

(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2005-530552

(P2005-530552A)

(43) 公表日 平成17年10月13日(2005.10.13)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 31/00	A 6 1 L 31/00	C 4 C 0 8 1
A 6 1 K 31/436	A 6 1 L 31/00	Z 4 C 0 8 6
A 6 1 M 29/02	A 6 1 K 31/436	4 C 1 6 7
	A 6 1 M 29/02	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2004-515690 (P2004-515690)	(71) 出願人	504183388
(86) (22) 出願日	平成15年5月14日 (2003.5.14)		アドヴァンスト カーディオヴァスキュラ
(85) 翻訳文提出日	平成17年2月2日 (2005.2.2)		ー システムズ, インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/015544		アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
(87) 国際公開番号	W02004/000383		5054-2807, サンタ クララ,
(87) 国際公開日	平成15年12月31日 (2003.12.31)		3200 レイクサイド ドライヴ
(31) 優先権主張番号	10/176, 504	(74) 代理人	100090033
(32) 優先日	平成14年6月21日 (2002.6.21)		弁理士 荒船 博司
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100093045
			弁理士 荒船 良男
		(72) 発明者	ルールダ, ウォウター, イー,
			アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
			4306, パロ アルト, 36 ルー
			ズヴェルト サークル

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 埋め込み可能な医療機器用ポリアクリレートコーティング

(57) 【要約】

医療機器のコーティング、特に薬物を放出するステントについて記載する。コーティングはポリアクリレート、ポリアクリレート混合物、またはポリアクリレートと他の高分子の混合物を有し、例えばポリ(エチレン - c o - ビニルアルコール)を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

埋め込み可能な医療機器用コーティングであって、酢酸塩類を含まない熱可塑性ポリアクリレート材料及び前記ポリアクリレート材料に取り込まれる治療活性のある試薬を有する、コーティング。

【請求項 2】

前記埋め込み可能な医療機器はステントである、請求項 1 に記載のコーティング。

【請求項 3】

前記治療活性のある試薬はラパマイシン並びにその派生物及び類似化合物である、請求項 1 に記載のコーティング。

10

【請求項 4】

前記ポリアクリレート材料はアルキルアクリレートまたはアルキルメタクリレートのホモポリマー、コポリマーまたはターポリマー、及びこれらの混合物を有する、請求項 1 に記載のコーティング。

【請求項 5】

前記アルキルアクリレートまたはアルキルメタクリレートのアルキルは C_1 から C_{12} の直鎖または分岐アルキル類からなる群より選択される、請求項 4 に記載のコーティング。

【請求項 6】

前記ポリアクリレート材料はポリ(n-ブチルメタクリレート)である、請求項 1 に記載のコーティング。

20

【請求項 7】

前記ポリアクリレート材料はアルキルアクリレートまたはアルキルメタクリレートのホモポリマー、コポリマーまたはターポリマーと、非アクリレート高分子との混合物を有する、請求項 1 に記載のコーティング。

【請求項 8】

前記非アクリレート高分子はフッ素高分子またはポリ(エチレン-co-ビニルアルコール)から選択される、請求項 7 に記載のコーティング。

【請求項 9】

前記フッ素高分子はポリ(フッ化ビニリデン)及びポリ(フッ化ビニリデン-co-ヘキサフルオロプロペン)からなる群より選択される、請求項 8 に記載のコーティング。

30

【請求項 10】

埋め込み可能な医療機器用コーティングであって、前記コーティングは活性のある試薬を取り込んだ第 1 の層と、前記第 1 の層の上に備えられる第 2 の層を有し、前記第 2 の層は前記試薬の放出速度を変化させる熱可塑性ポリアクリレート材料である、コーティング。

【請求項 11】

前記埋め込み可能な医療機器はステントである、請求項 10 に記載のコーティング。

【請求項 12】

前記試薬は再狭窄を減少、阻害または抑制する試薬である、請求項 10 に記載のコーティング。

40

【請求項 13】

前記ポリアクリレート材料はアルキルアクリレートまたはアルキルメタクリレートのホモポリマー、コポリマーまたはターポリマー、及びこれらの混合物を有する、請求項 10 に記載のコーティング。

【請求項 14】

前記アルキルアクリレートまたは前記アルキルメタクリレートのアルキルは C_1 から C_{12} の直鎖または分岐アルキル類からなる群より選択される、請求項 13 に記載のコーティング。

【請求項 15】

50

前記ポリアクリレート材料はポリ（ n -ブチルメタクリレート）である、請求項 10 に記載のコーティング。

【請求項 16】

前記第 2 の層はさらに非アクリレート高分子を有する、請求項 10 に記載のコーティング。

【請求項 17】

前記非アクリレート高分子はフッ素高分子またはポリ（エチレン - co - ビニルアルコール）から選択される、請求項 16 に記載のコーティング。

【請求項 18】

前記フッ素高分子はポリ（フッ化ビニリデン）及びポリ（フッ化ビニリデン - co - ヘキサフルオロプロペン）からなる群より選択される、請求項 17 に記載のコーティング。 10

【請求項 19】

埋め込み可能な医療機器をコーティングする方法であって、前記機器に持続的に放出される試薬を有する第 1 の層を付与することと、前記第 1 の層の上に前記試薬の放出速度を変化させる熱可塑性ポリアクリレート材料を有する第 2 の層を付与することを有する、コーティングの方法。

【請求項 20】

前記埋め込み可能な医療機器はステントである、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

治療活性のある試薬はラパマイシン並びにその派生物及び類似化合物である、請求項 19 に記載の方法。 20

【請求項 22】

前記ポリアクリレート材料はアルキルアクリレートまたはアルキルメタクリレートのホモポリマー、コポリマーまたはターポリマー、及びこれらの混合物を有する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

前記アルキルアクリレートまたは前記アルキルメタクリレートのアルキルは C_1 から C_{12} の直鎖または分岐アルキル類からなる群より選択される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記ポリアクリレート材料はポリ（ n -ブチルメタクリレート）である、請求項 19 に記載の方法。 30

【請求項 25】

前記第 2 の層はさらに非アクリレート高分子を有する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 26】

前記非アクリレート高分子はフッ素高分子またはポリ（エチレン - co - ビニルアルコール）から選択される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記フッ素高分子はポリ（フッ化ビニリデン）及びポリ（フッ化ビニリデン - co - ヘキサフルオロプロペン）からなる群より選択される、請求項 26 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】 40

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬剤を溶出する血管ステント等の埋め込み可能な医療機器に関する。

【背景技術】

【0002】

経皮内腔貫通冠状血管形成（PTCA）は、心臓疾患治療のための処置である。バルーンを有するカテーテルは、上腕または大腿の動脈を通じて患者の心血管系へ経皮導入される。カテーテルは、そのバルーン部分が閉塞傷害にまたがって位置するまで冠状血管を通じて進められる。障害部分にまたがる位置になると、バルーンを所定の寸法にふくらませ、アテローム硬化性プラークを放射方向に加圧して血管壁を整形する。次いで、バルーン 50

