(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5048216号
(P5048216)

(45)発行日　平成24年10月17日(2012.10.17)　(24)登録日　平成24年7月27日(2012.7.27)

(51)Int.Cl.　F I
A61L 31/00 (2006.01)　A61L 31/00 Z
A61F 2/84 (2006.01)　A61M 29/00

請求項の数 10　(全 34 頁)

(21)出願番号　特願2004-526062 (P2004-526062)
(86)(22)出願日　平成15年8月5日(2003.8.5)
(65)公表番号　特表2005-534408 (P2005-534408A)
(43)公表日　平成17年11月17日(2005.11.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2003/024618
(87)国際公開番号　WO2004/012783
(87)国際公開日　平成16年2月12日(2004.2.12)
審査請求日　平成18年8月4日(2006.8.4)
(31)優先権主張番号　10/213,126
(32)優先日　平成14年8月5日(2002.8.5)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　598123677
ゴア　エンタープライズ　ホールディングス，インコーポレイティド
アメリカ合衆国，デラウェア　１９７１４－９２０６，ニューアーク，ポスト　オフィス　ボックス　９２０６，ペーパー　ミル　ロード　５５１
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100128495
弁理士　出野　知

最終頁に続く

(54)【発明の名称】熱可塑性フルオロポリマーをコーティングした医療装置

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
拡張性管腔内要素を隣接した関係で含み且つ隣接する拡張性管腔内要素の間に開放間隙を有する装置を含み、前記拡張性管腔内要素が少なくとも一つの開放間隙に被覆を有していてそれがもはや開放状態でないようにしたものである移植可能装置であって、
前記被覆の少なくとも一部分及び前記管腔内要素の少なくとも一部分がテトラフルオロエチレンとパーフルオロアルキルビニルエーテルとの熱可塑性コポリマーを含むコーティングを有し、
前記コーティングが、体内導管に移植した後に経時的に前記コーティングから溶離することができる治療薬を含有し、
前記装置がさらに第一の形状を備え、前記第一の形状がその形状とは異なる第二の形状に拡張できるものであり、前記装置が少なくとも２つの拡張性管腔内要素を隣接した関係で含み、前記２つの拡張性管腔内要素の間に前記開放間隙を有し、前記拡張性管腔内要素が前記拡張性管腔内要素の表面の少なくとも一部分に前記コーティングを有し、前記コーティングが前記隣接する拡張性管腔内要素の間の開放間隙を被覆してそれがもはや開放状態でないようにしたものであり、前記拡張性管腔内要素を通常通り拡張して前記第二の形状とした直後では、前記コーティングが前記隣接する要素の間の前記間隙を被覆し続けている、
移植可能装置。
【請求項２】

前記装置が、大きな形状に拡張できる小さくコンパクトな形状のステントグラフトである、請求項１に記載の移植可能装置。
【請求項３】
前記ステントグラフトの大きく拡張された形状の外径が、前記小さいコンパクトな形状よりも５０％大きい、請求項２に記載の移植可能装置。
【請求項４】
前記被覆が、ポリエチレンテレフタレートを含む、請求項２に記載の移植可能装置。
【請求項５】
前記被覆が、ポリテトラフルオロエチレンを含む、請求項２に記載の移植可能装置。
【請求項６】
前記コーティングが、テトラフルオロエチレンとパーフルオロメチルビニルエーテルとのコポリマーを含む、請求項５に記載の移植可能装置。
【請求項７】
前記コーティングが、テトラフルオロエチレンとパーフルオロメチルビニルエーテルとのコポリマーを含む、請求項１に記載の移植可能装置。
【請求項８】
前記コーティングが、テトラフルオロエチレンとパーフルオロエチルビニルエーテルとのコポリマーを含む、請求項１に記載の移植可能装置。
【請求項９】
前記コーティングが、テトラフルオロエチレンとパーフルオロプロピルビニルエーテルとのコポリマーを含む、請求項１に記載の移植可能装置。
【請求項１０】
前記コポリマーが、非晶質熱可塑性樹脂である、請求項１に記載の移植可能装置。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、表面の少なくとも一部分にポリマーをコーティングした医療装置の分野に関する。
【背景技術】
【０００２】
外科的介入では、医学的疾患を機械的に治療するために、典型的に高分子材料及び/又は金属材料から製造された医療装置の移植をすることがよくある。必要なメリットが得られるとともに、しばしば救命できるメリットがある一方で、移植された金属又はポリマー材料は、ある種の合併症を生じることもある。より一般的な合併症の中には、急性血栓；術後処置直後及び/又は慢性的な感染の危険性の増加；異物反応及び炎症から生じる装置の線維状カプセル化；及び障害に対する過剰炎症、線維増殖性反応を生じる血管増殖病などがある。
【０００３】
治療薬を投与して、医学的移植と治療されている疾病から生じる合併症を改善することがある。ほとんどの場合、これらは、経口投与されるか、又は注射で投与され、全身供給となる。治療薬は、移植物から制御されて局部的に放出されることにより、重大な全身性の副作用を生じることなく、所望の部位での薬剤の有効性を最大とすることが理想的である。局部的薬剤供給をおこない且つ医学的弊害を機械的に解決する組み合わせ装置又は製品は、組み合わせをしなければ可能でない臨床的転帰を生じることがある。この組み合わせを達成する一つの手法は、短期又は長期に移植可能な医療装置の表面にコーティングを適用することである。この場合、コーティングは、必要に応じてコーティングから溶離できる治療薬を含有していてもよい。
【０００４】
再狭窄を減少する数多くの全身性薬理学的手法が提案された。これらには、種々の薬剤、例えば、抗凝血剤、抗血小板薬、メタロプロテアーゼインヒビター、増殖防止剤及び抗

炎症薬の使用が含まれている。これらの化合物の数多くは、再狭窄の動物モデルにおいてあるレベルの陽性結果を示した。残念なことに、これらの化合物は、臨床応用においては陽性の適用を示さなかった。この無効果は、主に全身性供給が所望の部位に薬剤を有効濃度で供給することができないことによると思われる。これらの化合物を投与する投与量及び方法は、次善最適であり、効果的な局在化供給をおこなうための新しい供給モダリティ、技術及び材料を開発する必要がある。さらに、有効局在化供給システムとともに組み合わせ製品で、有用である可能性はあるが毒性のある薬剤（注射又は経口投与剤形からでは全身濃度が問題となるため、さもなければ使用は考えられない）を、使用することがあるであろう。

【０００５】

医療装置により治療薬を供給する組み合わせ製品は将来性が大きいが、開発が遅れている。例えば、再狭窄を減少させるために局在化ステント系薬剤供給を使用することは、限られた臨床試験において最近明らかにされただけである。これらの組み合わせ装置に使用するのに提案されている薬剤の数多くは、何年も前から存在している。パクリタキソルは、癌治療に長年使用されており、その最たるものであり、血管細胞に対するその影響は、数年前から知られている。次に、これらの組み合わせ製品が出現が遅いのは、薬剤と装置との組み合わせを、臨床応用のための全ての必要性を満たす一つの医療的に具体化するのに適合した材料を欠いているからであると思われる。各組み合わせ製品には、好適な薬剤、頑強な医療装置及びこれらの２つの要素をいっしょに組み合わせて単一の構成要素とする手段が必要である。ほとんどの場合、ポリマーコーティングが、薬剤と装置を組み合わせて単一の構成要素とする材料として提案された。残念なことに、現在入手可能な材料の多くは、非常に多くの欠点がある。

【０００６】

装置の機能を犠牲にすることなく、有効な用量を十分に保持でき、長期薬剤放出ができ、最も単純で可能な方法で機械装置に組み込むことができる生体適合材料が必要とされている。さらに、治療剤の放出のマトリックスとして単独機能よりも組み合わせ製品の方が有利である場合には、その材料は、真に典型的なものである。好ましくは、これは、さらに別の要素、例えば、接着材料若しくはプライマーコーティングの付加なく、又は医療装置の表面改質を必要とすることなく、むしろ添加剤を有するか、又は有することなく、生体適合接着剤としての役割を果たすポリマー材料自体を用いておこなうことができる。

【０００７】

アルファヒドロキシエステル等の薬剤供給のために生物分解性材料を利用することは、周知である。これらの化合物は、組み合わせ移植可能装置の可撓性の要件を満たさないガラス状又は硬質非晶質状態を有する。これらの材料は、特に医療装置、例えば、種々の金属及びポリマー、例えば、ポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）を製造するのに使用される一般的な材料に関して接着性が悪い。これらの材料の生物分解性には、それらが分解するので、これらの材料、及び場合により装置が崩壊しないように慎重に使用することが必要である。

【０００８】

非生物分解性であることが意図され且つ種々の医療用途にみられる最も広く使用される合成ポリマーの中に、シリコーンがある。これらは、治療薬の溶離させるためのマトリックス材料として、及び良好な可撓性を有するのでエラストマーとして使用されることがある。例えば、米国特許第６，３５８，５５６号（Ｄｉｎｇ等）参照。シリコーンは、少なくとも3つの成分からなる：エラストマー、シリカ強化剤及び架橋を停止する揮発性インヒビター。しかしながら、シリコーンは、数多くの医療装置基材に対する結合強度が悪いとともに、長期生体内引張強度が悪い。これらは、ほとんどのフルオロポリマーよりも生物分解性が小さい。シリコーンは、経時的に脂質及びタンパク質を吸収し、経時的に粒状破片が形成しやすく、且つ耐摩耗性が悪い。加硫ポリマーにおける硬化剤は、添加剤と反応することがあるので問題を生じることがある。他の問題には、クラック、膨潤（一般的に脂質又はタンパク質吸収による)、裂けの伝搬及び低接着性などがあることが知られて

いる。これらの問題は、添加剤を使用することにより悪化する。

【０００９】

種々のフルオロポリマー材料が薬剤供給材料として提案された；例えば、ＥＰ９５０３８６（Ｌｌａｎｏｓ等）参照。この特許では、ＰＴＦＥを含む材料のリストが示唆されている。ＰＴＦＥは、特に不活性であり且つ高度に生物分解性であるが、ゴム弾性ではなく、且つ多孔性延伸形態(ｅＰＴＦＥ)で使用されない場合にはその溶離能に制限がある。薬剤は、典型的にはポリマーマトリックス内からの分子拡散によるよりも、ｅＰＴＦＥの相互接続空間から溶離される；例えば、米国特許第５，２９０，２７１号（Ｊｅｒｎｂｅｒｇ）参照。ＥＰ１１９２９５７（Ｌｌａｎｏｓ等）は、フッ化ビニリデンからなる群から選択される第一モノマーと、第一モノマーとは異なる第二モノマーとを含む他のフルオロポリマー材料を提案している。これらの材料は、装置拡張中のマトリックスのクラックを示す例によれば比較的非耐久性である。同様に、これらの特定の材料は、それらの薬剤添加量及び薬剤溶離能に制限がある。基材の必要なプライマーコーティング又は表面処理なしに種々の他の材料に結合する能力、コーティングを施した医療装置の一体構成要素として機能する能力(装置機能に悪影響を及ぼすことなく)及び広範囲の組み合わせ製品の製造において役立つ能力は、知られていなかった。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【００１０】

本発明によれば、治療薬を供給するためのビヒクルとしての役割を果たすこともできる医療装置用コーティングが提供される。コーティングは、非常に不活性且つ生体適合性があり、良好な可撓性及び耐久性等の所望の機械的性質が得られるゴム弾性特性を有し、固体状又は液体状の添加剤(例えば、治療薬)を添加することができ、それ自体が優れた薬剤溶離特性を有するフルオロポリマーを含む。

【００１１】

コーティング材料は、架橋性モノマー及び硬化剤を含まない、テトラフルオロエチレン（ＴＦＥ）とパーフルオロアルキルビニルエーテル（ＰＡＶＥ）との熱可塑性コポリマーである。コーティング材料は、好ましくは非晶質熱可塑性樹脂である。パーフルオロアルキルビニルエーテルは、パーフルオロメチルビニルエーテル（ＰＭＶＥ）、パーフルオロエチルビニルエーテル（ＰＥＶＥ）又はパーフルオロプロピルビニルエーテル（ＰＰＶＥ）でよい。架橋性モノマー、硬化剤及び加工助剤又はフィラーがない場合には、驚くべき望ましい機械的特性があるが、これらが存在する場合には、典型的には、このような材料は生体適合性が不十分である。医療装置にこのコーティングを使用することにより、不活性で耐久性のあるコーティングと装置自体の実用性とを併せ持ち、且つ治療薬供給のビヒクルが得られる、新しい複合装置が得られる。

【００１２】

コーティング材料は、ほとんどの医療装置コーティング用途について「機能的に透明である」と考えられる。このことは、コーティングは、コーティングを施した医療装置の意図する機能に悪影響を及ぼすことなく意図する目的を達成することを意味する。コーティング材料によれば、このような装置のユーザーがこの材料が存在することに自覚しない程度に、医療装置のアセンブリ、配備、拡張及び配置で必要とする機械的変形に耐えるその能力においてこの独特の特徴が得られる。このコーティングは、必要に応じて添加剤を含み且つ治療添加剤の制御された放出をしながらであっても、コーティングを施した医療装置に対して機能的に透明である。コーティング材料は良好な接着性を有しており、コーティングする基板のプライマー処理や他の表面処理を必要とせず、したがって、装置の構成要素をいっしょに接着するのにも使用できる、添加剤を有するか、又は添加剤を有しない薄いコーティングが可能となる。そのパーフルオロカーボンの性質から、装置の生体内機能に悪影響を実質的に及ぼさない。生体内のこの不活性は、その機能的に透明な特徴に寄与する。これにより、広範囲の添加剤を、高レベルの添加量を可能な状態で使用できる。

【００１３】

医療装置は、ヒト又は他の動物における疾病の治療、軽減、治療又は予防に使用されるか、又はヒト又は他の動物の体の構造又は機能に影響を及ぼすことを意図する装置として定義される。医療装置は、典型的にはヒト又は他の動物の体液又は体組織と接触して使用される。移植可能医療装置は、かなりの期間生体に挿入される装置である。より具体的には、長期移植物は、３０日を超える日数の間移植されているアイテムとして定義されるのに対して、これよりも短い期間の間生体に挿入される装置は、短期移植可能装置とみなされる。

【００１４】

本発明の目的のためには、添加剤は、形態とは無関係にいずれかの理由でＴＦＥ／ＰＡＶＥコポリマーに添加される追加の材料であると考えられる。したがって、液状又は固体状でよく、溶液（コロイド状懸濁液等）、混合物、配合物、粒状物等でよい。

【００１５】

本明細書で使用される用語「非晶質」とは、実質的に非結晶性であり、分子鎖が、構造の規則性がほとんどないランダムコイルの形態で存在するポリマーとして定義される。コポリマーは、得られたフルオロポリマーの結晶性を実質的に崩壊させるのに十分な量のＰＡＶＥを分子鎖に有する。結晶化度は、溶融／凍結遷移の潜熱を測定する熱／カロリー法により検出できる。当業者に知られている一つの都合のよい検出方法に、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）によるものがある。重合したばかりのコポリマーについてのＤＳＣスキャンにおいて検出される吸熱から計算される融解熱は、約３Ｊ／ｇ以下、好ましくは約１Ｊ／ｇ以下である。走査速度は、開始６０℃及び終わり４００℃の温度範囲にわたって１０℃／分に設定しなければならない。

