

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5895324号
(P5895324)

(45) 発行日 平成28年3月30日 (2016. 3. 30)

(24) 登録日 平成28年3月11日 (2016. 3. 11)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 F 2/86 (2013. 01)

A 6 1 F 2/86

A 6 1 F 2/915 (2013. 01)

A 6 1 F 2/915

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

A 6 1 L 31/00

Z

請求項の数 16 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2013-529170 (P2013-529170)
 (86) (22) 出願日 平成23年8月26日 (2011. 8. 26)
 (65) 公表番号 特表2013-541970 (P2013-541970A)
 (43) 公表日 平成25年11月21日 (2013. 11. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/049429
 (87) 国際公開番号 W02012/036875
 (87) 国際公開日 平成24年3月22日 (2012. 3. 22)
 審査請求日 平成26年8月26日 (2014. 8. 26)
 (31) 優先権主張番号 12/884, 272
 (32) 優先日 平成22年9月17日 (2010. 9. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 502129357
 メドトロニック ヴェスキュラー 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 95
 403 サンタ ローザ アノーカル プ
 レイス 3576
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103609
 弁理士 井野 砂里

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤溶出型医療器具の作成方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ステント製造方法であって、

外側部材と、該外側部材のルーメン内に配置された砂時計型コア部材とを有する複合部材を利用するステップと、

前記複合部材をステントパターンに形作るステップと、

前記外側部材を貫通する開口部を形成するステップと、

前記複合部材を前記パターンに形作るステップの後、前記外側部材を損傷することなくコア部材を外側部材から取り除くよう複合部材を処理し、それにより、砂時計型ルーメンを有する外側部材を残すステップと、

前記砂時計型ルーメンが、外側部材の部分により第1ルーメンと第2ルーメンに分離されるよう外側部材をかしめるステップと、を備え、

前記複合部材の処理ステップが、前記複合部材を、外側部材と反応しないがコア部材とは反応して前記コア部材を取り除くエッチング剤に曝すステップを含み、

前記外側部材がMP3 5Nから作成され、前記コア部材がタンタル、タングステン、モリブデン、ニオブ、レニウム、炭素、ゲルマニウム、およびシリコンの一つから作成され、エッチング剤が二ふっ化キセノンである、

ことを特徴とする方法。

【請求項 2】

ステント形成方法であって、

外側部材と、外側部材のルーメン内に配置された内側部材と、前記外側部材と前記内側部材との間に配置する中間部材とを有する複合部材を利用して、前記複合部材をステントパターンに形作るステップと、

前記外側部材を貫通して前記中間部材まで開口部を形成するステップと、

前記複合部材を前記ステントパターンに形作ったステップの後に、前記外側部材または内側部材を損傷することなく前記中間部材を前記外側部材から取り除き、よって、両者の間に配置されるキャビティを有する前記外側部材と前記内側部材を残すステップと、

前記外側部材を部分的にかしめて前記内側部材と接触させ、よって、前記外側部材を變形させ、前記内側部材により分割された第1ルーメンおよび第2ルーメンを形成し、前記外側部材の一部分を前記内側部材に接触させるステップと、備え、

前記複合部材を処理するステップが、前記複合部材を外側部材および内側部材とは反応しないが中間部材とは反応して前記中間部材を取り除くエッチング剤に曝すステップを含み、

前記外側部材と内側部材がMP 3 5 Nから作成され、前記中間部材が、タンタル、タンゲステン、モリブデン、ニオブ、レニウム、炭素、ゲルマニウム、およびシリコンの一つから作成され、エッチング剤が二ふっ化キセノンである、

ことを特徴とする方法。

【請求項3】

前記コア部材を取り除いた後に、第1の生物学的または薬学的活性物質で第1ルーメンを満たし、第2の生物学的または薬学的活性物質で第2ルーメンを満たすステップをさらに備えている、

請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記中間部材を取り除いた後に、第1の生物学的または薬学的活性物質で第1ルーメンを満たし、第2の生物学的または薬学的活性物質で第2のルーメンを満たすステップを備えている、

請求項2に記載の方法。

【請求項5】

前記第1および第2生物学的または薬学的活性物質が同じである、

請求項3または4に記載の方法。

【請求項6】

前記第1および第2生物学的または薬学的活性物質が異なる、

請求項3または4に記載の方法。

【請求項7】

前記第1および第2生物学的または薬学的活性物質が、抗腫瘍剤、抗有糸分裂剤、抗炎症、抗血小板剤、抗凝固剤、抗フィブリン、アンチトロンビン、抗増殖剤、抗生物質、抗酸化剤、および抗アレルギー物質ならびにそれらの組合せからなる群から選択される、

請求項3または4に記載の方法。

【請求項8】

前記エッチング剤は、コア部材を分解する液体化学物質である、

請求項1に記載の方法。

【請求項9】

前記エッチング剤は、中間部材を分解する液体化学物質である、

請求項2に記載の方法。

【請求項10】

前記エッチング剤が気体である、

請求項1または2に記載の方法。

【請求項11】

前記コア部材がエッチング剤に可溶性であり、前記外側部材がエッチング剤に可溶性でない、

10

20

30

40

50

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記中間部材がエッチング剤に可溶性であり、前記外側部材および内側部材がエッチング剤に可溶性でない、

請求項 2 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記複合部材の処理ステップが、前記コア部材が昇華する温度まで前記複合部材を加熱するステップを備えている、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記複合部材の処理ステップが、前記中間部材が昇華する温度まで前記複合部材を加熱するステップを備えている、

