

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-535165

(P2009-535165A)

(43) 公表日 平成21年10月1日(2009.10.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 2/82 (2006.01)	A 6 1 M 29/02	4 C 0 8 1
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L 31/00	4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2009-509672 (P2009-509672)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月30日 (2007. 4. 30)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年11月27日 (2008. 11. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/010567
 (87) 国際公開番号 W02007/130422
 (87) 国際公開日 平成19年11月15日 (2007. 11. 15)
 (31) 優先権主張番号 11/416, 488
 (32) 優先日 平成18年5月1日 (2006. 5. 1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

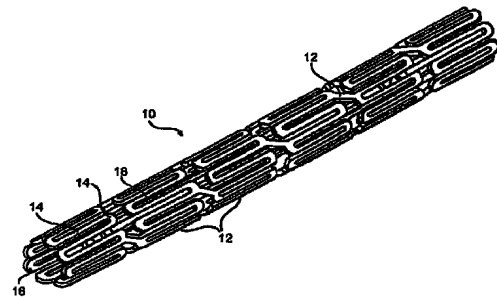
(71) 出願人 500332814
 ボストン サイエнтиフィック リミテ
 ッド
 バルバドス国 クライスト チャーチ ヘ
 イスティングス シーストン ハウス ピ
 ー. オー. ボックス 1 3 1 7
 (74) 代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣
 (74) 代理人 100105957
 弁理士 恩田 誠
 (74) 代理人 100142907
 弁理士 本田 淳
 (74) 代理人 100149641
 弁理士 池上 美穂

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療用デバイスのための治療薬を含んだ非粘質コーティング

(57) 【要約】

患者の体組織に治療薬を送達するためのステント、ならびにそのような医療用デバイスの製造方法を開示する。本発明は概して、患者の体組織に治療薬を送達するのに有用な血管内ステントのような医療用デバイス、およびそのようなデバイスの製造方法に関する。特に、1つの実施形態では、本発明は、複数のストラットを含んでなる管状の側壁を有するステントであって、該ストラットの内側表面および外側表面が異なるコーティング組成物でコーティングされていることを特徴とするステントに関する。別の実施形態では、治療薬と第1のポリマーとを含んでなる第1のコーティング組成物がストラットの外側表面に配置され、内側表面にはいかなるコーティング組成物も存在しない。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

バルーン拡張型血管内ステントであって、

患者の血管の中に移植するために設計された金属製ステント側壁構造と、該側壁構造は該側壁構造内に複数のストラットと開口部とを含んでなり、それぞれ外側表面と外側表面の反対側の内側表面とを有することと、

少なくとも1つのストラットの外側表面の少なくとも一部に配置され、治療薬と生物学的安定性を有する第1のポリマーとを含んでなる第1のコーティング組成物と、

それぞれのストラットの内側表面にはいかなるコーティング組成物も存在しないことと、第1のコーティング組成物はステント側壁構造の開口部を維持するように前記少なくとも1つのストラットの外側表面に沿っていることと、を含むステント。

10

【請求項 2】

治療薬は、抗血栓剤、抗血管形成薬、抗増殖薬、再狭窄抑制剤、成長因子、放射性化学物質または抗生物質を含んでなることを特徴とする、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 3】

治療薬は、パクリタキセル、シロリムス、エベロリムス、タクロリムス、またはピメクロリムスを含んでなることを特徴とする、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 4】

バルーン拡張型血管内ステントであって、

患者の血管の中に移植するために設計された金属製ステント側壁構造と、該側壁構造は該側壁構造内に複数のストラットと開口部とを含んでなり、それぞれ外側表面と外側表面の反対側の内側表面とを有することと、

少なくとも1つのストラットの外側表面の少なくとも一部に配置され、治療薬と生物学的安定性を有する第1のポリマーとを含んでなる第1のコーティング組成物と、

前記少なくとも1つのストラットの内側表面に配置された第1のコーティング組成物の上に配置され、前記第1のポリマーよりも粘着性が低い、生物学的安定性を有する第2のポリマーを含んでなり、前記内側表面に配置された第1のコーティング組成物に対して付与されるときにはいかなる治療薬も存在しない第2のコーティング組成物と、

第2のコーティング組成物は、前記少なくとも1つのストラットの外側表面に配置された第1のコーティング組成物の上には配置されないことと、を含むステント。

20

30

【請求項 5】

第1のコーティング組成物は前記側壁構造の開口部を維持するように前記少なくとも1つのストラットの外側表面および内側表面に沿っていることと、第2のコーティング組成物は前記側壁構造の開口部を維持するように前記少なくとも1つのストラットの内側表面に沿っていることとを特徴とする、請求項 4 に記載のステント。

【請求項 6】

第2のポリマーは第1のポリマーよりも硬質である、請求項 4 に記載のステント。

【請求項 7】

第2のポリマーは約 40 A より高い硬度を有する、請求項 6 に記載のステント。

【請求項 8】

第2のポリマーは約 50 g 未満の粘着性を有する、請求項 4 に記載のステント。

40

【請求項 9】

第2のポリマーは約 3 g ~ 約 30 g の粘着性を有する、請求項 8 に記載のステント。

【請求項 10】

第2のポリマーはポリアミドを含んでなる、請求項 4 に記載のステント。

【請求項 11】

治療薬は、抗血栓剤、抗血管形成薬、抗増殖薬、再狭窄抑制剤、成長因子、放射性化学物質または抗生物質を含んでなることを特徴とする、請求項 4 に記載のステント。

【請求項 12】

治療薬は、パクリタキセル、シロリムス、エベロリムス、タクロリムス、またはピメク

50

ロリムスを含んでなることを特徴とする、請求項 4 に記載のステント。

【請求項 1 3】

バルーン拡張型血管内ステントであって、

患者の血管の中に移植するために設計された金属製ステント側壁構造と、該側壁構造は該側壁構造内に複数のストラットと開口部とを含んでなり、それぞれ外側表面と外側表面の反対側の内側表面とを有することと、

少なくとも 1 つのストラットの外側表面の少なくとも一部に配置され、治療薬と生物学的安定性を有する第 1 のポリマーとを含み、いずれのストラットの内側表面にも配置されない第 1 のコーティング組成物と、

前記少なくとも 1 つのストラットの内側表面の少なくとも一部と、前記少なくとも 1 つのストラットの外側表面に配置された第 1 のコーティング組成物の少なくとも一部の上とに配置され、前記第 1 のポリマーよりも粘着性が低い、生物学的安定性を有する第 2 のポリマーを含んでなり、内側表面と、外側表面に配置された第 1 のコーティング組成物の上とに付与されるときにはいかなる治療薬も存在しない第 2 のコーティング組成物と、を含むステント。

10

【請求項 1 4】

第 1 のコーティング組成物は前記側壁構造の開口部を維持するように前記少なくとも 1 つのストラットの外側表面に沿っていることと、第 2 のコーティング組成物は前記側壁構造の開口部を維持するように前記少なくとも 1 つのストラットの外側表面および内側表面に沿っていることとを特徴とする、請求項 1 3 に記載のステント。

20

【請求項 1 5】

第 2 のポリマーは第 1 のポリマーよりも硬質である、請求項 1 3 に記載のステント。

【請求項 1 6】

第 2 のポリマーは少なくとも約 40 A の硬度を有する、請求項 1 5 に記載のステント。

【請求項 1 7】

第 2 のポリマーは約 50 g 未満の粘着性を有する、請求項 1 3 に記載のステント。

【請求項 1 8】

第 2 のポリマーは約 3 g ~ 約 30 g の粘着性を有する、請求項 1 7 に記載のステント。

【請求項 1 9】

第 2 のポリマーはポリアミドを含んでなる、請求項 1 3 に記載のステント。

30

【請求項 20】

治療薬は、抗血栓剤、抗血管形成薬、抗増殖薬、再狭窄抑制剤、成長因子、放射性化学物質または抗生物質を含んでなることを特徴とする、請求項 1 3 に記載のステント。

【請求項 21】

治療薬は、パクリタキセル、シロリムス、エベロリムス、タクロリムス、またはピメクロリムスを含んでなることを特徴とする、請求項 1 3 に記載のステント。

【請求項 22】

バルーン拡張型血管内ステントであって、

患者の血管の中に移植するために設計された金属製ステント側壁構造と、該側壁構造は該側壁構造内に複数のストラットと開口部とを含んでなり、それぞれ外側表面と外側表面の反対側の内側表面とを有することと、

40

少なくとも 1 つのストラットの外側表面および内側表面の少なくとも一部に配置され、生物学的安定性を有する第 1 のポリマーを含んでなり、外側表面および内側表面に付与されるときにはいかなる治療薬も存在しない第 1 のコーティング組成物と、

前記少なくとも 1 つのストラットの外側表面に配置された第 1 のコーティング組成物の少なくとも一部の上に配置され、治療薬と、第 1 のポリマーよりも粘着性の高い、生物学的安定性を有する第 2 のポリマーとを含んでなり、前記少なくとも 1 つのストラットの内側表面に配置された第 1 のコーティング組成物の上には配置されない第 2 のコーティング組成物と、を含むステント。

【請求項 23】

50

第 1 のコーティング組成物は前記ステント側壁構造の開口部を維持するように前記少なくとも 1 つのストラットの外側表面および内側表面に沿っていることと、第 2 のコーティング組成物は前記ステント側壁構造の開口部を維持するように前記少なくとも 1 つのストラットの外側表面に沿っていることを特徴とする、請求項 22 に記載のステント。

【請求項 24】

第 2 のポリマーは第 1 のポリマーよりも低い硬度を有する、請求項 22 に記載のステント。

【請求項 25】

第 2 のポリマーは約 40 A より低い硬度を有する、請求項 24 に記載のステント。

【請求項 26】

第 2 のポリマーは約 50 g 以上の粘着性を有する、請求項 22 に記載のステント。

【請求項 27】

第 2 のポリマーは約 60 g ~ 約 80 g の粘着性を有する、請求項 26 に記載のステント。

【請求項 28】

第 2 のポリマーはポリアミドを含んでなる、請求項 22 に記載のステント。

【請求項 29】

治療薬は、抗血栓剤、抗血管形成薬、抗増殖薬、再狭窄抑制剤、成長因子、放射性化学物質または抗生物質を含んでなることを特徴とする、請求項 22 に記載のステント。

【請求項 30】

治療薬は、パクリタキセル、シロリムス、エベロリムス、タクロリムス、またはピメクロリムスを含んでなることを特徴とする、請求項 22 に記載のステント。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は概して、患者の体組織に治療薬を送達するのに役立つ血管内ステントのような医療用デバイス、およびそのようなデバイスの製造方法に関する。より具体的には、1 つの実施形態では、本発明は、複数のストラットを含んでなる側壁構造を有するステントであって、該ストラットの内側表面および外側表面が異なるコーティング組成物でコーティングされていることを特徴とするステントに関する。別の実施形態では、治療薬と第 1 のポリマーとを含んでなる第 1 のコーティング組成物がストラットの外側表面に配置され、内側表面にはいかなるコーティング組成物も存在しない。

【背景技術】

【0002】

埋め込み型ステントのような医療用デバイスには、治療薬を含んでなる組成物を用いたコーティングが施されてきた。ステントおよびその他の管状部分を有する医療用デバイスに、治療薬を含めたコーティングを施す 1 つの方法は、医療用デバイスの管状部分の内側（内腔側の（*adluminal*）表面）、側面、および外側（内腔から遠い側の（*abluminal*）表面）を組成物でコーティングして、該管状部分に連続的なコーティングを形成することである。医療用デバイスの管状部分の上記表面すべてをコーティング材でコーティングする理由は、付与するコーティング材を管状部分に確実に付着させるためである。例えば、管状部分がストラットで構成されている場合、ストラットの表面すべてにコーティング組成物を付与することにより、ストラットの周囲を覆い包むコーティングが形成されることになる。コーティングがストラットの「周囲を覆い包む」という事実により、管状部分へのコーティング材の付着が増強される。

