

(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2004-526499

(P2004-526499A)

(43) 公表日 平成16年9月2日(2004.9.2)

(51) Int.Cl.⁷

A61M 29/02

A61L 33/00

F I

A61M 29/02

A61L 33/00

A61L 33/00

A61L 33/00

C

P

T

テーマコード (参考)

4C081

4C167

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 78 頁)

(21) 出願番号 特願2002-572908 (P2002-572908)
 (86) (22) 出願日 平成14年3月18日 (2002.3.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年9月12日 (2003.9.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/008039
 (87) 国際公開番号 W02002/074194
 (87) 国際公開日 平成14年9月26日 (2002.9.26)
 (31) 優先権主張番号 60/276,089
 (32) 優先日 平成13年3月16日 (2001.3.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

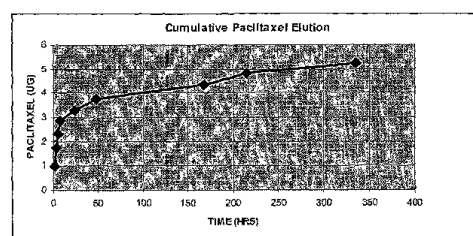
(71) 出願人 502132438
 エスティーエス バイオポリマーズ, イン
 コーポレイティド
 アメリカ合衆国, ニューヨーク 1446
 7, ヘンリエッタ, サミット ポイント
 ドライブ 336
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複数層ポリマーコーティングを有する薬物添加ステント

(57) 【要約】

本発明は、狭窄した血管系または他の身体通路の処置のために有用な、薬物添加複数層ハイブリッドポリマーコーティングを有するステントに関する。このステントは、例えば、コーティングを有する薬物添加ステントであって、該薬物添加ステントは、以下：(a) 1以上のポリマーの第一組成物を含む下塗り層、および(b) 1以上のポリマーの第二組成物を含む薬物レザバ層を備え、該第一組成物は、該第二組成物とは異なり、そして該薬物レザバ層は、1以上の活性薬剤をさらに含み、該コーティングは、ステントが拡張した際およびその後の持続期間の間インタクトなままであり、そして有効量の該活性薬剤をステント拡張の部位で放出する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

コーティングを有する薬物添加ステントであって、該薬物添加ステントは、以下：

(a) 1 以上のポリマーの第一組成物を含む下塗り層、および

(b) 1 以上のポリマーの第二組成物を含む薬物レザバ層

を備え、該第一組成物は、該第二組成物とは異なり、そして該薬物レザバ層は、1 以上の活性薬剤をさらに含み、該コーティングは、ステントが拡張した際およびその後の持続期間の間インタクトなままであり、そして有効量の該活性薬剤をステント拡張の部位で放出する、薬物添加ステント。

【請求項 2】

前記下塗り層と前記薬物放出層との間に、前記第一組成物および前記第二組成物とは異なるポリマー組成物を含む中間層をさらに備える、請求項 1 に記載の薬物添加ステント。

【請求項 3】

前記層のうちの 1 つまたは別の層に、超音波、磁気共鳴画像化または X 線画像化において視感度を増強し得る 1 以上の画像増強物質をさらに備える、請求項 1 または 2 に記載の薬物添加ステント。

【請求項 4】

異なる薬剤が、同じ層および / または異なる層に含まれる、請求項 1 または 2 に記載の薬物添加ステント。

【請求項 5】

前記下塗り層および / または前記薬物レザバ層が、一層である、請求項 1 または 2 に記載の薬物添加ステント。

【請求項 6】

前記下塗り層および / または前記薬物レザバ層が、2 以上の層を含む、請求項 1 または 2 に記載の薬物添加ステント。

【請求項 7】

前記中間層が、複数層を含む、請求項 2 に記載の薬物添加ステント。

【請求項 8】

1 より多くの活性薬剤を含む、請求項 1 または 2 に記載の薬物添加ステント。

【請求項 9】

前記下塗り層が、アクリレートポリマー / コポリマー、アクリレートカルボキシルおよび / もしくはヒドロキシルコポリマー、ポリビニルピロリドン / ビニルアセテートコポリマー (PVP / VA)、オレフィンアクリル酸コポリマー、エチレンアクリル酸コポリマー、エポキシポリマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリビニルピリジンコポリマー、ポリアミドポリマー / コポリマー、ポリイミドポリマー / コポリマー、ならびに / またはポリエーテルスルホンからなる群より選択される 1 以上のポリマーを含む、請求項 1 または 2 に記載の薬物添加ステント。

【請求項 10】

前記中間層が、アクリレートポリマー / コポリマー、アクリレートカルボキシルおよび / もしくはヒドロキシル、PVP / VA、ポリウレタン、シリコンウレタンポリマー、ポリカルボネートウレタンポリマー、ポリビニルブチラール、ならびに / またはエポキシポリマーからなる群より選択される 1 以上のポリマーを含む、請求項 2 に記載の薬物添加ステント。

【請求項 11】

前記下塗り層および / または中間層および / または薬物レザバ層が、ポリウレタン、ポリカルボネートウレタンポリマー、およびシリコンウレタンポリマーからなる群より選択される 1 以上のポリマーを含む、請求項 1 または 2 に記載の薬物添加ステント。

【請求項 12】

1000 psi より大きな曲げ率および 200 % より大きな破断時拡張を有する 1 以上のポリマーを含む、請求項 1 または 2 に記載の薬物添加ステント。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

アクリレートポリマー/コポリマー、アクリレートヒドロキシルおよび/もしくはカルボキシルコポリマー、ポリビニルピロリドン(PVP)、PVP/VA、セルロースエステル、ポリウレタン、ポリカルボネート-ウレタンポリマー、シリコーン-ウレタンポリマー、エポキシポリマー、ポリエチレングリコール、ならびに/またはポリエチレンオキシドから選択されるポリマーを含む薬物レザバ層を有する、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

【請求項 14】

1以上のポリウレタン、硝酸セルロース、および/または1以上の他のセルロースエステルポリマーを含む薬物レザバ層を有する、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

10

【請求項 15】

アクリレートポリマー/コポリマー、カルボキシル基および/もしくはヒドロキシル基を含むアクリレートポリマー/コポリマー、硝酸セルロースならびに/または他のセルロースエステルから選択される1以上のポリマーを含む薬物レザバ層を有する、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

【請求項 16】

前記活性薬剤が、ステント付加部位において有効な抗再狭窄剤を含む、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

【請求項 17】

約0.3ミクロンと約30ミクロンとの間の総コーティング厚さを有する、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

20

【請求項 18】

前記下塗り層が、約0.1ミクロンと約5ミクロンとの間の厚さを有し、そして前記薬物レザバ層が、約0.1ミクロンと約10ミクロンとの間の厚さを有する、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

【請求項 19】

前記中間層が、約0.1ミクロンと約15ミクロンとの間の厚さを有する、請求項2に記載の薬物添加ステント。

【請求項 20】

前記活性薬剤が、抗トロンボゲン形成剤、抗炎症剤、抗腫瘍剤、抗増殖剤、細胞増殖抑制剤、細胞傷害剤、抗微生物剤、抗再狭窄剤、抗血小板剤、および抗凝固剤のうちの1以上から選択される、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

30

【請求項 21】

前記活性薬剤が、抗フィブリンおよび線維素溶解剤、抗血小板剤、プロスタサイクリン(およびアナログ)、糖タンパク質IIb/IIIa剤、トロンボキサンインヒビター、抗トロンビンおよび抗凝固剤、抗有糸分裂、抗増殖および細胞増殖抑制剤、抗脈管形成および血管増殖抑制剤、ACEインヒビター、増殖因子アンタゴニスト、抗酸化剤、ビタミン、カルシウムチャネルブロッカー、魚油(3-脂肪酸)、ホスホジエステラーゼインヒビター、硝酸ドナー、ソマトスタチンアナログ、免疫抑制および抗炎症剤、抗微生物剤、放射同位体、放射同位体および放射同位体を含む放射性核種、COX-2インヒビター、内皮プロモーター、キナーゼインヒビター、上皮増殖因子キナーゼインヒビター、チロシンキナーゼインヒビター、MAPキナーゼインヒビター、ならびにタンパク質トランスフェラーゼインヒビターのうちの1以上から選択される、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

40

【請求項 22】

前記活性薬剤が、プラスミン、ストレプトキナーゼ、単鎖ウロキナーゼ、ウロキナーゼ、t-PA(組織型プラスミノゲンアクチベータ)、アミノカプロン酸、アスピリン、モノクローナル抗体、ペプチド、Reopro、Cilastagel、エプチフィバチド、チロフィバン、チクロピジン、Vapiprost、ジピリダモール、フォルスコリン、アンジオペプチン、アルガトロバン、デキスタン、ヘパリン、LMWヘパリン、Enox

50

a p a r i n、D a l t e p a r i n、ヒルジン、組換えヒルジン、アンチトロンビン、合成アンチトロンビン、トロンビンインヒビター、W a r f a r i n、他のクマリン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、パクリタキセルおよびそのアナログ、メトトレキサート、シスプラチン、フルオロウラシル、ラパマイシン、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸、コルチコステロイド、コルヒチン、ニトロプルシド、パクリタキセル、アンジオスタチンおよびエンドスタチン；遺伝物質、オリゴヌクレオチド、C i l a z a p r i l、L i s i n o p r i l、C a p t o p r i l、V E G F、F G F、P r o b u c o l、T o c o p h e r o l、ニフェジピン、ジピリダモール、M o l s i d o m i n e、アンジオペプチン、プレドニゾロン、グルココルチコイド、デキサメタゾン、リファマイシン、R e - 1 8 8、R e - 1 8 6、I - 1 2 5、Y - 9 0 セレコキシブ、V i o x x、ジピリダモールならびにテオフィリンのうちの1以上から選択される、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

10

【請求項23】

前記下塗り層が、アクリレート/カルボキシルポリマー、エポキシポリマー、ポリビニルピロリドンビニルアセテートコポリマー（PVP/VAc）のうちの1以上を含む、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

【請求項24】

前記下塗り層が、エチレンアクリル酸コポリマー（EAA）、エポキシポリマー、およびポリカルボネートウレタンのうちの1以上を含む、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

20

【請求項25】

前記中間層が、ポリカルボネート-ポリウレタンを含む、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

【請求項26】

前記薬物放出層が、アクリレート/カルボキシルポリマー、エポキシポリマー、およびポリビニルピロリドンビニルアセテートコポリマー（PVP/VAc）のうちの1以上を含む、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

【請求項27】

前記薬物放出層が、ニトロセルロースを含む、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

30

【請求項28】

前記薬物放出層が、ニトロセルロースと、ポリテトラメチレンエーテルグリコールウレタン、ポリカルボネートウレタン、シリコーン-ウレタンポリマー、ポリエチレングリコール、ポリメチルメタクリレート-2-ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー、ポリエチルメタクリレート-2-ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー、ポリプロピルメタクリレート-2-ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー、ポリブチルメタクリレート-2-ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー、ポリメタクリレート-2-ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー、ポリエチルアクリレート-2-ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー、ポリプロピルアクリレート-2-ヒドロキシメタクリレートコポリマー、ポリブチルアクリレート-2-ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー、コポリマーメチルビニルエーテルマレイン酸無水物コポリマー、およびポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）のうちの1以上とを含む、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

40

【請求項29】

前記活性薬剤が、パクリタキセル、ヘパリン複合体、リファマイシン、およびメトトレキサートからなる群より選択される、請求項1または2に記載の薬物添加ステント。

【請求項30】

薬物添加ステントを作製するための方法であって、以下：

揮発性媒体中に1以上のポリマーを含む下塗りポリマー液体を塗布する工程、

揮発性媒体中に1以上のポリマーを含む薬物レザバポリマー液体を塗布する工程であって

50

、該 1 以上の薬物レザバポリマーは、該 1 以上の下塗り層ポリマーとは異なる、工程、および

活性薬剤を、該薬物レザバポリマー液体を塗布する工程と一緒に、または該薬物レザバポリマー液体を塗布する工程の後のいずれかで塗布する工程、および

該揮発性媒体を除去する工程

を包含し、該層が、該ステントの支柱の間にコーティング架橋を形成することなく塗布され、該層は、被験体の治療部位でのステントの挿入および拡張の際にインタクトなままであり、そして有効量の該活性薬剤を該治療部位に放出する、方法。

【請求項 3 1】

1 より多くの活性薬剤を塗布する工程を包含する、請求項 3 0 に記載の方法。

10

【請求項 3 2】

1 以上の前記塗布する工程を繰り返すことを含む、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記下塗り層および前記薬物レザバ層の前記 1 以上のポリマーとは異なる 1 以上のポリマーを含む中間可焼化ポリマー液体を塗布する工程をさらに包含する、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記揮発性媒体が、約 1 1 0 より高い沸点を有する、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記液体が、約 2 0 c p s と約 7 0 c p s との間の粘度を有する、請求項 3 0 に記載の方法。

20

【請求項 3 6】

薬物添加ステントを作製するための方法であって、少なくとも 2 つのポリマーおよび 1 以上の活性薬剤を含む、下塗りポリマー層および薬物レザバ層を、該ステントの支柱の間にコーティング架橋を形成することなく塗布する工程を包含し、ここで、該下塗りおよび該薬物レザバのポリマー組成が異なっており、該コーティングが、ステントの拡張の際にインタクトなままであり、そして有効量の該活性薬剤を放出する、方法。

【請求項 3 7】

被験体内の標的部位に生体活性薬剤を投与するための方法であって、以下：

ステントを該被験体の該標的部位に移植する工程であって、該ステントは、下塗り層および薬物放出層を有するコーティングを含み、該薬物放出層は、該生体活性薬剤を含み、そして該下塗り層および薬物放出層は、異なるポリマーを含む、工程、

30

該ステントを拡張する工程、および

該生体活性薬剤を、長期間の間、該コーティングから溶出させる工程であって、該コーティングは、移植の間、ステント拡張の間および該長期間の間、インタクトなままである、工程

を包含する、方法。

【請求項 3 8】

薬物添加ステントであって、以下：

ステント本体、

40

生物学的活性薬剤、

該薬剤を含みかつ該薬剤を該ステントから長期間にわたって制御可能に放出させるための手段であって、第一ポリマーを含む、手段、および

該含む手段を該ステント本体に結合させるための手段であって、第二ポリマーを含む、手段

を備え、該含む手段および該結合させるための手段は、ステント拡張の際および該長期間の間、インタクトなままである、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

50

(発明の分野)

本発明は、狭窄した血管系または他の身体通路の処置に有用な、薬物添加複数層ハイブリッドポリマーコーティングを有するステントに関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

(発明の背景)

血管形成術は、閉塞した動脈の処置として、劇的に増加した。しかし、血管は、しばしば、血管形成術後に再閉塞を受ける。血管形成術後の血管の閉塞は、再狭窄として公知である。再狭窄のプロセスは、血管位置、病変の長さおよび他の変数に依存して、30%を超える症例において生じ得る。

10

【 0 0 0 3 】

再狭窄は、いくつかの場合、単純な機械的反射によって引き起こされ得る；例えば、動脈壁の弾性リバウンドおよび/または血管形成術によって生じる血管壁中の解離によって引き起こされる。これらの機械的な問題点は、血管を開けたままにし、そして血管の弾性リバウンドを予防するためのステントの使用によっていくらか緩和され、そして多くの患者について再狭窄のレベルを低減する。このステントは、代表的に、カテーテルによって血管内腔に導入され、そして狭窄した血管病変と接触するように展開され、それによって血管壁に対する内部支持を提供する。クリニックにおいて使用されているステントの例としては、P a l m a z に対して発行された米国特許第4,733,665号、G i a n t u r c o に対して発行された米国特許第4,800,882号、およびW i k t o r に対して発行された米国特許第4,886,062号（これらは、その全体が参考として本明細書中で援用される）に開示されるステントが挙げられる。

20

【 0 0 0 4 】

再狭窄の別の局面は、血管形成術によって引き起こされる動脈壁の損傷に対する、天然の治癒反応であると考えられる。治癒工程の複雑な工程の最終的な結果は、血管が再び閉塞されるまでの、内膜過形成、内側の平滑筋細胞の移動および増殖である。

【 0 0 0 5 】

ステントは、代表的に、薄い金属のスクリーン様の足場である管状金属デバイスであり、そして圧縮した形態で挿入され、次いで標的部位で展開される。ステントは、長期にわたって再狭窄を防ぐために、拡張した血管についての長期の支持を提供するために意図される。不運なことに、クリニックからの最初のデータは、ステントが、その役割において完全には成功せず、そして30%より多くの症例において、1年以内に血管再狭窄が生じたことを示す。ステント表面上または隣接患者組織において生じる問題に対処するために、ステント表面上に利用可能な医薬を有することが所望される。

30

【 0 0 0 6 】

冠状ステントが配置される場合、患者は、しばしば、ステント表面上の血栓形成を予防するために、積極的な抗血栓性の抗血小板レジメンに供される。ステント表面上の血栓形成は、血管系における金属物体の配置の自然の結果であり得る。ステント上に形成される血栓は、ステントからはがれて、血管系の別の箇所での所望でない危険な閉塞を生じ得ることが認識される。不運にも、積極的な抗血栓レジメンは、ステント手順または必要とされ得る他の二次的な手順に伴う傷害を治癒する患者の能力を損なう。従って、冠状ステント配置に関連する積極的抗血栓治療についての必要性を減少させる方法が見出されることが所望される。

40

【 0 0 0 7 】

これらの問題に対処するために、種々のアプローチが提唱されている。E P 0 7 0 6 3 7 6 B 1 (B u r t r a) は、パクリタキセルが、ポリマー層中に取り込まれ得ることを提唱した。例としては、ポリカプロラクタム、ポリ(ラクチック - c o - グリコール酸)などが挙げられた。しかし、これらの層の多くは、生分解性であり、従って、患者の酵素組成に依存し得る。酵素組成は、患者によってかなり異なることが公知である。従って、生分解プロセスおよび薬物放出速度は、おそらく、患者によって異なる速度で生じる

50

。さらに、この開示において使用されるポリマーは、この適用について低い粘着性を有する。

【0008】

米国特許第5,837,008号(Bergら)、同第5,851,217号(Wolffら)および同第6,344,035号(Chudzikら)は、ステント上の複数層のポリマー中の薬物の取り込みを記載し、ここで、薬物-ポリマー層は、1以上の連続適用において適用される。列举されたポリマーとしては、生体吸収性の例および生体安定性の例が挙げられる。列举された生体吸収性の例としては、ポリ(L-乳酸)、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)およびポリ(ヒドロキシブチレート-co-バレレート)が挙げられる。列举された薬物としては、ヘパリンおよび他の抗凝集剤、グルココルチコイドまたは他の抗炎症剤、ならびに種々の抗複製剤が挙げられる。生体吸収性のポリマーは、患者の酵素組成に依存し得、そして薬物放出において、患者間のバリエーションに供され得る。また、このようなポリマーは、この適用のためには低い粘着性を有する。列举された生体安定性ポリマーとしては、シリコーン、ポリウレタン、ポリエステル、ビニルホモポリマーおよびビニルコポリマー、アクリレートホモポリマーおよびアクリレートコポリマー、ポリエーテルならびにセルロース系物質が挙げられる。さらに、薬物放出層における単一のポリマーの使用は、この層に使用される特定のポリマーによって可能になる薬物放出にまで、薬物放出の動態を制限し、従って、ハイブリッドポリマー層を使用して可能であるのと同じ程度にまで、薬物放出の動態を調節することをあまり可能でなくする。さらに、薬物放出の動態を最適化することは、必要な粘着性およびステント上で臨床的に受容可能であるような可撓性を有するコーティングを提供しない。

10

20

【0009】

内皮細胞と共に播種されるステントを提供することが提唱されている。1つの実験において、細菌性 - ガラクトシダーゼまたはヒト組織型プラスミノゲンアクチベータのいずれかについて、レトロウイルス媒介性の遺伝子移入を受けたヒツジ内皮細胞が、ステンレス鋼ステント上に播種され、そしてステントが覆われるまで増殖した。従って、これらの細胞は、細胞が治療的タンパク質を提供し得る血管壁へと送達され得る。血管壁へと治療的物質を提供する他の方法としては、単純なヘパリンコーティングされた金属ステントが挙げられ、これにより、ヘパリンコーティングは、イオンのまたは共有結合的にステントに結合する。

30

【0010】

Yanに対する米国特許第5,843,172号は、医薬が金属の細孔にロードされる、多孔性金属ステントを記載する。このステントはまた、ポリマー性被覆を有し得、この被覆は、金属細孔中にロードされた薬物とは異なる薬物を含む。このステントは、1以上の薬物を送達する能力を有するが、1つの型のポリマーのみが使用され、そして金属細孔中の薬物がポリマー性媒体に結合していないという事実によって制限される薬物放出動態を媒介する能力を有さない。薬物のポリマー捕捉を有さない細孔の使用が、薬物の溶解性に完全に依存する、薬物放出速度/プロフィールを生じることが見出されている。

【0011】

最後に、Von Bergelenら「The JOSTENTTM Coronary Stent Graft - Just Another Stent? . . . or How Should it be Implanted?」、要約: 825-4、ACC 2000/49th Annual Scientific Session、March 12-15、2000、Anaheim, CA, USAは、その間に非常に薄いPTFEチューブを有する2つのステントのスリーブを記載し、これは、急性冠状動脈破裂に罹患した24人の患者に移植された。この方法は、この新規冠状ステント移植片(CSG)の適切な展開を達成するために、大きすぎる高圧バルーンカテーテルの使用を命じる。さらに、内部人工器官は、標的病変区画から発する側枝の閉塞を回避するために、適切な大きさにされ、そして配置される必要があり、そして血栓形成が関心事である。

40

【0012】

50

従って、クリニックにおける冠状ステント手順後の再狭窄および血栓形成の発生率を減少させるために、ステントの表面から治療的活性を一貫して提供し得る技術についての必要性が存在する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0013】

