

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-524944

(P2016-524944A)

(43) 公表日 平成28年8月22日 (2016. 8. 22)

(51) Int.Cl.
A 6 1 F 2/90 (2013.01)F 1
A 6 1 F 2/90テーマコード (参考)
4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2016-521552 (P2016-521552)
 (86) (22) 出願日 平成26年6月18日 (2014. 6. 18)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年2月12日 (2016. 2. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/043018
 (87) 国際公開番号 W02014/205124
 (87) 国際公開日 平成26年12月24日 (2014. 12. 24)
 (31) 優先権主張番号 61/837, 553
 (32) 優先日 平成25年6月20日 (2013. 6. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504395257
 バイオセンサーズ インターナショナル
 グループ、リミテッド
 英国領バミューダ エイチエム 11 ハ
 ミルトン、 チャーチ ストリート 2、
 クラレンドン ハウス
 (74) 代理人 110000855
 特許業務法人浅村特許事務所
 (72) 発明者 ワン、ダン
 シンガポール共和国、シンガポール、ブキ
 ット ティマ ロード 1001、ナンバ
 ー 08-16

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コネクタの混合構成を備えた血管ステント

(57) 【要約】

本発明は、優れた強度と低いフォアショートニング特性とを有する、放射状に拡張可能なステントを提供する。ステントは、このステントの本体を構成する環状セグメントを接合する働きをする、真っ直ぐな及び弓形のコネクタ・セグメントの混合構成を有する。意外なことに、記述された混合構成は、所望の柔軟性を維持しながら、フリップ変形に対して優れた耐性をもたらす。

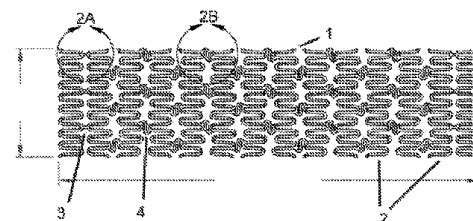


FIGURE 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

円周、遠位端、及び近位端を有する管状本体を有する、身体血管内に挿入するための放射状に拡張可能なステントであって、前記管状本体は、

長手方向軸を画定する複数の環状セグメントであって、各環状セグメントが、一連のピーク及び谷を形成する実質的にジグザグの形状を有し、前記管状本体の前記遠位及び近位端をそれぞれ画定する遠位及び近位環状端部セグメントと、前記 2 つの環状端部セグメントの間の内部に位置決めされた少なくとも 2 つの環状セグメントを含む複数の環状セグメントと、

前記長手方向軸に平行に位置決めされ、且つ、前記複数の環状セグメントを橋掛けする複数のコネクタ・セグメントであって、前記 2 つの環状端部セグメントとそれらに隣接する環状内部セグメントとの間のコネクタ・セグメントは真っ直ぐでその数が少なくとも 3 つであって、前記環状内部セグメント間のコネクタ・セグメントの少なくとも 90% は弓形である、複数のコネクタ・セグメントを含む、ステント。

10

【請求項 2】

前記複数の環状セグメントの前記ピーク及び谷が各隣接する環状セグメントと 180° 位相がずれて、第 1 及び第 3 の環状セグメントのピークが、前記第 1 及び第 3 のセグメントの間に位置決めされた第 2 の環状セグメントに向かって延び、且つ、前記第 2 の環状セグメントの谷に対して長手方向に位置合わせされている、請求項 1 に記載のステント。

20

【請求項 3】

前記 2 つの環状端部セグメントとそれらに隣接する環状内部セグメントとの間の前記真っ直ぐなコネクタ・セグメントは、3 つである、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 4】

前記 2 つの環状端部セグメントとそれらに隣接する環状内部セグメントとの間の前記真っ直ぐなコネクタ・セグメントは、前記管状本体の前記円周に沿って互いに等距離離れて位置決めされている、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 5】

前記 2 つの環状端部セグメントとそれらに隣接する環状内部セグメントとの間の前記真っ直ぐなコネクタ・セグメントは、前記管状本体の前記円周に沿って互いに等距離離れて位置決めされている、請求項 3 に記載のステント。

30

【請求項 6】

前記複数の環状セグメントの前記ピーク及び谷が各隣接する環状セグメントと同位相であって、第 1 及び第 3 の環状セグメントのピークが、前記第 1 及び第 3 のセグメントの間に位置決めされた第 2 の環状セグメントに向かって延び、且つ、前記第 2 の環状セグメントのピークに対して長手方向に位置合わせされる、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 7】

前記遠位環状端部セグメントと、その隣の 2 つの内部に位置決めされた環状セグメントとの間のコネクタ・セグメントは、真っ直ぐである、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 8】

前記ステントを劇的に変形させるために必要なフリップ力が、0.2 ニュートンよりも大きい、請求項 1 に記載のステント。

40

【請求項 9】

前記管状本体が金属である、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 10】

前記金属がコバルト・クロム合金である、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 11】

薬物溶出コーティングをさらに含む、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 12】

ラパマイシン、又はラパマイシンの 40-O 誘導体を含む、請求項 11 に記載のステン

50

ト。

【請求項 1 3】

冠動脈を支持するための寸法を有する、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 1 4】

末梢動脈を支持するための寸法を有する、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 1 5】

身体血管内に挿入するための、放射状に拡張可能なステントであって、円周、遠位端、及び近位端を備えた管状本体を有するステントを製造する方法であって、

長手方向軸を画定する複数の環状セグメントを有する前記ステントの前記環状本体を形成するステップであって、各環状セグメントが、一連のピーク及び谷を形成する実質的にジグザグの形状を有し、前記複数の環状セグメントが、前記管状本体の前記遠位及び近位端をそれぞれ画定する遠位及び近位環状端部セグメントと、前記 2 つの環状端部セグメントの間の内部に位置決めされた少なくとも 2 つの環状セグメントとを含み、複数のコネクタ・セグメントが、前記長手方向軸に平行に位置決めされ、且つ、前記複数の環状セグメントを橋掛けし、前記 2 つの環状端部セグメントとそれらに隣接する環状内部セグメントとの間のコネクタ・セグメントは真っ直ぐでその数が少なくとも 3 個であって、内部環状セグメント間のコネクタ・セグメントの少なくとも 90 % が弓形である、ステップを含む方法。

【請求項 1 6】

前記複数の環状セグメントの前記ピーク及び谷が各隣接する環状セグメントと 180°位相がずれて、第 1 及び第 3 の環状セグメントのピークが、前記第 1 及び第 3 のセグメントの間に位置決めされた第 2 の環状セグメントに向かって延び、且つ、前記第 2 の環状セグメントの谷に対して長手方向に位置合わせされている、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記 2 つの環状端部セグメントとそれらに隣接する環状内部セグメントとの間の前記真っ直ぐなコネクタ・セグメントは、3 つである、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記 2 つの環状端部セグメントとそれらに隣接する環状内部セグメントとの間の前記真っ直ぐなコネクタ・セグメントは、前記管状本体の前記円周に沿って互いに等距離離れて位置決めされている、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記 2 つの環状端部セグメントとそれらに隣接する環状内部セグメントとの間の前記真っ直ぐなコネクタ・セグメントは、前記管状本体の前記円周に沿って互いに等距離離れて位置決めされている、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記複数の環状セグメントの前記ピーク及び谷が各隣接する環状セグメントと同位相であって、第 1 及び第 3 の環状セグメントのピークが、前記第 1 及び第 3 のセグメントの間に位置決めされた第 2 の環状セグメントに向かって延び、且つ、前記第 2 の環状セグメントのピークに対して長手方向に位置合わせされている、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記遠位環状端部セグメントと、その隣の 2 つの内部に位置決めされた環状セグメントとの間のコネクタ・セグメントは、真っ直ぐである、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記ステントを劇的に変形させるために必要なフリップ力が、0.2 ニュートンよりも大きい、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記管状本体が金属である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記金属がコバルト・クロム合金である、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

薬物溶出コーティングをさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 26】

ラパマイシン、又はラパマイシンの 40-O 誘導体を含む、請求項 15 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、優れた強度及び低いフォアショートニング特性を有する、放射状に拡張可能なステントを提供する。ステントは、このステントの本体を構成する環状セグメントを接合するように働く、真っ直ぐな及び弓形のコネクタ・セグメントの混合構成を有する。意外なことに、3つのリンクを持った記述される混合構成は、所望の柔軟性を維持しながら、フリップ変形及び縦方向の圧縮に対する優れた耐性を提供する。 10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0002】