請求項 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記複合部材の処理ステップが、前記コア部材が溶解する温度まで前記複合部材を加熱するステップを備えている、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記複合部材の処理ステップが、前記中間部材が溶解する温度まで前記複合部材を加熱するステップを備えている、

請求項 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生物学的または薬学的活性物質を放出する埋め込み型医療器具、およびこのような医療器具の作成方法に関する。

【背景技術】

【0002】

薬剤溶出型埋め込み医療器具は、その一次機能（構造的サポートなど）を実行する能力、およびそれが埋め込まれた領域を医療的に治療する能力のゆえに、近年一般的になった。

【0003】

例えば、薬剤溶出ステントは、冠状動脈の再狭窄を防ぐために使われている。薬剤溶出ステントは、単核細胞の局所侵潤 / 活性を遮断する抗炎症化合物などの生物学的または薬学的活性物質を投与与することができ、V S M C 増殖および転移を惹起する可能性のある成長因子の分泌を防ぐ。その他の潜在的抗再狭窄 化合物には、ラバマイシンおよびパクリタキセルを含む化学療法剤などの抗増殖剤が含まれる。この抗血栓剤、抗酸化剤、血小板凝集阻害剤および細胞増殖抑制剤などの他の分類の薬剤もまた、抗再狭窄用途としてこれまで提言されてきた。

【0004】

薬剤溶出型医療器具は、ポリマー材料で被覆され、次いで、ポリマー材料が、生物学的または薬学的活性物質、または生物学的または薬学的活性物質を組み合わせたもので含浸される。医療器具が目標の位置に埋め込まれると、生物学的または薬学的活性物質が、局所組織の治療のためにポリマーから放出される。生物学的または薬学的活性物質は、生体安定性ポリマーのポリマー層を通して拡散される過程、および / または、ポリマー材料が生分解性ポリマーに分解されるにつれて、放出される。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

薬剤浸透性ポリマー材料から溶出される生物学的または薬学的活性物質の溶出速度の制

10

20

30

40

50

御は、通常は、ポリマー材料の特性に基づいている。しかし、溶出過程の最後で、ポリマー材料残部の血管との不都合な反応と連鎖し、小さいが危険な血栓が形成される可能性もある。さらに、医療器具の露出面の薬剤含浸ポリマー被覆が剥がれたり、送達中に損傷されることがあり、この結果、生物学的または薬学的活性物質が目標の部位に到達するのが妨げられる。さらにまた、薬剤含浸ポリマー被覆は、送達できる生物学的または薬学的活性物質の量が、ポリマー被覆が含有できる薬剤の量と医療器具のサイズにより制限される。ポリマー被覆を用いた溶出速度制御も、困難である。

【 0 0 0 6 】

従って、医療器具によって送達できる生物学的または薬学的活性物質の増量が可能であり、物質の溶出速度制御が改善された薬剤溶出型医療器具、および前記医療器具の作成方法の改善が必要とされている。さらに、複数の生物学的または薬学的活性物質を溶出できる薬剤溶出型医療器具、または、異なる方向に向かう溶剤物質が必要とされている。そのような機器を形成する効果的な方法が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

ステントの製造方法の一実施形態においては、外側部材および外側部材のルーメン内に配置される砂時計型コア部材を含む複合部材をステントパターンに形作る。複合部材をステントパターンに形作る前または後のいずれかに、外側部材を貫通してコア部材まで開口部を形成する。複合部材をステントパターンに形作った後、外側部材を損傷することなく、外側部材からコア部材を取り除いて外側部材が砂時計型ルーメンを有するよう、前記複合部材を処理する。次に、外側部材の一部により砂時計型ルーメンが第1ルーメンと第2ルーメンに分離されるよう、外側部材をかしめる。いくつかの実施形態では、コア部材を取り除く前に外側部材をかしめることができる。その後、ルーメンを生物学的または薬学的活性物質（複数を含む）で満たすのがよい。

【 0 0 0 8 】

ステント製造方法の別の実施形態では、外側部材、外側部材のルーメン内に配置される内側部材、および外側部材と内側部材との間に配置する中間部材を含む複合部材をステントパターンに形作る。複合部材をステントパターンに形作る前または後のいずれかに、外側部材を貫通して中間部材まで開口部を形成する。複合部材をステントパターンに形作った後、外側部材または内側部材を損傷することなく外側部材から中間部材を取り除き、外側部材と中間部材との間に開口部ができるよう前記複合部材を処理する。次に、外側部材を部分的に加圧して内側部材と接触させ、よって外側部材を変形させて、内側部材により分割された第1ルーメンと第2ルーメンを形成し、外側部材が部分的に内側部材と接触するよう、外側部材をかしめ。その後、ルーメンを生物学的または薬学的活性物質（複数を含む）で満たすのがよい。

【 0 0 0 9 】

ステント作成方法の別の実施形態では、外側部材と、ワイヤの内部ルーメンを複数のルーメンに分離する内部支柱構造とを有するワイヤをステントパターンに形作る。ワイヤをステントパターンに形作るステップの前または後のいずれかに、外側部材を貫通して少なくとも一つのルーメンまで開口部を形成する。その後、複数のルーメンを少なくとも一つの生物学的または薬学的活性物質で満たすのがよい。内部支柱構造をT型もしくは十字型、ハニカム、または単独の分離壁であってもよい。外側部材は丸形、四角形、卵形またはその他の形状であってもよい。