【0003】

しかしながら、多くのステントでは、該医療用デバイスまたはその一部分の表面のすべてを、治療薬を含んでなるコーティング組成物でコーティングする必要はない。例えば、血管内ステントでは、管状部分の内側表面および側面は、治療薬を含有するコーティング組成物でコーティングされる必要のない場合がある。これは、ステントのこれらの部分は

10

20

30

40

50

体腔壁と直接接触することがなく、体腔壁に治療薬を付与することがないからである。したがって、ステントストラットの内側表面および側面を、体腔壁に施用しようとしている治療薬を含有するコーティング組成物でコーティングする必要はない。

【0004】

さらに、バルーン拡張型ステントのような、ストラットを有する側壁を含んでなるある種のステントを送達するためには、ステントを体腔に送達する前に、該ステントをその非拡張状態にする、すなわち「圧縮（クリンピング）」しなければならない。圧縮は、コーティング組成物が裂けたりストラットから剥がれおちたりする原因となる可能性がある。具体的には、ステントのストラットの側面に付与される第1のコーティング組成物が比較的軟質または粘着性のポリマーを含んでいる場合、該コーティング組成物は圧縮処理の間に隣接するストラットの側面に付着しやすくなると思われる。そのような付着は、ステントの拡張時に表面からコーティング組成物が剥がれおちる原因となろう。また、バルーンと接触するストラットの内側表面に付与されるコーティング組成物が、比較的軟質または粘着性の材料でコーティングされる場合、そのようなコーティングは、バルーンが拡張時に内側表面に接触する際に該バルーンに張り付くので、内側表面から剥がれおちやすくなる。したがって、コーティング材の中に比較的軟質のポリマーを使用することに関連した問題が存在する。しかしながら、そのような比較的軟質のポリマーは治療薬を組み入れる能力が高いため、治療薬を含有するコーティングを形成するためにはそのような材料を使用することが望ましい。

10

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、ストラットで構成された側壁を有するステントをコーティングする、より効率的な方法であって、患者がコーティング材中の過剰な薬物に曝露されるのを制限するために、該デバイスのコーティングから所望の用量の治療薬をより正確に送達することができる方法が、必要とされている。さらに、ストラットを含んでなる、コーティングを施された拡張型ステントであって、該ステントからのコーティングの望ましくない剥離が最小限に抑えられたステントが、必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

上記およびその他の目的は本発明によって達成される。1つの実施形態では、本発明は、患者の血管の中に移植するために設計された金属製ステント側壁構造を含んでなる、バルーン拡張型ステントのような血管内ステントに関する。側壁構造は、該構造中に複数の開口部と、それぞれ外側表面（内腔から遠い側の表面）と外側表面の反対側の内側表面（内腔側の表面）とを有する複数のストラットとを含んでなる。少なくともいくつかのストラットの外側表面の少なくとも一部には、第1のコーティング組成物が配置されている。第1のコーティングは、再狭窄抑制剤のような治療薬と、生物学的安定性を有するポリマーのような第1のポリマーとを含んでなる。複数のストラットそれぞれの内側表面にはいかなるコーティング組成物も存在せず、かつ第1のコーティング組成物は、少なくとも1つのストラットの外側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されている。

30

40

【0007】

いくつかの実施形態では、ストラットは外側表面と内側表面とに隣接している少なくとも1つの側面を含み、内側表面と外側表面とは該側面によって接続されている。1つの実施形態では、複数のストラットそれぞれの側面には、いかなるコーティング組成物も存在しない。他の実施形態では、第1のコーティング組成物は、少なくともいくつかのストラットの側面の少なくとも一部に配置される。別の実施形態では、第1のコーティング組成物は外側表面および側面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されている。

【0008】

いくつかの実施形態では、治療薬は、抗血栓剤、抗血管形成薬、抗増殖薬、再狭窄抑制剤、成長因子、放射性化学物質または抗生物質を含んでなる。他の実施形態では、治療薬

50

は、パクリタキセル、シロリムス、エベロリムス、タクロリムス、またはピメクロリムスを含んでなる。

【0009】

他の実施形態では、第1のポリマーは生物学的安定性を有する。一般に、第1のポリマーは、スチレン-イソブチレンコポリマー、ポリウレタン、シリコン、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリイソブチレン、エチレン-オレフィンコポリマー、アクリルポリマーもしくはアクリルコポリマー、ハロゲン化ビニルポリマー、ポリビニルエーテル、ハロゲン化ポリビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン、ポリビニル芳香族、ポリビニルエステル、ビニルモノマーのコポリマー、ビニルモノマーおよびオレフィンのコポリマー、ポリアミド、アルキド樹脂、ポリカーボネート、ポリオキシメチレン、ポリイミド、ポリエーテル、エポキシ樹脂、ポリウレタン、レーヨントリアセテート、セルロース、酢酸セルロース、酪酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、セロハン、硝酸セルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース、コラーゲン、キチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-酸化ポリエチレンコポリマー、EPDMゴム、フルオロシリコン、ポリエチレングリコール、多糖類、またはリン脂質、を含むことができる。いくつかの実施形態では、ステント側壁構造はバルーン拡張型である。他の実施形態では、ステント側壁構造は金属を含んでなる。

10

【0010】

別の実施形態では、本発明は、患者の血管の中に移植するために設計された金属製ステント側壁構造を含んでなる、バルーン拡張型ステントのような血管内ステントであって、ステント側壁構造は該構造中に複数の開口部と、それぞれ外側表面（内腔から遠い側の表面）と外側表面の反対側の内側表面（内腔側の表面）とを有する複数のストラットとを含んでなることを特徴とするステントに関する。少なくともいくつかのストラットの側面および内側表面の少なくとも一部には第1のコーティング組成物が配置されており、該第1のコーティングは、再狭窄抑制剤のような治療薬と、生物学的安定性を有するポリマーのような第1のポリマーとを含んでなる。少なくとも1つのストラットの側面に配置された第1のコーティング組成物の上には、第2のコーティング組成物が配置されている。第2のコーティング組成物は、ストラットの側面に配置された第1のコーティング組成物の上には配置されていない。第2のコーティング組成物は、第1のポリマーよりも粘着性が低く生物学的安定性を有するポリマーのような第2のポリマーを含んでなり、かつ外側表面および内側表面に付与される場合にはいかなる治療薬も有していない。

20

30

【0011】

ある実施形態では、ストラットは外側表面および内側表面に隣接している少なくとも1つの側面を含んでなり、内側表面と外側表面とを接続している。いくつかの実施形態では、側面にはいかなるコーティング組成物も存在しない。他の実施形態では、少なくともいくつかのストラットの側面の少なくとも一部に第2のコーティング組成物が配置され、第1のコーティング組成物はいずれのストラットの側面にも配置されない。他の実施形態では、少なくともいくつかのストラットの側面の少なくとも一部に第1のコーティング組成物が配置され、第2のコーティング組成物はいずれのストラットの側面に配置された第1のコーティング組成物の上にも配置されない。さらに別の実施形態では、少なくともいくつかのストラットの側面の少なくとも一部に第1のコーティング組成物が配置され、第2のコーティング組成物はストラットの側面に配置された第1のコーティング組成物の上に配置される。いくつかの実施形態では、第1のコーティング組成物はストラットの側面および内側表面に沿ってステント側壁構造の開口部が維持されており、かつ第2のコーティング組成物は少なくとも1つのストラットの側面に沿って側壁構造の開口部が維持されている。

40

【0012】

ある実施形態では、第2のポリマーは第1のポリマーよりも硬質である。他の実施形態では、第2のポリマーは約40Aより高い硬度を有する。特定の実施形態では、第2のポリマーは、約50g未満、例えば約3g~約30gの粘着性を有する。いくつかの実施形

50

態では、第1のポリマーは約50gを超える粘着性を有する。ある実施形態では、第1のポリマーおよび第2のポリマーのいずれか一方または両方が生物学的安定性を有する。1つの実施形態では、ポリマーは、スチレン-イソブチレンコポリマー、ポリウレタン、シリコーン、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリイソブチレン、エチレン-オレフィンコポリマー、アクリルポリマーもしくはアクリルコポリマー、ハロゲン化ビニルポリマー、ポリビニルエーテル、ハロゲン化ポリビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン、ポリビニル芳香族、ポリビニルエステル、ビニルモノマーのコポリマー、ビニルモノマーおよびオレフィンのコポリマー、ポリアミド、アルキド樹脂、ポリカーボネート、ポリオキシメチレン、ポリイミド、ポリエーテル、エポキシ樹脂、ポリウレタン、レーヨントリアセテート、セルロース、酢酸セルロース、酪酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、セロハン、硝酸セルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース、コラーゲン、キチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-酸化ポリエチレンコポリマー、EPDMゴム、フルオロシリコーン、ポリエチレングリコール、多糖類、またはリン脂質、を含んでなる。

【0013】

特定の実施形態では、治療薬は、抗血栓剤、抗血管形成薬、抗増殖薬、再狭窄抑制剤、成長因子、放射性化学物質または抗生物質を含んでなる。他の実施形態では、治療薬は再狭窄抑制剤を含んでなる。より具体的には、ある実施形態では、治療薬はパクリタキセル、シロリムス、エベロリムス、タクロリムス、またはビメクロリムスを含んでなる。いくつかの実施形態では、ステント側壁構造はバルーン拡張型である。他の実施形態では、ステントは金属製ステントを含む。

【0014】

別の実施形態では、本発明は、バルーン拡張型ステントのような、血管の中に移植するために設計された血管内ステントであって、開口部を備えたステント側壁構造を含んでなるステントに関する。該側壁ステントは複数のストラットを含んでなり、該ストラットはそれぞれ外側表面（内腔から遠い側の表面）と外側表面の反対側の内側表面（内腔側の表面）とを有している。ステントは、少なくともいくつかのストラットの外側表面の少なくとも一部に配置された、第1のポリマーと治療薬とを含んでなる第1のコーティング組成物を備えている。第1のコーティング組成物はいずれのストラットの内側表面にも配置されない。第2のコーティング組成物は、少なくともいくつかのストラットの内側表面と、ストラットの外側表面に配置された第1のコーティング組成物の少なくとも一部の上とに配置される。第2のコーティング組成物は、粘着性が第1のポリマーとは異なっているかまたは第1のポリマーより低い第2のポリマーを含んでなり、かつ第2のコーティング組成物は、内側表面、および外側表面に配置された第1のコーティング組成物の上に付与される場合は、いかなる治療薬も有していない。他の実施形態では、第1のコーティング組成物はストラットの外側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されており、また第2のコーティング組成物はストラットの外側表面および内側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されている。

【0015】

ある実施形態では、ストラットは外側表面と内側表面とに隣接している少なくとも1つの側面を含み、該側面は内側表面と外側表面を接続している。側面にはいかなるコーティング組成物も存在しない。他の実施形態では、第1のコーティング組成物が少なくともいくつかのストラットの側面の少なくとも一部に配置され、第2のコーティング組成物は、ストラットの側面に配置された第1のコーティング組成物の上には配置されない。他の実施形態では、第2のコーティング組成物が少なくともいくつかのストラットの側面の少なくとも一部に配置され、第1のコーティング組成物はいずれのストラットの側面にも配置されない。別の実施形態では、第1のコーティング組成物が少なくともいくつかのストラットの側面の少なくとも一部に配置され、第2のコーティング組成物は、ストラットの側面に配置された第1のコーティング組成物の上に配置される。ある実施形態では、第1のコーティング組成物はストラットの外側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維

持されており、また第2のコーティング組成物はストラットの外側表面および内側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されている。