をしぼませて小型化して、カテーテルを患者の脈管から抜き取る。

【0003】

上記の手順における問題点としては、バルーンをしぼませた後に道管がつぶれたり閉塞したりする原因となる脈管内膜のはがれや動脈管壁の破れの問題が挙げられる。さらに、動脈の血栓や再狭窄は、術後数ヶ月経ってから起こることもあり、さらなる血管形成術や外科的なバイパス手術が必要となることもある。動脈管壁のつぶれによる部分的または完全な動脈の閉塞を減らすために、及び血栓や再狭窄が形成される可能性を減らすために、ステントが血管の通導性を維持するように内腔に埋め込まれる。

【0004】

ステントは機械的な処置だけでなく生物学的な治療を供給する輸送手段としても使用される。機械的な処置としては、ステントは物理的な開放状態の保持するよう、及び必要に応じて通路の壁の拡張するよう機能する足場となる。典型的には、ステントは圧縮することができるので、カテーテルを介して小さな血管内に挿入し、所望の位置に達した後その直径を広げることができる。PCTA術に適用されてきたステントが開示されている特許文献の例としては、特許文献1から特許文献3に示されるステントが挙げられる。

10

【特許文献1】米国特許4733665

【特許文献2】米国特許4800882

【特許文献3】米国特許4886062

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0005】

生物学的な治療は、ステントに薬物を添加することによって行うことができる。薬物を添加したステントにより、疾患部位に対する治療薬の局所的な適用が可能となる。治療部位に対して効果的な濃度にしようとする、そのような薬物療法の全身への適用はしばしば患者に副作用もしくは有害な作用をもたらす。局所的な配送は、全身投薬と比較して総量としてより低レベルな薬物治療でありながら特定の部位では濃縮されているという点で好ましい治療方法である。従って、局所的な配送により副作用はより少なくなり、より好ましい結果が得られる。ステントに薬物を添加する方法の一案として、ステントの表面を覆う高分子キャリアの使用が挙げられる。溶媒、溶媒に溶解させた高分子、及びそこに分散させた治療薬を含む溶液をステントに塗布する。溶媒を蒸発させると、高分子と高分子中に含浸させた治療薬からなる被覆がステント表面に残る。本発明の実施例では、ステントなどの埋め込み可能な機器用コーティング及びそのコーティング方法が示されている。

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

埋め込み可能な医療機器用コーティングであり、アセート類を含まない熱可塑性ポリアクリレート材料及びそこに取り込まれる治療活性のある試薬を有するコーティングである。ポリアクリレート材料はアルキルアクリレートまたはアルキルメタクリレートのホモポリマー、コポリマーまたはターポリマー、及びこれらの混合物であってよい。前記ポリアクリレート材料は、ポリ(n-ブチルメタクリレート)であってよい。前記ポリアクリレート材料は、フッ素高分子またはポリ(エチレン-co-ビニルアルコール)等の非アクリレート高分子を含んでもよい。

40

【0007】

本発明の他の実施例によると、埋め込み可能な医療機器用コーティングであって、前記コーティングは活性のある試薬を取り込んだ第1の層と、前記第1の層の上に備えられる第2の層を有し、前記第2の層は前記試薬の放出速度を変化させる熱可塑性ポリアクリレート材料である、コーティング。

【0008】

本発明のさらに他の実施例によると、埋め込み可能な医療機器をコーティングする方法であって、前記機器に持続的に放出される試薬を有する第1の層を付与することと、前記第1の層の上に前記試薬の放出速度を変化させる熱可塑性ポリアクリレート材料を有する

50

第2の層を付与することを有する、コーティングの方法。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明の一実施例によるステントなどの埋め込み可能な医療機器用コーティングは、薬物-高分子層、任意の上塗層、及び任意の下塗層を有してもよい。

【0010】

薬物-高分子層は、直接ステント表面に塗布して薬物-高分子層に取り込ませた治療活性のある試薬または薬物の保持体として作用させてもよい。仕上層は、実質的に治療薬または薬物を含んでいなくてもよく、薬物の放出速度を調節する速度制限膜として作用する。任意の下塗層はステントと薬物-高分子層の間に塗布することができ、薬物-高分子層のステントへの接着を改善する。

10

【0011】

本発明の一実施例によると、一般式(I)、 $-[CH_2-C(X)(COOR)]_m-[CH_2-C(X)(COOR)]_n-[CH_2-C(X)(COOR)]_p$ - (式I)を有するエステルポリマーまたはその混合物をステントコーティングの作製に用いることができる。

【0012】

式(I)において、X、X'及びX''はそれぞれ独立して水素原子(アクリレート)またはメチル基 CH_3 (メタクリレート)などのアルキル基であり、R、R'及びR''はそれぞれ独立して C_1 から C_{12} の直鎖または分岐したラジカルであり、“m”は1よりも大きい整数であり、“n”及び“p”はそれぞれ0または整数である。n=0かつp=0の場合、式(I)の高分子はホモポリマー(すなわちPBMA)である。n=0かつp=0、またはn=0かつp=0の場合、式(I)の高分子はコポリマーであり、n=0かつp=0の場合、式(I)の高分子はターポリマーである。

20

【0013】

式(I)の高分子は薬物-高分子層、上塗膜、任意の下塗層またはこれらの組み合わせのいずれの作製にも使用することができる。本発明では、このような高分子またはその混合物を“ポリアクリレート”または“ポリアクリレート材料”と定義する。

【0014】

薬物-高分子層または上塗膜のいずれかを作製するのに好適なポリアクリレートの一例が、式(1)において $X=CH_3$ 、n=0、p=0及び“R”はn-ブチル基のラジカル $C_4H_9(-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)$ で表されるポリ(n-ブチルメタクリレート)(PBMA)である。PBMAは良好な生物適合性を有し、多くの一般的な溶媒に可溶であり、良好な機械的及び物理的な特性を有し、基礎となるステント表面や下塗層によく接着する。PBMAは、アルドリッチケミカル社(ウィスコンシン、ミルウォーキー)及びEsschem社(ペンシルバニア、リンウッド)により市販されている。

30

【0015】

仕上膜などの高分子を通じて薬物が放出される速度は、基剤を通じて薬物が拡散する速度に関係している。拡散速度が遅ければ、それだけ放出速度を引きのばし、埋め込み部位に試薬がとどまる時間を長くするという高分子の特性が高くなる。そして拡散速度は、高分子の吸水速度、結晶化度(あれば)及びガラス転移温度(T_g)に関係している。

40

【0016】

一般的な法則として、体温において高分子が水を吸収すればするほど薬物はより速く高分子から拡散され、高分子構造の結晶化度が高ければ高いほど高分子からの薬物が拡散は遅くなる。これらのポリアクリレートのR、R'及びR''基はすべて脂質であるため、吸水性は低くなる。これらの高分子を作製する一般的な方法の一つがフリーラジカル重合により結晶性のないアモルファス高分子を得る方法である。従って、これらの高分子においてはガラス転移温度が重要な特徴的な特性となる。