【００１６】

本明細書で使用される用語「熱可塑性樹脂」とは、熱にあてたときに軟化し、室温に冷却したときにその最初の状態にもどることが反復して生じるポリマーとして定義される。このようなポリマーは、熱又は熱と圧力をかけることにより、ポリマーの最初の状態の顕著な劣化又は変更なしに軟化、流動又は新しい形状をとることができる。熱可塑性樹脂は、したがって、分子鎖が二次ファンデルワールス結合によりいっしょに保持されるポリマーである。十分な熱エネルギーをかけると、鎖は、互いに自由になり、材料が流れ且つ溶融する。

【００１７】

熱可塑性ポリマーに対して、「熱硬化性」ポリマーは、硬化したときに不可逆的に凝固又は「硬化する」ポリマーとして定義される。熱硬化性ポリマーは、鎖がより高温で自由形態となるのを防止する三次元ネットワーク構造を有する。これらは、典型的に溶融する代わりに燃焼する。

【００１８】

ポリマーが本発明の意味の範囲内で「熱可塑性」ポリマーであるかどうかは、わずかに張力をかけた状態の試験片の温度をゆっくりと上昇させ、変形について観察することにより決定できる。ポリマーが、その最初の化学的状態が大きく劣化又は変更することなく反復して軟化、流動又は新しい形状をとることができる場合には、このポリマーは、熱可塑性であると考えられる。もし少量の材料しか利用できない場合には、この測定には高温顕微鏡を使用することが必要なことがある。

【００１９】

種々の異なる種類の医療装置は、本発明のコーティングから利点を得ることができる。バルーン拡張性ステントと自己拡張性ステントの両方を含むステントは、特にフルオロポリマーを有するコーティングにより改善される。ステントの全体寸法の変化は、コーティング材料の良好な可撓性及び耐久性により適合できる。本発明のコーティングを施したステントは、胆管、肝臓又は食道等の血管及び非血管の体内導管における用途に使用できる。コーティングの可撓性及び接着性により、ステント拡張中のクラッキングの危険を実質的に減少又は排除される。コーティングの耐久性により、ステント供給カテーテルによるか、又はそれを挿入する体内導管の管腔表面によるコーティングの損傷の危険が減少され

る。これは、バルーンをステントとともに障害部に挿入するとき、単一のバルーン操作中の特定の有用性があり、バルーンがステントを同時に拡張し、装置配備部位で狭窄を強制的に広げる。

【００２０】

また、ステントグラフト、すなわち、被覆、しばしば配備したステントの開放間隙の一部又は全てを被覆する管状グラフト材料の被覆を備えたステントでは、ステントの表面及び/又はグラフト材料の表面にコーティングを設けて有利な結果を得ることができる。管状グラフト材料は、最も典型的にはＰＴＦＥ、ＰＥＴ又はポリウレタンである。コーティングは、グラフト被覆をステントに接合する接着剤として使用することができる。同様に、ある表面のみを被覆したり、又はある表面を部分的にのみ被覆するように選択的に表面を被覆することが望ましいことがある。さらに、コーティング材料自体は、グラフト被覆材料として薄膜の形態で使用できる。フィルムは、ステントの所望の表面に薄シート、テープ又はチューブの形態で適用してステントグラフトを形成し、ステント要素及び隣接する要素の間の間隙を被覆することができる。別法として、ステントをコーティング剤に浸漬して、ステント要素を被覆し且つステントの間隙に及ぶ被覆を形成することにより、ステントグラフトを得ることができる。

【００２１】

添加剤を有するか又は有しないコーティングを、使用できる。例えば、コーティングは、生体適合性がより小さい材料を被覆し、実際にこの生体適合性が小さい材料を不動態化することにより、添加剤なしで有利に使用できる。

【００２２】

ステントグラフト用のステント要素及びグラフト被覆の両方が、装置の輪郭に顕著な悪影響（薄コーティング）を及ぼすことなく、且つ装置配備中にクラッキング等のコーティングに悪影響を及ぼすことなく、本発明のコーティング（添加剤を有するか又は有しない）により有利に被覆できるので、コーティングは、ステントグラフト用ステント要素及びグラフト被覆の両方を含む医療装置の全ての曲げ性要素について特に有用であると思われる。曲げ性要素は、体に挿入又は体とともに使用している間に曲げられる医療装置の要素であると考えられる。拡張性管腔内要素は、体内への挿入及び所望の部位への移動に適当なその最初の形状から、所望の部位に配備されたサイズへの、装置の拡張の過程で寸法の変化を受けるステント等の拡張性装置の部分であると考えられる。

【００２３】

装置に一体のままで装置の隣接する部分よりも大きく変化する、単一装置内に複数のこのような要素があってもよい。逆に、例えば、数多くの自己拡張性ステントと同様に実質的に装置全体にわたって比較的均一に形状が変化する場合には、装置全体が単一のこのような要素を構成してもよい。

【００２４】

装置、例えば、血管グラフト、静脈弁、心臓弁及び心臓弁尖、左心補助装置、レンズや角膜移植片等の眼移植片、装置イントロデューサー、アクセスポート、局所適用装置（例えば、創傷被覆材、外用貼付剤）、塞栓フィルター、塞栓粒子、カテーテル、装置供給構成要素、カテーテルバルーン、ガイドワイヤ、オクルダー、移植可能導線及び装置、血管やヘルニアパッチ剤等の移植可能パッチ剤、縫合糸及び他の外科用ファスナー、並びに整形外科のインプラントが、有利にコーティングできる。ステント供給用カテーテルバルーンコーティングして、体内導管にステント供給系を挿入中ステントを保持する能力を有利に改善して、バルーン表面に対して何かの事情でステントが移動するために挿入プロセス中にステントが損失したり、配置違いする危険を実質的に減少できる。この危険は、カテーテルバルーン及びステントを限定的な血管病変に挿入しようとするときにかなり大きい。血管グラフトは、血管の周囲の一部分のみの治療のための管状グラフト又はシートグラフトとして設けることができる。このリストは、本発明により改善することができる医療装置の種類の代表的なものを示すだけであり、したがって本発明は限定されるものではなく、さらに、コーティング（添加剤を有するか又は有しない）は、医療装置の異なる構成

要素の間の接着剤として使用できる。

【００２５】

医療装置は、種々の公知の方法、例えば、スプレー、ディップコーティング、粉末コーティング、分散コーティング、他の基板への積層、押出し、成形、圧縮成形又はいずれかの他の好適な手段によりコーティングできる。これは、添加材料を添加したときにでさえ、極めて薄いコーティングとして適用でき、それ自体、医療装置を装置の厚さ及び輪郭への影響が最小の状態で作製できる。コーティング材料は、種々の基材、例えば、種々の金属（例えば、ステンレス鋼及びニチノール）及び種々のポリマー（例えば、ｅＰＴＦＥ）に対してよく付着する。コーティング材料は、基材表面の特殊な準備、追加の結合剤又は高温処理を必要としない。

【００２６】

コーティング材料はよく付着し、且つゴム弾性があるので、ステント及びステントグラフトに使用するのに効果的である。コーティングは、脈管構造に挿入した小さいコンパクトな直径から、配備及び拡張に続いてのそのより大きな直径までステント直径を拡張することを含むステント配備プロセスによっては悪影響を受けない。コーティングは、金属ステント要素の塑性変形を含むことができる拡張プロセス中にはクラッキングしたり、崩壊したりしない。したがって、コーティングに含有される溶離可能な治療薬は、コーティングの強固且つ耐久性のある特徴により、意図する放出速度にしたがうと思われ、クラッキングの危険又は接着性の損失が最小限となる。コーティングは、薬剤溶離接着剤として、医療装置の製造に用いることができる。コーティング材料は、自己接着性である。このことは、コーティングの追加の層が、前に適用した層によく付着することを意味している。

【００２７】

ＦＣ－７５フッ素化溶媒（ミネソタ州セントポールにある３Ｍ　Ｓｐｅｃｉａｌｔｙ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ　Ｄｉｖｉｓｉｏｎ、３Ｍ　Ｆｌｕｏｒｉｎｅｒｔ）等の溶媒とともに使用すると、本発明のコーティング材料は、実用的な低温接着剤であることができる。典型的にほとんどの添加剤を溶解したり又はそれと化学的に反応しないこの種の溶媒を使用することが、一般的に好ましい。薬剤とコポリマーとの不均一混合物の均一なコーティングは、本発明により可能である。これにより、局在化ストラテジック法において最も効率的に薬剤（又は他の治療薬）を供給するパターン設計において薬剤非含有領域に隣接して薬剤添加領域の共存させることができる。したがって、一つの共通の溶媒及びポリマーを使用して、薬剤を含有しないポリマーコーティングを施した領域と接触したポリマー薬剤領域を容易に形成できる。

【００２８】

コーティングは、医療装置のいずれか又は全ての表面に適用できる。コーティングは、完全に連続した様式で医療装置の表面領域全体に設け、それにより装置の最初の表面が、露出しない状態を維持することができる。別法として、ある表面のみに被覆してもよいし、又はある表面の一部分のみに被覆してもよい。コーティングを不連続に設けて、表面の所望の部分で中断させ、例えば、コーティングを所望の表面上にドットマトリックスパターンとして設けることができる。

【００２９】

コーティングは、薄シート又はチューブの形態のフィルムとして設けることができる。この形態では、コーティングは、極めて数多くの用途に使用できる。例えば、フィルムを、種々の装置(例えば、上記したように、ステントグラフトを形成するためのステント)上に被覆材料として使用することができる。これは、独立型生物学的バリヤー材料として使用して、例えば、治療中の異なる種類の生体組織を分離することができる。これは、熱を使用するか、又は接着剤としてより多くのコーティングポリマーを液状の形態で使用することにより、他の基材に適用し、続いてこの基材に接着できる。フィルムは、押出し及び溶媒キャスティング等の通常の方法を用いて形成できる。これらは、続いて装置の表面に適用するのに別個に形成してもよいし、又は種々の装置（例えば、ガイドワイヤ及びステント等）の表面上に直接ディップコーティング等の方法により設けることができる。

【００３０】
コーティングを、多孔性基材上に設けて、例えば、気孔率及び/又は透過度を、多孔性基材が、多孔性基材から作製された装置の反対の表面の全域で非多孔性とされる程度まで減少させることができる。
【００３１】
同様に、コーティングは、多孔性の形成で設けることができる。コポリマー材料は、発泡剤を含有させたり、含浸粒子を溶解する等の方法によるか、ガス又は超臨界流体を熱可塑性コーティングを介して強制的に注入することにより多孔性とすることができる。
【００３２】
コーティング材料に、種々の治療薬等の多種多様な添加剤を設けることができる。使用する添加剤の種類（特に添加剤の不活性に関して）に応じて、添加剤は、安定のままであったり、コーティング材とともにとどまることができるか（例えば、放射線不透過性添加剤）、又は添加剤を設けて特定の期間にわたって溶離するようにすることができる。固体状又は液体状添加剤は、医療装置表面をコーティングするときに、コーティング材料とともに使用することができる。粒状添加剤の場合には粒度が小さい方が好ましいが、コーティング材料は、コーティングの機械的性質への影響を最小に抑えながらより大きな粒度が可能となる。
【００３３】
溶離しようとするもの等の添加剤は、比較的高重量％の量、例えば、約１、２、５、１０、２０、３０、４０、５０、６０又は７０重量％の量又はそれ以上で設けることができる。溶離可能な添加剤は、コーティングポリマーからなる追加のキャッピング層を設けて、溶離速度を減少させたり、溶離時間を延長したりすることができる。キャッピング層は、コーティングの別の充填層上に設けてもよいし、又は一部の例において、添加材自体からなる層上に直接適用できる。同様に、キャッピング層は、キャッピング層の真下に含有される添加剤とは異なる添加剤を含有することができる。放出速度は、他の方法、例えば、粒状の添加剤について、添加重量％だけでなく粒度を制御することにより変化させることができる。種々のコーティング層を、各々異なる溶離速度を有していてもよい異なる薬剤を含有させて、適用できる。異なる層は、厚さが異なっていてもよい。キャッピング層等の層を使用して、薬剤溶離の方向性を制御できる。熱的に活性化される添加剤、又は例えば、蛍光又は磁気共鳴イメージング中の生体内イメージングを高める添加剤を、使用することができる。これらの後者の添加剤は、本明細書ではイメージング不透過物質と称する。放射性添加剤を使用して、局部的供給放射線治療をおこなうことができる。
【００３４】
種々の生物活性治療薬、例えば、アンチトロンビン薬、例えば、ヘパリン、パクリタキソル、デキサメタゾン及びラパマイシンは、ステントの性能を補助する最も一般的なものとして提案されているが、他の数多くのものも、単独又は種々の組み合わせにおいて有利に使用できる。
【００３５】
多種多様な用途に用いられる治療薬が、種々の装置とともに使用するためのコーティングとともに添加剤として使用することができる。これらの薬剤には、抗血栓剤、抗凝固剤、抗血小板剤、血栓溶解薬、増殖防止剤、抗炎症剤、増殖及び再狭窄の抑制剤、平滑筋細胞抑制剤、抗生物質、抗菌剤、鎮痛薬、麻酔剤、増殖因子、増殖因子阻害薬、細胞接着インヒビター、細胞接着プロモーター並びに内皮細胞の成長等の新生内膜形成を増強することができる薬剤などがあげられるが、これらには限定されない。ここでも、これらの治療薬は、単独で用いてもよいし、種々の組み合わせで用いてもよく、装置の全ての表面又は装置の一部分のみを被覆するコーティングに用いてもよい。
【００３６】
例えば、移植された装置のイメージングを増強するのに使用される種々の顔料、ＭＲＩ不透明添加剤又は放射線不透明添加剤（例えば、タンタル又は金）の、生物活性でもなく、溶離可能でもない添加剤を使用することができる。カプセル化空間を、超音波等の操作

中のエコー発生性を増強するのに使用できる。顔料を、直接視覚化を増強するため、例えば、手術分野の血液に対するコントラストを生じさせるために有利に添加できる。また、顔料を、種々の標識又は操作目的のための印刷インディシアに使用してもよい。専用顔料（例えば、発光顔料）を、特定の用途、例えば、暗いカテーテルラブにおける装置（例えば、ガイドワイヤ）の可視性の増強等の特定の用途に使用できる。

【００３７】

添加剤の放出を機械的に誘発させることが、可能である。例えば、添加剤のポケット又は層を、コーティング内に捕捉できる。次に、これらのポケット又は層を、鋭い外科装置又は道具を用いてコーティングを浸透させることにより、体液に暴露させることができる。

【００３８】

本明細書に記載の用語「溶離」は、溶媒内で生じる添加剤の拡散に関連する。ここでの溶媒は、体液を含む好適な流体であることができる。添加剤が、体内での制御された放出等のために、コポリマー内に含有されるとき、コポリマーは、溶離を生じさせるために濡れるものでなければならない。

【００３９】

用語「拡散」は、空間における一つの領域から別の領域へランダムに分子が移動することによる物質の輸送を意味する。これは、コポリマー－添加剤配合物からの添加剤の溶離を支配するプロセスの一つである。

【００４０】

本発明のコーティング材料は、高温に暴露しても分解しない。例えば、コーティング材料を、３３０℃に１時間暴露しても、重量損失は、５％未満、好ましくは１％未満、より好ましくは０．５％未満である。コーティング材の高温での性能及び不活性な性質により、高温滅菌が可能である。これは、加水分解性ではないので、通常の蒸気滅菌によっては悪影響を受けない。さらに、滅菌は、滅菌プロセスがコーティングに含有される添加剤に影響しない限りは、溶離プロファイルに悪影響を及ぼさない。