(発明の要旨)

1つの実施形態において、本発明は、複数のポリマー層がステント表面に適用されたステントを含み、これらのポリマー層の少なくとも1つ(全てではない)は、種々の個々の薬物または薬物カクテルについてのレザバを提供する。これらのポリマー層は、ハイブリッドポリマー層であり得、そして複数層ステントコーティングにおいて、異なる目的を果たし得る。

10

【0014】

本発明のポリマー層は、代表的に、金属ステント表面上に直接適用され得る結合層または下塗り層を含む。中間ポリマー層は、必要に応じて、この下塗り層上に適用され得る。この中間ポリマー層は、複合ハイブリッドポリマー層の可撓性、弾性および拡張性を増強するために使用される。次に、1以上の薬物キャリアポリマー層が、この中間ポリマー層上に適用され得るか、または中間層が使用されない場合、下塗り層上に直接適用され得る。

1以上のポリマー層は、ハイブリッドポリマー層であり得る。本明細書中で使用する場合、ハイブリッドポリマー層は、2以上の異なるポリマーが合わされて層を形成する層であり、均一なポリマー性アロイである。本発明において、下塗りハイブリッドポリマーは、ステント表面に足場を提供するように設計されたポリマーを含む。中間ハイブリッドポリマー層は、コーティング複合材料に増強された可撓性および弾性を付与し得、そして下塗り層および薬物放出層に粘着性を付与し得るポリマーを含む。この薬物放出層は、好ましくは、ハイブリッドポリマー層であるが、他の2つの層において使用されるポリマーとは異なるポリマーを含む。

20

【0015】

本発明のポリマー層は、優れた可撓性および弾性を有し、そして滅菌、患者における移植およびステント展開後にもインタクトなままであるように、拡張性である。これらのポリマー層は、あまり生体分解性ではなく、その結果、ホルモン活性における患者間の差異は最小化される。これらのポリマー層は、親水性ポリマーおよび疎水性ポリマーが使用されるので、薬物放出動態を調節し得る。

30

【0016】

本発明の薬物ロード層は、設計された生態適合性のハイブリッドポリマー層において治療薬物混合物を捕捉するための技術を提供する。本発明の1つの実施形態において、これらのポリマー層は、薬物についてのレザバとして作用し、そして滅菌および保存の間に薬物を保護および安定化する。これらのポリマー層は、体液に対して多孔性であり得、その結果、この薬物は、ポリマー層への体液の拡散を介して可溶化し得、制御された速度で、これらの層から引き続いて可溶化薬物が拡散し得る。このポリマー-薬物層は、ポリマーコーティングされたステント足場上に堆積され得、これは、カテーテルを介して、例えば、クリニックにおいて現在実行されている様式で、狭窄病変に送達可能であり得る。これらのポリマー層は、狭窄部位にて、適切な時間にわたって効果的な薬物濃度を提供するように設計される。例えば、薬物-ポリマー層は、約1~3日間にわたる速い薬物放出、その後の1週間、2週間、30日間または必要な場合それ以上にわたってより遅い持続性薬物放出を提供し得る。速い放出および遅い放出の時間の合計は、持続期間と称され得る。これらの薬物放出層はまた、所望の場合、例えば、ポリマー薬物放出層中の疎水性ポリマーに対する親水性ポリマーの比率を調節することによって、異なる薬物放出速度プロファイルを提供するように設計され得る。

40

【0017】

本明細書の1つの実施形態において、これらのポリマー層は、拡散動態を変更するために

50

、またはキャストリング溶液中の成分（特に、疎水性ポリマーに対する親水性ポリマーの比率）を変化させることによって、物理的特性（例えば、粘着性、可撓性および耐摩耗性）を増強するために、ポリビニルピロリドン、セルロースエステルおよびポリウレタン、アクリレートポリマーおよびアクリレートコポリマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、親水性アクリレートポリマーおよび親水性アクリレートコポリマー、メラミンまたはエポキシドのポリマーアロイを含む。より速い薬物放出のために、疎水性ポリマーに対する親水性ポリマーのより高い比率が使用され、薬物放出を遅くするためにその逆が使用されることが意図される。

【0018】

本発明の別の実施形態において、コーティングの表面特性は、種々の程度（例えば、高度に潤滑性から実質的に非潤滑性まで）を有する相対組成によってさらに影響され得る。表面層中に薬理学的薬剤を含ませることによって、この表面は、薬物レザバになり得、そして全身性の濃度は低いままで、高い局所的薬物濃度を提供し得る。このようなポリマーアロイは、本明細書中に記載され、そしてまた、米国特許第5,069,899号、Whitbourneら、表題「Anti-thrombogenic, anti-microbial compositions containing heparin」、米国特許第5,525,348号、Whitbourneら、表題「Coating compositions comprising pharmaceutical agents」、米国特許第6,086,547号、Hanssenら、表題「Wire for medical use coated with polymer sulpho 20
Whitbourneら、表題「Adherent, flexible hydrogel and medicated coatings」、公開されたPCT国際出願WO10/15526号、表題「Anti-infective covering for percutaneous and vascular access devices and coating method」、1999年11月18日出願の米国出願番号09/442,891、表題「Flexible sealed coil-like devices」ならびに2001年4月13日に出版された仮出願、米国出願番号60/196,781、表題「Targeted therapeutic agent release devices and methods of making a 30
nd using the same」（これらは、本明細書中で参考として援用される）に記載される。

【0019】

コーティング組成物は、種々のステントをコーティングするために使用され得る。非限定的な例としては、以下が挙げられる：自己展開ステント（例えば、Wallstentの変種）またはバルーン展開ステント（種々の型（例えば、Gianturco-Roubin、PalmaZ-Schatz、Wiktor、Strecker、Cordis、AVE Micro Stent、Boston Scientific NirステントおよびGuidant MULTI-LINK（登録商標）冠状ステント）にて利用可能であるような）。これらのステントは、代表的に、ステンレス鋼またはタンタルのような材料あるいはニチノールから調製される。これらは、尖った縁を有する種々のメッシュパターンを有し、そしてより短いかまたはより長く、そしてより小さいかまたは大きい直径を有する。本発明のコーティングは、全てのこのようなステントおよび当業者に公知であるかまたは引き続いて開発される他のステントに適切である。 40

【0020】

本発明の1つの実施形態は、以下を含むコーティングを有する薬物添加ステントに関する：（a）第一の組成の1以上のポリマーを含む下塗り層、および（b）第二の組成の1以上のポリマーを含む薬物レザバ層であり、この薬物レザバ層のポリマー組成は、下塗り層のポリマー組成とは異なり、そしてこの薬物レザバ層は、1以上の活性薬剤をさらに含み、このコーティングは、ステント展開の際およびその後の持続期間の間にインタクトなま 50

まであり、そしてステント展開部位で有効量の活性薬剤を放出する。

【0021】

別の実施形態において、薬物添加ステントは、下塗り層と薬物レザバ層との間に中間層をさらに含み得、この中間層は、下塗り層および薬物レザバ層のポリマー組成とは異なるポリマー組成を含む。この薬物添加ステントは、これらの層の1つまたは別個の層中に、1以上の造影材料をさらに含み得、この造影剤は、このデバイスが、超音波、核磁気共鳴画像化、X線画像化および/または他の画像化様式を受ける場合に、可視性を増強し得る。

【0022】

薬物添加ステントは、同じ層および/または異なる層内に含まれる異なる薬剤を含み得る。下塗り層および/または薬物レザバ層は、単一の層であり得るか、あるいは2以上の層を含み得る。さらに、中間層は、複数の層を含み得る。薬物添加ステントは、1種より多い活性薬剤を含み得る。

10

【0023】

なお別の実施形態において、下塗り層は、以下からなる群より選択される1以上のポリマーを含む：アクリレートポリマー/コポリマー、アクリレートカルボキシルおよび/またはヒドロキシルコポリマー、ポリビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー(PVP/VA)、オレフィンアクリル酸コポリマー、エチレンアクリル酸コポリマー、エポキシポリマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリビニルピロリドンコポリマー、ポリアミドポリマー/コポリマー、ポリイミドポリマー/コポリマーおよび/またはポリエーテルスルホン。中間層は、以下からなる群より選択される1以上のポリマーを含み得る：アクリレートポリマー/コポリマー、アクリレートカルボキシルおよび/またはヒドロキシル、PVP/VA、ポリウレタン、シリコンウレタンポリマー、ポリカーボネートウレタンポリマー、ポリビニルブチラールおよび/またはエポキシポリマー。

20

【0024】

下塗り層および/または中間層および/または薬物レザバ層は、ポリウレタン、ポリカーボネートウレタンポリマーおよびシリコンウレタンポリマーからなる群より選択される1以上のポリマーを含み得る。

【0025】

さらなる実施形態において、薬物添加ステントは、1000psiより大きい曲げ率および200%より高い破断時の伸びを有する、1以上のポリマーを含み得る。薬物添加ステントは、アクリレートポリマー/コポリマー、アクリレートカルボキシルおよび/またはヒドロキシルコポリマー、ポリビニルピロリドン(PVP)、PVP/VA、セルロースエステル、ポリウレタン、ポリカーボネート-ウレタンポリマー、シリコン-ウレタンポリマー、エポキシポリマー、ポリエチレングリコールおよび/またはポリエチレンオキシドから選択されるポリマーを含む薬物レザバ層を有し得る。薬物添加ステントは、ポリウレタン、硝酸セルロース、および/または1以上の他のセルロースエステルポリマーの1以上を含む薬物レザバを有し得る。

30

【0026】

さらなる実施形態において、薬物添加ステントは、アクリレートポリマー/コポリマー、カルボキシル基および/またはヒドロキシル基を含むアクリレートポリマー/コポリマー、硝酸セルロースおよび/または他のセルロースエステルから選択される1以上のポリマーを含む薬物レザバ層を有し得る。薬物添加ステントは、狭窄部位にて有効な抗再狭窄剤を含む、活性薬剤を有し得る。コーティングの合計の厚さは、約0.3ミクロン~約30ミクロンの間であり得る。薬物添加ステントはまた、約0.1ミクロン~約5ミクロンの厚さを有する下塗り層、および約0.1ミクロン~約10ミクロンの厚さを有する薬物レザバ層を有し得る。さらに、薬物添加ステントは、約0.1ミクロン~約15ミクロンの厚さを有する中間層を含み得る。

40

【0027】

本発明の他の実施形態において、活性薬剤は、以下の1以上から選択される：抗血栓剤、抗炎症剤、抗新生物剤、抗増殖剤、細胞成長抑止剤、細胞傷害性剤、抗菌剤、抗再狭窄剤

50

、抗血小板剤および抗凝固剤。活性薬剤はまた、以下の1以上から選択され得る：抗フィブリン剤およびフィブリン溶解剤、抗血小板剤、プロスタサイクリン（およびアナログ）、糖タンパク質、IIb/IIIa剤、トロンボキサニンヒビター、抗トロンビン剤、抗凝固剤、抗有糸分裂剤、抗増殖剤および細胞成長抑止剤、抗血管形成剤および血管形成阻害剤、ACEインヒビター、増殖因子アンタゴニスト、抗酸化剤、ビタミン、カルシウムチャンネルブロッカー、魚油（3-脂肪酸）、ホスホジエステラーゼインヒビター、硝酸供与体、ソマトスタチンアナログ、免疫抑制剤および抗炎症剤、抗菌剤、および放射同位体を含む放射性核種、COX-2インヒビター、内皮促進剤、キナーゼインヒビター、上皮増殖因子キナーゼインヒビター、チロシンキナーゼインヒビター、MAPキナーゼインヒビター、タンパク質トランスフェラーゼインヒビター（単独または組み合わせで）。

10

【0028】

さらなる実施形態において、活性薬剤は、以下の1以上から選択され得る：プラスミン、ストレプトキナーゼ、単鎖ウロキナーゼ、ウロキナーゼ、t-PA（組織型プラスミノゲンアクチベータ）、アミノカプロン酸、アスピリン、モノクローナル抗体、ペプチド、薬物（例えば、ReoPro、Cilastagel、エプチフィバチド（eptifibatide）、チロフィバン（tirofiban）、チクロピジン、Vapiprost、ジピリダモール、フォルスコリン、アンジオペプチン（angiotensin）、アルガトロバン、デキスタン（dextran）、ヘパリン、LMWヘパリン、Enoxaparin、Dalteparin、ヒルジン、組換えヒルジン、抗トロンビン、合成抗トロンビン、トロンビンインヒビター、Warfarin、他のクマリン、ピンクリスチン、ピンプラスチン、パクリタキセルおよびそのアナログ、メトトレキサート、シスプラチン、フルオロウラシル、ラパマイシン、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸、コルチコステロイド、コルヒチン、ニトロプルシド、パクリタキセル、アンギオスタチンおよびエンドスタチン；遺伝物質、オリゴヌクレオチド、Cilazapril、Lisinopril、Captopril、VEGF、FGF、Probuco1、Tocopherol、ニフェジピン、ジピリダモール、Molsidomine、アンジオペプチン、プレドニゾロン、グルココルチコイド、デキサメタゾン、リファマイシン、Re-188、Re-186、I-125、Y-90セレコキシブ（celecoxib）、Vioxx、ジピリダモール、テオフィリン（単独または組み合わせで）。

20

30

【0029】

別の実施形態において、薬物添加ステントは、アクリレート/カルボキシルポリマー、エポキシポリマー、ポリビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー（PVP/VA）の1以上を含む下塗り層を有し得る。この下塗り層はまた、エチレンアクリル酸コポリマー（EAA）、エポキシポリマーおよびポリカーボネートウレタンの1以上を含み得る。

【0030】

本発明のなお異なる実施形態において、中間層は、ポリカーボネートポリウレタンを含み得る。薬物添加ステントは、アクリレート/カルボキシルポリマー、エポキシポリマーおよびポリビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー（PVP/VA）の1以上を含む薬物放出層を有し得る。薬物放出層は、ニトロセルロースを含み得る。薬物放出層はまた、ニトロセルロースならびに以下の1以上を含み得る：ポリテトラメチレンエーテルグリコールウレタン、ポリカーボネート-ウレタン、シリコーン-ウレタンポリマー、ポリエチレングリコール、ポリメチルメタクリレート-2-ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー、ポリエチルメタクリレート-2-ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー、ポリプロピルメタクリレート-2-ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー、ポリブチルメタクリレート-2-ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー、ポリメチルアクリレート-2-ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー、ポリエチルアクリレート-2-ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー、ポリプロピルアクリレート-2-ヒドロキシメタクリレートコポリマー、ポリブチルアクリレート-2-ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー、メチルビニルエーテル無水マレイン酸コポリマーおよびポリ（2-ヒ

40

50

ドロキシエチルメタクリレート)。活性薬剤は、パクリタキセル、ヘパリン複合体、リファマイシンおよびメトトレキサートからなる群より選択され得る。

【0031】

本発明の別の局面は、ステント展開の際に分離される支柱を有する薬物添加ステントを作製するための方法に関し、この方法は、以下の工程：揮発性媒体中に1以上のポリマーを含む下塗りポリマー液を適用する工程、揮発性媒体中に1以上のポリマーを含む薬物レザバポリマー液（1以上の薬物レザバポリマー液は、1以上の下塗り層ポリマーとは異なる）を適用する工程、および薬物レザバポリマー液を適用する工程と同時にまたはこの工程の後のいずれかに、活性薬剤を適用する工程、ならびに揮発性媒体を除去する工程、を包含し、これらの層は、ステントの支柱間にコーティングブリッジを形成することなく適用され得、これらの層は、ステント展開の際にインタクトなままであり、そしてステント展開部位にて有効量の活性薬剤を放出する。他の実施形態は、1種以上の活性薬剤が適用されるか、または適用工程を1回以上繰り返すことを必要とし得る。本発明は、下塗り層および薬物レザバ層の1つ以上のポリマーとは異なる1以上のポリマーを含む、中間可撓化ポリマー液の適用を含み得る。揮発性媒体は、約110より高い沸点を有し得る。これらの液体は、約20cpsと約70cpsとの間の粘度を有し得る。

10

【0032】

なお別の局面において、本発明は、薬物添加ステントを作製するための方法に関し、この方法は、下塗りポリマー層ならびに少なくとも2種のポリマーおよび1種以上の活性薬剤を含む薬物レザバ層を適用する工程を包含し、ここで、下塗りポリマーと薬物レザバとのポリマー組成は異なり、ステントの支柱間にコーティングブリッジを形成せず、コーティングはステント展開の際にインタクトなままであり、そしてステント展開部位で有効量の活性薬剤を放出する。

20

【0033】

さらなる局面において、本発明は、被験体の標的部位に生体活性薬剤を投与するための方法に関し、この方法は、以下の工程を包含する：被験体の標的部位にてステントを移植する工程（このステントは、下塗り層および薬物放出層を有するコーティングを含み、この薬物放出層は、生体活性薬剤を含み、そしてこの下塗り層および薬物放出層は、異なるポリマーを含む）、ステントを展開する工程、および生体活性薬剤を、展開期間の間にコーティングから溶出させる工程（このコーティングは、移植の間、ステント展開の間、および長期間にわたって、インタクトなままである）。

30

【0034】

本発明はまた、薬物添加ステントに関し、このステントは、以下：ステント本体、生物学的に活性な薬剤、この薬剤を含み、そして長期間にわたってこのステントから薬剤を制御可能に放出するための手段（これは、第一ポリマーを含む）、ならびにこのステント本体に含む手段を結合するための手段（これは、第二ポリマーを含む）を備え、この含む手段および結合する手段は、ステント展開時および長期間にわたってインタクトなままである。

【0035】

本明細書中に引用される本発明の要素は、当業者に明らかなように、記載される特定の実施形態の中で組み合わせられ得るか、または除外され得る。

40

【0036】

（発明の詳細な説明）

本発明の好ましい実施形態を記載する際に、特定の用語が、明確さのために使用される。しかし、本発明は、そのように選択された特定の用語に限定されることを意図しない。各特定の要素は、類似の目的を達成するために類似の様式で作用する、全ての技術的等価物を含むことが理解されるべきである。本発明の実施形態は、上記の教示の下で当業者によって理解されるように、本発明から逸脱することなく、改変または変更され得、そして要素が付け加えられるかまたは省略される。本明細書中に引用される全ての参考文献は、その各々が個々に参考として援用されるかのように、参考として援用される。

50

【0037】

標的化治療のためのハイブリッドポリマー送達系を開発するために、その物理的特性および薬物放出特性の両方に関して、この系の特性を制御および操作し得ることが重要である。この活性薬剤は、表面ハイブリッドポリマー層に吸収され得るか、またはハイブリッドポリマーコーティング溶液に直接組み込まれ得る。表面ポリマー層に薬物を吸収させることは、研究室においてポリマー-薬物の性能を評価するために有効な方法であるが、市販品については、ポリマーおよび薬物が成形混合物中で予め混合されることが好ましくあり得る。より大きな効果は、コーティングにおける活性薬剤とポリマーとの比を制御するために、コーティング混合物において2つのエレメントを合わせることにより達成され得る。このような比は、薬物添加層の最終的な特性に対する重要なパラメーターである。すなわち、これらは、活性薬剤濃度および薬理学的活性の寿命のより良い制御を可能にする。

10

【0038】

薬物放出系において使用される代表的なポリマーとしては、水不溶性セルロースエステル、種々のポリウレタンポリマー（親水性版および疎水性版を含む）、親水性ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリエチレンオキシド（PEO）、ポリビニルピロリドン（PVP）、PVPコポリマー（例えば、酢酸ビニル、ヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）およびメチルメタクリレート（PMMA-HEMA）のようなコポリマー）、ならびに官能基（例えば、カルボキシルおよび/またはヒドロキシル）を含む他の親水性および疎水性のアクリレートポリマーおよびコポリマーが挙げられ得る。

【0039】

セルロースエステル（例えば、酢酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、および硝酸セルロース）が使用され得る。セルロースエステルは、好ましくは、ハイブリッドポリマー組成物におけるポリマー成分として作用する。硝酸セルロースは、その活性薬剤との適合性ならびにコーティングに対して非粘着性および接着性を与えるその能力が理由で好ましい。硝酸セルロースは、環境条件および処理条件において捕捉された薬物を安定化させることが示されている。好ましくは、硝酸セルロース（窒素含量 = 11.8 ~ 12.2%）が、本発明において使用されるが、より低い硝酸濃度を有する等級のポリマーが使用され得る。粘性等級（例えば、3.5、0.5、または0.25秒）が、これらの処方物において使用されるコーティング固体と合わされた場合に適切な流体力学的特性を提供するために使用される。より高い粘性等級またはより低い粘性等級が使用され得る。しかし、より高い粘性等級は、本発明において好まれる固体濃度で得られる高い粘性が理由で、使用することがより困難であり得る。より低い粘性等級（例えば、3.5、0.5、または0.25秒）が、好ましくは、これらの処方物において使用されるコーティング固体と合わされた場合に適切な流体力学的特性を提供するために使用される。物理的特性（例えば、張力、伸長性、可撓性、および軟化点）が粘性（分子量）に関連し、そしてより低い分子量種（特に0.25秒未満の等級）により減少し得る。

20

30

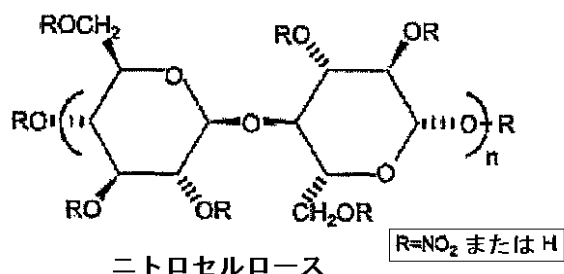
【0040】

セルロース誘導体は、アンヒドログルコース構造を含む。硝酸セルロースは、疎水性の、水不溶性ポリマーであり、そして高い防水特性を有する。この構造は、多くの活性薬剤との高い適合性を導き、硝酸セルロースに捕捉された薬物に提供される高い程度の安定性の原因となる。ニトロセルロースの構造は、以下に与えられる。