【0017】

結果として、本発明によれば、薬物-高分子層及び/または膜の高分子もしくは高分子

50

混合物の T_g を変化させることによって血流への薬物の放出速度を操作することができる。典型的には、放出速度は低下させることが望ましい。そのために、 T_g の値が高いポリアクリレートを用いることができる。そのようなポリアクリレートの例としては、ポリ(メチルメタクリレート)($T_g = 105$)及びポリ(tert-ブチルメタクリレート)($T_g = 107$)を挙げることができる。

【0018】

しかしながら、放出速度を上げることが望ましいのであれば、 T_g の値が低いポリアクリレートを用いることができる。PBMAは、そのようなポリアクリレートのひとつであり、 T_g は約20である。 T_g が低い好適なポリアクリレートの他の例としては、ポリ(n-ヘキシルメタクリレート)($T_g = -5$)及びポリ(メチルアクリレート)($T_g = 9$)が挙げられる。

10

【0019】

このようなポリアクリレートのコポリマーの T_g (ケルビン温度)は、通常コポリマーの構成成分の重量比に基づく平均値となる。従って、所定の高いまたは低い T_g 値を示す式(I)のコポリマーまたはターポリマーは、薬物-高分子層及び/または上塗膜として用いることができ、それぞれ低いまたは高い望ましい薬物の放出速度が得られる。例えば、ランダムなポリ(メチルメタクリレート-co-n-ブチルメタクリレート)[P(MMA-BMA)]であり、メチルメタクリレート由来のユニットが約30モル%、n-ブチルメタクリレート由来のユニットが約70モル%であるものは、理論上約45.5の T_g を有する。従って、p(MMA-BMA)からなる上塗膜は、PMMA単体よりも速いがPBMA単体よりも遅い薬物の放出速度を与える。同様に、各ポリアクリレートの混合物、例えばPBMAとPMMAを用いることができる。

20

【0020】

例えば薬物-高分子層及び/または上塗膜といったコーティングの作製に好適なポリアクリレートの例のうちいくつかについて表1に要約する。

【0021】

【表 1】

表 1 ステントコーティングの作製に好適なポリアクリレート-[CH₂-C(X)(COOR)]_m-[CH₂-C(X')(COOR')]_nの例

No.	ポリアクリレート	略号	R	X	m	R'	X'	n	T _g °C
1	ポリ(n-ブチルメタクリレート)	PBMA	<i>i</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	>1	N/A	N/A	0	20
2	ポリ(iso-ブチルメタクリレート)	P <i>i</i> -BMA	<i>i</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	>1	N/A	N/A	0	66
3	ポリ(tert-ブチルメタクリレート)	PBMA	<i>tert</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	>1	N/A	N/A	0	107
4	ポリ(メチルメタクリレート)	PMMA	CH ₃	CH ₃	>1	N/A	N/A	0	105
5	ポリ(エチルメタクリレート)	PEMA	C ₂ H ₅	CH ₃	>1	N/A	N/A	0	63
6	ポリ(n-プロピルメタクリレート)	PPMA	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	>1	N/A	N/A	0	35
7	ポリ(メチルアクリレート)	PMA	CH ₃	H	>1	N/A	N/A	0	9
8	ポリ(n-ヘキシルメタクリレート)	PHMA	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	CH ₃	>1	N/A	N/A	0	-5
9	ポリ(メチルメタクリレート-co-n-ブチルメタクリレート)	P(MMA-BMA)	CH ₃	CH ₃	30	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	70	46
10	ポリ(n-ブチルメタクリレート-co-iso-ブチルメタクリレート)	P(BMA- <i>i</i> -BMA)	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	50	<i>i</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	50	35

10

20

30

40

【0022】

表 1 にはホモポリマー及びコポリマーのみしか記載されていないが(すなわち、 $p = 0$ である式 (I) の高分子)、当然ながら式 (I) に対応するターポリマー($n = 0$ 及び $p = 0$) も用いることができる。

【0023】

50

コーティングを作製するにあたり、ポリアクリレートまたはその混合物は当業者に周知である一般的な技術を用いてステントに塗布することができる。例えば、高分子を溶媒または溶媒の混合物に溶解させて、その溶液をステントにスプレーするまたはステントをその溶液に浸漬することによって塗布することにより、ポリアクリレートをステントに塗布することができる。

【0024】

好適な溶媒の代表例としては、N,N-ジメチルアセトアミド(DMAC)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)、シクロヘキサノン、キシレン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン、プロピレングリコールモノメチルエーテル、メチルブチルケトン、酢酸エチル、n-酢酸ブチルおよびジオキサンが挙げられる。好適な溶媒混合物の例としては、DMACとメタノール(例えば重量混合比50:50)、シクロヘキサノンとアセトン(例えば重量混合比80:20、50:50、20:80)、アセトンとキシレン(例えば重量混合比50:50)、およびアセトンとFLUX REMOVER AMSとキシレン(例えば重量混合比10:50:40)が挙げられる。FLUX REMOVER AMSとはTech Spray社(テキサス、アマリコ)が製造する溶媒の商品名であり、3,3-ジクロロ-1,1,1,2,2-ペントフルオロペンタンおよび1,3-ジクロロ-1,1,2,2,3-ペントフルオロペンタンの混合物を約93.7%及び残余分のメタノール並びに微量のニトロメタンを含んでいる。

10

【0025】

さらに、ポリアクリレートとポリアクリレート以外の他の高分子との混合物もコーティングの作製に用いることができる。実施例のひとつとして、ポリアクリレートと非アクリレート材料との混合物は酢酸塩類を含まない。ポリ(エチレン-co-ビニルアルコール)(EVAL)は好適な非アクリレート高分子の一例である。EVALは一般式- $[CH_2-CH_2]_q-[CH_2-CH(OH)]_r$ -で表される。ここで、“q”及び“r”はそれぞれ整数である。EVALはスチレン、プロピレン及び他の好適な不飽和モノマーから派生したユニットを5モル%まで含んでもよい。アルドリッチケミカル株式会社により市販、またはEVAL社(イリノイ、ライル、アメリカ)により製造される、EVALという商品名で販売されているエチレンとビニルアルコールのコポリマーのブレンドを用いることができる。

20

30

【0026】

ポリアクリレートと混合できる高分子の他の例としては、ポリ(フッ化ビニリデン)(PVDF)及びポリ(フッ化ビニリデン-co-ヘキサフルオロプロペン)(PVDF-HFP)等のフッ素高分子が挙げられる。ポリアクリレートとフッ素化高分子の混合物は、フッ素化高分子を約10%から95%(質量)含有することができる。

【0027】

ポリアクリレートは下塗層、薬物-高分子層、上塗膜またはこれら3層すべての製造に用いることができる。例えば、ポリアクリレートを薬物-高分子層及び上塗膜の両方の作製に用いるが下塗層には用いないことが可能である。3層のどのような組み合わせでも、少なくともいずれか1層が材料を含有していればポリアクリレートをを用いることができる。ポリアクリレートを1層の作製にのみ用いる場合、他の層は代替の高分子で作製することができる。

