

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5599552号
(P5599552)

(45) 発行日 平成26年10月1日 (2014. 10. 1)

(24) 登録日 平成26年8月22日 (2014. 8. 22)

(51) Int. Cl. F 1
A 6 1 F 2/06 (2013. 01)
A 6 1 M 29/02 (2006. 01)

A 6 1 F 2/06
A 6 1 M 29/02

請求項の数 18 外国語出願 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2008-20742 (P2008-20742)	(73) 特許権者	597041828
(22) 出願日	平成20年1月31日 (2008. 1. 31)		コーディス・コーポレイション
(65) 公開番号	特開2008-200492 (P2008-200492A)		Cordis Corporation
(43) 公開日	平成20年9月4日 (2008. 9. 4)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
審査請求日	平成22年11月11日 (2010. 11. 11)		8807、ブリッジウォーター、 ルート
審査番号	不服2013-23298 (P2013-23298/J1)		22 430
審査請求日	平成25年11月28日 (2013. 11. 28)	(74) 代理人	100088605
(31) 優先権主張番号	11/670, 097		弁理士 加藤 公延
(32) 優先日	平成19年2月1日 (2007. 2. 1)	(74) 代理人	100130384
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 大島 孝文
		(72) 発明者	ジョナソン・ゼット・ザオ
			アメリカ合衆国、08502 ニュージャ
			ージー州、ベル・ミード、ブライアー・ヒ
			ル・コート 12

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗血栓薬および抗再狭窄薬の薬剤溶出ステント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

拡張可能な管腔内医療用装置において、

血管内に送達するための第一直径から、前記血管を広げるための第二直径まで拡張可能である円筒形の装置であって、管腔側の表面、および管腔とは反対側の表面を有し、前記管腔側の表面および前記管腔とは反対側の表面の間の距離が前記円筒形の装置の壁部の厚みを規定している、円筒形の装置と、

増殖抑制薬を含む 1 種またはそれ以上の治療薬と、

前記円筒形の装置に設けられた複数の開口部であって、前記 1 種またはそれ以上の治療薬を制御しながら前記血管に送達するよう保持するために前記開口部の各々が貯蔵部として構成され、前記開口部が前記管腔側の表面と面一でありかつ前記管腔側の表面から前記管腔とは反対側の表面に延びている、開口部と、

前記円筒形の装置の、前記管腔側の表面と前記管腔とは反対側の表面との少なくとも一方に付着しているが、前記 1 種またはそれ以上の治療薬が前記貯蔵部の表面に直接接触するように前記貯蔵部の前記表面には付着していない抗血栓剤であって、前記貯蔵部内の前記 1 種またはそれ以上の治療薬の管腔側の表面または管腔とは反対側の表面に付着していない抗血栓剤と、

を含む、拡張可能な管腔内医療用装置。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

10

20

前記１種またはそれ以上の治療薬は、ラパマイシンを含む、管腔内医療用装置。

【請求項３】

請求項２に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記１種またはそれ以上の治療薬は、ラパマイシン類似体を含む、管腔内医療用装置。

【請求項４】

請求項２に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記１種またはそれ以上の治療薬は、ラパマイシン誘導体を含む、管腔内医療用装置。

【請求項５】

請求項２に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記１種またはそれ以上の治療薬は、ラパマイシン抱合体を含む、管腔内医療用装置。

10

【請求項６】

請求項１に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記１種またはそれ以上の治療薬は、ピメクロリムスを含む、管腔内医療用装置。

【請求項７】

請求項１に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記１種またはそれ以上の治療薬は、パクリタキセルを含む、管腔内医療用装置。

【請求項８】

請求項１に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記複数の開口部は、前記１種またはそれ以上の治療薬によって部分的に充填されている、管腔内医療用装置。

20

【請求項９】

請求項１に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記複数の開口部は、前記１種またはそれ以上の治療薬によって充填されている、管腔内医療用装置。

【請求項１０】

請求項１に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記複数の開口部は、前記１種またはそれ以上の治療薬によって過剰に充填されている、管腔内医療用装置。

【請求項１１】

請求項１に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記１種またはそれ以上の治療薬は、生体吸収性ポリマーマトリックスに組み込まれている、管腔内医療用装置。

30

【請求項１２】

請求項１に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記抗血栓剤は、ヘパリンを含む、管腔内医療用装置。

【請求項１３】

請求項１に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記抗血栓剤は、低分子量ヘパリンを含む、管腔内医療用装置。

【請求項１４】

請求項１に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記抗血栓剤は、脱硫酸ヘパリンを含む、管腔内医療用装置。

40

【請求項１５】

請求項１に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記抗血栓剤は、分画ヘパリンを含む、管腔内医療用装置。

【請求項１６】

請求項１に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記抗血栓剤は、ワルファリンを含む、管腔内医療用装置。

【請求項１７】

請求項１に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記抗血栓剤は、シロスタゾールを含む、管腔内医療用装置。

50

【請求項 18】

請求項 1 に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、
抗血栓剤の組合せ、をさらに含む、管腔内医療用装置。

【発明の詳細な説明】

【開示の内容】

【0001】

〔発明の背景〕

1. 発明の分野

本発明は、組織を支持する医療用装置に関するものであり、より詳細には、拡張可能で、除去できない装置であって、生きている動物または人間の肉体の管腔内に埋め込まれ、臓器を支持し、開存性(patency)を維持するもの、また、抗血栓剤からなる表面のコーティングに加えて、複数の有用な薬剤をインターベンション部位(intervention site)へ送達するための開口部を有するものに関する。

10

【0002】

2. 関連技術の検討

従来、恒久的な、または、生物分解性がある装置は、体の通路の開存性を維持するために、その通路内に埋め込むことを目的として開発されてきた。このような装置は、一般に、経皮的に挿入され、望まれている場所に配置されるまで経内腔的に移送される。次に、これらの装置は、その装置の内側に配置されたマンドレル(mandrel)またはバルーンを広げることなどにより、機械的に拡張されるか、あるいは、体内での作動により蓄えてるエネルギーを放出することで装置自身を拡張する。いったん管腔内で拡張したならば、ステントと呼ばれるこれらの装置は、体組織内に閉じ込められ、恒久的なインプラントとして残る。

20

【0003】

公知のステント構造としては、モノフィラメント・ワイヤ・コイル・ステント(monofilament wire coil stents) (米国特許第 4, 969, 458 号)、溶接金属ケージ (米国特許第 4, 733, 665 号および同第 4, 776, 337 号)、そして、最も有名なものとしては、壁部の薄い金属円筒で外周面の周りに軸方向スロット部が形成されたもの (米国特許第 4, 733, 665 号、同第 4, 739, 762 号、同第 4, 776, 337 号) を含む。ステントで使用する公知の構成材料としては、ポリマー、有機繊維、および、ステンレススチール、金、銀、タンタル、チタンのような生体適合性金属、ならびに、ニチノールのような形状記憶合金を含む。

30

【0004】

米国特許第 6, 241, 762 号は、参照してその全内容を本明細書に組み入れるが、従来のステントのいくつかの性能上の欠陥を改善する、非角柱状ステント構造を開示している。さらに、この特許で開示された好ましい実施形態は、大きくて変形しない支柱要素および連結要素を備えたステントであって、支柱要素または連結要素の機械的特性、または、装置全体の機械的特性を犠牲にすることなく穴を有することができるステントを提供している。さらに、これらの穴は、ステントの表面をコーティングすることなく、装置を埋め込んだ部位にさまざまな有用な薬剤を送達するための大きくて保護された貯蔵部として役立てることもできる。

40

【0005】

ステントにより有用な薬剤を局所に送達することを通じて取り組まれる数多くの問題のなかで最も重要な一つは、再狭窄である。再狭窄は、血管形成術やステントの埋め込みのような血管インターベンションを行った後に生じうる主な合併症である。簡単に定義するならば、再狭窄とは、傷が治癒するプロセスであって、細胞外マトリックスの沈着および血管平滑筋細胞の増殖によって血管の直径が狭くなるものであり、最終的に管腔の幅が再び狭くなる、または、再閉塞ですら生じうるものである。改善された手術手法、装置および医薬品を導入しているにもかかわらず、剥き出しの金属ステントによる全体の再狭窄率は、それでも、血管形成手術を行った後の 6 ~ 12 カ月内で、約 25 % ~ 約 50 % の範囲

50

にあると報告されている。この状態を治療するためには、さらに血行再建手術を行うことが度々必要となり、このため、患者に対する外傷および危険性が増す。

【 0 0 0 6 】

さまざまな有用な薬剤で表面コーティングした従来のステントは、再狭窄を減少させるという有望な結果を示してきた。例えば、米国特許第 5, 7 1 6, 9 8 1 号は、ポリマー担体およびパクリタキセル(paclitaxel) (癌性腫瘍の治療に一般的に使用されているよく知られた化合物) を含む組成物で表面コーティングされたステントを開示している。この特許は、噴霧する(spraying)方法や浸す(dipping)方法のような、ステント表面をコーティングするための方法について詳細な説明を提供するとともに、コーティング自体に望まれる特性を提案している。すなわち、コーティングは「ステントを滑らか、かつ、均一に被覆」すべきであり、また、「抗血管形成因子(anti-angiogenic factor)を一様に、予測可能に、長期にわたって放出」すべきであるとしている。しかしながら、表面コーティングは、有用な薬剤の放出動態を実際にはほとんど制御することができない。このようなコーティングは、必然的に非常に薄く、通常深さ 5 ~ 8 ミクロンである。ステントの表面積は対照的に非常に大きく、そのため、有用な薬剤の全量が周囲組織へ流れ出すための拡散経路は非常に短い。結果として生ずる累積的な薬物放出プロファイル(cumulative drug release profile)は、望まれている「一様に、長期にわたる放出」、すなわち、線形的な放出ではなく、最初に大きな爆発的放出があり、続いて急速に漸近線へ接近するという特徴がある。

【 0 0 0 7 】

表面コーティングの厚みを増やせば、薬物の放出動態が改善されるという有益な効果がある。この効果には、薬物の放出をよりよく制御できること、および、負荷薬剤量を増やすことができることが含まれる。しかしながら、コーティングの厚みを増大させると、ステントの壁部全体の厚みも増大する。このことはいくつかの理由から望ましくないことであり、その理由としては、埋め込む際に血管に外傷を与える可能性が高くなること、埋め込んだ後に管腔の流動断面(flow cross-section)が縮小すること、および、拡張している間、および埋め込んでいる間に、機械的な不具合または損傷に対してコーティングの脆弱性が大きくなることが含まれる。コーティングの厚みは、有用な薬剤の放出動態に影響するいくつかの要因の一つであり、厚みを限定することにより、達成できる放出速度、持続時間等の範囲が制限される。

【 0 0 0 8 】

表面コーティングはまた、一つのステントから複数の薬剤を送達するのを制限することがある。例えば、複数の薬剤を表面コーティングから放出した場合、放出速度、送達期間および他の放出特性を、簡単な方法で独立に制御することはできない。しかしながら、再狭窄は複数の生物学的プロセスを伴うものであり、これらの異なる生物学的プロセスに作用するように選択した複数の薬物を組み合わせることによって最も効果的に治療できるのである。

【 0 0 0 9 】

Chao-Wei Hwangらの「生理学上の輸送力がステントによる送達のための薬剤分布を支配する(Physiological Transport Forces Govern Drug Distribution for Stent-Based Delivery)」というタイトルの最近の研究論文は、薬剤溶出ステントにおける薬剤の時間的および空間的分布特性と、細胞の薬剤輸送メカニズムとの間の重要な相互関係を明らかにしている。機械的性能および構造的特性を向上させようとして、ステント構造はより複雑な幾何学的形状に発展し、ステントの支柱部の周方向および長手方向の分布は本質的に不均一である。このような傾向の例としては、一般に市販されているステントであって、体の管腔内で展開したときにほぼダイヤモンド状または多角形状に拡張するものがある。いずれも、表面コーティングという形で有用な薬剤を送達するのに用いられている。研究の結果、支柱のすぐ近傍にある管腔組織部分(例えば、「ダイヤモンド」状をした支柱区画の中央に位置する部分)が、より離れたところにある組織部分よりも高い濃度の薬剤を得ることが分かっている。重要なことは、疎水性の有用な薬剤(例えば、現在のところ最も効

