

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6068921号
(P6068921)

(45) 発行日 平成29年1月25日(2017.1.25)

(24) 登録日 平成29年1月6日(2017.1.6)

(51) Int. Cl. F 1
A 6 1 F 2/82 (2013.01) A 6 1 F 2/82

請求項の数 6 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2012-232123 (P2012-232123)	(73) 特許権者	000113355
(22) 出願日	平成24年10月19日 (2012.10.19)		ホソカワミクロン株式会社
(65) 公開番号	特開2014-83109 (P2014-83109A)		大阪府枚方市招提田近1-9
(43) 公開日	平成26年5月12日 (2014.5.12)	(74) 代理人	110001933
審査請求日	平成27年6月17日 (2015.6.17)		特許業務法人 佐野特許事務所
		(74) 代理人	100085501
			弁理士 佐野 静夫
		(72) 発明者	塚田 雄亮
			大阪府枚方市招提田近1丁目9番地 ホソカワミクロン株式会社内
		(72) 発明者	辻本 広行
			大阪府枚方市招提田近1丁目9番地 ホソカワミクロン株式会社内
		審査官	落合 弘之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤溶出型デバイスの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

水溶液に、少なくとも生理活性物質の溶液と乳酸・グリコール酸共重合体を有機溶媒に溶解させた溶液との混合液を加えて、前記生理活性物質が前記乳酸・グリコール酸共重合体中に封入された生体適合性ナノ粒子の懸濁液を生成するナノ粒子形成工程と、

前記生体適合性ナノ粒子をコバルト-クロム合金製のデバイス本体に電氣的に付着させてナノ粒子層を形成するナノ粒子付着工程と、

前記ナノ粒子層が形成された前記デバイス本体を、前記乳酸・グリコール酸共重合体を溶解可能なアセトンの蒸気中に5分以上暴露する後処理工程と、
を有することを特徴とする薬剤溶出型デバイスの製造方法。

【請求項2】

前記ナノ粒子形成工程は、水溶液中にカチオン性高分子を溶解させておくことにより、粒子表面が正電荷修飾された生体適合性ナノ粒子の懸濁液を生成することを特徴とする請求項1に記載の薬剤溶出型デバイスの製造方法。

【請求項3】

前記生体適合性ナノ粒子の懸濁液に、さらにアニオン性薬物を添加することを特徴とする請求項2に記載の薬剤溶出型デバイスの製造方法。

【請求項4】

前記ナノ粒子付着工程が、電気泳動法、超音波ミスト法、スプレー法若しくはエアープラシ法のいずれかにより行われることを特徴とする請求項1乃至請求項3のいずれか1項

に記載の薬剤溶出型デバイスの製造方法。

【請求項 5】

前記ナノ粒子付着工程は、前記デバイス本体に形成された前記ナノ粒子層の上にさらにナノ粒子層を積層する第 2 付着工程を有することを特徴とする請求項 1 乃至請求項 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤溶出型デバイスの製造方法。

【請求項 6】

前記ナノ粒子付着工程を複数回繰り返すことにより、異なる生理活性物質が封入された生体適合性ナノ粒子から成る前記ナノ粒子層を、積層状又はモザイク状に形成することを特徴とする請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項に記載の薬剤溶出型デバイスの製造方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体内に留置して使用するステントや拡張型カテーテル等の医療用デバイスであって、特に生体適合性の高分子に生理活性物質を封入した生体適合性ナノ粒子がコーティングされた薬剤溶出型デバイスの製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

近年、生活習慣の欧米化並びに高齢化に伴い、我が国においても心筋梗塞、狭心症、脳卒中、末梢血管疾患等の動脈硬化性疾患が益々増加している。このような動脈硬化性疾患に対する確実な治療法として、例えば心臓の冠状動脈における経皮的冠動脈形成術（以下、PTCA という）に代表されるような、血管の狭窄部或いは閉塞部を外科的に開大させる経皮的インターベンションが普及している。

20

【0003】

PTCA とは、先端にバルーン（風船）が付いた細いチューブ（カテーテル）を、腕や大腿部の動脈から挿入して心臓冠動脈の狭窄部に通した後、先端のバルーンを膨らませ、狭窄した血管を押し広げることで、血流を回復させる手技である。これにより、病変部の血管内腔は拡張され、それにより血管内腔を通る血流は増加する。

【0004】

また近年、血管、気管、食道、尿道等の管腔に生じた狭窄部に留置して開放状態を維持するステントと呼ばれる医療器具が使用されている。このステントには、小さく折り畳んだ収縮状態のステントを目的部位に挿入した後、収縮を維持する応力を除去し、ステント自体の復元力により半径方向に拡張して生体器官の内面に密着固定される自己拡張タイプと、ステント内に配置されたバルーンの拡張力によりステントを拡張させるバルーン拡張タイプとがある。しかし、狭窄部にステントを留置するのみでは再狭窄を十分に抑制できていないのが現状である。

30

【0005】

一般に、PTCA あるいはステント留置を行った血管部位は、内皮細胞の剥離あるいは弾性板損傷等の傷害を受けており、これらに対する生体治癒反応は比較的長期（ステント留置後、約 2 ヶ月間）に亘ると考えられている。より詳細には、ヒトにおける再狭窄の成因は、主として PTCA あるいはステント留置後 1 ~ 3 日間に生じる単球の接着・浸潤に見られる炎症過程と、約 4 5 日後に最も増殖性がピークとなる平滑筋細胞による内膜肥厚形成過程が考えられている。

40

【0006】

そこで、金属や高分子材料で形成されたステントやカテーテルの表面に、抗炎症剤や平滑筋細胞の増殖抑制剤を担持させた薬剤溶出型デバイスを用いることにより、管腔内の留置部位で長期にわたって局所的に薬剤を放出させ、再狭窄率の低減化を図る試みが盛んに提案されている。

【0007】

ここで、平滑筋細胞増殖は再狭窄の主因であるため、病理所見より内膜に平滑筋細胞の

50

増殖が確認される30日から増殖ピークを迎える45日の間で平滑筋細胞の増殖抑制処理を行うのが最も効果的であると判断される。従って、少なくとも炎症過程を抑制する10日以内と平滑筋細胞増殖を抑制する30～60日の両期間に薬剤の放出量のピークを持ち、それぞれに薬効を示すのに必要な量の薬剤が万遍なく放出されるよう設計するのが最も効果的であると考えられる。

【0008】

そこで、生理活性物質を細胞内へ効率良く到達させることができ、取り扱い性にも優れた薬剤溶出型ステント及びその簡便且つ安価な製造方法が提案されており、特許文献1には、生理活性物質が封入され、且つ表面が正電荷修飾された生体適合性ナノ粒子をステント本体に電氣的に付着させてナノ粒子層を形成する薬剤溶出型ステントの製造方法が開示されている。

10

【0009】

特許文献1の方法により製造された薬剤溶出型ステントは、生理活性物質が高い封入率で封入され細胞移行性にも優れた生体適合性ナノ粒子をコーティングすることにより、生理活性物質を細胞内へ効率良く到達させることができる。しかし、ナノ粒子をステント本体に電氣的に付着させるだけでは、実用面でのナノ粒子層の強度がやや不十分であった。

【0010】

そこで、特許文献1では、ナノ粒子層を形成した後、ナノ粒子層が完全に乾燥する前に生分解性高分子の溶液を含浸させる含浸工程を設け、その後ナノ粒子層を乾燥させて生分解性高分子を固化している。これにより、ナノ粒子層を形成する個々のナノ粒子が生分解性高分子によって凝集することなく保持されることとなり、ステントを生体内に留置した後、生分解性高分子層の分解によりナノ粒子が徐々に溶出するようにしている。

