

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3556837号
(P3556837)

(45) 発行日 平成16年8月25日(2004.8.25)

(24) 登録日 平成16年5月21日(2004.5.21)

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 9/00

A 6 1 K 9/00

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/34

A 6 1 L 27/00

A 6 1 L 27/00

P

A 6 1 M 37/00

A 6 1 M 37/00

請求項の数 40 外国語出願 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願平10-220983
 (22) 出願日 平成10年6月30日(1998.6.30)
 (65) 公開番号 特開平11-199471
 (43) 公開日 平成11年7月27日(1999.7.27)
 審査請求日 平成11年10月1日(1999.10.1)
 (31) 優先権主張番号 996,410
 (32) 優先日 平成9年12月22日(1997.12.22)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 596164238
 シュナイダー・(ユーエスエー)・インク
 アメリカ合衆国・ミネソタ・55442・
 プリマウス・ネイサン・レーン・5905
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100108578
 弁理士 高橋 詔男
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100101465
 弁理士 青山 正和
 (74) 代理人 100094400
 弁理士 鈴木 三義

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トップコート被覆した薬物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも1つの患者の身体に埋め込み可能な部分を具備する医療用装置において、
 前記装置部分の少なくとも一部が、少なくとも1つの生物学的活性材料を放出させるための被覆で被われ、

前記被覆が、外表面を有し、そこから徐放される生物学的活性材料の所定量を混合したポリマー材料を含む下被覆を含み、

前記被覆が、前記下被覆の外表面の全面は被覆しない上被覆をさらに含み、

前記上被覆が孔及びポロシゲンを実質的に有さないポリマー材料を含んでなる医療用装置。

【請求項2】

前記上被覆が、装置が埋め込まれている間、下被覆の全面は被わない請求項1記載の装置。

【請求項3】

前記上被覆が、装置が埋め込まれる前、下被覆の全面は被わない請求項1記載の装置。

【請求項4】

前記上被覆が、装置が埋め込まれる前及び埋め込まれている間、下被覆の全面は被わない請求項1記載の装置。

【請求項5】

前記下被覆のポリマー材料が、疎水性エラストマー材料であり、上被覆のポリマー材料が

、前記装置部分に、生物学的活性材料の放出中又は放出後に長時間の非トロンボゲン形成性を付与する生体安定性、生体適合性材料である請求項 1 記載の装置。

【請求項 6】

上被覆が、生物学的活性材料の爆発的放出を、上被覆を具備しない被覆した装置に比較して低減させる請求項 1 記載の装置。

【請求項 7】

前記生物学的活性材料が、ヘパリンである請求項 1 記載の装置。

【請求項 8】

前記上被覆のポリマー材料が、フルオロシリコーン、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリサッカリド、及び、それらの組み合わせから選択される請求項 1 記載の装置。

10

【請求項 9】

前記ポリマー材料が、フルオロシリコーンである請求項 8 記載の装置。

【請求項 10】

前記ポリマー材料が、ポリエチレングリコール（PEG）である請求項 8 記載の装置。

【請求項 11】

前記上被覆が、下被覆の表面の約 5 % から 95 % を被覆する請求項 1 記載の装置。

【請求項 12】

前記上被覆が、下被覆の表面の約 20 % から 85 % を被覆する請求項 11 記載の装置。

【請求項 13】

前記上被覆が、約 1 から 7 ミクロンの平均厚さを持つ請求項 1 記載の装置。

20

【請求項 14】

前記上被覆が、約 1 から 5 ミクロンの平均厚さを持つ請求項 13 記載の装置。

【請求項 15】

前記上被覆が、生物学的活性材料の平均粒子サイズとほぼ同じ平均厚さを持つ請求項 1 記載の装置。

【請求項 16】

拡張可能なステントである請求項 1 記載の装置。

【請求項 17】

前記上被覆及び下被覆のポリマー材料が水透過性である請求項 1 記載の装置。

【請求項 18】

30

開口端及び側壁及び前記側壁の表面の少なくとも一部を被う被覆を有する管状体を具備してなり、

前記被覆が、外表面を有し、そこから徐放する生物学的活性材料の所定量を混合したポリマー材料を含む下被覆を含み、

前記被覆が、フルオロシリコーン及びポリエチレングリコール（PEG）からなる群から選択されるポリマー材料からなる上被覆をさらに含み、

前記上被覆が、前記下被覆の外表面の全面は被わず、

前記上被覆が、孔及びポロシゲンを実質的に有さない、血管内腔埋め込み用ステント。

【請求項 19】

前記上被覆が、装置が埋め込まれている間、下被覆の全面は被わない請求項 18 記載のステント。

40

【請求項 20】

前記上被覆が、装置が埋め込まれる前、下被覆の全面は被わない請求項 18 記載のステント。

【請求項 21】

前記上被覆が、装置が埋め込まれる前及び埋め込まれている間、下被覆の全面は被わない請求項 18 記載のステント。

【請求項 22】

前記下被覆のポリマー材料が、疎水性エラストマー材料であり、上被覆のポリマー材料が、前記装置部分に、生物学的活性材料の放出中又は放出後に長時間の非トロンボゲン形成

50

性を付与する生体安定性、生体適合性材料である請求項 18 記載のステント。

【請求項 23】

上被覆が、生物学的活性材料の爆発的放出を、上被覆を具備しない被覆したステントと比較して低減させる請求項 18 記載のステント。

【請求項 24】

ステントが自己拡張性であり、側壁が少なくとも 1 つの開口を具備し、被覆が前記側壁に、前記開口を保持するように適合する請求項 18 記載のステント。

【請求項 25】

前記生物学的活性材料がヘパリンである請求項 18 記載のステント。

【請求項 26】

前記上被覆が、下被覆の表面の約 20 % から 85 % を被う請求項 18 記載のステント。

【請求項 27】

前記上被覆が、約 1 から 5 ミクロンの平均厚さを持つ請求項 18 記載のステント。

【請求項 28】

前記上被覆が、生物学的活性材料の平均粒子サイズとほぼ同じ平均厚さを持つ請求項 18 記載のステント。

【請求項 29】

少なくとも 1 つの患者の身体に埋め込み可能な部分を具備するステントプロテーゼの被覆方法であって、

前記ステント部分の少なくとも一部が、少なくとも 1 つの生物学的活性材料を放出させるための被覆で被われ、

(a) ポリマー材料及び生物学的活性材料を含む下被覆を前記ステント部分に適用し、

(b) 孔及び孔形成物質を実質的に含まないポリマー材料を含んでなる上被覆を、前記下被覆の表面に適用する

ことを含んでなる方法。

【請求項 30】

前記下被覆のポリマー材料が、疎水性エラストマー材料であり、上被覆のポリマー材料が、前記装置部分に、生物学的活性材料の放出中又は放出後に長時間の非トロンボゲン形成性を付与する生体安定性、生体適合性材料である請求項 29 記載の方法。

【請求項 31】

前記上被覆のポリマー材料が、フルオロシリコーン、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリサッカリド、及び、それらの組み合わせから選択される請求項 29 記載の方法。

【請求項 32】

前記上被覆が、下被覆の表面の約 5 % から 95 % を被う請求項 29 記載の方法。

【請求項 33】

前記上被覆が、下被覆の表面の約 20 % から 85 % を被う請求項 32 記載の方法。

【請求項 34】

前記上被覆が、生物学的活性材料の平均粒子サイズとほぼ同じ平均厚さを持つ請求項 29 記載の方法。

【請求項 35】

前記上被覆が、約 1 から 7 ミクロンの平均厚さを持つ請求項 29 記載の方法。

【請求項 36】

前記上被覆が、約 1 から 5 ミクロンの平均厚さを持つ請求項 35 記載の方法。

【請求項 37】

前記上被覆のポリマー材料が、下被覆の不容性のポリマーであり、下被覆の全面は被わない上被覆が形成される請求項 29 記載の方法。

【請求項 38】

上被覆に貧溶媒を適用してポリマー材料を収縮させ、下被覆の全面は被わない上被覆を形成することを更に含む請求項 29 記載の方法。

【請求項 39】

10

20

30

40

50

下被覆のポリマー材料のヤング率が、上被覆のヤング率とは異なる請求項 29 記載の方法。

【請求項 40】

上被覆のポリマー材料のヤング率が、下被覆のヤング率より大きい請求項 39 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