【0016】

1つの実施形態では、第2のポリマーは第1のポリマーよりも硬質である。特定の実施形態では、第2のポリマーは約40Aより大きいかまたは少なくとも40Aの硬度を有する。さらに別の実施形態では、第2のポリマーは、約50g未満、例えば約3g～約30gの粘着性を有する。いくつかの実施形態では、第1のポリマーは約50gを超える粘着性を有する。ある実施形態では、第1のポリマーおよび第2のポリマーのうち少なくともいずれか一方が生物学的安定性を有する。1つの実施形態では、ポリマーは、スチレン-イソブチレンコポリマー、ポリウレタン、シリコーン、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリイソブチレン、エチレン-オレフィンコポリマー、アクリルポリマーもしくはアクリルコポリマー、ハロゲン化ビニルポリマー、ポリビニルエーテル、ハロゲン化ポリビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン、ポリビニル芳香族、ポリビニルエステル、ビニルモノマーのコポリマー、ビニルモノマーおよびオレフィンのコポリマー、ポリアミド、アルキド樹脂、ポリカーボネート、ポリオキシメチレン、ポリイミド、ポリエーテル、エポキシ樹脂、ポリウレタン、レーヨントリアセテート、セルロース、酢酸セルロース、酪酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、セロハン、硝酸セルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース、コラーゲン、キチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-酸化ポリエチレンコポリマー、EPDMゴム、フルオロシリコーン、ポリエチレングリコール、多糖類、またはリン脂質、を含んでなる。

10

20

【0017】

特定の実施形態では、治療薬は、抗血栓剤、抗血管形成薬、抗増殖薬、再狭窄抑制剤、成長因子、放射性化学物質または抗生物質を含んでなる。ある実施形態では、治療薬は再狭窄抑制剤を含んでなる。ある実施形態では、治療薬はバクリタキセル、シロリムス、エベロリムス、タクロリムス、またはピメクロリムスを含んでなる。他の実施形態では、ステント側壁構造はバルーン拡張型である。さらに別の実施形態では、ステントは金属製ステントを含む。

【0018】

別の実施形態では、本発明は、管状のステント側壁構造と該構造中に画成された開口部とを含んでなる血管内ステントであって、ステント側壁構造は、それぞれ外側表面（内腔から遠い側の表面）と外側表面の反対側の内側表面（内腔側の表面）とを有する複数のストラットを含んでなることを特徴とする、ステントに関する。少なくともいくつかのストラットの外側表面および内側表面の少なくとも一部に第1のコーティング組成物が配置される。第1のコーティング組成物は第1のポリマーを含んでなり、いかなる治療薬もほとんど含んでいない。ステントは、ストラットの外側表面に配置された第1のコーティング組成物の少なくとも一部の上に配置された第2のコーティング組成物を含んでなる。第2のコーティング組成物は、治療薬と、第1のポリマーより粘着性の高い第2のポリマーとを含んでなる。第2のコーティング組成物は、ストラットの内側表面に配置された第1のコーティング組成物の上には配置されない。他の実施形態では、第1のコーティング組成物はストラットの外側表面および内側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されており、第2のコーティング組成物はストラットの外側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されている。

30

40

【0019】

ある実施形態では、ストラットは外側表面および内側表面に隣接している少なくとも1つの側面を含んでなり、該側面は内側表面と外側表面とを接続する。1つの実施形態では、ストラットの側面にはいかなるコーティング組成物も存在しない。別の実施形態では、少なくともいくつかのストラットの側面の少なくとも一部に第1のコーティング組成物が配置され、第2のコーティング組成物は、ストラットの側面に配置された第1のコーティング組成物の上には配置されない。特定の実施形態では、少なくともいくつかのストラッ

50

トの側面の少なくとも一部に第2のコーティング組成物が配置され、第1のコーティング組成物はいずれのストラットの側面にも配置されない。別の実施形態では、少なくともいくつかのストラットの側面の少なくとも一部に第1のコーティング組成物が配置され、第2のコーティング組成物は、ストラットの側面に配置された第1のコーティング組成物の上に配置される。ある実施形態では、第1のコーティング組成物はストラットの外側表面および内側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されており、第2のコーティング組成物はストラットの外側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されている。いくつかの実施形態では、第1のコーティング組成物は外側表面、内側表面および側面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されており、第2のコーティング組成物は内側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されている。

10

【0020】

特定の実施形態では、第2のポリマーは第1のポリマーより軟質である。別の実施形態では、第2のポリマーは約40A未満の硬度を有する。さらに別の実施形態では、第2のポリマーは、約50gより高い、例えば約60g~80g、または例えば70gの粘着性を有する。いくつかの実施形態では、第1のポリマーは約50g未満の粘着性を有する。ある実施形態では、第1のポリマーおよび第2のポリマーのうち少なくともいずれか一方が生物学的安定性を有する。1つの実施形態では、第1のポリマーは、スチレン-イソブチレンコポリマー、ポリウレタン、シリコン、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリイソブチレン、エチレン-オレフィンコポリマー、アクリルポリマーもしくはアクリルコポリマー、ハロゲン化ビニルポリマー、ポリビニルエーテル、ハロゲン化ポリビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン、ポリビニル芳香族、ポリビニルエステル、ビニルモノマーのコポリマー、ビニルモノマーおよびオレフィンのコポリマー、ポリアミド、アルキド樹脂、ポリカーボネート、ポリオキシメチレン、ポリイミド、ポリエーテル、エポキシ樹脂、ポリウレタン、レーヨントリアセテート、セルロース、酢酸セルロース、酪酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、セロハン、硝酸セルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース、コラーゲン、キチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-酸化ポリエチレンコポリマー、EPDMゴム、フルオロシリコン、ポリエチレングリコール、多糖類、またはリン脂質、を含んでなる。

20

【0021】

ある実施形態では、第1のコーティング組成物はストラットの外側表面および内側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されており、第2のコーティング組成物はストラットの内側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されている。特定の実施形態では、治療薬は、抗血栓剤、抗血管形成薬、抗増殖薬、再狭窄抑制剤、成長因子、放射性化学物質または抗生物質を含んでなる。別の実施形態では、治療薬はバクリタキセル、シロリムス、エベロリムス、タクロリムス、またはピメクロリムスを含んでなる。

30

【0022】

1つの実施形態では、バルーン拡張型血管内ステントは、患者の血管の中に移植するために設計された金属製ステント側壁構造を含んでなり、該ステント側壁構造は、該構造中に複数の開口部と、それぞれ外側表面（内腔から遠い側の表面）と外側表面の反対側の内側表面（内腔側の表面）とを有する複数のストラットとを含んでなる。少なくともいくつかのストラットの外側表面の少なくとも一部に第1のコーティング組成物が配置されており、第1のコーティング組成物は生物学的安定性を有する第1のポリマーと再狭窄抑制剤とを含んでなる。第1のコーティング組成物はいずれのストラットの内側表面にも配置されない。第2のコーティング組成物は、少なくともいくつかのストラットの内側表面の少なくとも一部と、ストラットの外側表面に配置された第1のコーティング組成物の少なくとも一部の上に配置され、第2のコーティング組成物は、第1のポリマーより低い粘着性を有する生物学的に安定な第2のポリマーを含んでなり、外側表面および内側表面に適用される場合にはいかなる治療薬も有していない。

40

【0023】

いくつかの実施形態では、第1のコーティング組成物はストラットの外側表面に沿って

50

いてステント側壁構造の開口部が維持されており、かつ第2のコーティング組成物はストラットの外側表面および内側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されている。ある実施形態では、第2のポリマーは第1のポリマーよりも硬質である。他の実施形態では、第2のポリマーは約40Aより大きい硬度を有する。1つの実施形態では、第2のポリマーは約30gの粘着性を有する。別の実施形態では、治療薬は、抗血栓剤、抗血管形成薬、抗増殖薬、再狭窄抑制剤、成長因子、放射性化学物質または抗生物質を含んでなる。特定の実施形態では、治療薬はバクリタキセル、シロリムス、エベロリムス、タクロリムス、またはピメクロリムスを含んでなる。

【0024】

別の実施形態では、バルーン拡張型血管内ステントは、患者の血管の中に移植するために設計された金属製ステント側壁構造を含んでなり、該ステント側壁構造は、該構造中に複数の開口部と、それぞれ外側表面（内腔から遠い側の表面）と外側表面の反対側の内側表面（内腔側の表面）とを有する複数のストラットとを含んでなる。少なくともいくつかのストラットの外側表面および内側表面の少なくとも一部に第1のコーティング組成物が配置されており、第1のコーティング組成物は生物学的に安定な第1のポリマーを含んでなり、外側表面および内側表面に適用される場合にはいかなる治療薬も有していない。ストラットの外側表面に配置された第1のコーティング組成物の少なくとも一部の上に第2のコーティング組成物が配置されており、第2のコーティング組成物は、治療薬と、第1のポリマーより粘着性の高い生物学的に安定な第2のポリマーとを含んでなる。第2のコーティング組成物は、ストラットの内側表面に配置された第1のコーティング組成物の上には配置されない。

【0025】

特定の実施形態では、第1のコーティング組成物はストラットの外側表面および内側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されており、第2のコーティング組成物はストラットの外側表面に沿っていてステント側壁構造の開口部が維持されている。ある実施形態では、第2のポリマーは第1のポリマーよりも軟質である。他の実施形態では、第2のポリマーは約40A未満の硬度を有する。いくつかの実施形態では、第2のポリマーは約50g以上の粘着性を有する。いくつかの実施形態では、第2のポリマーは約60g～約80gの粘着性を有する。一実施形態では、第2のポリマーはポリアミドである。1つの実施形態では、治療薬は、抗血栓剤、抗血管形成薬、抗増殖薬、再狭窄抑制剤、成長因子、放射性化学物質または抗生物質を含んでなる。他の実施形態では、治療薬はバクリタキセル、シロリムス、エベロリムス、タクロリムス、またはピメクロリムスを含んでなる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

図1に示すように、本発明に適したステントは、側壁構造10、例えば管状の側壁を含んでなる。そのような側壁10は、好ましくは複数のストラット12で構成される。ストラット12は任意の適切な配置構成に配置することができる。ストラット12は必ずしもすべてが同一の形状または幾何学的構成である必要はない。図1Aは、図1のステントストラット12の断面図である。一般に、個々のストラット12はそれぞれ、外側表面すなわち内腔から遠い側の表面14と、外側表面14の反対側の内側表面すなわち内腔側の表面16と、少なくとも1つの側面18とを有している。ストラット12の外側表面14は、ステントが移植される時に体腔壁と直接接触することになる面である。外側表面14は、平面または切子面を1つだけ含んでいるという必要はない。むしろ、ワイヤ状のストラット12の場合のように曲線的であってもよいし、いくつかの切子面を有していてもよい。ストラット12の内側表面16は、外側表面14の反対側にあって一般に内腔の内部に面する表面である。2つの側面18は、内側表面16または外側表面14に隣接している、ストラット12の表面である。側面18は内側表面16と外側表面14とを接続する。外側表面14と同様に、内側表面16および側面18も、曲線的であってもよいし、いくつかの切子面を有していてもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 7 】

図 2 は、本発明の一実施形態のストラットの断面図を示している。図 2 に示すように、第 1 のコーティング組成物 2 0 は、ステントのストラット 1 2 の外側表面 1 4 の少なくとも一部に配置される。第 1 のコーティング組成物 2 0 は、治療薬および第 1 のポリマーを含んでなる。ストラット 1 2 の内側表面 1 6 および側面 1 8 には、第 1 のコーティング組成物 2 0 もいかなるコーティング組成物も存在しない。

【 0 0 2 8 】

図 2 A に示す別の実施形態では、第 1 のコーティング組成物 2 0 は外側表面 1 4 および側面 1 8 に配置され、内側表面 1 6 にはいかなるコーティング組成物も存在しない。他の実施形態では、第 1 のコーティング組成物 2 0 が一方の側面 1 8 にのみ配置される場合もある。