40

【0028】

好適な代替高分子の代表例としては、EVAL、ポリ(ヒドロキシ吉草酸塩)、ポリ(L-乳酸)、ポリカプロラクトン、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)、ポリ(ヒドロキシ酪酸塩)、ポリ(ヒドロキシ吉草酸塩-co-吉草酸塩)、ポリジオキサン、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリ(グリコール酸)、ポリ(D,L-乳酸)、ポリ(グリコール酸-co-トリメチレンカーボネート)、ポリリン酸エステル、ポリリン酸エステルウレタン;ポリ(アミノ酸)、シアノアクリレート、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリ(イミノカーボネート)、co-ポリ(エーテル-エステル)(例えばPEO/

50

P L A)、ポリアルキレンシュウ酸塩、ポリフォスファゼン、生体分子（例えば繊維素、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲンおよびヒアルロン酸）、ポリウレタン、シリコン、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリイソブチレンおよびエチレンオレフィン共重合体、ポリアクリレート以外のアクリルポリマー及びコポリマー、ハロゲン化ビニルポリマーおよびコポリマー、ポリビニルエーテル（例えばポリビニルメチルエーテル）、ハロゲン化ポリビニリデン（例えばポリフッ化ビニリデンとポリ塩化ビニリデン）、ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン、ポリビニル芳香族（例えばポリスチレン）、ポリビニルエステル（例えば酢酸ビニル樹脂）、アクリロニトリル スチレンコポリマー、ABS樹脂、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、ポリアミド（例えばナイロン66とポリカプロラクタム）、アルキド樹脂、ポリカーボネート、ポリオキシメチレン、ポリイミド、ポリエーテル、エポキシ樹脂、ポリウレタン、レーヨン、レーヨン・トリアセテート、セルロース、酢酸セルロース、酪酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、セロハン、ニトロセルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースエーテル、並びにカルボキシメチルセルロース、が挙げられる。

10

【0029】

本発明のコーティングはステントに関連して説明される。しかしながら、コーティングは他の種々の医療機器にも用いることができる。本発明の実施例に関連して用いることのできる埋め込み可能な医療機器の例としては、ステント-移植片、移植片（例えば大動脈移植片）、人工心臓弁、脳脊髄液シャント、ペースメーカー電極、axius冠状シャント、及び心臓内リード線（例えばGuidant社より市販されるFINELINE及びENDOTAK）が挙げられる。こうした機器の基礎となる構造は実質上いかなるものであってもよい。また、こうした機器は金属性の素材または合金製であってよく、これらに限定されるわけではないが、コバルト-クロム合金（例えばELIGLOY）、ステンレス（316L）、“MP35N”、“MP20N”、ELASTINITE（ニチノール）、タンタル、タンタル合金、ニッケル-チタン合金、プラチナ、プラチナ-イリジウム合金などのプラチナ合金、イリジウム、金、チタン、チタン合金、ジルコニウム合金、またはこれらの組み合わせなどが挙げられる。生物吸収性または生物安定性の高分子製の機器も、本発明の実施例と共に用いることができる。

20

【0030】

“MP35N”及び“MP20N”は、Standard Press Steel社（ジェンキンタウン、ペンシルバニア）より市販されるコバルト、ニッケル、クロム及びモリブデンの合金の商品名である。“MP35N”は、コバルト35%、ニッケル35%、クロム20%及びモリブデン10%より構成される。“MP20N”はコバルト50%、ニッケル20%、クロム20%及び10%モリブデンより構成される。

30

【0031】

活性のある試薬または薬剤には、患者に対して治療効果または予防効果のあるあらゆる物質を含むことができる。薬剤には、小分子薬剤、ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド等が含まれてよい。活性のある試薬は、例えば血管平滑筋細胞の活動を阻害するように設計されている。そして、平滑筋細胞の異常または不適当な転移及び/または増殖によって再狭窄が起こるのを防止することができる。薬物の例としては、アクチオマイシンD、またはその派生物や類似物などの増殖抑制薬などが挙げられる。アクチオマイシンDの類似物としては、ダクチオマイシン、アクチオマイシンIV、アクチオマイシンI1、アクチオマイシンX1及びアクチオマイシンC1が挙げられる。活性のある試薬は、抗腫瘍薬、抗炎症剤、抗血小板物質、抗凝血剤、反繊維素、アンチトロンピン、抗有糸分裂薬、抗生物質、抗アレルギー剤及び酸化防止剤等に分類されるものであってよい。抗腫瘍薬及び/または抗有糸分裂薬の例としては、パクリタキセル、ドセタキセル、メトトレキサート、アザチオプリン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、フルオロウラシル、アドリアマイシン、塩酸塩およびマイトマイシンが挙げられる。抗血小板物質、抗凝血剤、反繊維素およびアンチトロンピンの例としては、ナトリウム・ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイド、ヒルジン、アルガトロバン、ホルスコリン、vapiprost、プロスタサ

40

50

イクリンおよびプロスタサイクリン類似物、デキストラン、D - p h e - p r o - a r g - クロロメチルケトン（合成アンチトロンピン）、ジピリダモール、糖タンパク質 I I b / I I I a 血小板膜受容体抑制因子抗体、組み換えのヒルジンおよびトロンピンが挙げられる。細胞成長抑制または増抑制殖の薬剤の例としては、アンジオペプチン（a n g i o p e p t i n）、カプトプリル、シラザプリルまたはリシノプリル等のアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬（例えばニフェジピン）、コルヒチン、繊維芽細胞増殖因子（F G F）拮抗薬、魚油（ - 3 - 脂肪酸）、ヒスタミン拮抗薬、ロバスタチン（H M G - C o A 還元酵素の抑制薬、コレステロール低下剤）、単クローン抗体（血小板由来増殖因子（P D G F）受容体に特異的な抗体など）、ニトロプルシド、ホスホジエステラーゼ阻害薬、プロスタグランジン抑制薬、スラミン、セロトニン・ブロッカー、ステロイド、チオプロテアーゼ抑制薬、チアゾピリミジン（P D G F 拮抗薬）および酸化窒素等が挙げられる。アレルギー治療薬の一例は、パーミロラストカリウム（p e r m i r o l a s t p o t a s s i u m）である。他の適切な治療物質あるいは薬剤としては、アルファ・インターフェロン；遺伝子的に操作された上皮細胞；40 - O（2 - ヒドロキシ）エチル - ラパマイシン（商品名 E v e r o l i m u s、ノバルティスより市販）40 - O -（3 - ヒドロキシ）プロピルラパマイシン、および40 - O - [2 -（2 - ヒドロキシ）エトキシ]エチル - ラパマイシンなどのラパマイシンおよびその構造誘導体及び機能類似物；タクロリムス；及びデキサメタゾン、等が挙げられる。