発明の背景

関連出願の相互参照

本出願は、共に係属している 1996 年 6 月 13 日出願の 08/663,518 の一部継続出願である。

発明の分野

本発明は、一般的には、インプラント表面の生体安定性エラストマー被覆であって、その被覆における混合された生物学的活性種の制御された放出特性を持つ被覆の提供に関し、特に、生物学的活性種の一定時間後の放出の前又は最中に非血栓性表面を提供することに関する。本発明は特に、体腔における移植、例えば血管移植のための治療用拡張ステントプロテーゼの被覆（コーティング）について説明する。

【0002】

【従来の技術】

外科手術または他の関連する侵襲手法において、血管、尿路、または、再狭窄の防止、管または腔の側壁の支持又は強化及び他の治療又は回復機能を与える目的でアクセスするのが困難な他の部位でのステント装置の挿入及び拡張は、長期間治療の通常の状態となっている。典型的には、このようなプロテーゼは、ステントを対象部位へ運搬する血管カテーテル又は類似の輸送装置を用いて対象部位へ適用され、その後、対象部位において放出されて拡張される。これらの装置は、一般的には、永久インプラントとして設計され、移植部位において接触する血管又は他の組織に組み込まれるようにされている。

【0003】

自己拡張性ステントの一つのタイプは、数本の可撓性糸状部材から形成された可撓性管状体を有し、各糸状部材が螺旋状配置をなして、その中心線が管状体の共通の軸となる。糸状部材は同じ方向に曲がっているが、互いに軸対称的に変位し、同様に軸対照的に変位するが反対方向に曲がった多くの同様の部材と交差するように当接する。この配置は、弾力のある編まれた環状構造を提供し、弛緩時の寸法の安定を呈する。軸応力は、伸張及び対応する径の収縮を生じ、ステントを延伸された細い装置として、カテーテル装置への装着及び可能として血管系を通した輸送を可能にする。その場において引張応力が開放されると、少なくとも実質的に元の形状に戻る。編まれた管状体を具備するこの種のプロテーゼは、Wallsten の米国特許第 4,655,771 号及び第 4,954,126 号、並びに、Wallsten 等の第 5,061,275 号に記載されている。

【0004】

移植されたステントは、血栓崩壊剤などの医薬を輸送するのに用いられている。Fox の米国特許第 5,163,952 号は、ステントそのものの材料の中で医薬を輸送するように調製された熱記憶拡張性プラスチックステント装置を開示している。Pinchuk は、米国特許第 5,092,877 号において、薬物輸送を伴う被覆を持つポリマー材料のステントを開示している。生分解性または生吸着性ポリマーを用いる種類のステントが記載されている他の特許は、Tang 等の米国特許第 4,916,193 号及び MacGregor の米国特許第 4,994,071 号を含む。

【0005】

Sahatjian の米国特許第 5,304,121 号は、ヒドロゲルポリマーと、細胞成長阻害剤やヘパリン等の予め選択した薬物とからなるステントに適用される被覆を開示している。治療用物質を運ぶ被覆された血管内ステントのさらなる製造方法は、Berg

10

20

30

40

50

等の、1995年11月7日に発行された米国特許第5,464,650号、及び、1994年11月9日に発行されたその対応欧州特許出願第0623354A1号公報に記載されている。その開示においては、ポリマー被覆材料は溶媒に溶解され、治療用物質は溶媒中に分散され、適用後に溶媒は蒸発させられる。

【0006】

Michael N. Helmus (本発明の共同発明者) による、"Medical Device Design -- A Systems Approach: Central Venous Catheters", 22nd International Society for the Advancement of Material and Process Engineering Technical Conference (1990) と題する論文は、ヘパリン放出のためのポリマー/薬物/膜系に関するものである。これらのポリマー/薬物/膜系が機能するには、2つの異なるタイプの膜が必要である。

10

【0007】

血液の *in vivo* での外来物質表面との接触がトロンボゲン反応を誘発する傾向があり、宿主血液に接触する外来装置の小面積が増加すると、これらの表面上における凝結及び凝塊の形成も増加することが認められている。この減少を低減するため、酸素取り込み装置などの血液接触面にヘパリン等の抗凝固剤を固定化した系の使用が導入された。このような試みは、Winters等の米国特許第5,182,317号；第5,262,451号及び第5,338,770号に記載されており、そこでは、ポリオエチレンオキシド (PEO) を用いて活性物質のアミン官能基がシロキサン表面に共有結合される。

20

【0008】

他の試みが、Larmの米国特許第4,613,665号に記載され、そこでは、1級アミノ基を含むポリマー材料表面にヘパリンが化学的に共有結合され、材料表面に非トロンボゲン性が付与される。ヘパリンを結合させる他の試みは、Barbucci等, "Coating of commercially available materials with a new heparinizable material", Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 25, pp. 1259-1274 (1991); Hubbell, J. A., "Pharmacologic Modification of Materials", Cardiovascular Pathology, Vol. 2, No. 3, (Suppl.), 121S-127S (1993); Gravlee, G. P., "Heparin-Coated Cardiopulmonary Bypass Circuits", Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol. 8, No. 2, pp. 213-222 (1994) に記載されている。

30

【0009】

さらに、親水性または親油性薬物を含む被覆の薬物溶出速度は、被覆された装置が体液又は血液に接触したとき、通常は非常に速い。いわゆる「爆発的放出 (burst effect)」を減少させる一つの方法は、生物学的活性材料を含む被覆層の全体を被うポロシゲン (porosigen) を含有する膜を付加することである。Euty等の米国特許第5,605,696号及びHelmus等の米国特許第5,447,724号を参照されたい。ポロシゲンが溶出すると多孔性膜が形成され、下被覆中の薬物が放出される。この方法は、薬物放出の制御には成功するかもしれないが、被覆の厚さを増大させ、有効な薬物負荷量を低下させ、そして望ましくない付加的な外来物質を患者に導入する危険がある。従って、爆発的放出を低減するが、厚過ぎず、体内へのポロシゲンの放出が無い被覆が求められている。

40

【0010】

ステント、ポリマーステントについては、有効ではあるものの、その機械的特性は、同様の厚み及び編み方を持つ金属製ステントより劣る。金属製ステントは、比較的細い金属を

50

編んだものでも、周囲からの内向きの圧力に対して大きな強度が得られる。これに匹敵する強度のポリマー材料は、極めて厚い壁面構造、即ち、重く密に織られたフィラメント構造を必要とし、このことは、ステントを通る流れに供される断面積を低減し、及び／または織物の開口空間の相対量を低減させる。また、カテーテル輸送系を用いてポリマーステントを負荷及び輸送するのは一般的に困難である。

【0011】

金属織布ステント等のある種のタイプのステントが好ましい用途もあるが、本発明の被覆及び被覆修正方法は、それらに限定されるものではなく、広い範囲のプロテーゼ装置に用いられる。即ち、ステントの場合において、本発明は、例えば、バルーン等によって拡張可能なものを含む自己拡張性でない種類のステント、並びに、あらゆる種類のポリマーステントにも応用できる。本発明から利益を被る他の医療用装置は、血液交換装置、血管アクセスポート、中心静脈カテーテル、心臓血管カテーテル、体外循環回路、血管移植、ポンプ、心臓弁、及び、心臓血管縫合術、その他多数を含む。詳細な実施態様に関わらず、本発明の利用性は、インプラント設計、インプラント位置、または構造材料の面に限定して考えてはならない。さらに、本発明は、他の種類の埋込可能なプロテーゼにも用いてもよい。

10

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の第一の目的は、展開されたステントプロテーゼとして用いられるステントの被覆及び被覆方法であって、その被覆が生物学的活性材料の有効に制御された長時間輸送を可能にするものを提供することである。

20

本発明の他の目的は、生物学的活性物質を被覆中に混合した生体安定性の疎水性エラストマーを用いたステントの被覆及び被覆方法を提供することである。

本発明のさらに他の目的は、層間での活性剤量の割合を変化させることのできる多層被覆及び生物学的活性物質の輸送方法を提供することである。

【0013】

本発明のさらに他の目的は、多層被覆及び非トロンボゲン性表面を持つ被覆からの生物学的活性物質の輸送方法を提供することである。

本発明の他の目的は、生物学的活性物質を輸送するための被覆であって、前記物質の初期放出を低減する上層即ち上被覆（トップコート）を含み、該上被覆が孔又はポロシゲンを実質的に含まず、下被覆（アンダーコート）の全面は被わないものを提供することである。上被覆は、装置が埋め込み（移植）される前及び／または最中に、下被覆の全面は被わない。