【 0 0 2 9 】

図 3 は、コーティング組成物が配置されているステントの別の実施形態の断面図である。図 3 に示すように、第 1 のコーティング組成物 2 0 は、ストラットの外側表面 1 4 および内側表面 1 6 に配置されている。第 1 のコーティング組成物 2 0 は治療薬および第 1 のポリマーを含んでなる。第 2 のコーティング組成物 2 2 は、内側表面 1 6 に配置された第 1 のコーティング組成物 2 0 の少なくとも一部の上に配置される。第 2 のコーティング組成物 2 2 は、外側表面 1 4 に配置された第 1 のコーティング組成物 2 0 の部分には配置されない。第 2 のコーティング組成物 2 2 は、第 1 のポリマーよりも粘着性が低いまたは粘着性が異なっている第 2 のポリマーを含んでなり、治療薬はほとんど含まない、すなわち第 2 のコーティング組成物の重量に対して 1 % 未満しか含まない。一部の実施形態では、第 2 のコーティング組成物はいかなる治療薬も含まない。

【 0 0 3 0 】

材料の粘着性はテクスチャ分析器を用いて測定可能であり、一般に、テクスチャ分析器のプローブが試験表面から持ち上げられるときに該プローブを試験表面から分離するのに必要な力であると考えられる。圧縮力を約 5 0 グラムとし、圧縮時間を約 5 秒とし、上向きの試験速度を約 0 . 2 5 mm / s とするかまたは下向きの試験速度を 0 . 0 2 0 mm / s とするかのうち少なくともいずれかとして、ポリマーの粘着性をテクスチャ分析器によって測定することができる。ある実施形態では、より粘着性の高いポリマーは、5 0 g 以上、例えば約 6 0 g ~ 約 8 0 g、例えば約 7 0 g の粘着性を有するはずである。より粘着性の低いポリマーは、5 0 g 以下、例えば約 3 g ~ 約 3 0 g、例えば約 1 6 g の粘着性を有するはずである。

【 0 0 3 1 】

ポリマーの硬度は、押込みに対する材料の抵抗を計算することにより硬度を評価する、3 バネ装備の押込圧子によって測定することができる。報告される数字が大きいほど、抵抗が大きい。硬度に関する A S T M 試験法は A S T M D 2 2 4 0 である。硬度に関する I S O 試験法は I S O 8 6 8 である。いくつかの実施形態では、より粘着性の低いポリマーは約 4 0 A よりも高い硬度を有することが望ましいかもしれない。

【 0 0 3 2 】

図 3 の実施形態に類似している別の実施形態を図 3 A に示す。この実施形態では、第 2 のコーティング組成物 2 2 がストラットの側面 1 8 にも配置されている。

図 3 B に示すように、図 3 の実施形態に類似の別の実施形態では、第 1 のコーティング組成物 2 0 が側面 1 8 にも配置されている。

【 0 0 3 3 】

図 3 C に示す実施形態は、図 3 に示したものに類似している。しかしながら、この実施形態では、第 1 のコーティング組成物 2 0 が側面 1 8 にも配置されている。第 2 のコーティング組成物 2 2 は、内側表面 1 6 および側面 1 8 に配置された第 1 のコーティング組成物 2 0 の部分の上に配置されている。

【 0 0 3 4 】

図 4 は、本発明の別の実施形態を示す。この実施形態では、第 1 のコーティング組成物

20は、ストラットの外側表面14の少なくとも一部に配置される。第1のコーティング組成物22は内側表面16には配置されない。第1のコーティング組成物20は治療薬および第1のポリマーを含んでなる。第2のコーティング組成物22は、内側表面16と、外側表面14に配置された第1のコーティング組成物20の部分の上とに配置される。第2のコーティング組成物22は、粘着性が第1のポリマーより低いかまたは異なっている第2のポリマーを含んでなり、治療薬はほとんど含まない、すなわち第2のコーティング組成物の重量に対して約1%未満しか含まない。一部の実施形態では、第2のコーティング組成物はいかなる治療薬も含まない。

【0035】

図4Aは、図4に示したものに類似の実施形態を示す。この実施形態では、第1のコーティング組成物20が側面18にも配置される。図4Bの実施形態は図4の実施形態に似ているが、第2のコーティング組成物22がストラットの側面にも配置されるという点で異なっている。図4Cの実施形態は図4Bの実施形態に似ているが、第1のコーティング組成物20が側面18にも配置されるという点で異なっている。

【0036】

図5では、該実施形態が含んでなるストラットにはその外側表面14および内側表面12に第1のコーティング組成物20が配置されている。第1のコーティング組成物20は第1のポリマーを含んでなり、治療薬はほとんど含まない、すなわち第2のコーティング組成物の重量に対して約1%未満しか含有しない。第2のコーティング組成物22は、外側表面14に配置された第1のコーティング組成物20の少なくとも一部の上に配置される。第2のコーティング22は、治療薬と、第1のコーティング組成物20の第1のポリマーとは粘着性が異なっているかまたは粘着性が大きい第2のポリマーとを含んでなる。

【0037】

さらに図5Aの実施形態は図5の実施形態に似ているが、第1のコーティング組成物20がストラットの側面18に配置されるという点で異なっている。図5Bは、図5の実施形態に似ているが、第2のコーティング組成物22がストラットの側面18にも配置されるという点で異なっている実施形態を示している。図5Cは、図5Bの実施形態に似ているが、第1のコーティング組成物20が側面18に配置されるという点で異なっている実施形態を示している。

【0038】

A. 適切なステント

本発明に特に適しているステントには、当業者に周知の、医療用のあらゆる種類のステントが含まれる。適切なステントには、例えば、自己拡張型ステントおよびバルーン拡張型ステントのような血管内ステントが挙げられる。本発明に役立つ自己拡張型ステントの例は、ウォルステン(Wallsten)の米国特許第4,655,771号および同第4,954,126号明細書、ならびにウォルステン(Wallsten)らの米国特許第5,061,275号明細書に例証されている。適切なバルーン拡張型ステントの例は、ピンチャシク(Pinchasik)らの米国特許第5,449,373号明細書に示されている。ある実施形態では、ステントはステント側壁構造を含んでなり、該構造中には開口部が備えられている。そのようなステントが使用されるときは、場合によっては、ステントに沿うようにステント上にコーティングが配置されて、側壁構造の開口部が維持されることが望ましい。好ましい実施形態では、本発明に適したステントはExpressステントである。より好ましくは、Expressステントは、Express(商標)ステントまたはExpress2(商標)ステント(マサチューセッツ州ネーティック所在のボストン・サイエンティフィック・インコーポレイテッド)である。

【0039】

本発明に適したステントは、金属、陶器、もしくはポリマー、またはこれらの組み合わせから製作することができる。該材料は生体適合性を有することが好ましい。金属材料がより好ましい。適切な金属材料には、金属およびチタン系合金(ニチノール、ニッケル-チタン合金、熱記憶合金材料など)、ステンレス鋼、タンタル、ニッケルクロム、または

ある種のコバルト合金であって例えばE l g i l o y (登録商標)およびP h y n o x (登録商標)のようなコバルト - クロム - ニッケル合金などが挙げられる。金属材料には、国際公開公報第94/16646号パンフレットに開示されているもののようなクラッド複合材繊維も含まれる。

【0040】

適切なセラミック材料には、限定するものではないが、遷移元素の酸化物、炭化物または窒化物、例えば酸化チタン、酸化ハフニウム、酸化イリジウム、酸化クロム、酸化アルミニウムおよび酸化ジルコニウムなどがある。シリカのようなシリコン系材料も使用可能である。ポリマーは生物学的安定性を有していてもよい。さらに、ポリマーは生物分解性であってもよい。適切なポリマーには、限定するものではないが、スチレン - イソブチレン - スチレン、ポリエーテルオキシド、ポリビニルアルコール、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリアミド、ポリ - 2 - ヒドロキシブチラート、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸 - クリコリック酸共重合体 (poly (l a c t i c - c o - c l y c o l i c) a c i d)、およびテフロン (登録商標) が挙げられる。

10

【0041】

本発明においてステントを形成するために使用可能なポリマーには、限定するものではないが、イソブチレン系ポリマー、ポリスチレン系ポリマー、ポリアクリラートおよびポリアクリラート誘導体、酢酸ビニル系のポリマーおよびそのコポリマー、ポリウレタンおよびそのコポリマー、シリコーンおよびそのコポリマー、エチレン酢酸ビニル、ポリエチレンテレフタラート、熱可塑性エラストマー、ポリ塩化ビニル、ポリオレフィン、セルロース化合物、ポリアミド、ポリエステル、ポリスルホン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリカーボネート、アクリロニトリル - ブタジエン - スチレンコポリマー、アクリル樹脂、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸 - 酸化ポリエチレンコポリマー、セルロース、コラーゲン、およびキチンがある。

20

【0042】

ステント用の材料として有用なその他のポリマーには、限定するものではないが、ダクロンポリエステル、ポリ (エチレンテレフタラート)、ポリカーボネート、ポリメチルメタクリラート、ポリプロピレン、ポリアルキレンオキサラート、ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリシロキサン、ナイロン、ポリ (ジメチルシロキサン)、ポリシアノアクリラート、ポリホスファゼン、ポリ (アミノ酸)、エチレングリコールエジメタクリラート、ポリ (メタクリル酸メチル)、ポリ (2 - ヒドロキシエチルメタクリラート)、ポリテトラフルオロエチレン・ポリ (H E M A)、ポリヒドロキシアルカナート、ポリテトラフルオロエチレン、ポリカーボネート、ポリ (グリコリド - ラクチド) コポリマー、ポリ乳酸、ポリ (- カプロラクトン)、ポリ (- ヒドロキシブチラート)、ポリジオキサノン、ポリ (- エチルグルタミン酸)、ポリイミノカーボネート、ポリ (オルトエステル)、ポリ酸無水物、アルギン酸、デキストラン、キチン、綿、ポリグリコール酸、ポリウレタン、またはこれらの誘導体、すなわち、修飾されて例えば結合部位もしくは架橋基 (例えばR G D) を備えたポリマーであって、該ポリマーが構造上の完全性を維持しつつ、細胞および分子 (例えばタンパク質、核酸など) と結合可能であるもの、が挙げられる。

30

【0043】

ステントは非ポリマー系の化学物質で作製されてもよい。有用な非ポリマーの例には、コレステロール、スチグマステロール、 - シトステロールおよびエストラジオールのようなステロール; ステアリン酸コレステロールのようなコレステロールエステル; ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸およびリグノセリン酸のようなC₁₂ - C₂₄ 脂肪酸; C₁₈ - C₃₆ のモノ - 、ジ - 、およびトリアシルグリセリド、例えばグリセリルモノオレアート、グリセリルモノリノレート、グリセリルモノラウレート、グリセリルモノドコサノアート、グリセリルモノミリステート、グリセリルモノジセノアート (g l y c e r y l m o n o d i c e n o a t e)、グリセリルジパルミタート、グリセリルジドコサノアート、グリセリルジミリステート、グリセリルジデセノアート、グリセリルトリドコサノアート、グリセリルトリミリステート

40

50

、グリセリルトリデセノアート、トリステアリン酸グリセリンおよびこれらの混合物；スクロースジステアラートおよびスクロースパルミタートのようなショ糖脂肪酸エステル；ソルビタンモノステアラート、ソルビタンモノパルミタートおよびソルビタントリステアラートのようなソルビタン脂肪酸エステル；セチルアルコール、ミリスチルアルコール、ステアリルアルコールおよびセトステアリルアルコールのような $C_{16} - C_{18}$ 脂肪族アルコール；パルミチン酸セチルおよびパルミチン酸セテアリルのような、脂肪族アルコールおよび脂肪酸のエステル；ステアリン酸無水物のような、脂肪酸の無水物；リン脂質、例えばホスファチジルコリン（レシチン）、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、およびこれらのリゾ（*lyso*）誘導体；スフィンゴシンおよびその誘導体；スフィンゴミエリン、例えばステアリルスフィンゴミエリン、パルミトイルスフィンゴミエリン、およびトリコサニルスフィンゴミエリン；セラミド、例えばステアリルセラミドおよびパルミトイルセラミド；グリコスフィンゴリピド；ラノリンおよびラノリンアルコール；ならびにこれらの組み合わせおよび混合物、が挙げられる。好ましい非ポリマーには、コレステロール、モノステアリン酸グリセリン、トリステアリン酸グリセリン、ステアリン酸、ステアリン酸無水物、グリセリルモノオレアート、グリセリルモノリノレアート、およびアセチル化モノグリセリドが挙げられる。