果的な抗再狭窄薬であることが分かっているバクリタキセルまたはラパマイシン(rapamycin)については、管腔壁内における薬剤のこのような濃度勾配が長期間にわたって大きなままであることである。局所的な薬剤濃度および濃度勾配が生物学的な効果と密接に関係しているため、有用な薬剤の供給源(ステントの支柱部)の最初の空間分布が効き目の鍵となる。

【0010】

有用な薬剤の空間分布が最適ではないことに加え、表面コーティングを施したステントには、さらに潜在的な欠点がある。装置のコーティングでしばしば使用される特定の固定化マトリックスポリマー担体(fixed matrix polymer carriers)は、一般に、有用な薬剤のかなりの割合をコーティング中にいつまでも保持する。これらの有用な薬剤には、バクリタキセルの場合、しばしば高い細胞毒性があることから、慢性炎症、遅発性血栓症、および、血管壁の治癒が遅れるまたは完全には治癒しないといった、亜急性および慢性的な問題が生じることがある。さらに、担体ポリマー自体が、たびたび、血管壁の組織に炎症を起こす。他方、生物分解性ポリマー担体をステントの表面に使用すると、そのポリマー担体が分解した後に、「付着不良」が起きる、すなわち、ステントと血管壁の組織との間で隙間が生じることがある。隙間があると、ステントと、隣接する組織とが異なる動きをすることが可能となる。この結果生じる問題としては、微小な擦過傷および炎症、ステントの横すべり(drift)、ならびに、血管壁が再内皮化できないことがある。

10

【0011】

人での初期の臨床試験は、第一世代の薬物送達装置に潜在的な問題がさらにありうることを示唆している。薬剤被覆型ステント(drug coated stent)を埋め込んでから6~18ヶ月目における、臨床試験を行った患者の追跡検査は、かなりの数の患者において、ステント支柱部の動脈壁への付着不良およびエッジ効果(edge effect)による再狭窄が生じうることを示している。エッジ効果による再狭窄は、ステントの近位端および遠位端を越えたすぐのところでは生じ、ステントの端部の周りおよび内側(管腔)空間へと進行し、患者の血管再生手術を繰り返すことがたびたび必要となる。

20

【0012】

別の潜在的な問題は、ステントの拡張により、その上に重なっているポリマーのコーティングに応力が加わり、コーティングが剥離したり、亀裂が入ったり、または、破断したりすることがあり、これが薬剤の放出動態に影響したり、あるいは、他の都合の悪い影響があつたりするということである。このような影響は、第一世代の薬物被覆型ステントにおいて、これらのステントがより大きい直径まで拡張したときに見られ、そのため、これまで第一世代の薬物被覆型ステントを、直径がより大きい動脈で、使用することを妨げていた。また、アテローム性動脈硬化症の血管でこのようなコーティングされたステントを拡張させると、ポリマーのコーティングに周方向のせん断応力が加わり、コーティングが下地のステントの表面から剥離する可能性がある。このような剥離もまた、コーティングの断片が血栓を形成して、血管を閉塞させることを含む不都合な影響を与える可能性がある。

30

【0013】

〔発明の概要〕

従来技術の欠点を考慮すると、ステントの壁部の有効厚を増やすことなく、また、反対にステントの機械的な拡張特性に悪影響を与えることなく、有用な薬剤を含んでいる表面コーティングに関する数多くの潜在的な問題を回避しつつ、血管腔の外傷部位に相対的に多量の有用な薬剤を送達できるステントを提供することは有益であろう。

40

【0014】

さらに、2種またはそれ以上の有用な薬剤の望ましい空間的分布を達成するために、異なる有用な薬剤を異なる穴に入れた組織支持装置(tissue supporting device)を提供することも有益であろう。

【0015】

さらに、同一の装置から2種の異なる有用な薬剤について望ましい異なった放出動態を

50

達成するために、異なる有用な薬剤を異なる穴に入れた組織支持装置を提供することもあるであろう。

【0016】

本発明の一態様によれば、有用な薬剤を送達するための拡張可能医療用装置(expandable medical device)は、第一直径を有する円筒から第二直径を有する円筒まで拡張することができる実質的に円筒形の装置；組織に送達するための第一の有用な薬剤を含んでいる、実質的に円筒形の装置上に形成された複数の第一開口部であって、第一の有用な薬剤が再狭窄の最初の生物学的プロセスを標的とした第一放出曲線に従って送達されるように配置されている複数の第一開口部；および、組織に送達するための第二の有用な薬剤が入れている、実質的に円筒形の装置に形成された複数の第二開口部；を備えている。第二の有用な薬剤は、再狭窄の二番目の生物学的プロセスを標的とした、第一放出曲線とは異なる第二放出曲線に従って送達されるように配置されている。

10

【0017】

本発明の付加的な態様によれば、体の通路内での再狭窄を減少させる方法は、組織を支持するために組織支持装置を体の通路内に配置するステップであって、その装置の開口部には第一および第二の有用な薬剤が入っているステップと、二つの異なる作用メカニズムによって再狭窄を治療するために、その第一および第二の有用な薬剤を組織支持装置の近傍の組織に送達するステップとを含む。

【0018】

本発明の更なる態様によれば、有用な薬剤を送達するための拡張可能医療用装置は、第一直径を有する円筒から第二直径を有する円筒まで拡張することができる実質的に円筒形の装置；組織に送達するための第一の有用な薬剤が入れている、実質的に円筒形の装置上に形成された複数の第一開口部であって、第一の有用な薬剤が再狭窄を標的とした第一放出曲線に従って送達されるように配置されている複数の第一開口部；および、組織に送達するための第二の有用な薬剤が入れている、実質的に円筒形の装置に形成された複数の第二開口部；を備えている。第二の有用な薬剤は、再狭窄以外の疾患を標的とした、第一放出曲線とは異なる第二放出曲線に従って送達されるように配置されている。

20

【0019】

他の態様によれば、本発明は拡張可能な管腔内医療用装置(expandable intraluminal medical device)を指向している。この拡張可能な管腔内医療用装置は、血管内に送達するための第一直径から、血管を広げるための第二直径まで拡張可能である、実質的に円筒形の装置であって、その装置は管腔側の表面および管腔とは反対側の表面を有し、その管腔側の表面および管腔とは反対側の表面の間の距離が実質的に円筒形の装置の壁部の厚さを規定している、実質的に円筒形の装置；実質的に円筒形の装置に設けられた複数の開口部であって、各々が貯蔵部として構成されている複数の開口部；および、実質的に円筒形の装置に付着している抗血栓剤；を備えている。

30

【0020】

他の態様によれば、本発明は拡張可能な管腔内医療用装置を指向している。この拡張可能な管腔内医療用装置は、血管内に送達するための第一直径から、血管を広げるための第二直径まで拡張可能である、実質的に円筒形の装置であって、その装置は管腔側の表面および管腔とは反対側の表面を有し、その管腔側の表面および管腔とは反対側の表面の間の距離が実質的に円筒形の装置の壁部の厚さを規定している、実質的に円筒形の装置；実質的に円筒形の装置に設けられた複数の開口部であって、各々が貯蔵部として構成されている複数の開口部；および管腔側の表面および管腔とは反対側の表面の少なくとも一方に付着している抗血栓剤；を備えている。

40

【0021】

他の態様によれば、本発明は拡張可能な管腔内医療用装置を指向している。この拡張可能な管腔内医療用装置は、血管内に送達するための第一直径から、血管を広げるための第二直径まで拡張可能である、実質的に円筒形の装置であって、その装置は管腔側の表面および管腔とは反対側の表面を有し、その管腔側の表面および管腔とは反対側の表面の間の

50

距離が実質的に円筒形の装置の壁部の厚さを規定している、実質的に円筒形の装置；実質的に円筒形の装置に設けられた複数の開口部であって、各々が貯蔵部として構成されている複数の開口部；および、管腔側の表面、管腔とは反対側の表面、および、開口部の表面の少なくとも一つに付着している抗血栓剤；を備えている。

【0022】

他の態様によれば、本発明は拡張可能な管腔内医療用装置を指向している。この拡張可能な管腔内医療用装置は、血管内に送達するための第一直径から、血管を広げるための第二直径まで拡張可能である、実質的に円筒形の装置であって、その装置は管腔側の表面および管腔とは反対側の表面を有し、その管腔側の表面および管腔とは反対側の表面の間の距離が実質的に円筒形の装置の壁部の厚さを規定している、実質的に円筒形の装置；実質的に円筒形の装置に設けられた複数の開口部であって、制御しながら血管に送達するための少なくとも1種の治療薬を保持する貯蔵部として各々が構成されている開口部；および、実質的に円筒形の装置に付着している抗血栓剤；を備えている。

10

【0023】

他の態様によれば、本発明は拡張可能な管腔内医療用装置を指向している。この拡張可能な管腔内医療用装置は、血管内に送達するための第一直径から、血管を広げるための第二直径まで拡張可能である、実質的に円筒形の装置であって、その装置は管腔側の表面および管腔とは反対側の表面を有し、その管腔側の表面および管腔とは反対側の表面の間の距離が実質的に円筒形の装置の壁部の厚さを規定している、実質的に円筒形の装置；実質的に円筒形の装置に設けられた複数の開口部であって、制御しながら血管に送達するために少なくとも1種の治療薬を保持する貯蔵部として各々が構成されている開口部；および、管腔側の表面および管腔とは反対側の表面の少なくとも一方に付着している抗血栓剤；を備えている。

20

【0024】

他の態様によれば、本発明は拡張可能な管腔内医療用装置を指向している。この拡張可能な管腔内医療用装置は、血管内に送達するための第一直径から、血管を広げるための第二直径まで拡張可能である、実質的に円筒形の装置であって、その装置は管腔側の表面および管腔とは反対側の表面を有し、その管腔側の表面および管腔とは反対側の表面の間の距離が実質的に円筒形の装置の壁部の厚さを規定している、実質的に円筒形の装置；実質的に円筒形の装置に設けられた複数の開口部であって、制御しながら血管に送達するために少なくとも1種の治療薬を保持する貯蔵部として各々が構成されている開口部；および、管腔側の表面、管腔とは反対側の表面、および、開口部の表面の少なくとも一つに付着している抗血栓剤；を備えている。

30

【0025】

以下、添付図面に示した好ましい実施形態を参照しながら本発明をさらに詳細に説明する。添付図面では、同様の要素に同様の符号が付されている。

【0026】

〔好ましい実施形態の詳細な説明〕

図1は、複数の穴を有する拡張可能医療用装置を示しており、穴には、その拡張可能医療用装置によって組織に送達されるようになっている有用な薬剤が入れている。図1に示されている拡張可能医療用装置10は、管状の材料から切り出され、円筒状の拡張可能装置を形成している。この拡張可能医療用装置10には複数の円筒部分12があり、円筒部分12は、複数の架橋要素14によって互いに連結されている。架橋要素14により、組織支持装置は、脈管構造の曲がりくねった経路を配置部位まで通すときに、軸に沿って曲がることができ、そして、支持すべき管腔の湾曲に合わせる必要があるとき、軸に沿って曲がることできる。円筒管12の各々は、延性のあるヒンジ部20および周方向支柱部22によって互いに連結された細長い支柱部18の網状組織によって形成されている。医療用装置10が拡張する間、延性のあるヒンジ部20は変形するが、支柱部18は変形しない。拡張可能医療用装置の一例の詳細は、米国特許第6,241,762号に記載されており、この米国特許は参照によりその全内容を本明細書に組み入れる。