【 0 0 1 0 】

本発明の前記およびその他の特徴および利点は、添付図面で図示した本発明の以下の記載により明らかとなるであろう。本明細書に含まれ、その一部を形成する添付図面はさらに、本発明の原則を説明する役目を果たし、関連する技術分野の当業者が本発明を作製し、かつ利用するのを可能とする。図面は原寸に比例していない。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 1 】

10

20

30

40

50

【図 1】例示的ステントの一実施形態の概略図である

【図 2】図 1 の A - A 線に沿った断面図である。

【図 3】図 1 の B - B 線に沿った断面図である。

【図 4】ステント作成方法の一実施形態を示すフローチャートである。

【図 5】図 4 の方法の各段階におけるワイヤを示す概略的な断面図である。

【図 6】図 4 の方法の各段階におけるワイヤを示す概略的な断面図である。

【図 7】図 4 の方法の各段階におけるワイヤを示す概略的な断面図である。

【図 8】図 4 の方法の各段階におけるワイヤを示す概略的な断面図である。

【図 9】図 4 の方法の各段階におけるワイヤを示す概略的な断面図である。

【図 10】ワイヤをステントに形成する実施形態の作成方法の段階におけるワイヤを示す概略的な断面図である。 10

【図 11】ワイヤをステントに形成する実施形態の作成方法のある段階におけるワイヤを示す概略的な断面図である。

【図 12】ワイヤをステントに形成する実施形態の作成方法のある段階におけるワイヤを示す概略的な断面図である。

【図 13】ワイヤをステントに形成する実施形態の作成方法のある段階におけるワイヤを示す概略的な断面図である。

【図 14】ステントを形成する一実施形態の作成方法のフローチャートである。

【図 15】図 14 の方法のある段階におけるワイヤを示す概略的な断面図である。

【図 16】図 14 の方法のある段階におけるワイヤを示す概略的な断面図である。 20

【図 17】図 14 の方法のある段階におけるワイヤを示す概略的な断面図である。

【図 18】図 14 の方法のある段階におけるワイヤを示す概略的な断面図である。

【図 19】図 14 の方法のある段階におけるワイヤを示す概略的な断面図である。

【図 20】中空ワイヤのルーメン内に配置された支持構造を含む中空ワイヤの一部の概略的な断面図である。

【図 21】中空ワイヤのルーメン内に配置された支持構造を含む中空ワイヤの一部の概略的な断面図である。

【図 22】中空ワイヤのルーメン内に配置された支持構造を含む中空ワイヤの一部の概略的な断面図である。

【図 23】中空ワイヤのルーメン内に配置された支持構造を含む中空ワイヤの一部の概略的な断面図である。 30

【図 24】中空ワイヤのルーメン内に配置されたハニカム支持構造を含む中空ワイヤの一部の概略的な断面図である。

【図 25】中空ワイヤのルーメン内に配置されたハニカム支持構造を含む中空ワイヤの一部の概略的な断面図である。

【図 26】中空ワイヤのルーメン内に配置された支持構造を含む中空ワイヤの一部の概略的な断面図である。

【図 27】コア部材とハニカム支持構造を含むワイヤの一部の概略的な断面図である。

【図 28】コア部材とハニカム支持構造を含むワイヤの一部の概略的な断面図である。

【発明を実施するための形態】 40

【0012】

本発明の具体的な実施形態を、図面を参照して説明するが、同じ参照番号は、同一または機能的に類似の要素であることを示す。

【0013】

本明細書で開示するステント 100 の実施形態は、図 1 ないし図 3 に示されている。

図 1 に示されている実施形態では、ステント 100 は、一連の略正弦波形状部に折り曲げ又は加工されたワイヤ 102 から形成され、この略正弦波形状部は、折り曲げセグメント即ちクラウン 108 により結合された略直線セグメント即ちストラット 106 を含み螺旋状に巻かれて管にされている。本明細書で使用される「ワイヤ」という用語は、細長い要素もしくは細長いフィラメント、または細長い要素群もしくは細長いフィラメント群を 50

意味し、特定の断面形状または物質に限定されない。図 1 に示されている実施形態では、長手方向に隣接している正弦波部の選択されたクラウン 108 を、例えば接合点 124 で結合させるのがよい。本発明は、図 1 に示されるパターンに限定されない。ステント 100 は、ステントとしての使用に好適な任意の形状に形成される。例えば、ステント 100 は、Gianturco に付与された米国特許第 4,800,882 号、Wiktor に付与された米国特許第 4,886,062 号、Wiktor に付与された米国特許第 5,133,732 号、Wiktor に付与された米国特許第 5,782,903 号、Boyle に付与された米国特許第 6,136,023 号、および Pinchuk に付与された米国特許第 5,019,090 号に開示されたパターンに形成されても良いが、これらに限定されない。上記の各特許文献は、その全体を、この言及により本明細書に援用する。さらに、1 本のワイヤでステントパターンを形成することに代えて、複数のワイヤで二次元的な波形に形成し、別個の円筒状エレメントを形成してもよい。次に、この円筒状エレメントを共通の長手方向軸線に沿って整列させ結合し、ステントを形成してもよい。