【0044】

B．適切な治療薬

用語「治療薬」は、生物学的に活性な物質を包含し、また遺伝物質および生物由来物質も包含する。本明細書中で示される治療薬は、該治療薬のアナログおよび誘導体を含んでいる。適切な治療薬の非限定的な例には、ヘパリン、ヘパリン誘導体、ウロキナーゼ、デキストロフェニルアラニン・プロリン・アルギニン・クロロメチルケトン（*PPack*）、エノキサプリン（*enoxaprin*）、アンギオペプチン、ヒルジン、アセチルサリチル酸、タクロリムス、エベロリムス、ラバマイシン（シロリムス）、ピメクロリムス、アムロジピン、ドキサゾシン、グルココルチコイド、ベタメタゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロン、コルチコステロン、ブデソニド、スルファサラジン、ロシグリタゾン、ミコフェノール酸、メサラミン、パクリタキセル、5 - フルオロウラシル、シスプラチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、エポチロン、メトトレキセート、アザチオプリン、アドリアマイシン、ムタマイシン（*mutamycin*）、エンドスタチン、アンギオスタチン、チミジンキナーゼ阻害剤、クラドリピン、リドカイン、プビバカイン、ロビバカイン、D - *Phe - Pro - Arg* クロロメチルケトン、血小板受容体アンタゴニスト、抗トロンビン抗体、抗血小板受容体抗体、アスピリン、ジピリダモール、プロタミン、ヒルジン、プロスタグランジン阻害剤、血小板阻害剤、トラビジル、リプロスチン（*liprostin*）、ダニ由来抗血小板ペプチド、5 - アザシチジン、血管内皮細胞増殖因子、成長因子受容体、転写活性化因子、翻訳促進因子、抗増殖性作用薬、成長因子阻害剤、成長因子受容体アンタゴニスト、転写抑制因子、翻訳抑制因子、複製阻害剤、遮断抗体、成長因子に対する抗体、成長因子と細胞毒素とで構成されている二機能分子、抗体と細胞毒素とで構成されている二機能分子、コレステロール低下剤、血管拡張剤、内在性の血管作動性メカニズムを阻害する作用薬、酸化防止剤、プロブコール、抗生物質、ペニシリン、セホキシチン、オキサシリン、トブラマイシン、血管形成剤、線維芽細胞成長因子、エストロゲン、エストラジオール（*E2*）、エストリオール（*E3*）、17 - エストラジオール、ジゴキシシン、遮断薬、カプトプリル、エナロプリル（*enalopril*）、スタチン、ステロイド、ビタミン、パクリタキセル（ならびにその誘導体、アナログまたはタンパク質結合パクリタキセル（例えば *Abbraxane*（商標））、2' - スクシニル - タキソール、2' - スクシニル - タキソールトリエタノールアミン、2' - グルタリル - タキソール、2' - グルタリル - タキソールトリエタノールアミン塩、N - （ジメチルアミノエチル）グルタミンとの2' - O - エステル、N - （ジメチルアミノエチル）グルタミド塩酸塩との2' - O - エステル、ニトログリセリン、亜酸化窒素、酸化窒素、抗生物質、アスピリン、ジギタリス、エストロゲン、エストラジオールならびに配糖体が挙げられる。1つの実施形態では、治療薬は平滑筋細胞阻害剤または抗生物質である。別の好

ましい実施形態では、治療薬はパクリタキセルまたはそのアナログもしくは誘導体（すなわち「パクリタキセル」）である。さらに別の好ましい実施形態では、治療薬は、エリスロマイシン、アンフォテリシン、ラパマイシン、アドリアマイシンなどのような抗生物質である。

【0045】

用語「遺伝物質」とは、DNAまたはRNAであって、限定するものではないが以下に述べる有用タンパク質をコードするDNA/RNAを含んでおり、ウイルスベクターおよび非ウイルスベクターを含んでヒト体内に送り込まれるように意図されたもの、を意味する。

【0046】

用語「生物由来物質」には、細胞、酵母、細菌、タンパク質、ペプチド、サイトカインおよびホルモンが含まれる。ペプチドおよびタンパク質の例としては、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）、形質転換増殖因子（TGF）、線維芽細胞成長因子（FGF）、上皮成長因子（EGF）、軟骨成長因子（CGF）、神経成長因子（NGF）、ケラチノサイト成長因子（KGF）、骨格成長因子（SGF）、骨芽細胞由来成長因子（BDGF）、肝細胞増殖因子（HGF）、インスリン様増殖因子（IGF）、サイトカイン成長因子（CGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、低酸素誘導因子1（HIF-1）、幹細胞由来因子（SDF）、幹細胞因子（SCF）、血管内皮細胞成長サプリメント（ECGS）、顆粒球マクロファージ・コロニー刺激因子（GM-CSF）、増殖分化因子（GDF）、インテグリン修飾因子（IMF）、カルモジュリン（CaM）、チミジンキナーゼ（TK）、腫瘍壊死因子（TNF）、成長ホルモン（GH）、骨形態形成タンパク質（BMP）（例えばBMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6（Vgr-1）、BMP-7（PO-1）、BMP-8、BMP-9、BMP-10、BMP-11、BMP-12、BMP-14、BMP-15、BMP-16など）、マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）、組織マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビター（TIMP）、サイトカイン、インターロイキン（例えばIL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-15など）、リンホカイン、インターフェロン、インテグリン、コラーゲン（全種類）、エラスチン、フィブリリン、フィブロネクチン、ビトロネクチン、ラミニン、グリコサミノグリカン、プロテオグリカン、トランスフェリン、サイトタクチン（cytotactin）、細胞結合ドメイン（例えばRGD）、ならびにテネイシンが挙げられる。現時点で好ましいBMPはBMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-7である。これらの二量体タンパク質は、ホモ二量体として、ヘテロ二量体として、またはこれらの組み合わせとして、単独で、または他の分子と一緒に、提供することができる。細胞は、ヒト由来（自己由来または同種異系由来）であっても動物由来（異種由来）であってもよく、所望の場合には、移植部位に対象とするタンパク質を送達するために遺伝子操作されてもよい。送達媒体を、細胞の機能および生存力を維持するための必要に応じて製剤化することができる。細胞には、前駆細胞（例えば内皮前駆細胞）、幹細胞（例えば、間充織幹細胞、造血幹細胞、ニューロン幹細胞）、間質細胞、実質細胞、未分化細胞、繊維芽細胞、マクロファージおよびサテライト細胞が含まれる。

【0047】

他の非遺伝子治療薬には：

- ・ 抗血栓剤、例えば、ヘパリン、ヘパリン誘導体、ウロキナーゼ、およびPPack（デキストロフェニルアラニン・プロリン・アルギニン・クロロメチルケトン）；
- ・ 抗増殖薬、例えば、エノキサプリン（enoxaprin）、アンギオペプチン、またはモノクローナル抗体であって平滑筋細胞の増殖を阻害することができるもの、ヒルジン、アセチルサリチル酸、タクロリムス、エベロリムス、アムロジピンおよびドキサゾシン；
- ・ 抗炎症剤、例えば、グルココルチコイド、ベタメタゾン、デキサメタゾン、プレドニ

10

20

30

40

50

ゾロン、コルチコステロン、ブデソニド、エストロゲン、スルファサラジン、ロシグリタゾン、ミコフェノール酸およびメサラミン；

- ・ 抗新生物剤／抗増殖薬／抗縮腫薬（*anti-mi ot i c a g e n t*）、例えば、パクリタキセル、5 - フルオロウラシル、シスプラチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、エポチロン、メトトレキセート、アザチオプリン、アドリマイシンおよびムタマイシン（*mut am y c i n*）；エンドスタチン、アンギオスタチンおよびチミジンキナーゼ阻害剤、クラドリビン、タキソールおよびそのアナログもしくは誘導体；

- ・ 麻酔薬、例えばリドカイン、プピバカインおよびロピバカイン；

- ・ 抗凝血剤、例えば D - P h e - P r o - A r g クロロメチルケトン、R G D ペプチド含有化合物、ヘパリン、抗トロンビン化合物、血小板受容体アンタゴニスト、抗トロンビン抗体、抗血小板受容体抗体、アスピリン（アスピリンは鎮痛剤、解熱剤、および抗炎症剤としても分類される）、ジピリダモール、プロタミン、ヒルジン、プロスタグランジン阻害剤、血小板阻害剤、抗血小板剤、例えばトラピジルまたはリプロスチン（*li p r o s t i n*）、およびダニ由来抗血小板ペプチド；

- ・ D N A 脱メチル化剤、例えば、5 - アザシチジン（細胞増殖を抑制し、ある種のがん細胞においてアポトーシスを誘発する、R N A または D N A の代謝産物としても分類される）；

- ・ 血管細胞の成長促進物質、例えば、成長因子、血管内皮細胞増殖因子（*V E G F*（*V E G F - 2*を含む全種類））、成長因子受容体、転写活性化因子および翻訳促進因子；

- ・ 血管細胞の成長阻害剤、例えば、抗増殖薬、成長因子阻害剤、成長因子受容体アンタゴニスト、転写抑制因子、翻訳抑制因子、複製阻害剤、遮断抗体、成長因子、成長因子に対する抗体、成長因子と細胞毒素とで構成されている二機能分子、抗体と細胞毒素とで構成されている二機能分子；

- ・ コレステロール低下剤、血管拡張剤、および内在性の血管作動性メカニズムを阻害する作用薬；

- ・ 酸化防止剤、例えばプロブコール；

- ・ 抗生物質、例えば、ペニシリン、セホキシチン、オキサシリン、トブラマイシン、ラパマイシン（シロリムス）；

- ・ 血管形成剤、例えば酸性および塩基性の線維芽細胞成長因子、エストロゲン、例えばエストラジオール（*E 2*）、エストリオール（*E 3*）および 17 - エストラジオール；

- ・ 心不全のための医薬、例えばジゴキシン、遮断薬、アンギオテンシン変換酵素（*A C E*）阻害剤、例えばカプトプリルおよびエナロプリル（*en al o p r i l*）、スタチンおよび関連化合物；ならびに、

- ・ マクロライド系薬剤、例えばシロリムス、ピメロリムス（*p i m e r o l i m u s*）、またはエベロリムス、が挙げられる。

【0048】

好ましい生物由来物質には、抗増殖薬、例えばステロイド、ビタミン、および再狭窄抑制剤が挙げられる。好ましい再狭窄抑制剤には、微小管安定化剤、例えば *T a x o l*（登録商標）、パクリタキセル（すなわちパクリタキセル、パクリタキセルのアナログ、もしくはパクリタキセル誘導体、およびこれらの混合物）がある。例えば、本発明で使用するのに適した誘導体には、2' - スクシニル - タキソール、2' - スクシニル - タキソールトリエタノールアミン、2' - グルタリル - タキソール、2' - グルタリル - タキソールトリエタノールアミン塩、N - （ジメチルアミノエチル）グルタミンとの 2' - O - エステル、および N - （ジメチルアミノエチル）グルタミド塩酸塩との 2' - O - エステルがある。

【0049】

他の適切な治療薬には、タクロリムス；ハロフジノン；H S P 9 0 熱ショックタンパク質の阻害剤、例えばゲルダナマイシン；微小管安定化剤、例えばエポチロン D；ホスホジエステラーゼ阻害剤、例えばクリオスタゾール（*cl i o s t a z o l e*）；B a r k c t 阻害剤；ホスホランパン阻害剤；ならびに S e r c a 2 遺伝子／タンパク質、が挙げら

