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

特許第5603598号
(P5603598)

(45)発行日　平成26年10月8日(2014.10.8)　(24)登録日　平成26年8月29日(2014.8.29)

(51)Int.Cl.		F I		
A61M 29/02	(2006.01)	A61M	29/02	
A61L 27/00	(2006.01)	A61L	27/00	P

請求項の数 19　(全 20 頁)

(21)出願番号	特願2009-545647 (P2009-545647)
(86)(22)出願日	平成20年1月8日 (2008.1.8)
(65)公表番号	特表2010-515539 (P2010-515539A)
(43)公表日	平成22年5月13日 (2010.5.13)
(86)国際出願番号	PCT/US2008/050536
(87)国際公開番号	WO2008/086369
(87)国際公開日	平成20年7月17日 (2008.7.17)
審査請求日	平成22年9月1日 (2010.9.1)
審判番号	不服2013-17800 (P2013-17800/J1)
審判請求日	平成25年9月13日 (2013.9.13)
(31)優先権主張番号	60/884,005
(32)優先日	平成19年1月8日 (2007.1.8)
(33)優先権主張国	米国 (US)
(31)優先権主張番号	60/912,408
(32)優先日	平成19年4月17日 (2007.4.17)
(33)優先権主張国	米国 (US)

(73)特許権者　508013641
ミセル　テクノロジーズ、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国２７７１３－４３８４　ノースカロライナ州ダーハム、キャピトラ・ドライブ　８０１番、スウィート１
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100084146
弁理士　山崎　宏
(74)代理人　100156122
弁理士　佐藤　剛

最終頁に続く

(54)【発明の名称】生物分解層を有するステント

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ａ．ステントフレームワーク；および

ｂ．積層冠状動脈用ステントを形成するための該ステントフレームワーク上で沈着した複数の層を含む積層冠状動脈用ステントであって、

ここに、少なくとも１つの該層は生体吸収性ポリマーを含み；

ステントフレームワーク上の層は、３００ｍｍＨｇより大きいステントに対するフープ強度を提供し、かつ、ステントフレームワークは、積層冠状動脈用ステントの厚みの約５０％以下の厚みを有することを特徴とする該ステント。

【請求項２】

ステントフレームワークが、管をレーザー切断し；シートへのリトグラフィック転写および／または先に調製された金属ステントをエッチングすることにより調製されることを特徴とする請求項１記載の積層冠状動脈用ステント。

【請求項３】

ステントフレームワークが生体吸収性であることを特徴とする請求項１記載の積層冠状動脈用ステント。

【請求項４】

ステントフレームワークが、マグネシウムを含む吸収性物質で調製されることを特徴とする請求項１記載の積層冠状動脈用ステント。

【請求項５】

ステントフレームワークが、生体吸収性ポリマーまたは導電性ポリマーで調製されることを特徴とする請求項１記載の積層冠状動脈用ステント。
【請求項６】
ステントフレームワークが、生物学的適合性の非生体吸収性物質で調製されることを特徴とする請求項１記載の積層冠状動脈用ステント。
【請求項７】
ステントフレームワークが、ステンレス鋼で調製されることを特徴とする請求項１記載の積層冠状動脈用ステント。
【請求項８】
ステントフレームワークが、積層冠状動脈用ステントの厚みの約１％以下の厚みを有することを特徴とする請求項１記載の積層冠状動脈用ステント。
【請求項９】
該生体吸収性ポリマーが、ＰＧＡポリ（グリコリド）、ＬＰＬＡポリ（１－ラクチド）、ＤＬＰＬＡポリ（ｄｌ－ラクチド）、ＰＣＬポリ（ｅ－カプロラクトン） ＰＤＯ、ポリ（ジオキソラン）ＰＧＡ－ＴＭＣ、８５／１５ ＤＬＰＬＧ ｐ（ｄｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）、７５／２５ ＤＬＰＬ、６５／３５ ＤＬＰＬＧ、５０／５０ ＤＬＰＬＧ、ＴＭＣポリ（トリメチルカーボネート）、ｐ（ＣＰＰ：ＳＡ）ポリ（１，３－ビス－ｐ（カルボキシフェノキシ）プロパン－ｃｏ－セバシン酸）から選択されることを特徴とする請求項１記載の積層冠状動脈用ステント。
【請求項１０】
該複数の層が４、１０、２０、５０、１００層またはそれを超えることを特徴とする請求項１記載の積層冠状動脈用ステント。
【請求項１１】
少なくとも１つの該層が、１以上の活性な薬剤を含むことを特徴とする請求項１記載の積層冠状動脈用ステント。
【請求項１２】
１以上の該活性な薬剤が、マクロライド免疫抑制（リムス）薬を含むことを特徴とする請求項１１記載の積層冠状動脈用ステント。
【請求項１３】
マクロライド免疫抑制薬が、１以上のラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）ラパマイシン（エベロリムス）、４０－Ｏ－ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（４'－ヒドロキシメチル）ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［４'－（１，２－ジヒドロキシエチル）］ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－アリル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［３'－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４（Ｓ）－イル）－プロプ－２'－エン－１'－イル］－ラパマイシン、（２'：Ｅ，４'Ｓ）－４０－Ｏ－（４'，５'－ジヒドロキシペント－２'－エン－1'－イル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エトキシカルボニルメチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（６－ヒドロキシ）ヘキシル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキシ）エトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（３Ｓ）－２，２－ジメチルジオキソラン－３－イル］メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロプ－１－イル］－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチノイルオキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－モルホリノ）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－Ｎ－イミダゾリルアセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－メチル－Ｎ'－ピペラジニル）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、３９－Ｏ－デスメチル－３９，４０－Ｏ，Ｏ－エチレン－ラパマイシン、（２６Ｒ）－２６－ジヒドロ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン、２８－Ｏ－メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－（Ｎ－メチル－イミダゾ－２'－イルカルボエトキシアミド）エチル）－ラパマイシ

ン、４０－Ｏ－（２－エトキシカルボニルアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－トリルスルホンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（４', ５'－ジカルボエトキシ－１', ２', ３'－トリアゾール－１'－イル）－エチル］－ラパマイシン、４２－エピ－（テトラゾリル）ラパマイシン（タクロリムス）、および４２－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロパノエート］ラパマイシン（テムシロリムス）を含むことを特徴とする請求項１２記載の積層冠状動脈用ステント。

【請求項１４】

ａ．ステントフレームワーク；および

ｂ．該積層冠状動脈用ステントを形成するための該ステントフレームワーク上で沈着した複数の層を含む積層冠状動脈用ステントであって、

ここに、少なくとも１つの該層は、生体吸収性ポリマーを含み、

ステントフレームワーク上の層は、冠状動脈管腔を開いたままとするのに十分なフープ強度を提供し、かつ、ステントフレームワークは、積層冠状動脈用ステントの厚みの約５０％以下の厚みを有する該ステント。

【請求項１５】

ａ．ステントフレームワークを供し；

ｂ．該ステントフレームワーク上に複数の層を沈着させて、該積層冠状動脈用ステントを形成することを含み；ここに、少なくとも１つの該層は、生体吸収性ポリマー、結晶または半結晶である治療上望ましい形態学の少なくとも１つの医薬薬剤を含み；該ステントフレームワーク上での該複数の層の各層の沈着は、以下の工程：

ｉ．第１の開口部を介して乾燥粉末形態で少なくとも１つの医薬薬剤を放出させ；

ｉｉ．少なくとも１つの超臨界流体溶媒および少なくとも１つのポリマーを含む超臨界または近超臨界流体の溶液を形成し、ポリマーの固体粒子を形成するのに十分な条件下で該第２の開口部を介して該超臨界または近超臨界流体の溶液を放出させ；

ｉｉｉ．ポリマーおよび医薬薬剤粒子を該フレームワークに沈着させ、ここに、電位は、フレームワークおよびポリマーおよび医薬薬剤および／または活性な生物学的薬剤の間に維持され、それにより該層を形成し；次いで

ｉｖ．該医薬薬剤の形態学を実質的に改変しない条件下で、該層を焼結させることを含み、

ステントフレームワーク上の層は、冠状動脈管腔を開いたままとするのに十分なフープ強度を提供し、かつ、ステントフレームワークは、積層冠状動脈用ステントの厚みの約５０％以下の厚みを有することを特徴とする積層冠状動脈用ステントを調製する方法。

