

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5570515号
(P5570515)

(45) 発行日 平成26年8月13日 (2014. 8. 13)

(24) 登録日 平成26年7月4日 (2014. 7. 4)

(51) Int. Cl.

A 6 1 F 2/82 (2013.01)

F 1

A 6 1 F 2/82

請求項の数 12 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2011-534175 (P2011-534175)	(73) 特許権者	000109543
(86) (22) 出願日	平成22年9月13日 (2010. 9. 13)		テルモ株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2010/065740		東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目4番1号
(87) 国際公開番号	W02011/040218	(74) 代理人	110000671
(87) 国際公開日	平成23年4月7日 (2011. 4. 7)		八田国際特許業務法人
審査請求日	平成25年8月5日 (2013. 8. 5)	(72) 発明者	丸山 和宏
(31) 優先権主張番号	特願2009-227417 (P2009-227417)		神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番
(32) 優先日	平成21年9月30日 (2009. 9. 30)	地	テルモ株式会社内
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	齋藤 昇
			神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番
		地	テルモ株式会社内
		(72) 発明者	後藤 大樹
			神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番
		地	テルモ株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ステント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

屈曲部を有する波状のストラットにより形成された円筒状のステント本体と、当該ステント本体の外側表面に薬剤をコーティングすることにより形成された薬剤コート層と、を有し、前記ステント本体の放射方向への拡張・収縮に伴って少なくとも前記屈曲部が拡張変形されるステントであって、

前記薬剤コート層は、前記屈曲部に向ってその厚さを漸減させることにより形成された漸減部を有することを特徴とするステント。

【請求項 2】

前記屈曲部は、屈曲点を中心とした所定範囲を前記薬剤コート層が形成されていない無コート層としたことを特徴とする請求項 1 に記載のステント。

【請求項 3】

前記屈曲部は、屈曲点を中心とした所定範囲に前記薬剤の薄膜コート層を形成したことを特徴とする請求項 1 に記載のステント。

【請求項 4】

前記薬剤コート層は、前記薬剤とポリマーの混合物で形成されていることを特徴とする請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載のステント。

【請求項 5】

前記ポリマーは、生分解性ポリマーであることを特徴とする請求項 4 に記載のステント。

10

20

【請求項 6】

前記生分解性ポリマーは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸とグリコール酸の共重合体のいずれかであることを特徴とする請求項 5 に記載のステント。

【請求項 7】

前記ステント本体と前記薬剤コート層との間にプライマーコート層が設けられていることを特徴とする請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載のステント。

【請求項 8】

前記漸減部の傾斜角は、1 度～45 度となるようにしたことを特徴とする請求項 1 に記載のステント。

【請求項 9】

前記ステント本体は、前記屈曲部を有する波状のストラットにより波形環状体を形成し、当該波形環状体を軸方向に複数整列配置すると共に相互に接合することにより円筒状に形成されていることを特徴とする請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載のステント。

【請求項 10】

前記薬剤コート層は、薬剤とポリマーを溶媒に溶解したコーティング液をノズル部から吐出し、当該ノズル部を前記ストラットに沿って移動させることにより形成される薄膜コート層を複数層積層することにより形成され、前記複数層における上層の薄膜コート層のコーティング長さを下層の薄膜コート層のコーティング長さより短くし、前記漸減部が階段状となるようにしたことを特徴とする請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載のステント。

【請求項 11】

前記薬剤コート層は、前記ノズル部を、前記屈曲部若しくはその近傍に至ると、当該屈曲部を形成している前記ストラット的一方から対向する他方に向けて移動させることにより前記漸減部を形成することを特徴とする請求項 10 に記載のステント。

【請求項 12】

前記薬剤コート層は、スプレーあるいはインクジェットを用いて形成されたことを特徴とする 1 ～ 9 のいずれかに記載のステント。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

[出願についてのクロス・リファレンス]

本出願は、2009 年 9 月 30 日に提出された日本特許出願番号 2009 - 227417 号に基づいており、その開示内容は、参照され、全体として、組み入れられている。

【0002】

[技術分野]

本発明は、生体内の管腔に生じた狭窄部もしくは閉塞部に留置して管腔の開存状態を維持するステント、特に、ステント本体の外側表面に薬剤がコーティングされている DES (Drug Eluting Stent) と称される薬剤溶出タイプのステントに関する。

【背景技術】**【0003】**

ステントは、血管、胆管、気管、食道、尿道などの生体内の管腔に生じた狭窄部もしくは閉塞部の改善に使用される医療用具であり、概して、細いストラットを用い、直状あるいは湾曲した線状部や、U 字状などの屈曲部を同一平面上で連続的に、いわば波状に形成し、この波状のストラットを環状にした波状環状体を軸方向に複数整列配置すると共に相互に接合することにより形成された網目状の円筒体である。

【0004】

ステントは、例えば、心臓の冠動脈においては、経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 後の再狭窄防止のために用いられるが、薬剤がコーティングされていない、いわゆるベアメタルステントを用い、予めこれを縮径し目的部位に到達させ拡張して管腔内へ留置すると、ステントを全く使用しない PTCA のみの場合と比べて再狭窄率は低いものの、ステント留置部に約 20 ～ 30 % の割合で再狭窄が起こることが認められている。再狭窄の主な原因は

10

20

30

40

50

、血管平滑筋細胞の遊走・増殖による内膜肥厚である。

【 0 0 0 5 】

したがって、最近では、血管平滑筋細胞の遊走・増殖を抑制しうる薬剤をステント（「ステント本体」とも称す）の外表面にコーティングし、ステント留置部位で薬剤を溶出させて再狭窄を防止するDESの開発が行われている。薬剤としては、例えば、抗生物質であるシロリムスや抗癌剤などが使用される。薬剤のコーティングは、薬剤と生体適合性ポリマーを溶媒に溶解したコーティング液を、浸漬法、スプレー法、あるいは、いわゆる直付け法（ステント本体を構成するストラットに沿って塗布する）などによりステント本体の表面に所定量の薬剤が存在するようにコーティングし、乾燥固化することにより行う。

【 0 0 0 6 】

ところが、DESを管腔内に留置するには、一旦ステントを縮径した状態として管腔内の目的部位に到達させた後、これを拡張して留置するので、屈曲部などにコーティングされている薬剤コート層が、ステント（特に屈曲部）の拡張変形に伴ってステント本体の表面から剥離したり、薬剤自体が破壊され、ステント本体から脱落するという問題が生じる。特に薬剤コート層が脆性を有する場合、この問題は顕著である。

【 0 0 0 7 】

このため、WO 0 3 / 0 0 9 7 7 9 A 2（段落番号「 0 0 6 5 」「 0 0 6 6 」など参照）では、ステントの屈曲部（「ストレス領域」あるいは「機械的プロフィール」）以外の部分に薬剤コート層を線状あるいは点状に形成するか、あるいは屈曲部には薬剤コート層を点状に形成することが開示されている。