40

50

【 0 0 2 7 】

図 1 に示されているように、細長い支柱部 1 8 および周方向支柱部 2 2 には開口部 3 0 が含まれ、この開口部 3 0 のいくつかには、この拡張可能医療用装置を埋め込んだ管腔に送達するために、有用な薬剤が入れている。さらに、架橋要素 1 4 のような装置 1 0 の他の部分にも、図 5 に関して後述するように、開口部があってもよい。開口部 3 0 は、装置 1 0 の変形しない部分、例えば支柱部 1 8 などに設け、装置が拡張する際に、開口部が変形せず、そして、有用な薬剤が、破断したり、放出されたり、または、他の方法で損傷を受けたりする恐れなく、送達されるようにすることが好ましい。有用な薬剤を開口部 3 0 内に充填することができる方法の一例に関する更なる説明は、2 0 0 1 年 9 月 7 日に
10
出願された米国特許出願第 0 9 / 9 4 8 9 8 7 号に記載されており、この米国特許出願は、参照によりその全内容を本明細書に組み入れる。

【 0 0 2 8 】

図示した本発明の例示的な実施形態は、有限要素解析または他の手法を用いてさらに改良され、開口部 3 0 内での有用な薬剤の配置を最適化してもよい。基本的には、開口部 3 0 の形状および位置は、延性のあるヒンジ部 2 0 に対して、相対的に高い支柱部の強度および剛性を維持しつつ、空隙の体積を最大にできるように改良することができる。本発明の好ましい例示的な一実施形態によれば、開口部の面積は少なくとも $3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ (5×10^{-6} 平方インチ) であり、好ましくは少なくとも $6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ (7×10^{-6} 平方インチ) である。通常、開口部は有用な薬剤で約 5 0 % ~ 約 9 5 % 充填される。

【 0 0 2 9 】

〔定義〕

本明細書で使用する場合、用語「薬剤」、「治療薬」または「有用な薬剤」は、可能である最も広い解釈が意図されており、また、あらゆる治療薬または薬物、ならびに、障壁層、担体層、治療層または保護層のような不活性薬剤を含むよう用いられるものである。

【 0 0 3 0 】

用語「薬物」および「治療薬」は、互いに置き換え可能に用いられ、通常有益である、望ましい効果を生じるための、生物の体の管腔に送達される、あらゆる治療効力のある物質をいう。有用な薬剤には、一種またはそれ以上の薬物または治療薬が含まれうる。

【 0 0 3 1 】

本発明は、抗腫瘍薬、抗アンジオゲニン(antiangiogenics)、血管形成因子、抗炎症薬、ラパマイシンなどの免疫抑制薬、抗再狭窄薬、抗血小板薬、血管拡張神経薬、抗血栓薬、例えばパクリタキセルなどの増殖抑制薬、および、例えばヘパリンなどの抗トロンビンの送達に、特によく適するものである。

【 0 0 3 2 】

用語「侵食」は、媒体またはマトリックスの構成要素が、化学的もしくは物理的または酵素が介在するプロセスにより、生体再吸収される(bioresorbed)、および/または、分解される(degraded)、および/または、破壊される(broken down)プロセスを意味する。例えば、生物分解性ポリマーマトリックスに関していうと、侵食は、開裂、すなわち、ポリマー鎖の加水分解によって生じることがあり、これにより、マトリックスおよび懸濁させた有用な薬剤の溶解度が増大する。

【 0 0 3 3 】

用語「侵食速度」は、侵食のプロセスが生じるのに要する時間の長さの尺度であり、通常、単位時間当りの単位面積で報告される。

【 0 0 3 4 】

用語「マトリックス」または「生体再吸収性マトリックス(bioresorbable matrix)」は、互いに置き換え可能に用いられ、患者に埋め込んだときに、そのマトリックスが拒絶されるほどの有害な反応を顕在化させることがない媒体または材料をいう。マトリックスは、一般に、治療上の反応自体は起こさないが、本明細書で定義されているように、有用な薬剤を含むまたは包み込むことができる。マトリックスはまた、単に、支持、構造的一体性または構造的障壁を与えることができる媒体でもある。マトリックスは、ポリマー性、
50

非ポリマー性、疎水性、親水性、親油性、両親媒性等であってもよい。

【 0 0 3 5 】

用語「開口部」は、貫通した開口部と凹部の両方を含む。

【 0 0 3 6 】

用語「薬剂的に許容できる」とは、ホスト(host)、すなわち、患者に対して毒性がなく、有用な薬剤の安定性を維持するのに適しており、有用な薬剤を標的とする細胞または組織に送達可能にする特性をいう。

【 0 0 3 7 】

用語「ポリマー」は、モノマーと呼ばれる基本単位が二つまたはそれ以上繰り返して化学結合したことにより形成された分子をいう。よって、用語「ポリマー」には、例えば二量体、三量体、および、オリゴマーが含まれる。ポリマーは、合成されたもの、天然のもの、または、半合成のものであってもよい。好ましい形態では、用語「ポリマー」とは、一般に分子量(M_w)が約3000よりも大きく、好ましくは約10,000よりも大きく、分子量が約1000万よりも小さく、好ましくは約100万よりも小さく、より好ましくは約20万よりも小さい分子をいう。ポリマーの例としては、これらに限定はされないが、ポリヒドロキシ酸エステル(poly- α -hydroxy acid esters) [例えば、ポリ乳酸(PLLAまたはDLLA)、ポリグリコール酸、ポリ乳酸共グリコール酸(poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)、ポリ乳酸共カプロラクトン(poly(lactic acid-co-caprolactone))] ; ポリ(ブロック-エチレンオキシド-ブロック-ラクチド共グリコリド)ポリマー(poly(block-ethylene oxide-block-lactide-co-glycolide) polymers) (PEO-ブロック-PLGAおよびPEO-ブロック-PLGA-ブロック-PEO(PEO-block-PLGA and PEO-block-PLGA-block-PEO)) ; ポリエチレングリコールおよびポリエチレンオキシド、ポリ(ブロック-エチレンオキシド-ブロック-プロピレンオキシド-ブロック-エチレンオキシド)(poly(block-ethylene oxide-block-propylene oxide-block-ethylene oxide)) ; ポリビニルピロリドン(polyvinyl pyrrolidone) ; ポリオルトエステル(polyorthoesters) ; 多糖および多糖誘導体 {例えば、ポリヒアルロン酸、ポリ(グルコース)、ポリアルギン酸、キチン質、キトサン、キトサン誘導体、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース(hydroxyethylcellulose)、ヒドロキシプロピルセルロース(hydroxypropylcellulose)、カルボキシメチルセルロース(carboxymethylcellulose)、シクロデキストリンおよび置換シクロデキストリン [例えば、シクロデキストリンスルホブチルエーテル(beta-cyclodextrin sulfobutyl ethers)] } ; ポリペプチドおよびタンパク質(例えば、ポリリシン、ポリグルタミン酸、アルブミン) ; ポリ無水物 ; ポリヒドロキシアлкоネート(polyhydroxy alkonoates) [例えば、ポリヒドロキシ吉草酸塩(polyhydroxy valerate)、ポリヒドロキシ酪酸塩(polyhydroxy butyrate)] を含む。

【 0 0 3 8 】

指向性送達(directional delivery)に関する用語「主として(primarily)」は、血管に供給した治療薬の全量の約50%を超える量が主方向に供給されることをいう。

【 0 0 3 9 】

本明細書に記載の、本発明のさまざまな例示的な実施形態では、拡張可能装置の異なる開口部において異なる有用な薬剤が入れられるか、または、一部の開口部に有用な薬剤が入れられて、他の開口部には入れられない。拡張可能医療用装置の詳細な構造は、本発明の趣旨から逸脱することなく、変えることができる。各開口部は個別に充填されるので、各開口部における有用な薬剤に、別々の化学組成および薬物動力学特性を与えることができる。

【 0 0 4 0 】

拡張可能医療用装置の異なる開口部に異なる有用な薬剤があること、または、一部の開口部に有用な薬剤があるが、他の開口部がないことの用途の一例は、エッジ効果による再狭窄を扱うことである。前述したように、現世代のコーティングを施したステントには、エッジ効果による再狭窄、すなわち、ステントの端部のすぐ先で生じ、ステントの周りお

10

20

30

40

50

よび内側管腔空間内へと進行する再狭窄に関する重大な問題がある。

【 0 0 4 1 】

第一世代の薬物送達ステントにおけるエッジ効果による再狭窄の原因は、現在のところよく分かっていない。おそらく、この原因は、血管形成術および／またはステントの埋め込みにより組織が損傷した領域が、組織に強力に分配される傾向のある現世代の有用な薬剤（例えば、パクリタキセルおよびラパマイシン）の拡散範囲を超えて広がることである。同様の現象は放射線治療でも観察されており、ステントの端部における放射線量が低いことにより、損傷がある場合に刺激を与えることが判明している。このような場合、損傷のない組織が照射されるまで、より長期間にわたって放射線を照射することにより問題は解決する。薬物送達ステントの場合、ステントの端部に沿ってより多量の、または、より高濃度の有用な薬剤を配置すること、ステントの端部に組織の中をより拡散しやすい異なる薬剤を配置すること、もしくは、装置の端部に異なる有用な薬剤または異なる組合せの有用な薬剤を配置することが、エッジ効果による再狭窄の問題の改善に役立つことであろう。

10

【 0 0 4 2 】

図 1 は、「ホットエンド(hot ends)」を備える、すなわち、エッジ効果による再狭窄を治療し、かつ減少させるために、装置の端部にある開口部 3 0 a に有用な薬剤を入れた拡張可能医療用装置 1 0 を示している。装置の中央部分にある残りの開口部 3 0 b は、（図示のように）空であってもよいし、より低い濃度の有用な薬剤が入っていてもよい。

【 0 0 4 3 】

エッジ効果による再狭窄の他のメカニズムとしては、特定の薬物または薬物の組合せの細胞障害が関係していることがある。このようなメカニズムは、上皮癒痕組織形成(epidermal scar tissue formation)で見られるのと同様の組織の物理的なまたは機械的な収縮を含むことがあり、そして、ステントはそれ自身の境界内では収縮反応を防ぐかもしれないが、ステントの端部より先では防ぐことはできないかもしれない。さらに、再狭窄の後者の形態のメカニズムは、薬物自体がもはや壁部に存在しなくなった後であっても明らかである、大動脈壁への持続的または局所的な薬物送達の後遺症に関連しているかもしれない。つまり、再狭窄は、薬物および／または薬物担体に関連した有害な損傷という形態に対する反応でありうる。このような状況では、特定の薬剤を装置の端部から排除することが有益かもしれない。

20

30

【 0 0 4 4 】

図 2 は、拡張可能医療用装置の他の例示的な実施形態 2 0 0 を示しており、この装置 2 0 0 は複数の開口部 2 3 0 を有し、そのうち、装置の中央部分にある開口部 2 3 0 b は有用な薬剤が充填されており、装置の端部にある開口部 2 3 0 a は空のままである。図 2 の装置は、「クールエンド(cool ends)」を有するという。

【 0 0 4 5 】

エッジ効果による再狭窄を抑制するという用途に加え、図 2 の拡張可能医療用装置 2 0 0 は、最初のステント留置処置をさらに別のステントで補わなければならない場合には、図 1 の拡張可能医療用装置 1 0、または、別の薬物送達ステントと共に使用することもできる。例えば、場合によっては、「ホットエンド」を有する図 1 の装置 1 0、もしくは、薬物が一様に分布している装置が不適切に埋め込まれるかもしれない。装置が管腔の十分な部分をカバーしていないとの結論を医師が下した場合、補足装置を既存の装置の一端に付け加え、その既存の装置に若干重ね合わせることができる。補足装置を埋め込む場合、図 2 の装置 2 0 0 を使用し、医療用装置 2 0 0 の「クールエンド」により、装置 1 0、2 0 0 の重なった部分において有用な薬剤が二重に投与されないようにする。

40

【 0 0 4 6 】

図 3 は、本発明のさらに別の例示的な実施形態を示しており、この実施形態では、異なる有用な薬剤が、拡張可能医療用装置 3 0 0 の異なる穴に配置される。第一の有用な薬剤は装置の端部にある穴 3 3 0 a に入れられており、第二の有用な薬剤は装置の中央部分にある穴 3 3 0 b に入れられている。有用な薬剤は、異なる薬物を含んでもよいし、同一の