【請求項１６】

ａ．複数の層を沈着させて、生体吸収性ポリマーを含むラミネートシートを形成し；

ｂ．該シートに該冠状動脈用ステントのパターンを刻み込み；次いで

ｃ．該シートを捲いて、該冠状動脈用ステントを形成することを含み；ここに、該複数の層の各層の沈着は、以下の工程：

ｉ．第１の開口部を介して乾燥粉末形態で少なくとも１つの医薬薬剤を放出させ；

ｉｉ．少なくとも１つの超臨界流体溶媒および少なくとも１つのポリマーを含む超臨界または近超臨界流体の溶液を形成し、ポリマーの固体粒子を形成するのに十分な条件下で第１の開口部または第２の開口部を介して該超臨界または近超臨界流体の溶液を放出させ；

ｉｉｉ．ポリマーおよび医薬薬剤粒子を沈着させ、ここに、電位は、ラミネートシートが形成される支持体およびポリマーおよび医薬薬剤粒子の間に維持され、それにより該層を形成し；次いで

ｉｖ．該医薬薬剤の形態学を実質的に改変しない条件下で、該層を焼結させることを含み、

ここに、該形態学は結晶または半結晶であり、

ステントフレームワーク上の層は、冠状動脈管腔を開いたままとするのに十分なフープ強度を提供し、かつ、ステントフレームワークは、積層冠状動脈用ステントの厚みの約５

０％以下の厚みを有する
ことを特徴とする積層冠状動脈用ステントを調製する方法。
【請求項１７】
該活性な薬剤が医薬薬剤を含み、該医薬薬剤の少なくとも５０％が結晶または半結晶であることを特徴とする請求項１１記載の積層冠状動脈用ステント。
【請求項１８】
該ステントフレームワークが、余りにも弱いので、その上の沈着がなくてはステントとして機能しないことを特徴とする請求項１記載の積層冠状動脈用ステント。
【請求項１９】
該ステントフレームワークが、生体吸収性ポリマーの弾性記憶を克服することを特徴とする請求項１８記載の積層冠状動脈用ステント。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（相互参照）
本願は、２００７年１月８日付けで出願された米国仮出願第６０／８８４，００５号および２００７年４月１７日付けで出願された米国仮出願第６０／９１２，４０８号の優先権を主張し、それらの出願をここに出典明示して本願明細書の一部とみなす。
【０００２】
本発明は、基材上に粉末形態の生体吸収性ポリマーおよび医薬薬剤または生物学的薬剤を含むステントを形成する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
規定外期間後に血管中で最小の物理的、化学的および治療的な遺物を持つ薬物溶出ステントを有することは望ましい。この期間は、ＰＣＩ／ステンティングによる遮断の開口後（主要な臨床医によって６～１８か月であると現在考えられている）の血管の有効な治癒に基づいている。
【０００４】
また、（ａ）展開の柔軟性（ｂ）小血管へのアクセス（ｃ）血管壁および血液への最小化嵌入のための最小の断面厚みの薬物溶出ステントを有することが望ましい。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
本発明は、基材上に粉末形態の生体吸収性ポリマーおよび医薬薬剤または生物学的薬剤を含むステントを形成する方法に関する。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
１つの具体例において、本発明は、
ａ．ステントフレームワークを供し；
ｂ．該ステントフレームワーク上で複数の層を沈着させて、積層冠状動脈用ステントを形成することを含み、ここに、少なくとも１つの該層は生体吸収性ポリマーを含む積層冠状動脈用ステントを調製する方法を提供する。好ましくは、ステントフレームワークは生体吸収性である。１つの具体例において、ステントフレームワークはマグネシウムを含む吸収性物質で作製される。
【０００７】
１つの具体例は、ＰＧＡポリ（グリコリド）、ＬＰＬＡポリ（１－ラクチド）、ＤＬＰＬＡポリ（ｄｌ－ラクチド）、ＰＣＬポリ（ｅ－カプロラクトン）、ＰＤＯ、ポリ（ジオキソラン）ＰＧＡ－ＴＭＣ、８５／１５ ＤＬＰＬＧ ｐ（ｄｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）、７５／２５ ＤＬＰＬ、６５／３５ ＤＬＰＬＧ、５０／５０ ＤＬＰＬＧ、ＴＭＣポリ（トリメチルカーボネート）、ｐ（ＣＰＰ：ＳＡ）ポリ（１，３－ビス－ｐ（カル

ボキシフェノキシ）プロパン－ｃｏ－セバシン酸）から選択された生体吸収性ポリマーを提供する。

【０００８】

１つの具体例において、１以上の活性な薬剤はマクロライド免疫抑制（リムス）薬を含む。好ましくは、マクロライド免疫抑制薬は、１以上のラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）ラパマイシン（エベロリムス）、４０－Ｏ－ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（４'－ヒドロキシメチル）ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［４'－（１，２－ジヒドロキシエチル）］ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－アリル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［３'－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４（Ｓ）－イル）－プロプ－２'－エン－１'－イル］－ラパマイシン、（２'：Ｅ，４'Ｓ）－４０－Ｏ－（４'，５'－ジヒドロキシペント－２'－エン－1'－イル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エトキシカルボニルメチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（６－ヒドロキシ）ヘキシル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキシ）エトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（３Ｓ）－２，２－ジメチルジオキソラン－３－イル］メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロプ－１－イル］－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチノイルオキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－モルホリノ）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－Ｎ－イミダゾリルアセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－メチル－Ｎ'－ピペラジニル）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、３９－Ｏ－デスメチル－３９，４０－Ｏ，Ｏ－エチレン－ラパマイシン、（２６Ｒ）－２６－ジヒドロ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン、２８－Ｏ－メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－（Ｎ－メチル－イミダゾ－２'－イルカルボエトキシアミド）エチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－エトキシカルボニルアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－トリルスルホンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（４'，５'－ジカルボエトキシ－１'，２'，３'－トリアゾール－１'－イル）－エチル］－ラパマイシン、４２－エピ－（テトラゾリル）ラパマイシン（タクロリムス）、および４２－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロパノエート］ラパマイシン（テムシロリムス）を含む。

【０００９】

１つの具体例において、該積層冠状動脈用ステントを形成するための該ステントフレームワーク上での複数の層の沈着は、ＲＥＳＳプロセスによって該フレームワーク上でポリマー粒子を沈着させることを含む。

【００１０】

さらにもう一つの具体例において、本発明は、

ａ．ステントフレームワーク；

ｂ．該積層冠状動脈用ステントを形成するための該ステントフレームワーク上で沈着した複数の層を含み；ここに、少なくとも１つの該層は、生体吸収性ポリマーを含む積層冠状動脈用ステントを提供する。

【００１１】

さらにもう一つの具体例は、

ａ．ステントフレームワークを供し；

ｂ．該ステントフレームワーク上に複数の層を沈着させて、積層冠状動脈用ステントを形成することを含み；ここに、少なくとも１つの該層は、生体吸収性ポリマー、治療上望ましい形態の少なくとも１つの医薬薬剤および／または少なくとも１つの活性な生物学的薬剤を含み；該ステントフレームワーク上での該複数の層の各層の沈着は、以下の工程：

ｉ．１以上の医薬薬剤および／または少なくとも１つの活性な生物学的薬剤の固体粒子を形成するのに十分な条件下で、少なくとも１つの超臨界流体溶媒および１以上の医薬

薬剤および／または少なくとも１つの活性な生物学的薬剤を含む超臨界または近超臨界流体の溶液を形成し；

ｉｉ．少なくとも１つの超臨界流体溶媒および少なくとも１つのポリマーを含む超臨界または近超臨界流体の溶液を形成し、ポリマーの固体粒子を形成するのに十分な条件下で該第１の開口部または第２の開口部を介して超臨界または近超臨界流体の溶液を放出させ；

ｉｉｉ．ポリマーおよび医薬薬剤および／または活性な生物学的薬剤粒子を該フレームワークに沈着させ、ここに、電位は、フレームワークおよびポリマーおよび医薬薬剤および／または活性な生物学的薬剤の間に維持され、それにより該層を形成し；次いで

ｉｖ．該医薬薬剤の形態学および／または該生物学的薬剤の活性を実質的に改変しない条件下で、該層を焼結させることを含むことを特徴とする積層冠状動脈用ステントを調製する方法を提供する。好ましくは、フレームワークは静電的に帯電される。１つの具体例において、フレームワークは生物分解性である。

【００１２】

さらにもう一つの具体例は、

ａ．生体吸収性ポリマーを含むシートを形成し；

ｂ．該冠状動脈用ステントのパターンを該シートに刻み込み；次いで

ｃ．該シートを捲いて、該冠状動脈用ステントを形成することを含む冠状動脈用ステントを調製する方法を提供する。１つの具体例において、該シートの形成は、複数の層を沈着させて該シートを形成し、該冠状動脈用ステントは積層冠状動脈用ステントである。

【００１３】

（参照による組込み）

本願明細書に言及された全ての刊行物および特許出願をここに出典明示して、個々の刊行物および特許出願の各々が参照により取り込まれるように具体的および個々に示されるような同一の範囲まで、本願明細書の一部とみなす。