30

【0014】

本発明のさらなる目的は、フルオロシリコーンの上被覆を具備する、ヘパリンなどの生物学的活性物質輸送用の多層被覆を提供することである。

本発明のさらなる目的は、固定化されたポリエチレングリコール（PEG）を含有する表面を具備する、ヘパリンなどの生物学的活性物質輸送用の多層被覆を提供することである。

本発明の他の目的及び利点は、本明細書及び添付する特許請求の範囲を理解することにより当業者に明らかになるであろう。

40

【0015】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】

本発明は、生体安定性荒らすとマーの比較的薄い層状被覆であって、その中に分散された多量の生物学的活性材料を含み、非ポロシゲン性表面を併せ持ち、展開されたステント等のプロテーゼの表面被覆に有用な被覆を提供する。

【0016】

被覆するのに好ましいステントは、自己拡張性、末端開口の管状ステントプロテーゼである。ポリマー材料を含む他の材料を用いてもよいが、この管状体は、細い単または多フィラメントの金属線状の自己拡張性開き織布（open braid）から形成され、座屈

50

無しに撓うことができ、軸方向に容易に変形して血管カテーテルを介した経腔挿入のための延伸形状とすることができ、その場での解除予め設定された安定な形状に向けて弾性的に拡張できる。

【0017】

この方法において、最初の被覆は、好ましくは、ポリマー材料の混合物、溶液又は懸濁液、及び、有機媒体に分散した微細に分割した生物学的活性物質または該物質のポリマー及び／または生物学的活性物質用の溶媒または媒体中の溶液又は部分溶液として適用される。この出願の目的のために、「微細に分割された」とは、溶解した分子からコロイドの懸濁物及び粒子の混合物つまでを含む任意のタイプ又はサイズを意味する。生物学的活性材料は、ポリマ、溶媒、又はその両方であってもよいキャリア材料中に分散される。被覆は、好ましくは、比較的速く連続的に適用される複数の比較的薄い層として適用され、好ましくは径方向に拡張した状態でステントに適用される。

10

【0018】

多くの応用において、層状被覆は、下被覆及び上被覆を含むものとされ、それを特徴とする。上被覆と下被覆の被覆厚の比率は、望まれる効果及び／または溶出系に応じて変化する。典型的には、これらは、下被覆に含まれる生物学的活性材料及び上被覆に見られる非トロンボゲン性または生体適合性の無孔性表面の殆どまたは全部において異なる組成である。

【0019】

好ましくは、上被覆は、つながった孔又はポロシゲン（埋め込みの間に溶出して孔を形成する材料）を実質的に含まない。上被覆としての多孔性膜の付加は、被覆厚さを増加させ全体の薬物負荷量を低減させる。また、ポロシゲンの体内への放出は、体内への付加的外来物質の導入であって、患者に有害な反応を起こすことがあるので望ましくない場合がある。

20

【0020】

幾つかの実施態様では、上被覆は孔を実質的に含まず、上被覆は下被覆の表面全体は被わない。好ましくは、上被覆は、下被覆表面の約10%から約95%のみを被う。

【0021】

製造中に表面を部分的に被うこと、または、被覆された装置の実装／埋め込みの間に上被覆に「切れ目（break）」を導入することにより、生物学的活性材料、即ち薬物は、下被覆から、上被覆被覆されていない下被覆の部分を通して放出される。

30

【0022】

この機構は図9に例示した。図中、プロテゼ101の表面は、下被覆103及び上被覆104を含む被覆102に被覆されている。下被覆103を部分的にのみ被覆する上被覆104は、薬物粒子105を含む下被覆の所定領域106を残し、埋め込み部位において体液に露出される。これらの下被覆の「未被覆」領域106を通った下被覆103中の薬物粒子105は、埋め込み部位に放出される。

【0023】

さらに、上被覆の厚さは、下被覆内の薬物の平均粒子サイズと等価な厚みを持つのが好ましい。好ましくは、平均厚さは約1から7ミクロンであり、より好ましくは、上被覆の平均厚さは約1から5ミクロンである。また、上被覆のポリマーは、下被覆のポリマーと同じでも異なってもよい。

40

【0024】

被覆は、所望の粘度及び迅速な被覆層厚さの確立を得るために比較的蒸気圧の高い揮発性の溶媒材料を用いて、浸漬法またはスプレー法によって適用できる。好ましい方法は、エアブラシ装置を用いて、回転している径方向に拡張可能なステントに相互スプレーすることと断言する。この被覆方法によれば、材料が、ステントの開構造のフィラメントの全表面に粘着的に適合して被覆するが、被覆された装置における織布の開格子性又は他のパターンは維持される。

【0025】

50

この被覆は、溶媒媒質の蒸発のために、所定時間（可能ならば1時間以上）の室温換気に曝される。ある種の下被覆材料の場合、その後、ポリマー材料は室温又は高温で硬化される。硬化とは、エラストマー又はポリマー材料を、熱及び／または物理化学的变化を誘発する化学的試薬によって、仕上げ又は有用な状態に変換する工程と定義する。例えば、ポリウレタン熱可塑性エラストマーが下被覆材料として用いられる場合、溶媒蒸発は室温で行われて、さらなる硬化無しに、制御された薬物放出に有用な下被覆が得られる。

【0026】

硬化のために適用可能な通気時間及び温度は、含有される特定のポリマー及び用いられる特定の薬物によって決定される。例えば、シリコン又はポリシロキサン材料（ポリジメチルシロキサンなど）が成功裡に用いられた。また、ウレタンポリマーも利用できる。ポリウレタン熱可塑性エラストマーとは異なり、これらの材料の幾つかは、被覆組成物にプレポリマーとして適用され、その後に加熱硬化する必要がある。好ましいシリコン物質は、比較的低い硬化温度を有し、室温加硫（RTB）材料として知られている。幾つかのポリジメチルシロキサン材料は、例えば、約90℃において、16時間程度の時間空気

10

【0027】

被覆されたステントには、その後、不活性ガスプラズマ処理を含む硬化後工程、及び、ガンマ線照射、ETO処理、電子ビームまたは水蒸気処理を含む滅菌を施してもよい。

20

【0028】

プラズマ処理において、圧迫されていない被覆ステントを、反応チャンバー内に配置し、系を窒素でパージし、20-50mTorrの真空とする。その後、不活性ガス（アルゴン、ヘリウム、又はこれらの混合物）を、プラズマ処理のために反応チャンバー内に導入する。一つの方法ではアルゴン（Ar）ガスを用い、電力範囲を200から400ワットとし、流速を、約100-450mTorrの相当する毎分150-650ml標準として操作し、露出時間は30秒から5分間とする。ステントはプラズマ処理後、即座に取り出すこともできるし、アルゴン雰囲気内に、更なる時間、典型的には5分間保持してもよい。

【0029】

本発明によると、上被覆即ち表面被覆は、血栓崩壊効果の更なる制御、そして任意に、放出プロフィール、特にヘパリンの溶出に伴う初期の極めて高い放出速度の制御のために、幾つかの方法のいずれかで適用することができる。

30

【0030】

一つの実施態様では、フルオロシリコン（FSi）の外層が、上被覆として下被覆に適用される。また、外層はヘパリンを含んでいてもよい。他の実施態様では、被覆表面にポリエチレングリコール（PEG）が固定化される。この方法では、下層が不活性ガスプラズマ処理を施され、その直後にアンモニア（NH₃）プラズマで処理して表面をアミン化する。この応用で用いられるアミン化は、表面上の殆どのイミノ基及び他のニトロ含有化学種の生成を意味する。引き続いて、還元剤、例えば、シアノボロハイドライドを含む親電子的に活性化されたポリエチレングリコール（PEG）溶液中に即座に浸漬される。

40

【0031】

実質的に孔を含まない上被覆を形成するために、上被覆を形成するのに用いられる組成物には、ポロシゲンまたは埋め込み中に上被覆から溶出する材料を含ませるべきではない。例えば、実質的に非孔性の上被覆は、実質的に純粋なポリマー材料からなる上被覆組成物から製造される。この材料は、好ましくは、埋め込まれた装置に、生物学的活性材料の放出中及び後に生体適合性を付与する。