10

【実施例】

【0032】

20

以下の実施例において、本発明の実施形態のいくつかを示す。

【0033】

実施例 1

約質量 0 . 1 % から約質量 1 5 %、例えば約質量 2 % の E V A L を含み、溶媒として D M A C を用いた高分子溶液を調製してもよい。前記高分子溶液をステントに塗布し、下塗層とすることができる。下塗層の塗布には、E F D 7 8 0 S スプレーノズルを装着した V A L V E M A T E 7 0 4 0 制御装置（E F D 社製、イーストプロビデンス、ロードアイランド）を用いることができる。E F D 7 8 0 S スプレーノズルは、エアー補助型外部混合アトマイザーである。上記混合物は空気により噴霧され、ステント表面に塗布される。混合物を塗布する工程の際、ステントをその長軸を中心に 5 0 から 1 5 0 r p m の速度で任意に回転させてもよい。また、塗布の際にステントの長軸に沿って直線的に移動させてもよい。

30

【0034】

E V A L 溶液を 1 3 m m T E T R A ステント（G u i d a n t 社より市販）に、一連の 1 0 秒間の処理により、噴霧処理毎に例えば 1 0 μ g のコーティングを堆積させることができる。1 3 m m T E T R A ステントに替えて、他の好適なステント、例えば 1 2 m m V I S I O N ステント（同じく G u i d a n t 社より市販）を用いることができる。各噴霧処理の間に、約 6 0 の気流を用いて 1 0 秒間程度ステントを乾燥させてもよい。噴霧処理を 5 回行い、続いて下塗層を 1 4 0 で 1 時間焼成する。こうして、固体含有量 5 0 μ g の下塗層を作製することができる。“固体”とは、すべての揮発性有機化合物（例えば溶媒）を除去した後のステントに堆積した乾燥残渣の量を意味する。

40

【0035】

薬物を含む処方以下を有するように調製してもよい。

(a) 約 0 . 1 質量% から約 1 5 質量%、例えば約 2 . 0 質量% の E V A L、

(b) 約 0 . 1 質量% から約 2 質量%、例えば 1 質量% の活性のある試薬、例えば E v e r o l i m u s、及び

(c) 残余分として約 8 0（質量）% の D M A C と約 2 0（質量）% のペンタンからなる溶媒混合物である、D M A C とペンタンの混用溶媒。

【0036】

下塗層の塗布と同一な方法で 5 回の噴霧処理を行い、続いて薬物 - 高分子層を 5 0 で

50

2時間焼成して、30 μ gから750 μ g、例えば90 μ gの固体含有量で10 μ gから250 μ g、例えば30 μ gの薬物-高分子層の薬物-高分子層を作製することができる。

【0037】

最後に薬物の放出速度を調節する上塗混合物を調製してもよい。上塗混合物は0.1質量%から15質量%、例えば2.0%のPBMAを含み、10:50:40(質量)でアセトン:TechsprayのFLUX REMOVER AMS:キシレンをブレンドした溶媒系等を溶媒として有していてもよい。

【0038】

下塗層及び薬物-高分子層の塗布と同一の方法で数回の噴霧処理を行い、続いて50で2時間最終焼成を行う。こうして、上塗膜を作製することができる。上塗膜は約30 μ gから350 μ g、例えば約50 μ gの固体含有量であってよい。

【0039】

実施例2

Everolimusの代わりにエストラジオールを用いた以外は実施例1と同様にステントをコーティングした。コーティングしたステントについて、薬物放出を調査する試験を行った。ステントをウシ血清中に24時間浸漬した。薬物を抽出し、24時間処理後に放出されたエストラジオールの量をクロマトグラフィーにより(HPLC)測定した。この調査の結果の概要を表2に示す。

【0040】

【表2】

表2 PBMA上塗膜を有するステントコーティングにおける薬物放出の調査
(EVALベースの薬物-高分子層、薬物はエストラジオール)

No.	上塗膜 固体量 (μ g)	薬物-高分子層の薬物添加量 (μ g)	24時間で 放出された薬物%
1	30	240	15.0
2	50	240	13.0
3	100	240	11.0
4	160	240	4.3
5	300	170	1.5

【0041】

また、薬物放出の動力学的なプロフィールについて調査した。ステントの上塗膜の固体総量は160 μ gであり、薬物-高分子層のエストラジオールの総量は約30 μ gであっ

た。ステントを1質量%のドデシル硫酸ナトリウムを含むリン酸緩衝生理食塩水に浸漬した。試料溶液を20分ごとに採取し、放出されたエストラジオールの量をHPLCにより分析した。

【0042】

図1に示す異なる3つのコーティングしたステントの放出プロフィールより、10日後には50質量%のエストラジオールがほぼ完璧に直線的に放出されており、上塗層により調節された0次型の放出であることが示唆された。最初の24時間における小規模な噴出は、上塗層の薬物による飽和のためである。一度安定状態が確立されれば、放出速度は240時間にわたって一定である。24時間から240時間までの間の直線相関係数は0.997であった。

10

【0043】

実施例3

Everolimusの代わりにエトポシドを用いた以外は実施例1と同様にしてステントをコーティングした。コーティングしたステントは実施例2にならって薬物放出を調査する試験に供した。この調査による結果の概要を表3に示す。

【0044】

【表 3】

表3 PBMA上塗膜を有するステントコーティングにおける薬物放出の調査

(EVALベースの薬物-高分子層、薬物はエストラジオール)

No.	上塗膜 固体量 (μg)	上塗膜 厚さ (μm)	ステント	薬物-高分子層 に添加した 薬物量 (μg)	24時間で 放出された 薬物量 (μg)	24時間で 放出された 薬物%
1	30	0.54	12 mm VISION	240	139	57.9
2	50	0.89	12 mm VISION	240	58	24.2
3	100	1.30	12 mm VISION	240	24	10.0
4	50	0.61	13 mm TETRA	180	148	82.2
5	120	1.46	13 mm TETRA	180	70	38.9
6	200	2.44	13 mm TETRA	180	72	40.0
7	200	2.44	13 mm TETRA	180	41	22.7
8	300	3.86	13 mm TETRA	180	50	27.8

【0045】

また、薬物放出の動力的なプロフィールについて調査した。ステントを約1質量%のドデシル硫酸ナトリウムを含むリン酸緩衝生理食塩水に浸漬した。試料溶液を頻繁に採取し、放出されたエストラジオールの量をHPLCにより測定した。ステントの上塗膜の固体総量は約30 μg であり、試薬-薬物層のエストラジオールの総量は約160 μg であった。図2に示す3つの異なるコーティングをしたステントの放出プロフィールに示すように、プロフィールはほぼ直線であり、優れた再現性を有していた。

【0046】

実施例4

実施例1に示すように下塗層をステントに塗布することができる。薬物の処方は以下を有するように調製してもよい。

(a) 約0.1質量%から約15質量%、例えば約2.0質量%のPBMA、

(b) 約0.1質量%から約2質量%、例えば1.6質量%の治療活性のある試薬、例

例えば Everolimus、及び

(c) 残余分として、例えば 60 : 40 (質量) のアセトン : キシレンの混合溶媒系。

【0047】

上記の薬物を含む処方をもステントに塗布し、実施例 1 に記載したのと同じの方法で薬物 - 高分子層を作製してもよい。薬物 - 高分子層の固体含有量は 1200 μ g であってよい。

