1治療薬剤が被覆内に入れられ、第2治療薬剤がステントの孔内に入れられる。これは、一連の薬剤投与量又は濃度を必要とする場合であろう。そのようなステントが血管系に置かれると、最初に第1治療薬剤がステントによって吸収され、遅れて第2治療薬剤が血管系によって吸収される。この変化は、ステント配置部位での連続的な薬物治療を可能にする薬物治療に更なる特質を加える。

#### 【0028】

本発明の特定の形態を図示し且つ説明したけれども、様々な変更を本発明の精神及び範囲から逸脱することなく行うことができることは、前述より明らかであろう。更に、請求項によるものを除き、発明を限定することを意図しない。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、本発明の1つの実施形態に従って製作されたステントを備えた血管の長手方向の断面図である。

【図2】図2は、本発明の1つの実施形態に従って製造された多孔性ステントワイヤ又はストラットの部分拡大、部分切除の斜視図である。

【図3】図3は焼結していない詰め込まれた粒子の拡大断面図である。

【図4】図4は、本発明の1つの実施形態に従って製造された多孔性ステントワイヤ又はストラットの部分拡大、部分切除の斜視図である。

【図5】図5は、本発明の1つの実施形態に従って製造された多孔性ステントワイヤ又はストラットの部分拡大、部分切除の斜視図である。

【図6】図6は、本発明の1つの実施形態に従って製造されたステントワイヤ又はストラットの断面図である。

【図7】図7は、本発明の1つの実施形態に従って製造されたステントワイヤ又はストラットの断面図である。

【図8】図8は、本発明の1つの実施形態に従って製造された焼結ステントシートである。

【図9】図9は、本発明の1つの実施形態に従った焼結金属シートで形成されたステントである。

【図10】図10は、本発明の1つの実施形態の原理に従って製造された焼結金属シートの断面の部分切除の図である。

【図11】図11は、本発明の1つの実施形態の原理に従って製造されたステントワイヤ又はストラットの断面図である。

【図12】図11は、本発明の1つの実施形態の原理に従って製造された焼結金属シートを部分切除の断面図である。

#### 【符号の説明】

- 1 2     ステント
- 1 3     動脈閉鎖部位
- 1 4     壁
- 1 6     管
- 1 8     孔
- 2 2     格子
- 2 4     金属粒子
- 3 0     ステントワイヤ
- 3 2     細長い粒子

10

20

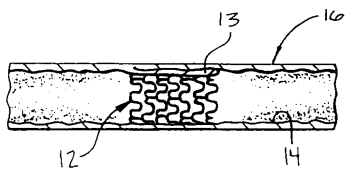
30

40

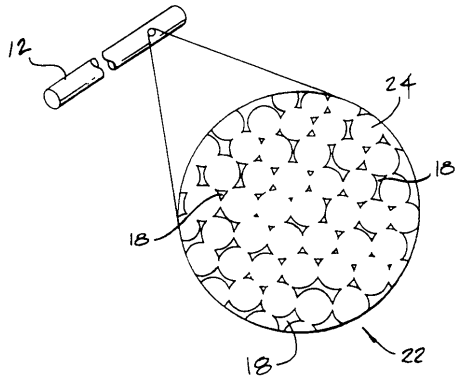
50

3 4	孔	
3 6	繊維	
3 8	構造	
4 2	ステントワイヤ	
4 4	内芯	
4 6	外層	
5 2	大きい孔	
5 4	小さい孔	
5 6	ステントワイヤ	
5 8	焼結金属	10
6 2	孔	
6 4	シート	
6 6	金属粒子	
6 8	孔	
7 0	ステント形態	
7 2	ヘッド部分	
7 4	スロット	
7 6	テール部分	
7 8	歯	
8 2	金属シート	20
8 4	上側	
8 6	下側	
8 8	第 1 方向	
9 0	第 2 方向	
9 2	孔	
9 4	孔	
9 8	孔	
1 0 0	被覆	
1 0 4	シート	
1 0 6	芯	30
1 0 8	大きい直径の粒子	
1 1 0	層	
1 1 2	層	
1 1 4	小さい直径の粒子	