【図面の簡単な説明】

【００１４】

【図１】図１は、本発明の種々の具体例を示す。

【図２】図２は、本発明の種々の具体例を示す。

【図３】図３は、本発明の種々の具体例を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１５】

本発明の選択された具体例の例示は添付した図１～３に供される。

【００１６】

本発明は、より詳細に以下に説明される。この記載は、本発明が実施し得る全ての異なる方法、あるいは本発明に付加し得る全ての特徴の詳細なリストであることを意図しない。例えば、ある具体例に関して示された特徴は、他の具体例に組み込むこともでき、特定の具体例に関して示された特徴は、その具体例から削除し得る。加えて、本願明細書に示された種々の具体例に対する多数の変形および付加は、当業者には、本開示に徴して本発明から逸脱しないことは明らかであろう。従って、以下の明細書は、本発明のいくらかの特定の具体例を示すことを意図し、その全ての置換、組合せおよび変更を余すところなく特定することを意図するものではない。

【００１７】

出願人は、本願明細書に引用された全ての米国特許文献をここに出典明示してそれらの全てを本願明細書の一部とみなすことを特に意図する。

【００１８】

１つの具体例において、本発明は、ステントがボトムアップから構築されるプロセスを提供する。あるステント形態（またはフレームワーク）をテンプレートとして用い、その上に生体吸収性ポリマー（群）＋薬物（群）の積層構造を覆い－最終ステントを形成するであろう。この最終ステントは、吸収性ステント形態が利用されるならば、十分に生体吸

収性であり得る。吸収性でないステント形態（例えば、ステンレス鋼）の場合には、ポリマーおよび薬物がすべて吸収／溶出され、血管壁に埋め込まれた非常に薄い金属ステント形態だけを残すであろう。

【００１９】

１つの具体例において、ステント形態は、生成されるステントの正確な構造的複製で有り得る。この具体例において、ステント形態は、最終ステントとおよそ同一の縦および半径寸法を有するであろう。ステント形態は、２×および１００×の間のより細いワイヤー／支柱を有するであろう。

【００２０】

積層構造は、主にポリマーベースの生体吸収性のバルーン拡張可能なステントにおいてかなり改善された機械的特性を提供する。ステント形態上の連続コーティングに起因する積層構造は、従来の金属ステントよりも薄い支柱を持つ機械的に有効なステントを供し（例えば、配置したフープ強度が＞３００ｍｍＨｇ管腔圧）、それは公知の生体吸収性ポリマーステントより優れている。

【００２１】

生体吸収性ステントの創製において、本方法は、ステント形態（コート－焼結－コート－焼結、反復）にいくつかの層（２～１００）の生体吸収性ポリマー（群）を適用する。この結果、ステント形態上に積層ポリマー構造を生じ、かくして、使用のため目標の寸法までの支柱を構築する（それは、ステントの所望の機械的特性に依存して、同様の支柱デザインの金属ステントより小さくても、同一またはより大きくてもよい）。単一または複数の薬物はこれらの層の１つ、いくらかまたはすべてに含まれ得る。別法として、薬物はポリマー層間に実質的に配置することもできる。

【００２２】

薬物／薬物群のこの区別される配置は、特定の時間標的の溶出プロフィールを提供するように設計され、連続的に複数の薬物の溶出を可能とし得る。

【００２３】

この具体例の要素は以下を含む：

【００２４】

Ａ．ステント形態：

・ステント製造プロセス（例えば、チューブストックのレーザー切断、シートストックへのリトグラフィック転写等）を介してステント形態を直接的に創製する。本発明のステント形態は従来のステントより２～１００×薄い（それはそれ自体または自然にポリマーラミネート（群）の追加強度および物理的特性なくして用いることを困難にする）。

・既存の永久金属ステント（ステンレス鋼、コバルト－クロム、ニチノール、白金合金、金、銀等）をエッチングすることによりステント形態を創製して、オリジナルのステントのテンプレートにおいてワイヤーフレームを創製する。生体吸収性伝導物質からステント形態を創製して、引き続いて適用される生分解性ポリマー（群）＋薬物（群）についてのテンプレートとして用いる（例えば、Ｊ lnterv Cardiol．17(6):391-5（2004年12月）に記載された伝導性ポリマー物質またはマグネシウム。

【００２５】

Ｂ．ステント形態上での生体吸収性ポリマー（群）＋薬物（群）マトリックスを創製する手段－最終デバイスの形成。

・ミセルプロセス（ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ-ＤＰＣ、圧縮気体（compressed-gas）焼結）でなされるようなステント形態の薬物およびポリマーでのスプレーコーティング。

・異なる物質が各工程で沈着され得る複数でかつ連続的なコーティング焼結工程を行い、かくして、最終ステントを構築する薬物（群）、ポリマー（群）または薬物＋ポリマーの多数の薄層を持つ積層構造を創製する

・ステントの内部（管腔）表面上でマスクの包含を含むポリマー（群）＋薬物ラミネート（群）の沈着を行う。かかるマスクは、ステント形態の内径を通って挿入された非伝導性マンドレルと同じくらい単純であり得る。このマスキングは、加えられるいずれかの層

に先立って生じることができたか、またはいくつかの層が全ステント形態のまわりで連続的に沈着された後、意図的に挿入することができる。

【００２６】

もう一つの具体例において、本発明は、ステントのパターンがポリマー物質のシート（例えば、フラットシート）に刻み込まれるプロセスを提供する。１つの具体例において、ポリマーシートは生体吸収性ポリマー＋薬物（群）処方である。さらに、シートは、１以上の生体吸収性ポリマーから調製され複数の層（２～１００）の積層構造を含み得る。シートは、全く薬物を含まなくても、１または複数の薬物を含んでいてもよい。ステントのパターンをポリマーシートに刻み込んだ後、シートはステント用の指定された直径に捲かれる。この捲かれたステントは、円筒状の形態に結合される。

【００２７】

積層構造は、主にポリマーベースの生体吸収性のバルーン拡張可能なステントにおいてかなり改善された機械的特性を提供する。ステント形態上での連続コーティングに起因する積層構造は、従来の金属ステントより薄い支柱を持ち、公知の生体吸収性ポリマーステントより確かに優れた機械的に有効なステント（例えば、配置したフープ強度が＞３００ｍｍＨｇ管腔圧）を提供し得る。

【００２８】

薬物／薬物（群）のこの区別される配置は、特定の時間標的の溶出プロフィールを供し、連続様式で複数の薬物の溶出を可能とするように設計し得る。

【００２９】

ポリマーラミネート：ポリマーシート材料は理想的には生体吸収性ポリマーよりなる。ポリマーシート物質は理想的には積層構造である。ラミネートにおいて、本発明者らは、「硬」－「軟」の生体吸収性ポリマーを交互にすることにより得られる理想的な特性を想定する。本発明の第１の物質の態様は、ポリマーフィルムの創製およびユニークな特性である。

【００３０】

ポリマーシートの形成：

・フィルム成形プロセス（スピンコーティング、溶媒成形、押出成形、吹込成形）

・ｅＲＥＳＳ、ｅＤＰＣおよび焼結のミセル圧縮気体方法。シート基材の連続コーティングによって、ポリマーシートを一連のコート－焼結－コート－焼結－コート－焼結工程により形成できる。

【００３１】

薬物の包含：薬物は、ポリマーシート内の３箇所のうちの１つに処方できる。

【００３２】

材料の表面（管腔またはａｂ－管腔のいずれか）上で。薬物のかかる表面処理を、ステント製造工程のいずれかの工程：シート、刻み込み、捲き、結合、最終で適用できることに注目されたし。

【００３３】

ラミネートを含む１つのポリマーフィルム内で。

【００３４】

ラミネートを含む２つのポリマーフィルムの間で。

【００３５】

ステント構造の刻み込み：刻み込み方法は、限定なくして、プレス、ローラー、ナイフ、ジェットあるいはレーザーによる物理的切断および／または湿式化学またはドライプラズマ手段による化学的なエッチングを含む。刻み込みの１つの別法の方法は、ポリマーシートを圧縮流体環境（例えば、ミセル焼結法に類似する）に曝露しつつ、ステント構造を物理的に刻み込むためのもので有り得る。かかる曝露は、刻み込みに役立つポリマーシートを「軟化」できる。

【００３６】

現在のポリマーシート成形技術の全方法が、滑沢剤、離型等の補助的な必需品を含めて

適用されるであろう。

【００３７】

最終的なステントに刻み込んだシートの捲き加工および結合：そのプロセスの最終工程は、刻み込んだシートをシリンダーへ捲き、定位置にこの幾何学を結合することである。捲きは、あるサイズのマンドレル周囲の簡単な加工である（温度または圧縮流体への接触によって増大し得る）。結合は、溶媒、温度（大量の加熱、レーザー等）等のごとき従来の方法によって行なわれ得る。その結合プロセスは、圧縮流体ベースの焼結を介して好ましくは行われる。