【0032】

下被覆の全面は被わない上被覆を調製するために多くの方法を用いることができる。例えば、上被覆の厚さを、ある種の薬物粒子の径より薄い平均厚さに調整することにより、薬

50

物粒子の一部は上被覆に被覆されないの、下被覆は上被覆に部分的に被覆されることになる。

【0033】

また、部分的な上被覆は、下被覆ポリマーと不溶性のポリマーを用い、上被覆中に微小相分離を生じさせることによって形成できる。さらに、下被覆の全面は被わない、即ち、下被覆を部分的にのみ被う上被覆を作るために、上被覆に貧溶媒洗浄を施し、上被覆ポリマーを収縮させて下被覆の全面は被わないようにすることもできる。

【0034】

他の実施態様では、上被覆は、装置の輸送又は埋め込みに先立って、部分的または全体を被うことができる。この上被覆材料は、所定の水透過性を有するように選択される。水が上被覆を透過して下被覆の薬物粒子に到達すると、水は粒子を膨潤するか又は粒子を溶解する。いずれの場合にも、下被覆の周囲の被覆において浸透圧を発生させる。この圧力が上被覆の最も薄い部分を破壊して、上被覆の欠けた空隙から薬物が放出される。

10

【0035】

他の実施態様では、上被覆材料は、下被覆材料と異なるヤング率（湿った状態でも乾燥状態でもよい）を有する。より詳しくは、ヤング率は、上被覆材料の方が高い。被覆された装置を輸送装置に装着している間、あるいは、被覆装置を展開している間、被覆は圧縮又は引張応力を受ける。高いヤング率を持つ上被覆材料は、クラックを発生し、下被覆からの薬物が溶出する欠けた空隙を形成する傾向がある。

【0036】

20

上被覆を形成する他の方法は、下被覆を生体吸収性材料で被覆することである。この実施態様では、上被覆は、埋め込みの前又は後に、下被覆の全面あるいは下被覆の一部のみを被覆することができる。体液に接触すると、上被覆の生体吸収性材料は分解する。分解速度は、用いる生体吸収性材料に依存する。上被覆が部分的に吸収されると、下被覆は体液に曝されて薬物が放出されるが、爆発的放出は低減される。

【0037】

修飾された外層即ち表面を持つ被覆され硬化されたステントは、任意に、通常は2.5-3.5 Mradの、最後のガンマ線照射滅菌を施してもよい。アルゴン（Ar）プラズマ処理したステントは、圧迫又は非圧迫状態のいずれで曝されても照射の後に完全な弾性を保持するが、Arプラズマ前処理を施さずガンマ線滅菌した圧迫されたステントは弾力性を失い、下被覆がシリコンである場合は、十分又は適当な速度で回復しない。

30

【0038】

ステント被覆の下層を形成するエラストマー材料は、ある種の特性を具備しなければならない。好ましくは、この層は、分解しない適当な疎水性生体安定性エラストマー材料である。表面層即ち上被覆材料は、組織拒絶及び組織炎症を最小にし、ステントの埋め込み部位に隣接する組織によってカプセル化されるものである。露出される材料は、接触した血液中での凝固を低減するよう設計され、従って、表面は修飾されているのが好ましい。従って、上記の材料の下層は、シリコンまたはフルオロシリコン外被覆層を有し、ヘパリン等の埋め込まれた生物活性材料を含まず、上被覆の孔の形成を回避するのが好ましい。あるいは、外被覆は、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリサッカリド、リン脂質、又はこれらの混合物から実質的になるものでもよい。

40

【0039】

一般に下層として好ましいポリマーは、シリコン（例えば、ポリシロキサン及び置換されたポリシロキサン）、ポリウレタン、一般の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、ポリアミドエラストマー、及びEPDMゴムを含む。上記の材料は、本発明が考慮している環境に対しては、疎水性と考えられる。表面層即ち上被覆材料は、下被覆と同様のポリマーを含む。好ましいポリマーの例は、これらに限定されるものではないが、フルオロシリコン及びポリエチレングリコール（PEG）、ポリサッカリド、リン脂質、及びこれらの混合物を含む。

【0040】

50

ヘパリンは混合される活性剤として好ましいが、混合するのに好ましい薬剤としては、抗トロンビン剤、抗凝固剤、抗生物質抗血小板剤、血栓崩壊剤、抗増殖剤、ステロイド及び非ステロイド抗炎症剤、過形成、特に再狭窄を防止する薬剤、平滑筋細胞阻害剤、成長因子、成長因子阻害剤、細胞接着阻害剤、細胞接着促進剤、及び、内皮細胞再生を含む健全な新生内膜組織の形成を促進する薬剤が含まれる。積極的な作用は、特定細胞（例えば、平滑筋細胞）又は組織形成（例えば、線維性筋性組織）の阻害からもたらされる一方、異なる細胞泳動（例えば、内皮）及び組織形成（新生内膜組織）が促進される。

【0041】

編まれたステントを構成するのに好ましい材料は、ステンレススチール、タンタル、ニチノール（ニッケルチタン、熱記憶合金材料）を含むチタン合金、及び、Elgiloy（登録商標）及びPhynox（登録商標）などのコバルトクロムニッケル合金を含むある種のコバルト合金を含む。ステント自体の構成についての詳細及びその他の態様の詳細は、前記のWallstenの米国特許第4,655,771号及び第4,954,126号、及びWallsten等の第5,061,275号に見出すことができ、それらをここに参考として取り入れる。

10

【0042】

ポリマー被覆材料の種々の組み合わせが、対象とする生物学的活性材料と調和可能であり、本発明に従って埋め込まれるステントに被覆されると、所望の効果を奏する。治療用材料の負荷量は変化させることができる。表面被覆への生物学的活性材料の混合の機構及び出現機構は、表面被覆ポリマー及び混合される材料の性質に依存する。放出の機構も混合の仕方に依存する。材料は、粒子間経路を通して溶出してもよく、材料自体のカプセル化を介した輸送又は拡散を通して投与されてもよい。

20

【0043】

この明細書の目的のために、「溶出」とは、放出の任意の過程と定義し、抽出または材料と体液との直接接触による、被覆外部に連通した粒子間経路を通した放出を含む。「輸送」又は「拡散」は、材料が、他の材料を横切って放出される放出機構を含むと定義する。

【0044】

望ましい放出プロフィールは、被覆の厚さ、生物活性材料の径方向（層から層）の分布、混合方法、生物活性材料の量、異なる層での異なるポリマーマトリクス材料の組み合わせ、及び、ポリマー材料の架橋密度を変えることによって調整できる。架橋密度は、発生する架橋の量及び用いる特定の架橋剤によって生ずるマトリクスの相対的堅固性に関連する。これは、硬化工程の間に、架橋の量、即ち、ポリマー材料の架橋密度を決定する。架橋マトリクスから放出されるヘパリンなどの生物活性材料は、架橋構造が密になると、放出時間が長くなり、爆発的放出が低減される。

30

また、医薬を含まないシリコーンの薄い上層が、幾つかの利点及び薬物溶出のさらなる制御を提供することも認められる。

【0045】

図面の簡単な説明

図中、同様の部材には同様の符号を付した。

図1は、本発明の方法の工程を示す流れ図である。

40

図2は、2週間に渡って放出されたヘパリンの割合を示す多層系についての放出プロフィールを示す。

図3は、2週間に渡って放出されたヘパリンの相対的放出速度を示す多層系についての放出プロフィールを示す。

図4は、長時間の非トロンボゲン表面を与える付加的手段のない場合の、2週間に渡るヘパリンの放出を示す、類似の被覆厚さにおける異なる薬物負荷量についての放出速度のプロフィールを示す。

図5は、長時間の非トロンボゲン表面を与える付加的手段のない場合の、2週間に渡るヘパリンの放出を示す、与えられたヘパリン負荷における薬物放出速度を示す。

図6は、下被覆と上被覆のヘパリンの比率を一定に維持しながら、与えられた下被覆と上

50

被覆材料の厚さを変えたときの放出速度を示す。

図7は、フルオロシリコーン（F S i）が有る場合（w）及び無い場合（w/o）の、p H 7. 4 のリン酸バッファー系中におけるヘパリン放出速度のプロットである。

図8は、フルオロシリコーン（F S i）のみを含む上被覆を、16. 7%のヘパリンを埋め込んだF S i 上被覆との比較において、p H 7. 4 のリン酸バッファー系におけるヘパリン放出速度のプロットである。

