

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-245699

(P2008-245699A)

(43) 公開日 平成20年10月16日(2008. 10. 16)

(51) Int.Cl.

A 6 1 F 2/84 (2006.01)

F 1

A 6 1 M 29/02

テーマコード (参考)

4 C 1 6 7

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2007-87503 (P2007-87503)
 (22) 出願日 平成19年3月29日 (2007. 3. 29)

(71) 出願人 304020177
 国立大学法人山口大学
 山口県山口市吉田 1 6 7 7 - 1
 (72) 発明者 南 和幸
 山口県宇部市常盤台 2 丁目 1 6 - 1 国立
 大学法人山口大学工学部内
 (72) 発明者 池田 弥生
 山口県宇部市常盤台 2 丁目 1 6 番 1 号山口
 大学工学部ビジネス・インキュベーション
 2 0 7 号 株式会社医療福祉工学研究所内
 Fターム(参考) 4C167 AA44 BB03 BB05 BB13 BB22
 EE08 GG21 GG23 GG24 GG43

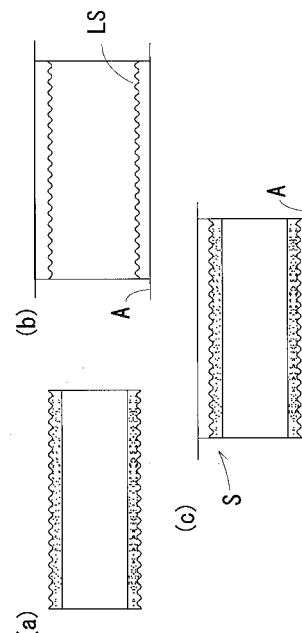
(54) 【発明の名称】 薬剤徐放ステント

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 薬剤徐放ステントにおいて含まれる薬剤が組織損傷性のものであってもステントが留置された管状組織内面における正常組織に損傷を与えないようにする。

【解決手段】 ステントSの円筒体構造に含有される薬剤が円筒体構造の内面側で網状の形状またはリンクを連結した形状の部分における側辺より内側の領域でのみ表面に露出するように薬剤を含有したものとする。また、薬剤を含有しない外側ステント要素と薬剤を含有する内側ステント要素とでステントを構成し、外側ステント要素内に内側ステント要素が挿入された状態で内側ステント要素が外側ステント要素に対して移動しないように保持するための係止手段が形成されたものとする。

【選択図】 図 6



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

網状の形状またはリンクを連結した形状のパターン形状を有する円筒体構造中に薬剤を含有する薬剤徐放ステントであって、前記円筒体構造に含有される薬剤は前記円筒体構造の内面側で前記網状の形状またはリンクを連結した形状の部分における側辺より内側の領域でのみ表面に露出するようにしたことを特徴とする薬剤徐放ステント。

【請求項 2】

前記円筒体構造が生分解性ポリマーで形成されたものであることを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤徐放ステント。

【請求項 3】

網状の形状またはリンクを連結した形状のパターンを有する円筒体構造の外側ステント要素と、該外側ステント要素の内径と略等しい外径および長さを有し該外側ステント要素の内側に挿入された網状の形状またはリンクを連結した形状のパターンを有する円筒体構造の内側ステント要素とからなり、前記内側ステント要素はその円筒体構造中に薬剤を含有するとともに前記外側ステント要素はその円筒体構造中に薬剤を含有せず、前記外側ステント要素内に前記内側ステント要素が挿入された状態で前記内側ステント要素が前記外側ステント要素に対して移動しないように保持するための係止手段が前記外側ステント要素の内面および／または前記内側ステント要素の外面に形成されていることを特徴とする薬剤徐放ステント。

【請求項 4】

前記外側ステント要素の内周面と前記内側ステント要素の外周面とにそれぞれ係止手段としての凹凸部が形成されていることを特徴とする請求項 3 に記載の薬剤徐放ステント。