【特許文献 1】 米国特許第 6, 761, 731 号明細書

【特許文献 2】 米国特許出願公開第 2003/0105517 号明細書

【特許文献 3】 国際公開第 99/07308 号

【特許文献 4】 米国特許第 6, 939, 376 号明細書

【特許文献 5】 米国特許第 6, 805, 898 号明細書

【特許文献 6】 米国特許第 4, 208, 511 号明細書 20

【特許文献 7】 米国特許第 4, 141, 087 号明細書

【特許文献 8】 米国特許第 4, 130, 639 号明細書

【特許文献 9】 米国特許第 4, 140, 678 号明細書

【特許文献 10】 米国特許第 4, 105, 034 号明細書

【特許文献 11】 米国特許第 4, 205, 399 号明細書

【特許文献 12】 米国特許第 5, 464, 929 号明細書

【特許文献 13】 米国特許第 5, 595, 751 号明細書

【特許文献 14】 米国特許第 5, 597, 579 号明細書

【特許文献 15】 米国特許第 5, 607, 687 号明細書

【特許文献 16】 米国特許第 5, 618, 552 号明細書 30

【特許文献 17】 米国特許第 5, 620, 698 号明細書

【特許文献 18】 米国特許第 5, 645, 850 号明細書

【特許文献 19】 米国特許第 5, 648, 088 号明細書

【特許文献 20】 米国特許第 5, 698, 213 号明細書

【特許文献 21】 米国特許第 5, 700, 583 号明細書

【特許文献 22】 米国特許第 5, 468, 253 号明細書

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献 1】 Journal of Biomaterials Research, Vol.22, pages 993-1009, 1988, by Cohn and Younes 40

【非特許文献 2】 Cohn, Polymer Preprints (ACS Division of Polymer Chemistry) Vol. 30(1), page 498, 1989

【非特許文献 3】 Allcock, The Encyclopedia of Polymer Science, Vol.13, pages 31-41, Wiley Intersciences, John Wiley & Sons, 1988

【非特許文献 4】 Vandorpe, Schacht, Dejardin and Lemmouchi in the Handbook of Biodegradable Polymers, edited by Domb, Kost and Wisemen, Hardwood Academic Press, 1997, pages 161-182

【非特許文献 5】 Kemnitzer and Kohn, in the Handbook of Biodegradable Polymers, edited by Domb, Kost and Wisemen, Hardwood Academic Press, 1997, pages 251-272

【非特許文献 6】 mini review by Andejelic et al., (2007) The Polyoxaesters in Pol 50

ymmer International 56(9): 1063-1077

【非特許文献 7】Heller in Handbook of Biodegradable Polymers, edited by Domb, Kost and Wisemen, Hardwood Academic Press, 1997, pages 99-118

【非特許文献 8】Hanson and Harker, Proc. Natl. Acad. Sci, USA 85:3184~3188 1988

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、遠位及び近位端を備えた管状本体を有する、身体血管内に挿入するための放射状に拡張可能なステントであって、管状本体が：長手方向軸を画定する複数の環状セグメントであり、各環状セグメントは、一連のピーク及び谷を形成する実質的にジグザグの形状を有し、複数の環状セグメントが、管状本体の遠位及び近位端をそれぞれ画定する遠位及び近位環状端部セグメントと、2個の端部環状セグメントの間の内部に位置決めされた少なくとも2個の環状セグメントとを含んでいる環状セグメントと；長手方向軸に平行に位置決めされ且つ環状セグメントを橋掛けする複数のコネクタ・セグメントであり、端部セグメントとそれらに隣接する内部セグメントとの間のコネクタ・セグメントは、真っ直ぐであり、コネクタ・セグメントの数が、少なくとも3個であり、内部環状セグメント間のコネクタ・セグメントの少なくとも90%が弓形であるセグメントを含むステントを提供する。

【0005】

ステントは、第1及び第3の環状セグメントのピークが、第1及び第3のセグメントの間に位置決めされた第2の環状セグメントに向かって延び且つ第2の環状セグメントの谷に対して長手方向に位置合わせされるように、環状セグメントのピーク及び谷がそれに隣接する環状セグメントと180°位相がずれた構成をさらに含んでもよい。或いはステントは、第1及び第3の環状セグメントのピークが第1及び第3のセグメントの間に位置決めされた第2の環状セグメントに向かって延び且つ第2の環状セグメントのピークに対して長手方向に位置合わせされるように、環状セグメントのピーク及び谷がそれらに隣接する環状セグメントと同位相であるよう構成されていてもよい。

【0006】

さらに本発明のステントは、遠位環状端部セグメントと隣りの2個の内部に位置決めされた環状セグメントとの間のコネクタ・セグメントが真っ直ぐになるように、構成されていてもよい。

【0007】

環状端部セグメントとそれらに隣接する環状内部セグメントとの間の真っ直ぐなコネクタ・セグメントは、その数が3個であり且つ任意選択で管状本体の円周に沿って互いに等距離離れて位置決めされていてもよいことが好ましい。

【0008】

本明細書に記述されるステントは、ステントを劇的に変形させるのに必要な、0.2ニュートン超のフリップ力を有することが好ましい。

【0009】

本明細書に記述されるステントは、コバルト・クロム合金などの金属管状本体で形成されていてもよい。

【0010】

本明細書に記述されるステントは、薬物溶出コーティングをさらに含んでもよい。コーティングは、ラパマイシン又はラパマイシンの4-O誘導体を含んでもよい。

【0011】

さらに本発明は、上述の構成及び特性を有する、身体血管内に挿入するための放射状に拡張可能なステントを製造する方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1A】環状リング当たり3個のコネクタを持つ、本発明のコバルト・クロム・ステン

10

20

30

40

50

トの概観を提示する。図 1 A は平坦にした状態の図である。

【図 1 B】環状リング当たり 3 個のコネクタを持つ、本発明のコバルト・クロム・ステン
トの概観を提示する。図 1 B は、円形状態の図である。

【図 1 C】環状リング当たり 3 個のコネクタを持つ、本発明のコバルト・クロム・ステン
トの概観を提示する。図 1 C は、正面図である。

【図 2 A】図 1 のコネクタの拡大図を提示する。図 2 A は、真っ直ぐなコネクタを示す。

【図 2 B】図 1 のコネクタの拡大図を提示する。図 2 B は、弓形のコネクタを示す。

【図 3 A】本明細書に記述されるステントの物理的特性を試験するよう適合された引張り
試験機の概観を提示する。図 3 A は、改造された引張り試験機である。

【図 3 B】本明細書に記述されるステントの物理的特性を試験するよう適合された引張り
試験機の概観を提示する。図 3 B は、ステント変形前の針である。

【図 3 C】本明細書に記述されるステントの物理的特性を試験するよう適合された引張り
試験機の概観を提示する。図 3 C は、ステント変形後である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、ステントの半径方向の剛性を高め、望ましくないフォアショートニングを減
少させ、必要な長手方向の柔軟性を可能にする、改善されたステントのデザインを提供す
る。改善したものは、ステント・セグメントをリンクするコネクタの混合構成である。よ
り詳細には、本発明のステントは、ステントの改善された機械的強度を提供し、展開中に
ステントの両端で生ずる可能性があるステントの歪みの問題を解決している。ステントの
歪みは、遠位端と近位端の両方で生ずる可能性がある。ステントが動脈系内を進むとき、
ステントは病変などの外部障害物に遭遇する可能性があり、両端のクラウンが歪み又はフ
リップする傾向がある。フリップに対する耐性は、主にステントのデザイン及びその材料
に依存する。近位端損傷は、ステントが拡張して医師がステントとガイドワイヤとを交差
させようとし又はステントにガイドカテーテルを当てた後に、特に一般的である。歪んだ
ステントの回復には、緊急手術が必要になる可能性がある。

【0014】

さらに、本発明は、改善された半径方向の剛性を持つステントを提供する。半径方向の
剛性は、血管のリコイル及びその他の機械的事象に起因した直径の損失に耐える際の、ス
テントの有効性である。半径方向の剛性は、ステントの直径を弾性変化させるのに必要
な単位長さ当たりのフープ力と定義される。

【0015】

本発明のステントは、均一な構成のコネクタを持つ従来技術のステントよりも、少ない
フォアショートニングも有する。フォアショートニングは、ステントの拡張又はその開放
が、ステントの幾何学的短絡をもたらすことを指す。フォアショートニングは、 $L - L_{\text{負荷}} / L$ （式中、 L は、負荷前の長さであり、 $L_{\text{負荷}}$ は、拡張後の長さである。）と定義さ
れる。フォアショートニングは、多大な不正確さをもたらす可能性があり、ステントのデ
ザインにおいては公知の課題である。この問題にはいくつかの解決策がある。例えば、特
許文献 1 及び特許文献 2 を参照されたい。