【0048】

最後に薬物の放出速度を調節する上塗混合物を調製してもよい。上塗混合物は約 0.1 質量% から 15 質量%、例えば 2.0% の PBMA を含み、10 : 50 : 40 (質量) でアセトン : Techspray の FLUX REMOVER AMS : キシレンをブレンドした溶媒系等を溶媒として有している。こうして、実施例 1 に記載したのと同じの方法で上塗層を作製することができる。上塗膜の固体含有量は約 20 μ g から 200 μ g、例えば約 30 μ g のであってよい。

10

【0049】

実施例 5

実施例 1 と同様に下塗層を 8 mm のステントに塗布することができる。薬物の処方は以下を有するように調製してもよい。

(a) 約 0.1 質量% から約 15 質量%、例えば約 2.0 質量% の PBMA、

(b) 約 0.1 質量% から約 2 質量%、例えば 1.6 質量% の治療活性のある試薬、例えば Everolimus、及び

20

(c) 残余分として、例えば 60 : 40 (質量) のアセトン : キシレンの溶媒系。

【0050】

続いて上記薬物の処方をステントに塗布し、実施例 1 に記載するのと同じの方法により薬物 - ステント層を作製することができる。薬物 - 高分子層の固体含有量は 1200 μ g であってよい。本実施例では、ステントコーティングは独立した上塗膜を持たない。

【0051】

実施例 6

実施例 1 と同様に下塗層を 8 mm ステントに塗布することができる。薬物の処方は以下を有するように調製してもよい。

(a) 約 0.1 質量% から約 15 質量%、例えばアルドリッチ化学より商品名 PBM 150 として市販される約 2.0 質量% の重量平均分子量 M_w が 150000 の P(MMA - BMA)、

30

(b) 約 0.1 質量% から約 2 質量%、例えば 1 質量% の活性のある試薬、例えば Everolimus、及び

(c) 残余分として、例えば 10 : 50 : 40 (質量) でアセトン : Techspray の FLUX REMOVER AMS : キシレンをブレンドした溶媒系。

【0052】

PBM 150 は、BMA 由来のユニットを 79.2 質量% 含有する。次いで、上記薬物の処方を乾燥させた下塗層に塗布して実施例 1 と同じの方法で薬物 - 高分子層を作製することができる。薬物 - 高分子層は約 300 から 600 μ g、例えば約 520 μ g の固体含有総量であってよい。本実施例では、ステントコーティングは独立した上塗膜を持たない。

40

【0053】

実施例 7

下塗層と薬物 - 高分子層を実施例 1 と同様にステントに塗布することができる。薬物 - 高分子層は総量で約 300 μ g から 800 μ g、例えば約 325 μ g の EVAL を有する。薬物の放出速度を調節する上塗混合物を調製する。上塗混合物は約 0.1 質量% から 15 質量%、例えば 2.0% の BMA 由来のユニットを約 66.5% 有する P(MMA - BMA) を含み、10 : 50 : 40 (質量) でアセトン : Techspray の FLUX REMOVER AMS : キシレンをブレンドした溶媒系等を溶媒として有して

50

もよい。固体の総量が約20 μ gから200 μ g、例えば30 μ gの上塗層を作製することができる。

【0054】

実施例8

下塗層と薬物 - 高分子層を実施例1と同様にしてステントに塗布することができる。薬物 - 高分子層は総量で300 μ gから800 μ g、例えば約380 μ gのEVALを有していてもよい。薬物の放出速度を調節する上塗混合物を調製する。上塗混合物は約0.1質量%から15質量%、例えば約2.0%のBMA由来のP(MMA-BMA) : PBMAの1 : 1 (質量) 混合物を含み、10 : 50 : 40 (質量) でアセトン : TechsprayのFLUX REMOVER AMS : キシレンをブレンドした溶媒系等を残余分の溶媒として有していてもよい。P(MMA-BMA) / PBMA混合物はBMA由来のユニットを約83.3質量%含有していてもよい。固体の総量が約20 μ gから200 μ g、例えば30 μ gの上塗層を作製することができる。

10

【0055】

実施例9

下塗層と薬物 - 高分子層を実施例1と同様にしてステントに塗布することができる。薬物 - 高分子層は総量で300 μ gから800 μ g、例えば約350 μ gのEVALを有していてもよい。薬物の放出速度を調節する上塗混合物を調製する。上塗混合物は約0.1質量%から約15質量%、例えば約2.0質量%のP(MMA-BMA)とPBMAの1 : 1 (質量) 混合物を含み、10 : 50 : 40 (質量) でアセトン : TechsprayのFLUX REMOVER AMS : キシレンをブレンドした溶媒系を残余分の溶媒として有していてもよい。P(MMA-BMA) / PBMA混合物は、BMA由来のユニットを約77.8%含有していてもよい。薬物 - 高分子層は約20から200 μ g、例えば約28 μ gの固体含有総量であってよい。

20

【0056】

実施例10

実施例9と同様にして下塗層及び薬物 - 高分子層をステントに塗布することができる。薬物の放出速度を調節する上塗混合物を調製する。上塗混合物は約0.1質量%から約15質量%、例えば約2.0質量%のP(MMA-BMA)とPBMAの4 : 1 (質量) 混合物を含み、例えば10 : 50 : 40 (質量) でアセトン : TechsprayのFLUX REMOVER AMS : キシレンをブレンドした溶媒系を残余分の溶媒として有していてもよい。P(MMA-BMA) / PBMA混合物は、BMA由来のユニットを約73.3%含有する。薬物 - 高分子層は約20から200 μ g、例えば約32 μ gの固体含有総量である。

30

【0057】

実施例11

実施例9と同様にして下塗層及び薬物 - 高分子層をステントに塗布することができる。薬物の放出速度を調節する上塗混合物を調製する。上塗混合物は約0.1質量%から約15質量%、例えば約2.0質量%のPEMAを含み、80 : 20 (質量) でアセトン : シクロヘキサノンをブレンドした溶媒系を残余分の溶媒として有していてもよい。使用可能なPEMAの一例として、アルドリッチ化学より市販の重量平均分子量Mwが約101,400のPEMAが挙げられる。下塗層及び薬物 - 高分子層と同一の方法で上塗液を乾燥させた薬物 - 高分子層の上に塗布することができる。数回の噴霧処理を行った後、60で2時間続いて140で1時間の最終焼成を行う。こうして、上塗膜を作製することができる。上塗膜は約20 μ gから300 μ g、例えば約40 μ gの固体含有量である。

40

【0058】

実施例12

実施例9と同様にして下塗層及び薬物 - 高分子層をステントに塗布することができる。薬物の放出速度を調節する上塗混合物を調製する。上塗混合物は約0.1質量%から約15質量%、例えば約2.0質量%のPEMAとフッ素高分子を含み、50 : 50 (質量)