【請求項 5】

前記外側ステント要素の内周面に多数の突起またはフックが形成され、該突起またはフックが前記網状の形状またはリンクを連結した形状を有する内側ステント要素の網状の部分またはリンクの部分に係合することにより前記外側ステント要素内への前記内側ステント要素の係止がなされるようにしたことを特徴とする請求項 3 に記載の薬剤徐放ステント。

【請求項 6】

前記内側ステント要素の外周面に多数の突起またはフックが形成され、該突起またはフックが前記網状の形状またはリンクを連結した形状を有する外側ステント要素の網状の部分またはリンクの部分に係合することにより前記外側ステント要素内への前記内側ステント要素の係止がなされるようにしたことを特徴とする請求項 3 に記載の薬剤徐放ステント。

【請求項 7】

前記外側ステント要素および／または前記内側ステント要素が網状の形状またはリンクを連結した形状のパターン形状を有する帯状の薄板体を螺旋状に丸めて全体的に円筒体構造をなすようにしたものであることを特徴とする請求項 3～6 のいずれか 1 項に記載の薬剤徐放ステント。

【請求項 8】

前記外側ステント要素と前記内側ステント要素との両方が生分解性ポリマーで形成されてなることを特徴とする請求項 3～7 のいずれか 1 項に記載の薬剤徐放ステント。

【請求項 9】

前記外側ステント要素が金属または非生分解性ポリマーで形成され、前記内側ステント要素が生分解性ポリマーで形成されてなることを特徴とする請求項 3～7 のいずれか 1 項に記載の薬剤徐放ステント。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は薬剤徐放ステントに関し、特に抗ガン剤などの薬剤を含んだ薬剤徐放ステント

10

20

30

40

50

に関する。

【背景技術】

【0002】

循環器系の疾病の治療のために血管等の管状器官内にカテーテルやステントを挿入する治療方法が行われている。このような治療に用いられるステントには金属製のものとポリマー製のものがある。

【0003】

従来金属製のステントが多く用いられているが、被曝のない手段として有望な磁気共鳴画像法（MRI）による診断を行うような場合に、器官内にある金属製のステントの周囲の磁場が乱れてアーチファクトが生じるという欠点がある。また、金属製のステントは柔軟性に乏しく生体管路にストレスを与えやすいということもある。

10

【0004】

ポリマー製のステントではこのような欠点はなく、また生分解性ポリマーで作製されたステントにすれば、生体内にステントが永久的に存在することによるストレスが解消されるという利点がある。そのようなことから、ポリマー性ステントが多く利用される状況になっている。

【0005】

一般的に用いられるステントは、図1に示すように、網目の形状ないしリンクを連結した形状のパターン形状を有する円筒体構造としたものである。ステントの円筒体構造の壁部はこのように網目の形状ないしリンクを連結した形状になっていることにより、円筒体構造の壁部としてはある程度撓み変形して、留置された状態で管状器官内面に即応できるようになる。

20

【0006】

ステントの機能として、管状器官内に挿入、留置されて管腔サイズを維持するということがあるが、治療のための薬剤を含む薬剤徐放ステントの場合には、さらに管状器官内に留置されたステントから薬剤が溶出して患部に行き渡るようにするということがある。

【0007】

図2は薬剤徐放ステントの使用状態のイメージ的な断面図として示したものである。Aは血管内壁であり、血管A内に挿入留置された薬剤徐放ステントSは薬剤を含む構成であって、血管の内壁Aに沿った血流Bは円筒形状のステントS内を通過する。ステントの基本的構成材料は例えばスチール系合金、チタンやニッケルを含む合金等の金属、またはポリマーであり、体内に残存しないポリマーとしては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸等の生分解性樹脂が用いられる。薬剤徐放ステントはこのような材料で形成されたステントの構成中に薬剤を含ませたものであり、抗ガン剤としてはシスプラチン製剤等がある。

30

【0008】

ステントの構造に含まれる薬剤Pは円筒状のステントSの内面から溶出して、血流Bにより患部に運ばれるのであるが、ステントSの構造に全体的に薬剤が含まれている場合に、薬剤が血管内面の正常組織に触れると、その正常組織が薬剤により損傷を受ける恐れがあり、薬剤が抗ガン剤の場合にはその可能性が高くなる。