20

【0011】

しかし、上記のように含浸工程を設けても、ステントを血管内の疾患部位まで移動させる際の血管内壁面との摩擦や疾患部位への到達後に拡張する際の変形等のステントに加わる外力により、生分解性高分子層のクラッキング(割れ)が発生し、ステント本体からナノ粒子層が剥がれ落ちるといった問題点があった。

【0012】

ステントやカテーテル等のデバイス本体の表面に生理活性物質を含む層を強固に形成する方法として、例えば特許文献2には、ポリマー成分及び溶媒を埋め込み型医療デバイスの表面に塗布するステップと、ポリマー成分のガラス転移温度以上の温度に加熱するステップと、を含む埋め込み型医療デバイスの製造方法が開示されている。また、特許文献3には、金属基材をプラズマ処理することにより厚さ500以下のポリマー・アンカー・コーティングを形成させ、その上に治療薬を含むポリマーマトリクスをコーティングする管腔内機器の製造方法が開示されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】特開2009-131672号公報

【特許文献2】特表2008-500116号公報

【特許文献3】特表2009-539431号公報

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

しかしながら、特許文献2の方法では、ポリマー成分のガラス転移温度以上の温度に加熱するため、生理活性物質や添加剤の分解、失活、変性が生じる可能性があった。また、特許文献3の方法では、金属基材をプラズマ処理する工程が必要となるため製造工程が煩雑となり、さらにプラズマ発生装置等が必要となるため設備コストも高くなる。

【0015】

本発明は、上記問題点に鑑み、ナノ粒子をコーティングすることにより形成されたナノ

50

粒子層が剥がれ落ちることなく、疾患部位へ容易に導入することができる薬剤溶出型デバイスの簡便且つ安価な製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0016】

上記目的を達成するために本発明の第1の構成は、水溶液に、少なくとも生理活性物質の溶液と乳酸・グリコール酸共重合体を有機溶媒に溶解させた溶液との混合液を加えて、前記生理活性物質が前記乳酸・グリコール酸共重合体中に封入された生体適合性ナノ粒子の懸濁液を生成するナノ粒子形成工程と、前記生体適合性ナノ粒子をコバルト・クロム合金製のデバイス本体に電氣的に付着させてナノ粒子層を形成するナノ粒子付着工程と、前記ナノ粒子層が形成された前記デバイス本体を、前記乳酸・グリコール酸共重合体を溶解可能なアセトンの蒸気中に5分以上暴露する後処理工程と、を有することを特徴とする薬剤溶出型デバイスの製造方法である。

10

【0017】

また本発明の第2の構成は、上記構成の薬剤溶出型デバイスの製造方法において、前記ナノ粒子形成工程は、水溶液中にカチオン性高分子を溶解させておくことにより、粒子表面が正電荷修飾された生体適合性ナノ粒子の懸濁液を生成することを特徴としている。

【0018】

また本発明の第3の構成は、上記構成の薬剤溶出型デバイスの製造方法において、前記生体適合性ナノ粒子の懸濁液に、さらにアニオン性薬物を添加することを特徴としている。

20

【0021】

また本発明の第4の構成は、上記構成の薬剤溶出型デバイスの製造方法において、前記ナノ粒子付着工程が、電気泳動法、超音波ミスト法、スプレー法若しくはエアブラシ法のいずれかにより行われることを特徴としている。

【0022】

また本発明の第5の構成は、上記構成の薬剤溶出型デバイスの製造方法において、前記ナノ粒子付着工程は、前記デバイス本体に形成された前記ナノ粒子層の上にさらにナノ粒子層を積層する第2付着工程を有することを特徴としている。

【0023】

また本発明の第6の構成は、上記構成の薬剤溶出型デバイスの製造方法において、前記ナノ粒子付着工程を複数回繰り返すことにより、異なる生理活性物質が封入された生体適合性ナノ粒子から成る前記ナノ粒子層を、積層状又はモザイク状に形成することを特徴としている。

30

【発明の効果】

【0024】

本発明の第1の構成によれば、生体適合性ナノ粒子をデバイス本体に電氣的に付着させることにより、デバイス本体に均一なナノ粒子層が強固に形成されるため、生理活性物質を細胞内へ効率良く送達可能で取り扱い性にも優れた薬剤溶出型デバイスを簡便且つ低コストで製造することができる。また、ナノ粒子層が形成されたデバイス本体を、生体適合性高分子を溶解可能な揮発性の有機溶媒の蒸気中に一定時間暴露する後処理工程を設けることにより、ナノ粒子層がデバイス本体に極めて強固に付着するため、薬剤溶出型デバイスを生体内に導入する際の摩擦や変形等によって、デバイス本体からナノ粒子層が剥がれ落ちるおそれがなく、取り扱い性に優れた薬剤溶出型デバイスとなる。さらに、ナノ粒子層が形成されたデバイス本体を有機溶媒の蒸気中に一定時間暴露するだけで後処理が完了するため、熱により失活、変性し易い生理活性物質を用いる場合にも適用可能であり、製造工程も極めて簡素化できる。また、ナノ粒子を形成する生体適合性高分子が乳酸・グリコール酸共重合体であり、後処理工程で使用する有機溶媒としてアセトンを用いることにより、生体への悪影響がなく、安全性の高い薬剤溶出型デバイスとなる。さらに、アセトンの蒸気中にナノ粒子層が形成されたコバルト・クロム合金製のデバイス本体を5分以上暴露することにより、薬剤溶出型デバイスのナノ粒子層を実用上全く問題のない強度とす

40

50

ることができる。

【0025】

また、本発明の第2の構成によれば、上記第1の構成の薬剤溶出型デバイスの製造方法において、ナノ粒子形成工程で使用する水溶液中に予めカチオン性高分子を溶解させておくことにより、ナノ粒子表面が正電荷修飾されるため、表面が正電荷修飾された細胞接着性の高い生体適合性ナノ粒子をデバイス本体に電氣的に付着させることができる。その結果、生体内で溶出されるナノ粒子の細胞接着性が高まり、細胞内への移行性も向上するため、生理活性物質を細胞内へより効率良く送達可能となる。

【0026】

また、本発明の第3の構成によれば、上記第2の構成の薬剤溶出型デバイスの製造方法において、ナノ粒子形成工程で生体適合性ナノ粒子の懸濁液にさらにアニオン性薬物を添加することにより、ナノ粒子表面の正電荷によりアニオン性薬物が静電的に担持された状態でデバイス本体へ引き付けられて付着するため、デバイス本体へのコーティングが困難であった核酸、遺伝子等のアニオン性薬物を高濃度に付着させた薬剤溶出型デバイスを製造することができる。

10

【0029】

また、本発明の第4の構成によれば、上記第1乃至第3のいずれかの構成の薬剤溶出型デバイスの製造方法において、ナノ粒子付着工程を電気泳動法、超音波ミスト法、スプレー法若しくはエアブラシ法のいずれかで行うことにより、簡便な方法で均一なナノ粒子層を効率良く形成することができる。特に電気泳動法を用いた場合、電圧や通電時間の調整により層厚の制御も容易となる上、デバイス本体を負極とするため通電中における金属イオンの溶出がなく、ナノ粒子を付着させる金属材料の選択範囲も広がる。

