

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4971163号
(P4971163)

(45) 発行日 平成24年7月11日 (2012. 7. 11)

(24) 登録日 平成24年4月13日 (2012. 4. 13)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 F 2/84 (2006. 01)

A 6 1 M 29/00

A 6 1 M 25/10 (2006. 01)

A 6 1 M 25/00 4 1 O B

A 6 1 L 31/00 (2006. 01)

A 6 1 L 31/00 Z

請求項の数 20 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2007-530249 (P2007-530249)
 (86) (22) 出願日 平成17年8月25日 (2005. 8. 25)
 (65) 公表番号 特表2008-510593 (P2008-510593A)
 (43) 公表日 平成20年4月10日 (2008. 4. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/030759
 (87) 国際公開番号 W02006/026587
 (87) 国際公開日 平成18年3月9日 (2006. 3. 9)
 審査請求日 平成20年6月5日 (2008. 6. 5)
 (31) 優先権主張番号 10/928, 587
 (32) 優先日 平成16年8月26日 (2004. 8. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504183388
 アボット カーディオヴァスキュラー シ
 ステムズ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
 5054-2807, サンタ クララ,
 3200 レイクサイド ドライヴ
 (74) 代理人 100090033
 弁理士 荒船 博司
 (74) 代理人 100093045
 弁理士 荒船 良男
 (72) 発明者 ホッセイニ, シード, エフ. エー.
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
 4555, フレモント, 34325
 テューペロ ストリート

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コーティングされたステント—バルーンアセンブリの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カテーテルアセンブリのバルーン上に、ギャップ領域によって分けられた支柱を有するステントを取り付ける工程と、

その後、前記ステントのギャップ領域によって露出されたバルーンの領域を残して前記ステント上にステントコーティングを形成する工程と、

を有するコーティングされたステント—バルーンアセンブリの製造方法。

【請求項 2】

前記バルーン上に前記ステントを取り付ける工程は、前記バルーン上に前記ステントを圧着して、前記バルーンに前記ステントを係合させる工程、を備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記バルーン上に前記ステントを取り付ける工程に先立って、前記バルーン上に犠牲層を形成する工程をさらに備え、

前記ステントコーティングを形成する工程は、

前記ステント上にコーティング材を付着する工程と、

前記コーティング材が前記ステントの外側表面上に残るように前記バルーンから前記犠牲層を取り除く工程と、を備える請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記犠牲層が、前記バルーンを流体にさらすことによって除去される、請求項 3 に記載

10

20

の方法。

【請求項 5】

前記犠牲層には、オリゴ糖、多糖類、D型グルコース、グルコース、ヘパリン、イオン性塩、塩化カリウム、硫酸銅、重炭酸ナトリウム、ヨウ素塩、アミノ酸、ポリマー、活性物質、薬剤または二薬効結合薬剤（コドラッグ）からなる群から選択された材料を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記犠牲層は、低分子量材を含む請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

前記犠牲層は、ヒルデブランド溶解度パラメータが $8.5 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$ 以上である材料を含む、請求項 3 に記載の方法。 10

【請求項 8】

前記犠牲層は、ヒドロゲルを含む請求項 3 に記載の方法。

【請求項 9】

前記ヒドロゲルが、ポリ（エチレングリコール）、N-イソプロピルアクリルアミド、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、プルロニック-ポリ（アクリル酸）グラフト共重合体、プルロニック-キトサングラフト共重合体、エラスチン模倣ポリペプチド、および前記の組み合わせおよび混合物からなる群から選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

20

前記ステントコーティングを形成する工程は、

前記ステントの支柱の間の前記ギャップ領域によって露出されたバルーン領域上に犠牲層を形成する工程と、

その後、前記ステント上にコーティングを形成する工程と、

その後、前記コーティングが前記ステントの外側表面上に残るように前記犠牲層を除去する工程と、

を備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記犠牲層が、前記バルーンを流体にさらすことによって除去される、請求項 10 に記載の方法。 30

【請求項 12】

前記犠牲層には、オリゴ糖、多糖類、D型グルコース、グルコース、ヘパリン、イオン性塩、塩化カリウム、硫酸銅、重炭酸ナトリウム、ヨウ素塩、アミノ酸、ポリマー、活性物質、薬剤または二薬効結合薬剤（コドラッグ）からある群から選択された材料を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

前記犠牲層は、低分子量材を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

前記犠牲層は、ヒルデブランド溶解度パラメータが $8.5 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$ 以上である材料を含む、請求項 10 に記載の方法。 40

【請求項 15】

前記犠牲層は、ヒドロゲルを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 16】

前記ヒドロゲルが、ポリ（エチレングリコール）、N-イソプロピルアクリルアミド、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、プルロニック-ポリ（アクリル酸）グラフト共重合体、プルロニック-キトサングラフト共重合体、エラスチン模倣ポリペプチド、および前記の組み合わせおよび混合物からなる群から選択される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

カテーテルアセンブリのバルーン上に犠牲層を形成する工程と、 50

その後、ギャップによって分けられた支柱を含むステントをバルーン上に取り付ける工程と、

その後、前記ステント上にステントコーティングを形成する工程と、

その後、前記犠牲層の全部または一部を除去する工程と、

を備える、コーティングされたステントーバルーンアセンブリの製造方法。

【請求項 18】

前記犠牲層を除去した後に、前記ステントの前記支柱の下の犠牲層のうちの一部分がバルーン上に残る、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記犠牲層は、活性物質または治療薬剤を含む、請求項 18 に記載の方法。