【0014】

図 2 および図 3 に示すように、完成したステント 100 のワイヤ 102 は中空であり、生物学的または薬学的活性物質を中空のワイヤ 102 のルーメン内に収容することができる。詳細には、図 2 は、図 1 の A - A 線に沿ったワイヤ 102 の断面図であり、図 3 は、図 1 の B - B 線に沿ったワイヤ 102 の断面図である。ワイヤ 102 は、ほぼ楕円形であり、二つのルーメン 110 および 112 を備えている。図 2 は、開口部 120、122 が設けられていない場所でワイヤ 102 を示し、一方、図 3 は、開口部 120、122 がそれぞれルーメン 110、112 につながっている場所でワイヤ 102 を示している。以下でさらに詳細に説明するが、ルーメン 110、112 は、外側部材 102 の一部で形成される分割部 114 により分離されている。第 1 の生物学的または薬学的活性物質 116 は、ルーメン 110 内に配置され、第 2 の生物学的または薬学的活性物質 118 は、ルーメン 112 内に配置される。第 1 の生物学的または薬学的活性物質 116 および第 2 の生物学的または薬学的活性物質 118 は、同じであっても、または異なってもよい。図 1 ないし図 3 の実施形態において、開口部 120 は外方すなわちステントの管腔と反対側の表面の方へ向けられ、開口部 122 は内方すなわちステントの管腔側の表面に向けられている。しかし、開口部 120、122 は、ワイヤ 102 の円周上の任意の場所に設けることができ、図 3 に示すように、整列している必要はない。開口部 120、122 は、ステントの長さに沿って、中空のワイヤ 102 の壁を貫通して分散させられ、生物学的または薬学的活性物質 116、118 がルーメン 110、112 から放出されるようにしている。開口部 120、122 は、ステント 100 のストラット 106 のみを貫通して配置されても、ステント 100 のクラウン 108 のみを貫通して配置されても、或いはストラット 106 とクラウン 108 の両者を貫通して配置されてもよい。開口部 120、122 は、生物学的または薬学的活性物質 116、118 がステント 100 から溶出する速度を制御するのに望ましい寸法形状にするのがよい。より大きなサイズの開口部では、通常は溶出速度が高くなり、小さいサイズの開口部では溶出速度が低くなる。さらに、ステント 100 から溶出される生物学的または薬学的活性物質 116、118 の量および/または速度がステント 100 の場所により異なるようにするために、開口部 120、122 の大きさおよび/または容積がステント 100 に沿って変化していてもよい。例えば、開口部 120、122 は、直径 5 ~ 30 μm であるのがよいが、これに限定されない。開口部 120、122 は、深さ方向に一定の直径であっても、先細り状、もしくは円錐形であってもよい。

【0015】

図 4 ないし図 9 は、図 2 ないし図 3 のワイヤ 102 を有する図 1 のステント 100 の作成方法の一実施形態を概略的に示している。図 4 に示すように、ステップ 150 では、外側部材と中心コア部材を有するワイヤを使用する。このタイプのワイヤは、コアワイヤ、または複合部材と称される場合がある。図 5 に概略的に示すように、本明細書のコアワイヤ 140 は、外側部材 102 と内側部材すなわちコア部材 130 とで形成されている。外側部材 102 は、ステント 100 の中空ワイヤ 102 となり、よって同じ参照番号が付さ

10

20

30

40

50

れている。本実施形態では、内側部材 130 は、図 5 に示すように、バーベル型または砂時計型である。コアワイヤ 140 は、当技術分野で既知の任意の方法、例えば、DFT 工程 (drawn filled tubing process)、内側部材上に外側部材を押出成形する方法、またはその他の好適な任意の方法により形成してもよいが、これらに限定されない。バーベル型または砂時計型の内側部材を有するコアワイヤは、米国インディアナ州フォートウェーン市の Ft. Wayne Metals 社から市販されている。

【0016】

外側部材 102 は、ステントとして使用されるのに好適な任意の材料であるのがよい。以下でさらに詳細に説明するが、外側部材 102 は中空のワイヤ 102 となる残存した材料である。例えば、外側部材 102 はステンレス鋼、「MP35N」、「MP20N」、ニチノールなどのニッケルチタン合金、マグネシウム、L605、またはそれらの組み合わせであるのがよいが、これらに限定されない。「MP35N」および「MP20N」は、米国ペンシルベニア州ジェンキンタウンの Standard Press Steel 社から市販されている、コバルト、ニッケル、クロムおよびモリブデンの合金の商標名である。「MP35N」は、概略的には、コバルト 35%、ニッケル 35%、クロム 20% およびモリブデン 10% から成る。「MP20N」は、概略的には、コバルト 50%、ニッケル 20%、クロム 20%、およびモリブデン 10% から成る。外側部材 102 の材料の要件として、生体適合性があり、ステントとして使用するのに十分な弾力性があること、また、以下でさらに詳細に説明するが、コア部材 130 の除去過程に耐えることが挙げられる。

【0017】

以下でさらに詳細に説明するが、コア部材 130 は、外側部材 102 に対し十分な支持を提供する材料であり、コアワイヤは折り曲げられてステントパターンにされる。コア部材 130 は、外側部材 102 の材料よりも展性が高い材料で作成されるのがよい。さらに、コア部材 130 は、外側部材 102 の材料を損傷しない方法により取り除くことが可能な犠牲材料で作成される。コア部材 130 の材料の例として、タンタル (Ta)、タングステン (W)、モリブデン (Mo)、ニオブ (Nb)、レニウム (Re)、炭素 (C)、ゲルマニウム (Ge)、シリコン (Si) およびそれらの合金が挙げられるが、これらに限定されない。

【0018】

コアワイヤ 140 の断面図が、図 5 に示されている。外側部材 102 の外径は、0.002 インチ ~ 0.010 インチの範囲である。例示の実施形態においては、外側部材の壁厚は、バーベル型または砂時計型のコア部材 130 のため異なる。さらに、上記の外径の範囲は、単なる例示であって、例えば、使用される材料、所望のステントパターン、およびステントの目的または場所によっては、その他の直径を使用してもよい。