20

【0030】

また、本発明の第5の構成によれば、上記第1乃至第4のいずれかの構成の薬剤溶出型デバイスの製造方法において、デバイス本体にナノ粒子層を形成した後、第2付着工程によりその上にさらにナノ粒子層を積層することにより、コーティングされるナノ粒子量を増大するとともに、デバイス表面のナノ粒子層全体を均一にすることができる。

【0031】

また、本発明の第6の構成によれば、上記第1乃至第5のいずれかの構成の薬剤溶出型デバイスの製造方法において、ナノ粒子付着工程を複数回繰り返すことにより、異なる生理活性物質が封入されたナノ粒子から成るナノ粒子層を、積層状又はモザイク状に形成することにより、生体内への留置後短時間で溶出させたい生理活性物質が封入されたナノ粒子は外層に、長時間経過後に溶出させたい生理活性物質が封入されたナノ粒子は内層に付着させておけば、2種類以上の生理活性物質の溶出時間を計画的に制御できる。

30

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】本発明のDESに用いられる粒子表面が正電荷修飾されたナノ粒子の構造を示す模式図

【図2】本発明のDESの製造に用いられる電気泳動装置の一例を示す概略図

【図3】ステント本体を構成する金属繊維にナノ粒子層が形成された状態を示す断面模式図

40

【図4】ステント本体を構成する金属繊維にナノ粒子を含む生分解性高分子層が形成された状態を示す断面模式図

【図5】実施例2で用いたナノ粒子コーティング装置の概略構成図

【図6】実施例5において、DES20の内腔にバルーンカテーテル21のバルーン21aを挿入した状態を示す図

【図7】実施例5において、軟質チューブ23内にDES20を装着したバルーンカテーテル21を挿入した状態を示す図

【図8】実施例5において、生理食塩水中でDES20の内腔に挿入されたバルーン21aを拡張した状態を示す図

50

【図9】実施例6における、剥離試験前の金属板(A)、及び、処理時間1分、5分、10分、30分の金属板(B~E)の剥離試験後の光学顕微鏡写真

【発明を実施するための形態】

【0033】

以下、本発明の実施形態について図面を参照しながら詳細に説明する。本発明の薬剤溶出型デバイスの製造方法は、脂溶性、或いは親水性の生理活性物質を封入し、且つ表面を帯電させた(電荷修飾した)生体適合性ナノ粒子を形成する工程と、ナノ粒子をデバイス本体に電氣的に付着させてナノ粒子層を形成するナノ粒子付着工程と、ナノ粒子層が形成されたデバイス本体を揮発性の有機溶媒の蒸気中に一定時間暴露する後処理工程と、を含むものである。

10

【0034】

一般に、液体中に分散された粒子の多くは正又は負に帯電しており、逆の電荷を有するイオンが粒子表面に強く引き寄せられ固定された層(固定層)と、その外側に存在する層(拡散層)とで、いわゆる拡散電気二重層が形成されており、拡散層の内側の一部と固定層とが粒子と共に移動するものと推定される。

【0035】

ゼータ電位は、粒子から十分に離れた電氣的に中性な領域の電位を基準とした場合の、上記移動が生じる面(滑り面)の電位である。ゼータ電位の絶対値が増加すれば、粒子間の反発力が強くなって粒子の安定性は高くなり、逆にゼータ電位が0に近づくにつれて粒子は凝集を起こしやすくなる。そのため、ゼータ電位は粒子の分散状態の指標として用いられている。

20

【0036】

従って、負帯電の細胞壁に対する接着性を増大させてナノ粒子を細胞内へ効率良く移行させるためには、ナノ粒子表面が正のゼータ電位を有するように帯電させることが好ましい。本発明においては、ナノ粒子形成工程(後述)においてカチオン性高分子を貧溶媒中に添加する。これにより、形成されたナノ粒子の表面がカチオン性高分子により修飾(被覆)され、粒子表面のゼータ電位が正となる。また、ナノ粒子表面を正に帯電させることにより、デバイス本体を負に帯電させることで、ナノ粒子をデバイス本体に能動的に付着させることができ、ナノ粒子の付着効率を高めることができる。

【0037】

一方、カチオン性高分子を貧溶媒中に添加せずに、ナノ粒子表面が負のゼータ電位を有するナノ粒子を形成することも可能である。この場合は、デバイス本体を正に帯電させることで、ナノ粒子をデバイス本体に能動的に付着させることができ、ナノ粒子の付着効率を高めることができる。

30

【0038】

さらに、ナノ粒子層が形成されたデバイス本体を揮発性の有機溶媒の蒸気中に暴露することで、一旦付着したナノ粒子はデバイス表面により強固に固着するため、製造工程中や生体内への挿入及び拡張時におけるナノ粒子の脱離を効果的に防止する。以下、本発明の薬剤溶出型デバイスの一例としての薬剤溶出型ステント(Drug-Eluting Stent:以下、DESと略す)の製造方法について、ナノ粒子内部への生理活性物質の封入工程からナノ粒子層が形成されたステント本体の後処理工程までを順を追って説明する。

40

【0039】

(ナノ粒子形成工程)

本発明に用いられる生体適合性ナノ粒子は、生理活性物質及び生体適合性高分子を1,000nm未満の平均粒径を有するナノ単位の大きさの粒子(ナノスフェア)に加工することができる球形晶析法を用いて、ナノ粒子の内部に生理活性物質を封入することにより製造される。球形晶析法は高剪断力を発生しない粒子調製法であるため、特に、生理活性物質が外部応力に弱い核酸化合物等の場合にも好適に用いることができる。

【0040】

50

球形晶析法は、化合物合成の最終プロセスにおける結晶の生成・成長プロセスを制御することで、球状の結晶粒子を設計し、その物性を直接制御して加工することができる方法である。この球形晶析法の一つに、エマルジョン溶媒拡散法（ESD法）がある。

【0041】

ESD法は、次に示すような原理によって、ナノスフェアを製造する技術である。本法には、生理活性物質を封入する基剤ポリマーとなるPLGA（乳酸・グリコール酸共重合体）等を溶解できる良溶媒と、これとは逆にPLGAを溶解しない貧溶媒の二種類の溶媒が用いられる。この良溶媒には、PLGAを溶解し、且つ貧溶媒へ混和するアセトン等の有機溶媒を用いる。そして、貧溶媒には、通常、ポリビニルアルコール水溶液等を用いる。

10

【0042】

操作手順としては、まず、良溶媒中にPLGAを溶解後、このPLGAが析出しないように、生理活性物質の溶解液を良溶媒中へ添加混合する。このPLGAと生理活性物質の混合液を、貧溶媒中に攪拌下、滴下すると、混合液中の良溶媒（有機溶媒）が貧溶媒中へ急速に拡散移行する。その結果、貧溶媒中で良溶媒の自己乳化が起き、サブミクロンサイズの良溶媒のエマルジョン滴が形成される。さらに、良溶媒と貧溶媒の相互拡散により、エマルジョン内から有機溶媒が貧溶媒へと継続的に拡散していくので、エマルジョン滴内のPLGA並びに生理活性物質の溶解度が低下し、最終的に、生理活性物質を包含した球形結晶粒子のPLGAナノスフェアが生成する。

20

【0043】

上記球形晶析法では、物理化学的な手法でナノ粒子を形成でき、しかも得られるナノ粒子が略球形であるため、均質なナノ粒子を、触媒や原料化合物の残留といった問題を考慮する必要がなく、容易に形成することができる。さらに、本発明においては貧溶媒中にカチオン性高分子を添加してナノ粒子表面をカチオン性高分子で被覆することにより、粒子表面を正に帯電させる。このようなナノ粒子の構造を図1に示す。ナノ粒子1の表面はポリビニルアルコール2で被覆され、さらにその外側をカチオン性高分子4で被覆されており、カチオン性高分子4により正のゼータ電位を有している。