10

【請求項 20】

バルーン上にギャップによって分けられた支柱を含むステントを取り付ける工程と、

その後、前記ステントの支柱の間の前記ギャップの領域において、前記バルーン上に、犠牲層を形成する工程と、

その後、前記ステント上にコーティングを形成する工程と、

その後、前記コーティングが前記ステントの外側表面上に残るように前記犠牲層を除去する工程と、

を備える、コーティングされたステントーバルーンアセンブリの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、ステントをコーティングする方法に関する。特に、カテーテルアセンブリのバルーン上に取り付けられたステントをコーティングする方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ステントは、薬剤を送付できるよう改良されている。薬剤や治療剤を含浸させた高分子担体が、ステント上にコーティングされる。コーティングの従来方法は、例えば、溶媒と、溶媒中で溶解したポリマーと、それらの混合物中で分散された治療薬剤とを含む配合物中に、ステントを浸すかまたは当該配合物をステントに吹き付けるかによって、当該配合物を塗布する方法である。その溶媒は蒸発してもよく、ステント支柱の表面上には、ポリマー中に浸透した、ポリマーや治療薬剤のコーティングが残される。ステント上に当該配合物を浸し塗りしたり吹き付けたりすると、ステントの全表面、すなわち内腔（内側）と外面（外側）の両方の表面、がコーティングで完全にカバーされてもよい。しかし、ステントの内腔表面をコーティングすると、ステントの送付能力およびコーティングの機械的な完全性に悪影響をもたらす。さらに、治療上の観点からは、ステントの内側の表面上の治療薬剤は、血流によって洗い流され、通常わずかな治療上の影響をもたらす。一方、ステントの外側の表面上の薬剤は、内腔とは対照的に、細胞組織へと直接送付される。ステントをコーティングするポリマーはまた、身体からの反応を引き起こす。異物の量を減少させることは、益あるのみである。

30

【0003】

40

簡潔に言うと、カテーテルアセンブリの膨張可能なバルーンが、コーティングされたステントの中空の穴の中に挿入される。ステントは、圧着プロセスによってしっかりとバルーン上に取り付けられる。バルーンが膨張してステントが体内に埋め込まれ、バルーンは収縮し、そしてステントの内腔から引っ張り出される。ステントの内側のポリマーコーティングは、ステントと、ステントが送付のために圧着されるカテーテルアセンブリのバルーンとの間の摩擦係数を増加させうる。さらに、「粘り気のある」または「粘着性のある」粘度を有するポリマーもある。ポリマー材の摩擦係数が増加するか、またはポリマー材がカテーテルバルーンに粘着するかした場合、バルーンが収縮した後ステントがうまく離れない可能性がある。ステントコーティングがバルーンに粘着した場合、ステントの配置の後に続くバルーンの収縮と引き抜きプロセスの間に、コーティングまたはその一部分が、

50

ステントから剥がれ落とされることもありうる。粘着性のあるポリマーステントは、配置後にバルーンによる広範な剪断損傷を受けることがあり、その結果、血栓形成性のステント表面やまた塞栓性の細片も生じうる。バルーンが拡張されると、ステントコーティングは伸張できるが、そのような剪断応力の結果として剥離することもある。

【 0 0 0 4 】

従って、ステントの内側表面のコーティングを除去すると有益である。ステントの内側表面上のコーティングを除去するために、圧着後コーティングプロセスが提案されている。簡潔に言うと、バルーン上にステントを取り付けた後、ステントはコーティングの配合物の中に浸されるかまたは配合物がステント上に吹き付けられてもよい。ステントの内側表面上にはコーティングがされないにしても、ステントの支柱の間のバルーンの表面上にもまたコーティングは付着している。この種のコーティングでは、バルーンに対するステントの粘着の問題や、バルーンの拡張、収縮と引き抜きに際してのコーティングの不具合の形成の問題はなくならず、實際上、そのような問題はさらに悪化することもある。

【 0 0 0 5 】

バルーン上にステントを取り付けるに先立って、ステントをコーティングすると、ステントの外側表面上のコーティングもまた損傷されうる。柔らかいポリマーコーティングに対し様々な方向に圧力をかけすぎることによって、ステント圧着用具によりステントのコーティングの不具合が生じうる。より硬質または脆性のポリマーは圧着圧力の下でコーティングの不具合や亀裂を生じうる。ステントの圧着は、ステントの保持力がそれに依存しているという点で、製造段階において決定的に重要な工程である。ステントの圧着は、ステントを送付カテーテルまたは送付バルーンに取り付けて、医師が治療部位にステントを送付しようと望むまでステントがカテーテルまたはバルーンに取り付けられたままであるようにする動作である。現在のステント圧着技術は高度である。少し前は、あるプロセスではロール圧着機が使用された。当該圧着機では、その固有の剪断作用のせいで、多くのポリマーコーティングが損傷された。次に登場したのは、基本的にはドリルチャックである部分の中に取り付けられた金属の掴み具を使用したコレット圧着機である。その掴み具は径方向にのみ動く。この動きはコーティングを剪断するとは考えられていなかった、というのは、それはステント表面に対して法線力をかけるに過ぎないからである。しかしステントの形状によっては、圧着の間にステント支柱がはさみ状になるものもある。そのような形状では、圧着機が法線力しかかけていないとしても、ステント支柱のはさみ状の動作により、剪断力がかかる。最終的に、絞りまたはスライド楔型の着機により、主には法線力がかけられるものの若干の接線方向の剪断力がかかることになる。

【 0 0 0 6 】

ロール圧着機を使用するには、まずステントは、カテーテルのバルーン部分の上にゆるくスライドされる。このアセンブリは、ロール圧着機のプレートの間に配置される。自動式のロール圧着機では、これらのプレートが一体となって、規定の量の力がかけられる。その後、これらのプレートは、カテーテルに垂直な方向に、設定された距離を前後に動く。カテーテルはこの動きの下で前後に回転し、そしてステントの直径は減少する。このプロセスは2以上の工程に分解することができ、それぞれで独自のレベルの力と、並進運動の距離と、サイクル数とを有することができる。薬剤送付コーティングを有するステントについては、当該プロセスでは、カテーテルまたはカテーテル壁に対して垂直な方向に、ステントに相当大きな剪断力がかけられる。さらに、ステントが圧着されるにつれ、ステント表面と圧着プレートとの間に相対運動が加わる。結果として、当該圧着プロセスはステントコーティングに損傷を加える傾向がある。