50

でアセトン：シクロヘキサノンブレンドした溶媒系を残余分の溶媒として有していてもよい。実施例10と同様のPEMAを用いることができる。PEMAと混合して用いることのできるフッ素高分子の一例としては、約85質量%のフッ化ビニリデン由来のユニットと、約15質量%のヘキサフルオロプロペン由来のユニットを含むSOLEF21508が挙げられる。SOLEF21508は、Solvay Fluoropolymer社（ヒューストン、テキサス）より市販されている。PEMA/SOLEF21508混合物の混合比は3：1（質量）であってよい（約75質量%のPEMAと約25質量%のSOLEF21508を含む）。下塗層及び薬物-高分子層の塗布と同一の方法で、上塗液をp薬物-高分子層の上に塗布することができる。数回の噴霧処理を行った後、60で2時間続いて100で1時間の最終焼成を行ってよい。上塗膜の固体含有量は約200μgから300μgであってよく、例えば約42μgである。

【0059】

実施例13

3：1のPEMA/SOLEF21508混合物の代わりにPEMA/PBMAの3：1（質量）混合物を上塗層の作製に用いた以外は実施例12と同様にしてステントをコーティングした。乾燥させた上塗膜の固体含有量は約20μgから300μgであってよく、例えば約50μgである。

【0060】

実施例14

3：1のPEMA/PBMA混合物の代わりにPEMA/PBMAの1：1（質量）混合物（約50質量%のPEMAと約50質量%のPBMAを含有する）を上塗層の作製に用いた以外は実施例13と同様にしてステントをコーティングした。

【0061】

実施例15

実施例4と同様にして薬物-高分子層をステントに塗布することができる。薬物の放出速度を調節する上塗混合物を調製する。上塗混合物は約0.1質量%から約15質量%、例えば約2.0質量%のPBMAとEVALの1：1（質量）混合物を含んでよく、80：20（質量）でDMACとペンタンをブレンドした溶媒系を残余分の溶媒として有しててもよい。薬物-高分子層の固体含有総量は約20から200μgであってよく、例えば約30μgである。

【0062】

実施例16

実施例1と同様にして下塗層をステントに塗布することができる。薬物の処方は以下を有するように調製してもよい。

(a) 約0.1質量%から約15質量%、例えば約2.0質量%のPBMAとEVALの1：1（質量）混合物、

(b) 約0.1質量%から約2質量%、例えば約1.6質量%の治療活性のある試薬、例えばEverolimus、及び

(c) 残余分として、例えばDMACとペンタンの80：20混合物を含む溶媒系の溶媒。

【0063】

薬物を含有する処方をステントに塗布してもよい。薬物-高分子層の固体含有量は1200μgであってよい。

【0064】

実施例17

実施例16と同様にして、下塗層及び薬物-高分子層をステントに塗布することができる。薬物の放出速度を調節する上塗混合物を調製する。上塗混合物は約0.1質量%から約15質量%、例えば約2.0質量%のPBMAを含み、例えば10：50：40（質量）でアセトン：TechsprayのFLUX REMOVER AMS：キシレンをブレンドした溶媒系を残余分の溶媒として有していてもよい。上塗膜の固体含有量は約20

10

20

30

40

50

μg から $200\ \mu\text{g}$ であってよく、例えば約 $30\ \mu\text{g}$ である。

【0065】

実施例 18

実施例 16 と同様にして下塗層及び薬物 - 高分子層をステントに塗布することができる。実施例 15 と同様にして薬物の放出速度を調節する上塗混合物を調製することができる。薬物 - 高分子層の固体含有総量は約 20 から $200\ \mu\text{g}$ であってよく、例えば約 $30\ \mu\text{g}$ である。

【0066】

実施例 19

実施例 1 と同様にして下塗層及び薬物 - 高分子層をステントに塗布することができる。薬物の放出速度を調節する上塗混合物は実施例 15 と同様に調製することができる。上塗膜は実施例 1 と同一の方法で作成することができる。上塗膜の固体総量は約 20 から $200\ \mu\text{g}$ であってよく、例えば約 $30\ \mu\text{g}$ である。

10

【0067】

実施例 20

実施例 16 と同様にして下塗層をステントに塗布することができる。薬物の放出速度を調節する上塗混合物を調製する。上塗混合物は約 0.1 質量% から約 15 質量%、例えば約 2.0 質量% の EVAL を含み、DMAC を残余分の溶媒として有していてもよい。上塗膜は実施例 1 と同一の方法で作製することができる。

【0068】

実施例 1 ~ 20 において考察した事項の概要を表 4 に示す。

20

【0069】

【表 4】

表 4 実施例 1 から 20 の概要

実施例 No.	薬物-高分子層の高分子	薬物	上塗マトリックスの高分子
1	EVAL	Everolimus	PBMA
2	EVAL	エストラジオール	PBMA
3	EVAL	エトポシド	PBMA
4	PBMA	Everolimus	PBMA
5	PBMA	Everolimus	無し
6	P(MMA-BMA)	Everolimus	無し
7	EVAL	Everolimus	P(MMA-BMA)
8	EVAL	Everolimus	P(MMA-BMA) と PBMA の 1 : 1 混合物
9	EVAL	Everolimus	P(MMA-BMA) と PBMA の 2 : 1 混合物
10	EVAL	Everolimus	P(MMA-BMA) と PBMA の 4 : 1 混合物
11	EVAL	Everolimus	PEMA
12	EVAL	Everolimus	PEMA と P(VDF-HFP) の 3 : 1 混合物
13	EVAL	Everolimus	PEMA と PBMA の 3 : 1 混合物
14	EVAL	Everolimus	PEMA と PBMA の 1 : 1 混合物
15	PBMA	Everolimus	PBMA と EVAL の 1 : 1 混合物
16	PBMA と EVAL の 1 : 1 混合物	Everolimus	無し
17	PBMA と EVAL の 1 : 1 混合物	Everolimus	PBMA
18	PBMA と EVAL の 1 : 1 混合物	Everolimus	PBMA と EVAL の 1 : 1 混合物
19	EVAL	Everolimus	PBMA と EVAL の 1 : 1 混合物
20	PBMA と EVAL の 1 : 1 混合物	Everolimus	EVAL