50

薬物を異なる濃度で含んでもよいし、同一の薬物を異なるバリエーションで含んでもよい。図3の例示的な実施形態は、「ホットエンド」または「クールエンド」のどちらを有する拡張可能医療用装置300を提供するのに用いてもよい。

【0047】

好ましくは、第一の有用な薬剤を備えた穴330aを有する装置300の各末端部は、縁から少なくとも穴1個分から約15個分まで広がっている。この距離は、拡張させていない装置の縁から約0.013~約2.5mm(約0.005~約0.1インチ)に対応している。第一の有用な薬剤を含む装置300の縁からの距離は、約一つ分の節であることが好ましい。ここで、節とは、架橋要素の間と定義される。

【0048】

異なる薬物を含む異なる有用な薬剤をステントの異なる開口部に配置することもできる。これは、一つのステントから2種またはそれ以上の有用な薬剤を任意の望みどおりの送達パターンで送達することを可能にする。あるいは、同一の薬物を異なる濃度で含む異なる有用な薬剤を異なる開口部に配置することもできる。これは、構造が一樣ではない装置で薬物を組織に一樣に分配することを可能にする。

【0049】

本明細書に記載の装置に入れる2種またはそれ以上の異なる有用な薬剤には、(1)異なる薬物、(2)異なる濃度の同一の薬物、(3)放出動態が異なる、つまり、マトリクス侵食速度が異なる同一の薬物、もしくは(4)同一薬物の異なる形態、が含まれうる。異なる放出動態の同一薬物を含むように処方された異なる有用な薬剤の例は、異なる形状の溶出プロフィールを得るために異なる担体を用いることであってもよい。同一薬物の異なる形態のいくつかの例としては、さまざまな親水性または親油性を有する薬物の形態を含む。

【0050】

図3の装置300の一例では、装置の末端部にある穴330aに親油性が高い薬物を含む第一の有用な薬剤が充填されており、一方、装置の中央部分にある穴330bには、親油性が低い薬物を含む第二の有用な薬剤が充填されている。「ホットエンド」における親油性が高い第一の有用な薬剤は、周囲の組織により容易に拡散し、エッジ効果による再狭窄を抑制する。

【0051】

装置300には、有用な薬剤が第一の薬剤から第二の薬剤と変わる急激に変化する境界があってもよい。例えば、装置の末端部から1.27mm(0.05インチ)内にあるすべての開口部が第一の薬剤を含んでいて、残りの開口部が第二の薬剤を含んでいてもよい。あるいは、この装置では、第一の薬剤および第二の薬剤の間が徐々に変化してもよい。例えば、開口部に入っている薬物の濃度が装置の末端部に向かって次第に増大(または減少)してもよい。別の例では、装置の末端部の方へ移るにしたがい、開口部に入っている第一の薬物の量が増え、開口部に入っている第二の薬物の量が減る。

【0052】

図4は、拡張可能医療用装置400というさらに別の例示的な実施形態を示しており、この実施形態では、異なる有用な薬剤が装置の異なる開口部430a、430bに、交互に、または、散在するように配置されている。この方法では、複数の有用な薬剤を装置で支持している領域の全体または一部の組織に送達することができる。この例示的な実施形態は、装置に充填するために複数の薬剤を組み合わせる一つの組成物にすることが、その有用な薬剤間の相互作用または安定性の問題から不可能である場合に、複数の有用な薬剤を送達するのに有効となる。

【0053】

組織の異なる定められた領域において異なる薬物濃度を達成するために異なる開口部で異なる有用な薬剤を用いるに加えて、異なる開口部に異なる有用な薬剤を充填することは、拡張可能医療用装置が拡張した形態で一樣ではない開口部の分布を有する場合に、送達する有用な薬剤の空間分布をより均一とするために用いることもできる。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 4 】

散在するように、または、交互になるように、異なる開口部に入れられた異なる薬物を用いることにより、同一のポリマー / 薬物マトリックス組成物内で組み合わせた場合に送達することができない2種の異なる薬物を送達することが可能となる。例えば、薬物自体が望ましくない方法で相互に作用することがある。あるいは、その2種の薬物が、マトリックスを形成するための同一のポリマーと共存できない、または、ポリマー / 薬物マトリックスを開口部に送達するための同一の溶媒と共存できないことがある。

【 0 0 5 5 】

さらに、異なる開口部に異なる薬物を散在させた配置で有する図4の例示的な実施形態により、非常に異なった望みどおりの放出動態で同一の医療用装置、すなわち、ステントから異なる薬物を送達することができ、作用メカニズムおよび個々の薬剤の特性にしたがった放出動態を最適化することができる。例えば、薬剤の水溶解度は、ポリマーまたは他のマトリックスからの薬剤の放出に大きく影響する。非常に水に溶けやすい化合物は、一般に、ポリマーマトリックスから非常に速く送達されるが、親油性の薬剤は、同じマトリックスからより時間をかけて送達される。よって、親水性の薬剤および親油性の薬剤を一つの医療用装置から2種の薬物の組み合わせとして送達しようとする、同一のポリマーマトリックスから送達されたこれらの2種の薬剤について、望みどおりの放出プロフィールを達成することは困難である。

【 0 0 5 6 】

図4のシステムにより、親水性の薬物および親油性の薬物を同じステントから送達することが容易になる。さらに、図4のシステムにより、2種の異なる薬剤を二つの異なる放出動態および / または投与期間で送達することが可能になる。最初の24時間の初期放出、最初の24時間の後の放出速度、総投与期間、および、その2種の薬物の他のあらゆる放出特性の各々を、別個に制御することができる。例えば、第一の有用な薬剤の放出速度については、送達される薬物の少なくとも40%（好ましくは少なくとも50%）が最初の24時間で送達されるように配置することができ、第二の有用な薬剤については、送達される薬物の20%未満（好ましくは10%未満）が最初の24時間で送達されるように配置することができる。第一の有用な薬剤の投与期間は約3週間以内（好ましくは2週間以内）であってもよく、第二の有用な薬剤の投与期間は約4週間以上であってもよい。

【 0 0 5 7 】

再狭窄、すなわち、インターベンション後の閉塞の再発は、生物学的プロセスの組合せ、もしくは、一連の生物学的プロセスを伴う。このようなプロセスには、血小板およびマクロファージの活性化が含まれる。サイトカインおよび成長因子は、平滑筋細胞増殖および遺伝子のアップレギュレーションに寄与し、メタロプロテイナーゼ(metalloproteinases)は、細胞増殖、細胞外マトリックスのリモデリング、および、平滑筋細胞移動を導くものである。薬物を組み合わせることによってこれらのプロセスのうちの複数のものに対処する薬物治療が、最も成功する抗再狭窄治療であろう。本発明は、このような成功する複合薬物治療を達成するための手段を提供するものである。

【 0 0 5 8 】

以下に検討する例は、異なる穴、すなわち開口部に入っている異なる薬物を放出できることから恩恵を受ける複合の薬物システムのいくつかを説明するものである。散在する、または、交互の穴から2種の薬物を送達するための有用なシステムの一例は、抗炎症剤または免疫抑制剤を抗増殖剤または抗遊走剤(anti-migratory agent)と組み合わせて送達することである。再狭窄に伴う複数の生物学的プロセスを標的とするために、このような薬剤の他の組合せを用いることもできる。抗炎症剤は、血管形成術およびステント留置に対する血管の初期炎症反応を緩和するものであり、炎症反応を刺激するマクロファージの発達のピークに合わせて、最初は速い速度で送達され、その後、約2週間の期間にわたりゆっくりと送達される。抗増殖剤は、平滑筋細胞の移動および増殖を抑制するために、比較的一様な速度で長い期間にわたって送達される。

【 0 0 5 9 】

以下に提供する例に加えて、次の表は、薬物を医療用装置の異なる開口部に配置することにより達成できる有用な二薬物複合治療の一部を示している。

【表 1】

	PTX	2-Cda	エポシロ ン D	イマチニ ブメシレ ート グリ ベック	ラバマイ シン類似 体	ビメクロ リムス	PKC-412	デキサメ タゾン	ファルグ リタザル	インスリ ン	VIP	アポリボ タンパク 質 A-1 ミ ラノ
PTX	x			x		x	x	x		x	x	x
2-CdA			x	x	x	x	x		s			
エポシロン D				x			x	x		x	x	x
イマチニブメシレート グリベック					x	x	x	x				
ラバマイシン類似体							x	x		x	x	x
ビメクロリムス							x	x		x	x	x
PKC-412								x		x	x	x
デキサメタゾン										x	x	x
ファルグリタザル										x	x	x
インスリン										x		
VIP												x
アポリボタンパク質 A-1 ミラノ												

【 0 0 6 0 】

薬物を異なる開口部に配置することにより、その薬物が疎水性であるか疎油性であるかにかかわらず、放出動態をその特定の薬物に合わせることができる。親油性薬物を実質的に一定の、すなわち、線形の放出速度で送達するためのいくつかの配置例が 2 0 0 4 年 1 2 月 2 3 日に発行された W O 0 4 / 1 1 0 3 0 2 に記載されている。W O 0 4 / 1 1 0 3 0 2 は、参照によりその全内容を本明細書に組み入れる。親水性薬物を送達するためのいくつかの配置例が 2 0 0 4 年 5 月 2 7 日に発行された W O 0 4 / 0 4 3 5 1 0 に記載されている。W O 0 4 / 0 4 3 5 1 0 は、参照によりその全内容が本明細書を組み入れる。上記に列挙した親水性薬物としては、C d A、グリベック(Gleevec)、V I P、インスリン、および、アポリボタンパク質 A - I ミラノ(ApoA-I milano)がある。上記に列挙された親油性薬物としては、パクリタキセル、エポシロン D (Epothilone D)、ラバマイシン、ビメクロリムス(pimecrolimus)、P K C - 4 1 2、および、デキサメタゾン(Dexamethazone)がある。ファルグリタザル(Farglitazar)は、部分的に親油性であり、部分的に親水性である。

【 0 0 6 1 】

再狭窄に伴う異なる生物学的プロセスを扱うために複数の薬物を送達することに加え、本発明は、異なる疾患を治療するために、同一のステントから異なる 2 種の薬物を送達することであってもよい。例えば、一つのステントで、パクリタキセルまたはリムス薬(limus drug)のような抗増殖剤を一組の開口部から再狭窄を治療するために送達しつつ、インスリンのような心筋保護薬(myocardial preservative drug)を他の開口部から急性心筋梗塞を治療するために送達してもよい。

【 0 0 6 2 】

公知の拡張可能装置の多くにおいて、また、図 5 に示した装置の場合、装置 5 0 0 の適用範囲は、装置の架橋要素 5 1 4 よりも円筒管部分 5 1 2 の方が大きい。適用範囲は、装置が展開された管腔の面積に対する装置の表面積の比として定義される。適用範囲が変動する装置を用いてその装置の開口部に入れられている有用な薬剤を送達する場合、円筒管部分 5 1 2 の近傍の組織に送達される有用な薬剤の濃度は、架橋要素 5 1 4 の近傍の組織に送達される有用な薬剤の濃度よりも高い。装置の構造におけるこのような長手方向の変化、および、有用な薬剤の送達濃度の不均一につながる装置の有効範囲の他の変動を扱うために、装置の部分々々の開口部における有用な薬剤の濃度を变えて、組織全体での有用な薬剤の分布をより均一にしてもよい。図 5 に示した例示的な実施形態の場合、管状部分 5 1 2 における開口部 5 3 0 a には、架橋要素 5 1 4 における開口部 5 3 0 b よりも低い薬物濃度の有用な薬剤が入っている。薬剤を一樣に送達することは、薬物濃度、開口部の直径もしくは形状、開口部における薬剤の量(つまり、充填された開口部の割合)、マトリックス材料、または、薬物の形態を変えることを含むさまざまな方法で行うことがで