【 0 0 0 7 】

コレット圧着機は概念的には同等にシンプルである。標準的なドリルチャックコレットには、いくつかのパイプの形状をした掴み具が備わっている。これらの掴み具は、外側の輪が回転されると、径方向に動く。当該圧着機を使用するには、ステントはカテーテルのバルーン部分の上にゆるく配置され、掴み具の間の中心スペースに挿入される。外側の輪を回転させると、掴み具は内側に向かって動かされる。当該装置の問題点は、圧着の終点

10

20

30

40

50

の決定または設定にある。ある方式では、掴み具が完全に閉まると、それらは接して、既知の直径の中央の穴が残るように設計される。当該アプローチによると、コレットを回転させてコレット止めに至らしめることで、ステントが既知の外径にまで圧着される。これは理想的にも見えるが、問題もある。ステントの支柱は、その厚さに許容誤差を有する。さらに、不従順なバルーンを折り畳むプロセスは、必ずしも再現可能ではない。その結果として、コレット圧着機は、それぞれのステントに異なる量の力をかけて、最終的に同一の寸法にする。この力や最終的な圧着後の直径が注意深く設定されない限り、ステントやバルーンの寸法のバラツキによって、ステントコーティングまたはバルーンに損傷が引き起こされうる。

【 0 0 0 8 】

10

さらに、コレットの掴み具は径方向に動くが、掴み具が圧着するに従い、それらは互いに近づく。この作用は、支柱のはさみ状の動きと共に、コーティングに接線方向の剪断力をかけ、これもまた損傷を引き起こしうる。最後に、コレット圧着機の実際の接触表面は、掴み具の先端である。これらの表面はかなり微細で、圧着の終点において円筒面を形成するにすぎない。その前段階では、ステント表面にかかる負荷は途切れている。

【 0 0 0 9 】

楔をスライドさせる型、または絞り型の圧着機においては、隣接したパイ片形状部は内側にねじれて動き、それはカメラの絞りの箔によく似ている。この圧着機は異なった2種類の終点を有するように設計されてもよい。それは最後にある一つの直径で終わるようにしてもよいし、固定された力はかけるが最後の直径は変動するようにしてもよい。コレット圧着機に関する上記の議論の通り、固定されたレベルの力を加えることには利点がある、というのは、支柱やバルーンの寸法がばらついても圧着力は変化しないからである。スライドする楔によりまず法線力がかかるが、それはステントコーティングに対して最も損傷が少ない。楔が互いにスライドすると、いくらかの接線力がかかる。しかし、剪断損傷は、コレット圧着機によるそれと比較して同等かまたは少ない。最後に、楔をスライドさせる型の圧着機だと、ステントの内側表面をほぼ円筒状にすることができ、それは圧着の際も同様である。これは、ステントの外側表面全体に対して圧着負荷が分配されていることを意味する。

20

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

30

【 0 0 1 0 】

現在の全てのステント圧着方法は純金属製のステントのために生み出された。ステントの金属、例えばステンレス鋼、には耐性があり、酷使されてもよい。圧着が強すぎる場合、通常は、ステントではなく、下部のバルーンが損傷される。しかし、ポリマーコーティングには別の課題がある。

【 0 0 1 1 】

本発明の方法では、バルーンにステントを圧着または取り付け後に、ステントの外側表面をコーティングすることによって、解決策が提供される。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 2 】

40

カテーテルアセンブリのバルーン上に、ギャップ領域によって分けられた支柱を有するステントを取り付ける工程と、

その後、前記ステントのギャップ領域によって露出されたバルーンの領域を残して前記ステント上にステントコーティングを形成する工程と、
を有するコーティングされたステントーバルーンアセンブリの製造方法が提供される。

【 0 0 1 3 】

カテーテルアセンブリのバルーン上に犠牲層を形成する工程と、

その後、ギャップによって分けられた支柱を含む前記ステントをバルーン上に取り付ける工程と、

50

その後、前記ステント上にステントコーティングを形成する工程と、
その後、前記犠牲層の全部または一部を除去する工程と、
を備える、コーティングされたステント—バルーンアセンブリの製造方法が提供される。

【 0 0 1 4 】

バルーン上にギャップによって分けられた支柱を含むステントを取り付ける工程と、
その後、前記ステントの支柱の間の前記ギャップの領域において、前記バルーン上に、
犠牲層を形成する工程と、

その後、前記ステント上にコーティングを形成する工程と、

その後、前記コーティングが前記ステントの外側表面上に残るように前記犠牲層を除去
する工程と、

を備える、コーティングされたステント—バルーンアセンブリの製造方法。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 5 】

図 1 は従来のステント 1 0 を示す図である。本発明の実施の形態は図 1 に示されたステ
ントパターンに限定されるべきではない、というのは、ここで説明される方法によって他
のタイプのステントもコーティングされてもよいからである。ステント 1 0 は、足場状の
網状組織を有するように示されており、この網状組織は、支柱 1 2 の間にギャップ 1 6 が
あるように、要素 1 4 によって接続された支柱 1 2 を含んでいる。議論を簡単にするため
、要素 1 4 も支柱とみなされてよい。ステントはバルーン拡張可能または自己拡張可能で
あってよく、単に心臓血管への適用だけではなく、多様な医学上の適用に使用されてもよ
い。ステントは、金属材、あるいは例えば本質的に生体吸収可能、分解可能又は浸食可能
であるといったポリマー材、または金属材とポリマーとの組み合わせによって作られてよ
い。

【 0 0 1 6 】

図 2 は、カテーテルアセンブリ 2 0 のバルーン 1 8 に取り付けられたステント 1 0 を示
している。図 2 は、図 1 で示したものと異なるパターンを有するステントを示している。