【００４１】

コーティングは、機械的に耐久性があり且つ強靱である。これは、その高度に不活性な性質のために、体液に暴露されても影響を受けない。溶離可能な添加剤を含有するコーティングは、粒状添加剤を含む添加剤の溶離後にも良好な耐久性を保持している。コーティングは、ある程度の摩擦摩耗に暴露されることがある用途において良好な摩耗耐性を有する。さらに、コーティングは、たとえ添加剤を大きな添加量で含有しても、裂けの伝搬に対して良好な耐性を示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【００４２】

本発明は、医療装置を熱可塑性フルオロポリマー（好ましくは非晶質フルオロポリマー）と組み合わせて含む。このフルオロポリマーは、必要に応じて種々の添加剤を含有することができる。熱可塑性フルオロポリマーは、架橋性モノマー及び硬化剤を含まない、テトラフルオロエチレン（ＴＦＥ）とパーフルオロアルキルビニルエーテル（ＰＡＶＥ）とのコポリマーである。パーフルオロアルキルビニルエーテルは、パーフルオロメチルビニルエーテル（ＰＭＶＥ）、パーフルオロエチルビニルエーテル（ＰＥＶＥ）又はパーフルオロプロピルビニルエーテル（ＰＰＶＥ）でよい。所望の機械的特性、特に引張強度及び靱性は、架橋性モノマー、硬化剤、加工助剤及びフィラーがない場合には驚くべきものであるが、そうでない場合にはこのような材料の生体適合性は不十分である。

【００４３】

ＴＦＥとＰＭＶＥとのコポリマーが一般的に好ましく、乳化重合法により製造できる。ＰＭＶＥ含量は、４０～８０重量％の範囲であり、相補的ＴＦＥ含量は、６０～２０重量％の範囲である。これらの材料の１００％伸びにおける割線係数は、１～７ＭＰａ（ＡＳＴＭ　Ｄ４１２－９８、１／２スケール型ＩＶドッグボーン使用、クロスヘッドスピード２５０ｍｍ／分、グリップ分離４０ｍｍで測定）である。この材料のデュロメーター測定

値は、５０～９０ショアＡの範囲である。

【００４４】

デュロメーター測定は、ＳｈｏｒｅモデルＣＶ－７１２００Ｃｏｎｖｅｌｏａｄｅｒを備えたショアーデュロメータータイプＯ（ニューヨーク州フリーポートにあるＳｈｏｒｅ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ社）を用いて、室温（約２３℃）でＡＳＴＭ Ｄ２２４０－９１の方法によりおこなう。デュロメーターは、半径１．２ｍｍの半球形インデンターを使用する。この方法により試験される試料は、厚さが少なくとも６ｍｍでなければならない。必要に応じて２つ以上の試料を重ねて最小厚さ６ｍｍとしてもよい。各試料について、５つのデュロメーター読み取りを、５つの異なる点でおこなう必要がある。次に、これらの５つの読み取り値を平均し、得られた平均値を試料の代表的な硬度値とする。厚さの測定値は、一組の測定キャリパにより３回以上測定して得た値の平均値である。

【００４５】

本発明のＰＡＶＥ成分は、以下の形態をしている：

$F_2C=FCOC_nF_{2n+1}$

（式中、ｎは、側鎖の炭素数であって、１～３である）。ｎ＝１の場合、ＰＡＶＥはＰＭＶＥであり；ｎ＝２の場合、ＰＡＶＥはＰＥＶＥであり；ｎ＝３の場合、ＰＡＶＥはＰＰＶＥである。

【００４６】

ＴＦＥ／ＰＡＶＥコポリマーは、当業者には公知の種々の特徴付け法を用いてコポリマー組成物について分析できる。これらの方法には、核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法及びフーリエ変換赤外（ＦＴＩＲ）分光法の両方があげられ、ＮＭＲが主要な方法であり、ＦＴＩＲにより補足及び確認がおこなわれる。

【００４７】

種々のＴＦＥ／ＰＡＶＥコポリマー試料を、Ｗｉｎｄｏｗｓ（商標）ソフトウェアバージョン３．７２用Ｐｙｒｉｓを備えたＰｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ ＤＳＣ７等の機器を用いて、ＤＳＣにより分析した。既に記載されているようにして走査した結果、この材料が非晶質であることが分かった。

【００４８】

図１Ａは、本発明のコーティング１２を有する、断面が円形である細長物品１４、例えば、金属線（例えば、自己拡張性ステント又は電気導体）又は高分子縫合糸の横断面図である。コーティング１２を物品１４の表面全体に被覆してコーティングされた物品１０（いずれの形状でもよい）を得てもよい。物品１４は、コーティングのＴＦＥ／ＰＡＶＥ材料以外のいずれの材料でもよい。物品１４の典型的な金属材料は、ステンレス鋼、ニチノール合金、白金、金、銀等の金属でよい。物品１４として有用な高分子材料には、ＰＴＦＥ又はｅＰＴＦＥ、ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）、ポリジメチルシロキサン（シリコーン）、ポリウレタン（ＰＵ）又は医療装置として使用することが知られている種々の他のポリマーなどがある。この図に示すように、物品１４の外面全体に、コーティング１２が設けられている。しかしながら、物品１４の表面の選択された部分のみを、所望のように被覆できることは明らかである。

【００４９】

コーティング１２を物品１４の表面全体（すなわち、全表面）に設けているときには、連続コーティング、すなわち、物品１４を完全に被覆する途切れのないコーティングと称する。種々の可能な方法のいずれかにおいて中断されている部分コーティング（例えば、ある表面を被覆して、他の表面を被覆しないままとしておいたり、ドットマトリックスパターンコーティング等）は、不連続コーティングであるとみなされる。

【００５０】

コーティングは、単層でも、複数層でもよい。いずれの層も、治療薬等の一種以上の添加剤を含有することができる。いずれかの層を、多孔性（例えば、空間を有する）の形態でもよいし、非多孔性の形態としてもよい。

【００５１】

図１Ｂは、本発明のコーティング１２を有する、レーザーカットバルーン拡張性ステントからのステント要素等の断面が長方形である物品１６の横断面図である。ここでも、物品１６は、種々の材料から製造したものでよく、コーティング１２は、全体に設けてもよいし、部分的に設けてもよい。

【００５２】

図１Ｃは、本発明の部分コーティング１２を物品の一つの表面上にのみ設けた以外は、図１Ｂに示したのと同じである物品１６の横断面図である。

【００５３】

図１Ｄは、添加剤を有する本発明の第一コーティング層１２ａを使用し、次にコーティング材の第二層１２ｂを添加剤を含有しないキャッピング層として設けた以外は、図１Ｂに示したのと同じである物品１６の横断面図である。

【００５４】

図１Ｅは、物品の２つの対向する面に、異なる充填材を入れたコーティング層１２ｃ及び１２ｄを設けた以外は、図１Ｂに示したのと同じである物品１６の横断面図である。

【００５５】

図１Ｆは、物品の一つの表面に、第一の添加剤を含有する本発明のコーティング１２ａからなる第一連続層を設け、且つ第一添加剤とは異なる第二の添加剤を含有するコーティング材の第二不連続層１２ｅを設けた以外は、図１Ｂに示したのと同じである物品１６の横断面図である。不連続層１２ｅは、いずれか又は全ての表面等にいずれかの所望のパターンで適用して、完全に被覆（すなわち、連続）するよりも少ないいずれかの所望のパターンを形成できることは明らかである。

【００５６】

図１Ｇは、コーティング材の不連続層１２ｅを、物品１６の両面に、コーティングの不連続セグメントの間に物品表面の一部分が露出するように設けた以外は、図１Ｂに示したのと同じである物品１６の横断面図である。

【００５７】

図１Ｈは、物品に、添加剤を含有する第一コーティング１２ｅを充填したポケット１８を設け、この材料の連続第二層１２ｂを、物品におけるポケットにより含有される第一層上に設けたキャップとして使用されている以外は、図１Ｂに示したのと同じである物品１６の横断面図である。

【００５８】

図１Ｊは、ステント要素を完全に被覆し、ステント要素間の間隙をつないでいる連続コーティングを有する本発明の複数の金属ステント要素の断面図である。

【００５９】

図２Ａは、一般的にステントの典型的なものであるレーザーカットバルーン拡張性ステントの斜視図である。ステント２２は、熱可塑性フルオロポリマーのコーティングを有する。上記したように、コーティングは、連続でも、不連続でもよく、種々の添加剤を有していてもよい。ステント２２は、好適な材料、例えば、種々のポリマー又はステンレス鋼又はニチノールを含む種々の金属から作製されたものである。図示したステントは、バルーン拡張性ステントであるが、自己拡張性ステント等の他の種類のステントもコーティングできることは明らかである。ステント２２は、ステントの直径方向の拡張中に塑性的に変形可能である一連の頂部２４を有する。

【００６０】

図２Ｂは、配置前の図２Ａのステント２２の扁平な部分２２ａの拡大上面図である。頂部２４は、拡張前は比較的小さな半径を有している。図２Ｃは、ステント要素の拡張を含む配置の後の図２Ｂの扁平部２２ａの拡大上面図である。頂部２４の前が比較的小さかった半径が、拡張中にかかる応力から生じる塑性変形により大きくなっている。ステント頂部２４のこの変形は、数多くの従来のステントコーティングについては、これらに亀裂がしばしば生じるか、又は崩壊してしまうため、コーティングに含有される治療薬の意図する溶離速度が顕著にくずれてしまう。コーティングの巨視的クラックは、特定の装置につ

いての使用についての取扱説明書にしたがって（適切な場合）、周囲条件下で管腔内装置を５０％拡張（装置の外径の変化として測定）し、その直後に目視検査（必要に応じて１０倍に拡大する）することにより確認できる。コーティングは、典型的にはたとえコーティングの添加剤含量が高い場合であっても、このような通常のステント拡張によっては影響されない。このような巨視的クラックが実質的にない装置は、最大でも数個の小クラックしか存在しない。

【００６１】

本発明のコーティングが、典型的な拡張（一般的に曲げの形態）で生じるステント構成要素の変形により影響を受けない能力は、ワイヤの表面にコーティングを設けることにより明らかにすることができる。コーティングは、所望量の添加剤を所望量添加したコーティングを、所望量適用しなければならない。所望のステントと同じ金属で作製した、断面が直径約０．５ｍｍの円形であるワイヤの直線長さを使用しなければならない。コーティングが十分に乾燥したら、ワイヤを、同様にコーティングしたステントについて意図される滅菌操作に附する。滅菌後、ワイヤを、その長さのほぼ中央で少なくとも９０度に曲げて曲げ半径１．５ｍｍ（すなわち、曲げ半径をワイヤ直径の３倍）とする。半径は、ワイヤを半径１．５ｍｍを有する形状の周囲に曲げることができるように、半径を曲げたワイヤの内子午線で測定する。本発明では、典型的にはコーティングのクラック又は他の類似の崩壊は生じない。

【００６２】

図３Ａは、ステント２２にグラフト被覆３４を設けた本発明のステントグラフト３２を示す。グラフト被覆は、図３Ａに示すステントの内表面、ステントの外表面、又はステントの外表面と内表面の両方に設けることができる。ステント２２は、バルーン拡張性又は自己拡張性等のステントのいずれの種類のものでもよい。図３Ａに示すステント２２は、単に一般的にステント形状の代表的なものであり、それ自体により限定されない。グラフト材料は、公知のグラフト材料を含む種々の材料、例えば、ポリエチレンテレフタレート、シリコーン、ポリウレタン又はｅＰＴＦＥから作製できる。ステントグラフト３２に、必要に応じて上記した種々の添加剤を含有することができる本発明のコーティングを設けるのが有利である。

【００６３】

図３Ａに示すようなステントグラフトに、コーティング材料の連続コーティングを設けることができる。ＴＦＥ／ＰＡＶＥコーティングは、ステント要素及びグラフト被覆材料を被覆する。内表面及び外表面を含むグラフト被覆全体に、コーティングしてもよい。グラフト被覆が、ステントの内表面又は外表面（又はこれらの表面のいずれかの部分）のみに延びている場合には、グラフト材料により被覆されていないステントの残りの表面に、コーティングを設けてもよいし、設けなくてもよい。同様に、必要に応じて、ステント２２の露出した部分にのみ、コーティングを施しして、グラフト材料をコーティングしないようにしてもよい。

【００６４】

コーティングは、数多くの表面に強力に付着するので、コーティングを、本発明によるステントとグラフト材料との数多くの組み合わせについて、必要に応じてステント表面をグラフト表面の一部分に付着させるための接着剤として使用してもよい。

【００６５】

別法として、図３Ｂに示すように、ステントグラフトに、本発明による不連続コーティング１２ｅを設けてもよい。この不連続コーティングは、図３Ｂに示すように、種々の形態をとることができる。図示するように、ドットマトリックスコーティング１２ｅを、ステントを被覆するグラフト材料の外表面の一部分に適用する。上記したように、ドットマトリックスコーティングは、所望量の種々の添加剤を含有していてもよい。ドットマトリックスパターン内の異なるドットは、必要に応じて異なる治療薬を含有していてもよい。

【００６６】

また、異なるコーティングを、ステントグラフトの異なる表面に使用することもできる

ことは、明らかである。例えば、第一治療薬を含有するコーティングを管腔表面に設け、第一の治療薬とは異なる第二の治療薬を含有する別のコーティングを外表面に適用できる。

【００６７】

図４Ａは、本発明のコーティングを設けた管状血管グラフト４２を示す。コーティングは、上記したように連続していても、不連続（例えば、ドットマトリックスパターン）であってもよい。また、上記したように、添加剤を、種々の目的で所望のコーティングに添加してもよい。血管グラフト基材は、例えば、公知のグラフト材料、例えば、ｅＰＴＦＥ、ＰＥＴ又はＰＵでよい。図４Ｂの横断面図に示すように、コーティング１２を、グラフト基材４４の管腔表面に設けることができる。別法として、図４Ｃの横断面図に示すように、コーティング１２を、血管グラフト基材４４の内層と外層との間の中間層として設けてもよい。別の態様によれば、コーティングを、グラフトの管腔外面に設けてもよい。

【００６８】

多孔性血管グラフト基材を使用する場合には、コーティングを、多孔性基材内の空間の一部分又は全体に含浸させることもできる。

【００６９】

別の実施態様によれば、図４Ｄは、狭テープとして設けられたｅＰＴＦＥフィルムのらせん状ラップ４６を備えたｅＰＴＦＥ血管移植片基材４４を示す斜視図である。ｅＰＴＦＥフィルムは、一般的に米国特許第３，９５３，５６６号及び第４，１８７，３９０（Ｇｏｒｅ）により教示されているようにして作製できる。ｅＰＴＦＥフィルム４６の空間に、上記したコーティングを含浸させてもよいし、グラフト又はらせん状に包んだフィルムを、所望のようにして、コーティングを設けた表面にコーティングすることができる。別の実施態様によれば、コーティングをフィルム状に設けることができるので、らせん状のラップ４６は、コーティング材料の形態でもよい。

【００７０】

さらに別の実施態様によれば、管状血管移植片の全体を、コーティング材料から作製してもよい。このような血管移植片は、上記したような種々の添加剤を有していてもよい。このようなグラフトは、外部機械的支持体、例えば、リッジ、リング又は支柱状に成形したもので形成してもよい。したがって、コーティングを、所望の厚さに適用して、機械的一体性を高めたり、種々の方法で種々の医療装置に対する他の機械的挙動を改善してもよいことは、明らかである。また、これら等のコーティングは、添加剤を含有してもよい。

【００７１】

図５は、コーティング１２を設けたカテーテルガイドワイヤ装置５２又はらせん状に巻いた導電体５２の縦部分断面図である。コーティング１２を、必要に応じて、図示したように連続的に設けてもよいし、又は不連続な形態で設けてもよい。同様に、コーティングは、必要に応じて一種以上の添加剤を有していてもよい。また、コーティング１２を、コーティング材料から作製したテープのらせん状ラップとして設けてもよい。