図9は、生物学的活性材料を含有し部分的に上被覆で被われた下被覆で被覆された埋め込み可能なプロテアーゼの表面を示す。

【0046】

本発明によれば、対象とする体腔において、その場で所定時間後に輸送される生物学的活性材料を混合したステント被覆は、好ましくは、調製された被覆溶液又は懸濁液をスプレーした複数の薄層である。この方法の工程は、図1に一般的に例示した。被覆溶液又は懸濁液は、後に述べるように10において調製される。12において、（必要なら）所定量の架橋剤を懸濁液／溶液に添加し、次に、14において、攪拌又は震盪して均一な被覆組成物を製造し、その後、16において、スプレー塗布用容器であってもよい塗布容器又は装置に輸送する。ヘパリン及びデキサメタゾンに用いられる被覆溶液の典型的な調製例について次に説明する。

【0047】

ヘパリン下被覆の一般的調製

シリコーンを、溶媒（キシレン）混合物中のポリマー前駆体として入手した。例えば、キシレン中の35%固形シリコーン重量パーセントのものは、Applied Silicone, Part #40, 000から調達された。まず、シリコーン-キシレン混合物を秤量した。固形シリコーン含有量は、ベンダー（vendor）分析に従って測定した。予め計算した量の微細に分割したヘパリン（2-6ミクロン）をシリコーンに添加し、次いで、テトラヒドロフラン（THF）HPLC等級（AldrichまたはEM）を添加した。35%固形分を持つ、37. 5%ヘパリン被覆のために、 $W(\text{シリコーン}) = 5\text{ g}$ 及び $W(\text{ヘパリン}) = 5 \times 0. 35 \times 0. 375 / (0. 625) = 1. 05\text{ g}$ を用いた。被覆溶液に必要なTHFの量（44ml）は、 $37. 5\%$ ヘパリン被覆溶液について、 $W(\text{シリコーン固体}) / V(\text{THF})$ なる等式を用いて計算した。最後に、パストゥールP-ピペットを用いて架橋剤溶液を添加した。添加する架橋剤の量は、放出速度プロフィールの効果に合わせた。典型的には、シリコーン-キシレン混合物5gごとに、5滴の架橋剤溶液を添加した。溶液を、懸濁物が均一かつミルク状になるまで攪拌棒を用いて攪拌した。被覆溶液は、次いで、エアブラシによって塗布する状態にされた塗料瓶に移した。

【0048】

デキサメタゾン下被覆の一般的調製

シリコーン（上記の35%溶液）を、メトラ-天秤上のビーカー内で秤量した。デキサメタゾン無しのアルコールまたはアセテート形態の重量は、シリコーン重量に0. 35を乗じることによって計算し、次いで、デキサメタゾンの所定の割合（1~40%）及び必要な量を秤量した。例： $W(\text{シリコーン}) = 5\text{ g}$ ；10%デキサメタゾン被覆について、 $W(\text{デキサメタゾン}) = 5 \times 0. 35 \times 0. 1 / 0. 9 = 0. 194\text{ g}$ 、及び、10%デキサメタゾン被覆溶液について、被覆溶液に必要なTHF及び $W(\text{シリコーン固体}) / V(\text{THF}) = 0. 06$ である。例： $W(\text{シリコーン}) = 5\text{ g}$ ； $V(\text{THF}) = 5 \times 0. 35 / 0. 06 = 29\text{ ml}$ 。デキサメタゾンは、分析用天秤上のビーカー内で秤量し、THF全体の量の半分を添加した。溶液を良く攪拌してデキサメタゾンの全てを溶解させた。次いで、攪拌したDEX-THF溶液をシリコーンの容器に移した。ビーカーを残りのTHFで洗浄し、これをシリコーンの容器に添加した。パストゥールピペットを用いて架橋剤を添加した。典型的には、シリコーン5グラムに対して5滴の架橋剤を用いた。

【0049】

被覆材料のステントへの適用は、全ての材料について類似しており、上記の例の用に調製

10

20

30

40

50

したヘパリン及びデキサメタゾン懸濁液について類似している。適用される懸濁液は、図1の16において塗布装置に輸送される。典型的には、Badger Model 150のような、エアブラシを備えた塗料瓶が用いられ、レギュレータ(Norgren, 0-160 psi)を通して圧縮空気が供給される。ブラシホースがレギュレータの下流に配置された圧縮空気源に接続させると、空気が供給される。圧力は、約15-25 psiに調整され、ノズル状態はトリガーを押し下げることによってチェックする。

【0050】

ステントへの適用を確実にするために、実験室では回転取付具をうまく利用する。弛緩したステントの両端は、2つの弾性固定部材、通常は鰐口クリップ、によって取付具に固定し、クリップの間の距離は、ステントが弛緩し引張られていない状態に維持されるように調節する。次いで、ローターにエネルギーを与え、スピン速度を所定の被覆速度、通常は約40 rpmに調節する。

10

【0051】

実質的に水平面内で回転するステントに、スプレーノズルを、ノズルとステントの距離が約2-4インチとなるように調節し、ステントの最も遠い末端から最も近い末端へ、次いで、最も近い末端から最も遠い末端へ、ステントが約3回転する間に1回のスプレーサイクルを行う速度の並進運動させながら、組成物を実質的に水平にスプレーする。典型的には、層間に、1分未満、通常は約1/2分間の間隔をおく。当然のことながら、層の数だけ実施し、特別な適用に着いては変化させる。例えば、図1の18におけるような典型的な結合層(tie-layer)で、放出面積の1 cm² 当たり3-4 mgのヘパリン被覆レベルでは、20サイクルの被覆適用が必要であり、3.5 mm径と14.5 cm長のステントについて約30 mlの溶液が消費される。

20

【0052】

モーターの回転速度は、当然のことながら、組成物の粘度及びスプレーノズルの流速と同様に、層状構造を所望のものに修正するように調節される。一般的に、上記の混合物では、ステントのサイズにもよるが、30-50 rpmの範囲の回転速度、及び、1分当たり4-10 mlの範囲の被覆組成物というスプレーノズル流速で最も良い結果が得られた。より複雑化した、コンピュータ制御の被覆層値は、工場に適しているとされる方法をうまく自動化するであろう。

【0053】

30

適用した数層の層が、18において下被覆と呼ばれるものを形成する。ある工程では、さらに上側の下被覆が、生物学的活性剤量について同じ組成でも異なる組成でもよいが、マトリクスに積層される。例えば、ポリマー材料及び架橋剤は、20における上層として適用できる。上層の適用は、下被覆の被覆方法に従うが、その数及び厚さは任意である。もちろん、層の厚さはステントの回転速度及びスプレー条件を調節することによって調整できる。一般に、全被覆厚さは、スプレーサイクルの回数または全被覆を構成する薄い被覆によって制御される。

【0054】

図1の22に示すように、被覆されたステントは、次いで硬化工程を施され、プレポリマー及び架橋剤が協力して、生物学的活性種を含有する硬化ポリマーマトリクスを形成する。硬化工程は、溶媒キシレン、THF等の蒸発、及び、ポリマーの硬化及び架橋を含む。ある種のシリコン材料は、比較的低い温度(例えば、室温~50℃)で硬化し、室温加硫(RTV)工程として知られる。しかし、より典型的には、硬化工程は材料の高温硬化を含み、被覆されたステントは、約90℃又はそれ以上のオーブンに、約16時間入れられる。温度は、デキサメタゾン含有被覆ステントでは、150℃まで上げることができる。もちろん、時間及び温度は、特定のシリコン、架橋剤及び生物学的活性種によって変えることができる。

40

【0055】

上記のように被覆及び硬化されたステントは、将来移植されるための包装をされる前に滅菌しなければならない。滅菌については、特にヘパリン含有被覆に対してはガンマ線照射

50

が好ましいが、本発明の方法で被覆され硬化されたステントは、ガンマ線滅菌を施した後、被覆、硬化下ステントに、まず24における前処理を行わずに、カテーテルを用いて血管又は他の体腔に輸送すると、最初の形状に回復するのが遅いことがわかった。

【0056】

前処理工程は、被覆及び硬化されたステントの非圧迫状態でのアルゴンプラズマ処理を含む。この方法では、ステントはPlasma Science 350 (Himont / Plasma Science, Foster City, CA)のようなプラズマ表面処理システムのチャンバーに配置される。このシステムは、反応チャンバー、及び、マイクロプロセッサ制御システムを備えた13.56MHz及び0-500ワットの出力で作動するRFソリッドステート発生器、および、完全真空ポンプ容器を具備する。反応チャンバーは、16.75インチ(42.55cm)×13.5インチ(34.3cm)×17.5インチ(44.45cm)深さの、妨げのない作動容積を有する。

