

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 2 区分

【発行日】平成23年10月20日(2011.10.20)

【公開番号】特開2010-264253(P2010-264253A)

【公開日】平成22年11月25日(2010.11.25)

【年通号数】公開・登録公報2010-047

【出願番号】特願2010-134943(P2010-134943)

【国際特許分類】

A 6 1 F 2/82 (2006.01)

A 6 1 L 31/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/55 (2006.01)

A 6 1 L 33/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

【F I】

A 6 1 M 29/02

A 6 1 L 31/00 Z

A 6 1 K 37/64

A 6 1 L 33/00 T

A 6 1 P 9/14

【手続補正書】

【提出日】平成23年9月2日(2011.9.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 8】

本発明の第 1 の構成は、外表面と内表面とを有する円筒形状に形成され、該表面にダイヤモンド様薄膜がコートされていないステント本体と、前記ステント本体の少なくとも外表面を被覆している第 1 被覆層と、前記第 1 被覆層を実質的に完全に覆うように被覆している第 2 被覆層と、を具備しており、前記第 1 被覆層は、生分解性ポリマーと、内皮細胞の増殖を阻害しない血管内膜肥厚抑制剤とを含み、前記ポリマーと前記血管内膜肥厚抑制剤の重量構成比率が、ポリマー 8 ~ 3 対血管内膜肥厚抑制剤 2 ~ 7 の範囲にある第 1 組成物により形成されており、前記第 2 被覆層は、生分解性ポリマー単独により形成されているか、または、生分解性ポリマーと薬剤を含み、ポリマー 80 重量 % に対する薬剤の重量構成比率が 20 重量 % 未満である第 2 組成物により形成されているステントである。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 3】

(第 1 組成物を構成するポリマー)

本発明においては、狭窄抑制に有効な量の薬剤(アルガトロバン)を一定時間持続的に放出させることを主眼としているが、そのために、第 1 組成物において、薬剤(アルガトロバン)を担持させるマトリックスポリマーとして、薬剤(アルガトロバン)が拡散によりポリマー層中を移動しやすいガラス転移温度(Tg)が - 100 ~ 50 の範囲内にある柔軟性ポリマーを使用することが好ましい。このような柔軟性ポリマーとして、本発明

においては、ポリマーに起因する慢性炎症から血管組織を早期に回復させることが要求される場合には、生分解性ポリマー、なかでも半年以内に生体内で分解・消失するものを用いて被覆するのが好ましい。生分解性ポリマーの具体例としては、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリ(乳酸- - カプロラクトン)、ポリ(グリコール酸- - カプロラクトン)、ポリ-p-ジオキサノン、ポリ(グリコール酸-トリメチレンカーボネート)、ポリ- - ヒドロキシ酪酸などが挙げられる。なかでもポリ(乳酸-グリコール酸)、ポリ(乳酸- - カプロラクトン)、ポリ(グリコール酸- - カプロラクトン)は、ガラス転移温度が-20～50 の範囲にあり、かつ、生分解速度が半年以内に生体内で分解消失する速度であるので、本発明において好ましく用いられる。これらのポリマーの分子量は、コーティング層の強度確保、コーティング作業効率の観点から、20,000～500,000が適当である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

(第2被覆層を構成するポリマー)

本発明では、第1組成物からなる第1被覆層(ベースコート)上に、ポリマー単独または第2組成物からなる第2被覆層(トップコート層)をコーティングし、第1被覆層からの薬剤の放出速度を抑制し、徐放性を付与する。第2組成物の構成成分としては、薬剤(アルガトロバン)が拡散によりトップコート層中を適度な速度で移動できる物質を使用することが好ましい。この条件を満たす物質としては、分子量が10000～50000000かつガラス転移温度が-100～60 の柔軟性ポリマーが好適である。とくに、ポリマーに起因する慢性炎症から血管組織を早期に回復させることが要求される場合には、生分解性ポリマーを用いるのが好ましく、さらに、半年以内に生体内で分解・消失するものがより好ましい。本発明で用いられる生分解性ポリマーの具体例としては、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリ(乳酸- - カプロラクトン)、ポリ(グリコール酸- - カプロラクトン)、ポリ-p-ジオキサノン、ポリ(グリコール酸-トリメチレンカーボネート)、ポリ- - ヒドロキシ酪酸などが挙げられるが、なかでもポリ(乳酸-グリコール酸)、ポリ(乳酸- - カプロラクトン)、ポリ(グリコール酸- - カプロラクトン)はガラス転移温度が-20～60 の範囲にあり、しかも、半年以内に生体内で分解消失するものであるので、本発明において好ましく使用される。これらのポリマーの分子量は、第2被覆層の強度確保、コーティング作業効率の観点から、10,000～500,000の範囲内にあるのが適当である。第2被覆層のポリマーと第1被覆層のポリマーは、同じでも異なってもよい。

【手続補正4】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

外表面と内表面とを有する円筒形状に形成され、該表面にダイヤモンド薄膜がコートされていないステント本体と、前記ステント本体の少なくとも外表面を被覆している第1被覆層と、前記第1被覆層を実質的に完全に覆うように被覆している第2被覆層と、を具備しており、

前記第1被覆層は、生分解性ポリマーと、内皮細胞の増殖を阻害しない血管内膜肥厚抑制剤とを含み、前記ポリマーと前記血管内膜肥厚抑制剤の重量構成比率が、ポリマー8～3対血管内膜肥厚抑制剤2～7の範囲にある第1組成物により形成されており、