【 0 0 0 8 】

ところが、このように薬剤コート層を点状に形成したものは、薬剤が量的に不十分になるおそれがあり、好ましくない。また、屈曲部以外の部分に薬剤コート層が線状に形成されたステントであっても、拡張による変形の起点が薬剤コート層の端部と一致したり、場合によっては薬剤コート層が形成された部分に変形の起点が存在するおそれがあり、薬剤コート層において歪みや応力集中が生じ、薬剤がステント本体の表面から剥離し、この剥離がその周辺に伝播し、薬剤コート層を破損し、大きな脱落となる可能性がある。つまり、ステントが放射方向に拡張される場合、拡張の大きさなどは一定でなく、手技毎に異なり、拡張される屈曲部もどの位置が変形の起点となるかを考慮して薬剤のコーティングを行っておらず、画一的に屈曲部を除いてコーティングしても、変形の起点と薬剤コート層の端部が一致すれば、薬剤コート層に歪みや応力集中が生じ、薬剤の剥離、破損、脱落が生じる。

【発明の概要】

【 0 0 0 9 】

本発明は、上述した課題を解決するためになされたもので、ステントの放射方向への拡張変形に伴う薬剤コート層での歪の発生や応力集中を極力回避し、薬剤の脱落がなく、使い勝手のよいステントを提供することを目的とする。

【 0 0 1 0 】

上記目的を達成する本発明のステントは、ステント本体の外側表面にコーティングされる薬剤コート層の厚さを屈曲部に向かって漸減し、ステントの拡張変形に伴う薬剤コート層での歪の発生や応力集中を大幅に低減すると共に、薬剤コート層自体もステントの変形に伴って容易に変形できるようにし、両者相俟って薬剤の脱落を防止することを特徴とする。

【 0 0 1 1 】

請求項 1 の発明は、薬剤コート層の厚さを屈曲部に向かって漸減させた漸減部を形成しているので、ステントの拡張に伴って変形する起点がストラットの屈曲部から多少ズレても、変形する起点及びその近傍上に存在する薬剤コート層が薄くなる。したがって、薬剤コート層での歪の発生や応力集中が大幅に軽減され、薬剤の脱落を防止できる。

【 0 0 1 2 】

しかも、漸減部は薬剤の塗布量が少ないので、薬剤自体もステントの変形に追従し易く

10

20

30

40

50

なり、この点でも薬剤の脱落を防止できる。

【0013】

特に、可塑剤等の添加物を使用することなく薬剤の脱落が防止できる構成としたので、生体への悪影響がなく、安全性が高いものとなる。

【0014】

請求項2の発明は、屈曲部の拡張により変形する起点（屈曲点）を中心とした所定範囲を無コート層としたので、最も歪の発生や応力集中が生じ易い部分に薬剤がコーティングされないことになり、薬剤の脱落を抑制でき、ステントの留置部位での種々の拡張状態に容易に対処できる、取り扱いが容易で、手技も容易かつ確実な、極めて使用勝手のよいステントとなる。

10

【0015】

請求項3の発明は、前記屈曲部の屈曲点を中心とした所定範囲に薬剤の薄膜コート層を形成したので、薬剤の脱落を抑制しつつ薬剤を量的に確保し易くなる。

【0016】

請求項4の発明は、前記薬剤コート層を、薬剤とポリマーとの混合物により形成したので、ストラットの外表面に対するコーティング作業を行い易く、作業性も向上する。

【0017】

請求項5乃至6の発明では、前記ポリマーを、生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸とグリコール酸の共重合体を用いたので、生体内にステントを留置した後、薬剤を覆い保護しているポリマーが生分解され、薬剤が徐放され、ステント留置部での再狭窄が確実に防止される。

20

【0018】

請求項7の発明は、前記ステント本体と薬剤コート層との間にプライマーコート層を設けたので、ステント本体と薬剤との結合が良好な、剥離性の少ないステントになる。

【0019】

請求項8の発明は、前記漸減部の傾斜角を1度～45度としたので、ステントを拡張変形しても薬剤コート層に歪や応力集中が生じにくいものを容易に形成乃至製造することができる。

【0020】

請求項9の発明は、前記ステント本体を、屈曲部を有する波状のストラットにより形成された波形環状体を軸方向に複数整列配置し相互に接合することにより円筒状に形成したので、波形環状体を連結することにより所定長のステントを得ることができ、ステント本体の製造のみでなく、DESの製造の面でも容易になる。

30

【0021】

請求項10の発明は、コーティング液をノズルから吐出しつつストラットに沿って移動させて複数の積層した薄膜コート層を形成するとき、上層の薄膜コート層のコーティング長さを下層の薄膜コート層のコーティング長さより短くし、前記漸減部が階段状となるようにしたので、簡単に前記漸減部を形成することができる。

【0022】

請求項11の発明は、このような前記漸減部の形成に当り、前記ノズルを前記屈曲部において、一方のストラットから他方に向けて移動させるようにしたので、迅速に漸減部を形成乃至製造できる。

40

【0023】

請求項12の発明は、前記薬剤コート層を、スプレーあるいはインクジェットを用いて形成したので、薬剤コート層の形成が容易にかつ迅速にできる。特に、インクジェットを用いて形成した場合、薬剤の損失が少なく精度よく薬剤コート層を形成できる。

【0024】

本発明のさらに他の目的、特徴および特質は、以下の説明および添付図面に例示される好ましい実施の形態を参酌することによって、明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 2 5 】

【図 1】図 1 は、本発明の一実施形態を示す概略正面図である。

【図 2】図 2 は、同実施形態の使用状態を示す概略正面図である。

【図 3】図 3 は、縮径した状態のステントの拡大平面図である。

【図 4】図 4 は、拡張した状態のステントの拡大平面図である。

【図 5】図 5 は、屈曲部の拡大平面図である。

【図 6】図 6 は、図 5 の 6 - 6 線に沿う概略断面図である。

【図 7】図 7 は、コーティング装置の概略正面図である。

【図 8】図 8 は、図 7 の 8 - 8 線に沿う概略断面図である。

【図 9】図 9 は、マンドレル部分の断面図である。

10

【図 10】図 10 は、コーティング方法のフローチャートである。

【図 11】図 11 は、図 10 に続くコーティング方法のフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 6 】

以下、図面を参照して、本発明の実施の形態を詳細に説明する。

【 0 0 2 7 】

まず、ステントについて概説すれば、図 1 に示すように、細いストラット 3 により形成された、いわば網目状をした円筒状のステント本体 2 と、ステント本体 2 の表面にコーティングされた薬剤コート層 4 (図 6 参照) と、から構成されている。

【 0 0 2 8 】

20

ステント 1 は、例えば、図 2 に示すようなステントデリバリーシステムを用いて血管などの内部に留置される。ステントデリバリーシステム 10 は、同心的に配置された内管 11 及び外管 12 からなる 2 重管構造のシャフト本体部 13 と、シャフト本体部 13 の先端部に設けられた折り畳みと拡張が可能なバルーン 14 と、バルーン拡張用の流体を注入するインジェクションポート 15 を有する分岐ハブ 16 と、から構成されている。