【0016】

機械デザイン

本発明のステント本体は、生体適合性材料で作製される。これらの材料には、コバルト
・クロム、ニッケル、マグネシウム、タンタル、チタン、ステンレス鋼、ニチノール、金
、白金、インコネル、イリジウム、銀、タングステン、及び／又は別の生体適合性金属、
又はこれらのいずれかの合金；炭素又は炭素繊維；酢酸セルロース、硝酸セルロース、シ
リコーン、ポリエチレンテラフタレート、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポ
リオルトエステル、ポリ無水物、ポリエーテルスルホン、ポリカーボネート、ポリプロピ
レン、高分子量ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン、又は別の生体適合性ポリマ
ー材料、又はこれらの混合物若しくはコポリマー；ポリ-L-乳酸、ポリ-DL-乳酸、
ポリグリコール酸、又はこれらのコポリマー、ポリ無水物、ポリカプロラクトン、ポリヒ

10

20

30

40

50

ドロキシブチレートバレレート、又は別の生分解性ポリマー、又はこれらの混合物若しくはコポリマー；タンパク質、細胞外基質成分、コラーゲン、フィブリン、又は別の生物剤；又はこれらのいずれかの適切な混合物が含まれる。

【0017】

一般に、本発明のステントは、相互接続フィラメントで形成された拡張可能なステント本体（1）を含む。フィラメントは、コネクタ・セグメント又はリンカー（3）によって互いに接合された放射状セグメント（2）を形成する。コネクタ・セグメント又はリンカー（3）は、真っ直ぐであり又は弓形である。真っ直ぐなコネクタ・セグメントは、ステントの近位及び遠位端を画定する端部放射状セグメント（2）の間に配置される。近位及び遠位放射状セグメントの内部の放射状セグメント（2）は、弓形コネクタ・セグメント（3）によって互いに接続される。放射状セグメント（2）は、拡張可能なジグザグ、鋸歯、螺旋状リボン・コイル、又は正弦波構造を有することができ、コネクタ・セグメントは、互いに一直線上に又は互い違いにすることができる。

10

【0018】

コネクタ・セグメントは、一般に0.1mmから0.5mmの間である。図1及び2を参照されたい。コネクタ（3、4）の数及び間隔は、ステントの機械的性能に影響を及ぼす。放射状セグメント（4）の間には任意の数のコネクタ・セグメントを存在させることができ；しかし典型的には、ステントの半径の周りに均等に間隔を空けて配置された2から6個の間のセグメントがある。これらは、互いに対して一直線上に置くことができ又は互い違いの配置構成にすることができる。長さ及び所望の柔軟性に応じて、真っ直ぐなコネクタは、ステントの遠位及び近位端の内部にある第1の対の環状セグメントの間で使用されてもよい。

20

【0019】

ステントの収縮状態の直径は、約0.5mmから2.0mmの間、好ましくは0.71から1.65mmの間であり、長さは5から100mmの間である。拡張したステントの直径は、その収縮状態にあるステントの直径の少なくとも2倍及び最大で8～9倍であり、例えば0.7から1.5mmの間の収縮した直径を持つステントは、2.0から8.0mm以上の間の選択された拡張状態にまで、放射状に拡張する。リンクされた拡張可能な管状部材の、この一般的ステント本体機構を有するステントは、例えば、本出願と共に共同所有され且つ参照により本明細書に明らかに組み込まれる特許文献3に記載されるように、公知である。

30

【0020】

ステントの寸法は、ステントが送達される本体管腔に応じて、変わることになる。例えばステントは、約0.5mmから約25.0mmに及ぶ直径と、約4mmから約100mm、200mm以上に及ぶ長さとを有していてもよい。冠血管系での使用が意図されるステントは、典型的には直径が1.5mmから6mmであり、長さが5mmから60mmである。末梢血管系が意図されるステントは、直径が1.5mmから12mmに及ぶことができ、長さが5mmから200mmに及ぶことができる。冠動脈ステントの寸法の実例は、共同所有され且つ参照により本明細書に明らかに組み込まれる共有の特許文献4に記載されている。

40

【0021】

製造

本発明のステントを製造するための技術的態様は、周知であり、本発明の実施を理解するのにそれほど重要ではない。一般論として、ステントは、開口を設けた壁面を有する管状エンベロープを備えた単なる本体である。ステントの製造には、3つの基本的なアプローチを使用する。1つは、個々のステントに切断された連続管状ブランクからステントを形成することができる。フィラメントを形成する壁面の開口は、レーザ切断、写真製版、電子放出、機械加工などの技法によって形成される。或いはステントは、チューブが形成されるように後で行われるストリップ様要素の閉鎖を目指して、例えば上述の技法によって、開口を持つ領域が形成されたストリップ様本体から生成されてもよく、最後にステン

50

トは、例えば微細溶接、ろう付け、のり付け、圧着操作などを用いて、ワイヤのループの連続接続によって成形された金属ワイヤから形成することができる。

【0022】

上述の最初の解決策が、本明細書に記述される実施例によるステントを生成するのに現在のところ好ましい。特に、レーザ・ビーム切断は、ステントの列挙された特徴を形成する能力に関して最も柔軟性ある解決策であることが見出された。市販のステント・レーザ切断機が利用可能である。例えば：THE T A K u n s h a n T h e t a M i c r o C o , L t d (中華人民共和国)製のT L S - H T 1 1 0 0、及びR o f i n (ドイツ)、T r o t e c (在オーストリア)製のS C S 1 0 0 D Hを参照されたい。

【0023】

ニチノールから製作されたステントの場合、ステント及び接続のパターンはコンピュータ誘導式レーザ・カッタ又は旋盤にプログラムされる。旋盤は、ステントの外径及び壁厚を綿密に制御する手法で、ニチノール管を放射状セグメント及び接続セグメントのフィラメントに切断する。切断ステップ後、ニチノール・ステントを、その完全に拡張された状態に到達するまで徐々に拡張する。拡張は、内部拡張器具によって行うことができるが、その他の拡張装置及び方法を使用することができる。その完全に拡張された状態にまで拡張したら、ステントを熱処理して、ニチノール材料の形状記憶を、完全に拡張された寸法に「固定」し、次いで清浄化し、電解研磨する。

【0024】

次いでステントを、経皮送達を通して又は低侵襲外科手順を通して、血管内への送達が可能になる寸法にまで圧縮する。詳細には、ステントを、より小さい状態に圧縮して、血管の所望の部位まで送達デバイスにより送達できるようにする。管、カテーテル、又はシースなどであるがこれらに限定されないような、任意の従来の送達デバイスを使用することができる。圧縮は、低温で実現され、所望の(同じ)長さが維持されるように半径方向及び長手方向での圧縮を伴う。この圧縮は、ステント40を低温に、例えば摂氏0度に冷却することによって実現され、この温度を維持しながらステントを圧縮して、このステントが送達デバイス内に挿入できるようにする。送達デバイス内に挿入されると、ステントは、室温で圧縮された状態で送達デバイスにより保持される。

【0025】

テクスチャ付きステント表面がしばしば望まれる。特許文献5を参照されたい。一実施例では、方法は、ステントの少なくとも一部が研磨されないようにマスクの使用を含む。好ましくはマスクは、P A R A F I L M (登録商標)などの炭化水素被膜であるが、研磨に対する任意の適切な障壁が、これらの方法で使用するのに適切であることが理解されよう。

【0026】

したがって好ましい実施例では、ステントの少なくとも管腔表面が研磨されず又はテクスチャが付けられない。一実施例では、約5 mm×60 mmのマスクのシートを、1.4 mmのガラス毛管などのマンドレルの直径の周りに巻き付ける。ステントをマンドレル上に位置決めし、炭化水素マスクに手で圧着させる。10×から40×の間に設定された立体顕微鏡を使用して、研磨されていないステント部分をマスクで確実に覆ってもよい。好ましい実施例では、全ての面におけるステントの壁厚の少なくとも80%を炭化水素被膜層によりマスクする。一実施例では、ステント表面5を、その後、C o m c o , I n c . によるM I C R O B L A S T E R (登録商標)及びP R O C E N T E R (登録商標)などのマイクロブラスト・システム又は均等物を利用することによって処理する。

【0027】

一実施例では、25 µmの酸化アルミニウムなどの研磨剤を使用して、ステント表面を粗くする。圧力を276 kPa±34 kPa (40 psi±5 psi)に調整し、噴霧ノズルをステント表面から約2.5 µmから5.0 µmに位置決めし、ステント上で何回も移動させる。別の実施例では、溶媒を用い又は超音波清浄化を介するなどの任意の適切な手段によって、マスクを除去する。