【0009】

40

薬剤徐放ステントを管状器官内に挿入し留置した状態でステントの構造に含まれる薬剤が管状器官内面の組織に直接触れるのを避けるために、ステントの構成を図3のようになすことがなされる。図3で（a）、（b）とも断面で示してあり、（a）のステントは薬剤を含有しない外層LSと、薬剤を含有する内層LPとの二層の積層構造になっている。

（b）のステントは（a）のような明確な二層の形態ではなく、円筒状薄壁において内側表面の部分LPでは薬剤の含有濃度が高くなっており、外方に向かって薬剤の濃度が漸減し、外側表面の部分LSでは薬剤が全く含有されていないような構造になっている。このような構成にすれば、ステントを管状器官内に挿入し留置した状態で薬剤が管状器官内面の組織に直接触れることはなくなる。なお、図3（a）（b）では円筒体の構造で示してあるが、実際のステントとしては、図1のように網目の形状またはリンクを連結した形状

50

の構造になっている。

【0010】

薬剤徐放ステントについて、例えば以下の文献に記載されている。

【0011】

特許文献1には、拡張式医療器具（ステント）における架橋要素で連結された非変形部分である支柱に設けられた異なる開口に複数の異なる有益な作用物質を充填すること、異なる有益な作用物質は1つまたは複数の異なる薬剤または異なる形態の同じ薬剤を含むことができることについて記載されている。

【0012】

特許文献2には、ステント帯域部分の外表面部および内表面部にそれぞれ薬剤または配合物を含む層、上部皮膜または拡散層が形成された構成について記載され、図7における例では、血液に接触するステントの内表面部にヘパリンを含む層が、周囲組織に接触するステント帯域部分の外表面部にラパマイシンを含む層が設けられている。図21に示された例では、ステント帯域部分の外表面部および内表面部にそれぞれポリマーおよびラパマイシンを含む基部皮膜、ポリマーを含む上部皮膜または拡散層、潤滑性皮膜が積層されて構成されている。

10

【0013】

ところで、特許文献1に記載のものにおいては、薬剤が充填されている開口がステントの外側面に開いており、ステントを血管内に留置して使用する際に、薬剤が血管内壁に直接接触することになり、抗ガン剤のような薬剤の場合には血管内壁への損傷が避けられない。

20

【0014】

また、特許文献2に記載のものステント帯域部分の外側面および内側面にそれぞれ異なる薬剤または同種の薬剤を含む層が形成され、薬剤をその含む層の上側に上部皮膜または拡散層が形成されている。ここで、外側面の層に含まれる薬剤は周囲組織に触れることを意図されたものであり、抗ガン剤のように血管内壁に直接接触しないことが望まれる薬剤の場合には、ステント帯域部分の内側面の層にのみ含まれるようにする必要があることになる。

【0015】

特許文献2においては、薬剤が抗ガン剤のように管状器官内壁に直接接触しないようにすることを要するものである場合について考慮されてはいないが、このことはステントの実際の構造が特許文献2の図1のように伸縮変形可能な網状ないしリンクを連結した構造とした場合にさらに問題が生じるものであり、これについて図4に関連して説明する。

30

【0016】

図4はステントの構造において網状ないしリンクの部分の一部を断面で示したものであり、抗ガン剤等の薬剤を含むステントのそれぞれの網状ないしリンクの部分は外側面が薬剤を含まない層LS、内側面が薬剤を含む層LPとして形成される。管状器官内に留置されたステントは管状器官の収縮に抗する作用を有し、網状ないしリンクの部分は図4のように管状器官内面の組織Aに押し込まれていく状態になる。このような状態になると、ステントの内側面の薬剤を含む層LPも端側の部分において管状器官内面の組織に直接接触することになる。このような状況を併せて考えると、特許文献2に記載のようなステントにおいて、薬剤として抗ガン剤等の組織損傷性のあるものを含むものとして利用するには問題が生じることになる。