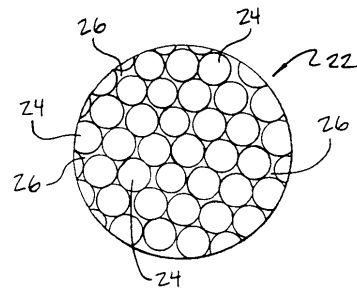
【 図 1 】



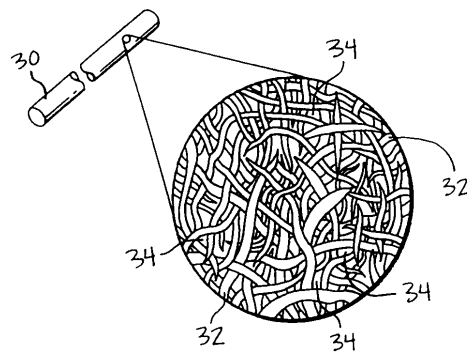
【 図 2 】



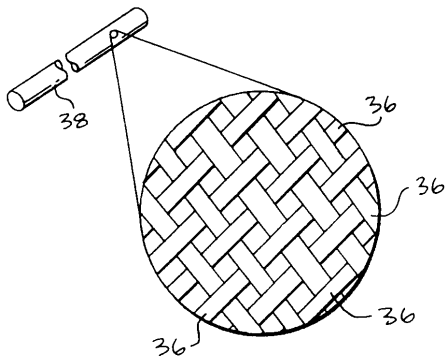
【 図 3 】



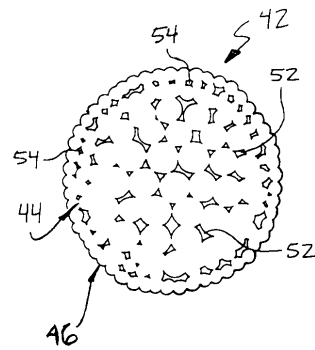
【 図 4 】



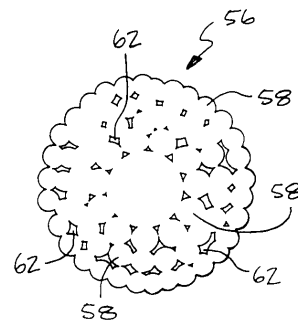
【 図 5 】



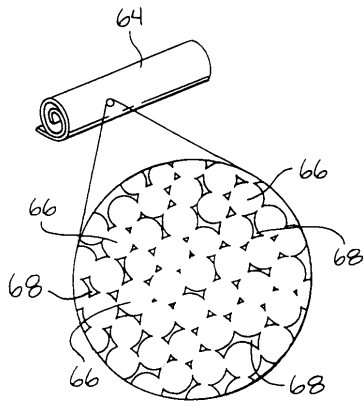
【 図 6 】



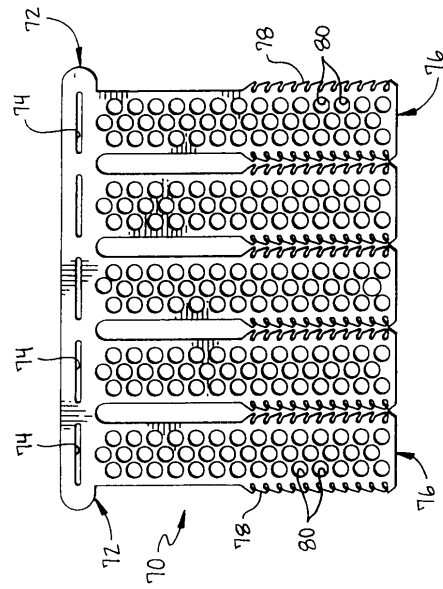
【 図 7 】



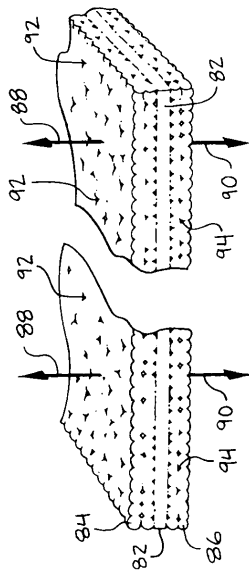
【 図 8 】



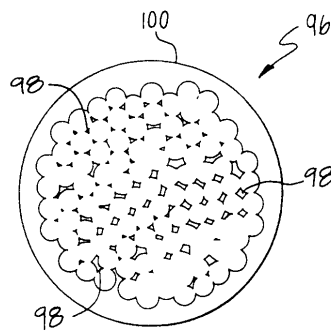
【 図 9 】



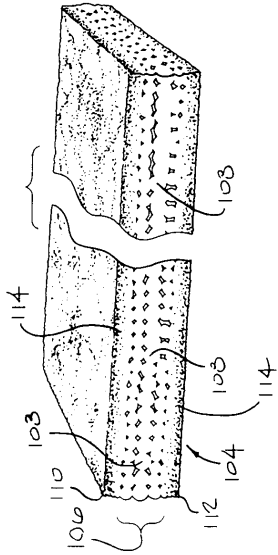
【 図 10 】



【 図 11 】



【 図 1 2 】



## フロントページの続き

- (74)代理人 100059959  
弁理士 中村 稔
- (74)代理人 100067013  
弁理士 大塚 文昭
- (74)代理人 100065189  
弁理士 宍戸 嘉一
- (74)代理人 100096194  
弁理士 竹内 英人
- (74)代理人 100074228  
弁理士 今城 俊夫
- (74)代理人 100084009  
弁理士 小川 信夫
- (74)代理人 100082821  
弁理士 村社 厚夫
- (72)発明者 ジョン ワイ ヤン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95032 ロス ガトス アン ウェイ 128

審査官 松永 謙一

- (56)参考文献 特開昭63-160645(JP,A)  
特開平03-014516(JP,A)  
特開平08-033718(JP,A)  
特表平05-502179(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)  
A61M 29/02  
A61F 2/06