【００３８】

本発明は従来の生体吸収性ステントと比較して、改善された機械的特性を提供する。本発明は、強度、変形能、フープ応力（拡張前および後の双方）および他の機械的特性がかなり増加した、積層の生体吸収性ポリマーステントを提供する。ラミネート構造は、ＤＥＳ使用（バルーンへの捲縮、病変血管への拡張）に必要な変形プロセスに本質的により強くかつより有効である。また、本発明は、ステントのラミネート構造に基づいて配置したステント中により大きなフープ強度を得る能力を供する。例えば、本発明は、異なる機械的特性を持つ異なる生体吸収性ポリマー（例えば、ＰＬＡ、ＰＧＡおよびその共重合体）のラミネートの形成：硬－軟－硬－軟－硬－軟タイプの積層構造を可能にする。

【００３９】

硬－軟構造の１つの特性は、ステントの拡張に必要とされる圧力のユニークで新しい制御を提供することであろう。隣接する層間の「スリップ層」または「潤滑」として作用するように柔らかいラミネート層を設計することにより、拡張に必要なストレスは、「ダイヤルイン」できる（十分な拡張のための３～３０気圧の範囲）。

【００４０】

本発明のもう一つの利点は、完全に新規な薬物溶出プロフィールを持つステントを創製する能力である。ラミネート構造の各層中に異なる物質を有する能力、ならびにこれらの層中の薬物（群）の位置を独立して制御する能力を介して、その方法は、非常に特殊な溶出プロフィール、プログラムされた連続的および／または並列的な溶出プロフィールで薬物を放出できる生体吸収性ステントを可能にする。また、本発明は、第２の薬物の溶出（または同一の薬物の異なる用量）に影響せずに、ある薬物の溶出制御を可能にする。

【００４１】

ステント形態またはフレームワークを組込む具体例は、展開においてステントをＸ線撮影でモニターする能力を提供する。別法の具体例において、ステントの内径を（例えば、非伝導性マンドレルにより）マスクできる。かかるマスキングは、さらなる層がステントの内径（反管腔）表面上に存在することを防止するであろう。得られた配置は、治癒を遅延させ得る場合に、今度は現在のＤＥＳでの後期の病期の安全性問題の原因であると疑われる反管腔表面に同一の抗増殖薬物（群）を供することなく、抗再狭窄の治療効果が所望される場合の血管壁（ステントの管腔表面）への薬物の優先的溶出を供するのに望ましいであろう。

【００４２】

本発明は多数の利点を供する。本発明は有利であり、圧縮流体技術；静電捕捉および焼結方法に基づいた層形成方法を組み合わせるプラットフォームを使用することを考慮する。プラットフォームの結果、薬物溶出ステントは、治療的および機械的な特性の増強を有する。本発明は、それが最適化されたラミネートポリマー技術を使用する点で特に有利である。特に、本発明は、特定の薬物プラットフォームの別々の層の形成を可能にする。

【００４３】

ステントをスプレーコーティングするための従来のプロセスは、薬物およびポリマーが、スプレーコーティングが生じる前に溶媒または相互溶媒に溶解されることを必要とする。プラットフォームを設け、この中に、同時または交互に行うことができる別々の工程において薬物およびポリマーがステントフレームワーク上にコーティングされた。これは、ポリマーマトリックス内の活性な薬剤（例えば、薬物）の離散を可能とし、それにより、

介在するポリマー層の有無での単一医薬デバイス上の単一の活性な薬剤についての１つを超える薬物の配置を可能とする。例えば、本プラットフォームは、二重の薬物溶出ステントを提供する。

【００４４】

主題発明によって供されるいくつかの利点のいくつかは、圧縮流体（例えば、超臨界流体、例えば、Ｅ－ＲＥＳＳベースの方法）；溶媒なしの沈着方法；低温で加工し、それにより、活性な薬剤およびポリマーマトリクスの質を保存するのを可能とするプラットフォーム；薬物溶出ステントの製作および／または貯蔵中の種々の薬物および／またはそれらの賦形剤の間の直接的な相互作用からの有害な効果を最小化しつつ、２、３またはそれを超える薬物を組み込む能力；乾燥沈着；ステントフレームワーク上の層の付着および機械特性の増強；精密な沈着および迅速なバッチ処理；および複雑な構造を形成する能力を使用することを含む。

【００４５】

１つの具体例において、本発明は、抗再狭窄薬（例えば；リムスまたはタキソール）および抗血栓症薬（例えば；ヘパリンまたはそのアナログ）およびよく特徴付けられた生体吸収性ポリマーを含む強力で、弾力性があり、柔軟な薬物溶出ステントを生成する複数の薬物送達プラットフォームを提供する。本願明細書に供される薬物溶出ステントは、部分的に、血栓形成ポリマーを減少または全体的に消失させ、治癒を阻害しかねない残余の薬物を減少または全体的に消失させることにより血栓症の可能性を最小化する。

【００４６】

プラットフォームは、例えば、早期（再狭窄）および後期（血栓症）の処置に多剤薬物療法の最適化された送達を供する。

【００４７】

また、プラットフォームは、コーティングが損なわれるリスクなくして屈曲した病変を介したアクセスを可能にする接着性コーティングを提供する。

【００４８】

本プラットフォームのもう一つの利点は、非常に望ましい溶出プロフィール（例えば、図１～３に示したプロフィール）を提供する能力である。

【００４９】

本発明の利点は、潜在的に血栓形成性ポリマーならびに長期治癒を抑制し得るおそらく残余の薬物を低下または完全に消失させる能力を含む。同様に、本発明は、今度は複雑な病変へのアクセスを可能とし、層間剥離を低下または完全に消失させるコーティングならば、最適化された強度および弾性を有する有利なステントを提供する。生体吸収性ポリマーの積層は、１以上の薬物溶出の制御を可能にする。

【００５０】

本願明細書に供されたプラットフォームは、通常の薬物溶出ステントに関係した欠点を低下または完全に消失させる。例えば、本願明細書に供されたプラットフォームは、活性な薬剤が溶出する期間の非常に良好なチューニングおよびポリマーマトリクスが再吸収されるのに必要な期間を可能にし、それにより、血栓症および他の有害作用の最小化は、薬物放出の貧弱な制御と関連する。

【００５１】

本プラットフォームのさらなる利点は図１～３に示される。

【００５２】

定義

本願明細書に用いた、以下の用語および語句は、それらが用いられる文脈が特記される範囲を除いて、後記する意味を有すると一般的に意図される。

【００５３】

本願明細書に用いた「基材」とは、ポリマーおよび医薬薬剤または生物学的薬剤を含むコーティングを沈着させることが望ましいいずれかの表面をいい、コーティングプロセスは医薬薬剤の形態学または生物学的薬剤の活性を実質的に改変しない。生体用埋込剤は、

本発明に特に興味があるものであるが；しかしながら、本発明は、このクラスの基材に制限されるようには意図されない。当業者は、アッセイ装置の一部分または診断用キット中の成分（例えば、テスト条片）として医薬錠剤コアのごとき本願明細書に記載されたコーティングプロセスから利益を得ることができる代替的な基材を認識するであろう。

【００５４】

本願明細書に用いた「生体用埋込み」は、ヒトまたは動物対象の体内への挿入用のいずれかの埋込剤をいい、限定されるものではないが、ステント（例えば、血管用ステント）、電極、カテーテル、リード、埋込型ペースメーカー、電気除細動または細動除去器ハウジング、結合部、ねじ、ロッド、眼用埋込剤、大腿部ピン、骨プレート、移植片、吻合デバイス、血管周囲ラップ、縫合、止め金、水頭症のためのシャント、透析移植片、結腸瘻バッグアタッチメントデバイス、耳排膿管、ペースメーカーおよび移植可能な電気除細動および細動除去器用のリード、椎骨椎間板、骨ピン、縫合糸アンカー、止血用バリアー、クランプ、ねじ、プレート、クリップ、血管埋込剤、組織接着剤および組織シーラント、組織骨格、種々のタイプの包帯材（例えば、創傷用包帯材）、骨代用材；腔内デバイス、血管支持体等を含む。

【００５５】

埋込剤は、限定されるものではないが、有機ポリマー（安定または不活性のポリマーおよび生分解性ポリマーを含む）、金属、シリコンのごとき無機物質、およびその複合体を含めたいずれかの適当な物質から形成でき、１つの物質のコアおよび異なる物質の１以上のコーティングを持つ層状構造を含む。導電性物質から作製された基材は、静電捕捉を促進する。しかしながら、本発明は、低導電性または非導電性を有する基材と組み合わせた静電捕捉の使用を考える。非導電性基材が使用される場合の静電捕捉を増強するために、基材を基材近くの強力な電場を維持しつつ処理する。