【0019】

図 4 を参照すると、ステップ 155 では、コアワイヤ 140 をステントパターンに形作る。上記の通り、ステントパターンは、図 1 で示されたパターン、またはワイヤから形成されるその他の任意の好適なパターンであるのがよい。さらに、全てのステップの順番は重要ではないが、ステップ 155 は、コア部材 130 を取り除く (すなわち、以下でさらに詳細に説明するステップ 165 の) 前に行われるべきである。コア部材 130 を外側部材 120 内に配置してコアワイヤ 140 をステントパターンに形作ることで、ねじれやその他の変形が外側部材 102 に生じるのを防ぐことができる。コアワイヤ 140 を、図 1 に示すステントパターンに形作る工程は、通常、本技術分野で知られているように、コアワイヤ 140 を二次元の波形に形成し、その後、マンドレルの周囲に波形部を巻き付ける。その結果、マンドレル上に螺旋状のステントパターンが形成される。次に、螺旋パターンの内の選択されたクラウン 108 を溶融またはレーザー溶融し、ステントをマンドレルから取り除く。コアワイヤ 140 を波形に形成する方法には、その全体が参照により本明細書に援用される 2009 年 4 月 23 日に出願された米国特許出願第 12/428,58

10

20

30

40

50

1号に記載の方法、または、これもまたその全体が参照により本明細書に援用される、Owensらに付与された米国特許第2,153,936号明細書に開示されているギアのようなギアにコアワイヤを通す方法が含まれるが、これらには限定されない。ワイヤを波形に形作り、その波形を螺旋状にしてチューブに巻き付けるといふ、当業者に知られている他の方法を使用してもよい。

【0020】

図4に示したステップ160では、外側部材102を貫通する開口部120、122を提供する。開口部120、122は、レーザーカット、ドリル、エッチング、またはその他の方法で外側部材102を貫通するように提供されるのがよい。ステップ160は、ステップ155の後に行われる必要はなく、ステップ165の前に行なわれる必要もない。但し、以下でさらに詳細に説明するように、ステップ165の前に行う方が好ましい場合がある。もし、ステップ160がステップ155の後に行われるなら、図6に示すように、コアワイヤ140の断面図には、外側部材102、内側部材130、および開口部120、122が含まれることになる。

【0021】

ステップ165では、コア部材130をエッチングする。ステップ165は、外側部材102を保ちつつ、コア部材130を取り除くのに好適な任意の方法により行うことができる。特に、外側部材102がMP35Nで作成され、内側部材130はタンタルで作成されているなら、コアワイヤ140を低圧(1-6 Torr)かつ比較的高温で(約110~150)で二ふっ化キセノン(XeF_2)ガスに曝すと、二ふっ化キセノンがタンタルのコア部材130と反応して TaF_5 およびXeガスを生成し、このガスをルーメン110、112から排気することができる。二ふっ化キセノン(XeF_2)ガスは、同様に、タングステン、モリブデン、ニオブ、レニウム、炭素、ゲルマニウム、およびシリコンで作成されたコア部材130と反応する。しかし、二ふっ化キセノン(XeF_2)ガスは、MP35Nで作成される外側部材102とは反応しない。従って、ステップ165が完了すると、外側部材102は残り、コア部材130が取り除かれ、図7に示す構造が残る。上記の通り、コア部材130をエッチング剤に曝す方法がある限り、コア部材130を取り除くステップの前に開口部120、122を形成する必要はない。例えば、コア部材130をエッチング剤に曝すため、ワイヤの両端を開放状態にしておくか、外側部材102を貫通するように一時的なポートを設けてもよい。コア部材130が取り除かれると、図7に示すように、外側部材102、狭いキャビティ領域113を含む砂時計型またはバーベル型の開口部、および二つの大きめのキャビティ領域110、112が残される。好適な外側部材とコア部材との組合せおよびコア部材を取り除く方法のその他の例として、2009年7月9日に出願された同時係属米国特許出願第12/500,359号および同時係属米国特許出願(整理番号第P36493号)に記載されており、両特許出願は、その全体を本明細書に援用する。これらに限定されないが、例えば、適切な外側部材とコア部材の組合せで、湿式化学溶解(wet chemical dissolution)、可溶化、昇華、および融解などの方法を使用してもよい。

【0022】

コア部材130を取り除いた後、ステップ170で、残りの外側部材102を、かしめるか、図7に示す矢印132の方向へ加圧する。外側部材102は、当業者に既知の任意の方法または装置により、かしめるのがよい。例えば、その全体を参照により本明細書に援用する、Birdsallらの米国特許出願公開第2002/0065548号に記載の方法および装置を使用してもよいが、これに限定されない。外側部材102をかしめると、図8に示すように、外側部材102が、例えば塑性変形などで、ほぼ楕円形または卵形に変形する。外側部材102が変形するにつれて、図8に示すように、外側部材102の一部が、砂時計型またはバーベル型キャビティの狭いキャビティ領域113で接合し、二つの大きめのキャビティ領域110と112の間にバリヤー114が形成される。バリヤー114は、外側部材102に、二つの別々のキャビティまたはルーメン110、112を形成する。バリヤー114は、外側部材102の異なる部分が接合して形成されるた