【 0 0 2 9 】

このシステム 10 を用いてステント 1 を血管内に留置するには、まず、折り畳まれた状態のバルーン 14 を被包するようにステント 1 を縮径させて前記システム 10 に装着した後、先端が解放された内管 11 の内部にガイドワイヤーを挿通し、ガイドワイヤーをガイドとしてステント 1 を装着した前記システム 10 を血管内の所定位置に導く。そして、インジェクションポート 15 から流体を注入し、内管 11 と外管 12 との間のルーメンを通じてバルーン 14 まで流入させてバルーン 14 を拡張する。ここに取り付けられているステント 1 を内部より放射方向外方に拡張すると、ステント 1 は、放射方向及び / 又は軸方向に伸長して塑性変形し、血管内に拡張した状態で留置される。

30

【 0 0 3 0 】

本実施形態のステント 1 についてさらに詳述する。本実施形態のステント本体 2 は、図 1、図 3 に示すように、開き角 α の小さな U 字状をした屈曲部 K1、開き角 α の大きな V 字状をした屈曲部 K2、直状部あるいは湾曲部からなる線状部 S が交互に配置されたものを環状にして波状環状体 C (「セル部分 C」とも称す) を形成している。各セル部分 C の軸方向の長さは「L1」となる。そして、1 つのセル部分 C における U 字状をした屈曲部 K1 の先端と、隣接するセル部分 C の U 字状をした屈曲部 K1 の基端とを接合部 F で連続的に接合することにより複数個のセル部分 C が連結された、軸方向長さが「L2」の、全体が、いわば網目状をした円筒体となっている。なお、図 1 に示すものでは、14 個のセル部分 C で構成されている。

40

【 0 0 3 1 】

ステント本体 2 は、図 3 に示す収縮状態から放射方向に押し広げると、図 4 に示すように、開き角 α が大きくなり、屈曲部 K1 や屈曲部 K2 を構成しているストラット 3 が相互に離間し、空隙部 O が大きく広がった拡張状態になる。

【 0 0 3 2 】

ステント本体 2 の屈曲部 K1、K2 は、屈曲された部分が鋭角的に折曲されることは好

50

ましくなく、U字状あるいはなだらかな円弧状に屈曲乃至湾曲したものとすることが好ましい。これにより、拡開時に後述する薬剤コート層4に加わる歪の発生も低減でき、薬剤コート層4の剥離、破壊、破損あるいは脱落を抑制する効果が高いものとなる。ただし、屈曲端部の湾曲形状は、図3に示すように、外方に向かって大きく膨らまない程度、つまり屈曲端部が円弧状に外方に膨出しない程度に湾曲することが好ましい。このようにすれば、縮径時の外径を小さくでき、細径の生体内器官（例えば、血管）への挿入も有利となる。

【0033】

ステント本体2の形成材料としては、生体適合性を有するものが好ましく、例えば、ステンレス鋼、タンタルもしくはタンタル合金、プラチナもしくはプラチナ合金、金もしくは金合金、コバルトベース合金、コバルトクロム合金、チタン合金、ニオブ合金等が好ましい。ステンレス鋼としては、最も耐腐食性のあるSUS316Lが好適である。

10

【0034】

ステント本体2は、バルーン14に装着された状態におけるストラット3が占める面積が、空隙部Oを含む外周面全体の面積の60%~80%であることが好ましい。

【0035】

ストラット3の幅としては、40 μ m~150 μ mが好ましく、特に、80 μ m~120 μ mが好ましい。各セル部分Cの軸方向の長さL1としては、0.5mm~2.0mmが好ましく、特に、0.9mm~1.5mmが好ましい。ステント本体2の非拡張時の直径D1は、0.8mm~2.5mmが好ましく、特に、0.9mm~2.0mmがより好まし。非拡張時の長さL2は、8mm~40mm程度が好ましい。

20

【0036】

ステント本体2の成形は、管体（具体的には、金属パイプ）よりストラット以外の部分を除去して所定のパターンを形成することにより行われる。例えば、フォトファブリケーションと呼ばれるマスキングと化学薬品を使用したエッチング方法、型による放電加工法、切削加工法（例えば、機械研磨、レーザー切削加工）などにより金属パイプから空隙部Oを除去することにより行われる。

【0037】

このようにして成形した後、化学研磨あるいは電解研磨によりストラット3のエッジを除去し、滑らかな面となるように仕上げる。

30

【0038】

さらに、所定のパターンに成形した後、焼なましを行ってもよい。焼なましにより、ステント全体の柔軟性および可撓性が向上し、屈曲した血管内での留置性が良好となり、血管内壁に与える物理的な刺激も減少し、再狭窄の要因を減少させることができる。焼なましは、ステント表面に酸化被膜が形成されないように、不活性ガス雰囲気下（例えば、窒素と水素の混合ガス）にて、900~1200に加熱したのち、ゆっくりと冷却することにより行うことが好ましい。

【0039】

薬剤コート層4の形成は、例えば、浸漬法、スプレー法、インクジェット法、ノズル噴射法など種々の方法を使用することができるが、本発明ではスプレー法、インクジェット法、ノズル噴射法が好ましい。

40

【0040】

ここに、スプレー法とは、薬剤を空気流と共にステント本体2の外側表面に噴射して、薬剤コート層4を形成するものであり、インクジェット法とは、薬剤を微細粒にしてステント本体2の外表面に塗布するものであり、ノズル噴射法とは、薬剤をノズルよりステント本体2の外表面に塗布するものである。

【0041】

スプレー法やインクジェット法を用いると、薬剤コート層の形成が容易にかつ迅速にでき、また、インクジェット法やノズル噴射法を用いると、薬剤の損失が少なく精度よく薬剤コート層を形成できる。

50

【 0 0 4 2 】

スプレー法やインクジェット法、ノズル噴射法は、基本的には薬剤をステント本体 2 の外表面に塗布するプロセスが相違するのみで、形成される薬剤コート層 4 の構成は同様であるため、以下、ノズル噴射法を用いて薬剤コート層 4 を形成する場合について説明する。

【 0 0 4 3 】

図 5 は屈曲部の拡大平面図、図 6 は図 5 の 6 - 6 線に沿う概略断面図である。前述したステント本体 2 の外側表面に対し本実施形態では、図 5、図 6 に示すような薬剤コート層 4 を形成する。本実施形態では、ストラット 3 に沿ってコーティング液を多数回直付け塗布する、積層法を使用し、薬剤コート層 4 の厚さ B が屈曲部 K に向って漸減するように形成する。そして、ステント本体 2 と薬剤コート層 4 との間には、プライマーコート層 5 を設けることが好ましい。プライマーコート層 5 は、後述の薬剤コート層を構成しているポリマーと接着性を有する材料により構成されているので、ステント本体 2 と薬剤との結合が良好になり、剥離性の少ないステントになる。

【 0 0 4 4 】

本実施形態の薬剤コート層 4 は、図 5 に示すように、ステント本体 2 の直状部あるいは湾曲部などからなる線状部 S における厚さ B は略均一であるが、線状部 S から屈曲部 K に至る厚さ B は徐々に漸減し、屈曲点 P 及びその近傍では、薬剤がコーティングされていない無コート層あるいは極めて薄い薬剤コート層となるように漸減部 6 が形成されている。