【００５６】

本発明の生体用埋込剤を適用または挿入し得る対象は、ヒト対象（男性および女性対象、幼児、若年、青年、成人および老人対象を含む）ならびに獣医学目的のための動物対象（限定されるものではないが、イヌ、ネコ、ウマ、サル等を含む）を含む。

【００５７】

好ましい具体例において、生体用埋込剤は、Ｐａｌｍａｚ　Ｓｈａｚに対する米国特許第４，７３３，６６５号に記載されるごとき、血管の管腔を拡大および拡張するためのカテーテルと結び付いた血管形成バルーンによって血管内で拡張できる、拡張可能な腔内の血管移植片またはステント（例えば、ワイヤーメッシュチューブを含む）である。

【００５８】

本願明細書に用いた「医薬薬剤」は、（哺乳動物における疾患のいずれかの処置を意味し；疾患を予防する、すなわち、疾患の臨床症状を発生させず、進展させない；疾患を抑制する、すなわち、臨床症状の進展を静止させる；および／または疾患を軽減する、すなわち、臨床症状の後退を引き起すことを含めた）疾患を予防または治療するための活性な薬剤として用いることができるいずれかの種々の薬物または医薬化合物をいう。また、本発明の医薬薬剤は２またはそれを超える薬物または医薬化合物を含み得ることは可能である。医薬薬剤は、限定されるものではないが、抗再狭窄薬、抗糖尿病薬、鎮痛薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬、抗低血圧薬、抗高血圧薬、向精神薬、精神安定薬、鎮吐薬、筋弛緩薬、グルココルチコイド、潰瘍性大腸炎またはクローン病の治療薬、抗アレルギー薬、抗生物質、抗てんかん薬、抗凝血薬、抗真菌薬、鎮咳薬、動脈硬化症治療薬、利尿薬、蛋白質、ペプチド、酵素、酵素阻害薬、痛風治療薬、ホルモンおよびその抑制薬、強心性配糖体、免疫療法薬およびサイトカイン、緩下薬、脂質低下薬、片頭痛治療薬、ミネラル生成物、耳鼻科用薬、抗パーキンソン薬、甲状腺治療薬、鎮痙薬、血小板凝集抑制薬、ビタミン、細胞増殖抑制薬および転移抑制薬、植物薬、化学療法薬およびアミノ酸を含む。適当な有効成分の例は、アカルボース、抗原、β－受容体遮断薬、非ステロイド性抗炎症薬｛ＮＳＡＩＤ］、強心配糖体およびアセチルサリチル酸、ウイルス抑制薬、アクラルビシン、アシクロビル、シスプラチン、アクチノマイシン、アルファ－およびベータ－交感神経模

倣薬（ドメプラゾール、アロプリノール、アロプロスタジル、プロスタグランジン類、アマンタジン、アンブロキソール、アムロジピン、メトトレキセート、Ｓ－アミノサリチル酸、アミトリプチリン、アモキシシリン、アナストロゾール、アテノロール、アザチオプリン、バルサラジド、ベクロメタゾン、ベタヒスチン、ベザフィブラート、ビカルタミド、ジアゼパムおよびジアゼパム誘導体、ブデソニド、ブフェキサマク、ブプレノルフィン、メタドン、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カンデサルタン、カルバマゼピン、カプトプリル、セファロスポリン系、セチリジン、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、テオフィリンおよびテオフィリン誘導体、トリプシン、シメチジン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クリンダマイシン、クロブチノール、クロニジン、コトリモキサゾール、コデイン、カフェイン、ビタミンＤおよびビタミンＤの誘導体、コレスチラミン、クロモグリク酸、クマリンおよびクマリン誘導体、システイン、シタラビン、シクロホスファミド、シクロスポリン、シプロテロン、シタバリン、ダピプラゾール、デソゲストレル、デソニド、ジヒドララジン、ジルチアゼム、麦角アルカロイド、ジメンヒドリナート、ジメチルスルホキシド、ジメチコン、ドンペリドンおよびドンペリドンの誘導体、ドーパミン、ドキサゾシン、ドキソルビジン、ドキシルアミン、ダピプラゾール、ベンゾジアゼピン、ジクロフェナク、配糖体抗生物質、デシプラミン、
エコナゾール、ＡＣＥ阻害薬、エナラプリル、エフェドリン、エピネフリン、エポエチンおよびエポエチン誘導体、モルフィナン系、カルシウム拮抗薬、イリノテカン、モダフィニル、オルリスタット、ペプチド系抗生物質、フェニトイン、リルゾール、リセドロネート、シルデナフィル、トピラマート、マクロライド系抗生物質、エストロゲンおよびエストロゲン誘導体、プロゲストゲンおよびプロゲストゲン誘導体、テストステロンおよびテストステロン誘導体、アンドロゲンおよびアンドロゲン誘導体、エテンザミド、エトフェナメート、エトフィブラート、フェノフィブラート、エトフィリン、エトポシド、ファムシクロビル、ファモチジン、フェロジピン、フェノフィブラート、フェンタニル、フェンチコナゾール、ジャイレース阻害薬、フルコナゾール、フルダラビン、フルアリジン（fluarizine）、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、フルタミド、フルバスタチン、フォリトロピン、ホルモテロール、ホスホマイシン、フロセミド、フシジン酸、ガロパミル、ガンシクロビル、ゲムフィブロジル、ゲンタマイシン、イチョウ、オトギリソウ（Saint John's wort）、グリベンクラミド、経口抗糖尿病薬のごとき尿素誘導体、グルカゴン、グルコサミンおよびグルコサミン誘導体、グルタチオン、グリセロールおよびグリセロール誘導体、視床下部ホルモン、ゴセレリン、ジャイレース阻害薬、グアネチジン、ハロファントリン、ハロペリドール、ヘパリンおよびヘパリン誘導体、ヒアルロン酸、ヒドララジン、ヒドロクロロチアジドおよびヒドロクロロチアジド誘導体、サリチラート、ヒドロキシジン、イダルビシン、イホスファミド、イミプラミン、インドメタシン、インドラミン、インスリン、インターフェロン、ヨウ素およびヨウ素誘導体、イソコナゾール、イソプレナリン、グルシトールおよびグルシトール誘導体、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトチフェン、ラシジピン、ランソプラゾール、レボドパ、レボメタドン、甲状腺ホルモン、リポ酸およびリポ酸誘導体、リシノプリル、リスリド、ロフェプラミン、ロムスチン、ロペラミド、ロラタジン、マプロチリン、メベンダゾール、メベベリン、メクロジン、メフェナム酸、メフロキン、メロキシカム、メピンドロール、メプロバメート、メロペネム、メサラジン、メスクシミド、メタミゾール、メトホルミン、メトトレキセート、メチルフェニデート、メチルプレドニソロン、メチキセン、メトクロプラミド、メトプロロール、メトロニダゾール、ミアンセリン、ミコナゾール、ミノサイクリン、ミノキシジル、ミソプロストール、マイトマイシン、ミゾラスチン、モエキシプリル、モルヒネおよびモルヒネ誘導体、月見草（evening primrose）、ナルブフィン、ナロキソン、チリジン、ナプロキセン、ナルコチン、ナタマイシン、ネオスチグミン、ニセルゴリン、ニセタミド、ニフェジピン、ニフルミン酸、ニモジピン、ニモラゾール、ニムスチン、ニソルジピン、アドレナリンおよびアドレナリン誘導体、ノルフロキサシン、ノバミンスルホン、ノスカピン、ナイスタチン、オフロキサシン、オランザピン、オルサラジン、オメプラゾール、オモコナゾール、オンダンセ