【００７２】

図６Ａは、移植可能角膜プロテーゼ又は人工角膜の等角図である。人工角膜、好ましくはｅＰＴＦＥ周辺スカート、すなわちスカート６３及び６４を有する人工角膜６０が、フルオロポリマー角膜代用品６６に結合されている。スカートは、周囲のネイティブ組織への迅速な内殖及び結合を促進するように調整できる細孔を有している。図６Ｂは、切断線６２に沿った移植可能人工角膜６０の断面図であり、そこには第一ｅＰＴＦＥスカート層６３、第二ｅＰＴＦＥスカート層６４及び高分子角膜代用層６６が示されている。角膜代用層６６は、周囲のネイティブ組織に追従するように付形することができ、厚さ、可撓性及び耐クリープ性は、長期眼移植に好適なものであることができる。さらに、ｅＰＴＦＥスカートを、例えば、ポリ（ビニルアルコール）等の湿潤剤で前処理して迅速移植後湿潤を促進することにより、周囲組織への初期固定を増進することができる。人工角膜６０は、例えば、積層法により、ｅＰＴＦＥ６３、６４の一層又は複数層を、高分子角膜層６６上に配列し、圧縮成形して積層体を形成できる。

【００７３】
また、高分子角膜層６６の材料を使用して移植可能レンズ又は他の光透過性装置を形成できる。また、紫外線吸収剤、顔料又は治療薬等の添加剤を、高分子層６６又は他の光学装置、例えば、レンズ又は透明コーティングに含有させることもできる。
【００７４】
以下、実施例により、本発明の範囲で可能な種々の実施態様を説明する。これらの実施例自体は、変更できるもの、例えば、ステントの種類、ＰＡＶＥポリマーの選択、コーティング厚さ、コーティングを配置する表面、装置のコーティングをほどこす部分とコーティングをほどこさない部分の関係、コーティングの一層以上に含有される治療薬、含有させる治療薬の種類等を限定するものではない。
【実施例】
【００７５】
例１：ＴＦＥ／ＰＭＶＥフィルムについての材料の熱安定性の評価
乳化重合により、平均エマルジョン粒度が３２ナノメートル（粒度は、光散乱法を用いて推定）、以下の特性を有するＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーの試料を調製した：平均引張強度１５．２ＭＰａ、平均１００％割線モジュラス２．３７ＭＰａ、平均引張セット０％、ＰＭＶＥ含量約６６重量％。このコポリマー試料を、圧縮成形して厚さ０．１８ｍｍの薄膜を得た。一辺当たり長さが約０．２ｍｍの正方形試料の形態の薄膜約１５マイクログラムを、熱重量分析によるコポリマー分解温度の測定に利用した。高解像度スキャンにより、昇温速度２０℃／分で、０～８００℃の温度範囲をカバーした。試験結果から、材料の分解は約４００℃で開始し、重量損失が４００℃で約０．５％未満であることが分かった。
【００７６】
温度を３３０℃で１時間保持する等温走査では、同じコポリマーの総重量損失が約０．５％未満であった。これらの過酷な熱条件に関連する重量損失が非常に低いことは、この熱可塑性材料の熱安定性が高いことを示している。
【００７７】
同様の操作を使用して、薬剤含有ＴＦＥ／ＰＭＶＥ材料の熱安定性を明らかとすることができる。まず、この薬剤を材料から溶離した後、熱重量分析を、上記したようにして実施する。
【００７８】
例２：二塩酸クロルヘキシジンを添加したポケットを備えたＴＦＥ／ＰＭＶＥフィルム
例１で記載したＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーの薄膜を、２００℃を超える温度での溶融押出しにより製造した。厚さ約０．２ｍｍの膜を使用して、抗菌剤である二塩酸クロルヘキシジンのポケットを有する積層体を構成した。直径０．７ｍｍの孔を矩形パターンに配置したポリプロピレンテンプレートを使用して、装置の製造を容易にした。孔は、エッジからエッジまで、約２ｍｍ間隔で均一に設けた。このテンプレートを、ＴＦＥ／ＰＭＶＥ押出しシートの一つの上に配置した後、二塩酸クロルヘキシジンを振りかけた　　。テンプレートを取り除き、押出しフィルムの表面に薬剤のドットマトリックスパターンを形成した。第二押出しポリマーシートを、第一シートの上にそっと配置した。ポリマーシートと薬剤との複合体を、アルミニウム箔でくるみ、２枚の金属板の間に配置し、１１５℃に設定したオーブン中で１５分間加熱し、オーブンから取り出し、その直後に２枚の熱金属プレート間で１５分間プレスした後、金属板とアルミニウム箔から取り出した。このプロセスにより、ポリマーフィルムの間に薬剤ポケットが封入された。
【００７９】
この複合体は、優れた結合特性を示した。結合強度が非常に高いので、ポリマーフィルムを剥離しようとしたら、全ての場合で、複合体の破壊が生じた。
【００８０】
複合装置７０の断面図を、図７Ａに示す。第一フィルム層７２を、第二フィルム層７４上にキャップとして設ける。このフィルム層７４は、所望の薬剤のドットマトリックスパ

ターン７６を有するものである。図示されているように、装置７０では、針７８を刺したときに、ドットマトリックスパターン７６が現れるようになっている。図７Ｂは、刺し針を取り除いた後の装置の機能を示しており、針穿刺７９により影響されて直ちに薬剤がドット７６から放出されることができる。

【００８１】

約１ｃｍ×１ｃｍ角の完成した材料を、３７℃のリン酸緩衝溶液（ＰＢＳ）に入れ、周期的にサンプリングして抗菌剤含量を調べ、１６ゲージの針を刺した。二塩酸クロルヘキシジンの放出と、溶液中での複合体の針刺と時間との関係を、図７Ｃに示す。複合体に針を刺すまでは、二塩酸クロルヘキシジンが最小レベルで連続的に放出されたことは、重要なことである。したがって、要求に応じて、薬剤ポケットを針刺することにより、追加の用量の薬剤を供給できる。

【００８２】

例３：デキサメタゾンを含有するＴＦＥ／ＰＭＶＥをコーティングした血管グラフト

例１のコポリマーを、ＦＣ－７５の４重量％溶液で得た。使用製剤は、４重量％ポリマー２ｍｌ、ＦＣ－７５　８ｍｌ、デキサメタゾン１５０ｍｇの混合物（コーティング固形分の総重量に対して薬剤５２重量％；デキサメタゾンは、ミシガン州カラマズーにあるＰｈａｒｍａｃｉａ＆ＵｐＪｏｈｎ社製）であった。この製剤は、デキサメタゾンを秤量して試験管に入れ、ＦＣ－７５を添加し、激しく渦流を生じさせて完全に混合し、ポリマーを添加し、さらに渦流を生じさせて確実に完全に混合させることにより調製した。

【００８３】

長さ１０ｃｍのＧｏｒｅ－Ｔｅｘ　Ｖａｓｃｕｌａｒ　Ｇｒａｆｔ（部品番号ＵＴ０５０７０Ｌ、アリゾナ州フラッグスタッフにあるＷＬ　Ｇｏｒｅ＆Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ社製）を使用して、薬剤放出コーティングについて説明する。内径５ｍｍのグラフトを、コーティングに附するためにマンドレルに取り付けた。マンドレルを、手で回転させ、グラフト表面から一定距離（約３．８ｃｍ）離して保持したエアブラシ（Ｂａｄｇｅｒ標準設定モデル３５０エアブラシ；ゲージ空気圧を２２０ＫＰａに設定；イリノイ州フランクリンパークにあるＢａｄｇｅｒ　Ａｉｒ　Ｂｒｕｓｈ社製）を、上記したポリマー－薬剤配合物のコーティングをスプレーしながらグラフトを横断させて前後に動かした。血管グラフトを、約１０分間連続的にスプレーコーティングし、その後グラフトを、６０℃に設定したオーブンに移して２分間保持した。このようなコーティングを施したグラフトの断面を顕微鏡で検査したところ、コーティングが、多孔性ｅＰＴＦＥ血管グラフトの微細構造の空間に浸透したことが分かった。また、これらのコーティングを施したグラフト試料を物理的検査をしたところ、コーティングが十分に付着していることが分かった。

【００８４】

薬剤層を適用した後、血管グラフトを２つの部分（長さ５ｃｍと長さ４ｃｍ）に分割した。コーティングを適用した後、縦方向においてグラフトのわずかな収縮が見られた（コーティング後に測定した総長さは、約９ｃｍであった）。この収縮は、比較的厚いコーティングを乾燥した結果であると思われた。５ｃｍの部分に、薬剤を含有しないキャッピング層をコーティングした。キャッピング配合物は、４重量％ポリマー２ｍｌとＦＣ－７５８ｍｌとの混合物であった。この溶液を、３０秒スプレーを上記したのと同様の方法で５回反復してスプレーした。この際、各スプレーの間には１５秒間スプレーしない合間を設けた。４ｃｍ部分は、１５秒間スプレーをしない合間を間に設けながら、３０秒スプレーを８回反復した。長さ５ｃｍの部分を、採取して総薬剤添加量を測定した。添加量の測定において、試料を、ガラス製試験管に入っているエタノール５ｍｌに入れ、５５℃で１５時間保持した。エタノール抽出後、溶液を、ＵＶ分光光度計（デキサメタゾン波長：２４４ｎｍ）を用いて分析してデキサメタゾン含量を求めた。添加量の測定値は、グラフト長さ１ｃｍ当たり７．５＋／－１．０ｍｇであった。

【００８５】

コーティングポリマー（治療薬含有又は非含有）を、実質的に公知のグラフト材料から作製した血管グラフトに数多くの異なる形態で適用できる。例えば、いずれの薬剤も含有

しないＴＦＥ／ＰＭＶＥ（例えば、キャッピング材料）を、血管グラフト表面に直接スプレーコーティングすることもできた。コーティングは、血管グラフトの層間に適用してもよく、又は血管グラフトの管腔表面に適用してもよい。

【００８６】

例４：デキサメタゾン含有ＴＦＥ／ＰＭＶＥでコーティングしたワイヤ

例１と同じＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーの試料を、調製した。ポリマーを、ＦＣ－７５に溶解して４重量％溶液を調製した。

【００８７】

まず、デキサメタゾンエマルジョン＋分散液からなるスプレー配合物を検討した。この４重量％ポリマー溶液２ｍｌを、ＦＣ－７５　８ｍｌで希釈し、１５ｍｌプラスチック試験管で混合し、断続的に渦流を形成した。デキサメタゾン粉末１２．５ｍｇと、デキサメタゾンを含有する飽和エタノール溶液（デキサメタゾン約１５ｍｇ／ｍｌ）２００μｌとを、溶液に添加した。この系を、１分間渦流攪拌して確実に完全に混合した。コーティング固形分の総重量基準での薬剤含量は、１０重量％であった。ここで、薬剤含量（重量％）は、薬剤質量／（薬剤＋ポリマー質量）×１００により計算した。

【００８８】

次に、この系を、直径０．５１ｍｍの銀メッキ銅ワイヤのストレート長さ部にコーティングした。このワイヤは、ステント等の種々の医療装置に使用される構造要素のモデルとしての役割を果たすものである。このワイヤに、Ｂａｄｇｅｒ標準設定モデル３５０エアブラシを用いてポリマーを、１分間、空気圧２２０ＫＰａでスプレーコーティングし、熱風乾燥炉に入れ６０℃で５分間保持した。このようなコーティングを施したワイヤセグメントをエタノール抽出した後、ＵＶ分光光度分析したところ、ワイヤ長さ１ｃｍ当たり薬剤６．４マイクログラムであった。薬剤層を適用後、薬剤を含有しないキャッピング層を、ワイヤ上にスプレーした。キャッピング配合物は、４重量％ポリマー２ｍｌとＦＣ－７５　８ｍｌとの混合物であった。この溶液を、上記したのと同様の方法でスプレーした。ワイヤ上の総コーティング厚さは、約１０ミクロンであった。

【００８９】

デキサメタゾンの単一エマルジョンからなるスプレー配合物も、検討した。使用配合物は、４重量％ポリマー溶液２ｍｌを、ＦＣ－７５　８ｍｌと混ぜ合わせ、この系を１５ｍｌプラスチック製試験管で、断続的に渦流攪拌しながら混合することにより調製した。デキサメタゾンを含有する飽和エタノール溶液（デキサメタゾン約１５ｍｇ／ｍｌ）４００マイクロリットルを、コポリマー溶液に添加した。この系を、コーティング前に、１分間渦流攪拌して確実に完全に混合した。このワイヤ上のコーティングの厚さは、約５ミクロンであった。このコーティングは、コーティング固形物の総重量基準の薬剤含量が４．１重量％であった。ワイヤセグメントをエタノール抽出した後、ＵＶ分光光度分析したところ、ワイヤ長さ１ｃｍ当たり１７．５μｇであった。

【００９０】

粉末コーティング配合物も、検討した。４重量％ポリマー溶液２ｍｌを、ＦＣ－７５　８ｍｌと混ぜ合わせた後、１５ｍｌプラスチック製試験管で、断続的に渦流攪拌しながら混合した。ポリマー系コーティングを、ワイヤに２分間適用した。まだ湿潤状態のうちに、ワイヤを、ブレンダーにつり下げ、短時間パルシングしてデキサメタゾンを空気懸濁した。薬剤を含有しないキャッピング層を、ワイヤにスプレーした。キャッピング配合物は、４重量％ポリマー２ｍｌとＦＣ－７５　８ｍｌとの混合物であった。この溶液を、上記と同様の方法でスプレーした。このワイヤ上のコーティングの厚さは、約５ミクロンであった。理論添加量は、算出しなかった。ワイヤセグメントをエタノール抽出した後、ＵＶ分光光度分析したところ、ワイヤ長さ１ｃｍ当たり６３．５マイクログラムであった。コーティングを施したワイヤの試料を採取して、ＳＥＭ分析と薬剤放出量の測定をおこなった。図８Ａのグラフから、上記で説明したようにして調製した３つの試料に基づいて、異なるエマルジョンスプレー配合物を用いることにより、溶離時間を延ばすことができることが明らかである（白丸はエマルジョン＋分散液配合物を示し、黒丸は単一エマルジョン

を示し、黒三角は粉末コーティング配合物を示す）。これらの三種類のコーティングの各々は、ＳＥＭ分析により調べたところ、薬剤放出前後で表面が平滑及び均一であった。これらの知見は、分子レベルで薬剤の溶離が生じたことを示唆している。図８Ｂは、ＳＥＭ（倍率：約２０Ｘ）を示す。図から、コーティングを施したワイヤを、曲げたワイヤの内部子午線に対して測定したときの半径約１．１ｍｍで、９０度より大きく曲げたときに、異なるエマルジョンスプレー配合プロセスのうちの単一のエマルジョンコーティングが機械的一体性があり、クラックがないことが分かる。