40

【0041】

【化1】



硝酸セルロースは、剛性の、比較的不可撓性のポリマーであり、そして医療デバイスを作製するために代表的に使用される多くのポリマーに対する限定された接着性を有する。また、薬物溶出動態の制御は、1つのみのポリマーが結合マトリクスにおいて使用される場合に限定される。なぜならば、ステントは、コーティングの厚みおよびポリマーと捕捉された薬物との比のような重要な変数を有するからである。1つの実施形態において、本発明は、ハイブリッドポリマー薬物充填マトリクスにおいて、硝酸セルロースと共にポリウレタンポリマーを使用する。ポリウレタンは、より高い可撓性および本発明のポリマーコートステント表面への接着性を有するハイブリッドポリマーマトリクスを提供する。ポリウレタンはまた、コーティングからの薬物溶出を遅延させるために使用され得る。脂肪族、芳香族、ポリテトラメチレンエーテルグリコール、およびポリカーボネートは、ポリウレタンに含まれ、コーティングにおいて使用され得る。

10

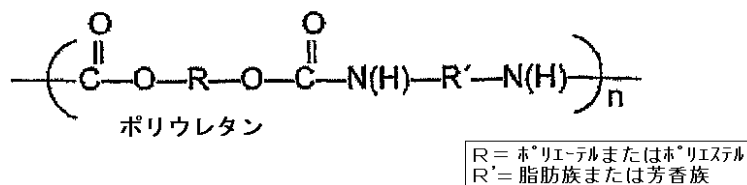
20

【0042】

以下の構造から、ポリマー構造に含まれる親水性基の数に基づいてどの程度大きいかまたはどの程度小さい親水性ポリウレタンポリマーが生成され得るかを見ることが可能である。本発明において使用されるポリウレタンは、水不溶性であり、可撓性であり、そしてセルロースエステルと適合性である。

【0043】

【化2】



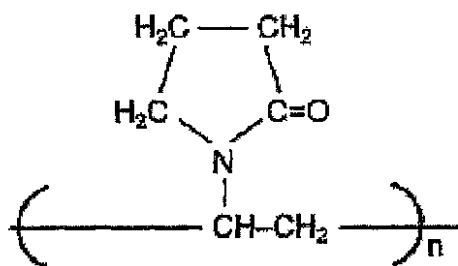
30

ポリビニルピロリドン (PVP) は、異常な錯化特性およびコロイド特性を有するポリアミドであり、そして本質的に生理学的に不活性である。PVP および他の親水性ポリマーは、代表的に、生物適合性である。PVP は、薬物放出率を増大させるために、薬物充填ハイブリッドポリマー組成物中に組み込まれる。1つの実施形態において、薬物充填ハイブリッドポリマー組成物において使用されるPVPの濃度は、20%未満であり得る。この濃度は、この層を生物腐食性または潤滑性にしない。さらに、1%未満から80%よりも高いPVP濃度が、実施可能であるとみなされる。

40

【0044】

【化3】



ポリビニルピロリドン

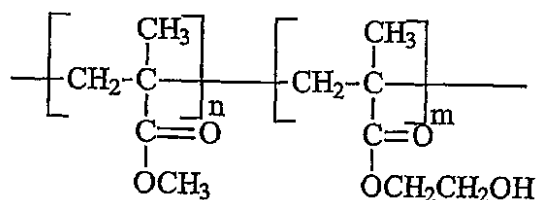
10

アクリレートポリマーならびにポリメチルメタクリレート（PMMA）およびポリメチルメタクリレートヒドロキシエチルメタクリレート（PMMA/HEMA）を含むコポリマーが、コンタクトレンズおよび眼内レンズの用途におけるそれらの広範な使用の結果として、それらの生物適合性について知られている。ステント用の薬物放出コーティングにおけるこのようなコポリマーの使用を記載したいくつかの研究が、文献にて報告されている。コーティングは、極僅かな平滑筋および内皮細胞の増殖、および非常に低い炎症応答（Bar）しか誘発しないことが見出された。これらのポリマー/コポリマーは、薬物ならびに本発明の他のポリマーおよび層と適合性である。

【0045】

20

【化4】



メチルメタクリレートヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー

30

薬物充填コーティングは、有機溶媒中のコーティング溶液として調製され得る。この溶液は非反応性であり、そして室温にて保存される場合に18ヶ月までの有効期限を有し得る。とりわけ、単純な手順（例えば、浸漬、噴霧、その後の風乾）が、このハイブリッドポリマー表面をステントに適用するために使用され得る。高温（40～120）でこのデバイスを乾燥させることにより、残存する溶媒を除去し、約0.3～30ミクロンの厚みの生物適合性表面層を生成し得る。一旦乾燥すると、この表面層は、このハイブリッドポリマー層に捕捉された薬物および保存条件に依存して、滅菌パッケージングの期間（一般的に、3～5年）実質的に安定である。

【0046】

下塗り層に使用されるポリマーは架橋可能であり得、そしてコーティングは、ポリマーに対する架橋剤（例えば、エポキシ樹脂、メラミン樹脂、他のアミノ樹脂、およびフェノール性樹脂）を含み得る。ポリマーは、カルボキシ官能基アクリル性ポリマー、ヒドロキシ官能基アクリル性ポリマー、アミン官能基アクリル性ポリマー、メチロール官能基、およびアミド官能基アクリル性ポリマーから選択され得る。それらは、メチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、イソブチルメタクリレート、エチルメタクリレート、メチルアクリレート、エチルアクリレート、ブチルアクリレートアクリル酸、メタクリル酸、スチレンメタクリレート、およびスチレンアクリレート、ならびにそれらのコポリマーから選択される架橋可能なアクリルであり得、そして他の非アクリル性ポリマー（例えば、ポリウレタン、ポリカーボネート-ウレタン、ケイ素-ウレタン、脂肪族ポリウレタン、ポリビニルピリジンコポリマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリアミ

40

50

ドコポリマー、ポリイミドコポリマー、当該分野で公知の他のポリマー)が、下塗り層において使用され得る。

【0047】

下塗り層は、好ましくは、溶液中の親水性ポリマーと有意に反応しない水不溶性ポリマーであり、低い水吸収性を有し、高い程度の可撓性を提供し、そして改善されたステント基材への結合性を有する疎水性ポリマーを含む。本発明において使用され得る適切な市販品としては、ACRYLOID・RTM・(Rohm&Haas)AT-63、AT-51、AT-81、WR-97のようなアクリル；PRIMACOR・TM・(DOW)5989、5990のようなエチレンアクリル酸コポリマー；CYMELLO・RTM・ヘキサメトキシメチルメラミン(CYTEC Industries)303、370、380；EPON(Shell)1001のようなエポキシ；およびBUTVAR B-79(Monsanto)のようなポリビニルブチラル、Tecoflex 93A、Chronoflex ARのようなポリウレタンが挙げられる。好ましいアクリル性安定化ポリマーは、エポキシと反応し得るがそのポリマーに親水性を付与しないヒドロキシルまたはカルボキシのような反応基を含む。

10

【0048】

1つの実施形態において、本発明のコーティングは、下塗り層および/または薬物レザバ層において使用される親水性ポリマー(例えば、水溶性ポリオレフィン(例えば、極性ペンダント基を有する親水性ビニルポリマー)、親水性エステル化基を有するポリアクリレートまたはメタクリレート、ポリエーテル、ポリエチレングリコール、あるいは当該分野で公知の親水性特性を有する他のポリマー)を含む。親水性ポリマーは、好ましくは、PVPまたはPVP/酢酸ビニル(例えば、PVP/VA(GAF)E-335およびE-635)である。

20

【0049】

親水性成分は、Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, Kroschwitz編(Wiley 1990), pp. 458-59(本明細書中で参考として援用される)において議論されているクラスのいずれかであり得る。ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、またはポリビニルアルコールのようなポリマーは、単独でかまたは組み合わせて受け入れられ得る。適切な親水性ポリマーの例としては、以下の化合物のホモポリマーまたはコポリマーが挙げられる：極性ペンダント基を有するビニルポリマーのようなポリオレフィン、N-ビニルピロリドン、N-ビニルラクタム、N-ビニルブチロラクタム、N-ビニルカプロラクタム、スチレンスルホン酸ナトリウムモノマー、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸、ビニルスルホン酸ナトリウム、ビニルピリジン、親水性エステル化基を有するアクリレートまたはメタクリレート。他の親水性ポリマーとしては、適切な親水性が存在する限り、ポリエーテル、ポリエチレングリコール、ポリサッカリド、親水性ポリウレタン、ポリヒドロキシアクリレート、ポリメタクリレート、およびビニル化合物とヒドロキシアクリレートまたはアクリル酸とのコポリマーが挙げられる。他の例としては、デキストラン、キサンタン、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリアクリルアミド、およびポリペプチドが挙げられる。他の親水性成分は、当業者に公知である。

30

40

【0050】

本発明は、例えば、ACRYLOID Thermoplastic Acrylic Ester Resins for Industrial Finishing, Rohm&Haas, Bulletin 82A37(1987)に規定されるようなアクリル(例えば、ポリマーおよびアクリル酸とメタクリル酸とのコポリマーならびにそれらのエステル)(カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミド基、またはメチロール基を含む少なくとも1つの成分を有する架橋可能なアクリルを含む)を必要とし得る。所定の官能基を有する以下のACRYLOIDポリマーが好ましい：AT-51(ヒドロキシル)、AT-63(ヒドロキシル)、AT-81(カルボキシル)、およびWR-97(ヒドロキ

50

シル)。架橋可能なアクリル性エマルジョン(例えば、RHOPLEX B-15J(Rohm & Haas))およびスチレンアクリル性エマルジョン(例えば、AROLON RTM. 820-W-49(Reichhold))もまた使用され得る。

【0051】

種々のポリマー(例えば、エポキシ樹脂、特に、硬化されたエポキシポリマー(例えば、EPOTUF RTM. 38-505(Reichhold))、および好ましくはポリアミドによって硬化されたエポキシポリマー(例えば、EPOTUF RTM. 37-618(Reichhold))、ビニルポリマー、特に酢酸ビニル、ビニルアセタール(例えば、ポリビニルブチラール)、およびエチレン酢酸ビニルコポリマー)が使用され得る。必須の特性を有する他の適切なポリマーは、当業者に明らかである。このポリマーは、好ましくは(しかし必須ではない)反応基または反応点(例えば、ヒドロキシル、第1級アミン、第2級アミン、および第3級アミン、酸(例えば、カルボキシル、アミド)または化学的反応点を示す他の基)を含む。アクリルの場合、これは、架橋可能な「官能性」を有するとして言及される。ポリマーおよび化学反応点は、誘引力(例えば、医療デバイス表面への水素結合、ならびに親水性ポリマーおよび/または生物活性薬剤への水素結合)を形成し得る。このような結合は非常に強力であり、そしておそらく共有結合、イオン結合、または他の結合を伴わないで、コーティングに対して望ましい接着性および可撓性を提供する。

10

【0052】

反応性基を有するポリマーは、ステントにおける下塗り層(これは、金属基板を与える)において好ましい。しかし、このような基を欠くポリマー(例えば、アクリル樹脂またはスチレンコポリマー)もまた効果的に使用され得る。この反応性基はまた、反応して架橋したマトリックスを形成し得るか、または架橋したマトリックスの形成を補助する。所望の場合、架橋剤(例えば、尿素樹脂、メラミン、イソシアネート、フェノール樹脂など)は、ポリマー鎖上の化学的反応性の点と相互作用して本発明のポリマー自体と架橋させるために組み込まれ得る。あるいは、架橋剤は、ポリマーを安定化しながらそれ自体と反応して架橋したマトリックスを形成し得、このマトリックスにおいて、親水性ポリマーは、メッシュ状になり(enmeshed)、接着性の可撓性コーティングを生じる。架橋は、次の層が塗布された場合に、溶媒がポリマー層を広範にわたって攻撃して分解しないことを確実にすることにより、効果的な接着を促進する際に有用である。

20

30

【0053】

薬物レザバ層は、いくつかの親水性ポリマーの混合物を含む。疎水性ポリマーは、本開示において以前に記載されたような官能基を含むかまたは含まないセルロースエステル(例えば、硝酸セルロース、ポリカーボネート-ウレタン、アクリレートポリマーおよびコポリマー)を含む。親水性ポリマーは、親水性ペンダント基を有するビニルポリマー(例えば、PVPおよびそのコポリマー)、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、HEMA、HEMA-アクリレートおよびメタクリレートコポリマー、ならびに本開示において以前に記載される親水性ポリマー/コポリマーを含む。

【0054】

本発明のコーティングは、実施例において示されるように、接着試験および屈曲試験に供された場合でさえ非常に耐久性である。このような増強された接着性および可撓性は、驚くべき結果である。本発明によるコーティングは、コーティングされたデバイスの有用な寿命の全体にわたってコーティングの所望の品質を保持するのに十分な厚さおよび耐久性で、生物医学的なデバイスまたは他のデバイスの表面に適用され得る。本発明のコーティングは、生体組織とは非反応性であり、そして血液中で тромбоген 非形成性である。これらは、実質的に生分解性ではない。

40

【0055】

本発明のコーティングは、0.9~100ミクロンのオーダーで薄くなり得、好ましくは約50または30ミクロン未満であり得、そして製造された場合にステント上に連続的な表面層を形成するという点において密着性(coherent)であり得、そして膨張後

50

にステント上で密着性を保持し得る。これらは、水性流体中への長期の浸漬の際の除去に対して耐性であり、そして広範な種々の基材に対して接着性である。

【0056】

コーティングは、浸漬、注入、ポンプ、噴霧、刷毛、すりのばし(wipe)、または当業者に公知の他の方法のような種々の技術により塗布される。コーティング溶液は、低い粘度(代表的に100CPS未満)を有し、そして良好な広がり特性を有する。このコーティングは、有機溶媒を追い出すために、好ましくは高温(代表的には50 ~ 140)で焼付けされる。コーティングとの相互作用および基材に対する接着を促進するために、ポリエチレンのようないくらかの表面を、ガスプラズマまたは他のイオン化処理で処理する必要があり得る。

10

【0057】

このコーティングは、デバイスの表面に対する接着を促進するために好ましくは内部層に、安定化ポリマーに加えて、ポリウレタン、ポリエステル、スチレンポリブタジエン、塩化ポリビニリデン、ポリカーボネート、およびポリ塩化ビニルのようなポリマーを含有し得る。

【0058】

(抗再狭窄剤および他の活性薬剤)

本発明のハイブリッドポリマーキャリア層と組み合わせられる活性薬剤の例としては、以下が挙げられる：抗フィブリン剤および抗線維素溶解剤(プラスミン、ストレプトキナーゼ、単鎖ウロキナーゼ、ウロキナーゼ、t-PA(組織型プラスミノゲン賦活剤)、アミノカブロン酸を含む)；抗血小板剤(アスピリン、プロスタサイクリン(およびアナログ)を含む)；糖タンパクIIb/IIIa剤(モノクローナル抗体、ペプチド(例えば、ReoPro、Cilastagel、エプチフィバチド、チロフィバン、チクロピジン、Vapiprost、ジピリダモール、フォルスコリン、アンギオペプチン、アルガトロバン、トロンボキサンインヒビターを含む)；抗トロンピン剤および抗凝固剤(デキストラン、ヘパリン、LMWヘパリン(Enoxaparin、Dalteparin)、ヒルジン、組換えヒルジン、抗トロンピン、合成抗トロンピン、トロンピンインヒビター、ワルファリン(および他のクマリン類)を含む)；抗有糸分裂剤、抗増殖剤および細胞増殖抑制剤(ビンクリスチン、ビンブラスチン、パクリタキセル、メトトレキサート、シスプラチン、フルオロウラシル、ラパマイシン、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸、コルチコステロイド、コルヒチン、ニトロプルシドを含む)；抗脈管形成剤および脈管形成抑制(angiosstatic)剤(パクリタキセル、アンギオスタチンおよびエンドスタチンを含む)；遺伝物質およびオリゴヌクレオチド；ACEインヒビター(例えば、シラザプリル(Cilazapril)、リジノプリル、カプトプリル)；成長因子(例えば、VEGF、FGF)アンタゴニスト；抗酸化剤およびビタミン類(例えば、プロブコール、トコフェロール)；カルシウムチャネル遮断薬(例えば、ニフェジピン)；魚油(3-脂肪酸)；ホスホジエステラーゼインヒビター(例えば、ジピリダモール)；硝酸ドナー(例えば、Molsidomine)；ソマトスタチンアナログ(例えば、アンギオペプチン)；免疫抑制剤および抗炎症剤(例えば、プレドニゾロン、グルココルチコイドおよびデキサメタゾン)；抗菌剤(例えば、リファマイシン)および放射性核種(放射同位体、放射同位体、および放射同位体(例えば、Re-188、Re-186、I-125、Y-90)を含む)；COX-2インヒビター(例えば、CelecoxibおよびVioxx)；キナーゼインヒビター(例えば、上皮成長因子キナーゼインヒビター、チロシンキナーゼインヒビター、MAPキナーゼインヒビター、タンパク質トランスフェラーゼインヒビター、Resten-NG、ならびに他の生物学的活性薬剤および生物学的応答変更薬剤、ならびに単独か、または再狭窄を防止し、そして他の所望の生物学的効果を提供するために複数の作用を同時に行うために組み合わせられるその他の活性薬剤。

20

30

40

【0059】

本発明に従って生成されたコーティング中に負荷される活性薬剤の量は、約25 ~ 約60

50

0 マイクログラムの範囲であるが、より低いかまたはより高い負荷が、以下を含む種々の要因に依存して使用され得る：薬物、所望の投薬レベル、薬物放出層の組成、ステントの型、ステントの直径および長さ、層の数および活性薬剤の適用方法、コーティング厚さ、活性薬剤の化学的特性、ならびに他の要因。これらの要因は、長期間にわたって所望の量の活性薬剤を制御可能に放出する耐久性コーティングを提供するように調整される。代表的な所望の放出パターンにおいて、活性薬剤の25%が最初の数日で放出され、残りは、30日以上をかけて徐々に放出される。他の放出パターンは、望まれる治療効果（例えば、抗脈管形成、抗癌など）に依存して、本発明の方法および組成物を使用して容易に達成され得る。

【0060】

本発明のハイブリッドポリマー層は、ステントでのそれらの有用な適用を可能にする物理的特性を有する。例えば、本発明のハイブリッドポリマーは、金属ステント表面に対する優れた接着を達成する。本発明のハイブリッドポリマー層の接着は、米国特許第5,997,517号（本明細書中にその全体が参考として援用される）に記載されるような特定の結合層の使用により可能にされる。

【0061】

さらに、本発明のハイブリッドポリマーは、多重層複合構造と共に、ステントの拡張の間でさえ薬物層がステント表面に十分に接着したままであり、そして長期の移植の間にその接着性を失わないことを確実にする。本発明のポリマーは、機械的なステントの機能（例えば、拡張に必要な力、およびステントが移植後の崩壊に耐えるような強度）を変更しない。

【0062】

本発明の一実施形態において、ステントの製造は、結合下塗り層の塗布で開始し得る。一実施形態において、下塗り層は、約0.1～約5ミクロンのオーダーの厚さであり得る。架橋した下塗り層は、架橋していない層よりも薄くあり得る。この下塗り層は、このステントを下塗りコーティング溶液に浸漬し、次いでコーティング溶液中の溶媒を追い出し、そして下塗り層を硬化および架橋するために高温で乾燥することにより塗布され得る。

【0063】

この下塗り層は、乱気流に供されて、硬化工程の前に発生する任意の架橋（bridging）を開き得る。下塗りコーティングをステント上に噴霧することも可能である。代表的な硬化スケジュールは、100～120で50分～60分間乾燥する工程を包含する。ハイブリッドポリマー下塗り層は、以下のようなポリマーおよびコポリマーを含むポリマーアロイを含む：特にアミン、ヒドロキシルおよびカルボキシルなどの官能基を有するアクリレートポリマーおよびコポリマー、エポキシ樹脂、アミン樹脂、エチレンアクリル酸コポリマー、ポリウレタン（特により疎水性のバージョン）、ポリビニルピロリドンのコポリマー（例えば、酢酸ビニル、ポリエーテルスルホンとのコポリマー）、ならびにその他。

【0064】

1つ以上の中間層の使用は、任意であるが、好ましい。この中間層は高温における同様の硬化スケジュールを含めて、下塗り層について記載された方法と実質的に同じ方法を使用して下塗り層上に塗布され得る。この中間層は、複合コーティング層の可撓性特性、弾性特性、および拡張特性を増強するために使用される。適切に構築された場合の複合材中の薄層が、その構成要素の特性を獲得することが認識される。この中間層は、複合層の可撓性特性、弾性特性、および拡張特性に寄与し、そして増強することを意図される。この役割を十分に果たすポリマーの例は、1,000または3,000より高い曲げ率（1%セカント率（secant modulus）（psi）（ASTM手順D790））、および200%または300%より大きい破断時の伸びを有するポリカーボネート-ポリウレタンである。代表的な実施形態において、下塗り層は、好ましくは約0.1～約5ミクロンの厚さであり、そして中間層は、約0.1～約15ミクロンの厚さである。この理由は、超可撓性中間層が、複合コーティングの可撓性に実質的に寄与し、従って好ましくは