【 0 0 4 5 】

即ち、後述のノズルをステント本体 2 の所定パターンに沿って移動し、ステント本体 2 の表面に薬剤を吐出して薄い厚さ b の薄膜コート層 4 a を複数層形成する積層法を用いて所定厚さ B の薬剤コート層 4 を形成するときに、ノズルが屈曲点 P 及びその近傍に近づくにしたがって各薄膜コート層 4 a のコーティング領域を調整し、薄膜コート層 4 a の積層数を段階的に低減すれば、薬剤コート層の厚さ B を容易に漸減させることができ、屈曲点 P 及びその近傍を中心とする谷状の漸減部 6 を形成することができる。なお、薄膜コート層 4 a の形成は後に詳述する。

【 0 0 4 6 】

このように薬剤コート層 4 の厚さ B を屈曲部 K 及びその近傍に向って漸減すれば、ステント 1 を放射方向に拡張するとき、ステント本体 2 が変形を起す起点が屈曲部 K の屈曲点 P から多少ズレても、変形する起点及びその近傍上に存在する薬剤コート層 4 の厚さは薄いため、薬剤コート層 4 での歪の発生や応力集中が大幅に低減する。

【 0 0 4 7 】

つまり、ステント本体 2 における屈曲点 P の位置は、幾何学的には屈曲部 K における、いわゆる変曲点であるが、実際にバルーンなどを用いてステントの内部から拡張力を作用させ、ステント 1 を放射方向に拡張するとき、ステント本体 2 の屈曲部 K の変形が発生する起点は、常に変曲点ではなく、ストラット 3 に加わる拡張力の作用方向などにより変化し、一義的には特定できない。しかし、薬剤コート層 4 の漸減部 6 を形成し、薬剤コート層 4 の厚さ B を屈曲部 K 及びその近傍に向って漸減すれば、ステント本体 2 における屈曲点 P の位置が多少変化しても、薬剤コート層 4 はステント本体 2 に追従して変形し、薬剤コート層 4 に発生する歪や応力集中はきわめて小さくなる。しかも、この部分は薬剤の塗布量が少ないので、薬剤自体もステント本体 2 の変形に追従し易くなる。この結果、両者相俟って薬剤の脱落を防止する効果が大幅に向上する。

【 0 0 4 8 】

なお、屈曲点 P に関しては、前述のように明確に特定されるものではないので、図 5 では存在する可能性のある領域として破線で示す。

【 0 0 4 9 】

屈曲部 K を直状にして示す図 6 において、漸減部 6 の具体例を示すと、1 層の薄膜コート層 4 a の厚さ b は $1\ \mu\text{m} \sim 5\ \mu\text{m}$ 、薄膜コート層 4 a の層数は 1 層 ~ 50 層、屈曲部 K の長さ X は $50\ \mu\text{m} \sim 1000\ \mu\text{m}$ 、上下の薄膜コート層 4 a の端部間の長さ Y (ただし

10

20

30

40

50

、各端部間の長さは均等でない場合もある)は、 $1\mu\text{m} \sim 1,000\mu\text{m}$ が好ましい。そして、漸減部6の傾斜角 θ は90度未満であり、好ましくは1度~60度、さらに好ましくは1度~45度である。傾斜角 θ が1度未満以下の場合、広範囲にわたり薬剤の脱落抑制効果が発揮されるものの、コーティングする薬剤量が低減する可能性があり好ましくなく、逆に、60度を超える場合、薬剤の脱落抑制効果が低下する可能性があるため、好ましくない。そして、傾斜角 θ が1~45度のものは、後述の積層法での製造が容易である。

【0050】

前述した例は、屈曲点Pを中心とした $50\mu\text{m} \sim 1,000\mu\text{m}$ の範囲を薬剤コート層4が形成されていない無コート層とした場合であるが、このような無コート層の場合、最も歪の集中が生じ易い部分に薬剤がコーティングされていないので、薬剤脱落抑制能力の高いステントになり、ステントの留置部位で、例えば、大きく拡張しなければならない事態が生じて、これに容易に対処でき、ステントの扱いが容易で、手技も容易かつ確実となり、極めて使用勝手のよいステントとなる。

【0051】

ただし、本発明は、必ずしも無コート層のみに限定されるものではなく、屈曲部Kは、1層~数層の薄膜コート層4aを有するものであってもよい。

【0052】

薬剤コート層4は、薬剤とポリマーとの混合物により構成されている。この混合物は、薬剤と生分解性ポリマーとの混合物により構成することがより好ましい。生体内にステントを留置した後、薬剤を覆い保護しているポリマーが生分解されると、薬剤が徐放され、ステント留置部での再狭窄が確実に防止されることになる。生分解性ポリマーとしては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸とグリコール酸の共重合体のいずれかを使用することが好ましい。

【0053】

薬剤コート層4の各薄膜コート層4aの薬剤とポリマーとの混合比は、同じであってもよく、また異なってもよい。例えば、プライマーコート層5と接している薄膜コート層4aの最下層から上層に向かって、ポリマーに対する薬剤の比率が徐々に高くなっていてもよい。

【0054】

図7はコーティング装置の概略正面図、図8は図7の8-8線に沿う概略断面図、図9はマンドレル部分の断面図である。

【0055】

薄膜コート層4aをストラット上に積層法により形成するコーティング装置としては、例えば、図7、図8に示すようなものが使用される。コーティング装置20では、基台21上に立設されたフレーム22を外側から透明な合成樹脂プレート(不図示)により覆うことにより、内部に気密性を有するチャンバ23が形成されている。チャンバ23には、頂部にダクト24が連結され、空調機25から温度及び湿度が制御された空気が供給され、チャンバ内を恒温恒湿の状態とし、後述するコーティング材料Wをステント本体2に塗布する際の乾燥固化条件を常に一定に保っている。

【0056】

チャンバ23内の下部には、ステント本体2を保持する保持具30と、保持具30を移動させるための移動手段40が設けられ、チャンバ23内の中間部には、フレーム22に横架された支持フレーム26に、コーティング材料Wをステント本体2のストラット3上に塗布する塗布ヘッド50と、ステント本体2の表面、つまりストラット3の表面における直交座標系でのX-Y方向の位置情報を取得する第1位置情報取得手段60と、同直交座標系でのZ方向の位置情報を取得する第2位置情報取得手段70が取り付けられている。

【0057】

一方、チャンバ23の外部には、制御部80が設けられ、保持具30、移動手段40、

10

20

30

40

50

塗布ヘッド 50 及び両位置情報取得手段 60、70 を制御するようになっている。

【0058】

保持具 30 は、図 8 に示すように、正逆回転可能なモータ M2 に連結されたチャック部 33 にマンドレル 34 の基端がチャッキングされ、マンドレル 34 の外周にステント本体 2 が脱着可能に設けられている。