40

【特許文献1】特開2006-500121号公報

【特許文献2】特開2005-237951号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

構造中に治療用薬剤を含む薬剤徐放ステントを血管等の管状器官内に留置した状態でステント中の薬剤が管状器官内面の正常組織に直接接触すると、その正常組織が薬剤により損

50

傷を受けることがあり、特に抗ガン剤の場合にはその可能性、損傷の程度が高まる。そのため、抗ガン剤等の薬剤を含む薬剤徐放出ステントを管状器官内に留置しても薬剤が管状器官内面の組織に直接触れないようにすることが望まれていた。

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明は前述した課題を解決すべくしたものであり、本発明による薬剤徐放ステントは、網状の形状またはリンクを連結した形状のパターン形状を有する円筒体構造中に薬剤を含有する薬剤徐放ステントであって、前記円筒体構造に含有される薬剤は前記円筒体構造の内面側で前記網状の形状またはリンクを連結した形状の部分における側辺より内側の領域でのみ表面に露出するようにしたものである。

10

【0019】

前記円筒体構造が生分解性ポリマーで形成されたものとしてもよい。

【0020】

また、本発明による薬剤徐放ステントは、網状の形状またはリンクを連結した形状のパターンを有する円筒体構造の外側ステント要素と、該外側ステント要素の内径と略等しい外径および長さを有し該外側ステント要素の内側に挿入された網状の形状またはリンクを連結した形状のパターンを有する円筒体構造の内側ステント要素とからなり、前記内側ステント要素はその円筒体構造中に薬剤を含有するとともに前記外側ステント要素はその円筒体構造中に薬剤を含有せず、前記外側ステント要素内に前記内側ステント要素が挿入された状態で前記内側ステント要素が前記外側ステント要素に対して移動しないように保持するための係止手段が前記外側ステント要素の内面および／または前記内側ステント要素の外面に形成されているものでもある。

20

【0021】

前記外側ステント要素の内周面と前記内側ステント要素の外周面とにそれぞれ係止手段としての凹凸部が形成されていてもよい。

【0022】

前記外側ステント要素の内周面に多数の突起またはフックが形成され、該突起またはフックが前記網状の形状またはリンクを連結した形状を有する内側ステント要素の網状の部分またはリンクの部分に係合することにより前記外側ステント要素内への前記内側ステント要素の係止がなされるようにしてもよい。

30

【0023】

前記内側ステント要素の外周面に多数の突起またはフックが形成され、該突起またはフックが前記網状の形状またはリンクを連結した形状を有する外側ステント要素の網状の部分またはリンクの部分に係合することにより前記外側ステント要素内への前記内側ステント要素の係止がなされるようにしてもよい。

【0024】

前記外側ステント要素および／または前記内側ステント要素が網状の形状またはリンクを連結した形状のパターン形状を有する帯状の薄板体を螺旋状に丸めて全体的に円筒体構造をなすようにしてもよい。

【0025】

前記外側ステント要素と前記内側ステント要素との両方が生分解性ポリマーで形成されてなるようにしてもよい。

40

【0026】

前記外側ステント要素が金属または非生分解性ポリマーで形成され、前記内側ステント要素が生分解性ポリマーで形成されてなるようにしてもよい。

【発明の効果】

【0027】

本発明においては、ステントの円筒体構造の内面側で網状の形状またはリンクを連結した形状の部分における側辺より内側の領域でのみ薬剤が表面に露出するような形態、あるいは薬剤を含まない外側ステント要素内に内側ステント要素に係止するような形態により

50

、抗ガン剤等の薬剤を含む構造のステントにおいてもステントが留置された管状組織内面における正常組織に損傷を与えることがない。また、外側ステント要素内に内側ステント要素に係止するものにおいてはその組み合わせにより多様な治療形態に応じることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0028】

本発明では、抗ガン剤等の薬剤を含む薬剤徐放出ステントを管状器官内に留置しても薬剤が管状器官内壁に直接触れないようにするための薬剤徐放ステントとして薬剤を含む部分と含まない部分とを一体的に形成したもの（一体型）と、薬剤を含む部分と含まない部分とを別個の要素として形成し組み合わせたもの（複合型）とがあり、それらについて説明する。