10

20

30

40

50

【0028】

ステント表面の粗面化により、種々の要素が金属表面上に現れ、腐食の受け易さが増大する可能性がある。その結果、処理されたステントは、一般に30 ASTM規格により不動態化され、クロロホルム、アセトン、及び／又はイソプロピルアルコールなどの一連の溶媒で清浄化される。

【0029】

別の実施例では、ステントの表面は、ショット・ピーニングを介する制御された手法で均一に研磨される。ステント表面の粗面化は、そのサイズが約1から5ミクロンに及び且つ少なくとも43 g/molの重量を有する原子元から作製された、ショットと呼ばれる金属粒子を使用して実現される。例えばショットは、粒状タンタル、粒状タングステン、粒状白金、粒状イリジウム、粒状金、粒状ビスマス、粒状バリウムの形をとってもよい。

10

【0030】

好ましいテクスチャは、少なくとも約0.5 μm (約20 μin) の表面粗さによって特徴付けられ、表面粗さの範囲は約7.5~17.5 μm (約300~700 μin) である。ステント・フィラメントの粗面化領域上には、粗面化ステント表面の表面粗さの範囲よりも大きいコーティング厚を有する、リムス薬の、ポリマーを含まないコーティングが保持される。

【0031】

ある製造方法について記述してきたが、当業者なら、本発明の精神及び範囲から逸脱することなくその他の製造方法を利用できることが理解されよう。

20

【0032】

薬物コーティング

本発明のステントは、当業者に公知のポリマーで又は治療用物質で又は1種若しくは複数の治療用物質を含有するポリマーでコーティングされてもよい。1種又は複数の治療用物質は、治療用物質を溶媒に溶解し又は混合し、治療用物質及び溶媒の混合物をステントの表面に付着させることによって、本発明のステントに付加することができる。コーティングは、反管腔側にあっても共形であってもよい。

【0033】

一般に、治療用物質を含有するポリマーでのステントのコーティングは、ポリマー材料と1種又は複数の治療用物質との溶液を、しばしば溶媒と混合し、ポリマー混合物をステントに付着させることが必要である。適切な溶媒の実例には、アセトン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、及び酢酸エチルが含まれるが、これらに限定するものではない。

30

【0034】

コーティングに使用される好ましいポリマーは、ろう状又は粘着性にならないよう十分に高い分子量を有する被膜形成ポリマーである。ポリマーは、ステントにも接着しなければならず、ステント上に堆積された後は、血行動態応力によって変位可能になるほど容易に変形可能になってはならない。ポリマーの分子量は、ステントの取扱い又は展開中にポリマーが擦り落とされないように、十分な靱性が提供されるよう十分高くなければならず、且つステントの拡張中に亀裂が生じてはならない。本発明で使用されるポリマーの融点は、少なくとも40℃、好ましくは50℃超の融解温度を有するべきである。

40

【0035】

埋め込み可能なデバイスを、治療用物質を含有しないポリマーでトップ・コートすることにより、例えばシーラント層を、治療用物質を含有する下にある層の上に形成してもよい。

【0036】

ポリマーの選択は、所望の放出速度又は所望のポリマー安定性の程度に依存する。コーティングに使用されるポリマーは、生体吸収性又は生体安定性であってもよい。生体吸収性ポリマーは、体内で生分解し又は破壊され、有害な局所応答を引き起こすほど埋め込み後に十分長く存在しない。生体吸収性ポリマーは、加水分解、代謝プロセス、バルク、又

50

は表面侵食によって、身体に徐々に吸収され又はなくなる。生体吸収性ポリマーは、任意の慢性局所応答又はステントからのポリマーの分離の可能性を低減させるので、しばしば好ましい。

【0037】

生体吸収性、生分解性材料の実例には：脂肪族ポリエステル、コポリ（エーテルエステル）、ポリアルキレンオキサレート、ポリアミド、ポリ（イミノカーボネート）、ポリオルトエステル、ポリオキサエステル、ポリアミドエステル、アミド基を含有するポリオキサエステル、ポリ（無水物）、ポリホスファゼン、生体分子、及びこれらのブレンドが含まれるが、これらに限定するものではない。

【0038】

本発明の目的のためのコポリ（エーテルエステル）には、非特許文献1、2に記載されているようなコポリエステルエーテルが含まれる（例えば、PEO/PLA）。

【0039】

脂肪族ポリエステルには、ラクチド（乳酸d-、l-、及びメソラクチドを含む。）、ε-カプロラクトン、グリコリド（グリコール酸を含む。）、ヒドロキシブチレート、ヒドロキシバレレート、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート（及びそのアルキル誘導体）、1,4-ジオキセパン-2-オン、1,5-ジオキセパン-2-オン、6,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2-オン、及びこれらのポリマー・ブレンドのホモポリマー及びコポリマーが含まれる。

【0040】

本発明の目的のためのポリアルキレンオキサレートは、特許文献6～11（参照により本明細書に組み込まれる。）を含む。

【0041】

ポリホスファゼン、co-、ter-、及び高次混合モノマーをベースにしたポリマーであって、L-ラクチド、D, L-ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート、及びε-カプロラクトンなどから作製されたものは、非特許文献3、4（参照により本明細書に組み込まれる。）に記載されている。

【0042】

本発明の目的のためのポリ（イミノカーボネート）は、非特許文献5に記載されている。

【0043】

式 $\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4--\text{O}--(\text{CH}_2)_m--\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4--\text{COOH}$ （式中、mは2から8の範囲の整数である。）の二酸、これと最大12個の炭素の脂肪族α-ω二酸とのコポリマーからのポリ無水物。

【0044】

ポリオキサエステル、ポリオキサアミド、アミン及び／又はアミド基を含有するポリオキサエステルは、参照により本明細書に組み込まれる非特許文献6と、特許文献12～21に記載されている。

【0045】

本発明で使用するポリオルトエステルは、非特許文献7（参照により本明細書に組み込む。）に記載されているものである。

【0046】

本発明の目的のための被膜形成ポリマー生体分子は、人体において酵素により分解されてもよい又は人体において加水分解により不安定な、天然に生ずる材料、例えばフィブリン、フィブリノゲン、コラーゲン、エラスチン、ヘパリン、及び吸収性生体適合性多糖、例えばキトサン、デンプン、脂肪酸（及びこれらのエステル）、グルコソグリカン、及びヒアルロン酸を含む。

【0047】

好ましいポリマー・コーティングは、ポリカプロラクトン（PCL：polycaprolactone）、ポリ-D, L-乳酸（DL-PLA：poly-D,L-lactic acid）、ポリ-L-乳酸（L

10

20

30

40

50

ー P L A : poly-L-lactic acid)、ポリ (ラクチドー c o -グリコリド)、ポリ (ヒドロキシブチレート)、ポリ (ヒドロキシブチレートー c o -バレレート)、ポリジオキサノン、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリ (グリコール酸)、ポリ (グリコール酸ーコトリメチレンカーボネート)、ポリホスホエステル、ポリホスホエステルウレタン、ポリ (アミノ酸)、シアノアクリレート、ポリ (トリメチレンカーボネート)、ポリ (イミノカーボネート)、コポリ (エーテルーエステル)、ポリアルキレンオキサレート、ポリホスファゼン、ポリルミノカーボネート、及び脂肪族ポリカーボネートである。

【0048】

本出願で使用される好ましいコーティングは、生体吸収性エラストマーであり、より好ましくは脂肪族ポリエステルエラストマーである。適正な割合において、脂肪族ポリエステルコポリマーはエラストマーである。エラストマーは、金属ステントに十分接着し易いという利点を提示し、亀裂が生ずることなく著しい変形に耐えることができる。高い伸び率及び良好な接着は、コーティングされたステントを拡張するときに、その他のポリマー・コーティングよりも優れた性能をもたらす。

【0049】

好ましい生体吸収性エラストマーポリマーは、ポリマーをヘキサフルオロイソプロパノール (H F I P : hexafluoroisopropanol) に溶かしたデシリットル当たり 0.1 グラム (g / d L) の溶液中、25℃で決定したときに、約 1.0 d L / g から約 4 d L / g の固有粘度、好ましくは約 1.0 d L / g から約 2 d L / g の固有粘度、最も好ましくは約 1.2 d L / g から約 2 d L / g の固有粘度を有すべきである。高速加水分解するポリマー及び低速加水分解するポリマーの混合物は、強度保持の時間を調整するのに使用することができる。