10

20

30

40

50

少なくとも隣接する層と同程度の厚さであることを意図するからである。

【0065】

実際には、本発明は、中間層において有用であるポリマーおよびコポリマーを使用し、これらとしては、ビニルアセタール（特にポリビニルブチラール）、より可撓性でかつ弾性で拡張可能なポリウレタン（ポリカーボネートポリウレタンは、この目的のために特に有用である）、弾性で可撓性でかつ拡張可能なアクリレートポリマーおよびコポリマーが挙げられる。他のポリマーおよびコポリマーもまた、それらが適切な物理的特性に寄与し、隣接層への接着に適合性であり、そして生体適合性であることを条件として、この適用において使用され得る。

【0066】

薬物放出ハイブリッドポリマー層は、有機溶媒または溶媒混合物に溶解され得る、1つ以上の薬物と共に2つ以上のポリマーを含み得る。薬物は、通常有機溶媒混合物に溶解されるが、固体粒子の分散としても存在し得る。ハイブリッドポリマーマトリックスは、乾燥の際にポリマーアロイを形成する。好ましい実施形態において、この層は、代表的に約1～約10ミクロンの厚さであり得る。このハイブリッドポリマーマトリックスは、一層としてか、または2つ以上の層として塗布され得、そして異なる薬物が、同じ層かまたは異なる層に存在し得る。複数の層が使用される場合、異なる層は、同じ薬物放出特性かまたは異なる薬物放出特性を有し得る。

【0067】

可溶性薬物もまた、分子レベルでポリマーアロイを形成し得る。有機溶媒または溶媒混合物は、液体形成の間、および乾燥プロセス全体を通して、ポリマー成分および可溶性薬物成分に対して相互溶媒であるように選択され得る。溶媒が基材を膨潤する能力を有する場合、それにより薬物ハイブリッドポリマー成分のいくらかが、基材表面の表層に浸透し、そして改善された接着を得ることを可能にすることもまた好ましい。薬物放出層のポリマー成分は、薬物成分を安定化および保存するためのセルロースエステルを含み得、そして通常は、比較的親水性のポリウレタンを含有する。ポリウレタンは、薬物放出層に対して可撓性、弾性、および拡張性に寄与する。他のポリマーもまたこの層に組み込まれ得、これらとしては、親水性で水溶性のポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン（PVP）、PVPコポリマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド水溶性セルロースエステルおよびヒドロキシメチルセルロースのようなエステルなど）が挙げられる。以前に

【0068】

本発明の一実施形態において、コーティング溶液は、最初にポリマー成分を溶媒混合物に溶解することにより調製される。個々のポリマー成分を別々に溶液に溶解し、次いで個々のポリマーの別々の溶液を一緒に合わせることも可能である。次いで薬物は、通常、ハイブリッドポリマー溶液に組み込まれるが、薬物は、ポリマーの前に加えられ得る。薬物放出コーティングは、次いで、他のポリマーコーティングに使用された方法と同じ方法を使用して、既に1つ以上のポリマーコーティングを有するステント上に塗布される。コーティング後、そのコーティングは、5～60分間40～120の温度で乾燥される。

【0069】

コーティングされたステントは、パッケージングされて滅菌され得る。エチレンオキシドは、本発明に従って調製されたステントの滅菌に有用である。

【0070】

以下の実施例は、本発明の実施形態を例示することを意図され、本発明の範囲を限定することを意図しない。実施例の溶液の成分の濃度は、本発明の範囲内で変更され得、そしてこれらの成分は、上記のようなさらなるポリマーまたは異なるポリマーとの異なる組合せで使用され得ることが理解されるべきである。

【0071】

本発明のコーティングにおいて、下塗り（結合）層は、以下のポリマーの組合せを使用する：

10

20

30

40

50

(1) アクリレート / カルボキシルポリマー + エポキシポリマー + ポリビニルピロリドン
 ビニルアセテートコポリマー (P V P / V A) または

(2) エチレンアクリル酸コポリマー (E A A) + エポキシポリマー + ポリカーボネート
 ウレタン。

【 0 0 7 2 】

他のポリマーが、この役割で使用され得、これらのポリマーとしては、ポリイミドコポリ
 マー、ポリアミドコポリマー、ポリエーテルスルホンポリマー、ポリエチレングリコール
 ポリマー、ポリエチレンオキシドポリマー、代表的に金属下塗り適用において使用される
 その他のポリマーが挙げられる。

【 0 0 7 3 】

中間層は、ポリカーボネートポリウレタン、アクリル酸ブチルを含有する可撓性アクリレ
 ートポリマー / コポリマー、ポリビニルブチラール、単独でかまたはハイブリッドポリマ
 ーの組み合わせで使用される、他の弾性ポリマーであり得る。

【 0 0 7 4 】

本発明とともに使用するのに適切な薬物放出層のポリマーの組み合わせは、アクリレート
 / カルボキシルポリマー + エポキシポリマー + ポリビニルピロリドンビニルアセテートの
 コポリマー (P V P / V A)、R S ニトロセルロース + 以下のいずれかであり得る：

ポリテトラメチレンエーテルグリコールウレタン、ポリカーボネート - ウレタン、P V P
 、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、メチルビニルエーテル無水マレイン
 酸コポリマー、および / またはポリ (2 - ヒドロキシエチルメタクリレート) 。

【 0 0 7 5 】

これらの組み合わせコーティングとともに使用される活性成分としては、パクリタキセル
 、ベンズアルコニウムヘパリネート、リファマイシン、およびメトトレキセートが挙げら
 れる。

【 0 0 7 6 】

実施例において詳述される、これらのポリマーの組み合わせおよび割合は制限されず、他
 の適切な組み合わせおよび割合が、本発明の所望な接着効果および薬物放出効果を提供す
 る限り、使用され得る。

【 0 0 7 7 】

以下の実施例において、ポリウレタン 1 は、ポリカーボネートウレタンであり；ポリウレ
 タン 2 およびポリウレタン 3 は、ポリテトラメチレンエーテルグリコールウレタンであり
 ；セルロースエステル 1 は、R S ニトロセルロース (1 / 4 秒等級) であり；セルロース
 エステル 2 は、R S ニトロセルロース (5 ~ 6 秒等級) である。用語ニトロセルロースお
 よびセルロースニトレートはまた、これら後者の化合物のために使用される。

【 実施例 】

【 0 0 7 8 】

(実施例 1)

以下の溶液を調製した。

【 0 0 7 9 】

(組成物 1)

アクリレート / カルボキシルポリマー、 5 5 . 5 % 溶液 (1)	8 . 3 3 g
テトラヒドロフラン (T H F)	3 9 . 5 8 g
シクロヘキサノン	4 1 . 6 0 g
P V P / V A ポリマー溶液 (2)	2 . 7 3 g
エタノール	1 . 3 7 g
エポキシポリマー溶液 (3)	1 . 2 0 g

(組成物 2)

エポキシポリマー溶液 (3)	2 . 5 6 g
P V P / V A ポリマー溶液 (2)	2 . 7 9 g
アクリレート / カルボキシルポリマー、 5 5 . 5 % 溶液 (1)	8 . 5 0 g

10

20

30

40

50

シクロヘキサノン	42.70 g
THF	36.70 g
エタノール	5.56 g
バクリタキセル	1.00 g

(1) このコポリマー溶液は、芳香族 150 / ブチルセロソルブ (87.5 / 12.5) 中、55.5% (w/w) 固体である。

【0080】

(2) このコポリマー溶液は、エタノール中、50.0% (w/w) 固体である。

【0081】

(3) このエポキシポリマーは、キシレン中、75% (w/w) 固体である。

10

【0082】

組成物 1 を、ステンレス鋼製の冠状ステント上にコーティングし、そして 120 にて 60 分間乾燥した。この層を、2 回塗布した。次いで、組成物 2 を、下塗り層を覆ってコーティングし、そして 120 にて 60 分間乾燥した。50 ~ 60 μ g の範囲で、このステントへの薬物の充填を、組成物 2 で 3 回塗布することによって行い、各塗布の後に乾燥した。3 層の組成物 2 を伴うこのステントサンプルを、336 時間までの間、室温のリン酸緩衝化生理食塩水中で溶出に供し、表 1 に作成される以下の結果を得た。

【0083】

(表 1 . バクリタキセル抽出物に対する放出特性)

【0084】

20

【表 1】

サンプルの同定および溶出時間	分析番号1 パクリタキセル 濃度 (μg/ml)	分析番号2 パクリタキセル 濃度 (μg/ml)	溶出液中の平均 パクリタキセル (μg/ml)	抽出液容量 (ml)
サンプル1、 2時間	0.6	0.7	0.65	1.5
サンプル1、 4時間	0.5	0.5	0.50	1.5
サンプル1、 6時間	0.4	0.4	0.40	1.5
サンプル1、 8時間	0.3	0.4	0.35	1.5
サンプル1、 24時間	0.3	0.3	0.30	1.5
サンプル1、 48時間	0.3	0.3	0.30	1.5
サンプル1、 168時間	0.4	0.4	0.40	1.5
サンプル1、 216時間	0.3	0.3	0.30	1.5
サンプル1、 336時間	0.3	0.3	0.30	1.5
サンプルの同定および溶出時間	放出されたパ クリタキセル (μg)	336時間にわ たって放出され た総パクリタキ セルの%	累積溶出時間 (時間)	累積パクリ タキセル放 出 (μg)
サンプル1、 2時間	0.98	18.6	2	0.98
サンプル1、 4時間	0.75	14.3	4	1.73
サンプル1、 6時間	0.60	11.4	6	2.33
サンプル1、 8時間	0.53	10.0	8	2.85
サンプル1、 8時間	0.53	10.0	8	2.85
サンプル1、 24時間	0.45	8.6	24	3.30
サンプル1、 48時間	0.45	8.6	48	3.75
サンプル1、 168時間	0.60	11.4	168	4.35
サンプル1、 216時間	0.45	8.6	216	4.80
サンプル1、 336時間	0.45	8.6	336	5.25

このデータは、およそ10%のパクリタキセルが14日間の期間にわたって溶出したことを示す。図1にプロットしたデータは、336時間(14日間)の期間にわたって溶出したパクリタキセルの累加量(μg)を示す。その結果によって束縛されることは望まないが、この薬物溶出速度は、コーティングされた層の数とは無関係であり、そして溶出した薬物の総量および溶出時間の長さは、薬物放出層のコーティングの量または数、この層の親水性、およびこの薬物が放出される培地中へのこの薬物の溶解性によって影響されると考えられる。

【0085】

(実施例2)

10

20

30

40

50

この実施例は、3つの可撓性ポリマー層またはハイブリッドポリマー層の複合コーティングを提供する。このハイブリッドポリマー結合層溶液を塗布し、そして120℃にて60分間乾燥した。中間層を塗布し、そして120℃にて60分間乾燥した。薬物放出ハイブリッドポリマー層を塗布し、そして75℃にて60分間乾燥した。高沸点溶媒を各処方物中に含め、プロセスを補助した。薬物は、この薬物放出ハイブリッドポリマー層内に吸収され得るが、好ましい方法は、薬物/ポリマー層を制御できるように、活性薬剤をこのコーティング液に加えることである。

(他に詳述されなければ、全ての値は、重量/重量%である)

(結合層)

ポリウレタン 1	0 . 7 8 %	10
E A A	3 . 0 5 %	
エポキシ	0 . 9 0 %	
ジメチルアセトアミド (D M A C)	2 . 6 7 %	
シクロヘキサノン	3 3 . 6 6 %	
T H F	5 8 . 9 4 %	

(中間層)

ポリウレタン 1	8 . 8 0 %	
D M A C	6 6 . 2 0 %	
シクロヘキサノン	2 5 . 0 0 %	

(薬物放出ハイブリッドポリマー層)

ポリウレタン 2	6 . 0 7 %	20
セルロースエステル 1	2 . 4 3 %	
T H F	5 4 . 6 4 %	
エタノール	2 1 . 8 5 %	
D M S O	1 5 . 0 1 %	

この実施例を用いてコーティングされたステントサンプルは、染料試験に基づいて、良好な均一性を有した。拡張したコーティングステントは、非常に可撓性を示し、基板に対して優れた接着力を示した。

【0086】

(実施例3)

この実施例は、3つの可撓性ポリマー層またはハイブリッドポリマー層の複合コーティングを考慮する。ハイブリッドポリマー結合層溶液を塗布し、そして120℃にて60分間乾燥した。中間層を塗布し、そして120℃にて60分間乾燥した。以下に概略を示すように、薬物放出ハイブリッドポリマー層を塗布し、そして75℃にて60分間乾燥した。この薬物放出ハイブリッドポリマー層は、実施例2においては含まれていない、1種のさらなる超親水性成分を含有する。実施例3は、実施例2と比較して、より迅速に溶出すると予測された。高沸点溶媒を各処方物中に含めて、プロセスを補助した。この薬物放出ハイブリッドポリマー層は、実施例2の薬物放出層よりも、この薬剤が、溶液からこの層により吸収されやすい。好ましい方法は、活性薬剤をこのコーティング液に加えて、薬物/ポリマー比のより良好な制御を行うことである。

【0087】

(結合層)

実施例2と同様。

【0088】

(中間層)

実施例2と同様。

【0089】

(薬物放出ハイブリッドポリマー層)

ポリウレタン 2	5 . 0 5	
ポリウレタン 3	2 . 1 7	50

セルロースエステル 2	1 . 2 8
T H F	4 6 . 7 5
エタノール	2 9 . 7 5
D M S O	1 5 . 0 0

この実施例を用いてコーティングされたステントサンプルは、染料試験に基づいて、良好な均一性を有した。拡張したコーティングステントは、良好な可撓性および基板に対する接着力を示し、亀裂を生じなかった。

【 0 0 9 0 】

(実施例 4)

この実施例は、3つの可撓性ポリマー層またはハイブリッドポリマー層の複合コーティングを考慮する。結合層溶液を塗布し、そして120 にて60分間乾燥した。中間層を塗布し、そして120 にて60分間乾燥した。薬物放出ハイブリッドポリマー層を塗布し、そして75 にて60分間乾燥した。実施例3は、実施例5と比較した場合に、望ましい。これは、プロセシング用の高沸点溶媒（例えば、約110 を越える沸点）および低粘度溶液（例えば、約20 ~ 70 c p s ）（これらは、コーティング液に望ましい範囲である）に起因する。

【 0 0 9 1 】

(結合層)

ポリウレタン 1	0 . 8 0	
E A A	3 . 9 0	20
エポキシ	1 . 1 5	
D M A C	3 . 4 0	
シクロヘキサノン	1 5 . 6 0	
T H F	7 5 . 1 5	

(中間層)

ポリウレタン 1	1 1 . 7	
D M A C	8 8 . 3	

(薬物放出ハイブリッドポリマー層)

ポリウレタン 2	7 . 1 4	
セルロースエステル 1	2 . 8 6	30
T H F	6 4 . 2 9	
エタノール	2 5 . 7 1	

実施例3の実施形態は、実施例4の実施形態よりも好ましい。なぜなら、実施例3では、高沸点溶媒が薬物放出ハイブリッドポリマー層に組み込まれているからである。この実施形態は、プロセシングを改善し、コーティングがステントの支柱間で架橋するのを防ぐことを容易にし、かつ低粘度の溶液を提供する。

【 0 0 9 2 】

(実施例 5)

この実施例は、2つの可撓性ポリマー層またはハイブリッドポリマー層の複合コーティングに関する。結合層は塗布しなかった。溶液を塗布し、そして120 にて60分間乾燥した。薬物放出ハイブリッドポリマー層を塗布し、そして75 にて60分間乾燥した。

【 0 0 9 3 】

(中間層)

ポリウレタン 1	1 1 . 7	
D M A C	8 8 . 3	

(薬物放出ハイブリッドポリマー層)

ポリウレタン 2	7 . 1 4	
セルロースエステル 1	2 . 8 6	
T H F	6 4 . 2 9	
エタノール	2 5 . 7 1	50

実施例 3 は、この実施例 5 よりも好ましい。これは、結合層によって与えられる接着力によりもたらされる改善された複合完全性に起因する。特に、実施例 3 の複合体は、室温にて水に浸したときに指でこすってすり減らした際に、基板に対して強力な接着力を示した。この実施例の複合コーティングは、水に浸した間に、湿らせてこすった際に、ある程度の破壊 / 離層を示した。

【 0 0 9 4 】

(実施例 6)

この実施例において、2 種の薬物 (パクリタキセルおよびベンズアルコニウムヘパリネート) を、薬物放出層内で一緒に合わせ、そしてステンレス鋼スtent 上にコーティングした。浸漬コーティングによって結合層を塗布し、そして過剰なコーティングを窒素で吹き払い、そして 1 0 0 にて 3 0 分間乾燥した。浸漬コーティングによって中間層を塗布し、そして過剰なコーティングを窒素によって吹き払い、そして 1 0 0 にて 3 0 分間乾燥した。浸漬コーティングによって薬物放出層を塗布し、そして過剰なコーティングを窒素によって吹き払い、そして 7 5 にて 6 0 分間乾燥した。

10

【 0 0 9 5 】

(結合層)

ポリウレタン 1	0 . 7 9 %
E A A	3 . 0 6 %
エポキシ	0 . 9 0 %
シクロヘキサノン	3 3 . 6 4 %
D M A C	2 . 6 7 %
T H F	5 8 . 9 4 %

20

(中間層)

ポリウレタン 1	8 . 8 0 %
D M A C	6 6 . 2 0 %
シクロヘキサノン	2 5 . 0 0 %

(薬物放出層)

ポリウレタン 2	5 . 8 9 %
ニトロセルローズ 2	2 . 3 6 %
T H F	5 3 . 0 0 %
エタノール	2 1 . 1 9 %
D M S O	1 4 . 5 6 %
パクリタキセル	1 . 0 0 %
ベンズアルコニウムヘパリネート	2 . 0 0 %

30

この実施例は、良好なコーティングの均一性、良好な湿潤耐摩耗性、および金属スtent 表面に対する良好な接着力を示した。

【 0 0 9 6 】

(実施例 7)

この実施例は、薬物放出層がベンズアルコニウムヘパリネートのみを含むこと以外は、実施例 6 と類似している。実施例 6 と同じ手順を使用して、このコーティングをステンレス鋼スtent 上に塗布した。

40

【 0 0 9 7 】

(結合層)

実施例 6 と同様。

【 0 0 9 8 】

(中間層)

実施例 6 と同様。

【 0 0 9 9 】

(薬物放出層)

ポリウレタン 2	5 . 8 9 %
----------	-----------

50

ニトロセルロース 2	2 . 3 6 %
T H F	5 3 . 0 0 %
エタノール	2 1 . 1 9 %
D M S O	1 4 . 5 6 %
ベンズアルコニウムヘパリネート	3 . 0 %

この実施例はまた、良好なコーティングの均一性、良好な湿潤耐磨耗性、および金属ステント表面に対する良好な接着力を示した。

【 0 1 0 0 】

(実施例 8)

この実施例は、薬物放出層がリファマイシンのみを含むこと以外は、実施例 6 と類似している。実施例 6 と同じ手順を使用して、このコーティングをステンレス鋼ステント上に塗布した。 10

【 0 1 0 1 】

(結合層)

前記実施例と同様。

【 0 1 0 2 】

(中間層)

前記実施例と同様。

【 0 1 0 3 】

(薬物放出層)

ポリウレタン 2 5 . 8 9 % 20

ニトロセルロース 2 2 . 3 6 %

T H F 5 3 . 0 0 %

エタノール 2 1 . 1 9 %

D M S O 1 4 . 5 6 %

リファマイシン 3 . 0 0 %

(実施例 9)

この実施例において、メトトレキセートを、水溶液から薬物放出層に吸収させた。結合層および中間層は、実施例 6 において使用したものと同一であり、同じ手順を使用して塗布した。 30

【 0 1 0 4 】

(結合層)

上記と同様。

【 0 1 0 5 】

(中間層)

上記と同様。

【 0 1 0 6 】

(薬物放出層)

ポリウレタン 2 6 . 0 7 % 40

ニトロセルロース 2 2 . 4 3 %

T H F 5 4 . 6 4 %

エタノール 2 1 . 8 5 %

D M S O 1 5 . 0 1 %

薬物放出層を、実施例 8 におけるように塗布および処理した。オープン硬化手順の後、ステントを室温まで冷却し、次いでメトトレキセート水溶液 (2 5 m g / m l) 中に短時間浸し、空気乾燥した。このコーティングは、この水溶液から薬物を吸収した。

【 0 1 0 7 】

(実施例 1 0)

ステントを、以下の下塗り (B O N D - C O A T (登録商標) , S T S B i o p o l y m e r s , I n c .) 層および中間層でコーティングし、そして各塗布の後、 1 0 0 に 50

て 15 分間乾燥した。

【0108】

(BOND-COAT (登録商標) 下塗り層)

ポリカーボネートポリウレタン	0.78%
エチレンアクリレートコポリマー	3.05%
エポキシ樹脂	0.90%
DMAc	2.67%
シクロヘキサノン	33.66%
THF	58.94%

(中間層)

ポリカーボネートポリウレタン	1.28%
DMAc	71.67%
シクロヘキサノン	27.05%

次に、このステントを以下の薬物レザバ層でコーティングし、そして 75 にて 15 分間乾燥した。

【0109】

(薬物レザバ層)

ポリカーボネートポリウレタン	2.5 g
硝酸セルロース	1.0 g
メチルエチルケトン	30.0 g
n-ブタノール	20.0 g
ジメチルアセトアミド	41.4 g
シクロヘキサノン	27.6 g
パクリタキセル	2.0 g
シリコーンポリウレタン	2.5 g

この溶液を、均一にコーティングし、滑らかで透明な層が生じた。

【0110】

(実施例 11)

冠状ステントを、実施例 10 におけるように、下塗り層および中間層でコーティングした。次に、このステントを、以下の薬物レザバ層でコーティングし、そして実施例 10 と同じスケジュールを使用して乾燥した。

【0111】

(薬物レザバ層)

シクロヘキサノン	6.29 g
ジメチルアセトアミド	4.31 g
n-ブタノール	4.40 g
ポリエチレングリコール 3350	0.37 g
硝酸セルロース	0.15 g
パクリタキセル	0.015 g