10

（１）一体型ステント

図５（ａ）はステントの構造において網状ないしリンクの部分の一部を断面で示したものであり、抗ガン剤等の薬剤を含むステントのそれぞれの網状の部分ないしリンクの部分における内面側の側辺より内側の領域において薬剤を含む層ＬＰが形成され、網状の部分ないしリンクの部分における内面側の薬剤を含む層を取り囲む側辺側の領域とこれに連続する外面側は薬剤を含まない層ＬＳとなっている。ステントの網状ないしリンクを連結した構造を平面図として見れば図５（ｂ）のようになる。

【0029】

管状器官内に留置されたステントは管状器官の収縮に抗する作用を有し、網状の部分ないしリンクの部分は図５（ａ）のように管状器官の内壁Ａに押し込まれていく状態になるが、その場合にもステントの内面側の薬剤を含む層ＬＰは管状器官内面の組織に直接触れることはなく、正常組織への損傷を与えない

20

薬剤を含む層ＬＰは網状の部分ないしリンクの部分の側辺より内側の領域に限られていて、薬剤を含まない層ＬＳに形成された凹部に埋め込み、あるいは塗り込む等により充填されるようにしてステント構造中に含まれている。薬剤が充填される凹部は網状の部分ないしリンクの部分の側辺から間隔をおいて内側に形成されている。この凹部の大きさ、深さ、凹部の数等を変えることにより、充填される薬剤の量が変わえられる。凹部の面積が大きければ薬剤の放出速度が大きくなる。また凹部の深さを大きくすれば薬剤の総放出量を多くすることができる。このように、薬剤含有部の大きさを変えることにより薬剤の放出速度、放出量を制御できる。

30

【0030】

一体型のステントでは、ステント構造材料の特性が変わらないので、ステント構造体の設計が容易になり、機械特性変化が小さい。また、ステント構造における厚さを変えることにより剛性を変えることができるとともに薬剤の放出量を一定にするというような独立した設計が可能になり、生分解性のポリマーで形成されたステントの場合にも、ステント構造体が機能するうちに薬剤を全て放出するという形で設計することができる。

（２）複合型ステント

薬剤を含む部分と含まない部分とを別個の要素とし、組み合わせて用いる複合型のステントは、組み合わせた状態で外側になる薬剤を含まない外側ステント要素と、その内側に保持固定された薬剤を含む内側ステント要素とからなる。外側ステント要素と内側ステント要素とを組み合わせた状態で一度に管状器官内に挿入し留置するようにしてもよいが、外側ステント要素を先に管状器官内に挿入し留置しておき、その後に内側ステント要素を挿入し外側ステント要素内に保持固定されるようにしてもよい。外側ステント要素の内面と内側ステント要素の外面との間では内側ステント要素が外側ステント要素から外れて長さ方向に移動しないように係止固定する手段が設けられる必要がある。その係止固定の形態について以下説明する。

40

【0031】

図６は外側ステント要素の内面と内側ステント要素の外面とに係合用凹凸面を形成したものを示しており、（ａ）は薬剤を含む内側ステント要素ＬＰであり、外周面に螺旋状の

50

凹凸形状、コルゲーション、多数の突起部等が形成されている。(b)は薬剤を含まない外側ステント要素であり、内周面に螺旋状の凹凸形状、コルゲーション、多数の突起部等の凹凸部が形成されている。内側ステント要素および外側ステント要素を円筒形状の縦方向断面で示してあるが、ステントとしての伸縮性の面から、それぞれ網状構造ないしリンクを連結した構造と形成される。

【0032】

外側ステント要素と内側ステント要素とを別々に管状器官内に挿入し留置する場合に、(c)のように、先に管状器官A内に挿入、留置された外側ステント要素LS内に内側ステント要素LPを挿入して固定保持する。先に留置される外側ステント要素LSは金属材料あるいは非生分解性のポリマーで形成されたものでも、あるいは生分解性のポリマーで形成されたものでもよく、血管等の管状器官内面の組織に食い込み、密着安定する材質のものがよい。