10

【0057】

プラズマ工程では、圧迫されていない被覆ステントは、反応チャンバー内に配置され、系を窒素でパージして、20-50mTorrの真空にする。その後、プラズマ処理のために、不活性ガス(アルゴン、ヘリウム、又はこれらの混合物)を反応チャンバーに導入する。特に好ましい作動方法は、アルゴンガスを用い、200から400ワットの範囲の電力、100-450mTorrに相当する1分間当たり150-650標準mlの流速で作動し、30秒から約5分間露出することである。ステントは、プラズマ処理の後即座に取り出してもよいし、アルゴン雰囲気内に、さらなる時間、典型的には5分間保持してもよい。

20

【0058】

この後、26に示すように、ステントは、2.5-3.5Mradのガンマ線滅菌に曝される。照射は、ステントを径方向に圧迫しない状態または径方向に圧迫した状態のいずれかで行われる。

しかし、表面は、プラズマ処理の前に、あるいは、滅菌の直前に、さらなる加工方法の一つによって修飾しておくのが好ましく、それらの加工方法の幾つかは、以下の実施例に関連して記載される。

【0059】

【実施例】

30

実施例1. ヘパリン溶出被覆のフルオロシリコーン表面処理

ステントの下被覆は、上記のように複数の塗布層として被覆し、その後、22に記載したように硬化した。下被覆のヘパリン含有量は37.5%であり、被覆厚さは約30-40μmであった。30において、シリコーン懸濁液(Applied Silicone #40032)から、シリコーン懸濁液を秤量し、テトラヒドロフラン(THF)を、V(THF)=1.2×フルオロシリコーン懸濁液重量との関係に従って添加することにより、フルオロシリコーン(FSi)スプレー溶液を調製した。溶液を極めて良く攪拌し、32において、18における下被覆の適用工程の技術を用いてステントにスプレー塗布し、被覆ステントは、90℃で16時間硬化させた。被覆ステントは、アルゴンプラズマ処理した後、上述の方法に従って工程22-26によりガンマ線滅菌した。

40

【0060】

図7は、リン酸バッファー系における、フルオロシリコーン上被覆有り(w)又は上被覆無し(w/o)での、ヘパリン放出速度のプロットである。上被覆の厚さは、約10-15Åである。図7のグラフには現れていないが、FSi無しの被覆の放出速度は、FSi有りに比較して、初期には、例えば最初の2時間の間は、約25倍であったことに注意すべきである。これは、当然のことながら、明らかにグラフのスケールから外れている。しかし、FSi上層、即ち拡散バリアを持つ被覆が、低下した初期放出速度と、第1日目後から第1週目を越えて第10日目に至る向上した溶出速度を示すことは特記に値する。さらに、フルオロシリコーン(FSi)上被覆は、フッ素化物の高い電気陰性度により、生物学的に活性なヘパリン種の溶出中及び後において非トロンボゲン表面性質を維持する。

50

さらに、ヘパリン脱離自体の負電荷により、フルオロシリコーン上被覆の電気陰性は、少なくとも部分的に、修正されたヘパリン放出速度プロファイルの責を負っている。

【0061】

図8は、16.7%の埋め込まれたヘパリンを含むフルオロシリコーン(FSi)上被覆のプロットと、フルオロシリコーンのみのもののとの比較である。下被覆は、図7で用いた37.5%のヘパリンを含み約30-40 μ mの厚さのものと同一である。これらの溶出速度は、ヘパリンの初期の爆発的放出を極めて低減したヘパリン無しのFSi上層に匹敵する一方、FSi上層中のヘパリンは、試験期間に渡って、僅かに多く放出された。

【0062】

実施例2. 薬物溶出下被覆へのポリエチレングリコール(PEG)の固定化

10

下被覆は、実施例1のように22においてステントに被覆され硬化される。ステントは、次いで24のにおいてアルゴンガスプラズマで、40においてアンモニウムガスプラズマで処理される。アルゴンガスプラズマ処理の装置及び方法は上述の通りである。アンモニウムプラズマ処理は、アルゴンガスプラズマ処理の直後に行われ、被覆表面をアミノ化する。アンモニウム之流速は1分間あたりに100-700立方センチメートル(ccM)、好ましくは500-600ccMである。電子プラズマ出力は、50-500ワット、好ましくは~200ワットである。プロセス時間は30秒-10分間、好ましくは~5分間である。

【0063】

アミノ化の直後に、ステントは42において、親電子的に活性化されたポリエチレングリコール(PEG)溶液中に浸漬される。PEGは、タンパク質吸収の阻害剤として知られる。親電子的に活性化されたPEGは、PEGニトロフェニルカーボネート、PEGトリクロロフェニルカーボネート、PEGトレシレート、PEGグリシジルエーテル、PEGイソシアネート等であり、任意に、メチル基で停止された末端を有していてもよい。PEGの分子量は、約1000-6000の範囲、好ましくは約3000である。単純なアンモニウムアミノ化は、エラストマーポリマー(例えばシリコーン)表面に、多量の第1級及び第2級アミンを生成しないことが観察された。それよりも、表面上では、イミン(>C=N-H)及び他のより酸化性の窒素を含む基が優勢となる。一般に、PEGの官能基が表面上のイミン及び予想される他の窒素含有基との反応にNaBH₃CN等の還元剤を添加して、表面上にPEGを固定化する必要がある。典型的なNaBH₃CNの濃度は、約2mg/mlである。PEG及びその誘導体は、水及び多くの極性及び芳香族溶媒に溶解し、被覆に用いられる溶媒は、PEGの溶媒ではあるが下被覆中の薬物の溶媒ではなく、浸出による薬物の喪失を防止するようにすべきである。ヘパリン溶出被覆の場合、ヘパリンを溶解しないので、ホルムアミドとメチルエチルケトン(MEK)の混合溶媒、または、ホルムアミドとアセトンの混合溶媒が好ましい溶媒である(好ましくは、容量比がホルムアミド30:MEK又はアセトン70)。PEGの濃度、反応時間、反応温度、及びpH値は、用いるPEGの種類によって変化する。ヘパリン溶出被覆の場合、(30-70)ホルムアミド/MEK中の5%PEGトレシレート(tresylate)が有効に用いられる。PEGは、次いで表面に共有結合される。次に、上述したように、この具体物を滅菌するためにガンマ線照射が用いられる。

20

30

40

【0064】

抗凝固材料であるヘパリンについて、下被覆中の濃度は、通常は約30-50%であり、上被覆中の濃度は、約0-30%の活性材料である。下被覆に対する上被覆の被覆厚の比率は、約1:10から1:2まで変化し、好ましくは約1:6から1:3の範囲である。

【0065】

実質的に孔を含まない上被覆を製造するために、ポロシゲンなどの、上被覆から脱離または溶出する可能性のある材料は、上被覆形成に用いる組成物に含めるべきではない。実質的に非孔性の上被覆を調製する一つの方法は、実質的に純粋なポリマ材料からなる上被覆組成物を適用することである。これらの材料は、好ましくは、埋め込まれた装置に、生物学的活性材料の放出中及び後に、生体適合性を付与する。

50

【0066】

下被覆を部分的にのみ被う上被覆は、多くの方法で形成することができる。これらの方法は、上被覆の厚さを制御して、下被覆中のある種の薬物の径より薄くすることを含む。例えば、下被覆中で用いられる薬物が、 $5\text{ }\mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有しているとき、粒子の15%が $8\text{ }\mu\text{m}$ 以上である可能性がある。分子レベルでは、表面の非平滑性は、少なくとも $5\text{ }\mu\text{m}$ より大きい。約 $5\text{ }\mu\text{m}$ 以下の上被覆の適用により、平滑でない表面はある程度は滑らかになる。しかし、未被覆の領域は残り、それが水をした被覆に透過させ、薬物粒子を膨潤させたり薬物を溶解させたりする。浸透圧により、薬物は未被覆領域を通して溶出する。浸透圧が高すぎると、上被覆にクラックや空隙（ボイド）を発生させ、薬物が下被覆から体内に溶出する。

10

【0067】

図9に例示したように、プロテゼ101の表面を被う被覆102において、被覆102の薄い上被覆104は、被覆102の下被覆103を部分的にのみ被っている。下被覆103の全表面は被わない上被覆104を有することにより、多数の薬物粒子105を含む下被覆103の一部が、埋め込み部位において体液に露出され、薬物105が放出される。薬物105の平均粒子サイズとほぼ同じ厚さを持つ上被覆104を用いることにより、ある大きなサイズの薬物粒子106は、上被覆104に被われなくなる。