【0059】

モータ M2 は、スライド部 32 上に載置され、スライド部 32 は基板 31 に移動可能 (Y 方向) に設けられ、基板 31 は、いわゆるリニアモータ式の駆動源である走行レール 41 に沿って移動 (X 方向) される移動テーブル 42 に載置されている。これにより保持具 30 は、ステント本体 2 を正逆回転、X 方向、Y 方向に移動させることができる。

10

【0060】

マンドレル 34 の外径は、ステント本体 2 の内径と略同じか又は若干大きいことが好ましいが、マンドレル 34 は、ステント本体 2 の内径に合わせて交換可能で、数種類の外径のものが準備されている。いずれも光を吸収するように黒色塗料で塗装され、マウントされたステント本体 2 のストラット 3 と空間部 O とのコントラスト比を高めている。また、マンドレル 34 は、図 9 に示すように、外周面に凹部 35 が形成され、ステント本体 2 をマンドレル 34 に装着したとき、マンドレル 34 の外周面とステント本体 2 のストラット 3 の下面 3a との間に隙間 G を生じさせ、コーティング材料 W をストラット 3 上に塗布したとき、コーティング材料 W がマンドレル 34 の表面とステント本体 2 の内側表面との間に回り込むことを防止し、均一なコーティング層の形成、作業の利便性を図っている。

20

【0061】

塗布ヘッド 50 は、図 7、8 に示すように、支持フレーム 26 に取り付けられたブラケット 51 に、例えば、モータ M3 により駆動されるねじ送り機構などにより Z 方向に移動される垂直テーブル (不図示) を介してマウントされ、内部に貯溜されたコーティング材料 W を徐々に吐出するディスペンサ 53 と、コーティング材料 W を吐出するノズル部 54 とを有している。

【0062】

ディスペンサ 53 は、図 8 に示すように、シリンジ作動機構であり、内部にコーティング材料 W が貯溜されるシリンダ部 55 と、シリンダ部 55 内に摺動可能に設けられたピストン部 56 と、ピストン部 56 を所定の力 F で押圧するモータあるいは液圧機構などの駆動部 (不図示) と、を有している。

30

【0063】

ノズル部 54 は、シリンダ部 55 の下端に設けられた取付部材 57 と、取付部材 57 から垂下されたノズル 58 とから構成され、シリンダ部 55 からノズル 58 までコーティング材料 W が流通する流路 (不図示) が形成されている。

【0064】

ノズル 58 の先端外径は、 $10\mu\text{m} \sim 1000\mu\text{m}$ 、先端内径は、後述の粘度を有するコーティング材料 W が所定の吐出速度で押出されるように、 $1\mu\text{m} \sim 500\mu\text{m}$ 、好ましくは $5\mu\text{m} \sim 250\mu\text{m}$ である。 $5\mu\text{m}$ 未満の場合、コーティング材料 W が円滑に流出せず、また、吐出に大きな圧力を要することがある。また、 $250\mu\text{m}$ を超える場合、現在使用されているステント本体 2 の上にコーティング材料 W を実質的に円滑に塗布できない虞がある。

40

【0065】

また、ノズル 58 は、吐出されたコーティング材料 W の付着を防止するため、表面の凹凸を可及的に小さくするよう研磨されていることが好ましく、例えば、ステンレス鋼、炭素鋼、ニッケル、チタン、クロム、ガラス、アルミニウム酸化物、ジルコニウム酸化物、ダイヤモンド、又はこれらを複合化したものなどを使用することが好ましい。

【0066】

ディスペンサ 53 は、ノズル 58 とストラット 3 との間隔 N が所定長となるようにストラット 3 から離間し、ノズル 58 からストラット 3 の表面に向けてコーティング材料 W が

50

途切れることなく連続的に押し出され、ストラット3の表面に載置されるように設けられている。このような連続押し出し方式とすれば、ステント本体2の所望の部分に対するコーティング材料Wの均一な塗布が可能となり、また、定量的に吐出できるので制御性もよく、治療物質の量的調整も精度よく確実にできる。しかも、恒温・恒湿に調整されているチャンバ内では、コーティング材料Wを乾燥固化させる条件が一定であることから、コーティング材料Wが付着したステント1の製造が容易でかつ迅速に行うことができる。

【0067】

ノズル58から吐出されるコーティング材料Wの粘度としては、 $0.1\text{ cP} \sim 10\text{ cP}$ 、好ましくは $1.0\text{ cP} \sim 4.0\text{ cP}$ である。前記範囲より粘度が高いと吐出に大きな圧力を要したり、細いノズル58から吐出できない場合があり、前記範囲より粘度が低いと吐出されたコーティング材料Wがストラット3から漏れ、均一な塗布層を形成できないこともある。

【0068】

ノズル58とストラット3の間隔Nとしては、 $0.1\text{ }\mu\text{m} \sim 200\text{ }\mu\text{m}$ 、好ましくは $1\text{ }\mu\text{m} \sim 100\text{ }\mu\text{m}$ である。間隔Nが前記範囲より広いと、コーティング材料Wが途切れるという問題があり、間隔Nが前記範囲より狭いとコーティング材料Wがストラット表面から漏れるという問題がある。

【0069】

第1位置情報取得手段60は、図7に示すように、支持フレーム26にブラケット（不図示）を介して位置固定的に取り付けられた撮像手段であり、カメラ部62と、ステント本体2の軸方向に伸延するように配置されたラインセンサ部（不図示）とを有し、保持具30のステント本体2の回転と同期してステント本体2の表面を走査し、ステント本体2の表面の画像を取り込み、制御部80に伝達する。前述したようにマンドレル34は、マウントされたステント本体2のストラット3と空間部Oとのコントラスト比を高めるように黒色塗料で塗装され、光を吸収するようになっているので、得られるステント表面の画像は、ストラット3の輝度が高く、空間部Oの輝度が低い。このため、制御部80は、得られたステント本体2の表面画像を、適当な輝度で2値化することによりストラット3と空間部Oに分別し、ストラット3の座標、つまりストラット3のX-Y方向の位置情報とすることができる。さらに、制御部80は、得られたX-Y方向の位置情報（ストラット3のX-Y座標）に基づき、ストラット3の中心を通る軌道の座標を算出し、得られた中心軌道のデータは、制御部80のメモリーに保存される。コーティング材料Wの塗布に当っては、ストラット3から外れることなく行われることが肝要で、このためにもストラット3の中心を特定することは極めて重要である。

【0070】

第2位置情報取得手段70は、図7に示すように、支持フレーム26に取り付けられたブラケット71の下端に位置固定的に取り付けられたZ方向の変位測定手段で、いわゆるパチカルセンサと称される、ストラット3のZ方向の変位を測定するレーザー変位センサ73により構成されている。

【0071】

ストラット3は、厳密には表面が平滑なものではなく、凹凸を有しており、このような凹凸を有するものにコーティング材料Wを量的に精密に塗布するには、ノズル58の先端が、ストラット3の表面に厳密に平行となるように移動し、所定量のコーティング材料Wを塗布しなければならない。したがって、レーザー変位センサ73により、ステント本体2の所定位置、例えば、塗布開始点におけるストラット3の位置情報から取得を開始し、ステント本体2を正逆回転させつつストラット3の中心を通る軌道に沿って走査し、ステント本体2全体のZ方向の変位データを収集し、取得した変位データを、制御部80のメモリーに保存する。