【0070】

本発明の特定の実施例について表示及び記載しているが、当業者は本発明から逸脱することなくより広い概念にて変形及び改良を加えることができるのは言うまでもない。従っ

て請求の範囲は、そうした変形及び改良のすべてを本発明の真の精神の範囲内において包含するものである。

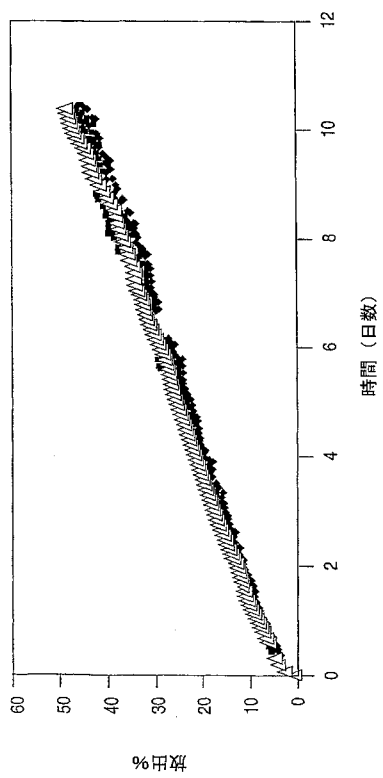
【図面の簡単な説明】

【0071】

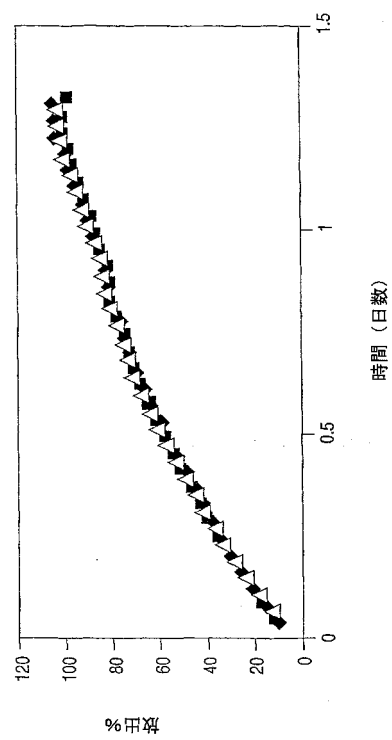
【図1】本発明の方法によりコーティングされたステントからの薬物の放出速度のプロファイルを示すグラフである。

【図2】本発明の方法によりコーティングされたステントからの薬物の放出速度のプロファイルを示すグラフである。

【図1】



【図2】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 03/15544
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L31/10 A61L27/34		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"ROLLING THERAPEUTIC AGENT LOADING DEVICE FOR THERAPEUTIC AGENT DELIVERY OR COATED STENT" RESEARCH DISCLOSURE, KENNETH MASON PUBLICATIONS, HAMPSHIRE, GB, no. 434, June 2000 (2000-06), page 975, XP000980708 ISSN: 0374-4353 *entire document*	1,2,4,5
X	NOVICK, SCOTT J. ET AL: "Protein-containing hydrophobic coatings and films" BIOMATERIALS (2001), VOLUME DATE 2002, 23(2), 441-448, XP002252591 *abstract*	1,2,4,5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 3 September 2003		Date of mailing of the international search report 23. 01. 2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 51 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schnack, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US 03/15544

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/29043 A (HABERBOSCH WERNER ;JUSTUS LIEBIG UNI GIESSEN (DE); CHRISTOPHE BURE) 25 May 2000 (2000-05-25) claims 1-26 examples 1-4	1-5
X	US 2001/014717 A1 (HOSSAINY SYED F A ET AL) 16 August 2001 (2001-08-16) '0031!-'0042!, '0080! claims 1-36	1,2,4,5
X	WO 99/55396 A (SURMODICS INC) 4 November 1999 (1999-11-04) page 4, line 1 - page 8, line 30 example 1	1-9
X	WO 02/24249 A (BINDERMAN ITZHAK ;KOOLE LEVINAS H (NL)) 28 March 2002 (2002-03-28)	1,2,4,5
Y	page 4, line 5 - line 30 page 6, line 26 - page 8, line 11 page 12, line 1 - line 27 page 16, line 5 - page 17, line 8	3
X	US 6 110 483 A (ZHANG XIANPING ET AL) 29 August 2000 (2000-08-29) column 3, line 65 - column 6, line 16 claims 1-40	1-8
P,X	WO 03/022324 A (ABBOTT LAB) 20 March 2003 (2003-03-20)	1,2,4,5
Y	page 16, line 19 - page 17, line 22	3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/15544

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international Search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-9

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 03 15544

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-9

A coating for an implantable medical device, comprising a thermoplastic polyacrylate material free from acetate species and a herapeutically active agent incorporated therein.

2. claims: 10-27

A coating for an implantable medical device, the coating comprising a first layer having an active agent incorporated therein and a second layer disposed over the first layer, wherein the second layer comprise a thermoplastic polyacrylate material for modifying the rate of release of the agent.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 information on patent family members

 International Application No
 PCT/US 03/15544

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0029043 A	25-05-2000	FR 2785812 A1	19-05-2000
		AU 1168100 A	05-06-2000
		CA 2349930 A1	25-05-2000
		EP 1131113 A1	12-09-2001
		WO 0029043 A1	25-05-2000
		JP 2002529203 T	10-09-2002
		US 6517858 B1	11-02-2003
US 2001014717 A1	16-08-2001	US 2002193475 A1	19-12-2002
		EP 1347792 A2	01-10-2003
		WO 02058753 A2	01-08-2002
		AU 2449601 A	03-07-2001
		CA 2395199 A1	28-06-2001
		EP 1242130 A1	25-09-2002
		JP 2003517890 T	03-06-2003
		WO 0145763 A1	28-06-2001
		US 2001018469 A1	30-08-2001
		AU 4197401 A	15-10-2001
		WO 0174415 A1	11-10-2001
WO 9955396 A	04-11-1999	AT 219693 T	15-07-2002
		AU 760408 B2	15-05-2003
		AU 3563899 A	16-11-1999
		CA 2320259 A1	04-11-1999
		DE 69901927 D1	01-08-2002
		DE 69901927 T2	10-10-2002
		DK 1019111 T3	14-10-2002
		EP 1174157 A1	23-01-2002
		EP 1019111 A1	19-07-2000
		ES 2179646 T3	16-01-2003
		JP 3406903 B2	19-05-2003
		JP 2002512856 T	08-05-2002
		PT 1019111 T	31-10-2002
		WO 9955396 A1	04-11-1999
		US 2003031780 A1	13-02-2003
		US 6214901 B1	10-04-2001
US 6344035 B1	05-02-2002		
US 2002032434 A1	14-03-2002		
WO 0224249 A	28-03-2002	AU 2095002 A	02-04-2002
		WO 0224249 A2	28-03-2002
		US 2002065551 A1	30-05-2002
US 6110483 A	29-08-2000	AU 8159898 A	04-01-1999
		CN 1261288 T	26-07-2000
		EP 1003571 A2	31-05-2000
		JP 2002506369 T	26-02-2002
		WO 9858690 A2	30-12-1998
WO 03022324 A	20-03-2003	US 2002123505 A1	05-09-2002
		WO 03022807 A2	20-03-2003
		WO 03022324 A1	20-03-2003
		US 2003129215 A1	10-07-2003

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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, 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, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ディング, ニ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 95135, サン ノゼ, 4103 コルトナ コー
ト

(72) 発明者 パセッティ, スティーブン, ディー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 95130, サン ノゼ, 4578 マドック ウェ
イ

(72) 発明者 マイケル, ユージン, ティー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94114, サン フランシスコ, 56 ロウアー
テラス

(72) 発明者 シャー, アショク, エー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 95131, サン ノゼ, 1571 フォー オーク
ス ロード

(72) 発明者 ホッセイニ, シード, エフ., エー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94555, フレモント, 34325 テューペロ
ストリート

F ターム(参考) 4C081 AC06 BA14 BB06 CA051 CA052 CA081 CA082 CA131 CA132 CE01
CE02 DA03 DC03 EA06
4C086 AA01 AA02 CB22 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA34 MA55
MA65 NA10 NA12 ZB35
4C167 AA46 AA50 AA62 BB06 FF05 GG04 GG06 GG16 HH02