トロン、オキサセプロール、オキサシリン、オキシコナゾール、オキシメタゾリン、パントプラゾール、パラセタモール、パロキセチン、ペンシクロビル、経口ペニシリン系、ペンタゾシン、ペンチフィリン、ペントキシフィリン、パーフェナジン、ペチジン、植物エキス剤、ファナゾン、フェニラミン、バルビツール酸誘導体、フェニルブタゾン、フェニトイン、ピモジド、ピンドロール、ピペラジン、ピラセタム、ピレンゼピン、ピリベジル、ピロキシカム、プラミペキソール、プラバスタチン、プラゾシン、プロカイン、プロマジン、プロピベリン、プロプラノロール、プロピフェナゾン、プロスタグランジン類、プロチオンアミド、プロキシフィリン、クエチアピン、キナプリル、キナプリラート、ラミプリル、ラニチジン、レプロテロール、レセルピン、リバビリン、リファンピシン、リスペリドン、リトナビル、ロピニロール、ロキサチジン、ロキシスロマイシン、ルスコゲニン、ルトシドおよびルトシド誘導体、サバジラ、サルブタモール、サルメテロール、スコポラミン、セレギリン、セルタコナゾール、セルチンドール、セルトラリオン（sertralion）、ケイ酸塩、シルデナフィル、シンバスタチン、シトステロール、ソタロール、スパグルム酸、スパルフロキサシン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、スピラプリル、スピロノラクトン、スタブジン、ストレプトマイシン、スクラルファート、スフェンタニル、スルバクタム、スルホンアミド系、スルファサラジン、スルピリド、スルタミシリン、スルチアム、スマトリプタン、塩化スキサメトニウム、タクリン、タクロリムス、タリオロール（taliolol）、タモキシフェン、タウロリジン、タザロテン、テマゼパム、テニポシド、テノキシカム、テラゾシン、テルビナフィン、テルブタリン、テルフェナジン、テルリプレシン、テルタトロール、テトラサイクリン系、テトリゾリン（teryzoline）、テオブロミン、テオフィリン、ブチジン、チアマゾール、フェノチアジン、チオテパ、チアガビン、チアプリド、プロピオン酸誘導体、チクロピジン、チモロール、チニダゾール、チオコナゾール、チオグアニン、チオキソロン、チロプラミド、チザニジン、トラゾリン、トルブタミド、トルカポン、トルナフテート、トルペリゾン、トポテカン、トラセミド、抗エストロゲン系、トラマドール、トラマゾリン、トランドラプリル、トラニルシプロミン、トラピジル、トラドゾン、トリアムシノロンおよびトリアムシノロン誘導体、トリアムテレン、トリフルペリドール、トリフルリジン、トリメトプリム、トリミプラミン、トリペレナミン、トリプロリジン、トリフォスファミド（trifosfamide）、トロマンタジン、トロメタモール、トロパルピン、トロキセルチン、ツロブテロール、チラミン、チロスリシン、ウラピジル、ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、バラシクロビル、バルプロ酸、バンコマイシン、ベクロニウム塩化物、バイアグラ、ベンラファキシン、ベラパミル、ビダラビン、ビガバトリン、ビロアジン、ビンブラスチン、ビンカミン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ビンポセチン、ビクイジル、ワルファリン、ニコチン酸キサンチノール、キシパミド、ザフィルルカスト、ザルシタビン、ジドブジン、ゾルミトリプタン、ゾルピデム、ゾプリコン、ゾチピン等である。例えば、米国特許第６，８９７，２０５号参照；また、米国特許第６，８３８，５２８号；米国特許第６，４９７，７２９号参照。

【００５９】

本発明と組み合わせて使用された治療薬の例は、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）ラパマイシン（エベロリムス）、４０－Ｏ－ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（４'－ヒドロキシメチル）ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［４'－（１，２－ジヒドロキシエチル）］ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－アリル－ラパマイシン、４０－Ｏ［３'－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４（Ｓ）－イル）－プロプ－２'－エン－１'－イル］ラパマイシン、（２'：Ｅ，４'Ｓ）－４０－Ｏ－（４'，５'－ジヒドロキシペント－２'－エン－１'－イル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エトキシカルボニルメチル－ラパマイシン）、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（６－ヒドロキシ）ヘキシル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキシ）エトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（３Ｓ）－２，２－ジメチルジオキソラン－３－イル］メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロプ－１－イル］－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセ

トキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチノイルオキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－モルホリノ）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－Ｎ－イミダゾリルアセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－メチル－Ｎ'－ピペラジニル）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、３９－Ｏ－デスメチル－３９，４０－Ｏ，Ｏ－メチレン－ラパマイシン、（２６Ｒ）－２６－ジヒドロ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン、２８－Ｏ－メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－（Ｎ－メチル－イミダゾ－２'－イルカルボエトキシアミド）エチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－エトキシカルボニルアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－トリルスルホンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（４'，５'－ジカルボエトキシ－１'，２'，３'－トリアゾール－１'－イル）－エチル］－ラパマイシン、４２－エピ－（テトラゾリル）ラパマイシン（タクロリムス）および４２－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロパノエート］ラパマイシン（テムシロリムス）を含む。

【００６０】

また、有効成分は、所望ならば、その医薬上許容される塩または誘導体の形態（本発明の化合物の生物学的効果および特性を保持し、生物学上または他の点で望ましくなくもない塩を意味する）で用いることもでき、キラル有効成分の場合には、光学活性異性体およびジアステレオ異性体のラセミ体または混合物の双方を使用できる。

【００６１】

本願明細書に用いた「安定性」とは、その最終生成物形態において基材上で沈着されたポリマーコーティング中の薬物の安定性（例えば、コーティングしたステント中の薬物の安定性）をいう。安定性なる用語は最終生成物形態で薬物の５％またはそれより少ない分解を規定するであろう。

【００６２】

本願明細書に用いた「活性な生物学的薬剤」とは、（哺乳動物における疾患のいずれかの処置を意味し；疾患を予防する、すなわち、疾患の臨床症状を発生させず、進展させない；疾患を抑制する、すなわち、臨床症状の進展を静止させる；および／または疾患を軽減する、すなわち、臨床症状の後退を引き起すことを含めた）疾患を予防または治療するために用いることができる生体により元来生成された物質をいう。また、本発明の活性な生物学的薬剤は２またはそれを超える活性な生物学的薬剤、または医薬薬剤、安定化剤または化学もしくは生物学的存在物と組み合わせた生物学的薬剤を含み得ることは可能である。また、活性な生物学的薬剤は、生体によって元来生成し得るが、本発明のものは、合成的に生成され得るか、あるいは生物学的単離および合成改変を組み合わせた方法により調製し得る。非限定の例として、核酸は生物学的源からの単離形態であり得るか、または核酸合成の当業者に知られた従来技術によって調製できる。さらに、核酸をさらに改変して、非天然に発生する部分を含み得る。活性な生物学的薬剤の非限定の例は、ペプチド、蛋白質、酵素、糖タンパク質、核酸（一本鎖または二本鎖形態のいずれかのデオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドのポリマーを含み、特記しない限りは、天然に発生するヌクレオチドと同様の方法で核酸にハイブリダイズする天然のヌクレオチドの公知のアナログを包含する）、アンチセンス核酸、脂肪酸、抗菌剤、ビタミン、ホルモン、ステロイド、脂質、多糖類、炭水化物等を含む。さらに、それらは、限定されるものではないが、抗再狭窄薬、抗糖尿病薬、鎮痛薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬、抗低血圧薬、抗高血圧薬、向精神薬、精神安定薬、鎮吐薬、筋弛緩薬、グルココルチコイド、潰瘍性大腸炎またはクローン病の治療薬、抗アレルギー薬、抗生物質、抗てんかん薬、抗凝血薬、抗真菌薬、鎮咳薬、動脈硬化症治療薬、利尿薬、蛋白質、ペプチド、酵素、酵素阻害薬、痛風治療薬、ホルモンおよびその阻害薬、強心配糖体、免疫療法薬およびサイトカイン、緩下薬、脂質低下薬、片頭痛治療薬、ミネラル生成物、耳鼻科用薬、抗パーキンソン薬、甲状腺治療薬、鎮痙薬、血小板凝集抑制薬、ビタミン、細胞増殖抑制薬および転移抑制薬、植物薬

および化学療法薬を含む。好ましくは、活性な生物学的薬剤は、天然のペプチド、蛋白質および酵素の誘導体およびアナログを含めたペプチド、蛋白質または酵素である。

【００６３】

本願明細書に用いた「活性」とは、疾患を予防または治療する（哺乳動物における疾患のいずれかの処置を意味し；疾患を予防する、すなわち、疾患の臨床症状を発生させず、進展させない；疾患を抑制する、すなわち、臨床症状の進展を静止させる；および／または疾患を軽減する、すなわち、臨床症状の後退を引き起すことを含む）ための医薬薬剤または活性な生物学的薬剤の能力をいう。かくして、医薬薬剤または活性な生物学的薬剤の活性は、治療的または予防的に価値があるであろう。