この溶液を、均一にコーティングし、滑らかで透明な層が生じた。

【0112】

(実施例 12)

冠状ステントを、実施例 10 におけるように、下塗り層および中間層でコーティングした。次に、このステントを、以下の薬物レザバ層でコーティングし、そして実施例 10 と同じスケジュールを使用して乾燥した。

【0113】

(薬物レザバ層)

テトラヒドロフラン	7.0 g
ジメチルアセトアミド	4.0 g
シクロヘキサノン	6.0 g

メチルビニルエーテル無水マレイン酸コポリマー	0 . 3 7 g
硝酸セルロース	0 . 0 3 g
パクリタキセル	0 . 0 1 5 g

この溶液は、コーティングの間に、中間層への溶媒攻撃を示した。

【0114】

(実施例13)

冠状ステントを、実施例10におけるように、下塗り層および中間層でコーティングした。次に、このステントを、以下の薬物レザバ層でコーティングし、そして実施例10と同じスケジュールを使用して乾燥した。

【0115】

10

(薬物レザバ層)

ジメチルアセトアミド	8 . 0 g
ベンジルアルコール	8 . 0 g
ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)	0 . 2 5 g
パクリタキセル	0 . 0 1 9 g

この溶液を、均一にコーティングし、滑らかで透明な層が生じた。

【0116】

(実施例14)

冠状ステントを、実施例10におけるように、下塗り層および中間層でコーティングした。次に、このステントを、以下の薬物レザバ層でコーティングし、そして実施例10と同じスケジュールを使用して乾燥した。

20

【0117】

(薬物レザバ層)

ポリカーボネートポリウレタン	2 . 5 g
硝酸セルロース	1 . 0 g
メチルエチルケトン	3 0 . 0 g
n-ブタノール	2 0 . 0 g
ジメチルアセトアミド	1 8 . 9 g
シクロヘキサノン	2 7 . 6 g
パクリタキセル	2 . 0 g

30

この溶液を、均一にコーティングし、滑らかで透明な層が生じた。

【0118】

ステントを拡張させて、クラッキングおよび接着の破損について調べた。クラッキングおよびチッピングは、ステントを拡張させた後にも観察されなかった。いくつかのコーティングステントを、37のリン酸緩衝化生理食塩水(PBS)中で、10日間までの種々の時間にわたってインキュベートした。ステントを、指定した時点で血清から取り出し、そしてアセトニトリル中に浸してコーティングを除去した。このアセトニトリル抽出物を、HPLCによって試験し、そのインキュベーション期間後に各ステント上にどれだけのパクリタキセルが残存しているかを決定した。60.4%の開始パクリタキセルが、PBSでのインキュベーションから10日後のステント上に残存していた。

40

【0119】

(実施例15)

この比較実施例は、金属ステントに対するゼラチンおよびヒトアルブミンの接着力を評価する。

【0120】

(実験)

ステンレス鋼ステントを、2種の生分解性ポリマー溶液(5%ゼラチンおよび5%ヒトアルブミン)でコーティングし、そして接着力について試験した。

【0121】

(材料)

50

市販の15mmのステンレス鋼ステント

VEE GEE 150 Bloom Type A Economix Gelatin, Vyse Gelatin Company

5%ヒトアルブミン溶液 (Alpha Therapeutic Corporation)

1, 1, 1トリクロロエタン (EM Science)

ステンレススチールタブ (1cm x 8cm)

Triton X-100 非イオン性界面活性剤 (Ruger Chemical Company)。

【0122】

10

(プロトコル)

濾過した脱イオン水95g中にゼラチンを5g溶解することによって、このゼラチンの5% w/w溶液を調製する。0.1gのTriton X-100を24.9gの5% w/wゼラチン溶液に混合することによって、0.4% w/w Triton X-100を加える。

【0123】

ヒトアルブミンは、5% w/v溶液である。0.1gのTriton X-100を24.9gの5% w/vヒトアルブミン溶液に混合することによって、0.4% w/w Triton X-100を加える。

【0124】

20

1, 1, 1トリクロロエタンでこのスチールタブを洗浄し、次いで浸漬コーティング方法によって、各ポリマー溶液でコーティングする。5秒の休止時間および約3cm/秒の引き出し (draw) 速度を使用する。サンプルを、室温にて1/2時間空気乾燥し得、次いで45℃にて1時間オープン乾燥し得る。いわゆるテープ試験方法を使用して接着力を試験する (この試験において、Scotch 810 Tapeのストリップを、このコーティング表面上にしっかりと押しつけ、次いで急激に引っ張る)。どれほどのコーティングがこのコーティング表面から剥がれたかどうかを見ることで、コーティングされた物品およびテープを調べる。この試験によって、コーティングが取り除かれてはならない。この試験方法は、使用におけるコーティング製品の性能の有用な予測法 (predictor) として、被覆産業の一員によって多年間にわたって広く受け入れられてきた。

30

【0125】

1工程を追加する以外は、15mmのステンレス鋼ステントを使用するスチールタブ手順を繰り返す。コーティング溶液由来のサンプルを引き出した後、ヘリウムを使用して、任意の過剰なポリマーをステントから吹き払う (ステントの孔を満たし得るいかなるポリマーも除去する)。

【0126】

(結果/要旨)

これらコーティング溶液の両方が、スチールタブ上に均一なコーティングを作製する。しかしながら、テープ乾燥接着試験は、コーティングの両方ともが破損したことを示す。これらのコーティングは最初の試験で失敗したので、他の試験は実施しなかった。

40

【0127】

コーティングステントを、Gentian Violet溶液で染色し、そして染色したコーティングされていないステントと比較した。このステントの小片を溶液中に浸して、ペーパータオルで吸い取り乾燥した。両方のコーティングステントは明紫色を示したが、コーティングされていないステントは明紫色を示さなかった。このことは、ステントがポリマーコーティングで覆われていることを示す。これらのサンプルは、乾燥接着テープ試験を受け、そしてこれらのサンプルを顕微鏡下で観察した。ポリマー鎖の終結が見られ、これは、このサンプルが接着試験に失格したことを示している。これらのサンプルは最初の試験で失格したので、他の試験は実施しなかった。

【0128】

50

(結 論)

ゼラチンおよびヒトアルブミンポリマーは、スチールタブにもステンレス鋼ステントにも接着できないコーティングを作製する。本発明のコーティングは、かなり優れていた。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 1 2 9 】

【 図 1 】 図 1 は、表 1、実施例 1 からのデータを含み、336 時間（14 日間）にわたる、溶出したバクリタキセルの累積量を μg で示す。約 10 % のバクリタキセルが、14 日間にわたって溶出した。溶出した薬物の総量および溶出時間の長さは、薬物放出層のコーティングの量または数、層の親水性、および薬物が放出される媒体中での薬物の溶解性によって影響される。

10

【 図 1 】

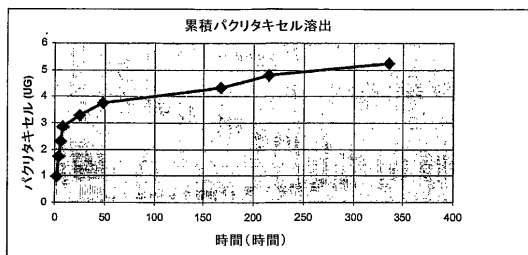


Figure 1

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

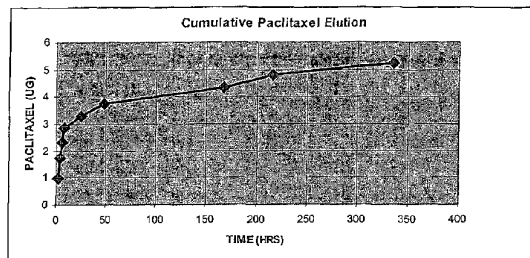
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
26 September 2002 (26.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/074194 A2

- (51) International Patent Classification: **A61F**
- (21) International Application Number: PCT/US02/08039
- (22) International Filing Date: 18 March 2002 (18.03.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
602776,089 16 March 2001 (16.03.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **STS BIOPOLYMERS, INC.** [US/US]; 336 Summit Point Drive, P.O. Box 349, Henrietta, NY 14467 (US).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **WHITBOURNE, Richard, J.** [US/US]; 2500 East Avenue, Rochester, NY 14610 (US). **CHAMBERLAIN, Alexandra, M.** [US/US]; 50 Diercke Drive, Rochester, NY 14617 (US). **HULLIHEN, Daniel, G.** [US/US]; 5763 Sutton Road, Apt. 2, Avon, NY 14414 (US). **ROSEBROUGH, Scott, F.** [US/US]; 90 Lake Road, Avon, NY 14414 (US). **CALISTRI-YEH, Mildred** [US/US]; 495 Pellett Road, Webster, NY 14580 (US).
- (74) Agent: **GOLLIN, Michael, A.**; Venable, Baetjer, Howard & Civiletti, I.L.P. 1201 New York Avenue, NW, Suite 1000, P.O. Box 34385, Washington, DC 20043-9998 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GL, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GL, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MEDICATED MULTI-LAYER POLYMER COATING



(57) Abstract: This invention relates to stents having medicated multi-layer hybrid polymer coatings, useful for the treatment of stenosed vasculature or other body passages.

WO 02/074194 A2

WO 02/074194 PCT/US02/08039
MEDICATED MULTI-LAYER POLYMER COATING

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to stents having medicated multi-layer hybrid polymer
5 coatings, useful for the treatment of stenosed vasculature or other body passages.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Angioplasty procedures have dramatically increased as a treatment for occluded
arteries. However, vessels often experience reclosure following the angioplasty procedure.
The closure of vessels following angioplasty is known as restenosis. The process of
10 restenosis can occur in over 30% of the cases, depending upon the vessel location, lesion
length, as well as other variables.

Restenosis may be caused in some cases by simple mechanical reflex; e.g. caused by
the elastic rebound of the arterial wall and/or by dissections in the vessel wall caused by the
angioplasty procedure. These mechanical problems have been mitigated somewhat by the
15 use of stents to hold open and prevent elastic rebound of the vessel, and reducing the level of
restenosis for many patients. The stent is typically introduced by catheter into a vascular
lumen and expanded into contact with the stenosed vascular lesion, thereby providing
internal support for the vessel wall. Examples of stents, which have been used in the clinics
include stents disclosed in U.S. Pat. No. 4,733,665 issued to Palmaz, U.S. Pat. No. 4,800,882
20 issued to Gianturco, and U.S. Pat. No. 4,886,062 issued to Wiktor which are incorporated
herein by reference in their entirety.

Another aspect of restenosis is believed to be a natural healing reaction to the injury
of the arterial wall that is caused by the angioplasty procedure. The final result of the
complex steps of the healing process is intimal hyperplasia, the migration and proliferation
25 of medial smooth muscle cells, until the vessel is again occluded.

Stents are typically tubular metallic devices, which are thin-metal screen-like
scaffolds, and are inserted in a compressed form and then expanded at the target site. The
stents are intended to provide long-term support for the expanded vessel, to keep it from
restenosing over time. Unfortunately, initial data from the clinic indicates that the stent
30 implants are not entirely successful in their mission, and in as many as 30% or more of the
cases, the vessel restenoses within one year. It would be desirable to have medication(s)

WO 02/074194 PCT/US02/08039
available on the stent surface to cope with problems, which arise on the stent surface or in adjacent patient tissue.

When coronary stents are placed, patients often are subjected to aggressive anti-thrombogenic, anti-platelet regimes in order to prevent thrombus formation on the stent surfaces. Thrombus formation on stent surfaces can be a natural consequence of placement of metal objects in the vasculature. It is recognized that the thrombi formed on stents may break loose from the stent, and produce undesired and dangerous occlusions elsewhere in the vasculature. Unfortunately, an aggressive anti-thrombogenic regime compromises a patient's ability to heal injuries that accompany the stenting procedure or other collateral procedures that may have been required. Thus, it is desirable that methods be found that reduce the need for the aggressive anti-thrombogenic therapy associated with coronary stent placement.

To address these problems, various approaches have been proposed. In EP 0 706 376 B1, Burt, et al, proposed that paclitaxel could be incorporated in polymeric layers. Examples included polycaprolactam, poly (lactic-co-glycolic acid), and others. However, many of these layers are biodegradable, and may thus depend upon the enzymatic composition of the patient. It is known that the enzymatic compositions vary considerably from patient to patient. It is thus likely that the biodegradation process and drug release rate would occur at different rates from patient to patient. Furthermore, the polymers used in this disclosure possess inferior adhesion for this application.

US 5,837,008, Berg, et al., 5,851,217, Wolff, et al., and 6,344,035, Chudzik, et al., describe incorporation of drugs in multiple layers of a polymer on stents, wherein the drug-polymer layers are applied in one or more consecutive applications. Polymers listed include bioabsorbable and biostable examples. Bioabsorbable examples listed include poly (L-lactic acid), poly(lactide-co-glycolide), and poly(hydroxybutyrate-co-valerate). Drugs listed include heparin and other anticoagulant agents, glucocorticoid or other anti-inflammatory agents, and various anti-replicate agents. Bioabsorbable polymers may depend on the enzymatic composition of the patient, and may be subject to patient to patient variation in drug release. Also, such polymers possess inferior adhesion for this application. Biostable polymers listed include silicone, polyurethanes, polyesters, vinyl homopolymers and copolymers, acrylate homopolymers and copolymers, polyethers, and cellulose. Furthermore, the use of a single polymer in the drug release layer limits the drug release dynamics to that enabled by the specific polymer used in the layer, and is thus less able to

WO 02/074194 PCT/US02/08039
regulate the drug release dynamics to the same extent as is possible using hybrid polymer layers. Further, optimizing drug release dynamics does not provide a coating with the necessary adhesion and flexibility to be clinically acceptable on a stent.

It has been proposed to provide stents, which are seeded with endothelial cells. In one experiment, sheep endothelial cells that had undergone retrovirus-mediated gene transfer for either bacterial beta-galactosidase or human tissue-type plasminogen activator were seeded onto stainless steel stents and grown until the stents were covered. The cells could therefore be able to be delivered to the vascular wall where they could provide therapeutic proteins. Other methods of providing therapeutic substances to the vascular wall include simple heparin-coated metallic stents, whereby a heparin coating is ionically or covalently bonded to the stent.

U.S. Patent No. 5,843,172 to Yan, describes a porous metallic stent in which medication is loaded into the pores of the metal. The stent may also have a polymeric cover, which would contain a different drug than the drug that was loaded into the metal pores. This has the ability to deliver more than one drug, but the ability to mediate the drug release dynamics is limited by the fact that only one type of polymer is used, and the drug in the metallic pores is not bound in a polymeric medium. It has been found that the use of pores without polymer entrapment of the drug results in the drug release rate/profile being entirely dependent on the drug solubility.

Finally, Von Bergelen et al. "The JOSTENT™ Coronary Stent Graft-Just Another Stent?...or How Should it be Implanted?", Abstract: 825-4, ACC 2000/49th Annual Scientific Session, March 12-15, 2000, Anaheim, CA, USA, describes a sleeve of two stents with an ultra thin PTFE tube there between, which was implanted in 24 patients who had suffered acute coronary ruptures. This method mandates the use of oversized high-pressure balloon catheters to achieve adequate expansion of this new coronary stent graft (CSG). In addition, the endoprosthesis must be accurately sized and placed to avoid occlusion of side branches originating from the target lesion segment, and thrombus formation is a concern.

Thus, there is a need for technology that can consistently provide therapeutic activity from the surfaces of stents in order to reduce the incidence of restenosis and thrombus formation after coronary stenting procedures in the clinic.

WO 02/074194

PCT/US02/08039

SUMMARY OF THE INVENTION

In one embodiment, the present invention comprises a stent on which multiple polymer layers are applied to the stent surfaces, at least one (but not all) of which polymer layers provide reservoirs for a variety of individual drugs or drug cocktails. The polymer layers may be hybrid polymer layers, and may serve different purposes in the multi-layer stent coating.

The polymer layers of the invention typically comprise a bonding or primer layer, which can be applied directly onto the metallic stent surface. An intermediate polymer layer optionally can be applied over the primer layer. The intermediate polymer layer is used to enhance the flexibility, elasticity, and expandability of the composite hybrid polymer layers. Next, one or more drug carrier polymer layers can be applied over the intermediate layer, or if an intermediate layer is not used, directly onto the primer layer. One or more of the polymer layers may be a hybrid polymer layer. As used herein, a hybrid polymer layer is one in which two or more different polymers are combined forming a layer, which is a homogeneous polymeric alloy. In the instant invention, a primer hybrid polymer contains polymers designed to provide anchorage to the stent surface. An intermediate hybrid polymer layer contains polymers capable of imparting enhanced flexibility and elasticity to the coating composite and adhesion to the primer and to the drug release layers. The drug release layer preferably is also a hybrid polymer layer, but contains different polymers from those used in the other two layers.

The polymer layers of the invention possess excellent flexibility and elasticity, and they are expandable, so as to remain intact following sterilization, implantation in the patient, and stent expansion. The polymer layers are not significantly bioerodable, so that differences in hormonal activity from patient to patient are minimized. The polymer layers can regulate drug release dynamics because hydrophilic and hydrophobic polymers are employed.

The drug-loaded layers of the invention provide technology for entrapping therapeutic drug mixtures in designed, biocompatible, hybrid polymer layers. In one embodiment of the invention, the polymer layers serve as reservoirs for the drugs, and protect and stabilize the drugs during sterilization and storage. The polymer layers can be porous to body fluids, such that the drugs can become solubilized via diffusion of body

WO 02/074194 **PCT/US02/08039**
 fluids into the polymer layers, with subsequent diffusion of the solubilized drugs out of the layers at controlled rates. The polymer-drug layers can be deposited over the polymeric coated stent scaffolds, which can be deliverable to stenosed lesions via catheters, such as in the manner currently practiced in the clinic. The polymer layers are designed to provide
 5 efficacious drug concentrations for appropriate time periods at the stenosed site. For example, drug-polymer layers may provide fast drug release for about one to three days, followed by a slower sustained drug release rate for one week, two weeks, 30 days or longer, as needed. The sum of the periods of fast and slow release may be referred to as a sustained period. The drug release layers can also be designed to provide different drug release rate
 10 profiles, if desired, by for instance adjusting the ratio of hydrophilic to hydrophobic polymers in the polymer drug release layer.

In one embodiment of the invention, the polymer layers comprise polymeric alloys of polyvinylpyrrolidone, cellulose esters, and polyurethanes, acrylate polymers and copolymers, polyethylene glycols, polyethylene oxides, hydrophilic acrylate polymers and
 15 copolymers, melamines or epoxides in order to alter diffusion dynamics, or to enhance physical properties such as adhesion, flexibility, and abrasion resistance by varying the components in the casting solution (especially the ratio of hydrophilic to hydrophobic polymers). It is contemplated that for a faster drug release, a higher ratio of hydrophilic polymer to hydrophobic polymer would be used and visa versa to slow the drug release.

In another embodiment of the invention, the surface properties of the coating can be further influenced by its relative composition, having varying degrees for example, from highly lubricious to essentially non-lubricious. By including pharmacological agents in the surface layer, the surface can become a drug reservoir and provide high regional drug concentrations, while systemic concentrations remain low. Such polymeric alloys are
 25 described herein, and also in U.S. 5,069,899, Whitbourne, et al., titled "Anti-thrombogenic, anti-microbial compositions containing heparin;" U.S. 5,525,348, Whitbourne, et al., titled "Coating compositions comprising pharmaceutical agents;" U.S. 6,086,547, Hanssen, et al., titled "Wire for medical use coated with polyether sulphone and a copolymer;" and U.S. 6,110,483, Whitbourne, et al., titled "Adherent, flexible hydrogel and medicated coatings;"
 30 published PCT international application WO 01/15526 titled "Anti-infective covering for percutaneous and vascular access devices and coating method;" U.S.S.N. 09/442,891, filed 11/18/99, titled "Flexible sealed coil-like devices;" and U.S.S.N. 60/196,781, provisional

WO 02/074194 PCT/US02/08039
 application filed April 13, 2001, titled "Targeted therapeutic agent release devices and methods of making and using the same," which are incorporated herein by reference.

The coating composition can be used to coat a variety of stents. Non-limiting examples include: either self-expanding stents (such as the Wallstent variety), or balloon-expandable stents (as are available in a variety of styles, for instance, Gianturco-Roubin, 5 Palmaz-Shatz, Wiktor, Strecker, Cordis, AVE Micro Stent, Boston Scientific Nir stent, and Guidant MULTI-LINK® coronary stent). The stents are typically prepared from materials such as stainless steel or tantalum, or nitinol. They have various mesh patterns having sharp edges, and are shorter or longer and have lower or higher diameters. The coatings of the 10 invention are suitable for all such stents and others known to those of skill in the art or to be subsequently developed.

One embodiment of the invention relates to a medicated stent having a coating comprising: (a) a primer layer comprising a first composition of one or more polymers, and (b) a drug reservoir layer comprising a second composition of one or more polymers, the 15 polymer composition of the drug reservoir layer being distinct from the polymer composition of the primer layer, and the drug reservoir layer further comprising one or more active agents, the coating remaining intact upon stent expansion and during a sustained period thereafter, and releasing efficacious amounts of the active agent at the site of stent expansion.

In another embodiment, the medicated stent can further comprise an intermediate layer between the primer layer and the drug release layer, comprising a polymer composition distinct from the polymer composition of the primer and drug reservoir layers. This medicated stent may further comprise one or more image enhancing material(s) in one of the layers, or in a separate layer(s), that is capable of enhancing visibility if the device under 25 ultra sound, magnetic resonance imaging, X ray imaging, and/or other imaging modality.

The medicated stent may comprise different agents that are contained within the same and/or different layers. The primer layer and/or the drug reservoir layer may be a single layer or may comprise two or more layers. Moreover, the intermediate layer may comprise multiple layers. The medicated stent may comprise more than one active agent.