きる。

【0063】

異なる開口部に入っている異なる有用な薬剤を使用することの別の応用例は、血管の分岐部で使用するよう構成した、図6に示したような拡張可能医療用装置600である。分岐装置(bifurcation devices)には側方穴部610があり、この側方穴部610は血管の側枝を通る血流を受けるように配置されている。分岐装置の一例は、米国特許第6293967号に記載されており、この米国特許は、参照によりその全内容を本明細書に組み入れる。分岐装置600には、装置の他の部分を形成している梁部の規則正しいパターンを中断している側方穴特徴部610を含む。分岐部の周りの領域は、再狭窄にとって特に問題がある領域であるので、装置600の側方穴部610を囲んでいる領域にある開口部830aで、抗増殖剤の濃度を高くして、必要なところに高い濃度の薬物を送達するようにすることができる。側方開口部から離れた領域にある残りの開口部630bにはより濃度が低い抗増殖剤の有用な薬剤が入っている。分岐部を囲んでいる領域に送達されたより多くの抗増殖剤は、異なる薬物を含有する異なる有用な薬剤によって提供されてもよいし、同じ薬物でより高濃度を含有する異なる有用な薬剤で提供されてもよい。

10

【0064】

血管壁を治療するための拡張可能医療用装置の壁側、すなわち、非管腔側へ異なる有用な薬物を送達することに加え、有用な薬剤は、血栓症を防止または減少させるために、拡張可能医療用装置の管腔側へ送達することであってもよい。装置の管腔側から血流に送り込む薬物は、装置の近位端に配置してもよいし、装置の遠位端に配置してもよい。

20

【0065】

異なる有用な薬剤を拡張可能医療用装置の異なる開口部に充填する方法としては、浸す手法およびコーティングする手法のような手法を含んでもよいし、さらには、公知の圧電式マイクロ噴出法(piezoelectric micro-jetting technique)を含んでもよい。マイクロインジェクション装置(micro-injection devices)は、的確な量の2種またはそれ以上の液状の有用な薬剤を拡張可能医療用装置の的確な位置に送るよう、公知の方法でコンピューター制御されてもよい。例えば、二薬噴出装置(dual agent jetting device)で2種の薬剤を同時に、または、順に開口部の中へと送達してもよい。有用な薬剤を拡張可能医療用装置の貫通している開口部に充填する場合は、充填する間、その貫通している開口部の管腔側を弾性のあるマンドレルで塞いで、有用な薬剤を、例えば溶媒などを用いて、液状の形態で送り込むことができるようにしてもよい。有用な薬剤はまた、手動式注入装置(manual injection device)で充填してもよい。

30

【0066】

〔実施例1〕

図7は、抗炎症剤および抗増殖剤を有する二薬ステント(dual drug stent)700であって、抗炎症剤および抗増殖剤が、再狭窄の生物学的プロセスに合うように特別に計画されたその二薬の独立した放出動態が得られるように、ステントの異なる穴から送達される二薬ステント700を示している。この実施例によれば、二薬ステントは、第一開口部710の組の中の抗炎症剤ピメクロリムスを、第二開口部720の組の中の抗増殖剤パクリタキセルとの組合せで、含んでいる。各薬剤は、マトリックス材料に入れられて、ステントの穴の中に、図8に示した放出動態を達成するよう設計された特殊なはめ込み配置(inlay arrangement)で提供されている。各々の薬物は、再狭窄を治療するために主に壁部の方へ送達される。

40

【0067】

図7に示されているように、ピメクロリムスは、穴の管腔側の障壁712を用いることによって、ステントの壁側へ指向性をもって送達されるようにステントの中に入れられている。障壁712は、生物分解性ポリマーによって形成されている。ピメクロリムスは、放出動態が二段階となるように穴に充填されている。ピメクロリムス放出の第一段階は、マトリックスの壁側に位置する領域716によって行われる。領域716は、高速放出製剤形態(fast release formulation)をしており、ピメクロリムスと生物分解性ポリマー(

50

PLGA)を、例えば約10%のポリマーに対して約90%の薬物のように、薬物の割合が高い状態で含んでいる。放出の第二段階は、マトリックスの中央領域714によって行われ、この中央領域714では、ピメクロリムスおよび生物分解性ポリマー(PLGA)の割合が約50%の薬物対約50%のポリマーとなっている。図8のグラフから分かるように、ピメクロリムス放出の第一段階は、充填されている薬物の約50%を最初の約24時間で送達する。放出の第二段階は、残りの50%を約2週間かけて送達する。このような放出態様は、血管形成術およびステント留置の後の炎症プロセスの進行に合わせて特別に計画されたものである。二段階放出を行うために二つの領域間で薬物濃度を変えることに加えて、または、これに代えて、異なるポリマー、もしくは、同一ポリマー中の異なるコモノマー比を2種の薬剤の異なる領域で使用し、二つの異なる放出速度を実現してもよい。

10

【0068】

パクリタキセルは、図8に示したように、最初の約24時間が過ぎた後、放物動態が実質的に線形的な放出となるように、開口部720に充填されている。パクリタキセルの開口部720は三つの領域に充填されており、この三つの領域としては、穴の管腔側にあり、最小限の薬物を有し、主にポリマーからなるベース領域722と、パクリタキセルおよびポリマー(PLGA)が濃度勾配があるように入れられている中央領域724と、パクリタキセルの放出を制御するポリマーを主に有するキャップ領域726とがある。パクリタキセルは、全薬物量の約5~約15%である初日の初期放出と、その後の約20~90日にわたる実質的に線形的な放出とで放出される。パクリタキセルを穴の中に濃度勾配がある状態で配置するさらに別の例は、前述したWO04/110302中に記載されている。

20

【0069】

図7は、図示の便宜上、薬物、障壁、およびキャップ領域を開口部内の別個の領域として示している。当然のことながら、これらの領域は、別個の領域でなくてもよく、異なる領域を混ぜることによって形成してもよい。したがって、障壁層は主に薬物のないポリマーであるが、利用する製造工程によっては、隣の領域の薬物が障壁領域に多少入ってもよい。

【0070】

送達する薬物の量は、ステントの大きさによって変わる。3mm×6mmのステントの場合、ピメクロリムスの量は約50~約300マイクログラムであり、好ましくは約100~約250マイクログラムである。このステントから送達されるパクリタキセルの量は、約5~約50マイクログラムであり、好ましくは約10~約30マイクログラムである。一例では、約200マイクログラムのピメクロリムスおよび約20マイクログラムのパクリタキセルが送達される。これらの薬物は、ステントの穴に交互に配置してもよい。しかしながら、これら2種の薬物の間で送達される投与量の大きな違いを考慮すると、パクリタキセルをステントの穴に三つおきまたは四つおきに配置することが好ましいであろう。あるいは、投与量が少ない薬物(パクリタキセル)を送達するための穴は、投与量が多い薬物のための穴よりも小さく作ることであってもよい。

30

【0071】

ポリマー/薬物はめ込みは、2004年4月1日に発行されたWO04/026182に記載されているような、コンピュータ制御された圧電式注入法(piezoelectric injection)によって形成する。WO04/026182は、参照によりその全内容を本明細書に組み入れる。圧電式注入器を用いて第一の薬剤のはめ込みを最初に形成し、その後、第二の薬剤のはめ込みを形成することができる。あるいは、WO04/02182のシステムでは、2種の薬剤を同時に分配するために、デュアル圧電式ディスペンサー(dual piezoelectric dispensers)を備えてもよい。

40

【0072】

〔実施例2〕

本実施例によれば、二薬ステントは、第一開口部710の組の中のグリベックを、第二

50

開口部 720 の組の中の抗増殖剤パクリタキセルとの組合せで、含んでいる。各薬剤は、マトリックス材料に入れて、ステントの穴の中に、図 8 に示した放出動態を達成するように設計された特殊なはめ込み配置で提供されている。

【0073】

グリベックは、初日の速い初期放出と、その後の一週間から二週間にわたる遅い放出を含む二段階放出で送達される。グリベックの放出の第一段階は、充填された薬物の約 50 % を最初の約 24 時間で送達する。放出の第二段階は、残りの 50 % を約 1 ~ 2 週間で送達する。パクリタキセルは、図 8 に示したように、かつ、実施例 1 で前述したように、最初の約 24 時間を過ぎた後、実質的に線形的に放出される放出動態となるように開口部 720 に充填される。

10

【0074】

送達される薬物の量は、ステントの大きさにより変わる。3 mm x 6 mm のステントの場合、グリベックの量は約 200 ~ 約 500 マイクログラムであり、好ましくは約 300 ~ 約 400 マイクログラムである。このステントから送達されるパクリタキセルの量は、約 5 ~ 約 50 マイクログラムであり、好ましくは約 10 ~ 約 30 マイクログラムである。実施例 1 のように、薬物は、ステントの穴に交互に配置してもよいし、交互ではない方法で散在させてもよい。ポリマー / 薬物はめ込みは、実施例 1 に記載の方法で形成する。

【0075】

〔実施例 3〕

本実施例によれば、二薬ステントは、第一開口部の組の中の PKC - 412 (細胞増殖調整物質) を、第二開口部の組の中の抗増殖剤パクリタキセルとの組合せで、含んでいる。各薬剤は、マトリックス材料に入れて、ステントの穴の中に、以下に述べる放出動態を達成するように設計された特殊なはめ込み配置で提供されている。

20

【0076】

PKC - 412 は、最初の約 24 時間を過ぎたら、実質的に一定の放出速度で、約 4 ~ 16 週間、好ましくは約 6 ~ 12 週間にわたって送達される。パクリタキセルは、最初の約 24 時間を過ぎた後、実質的に線形的な放出が約 4 ~ 16 週間、好ましくは約 6 ~ 12 週間にわたって行われる放出動態となるように開口部に充填される。

【0077】

送達される薬物の量は、ステントの大きさによって変わる。3 mm x 6 mm のステントの場合、PKC - 412 の量は、約 100 ~ 約 400 マイクログラムであり、好ましくは約 150 ~ 約 250 マイクログラムである。このステントから送達されるパクリタキセルは、約 5 ~ 約 50 マイクログラムであり、好ましくは約 10 ~ 約 30 マイクログラムである。実施例 1 のように、薬物はステントの穴に交互に配置してもよいし、交互ではない方法で散在させてもよい。ポリマー / 薬物はめ込みは、実施例 1 に記載の方法で形成する。

30

【0078】

〔治療薬〕

本発明は、他の細胞毒性剤または細胞増殖抑制剤、および微小管安定化剤に加え、パクリタキセル、ラパマイシン、クラドリビン (cladribine) (CdA)、およびこれらの誘導体を含む抗再狭窄剤の送達に関する。本明細書では、主に抗再狭窄剤について説明したが、本発明は他の薬剤を単独で、または、抗再狭窄剤と併用して送達するのにも使用してもよい。本発明とともに用いられるいくつかの治療薬であって、主として (primarily) 管腔内に、主として壁部に、あるいはその両方へ送達してもよく、単独または併用して送達してもよい治療薬としては、これらに限定はされないが、抗増殖剤、抗トロンビン、免疫抑制剤 [シロリムス (sirolimus) を含む]、抗脂質剤 (antilipid agents)、抗炎症剤、抗腫瘍剤、抗血小板剤、血管形成剤 (angiogenic agents)、抗血管形成剤 (anti-angiogenic agents)、ビタミン類、抗有糸分裂剤 (antimitotics)、メタロプロテアーゼ阻害剤 (metalloproteinase inhibitors)、一酸化窒素供与体、エストラジオール、抗硬化剤 (anti-sclerosing agents)、および血管作用薬 (vasoactive agents)、内皮増殖因子 (endothelial growth factors)、エストロゲン、ベータブロッカー (beta blockers)、A Z ブロッカー (AZ block