【００９１】

これらの実施態様の全てにおいて、ＴＦＥ／ＰＭＶＥコーティングは、薬剤が完全に溶離した後も元の状態のままであった。

【００９２】

例５：薬剤非含有標準エマルジョンで調製したＴＦＥ／ＰＭＶＥをコーティングしたバルーン拡張性ステント

乳化重合により、平均エマルジョン粒度が約１２０ナノメートルで、以下の特性を有するＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーの試料を調製した：平均引張強度２６．７ＭＰａ、平均１００％割線モジュラス２．７ＭＰａ、平均引張セット１２％、ＰＭＶＥ含量約６０重量％。このＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーにも、全ての例で使用したＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーにも、いずれの架橋性モノマーや、硬化剤や、系を含有していなかった。コポリマーを、ＦＣ－７５フッ素化溶媒に添加して４重量％溶液を調製した。ＦＣ－７５フッ素化溶媒である３Ｍ　Ｆｌｕｏｒｉｎｅｒｔは、５５１４４ミネソタ州セントポールにある３Ｍ　Ｓｐｅｃｉａｌｔｙ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ　Ｄｉｖｉｓｉｏｎから入手した。使用配合物は、４重量％ポリマー溶液２ｍｌをＦＣ－７５　８ｍｌで希釈し、この系を、１５ｍｌプラスチック製試験管において、断続的に渦流攪拌しながら混合することにより調製した。

【００９３】

米国特許第５，９２５，０６１号（Ｏｇｉ等）の教示にしたがって作製したステントを、６００８７イリノイ州ウァキガンにあるＬａｓｅｒａｇｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社によってレーザーで切断し、研磨した。全てのステントは、壁厚さが０．１２７ｍｍである３１６Ｈステンレス鋼チューブから切断して得た。ステントの外径は１．５７ｍｍであり、長さは２１ｍｍであった。

【００９４】

各ステントを、コーティングプロセス中の取り扱いができるようにするために、小さなワイヤ上に一時的に配置した。このワイヤの一端を曲げて、ステントが滑り落ちないようにした。ワイヤに固定したら、ステントをポリマー溶液に浸漬し、圧縮空気をスプレーして隣接するステント要素間のコーティングのブリッジが最小限となるようにし、熱風乾燥炉に入れて、６０℃で５分間保持した。浸漬操作は、多重コーティングが望ましい場合には反復できる。この例では、浸漬操作を、４回反復した。血管形成用バルーンで直径方向に内径を４．５ｍｍまで拡張する前後に、未コーティングステント及びコーティングステントの走査型電子顕微鏡写真をとった。拡張比は、約３であった。コーティングを施したステント表面のバルーン拡張後の走査型電子顕微鏡写真によると、ステントの形状又はジオメトリーとは無関係に、金属表面がポリマーコーティングにより完全且つ均一に被覆されていることが分かる。バルーン拡張に続いて、ステント表面の一部分を、外科手術用ブレードで擦過してコーティングの結着性について試験した。これは、ブレードをステント要素の表面に対して垂直に位置させ、下向きの力をかけ、ブレードを少しの距離だけ引くことによりおこなった。

【００９５】

図９は、擦過試験（Ｓｃｒａｐｅ　Ｔｅｓｔ）後の表面の走査型電子顕微鏡写真（倍率：約２６０Ｘ）である。コーティングは、ブレード接触領域からのみ除去された。擦過した領域からのコーティングの顕著な剥離又はシュリンクバックがないように思われ、コーティングが良好な接着性を有していることが分かった。

【００９６】

例６：薬剤非含有ＴＦＥ／ＰＭＶＥでコーティングしたバルーン拡張性ステント
他のステントに、例１で記載したＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーを含むポリマー溶液をコーティングした。ポリマーを、ＦＣ－７５に溶解して４重量％溶液を得た。４重量％ポリマー溶液２ｍｌをＦＣ－７５　８ｍｌで希釈し、この系を、１５ｍｌプラスチック製試験管で、断続的に渦流攪拌しながら混合することにより、使用配合物を調製した。

【００９７】
コーティングを施したステントを作製し、例５で記載したようにして試験した。その結果、完全且つ均一な金属表面の被覆及びコーティング表面の平滑性に関して、同様の結果が得られた。コーティングの大きな剥離は見られなかった。

【００９８】
このようにして作製したコーティングを施したステントを、蒸気滅菌し（２１６ＫＰａ、１３４℃で１２分間保持後３０分間乾燥するサイクル）、直径３ｍｍまでバルーン拡張し、ＳＥＭ分析してコーティングの安定性を測定した。図１０Ａ（倍率：約１００Ｘ）及び図１０Ｂ（倍率：約２００Ｘ）の走査型電子顕微鏡写真から、処理及び拡張後、ポリマーコーティングが異形にまだ付着しており、剥離や引き裂きを示すものがなく、蒸気滅菌及びその後に拡張した後であってもコーティングに結着性があることが明らかである。

【００９９】
例７：デキサメタゾン含有ＴＦＥ／ＰＭＶＥでコーティングしたバルーン拡張性ステント
コポリマー－薬剤コーティング（ＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーは、例１に記載されている）を、例５で使用したのと同じ種類のバルーン拡張性ステントに適用した。デキサメタゾン量は、１ステント当たり約４００μｇであり、適用は、上記例４におけるワイヤコーティングでおこなったのと同様の単一エマルジョンスプレーコーティングによりおこなった。薬剤放出の検討を開始する前に、ステントを、直径３．５ｍｍにバルーン拡張した。バルーン拡張に続いて装置表面をＳＥＭ分析したところ、金属からのコーティングの層間剥離又は分離はみられなかった。これらのコーティングを施したバルーン拡張ステントの別のものについて放出の検討をおこなったところ、薬剤が制御された方法で放出されたことが明らかとなった。放出の検討を完了後、試料を、ＳＥＭ分析した。その結果、金属からのコーティングの層間剥離又は分離はみられなかった。ポリマー－薬剤コーティングの厚さの推定値は、約３ミクロンであった。

【０１００】
例８：デキサメタゾン６０重量％含有ＴＦＥ／ＰＭＶＥをコーティングしたバルーン拡張性ステント
例１で記載したのと同じようにして調製したＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーの試料を、調製した。ポリマーを、ＦＣ－７５に溶解して４重量％溶液を得た。粉末形態のデキサメタゾン１２０ｍｇを、秤量して１５ｍｌプラスチック試験管に入れ、ＦＣ－７５　６ｍｌを添加し、この系を激しく混合して確実に完全混合した。４重量％ＴＦＥ／ＰＭＶＥポリマー溶液２ｇを添加し、混合物を渦流攪拌した。この配合物のデキサメタゾン含量は、総固形分基準で６０重量％である。この配合物を、例５に使用したのと同じ種類のバルーン拡張性ステントに適用した。これらのステントに、ディップコーティング法によりコポリマー－薬剤溶液をコーティングした。この方法では、ステントを、細いワイヤからつり下げ、配合物に浸漬し、空気圧１．７ＫＰａの圧縮空気をスプレーし、６０℃に設定した対流オーブン中に短時間入れて完全に乾燥させた。一つのステント群では、ディップコーティングを一回おこない、別のステント群では、ディップコーティングを３回おこなった。各群からのステントを、ＥｔＯで滅菌する前後に３．５ｍｍのＰＴＦＥバルーンで拡張した（総サイクル時間：１５時間、６７．７℃で１．３時間のＥｔＯ滅菌時間を含む）。ステントを、光学顕微鏡（倍率：最大９０Ｘ）を使用して調べた。ＥｔＯ滅菌をおこなうか、又はおこなわない場合の拡張前後の試料の顕微鏡検査により、コーティングが強靱であり、よく付着し、且つクラックがないことが分かった。

【０１０１】
図１１Ａは、拡張前に６７．７℃でＥｔＯ滅菌した本例による薬剤／ポリマーのコーテ

ィングを施したステントの光顕微鏡写真（倍率：約１５Ｘ）である。３層の薬剤－ポリマーコーティング層を、上記したようにしてこのステントに適用した。図１１Ｂ（倍率：約１５Ｘ）は、直径３．５ｍｍのｅＰＴＦＥ／エラストマー複合体バルーン（一般的に米国特許第６，１２０，４７７号（Ｃａｍｐｂｅｌｌ等）の例７により教示されているようにして作製）を用いたバルーン拡張後の同じステントを示す。好適なサイズの実質的に好適な市販のカテーテルバルーンも同じステント拡張の結果を示すことが予想される。

【０１０２】

例９：薬剤非含有ＴＦＥ／ＰＰＶＥをコーティングしたバルーン拡張性ステント

乳化重合により、平均エマルジョン粒度が８３ナノメートルで、以下の特性を有するＴＦＥ／ＰＰＶＥコポリマーの試料を合成した：平均引張強度約１２．２ＭＰａ、平均１００％割線モジュラス４．３０ＭＰａ、平均引張セット３１％、ＰＰＶＥ含量約５６重量％。このポリマーを、ＦＣ－７５に溶解して２０重量％溶液を得た。２０重量％ポリマー溶液２ｍｌをＦＣ－７５　８ｍｌで希釈し、この系を、１５ｍｌプラスチック試験管で、断続的に渦流攪拌しながら混合することにより、使用配合物を調製した。

【０１０３】

例５に使用したのと同じ種類のバルーン拡張性ステントを、利用した。各ステントは、続いてのディップコーティングプロセス中に取り扱えるように、一端を介して一時的に輪状にした小さなワイヤを備えていた。ワイヤに固定したステントを、ポリマー溶液に浸漬し、圧縮空気でスプレーし、熱風乾燥炉に入れて６０℃で５分間保持した。浸漬操作を反復して、層の総数を２とした。次に、ＴＦＥ／ＰＰＶＥコーティングを施したステントの一部分を、例８で記載したバルーンを用いて、ＥｔＯ滅菌することなく拡張し、光学顕微鏡を用いて検査した。追加のコーティングを施したステントを、６７．７℃で１．３時間のＥｔＯ滅菌時間を含む総サイクル時間１５時間でのＥｔＯ滅菌に附した。滅菌後、ステントを、例８に記載した種類のバルーンを用いて拡張し、ステントを、光学顕微鏡（倍率：最大９０Ｘ）を使用して調べた。ＥｔＯ滅菌をおこなうか、又はおこなわない場合の拡張前後の試料の顕微鏡検査により、コーティングが強靱であり、よく付着し、且つクラックがないことが分かった。

【０１０４】

図１２Ａは、バルーン拡張前の６７．７℃でＥｔＯ滅菌した本例によるＴＦＥ／ＰＰＶＥポリマーコーティングを施したステントの光学顕微鏡写真（倍率：約１５Ｘ）である。図１２Ｂは、例８に記載のバルーンを用いたバルーン拡張後の同じステントの光学顕微鏡写真（倍率：約３０Ｘ）である。

【０１０５】

例１０：デキサメタゾン６０重量％含有ＴＦＥ／ＰＰＶＥをコーティングしたバルーン拡張性ステント

デキサメタゾン粉末約６０ｍｇを、秤量して１５ｍｌプラスチック試験管に入れ、ＦＣ－７５　６ｍｌを添加し、この系を激しく混合して確実に完全混合した。２０重量％ＴＦＥ／ＰＰＶＥポリマー溶液（例９に記載のようにして調製）２００ｍｇを添加し、混合物を渦流攪拌した。この配合物のデキサメタゾン含量は、総固形分基準で６０重量％である。例５に使用したのと同じ種類のバルーン拡張性ステントを、利用した。各ステントは、続いてのディップコーティングプロセス中に取り扱いできるように、小さなワイヤを一時的に一端を介して輪状にして有する。ワイヤに固定したステントを、ポリマー溶液に浸漬し、空気圧１．７ＫＰａの圧縮空気でスプレーし、熱風乾燥炉に入れて６０℃で５分間保持した。ステントを、６７．７℃で１．３時間のＥｔＯ滅菌時間を含む総サイクル時間１５時間でのＥｔＯ滅菌前後に、３．５ｍｍＰＴＦＥバルーンを使用して拡張した。

【０１０６】

ステントを、光学顕微鏡（倍率：最大９０Ｘ）を使用して調べた。ＥｔＯ滅菌をおこなうか、又はおこなわない場合の拡張前後の試料の顕微鏡検査により、コーティングが強靱であり、よく付着し、且つクラックがないことが分かった。

【０１０７】

図１３Ａは、バルーン拡張前の６７．７℃でＥｔＯ滅菌した本例により調製した薬剤－ＴＦＥ／ＰＰＶＥポリマーコーティングを施したステントの光学顕微鏡写真（倍率：約１５Ｘ）である。図１３Ｂは、例８に記載のバルーンを用いたバルーン拡張後の同じステントの光学顕微鏡写真（倍率：約３０Ｘ）である。

【０１０８】

例１１：ステントグラフトを形成するためのＴＦＥ／ＰＭＶＥをコーティングした間隙を有する自己拡張性ステント

例１に記載したのと同じＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーのさらなるものを、ＦＣ－７５の２重量％溶液で得た。このコポリマーを、ビーカーに添加して装置を浸漬してコーティングした。直径０．１５２ｍｍのニチノール金属ワイヤから作製した自己拡張性ステントフレーム（長さ４ｃｍ、内径５ｍｍ）も入手した。細いワイヤを、一時的にハンドルとしてステントの一端に結合し、ステントフレームを、溶液に浸漬し、除去し、完全に空気乾燥した。このプロセスを、図１４（倍率：約１０Ｘ）の完成装置に示すように、ポリマーフィルムコーティングがニチノールワイヤの間に延びるまで反復した。このフィルムは、当初空間を含んでいるが、これらの空間は、より多くの層を付加することで充填された。このプロセスにより、有孔（すなわち、隣接するワイヤの間に延びているコーティングを介したまばらに存在する空間又は開口を有する）又は連続（開口なし）のポリマーステントカバーを得ることができる。

【０１０９】

例１２：ステントグラフトを形成するためのＴＦＥ／ＰＭＶＥでコーティングした間隙を有するバルーン拡張性ステント

例１に記載したのと同じＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーの試料を、調製した。このポリマーを、ＦＣ－７５に溶解して４重量％溶液を得た。４重量％ポリマー溶液２．５ｍｌをＦＣ－７５　５ｍｌで希釈し、この系を、１５ｍｌプラスチック試験管で、断続的に渦流攪拌しながら混合することにより、使用配合物を調製した。例５に使用したのと同じ種類のバルーン拡張性ステントを、利用した。各ステントは、続いてのディップコーティングプロセス中に取り扱いできるように、小さなワイヤを一時的に一端を介して輪状にして有する。ワイヤに固定したステントを、ポリマー溶液に浸漬し、熱風乾燥炉に入れて６０℃で５分間保持した。浸漬操作を、ステント要素の間の空間が連続固形ポリマーコーティングでつながるまで反復した。完成後、ステントグラフトを、例８に記載のバルーンを用いて拡張し、最大９０×の倍率の光学顕微鏡で検査した。図１５Ａは、拡張前の本例によるＴＦＥ／ＰＭＶＥポリマーコーティングを施したステントグラフトの光学顕微鏡写真（倍率：約３０Ｘ）であり、図１５Ｂは、例８に記載のバルーンを用いたバルーン拡張後の同じステントの光学顕微鏡写真（倍率：約３０Ｘ）である。完成したコーティングを施したステントグラフトは、グラフト被覆を貫通してまばらに孔又は開口を有し、隣接するステント要素が拡張中に実質的な量の変形を生じた。図１５Ｂは、一つのこのような開口を示す。いくつかのステント要素に隣接するコーティングのより多くの不透明領域は、ステントの拡張中に形成されたコーティングにおける内部空間又は「ポケット」であることが分かった。これらは、コーティングを貫通する開口ではない。これは、使用されるバルーン拡張性ステントの種類によると思われるが、大多数のステントグラフト被覆は、これらの開口によっては占められてはいない。用途によっては、開口をまばらに有するステントグラフトが望ましいことがある。この図に示すステントグラフトは、ＥｔＯ滅菌をしていないものである。