【0044】

カチオン性高分子としては、キトサン及びキトサン誘導体、セルロースに複数のカチオン基を結合させたカチオン化セルロース、ポリエチレンイミン、ポリビニルアミン、ポリアリルアミン等のポリアミノ化合物、ポリオルニチン、ポリリジン等のポリアミノ酸、ポリビニルイミダゾール、ポリビニルピリジニウムクロリド、アルキルアミノメタクリレート4級塩重合体（DAM）、アルキルアミノメタクリレート4級塩・アクリルアミド共重合体（DAA）等が挙げられるが、特にキトサン或いはその誘導体が好適に用いられる。

30

【0045】

キトサンは、エビやカニ、昆虫の外殻に含まれる、アミノ基を有する糖の1種であるグルコサミンが多数結合したカチオン性の天然高分子であり、乳化安定性、保形性、生分解性、生体適合性、抗菌性等の特徴を有するため、化粧品や食品、衣料品、医薬品等の原料として広く用いられている。このキトサンを貧溶媒中に添加することにより、生体への悪影響がなく、安全性の高いナノ粒子を製造することができる。

40

【0046】

なお、カチオン性高分子の中でもカチオン性のより強いものを用いることにより、ゼータ電位がより大きな正の値となるため、後述するナノ粒子付着工程での電気的吸着力が増大するとともに、粒子間の反発力が強くなって懸濁液中での粒子の安定性も高くなる。例えば、元来カチオン性であるキトサンの一部を第四級化することで、さらにカチオン性を高めた塩化N-[2-ヒドロキシ-3-(トリメチルアンモニオ)プロピル]キトサン等のキトサン誘導体（カチオニックキトサン）を用いることが好ましい。

【0047】

なお、ナノ粒子内に封入される生理活性物質が、水溶液中で負の電荷を持つアニオン分子として存在するアニオン性薬物であるときは、貧溶媒にカチオン性高分子を添加すると

50

、ナノ粒子内部への生理活性物質の封入率を高めることができる。通常、封入される生理活性物質が親水性（水溶性）の場合、良溶媒中に分散混合した生理活性物質が貧溶媒中に漏出、溶解してしまい、ナノ粒子を形成する高分子だけが沈積するため、生理活性物質がほとんど封入されないが、カチオン性高分子を貧溶媒中に添加した場合は、ナノ粒子表面に吸着したカチオン性高分子がエマルジョン滴表面に存在するアニオン性薬物と相互作用し、貧溶媒中へのアニオン性薬物の漏出を抑制できるものと考えられる。

【0048】

また、良溶媒中でのアニオン性薬物の親和性及び分散安定性を向上させるため、良溶媒中にDOTAP等のカチオン性脂質を添加し、アニオン性薬物と複合体を形成させても良い。但し、細胞内において放出されたカチオン性脂質により細胞障害性を示すおそれがあるため、添加量には注意が必要である。

10

【0049】

なお、上記球形晶析法において、貧溶媒中にカチオン性高分子を添加せずにナノ粒子を形成することも可能である。この場合、一般的にナノ粒子表面は負のゼータ電位を有しているため、ナノ粒子内に封入される生理活性物質がカチオン性である場合に有利となる。

【0050】

上記球形晶析法で用いられる良溶媒および貧溶媒の種類は、ナノ粒子内に封入される生理活性物質の種類等に応じて決定されるものであり、特に限定されるものではないが、生体適合性ナノ粒子は、人体内へ留置されるDESの材料として用いられるため、人体に対して安全性が高く、且つ環境負荷の少ないものを用いる必要がある。

20

【0051】

このような貧溶媒としては、水、或いは界面活性剤を添加した水が挙げられるが、例えば界面活性剤としてポリビニルアルコールを添加したポリビニルアルコール水溶液が好適に用いられる。ポリビニルアルコール以外の界面活性剤としては、レシチン、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

【0052】

良溶媒としては、低沸点且つ難水溶性の有機溶媒であるハロゲン化アルカン類、アセトン、メタノール、エタノール、エチルアセテート、ジエチルエーテル、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等が挙げられるが、例えば環境や人体に対する悪影響が少ないアセトン、若しくはアセトンとエタノールの混合液が好適に用いられる。

30

【0053】

ポリビニルアルコール水溶液の濃度、或いはアセトンとエタノールの混合比や、結晶析出時の条件も特に限定されるものではなく、目的となる生理活性物質の種類や、球形造粒結晶の粒径（本発明の場合ナノオーダー）等に応じて適宜決定すればよいが、ポリビニルアルコール水溶液の濃度が高いほどナノ粒子表面へのポリビニルアルコールの付着が良好となり、乾燥後の水への再分散性が向上する反面、ポリビニルアルコール水溶液の濃度が所定以上になると、貧溶媒の粘度が上昇して良溶媒の拡散性に悪影響を与える。

【0054】

そのため、ポリビニルアルコールの重合度やけん化度によっても異なるが、ナノ粒子形成後に有機溶媒を留去し、さらに凍結乾燥等により一旦粉末化する場合は、ポリビニルアルコール水溶液の濃度として0.1重量%以上10重量%以下が好ましく、2%程度がより好ましい。なお、ナノ粒子形成後の懸濁液から有機溶媒を留去し、そのままナノ粒子付着工程に用いる場合は0.5重量%以下とすることが好ましく、0.1重量%程度が特に好ましい。

40

【0055】

本発明に用いられる生体適合性高分子は、生体への刺激・毒性が低く、生体適合性で、投与後分解して代謝される生体内分解性のものが望ましい。また、内包する生理活性物質を持続して徐々に放出する粒子であることが好ましい。このような素材としては、特にPLGAを好適に用いることができる。

【0056】

50

PLGAの分子量は、5,000~200,000の範囲内であることが好ましく、15,000~25,000の範囲内であることがより好ましい。乳酸とグリコール酸との組成比は1:99~99:1であればよいが、乳酸1に対しグリコール酸0.333であることが好ましい。また、乳酸およびグリコール酸の含有量が25重量%~65重量%の範囲内であるPLGAは、非晶質であり、且つアセトン等の有機溶媒に可溶であるから、好適に使用される。

【0057】

生体内分解性の生体適合性高分子としては、ほかに、ポリグリコール酸(PGA)、ポリ乳酸(PLA)等が挙げられる。また、アミノ酸のような荷電基あるいは官能基化し得る基を有していてもよい。

10

【0058】

なお、封入される生理活性物質が親水性(水溶性)の場合、PLGAの表面をポリエチレングリコール(PEG)で修飾したもの(以下、PEG-PLGAという)を用いると、親水性の生理活性物質とPLGAとの親和性が向上し、封入が容易になるため好ましい。

【0059】

上記以外の生体適合性高分子としては、セルロースおよび他の多糖類、ならびにペプチドまたはタンパク質、あるいはそれらのコポリマーまたは混合物が挙げられる。

【0060】

その後、得られたナノ粒子の懸濁液をそのまま、或いは必要に応じて良溶媒である有機溶媒を減圧留去し(溶媒留去工程)、さらに必要に応じて凍結乾燥等によりナノ粒子を一旦粉末化させた後、再度水に分散させて次のナノ粒子付着工程に用いる。ナノ粒子を懸濁液のまま次工程に用いる場合は、凍結乾燥等を行う必要がなくなり、製造工程が簡略化できるとともに、貧溶媒中へのポリビニルアルコールの添加量も低減できるため好ましい。