【0072】

制御部80は、図示はしないが、プロセッサ、モニター、キーボードなどを有しており、前記各種の位置情報から、コーティング材料Wを塗布する塗布様式の設定や、塗布ヘッ

10

20

30

40

50

ド５０がステント本体２のストラット３にコーティング材料Ｗを塗布する塗布径路を決定する。また、保持具３０におけるマンドレル３４の回転、移動手段４０の移動及び塗布ヘッド５０から吐出されるコーティング材料Ｗの吐出量、撮像手段やパーティクルセンサの走査などを制御する。

【００７３】

塗布様式とは、ストラット３に沿って塗布していく場合の塗布順路をいう。塗布順路は、重複塗布する区間がなくストラット３全体を連続的に塗布できる順路が好ましいが、ストラット３が複雑に交差しているステント１では、重複塗布する区間のない順路の設定が困難な場合もある。このような場合には、重複塗布する区間を設けたり、ストラット３上のある点から別の点へジャンプする区間を設けたりする。このように一部に重複する区間やジャンプする区間を設けることで塗布順路が短縮できる。また重複する区間（複数回通過する区間）では単数回通過する区間の移動速度より速い速度とすることでステント本体２の所望の部分に薬剤を均一に塗布でき、ＰＴＣＡの場合などでの再狭窄率を低減する効果を十分発揮することができる。特に、本実施形態のように屈曲部Ｋに近づくにしたがって厚さが漸減する漸減部６が形成されるように塗布する場合には、屈曲部Ｋのストラット３における一方から対向する他方に向けてノズル５８を移動させることが好ましい。このようにすれば、迅速に漸減部６を形成することができる。

【００７４】

塗布径路の決定に当っては、下記する種々の対策を講じることが好ましい。

【００７５】

（１）ステント本体２のストラット３にコーティング材料Ｗを塗布する場合、ストラット３の線状部Ｓでは、ストラット３の中心を通る軌道を塗布径路とすることが好ましい。しかし、ストラット３の屈曲部Ｋでは、ストラット３の幅方向に所定量ズラした位置を通る軌道を塗布径路とすることが好ましい。コーティング材料Ｗは、液体であり、表面張力により盛り上がった状態でストラット３の表面に存在しており、これが乾燥固化しても断面が円弧状をしたコーティング層となりやすい。したがって、複数回塗布する場合には、円弧状に盛り上がった傾向になるため、ストラット３の１回目のコーティング層より所定量ズラした位置を通る軌道を塗布径路として、２回目のコーティング層を形成し、３回目のコーティング層は、１回目及び２回目の塗布径路とは異なる位置を通る軌道を塗布径路とすることが好ましい。

【００７６】

（２）塗布径路の決定に当っては、線状部Ｓと、屈曲部Ｋとでは、塗布径路を異ならしめることが好ましい。線状部Ｓでは、前述のようにストラット３の幅方向の中心を通る軌道を塗布径路とすればよいが、屈曲部Ｋでストラット３の幅方向の中心を通る軌道を塗布径路とすれば、塗布ヘッド５０から吐出されるコーティング材料Ｗが、その粘性やノズルからの落下速度などに影響され、塗布ヘッド５０の移動軌道に沿って追従しない。したがって、ストラット３の屈曲部Ｋの中心を通る線の外側を塗布径路として設定することが好ましい。

【００７７】

（３）ストラット３の交差部では、前記複数のストラット３の中心軸線の交点若しくは交点の近傍を塗布経路とすることが好ましい。ストラット３が交差する部分では、塗布経路Ｐも交差することになるので、ストラット３の中心軸線の交点若しくは交点の近傍を塗布経路とすれば、コーティング材料Ｗの流れ落ちを防止でき、好ましい。

【００７８】

次に、コーティング方法を説明する。図１０はコーティング方法のフローチャート、図１１は図１０に続くコーティング方法のフローチャートである。

【００７９】

< 準備工程 >

まず、コーティングを開始するに当り、空調機２５を作動し、チャンバ２３内を恒温恒湿の状態とする。そして、ストラット３の幅やコーティング材料Ｗに対応する内径のノズ

10

20

30

40

50

ル 5 8 を有するノズル部 5 4 と、コーティング材料 W が注入されたシリンダ部 5 5 などを組み合わせて形成したシリンジ作動機構 5 3 を支持フレーム 2 6 にセットする。

【 0 0 8 0 】

一方、ステント本体 2 は、マンドレル 3 4 に装着した後、待機位置にある保持具 3 0 のチャック部 3 3 に取り付け、ストラット 3 の塗布開始点がマンドレル 3 4 の凹部 3 5 の上に位置するようにセットする。なお、待機位置は、図 7 に示すように、チャンバ 2 3 の下部に移動手段 4 0 を有する場合には、チャンバ 2 3 の入口部 2 3 A の近傍である。

【 0 0 8 1 】

< 撮像工程 >

制御部 8 0 は、撮像パラメータの入力を受け、入力された撮像パラメータを記憶装置に記憶する (S 1)。撮像パラメータは、オペレータによって、例えばキーボードから入力される。撮像パラメータは、マンドレル 3 4 の回転速度、撮影ライン数、撮影ライン幅、撮影時動作速度を含んでいる。

【 0 0 8 2 】

制御部 8 0 は、入力された撮像パラメータの記憶後、撮像開始を命令する。同時に、X 方向移動手段 4 0 x を作動させる (S 2)。これにより保持具 3 0 が走行レール 4 1 に沿って待機位置から第 1 位置情報取得手段 6 0 の下に移動する。制御部 8 0 は、保持具 3 0 が所定位置に到達したこと確認し (S 3)、保持具 3 0 が所定位置に到達すれば、保持具 3 0 のモータ M 2 を作動させて、ステント 1 の回転を開始させる (S 4)。

【 0 0 8 3 】

一方、第 1 位置情報取得手段 6 0 のラインセンサは、撮像開始の命令により撮像を開始し、ステント本体 2 の表面を走査し、表面パターンを撮像する (S 5)。撮像された画像は、平面展開画像として制御部 8 0 内の記憶装置 (例えばメモリやハードディスクなど) に記憶される。画像をモニターに出力し、目視により確認できるようにしてもよい。

【 0 0 8 4 】

ステント本体 2 の表面画像は、ストラット 3 の輝度が高く、空間部 O の輝度が低いので、制御部 8 0 は、ある輝度を境にして白黒の 2 値化画像に変換し (S 6)、ストラット 3 の幅の細線化処理によりストラット 3 の中心を通る軌道の座標を算出する (S 7)。

【 0 0 8 5 】

< 塗布様式の設定工程 >

取得したステント本体 2 の表面画像から判断し、重複塗布する区間及びジャンプする区間の可否と位置を勘案し、ストラット 3 の所望の表面部分を塗布し、できるだけ重複塗布する区間及びジャンプする区間が少なくあるいは短くなるように塗布順路を設定する (S 8)。