【0050】

より詳細には、適切な生体吸収性エラストマーの実例は、参照により本明細書に組み込まれた特許文献 22 に記載されている。好ましくは、脂肪族ポリエステルをベースにした生体吸収性生体適合性エラストマーには、ε-カプロラクトン及びグリコリドのエラストマーコポリマー (好ましくは、ε-カプロラクトンとグリコリドとのモル比 約 35 : 65 から約 65 : 35、より好ましくは 45 : 55 から 35 : 65 を有する。) ; ε-カプロラクトンと、L-ラクチド、D-ラクチド、これらのブレンド、又は乳酸コポリマーとを含めたラクチドとのエラストマーコポリマー (好ましくは、ε-カプロラクトンとラクチドとのモル比 約 35 : 65 から約 90 : 10、より好ましくは約 35 : 65 から約 65 : 35、最も好ましくは約 45 : 55 から 30 : 70、又は約 90 : 10 から約 80 : 20 を有する。) ; p-ジオキサノン (1, 4-ジオキサノン-2-オン) と、L-ラクチド、D-ラクチド、及び乳酸を含めたラクチドとのエラストマーコポリマー (好ましくは、p-ジオキサノンとラクチドとのモル比 約 40 : 60 から約 60 : 40 を有する。) ; ε-カプロラクロンと p-ジオキサノンとのエラストマーコポリマー (好ましくは、ε-カプロラクロンと p-ジオキサノンとのモル比 約 30 : 70 から約 70 : 30 を有する。) ; p-ジオキサノンとトリメチレンカーボネートとのエラストマーコポリマー (好ましくは、p-ジオキサノンとトリメチレンカーボネートとのモル比 約 30 : 70 から約 70 : 30 を有する。) ; トリメチレンカーボネートとグリコリドとのエラストマーコポリマー (好ましくは、トリメチレンカーボネートとグリコリドとのモル比 約 30 : 70 から約 70 : 30 を有する。) ; トリメチレンカーボネートと、L-ラクチド、D-ラクチド、これらのブレンド、又は乳酸コポリマーを含めたラクチドとのエラストマーコポリマー (好ましくは、トリメチレンカーボネートとラクチドとのモル比 約 30 : 70 から約 70 : 30 を有する。) 及びこれらのブレンドからなる群から選択されたものが含まれるが、これらに限定するものではない。当技術分野で周知のように、これらの脂肪族ポリエステルコポリマーは、種々の加水分解速度を有し、したがって、エラストマーの選択は、部分的にはコーティング吸着の要件の基づくと考えられる。

【0051】

ポリ D, L-乳酸のホモポリマー、並びにポリ乳酸とポリグリコール酸又は ε-カプロ

ラクトンなどとのコポリマーが、最も好ましい。

【0052】

生体安定性ポリマーの実例には、Parylene（登録商標）、Parylast（登録商標）、ポリウレタン（例えば、Biospan（登録商標）などのセグメント化ポリウレタン）、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、エチレン酢酸ビニル、シリコン、及びポリエチレンオキシドが含まれる。

【0053】

比較的低い慢性組織応答を有する適切な被膜形成生体安定性ポリマーには、ポリウレタン、シリコン、ポリ（メタ）アクリレート、ポリエステル、ポリアルキルオキシド（ポリエチレンオキシド）、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリビニルピロリドンが含まれ、それと共に、架橋ポリビニルピロリジノン及びポリエステル形成されたようなヒドロゲルも使用することができる。ステント状で溶解し、硬化し、又は重合することができる場合には、その他のポリマーを使用することもできる。これらには、ポリオレフィン、ポリイソブチレン、及びエチレン- α オレフィンコポリマー；アクリルポリマー（メタクリレートを含む。）及びコポリマー、ビニルハロゲン化物ポリマー及びコポリマー、例えばポリ塩化ビニル；ポリビニルメチルエーテルなどのポリビニルエーテル；ポリフッ化ビニリデン及びポリ塩化ビニリデンなどのポリビニリデンハロゲン化物；ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン；ポリスチレンなどのポリビニル芳香族；ポリ酢酸ビニルなどのポリビニルエステル；ビニルモノマー同士の及びオレフィンとのコポリマー、例えばエチレン-メチルメタクリレートコポリマー、アクリロニトリル-スチレンコポリマー、ABS樹脂及びエチレン-酢酸ビニルコポリマー；Nylon 66及びポリカプロラクタムなどのポリアミド；アルキド樹脂；ポリカーボネート；ポリオキシメチレン；ポリイミド；ポリエーテル；エポキシ樹脂、ポリウレタン；レーヨン；レーヨントリアセテート；セルロース；酢酸セルロース；ブチレート；セロファン；硝酸セルロース；プロピオン酸セルロース；セルロースエーテル（即ち、カルボキシメチルセルロース及びヒドロキシアルキルセルロース）；及びこれらの組合せが含まれる。本出願の目的のためのポリアミドは、式--NH--(CH₂)_n--CO--及びNH--(CH₂)_x--NH--CO--(CH₂)_y--CO（式中、nは、好ましくは6から13の範囲の整数であり；xは、6から12の範囲の整数であり；yは、4から16の範囲の整数である。）のポリアミドを含むことも可能である。上記にて提示されたリストは例示であり、限定されるものではない。

【0054】

治療剤

治療用物質には、抗新生物、抗有糸分裂、抗炎症、抗血小板、抗凝固、抗フィブリン、抗トロンビン、抗増殖、抗生物、抗酸化物、及び抗アレルギー物質、並びにこれらの組合せを含めることができる。

【0055】

そのような抗新生物及び／又は抗有糸分裂薬の実例には、バクリタキセル（例えば、Bristol-Myers Squibb Co.、Stamford、Conn. によるTAXOL（登録商標））；ドセタキセル（例えば、Aventis S. A.（Frankfurt、ドイツ）製のTaxotere（登録商標））；メトトレキセート；アザチオプリン；ビンクリスチン；ビンブラスチン；フルオロウラシル；塩酸ドキシソルビシン（例えば、Pharmacia&Upjohn、Peapack N. J. 製のAdriamycin（登録商標））；及びミトマイシン（例えば、Bristol-Myers Squibb Co.（Stamford、Conn.）製のMutamycin（登録商標））が含まれる。

【0056】

そのような抗血小板薬、抗凝固薬、抗フィブリン、及び抗トロンビンの実例には、ナトリウムヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパリノイド、ヒルジン、アルガトロバン、フォルスコリン、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体、デキスト

リン、D-phe-pro-arg-クロロメチルケトン（合成抗トロンビン薬）、ジピリダモール、糖タンパク質IIb/IIa血小板膜受容体拮抗抗体、組換えヒルジン、及びトロンビン阻害薬、例えばAngiomax.TM.（Biogen, Inc.、Cambridge、Mass.）が含まれる。

【0057】

そのような細胞増殖抑制又は抗増殖剤の実例には、アンジオペプチン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、例えばカプトプリル（例えば、Bristol-Myers Squibb Co.（Stamford、Conn.）製のCapoten（登録商標）及びCapozide（登録商標））、シラザプリル又はリシノプリル（例えば、Merck & Co., Inc.（Whitehouse Station、N. J.）製のPrinivil（登録商標）及びPrinzide（登録商標））、カルシウム・チャンネル遮断薬（ニフェジピンなど）、コルヒチン、線維芽細胞増殖因子（FGF：fibroblast growth factor）拮抗薬、魚油（ ω 3-脂肪酸）、ヒスタミン拮抗薬、ロバスタチン（HMG-CoAレダクターゼの阻害薬、コレステロール降下薬、商標名Mevacor（登録商標））、Merck & Co., Inc.（Whitehouse Station、N. J.）製）、モノクローナル抗体（血小板由来増殖因子（PDGF：Platelet-Derived Growth Factor）受容体に特異的なものなど）、ニトロプルシド、ホスホジエステラーゼ阻害薬、プロスタグランジン阻害薬、スラミン、セロトニン遮断薬、ステロイド、チオプロテアーゼ阻害薬、トリアゾロピリミジン（PDGF拮抗薬）、及び一酸化窒素が含まれる。

【0058】

追加の抗増殖／抗有糸分裂剤には、天然産生物、例えばビンカアルカロイド（即ち、ビンブラスチン、ビンクリスチン、及びビノレルビン）、パクリタキセル、エピジポドフィロトキシシン（即ち、エトポシド、テニポシド）、抗生物（ダクチノマイシン（アクチノマイシンD）ダウノルビシン、ドキソルビシン、及びイダルビシン）、アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）、及びミトマイシン、酵素（L-アスパラギンを全身代謝し、且つそれ自体のアスパラギンを合成する能力を持たない細胞を排除する、L-アスパラギナーゼ）が含まれる。さらに、抗増殖／抗有糸分裂アルキル化剤、例えば窒素マスタード（メクロレタミン、シクロホスファミド及び類似体、メルファラン、クロランブシル）、エチレンイミン、及びメチルメラミン（ヘキサメチルメラミン及びチオテパ）、アルキルスルホネートブスルファン、ニルトソ尿素（カルムスチン（BCNU）及び類似体、ストレプトゾシン）、トラゼンダーカルバジニン（DTIC）；抗増殖／抗有糸分裂抗代謝薬、例えば葉酸類似体（メトトレキセート）、ピリミジン類似体（フルオロウラシル、フロキシリジン、及びシタラビン）、プリン類似体、及び関連する阻害薬（メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、及び2-クロロデオキシアデノシン〔クラドリビン〕）；白金配位錯体（シスプラチン、カルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、ミトタン、アミノグルテチミド；ホルモン（即ち、エストロゲン）がある。