20

【0061】

なお、ナノ粒子を一旦粉末化する場合、結合剤(例えばトレハロース等)と共に再分散可能な凝集粒子に複合化して複合粒子としておけば、使用前まではナノ粒子が集まった、取り扱いやすい凝集粒子となっており、使用時に水分に触れることで結合剤が溶解して再分散可能なナノ粒子に復元できるため好ましい。

【0062】

本発明に用いられる生体適合性ナノ粒子は、1,000nm未満の平均粒子径を有するものであれば特に制限はないが、ステントが留置される狭窄部に生理活性物質を導入するためナノ粒子を細胞内に取り込ませる必要がある。標的細胞内への浸透効果を高めるためには、平均粒子径を500nm以下とすることが好ましく、特に、核酸化合物を封入し、標的部位に送達されたナノ粒子が細胞膜のエンドサイトーシスを受けて細胞内に取り込まれることにより、高い遺伝子発現率を実現するためには100nm以下がより好ましい。

30

【0063】

生体適合性ナノ粒子に封入される生理活性物質としては、アスピリン、ジピリミダモール、ヘパリン、抗トロンピン製剤、魚油等の抗血小板薬、低分子ヘパリン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬等の平滑筋増殖抑制薬、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンブラスチン、硫酸ピンデシン、塩酸イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル水和物、メトトレキサート、シクロフォスファミド等の抗がん剤、マイトマイシンC等の抗生物質、シロリムス、タクロリムス水和物等の免疫抑制剤、ステロイド等の抗炎症薬、セリバスタチンナトリウム、ロバスタチン等の脂質改善薬、プラスミドDNA、遺伝子、siRNA、匣型核酸医薬(デコイ)、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、アプセター、インターロイキン、細胞間情報伝達物質(サイトカイン)等の核酸化合物、グリベックやPTK787等の受容体チロシンキナーゼ阻害薬等が挙げられるが、これらの物質に限定されるものではない。なお、上記生理活性物質のうち何れか1種のみを封入しても良いが、効能や作用機序の異なる成分を複数種封入しておけば、各成分の相乗効果により薬効の促進が期待できる。

40

50

【0064】

特に、核酸化合物が封入されたナノ粒子をステント本体に付着させた場合、ステントを利用して狭窄部に安全且つ効率的に核酸化合物を導入可能となるため、狭窄部を核酸レベルで治療する再発可能性の少ない有効な治療法となる。核酸化合物としては、プラスミドDNA、遺伝子、デコイ、siRNA、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、アプセターが特に好ましい。ナノ粒子内部への生理活性物質の封入量は、ナノ粒子形成時に添加する生理活性物質の量やカチオン性高分子の種類及び添加量の調整、ナノ粒子を形成する生体適合性高分子の種類により調整可能である。

【0065】

(ナノ粒子付着工程)

次に、生理活性物質が封入された生体適合性ナノ粒子をステント本体に付着させてナノ粒子層を形成する方法について説明する。ナノ粒子を付着させる方法としては、ナノ粒子懸濁液への浸漬やミストコート等によりナノ粒子をステント本体に物理的に付着させる方法を用いても良いが、上述したように本発明で用いられるナノ粒子表面は正または負に帯電しているため、ナノ粒子を電氣的に付着させることによりステント本体に強固且つ均一にコーティング可能となる。ここでは、カチオン性化合物で正電荷修飾された生体適合性ナノ粒子の懸濁液中でステント本体を負極として通電する電気泳動法と、負に帯電させたステント表面に生体適合性ナノ粒子含有液滴を付着させる噴霧法を例に挙げて説明する。

【0066】

図2は、本発明のDESの製造に用いられる電気泳動装置の構成を示す概略図である。電気泳動装置5は、浴槽6中にナノ粒子1の懸濁液7を満たし、電気回路の負極側に接続されて負極となるステント本体8と、電気回路の正極側に接続された正極9とを浸漬して構成される。なお、ここでは金属繊維を用いて円筒形の網状に成形されたステント本体8を用いている。

【0067】

上述したように、ナノ粒子形成工程で得られたナノ粒子1は、カチオン性高分子で修飾(被覆)されることにより粒子表面のゼータ電位が正となっている。従って、図2の状態では電気回路に通電することにより、ステント本体8表面に負の電位が発生するため、正に帯電したナノ粒子1が引き寄せられて能動的に付着する。なお、懸濁液7中の水分子も電気分解され、水素イオン(H⁺)もステント本体8側に引き寄せられ、ステント本体8の表面から電子を受け取って水素が生成する。一方、水酸イオン(OH⁻)は正極9側に引き寄せられ、正極9に電子を放出して酸素と水とが生成する。

【0068】

化学反応が進行することで、陰極(ステント本体)付近のナノ粒子は凝集し、ステント本体8表面に被膜(ナノ粒子層)を形成する。そして、ナノ粒子層が完成した部分は導電性がなくなり、それ以上の膜形成は行なわれないため、均一なナノ粒子層を形成することができる。また、ナノ粒子付着工程の自動化も容易で、層厚の制御も電圧や通電時間の調整により容易に行うことができるため、工業化にも適している。さらに、被塗物(ステント本体)を陰極とするため金属イオンの溶出がなく、鉄、マグネシウム等にもナノ粒子を付着させることができる。

【0069】

図3は、ステント本体を構成する金属繊維に電気泳動法によりナノ粒子が付着した状態を示す断面拡大図である。負に帯電した金属繊維10の表面は正に帯電したナノ粒子1により完全に被覆され、ナノ粒子層11が形成されている。この電気泳動により形成されるナノ粒子層11は、例えばステント本体に通電を行わずにナノ粒子の懸濁液中に浸漬して引き上げることにより形成したナノ粒子層に比べ著しく強固に付着しており、密着性が良く耐蝕性にも優れている。

【0070】

そのため、後の製造工程や生体器官内への挿入時及びステント拡張時における、ステント本体からのナノ粒子層11の剥離を防止することができる。電気泳動法によりナノ粒子

10

20

30

40

50

層 1 1 のステント本体への付着力が増大する原因としては、ナノ粒子 1 間に作用するファンデルワールス力等によるものと考えられる。

【 0 0 7 1 】

ステント本体の形状としては、図 2 に示したような繊維材料を用いて編み上げて成形したものの他、レーザー等により金属製のパイプを網目状に切削したのものを用いても良く、冠状、筒状等、従来公知の種々の形状を用いることができる。また、ステント本体は、バルーン拡張タイプ、自己拡張タイプのいずれであっても良く、ステント本体の大きさも適用箇所に応じて適宜選択すれば良い。例えば心臓の冠状動脈に用いる場合は、通常、拡張前における外径は 1 . 0 ~ 3 . 0 mm、長さは 5 . 0 ~ 5 0 mm 程度が好ましい。

【 0 0 7 2 】

また、電気泳動法によりナノ粒子を付着させる場合、ステント本体は金属等の導電性材料を用いる必要がある。ステント本体に用いられる金属としては、ステンレス、マグネシウム、タンタル、チタン、ニッケル - チタン合金、インコネル、金、プラチナ、イリジウム、タングステン、コバルト系合金等が挙げられる。ステントが自己拡張タイプの場合、元の形状への復元性が必要なことからニッケルチタン等の超弾性合金等が好ましい。一方、バルーン拡張タイプの場合、拡張後の形状復帰の起こりにくいステンレス等が好ましく、中でも最も耐腐食性に優れた SUS 3 1 6 L が好適に用いられる。