In yet another embodiment, the primer layer comprises one or more polymers selected from the group consisting of acrylate polymer/copolymer, acrylate carboxyl and/or hydroxyl 30 copolymer, polyvinylpyrrolidone/vinylacetate copolymer

WO 02/074194 PCT/US02/08039
 (PVP/VA), olefin acrylic acid copolymer, ethylene acrylic acid copolymer, epoxy polymer, polyethylene glycol, polyethylene oxide, polyvinylpyridine copolymers, polyamide polymers/copolymers polyimide polymers/copolymers, and/or polyether sulfones. The intermediate layer may comprise one or more polymers selected from the group consisting of acrylate polymer/copolymer, acrylate carboxyl and/or hydroxyl, PVP/VA, polyurethane, 5 silicone urethane polymer, polycarbonate urethane polymer, polyvinylbutyral, and/or epoxy polymers.

The primer and/or intermediate and/or drug reservoir layer may comprise one or more polymer selected from the group consisting of polyurethane, polycarbonate urethane 10 polymer, and silicone urethane polymer.

In a further embodiment, the medicated stent may comprise one or more polymers having a flexural modulus greater than 1000 psi and elongation at break greater than 200%. The medicated stent may have a drug reservoir layer comprising a polymer selected from acrylate polymer/copolymer, acrylate hydroxyl and/or carboxyl copolymer, polyvinyl 15 pyrrolidone (PVP), PVP/VA, cellulose ester, polyurethane, polycarbonate-urethane polymer, silicone-urethane polymer, epoxy polymer, polyethylene glycol and/or polyethylene oxide. The medicated stent may have a drug reservoir comprising one or more polyurethanes, cellulose nitrate, and/or one or more other cellulose ester polymer(s).

In a further embodiment, the medicated stent may have a drug reservoir layer 20 comprising one or more polymers selected from acrylate polymer/copolymer, acrylate polymer/copolymer containing carboxyl and/or hydroxyl groups, cellulose nitrate and/or other cellulose ester. The medicated stent may have an active agent comprising an anti-restenotic agent effective at a stented site. The total coating thickness may be between about 0.3 and about 30 microns. The medicated stent may also have a primer layer having a 25 thickness between about 0.1 and about 5 microns, and the drug reservoir layer having a thickness of between about 0.1 and about 10 microns. Moreover, the medicated stent may comprise an intermediate layer having a thickness between about 0.1 and about 15 microns.

In other embodiments of the invention, the active agent is selected from one or more of anti-thrombogenic agents, anti-inflammatory agents, antineoplastic agents, anti- 30 proliferative agents, cytostatic agents, cytotoxic agents, antimicrobial agents, anti-restenotic agents, anti-platelet agents, and anti-coagulant agents. The active agent may also be selected from one or more of anti-fibrin and fibrinolytic agents, anti-platelet agents, prostacyclins

WO 02/074194 PCT/US02/08039
 (and analogues), glycoprotein IIb/IIIa agents, thromboxane inhibitors, anti-thrombin and
 anti-coagulant agents, anti-mitotic, antiproliferative and cytostatic agents, antiangiogenic
 and angiostatic agents, ACE inhibitors, growth factor antagonists, antioxidants, vitamins,
 calcium channel blockers, fish oil (omega 3-fatty acid), phosphodiesterase inhibitors, nitric
 5 acid donor, Somatostatin analogues, immunosuppressives and antiinflammatory agents,
 antimicrobials, radionuclides including alpha, beta and gamma emitting isotopes, COX-2
 inhibitors, endothelial promoters, kinase inhibitors, epidermal growth factor kinase
 inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, MAP kinase inhibitors, protein transferase inhibitors,
 alone or in combinations.

10 In a further embodiment, the active agent may be selected from one or more of
 plasmin, streptokinase, single chain urokinase, urokinase, t-PA (tissue type plasminogen
 activator), aminocaproic acid, aspirin, monoclonal antibodies, peptides, drugs (e.g. ReoPro,
 Cilastagel, eptifibatide, tirofiban, ticlopidine, Vapiprost, dipyridamole, forskolin,
 angiopeptin, argatroban, dextran, heparin, LMW heparin, Enoxaparin, Dalteparin, hirudin,
 15 recombinant hirudin, anti-thrombin, synthetic antithrombins, thrombin inhibitors, Warfarin,
 other coumarins, vincristine, vinblastine, paclitaxel and its analogues, methotrexate,
 cisplatin, fluorouracil, rapamycin, azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolic acid,
 corticosteroids, colchicine, nitroprusside, paclitaxel, angiostatin and endostatin; genetic
 materials, oligonucleotides, Cilazapril, Lisinopril, Captopril, VEGF, FGF, Probuco,
 20 Tocopherol, nifedipine, dipyridamole, Molsidomine, angiopeptin, prednisolone,
 glucocorticoid, dexamethasone, rifamycin, Re-188, Re-186, I-125, Y-90 celecoxib, Vioxx,
 dipyridamole, theophylline, alone or in combinations.

In another embodiment, the medicated stent may have a primer layer comprising one
 or more of acrylate/carboxyl polymer, epoxy polymer, polyvinylpyrrolidone vinylacetate
 25 copolymer (PVP/VA). The primer layer may also comprise one or more of ethylene acrylic
 acid copolymer (EAA), epoxy polymer, and polycarbonate urethane.

In yet a different embodiment of the invention, the intermediate layer may comprise
 polycarbonate polyurethane. The medicated stent may have a drug release layer comprising
 one or more of acrylate/carboxyl polymer, epoxy polymer, and polyvinylpyrrolidone
 30 vinylacetate copolymer (PVP/VA). The drug release layer may comprise nitrocellulose.
 The drug release layer may also comprise nitrocellulose and one or more of
 polytetramethylene ether glycol urethane, polycarbonate-urethane, silicone-urethane

WO 02/074194 PCT/US02/08039
 polymer, polyethylene glycol, polymethylmethacrylate-2-hydroxyethylmethacrylate
 copolymer, polyethylmethacrylate-2-hydroxyethylmethacrylate copolymer,
 polypropylmethacrylate-2-hydroxyethylmethacrylate copolymer, polybutylmethacrylate-2-
 hydroxyethylmethacrylate copolymer, polymethylacrylate-2-hydroxyethylmethacrylate
 5 copolymer, polyethylacrylate-2-hydroxyethylmethacrylate copolymer, polypropylacrylate-2-
 hydroxymethacrylate copolymer, polybutylacrylate-2-hydroxyethylmethacrylate copolymer,
 methylvinylether maleicanhydride copolymer, and poly (2-hydroxyethyl methacrylate). The
 active agent may be selected from the group consisting of paclitaxel, heparin complexes,
 rifamycin, and methotrexate.

10 Another aspect of the invention relates to a method for making a medicated stent
 having struts becoming separated upon stent expansion, comprising: applying a primer
 polymer liquid comprising one or more polymers in a volatile medium, applying a drug
 reservoir polymer liquid comprising one or more polymers in a volatile medium, the one or
 more drug reservoir polymers being different from the one or more primer layer polymers,
 15 and applying an active agent either together with or after applying the drug reservoir
 polymer liquid, and removing the volatile media, the layers being applied without forming
 coating bridges between struts of the stent, the layers remaining intact upon stent expansion,
 and releasing efficacious amounts of the active agent at the site of stent expansion. Other
 embodiments may require more than one active agent to be applied or repeating one or more
 20 of the applying steps. The invention may involve application of an intermediate flexibilizing
 polymer liquid comprising one or more polymers that differ from the one or more polymers
 of the primer layer and the drug reservoir layer. The volatile media may have a boiling point
 greater than about 110 degrees C. The liquids may have a viscosity between about 20 and
 about 70 cps.

25 In yet another aspect, the invention relates to a method for making a medicated stent
 comprising applying a primer polymer layer and a drug reservoir layer comprising at least
 two polymers and one or more active agent(s), wherein the polymer compositions of the
 primer and drug reservoir are different, without forming coating bridges between struts of
 the stent, the coating remaining intact upon stent expansion, and releasing efficacious
 30 amounts of the active agent(s) at the site of stent expansion.

In a further aspect, the invention relates to a method for administering a bioactive
 agent to a target site in a subject, comprising: implanting a stent at the target site of the

WO 02/074194 PCT/US02/08039
subject, the stent comprising a coating having a primer layer and a drug release layer, the drug release layer comprising the bioactive agent, and the primer and drug release layers comprising different polymers, expanding the stent, and allowing the bioactive agent to elute from the coating during an extended period, the coating remaining intact during implanting,
5 during stent expansion, and during the extended period.

The invention also relates to a medicated stent comprising: a stent body, a biologically active agent, means for containing and controllably releasing the agent from the stent over an extended period, comprising a first polymer, and means for bonding the containing means to the stent body, comprising a second polymer, the containing and
10 bonding means remaining intact upon stent expansion and during the extended period.

The elements of the invention recited herein may be combined or eliminated among the particular embodiments described, as would be apparent to a person of ordinary skill.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

15 Figure 1, which contains data from Table 1, Example 1 shows the cumulative quantity of paclitaxel eluted, in micrograms, over a period of 336 hours (14 days). Approximately 10% of the paclitaxel eluted out over a period of 14 days. The total amount of eluted drug and length of elution time are influenced by the amount of or the number of coatings of the drug releasing layer, the hydrophilicity of the layer(s), and the solubility of
20 the drug(s) in the medium into which it/they are being released.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In describing preferred embodiments of the present invention, specific terminology is employed for the sake of clarity. However, the invention is not intended to be limited to the
25 specific terminology so selected. It is to be understood that each specific element includes all technical equivalents, which operate in a similar manner to accomplish a similar purpose. The embodiments of the invention may be modified or varied, and elements added or omitted, without departing from the invention, as appreciated by those skilled in the art in light of the above teachings. Each reference cited here is incorporated by reference as if
30 each were individually incorporated by reference.

WO 02/074194

PCT/US02/08039

In order to develop a hybrid polymer delivery system for targeted therapy, it is important to be able to control and manipulate the properties of the system both in terms of its physical and drug release characteristics. The active agents can be imbibed into a surface hybrid polymer layer, or incorporated directly into the hybrid polymer coating solutions.

5 Imbibing drugs into surface polymer layers is an efficient method for evaluating polymer-drug performance in the laboratory, but for commercial production it may be preferred for the polymer and drug to be premixed in the casting mixture. Greater efficacy can be achieved by combining the two elements in the coating mixtures in order to control the ratio of active agent to polymer in the coatings. Such ratios are important parameters to the final

10 properties of the medicated layers, *i.e.*, they allow for better control of active agent concentration and duration of pharmacological activity.

Typical polymers used in the drug-release system can include water-insoluble cellulose esters, various polyurethane polymers including hydrophilic and hydrophobic versions, hydrophilic polymers such as polyethylene glycol (PEG), polyethylene oxide

15 (PEO), polyvinylpyrrolidone (PVP), PVP copolymers such as vinyl acetate, hydroxyethyl methacrylate (HEMA) and copolymers such as methylmethacrylate (PMMA-HEMA), and other hydrophilic and hydrophobic acrylate polymers and copolymers containing functional groups such as carboxyl and/or hydroxyl.

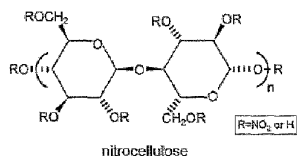
Cellulose esters such as cellulose acetate, cellulose acetate propionate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate phthalate, and cellulose nitrate may be used. The cellulose ester preferably serves as a polymer component in the hybrid polymer compositions. Cellulose nitrate is preferred because of its compatibility with the active agents and its ability to impart non-tackiness and cohesiveness to the coatings. Cellulose nitrate has been shown to stabilize entrapped drugs in ambient and processing conditions. Cellulose nitrate

25 (nitrogen content = 11.8-12.2%) preferably is used in this invention, although grades of the polymer having lower nitrate concentrations could be used. Viscosity grades, such as 3.5, 0.5 or 0.25 seconds, are used in order to provide proper rheological properties when combined with the coating solids used in these formulations. Higher or lower viscosity grades could be used. However, the higher viscosity grades can be more difficult to use

30 because of the high viscosities that obtain at the solids concentrations preferred in this invention. Lower viscosity grades, such as 3.5, 0.5 or 0.25 seconds, preferably are used in order to provide proper rheological properties when combined with the coating solids used

WO 02/074194 PCT/US02/08039
 in these formulations. Physical properties such as tensile strength, elongation, flexibility, and softening point are related to viscosity (molecular weight) and can decrease with the lower molecular weight species, especially below the 0.25 second grades.

The cellulose derivatives comprise anhydroglucose structures. Cellulose nitrate is a hydrophobic, water-insoluble polymer, and has high water resistance properties. This structure leads to high compatibility with many active agents, accounting for the high degree of stabilization provided to drugs entrapped in cellulose nitrate. The structure of nitrocellulose is given below:

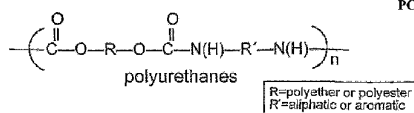


Cellulose nitrate is a hard, relatively inflexible polymer, and has limited adhesion to many polymers that are typically used to make medical devices. Also, control of drug elution dynamics is limited if only one polymer is used in the binding matrix, since the stent has significant variables such as coating thickness and the ratio of polymer to entrapped drug. In one embodiment, this invention uses polyurethane polymers with cellulose nitrate in the hybrid polymer drug loaded matrix. Polyurethanes provide the hybrid polymer matrix with greater flexibility and adhesion to the polymer coated stent surfaces of the invention. Polyurethanes can also be used to slow the drug elution from coatings. Aliphatic, aromatic, polytetramethylene ether glycol, and polycarbonate are among the polyurethanes, which can be used in the coatings.

From the structure below, it is possible to see how more or less hydrophilic polyurethane polymers may be created based on the number of hydrophilic groups contained in the polymer structures. The polyurethanes used in the invention are water-insoluble, flexible, and compatible with the cellulose esters.

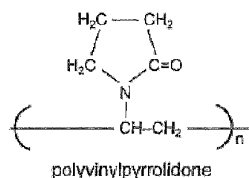
WO 02/074194

PCT/US02/08039



Polyvinylpyrrolidone (PVP) is a polyamide that possesses unusual complexing and colloidal properties and is essentially physiologically inert. PVP and other hydrophilic polymers are typically biocompatible. PVP is incorporated in drug loaded hybrid polymer compositions in order to increase drug release rates. In one embodiment, the concentration of PVP that is used in drug loaded hybrid polymer compositions can be less than 20%. This concentration would not make the layers bioerodable or lubricious. In addition, PVP concentrations from <1% to greater than 80% are deemed workable.

10

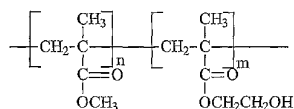


Acrylate polymers and copolymers including polymethylmethacrylate (PMMA) and polymethylmethacrylate hydroxyethyl methacrylate (PMMA/HEMA) are known for their biocompatibility as a result of their widespread use in contact and intraocular lens applications. Some work describing the use of such copolymers in drug release coatings for stents has been reported in the literature. The coating was found to provoke very little smooth muscle and endothelial cell growth, and very low inflammatory response (Bar). These polymers/copolymers are compatible with drugs and the other polymers and layers of the instant invention.

20

WO 02/074194

PCT/US02/08039



Methylmethacrylate hydroxyethylmethacrylate copolymer

The drug-loaded coatings can be prepared as coating solutions in organic solvents.

5 The solutions are non-reactive and can have a shelf life of up to 18 months when stored at room temperature. Among others, simple procedures (such as dipping or spraying, followed by air-drying) can be used to apply the hybrid polymer surfaces to stents. Drying the devices at elevated temperatures (40 to 120 °C) can remove the residual solvents to produce biocompatible surface layers of approximately 0.3 to 30 microns thick. Once dried, the

10 surface layers are stable for substantially the life of the sterile packaging, generally three to five years, depending on the drug(s) entrapped in the hybrid polymer layer, and on the storage conditions.

The polymers used in the primer layer may be cross-linkable and the coating may comprise a cross-linker for the polymers, such as epoxy resin, melamine resin, other amino resin, and phenolic resins. The polymers may be selected from a carboxyl function acrylic polymer, hydroxyl function acrylic polymer, amine function acrylic polymer, methylol function, and amide function acrylic polymer. They may be a cross-linkable acrylic selected from methylmethacrylate, butylmethacrylate, isobutylmethacrylate, ethylmethacrylate, methylacrylate, ethylacrylate, butyl acrylate acrylic acid, methacrylic acid, styrene

20 methacrylate, and styrene acrylate, and copolymers thereof, and other non-acrylic polymers such as polyurethanes, polycarbonate-urethanes, silicone-urethanes, aliphatic polyurethanes, polyvinyl pyridine copolymers, polyethylene glycol, polyethylene oxide, polyamide copolymer, polyimide copolymer, other polymers known to those of skill in the art may be used in the primer layer.

25 The primer layer comprises hydrophobic polymers that are preferably water-insoluble polymers that do not significantly react with the hydrophilic polymers in solution, have low water absorption, provide a high degree of flexibility, and have improved bonding

WO 02/074194 PCT/US02/08039
 to stent substrates. Suitable commercial products that may be used in the invention include
 acrylics such as ACRYLOID.RTM. (Rohm & Haas) AT-63, AT-51, AT-81, WR-97;
 ethylene acrylic acid copolymers such as PRIMACOR.TM. (DOW) 5989, 5990; melamine
 resins such as CYMELOR.TM. hexamethoxymethylmelamine (CYTEC Industries) 303,
 5 370, 380; epoxies such as EPON (Shell) 1001; and polyvinylbutyral such as BUTVAR B-79
 (Monsanto), polyurethanes such Tecoflex 93A, Chronoflex AR. The preferred acrylic
 stabilizing polymers include reactive groups such as hydroxyl or carboxyl that can react with
 epoxies but do not render the polymer hydrophilic.

10 In one embodiment, the inventive coating includes a hydrophilic polymer used in the
 primer and/or the drug reservoir layer(s), such as a water soluble polyolefin such as a
 hydrophilic vinyl polymer having polar pendant groups, a polyacrylate or methacrylate
 having hydrophilic esterifying groups, a polyether, a polyethylene glycol, or other polymer
 with hydrophilic characteristics as known in the art. The hydrophilic polymer is preferably
 PVP or PVP/vinyl acetate such as PVP/VA (GAF) E-335 and E-635.

15 The hydrophilic component may be of any of the classes discussed in Concise
 Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, Kroschwitz, ed. (Wiley 1990), pp. 458-
 59, which is incorporated herein by reference. Polymers such as polyvinylpyrrolidone,
 polyethylene glycol, polyethylene oxide, or polyvinyl alcohol are acceptable, alone or in
 combination. Examples of suitable hydrophilic polymers include homopolymers or
 20 copolymers of the following compounds: polyolefins such as vinyl polymers having polar
 pendant groups, N-vinylpyrrolidone, N-vinyl lactam, N-vinyl butyrolactam, N-vinyl
 caprolactam, sodium styrene sulfonate monomer, 2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic
 acid, sodium vinyl sulfonate, vinyl pyridine, acrylates or methacrylates having hydrophilic
 esterifying groups. Other hydrophilic polymers include polyethers, polyethylene glycol,
 25 polysaccharides, hydrophilic polyurethanes, polyhydroxyacrylates, polymethacrylates, and
 copolymers of vinyl compounds and hydroxyacrylates or acrylic acid, so long as the
 appropriate hydrophilicity is present. Other examples include dextran, xanthan,
 hydroxypropyl cellulose, methyl cellulose, polyacrylamide, and polypeptides. Other
 hydrophilic components are known to persons of skill in the art.

30 The invention may require acrylics, e.g. polymers and copolymers of acrylic acid and
 methacrylic acid and esters thereof, as defined for example in ACRYLOID Thermoplastic
 Acrylic Ester Resins for Industrial Finishing, Rohm & Haas, Bulletin 82A37 (1987),

WO 02/074194 PCT/US02/08039
including cross-linkable acrylics with at least one component containing carboxyl, hydroxyl, amide, or methylol groups. The following ACRYLOID polymers with functional groups given are preferred: AT-51 (hydroxyl), AT-63 (hydroxyl), AT-81 (carboxyl), and WR-97 (hydroxyl). Cross-linkable acrylic emulsions such as RHOPLEX B-15J (Rohm & Haas), and
5 styrene acrylic emulsions such as AROLON.RTM. 820-W-49 (Reichhold) may also be used.

A variety of polymers may be used, e.g., epoxy resins, particularly cured epoxy polymers such as EPOTUF.RTM. 38-505 (Reichhold), and preferably those cured with polyamide, such as EPOTUF.RTM. 37-618 (Reichhold), vinyl polymers, particularly vinyl acetate, vinyl acetals such as polyvinyl butyral, and ethylene vinyl acetate copolymers.
10 Other appropriate polymers having the requisite characteristics will be apparent to persons of ordinary skill. The polymers preferably, but not necessarily, contain reactive groups or points of reactivity such as hydroxyls, mono-, di- and tertiary amines, acids such as carboxyl, amides, or other groups which represent points of chemical reactivity. In the case of the acrylics, this is referred to as having a "functionality" that is cross-linkable. The
15 polymers and points of chemical reactivity are able to form attractive forces such as hydrogen bonding toward the medical device surface, and also toward the hydrophilic polymer and/or bioactive agent. Such bonds are very strong, and provide desirable adhesion and flexibility to the coating presumably without requiring covalent, ionic, or other links.