【０１１０】

例１３：ステントグラフトを形成するためのＴＦＥ／ＰＭＶＥでコーティングした間隙を有するバルーン拡張性ステント

例１に記載したのと同じＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーの試料を、調製した。このポリマーを、ＦＣ－７５に溶解して４重量％溶液を得た。４重量％ポリマー溶液３ｍｌをＦＣ－７５　３ｍｌで希釈し、この系を、１５ｍｌプラスチック試験管で、断続的に渦流攪拌しながら混合することにより、使用配合物を調製した。

【０１１１】
コンパクト直径２ｍｍの米国特許第４，７３３，６６５号（Ｐａｌｍａｚ）により教示されているようにして作製したステントを利用した。各ステントは、続いてのディップコーティングプロセス中に取り扱えるように、端部を介して一時的に輪状にした小さなワイヤを備えていた。ワイヤに固定したステントを、ポリマー溶液に浸漬し、次に６０°Ｃに設定した熱風乾燥炉に入れて５分間保持した。この操作を反復して、層の総数を７とした。Ｍｅｄｉ－ｔｅｃｈ製４ｍｍバルーン（マサチューセッツ州ナティックにあるＢｏｓｔｏｎ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｍｅｄｉ－ｔｅｃｈ、ユニバーサルプロダクトナンバーＭ００１１６４１８０）を利用して、ステントグラフト装置を拡張した。装置の一部に不均一な拡張が認められた。これは、ステントに関係しており、ポリマーコーティングと関係していないものと思われた。図１６Ａは、拡張前のこのＴＦＥ／ＰＭＶＥポリマーコーティングを施したステントグラフトの光学顕微鏡写真（倍率約３０Ｘ）である。図１６Ｂ（倍率約１５Ｘ）は、４ｍｍにバルーン拡張した直後の同じステントグラフトを示す。コーティングは、開口がなく、隣接するステント要素の間のステント間隙の全てを完全に被覆している。一部のステント要素に隣接するコーティングのより多くの不透明領域は、ステントの拡張中に形成されたコーティングにおける内部空間又は「ポケット」であることが分かった。これらは、コーティングを貫通した開口ではない。この図におけるステントグラフトは、滅菌していないものである。

【０１１２】
例１４：デキサメタゾンを含有するＴＦＥ／ＰＭＶＥをコーティングしたｅＰＴＦＥグラフト被覆を有するステントグラフト
例１と同じＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーを、さらにＦＣ－７５の２．５重量％溶液で得た。製剤は、２．５重量％ポリマー２ｍｌ、ＦＣ－７５　８ｍｌ、デキサメタゾン１２０ｍｇの混合物であった。この溶液を、震盪することにより十分に混合した後、２２０ＫＰａゲージ空気圧に設定したＢａｄｇｅｒ標準設定モデル３５０エアブラシでスプレーした。例１１に使用した種類の長さ４ｃｍのニチノールワイヤ系自己拡張性ステントを、入手した。多孔性延伸ＰＴＦＥ材料を使用して、ステントフレームの内面と外面の両方を被覆した。ｅＰＴＦＥ内層は、厚さ約２５ミクロンのｅＰＴＦＥチュービングを用いて構成した。この内層の外表面に、続いてｅＰＴＦＥ層とステント層を接合するための熱活性化接着剤として使用するためのＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーの薄コーティングを設けた。外ｅＰＴＦＥ層は、ステントの外面のまわりに厚さ２５ミクロンのｅＰＴＦＥテープを包むことにより構成した。これらのｅＰＴＦＥ材料の両方は、平均フィブリル長さが約２５ミクロンであった。これらの装置を、３２０℃に設定した対流オーブンに５分間入れて接着剤を活性化した。オーブンから取り出して、室温に冷却後、得られた長さ４ｃｍのステントグラフトを切断して、３つの部分とした。スカラップ端部を、長さ１．５ｃｍに切断し、中央部を、１ｃｍの長さに切断した。これらの部分の各々を、マンドレルに取り付け、手で回転し、スプレーコーティングした。エアブラシを、グラフト表面から約３．８ｃｍ離れた位置に保持した。スプレーを、３０秒間連続的に実施し、その後、マンドレル上のコーティングを施したステントグラフトを、６０℃に設定したオーブンに移して、２分間保持した。このスプレーと加熱プロセスを、最大２１回反復した。これらの装置を、４つずつを１つのグループとして３つのグループで処理した。各グループ内で、一つのステントグラフトは、添加量の測定に用い、残りの３つを放出の検討に使用した。第一グループではコーティングを１６回おこない、第二グループでは２１回おこない、第三グループでは１９回おこなった。添加量は、一つのステントグラフトについて周期的に測定し、同程度の薬剤含量の装置が得られるようにコーティングサイクルを調整した。

【０１１３】
ＦＣ－７５　８ｍｌに２．５重量％濃度のポリマー溶液２ｍｌを添加したものを用いて、キャッピング層を適用した。これを、薬剤含有配合物と同様の方法でスプレーした。３つの異なるキャッピング層からなる３つのグループを、適当なステントグラフトグループに、５層のキャッピングコーティング、１０層のキャッピングコーティング及び１５層の

キャッピングコーティングを適用することにより作製した。キャッピング質量比を、図１７に示す。

【０１１４】

試料について、薬剤放出の検討、総薬剤添加量の測定及びＳＥＭ分析をおこなった。放出の検討では、長さ１．５ｃｍの試料を、ＰＢＳに入れ、３７℃で維持した。周期的に流体を集め、保存し、新鮮なＰＢＳで置き換えた。集めた試料を、ＵＶ分光光度法分析によりアッセイしてデキサメタゾン濃度を測定した。図１７は、放出されたデキサメタゾンの累積質量と時間との関係を示した図である。添加量の測定は、ガラス製試験管に入れてあるエタノール５ｍｌに試料を入れ、６０℃で一晩保持することにより実施した。エタノールで抽出後、溶液を、ＵＶ分光光度計で分析してデキサメタゾン含量を求めた。長さ１．５ｃｍのステントグラフトについての添加量値の推定値は、それぞれのグループで、１３．３ｍｇ、１２．８ｍｇ及び１５ｍｇであった。キャッピング質量を、総重量変化により求めたところ、それぞれ３．０ｍｇ、６．０ｍｇ及び８．５ｍｇであった。

【０１１５】

さらに、ステンレス鋼バルーン拡張性ステント（未拡張直径約１．５ｍｍ）を、上記のようにして得た。このステントに、ＦＥＰで粉末コーティングした。直径約１．４ｍｍ、壁厚８０ミクロンで、平均フィブリル長さが約２３ミクロンである微細構造を有するｅＰＴＦＥチューブを得た。このｅＰＴＦＥチューブをマンドレル上に配置し、粉末コーティングを施したステントをチューブ上に配置し、同じ種類の別のｅＰＴＦＥチューブをステント上に配置した。アセンブリを、ｅＰＴＦＥフィルムで一時的に包み、３２０℃に設定したオーブンに入れ、５分間保持した。それにより、ｅＰＴＦＥチューブがステントに結合することにより、カプセル化し、ステントグラフトが形成された。オーブンから取り出し、室温に冷却した後、一時的に適用したｅＰＴＦＥフィルムを除去した。

【０１１６】

次に、例１に記載したようにして作製したＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーの３種の異なるスプレー配合物を利用して、ステントグラフトをコーティングした。全ての配合物で、ＦＣ－７５の２．９重量％溶液で得たポリマーを使用した。第一製剤は、２．９重量％ポリマー１ｍｌと、ＦＣ－７５　５ｍｌと、デキサメタゾン２５ｍｇとの混合物であった。この溶液を、渦流攪拌することにより十分に混合し、２２０ＫＰａゲージ圧に設定したＢａｄｇｅｒ標準設定モデル３５０エアブラシでスプレーした。ステントグラフト装置を、マンドレルに配置し、スプレープロセス中、手で回転した。エアブラシを、グラフト表面から約３．８ｃｍの位置に保持した。この方法で、装置の管腔外表面のみをコーティングした。

【０１１７】

第二製剤は、２．９重量％ポリマー１ｍｌと、ＦＣ－７５　５ｍｌと、デキサメタゾン２５ｍｇと、エタノール５００マイクロリットルとの混合物であった。この系を、１５分間の超音波処理により混合し、短時間渦流攪拌した。第三製剤は、２．９重量％ポリマー１ｍｌと、ＦＣ－７５　５ｍｌと、デキサメタゾン１００ｍｇと、エタノール５００マイクロリットルとから構成されているものであった。

【０１１８】

これらのコーティングを施した拡張性ステントグラフトを、直径４．５ｍｍにバルーン拡張し、ポリマー－薬剤コーティングを、ＳＥＭにより結着性について検査した。コーティングは、バルーン拡張後に、ｅＰＴＦＥの管腔外表面上で無傷のままであった。目視検査の結果、コーティングは、ｅＰＴＦＥ表面によく付着しているように見えるので、ｅＰＴＦＥの直径方向への拡張により寸法が変化したであろうことが分かった。コンパクト直径よりも３倍大きく直径をバルーンで強制的に拡張したにもかかわらず、コーティングは、ステントグラフトのｅＰＴＦＥ表面によく付着したままであった。

【０１１９】

例１５：ステントグラフトの薬剤供給の有効性

例１１及び１４に記載したのと同じ種類の長さ１５ｍｍの自己拡張性ステントグラフト

を得た。ポリマーを、ＦＣ－７５の４重量％溶液で得た。使用製剤は、４重量％ポリマー６ｍｌ、ＦＣ－７５　２４ｍｌ、デキサメタゾン（米国ミシガン州カラマズーにあるＰｈａｒｍａｃｉａ＆ＵｐＪｏｈｎ社製）４５０ｍｇの混合物であった。この製剤は、デキサメタゾンを秤量して試験管に入れ、ＦＣ－７５を添加し、激しく渦流を生じさせて完全に混合し、ポリマーを添加し、さらに渦流を生じさせて確実に完全に混合させることにより調製した。この溶液を、空気圧を２２０ＫＰａゲージ圧に設定したＢａｄｇｅｒ標準設定モデル３５０スプレー塗装ガンでスプレーして装置にコーティングを施した。例１４に記載したのと同じ種類の長さ１５ｍｍ、直径４ｍｍ、４．５ｍｍ及び５ｍｍの自己拡張性ステントグラフトを、利用した。ステントグラフトをマンドレル上に取り付けた後、マンドレルを手で回転し、エアブラシをステントグラフトを横断して前後させた。エアブラシを、ステントグラフト表面から約６ｃｍの一定距離に保持した。コーティングを、約１５分間連続的にスプレーし、その後、マンドレルを６０℃に設定したオーブンに移し、２分間保持した。ＦＣ－７５　８ｍｌに４重量％濃度のポリマー溶液２ｍｌを添加したものを用いて、キャッピング層を適用した。これを、薬剤含有配合物と同じ方法で、約２．５分間スプレーして、キャッピング質量約１．７ｍｇとした。

【０１２０】

処理のこの段階でのいくつかの試料を、薬剤添加量の測定用として保持しておいた。

【０１２１】

ステントグラフトに、組織内方成長できる多孔性外層を設けるために、らせん状にくるんだ２層のｅＰＴＦＥフィルムを、コーティングを施したステントグラフトの外表面に適用した。次に、フィルムでくるんだステントグラフトを、２００℃で３分間加熱して層を結合した。末端をトリミングしてフィルムをステントグラフト末端の輪郭と一致させた。

【０１２２】

各ステントグラフトを、外径約２．１ｍｍに直径方向にコンパクト化した。これは、自己拡張ステントの当業者に公知の種々の手段によりおこなうことができる。ステントグラフトは、さらなるｅＰＴＦＥフィルム（接着しない）の拘束ラップでコンパクト化状態に拘束し、５４．４℃で１．３時間のＥｔＯ滅菌時間を含む総サイクル時間１５時間でのＥｔＯ滅菌に附した。

【０１２３】

一部のステントグラフト装置を、３ｍｍ血管形成バルーン上に取り付け、ｅＰＴＦＥフィルム拘束ラップを破壊する点まで拡張した後、ステントグラフト直径と一致するサイズの適当なバルーンで完全に拡張した。

【０１２４】

ステントグラフトについて、以下の試験を実施した：総薬剤添加量の測定、薬剤放出特性、バルーンの配置及びＳＥＭ分析。各試料を、ガラス試験管に入れてあるエタノール５ｍｌに入れ、６０℃で一晩保持することにより、添加量の測定を実施した。エタノール抽出後、溶液を、ＵＶ分光光度計により分析してデキサメタゾン含量を求めた。薬剤放出の検討については、小滴のアルコールをｅＰＴＦＥステントグラフトの管腔外表面に適用した。アルコール湿潤試料を、直ちにＰＢＳに入れ、３７℃で保持した。周期的に流体を集め、保存し、新鮮なＰＢＳで置き換えた。集めた試料を、ＵＶ分光光度分析によりアッセイしてデキサメタゾン濃度を測定した。

【０１２５】

デキサメタゾン総添加量の測定値は、１ステントグラフト当たり約１０～１４ｍｇであり、ポリマー－薬剤層のデキサメタゾン含量の計算値は、６３重量％であった。図１８は、対照装置（黒三角）と試験装置（白丸及び黒丸）についての、デキサメタゾンの累積放出質量と時間との関係を示す図である。対照装置は、コンパクト化も、滅菌も、バルーン拡張もしていないものであり、試験装置は、これらの工程の全てに附したものである。試験グラフトについての曲線においてスパイクがないのは、コーティングにクラックがないことを示している。コーティングにクラックが生じると、薬剤溶離曲線が、非均一供給に関連して不連続となるであろう。２つの試験ステントグラフトは、物理的に過酷な熱的及

び機械的応力をかけた後のデキサメタゾンの放出の点で顕著に一致していることが分かる。さらに、試験ステントグラフトは、最小の偏差で対照装置の基本的な放出特性を保持していた。図１８における曲線を目視検査すると、曲線が全て極めて類似していることが明らかである。薬物動態の観点から、２つの系は、これらが、同じ総量の薬剤を同じ速度（供給持続時間）で供給する場合には一般的に同等物である。総薬剤供給量は、図１８のプラトー領域であり、対照については７．６６ｍｇであり、試験試料については６．９３５ｍｇ及び６．８１１ｍｇである。百分率で表すと、試験試料は、対照の１１％以内である。これは、装置についての総薬剤添加量が１０ｍｇであるので顕著な値ではあるが、一部がマトリックス内にトラップされたままであるので、この一貫した割合しか放出されない。機械的及び熱的応力を受けた試験試料は、対照とは有意に異なる総量は得られなかった。

【０１２６】

これらの結果は、高薬剤添加量、バルーン拡張を含む過酷な機械的及び熱的応力の条件下で、薬剤供給マトリックスが驚くべき堅牢性があることを示している。さらに、薬剤添加量が非常に高くて、典型的な治療レベルを超えるものであるという、さらに顕著な知見がある。

【０１２７】

例１６：間隙を有するバルーン拡張性ステントにＴＦＥ／ＰＰＶＥをコーティングすることによるステントグラフトの形成

例９に記載したＴＦＥ／ＰＰＶＥコポリマーの試料を、調製した。このポリマーを、ＦＣ－７５に溶解して２０重量％溶液を得た。２０重量％ポリマー溶液２ｍｌをＦＣ－７５８ｍｌで希釈し、この系を、１５ｍｌプラスチック試験管で、断続的に渦流攪拌しながら混合することにより、使用配合物を調製した。