【 0 0 7 3 】

金属以外の導電性材料としては、ポリアニリン、ポリピロール、ポリチオフェン、ポリイソチアナフテン、ポリエチレンジオキシチオフェン等の導電性ポリマーや、導電性セラミックス等が挙げられる。また、導電性フィラーを添加するか、或いはコーティング等により表面を導電性処理して非導電性樹脂に導電性を付与したのものを用いても良い。

【 0 0 7 4 】

なお、ステント本体の材料として、ステンレス等の生体内で分解されない材料を用いた場合、長期間のステント留置により血管内壁に炎症が発生して再狭窄の原因となる場合があるため、数ヶ月毎に P T C A を行い、再度ステントを留置する必要がある、患者の負担が大きかった。そこで、ステント本体を生分解性の金属であるマグネシウムで形成しておけば、ステント本体は生体内で徐々に分解されて留置後数ヶ月で消失するため、ステント留置による炎症の発生を抑制することができる。

【 0 0 7 5 】

特に、マグネシウム製のステント本体に、生体適合性高分子として P G A、P L A、P L G A 等の生分解性高分子で形成されたナノ粒子を付着することにより、生体内に留置後、所定期間で完全に消失する生体への負荷の少ない D E S となる。このとき、ナノ粒子を形成する生分解性高分子は、後述する含浸工程でナノ粒子層に含浸させる生分解性高分子よりも生体内での分解速度の遅いものを用いることが好ましい。

【 0 0 7 6 】

また、ナノ粒子内に封入される生理活性物質がアニオン性薬物の場合、ナノ粒子を電気泳動法によりステント本体に付着させる際に、ナノ粒子の懸濁液中にアニオン性薬物をさらに添加すれば、ナノ粒子表面の正電荷によりアニオン性薬物が静電的に担持された状態でステント本体へ引き付けられて付着する。従って、ステント本体への高濃度のコーティングが極めて困難であった核酸、遺伝子等のアニオン性薬物を一層効率良く付着させることができる。

【 0 0 7 7 】

ここで、電気泳動時に正極及び負極間に印加される電圧が高いほど、単位時間当たりにステント表面に引き付けられるナノ粒子量も多くなるため、ステント表面へのナノ粒子層の形成を短時間で行うことができる反面、一度に多量のナノ粒子が付着するため、均一なナノ粒子層の形成が困難となる。そのため、電気泳動時に印加する電圧は、要求されるナノ粒子層の均一性やナノ粒子層の形成効率に応じて適宜設定すれば良い。

【 0 0 7 8 】

次に、噴霧法について説明する。噴霧法は、通電により負に帯電させたステント本体表

10

20

30

40

50

面に、正電荷付与された生体適合性ナノ粒子の微小な懸濁液滴を電氣的に付着させる方法であり、ナノ粒子懸濁液を超音波によりミスト化する超音波ミスト法、スプレー装置或いはエアブラシを用いてナノ粒子懸濁液をステント表面に吹き付けるスプレー法、エアブラシ法等が挙げられる。

【0079】

この噴霧法においてもステント本体に通電して負に帯電させておくため、電気泳動法の場合と同様に、ステント本体を帯電させずに噴霧処理した場合に比べて正電荷修飾されたナノ粒子層が著しく強固に付着し、ステント本体とナノ粒子との密着性が良く耐蝕性にも優れたDESを製造することができる。さらに、液滴中のナノ粒子がステント本体に能動的に付着するため、ミスト化又は噴霧された液滴が直接付着し難いステントの側面や裏面へのナノ粒子の付着効率を高めることもできる。なお、噴霧法において使用するステント本体の形状や材質については電気泳動法の場合と同様であるため説明を省略する。

10

【0080】

また、電気泳動法或いは噴霧法によりステント表面にナノ粒子層を形成する工程に加えて、さらにその上にナノ粒子層を積層する工程（以下、第2付着工程という）を設けることもできる。第2付着工程では、ステント表面に形成された均一なナノ粒子層に沿って新たなナノ粒子層が積層されるため、単位時間当たりのナノ粒子付着量を多くしても所望の層厚を有するナノ粒子層を均一に且つ効率的に形成することができる。第2付着工程には、上述したような電気泳動法や超音波ミスト法、スプレー法、エアブラシ法等が用いられる。第2付着工程に超音波ミスト法、スプレー法、エアブラシ法等を用いる場合、ナノ粒子層をより効率的且つ強固に積層するため、ステント本体を負に帯電させておくことが好ましい。

20

【0081】

以上、粒子表面が正に帯電したナノ粒子のステント本体への付着方法について説明したが、粒子表面が負に帯電したナノ粒子も電気泳動法或いは噴霧法によりステント本体へ付着させることができる。その場合、電気泳動法を用いる場合はステント本体を正極として通電すれば良く、噴霧法を用いる場合はステント本体に通電して正に帯電させておくことで、ナノ粒子を能動的に付着させることができる。

【0082】

（後処理工程）

表面にナノ粒子層が形成されたステントをそのままの状態で使用すると、ステントと血管内壁面との摩擦や、疾患部位に到達後、ステントを拡張する際の変形等によって、ステント本体からナノ粒子層が剥がれ落ちるおそれがある。そこで、上記ナノ粒子付着工程によりナノ粒子層を形成した後、ナノ粒子を形成する生分解性高分子を溶解可能な揮発性の有機溶媒の蒸気中に一定時間暴露する。

30

【0083】

図4は、図3のナノ粒子層が形成されたステントを有機溶媒の蒸気中に暴露した後の状態を示す部分断面図である。金属繊維10の表面に形成されたナノ粒子層11を、生分解性高分子を溶解可能な揮発性の有機溶媒の蒸気中に暴露すると、ナノ粒子層11を形成する各ナノ粒子1の表面が有機溶媒の蒸気によって僅かに溶解した状態となる。そして、一定時間後にナノ粒子層11に残存している有機溶媒を揮発させると、図4に示すように、隣接する各ナノ粒子1同士、及び各ナノ粒子1と金属繊維10の表面とが融着したナノ粒子層11が形成される。これにより、ナノ粒子層11は金属繊維10の表面に極めて強固に保持される。

40

【0084】

後処理工程で用いる有機溶媒としては、ナノ粒子を形成する生体適合性高分子を溶解可能であり、且つ、揮発性の高いものが好ましい。後処理工程で使用可能な有機溶媒を列挙すると、例えば、ハロゲン化アルカン類、アセトン、メタノール、エタノール、エチルアセテート、ジエチルエーテル、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等が挙げられる。中でも、ナノ粒子を形成する素材として特に好適なPLGAを容易に溶解可能であり、環境

50

や人体に対する悪影響も少ないアセトンが好ましい。

【0085】

有機溶媒の蒸気中への暴露時間は特に制限はないが、暴露時間が短すぎるとナノ粒子層を形成するナノ粒子同士の融着が不十分となり、ナノ粒子層の強度が低下する。そのため、ナノ粒子層が形成されたステント本体を有機溶媒の蒸気中へ5分以上暴露することが好ましい。

【0086】

以上のようにして得られたDESは、後処理工程によってナノ粒子層がステント本体に極めて強固に付着しているため、DESを血管内の疾患部位に導入する際の血管内壁面との摩擦や、疾患部位へ導入した後にステントを拡張する際の変形等によって、ステント本体からナノ粒子層が剥がれ落ちるおそれがなく、取り扱い性に優れたDESとなる。さらに、ナノ粒子層が形成されたステント本体を有機溶媒の蒸気中に一定時間暴露するだけで後処理が完了するため、熱により失活、変性し易い生理活性物質を担持したナノ粒子にも適用可能である。加えて、後処理工程のための特別な設備や材料、及び後処理後の乾燥工程も必要とせず、製造工程も極めて簡素化できる。