【0059】

抗凝固薬の実例には、ヘパリン、合成ヘパリン塩、及びトロンビンのその他の阻害薬が含まれる。

【0060】

繊維素溶解剤の実例には、組織プラスミノゲン活性化因子（ストレプトキナーゼ及びウロキナーゼ）が含まれる。

【0061】

抗血小板薬の実例には、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル、及びアブシキシマブが含まれる。

【0062】

抗炎症薬の実例には、副腎皮質ステロイド（コルチゾール、コルチゾン、フルドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、6 α -メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、ベタメタゾン、及びデキサメタゾン）、及び非ステロイド剤（サリチル酸誘導体、即

10

20

30

40

50

ち、アスピリン；パラアミノフェノール誘導体、即ち、アセトミノフェン；インドール及びインデン酢酸（インドメタシン、スリンダク、及びエトダラク）、ヘテロアリール酢酸（トルメチン、ジクロフェナク、及びケトロラク）、アリールプロピオン酸（イブプロフェン及び誘導体）、アントラニル酸（メフェナム酸、及びメクロフェナム酸）、エノール酸（ピロキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、及びオキシフェンタトラゾン）、ナブメトン、金化合物（アウラノフィン、アウロチオグルコース、金チオリング酸ナトリウム）；免疫抑制薬：（シクロスポリン、タクロリムス（FK-506）、シロリムス（ラパマイシン）、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル）のようなものが含まれる。

【0063】

その他の事例において、治療用物質は、放射線治療手順で埋め込み可能なデバイスを使用するための放射性同位元素である。放射性同位元素の実例には、リン酸（ $\text{H}_3\text{P}^{32}\text{O}_4$ ）、パラジウム（ Pd^{103} ）、セシウム（ Cs^{137} ）、及びヨウ素（ I^{125} ）が含まれるが、これらに限定するものではない。前述の治療用物質又は薬剤の予防的及び処置上の特性は、当業者に周知であるが、それらの物質又は薬剤は、事例として提示されるものであり、限定されることを意味するものではない。その他の治療用物質は、開示された方法及び組成物と共に使用するのに等しく適用可能である。

【0064】

好ましい治療用物質は、ラパマイシン誘導体である。最も好ましいのは、42-O-（2-エトキシエチル）ラパマイシン（BA9）；エベロリムス、及びシロリムスである。

【0065】

治療用物質若しくはポリマー又は2種の組合せを適用する方法は、当業者に公知である。その方法には、ブラシを使用した手作業による適用、供給システムからコーティングを直接適用するコンピュータによるコーティング・デバイス、物理的浸漬、噴霧コーティング、スパッタリング、及び気相重合が含まれるが、これらに限定するものではない。

【0066】

溶媒は、粘度、ポリマーの堆積レベル、医薬品の溶解度、ステントの濡れ性、及びステントを適正にコーティングするための溶媒の蒸発速度が、適正なバランスになるように選択される。好ましい実施例では、溶媒は、医薬品及びポリマーが共に溶媒に可溶になるように選択される。場合によって、溶媒は、コーティング・ポリマーがその溶媒に可溶になるように且つ医薬品がその溶媒中でポリマー溶液に分散されるように選択されなければならない。その場合、選択された溶媒は、適用した場合にステントのスロットを詰まらせる可能性のある粒子の集合体に医薬品の小粒子を凝集させ又は凝塊形成させることなく、その医薬品の小粒子を懸濁することができなければならない。目標は、加工中にコーティングから完全に溶媒を乾燥させることであるが、溶媒は、無毒性であり、非発癌性物質であり、環境に優しいものであることが、大きな利点である。混合溶媒系は、粘度及び蒸発速度を制御するのに使用することもできる。全ての場合において、溶媒は、医薬品と反応してはならず若しくは医薬品を不活性化してはならず、又はコーティング・ポリマーと反応してはならない。好ましい溶媒には：アセトン、N-メチルピロリドン（NMP：N-methylpyrrolidone）、ジメチルスルホキシド（DMSO：dimethyl sulfoxide）、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 2-トリクロロエタン（TCE：trichloroethane）、様々なフレオン、ジオキサン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン（THF：tetrahydrofuran）、ジメチルホルムアミド（DMF：dimethylformamide）、及びジメチルアセトアミド（DMAC：dimethylacetamide）が含まれるが、これらに限定するものではない。

【0067】

被膜形成生体適合性ポリマー・コーティングは、一般に、ステントを通る血流中の局所的な乱流並びに有害な組織反応を低減させるために付着させる。コーティングは、医薬として活性な材料をステント留置部位に投与するのに使用されてもよい。一般に、ステント上に配置されるポリマー・コーティングの量は、ポリマー及びステントのデザインとコー

10

20

30

40

50

ティングの所望の効果とによって変わることになる。指針として、コーティングの量は、コーティング後のステントの全重量の約0.5から約20パーセントに及んでもよく、好ましくは約1から約15パーセントに及ぶことになる。ポリマー・コーティングは、付着されるポリマーの量に応じて、1つ又は複数のコーティング・ステップで付着されてもよい。異なるポリマーを、ステント・コーティングの異なる層に使用してもよい。実際に、希釈した第1のコーティング溶液をプライマーとして使用して、医薬として活性な材料を含有していてもよい後続のコーティング層の接着を促進させることが非常に有利である。

【0068】

さらにトップ・コーティングを、医薬品の放出を遅延させるのに付着させることができ、又は異なった医薬として活性な材料を送達するための母材として使用することができる。ステント上のトップ・コーティングの量は変化してもよいが、一般に約2000 μg 未満になり、好ましくはトップ・コーティングの量は約10 μg から約1700 μg の範囲になり、最も好ましくは約300 μg から約1600 μg の範囲になる。高速及び低速加水分解コポリマーのコーティングの層状化は、薬物の放出を段階的に行うのに又は異なる層内に配置された異なる薬剤の放出を制御するのに、使用することができる。ポリマー・ブレンドは、異なる薬剤の放出速度を制御するのに又はコーティングの所望のバランス（即ち、弾性、靱性など）及び薬物送達特性（放出プロファイル）を提供するのに、使用されてもよい。溶媒中で異なる溶解度を持つポリマーは、異なる薬物を送達するのに又は薬物の放出プロファイルを制御するのに使用され得る異なるポリマー層を構築するのに使用することができる。例えば、 ϵ -カプロラクトン- α -ラクチドエラストマーは酢酸エチルに可溶であり、 ϵ -カプロラクトン- α -グリコリドエラストマーは酢酸エチルに不溶である。薬物を含有する ϵ -カプロラクトン- α -グリコリドエラストマーの第1の層は、溶媒として酢酸エチルを用いて作製されたコーティング溶液を使用して、 ϵ -カプロラクトン- α -グリコリドエラストマーでオーバー・コートすることができる。さらに、コポリマー中の異なるモノマー比、ポリマー構造、又は分子量が、異なる溶解度をもたらし得る。例えば、室温での45/55 ϵ -カプロラクトン- α -グリコリドはアセトンに可溶であり、それに対して35/65 ϵ -カプロラクトン- α -グリコリドの類似の分子量のコポリマーは、4重量パーセント溶液中で実質的に不溶である。第2のコーティング（又は多数の追加のコーティング）は、第1の層に含有された薬物の薬物送達を遅延させるため、トップ・コーティングとして使用することができる。或いは、第2の層は、連続薬物送達を行うために異なる薬物を含有することができる。異なる薬物の多数の層は、第1のポリマーの層の後に他の層を交互に配置することによって設けることができる。当業者に容易に理解されるように、所望の薬物送達を得るのに数多くの層状化手法を使用することができる。