【０１２８】

例５に使用したのと同じ種類のバルーン拡張性ステントを、利用した。各ステントは、続いてのディップコーティングプロセス中に取り扱えるように、一端を介して一時的に輪状にした小さなワイヤを備えていた。ワイヤに固定したステントを、ポリマー溶液に浸漬し、熱風乾燥炉に入れて６０℃で５分間保持した。浸漬操作を反復して、層の総数を６とした。ステントグラフトの一部分を、例８で記載したバルーンを用いて、滅菌前に拡張し、光学顕微鏡で検査した。追加のコーティングを施したステントグラフトを、６７．７℃で１．３時間のＥｔＯ滅菌時間を含む総サイクル時間１５時間でのＥｔＯ滅菌に附した。滅菌後、ステントグラフトを、例８に記載したようなバルーンを用いて拡張し、ステントグラフトを、光学顕微鏡（倍率：最大９０Ｘ）を使用して調べた。閉鎖ステントグラフトが拡張されるにつれて、コーティングを貫通する開口が形成される。開口のサイズ、位置及びモルホロジーは、金属ステントの設計と関連している。このことは、金属ステントの設計を使用して、所定のサイズに拡張したときにコーティングを貫通して開口を有するステントグラフトを製造することができ、且つ金属製ステントを、開口が形成されて閉鎖ステントグラフトの後拡張が容易に生じることがないように設計できることを意味している。

【０１２９】

図１９Ａは、拡張前の本例によるＴＦＥ／ＰＰＶＥポリマーコーティングを施したステントグラフトの光学顕微鏡写真（倍率：約１５Ｘ）であり、図１９Ｂは、例８に記載のバルーンを用いたバルーン拡張後の同じステントグラフトの光学顕微鏡写真（倍率：約２０Ｘ）である。この図に示されているステントグラフトは、上記した例に記載されているようにしてＥｔＯ滅菌したものである。

【０１３０】

例１７：ＴＦＥ／ＰＭＶＥ薬剤層を有するＴＦＥ／ＰＰＶＥステントグラフト

例９に記載したＴＦＥ／ＰＰＶＥコポリマーの試料を、調製した。このポリマーを、ＦＣ－７５に溶解して２０重量％溶液を得た。２０重量％ポリマー溶液２ｍｌをＦＣ－７５８ｍｌで希釈し、この系を、１５ｍｌプラスチック試験管で、断続的に渦流攪拌しなが

ら混合することにより、使用配合物を調製した。

【０１３１】

また、薬剤デキサメタゾンを含有するＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマー配合物も調製した。ＴＦＥ／ＰＭＶＥコポリマーを、ＦＣ－７５に溶解して４重量％溶液を得た。粉末形態のデキサメタゾン１２０ｍｇを、秤量して１５ｍｌプラスチック試験管に入れ、ＦＣ－７５６ｍｌを添加し、この系を激しく混合して確実に完全混合した。４重量％ＴＦＥ／ＰＭＶＥポリマー溶液２ｇを添加し、混合物を渦流攪拌した。この配合物のデキサメタゾン含量は、総固形分基準で６０重量％である。

【０１３２】

例５に使用したのと同じ種類のバルーン拡張性ステントを、利用した。各ステントは、続いてのディップコーティングプロセス中に取り扱えるように、一端を介して一時的に輪状にした小さなワイヤを備えていた。ワイヤに固定したステントを、ＴＦＥ／ＰＰＶＥポリマー溶液に浸漬し、熱風乾燥炉に入れて６０℃で５分間保持した。浸漬操作を反復して、層の総数を６とした。ＴＦＥ／ＰＭＶＥに薬剤デキサメタゾンを含有させたものからなる追加の層を、管腔外ステントグラフト表面に適用した。これを、空気圧を２２０ＫＰａゲージ圧に設定したＢａｄｇｅｒ標準設定モデル３５０エアブラシを用いて、ステントグラフト上にスプレーした。ステントグラフトの端部を、マンドレル上に取り付けた後、マンドレルを手で回転し、エアブラシをステントグラフトの表面を横断して前後させた。コーティングを、約１５秒連続的にスプレーし、その後、マンドレルを６０℃に設定したオーブンに移し、２分間保持した。

【０１３３】

ステントグラフトの一部分を、例８で記載したバルーンを用いて拡張し、光学顕微鏡により検査した。コーティングを施したステントグラフトを、６７．７℃で１．３時間のＥｔＯ滅菌時間を含む総サイクル時間１５時間でのＥｔＯ滅菌に附した。滅菌後、ステントグラフトを、３．５ｍｍＰＴＦＥバルーンを用いて拡張し、光学顕微鏡（倍率：最大９０Ｘ）で検査した。ＴＦＥ／ＰＭＶＥからなる薬剤含有層は、ＴＦＥ／ＰＰＶＥからなる基材から分離せず、且つ強靱で、よく接着しており、クラックがないようにみえ、高度の安定性を示した。添加剤を用いるか、又は用いることなく、ＰＡＶＥに属する異なるコポリマーを単一の装置構築物に容易に一体化できる。

【０１３４】

図２０Ａは、拡張前の、ＴＦＥ／ＰＭＶＥ薬剤含有層を含むＴＦＥ／ＰＰＶＥポリマーコーティングを施したステントグラフトの光学顕微鏡写真（倍率：約２５Ｘ）である。図２０Ｂ（倍率：約３０Ｘ）は、例８に記載した種類のバルーンで拡張した後の同じステントグラフトを示す。被覆には、拡張ステントグラフトを貫通したまばらで断続的且つ明瞭な穴又は開口があるが、ステントグラフトの大部分には穴がない。これらの図に示したステントグラフトは、ＥｔＯ滅菌をしなかったものである。

【０１３５】

本発明の原理を、本明細書に記載の具体的な実施態様により明らかとしたが、当業者には、本発明の実施に使用される構造、配置、割合、要素、材料及び成分について種々の変更ができることは明らかであろう。これらの種々の変更は、添付の請求の範囲の精神及び範囲から逸脱しない限りは、本発明に含まれる。

【図面の簡単な説明】

【０１３６】

【図１Ａ】本発明のコーティングを有する、断面が円形である細長物品、例えば、金属線（例えば、自己拡張性ステント又は電気導体）又は高分子縫合糸の横断面図である。

【図１Ｂ】本発明のコーティングを有する、レーザーカットバルーン拡張性ステントからのステント要素等の断面が長方形である物品の横断面図である。

【図１Ｃ】本発明の部分コーティングを物品の一つの表面上にのみ設けた以外は、図１Ｂに示したのと同じである物品の横断面図である。

【図１Ｄ】添加剤を有する本発明の第一コーティング層を使用し、次に添加物を含有しな

いコーティング材の第二層を設けた以外は、図１Ｂに示したのと同じである物品の横断面図である。
【図１Ｅ】物品の２つの対向する面に、異なる充填材を入れたコーティング層を設けた以外は、図１Ｂに示したのと同じである物品の横断面図である。
【図１Ｆ】物品の一つの表面に、第一の添加剤を含有する本発明のコーティングからなる第一連続層を設け、且つ第一添加剤とは異なる第二の添加剤を含有するコーティング材の第二不連続層を設けた以外は、図１Ｂに示したのと同じである物品の横断面図である。
【図１Ｇ】コーティング材の不連続層を、物品の両面に、コーティングの不連続セグメントの間に物品表面の一部分が露出するように設けた以外は、図１Ｂに示したのと同じである物品の横断面図である。
【図１Ｈ】物品に、本発明の材料の第一コーティングを充填したポケットを設け、この材料の連続第二層を、物品におけるポケットにより含有される第一層上に設けたキャップとして使用されている以外は、図１Ｂに示したのと同じである物品の横断面図である。
【図１Ｊ】ステント要素を完全に被覆し、ステント要素間の間隙をつないでいる連続コーティングを有する本発明の複数の金属ステント要素の断面図である。
【図２Ａ】レーザーカットバルーン拡張性ステントの斜視図である。
【図２Ｂ】配置前の図２Ａのステントの一部分の上面図である。
【図２Ｃ】ステント要素の拡張を含む配置の後の図２Ａのステントの一部分の上面図である。
【図３Ａ】本発明のコーティングを有するステントグラフトの斜視図である。
【図３Ｂ】本発明のコーティングを有するステントグラフトの斜視図である。
【図４Ａ】本発明のコーティングを設けた血管グラフトの斜視図である。
【図４Ｂ】本発明のコーティングを施した血管グラフトの横断面図である。
【図４Ｃ】本発明のコーティングを施した血管グラフトの横断面図である。
【図４Ｄ】本発明のらせん状にくるんだ血管グラフトの斜視図である。
【図５】本発明のコーティングを施したカテーテルガイドワイヤ装置又はらせん状に巻いた導電体の縦断面図である。
【図６Ａ】本発明のコーティング材料を用いた人工角膜の等角図である。
【図６Ｂ】本発明のコーティング材料を用いた人工角膜の断面図である。
【図７Ａ】針を刺した状態を示す、治療薬のドットマトリックスパターンを含む２層間に適用した２層複合体装置の断面図である。
【図７Ｂ】刺し針を取り除いた後の図７Ａの２層構造装置の上面図である。
【図７Ｃ】図７Ａ及び図７Ｂの装置からの薬剤の放出を示すグラフであり、針で刺した後に放出速度が実質的に急激に増加することを示している。
【図８Ａ】異なるポリマー－薬剤コーティング配合物を有するワイヤの３つの試料から放出されるデキサメタゾンの正規化累積質量のグラフであり、可能な放出速度の範囲を示しており、白丸はエマルジョン＋分散液配合物を示し、黒丸は単一エマルジョンを示し、黒三角は粉末コーティング配合物を示す。
【図８Ｂ】本発明のコーティングを施した真っ直ぐな直径０．５ｍｍのワイヤを曲げたものの走査型電子顕微鏡写真（ＳＥＭ；約２０Ｘ）である。
【図９】手術用メスの刃を用いた擦過試験後の、本発明のコーティングを施したステント要素の走査型電子顕微鏡写真（約２６０Ｘ）である。
【図１０Ａ】バルーン拡張性ステントからの２つの隣接する曲げた拡張性ステント要素であって、両方とも本発明のコーティングを施し、スチーム滅菌し、続いて完全拡張したものの走査型電子顕微鏡写真（約１００Ｘ）である。
【図１０Ｂ】バルーン拡張性ステントからの２つの隣接する曲げた拡張性ステント要素であって、両方とも本発明のコーティングを施し、スチーム滅菌し、続いて完全拡張したものの走査型電子顕微鏡写真（約２００Ｘ）である。
【図１１Ａ】バルーンでの拡張前の、６７．７℃で酸化エチレン（ＥｔＯ）滅菌した薬剤／ポリマーの３層コーティングを施したステントの光学顕微鏡写真（約１５Ｘ）である。

【図１１Ｂ】バルーンでの拡張後の、６７．７℃で酸化エチレン（ＥｔＯ）滅菌した薬剤／ポリマーの３層コーティングを施したステントの光学顕微鏡写真（約１５Ｘ）である。
【図１２Ａ】バルーンでの拡張前の、６７．７℃でＥｔＯ滅菌したＴＦＥ／ＰＰＶＥポリマーコーティングを施したステントの光学顕微鏡写真（約１５Ｘ）である。
【図１２Ｂ】バルーンでの拡張後の、６７．７℃でＥｔＯ滅菌したＴＦＥ／ＰＰＶＥポリマーコーティングを施したステントの光学顕微鏡写真（約３０Ｘ）である。
【図１３Ａ】バルーンでの拡張前の、６７．７℃でＥｔＯ滅菌した薬剤－ＴＦＥ／ＰＰＶＥポリマーコーティングを施したステントの光学顕微鏡写真（約１５Ｘ）である。
【図１３Ｂ】バルーンでの拡張後の、６７．７℃でＥｔＯ滅菌した薬剤－ＴＦＥ／ＰＰＶＥポリマーコーティングを施したステントの光学顕微鏡写真（約３０Ｘ）である。
【図１４】本発明のＴＦＥ／ＰＭＶＥコーティングのグラフト被覆を有する自己拡張性ステントグラフトの光学顕微鏡写真（約１０Ｘ）である。
【図１５Ａ】バルーンでの拡張前の、未滅菌であるＴＦＥ／ＰＭＶＥポリマーコーティングを施したステントグラフトの光学顕微鏡写真（約３０Ｘ）である。
【図１５Ｂ】バルーンでの拡張後の、未滅菌であるＴＦＥ／ＰＭＶＥポリマーコーティングを施したステントグラフトの光学顕微鏡写真（約３０Ｘ）である。
【図１６Ａ】バルーンでの拡張前の、未滅菌のＴＦＥ／ＰＭＶＥポリマーコーティングを施したステントグラフトの光学顕微鏡写真（約３０Ｘ）である。
【図１６Ｂ】バルーンでの拡張後の、未滅菌のＴＦＥ／ＰＭＶＥポリマーコーティングを施したステントグラフトの光学顕微鏡写真（約１５Ｘ）である。
【図１７】例１４についての薬剤放出の累積質量と、時間及びキャッピング質量比との関係を示すグラフである。
【図１８】例１５についての放出された薬剤の累積質量と時間との関係を示すグラフであり、対照装置は黒三角で示されており、試験試料は白丸及び黒丸で示されている。
【図１９Ａ】バルーンでの拡張前の、ＥｔＯ滅菌したＴＦＥ／ＰＰＶＥポリマーコーティングを施したステントグラフトの光学顕微鏡写真（約１５Ｘ）である。
【図１９Ｂ】バルーンでの拡張後の、ＥｔＯ滅菌したＴＦＥ／ＰＰＶＥポリマーコーティングを施したステントグラフトの光学顕微鏡写真（約２０Ｘ）である。
【図２０Ａ】拡張前の、ＴＦＥ／ＰＭＶＥ薬剤含有層を含むＴＦＥ／ＰＰＶＥポリマーコーティングを施したステントグラフトの光学顕微鏡写真（約２５Ｘ）である。
【図２０Ｂ】拡張後の、ＴＦＥ／ＰＭＶＥ薬剤含有層を含むＴＦＥ／ＰＰＶＥポリマーコーティングを施したステントグラフトの光学顕微鏡写真（約３０Ｘ）である。