【００６４】

本願明細書に用いた「２次、３次および４次構造」は以下のように規定される。本発明の活性な生物学的薬剤は、典型的には、薬剤の活性が依存するいくらかの程度の２次、３次または４次構造を所有するであろう。例示的な非限定の例として、蛋白質は、２次、３次および４次構造を所有する。２次構造とは、直線配列にて相互に近いアミノ酸残基の空間的配置をいう。αーヘリックスおよびβ－鎖は２次構造の要素である。３次構造とは、直線配列において遠く離れたアミノ酸残基の空間的配置、ならびにジスルフィド結合のパターンをいう。１を超えるポリペプチド鎖を含有する蛋白質は、さらなるレベルの構造組織を示す。かかる蛋白質中の各ポリペプチド鎖はサブユニットと呼ばれる。４次構造は、サブユニットの空間的配置およびそれらの接触の性質をいう。例えば、ヘモグロビンは２つのαおよび２つのβ鎖よりなる。蛋白質機能は、その配置または原子の３次元配置から生じることはよく知られている（伸ばされたポリペプチド鎖は活性がない）。かくして、本発明の１つの態様は、それらの治療活性を喪失しないようにそれらの形態を維持するように注意しつつ、活性な生物学的薬剤を操作することである。

【００６５】

本願明細書に用いた「ポリマー」とは、架橋または重合された一連の反復単量体単位をいう。いずれの適当なポリマーを用いても、本発明を実施できる。本発明のポリマーも２、３、４またはそれを超える異なるポリマーを含み得ることが可能である。いくらかの具体例において、本発明の１つのポリマーだけが用いられる。いくらかの好ましい具体例において、２つのポリマーの組合せが用いられる。ポリマーの組合せは比率を変更して、異なる特性を持つコーティングを提供できる。ポリマー化学の当業者は、ポリマー化合物の異なる特性に精通しているであろう。

【００６６】

本願明細書に用いた「治療上望ましい形態学」とは、生体外の貯蔵、生体内の保存および／または生体内の放出の最適条件を供するように基材上で一旦沈着された医薬薬剤の全体の形態および構造をいう。かかる至適条件は、限定されるものではないが、有効期間の増大、生体内安定性の増加、良好な生体適合性、良好な生物学的利用能または放出速度の改変を含み得る。典型的には、本発明について、医薬薬剤の所望の形態は、限定されるものではないが、いずれかの生物医学埋込みの体内での使用または配置に先立ち、医薬薬剤の性質、治療または予防されるべき疾患、基材についての意図された貯蔵条件を含めた多数の因子に依存して広範囲に変化するが、結晶または半結晶もしくは無定形であろう。好ましくは、医薬薬剤の少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または１００％が、結晶または半結晶形態である。

【００６７】

本願明細書に用いた「安定化剤」とは、生物学的薬剤の安定性を維持または増強するいずれかの物質をいう。理想的には、これらの安定化剤は、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）によって一般的に安全であると認められる（ＧＲＡＳ）物質として分類される。安定化剤の例は、限定されるものではないが、アルブミン、ゼラチン、金属または無機塩のごとき担体蛋白質を含む。さらに、存在し得る医薬上許容される賦形剤は、例えば、医薬品添加物のハンドブック：商品名、化学品、機能および製造者による６０００製品を超える製品の国際ガイド（Handbook of Pharmaceutical Additives: An International Guide to More

Than 6000 Products by Trade Name, Chemical, Function, and Manufacturer; Michael and Irene Ash (Eds.)）；MichaelおよびIrene Ash(編)；Gower Publishing Ltd.; Aldershot, Hampshire, England, 1995中の関連文献に見出すことができる。

【００６８】

本願明細書に用いた「圧縮流体」とは、標準的な温度および圧力での気体であるかなりの密度（例えば、＞０．２ｇ／ｃｃ）の流体をいう。本願明細書に用いた「超臨界流体」、「近臨界流体」、「近超臨界流体」、「臨界流体」、「緻密化流体」または「緻密化気体」とは、温度が流体の臨界温度の少なくとも８０％であり、圧力が流体の臨界圧の少なくとも５０％である条件下の圧縮流体をいう。

【００６９】

本発明に適当な超臨界または近臨界挙動を示す物質の例は、限定されるものではないが、二酸化炭素、イソブチレン、アンモニア、水、メタノール、エタノール、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ジメチルエーテル、キセノン、六フッ化硫黄、クロロフルオロカーボン、ハイドロクロロフルオロカーボン、ハイドロフルオロカーボン、（パーフルオロメタンおよびパーフルオロプロパン、クロロホルム、トリクロロ－フルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロ－テトラフルオロエタンのごとき）パーフルオロカーボンのごときハロゲン化物質および部分的にハロゲン化された物質ならびにその混合物を含む。

【００７０】

本願明細書に用いた「焼結させる」とは、マトリックスの一部分あるいは全ポリマーマトリクスが連続的になるプロセス（例えば、連続的なポリマーフィルムの形成）をいう。後記されるように、焼結プロセスを制御して、完全に共形の連続的なマトリックス（完全に焼結）を製造するか、あるいはマトリックス中で空隙（不連続）を生成しつつ連続的なコーティングの領域またはドメインを生成する。同様に、焼結プロセスは、いくらかの相分離がポリマー異なるポリマー（例えば、ポリマーＡおよびＢ）間に得られるように、あるいは、別々のポリマー粒子間の相分離を生成するために制御される。焼結法を介して、コーティングの付着特性を改善して、使用における操作中の基材からコーティングの分離の剥離を低下させる。後記のように、いくらかの具体例において、焼結プロセスを制御して、ポリマーマトリクスの不完全な焼結を提供する。不完全な焼結を含む具体例において、制御された条件下で放出される治療薬剤を隔離するための空間を供する連続的なドメイン、および隙間、ギャップ、空洞、孔隙、チャネルを持つポリマーマトリクスが形成される。ポリマーの性質に依存して、ポリマー粒子のサイズおよび／または他のポリマーの特性、圧縮気体、緻密化気体、近臨界流体あるいは超臨界流体を使用し得る。一例において、二酸化炭素を用いて、乾燥粉末およびＲＥＳＳの静電コーティングプロセスを用い、ポリマーおよび薬物でコーティングされた基材を処理する。もう一つの例において、イソブチレンは焼結プロセスで使用される。他の例において、二酸化炭素およびイソブチレンの混合物が使用される。

【００７１】

不定形物質がそのガラス遷移温度を超える温度に加熱されるか、あるいは結晶質が相転移温度を超えた温度に加熱される場合、その物質を含む分子はより移動可能となり、今度は、それらがより活性になり、酸化のごとき反応し易くなることを意味する。しかしながら、不定形物質がそのガラス遷移温度未満の温度に維持される場合、その分子は実質的に固定され、かくして、反応する傾向にはない。同様に、結晶物質がその相転移温度未満の温度で維持される場合、その分子は実質的に固定され、かくして反応する傾向は小さい。結果的に、本願明細書に記載した沈着および焼結条件のごとき穏やかな条件での薬物成分の加工は、薬物成分の交差反応および分解を最小化する。本発明のプロセスにより最小化した１つのタイプの反応は、遊離基、残留溶媒および自動酸化開始剤に対するその曝露を低下させることにより、不定形、半結晶または結晶形態のいずれでも、通常の溶媒を回避し、今度は薬物の自動酸化を最小化する能力に関連する。

【００７２】

本願明細書に用いた「超臨界溶体急速膨張」または「ＲＥＳＳ」は、圧縮流体、典型的には、超臨界流体へのポリマーの溶解に続いて、低圧、典型的には雰囲気に近い条件のチャンバーへの急速な膨張を含む。それが密度の減少に伴う小さな開口部を介する超臨界流体溶液の急速な膨張は、流体の溶解能力を低下させ、その結果、ポリマー粒子の核形成および成長を生じさせる。チャンバーの雰囲気はチャンバー中の気体の「雲り（cloud）」の分離を維持することにより、電気的に中立状態で維持する。二酸化炭素あるいは他の適切な気体を使用して、電荷が基材から周囲の環境に移動することを防止する。

【００７３】

本発明方法を介して増強できる医薬薬剤または生物学的薬剤を含むコーティングの「体積特性」の特性は、例えば、付着、平滑、共形性、厚みおよび複合混合を含む。

【００７４】

本願明細書に用いた「静電的に帯電した」または「電位」または「静電捕捉」とは、スプレーされた粒子とは異なる静電ポテンシャルを有する基材上へのスプレー生成された粒子の収集をいう。かくして、基材は、退場する粒子に関して誘引電位にあり、その結果、基材上の粒子の捕捉、すなわち、基材および粒子が反対に帯電し、基材の表面上への捕獲血管の流体媒体を介する粒子輸送は、静電引力を介して増強される。これは、粒子を帯電させて基材を接地するか、または粒子を逆に帯電させて基材を接地することにより、あるいは静電捕捉の当業者により容易に認識される他のいくらかのプロセスにより達成し得る。

【００７５】

本発明は、生体吸収性ステント用の現在の技術の制限を克服または軽減するいくらかの利点を提供する。例えば、従来の生体吸収性ポリマー物質の固有の制限は、低プロフィールを持つ強力で、柔軟、変形可能な（例えば、バルーン配置可能な）ステントへの形成における困難さに関する。ポリマーは一般的に高性能金属の強度を欠く。本発明は本質的にポリマーのステント中でラミネート構造を創製することによりこれらの制限を克服する。いずれの特定の理論または類推により結合されることを希望することなく、本発明のステントによって供される強度の増大は、合板の強度－対－木材の薄板の強度の比較により理解できる。