【0069】

コーティングは、1種又は複数の治療剤とコーティング・ポリマーとをコーティング混合物に混合することによって処方されてもよい。治療剤は、液体、微粉状固体、又は任意のその他の適切な物理的形態として存在してもよい。任意選択で混合物は、1種又は複数の添加剤、例えば希釈剤、担体、賦形剤、又は安定化剤などの無毒性補助物質を含んでもよい。その他の適切な添加剤は、ポリマー及び医薬として活性な薬剤又は化合物と共に処方されてもよい。例えば、生体適合性被膜形成ポリマーの前述のリストから選択された親水性ポリマーを、生体適合性疎水性コーティングに添加して、放出プロファイルを調節してもよい（又は疎水性ポリマーを親水性コーティングに添加して放出プロファイルを調節してもよい。）。1つの事例は、放出プロファイルを調節するために、ポリエチレンオキシド、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、及びこれらの組合せからなる群から選択された親水性ポリマーを脂肪族ポリエステル・コーティングに添加することと考えられる。適切な相対量は、治療剤に関する *in vitro* 及び/又は *in vivo* 放出プロファイルをモニタすることによって決定することができる。

【0070】

コーティング付着に最良の状態は、ポリマー及び医薬品が共通溶媒を有する場合である。これは、真溶液である湿潤コーティングを提供する。ポリマーを溶媒に溶かした溶液中の固体分散体として医薬品を含有するコーティングは、それほど望ましくなく、しかしなお使用可能である。分散条件下、分散された医薬粉末の粒度は、1次粉末サイズ及びその凝集体及び凝塊の両方において、不規則なコーティング表面が生じないよう又はコーティングがない状態で保つ必要があるステントのスロットを詰まらせないよう十分小さくなるのを確実にするために、注意を払わなければならない。分散体をステントに付着させ、コーティング表面の滑らかさを改善し若しくは薬物の全粒子をポリマー中に完全に封入するのを確実にしたい場合、又は分散体若しくは溶液のいずれかから堆積された薬物の放出速度を遅くしたいと考える場合、薬物の持続放出をもたらすのに使用されるのと同じポリマーの又はコーティングから出た薬物の拡散をさらに制限する別のポリマーの、透明な（ポリマーのみ）トップ・コートが付着させることができる。トップ・コートは、前述のマンドレルを用いた浸漬コーティングによって、又は噴霧コーティング（噴霧付着中のコーティングの損失は、透明なトップ・コートの場合、費用のかかる薬物が含まれていないのでそれほど問題ではない。）によって、付着させることができる。トップ・コートの浸漬コーティングは、薬物が、ポリマーよりもコーティング溶媒にさらに可溶である場合、及び透明なコーティングが、先に堆積された薬物を再溶解する場合、問題になる可能性がある。浸漬浴で費やされる時間は、薬物を含まない浴に薬物が抽出されないように、制限する必要があると考えられる。乾燥は、先に堆積された薬物がトップ・コート中に完全に拡散しないように、迅速であるべきである。

10

20

【0071】

治療剤の量は、用いられる特定の薬物及び処置される医学的状态に依存することになる。典型的には、薬物の量は、コーティングの約0.001重量%から約70重量%、より典型的には約0.001重量%から約60重量%、最も典型的には約0.001重量%から約45重量%である。

【0072】

医薬品を含有するコーティング層に用いられるポリマーの量及びタイプは、所望の放出プロファイル及び用いられる薬物の量に依存することになる。生成物は、所与の製剤に所望の放出プロファイル又はコンシステンシーが提供されるように、異なる分子量を有する同じ又は異なるポリマーのブレンドを含有していてもよい。

30

【0073】

血液などを含めた体液と接触後の吸収性ポリマーは、持続期間又は長期間にわたり（等張食塩液からの放出に比べ）、分散した薬物の付随的放出と共に段階的に分解する（主に加水分解を通して）。非吸収性及び吸収性ポリマーは、拡散によって、分散した薬物を放出してもよい。これは、有効量（例えば、 $0.001 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{分}$ から $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{分}$ ）の薬物の長期間にわたる（例えば1から2,000時間、好ましくは2から800時間にわたる）送達をもたらすことができる。投薬量は、処置がなされる対象、苦痛の重症度、及び処方医の判断に合わせて調整することができる。

【0074】

薬物及びポリマーの個々の製剤を、所望の薬物放出プロファイルを実現するために *in vitro* 及び *in vivo* モデルで適宜試験してもよい。例えば薬物は、ポリマー（又はブレンド）と共に処方することができ、ステント上にコーティングすることができ、攪拌又は循環流体系（PBS 4%ウシアルブミン）内に含めることができる。循環流体のサンプルは、放出プロファイルを決定するのに（HPLCなどによって）、採取することができる。ステント・コーティングから管腔の内壁への医薬化合物の放出は、適切なブタ系においてモデル化することができる。次いで薬物放出プロファイルを、特定の時間にサンプルを採取し、薬物濃度に関してサンプルをアッセイする（HPLCを使用して薬物濃度を検出する。）などの適切な手段によって、モニタすることができる。血栓形成は、非特許文献8に記載されている¹¹¹ *In*—血小板撮像法を使用して、動物モデルでモデル化することができる。この又は類似の手順に従って、当業者は様々なステント・コーテ

40

50

ィング製剤を処方することができるようになる。

【0075】

展開

本発明のステントは、いくつかの送達システム及び送達方法によって展開することができる。これらの送達システム及び方法は、ステントが自己拡張によって拡張するのか半径方向の拡張力によって拡張するのかに応じて変わることになる。本発明の方法は、進行したアテローム性動脈硬化疾患の存在に起因して局所的な血管損傷を被った患者又は血管閉塞のリスクがある患者における、再狭窄のリスク及び／又は程度を最小限に抑えるようにデザインされる。

【0076】

典型的には、血管損傷は、冠状又は末梢血管動脈などの部分的に閉塞した血管を開くための血管造影手順の最中に生成される。或いは、血管が狭くなっている部位にステントを導入し、バルーンを使用して拡張することにより、血管の狭くなっている部分（即ち、血管損傷疾患部位）を直接開放してもよい。最初に述べた血管造影手順では、バルーン・カテーテルを最初に閉塞部位に留置し、遠位端バルーンを1回又は複数回膨張させ収縮させて、閉塞した血管を強制的に開放させる。プラークが除去され得る血管壁に表面外傷が伴うこの血管拡張は、埋め込まれたステントの近傍での細胞増殖及び再閉塞によって、経時的に血管が応答するのに十分な局所損傷をしばしば生成する。当然ながら、再狭窄の発生又は重症度は、血管造影手順に伴う血管伸長の程度にしばしば関係する。

【0077】

本発明は、血管部位を治療上処置する任意の特定の方法に限定せずに使用されるものとし、上述の技法と共に又は公知の血管疾患及び損傷の代替技法と共に使用することができる。本発明の実施に際し、ステントは、その収縮状態で典型的にはカテーテルの遠位端に配置され、このときステントはカテーテル管腔内にあり又は遠位端バルーン上で収縮状態にある。次いで遠位カテーテル端を、損傷部位に又は潜在的な閉塞部位に案内し、例えば、ステントが自己拡張する場合にはステントがその部位に放出されるようにステントを覆うシースを引き戻すことによって、又はステントが血管壁に接触するまで、実際にはその部位の組織壁にステントを埋め込むまでバルーンの膨張によりバルーン上のステントを拡張することによって、カテーテルから放出する。

【0078】

ステントが患者の血管構造に沿って移動するときに、そのステントをより良く見るために、放射線不透過材料をステントの上又は内部に含めてもよい。これらの材料には、x線により検出可能なヨウ素又はヨウ素誘導体、例えばイオヘキシル及びイオパミドールなどを含めた材料が含まれるが、これらに限定するものではない。

【0079】

本明細書で引用される全ての刊行物及び特許出願は、個々の刊行物又は特許出願のそれぞれが参照により組み込まれることを特別に且つ個別に示されるかのよう、参照により本明細書に組み込まれる。

【0080】

前述の発明について、理解の明瞭化を目的に例証及び実例としていくらか詳細に記述してきたが、当業者なら本発明の教示に照らして、添付される特許請求の範囲の精神又は範囲から逸脱することなく、ある特定の変更及び修正を行ってもよいことが容易に明らかになれよう。

【0081】

「実例1」

新しいステントの製作

ステントを、コバルトクロム合金(MP35N)から製作する。そのIDが1.2mmから1.8mmに変わるコバルトクロム管材からレーザ切断する。広範な拡張直径に順応させるために、ステントは6又は9個のクラウンを有する。6クラウン・ステント(SV)は3.0mmまで拡張することができ、9クラウン・ステント(MV)は4.0

10

20

30

40

50

mmまで拡張することができ、ステントの長さは9.5mmから36.5mmまで変化することができる。各パターンは、共通の長手方向軸に沿って位置合わせされた一連の波形リングから構成される。各リングは、縦方向に位置合わせされた3個のリンク／コネクタによって、隣接するリングに接続される（図1参照）。このステントの独自の特徴は、端部リンク部が真っ直ぐであり、それに対してリンク部の残りの部分が蛇行していることである。