【 0 0 8 6 】

< Z 方向の変位測定工程 >

次に、制御部 8 0 は、Z 方向の変位測定手段である第 2 位置情報取得手段 7 0 の変位測定パラメータの入力を受け、記憶する (S 9)。この変位測定パラメータも、オペレータによって入力される。変位測定パラメータは、測定開始位置、測定の方向、分岐点での方向、測定速度、測定間隔を含んでいる。

【 0 0 8 7 】

制御部 8 0 は、変位測定パラメータの記憶後、Y 方向移動手段 4 0 y のモータ M 1 を作動させる (S 1 0)。必要ならばビデオカメラ及びモニターで観察しながら、前記変位測定手段の測定位置と軌道上の指定位置が合致するようステント本体 2 と変位測定手段の測定位置を調整する (S 1 1)。

【 0 0 8 8 】

調整によって測定位置と指定位置が合致すると (なお、合致したことはオペレータから制御部 8 0 に入力される (S 1 2 : Y e s))、制御部 8 0 が第 2 位置情報取得手段 7 0 にストラット 3 における Z 方向変位の測定開始を命令する (S 1 3)。同時に制御部 8 0 は、モータ M 2 による正逆回転とモータ M 1 による軸方向の移動を繰り返させる。これに

10

20

30

40

50

よりステント本体 2 は、回転と軸方向移動を繰り返す (S 1 4)。

【 0 0 8 9 】

これにより第 2 位置情報取得手段 7 0 は、ストラット 3 の中心を通る軌道に沿って移動するので、制御部 8 0 は Z 方向の変位データを収集する (S 1 5)。この変位データは、中心軌道の座標と共に、制御部 8 0 の記憶装置に保存される。

【 0 0 9 0 】

< 塗布工程 >

制御部 8 0 は、塗布パラメータの入力を受け、これを記憶する (S 1 6)。塗布パラメータもまた、オペレータからの入力である。塗布パラメータは、塗布開始位置、塗布の方向、交差点での方向、軌道調整区間の設定、軌道の調整量、塗布速度、コーティング材料 W の吐出速度、塗布ヘッドの高さ、塗布回数 (層数)、塗布ヘッドの選択を含んでいる。

【 0 0 9 1 】

制御部 8 0 は、塗布パラメータの記憶後、塗布開始を命令する。同時に、X 方向移動手段 4 0 x により保持具 3 0 の移動を命令する (S 1 7)。これによりステント本体 2 を塗布ヘッド 5 0 の下の塗布開始位置まで移動させる (S 1 8)。ステント本体 2 が塗布ヘッド 5 0 の下の塗布開始位置に到達したら (S 1 9 : Y e s)、モータ M 2 による正逆回転と、モータ M 1 による軸方向の移動を命令して、ステント本体 2 を、モータ M 2 による正逆回転と、モータ M 1 による軸方向の移動とにより、指定されたパラメータに従って x 軸方向及び y 軸方向に移動させる (S 2 0)。同時に、塗布ヘッド 5 0 を、指定されたパラメータに従ってモータ M 3 により Z 軸方向に移動させる (S 2 1)。このとき塗布ヘッド 5 0 からはコーティング材料 W を連続的に吐出させる。これにより塗布ヘッド 5 0 は予め定めた塗布経路に沿って移動しつつコーティング材料 W の塗布が行われることになる。

【 0 0 9 2 】

塗布中、ノズル 5 8 の先端とステント本体 2 との間は、コーティング材料 W で満たされた状態となっているので、コーティング材料 W が定量吐出され、ステント本体 2 上の薬剤の量も所定値に確実に設定される。しかも、ストラット 3 間にウェーブやブリッジが生じることもなく、極めて精度よく薬剤コート層 4 を形成できる。

【 0 0 9 3 】

コーティングが完了すると、保持具 3 0 が、X 方向移動手段 4 0 x により待機位置まで移動し、マンドレル 3 4 を保持具 3 0 から外してチャンバ 2 3 外に取り出し、薬剤コート層 4 が形成されたステント本体 2 をマンドレル 3 4 から取り外す。

【 0 0 9 4 】

本発明は、上述した実施形態のみに限定されるものではなく、本発明の技術的思想内において当業者により種々変更が可能である。例えば、前述した実施形態では、屈曲部 K やその近傍に向って薬剤コート層の厚さ B が直線的に変化した漸減部 6 が挙げられているが、本発明の漸減部 6 の形状は、これのみでなく、屈曲部 K 及びその近傍において薬剤コート層の厚さ B が薄くなっていればよく、円弧状など種々の形状をしたものであってもよい。

【 0 0 9 5 】

また、コーティング材料 W は 1 種類のみでなく、複数であってもよい。複数のコーティング材料 W を塗布する場合には、複数のシリンジ、ノズル及びシリンジ作動機構を準備し順次切り替えてコーティングする。これらのシリンジ作動機構などの順次切り替えは、制御部 8 0 によって制御される。ここで、異なるコーティング材料 W とは、ポリマーが異なるかポリマーが同一でその量が異なる、若しくは薬剤が異なるか薬剤が同一でその量が異なる、あるいは溶媒が異なる場合をいう。このように複数種類のコーティング材料を使用すれば、薬効も複合的になり、患者にとって肉体的精神的苦痛が軽減するなど、極めて有利となる。

【 0 0 9 6 】

そして、薬剤コート層 4 を形成する方法も上述した実施形態のみに限定されるものでは

なく、例えばスプレーやインクジェットを用いてもよい。

【 0 0 9 7 】

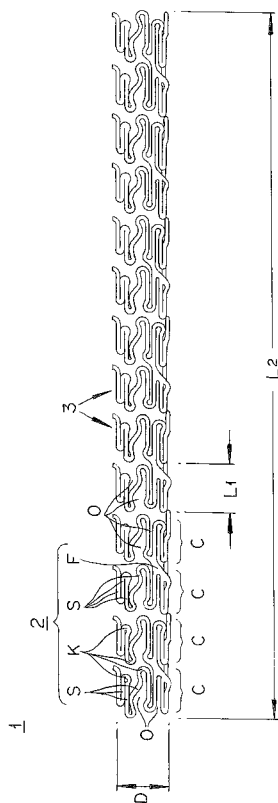
さらに、前述した実施形態は、波形状をした所定のパターンを有するステントであるが、このようなステントのみに限定されるものではなく、屈曲部 K を有するものであれば、他のパターンを有するものであってもよい。