【 0 0 1 7 】

図 3 A—3 E を参照すると、本発明の一実施の形態のステントをコーティングする方法
が示されている。図 3 A は、外面 2 2 を有するバルーン 1 8 の部分断面図である。外面 2
2 上、またはその上方に犠牲コーティング層 2 4 が形成されている。「～上」という語は
、広い意味で使用されることとし、例えば、ステントまたはバルーン上の層とは、特に言
及のない限り、当該層とステント、または当該層とバルーンとの間の表面接触を意味する
わけではなく、それらの中間にある 1 つ以上の層も含まれる。犠牲コーティング層 2 4 が
形成された後、一実施の形態においては、いかなるコーティングも備えていないステント
が、バルーン 1 8 上に取り付け、すなわち圧着されうる（例えば、アリゾナ州フラッグス
タッフのマシン・ソリューション社から入手可能な S C 7 0 0 M S I ステント圧着装置を
使用することによって）。図 3 C は、ギャップ 1 6 を有するステントの支柱 1 2 を示して
いる。ステントプレス機を使用してさらにステントを押し付けて、バルーン 1 8 との係合
をより強固にしてもよい（例えば、マシン・ソリューション社から入手可能な F F S 7 0
0 M S I バルーン形成 / 折り畳み / 設置装置を使用することによって）。いくつかの実施
の形態では、ステントはコーティング層を含んでいてもよい。しかし、当該コーティング
層は圧着プロセスの間に損傷を受けうる。当該損傷はその後のコーティングの形成により
治癒されうる。図 3 D では、支柱 1 2 および犠牲コーティング層 2 4 の上方に均一に形成
されている、ステントコーティング 2 6 が示されている。いくつかの実施の形態では、よ
り選択的なコーティングプロセスが選ばれ、ギャップ 1 6 の中に形成されるコーティング
物質の量が最小化される。選択的コーティングプロセス、例えばインクジェットタイプま
たはマイクロインジェクターを使用するプロセス、によって支柱 1 2 の外側表面に形成さ

れるコーティングの量を制限することができる。ステントコーティング材の形成には、単層または多層の形成が含まれることを意図しており、多層の場合には、それぞれの層が同一であってもよく、またはそれぞれの層には異なった成分および材料が含まれてもよい。例えば、治療薬剤を含まない層または異なるポリマー材から作られたいくつかの層があってもよい。ステントコーティング材の形成に先立って、例えば空気ブラストといった、クリーニングが支柱 1 2 の表面に対して行われてもよく、あらゆる残留物や混入物も落とされる。いくつかの実施の形態では、当該洗浄によって犠牲層 2 4 は除去されないことという警告付きのクリーニング方法として、洗浄が採用される。当該洗浄は、犠牲層 2 4 に対して非溶媒であってもよい。図 3 E に示されているように、犠牲層 2 4 は除去され、その結果、ギャップ領域 1 6 におけるコーティング 2 6 が除去される。バルーン 1 8 の表面 2 2 には、少なくとも支柱 1 2 の間のギャップ領域 1 6 においては、いかなるコーティング層 2 6 も存在しない。いくつかの実施の形態では、支柱 1 2 に十分な圧力が圧着によってかけられて、バルーンの外側表面 2 2 に対して支柱 1 2 の内側表面を押し付けるようになっている。その結果として、犠牲層 2 4 は完全にまたは実質的に支柱 1 2 の下から除去される。いくつかの実施の形態では、犠牲層 2 4 は支柱 1 2 の下に残っていてもよく、最終的には体内で押し流される。これは、犠牲層 2 4 が生体親和的な材料、例えば毒性がないまたは非炎症性の材料から作られ、身体によって容易に処理され除去されうる場合に適用される。他の実施の形態では、犠牲層 2 4 が生体活性的であるか、または生体活性的な材料を含み、患者に対して治療上、予防上、および / または改善上の効果をもたらすようになっていてもよい。いったんステントが放されると、当該材料もまた体内組織内に局所的に放たれうる。別の実施の形態では、犠牲層 2 4 の除去プロセスの度合いによっては、支柱 1 2 の下部の層 2 4 もまた除去され得る。その後ステントに圧力がかけられ、バルーン 1 8 との係合がより強固になる。

【 0 0 1 8 】

別の実施の形態によれば、図 4 A — 4 E を参照すると、ステントはまずバルーン 1 8 上に取り付けられ、すなわち圧着され、そしてオプションとして上述のとおりさらに押し付けられる。ステントにはオプションとしてその上にコーティングが施されてもよいが、コーティングはない方が好ましい。図 4 B はバルーン 1 8 上の支柱 1 2 を示している。支柱 1 2 の外側表面が層 2 4 に覆われないように、バルーン 1 8 の表面 2 2 上のギャップ 1 6 の中に、犠牲層 2 4 は選択的に形成される。いくつかの実施の形態では、使用されるコーティング技術によっては支柱 1 2 もまた覆われることもあるし、または支柱 1 2 上に偶発的に材料が形成されることもある。そのような実施の形態では、支柱 1 2 の外側表面上の犠牲層 2 4 を除去する工程を付け加える必要がある。これは例えばガス（例えば、強制空気）の吹き付けまたはこすり取りによってなされる。その後、ステントコーティング 2 6 はステントバルーンアセンブリ上に形成される。犠牲層 2 4 を除去すると、ギャップ 1 6 中のステントコーティング 2 6 は容易に除去されるが、支柱 1 2 上のステントコーティング 2 6 は除去されない。バルーン 1 8 の表面 2 2 には、ギャップ領域 1 6 中の支柱 1 2 間のステントコーティング材料が存在しない。

【 0 0 1 9 】

ステントコーティング 2 6 が形成されることによって、犠牲層 2 4 が除去または溶解されてはならない。犠牲層 2 4 の内の一部は偶発的に除去されうるが、十分な量の層 2 4 が残されて、ステントコーティング 2 6 の不要な部分を適切に除去できるようにしておくべきである。例えば、ステント用コーティング材に溶媒が含まれる場合、当該溶媒は犠牲層 2 4 に対しては非溶媒として作用すべきである。さらに、犠牲層 2 4 を除去するのに流体が使用される場合、当該流体はコーティング層 2 6 に対しては非溶媒であるべきで、ステントの当該コーティング層 2 6 を除去したり、これに悪影響を及ぼさないようにしなければならない。

【 0 0 2 0 】

犠牲層 2 4 の保持を助けるために、バルーンの表面に粘着剤が形成されてもよいし、または犠牲層材に粘着剤が混合されてもよい。犠牲層 2 4 が溶液または懸濁液とは対照的に