10

20

30

40

50

れる。

【0050】

他の好ましい治療薬には、ニトログリセリン、亜酸化窒素、酸化窒素、アスピリン、ジギタリス、エストロゲン誘導体、例えばエストラジオールおよび配糖体が挙げられる。

1つの実施形態では、治療薬は細胞の物質代謝を変化させることができるか、あるいは、細胞の活動、例えばタンパク質合成、DNA合成、紡錘系形成、細胞増殖、細胞の移動、微小管形成、微小繊維形成、細胞外マトリクス合成、細胞外マトリクス分泌、または細胞容積の増大を抑制することができる。別の実施形態では、治療薬は細胞の増殖または移動のうち少なくともいずれか一方を抑制することができる。

【0051】

ある実施形態では、本発明の医療用デバイスにおいて使用される治療薬は、当業者に良く知られた方法によって合成することができる。あるいは、治療薬は化学会社および製薬会社から購入することもできる。

【0052】

本発明のデバイスに治療薬を付与するのに適した方法は、治療薬の治療特性を変化させたり該特性に悪影響を及ぼしたりしないことが好ましい。

C. 適切なポリマー

コーティングを形成するために有用なポリマーは、特に体内にデバイスを挿入または移植する際に生体適合性を示し、体組織に刺激を与えないポリマーでなければならない。そのようなポリマーの例には、限定するものではないが、ポリウレタン、ポリイソブチレンおよびそのコポリマー、シリコン、ならびにポリエステルが挙げられる。他の適切なポリマーには、ポリオレフィン、ポリイソブチレン、エチレン - オレフィンコポリマー、アクリルポリマーおよびアクリルコポリマー、ハロゲン化ビニルポリマーおよびハロゲン化ビニルコポリマー、例えばポリ塩化ビニル、ポリビニルエーテル、例えばポリビニルメチルエーテル、ハロゲン化ポリビニリデン、例えばポリフッ化ビニリデンおよびポリ塩化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン、ポリビニル芳香族、例えばポリスチレン、ポリビニルエステル、例えばポリ酢酸ビニル；ビニルモノマーのコポリマー、ビニルモノマーおよびオレフィンのコポリマー、例えばエチレン - メチルメタクリレートコポリマー、アクリロニトリル - スチレンコポリマー、ABS樹脂、エチレン - 酢酸ビニルコポリマー、ポリアミド、例えばナイロン66およびポリカプロラクトン、アルキド樹脂、ポリカーボネート、ポリオキシエチレン、ポリイミド、ポリエーテル、エポキシ樹脂、ポリウレタン、レーヨントリアセテート、セルロース、酢酸セルロース、酪酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、セロハン、硝酸セルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース、コラーゲン、キチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸 - 酸化ポリエチレンコポリマー、スチレンおよびイソブチレンのコポリマーが挙げられる。

【0053】

ポリマーが、例えばステントのような、機械的な負荷（例えば伸縮）のかかる医療用デバイスの一部分に付与されている場合、ポリマーは、弾性ポリマー、例えばシリコン（例えばポリシロキサンおよび置換ポリシロキサン）、ポリウレタン、熱可塑性エラストマー、エチレン - 酢酸ビニルコポリマー、ポリオレフィンエラストマー、およびEPDゴムから選択されることが好ましい。ポリマーは、ステントに力または応力が働くときにコーティングがより十分にストラットの表面に付着できるように選択される。さらに、1種類のポリマーを使用してコーティングを形成することもできるが、ポリマーの様々な組み合わせを使用することもできる。

【0054】

一般に、親水性の治療薬が使用される場合は、親水性がそれほど高くない別の材料よりも該治療薬に対する親和性の高い親水性ポリマーが好ましい。疎水性の治療薬が使用される場合は、該治療薬に対する親和性がより高い疎水性ポリマーが好ましい。

【0055】

適切な疎水性のポリマーまたはモノマーの例には、限定するものではないが、ポリオレフィン、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ(1-ブテン)、ポリ(2-ブテン)、ポリ(1-ペンテン)、ポリ(2-ペンテン)、ポリ(3-メチル-1-ペンテン)、ポリ(4-メチル-1-ペンテン)、ポリ(イソブレン)、ポリ(4-メチル-1-ペンテン)、エチレン-プロピレンコポリマー、エチレン-プロピレン-ヘキサジエンコポリマー、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、2以上のポリオレフィンと2以上の異なる不飽和モノマーから調製されたランダムおよびブロックコポリマーとのブレンド；スチレンポリマー、例えばポリ(スチレン)、ポリ(2-メチルスチレン)、アクリロニトリルが約20モル%未満であるスチレン-アクリロニトリルコポリマー、およびスチレン-2,2,3,3-テトラフルオロプロピルメタクリレートコポリマー；ハロゲン化炭化水素ポリマー、例えばポリ(クロロトリフルオロエチレン)、クロロトリフルオロエチレン-テトラフルオロエチレンコポリマー、ポリ(ヘキサフルオロプロピレン)、ポリ(テトラフルオロエチレン)、テトラフルオロエチレン、テトラフルオロエチレン-エチレンコポリマー、ポリ(トリフルオロエチレン)、ポリ(フッ化ビニル)、およびポリ(フッ化ビニリデン)；ビニルポリマー、例えばポリ(酪酸ビニル)、ポリ(デカン酸ビニル)、ポリ(ドデカン酸ビニル)、ポリ(ヘキサデカン酸ビニル)、ポリ(ヘキサン酸ビニル)、ポリ(プロピオン酸ビニル)、ポリ(オクタン酸ビニル)、ポリ(ヘプタフルオロイソプロポキシエチレン)、ポリ(ヘプタフルオロイソプロポキシプロピレン)、およびポリ(メタクリロニトリル)；アクリルポリマー、例えばポリ(酢酸n-ブチル)、ポリ(アクリル酸エチル)、ポリ(1-クロロジフルオロメチル)テトラフルオロエチルアクリレート、ポリジ(クロロフルオロメチル)フルオロメチルアクリレート、ポリ(1,1-ジヒドロヘプタフルオロブチルアクリレート)、ポリ(1,1-ジヒドロペンタフルオロイソプロピルアクリレート)、ポリ(1,1-ジヒドロペンタデカフルオロオクチルアクリレート)、ポリ(ヘプタフルオロイソプロピルアクリレート)、ポリ5-(ヘプタフルオロイソプロポキシ)ペンチルアクリレート、ポリ11-(ヘプタフルオロイソプロポキシ)ウンデシルアクリレート、ポリ2-(ヘプタフルオロプロポキシ)エチルアクリレート、およびポリ(ノナフルオロイソブチルアクリレート)；メタクリル酸ポリマー、例えばポリ(メタクリル酸ベンジル)、ポリ(メタクリル酸n-ブチル)、ポリ(メタクリル酸イソブチル)、ポリ(メタクリル酸t-ブチル)、ポリ(メタクリル酸t-ブチルアミノエチル)、ポリ(メタクリル酸ドデシル)、ポリ(メタクリル酸エチル)、ポリ(メタクリル酸2-エチルヘキシル)、ポリ(メタクリル酸n-ヘキシル)、ポリ(メタクリル酸フェニル)、ポリ(メタクリル酸n-プロピル)、ポリ(メタクリル酸オクタデシル)、ポリ(1,1-ジヒドロペンタデカフルオロオクチルメタクリレート)、ポリ(ヘプタフルオロイソプロピルメタクリレート)、ポリ(ヘプタデカフルオロオクチルメタクリレート)、ポリ(1-ヒドロテトラフルオロエチルメタクリレート)、ポリ(1,1-ジヒドロテトラフルオロプロピルメタクリレート)、ポリ(1-ヒドロヘキサフルオロイソプロピルメタクリレート)、およびポリ(t-ノナフルオロブチルメタクリレート)；ポリエステル、例えばポリ(エチレンテレフタレート)およびポリ(ブチレンテレフタレート)；縮合系ポリマー、例えばポリウレタンおよびシロキサン-ウレタンコポリマー；ポリオルガノシロキサン、すなわちシロキサン基の繰り返しを特徴とするポリマー材料であって、 $R a S i O_{4-a} / 2$ で表わされるもの(式中、Rは一価の置換または非置換の炭化水素基であって、aの値は1または2である)；ならびにゴムのような天然の疎水性ポリマー、が挙げられる。

【0056】

適切な親水性のポリマーまたはモノマーの例には、限定するものではないが、(メタ)アクリル酸、またはそのアルカリ金属塩もしくはアンモニウム塩；(メタ)アクリルアミド；(メタ)アクリロニトリル；不飽和二塩基酸、例えばマレイン酸およびフマル酸もしくはこれらの不飽和二塩基酸の半エステル、またはこれらの不飽和二塩基酸もしくは半エステルのアルカリ金属塩もしくはアンモニウム塩が付加されたポリマー；不飽和スルホン酸、例えば2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸、2-(メタ)アクリロ

10

20

30

40

50

イルエタンスルホン酸、またはこれらのアルカリ金属塩もしくはアンモニウム塩が付加されたポリマー；ならびに 2 - ヒドロキシエチル（メタ）アクリラートおよび 2 - ヒドロキシプロピル（メタ）アクリラート、が挙げられる。

【0057】

ポリビニルアルコールも親水性ポリマーの一例である。ポリビニルアルコールは、複数の親水基、例えばヒドロキシル、アミド、カルボキシル、アミノ、アンモニウムまたはスルホニル（-SO₃）を含む場合がある。さらに親水性ポリマーには、限定するものではないが、デンプン、多糖類および関連セルロース化合物のポリマー；ポリアルキレングリコールおよびポリアルキレン酸化物、例えば酸化ポリエチレン；エチレン性不飽和カルボン酸、例えばアクリル酸、メタクリル酸およびマレイン酸、ならびにこれらの酸およびアルキレングリコールのような多価アルコールに由来する部分エステル、が重合したもの；アクリルアミド由来のホモポリマーおよびコポリマー；ならびに、ビニルピロリドンのホモポリマーおよびコポリマー、も挙げられる。

10

【0058】

他の適切なポリマーには、限定するものではないが：ポリウレタン、シリコーン（例えばポリシロキサンおよび置換ポリシロキサン）およびポリエステル、スチレン-イソブチレンコポリマーが挙げられる。使用することができる他のポリマーには、溶解可能でかつ医療用デバイス上で硬化もしくは重合可能なポリマー、または治療薬と混合することが可能な比較的低い融点を有するポリマーが挙げられる。さらなる適切なポリマーとしては、限定するものではないが、熱可塑性エラストマー全般、ポリオレフィン、ポリイソブチレン、エチレン-オレフィンコポリマー、アクリルポリマーおよびアクリルコポリマー、ハロゲン化ビニルのポリマーおよびコポリマー、例えばポリ塩化ビニル、ポリビニルエーテル、例えばポリビニルメチルエーテル、ハロゲン化ポリビニリデン、例えばポリフッ化ビニリデンおよびポリ塩化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン、ポリビニル芳香族、例えばポリスチレン、ポリビニルエステル、例えばポリ酢酸ビニル、ビニルモノマーのコポリマー、ビニルモノマーおよびオレフィンのコポリマー、例えばエチレン-メタクリル酸メチルコポリマー、アクリロニトリル-スチレンコポリマー、ABS（アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン）樹脂、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、ポリアミド、例えばナイロン66およびポリカプロラクトン、アルキド樹脂、ポリカーボネート、ポリオキシメチレン、ポリイミド、ポリエーテル、ポリエーテルブロックアミド、エポキシ樹脂、レーヨントリアセテート、セルロース、酢酸セルロース、酪酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、セロハン、硝酸セルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース、コラーゲン、キチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-酸化ポリエチレンコポリマー、EPD（エチレン-プロピレン-ジエン）ゴム、フルオロポリマー、フルオロシリコーン、ポリエチレングリコール、多糖類、リン脂質、および上記のものの組み合わせ、が挙げられる。