【0087】

また、ステント本体に付着しているナノ粒子の表面が正に帯電している場合、ステント表面から溶出されたナノ粒子の細胞接着性が増大する。これにより、従来のDESに比べてステントが留置される狭窄部位細胞へのナノ粒子の導入効率を高めることができる。

【0088】

また、封入される生理活性物質の種類が異なる複数種のナノ粒子を作製し、それぞれのナノ粒子を層状に或いはモザイク状に付着させても良い。このとき、DES留置後短時間で溶出させたい生理活性物質が封入されたナノ粒子は外層に、長時間経過後に溶出させたい生理活性物質が封入されたナノ粒子は内層に付着させておけば、2種類以上の生理活性物質のDESからの溶出時間を計画的に制御できる。また、2種類以上の生理活性物質を、生体適合性高分子の種類や分子量の異なるナノ粒子中に封入して溶出時間を制御しても良い。

【0089】

その他、本発明は上述した各実施形態に限定されるものではなく、種々の変更が可能であり、異なる実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせ得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。例えば、上記実施形態では、本発明の薬剤溶出型デバイスの製造方法の一例として、DESの製造を例に挙げて説明したが、本発明は、バルーンカテーテル等の拡張型カテーテル、人工骨、ネジ、プレート等の外科用インプラント等の、生体内に留置する各種の医療用デバイスの製造にも同様に適用できるのはもちろんである。以下、表面を正電荷修飾したPLGAナノ粒子の調製、及びそれを電氣的に付着させた後、アセトンの蒸気中で後処理を行った本発明のDESの作製、並びに作製されたDESにおけるナノ粒子層の剥離防止効果について、実施例に沿って具体的に説明する。

[PLGAナノ粒子の調製]

【0090】

[実施例1]

0.5重量%のポリビニルアルコール(PVA403、クラレ社製)水溶液と、0.02重量%のキトサン(モイスコートPX、片倉チッカリン製)水溶液を混合し、貧溶媒とした。生体適合性高分子である乳酸・グリコール酸共重合体(PLGA7520、和光純薬製)2gをアセトン40mLに溶解し、良溶媒とした。この良溶媒を先の貧溶媒中に40、400rpmで攪拌下、一定速度(4mL/分)で滴下し、良溶媒の貧溶媒中への拡散によって、生理活性物質未封入のPLGANANO粒子懸濁液を得た。

【0091】

続いて、減圧下40、400rpmで攪拌を続けながら、有機溶媒を留去した。約2時間溶媒留去を行った後、懸濁液をフィルターろ過し、ろ液を一晩かけて凍結乾燥した。

10

20

30

40

50

こうして、平均粒子径が260nmの水への再分散性が良好で、ゼータ電位が+17.3mVと正電荷のPLGA複合ナノ粒子乾燥粉末を得た。

[ステント本体へのPLGANANO粒子のコーティング]

【0092】

[実施例2]

実施例1で調製したPLGA複合ナノ粒子を精製水で希釈して0.75%懸濁液とした。一方、内径2.5mm、長さ17mmのコバルト-クロム合金製パイプをレーザーカッターで網目状に削り、ステント本体を作製した。このステント本体の内径を若干拡張させてステンレス(SUS316L)製パイプに外挿した。

【0093】

図5は、本実施例で用いた電気泳動法によるナノ粒子コーティング装置の概略構成図である。上記ナノ粒子懸濁液13を、上面が開口した内径8.5mm、外径9.5mm、肉厚0.5mm、高さ23mmのステンレス(SUS304)製の円筒容器14(電解浴)に満たし、ステント本体8が装着されたステンレス製パイプ15をステント本体8部分がナノ粒子懸濁液13に完全に浸漬し、且つステンレス製パイプ15の一部が液面から突出するように円筒容器14内に起立させた。なお、ステンレス製パイプ15の先端にはシリコンチューブ16を装着し、円筒容器14との絶縁性を確保した。

【0094】

そして、円筒容器14が正極、ステンレス製パイプ15が負極となるように外部電源17及び電流計18を接続し、電圧2V、電流5mAで60分間通電した。ステント本体8とステンレス製パイプ15(負極)は同一の材質で形成されており、導電性が等しいため、ステント本体8に均一に通電することができた。通電終了後、ステント本体8をステンレス製パイプ15から取り外して乾燥した。

[ステント本体にコーティングされたPLGANANO粒子層の後処理]

[実施例3]

【0095】

実施例2でPLGANANO粒子をコーティングしたステント本体8の内腔に針金を通した後、50mLのガラス瓶中に立て掛けた。その後、アセトン4mLの入った5mLのガラス瓶を、蓋をせずに50mLのガラス瓶の中に設置し、50mLのガラス瓶を密栓した。10分後、ステント本体8を取り出し、室温で暫く静置するか、または真空乾燥によりアセトンを揮発させて本発明のDESを作製した。得られたDESの表面を光学顕微鏡で観察したところ、ステント本体表面にPLGANANO粒子が均一に付着していることが確認された。

[比較例]

【0096】

実施例2でPLGANANO粒子をコーティングしたステント本体8を、アセトン蒸気中に暴露させずにそのまま乾燥させて比較対照例のDESを作製した。

[DES表面からのナノ粒子層の剥離性評価]

[実施例4]

【0097】

(簡易剥離試験)

実施例3で作製した本発明のDES、及び比較例で作製したDESを精製水で濡らした後、軟質シリコンチューブをDESのナノ粒子層に軽く押し当てた。この状態で軟質シリコンチューブを50回往復させ、摩擦によるナノ粒子層の剥離状況を光学顕微鏡で観察した。その結果、実施例3で作製した本発明のDESはナノ粒子層の剥離が認められなかった、一方、比較例で作成したDESはナノ粒子層が剥離してステント本体の金属面が露出していることが確認された。

[実施例5]

【0098】

(血管モデルを用いた剥離試験)

10

20

30

40

50

図6に示すように、実施例3で作製した本発明のDES20、及び比較例で作製したDES20の内腔に、それぞれバルーンカテーテル21のバルーン21aを挿入して収縮固定した。このときのナノ粒子層の剥離状況を光学顕微鏡で観察した。一方、擬似血管モデルとして長さ1m、内径2mmのポリエステル製の軟質チューブ23を用意した。図7に示すように、波形状(波長6cm、振幅5cm、波数3)に湾曲させて固定した。生理食塩水を充満させた軟質チューブ23内にDES20を装着したバルーンカテーテル21を挿入して引き抜く動作を3回繰り返す、摩擦によるナノ粒子層の剥離状況を光学顕微鏡で観察した。

【0099】

(生理食塩水中での拡張による剥離試験)

10

上記の操作後、図8に示すように、生理食塩水中にてDES20の内腔に挿入されたバルーン21aを9気圧で拡張し、1分間保持した。その後、DES20を生理食塩水から引き上げ、ナノ粒子層の剥離状況を光学顕微鏡で観察した。結果を表1に示す。表1中、ナノ粒子層の剥離が認められない場合を△、若干の剥離が認められた場合を△～×、著しい剥離が認められた場合を×とした。