【0033】

薬剤を含む内側ステント要素も金属材料、非生分解性あるいは生分解性のポリマーで形成したものでよいが、生分解性ポリマーで形成された内側ステント要素において薬剤濃度が高く生分解性ポリマーの量が少ないと、機械的強度、剛性が低下する。しかしながら、管状器官内壁への固定は薬剤を含まない外側ステント要素LSが担うので、薬剤を含む内側ステント要素LPについては剛性や強度はそれほど必要とされない。それにより内側ステント要素における薬剤濃度を高くすることができ、薬剤投与量を多くし、くり返し処置回数を少なくすることができる。

【0034】

また、外側ステント要素LSが分解速度の遅い材質あるいは非分解性のものであれば、内側ステント要素が分解した後に再度別の内側ステント要素を挿入し留置することができ、それにより長期間の治療が可能になる。

【0035】

図7に示すものでは、(a)のように外側ステント要素LSの内周面に多数の(b)、(c)のような断面形状の係合用の突起ないしフックHKを設けておき、この突起ないしフックHKが(d)のような内側ステント要素LPの網状ないしリンクの部分に係合することにより固定保持を行うようにしたものである。

【0036】

図8に示すものでは、(a)、(b)のような網状ないしリンク連結形状の外側ステントLSに対し、(c)のような外周面に多数の突起ないしフックHKが設けられた内側ステント要素LPを挿入し留置するものである。内側ステント要素LPの外周面に設けられた突起ないしフックHKは断面形状が(c)、(d)のようなものである。このような形態では、外側ステント要素として一般的に使用されているものを用いることができる。

【0037】

図9は、剛性の低い材質のものを螺旋状に巻いて内側ステント要素LPを形成する例を示すものであり、(a)は網状ないしリンク連結形状の薬剤を含む内側ステント要素LPの形成材料を示し、これを(b)のように螺旋状に巻いて使用する。

【0038】

図10は薬剤を含む内側ステント要素LP側に外側ステント要素への係合のための突起ないしフックHKを設けたものであり、(a)のように多数の突起ないしフックHKを設けた薬剤を含む内側ステント要素LPの形成材料を(b)のように螺旋状に巻いて使用する。内側ステント要素LPの形成材料において、突起ないしフックの部分は係合の強度を維持するために薬剤を含まないようにし、他の部分において薬剤を含むようにするのがよい。

【0039】

図9、図10のように帯状の材料を螺旋状に巻いて内側ステント要素とするものでは、内側ステント要素を容易かつ安価に製作できる。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】一般的に用いられるステントの形態を示す図である。

【図2】薬剤徐放ステントの使用状態をイメージ的に示す断面図である。

【図3】(a), (b) 薬剤が管状器官内面の組織に直接触れないようにする薬剤徐放ステントの形態を示す断面図である。

【図4】図3(a)のステントにおける網状ないしリンクの一部分を示す断面図である。

【図5】(a) 本発明による薬剤徐放ステントにおける網状ないしリンクの一部分を示す断面図である。(b) 発明による薬剤徐放ステントにおける網状ないしリンクの一部分を示す平面図である。

【図6】本発明による外側ステント要素と内側ステント要素とからなる薬剤徐放ステントの形態を示す断面図であり、(a) は内側ステント要素、(b) は管状器官内に留置された状態の外側ステント要素、(c) は外側ステント要素内に内側ステント要素を挿入した状態を示している。

10

【図7】本発明による外側ステント要素と内側ステント要素とからなる薬剤徐放ステントの他の形態を示す断面で示し、(a) は管状器官内に留置された状態の外側ステント要素を断面で示し、(b), (c) は係合手段の部分の断面形状を示し、(d) は内側ステント要素の外形を示している。

【図8】本発明による外側ステント要素と内側ステント要素とからなる薬剤徐放ステントのさらに他の形態を示す図であり、(a), (b) は管状器官内に留置された状態の外側ステント要素を断面で示し、(c) は内側ステント要素を断面で示し、(d), (e) は係合手段の部分の断面形状を示している。