め、バリアー 114 を溶解または密封するために、外側部材 102 を、かしめステップ中またはその後に熱処理してもよい。

【0023】

コア部材 130 を取り除いた後、ルーメン 110、112 を、図 4 のステップ 175 に示すように、それぞれ第 1 および第 2 生物学的または薬学的活性物質 116、118 で満たす。これにより、そのルーメン 110、112 に生物学的または薬学的活性物質 116、118 が配置された中空のワイヤ即ち外側部材 102 が作成され、図 9 ならびに図 2 ないし図 3 に示すように、開口部 120、122 を通じて生物学的または薬学的活性物質 116、118 を溶出させることができる。ルーメン 110、112 は、その全体を参照により本明細書に援用される同時係属米国特許出願（代理人整理番号第 P36494 号、第 P37957 号、第 P38015 号、第 P38005 号、第 P37967 号、および第 P36172 号）に記載の方法により、または当業者に既知のその他の好適な任意の方法により満たされるのがよい。

【0024】

上記の通り、図 4 に示すステップは、正確な順番で行う必要はない。例えば、コア部材 130 を取り除く前に、ステップ 170 に示すように、コアワイヤ 140 をかしめてもよいが、これに限定されない。このような実施形態では、かしめステップにおける（矢印 132 が示す）力が、コア部材 130 の狭い領域を変位させ二つの部分を形成することができるように、コア部材 130 は、十分に柔軟でなければならない。このような実施形態では、例えば、タンタルを用いて作成されたコア部材 130 を利用してもよいが、これに限定されない。このような実施形態では、かしめステップの後に外側部材 102 を貫通する開口部 120、122 を形成してもよい。開口部 120、122 を形成した後、または、もしコア部材 130 をエッチング剤に曝すのに開口部 120、122 を使用しなければその前に、コア部材 130 を取り除くためにコアワイヤ 140 をエッチング剤に曝す。上記実施形態では、図 4 のステップ 150 ~ 175 を、ステップ 150、ステップ 155、ステップ 170、ステップ 160、ステップ 165、およびステップ 175 の順番で行う。同様に、もしコア部材 130 を配置した状態でコアワイヤ 140 をかしめるなら、コアワイヤをステントパターンに形作る前にコアワイヤ 140 をかしめてもよい。よって、例えば、ステップ 150、ステップ 170、ステップ 155、ステップ 160、ステップ 165、およびステップ 175 の順番に行ってもよい。当業者であれば、コア部材 130 を取り除く前にコアワイヤ 140 をステントパターンに形作るという条件であれば、ステップの順番は様々であると認識するであろう。

【0025】

図 10 ないし図 11 は、図 10 に示すように、コアワイヤ 140 の長手方向軸線に対し、砂時計型コア部材 130 が縦向きではなく横向きである別の実施形態を示している。図 4 ないし図 9 に関して上述したステップを使用して、図 11 に示すように、二つのルーメン 110、112 が第 1 および第 2 生物学的または薬学的活性物質 116、118 で満たされ、ステントの内方表面および外方表面に向かっている開口部 120、122 を備えて外側部材 102 が形成される。コアワイヤ 140 を横方向に圧縮するために、コアワイヤ 140 を波形にする前にかしめる必要があるが、波形にコアワイヤを成形するときにかしめてもよい。図 12 ないし図 13 は、図 10 ないし図 11 に示すように開口部 120、122 が反対方向ではなく同じ方向にある点を除き、図 10 ないし図 11 に類似している。ステントの管腔と反対側の表面および管腔側の表面に対して、異なる第 1 と第 2 の生物学的または薬学的活性物質 116、118 を提供するため、図 10 ないし図 11 に示すように反対方向に開口部 120、122 を設けてもよい。図 12 ないし図 13 に示すように、開口部 120、122 を略同一方向に設け、異なった第 1 と第 2 で異なる生物学的または薬学的活性物質をステントの管腔と反対側の同じ表面（図 12 ないし図 13）または管腔側の表面に提供する、又は、異なるタイミングで表面に同じ生物学的または薬学的活性物質を提供する、または、当業者に知られている他の組み合わせ或いは理由でもよい。

【0026】

図14ないし図19は、複数のルーメンに生物学的または薬学的活性物質が配置された、図1のステントを作成する方法の別の実施形態を概略的に示したものである。図14に示すように、ステップ240では、図15の概略的な横断面に示すように、外側部材302、中間部材304、および中心コア部材306を有するワイヤ300を利用する。複数の層を有するワイヤ300は、当業者に既知の方法、例えば、drawn filled tubing process、内側部材の上に外側部材を押出成形する、またはその他の好適な任意の方法により形成してもよいが、これに限定されない。図5に示す複数の層を有するワイヤは、米国インディアナ州フォートウェーン市のFt. Wayne Metals社から市販されている。

【0027】

図15に示す例示において、内側部材306の外径は、0.0002~0.005インチの範囲であるのがよい。中間部材304の内径は、0.0002インチ~0.008インチの範囲であるのがよく、外径は、0.0015インチ~0.008インチの範囲であるのがよい。外側部材の内径は、0.002インチ~0.008インチの範囲、外径は0.002インチ~0.010インチの範囲であるのがよい。非制限的实施例においては、内側部材306の外径は約0.0005インチ、中間部材304の外径は約0.015インチ、外側部材302の外径は約0.003インチであるのがよい。ワイヤ300および外側部材302、中間部材304、内側部材306は、略円形であるが、当業者であれば、他の形状でも利用でき、上記の壁厚（すなわち、外径と内径の差）も利用可能であると認識するであろう。さらに、上記の大きさは単なる例示であって、当業者であれば、ステントが配置される所望の場所、使用される材料、ルーメンの所望の大きさ、およびその他の要因により、様々な大きさを用いることができると認識するであろう。