【0068】

部分的に被う上被覆を形成する他の方法は、下被覆のエラストマーと不溶性のポリマーを、上被覆の生体適合性材料として用いることを含む。材料間の不溶性のために、上被覆内に微小球分離が形成されることにより、下被覆に部分的な未被覆部分が残される。当業者には、このような不溶性材料の組み合わせは周知である。

20

【0069】

他の方法は、上被覆の貧溶媒洗浄を施し、生体適合性ポリマーを収縮させて、上被覆に凹凸の表面空隙を生成させ、上被覆がした被覆の一部を被うようにさせることである。

【0070】

部分的に又は全体的にした被覆を被う上被覆のさらなる製造方法は、（硬化の前または後に）異なるヤング率を持つ上被覆及び下被覆材料を用いることである。例えば、下被覆材料に比較して高いヤング率を持つ上被覆材料を用いることができる。被覆した装置を輸送装置に装着したとき、あるいは、被覆下装置を展開している間に、上被覆は、圧縮、引張、又は他のタイプの機械的攻撃を受ける。上被覆は高いヤング率を持つので、上被覆中にクラックやボイドを発生しやすく、下被覆中の薬物は、そこを通して溶出する。

30

【0071】

上被覆の他の形成方法は、上被覆に生体吸収性材料を用いることを含み、それは、下被覆を全体的又は部分的のみに被うようにできる。被覆された装置が体液に接触すると、上被覆は、表面または上被覆の大半に渡って分解し始める。分解速度は、用いる生体吸収性材料のタイプに依存する。上被覆が部分的に吸収されると、下被覆は身体組織に露出され、下被覆中の薬物が放出されるが、爆発的放出又は効果は低減される。

【0072】

医師は、ステント装着過程の間、患者に抗血小板物質／抗凝固薬のボラス注射を与えるので、爆発的放出の抑制は、薬物負荷量の低減も可能にする、言い換えれば、被覆厚さの低減を可能にする。その結果、ステントに埋め込まれた薬物は無駄無く全部使用される。可能な限り薄い被覆形態において、第1日目の放出を長引かせ、第2及び第3日目の放出を最大にすると、特にヘパリン等の薬物が混合されている場合に、急性又は準急性の血栓症が低減される。

40

【0073】

図4は、類似の厚さを有する被覆についての薬物負荷量の一般的影響を示す。初期溶出速度は、図5に示すように薬物負荷量に従って増加する。また、放出速度は、同じ負荷量であれば被覆の厚さによって増加するが、同じ薬物負荷量及び類似の下被覆厚さについて図6に示すように、上被覆の厚さには反比例する傾向がある。

50

【0074】

しかし、今日までに集めたデータから明らかになったことは、本発明の方法が、薬物の溶出速度を、特定のステントへの適用の要件に合致するのに望まれる方法で制御することを可能にしたことである。同様に、ステント被覆は、2又はそれ以上の薬物の組み合わせ、及び、薬物放出順序、及び、制御された速度を用いて調製できる。例えば、抗増殖薬を下被覆に混合し、抗血小板物質を上被覆に混合してもよい。このようにすれば、抗血小板物質、例えばヘパリンが最初に溶出し、引き続き、抗増殖薬が溶出するので、埋め込んだステントの安全なカプセル化がより良好になされる。

【0075】

ヘパリン濃度測定は、アズールA染料のヘパリン希釈溶液との複合化によって作成した標準曲線を用いてなされた。周知の方法で、標準曲線を作成するのに16の標品が用いられた。

10

溶出試験では、ステントは、約37℃のインキュベータ内で、pH7.4のリン酸バッファ溶液に浸漬された。溶出したヘパリンの量を測定するために、周期的な溶液のサンプリングを続けた。各サンプリングの後、各ステントは、ヘパリンを含まないバッファ溶液中に移した。

【0076】

上述のように、エラストマー材料に許容されるヘパリン負荷量は変化するが、シリコン材料の場合は、ヘパリンは層の全重量の60%を越えてもよい。しかし、最も有利に用いられる負荷量は、層の全重量の約10%から45%の範囲である。デキサメタゾンの場合、負荷量は、層の全重量の50%またはそれ以上とすることができるが、好ましいのは約0.4%から45%の範囲である。

20

【0077】

金属ステントに適用可能な薄い表面被覆構造に生物学的活性種を混合する機構が、本発明の重要な態様であると認められるであろう。比較的厚い壁のポリマーの溶出ステントまたはあらゆる上層膜が多くの従来の薬物溶出装置で必要とされ、同様に、生物学的活性種の運搬のために生分解性または再吸収性の媒介物の利用が求められている。この技術は明らかに、長時間輸送、及び、ステント自体の独立した機械的または治療的利点の妨害の最小化を可能にする。

【0078】

30

被覆材料は、特別な被覆技術、被覆／薬物の組み合わせ、及び薬物注入機構に注意して設計される。被覆中の生物学的活性種の放出の特別な形態及び機構を考慮することは優れた結果を生ずる技術を可能にする。このように、被覆構造からの生物学的活性種の輸送は、種々の応用に適応させて設計することができる。

【0079】

上記の実施例は、2つの異なる薬物負荷量または放出される生物学的活性材料の比率を有する被覆について示したが、これは本発明について何ら限定するものではなく、所望の放出プロフィールを達成するために、任意の層数及び負荷の組み合わせが用いられることが意図されている。例えば、層中の負荷量が徐々に変化するものも用いられ、例えば、内側の層において高い負荷量が用いられる。また、薬物負荷を全く含まない層も用いられる。例えば、拍動ヘパリン放出システムは、被覆内の一部に、ヘパリン含有層が交互にシリコン又は他の材料の無負荷の層の間に挟まれた被覆によって達成される。言い換えれば、本発明は、明示していない数の組み合わせが可能であり、埋め込まれたステントに対して、生物学的苛性材料の放出の制御に関して極めて大きな柔軟性をもたらす。適用された各層は、典型的には約0.5ミクロンから15ミクロンの厚さである。スプレーされた層の合計数は、もちろん、広い範囲で変化でき、10層未満から50層以上、通常は20から40層が含まれる。また、被覆全体の厚さも広範に変化できるが、一般的には、約10から200ミクロンである。

40

【0080】

被覆のポリマーは、ステント材料に薄層として接着できる任意の相容性、生体安定性エラ

50

ストマー材料であってよいが、疎水性材料が好ましい。これは、疎水性材料では、生物学的活性種の放出が、一般的に予想通りに制御できることがわかったからである。好ましい材料は、特にシリコーンゴムエラストマー及び生体安定性ポリウレタンを含む。

【0081】

ここに、特許法に従い、当業者に、この新規な思想を応用し、必要に応じて実施例の実施態様を構成及び利用するのに必要な情報を提供するために、本発明をかなり詳細に説明した。しかし、本発明は特定の異なる装置によっても実施できること、及び、本発明自体の範囲から離れることなく種々の変形が可能であることを理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の方法の工程を示す流れ図である。

10

【図2】2週間に渡って放出されたヘパリンの割合を示す多層系についての放出プロフィールを示すグラフである。

【図3】2週間に渡って放出されたヘパリンの相対的放出速度を示す多層系についての放出プロフィールを示すグラフである。

【図4】長時間の非トロンボゲン表面を与える付加的手段のない場合の、2週間に渡るヘパリンの放出を示す、類似の被覆厚さにおける異なる薬物負荷量についての放出速度のプロフィールを示すグラフである。

【図5】長時間の非トロンボゲン表面を与える付加的手段のない場合の、2週間に渡るヘパリンの放出を示す、与えられたヘパリン負荷量における薬物放出速度を示すグラフである。

20

【図6】下被覆と上被覆のヘパリンの比率を一定に維持しながら、与えられた下被覆と上被覆材料の厚さを変えたときの放出速度を示すグラフである。

【図7】フルオロシリコーン(FSi)が有る場合(w)及び無い場合(w/o)の、pH7.4のリン酸バッファー系中におけるヘパリン放出速度をプロットしたグラフである。

【図8】フルオロシリコーン(FSi)のみを含む上被覆を、16.7%のヘパリンを埋め込んだFSi上被覆との比較において、pH7.4のリン酸バッファー系におけるヘパリン放出速度をプロットしたグラフである。