【0100】

【表1】

	ナノ粒子層の剥離状況		
	バルーンへの固定時	軟質チューブ通過時	バルーン拡張時
本発明	○	○	○
比較例	△	△～×	×

20

【0101】

表1に示すように、実施例3で作製した本発明のDESでは、バルーンカテーテルへの装着後、血管内通過時の摩擦を想定した軟質チューブ内の移動後、及び狭窄部での拡張を想定した生理食塩水中での拡張を行った後のいずれにおいても、ステント本体表面からのナノ粒子層の剥離は認められなかった。

【0102】

30

これに対し、アセトン蒸気中での暴露を行わなかった比較例のDESでは、バルーンカテーテルへの装着後において、既にステント本体表面からのナノ粒子層の剥離が発生していた。そして、その後の軟質チューブ通過、及びバルーン拡張によってナノ粒子層の更なる剥離が認められた。

[実施例6]

【0103】

(アセトン蒸気中の処理時間の検討)

図5に示したナノ粒子コーティング装置を用いて、金属板(コバルト-クロム合金製、幅1mm、厚さ0.1mm)の表面にナノ粒子層をコーティングした。そして、実施例3におけるアセトン蒸気中の処理時間(暴露時間)を、1分、5分、10分、30分の4段階に変更してナノ粒子層の後処理を行った。

40

【0104】

その後、ナノ粒子層をコーティングした各金属板に対し、実施例4と同様の方法により簡易剥離試験を実施し、摩擦によるナノ粒子層の剥離状況を光学顕微鏡で観察した。結果を図9に示す。図9において、Aは剥離試験前の金属板を示し、B～Eはそれぞれ処理時間1分、5分、10分、30分の金属板の剥離試験後の状態を示す。

【0105】

図9から明らかかなように、処理時間1分の金属板Bではナノ粒子層の剥離が認められたが、処理時間が5分以上の金属板C～Eではナノ粒子層の剥離は全く認められなかった。

【0106】

50

以上から、PLGAナノ粒子をステント本体にコーティングした後、アセトンの蒸気中で後処理を行うことにより、バルーンカテーテルへのステント装着時、血管内通過時、及び拡張時におけるナノ粒子層の剥離が抑制されることが確認された。また、アセトンの蒸気中での暴露時間を5分以上とすることで、実用上全く問題のないナノ粒子層の強度が得られることが確認された。

【産業上の利用可能性】

【0107】

本発明は、生体内に留置して使用するステントや拡張型カテーテル等の医療用デバイスの製造に利用可能である。本発明の利用により、疾患部位に導入する際の外力等によってデバイス本体からナノ粒子層が剥がれ落ちるおそれがなく、取り扱い性に優れた薬剤溶出型デバイスを簡単に且つ低コストで製造することができる。

10

【符号の説明】

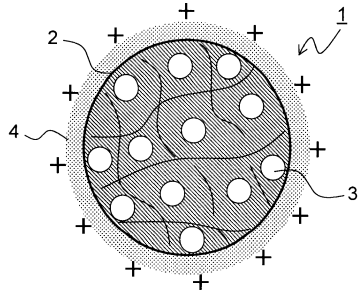
【0108】

- 1 生体適合性ナノ粒子
- 2 ポリビニルアルコール
- 3 生理活性物質
- 4 カチオン性高分子
- 5 電気泳動装置
- 6 浴槽
- 7 懸濁液
- 8 ステント本体
- 9 正極
- 10 金属繊維
- 11 ナノ粒子層
- 13 ナノ粒子懸濁液
- 14 円筒容器
- 15 ステンレス製パイプ
- 16 シリコンチューブ
- 17 外部電源
- 18 電流計
- 20 DES
- 21 バルーンカテーテル
- 21a バルーン部
- 23 軟質チューブ

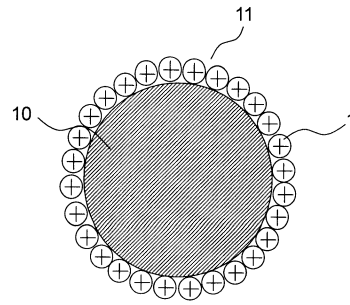
20

30

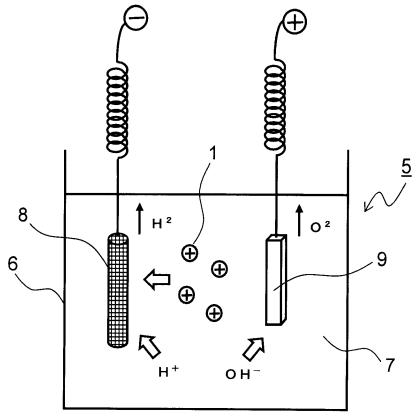
【図1】



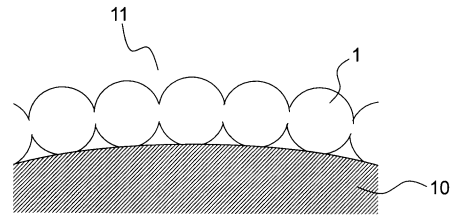
【図3】



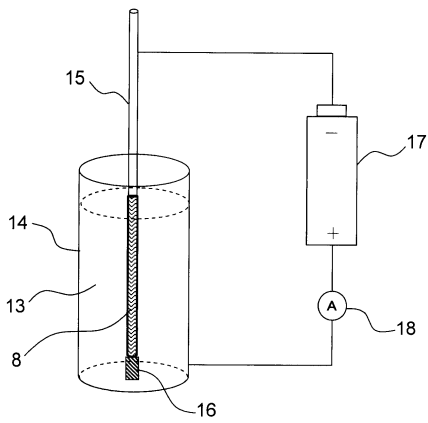
【図2】



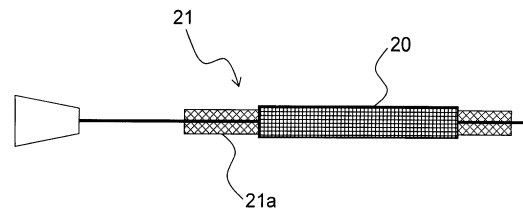
【図4】



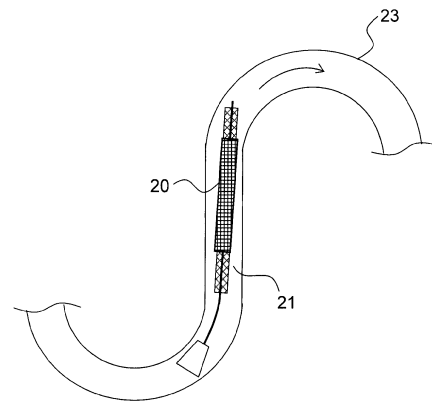
【図5】



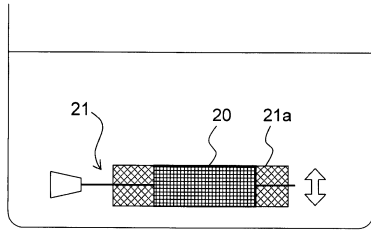
【図6】



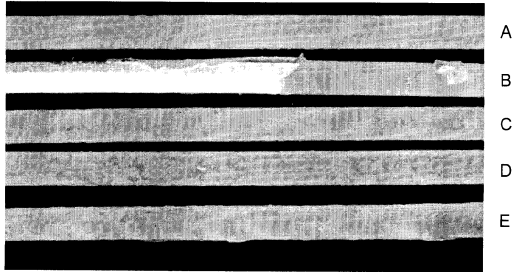
【図7】



【 図 8 】



【 図 9 】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特開2007-215620(JP,A)
特表2007-537007(JP,A)
特表2005-538812(JP,A)
特表2011-525849(JP,A)
国際公開第2011/024831(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/82 - 2/945,
A61M 25/00, 29/00 - 29/04