【0028】

外側部材302は、ステントとして使用するのに好適な任意の材料であるのがよい。以下でさらに詳細に説明するが、外側部材302は、内側部材306と共に残存材料であり、ステントのストラットを形成することになる。例えば、外側部材302はステンレス製、MP35N、MP20N、ニチノールなどのニッケルチタン合金、マグネシウム、L605またはそれらの組合せであってもよいが、これらに限定されない。外側部材302の材料の要件として、以下でさらに詳細に説明するが、生体適合性であり、ステントとして使用するのに十分な弾性があり、中間部材304を除去過程にも耐えることが挙げられる。

【0029】

内側部材306は、以下でさらに詳細に説明するが、形成されるルーメンに配置される生物学的または薬学的活性物質を損傷しない任意の材料で作成してもよい。さらに、内側部材306はまた、以下でさらに詳細に説明するが、中間部材304の除去過程にも耐える材料で作成されるべきである。内側部材306は、外側部材302と同じ材料で作成してもよい。

【0030】

中間部材304は、以下でさらに詳細に説明するが、ワイヤ300をステントパターンに曲げるとき、外側部材302に対し十分な支持を提供する材料であるのがよい。中間部材304は、外側部材302の材料よりも展性が高い材料で作成するのがよい。さらに、中間部材304は、外側部材302および内側部材306の材料を損傷しないような方法で取り除かれる犠牲材料で作成するのがよい。中間部材304の材料の例として、タンタル(Ta)、タングステン(W)、モリブデン(Mo)、ニオブ(Nb)、レニウム(Re)、炭素(C)、ゲルマニウム(Ge)、シリコン(Si)およびこれらの合金が挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

一つの特定の非制限的な例では、外側部材302および内側部材306はMP35Nで作成され、中間部材304はタンタルで作成される。

【0032】

図14を参照すると、ステップ345では、ワイヤ300がステントパターンに形作られる。上記の通り、ステントパターンとは、図1に示す形状、またはワイヤからステントパターンを形成するにその他の好適な任意のステントパターンである。さらに、全てのステップの順番は重要ではなく、以下でさらに詳細に説明するが、中間コア部材304を取り除く前にステップ345を行うべきである。中間部材304を外側部材302と内側部材306との間に配置して、ワイヤ300をステントパターンに形作ると、ねじれやその他の変形がワイヤ300に生じるのを防ぐのに役立つ。ワイヤ300を図1に示すステントパターンに形作る工程は、当業者の既知であり、また上述したように、概略的には、ワイヤ300を二次元の正弦波パターンに成形し、その後、マンドレルの周囲にこのパターンを巻きつけるのを含む。その結果、マンドレルの上に螺旋状のステントパターンが形成される。次に、選択された螺旋状パターンのクラウンを互いに溶接して、ステントをマンドレルから取外すのがよい。

10

【0033】

図14に示したステップ350では、外側部材302の壁を中間部材304まで貫通する開口部320、322を提供し、図16の横断面となる。開口部320、322は、レーザーカット、ドリル、エッチング、またはその他の方法で外側部材302を貫通することによって提供される。ステップ350は、ステップ345の後に行う必要はなく、ステップ355の前に行う必要もない。但し、以下でさらに詳細に説明するが、ステップ355の前に行う方が好ましい場合がある。もし、ステップ350がステップ345の後に行われるなら、図16に示すように、ワイヤ300の断面には、外側部材302、内側部材304、コア部材306、および開口部320、322が含まれる。例示の実施形態では、開口部320、322は、それぞれステントの管腔の反対側の側面および管腔側の側面に向いている。当業者であれば、開口部320、322は、ステントの特定の用途に適すると思われる任意の方向に向くのがよいと認識するであろう。さらに、以下でさらに詳細に説明するが、形成されたルーメン内の物質が任意のおよび/またはあらゆる方向に溶出するよう、ステントの円周上にもっと多くの開口部があってもよい。

20

【0034】

ステップ355では、中間部材304をエッチングする。ステップ355では、外側部材302および内側部材306を保ちつつ、中間部材304を取り除くのに好適な任意の方法により行うことができる。特に、外側部材302および内側部材306がMP35Nで作成され、中間部材304がタンタルで作成されているなら、ワイヤ300を低圧(1-6 Torr)かつ比較的高温で(約150)で二ふっ化キセノン(XeF_2)ガスの影響下に置くと、二ふっ化キセノン(XeF_2)ガスがタンタル製の中間部材304と反応して TaF_5 および Xe ガスを生成し、それにより、ルーメン310、312から排気することができる。二ふっ化キセノン(XeF_2)ガスは、同様に、タングステン、モリブデン、ニオブ、レニウム、炭素、ゲルマニウム、およびシリコンで作成された中間部材304と反応する。しかし、二ふっ化キセノン(XeF_2)ガスは、MP35Nで形成される外側部材302または内側部材306とは反応しない。しかしながら、上記の通り、外側部材と中間部材と内側部材の好適な組み合わせ、および中間部材を取り除く方法についてのその他の例は、その全体を参照により本明細書に援用する、2009年7月9日出願された同時係属米国特許出願第12/500359号及び米国特許出願(整理番号第P36493号)に記載されている。これらに限定されないが、例えば、適切な外側部材と中間部材とコア部材との組合せで、湿式化学(wet chemical dissolution)、可溶化、昇華、および融解などの方法を使用してもよい。本発明の実施形態の中間部材は、上記の同時係属特許出願に記載のコア部材と同等の材料となり、本発明の実施形態の内側部材は、外側部材と同じか、または中間部材を取り除くために記載された過程に耐えられるその他の好適な代替材料となる。