10

20

30

40

50

乾燥粉末形態で形成されている場合、粘着剤は特に有用である。適切な粘着剤の代表例としては、フィブリン接着剤、シアノアクリレート、フォーカルシール（登録商標）（ポリエチレングリコールベースの合成ヒドロゲル）、カルボキシメチルセルロース、ゼラチン、レゾルシン、ホルムアルデヒド接着剤、シルクエラスチン、リシルペルオキシダーゼなどの *in situ* 架橋剤が加わったトロポエラスチン、および水溶性キトサンがある。

【0021】

犠牲層 24 は、コーティング材を除去または分解することのできるいかなる物質から作られてもよいし、またはそれが含まれていてもよい。除去は、バルク形態であってもよい。「バルク形態」とは、コーティング材の個々の粒子とは対照的な、コーティング材の断片のことを言う。材料の代表例としては、スクロース（キャラメルを含む）、D 型グルコース、グルコースおよびヘパリンなどのオリゴ糖および多糖類；塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸銅、重炭酸ナトリウムおよびヨウ素塩などのイオン性塩；グリシンなどのアミノ酸；およびヒアルロン酸、ポリ（エチレングリコール）または以下に記載されているポリマーなどのポリマーがある。の形態では、当該物質は、以下に記載された物質を含む、活性物質、薬剤または二薬効結合薬剤（コドラッグ）であってもよい。いくつかの実施の形態では当該物質は、低分子量の材料からできており、例えば身体によって容易に除去および排出される材料、または 60 ダルトンを下回る分子量を有する材料である。また別の実施の形態では、当該物質はイオン分子を含む。

【0022】

本発明のある実施の形態では、犠牲層 24 は親水性の材料を含んでいてもよいし、またはそれからできていてもよい。ある物質は、当該物質のヒルデブランド溶解度パラメータの値によって「親水性」または「疎水性」に分類される。「ヒルデブランド溶解度パラメータ」という用語は、物質の凝集エネルギー密度を示すパラメータ δ として定義される。当該パラメータ δ は以下のとおりに決定される：

$$\delta = (\Delta E / V)^{1/2}$$

ただし、 δ は溶解度パラメータ、 $(\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ ； ΔE は気化エネルギー、 cal / mole ； V はモル容積、 cm^3 / mol である。「親水性」とは、ヒルデブランド溶解度パラメータが 8.5、9、9.5、10、10.5、11 または 11.5 $(\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ 以上である物質のことを言う。

【0023】

また別の実施の形態では、犠牲層 24 は流体を吸収することのできる材料からできていてもよいし、それを含んでいてもよい。当該物質はヒドロゲルでもよい。「ヒドロゲル」とは、共有結合、イオン結合または水素結合で架橋されることにより水分子を吸収、封入してゲルを形成し得る、3 次元の開放格子構造をとるポリマーである。ヒドロゲルの代表例には、ポリ（エチレングリコール）、N-イソプロピルアクリルアミド、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、プルロニック-ポリ（アクリル酸）グラフト共重合体、プルロニック-キトサングラフト化共重合体、エラスチン模倣ポリペプチド、および前記の組み合わせおよび混合物が含まれる。

【0024】

犠牲層 24 および / またはステントコーティング層 26 は、吹きつけ（例えば、ロードアイランド州イーストプロビデンスの EFD 社製の VALVE MATE 7040 制御システムを備える EFD 780S 吹き付け装置）、浸し塗り、はけ塗り、マイクロインジェクション等によって形成される。ステントのパターンに従う、または支柱 12 の外側表面ではなくステント支柱 12 の間のギャップ 16 内に犠牲層 24 を形成するよう、プログラムされたマイクロインジェクションディスペンサのように、層形成は自動化されることもできる。自動化システムの一つは、米国特許第 6,395,326 号で開示されている。マスキング技術も、当業者に知られているように、ステントまたはバルーン 18 の選択的コーティングに使用されてもよい。犠牲層 24 は乾燥粉末形態において形成されてもよい。乾燥粉末とは、約 10% より少ない、5% より少ない、1% より少ない、0.1% より少ない、または 0% の残余流体（例えば溶媒または水）を包含する粒子の集合体のことを言

10

20

30

40

50

う。また、犠牲層 24 はウエット、またはセミウエットコーティングとしても形成されてもよい。例えば、層 24 の材料は、粒子として液状媒体中で混合または分散されてもよいし、または液体キャリア中で部分的または完全に溶解されてもよい。当該材料が層形成のために液体と混合された場合、当該液体はコーティング材料の付与の前に蒸発してもよい。しかし、いくつかの実施の形態では、コーティング材料をウエットな、またはセミウエットな犠牲層 24 に形成した方が利点があるかもしれない。これによって、犠牲層 24 によってより効果的に、コーティング層 26 の不用な部分を除去することができる。ウエットな、またはセミウエットなコーティングは、0.1%、1%、5%、または10%またはそれよりも多い水または溶媒を含んでいる。いくつかの実施の形態では、コーティング層 26 が乾燥した犠牲層 24 に形成されることが好ましい。

10

【0025】

いくつかの実施の形態では、犠牲層 24 は除去用流体を付与することにより除去されることができる。当該付与は、浸し塗りまたは吹き付けによりなされることができる。上述の通り、当該流体は、ステントコーティングに対して非溶媒であるべきである。犠牲層 24 を除去するのに使用され得る流体の代表例としては、水；メタノール、イソプロピルアルコールおよびエタノールのような一価アルコール、二価アルコールおよび多価アルコールを含むアルコール；アセトン；超臨界二酸化炭素のような超臨界流体；および前記の混合物である。ある実施の形態では、当該流体は、超臨界二酸化炭素と、メタノール、イソプロピルアルコール、エタノールおよびアセトンのうちの1つ以上との混合物である。別の実施の形態では、当該流体は、水とアルコール（例えば80/20%（w/w）水：アルコール）の混合物である。当該除去用流体は、水または水ベースであるのが好ましい。当該流体は、犠牲層 24 を溶解させる、または膨張させることができるべきである。ある実施の形態では、超音波処理または他の振動タイプの処理を採用して、層 24 の除去を容易にしてもよい。処理後に濯ぎを行う、または、不活性ガスまたは空気を吹き付けて、残留物を除去することができる。犠牲層 26 と接触するステントコーティング 26 は、膨張力または圧力によって膜構造に中断が生じるので、機能しなくなると信じられている。流体にさらされる時間の選択は、様々な要因に左右される、例えば、温度、コーティング材の特性と種類、犠牲層の特性と種類、除去用流体の能力、望ましい除去速度、コーティングに存在する凝集力および付着力、およびその他の要因である。例えば、摂氏37度または室温の脱イオン水により除去は容易になる。流体にさらす時間は、例えば、室温温度において約1秒から約24時間の間になりうる。