【0082】

「実例2」

フリップ力測定の詳細及び均一なコネクタを持つステントとの比較

種々のステント・デザインの、フリッピングに対する耐性を評価するのに、新しい試験方法を開発した。図3A～Cは、試験装置及び試験方法を示す。ステントは、このステントの端部クラウンがマンドレルから突き出るように、マンドレルに圧着させた。これを引張り試験機上に配置し、フォース・ゲージに取着された針（5）を、ステントの露出クラウン上に位置決めした。所与の距離だけクラウンを変位させるのに必要な力を使用して、種々のデザインのフリップ力を比較した。

【0083】

フリッピング、したがって縦方向の歪みに対する耐性は、端部のs-リンクを真っ直ぐなリンクで置き換えることによってかなり改善されることを発見した。下記の表は、2つのデザインの繰り返しの結果を示す。また、コネクタのほとんどはs-リンクのままであるので、ステントの柔軟性及び追従性は犠牲にはならなかった。端部環状セグメントと隣接する内部環状セグメントとをリンクする3個のs字形コネクタ・セグメントを持つステントに比べ、実例1のステントを使用すると、フリップ／歪み強度の52%の上昇が得られた。表1を参照されたい。

【0084】

【表1】

デザイン Rev	平均フリップ力 (N)
端部のs-リンクによるフリップ力 (Rev 13 の結果)	0.150
端部の真っ直ぐなリンクによるフリップ (Rev 16 の結果)	0.228

表1

【0085】

「実例3」

ステントのフォアショートニングを最小限に抑えること

ステントは、圧着（小さい直径）状態からより大きい直径に拡張したときに、フォアショートニングを引き起こす傾向がある。ステントの端部は最初に拡張し、リンクを軸方向に内向きに押すことができ、ステントのフォアショートニングが引き起こされる。この問題は、軸方向の強度が低い状態でステントがより柔軟になったときに悪化する。本発明のステントの開発中の、1つの予期せぬ発見とは、端部バンドで真っ直ぐなリンクを組み込み、端部リンクの数を2個から3個に増加させることによって、フォアショートニングがかなり低減されることであった。下記の結果は、端部で3重のリンクと真っ直ぐなリンクとを組み合わせることによって、フォアショートニングを数倍低減させることができることを示す。表2を参照されたい。

【0086】

【表 2】

デザイン Rev	9.5mm ステントに関する 最大フォアショートニング (%)
ピークー谷のデザインを持つ2体リンク (Rev 16 の結果)	13.70
ピークーピークのデザインを持つ3体リンク (Rev 19 の結果)	3.35

10

表 2

【0087】

「実例 4」

ステントの縦方向の圧縮を最小限に抑えること

フォアショートニングに加え、縦方向の圧縮は、ステントがより細くなるにつれてより大きな課題となる。縦方向の圧縮は、ガイドワイヤ、カテーテル、及びバルーンが、引き出し手順の最中に又はその後の介入中にステントの縁部（患者の近位）に捕捉されたときに生ずる歪みである。

【0088】

本発明のステントの開発中の、1つの予期せぬ発見は、端部バンドで真っ直ぐなリンクを組み込むことにより、フォアショートニングがかなり低減されることであった。3個の真っ直ぐなリンクが、ステント拡張中に変形に耐え、内側の s-リンクも潰れないように／短絡しないようにした。下記の表 1 の結果は、2.6mm 直径のマンドレルで拡張したステント（3mm）を使用して得られた。0.5ニュートンの力を、Instron（Norwood, Mass）製材料試験デバイスの 2.65mm の管腔を持つドーナツ形構成要素を使用して、ステントに加えた。下記の表は、要素（2個のコネクタ）の縦方向の強度を本発明者らの現行の Biomatrix Flex（2個のコネクタ）に対して且つ本発明の「混合型コネクタ・デザイン」と比較する。本発明の混合型コネクタ（3-リンクを持つ）構成は、試験されたその他のものよりも、縦方向の圧縮に対して驚くほど優れた耐性を示した。

20

【0089】

【表 3】

ステント・モデル (3.0 x 19mm)	長手方向の破砕 (%)
BioMatrix Flex	28.6
混合型コネクタ (2-リンク)	19.2
混合型コネクタ (3-リンク)	3.0
Xience V	12.9
Promus Element	33.8
Resolute Integrity	17.7

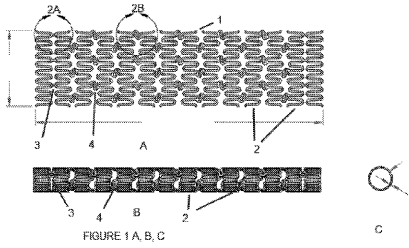
30

40

【0090】

先の記述は本発明の特定の実施例を指すが、その精神から逸脱することなく多くの修正を行ってもよいことが理解されよう。添付される特許請求の範囲は、本発明の真の範囲及び精神に含まれるとして、そのような修正例を包含するものとする。

【図 1 A. B. C】



【図 2 . A and B】

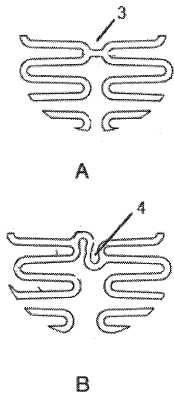
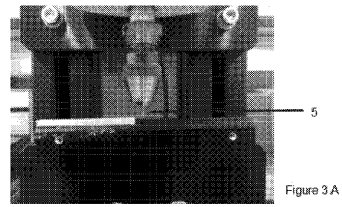
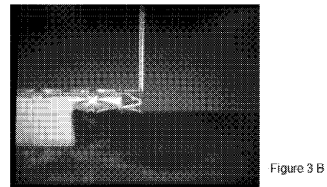


Figure 2, A and B

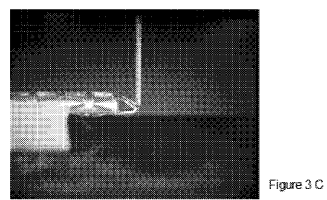
【図 3 A】



【図 3 B】



【図 3 C】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 14/43018

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61F 2/915 (2014.01) CPC - A61F 2002/91558 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) : A61F 2/915 (2014.01) CPC : A61F 2002/91558 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8) : A61F 2/00, 2/02, 2/04, 2/06, 2/07, 2/82, 2/86, 2/89, 2/90, 2/91 (2014.01) USPC : 623/1.1, 1.15, 1.16 CPC: A61F2/00, 2/02, 2/04, 2/06, 2/07, 2/82, 2/86, 2/89, 2/90, 2/91, 2/915, 2002/9155, 2002/91583 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Patbase, Google Patent, Google Scholar: zigzag, serpentine, undulating, ring, annular, segment, straight, linear, longitudinal, connect, link, bridge, strut, curve, nonlinear, expansion, sinusoidal, arc, phase, valley, trough, distal, end, medial, middle, center, flip, force, strength, distort, deform, displace, hoop, buckle, catastrophic, cr		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,896,697 B1 (YIP et al) 24 May 2005 (24.05.2005) see especially col 9, ln 52-67, col 10, ln 28 to col 11, ln 67, col 12, ln 51 to col 13, ln 4, col 13, ln 11-42, col 17, ln 27-33, col 17, ln 52 to col 18, ln 38, fig 4, 17A, 17B, 19	1-26
A	US 2011/0190871 A1 (TROLLSAS et al) 04 August 2011 (04.08.2011) see whole document especially para [0236]	1-26
A	US 2008/0114450 A1 (SMITH) 15 May 2008 (15.05.2008) see whole document	1-26
A	US 2006/0276880 A1 (NEUSS et al) 07 December 2006 (07.12.2006) see whole document	1-26
A	US 2005/0149168 A1 (GREGORICH) 07 July 2005 (07.07.2005) see whole document	1-26
A	US 5,843,175 A (FRANTZEN) 01 December 1998 (01.12.1998) see whole document	1-26
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 October 2014 (02.10.2014)		Date of mailing of the international search report 05 NOV 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-1774

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 テウ、コーン キアット

シンガポール共和国、シンガポール、ブロック 87、コモンウェルス クローズ、ナンバー 05-21

(72)発明者 デュッタ、デバシス

シンガポール共和国、シンガポール、ベイショア ロード 68、ナンバー 24-04

(72)発明者 シュルツェ、ジョン

シンガポール共和国、シンガポール、スコッツ ロード 28、ナンバー 2202

Fターム(参考) 4C167 AA45 BB11 BB20 CC09 GG03 GG04 GG05 GG06 GG07 GG08

GG22 GG24 GG32 GG43 HH04