20

30

【0059】

D. コーティングを形成する方法

コーティング組成物は、ポリマーまたは治療薬のうち少なくともいずれか一方を溶媒中に溶解または懸濁することにより調製することができる。コーティング組成物を調製するために使用可能な溶媒には、ポリマーまたは治療薬のうち少なくともいずれか一方を溶解または懸濁して溶体とすることができる溶媒が挙げられる。適切な溶媒の例としては、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、クロロホルム、トルエン、アセトン、イソオクタン、1, 1, 1, トリクロロエタン、ジクロロメタン、イソプロパノール、IPA、およびこれらの混合物が挙げられる。

40

【0060】

前述のコーティングされた医療用デバイスは、医療用デバイスの表面上にコーティング組成物を付与することにより作製することができる。コーティング組成物は、医療用デバイスの表面に、または当業者に周知の別のコーティング組成物に、任意の方法で付与することができる。異なる表面を、同一の方法でコーティングしてもよいし、異なる方法でコ

50

ーティングしてもよい。医療用デバイスにコーティング組成物を付与するのに適した方法としては、限定するものではないが、吹付けコーティング、塗装、ロールコーティング、静電塗装、インクジェットコーティング、浸漬コーティング、スピンコーティング、およびパッチプロセス、例えば気中懸濁法、パンコーティングもしくは超音波ミスト吹付法、またはこれらの組み合わせが挙げられる。

【0061】

コーティング組成物が、上述のステント上のように、ステントのストラットの全表面よりも狭い面に付与されることになっている実施形態では、コーティング組成物を選択的に付与するコーティング方法を使用することが好ましい。例えば、第1のコーティング組成物を支持体上に堆積させることができる。該支持体は、第1のコーティング組成物と最小限しか接着しない材料から作製され、該コーティング組成物を容易に取り外してストラット表面に移すことができることが好ましい。その後、コーティングされた支持体上でストラットの外側表面を回転させて、コーティング組成物をストラットの外側表面に移すことができる。

10

【0062】

さらに、コーティングしない予定の表面を、特別なコーティング組成物でマスキングまたはカバーすることが好ましい場合もある。例えば、図2の実施形態では、ストラット12の内側表面16およびストラット12の側面18に第1のコーティング組成物20が配置されないようにするために、これらの表面をマスキングすることができる。1つの実施形態では、図6に示すもののような心軸50の上にステント10を配置することにより、内側表面16をマスキングすることができる。心軸に接触して配置される内側表面16は、外側表面14に付与されるコーティング組成物には曝露されないことになる。例えば、一実施形態では、心軸に取り付けられたステントを、次いでコーティング組成物を含んでいる支持体上で回転させて、該コーティング組成物をストラットの外側表面に移して図2の実施形態を形成することができる。別例として、ステント10を心軸50の上に配置し、ストラットの外側表面および側面を第1の組成物20で吹付けコーティングして図2Aの実施形態が形成されるようにしてもよい。

20

【0063】

別の実施形態では、裸のステントをワックスのような材料で浸漬コーティングすることもできる。ステントの特定の部分を選択的にコーティングするために、選択部位のワックスコーティングを削り取って、ステントストラットの選択部位を露出させることができる。続いて、この露出部位について、ステントを、吹付けコーティング、浸漬、塗装、ロールコーティングするか、または他の手段によってコーティングすることができる。コーティングが完了した後、ステントの残りの部分のワックスを除去すればよい。

30

【0064】

コーティング組成物を内側表面または側面に付与すべき実施形態では、外側表面をマスキングすればよい。例えば、図3-3Cに示す実施形態では、第2のコーティング組成物を内側表面16または側面18のうち少なくともいずれか一方に付与する時に外側表面をマスキングする。外側表面14は、例えば該表面に保護包装材を適用することによってマスキングすることができる。保護包装材は、被覆面がその反対側の表面に付与されるコーティング材と接触しないように保護する材料である。この保護包装材に適した材料には、例えば、PTFEフィルム、ダイナリープ(dyna-leap)、Kapton(登録商標)、またはその他任意の適切な種類の被覆材料もしくは包装材料が挙げられる。保護包装材は、ステントの長さにならって伸び、かつ包装が解けないように固定されることが好ましい。保護包装材は、第2のコーティング組成物22が内側表面16に付与される際に、外側表面14が該組成物と接触しないように保護する役割を果たす。したがって、保護包装材は、内側表面16および側面18に付与すべきコーティング材がさらに沈着しないように、既にコーティング済みの外側表面14を保護することになる。医療用デバイスのストラット12の内側表面16および側面18がコーティングされた後で、外側表面14を覆っている包装材を除去すればよい。包装材を使用して、他の表面、例えば内側表面

40

50

や側面を覆って該表面にコーティング組成物が配置されないようにすることもできる。

【 0 0 6 5 】

ステント 1 0 の内側表面 1 6 および側面 1 8 がコーティングされる実施形態では、吹付け法を使用することが望ましい場合がある。例えば、ノズルアセンブリを使用して内側表面上にコーティング組成物を吹付けることができる。ノズルアセンブリは、ある角度でコーティング組成物を吹付けるコーン型でよい。ノズルからの吹付け角度は、内側表面上のコーティングの厚さが確実に均一となるように調節する必要があるかもしれない。また、小さな吹付ノズルを備えたノズルアセンブリをステントの一端に挿入し、該ステント内を通してステントの反対側の端を過ぎて伸びるまで移動させることもできる。好ましくは、ノズルがまだステントの外にある間に吹付け噴霧流を開始する。この方法により、コーティング組成物はステントのストラットの内側表面および一方の側面に配置される。このコーティング手順を再び繰り返すこともできる。好ましくは、吹付ノズルをステントの他端に挿入して、ストラットのもう一方の側面をコーティングする。二方向からの吹付けを繰り返すことによって、両方の側面がコーティング組成物でコーティングされる。

10

【 0 0 6 6 】

マスキングおよび選択的コーティングの技術を使用して、図に示す実施形態を形成することができる。例えば、図 3 および 3 A に示す実施形態では、ストラット 1 2 の側面 1 8 をマスキングし、第 1 のコーティング組成物 2 0 を内側表面 1 6 および外側表面 1 4 に付与する。その後、マスキングを使用して、(図 3 のように) 内側表面 1 6 の上に配置された第 1 のコーティング組成物 2 0 の上にのみ、または、(図 3 A のように) 側面 1 8 と内側表面 1 6 の上に配置された第 1 のコーティング組成物 2 0 の上とに、第 2 のコーティング組成物 2 2 を選択的に配置することができる。図 3 B - 3 C の実施形態では、第 1 のコーティング組成物 2 0 は、外側表面 1 4 、内側表面 1 6 および側面 1 8 に付与される。その後、マスキングを使用して、(図 3 B のように) 内側表面 1 6 の上に配置された第 1 のコーティング組成物 2 0 の上にのみ、または、(図 3 C のように) 内側表面 1 6 と側面 1 8 とに配置された第 1 のコーティング組成物 2 0 の上に、第 2 のコーティング組成物 2 2 を選択的に配置することができる。

20

【 0 0 6 7 】

図 4 および 4 B に示す実施形態では、内側表面 1 6 および側面 1 8 をマスキングして、第 1 のコーティング組成物 2 0 を外側表面 1 4 に付与する。その後、マスキングを使用して、(図 4 のように) 内側表面 1 6 と、外側表面 1 4 の上に配置された第 1 のコーティング組成物 2 0 の上とに、第 2 のコーティング組成物 2 2 を選択的に配置することができる。図 4 A および 4 C に示す実施形態では、内側表面 1 6 をマスキングして、第 1 のコーティング組成物 2 0 を外側表面 1 4 および側面 1 8 に付与する。その後、マスキングを使用して、(図 4 A のように) 内側表面 1 6 と、外側表面 1 4 の上に配置された第 1 のコーティング組成物 2 0 の上とに、第 2 のコーティング組成物 2 2 を選択的に配置することができる。

30

【 0 0 6 8 】

図 5 および 5 B に示す実施形態では、側面 1 8 をマスキングして、第 1 のコーティング組成物 2 0 を外側表面 1 4 および内側表面 1 6 に付与する。その後、マスキングを使用して、(図 5 のように) 外側表面 1 4 の上に配置された第 1 のコーティング組成物 2 0 の上に、または (図 5 A のように) 側面 1 8 と、外側表面 1 4 の上に配置された第 1 のコーティング組成物 2 0 の上とに、第 2 のコーティング組成物 2 2 を選択的に配置することができる。図 5 A および 5 C に示す実施形態では、第 1 のコーティング組成物 2 0 を外側表面 1 4 、内側表面 1 6 および側面 1 8 に配置するので、第 1 のコーティング組成物 2 0 の配置にはマスキングは不要である。その後、マスキングを使用して、(図 5 A のように) 外側表面 1 4 に配置された第 1 のコーティング組成物 2 0 の上に、または (図 5 C のように) 外側表面 1 4 と側面 1 8 とに配置された第 1 のコーティング組成物 2 0 の上に、第 2 のコーティング組成物 2 2 を選択的に配置することができる。

40

【 0 0 6 9 】

50

コーティング組成物を付与し終えてから、該組成物を硬化させることができる。硬化は、加熱、真空化、または物理化学的变化を引き起こす化学薬品の付与のうち少なくともいずれかによって、ポリマー材料を完成状態すなわち実用状態に変換する処理工程として定義される。当業者には周知であるように、硬化のために適用可能な時間および温度は、含まれる特定のポリマーおよび（存在する場合には）使用される特定の治療薬によって決まる。コーティングを施した医療用デバイスを、その後、該医療用デバイスをコーティングの安定化のために低エネルギーに曝露する硬化後処理に供することもできる。同様に、医療用デバイスをコーティングした後に、該デバイスを当分野で周知の滅菌法によって滅菌することも好ましいはずである。

【0070】

10

使用にあたっては、本発明のコーティングを施した医療用デバイス、例えば拡張型ステントを、所望の治療薬放出特性を提供するように作製することができる。本発明の医療用デバイスおよびステントは、任意の適切な医学的処置に使用可能である。医療用デバイスの送達は、当業者に良く知られた方法、例えば送達用カテーテルの先端に配置された膨張式バルーンの上にステントを装着することにより、実施することができる。

【0071】

本明細書における説明は例示を目的とするものであって、限定を目的とするものではない。説明した実施形態に対して変更および修正を加えることが可能であり、該変更および修正も本発明の範囲内にある。さらに、当業者には、明白な変更形態、修正形態または変更形態が想起されるであろう。また、上記に引用された参考文献はすべて、本開示に係るすべての目的に関して、該文献全体が本願に組み込まれる。

20

【図面の簡単な説明】

【0072】

【図1】外側表面、内側表面、および側面を備えた複数のストラットを含んでなる側壁を有する、埋め込み型血管内ステントを示す斜視図。

【図1A】図1の埋め込み型ステントのストラットの外側表面、内側表面、および側面を示す図。

【図2】外側表面に第1のコーティング組成物が配置された、単一のステントストラットの断面図。

【図2A】外側表面および側面に第1のコーティング組成物が配置された、単一のステントストラットの断面図。

30

【図3】外側表面および内側表面に第1のコーティング組成物が配置され、内側表面に配置された第1のコーティング組成物の上に第2のコーティング組成物が配置された、ステントストラットの断面図。

【図3A】外側表面および内側表面に第1のコーティング組成物が配置され、側面と、内側表面に配置された第1のコーティング組成物の上とに第2のコーティング組成物が配置された、ステントストラットの断面図。

【図3B】外側表面、内側表面および側面に第1のコーティング組成物が配置され、内側表面に配置された第1のコーティング組成物の上に第2のコーティング組成物が配置された、ステントストラットの断面図。

40

【図3C】外側表面、内側表面および側面に第1のコーティング組成物が配置され、内側表面および側面に配置された第1のコーティング組成物の上に第2のコーティング組成物が配置された、ステントストラットの断面図。

【図4】外側表面に第1のコーティング組成物が配置され、内側表面と、外側表面に配置された第1のコーティング組成物の上とに第2のコーティング組成物が配置された、ステントストラットの断面図。