20

30

【0026】

本発明の実施の形態には、除去するための他の方法もまた含まれる。例えば、レーザーして、層 26 を除去するために、犠牲層 24 を除去することができる。犠牲層 24 は、大量のエネルギーを吸収しおよび/または容易に分解して、コーティング層 26 の除去を促進するタイプであってもよい。

【0027】

いくつかの実施の形態では、犠牲層 24 は比較的大きい吸光度を有さなければならない。吸光度が大きいと、当該材料を早く容易に焼くことができる。吸光度 k は以下のように定義される：

40

$$k = \{ \ln(I_0 / I_f) \} / h$$

ここで k = 吸光度 (cm^{-1})

I_0 = 初期強度

I_f = 最終強度

h = 最終強度の場所の距離 (cm)

【0028】

適切に大きい吸光度は $1 \times 10^4 \text{ cm}^{-1}$ 以上である。そのような材料は、レーザーを使用して犠牲層 24 が除去される際の溶融欠陥防止するのに特に適している。

【0029】

バルーン上に取り付けられたステントにコーティング材を付与するのは、大きな利点が

50

ある。前述の通り、従来のコーティング技術では、ステントは送付装置に取り付けられる前にポリマーでコーティングされる。従来技術で使用されたポリマーには脆いものもあるので、取り付けまたは圧着接方法の間にステントに加えられる圧力によりポリマーが耐えることができない。本発明の選択的コーティング技術によって、ステントが送付装置に取り付けられた後にステントがコーティングされるようになり、それによって取り付けおよび圧着プロセスにコーティングをさす必要性がなくなる。それゆえ、たとえ従来のプロセスにとっては脆すぎるものであっても、より多くの入手可能なポリマーの中から選択することができるようになる。

【0030】

ステントコーティング材には、流体キャリアまたは溶媒を含むまたは含まない、ポリマー（あるいは複数のポリマー）または治療薬剤（あるいは複数の薬剤）の一つ、またはその組み合わせが含まれることができる。ステントコーティング 26 には、純ポリマー（あるいは複数の純ポリマー）の層（あるいは複数の層）、または純薬剤（あるいは複数の薬剤）あるいは薬（あるいは複数の薬）の層（あるいは複数の層）が含まれることができる。層 26 には、下塗り層、薬剤貯蔵層、およびトップコート層といった複数の層が含まれることができる。

【0031】

使用されてもよいポリマーの例としては、エチレンビニルアルコール共重合体；ポリブチルメタクリレート；（エチレン／酢酸ビニル）共重合体；（フッ化ビニリデン／ヘキサフルオロプロペン）共重合体；ポリ（ヒドロキシバレレート）；ポリ（L-乳酸）；ポリカプロラクトン；（ラクチド／グリコライド）共重合体；ポリ（ヒドロキシブチレート）；（ヒドロキシブチレート／バレレート）共重合体；ポリジオキサノン；ポリオルトエステル；ポリ無水物；ポリ（グリコール酸）；ポリ（D, L-乳酸）；（グリコール酸／トリメチレンカーボネート）共重合体；ポリリン酸エステル；ポリリン酸エステルウレタン；ポリ（アミノ酸）；シアノアクリレート；ポリ（トリメチレンカーボネート）；ポリ（イミノカーボネート）；（ポリエーテル／ポリエステル）共重合体（例えば PEO / PLA）；ポリアルキレンオキサレート；ポリホスファゼン；フィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン、およびヒアルロン酸などの生体分子；シリコン；ポリエステル；ポリオレフィン；ポリイソブチレンとエチレン／アルファオレフィンの共重合体；アクリルポリマーおよび共重合体；ポリ塩化ビニルといったハロゲン化ビニルポリマーおよび共重合体；ポリビニルメチルエーテルといったポリビニルエーテル；ポリフッ化ビニリデンおよびポリ塩化ビニリデンといったポリハロゲン化ビニリデン；ポリアクリルニトリル；ポリビニルケトン；ポリスチレンといったポリビニル芳香族化合物；ポリビニルアセテートといったポリビニルエステル；エチレンーメチルメタクリレート共重合体、アクリルニトリルースチレン共重合体、ABS 樹脂およびエチレンービニルアセテート共重合体といった、ビニルモノマー同士およびオレフィンとの共重合体；66 ナイロンおよびポリカプロラクタムといったポリアミド；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；レーヨントリアセテート；セルロースアセテート；セルロースブチレート；セルロースアセテートブチレート；セロファン；セルロースナイトレート；セルロースプロピオネート；セルロースエーテル；およびカルボキシメチルセルロースがあり、上記に限定されない。KRATON G-1650 もまた使用されてもよい。KRATON はテキサス州ヒューストンのシェルケミカル社により製造され、硬いポリスチレンの末端ブロックおよび熱可塑性の弾性ポリ（エチレンーブチレン）の柔らかい中央ブロックからなる 3 ブロック共重合体である。KRATON G-1650 には約 30 質量 % のポリスチレンブロックが含まれる。

【0032】

治療薬剤または生体活性薬剤は、いかなる治療上、予防上、診断上および／または改善上の薬剤を含んでもよい。当該薬剤は抗増殖性のまたは抗炎症性の性質を有してもよいし、または、抗腫瘍性、抗血小板性、抗凝血性、抗フィブリン性、抗トロンビン性、抗有系分