40

50

ers)、ホルモン類、スタチン類、インスリン成長因子(insulin growth factors)、抗酸化剤、膜安定剤、カルシウム拮抗剤、レテノイド(retenoid)、ビパリルジン(bivalirudin)、フェノクソディオール(phenoxodiol)、エトポシド(etoposide)、チクロピジン(ticlopidine)、ジピリダモール(dipyridamole)、およびトラピジル(trapidil)単独で、もしくは本明細書で言及した任意の治療薬との併用を含む。治療薬として、数例挙げると、ペプチド、リポタンパク質、ポリペプチド、ポリペプチドをコードしたポリヌクレオチド(polynucleotides encoding polypeptides)、脂質、タンパク質薬物、タンパク質複合体薬物、酵素、オリゴヌクレオチドおよびそれらの誘導体、リボザイム、その他の遺伝物質、細胞、アンチセンス(antisense)、オリゴヌクレオチド、モノクローナル抗体、血小板、プリオン、ウイルス、細菌、および真核細胞(例えば、内皮細胞、幹細胞、ACE阻害剤、単球/マクロファージあるいは血管平滑筋細胞)も含む。治療薬は、ホストに投与すると、望ましい薬物へ代謝されるプロドラッグ(pro-drug)であってもよい。さらに、治療薬は、治療層に取り込む前は、マイクロカプセル、ミクロスフェア、マイクロバブル、リポソーム、ニオソーム、乳剤、分散剤(dispersions)等のように調剤前のものであってもよい。治療薬はまた、放射性同位元素、または、光や超音波エネルギーのような何らかの他のエネルギーの形態により、若しくは、全身投与可能な他の循環分子により活性化される薬剤であってもよい。治療薬は、血管新生、再狭窄、細胞増殖、血栓形成、血小板凝集、凝血、および、血管拡張の調整を含む複数の機能を果たすことがあってもよい。

【0079】

抗炎症剤としては、これらに限定はされないが、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID){例えば、アリール酢酸誘導体[例えば、ジクロフェナク(Diclofenac)];アリールプロピオン酸誘導体[例えば、ナプロキセン(Naproxen)];および、サリチル酸誘導体[例えば、ジフルニサル(Diflunisal)]}を含む。抗炎症剤としては、糖質コルチコイド(ステロイド)[例えば、デキサメタゾン(dexamethasone)、アスピリン、プレドニゾロン(prednisolone)、およびトリアムシノロン(triamcinolone)]、パーフェニドン(pirfenidone)、メクロフェナム酸(meclofenamic acid)、トラニラスト(tranilast)、および非ステロイド性抗炎症剤を含む。抗炎症剤は、抗増殖剤に対する組織の反応を軽減するために、抗増殖剤との併用で使用してもよい。

【0080】

薬剤にはまた、抗リンパ球剤(anti-lymphocytes);抗マクロファージ剤(anti-macrophage substances);免疫調節剤;シクロオキシゲナーゼ阻害剤(cyclooxygenase inhibitors);抗酸化剤;コレステロール低下剤;スタチン類およびアンギオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme)(ACE);線維素溶解剤(fibrinolytics);内因性凝固カスケード(intrinsic coagulation cascade)阻害剤;抗高リポタンパク血症薬(antihyperlipoproteinemics);および、抗血小板剤;代謝拮抗剤[例えば、2-クロロデオキシアデノシン(2-chlorodeoxy adenosine)(2-CD Aまたはクラドリピン)];免疫抑制剤[シロリムス、エベロリムス(everolimus)、タクロリムス(tacrolimus)、エトポシド、およびミトキサントロン(mitoxantrone)を含む];抗白血球剤(anti-leukocytes)[例えば、2-CD A、インターロイキン1阻害剤(IL-1 inhibitors)、抗CD116/CD18モノクローナル抗体、VCAMまたはICAMに対するモノクローナル抗体、亜鉛プロトポルフィリン(zinc protoporphyrin)];一酸化窒素を増加させる薬物のような抗マクロファージ剤;グリタゾン(glitazones)を含む対インスリン細胞増感剤(cell sensitizers to insulin);高比重リポタンパク質(high density lipoproteins)(HDL)およびそれらの誘導体;および、HDL合成複製物(synthetic facsimile of HDL)[例えば、リピトール(lipitor)、ロバスタチン(lovastatin)、プラバスタチン(pravastatin)、アトルバスタチン(atrovastatin)、シンバスタチン(simvastatin)、およびスタチン誘導体];アデノシンおよびジピリダモールのような血管拡張剤;一酸化窒素供与体;プロスタグランジン(prostaglandins)およびそれらの誘導体;抗TFF化合物;高血圧剤(ベータブロッカー、ACE阻害剤、およびカルシウムチャネルブロッカーを含む);血管活性腸管ポリペプチド(vasoactive intestinal polypeptides)(VIP)を含む血管作用剤;インスリン;対

10

20

30

40

50

インスリン細胞増感剤 [グリタゾン、 P P A R 作用薬 (PPAR agonists)、およびメトホルミン (metformin) を含む] ; プロテインキナーゼ ; レステン - N G (resten-NG) を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド ; 抗血小板剤 [例えば、チロフィバン (tirofiban)、エプチフィバチド (eptifibatide)、およびアブシキシマブ (abciximab) を含む] ; 心臓保護剤 [例えば、V I P、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (pituitary adenylate cyclase-activating peptide) (P A C A P)、アポリポタンパク質 A - I ミラノ、アムロジピン (amlodipine)、ニコランジル (nicorandil)、シロスタキソン (cilostaxone)、およびチエノピリジン (thienopyridine) を含む] ; C O X - 1 および C O X - 2 阻害剤を含むシクロオキシゲナーゼ阻害剤 ; および、オムニパトリラット (omnipatrilat) を含む解糖系代謝を増加させるペプチダーゼ阻害剤 (peptidase inhibitor) も含まれる。炎症の治療に用いてもよい他の薬物としては、脂質低下剤、エストロゲンおよびプロゲステロン、エンドセリン受容体作用薬 (endothelin receptor agonists) およびインターロイキン - 6 拮抗薬、そしてアディポネクチン (Adiponectin) が含まれる。

10

【 0 0 8 1 】

薬剤は、遺伝子治療に基づいた手段を用いて、拡張可能医療用装置と組み合わせて送達してもよい。遺伝子治療とは、外来遺伝子を細胞または組織に送達し、これにより、標的細胞に外来遺伝子産物を発現させることをいう。遺伝子は、通常、機械的な方法またはベクターを介した方法 (vector-mediated method) で送達される。

【 0 0 8 2 】

本明細書に記載のいくつかの薬剤は、薬剤の活性を保存する添加剤と組み合わせられてもよい。例えば、界面活性剤、制酸剤、抗酸化剤、および、洗浄剤を含む添加剤は、タンパク質薬物の変性および凝集を最小限にするために用いてることができる。陰イオン性、陽イオン性、または非イオン性界面活性剤を使用してもよい。非イオン性賦形剤 (nonionic excipient) の例としては、これらに限定はされないが、糖 (ソルビトール、ショ糖、トレハロースを含む) ; デキストラン類 [デキストラン、カルボキシメチル (C M) デキストラン、ジエチルアミノエチル (D E A E) デキストランを含む] ; 糖誘導体 [D - グルコサミン酸、D - グルコースジエチルメルカプタール (D-glucose diethyl mercaptal) を含む] ; 合成ポリエーテル [ポリエチレングリコール (P E O) およびポリビニルピロリドン (P V P) を含む] ; カルボン酸 (D - 乳酸、グリコール酸、およびプロピオン酸を含む) ; 疎水性界面に親和性を持つ界面活性剤 { N - ドデシル - ベータ - D - マルトシド (n-dodecyl-.beta.-D-maltoside)、N - オクチル - ベータ - D - グルコシド (n-octyl-.beta.-D-glucoside)、P E O - 脂肪酸エステル [例えば、ステアリン酸エステル (m y r j 5 9) またはオレイン酸エステル]、P E O - ソルビタン脂肪酸エステル [例えば、ツイーン 8 0 (Tween 80)、P E O - 2 0 ソルビタンモノオレイン酸エステル]、ソルビタン脂肪酸エステル (例えば、S P A N 6 0、ソルビタンモノステアリン酸エステル)、P E O - グリセリン脂肪酸エステルを含む } ; グリセリン脂肪酸エステル (例えば、モノステアリン酸グリセリン)、P E O - 炭化水素エーテル (例えば、P E O - 1 0 オレイルエーテル) ; トリトン X - 1 0 0 (triton X-100) ; およびルブロール (Lubrol) を含む。イオン性洗浄剤の例としては、これらに限定はされないが、脂肪酸塩 (ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸亜鉛を含む) ; リン脂質 [レシチンおよびフォスファチジルコリン (P C) を含む] ; C M - P E G ; コール酸 ; ドデシル硫酸ナトリウム (S D S) ; ドキュセート (docusate) (A O T) ; およびタウロコール酸を含む。

20

30

40

【 0 0 8 3 】

他の例示的な実施形態によれば、本明細書に記載したようなステントすなわち腔内骨組には、穴すなわち開口部に沈着させた 1 種またはそれ以上の治療薬に加え、抗血栓剤でコーティングを施してもよい。例示的な一実施形態では、開口部を有するようにステントを製作し、開口部に他の治療薬を加えるまたは沈着させる前に、担体媒体物 (carrier vehicle) (ポリマーまたはポリマーマトリックス) と共に、または担体媒体物なしで、抗血栓剤をステントまたはステントの一部に付着させてもよい。この例示的な実施形態では、開

50

口部の壁部の表面だけでなく、ステントの管腔側の表面および管腔とは反対の表面が抗血栓剤で被覆される、すなわち、コーティングを施されうる。別の例示的な実施形態では、ステントを最初に抗血栓剤で被覆、すなわちコーティングし、その後、開口部を製作してもよい。この例示的な実施形態では、管腔側の表面および管腔とは反対の表面のみに抗血栓剤、すなわちコーティングを有し、開口部の壁部には有さないようになるであろう。これらの各実施形態では、任意の数の抗血栓剤をステントの全体または一部に付着させることができる。さらに、抗血栓剤をステントに付着させるには、公知の手法をいくつ利用してもよく、コーディス・コーポレーション(Cordis Corporation)のBx Velocity(登録商標)冠状動脈用ステント上のHEPACOAT(商標)で利用されたような手法を利用してもよい。あるいは、ステントは、抗血栓剤コーティングとは独立に、または、それに加えて、細胞接着および内皮化(endothelialization)を高めるために、粗い表面性状で製造したり、微細構造を有することであってもよい。さらに、任意の数の治療薬を開口部内に沈着させてもよく、また、異なる薬剤をステントの異なる領域で利用してもよい。

【0084】

前述のように、本発明によれば、任意の数の薬物または薬剤を利用できる点に留意することは重要であり、このような薬物または薬剤としては、抗増殖/抗細胞分裂剤{天然物[例えば、ビンカアルカロイド(vinca alkaloids)(すなわち、ビンブラスチン(vinblastine)、ビンクリスチン(vincristine)、およびビノレルビン(vinorelbine))、パクリタキセル、エビジポドフィロトキシン(epidipodophyllotoxins)(すなわち、エトポシド、テニポシド(teniposide))、抗生物質[ダクチノマイシン(dactinomycin)(アクチノマイシンD)、ダウノルピシン(daunorubicin)、ドキソルピシンおよびイダルピシン、アントラサイクリン類(anthracyclines)、ミトキサントロン(mitoxantrone)、ブレオマイシン(bleomycins)、プリカマイシン(plicamycin)(ミトラマイシン(mithramycin))およびマイトマイシン]、酵素(L-アスパラギンを全身的に代謝し、自己のアスパラギンを合成する能力を持たない細胞を死滅させるL-アスパラギナーゼ)を含む];抗血小板剤[G(GP)IIb/IIIa阻害剤およびビトロネクチン受容体拮抗剤(vitronectin receptor antagonists)];抗増殖/抗細胞分裂アルキル化剤[例えば、ナイトロジェンマスタード[メクロレタミン(mechlorethamine)、シクロホスファミド(cyclophosphamide)およびその類似体、メルファラン(melphalan)、クロランブシル(chlorambucil)]、エチレンイミンおよびメチルメラミン[ヘキサメチルメラミン(hexamethylmelamine)およびチオテパ]、アルキルスルホン酸-ブスルファン、ニトロソ尿素[カルムスチン(carmustine)(BCNU)およびその類似体、ストレプトゾシン(streptozocin)]、トラゼン-ダカルバジン(dacarbazine)(DTIC)];抗増殖/抗細胞分裂対謝拮抗剤[例えば、葉酸類似体(メトトレキサート)、ピリミジン類似体[フルオロウラシル、フロクスウリジン(flouxuridine)、およびシタラビン]、プリン類似体および関連阻害剤[メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンおよび2-クロロデオキシアデノシン(クラドリビン)]};白金配位錯体(シスプラチン、カルボプラチン)、プロカルバジン(procarbazine)、ヒドロキシ尿素、ミトタン(mitotane)、アミノグルテチミド(aminoglutethimide);ホルモン類(すなわち、エストロゲン);抗凝血剤(ヘパリン、合成ヘパリン塩およびその他のトロンビン阻害剤);線維素溶解剤(例えば、組織型プラスミノゲン活性化因子、ストレプトキナーゼおよびウロキナーゼ)、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル(clopidogrel)、アブシキシマブ;抗遊走剤;抗分泌剤[ブレベルジン(breveldin)];抗炎症剤:例えば、副腎皮質ステロイド[コルチゾール、コルチゾン、フルドロコルチゾン(fludrocortisone)、プレドニゾン(prednisone)、プレドニゾロン(prednisolone)、6-メチルプレドニゾロン(methylprednisolone)、トリアムシノロン、ベタメタゾン(betamethasone)、およびデキサメタゾン(dexamethasone)]、非ステロイド剤[サリチル酸誘導体、すなわち、アスピリン;パラ-アミノフェノール誘導体、すなわちアセトアミノフェン;インドールおよびインデン酢酸(インドメタシン、スリンダク(sulindac)、およびエトドラク(etodolac))、ヘテロアリーール酢酸(トルメチン(tolmetin)、ジクロフェナク、およびケトロラク(ketorolac))、アリーールプロピオン酸(イブプロフェン