【００７６】

薄い金属製のステントフレームワークを含む本発明の具体例は、大部分のポリマーの固有弾性を克服する能力を含めた利点を供する。（物質が元来の形にいくらかの「スプリングバック」を有する場合の弾性変形と比較して）ポリマー中の高率（例えば、１００％）の塑性変形を得ることが一般的に難しい。再び、いずれかの理論によって結合されることを希望することなく、中央の金属製のステントフレームワーク（それは余りのも小さく弱いので、ステント自体として機能しないであろう）は、プラスチックの変形可能なステントの内部でワイヤーのように作用し、ポリマーのいずれの「弾性記憶」を基本的に克服するであろう。

【００７７】

実施例

次の実施例は当業者が本発明をより明確に理解し、実施するのを可能とするために挙げられる。それらは、本発明の範囲を制限すると考えられるべきではなく、その例示的および代表的なものであると考えられるべきである。

【００７８】

実施例１

この実施例において、１枚のポリマーフィルムは、シートの表面を横切るシリンダーを回転させることにより刻印される。ポリマーシートは、伝導性基材上に異なるポリマーの交互の層をスプレーすることにより調製された生体吸収性ポリマーから作製される。層が適用される順序は所望のフィルムの機械的特性によって決定される。薬物は、各層、あるいは選択的に所望の層間で適用し得る。薬物は乾燥粉末コーティング技術を用いて適用される。円筒状のパターン化されたロッドはポリマーフィルムを横切って捲かれ、グラビア

印刷様プロセスにおいてステントを創製する。いくらかの方法は、フォトレジスト・エッチング工程を用いるごときパターン付のロッドの創製のために存在する。別法として、パターンは、固体ロッドにレーザー切断できた。平らなポリマーシートを完成したステントの周囲よりわずかに大きな幅で、条片に切断する。次いで、ポリマー条片は、ある形態として作用する滑らかな無パターンのシリンダー（すなわち、テフロン）の周囲に捲く。次いで、この目的物を圧力管に入れ密閉する。ジクロロフルオロメタンのごとき気体を、管の内部の圧力が管の温度の気体の蒸気圧に等しくなるまで、圧力管に加える。適当な気体は、３７℃の温度のジクロロフルオロメタンである。気体はポリマー条片を焼結させ、継ぎ目を一緒に結合し、テフロンシリンダー上で支持されたポリマーステントを創製する。ステントを焼結した後、支持体を外す。

【００７９】

実施例２

この実施例において、マグネシウムのごとき生体吸収性金属を生体吸収性ポリマー（群）が層様式でスプレーできる形態として用いる。ＰＬＡのごとき１つのタイプのポリマー層をステント上にスプレーし焼結させる。次いで、ＰＧＡのごときもう一つのタイプの第２のポリマー層を第１のポリマー層を保持する金属形態上にスプレーする。ステントを再び焼結して、金属－ポリマータイプＩ－金属－ポリマータイプＩＩよりなる３層構造を創製する。このプロセスを同一またはさらなるタイプのポリマーで繰り返して、所望の厚みのコーティングおよび所望の機械的特性を構築できる。いずれかの２層間で、ラパマイシンまたはタキソールあるいは他の抗再狭窄薬のごとき薬物をいずれかの所与のポリマー層または金属ベースステント自体に乾燥粉末コーティングできる。

【００８０】

実施例３

ステンレス鋼のごとき金属ベースのステントをテフロンまたは同様に滑らかなロッド上で支持しつつ、ほとんどないくらいの小さなサイズにエッチングする。ロッドの外径は、ステントの内径よりわずかに小さく、エッチングされた金属ステントを支持し、内部（管腔）表面をマスクするように機能する。マスクは、この表面上に沈着した物質の量を制限するであろう。ステントは、実施例２のごとくコーティングして、所望の機械的およびコーティングの特性を達成できる。さらに、第２の薬物はいずれかの所望の層中で沈着させて、所望の溶出プロフィールを達成できる。

【００８１】

実施例４

実施例３に対する別法は、ステントの管腔表面についてのマスクの除去である。双方のステント表面を薬物（群）およびポリマーでコーティングする。ステントはステント固定物上でそれ自身の機械強度により支持される。単一または複数の薬物（例えば、パクリタキセルあるいはピクロリムス）は、ポリマーコーティングのいずれかの層中でまたはポリマーコートの厚みを介して沈着できる。

【００８２】

実施例５

平らな表面上で個々のポリマー層をスプレーすることにより創製したポリマーシートを、圧縮気体、気体または超臨界気体を用いて一緒に結合した。１枚のポリマーを完成したステントの周囲をわずかに超える幅まで切断する。次いで、シートを完成したステントの内径と等しい外径を持つ滑らかなロッド（黒鉛、テフロンまたは同様の物質）の周囲で折り畳む。特定の直径は特定のステント適用によって決定する。次いで、この目的物をポリマーの連続的なシリンダーを一緒に形成する層を焼結できる気体、圧縮気体または超臨界気体に曝露する。

【００８３】

前記は本発明の例示であり、その限定として解釈すべきではない。本発明の具体例が本願明細書に示され記載されるが、かかる具体例が実施例の方法のみにより供されることは当業者には明らかだろう。多数の変形、変化および置換が本発明から逸脱することなく、

今や当業者に生じるであろう。本願明細書に記載された本発明の具体例に対する様々な代替物が本発明の実施において使用し得ることが理解されるであろう。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を規定し、それにより、これらの請求項の範囲内にある方法および構造ならびにそれらの等価物がカバーされることが意図される。

【図１】

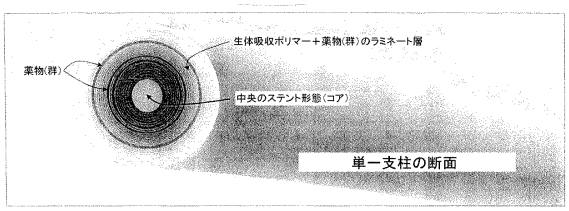

FIGURE 1

【図２】

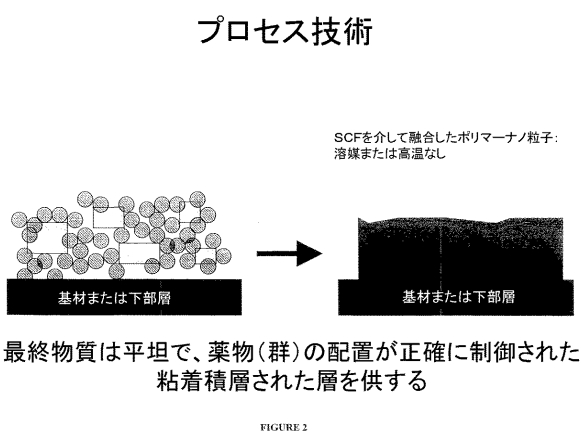

FIGURE 2

【図３】

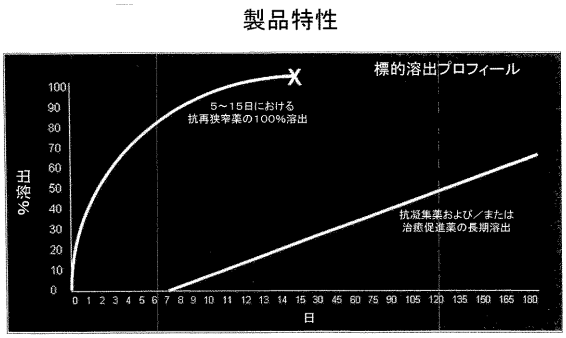

FIGURE 3

フロントページの続き

(72)発明者　ジェイムズ・ビー・マクレイン
アメリカ合衆国２７６１３ノースカロライナ州ローリー、チャドボーン・コート８００８番
(72)発明者　ダグラス・テイラー
アメリカ合衆国２７５２５ノースカロライナ州フランクリントン、ランドマーク・ドライブ２００８番
(72)発明者　ロバート・ラビナー
アメリカ合衆国０２８７８ロードアイランド州ティバートン、ウォーターマーク・ドライブ３７番

合議体
審判長　高木　彰
審判官　松下　聡
審判官　蓮井　雅之

(56)参考文献　特開平６－２１８０６３（ＪＰ，Ａ）
特表２００４－５１２０５９（ＪＰ，Ａ）
特開平１０－５３４５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第０２／４３７９９（WO，Ａ１）
国際公開第２００６／８６０６９（WO，Ａ２）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61F2/82
A61L27/00