10

20

30

40

50

裂性、抗生物質性、抗アレルギー性、抗酸化性、嚢胞安定性の薬剤といった他の性質をも有してもよい。治療上および予防上の薬剤の例には、治療上、予防上、診断上の作用を有する、合成された無機および有機化合物、タンパク質、ペプチド、ポリサッカリドおよび他の糖類、脂質および、DNAおよびRNA核酸配列が含まれてよい。核酸配列には、遺伝子、相補的DNAに結合して転写を妨げるアンチセンス分子、およびリボザイムが含まれる。他の生体活性薬剤の他の例としては、抗体、受容体リガンド、酵素、接着ペプチド、血液凝固因子、抑制薬剤、またはストレプトキナーゼおよび組織プラスミノゲン活性化因子といった血栓溶解薬剤、免疫付与のための抗原性薬剤、ホルモンおよび成長因子、アンチセンスのオリゴヌクレオチドおよびリボザイムおよび遺伝子治療に使用されるレトロウィスルベクターといったオリゴヌクレオチドが含まれる。抗増殖性薬剤の例には、ラパマイシンおよびその機能的または構造的誘導体、40-O-(2-ヒドロキシ)エチルラパマイシン(エベロリムス)およびその機能的または構造的派生物、パクリタキセルおよびその機能的および構造的誘導体が含まれる。ラパマイシン派生物の例には、メチルラパマイシン(ABT-578)、40-O-(3-ヒドロキシ)プロビルラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチルラパマイシン、および40-O-テトラゾールラパマイシンが含まれる。パクリタキセル誘導体の例には、ドセタキセルが含まれる。抗腫瘍性および/または抗有糸分裂性薬剤には、メトトレキサート、アザチオプリン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、フルオロフラシル、塩酸ドキシソルビン(例えば、ニュージャージー州ピーバックのファーマシア&アップジョン製のアドリアマイシン(登録商標))、およびマイトマイシン(例えば、コネチカット州スタンフォードのブリストルマイヤーズスクイブ社製のムタマイシン(登録商標))が含まれる。前記抗血小板物質、抗凝血剤、抗フィブリン剤、および抗トロンビン剤には、ヘパリンナトリウム、低分子量ヘパリン、ヘパリノイド、ヒルジン、アルガトロバン、ホルスコリン、バピプロスト、プロスタサイクリンおよびプロスタサイクリン類縁体、デキストラン、D-phen-pro-arg-クロロメチルケトン(合成抗トロンビン)、ジピリダモール、糖タンパク質IIb/IIIa血小板細胞膜受容体拮抗抗体、組み換えヒルジン、アンジオマックスa(マサチューセッツ州ケンブリッジのバイオジェン社)といったトロンビン阻害剤、カルシウムチャンネル遮断薬(例えばニフェジピン)、コルヒチン、繊維芽細胞成長因子(FGF)抑制因子、魚油(オメガ3-脂肪酸)、ヒスタミン拮抗薬、ロバスタチン(コレステロール降下剤であり、ニュージャージー州ホワイトハウスステーションのメルク株式会社製の商標メバコール(登録商標))である、HMG-CoA還元酵素阻害剤)、単クローン性抗体(例えば血小板由来の成長因子(PDGF)受容体に特効のあるもの)、ニトロプルシド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン阻害剤、スラミン、セロトニン阻害剤、ステロイド、チオプロテアーゼ抑制剤、トリアゾロピリミジン(PDGF抑制因子)、酸化窒素または酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣薬、4-アミノ-2,2,6,6-テトラメチルペリジニン-1-オキシド(4-アミノ-TEMPO)、エストラジオール、抗癌剤、様々なビタミンといった栄養補助食品、および前記の組み合わせである。ステロイド性および非ステロイド性の抗炎症性薬を含む抗炎症性薬の例には、タクロリムス、デキサメタゾン、クロベタゾール、および前記組み合わせが含まれる。前記細胞増殖抑制剤の例には、アンギオペプチン、カプトプリル(例えばコネチカット州スタンフォードのブリストルマイヤーズスクイブ社製のカボテン(登録商標)およびカボザイド(登録商標))といったアンギオテンシン変換酵素阻害薬、シラザプリルまたはリシノプリル(例えばニュージャージー州ホワイトハウスステーションのメルク株式会社製のプリニビル(登録商標)およびプリンザイド(登録商標))がある。抗アレルギー活性剤の例には、ブミロラストカリウムがある。他の適切でありうる治療薬剤や活性薬剤には、αインターフェロン、生体活性RGDおよび遺伝子操作された上皮細胞が含まれる。前述の物質はそれらのプロドラッグまたは二薬効結合薬剤(コドラッグ)の形態でも使用されてもよい。前述の物質は例として記載されているのであり、それらに制限されるわけではない。現在入手できるまたは将来開発されうる他の生体活性物質もまた等しく適用可能である。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 3 】

ポリマーおよび/または生体活性物質に混合されてもよい溶媒の代表例には、クロロホルム、アセトン、水（緩衝食塩水）、ジメチルスルホキシド、プロピレングリコールメチルエーテル、イソプロピルアルコール、*n*-プロピルアルコール、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン、ペンタン、ヘプタン、オクタン、ノナン、デカン、デカリン、エチルアセテート、ブチルアセテート、イソブチルアセテート、イソプロピルアセテート、ブタノール、ジアセトンアルコール、ベンジルアルコール、2-ブタノン、シクロヘキサノン、ジオキサン、塩化メチレン、四塩化炭素、テトラクロロエチレン、テトラクロロエタン、クロロベンゼン、1, 1, 1-トリクロロエタン、ホルムアミド、ヘキサフルオロイソプロパノール、1, 1, 1-トリフルオロエタノール、およびヘキサメチルリン酸アミド、および前記の組み合わせがある。

10

【 0 0 3 4 】

本発明の詳しい実施の形態が示され説明されてきたが、当業者にとっては、本発明を逸脱することなくより広い意味での改変や変形が可能であることは明らかである。よって、添付の請求項はその範囲内に、本発明の精神と範囲に含まれる全ての改変と変形とを包含するものである。