Polymers with reactive groups are preferred in the primer layer with stents, which
20 present a metal substrate. However, polymers lacking such groups such as acrylic or styrene copolymers may also be used effectively. The reactive groups can also react to form a cross-linked matrix or help to form a cross-linked matrix. If desired, cross-linkers such as urea resins, melamines, isocyanates, phenolics, and others may be incorporated to interact with the points of chemical reactivity on the polymer chains to cross-link the polymers of the
25 invention with themselves. Alternatively, cross-linkers may react with themselves as stabilizing polymers to form a cross-linked matrix in which the hydrophilic polymer is enmeshed, resulting in an adherent, flexible coating. Cross-linking is useful in promoting effective adhesion by ensuring that the solvents do not attack and degrade the polymer layer excessively when subsequent layers are applied.

30 The drug reservoir layer comprises mixtures of more and less hydrophilic polymers. Hydrophobic polymers comprise cellulose esters such as cellulose nitrate, polycarbonate-urethanes, acrylate polymers and copolymers with or without functional groups such as

WO 02/074194 PCT/US02/08039
those previously cited in this disclosure. Hydrophilic polymers comprise vinyl polymers with hydrophilic pendant groups such as PVP and its copolymers, polyethylene glycol, polyethylene oxide, HEMA, HEMA-acrylate and methacrylate copolymers, and other hydrophilic polymers/copolymers previously cited in this disclosure.

5 The coatings of the present invention are extremely durable, even when subjected to adhesion and flexing tests, as shown in the examples. Such enhanced adhesion and flexibility is a surprising result. The coatings according to the invention may be applied to the surface of a biomedical device or other device with sufficient thickness and permanence to retain the coating's desirable qualities throughout the useful life of the coated device. The
10 coatings of the invention are nonreactive with living tissue and are non-thrombogenic in blood. They are not substantially biodegradable.

The coatings of the invention may be thin, on the order of 0.9 to 100 microns, preferably less than about 50 or 30 microns, and coherent in that they form a continuous surface layer on the stent as manufactured, and retain the coherence on the stent after
15 expansion. They are resistant to removal on prolonged soaking in aqueous fluids, and are adherent to a wide variety of substrates.

The coatings may be applied by various techniques such as dip, pour, pump, spray, brush, wipe, or other methods known to those skilled in the art. The coating solutions have low viscosities, typically less than 100 CPS, and have good spreading properties. The
20 coatings are preferably baked at elevated temperatures, typically 50 degrees C to 140 degrees C, to drive off the organic solvents. It may be necessary to treat some surfaces like polyethylene with gas plasma or other ionizing treatment to promote interaction with the coating and adhesion to the substrates.

The coating may contain polymers in addition to the stabilizing polymer such as
25 polyurethane, polyester, styrene polybutadiene, polyvinylidene chloride, polycarbonate, and polyvinyl chloride, preferably in the inner layer to promote adhesion to the surface of the device.

Anti-restenosis and other active agents

Examples of active agents that be combined with the hybrid polymer carrier layers of
30 the invention include anti-fibrin and fibrinolytic agents, including plasmin, streptokinase, single chain urokinase, urokinase, t-PA (tissue type plasminogen activator), aminocaproic

WO 02/074194 PCT/US02/08039
 acid; anti-platelet agents including, aspirin, prostacyclins (and analogues); glycoprotein IIb/IIIa agents including monoclonal antibodies, peptides (e.g. ReoPro, Cilastagel, eptifibatide, tirofiban, ticlopidine, Vapiprost, dipyridamole, forskolin, angiopeptin, argatroban), thromboxane inhibitors; anti-thrombin and anti-coagulant agents, including
 5 dextran, heparin, LMW heparin (Enoxaparin, Dalteparin), hirudin, recombinant hirudin, anti-thrombin, synthetic antithrombins, thrombin inhibitors, Warfarin (and other coumarins); anti-mitotic, antiproliferative and cytostatic agents, including vincristine, vinblastine, paclitaxel, methotrexate, cisplatin, fluorouracil, rapamycin, azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolic acid, corticosteroids, colchicine, nitroprusside; antiangiogenic and angiostatic
 10 agents, including paclitaxel, angiostatin and endostatin; genetic materials and oligonucleotides; ACE inhibitors (e.g. Cilazapril, Lisinopril, Captopril); growth factor (e.g. VEGF, FGF) antagonists; antioxidants and vitamins (e.g. Probucol, Tocopherol); calcium channel blockers (e.g. nifedipine); fish oil (omega 3-fatty acid); phosphodiesterase inhibitors (e.g. dipyridamole); nitric acid donor (e.g. Molsidomine); somatostatin analogues
 15 (e.g. angiopeptin); immunosuppressives and anti-inflammatory agents (e.g. prednisolone, glucocorticoid and dexamethasone); antimicrobials (e.g. rifamycin) and radionuclides, including alpha, beta and gamma emitting isotopes (e.g. Re-188, Re-186, I-125, Y-90); COX-2 inhibitors such as Celecoxib and Vioxx; kinase inhibitors, such as epidermal growth factor kinase inhibitor, tyrosine kinase inhibitors, MAP kinase inhibitors protein transferase
 20 inhibitors, Resten-NG, and other biologically active agents and biologic response modifiers, and others, alone or in combinations to exert multiple actions simultaneously in order to prevent restenosis, and provide other desired biological effects.

The amount of active agent loaded in coatings which have been produced according to the invention has been in the range of about 25 to about 600 micrograms, although lower
 25 and higher loadings may be used depending on a variety of factors, including the drug, the desired dosage level, the drug release layer composition, the type of stent, the diameter and length of stent, the number of layers and how the active agent is applied, the coating thickness, the chemical characteristics of the active agent, and other factors. These factors are adjusted to provide a durable coating that controllably releases the desired amount of
 30 active agent over an extended period. In a typical desired release pattern, 25% of the active agent is released in the first few days, the remainder being released gradually over 30 or more days. Other release patterns may readily be achieved using the inventive methods and compositions, depending on the therapeutic effect desired (eg anti-angiogenesis, anti-cancer,

WO 02/074194
etc.).

PCT/US02/08039

The hybrid polymer layers of the invention possess physical properties that enable their useful application on stents. For instance, the hybrid polymers of the invention achieve excellent adhesion on the metallic stent surfaces. The adhesion of the hybrid polymer layers of the invention is made possible by the use of certain bonding layers as described in U.S. Patent 5,997,517, incorporated herein by reference in its entirety.

Furthermore, the hybrid polymers of the invention, together with the multi-layer composite structure, ensure that the drug layers will remain well adhered to the stent surface, even during expansion of the stent, and will not lose their adhesion during prolonged implantation. The polymers of the invention do not alter the mechanical stent functions, such as forces required for expansion and strength so that the stent will resist collapsing after implantation.

In one embodiment of the invention, the production of stents can begin with the application of the bonding primer layer. In one embodiment, the primer layers can be on the order of about 0.1 to about 5 microns thick. Cross-linked primer layers can be thinner than non-cross-linked layers. The primer layer can be applied by dipping the stent in the primer coating solution, followed by drying at elevated temperatures in order to drive off the solvents in the coating solution, and to cure and cross-link the primer layer.

The primer layer may be subjected to turbulent airflow to open any bridging that occurs prior to the curing step. It is also possible to spray the primer coating onto the stent. Typical curing schedules include drying for fifteen to sixty minutes at 100°C to 120°C. The hybrid polymer primer layers comprise polymeric alloys that include such polymers and copolymers as acrylate polymers and copolymers, especially those having functional groups including amine, hydroxyl, and carboxyl, etc., epoxy resins, amine resins, ethylene acrylic acid copolymers, polyurethanes (especially more hydrophobic versions), copolymers of polyvinylpyrrolidone such as with vinyl acetate, polyether sulfones, and others.

The use of one or more intermediate layers is optional, although preferred. The intermediate layer can be applied over the primer layer using substantially the same methods as described for the primer layer, including similar curing schedules at elevated temperatures. The intermediate layer is employed to enhance the flexibility, elasticity, and expandability properties of the composite coating layers. It is recognized that thin layers in

WO 02/074194 PCT/US02/08039
a composite when constructed appropriately will acquire the properties of its components.

The intermediate layer is intended to contribute to and enhance the flexibility, elasticity, and expandability properties of the composite layers. An example of a polymer which performs well in this role is a polycarbonate-polyurethane having a flexural modulus (1% secant modulus (psi) (ASTM procedure D790)) greater than 1,000 or 3,000, and elongation at break greater than 200% or 300%. In a typical embodiment, the primer layer preferably would be about 0.1 to about 5 microns thick, and the intermediate layer would be about 0.1 to about 15 microns thick. This is because it is intended that the ultra flexible intermediate layer contributes substantially to the flexibility of the composite coating, and therefore preferably is at least as thick as the adjacent layers.

In practice, the invention employs polymers and copolymers which are useful in the intermediate layer and include vinyl acetals, especially polyvinyl butyral, polyurethanes which are more flexible and elastic and expandable, polycarbonate polyurethanes are especially useful for this purpose, acrylate polymers and copolymers which are elastic, flexible, and expandable. Other polymers and copolymers could also be used in this application, provided that they contribute the appropriate physical properties, are compatible and adherent to the adjacent layers, and are biocompatible.

The drug releasing hybrid polymer layer can comprise two or more polymers, together with one or more drugs, which can be dissolved in an organic solvent or solvent mixture. The drug(s) are usually dissolved in the organic solvent mixture, but may also be present as dispersions of solid particles. The hybrid polymer matrix forms a polymeric alloy upon drying. In the preferred embodiment, this layer can be typically about 1 to about 10 microns thick. The hybrid polymer matrix can be applied as one layer, or as two or more layers, and different drugs may be present in the same or different layer(s). When multiple layers are employed, the different layers could have the same or different drug release properties.

Soluble drugs can also form into the polymeric alloy at the molecular level. An organic solvent or solvent mixture can be selected so that it is a mutual solvent for the polymeric and soluble drug components, while in the liquid form, and throughout the drying process. It is also preferable if the solvent has the ability to swell the substrate, thereby enabling some of the drug-hybrid polymer components to penetrate superficially into the substrate surface and gain improved adhesion. The polymeric components of the drug

WO 02/074194 PCT/US02/08039
 releasing layer can comprise cellulose esters to stabilize and preserve the drug components, and usually contain a relatively hydrophilic polyurethane. The polyurethane contributes flexibility, elasticity, and expandability to the drug-releasing layer. Other polymers may also be incorporated into the layer, including hydrophilic, water soluble polymers such as polyvinylpyrrolidone (PVP), PVP copolymers, polyethylene glycol, polyethylene oxide water soluble cellulose ethers and esters such hydroxymethylcellulose, others. Drugs selected from the groups that were previously cited may be incorporated, alone or in combinations.

In one embodiment of the invention, the coating solutions are prepared by first dissolving the polymer components in the solvent mixtures. It is also possible to dissolve the individual polymer components separately in solutions, and then to combine together separate solutions of the individual polymers. The drug(s) are then usually incorporated into the hybrid polymer solution, although the drugs can be added before the polymers. The drug releasing coating is then applied over the stent, which already has one, or more polymer coatings, using the same methods as used for the other polymer coatings. After coating, the coating is dried for five to sixty minutes at temperatures of 40° C - 120° C.

The coated stents can be packaged and sterilized. Ethylene oxide is useful for sterilization of stents prepared according to the invention.

The following examples are intended to illustrate embodiments of the invention and are not intended to limit the scope of the invention. It should be understood that the concentrations of the components of the solutions of the examples may be varied within the scope of the invention and that the components may be used in different combinations, and with additional or different polymers as described above.

In coatings of the invention, the primer (bonding) layer uses a polymer combination of

(1) acrylate/carboxyl polymer + epoxy polymer + polyvinylpyrrolidone vinylacetate copolymer (PVP/VA) or

(2) ethylene acrylic acid copolymer (EAA) + epoxy polymer + polycarbonate urethane.

Other polymers may be used in this role, including polyimide copolymers, polyamide copolymers, polyether sulfone polymers, polyethylene glycol polymers, polyethylene oxide

WO 02/074194 PCT/US02/08039
polymers, other polymers which typically are used in metal primer applications.

An intermediate layer may be polycarbonate polyurethane, flexible acrylate polymers/copolymers including butyl acrylate, polyvinyl butyral, other elastic polymers used alone or in hybrid polymer combinations.

5 A drug release layer polymer combinations suitable for use with the invention are acrylate/carboxyl polymer + epoxy polymer + polyvinylpyrrolidone vinylacetate copolymer (PVP/VA), RS Nitrocellulose plus any of the following:

10 polytetramethylene ether glycol urethane, polycarbonate-urethanes, PVP, polyethylene glycol, polyethylene oxide, Methylvinylether maleicanhydride copolymer, and/or Poly(2-hydroxyethyl methacrylate).

Active ingredients used with these combination coatings include paclitaxel, benzalkonium heparinate, rifamycin, and methotrexate

15 These polymer combination and the ratios specified in the examples are not limiting, and other suitable combinations and ratios may be used as long as they provide the desired adhesion and drug release effects of the invention.

In the following examples: Polyurethane 1 is a polycarbonate urethane; Polyurethanes 2 and 3 are polytetramethylene ether glycol urethanes; Cellulose Ester 1 is RS Nitrocellulose, 1/4 sec grade; Cellulose Ester 2 is RS Nitrocellulose, 5-6 sec grade. The terms nitrocellulose and cellulose nitrate are also used for these latter compounds.

20

EXAMPLE 1

The following solutions were prepared:

Composition 1

Acrylate/carboxyl polymer, 55.5 % solution (1)	8.33 gm
Tetrahydrofuran (THF)	39.58 gm
Cyclohexanone	41.60 gm
PVP/VA Polymer Solution (2)	2.73 gm
Ethanol	1.37 gm

WO 02/074194	PCT/US02/08039
Epoxy Polymer Solution (3)	1.20 gm

Composition 2

Epoxy Polymer Solution (3)	2.56 gm
PVP/VA Polymer Solution (2)	2.79 gm
Acrylate/carboxyl polymer, 55.5% Solution (1)	8.50 gm
Cyclohexanone	42.70 gm
THF	36.70 gm
Ethanol	5.56 gm
Paclitaxel	1.00 gm

- 5 (1) This copolymer solution is 55.5% (w/w) solids in aromatic 150/butyl cellosolve, 87.5/12.5.
- (2) This copolymer solution is 50.0% (w/w) solids in ethanol.
- (3) This epoxy polymer is 75% (w/w) solids in xylene
- 10 Composition 1 was coated on stainless steel coronary stents, and dried for 60 minutes at 120°C. This layer was applied twice. Composition 2 was then coated over the primer layers, and dried for 60 minutes at 120°C. Drug loading on the stents in the range of 50-60 µg was achieved by applying composition 2 three times and drying after each application. The stent samples with three layers of composition 2 were subjected to elution in room
- 15 temperature phosphate buffered saline for times up to 336 hours, and produced the following results tabulated in TABLE 1.

WO 02/074194
TABLE 1 - Release Characteristics for Paclitaxel Extracts

PCT/US02/08039

Sample Identification and Elution Time	Analysis #1 Paclitaxel Conc. (µg/ml)	Analysis #2 Paclitaxel Conc. (µg/ml)	Average Paclitaxel in Eluent (µg/ml)	Extract volume (ml)
Sample 1, 2 hr.	0.6	0.7	0.65	1.5
Sample 1, 4 hr.	0.5	0.5	0.50	1.5
Sample 1, 6 hr.	0.4	0.4	0.40	1.5
Sample 1, 8 hr.	0.3	0.4	0.35	1.5
Sample 1, 24 hr.	0.3	0.3	0.30	1.5
Sample 1, 48 hr.	0.3	0.3	0.30	1.5
Sample 1, 168 hr.	0.4	0.4	0.40	1.5
Sample 1, 216 hr.	0.3	0.3	0.30	1.5
Sample 1, 336 hr.	0.3	0.3	0.30	1.5
Sample Identification and Elution Time	µg Paclitaxel Released	% of Total Paclitaxel released over 336 hours	Elution Time Cumulative Hrs.	Paclitaxel Release Cumulative µg
Sample 1, 2 hr.	0.98	18.6	2	0.98
Sample 1, 4 hr.	0.75	14.3	4	1.73
Sample 1, 6 hr.	0.60	11.4	6	2.33
Sample 1, 8 hr.	0.53	10.0	8	2.85
Sample 1, 8 hr.	0.53	10.0	8	2.85
Sample 1, 24 hr.	0.45	8.6	24	3.30
Sample 1, 48 hr.	0.45	8.6	48	3.75
Sample 1, 168 hr.	0.60	11.4	168	4.35
Sample 1, 216 hr.	0.45	8.6	216	4.80
Sample 1, 336 hr.	0.45	8.6	336	5.25

WO 02/074194

PCT/US02/08039

The data show that approximately 10% of the paclitaxel eluted out over a period of 14 days. The data plotted in Figure 1 show the cumulative quantity of paclitaxel eluted, in micrograms, over a period of 336 hours (14 days). While not wishing to be bound thereby, it is believed that the rate of drug elution is independent of the number of coated layers, and that the total amount of eluted drug and length of elution time are influenced by the amount of or the number of coatings of the drug releasing layer, the hydrophilicity of the layer(s), and the solubility of the drug(s) in the medium into which it/they are being released.

EXAMPLE 2

This example provides a composite coating of three flexible polymer or hybrid polymer layers. The hybrid polymer bonding layer solution was applied and dried at 120°C for 60 minutes. An intermediate layer was applied and dried at 120°C for 60 minutes. The drug release hybrid polymer layer was applied and dried at 75°C for 60 minutes. A high boiling point solvent was included in each formulation to aid in processing. Drug(s) can be imbibed into the drug release hybrid polymer layer, but the preferred method is to add the active agents to the coating liquid so that the drug/polymer layer can be controlled.

(All values are wt/wt %, unless otherwise specified)

Bonding layer

Polyurethane 1	0.78 %
EAA	3.05 %
Epoxy	0.90 %
Dimethyl acetamide (DMAC)	2.67 %
Cyclohexanone	33.66 %
THF	58.94 %

20 Intermediate layer

Polyurethane 1	8.80 %
DMAC	66.20 %

WO 02/074194	PCT/US02/08039
Cyclohexanone	25.00 %

Drug release hybrid polymer layer

Polyurethane 2	6.07 %
Cellulose ester 1	2.43 %
THF	54.64 %
Ethanol	21.85 %
DMSO	15.01 %

Stent samples coated with this example had good uniformity based on dye testing.

- 5 Coated stents that were expanded proved quite flexible and demonstrated excellent adhesion to the substrate.

EXAMPLE 3

10 This example considers a composite coating of three flexible polymer or hybrid polymer layers. A hybrid polymer bonding layer solution was applied and dried at 120°C for 60 minutes. An intermediate layer was applied and dried at 120°C for 60 minutes. A drug release hybrid polymer layer, as outlined below, was applied and dried at 75°C for 60 minutes. The drug release hybrid polymer layer contains one additional, ultra hydrophilic component that was not included in Example 2. It was expected that Example 3 would elute
15 more rapidly relative to Example 2. A high boiling solvent was included in each formulation to aid in processing. This drug release hybrid polymer layer is more susceptible to having the drug imbibed into it from solution than the drug release layer in Example 2. The preferred method is to add the active agents to the coating liquid to achieve better control of the drug/polymer ratio.

20 Bonding layer - Same as Example 2

Intermediate layer - Same as Example 2

Drug release hybrid polymer layer

WO 02/074194	PCT/US02/08039
Polyurethane 2	5.05
Polyurethane 3	2.17
Cellulose ester 2	1.28
THF	46.75
Ethanol	29.75
DMSO	15.00

Stent samples coated with this example had good uniformity based on dye testing. Coated stents that were expanded demonstrated good flexibility and adhesion to the substrate, and did not crack.

5

EXAMPLE 4

This example considers a composite coating of 3 flexible polymer or hybrid polymer layers. A bonding layer solution was applied and dried at 120°C for 60 minutes. An intermediate layer was applied and dried at 120°C for 60 minutes. A drug release hybrid
10 polymer layer was applied and dried at 75°C for 60 minutes. (Example 3 is desirable as compared to Example 5 due to high boiling solvents (e.g., a boiling point over about 110° C) for processing, and lower viscosity solutions (e.g., about 20-70 cps), which are desired ranges for coating liquids.

Bonding layer

Polyurethane 1	0.80
EAA	3.90
Epoxy	1.15
DMAC	3.40
Cyclohexanone	15.60
THF	75.15

15

WO 02/074194

PCT/US02/08039

Intermediate layer

Polyurethane 1	11.7
DMAC	88.3

Drug release hybrid polymer layer

Polyurethane 2	7.14
Cellulose ester 1	2.86
THF	64.29
Ethanol	25.71

5

The embodiment of Example 3 is preferred over that of Example 4 since high boiling solvents were incorporated in the drug release hybrid polymer layer in that example, which improves processing, makes it easier to prevent the coating from bridging between the struts of the stent, and provides lower solution viscosity.

10

EXAMPLE 5

This example concerns a composite coating of two flexible polymer or hybrid polymer layers. No bonding layer was applied. Solution was applied and dried at 120°C for 60 minutes. Drug release hybrid polymer layer was applied and dried at 75°C for 60 minutes.

15

Intermediate layer

Polyurethane 1	11.7
DMAC	88.3

Drug release hybrid polymer layer

Polyurethane 2	7.14
----------------	------

WO 02/074194		PCT/US02/08039
Cellulose ester 1	2.86	
THF	64.29	
Ethanol	25.71	

Example 3 is preferred over this example 5 due to improved composite integrity credited to the adhesion imparted by the bonding layer. Specifically, the composite of Example 3 showed strong adhesion to the substrate when abraded by rubbing with a finger when immersed in water at room temperature. The composite coating of this example showed some breakdown/delamination when wet rubbed during water immersion.