【図9】生物学的活性材料を含有し部分的に上被覆で被われた下被覆で被覆された埋め込み可能なプロテアーゼの表面を示す模式図である。

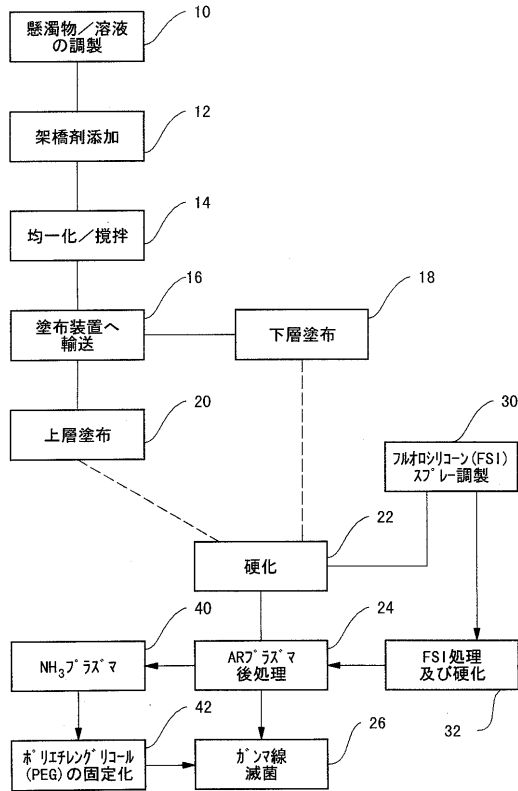
30

【符号の説明】

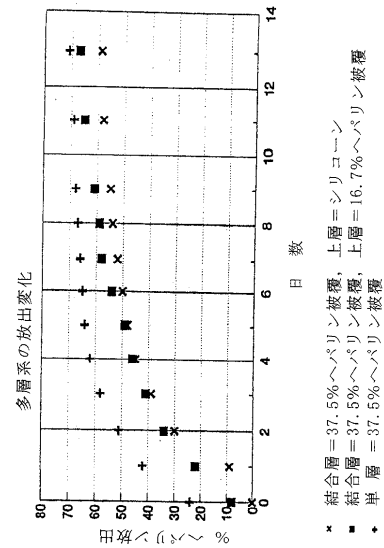
101：プロテアーゼ、102：被覆、103：下被覆、104：上被覆、

105：薬物粒子、106：未被覆領域(大きなサイズの薬物粒子)

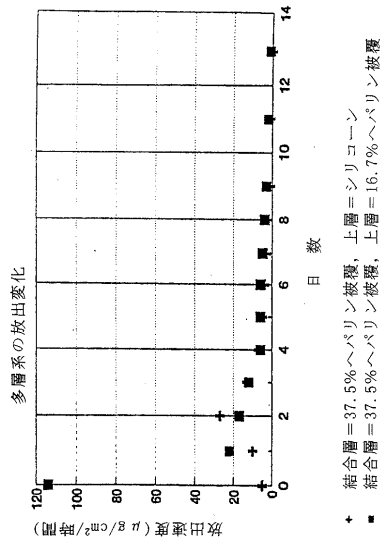
【図 1】



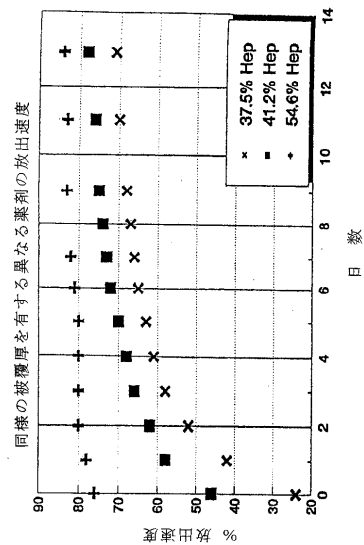
【図 2】



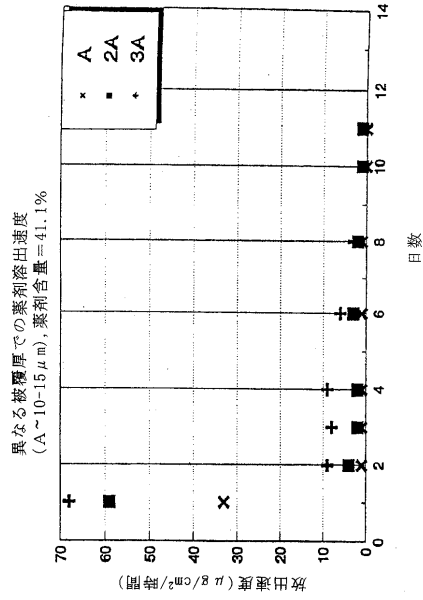
【図 3】



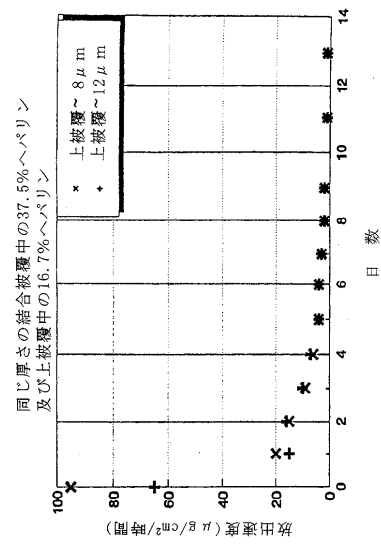
【図 4】



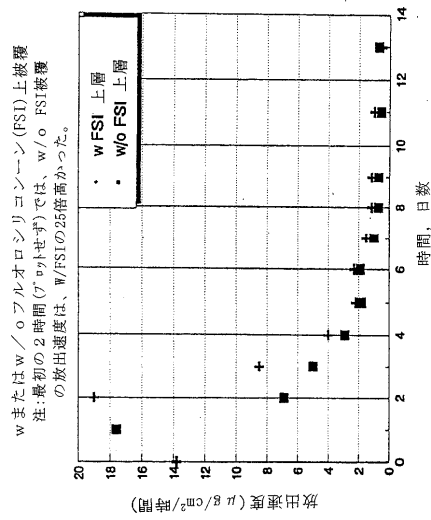
【図 5】



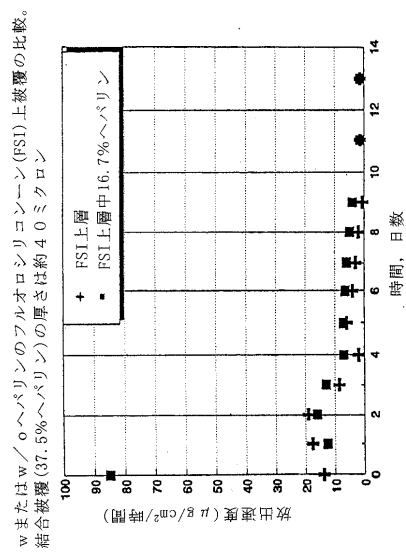
【図 6】



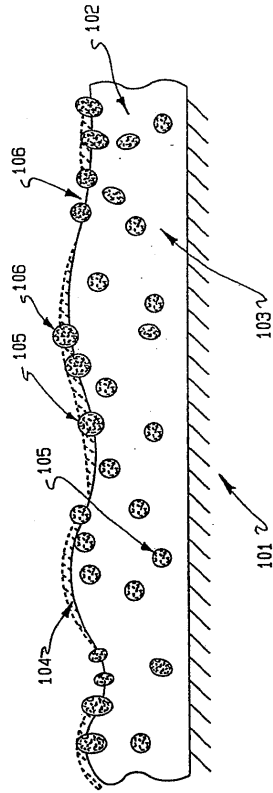
【図 7】



【図 8】



【図 9】



フロントページの続き

(74)代理人 100106493

弁理士 松富 豊

(74)代理人 100107836

弁理士 西 和哉

(74)代理人 100108394

弁理士 今村 健一

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100100077

弁理士 大場 充

(72)発明者 ニ・ディン

アメリカ合衆国・ミネソタ・55446・プリマス・ジュノー・レーン・4365

(72)発明者 マイケル・エヌ・ヘルムス

アメリカ合衆国・カリフォルニア・90807・ロング・ビーチ・ライム・アヴェニュー・4400

審査官 川口 裕美子

(56)参考文献 国際公開第97/10011 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 9/00

A61K 47/00

A61M 37/00