図は一律の縮尺に従わずに描かれており、特に、図 3 A—3 E と図 4 A—4 E は図示するために過分または不足に強調されている。

【図面の簡単な説明】

20

【 0 0 3 5 】

【図 1】図 1 は、ステントを示す図である。

【図 2】図 2 は、カテーテルアセンブリのバルーン、すなわち拡張可能な部材に取り付けられたステントを示す図である。

【図 3 A】図 3 A は、本発明の一実施の形態の、バルーン上に取り付けられたステントをコーティングする工程である。

【図 3 B】図 3 B は、本発明の一実施の形態の、バルーン上に取り付けられたステントをコーティングする工程である。

【図 3 C】図 3 C は、本発明の一実施の形態の、バルーン上に取り付けられたステントをコーティングする工程である。

30

【図 3 D】図 3 D は、本発明の一実施の形態の、バルーン上に取り付けられたステントをコーティングする工程である。

【図 3 E】図 3 E は、本発明の一実施の形態の、バルーン上に取り付けられたステントをコーティングする工程である。

【図 4 A】図 4 A は、本発明の一実施の形態の、バルーン上に取り付けられたステントをコーティングする工程である。

【図 4 B】図 4 B は、本発明の一実施の形態の、バルーン上に取り付けられたステントをコーティングする工程である。

【図 4 C】図 4 C は、本発明の一実施の形態の、バルーン上に取り付けられたステントをコーティングする工程である。

40

【図 4 D】図 4 D は、本発明の一実施の形態の、バルーン上に取り付けられたステントをコーティングする工程である。

【図 4 E】図 4 E は、本発明の一実施の形態の、バルーン上に取り付けられたステントをコーティングする工程である。

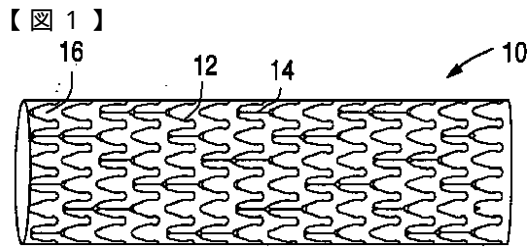


FIG. 1

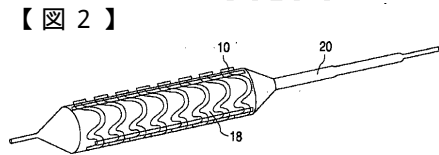


FIG. 2



FIG. 3A

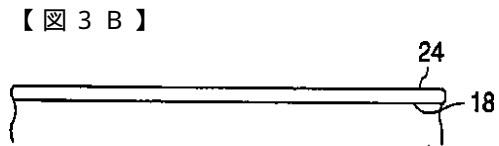


FIG. 3B

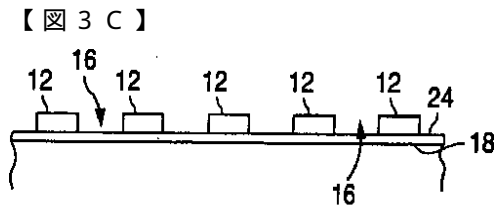


FIG. 3C

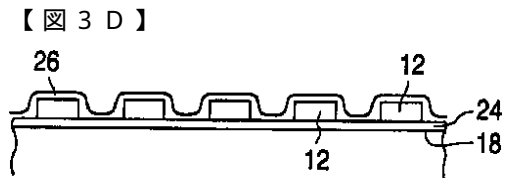


FIG. 3D

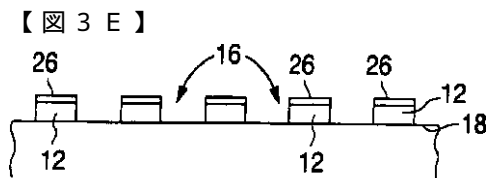


FIG. 3E

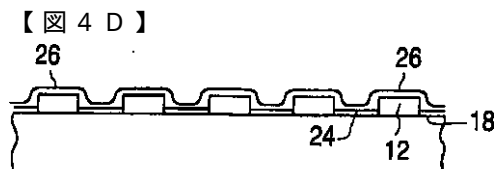


FIG. 4D

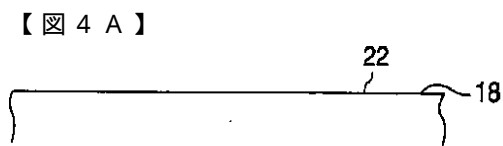


FIG. 4A

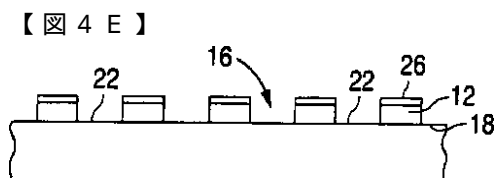


FIG. 4E

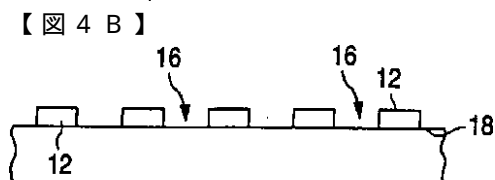


FIG. 4B

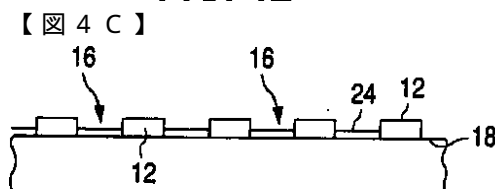


FIG. 4C

フロントページの続き

- (72)発明者 スリダラン, スリニヴァサン
アメリカ合衆国, メリーランド州 21015, ベル エア, 2020 ローヤル ファー
ン コート
- (72)発明者 ジェイコブス, ジェイムズ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94040, マウンテン ビュー, 427 マートン
ズ アヴェニュー

審査官 望月 寛

- (56)参考文献 国際公開第2003/009779(WO, A2)
国際公開第2004/028407(WO, A1)
国際公開第2004/052420(WO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61F 2/84

A61L 31/00

A61M 25/00