前記第2被覆層は、生分解性ポリマー単独により形成されているか、または、生分解性ポリマーと薬剤を含み、ポリマー80重量%に対する薬剤の重量構成比率が20重量%未満である第2組成物により形成されているステント。

【請求項2】

請求項1において、前記血管内膜肥厚抑制剤の必須成分が、アルガトロバンであるステント。

【請求項3】

請求項1において、第1被覆層の厚さが、1～20μmの範囲内にあり、第2被覆層の厚さが、0.5～5μmの範囲内にあるステント。

【請求項4】

請求項2において、前記第1被覆層におけるアルガトロバンは、前記ポリマーにミクロ分散しているステント。

【請求項5】

請求項2において、前記第1被覆層には、アルガトロバン以外の薬剤を含まないステント。

【請求項6】

請求項1において、前記第2被覆層は、前記ポリマー単独から形成されているステント。

【請求項7】

請求項1において、第2組成物の薬剤は、アルガトロバン、ラパマイシン、エベロリムス、パイオリムスA9、ゾタロリムス、タクロリムス、パクリタキセルまたはスタチンであるステント。

【請求項8】

請求項1において、前記生分解性ポリマーが、ポリ乳酸、ポリ(乳酸グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリ(乳酸カプロラクトン)、またはポリ(グリコール酸カプロラクトン)であるステント。

【請求項9】

請求項1において、ステント本体が、金属材料、セラミック、または高分子材料から形成されているステント。

【請求項10】

請求項9において、前記金属材料が、マグネシウム合金であるステント。

【請求項11】

外表面と内表面とを有する円筒形状に形成され、該表面にダイヤモンド薄膜がコートされていないステント本体と、

前記ステント本体の少なくとも外表面を被覆している、1～15μmの範囲の厚さを有する第1被覆層と、

前記第1被覆層を実質的に完全に覆うように被覆している、0.5～5μmの範囲の厚さを有する第2被覆層と、を具備しており、

前記第1被覆層は、生分解性ポリマーとアルガトロバンとを含み、前記ポリマーとアルガトロバンの重量構成比率が、ポリマー8～3対アルガトロバン2～7の範囲にある、第1組成物により形成されており、

前記第2被覆層は、生分解性ポリマー単独により形成されているか、または、生分解性ポリマーと薬剤を含み、ポリマー80重量%に対する薬剤の重量構成比率が20重量%未満である第2組成物により形成されているステント。

【請求項12】

請求項2における前記第1組成物を、低級アルキルケトン-メタノール混合溶剤、低級アルキルエステル-メタノール混合溶剤、または低級ハロゲン化炭化水素-メタノール混合溶剤に溶解した溶液を用いて、ステント本体の少なくとも外表面を被覆し、被覆後、前記溶剤を除去して第1被覆層を形成するステントの製造方法。

【請求項13】

請求項 2 に記載のステントにおいて、

前記第 2 被覆層の厚さを、 $0.5 \sim 5.0 \mu\text{m}$ の範囲内で所定の厚さを選択することにより、37 のリン酸緩衝生理食塩水中で、前記ステントの浸漬時点から 1 日目及び 2 日目のアルガトロパンの放出速度が、それぞれ $3 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \cdot \text{日}$ 以上になるように調節することを特徴とする、アルガトロパンのステントからの放出速度の調整方法。

【請求項 14】

請求項 2 に記載のステントにおいて、

前記第 2 被覆層の厚さを、 $0.5 \sim 5.0 \mu\text{m}$ の範囲内で所定の厚さを選択することにより、37 のリン酸緩衝生理食塩水中で、前記ステントの浸漬時点から 2 日目のアルガトロパンの放出速度が、 $3 \sim 100 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \cdot \text{日}$ の範囲にあるように調節することを特徴とする、アルガトロパンのステントからの放出速度の調整方法。

【請求項 15】

請求項 2 に記載のステントにおいて、

前記第 2 被覆層の厚さを、 $0.5 \sim 5.0 \mu\text{m}$ の範囲内で所定の厚さを選択することにより、37 のリン酸緩衝生理食塩水中で、前記ステントの浸漬時点から 3 日目以降 7 日目までのアルガトロパンの放出速度が、 $2 \sim 50 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \cdot \text{日}$ の範囲にあるように調節することを特徴とする、アルガトロパンのステントからの放出速度の調整方法。

【請求項 16】

請求項 13, 14 または 15 において、前記第 1 組成物において、アルガトロパンが、前記ポリマー中にミクロ分散することにより、アルガトロパンの放出速度を調節している、アルガトロパンのステントからの放出速度の調整方法。

【請求項 17】

請求項 13, 14 または 15 において、前記第 1 組成物を溶解する溶剤を、低級アルキルエステル・メタノール混合溶剤または低級アルキルケトン・メタノール混合溶剤の中から選択し、選択された溶剤により前記第 1 組成物を溶解した溶液を用いて、ステント本体の表面を被覆し、被覆後、前記溶剤を除去して第 1 被覆層を形成することにより、アルガトロパンの放出速度を調節している、アルガトロパンのステントからの放出速度の調整方法。

【請求項 18】

請求項 13, 14 または 15 において、前記第 2 被覆層のポリマーが、ポリ(乳酸 グリコール酸)共重合体であり、乳酸とグリコール酸の共重合比率を変えることにより、アルガトロパンの放出速度を調節している、アルガトロパンのステントからの放出速度の調整方法。