【図4A】外側表面および側面に第1のコーティング組成物が配置され、内側表面と、外側表面に配置された第1のコーティング組成物の上とに第2のコーティング組成物が配置された、ステントストラットの断面図。

【図4B】外側表面に第1のコーティング組成物が配置され、内側表面および側面と、外

50

側表面に配置された第 1 のコーティング組成物の上とに第 2 のコーティング組成物が配置された、ステントストラットの断面図。

【図 4 C】外側表面および側面に第 1 のコーティング組成物が配置され、内側表面と、外側表面および側面に配置された第 1 のコーティング組成物の上とに第 2 のコーティング組成物が配置された、ステントストラットの断面図。

【図 5】外側表面および内側表面に第 1 のコーティング組成物が配置され、外側表面に配置された第 1 のコーティング組成物の上に第 2 のコーティング組成物が配置された、ステントストラットの断面図。

【図 5 A】外側表面、内側表面および側面に第 1 のコーティング組成物が配置され、外側表面に配置された第 1 のコーティング組成物の上に第 2 のコーティング組成物が配置された、ステントストラットの断面図。

【図 5 B】外側表面および内側表面に第 1 のコーティング組成物が配置され、側面と、外側表面に配置された第 1 のコーティング組成物の上とに第 2 のコーティング組成物が配置された、ステントストラットの断面図。

【図 5 C】外側表面、内側表面および側面に第 1 のコーティング組成物が配置され、外側表面および側面に配置された第 1 のコーティング組成物の上に第 2 のコーティング組成物が配置された、ステントストラットの断面図。

【図 6】支持物の周りに配置された非拡張状態のステントを示す図。

【図 1】

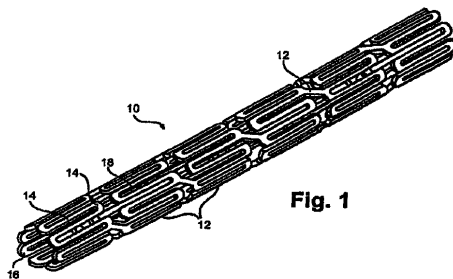


Fig. 1

【図 1 A】

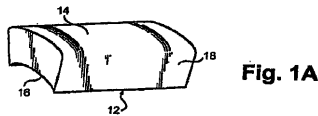


Fig. 1A

【図 2】

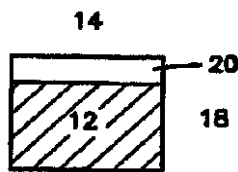


Fig. 2

【図 2 A】

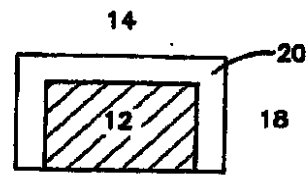


Fig. 2A

【図 3】

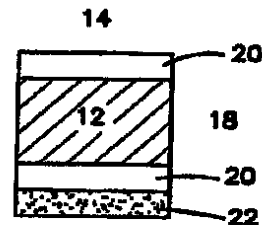
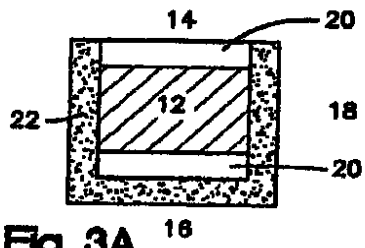
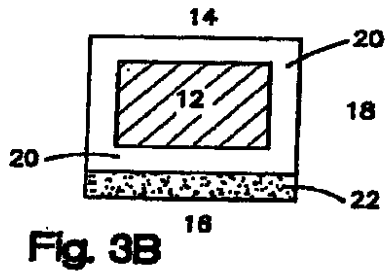


Fig. 3

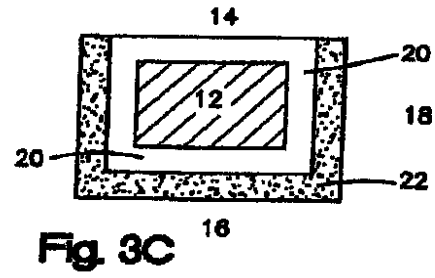
【図 3 A】

**Fig. 3A**

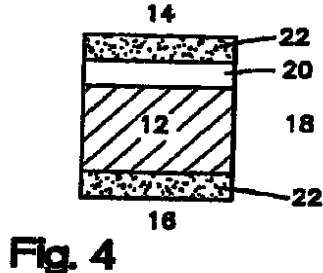
【図 3 B】

**Fig. 3B**

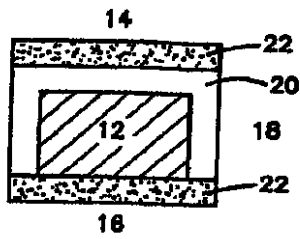
【図 3 C】

**Fig. 3C**

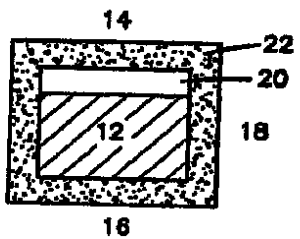
【図 4】

**Fig. 4**

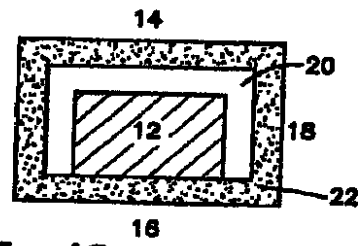
【図 4 A】

**Fig. 4A**

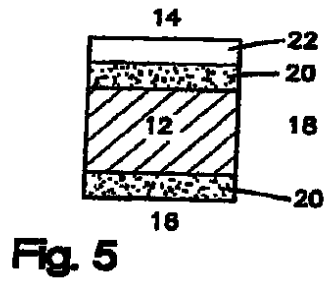
【図 4 B】

**Fig. 4B**

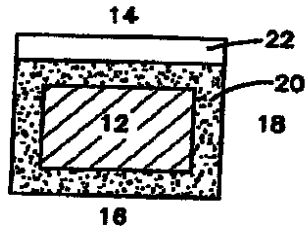
【図 4 C】

**Fig. 4C**

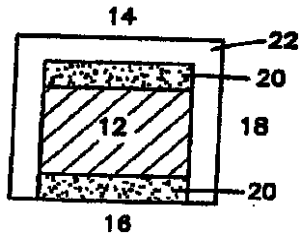
【図 5】

**Fig. 5**

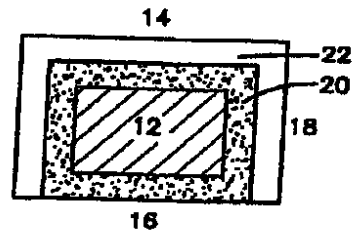
【 図 5 A 】

**Fig. 5A**

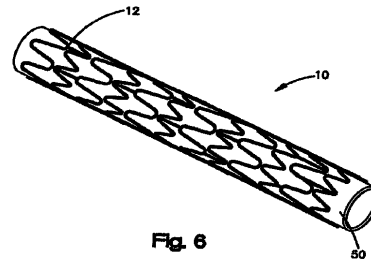
【 図 5 B 】

**Fig. 5B**

【 図 5 C 】

**Fig. 5C**

【 図 6 】

**Fig. 6**

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2007/010567															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L31/02 A61L31/10 A61L31/16																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L A61F																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2004/059409 A1 (STENZEL ERIC B [IE]) 25 March 2004 (2004-03-25) page 1, paragraph 4-7 page 2, paragraph 11 page 3, paragraphs 21,26 page 4, paragraph 32 - page 6, paragraph 46 claims 1-5,8-11</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>4-30</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2006/088654 A1 (DING NI [US] ET AL) 27 April 2006 (2006-04-27) page 2, paragraph 12-15 page 8, paragraph 103 claims 1-22</td> <td>4-30</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">-/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2004/059409 A1 (STENZEL ERIC B [IE]) 25 March 2004 (2004-03-25) page 1, paragraph 4-7 page 2, paragraph 11 page 3, paragraphs 21,26 page 4, paragraph 32 - page 6, paragraph 46 claims 1-5,8-11	1-3	Y		4-30	Y	US 2006/088654 A1 (DING NI [US] ET AL) 27 April 2006 (2006-04-27) page 2, paragraph 12-15 page 8, paragraph 103 claims 1-22	4-30		-/-	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	US 2004/059409 A1 (STENZEL ERIC B [IE]) 25 March 2004 (2004-03-25) page 1, paragraph 4-7 page 2, paragraph 11 page 3, paragraphs 21,26 page 4, paragraph 32 - page 6, paragraph 46 claims 1-5,8-11	1-3															
Y		4-30															
Y	US 2006/088654 A1 (DING NI [US] ET AL) 27 April 2006 (2006-04-27) page 2, paragraph 12-15 page 8, paragraph 103 claims 1-22	4-30															
	-/-																
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 5 September 2008		Date of mailing of the international search report 22/10/2008															
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Van den Bulcke, H															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/010567

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 479 401 A (BOSTON SCIENT SCIMED INC [US]) 24 November 2004 (2004-11-24) column 3, paragraph 13 column 4, paragraphs 19,20 column 5, paragraph 23 column 15, paragraphs 68,69 claims 1,2,5-7,9-14	1,2
P,X	WO 2006/052574 A (BOSTON SCIENT SCIMED INC [US]; FLANAGAN AIDEN [IE]) 18 May 2006 (2006-05-18) page 3, paragraphs 9,12 page 11, paragraph 53 - page 17, paragraph 67 claims 1,2,10-16	1-3
A	WO 02/26139 A (CORDIS CORP [US]) 4 April 2002 (2002-04-04) figures 1,8,9 page 19, line 23 - page 21, line 14 page 35, lines 25-29 page 37, lines 14-33 page 59, lines 18-28	1-30
A	WO 98/56312 A (SCIMED LIFE SYSTEMS INC [US]) 17 December 1998 (1998-12-17) page 5, lines 8-14 page 9, lines 5-20 claims 1-15	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/010567

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004059409	A1	25-03-2004	AU 2003273359 A1 19-04-2004
		CA 2499873 A1 08-04-2004	
		EP 1549251 A1 06-07-2005	
		JP 2006500163 T 05-01-2006	
		WO 2004028407 A1 08-04-2004	
US 2006088654	A1	27-04-2006	US 2006089705 A1 27-04-2006
EP 1479401	A	24-11-2004	DE 29724730 U1 22-05-2003
			DE 29724864 U1 04-11-2004
			EP 1493456 A2 05-01-2005
WO 2006052574	A	18-05-2006	CA 2586852 A1 18-05-2006
			EP 1814607 A2 08-08-2007
			JP 2008518681 T 05-06-2008
			US 2006095123 A1 04-05-2006
WO 0226139	A	04-04-2002	AT 343969 T 15-11-2006
			AU 9486901 A 08-04-2002
			AU 2001294869 B2 15-06-2006
			CA 2424029 A1 04-04-2002
			DE 60124285 T2 31-05-2007
			EP 1322235 A1 02-07-2003
			ES 2275737 T3 16-06-2007
			JP 2004521668 T 22-07-2004
			MX PA03002871 A 06-12-2004
WO 9856312	A	17-12-1998	NONE

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 チョウ、ブ

アメリカ合衆国 5 5 3 1 1 ミネソタ州 メープル グローブ ナインティフィフス アベニュー
ー エヌ . 1 8 9 6 0

Fターム(参考) 4C081 AC06 AC10 CA022 CA031 CA032 CA042 CA051 CA082 CA092 CA131
CA132 CA162 CA171 CA172 CA181 CA182 CA202 CA212 CA231 CA232
CA272 CD012 CD022 CD092 CD122 CD27 CE01 CE02 CE03 CE05
CE11 CF121 CF131 CF141 CF151 CF22 CG03 CG04 CG05 CG06
CG08 DA03 DA06 DB07 DC03 EA03 EA06
4C167 AA44 AA45 AA47 AA50 AA55 BB06 CC09 DD01 GG02 GG07