10

20

30

40

50

およびその誘導体)、アントラニル酸(メフェナム酸、およびメクロフェナム酸(meclofenamic acid))、エノール酸(ピロキシカム(piroxicam)、テノキシカム(tenoxicam)、フェニルブタゾン、およびオキシフェンタトラゾン(oxyphenthatrazone))、ナブメトン(nabumetone)、金化合物(オーラノフィン(auranofin)、オーロチオグルコース(aurothioglu cose)、金チオリンゴ酸ナトリウム)] ; 免疫抑制剤: シクロスポリン、タクロリムス(F K - 5 0 6)、シロリムス(ラパマイシン)、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル(mucophenolate mofetil)] ; 血管形成剤: 血管内皮増殖因子(V E G F)、線維芽細胞増殖因子(F G F)、血小板由来成長因子(P D G F)、赤血球生成促進因子(erythropoietin); アンジオテンシン受容体ブロッカー; 一酸化窒素供与体; アンチセンスオリゴヌクレオチドおよびそれらの組合せ; 細胞周期阻害剤、m T O R 阻害剤、および増殖因子シグナル伝達キナーゼ阻害剤を含む。

10

【 0 0 8 5 】

次に、図 9 A、9 B および 9 C を参照すると、ステントの一部を概略的に表したものが図示されている。

【 0 0 8 6 】

図 9 A に示されているように、ステント 9 0 0 は、実質的に円形の開口部 9 0 2 を複数備えている。この例示的な実施形態では、複数の、実質的に円形の開口部 9 0 2 がステント 9 0 0 の壁部を貫通している。換言すれば、複数の、実質的に円形の開口部 9 0 2 は、ステント 9 0 4 の管腔とは反対側の表面からステント 9 0 6 の管腔とは反対側の表面まで延びている。ここで、壁部の厚みは、管腔側の表面と管腔とは反対側の表面との間の距離で規定される。しかしながら、他の実施形態では、開口部がステント 9 0 0 の壁部を貫通する必要はない。例えば、開口部または貯蔵部は、管腔側の表面もしくは管腔とは反対側の表面の一方または両方から部分的に延びていてもよい。図 9 A のステント 9 0 0 は、処置しないままの表面 9 0 4 および 9 0 6 と、空の開口部 9 0 2 とを備えている。

20

【 0 0 8 7 】

図 9 B では、少なくとも一方の表面が治療薬 9 0 8 でコーティングされている。治療薬は、好ましくは、ヘパリンのような抗血栓剤を含むが、任意の抗血栓剤を利用してもよい。抗血栓剤は、簡単に前述したように、任意の手法を利用して付着させることができる。この例示的な実施形態では、管腔とは反対側の表面および管腔側の表面の両方に抗血栓剤が付着させてある。さらに、この連結部における複数の、実質的に円形の開口部 9 0 2 の中には何もないので、開口部 9 0 2 の壁部にも多少の抗血栓剤が付着していてもよい。開口部 9 1 0 の壁部に付着している抗血栓剤の量は、その薬剤をどのようにして付着させるかに依存する。例えば、薬剤がディップコーティング(dip coating)法で付着させられていれば、開口部の壁部には、スプレーコーティング法(spray coating technique)を利用して薬剤が付着させられた場合よりも多くの薬剤が付くことになる。本明細書に記載したように、この例示的な実施形態では、露出している全ての表面には相当量の抗血栓剤が付着しているが、別の例示的な実施形態では、特定の表面にだけ抗血栓剤が付着していることであってもよい。例えば、例示的な一実施形態では、血液と接触する表面だけが抗血栓剤で処理されていてよい。さらに別の例示的な代替的な実施形態では、一方または両方の表面が抗血栓剤がコーティングされていて、開口部の壁部はコーティングされていなくてもよい。このようなことは、コーティングをする前に開口部に栓をしたり、抗血栓剤を付けた後に開口部を形成したりということを含むいくつもの方法で行うことができる。

30

40

【 0 0 8 8 】

図 9 C は、この例示的な実施形態による完成したステントを示している。この図に示されているように、複数の、実質的に円形の開口部 9 0 2 は、本明細書に記載したような再狭窄のような血管疾患および炎症、または、他のあらゆる疾患を治療するための、1 種またはそれ以上の治療薬で充填されている。各開口部 9 0 2 は、詳細に前述したように、同一の治療薬で充填されてもよいし、異なる薬剤で充填されてもよい。図に示されているように、これらの異なる薬剤 9 1 2、9 1 4 および 9 1 6 は、特定のパターンで用いられている。もっとも、詳細に前述したように、異なる濃度の単一の薬剤を利用するのと同様に

50

、あらゆる組合せが可能である。ラパマイシンのような薬物は、任意の適切な方法で開口部 902 に沈着させることができる。薬剤を沈着させる手法としては、マイクロピペット法(micro-pipetting method)、および/または、インクジェット式充填法(ink-jet filling method)がある。例示的な実施形態では、薬物の充填が、開口部内の薬物、および/または、薬物/ポリマーマトリックスがステント表面の高さより低くなり、周囲組織と接触しないようになされる。あるいは、開口部は、薬物、および/または、薬物/ポリマーマトリックスが周囲組織と接触できるように充填されてもよい。さらに、各薬物の総投与量は、複数の薬物を利用する場合、最大限柔軟に設計されてもよい。さらに、各薬物の放出速度は個別に制御されてもよい。例えば、端部近傍の開口部は、エッジ再狭窄を治療するために、より多くの薬物が入っていてもよい。

10

【0089】

この例示的な実施形態によれば、穴または開口部は、薬物治療をもっとも効果的に行うためだけではなく、異なる薬部の間を物理的に隔てるためにも構成することができる。このように物理的に隔てることは、薬剤が互いに作用するのを防止するのに役立つ。

【0090】

本明細書で使用する場合、ラパマイシンには、ラパマイシンと、全ての類似体、誘導体およびFKBP12と結合する抱合体、および、他のイムノフィリンが含まれ、そして、TORの抑制を含むラパマイシンと同一の薬理特性を有する。さらに、本明細書に記載の全ての薬物および薬剤は、それらの類似体、誘導体および抱合体を含む。

【0091】

20

図示し、記載したものは、最も実用的で好ましい実施形態と思われるものであるが、記載し、図示した具体的な設計および方法から逸脱したものは当業者に分かることは明らかであり、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく使用することができる。本発明は、説明し、図示した特定の構造に限定されないが、添付した特許請求の範囲内に入るであろう全ての変更例と矛盾しないように構成されるべきである。

【0092】

〔実施の態様〕

(1) 拡張可能な管腔内医療用装置において、

血管内に送達するための第一直径から、前記血管を広げるための第二直径まで拡張可能である実質的に円筒形の装置であって、管腔側の表面、および管腔とは反対側の表面を有し、前記管腔側の表面および前記管腔とは反対側の表面の間の距離が前記実質的に円筒形の装置の壁部の厚みを規定している、実質的に円筒形の装置と、

30

前記実質的に円筒形の装置に設けられた複数の開口部であって、各々が貯蔵部として構成されている、開口部と、

前記実質的に円筒形の装置に付着している抗血栓剤と、
を備える、拡張可能な管腔内医療用装置。

(2) 拡張可能な管腔内医療用装置において、

血管内に送達するための第一直径から、前記血管を広げるための第二直径まで拡張可能である実質的に円筒形の装置であって、管腔側の表面、および管腔とは反対側の表面を有し、前記管腔側の表面および前記管腔とは反対側の表面の間の距離が前記実質的に円筒形の装置の壁部の厚みを規定している、実質的に円筒形の装置と、

40

前記実質的に円筒形の装置に設けられた複数の開口部であって、各々が貯蔵部として構成されている、開口部と、

前記管腔側の表面および前記管腔とは反対側の表面の少なくとも一方に付着している抗血栓剤と、

を備える、拡張可能な管腔内医療用装置。

【0093】

(3) 拡張可能な管腔内医療用装置において、

血管内に送達するための第一直径から、前記血管を広げるための第二直径まで拡張可能である実質的に円筒形の装置であって、管腔側の表面、および管腔とは反対側の表面を有

50

し、前記管腔側の表面および前記管腔とは反対側の表面の間の距離が前記実質的に円筒形の装置の壁部の厚みを規定している、実質的に円筒形の装置と、

前記実質的に円筒形の装置に設けられた複数の開口部であって、各々が貯蔵部として構成されている、開口部と、

前記管腔側の表面、前記管腔とは反対側の表面、および、前記開口部の表面の少なくとも一つに付着している抗血栓剤と、

を備える、拡張可能な管腔内医療用装置。

(4) 拡張可能な管腔内医療用装置において、

血管内に送達するための第一直径から、前記血管を広げるための第二直径まで拡張可能である実質的に円筒形の装置であって、管腔側の表面、および管腔とは反対側の表面を有し、前記管腔側の表面および前記管腔とは反対側の表面の間の距離が前記実質的に円筒形の装置の壁部の厚みを規定している、実質的に円筒形の装置と、

前記実質的に円筒形の装置に設けられた複数の開口部であって、少なくとも1種の治療薬を制御しながら前記血管に送達するよう保持するための貯蔵部として各々が構成されている、開口部と、

前記実質的に円筒形の装置に付着している抗血栓剤と、

を備える、拡張可能な管腔内医療用装置。

【0094】

(5) 拡張可能な管腔内医療用装置において、

血管内に送達するための第一直径から、前記血管を広げるための第二直径まで拡張可能である実質的に円筒形の装置であって、管腔側の表面、および管腔とは反対側の表面を有し、前記管腔側の表面および前記管腔とは反対側の表面の間の距離が前記実質的に円筒形の装置の壁部の厚みを規定している、実質的に円筒形の装置と、

前記実質的に円筒形の装置に設けられた複数の開口部であって、少なくとも1種の治療薬を制御しながら前記血管に送達するよう保持するための貯蔵部として各々が構成されている、開口部と、

前記管腔側の表面および前記管腔とは反対側の表面の少なくとも一方に付着している抗血栓剤と、

を備える、拡張可能な管腔内医療用装置。

(6) 拡張可能な管腔内医療用装置において、

血管内に送達するための第一直径から、前記血管を広げるための第二直径まで拡張可能である実質的に円筒形の装置であって、管腔側の表面、および管腔とは反対側の表面を有し、前記管腔側の表面および前記管腔とは反対側の表面の間の距離が前記実質的に円筒形の装置の壁部の厚みを規定している、実質的に円筒形の装置と、

前記実質的に円筒形の装置に設けられた複数の開口部であって、少なくとも1種の治療薬を制御しながら前記血管に送達するよう保持するための貯蔵部として各々が構成されている、開口部と、