【産業上の利用可能性】

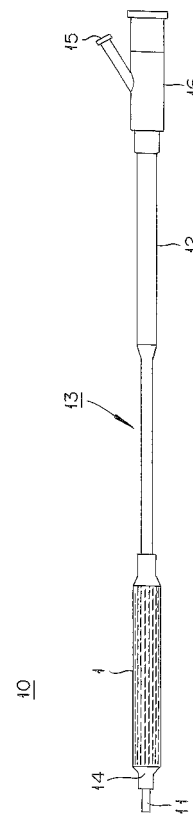
【 0 0 9 8 】

本発明は、経皮的冠状動脈形成術（ P T C A ）後における再狭窄率を大幅に低減するステントとして利用可能である。

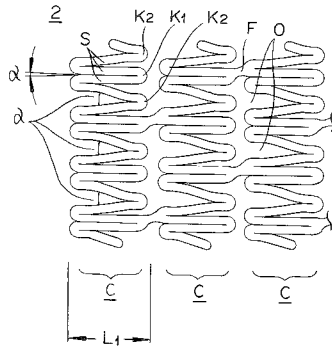
【 図 1 】



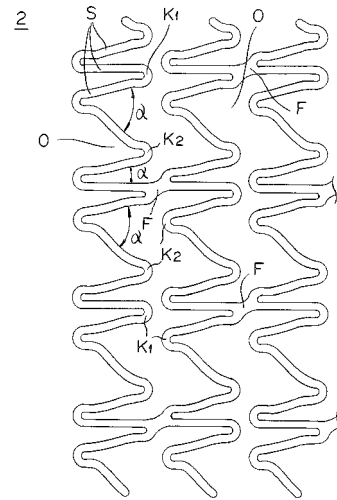
【 図 2 】



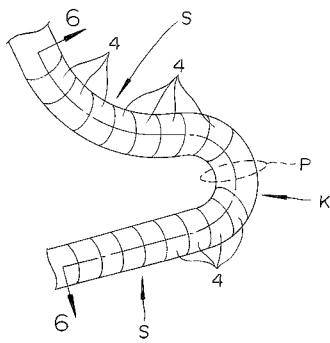
【図 3】



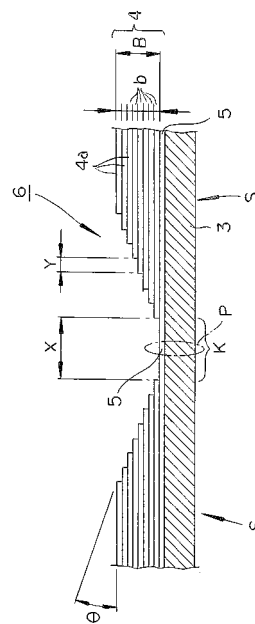
【図 4】



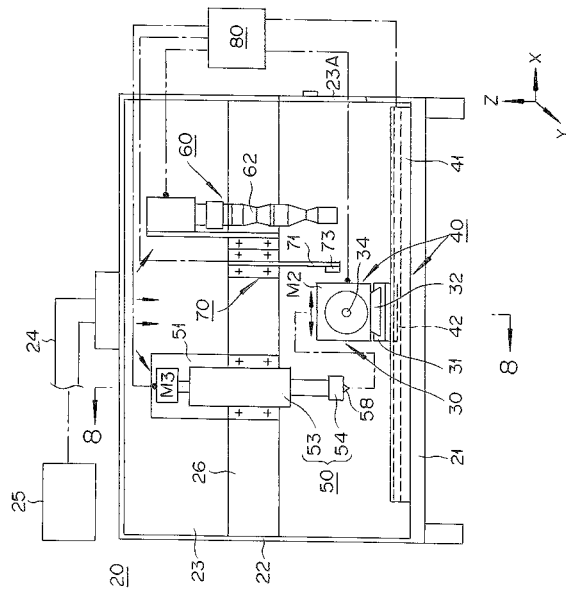
【図 5】



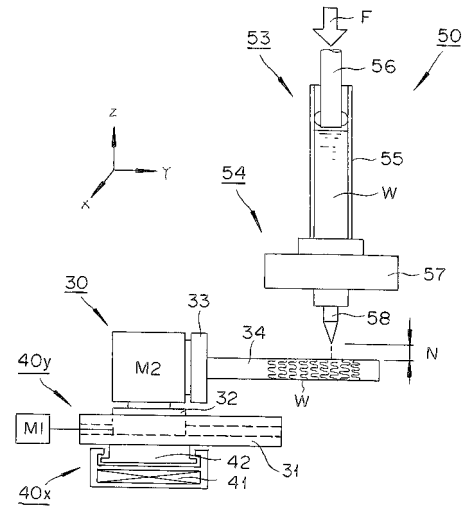
【図 6】



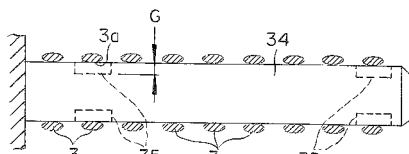
【図 7】



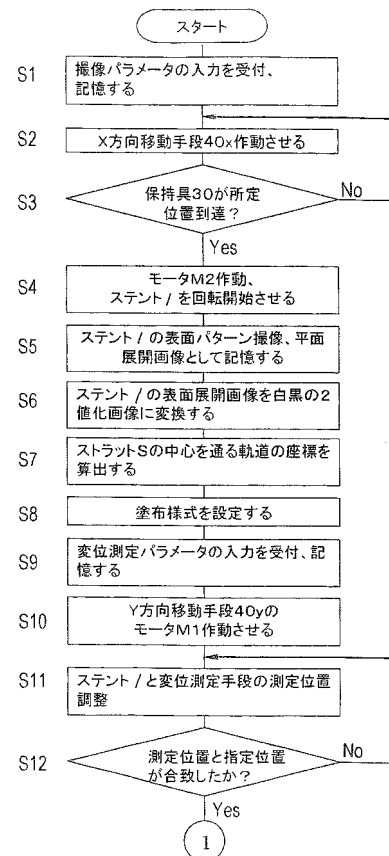
【図 8】



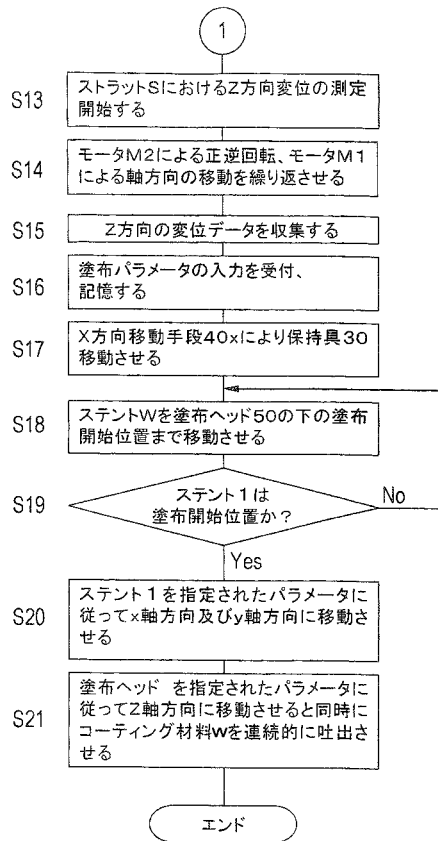
【図 9】



【図 10】



【図 11】



フロントページの続き

審査官 田中 玲子

- (56)参考文献 特表2005-508671(JP, A)
欧州特許出願公開第1277449(EP, A1)
特開2004-528928(JP, A)
国際公開第2008/024712(WO, A2)
特開平09-285548(JP, A)
国際公開第2003/009779(WO, A2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61F 2/82