【図１Ａ】

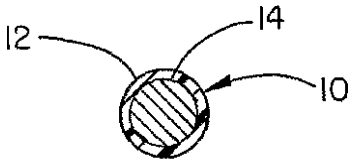


FIG. 1A

【図１Ｂ】

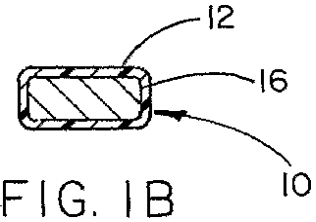


FIG. 1B

【図１Ｃ】

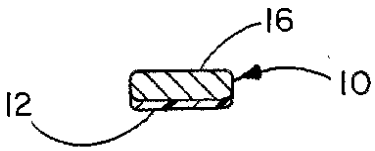


FIG. 1C

【図１Ｄ】

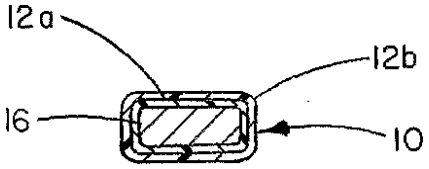


FIG. 1D

【図１Ｅ】

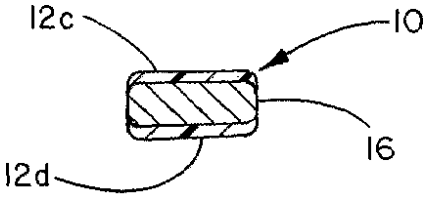


FIG. 1E

【図１Ｆ】

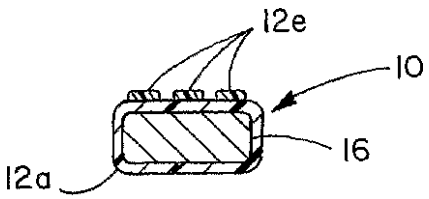


FIG. 1F

【図１Ｇ】

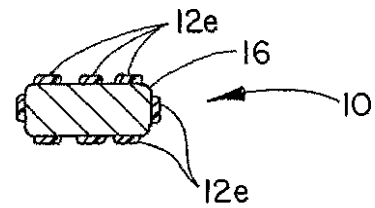


FIG. 1G

【図１Ｈ】

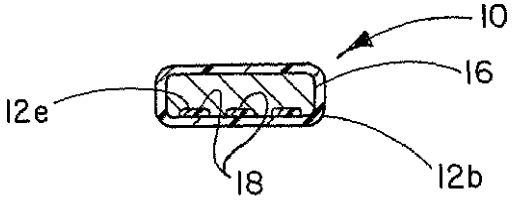


FIG. 1H

【図１Ｊ】

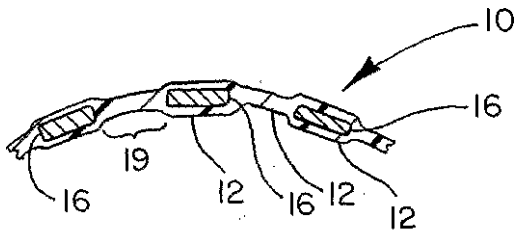


FIG. 1J

【図２Ａ】

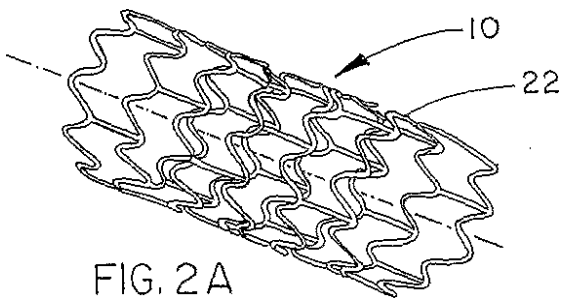


FIG. 2A

【図２Ｂ】

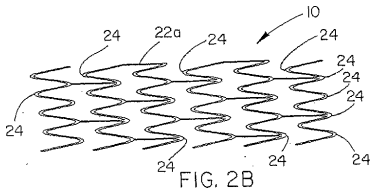


FIG. 2B

【図２Ｃ】

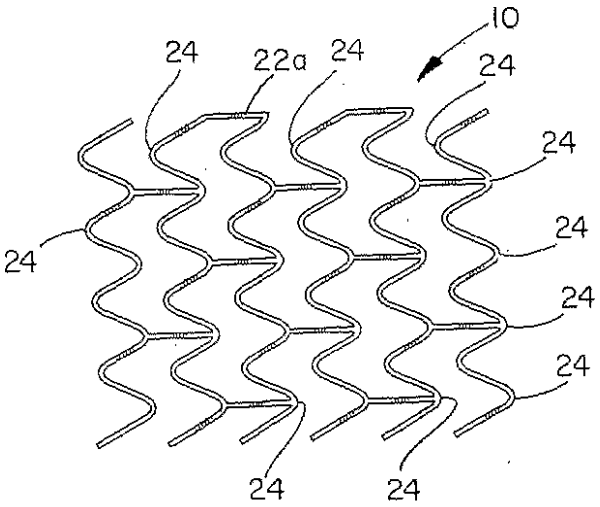


FIG. 2C

【図３Ａ】

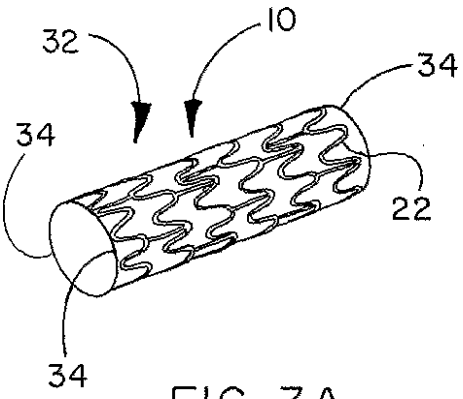


FIG. 3A

【図３Ｂ】

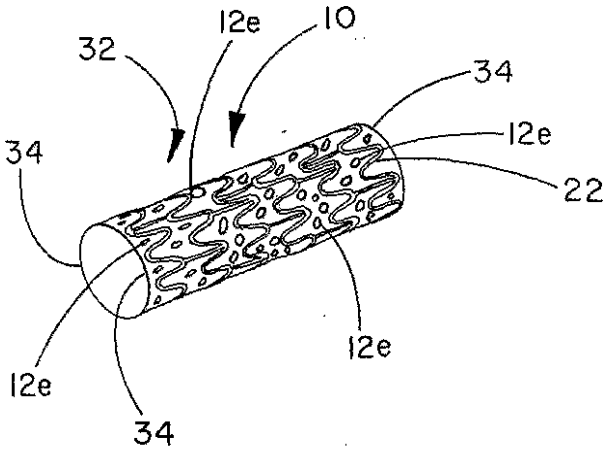


FIG. 3B

【図４Ａ】

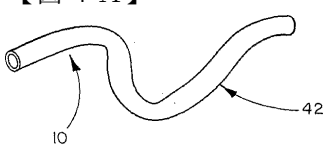


FIG. 4A

【図４Ｂ】

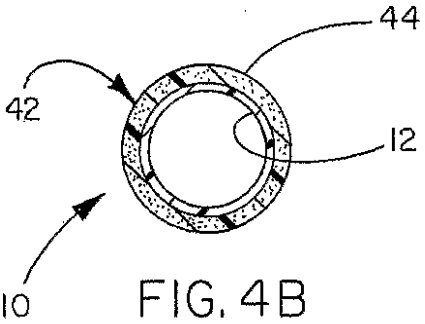


FIG. 4B

【図４Ｃ】

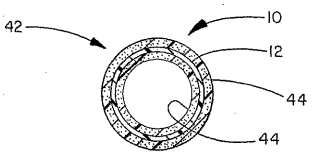


FIG. 4C

【図４Ｄ】

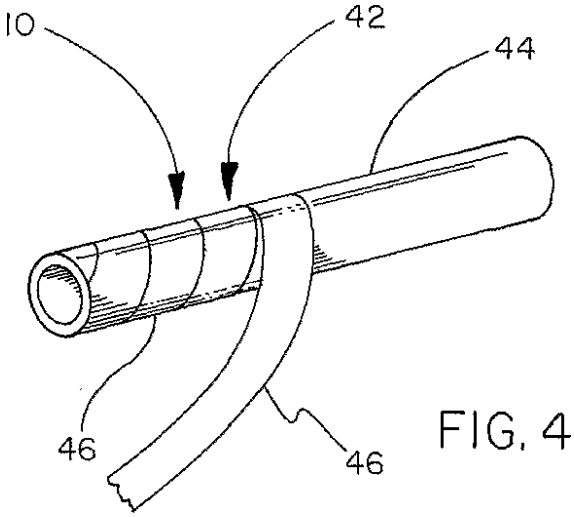


FIG. 4D

【図５】

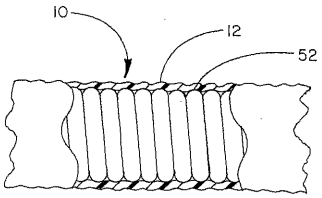


FIG. 5

【図６Ａ】

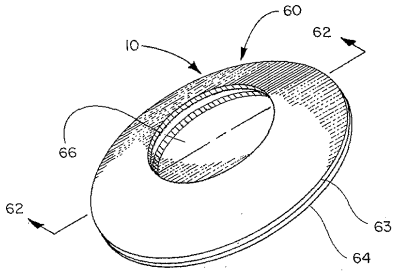


FIG.6A

【図６Ｂ】

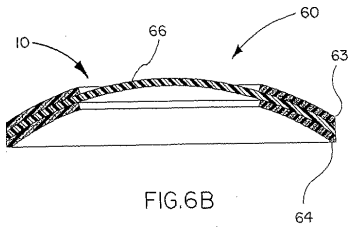


FIG.6B

【図７Ａ】

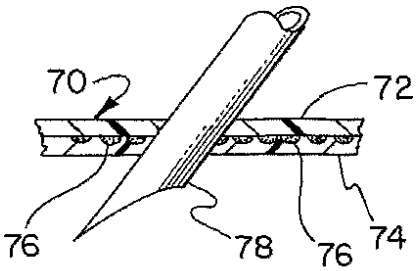


FIG. 7A

【図７Ｂ】

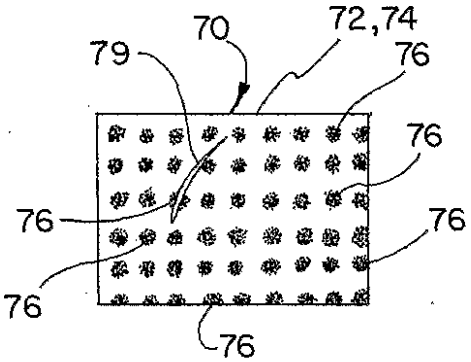


FIG. 7B

【図７Ｃ】

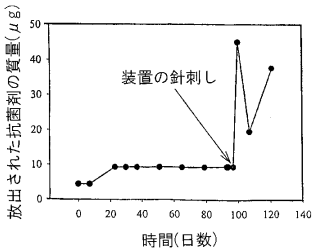


FIG. 7C

【図８Ａ】

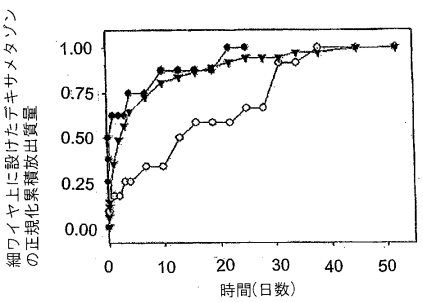


FIG. 8A

【図８Ｂ】

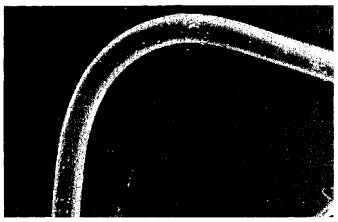


Fig. 8B
倍率：20X

【図９】



Fig. 9
倍率：260X

【図１１Ａ】

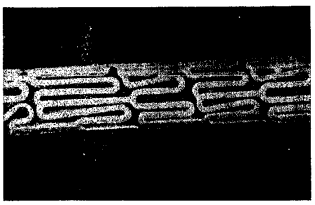


Fig. 11A
倍率：15X

【図１１Ｂ】

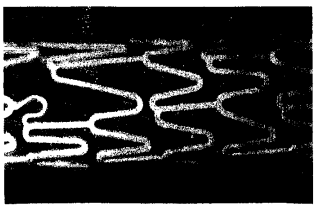


Fig. 11B
倍率：15X

【図１０Ａ】

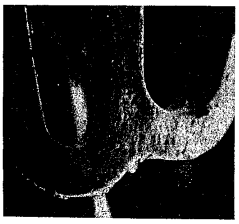


Fig. 10A
倍率：100X

【図１０Ｂ】



Fig. 10B
倍率：200X

【図１２Ａ】



Fig. 12A
倍率：15X

【図１２Ｂ】



Fig. 12B
倍率：30X

【図１３Ａ】

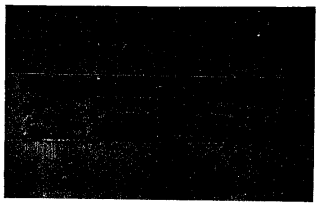


Fig. 13A
倍率：15X

【図１３Ｂ】



Fig. 13B
倍率：30X

【図１４】



Fig. 14
倍率：10X

【図１５Ａ】



Fig. 15A
倍率：30X

【図１５Ｂ】



Fig. 15B
倍率：30X

【図１６Ａ】

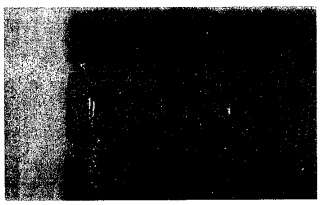


Fig. 16A
倍率：30X

【図１６Ｂ】



Fig. 16B
倍率：15X

【図１７】

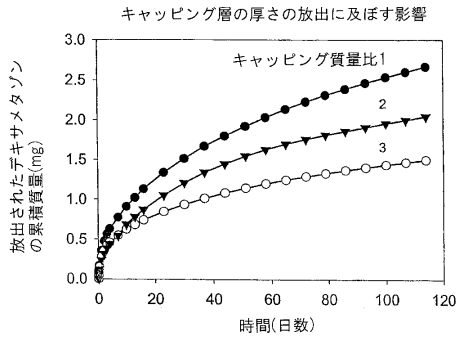


FIG. 17

【図１８】

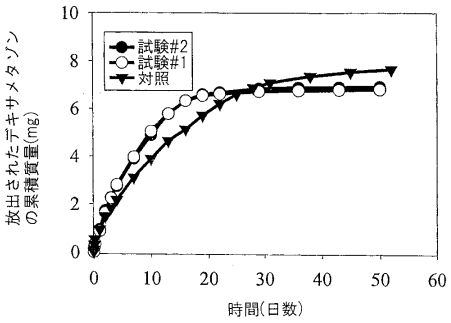


Fig 18

【図１９Ａ】



Fig. 19A
倍率：15X

【図１９Ｂ】

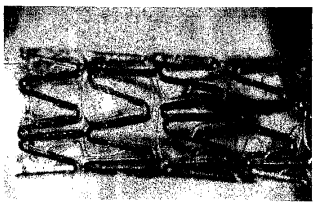


Fig. 19B
倍率：20X

【図２０Ｂ】

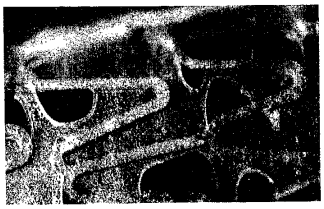


Fig 20B
倍率：30X

【図２０Ａ】

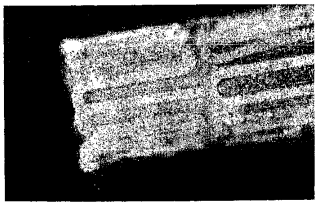


Fig. 20A
倍率：25X

フロントページの続き

(74)代理人 100082898
弁理士 西山 雅也
(72)発明者 チャン, ジェイムス ダブリュ.
アメリカ合衆国, アリゾナ ８６００１, フラッグスタッフ, サウス ロッキング ホース レーン ２２０２
(72)発明者 クリーク, ロバート エル.
アメリカ合衆国, アリゾナ ８６００４, フラッグスタッフ, ノース ストーンクレスト ストリート ３６１３
(72)発明者 カリー, エドワード エイチ.
アメリカ合衆国, アリゾナ ８６００４, フラッグスタッフ, シナグア ハイツ ドライブ ９４０
(72)発明者 ボネッシュ, マイケル ジェイ.
アメリカ合衆国, アリゾナ ８６００４, フラッグスタッフ, イースト ココペリ レーン ３８８５

審査官 馬場 亮人

(56)参考文献 特開平０９－０１９５００（ＪＰ, Ａ）
特開平０８－１６８５２１（ＪＰ, Ａ）
特開平０９－１７３４３８（ＪＰ, Ａ）
特開平１０－３２３３８６（ＪＰ, Ａ）
特開昭６４－０４６４６８（ＪＰ, Ａ）
特開平０２－０８００５５（ＪＰ, Ａ）
特表２００５－５００１３７（ＪＰ, Ａ）
特表２００５－５０７７１０（ＪＰ, Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61L 31/00
A61F 2/84