20

【図9】带状の材料により内側ステント要素を簡易に形成する例を示す図であり、(a) は带状の材料を示し、(b) は带状の材料を螺旋状に巻いた状態を示している。

【図10】带状の材料により内側ステント要素を簡易に形成する他の例を示す図であり、(a) は带状の材料を示し、(b) は带状の材料を螺旋状に巻いた状態を示している。

【符号の説明】

【0041】

A 管状器官内壁

S ステント

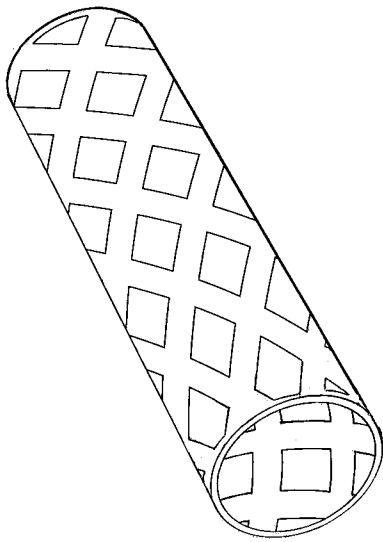
L S 薬剤を含まないステントの部分、外側のステント要素

L P 薬剤を含むステントの部分、内側のステント要素

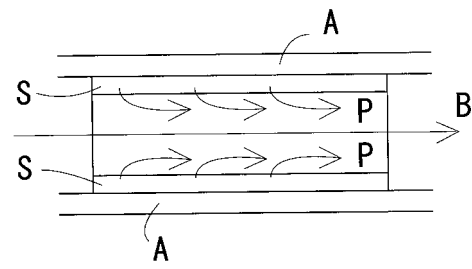
H K 係合手段

30