EXAMPLE 6

In this example, two drugs (paclitaxel and benzalkonium heparinate) were combined together in the drug release layer and were coated on a stainless steel stent. The bonding layer was applied by dip coating, and excess coating was blown off with nitrogen, and dried for 30 minutes at 100°C. The intermediate layer was applied by dip coating, and excess coating was blown off with nitrogen, and dried for 30 minutes at 100°C. The drug release layer was applied by dip coating, excess coating was blown off with nitrogen, and was dried for 60 minutes at 75°C.

Bonding layer

Polyurethane 1	0.79%
EAA	3.06%
Epoxy	0.90%
Cyclohexanone	33.64%
DMAC	2.67%
THF	58.94%

Intermediate layer

WO 02/074194		PCT/US02/08039
Polyurethane 1	8.80%	
DMAC	66.20%	
Cyclohexanone	25.00%	

Drug release layer

Polyurethane 2	5.89%
Nitrocellulose 2	2.36%
THF	53.00%
Ethanol	21.19%
DMSO	14.56%
Paclitaxel	1.00%
Benzalkonium heparinate	2.00%

This example showed good coating uniformity, good wet abrasion resistance, and
5 good adhesion to the metal stent surface.

EXAMPLE 7

This example is similar to Example 6, except that the drug release layer contained only
benzalkonium heparinate. The coatings were applied on a stainless steel stent using the
10 same procedures as in Example 6.

Bonding layer - same as previous examples

Intermediate layer - same as previous examples

Drug releasing layer

Polyurethane 2	5.89%
Nitrocellulose 2	2.36%
THF	53.00%

WO 02/074194		PCT/US02/08039
Ethanol	21.19%	
DMSO	14.56%	
Benzalkonium heparinate	3.0%	

This example also showed good coating uniformity, good wet abrasion resistance, and good adhesion to the metal stent surface.

5 **EXAMPLE 8**

This example is similar to Example 6, except that the drug release layer contained rifamycin. The coatings were applied on a stainless steel stent using the same procedures as in Example 6.

10 Bonding layer - same as previous examples

Intermediate layer - same as previous examples

Drug release layer

Polyurethane 2	5.89%
Nitrocellulose 2	2.36%
THF	53.00%
Ethanol	21.19%
DMSO	14.56%
Rifamycin	3.00%

EXAMPLE 9

15 In this example methotrexate was imbibed into the drug releasing layer from an aqueous solution. The bonding layer and intermediate layer are the same as were used in Example 6, and were applied using the same procedures.

Bonding layer - same as above

WO 02/074194
Intermediate layer - same as above

PCT/US02/08039

Drug release layer

Polyurethane 2	6.07%
Nitrocellulose 2	2.43%
THF	54.64%
Ethanol	21.85%
DMSO	15.01%

The drug release layer was applied and treated as in Example 8. After the oven
 5 curing process, the stent was cooled to room temperature, and then briefly immersed in an
 aqueous solution of methotrexate, 25mg/mL, and air dried. The coating absorbed drug
 from the aqueous solution.

EXAMPLE 10

10 Stents were coated with the following primer (BOND-COAT®, STS Biopolymers,
 Inc.) layer and intermediate layer, and dried 15 minutes at 100 ° C, after each application.

BOND-COAT® Primer Layer

Polycarbonate polyurethane	0.78%
Ethylene acrylic acid copolymer	3.05%
Epoxy resin	0.90%
DMAC	2.67%
Cyclohexanone	33.66%
THF	58.94%

Intermediate layer

Polycarbonate polyurethane	1.28%
----------------------------	-------

WO 02/074194		PCT/US02/08039
DMAC	71.67%	
Cyclohexanone	27.05%	

Next, the stent was coated with the following drug reservoir layer, and dried for 15 minutes at 75°C.

Drug Reservoir Layer

Polycarbonate polyurethane	2.5 gm
Cellulose nitrate	1.0 gm
Methyl ethyl ketone	30.0 gm
n-Butanol	20.0 gm
Dimethylacetamide	41.4 gm
Cyclohexanone	27.6 gm
Paclitaxel	2.0 gm
Silicone polyurethane	2.5 gm

5

This solution coated uniformly, and resulted in a smooth, clear layer.

EXAMPLE 11

10 A coronary stent was coated with the primer and intermediate layers as in Example 10. Next, the stent was coated with the following drug reservoir layer, and dried using the same schedule as in Example 10.

Drug Reservoir Layer

Cyclohexanone	6.29 gm
Dimethylacetamide	4.31 gm
n-Butanol	4.40 gm
Polyethylene glycol 3350	0.37 gm

WO 02/074194		
Cellulose nitrate	0.15 gm	PCT/US02/08039
Paclitaxel	0.015 gm	

This solution coated uniformly, and resulted in a smooth, clear layer.

EXAMPLE 12

- 5 A coronary stent was coated with the primer and intermediate layers as in Example 10. Next, the stent was coated with the following drug reservoir layer, and dried using the same schedule as in Example 10.

Drug Reservoir Layer

Tetrahydrofuran	7.0 gm
Dimethylacetamide	4.0 gm
Cyclohexanone	6.0 gm
Methylvinylether maleic anhydride copolymer	0.37 gm
Cellulose nitrate	0.03 gm
Paclitaxel	0.015 gm

- 10 This solution exhibited solvent attack on the intermediate layer during coating.

EXAMPLE 13

- 15 A coronary stent was coated with the primer and intermediate layers as in Example 10. Next, the stent was coated with the following drug reservoir layer, and dried using the same schedule as in Example 10.

Drug Reservoir Layer

Dimethylacetamide	8.0 gm
Benzyl alcohol	8.0 gm

WO 02/074194		PCT/US02/08039
Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)	0.25 gm	
Paclitaxel	0.019 gm	

This solution coated uniformly, and resulted in a smooth, clear layer.

EXAMPLE 14

- 5 A coronary stent was coated with the primer and intermediate layers as in Example 10. Next, the stent was coated with the following drug reservoir layer, and dried using the same schedule as in Example 10.

Drug Reservoir Layer

Polycarbonate polyurethane	2.5 gm
Cellulose nitrate	1.0 gm
Methyl ethyl ketone	30.0 gm
n-Butanol	20.0 gm
Dimethylacetamide	18.9 gm
Cyclohexanone	27.6 gm
Paclitaxel	2.0 gm

- 10 This solution coated uniformly, and resulted in a smooth, clear layer.

- Stents were expanded and inspected for cracking and adhesion failure. No cracking or chipping off was observed after stent expansion. Several coated stents were incubated in 37°C phosphate buffered saline (PBS) for various times up to 10 days. Stents were removed from the serum at their designated time points, and soaked in acetonitrile to remove the coating. The acetonitrile extract was tested via HPLC to determine how much paclitaxel remained on each stent after its incubation period. 60.4 % of the starting Paclitaxel remained on stents after 10 days of incubation on PBS.
- 15

WO 02/074194
EXAMPLE 15

PCT/US02/08039

This comparative example evaluates adhesion of gelatin and human albumin on metal stents.

Experiment

- 5 Stainless steel stents were coated with two biodegradable polymer solutions, 5% gelatin and 5% human albumin and tested for adhesion.

Materials

Commercial 15mm stainless steel stents

VEE GEE 150 Bloom Type A Economix Gelatin, Vyse Gelatin Company

- 10 5% human albumin solution, Alpha Therapeutic Corporation

1,1,1 trichloroethane, EM Science

stainless steel tabs, 1 cm x 8 cm

Triton X-100 nonionic surfactant, Ruger Chemical Company

Protocol

- 15 Prepare a 5% w/w solution of the gelatin by dissolving 5g of gelatin in 95g of filtered deionized water. Add 0.4% w/w Triton X-100 by mixing 0.1g of Triton X-100 to 24.9g of 5% w/w gelatin solution.

Human albumin comes as a 5% w/v solution. Add 0.4% w/w Triton X-100 by mixing 0.1g of Triton X-100 to 24.9g of 5% w/v human albumin solution.

- 20 Clean the steel tabs with 1,1,1 trichloroethane then coat with each of the polymer solutions by dip coat methods. Use a 5-second dwell time and approximately 3 cm/s draw speed. Allow samples to air-dry for ½ hour at room temperature then oven dry for one hour at 45° C. Test adhesion using the so-called tape test method, in which a strip of Scotch 810 Tape is firmly pressed onto the coated surface, and then pulled off abruptly. The coated
25 article and the tape are inspected to see if any of the coating was stripped off of the coated surface. No coating should be removed by this test. This test method has been widely accepted for many years by members of the coating industry as a useful predictor of coated product performance in use.

Repeat steel tab procedure using the 15mm stainless steel stents, except add one step.

WO 02/074194 PCT/US02/08039
After drawing the sample from the coating solution use helium to blow any excess polymer
off the stent. (Remove any polymer that may be filling the holes in the stent.)

Results/Summary

5 The coating solutions both produce a uniform coating on the steel tabs. However,
the tape dry adhesion tests show that both coatings failed. No other tests were performed
since they failed in the first test.

10 The coated stents were dyed with a Gentian Violet solution and compared to a dyed
uncoated stent. The stent pieces were dipped into the solution and blotted dry with a paper
towel. Both the coated stents showed a bright purple color while the uncoated stent did not
show the bright purple color. This shows that the stents were covered with the polymer
coatings. The samples underwent the dry adhesion tape test and were observed under a
microscope. Polymer strands were seen to be coming off, showing the samples failed the
adhesion test. No other tests were performed since they failed the first test.

Conclusion

15 The gelatin and human albumin polymers produce coatings that fail to adhere to steel
tabs or stainless steel stents. The inventive coatings were far superior.

WO 02/074194
WHAT IS CLAIMED IS:

PCT/US02/08039

1. A medicated stent having a coating comprising:
 - (a) a primer layer comprising a first composition of one or more polymers,
and
 - 5 (b) a drug reservoir layer comprising a second composition of one or more polymers, the first composition being distinct from the second composition,
and the drug reservoir layer further comprising one or more active agents,
the coating remaining intact upon stent expansion and during a sustained period thereafter, and releasing efficacious amounts of the active agent at the site of stent
10 expansion.
2. The medicated stent of claim 1 further comprising an intermediate layer between the primer layer and the drug release layer, comprising a polymer composition distinct from the first and second compositions.
15
3. The medicated stent of claim 1 or 2 further comprising one or more image enhancing material(s) in one of the layers, or in a separate layer(s), that is capable of enhancing visibility in ultra sound, magnetic resonance imaging, or X ray imaging.
- 20 4. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein different agents are contained within the same and/or different layers.
5. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein the primer layer and/or the drug reservoir layer is a single layer.
25
6. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein the primer layer and/or the drug reservoir layer comprise two or more layers.
7. The medicated stent of claim 2 wherein the intermediate layer comprises
30 multiple layers.
8. The medicated stent of claim 1 or 2 comprising more than one active agent.

WO 02/074194 PCT/US02/08039

9. The medicated stent of claim 1 or 2 in which the primer layer comprises one or more polymers selected from the group consisting of acrylate polymer/copolymer, acrylate carboxyl and/or hydroxyl copolymer, polyvinylpyrrolidone/vinylacetate copolymer (PVP/VA), olefin acrylic acid copolymer, ethylene acrylic acid copolymer, epoxy polymer, polyethylene glycol, polyethylene oxide, polyvinylpyridine copolymers, polyamide polymers/copolymers, polyimide polymers/copolymers, and/or polyether sulfones.

10. The medicated stent of claim 2 wherein the intermediate layer comprises one or more polymers selected from the group consisting of acrylate polymer/copolymer, acrylate carboxyl and/or hydroxyl, PVP/VA, polyurethane, silicone urethane polymer, polycarbonate urethane polymer, polyvinylbutyral, and/or epoxy polymers.

11. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein the primer and/or intermediate and/or drug reservoir layer comprises one or more polymer selected from the group consisting of polyurethane, polycarbonate urethane polymer, and silicone urethane polymer.

12. The medicated stent of claim 1 or 2 comprising one or more polymers having a flexural modulus greater than 1000 psi and elongation at break greater than 200%.

13. The medicated stent of claim 1 or 2 having a drug reservoir layer comprising a polymer selected from acrylate polymer/copolymer, acrylate hydroxyl and/or carboxyl copolymer, polyvinyl pyrrolidone (PVP), PVP/VA, cellulose ester, polyurethane, polycarbonate-urethane polymer, silicone-urethane polymer, epoxy polymer, polyethylene glycol and/or polyethylene oxide.

14. The medicated stent of claim 1 or 2 having a drug reservoir comprising one or more polyurethanes, cellulose nitrate, and/or one or more other cellulose ester polymer(s).

15. The medicated stent of claim 1 or 2 having a drug reservoir layer comprising one or more polymers selected from acrylate polymer/copolymer, acrylate polymer/copolymer containing carboxyl and/or hydroxyl groups, cellulose nitrate and/or other cellulose ester.

WO 02/074194

PCT/US02/08039

16. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein the active agent comprises an anti-restenotic agent effective at a stented site.

17. The medicated stent of claim 1 or 2 having a total coating thickness between about 0.3 and about 30 microns.

18. The medicated stent of claim 1 or 2, the primer layer having a thickness between about 0.1 and about 5 microns, and the drug reservoir layer having a thickness of between about 0.1 and about 10 microns.

10

19. The medicated stent of claim 2, the intermediate layer having a thickness between about 0.1 and about 15 microns.

20. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein the active agent is selected from one or more of anti-thrombogenic agents, anti-inflammatory agents, antineoplastic agents, anti-proliferative agents, cytostatic agents, cytotoxic agents, antimicrobial agents, anti-restenotic agents, anti-platelet agents, and anti-coagulant agents.

21. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein the active agent is selected from one or more of anti-fibrin and fibrinolytic agents, anti-platelet agents, prostacyclins (and analogues), glycoprotein IIb/IIIa agents, thromboxane inhibitors, anti-thrombin and anti-coagulant agents, anti-mitotic, antiproliferative and cytostatic agents, antiangiogenic and angiostatic agents, ACE inhibitors, growth factor antagonists, antioxidants, vitamins, calcium channel blockers, fish oil (omega 3-fatty acid), phosphodiesterase inhibitors, nitric acid donor, Somatostatin analogues, immunosuppressives and antiinflammatory agents, antimicrobials, radionuclides including alpha, beta and gamma emitting isotopes, COX-2 inhibitors, endothelial promoters, kinase inhibitors, epidermal growth factor kinase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, MAP kinase inhibitors, and protein transferase inhibitors.

30

22. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein the active agent is selected from one or more of plasmin, streptokinase, single chain urokinase, urokinase, t-PA (tissue type plasminogen activator), aminocaproic acid, aspirin, monoclonal antibodies, peptides,

WO 02/074194 PCT/US02/08039
 Reopro, Cilastagel, eptifibatide, tirofiban, ticlopidine, Vapiprost, dipyridamole, forskolin,
 angiopeptin, argatroban, dextran, heparin, LMW heparin, Enoxaparin, Dalteparin, hirudin,
 recombinant hirudin, anti-thrombin, synthetic antithrombins, thrombin inhibitors, Warfarin,
 other coumarins, vincristine, vinblastine, paclitaxel and its analogues, methotrexate,
 5 cisplatin, fluorouracil, rapamycin, azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolic acid,
 corticosteroids, colchicine, nitroprusside, paclitaxel, angiostatin and endostatin; genetic
 materials, oligonucleotides, Cilazapril, Lisinopril, Captopril, VEGF, FGF, Probucol,
 Tocopherol, nifedipine, dipyridamole, Molsidomine, angiopeptin, prednisolone,
 glucocorticoid, dexamethasone, rifamycin, Re-188, Re-186, I-125, Y-90 celecoxib, Vioxx,
 10 dipyridamole, and theophylline.

23. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein the primer layer comprises one
 or more of acrylate/carboxyl polymer, epoxy polymer, polyvinylpyrrolidone vinylacetate
 copolymer (PVP/VA).
 15

24. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein the primer layer comprises one
 or more of ethylene acrylic acid copolymer (EAA), epoxy polymer, and polycarbonate
 urethane.

20 25. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein the intermediate layer comprises
 polycarbonate polyurethane.

26. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein the drug release layer comprises
 one or more of acrylate/carboxyl polymer, epoxy polymer, and polyvinylpyrrolidone
 25 vinylacetate copolymer (PVP/VA).

27. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein the drug release layer comprises
 nitrocellulose.

30 28. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein the drug release layer comprises
 nitrocellulose and one or more of polytetramethylene ether glycol urethane, polycarbonate-
 urethane, silicone-urethane polymer, polyethylene glycol, polymethylmethacrylate-2-
 hydroxyethylmethacrylate copolymer, polyethylmethacrylate-2-hydroxyethylmethacrylate

WO 02/074194 polypropylmethacrylate-2-hydroxyethylmethacrylate copolymer, PCT/US02/08039 copolymer, polybutylmethacrylate-2-hydroxyethylmethacrylate copolymer, Polymethylacrylate-2-hydroxyethylmethacrylate copolymer, polyethylacrylate-2-hydroxyethylmethacrylate copolymer, polypropylacrylate-2-hydroxymethacrylate copolymer, polybutylacrylate-2-hydroxyethylmethacrylate copolymer, copolymermethylvinylether maleicanhydride copolymer, and poly (2-hydroxyethyl methacrylate).

29. The medicated stent of claim 1 or 2 wherein the active agent is selected from the group consisting of paclitaxel, heparin complexes, rifamycin, and methotrexate.

10

30. A method for making a medicated stent comprising:
 applying a primer polymer liquid comprising one or more polymers in a volatile medium,
 applying a drug reservoir polymer liquid comprising one or more polymers in a volatile medium, the one or more drug reservoir polymers being different from the one or more primer layer polymers, and
 applying an active agent either together with or after applying the drug reservoir polymer liquid, and
 removing the volatile media,
 the layers being applied without forming coating bridges between struts of the stent, the layers remaining intact upon stent insertion and expansion at a therapeutic site of a subject, and releasing efficacious amounts of the active agent at the therapeutic site.

31. The method of claim 30, comprising applying more than one active agent.

32. The method of claim 30, comprising repeating one or more of the applying steps.

33. The method of claim 30, further comprising applying an intermediate flexibilizing polymer liquid comprising one or more polymers that differ from the one or more polymers of the primer layer and the drug reservoir layer.

WO 02/074194

PCT/US02/08039

34. The method of claim 30, wherein the volatile media have a boiling point greater than about 110 degrees C.

35. The method of claim 30, wherein the liquids have a viscosity between about 20 and about 70 cps.

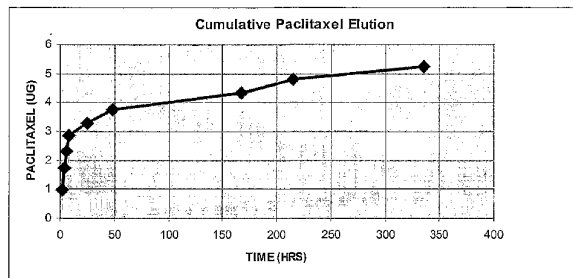
36. A method for making a medicated stent comprising applying a primer polymer layer and a drug reservoir layer comprising at least two polymers and one or more active agent(s), wherein the polymer compositions of the primer and drug reservoir are different, without forming coating bridges between struts of the stent, the coating remaining intact upon stent expansion, and releasing efficacious amounts of the active agent(s).

37. A method for administering a bioactive agent to a target site in a subject, comprising:
implanting a stent at the target site of the subject, the stent comprising a coating having a primer layer and a drug release layer, the drug release layer comprising the bioactive agent, and the primer and drug release layers comprising different polymers, expanding the stent, and allowing the bioactive agent to elute from the coating during an extended period, the coating remaining intact during implanting, during stent expansion, and during the extended period.

38. A medicated stent comprising:
a stent body,
a biologically active agent,
means for containing and controllably releasing the agent from the stent over an extended period, comprising a first polymer, and
means for bonding the containing means to the stent body, comprising a second polymer,
the containing and bonding means remaining intact upon stent expansion and during the extended period.

WO 02/074194

PCT/US02/08039

**Figure 1**

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/08089
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(Cl.) A61F 8/06 US CL. 622/1.15, 1.58-1.49 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) U.S. : 622/1.15, 1.58-1.49 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	US 5,873,904 A (Ragheb et al.) 23 February 1999, see cols. 8-23.	1-38
X, Y	US 5,609,629 A (Fearnot et al.) 11 March 1997, cols. 7-15.	1-38
X, Y, P	US 6,251,136 B1 (Guruwaiya et al.) 26 June 2001, see cols. 3-5.	1-38
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents	"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 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 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) "P" 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 "Q" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "R" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "S" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 01 AUGUST 2002		Date of mailing of the international search report 25 SEP 2002
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20523 Facsimile No. (703) 805-8230		Authorized officer (JACKIE) TAN-UYEN THI HO <i>Nine Smith</i> Telephone No. (703) 805-8421

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ウィットボーン, リチャード ジェイ.
アメリカ合衆国 ニューヨーク 14610, ロチェスター, イースト アベニュー 2500

(72)発明者 チャンバレイン, アレクサンドラ エム.
アメリカ合衆国 ニューヨーク 14617, ロチェスター, ディアドレ ドライブ 50

(72)発明者 ハリヘン, ダニエル ジー.
アメリカ合衆国 ニューヨーク 14423, カレドニア, アヴェリル ロード 3540

(72)発明者 ロゼブルー, スコット エフ.
アメリカ合衆国 ニューヨーク 14414, アボン, レイク ロード 90

(72)発明者 カリストリ-イエイ, ミルドレッド
アメリカ合衆国 ニューヨーク 14580, ウェブスター, ペレット ロード 495

Fターム(参考) 4C081 AC09 BA05 BB06 CA052 CA062 CA082 CA152 CA182 CA212 CA222
CA232 CA282 CD022 CD18 CD19 CE01 CE02 CE03 DA03 EA06
4C167 AA41 AA42 AA50 BB13 BB43 BB44 BB45 BB63 CC09 DD01
EE08 GG02 GG03 GG05 GG12 GG16 GG34 HH11 HH30