前記管腔側の表面、前記管腔とは反対側の表面、および、前記開口部の表面の少なくとも一つに付着している抗血栓剤と、

を備える、拡張可能な管腔内医療用装置。

【0095】

(7) 実施態様1から6のいずれか1つに記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、前記複数の開口部は、前記管腔側の表面から前記管腔とは反対側の表面まで延びている、拡張可能な管腔内医療用装置。

(8) 実施態様1から6のいずれか1つに記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、前記複数の開口部は、前記管腔側の表面および前記管腔とは反対側の表面の一方から前記実質的に円筒形の装置の前記壁部の厚みの中へと部分的に延びている、拡張可能な管腔内医療用装置。

(9) 実施態様1から6のいずれか1つに記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、前記複数の開口部は、1種またはそれ以上の治療薬を備えている、拡張可能な管腔内医

10

20

30

40

50

療用装置。

(1 0) 実施態様 9 に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記 1 種またはそれ以上の治療薬は、ラパマイシンを含む、拡張可能な管腔内医療用装置。

(1 1) 実施態様 1 0 に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記 1 種またはそれ以上の治療薬は、ラパマイシン類似体を含む、拡張可能な管腔内医療用装置。

(1 2) 実施態様 1 0 に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記 1 種またはそれ以上の治療薬は、ラパマイシン誘導体を含む、拡張可能な管腔内医療用装置。

10

(1 3) 実施態様 1 0 に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記 1 種またはそれ以上の治療薬は、ラパマイシン抱合体を含む、拡張可能な管腔内医療用装置。

(1 4) 実施態様 9 に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記 1 種またはそれ以上の治療薬は、ピメクロリムスを含む、拡張可能な管腔内医療用装置。

(1 5) 実施態様 9 に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記 1 種またはそれ以上の治療薬は、パクリタキセルを含む、拡張可能な管腔内医療用装置。

(1 6) 実施態様 9 に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記複数の開口部は、前記 1 種またはそれ以上の治療薬によって部分的に充填されている、拡張可能な管腔内医療用装置。

20

(1 7) 実施態様 9 に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記複数の開口部は、前記 1 種またはそれ以上の治療薬によって充填されている、拡張可能な管腔内医療用装置。

(1 8) 実施態様 9 に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記複数の開口部は、前記 1 種またはそれ以上の治療薬によって過剰に充填されている、拡張可能な管腔内医療用装置。

(1 9) 実施態様 9 に記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記 1 種またはそれ以上の治療薬は、生体吸収性ポリマーマトリックスに組み込まれている、拡張可能な管腔内医療用装置。

30

(2 0) 実施態様 1 から 6 のいずれか 1 つに記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記抗血栓剤は、ヘパリンを含む、拡張可能な管腔内医療用装置。

(2 1) 実施態様 1 から 6 のいずれか 1 つに記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記抗血栓剤は、低分子量ヘパリンを含む、拡張可能な管腔内医療用装置。

(2 2) 実施態様 1 から 6 のいずれか 1 つに記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記抗血栓剤は、脱硫酸ヘパリンを含む、拡張可能な管腔内医療用装置。

40

【 0 0 9 6 】

(2 3) 実施態様 1 から 6 のいずれか 1 つに記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記抗血栓剤は、分画ヘパリンを含む、拡張可能な管腔内医療用装置。

(2 4) 実施態様 1 から 6 のいずれか 1 つに記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記抗血栓剤は、ワルファリンを含む、拡張可能な管腔内医療用装置。

(2 5) 実施態様 1 から 6 のいずれか 1 つに記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

前記抗血栓剤は、シロスタゾールを含む、拡張可能な管腔内医療用装置。

50

(26) 実施態様 1 から 6 のいずれか 1 つに記載の拡張可能な管腔内医療用装置において、

抗血栓剤の組合せ、
をさらに備える、拡張可能な管腔内医療用装置。

【図面の簡単な説明】

【0097】

【図1】本発明による、端部に有用な薬剤がある拡張可能医療用装置の等角投影図である。

【図2】本発明による、中央部分に有用な薬剤があり、端部に有用な薬剤がない拡張可能医療用装置の等角投影図である。

【図3】本発明による、異なる有用な薬剤が異なる穴に入っている拡張可能医療用装置の等角投影図である。

【図4】本発明による、異なる有用な薬剤が交互に穴に入っている拡張可能医療用装置の等角投影図である。

【図5】本発明による、架橋要素に有用な薬剤用開口部がある拡張可能医療用装置の一部分の拡大側面図である。

【図6】本発明による、分岐開口部を有する拡張可能医療用装置の一部分の拡大側面図である。

【図7】本発明による、複数の第一の穴に入っている抗炎症剤のような第一の薬剤と、複数の第二の穴に入っている抗増殖剤のような第二の薬剤との組合せを有する拡張可能医療用装置の断面図である。

【図8】本発明による、図7の拡張可能医療用装置によって送達された抗炎症剤および抗増殖剤の一例の放出速度のグラフである。

【図9A】本発明による、拡張可能医療用装置の他の例示的な実施形態の一部を概略的に表す図である。

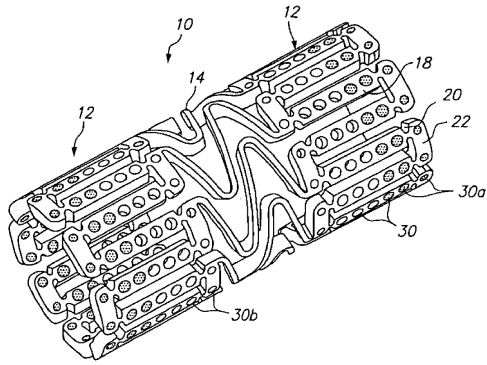
【図9B】本発明による、拡張可能医療用装置の他の例示的な実施形態の一部を概略的に表す図である。

【図9C】本発明による、拡張可能医療用装置の他の例示的な実施形態の一部を概略的に表す図である。

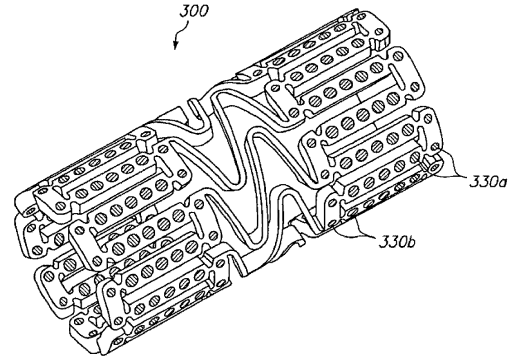
10

20

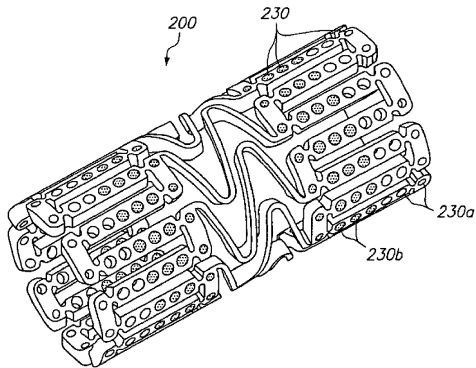
【図 1】



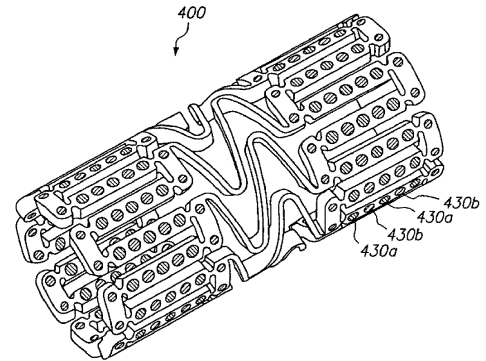
【図 3】



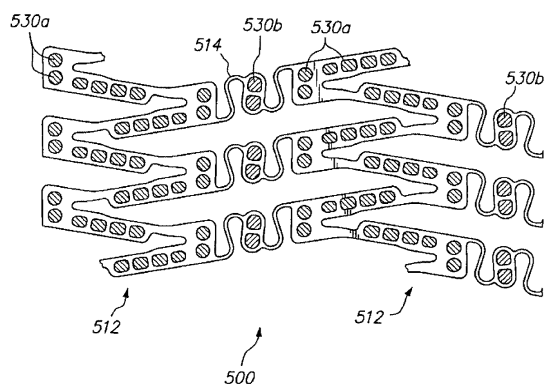
【図 2】



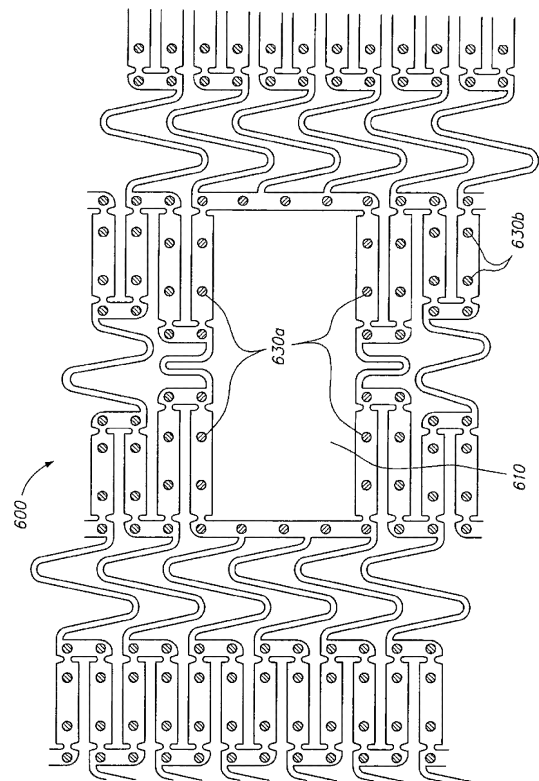
【図 4】



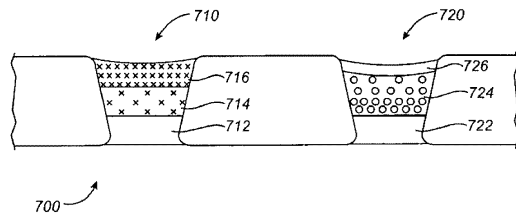
【図 5】



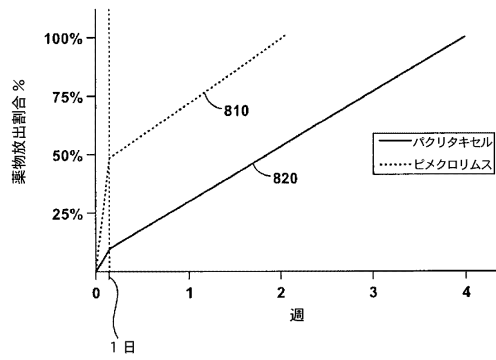
【図 6】



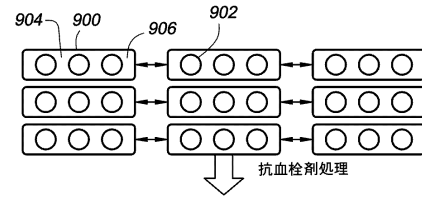
【図 7】



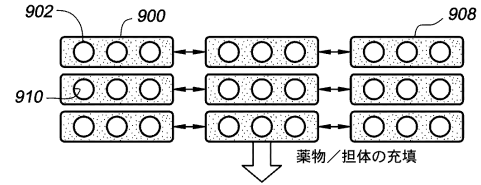
【図 8】



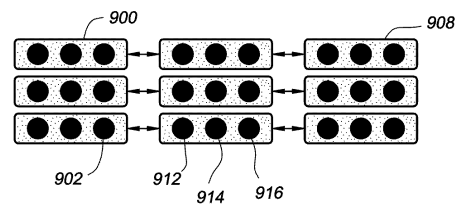
【図 9 A】



【図 9 B】



【図 9 C】



フロントページの続き

合議体

審判長 山口 直

審判官 松下 聡

審判官 関谷 一夫

(56)参考文献 特表2006-500121(JP,A)
特開平10-295823(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61F2/06