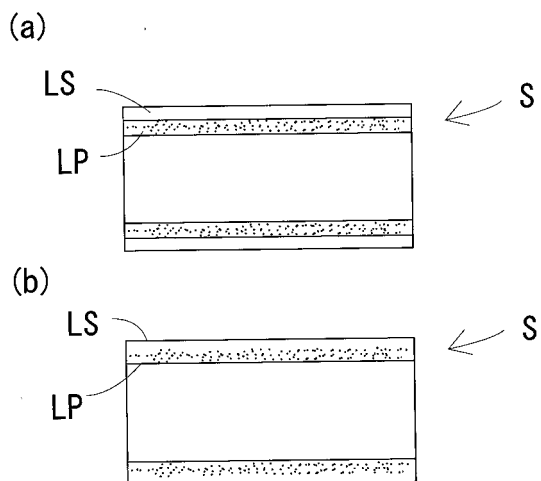
【図 1】



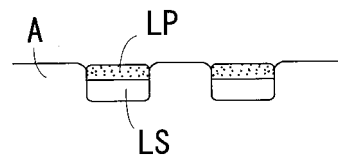
【図 2】



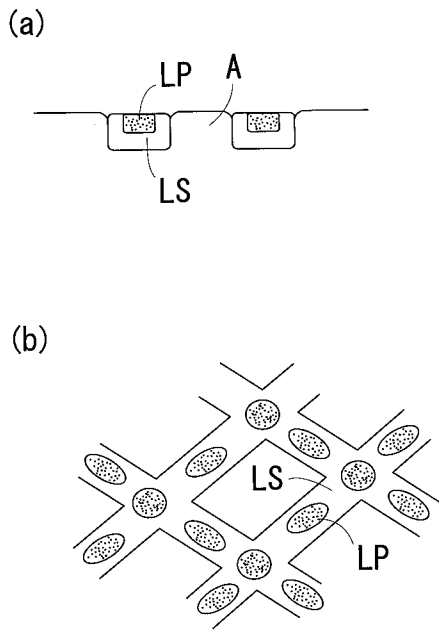
【図 3】



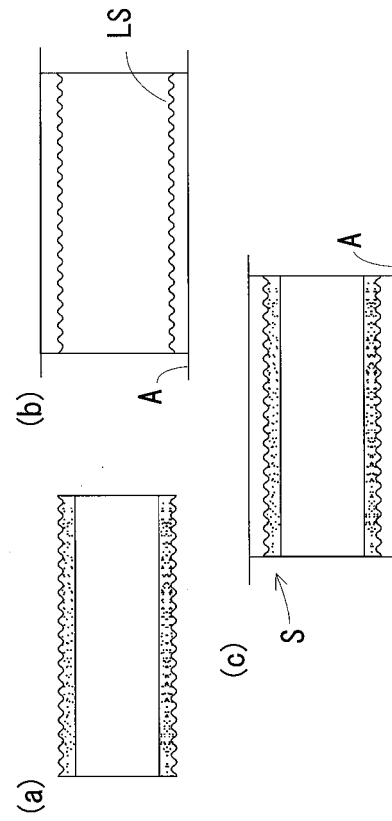
【図 4】



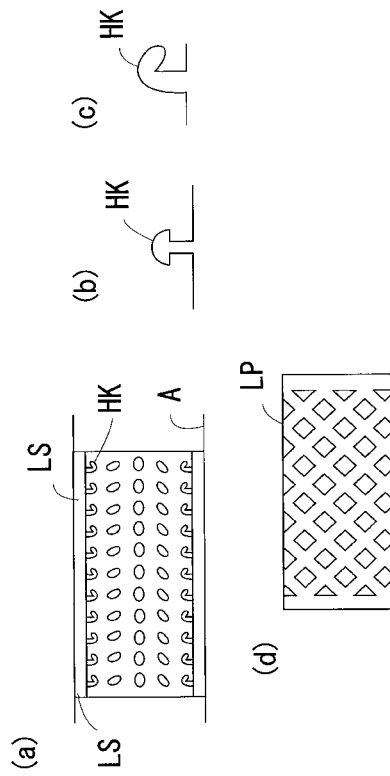
【図 5】



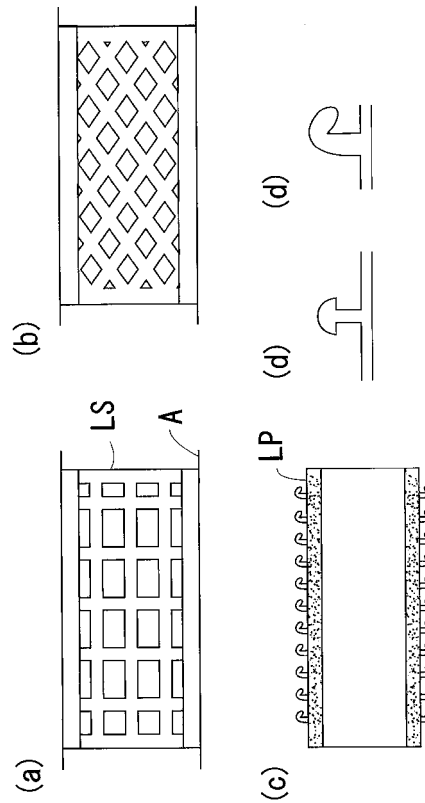
【図 6】



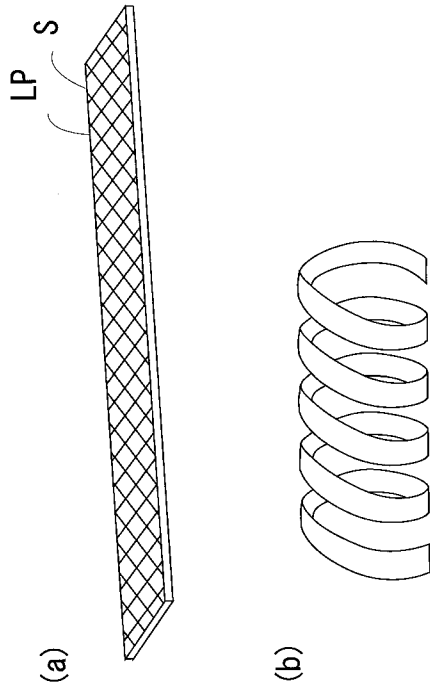
【図 7】



【図 8】



【図 9】



【図 10】