30

40

【0035】

ステップ355が完了すると、中間部材304が除去され、外側部材302および内側部材306が残り、図17に示された構造となる。上記の通り、中間部材304をエッチ

50

ング剤に曝す方法がある限り、中間部材 304 を取り除くステップの前に、開口部 320、322 を形成する必要はない。例えば、内側部材 304 をエッチング剤に曝すため、ワイヤの両端を開放状態にしておくか、外側部材 302 を貫通するよう一時的なポートを形成してもよい。コア部材 304 が取除かれると、図 17 に示すように、外側部材 302 および内側部材 306 が残り、環状のルーメン 308 が両者の間に配置される。内側部材 306 は、中間部材が取り除かれた後、外側部材 302 のルーメンの中心に位置しなくてもよい。そのように内側部材 306 の位置がずれることは、許容範囲である。いくつかの実施形態では、中間部材 304 が取り除かれた後に内側部材 306 が適所に配置されるよう、中間部材 304 を取り除く前にワイヤ 300 を部分的にかしめることが望ましい。

【0036】

中間部材 304 が取り除かれた後、ステップ 360 では、残りの外側部材 302 および内側部材 306 を、図 17 に示すように、矢印 332 の方向に、かしめる、または加圧するのがよい。ワイヤ 300 を、当業者に既知の任意の方法または装置によりかしめてもよい。例えば、その全体を参照により本明細書に援用される、Birdsall らの米国特許出願公開第 2002/0065548 号に記載の方法および装置を利用するのがよいが、これに限定されない。ワイヤ 300 をかしめると、図 18 に示すように、外側部材 300 が、例えば塑性変形などによって、略楕円形または卵形に変形する。外側部材 302 が変形させられるにつれて、外側部材 302 の壁が互いに向かって押され、内側部材 306 に接触し、図 18 に示すように、環状ルーメン 308 を 2 つの別々のルーメン 310、312 に分離する。外側部材 302 が内側部材 306 と接触している部分が、ルーメン 310、312 の間のバリヤーを造る。所望であれば、外側部材 302 を内側部材 306 に密着させるために、ステントは、かしめステップの間またはその後に、アニーリングなどによりさらに処理を行ってもよい。図 18 は原寸ではなく、当業者であれば、内側部材 306 に密着させるために外側部材 302 が変形する量が、内側部材 306 の直径および中間部材 304 と環状ルーメン 308 の壁厚に依存すること、を認識できる。

【0037】

ステップ 360 の後で、図 14 のステップ 365 に示すように、ルーメン 310、312 を第 1 および第 2 生物学的または薬学的活性物質 316、318 で満たす。それぞれその全体を参照により本明細書に援用する同時係属米国出願（代理人整理番号第 P36494 号、第 P37957 号、第 P38015 号、第 P38005 号、第 P37967 号、および第 P36172 号）に記載の方法により、または当業者に既知のその他の好適な任意の方法により、ルーメン 310、312 を生物学的または薬学的活性物質 316、318 で満たしてもよい。これにより、図 19 に示すように、ルーメン 310、312 に配置され内側部材 306 によって分離された生物学的または薬学的活性物質 316、318 と、これを通して生物学的または薬学的活性物質 316、318 が溶出す開口部 320、332 とを備えている、中空ワイヤまたは外側部材 302 が製造される。

【0038】

第 1 および第 2 生物学的または薬学的活性物質 116、118 または 316、318 は、同じであって、または異なってもよい。例えば、第 1 の生物学的または薬学的活性物質 116/316 は抗増殖性薬剤で、開口部 120/320 はステントの外側の管腔の反対側の表面に向けられ、第 2 の生物学的または薬学的活性物質 118/318 は抗血栓症薬剤で、開口部 122/322 がステントの内部のルーメン表面に向けられてもよいが、これに限定されない。別の実施形態では、第 1 の生物学的または薬学的活性物質 116/316、118/318 は、異なるタイミングで、生体内で放出するよう構成された同じ物質でもまたは異なる物質でもよい。物質、ルーメンに通じる開口部の大きさ、添加剤、ルーメンまたは開口部に加えられた生物分解性のライナーにより、または当業者に既知のその他の放出メカニズムにより、放出時間差が生じる。第 1 および第 2 生物学的または薬学的活性物質の組合せに関しては、当業者に既知のその他の組み合わせを使用してもよい。

【0039】

図 20 ないし図 26 は、図 1 に示すステントなどのステントを形成するのに使用される

10

20

30

40

50

ほぼ中空のワイヤの実施形態の断面を示したものである。ステントパターンの作成中にワイヤを支持するため、コア部材 130 または中間部材 304 などの犠牲材料を使用すると、ステントパターン形成後に犠牲材料を取り除かなければならないため、図 20 ないし図 26 の実施形態では、それら犠牲材料を使用する代わりに、ワイヤが、ステントパターンを作成中にワイヤを支える内部支持構造と、生物学的または薬学的活性物質（複数を含む）を収容する内部ルーメン（複数を含む）を含む。

【0040】

詳細には、図 20 ないし図 21 は、ワイヤ 400 の内部ルーメンを 4 つのルーメン 404a ~ 404d に分割する T 型または十字型の内部壁 402 を有する、略環状のワイヤ 400 を示している。ワイヤ 400 は、共押出、またはワイヤ形成に関するその他の当業者に既知の方法により、内部壁 402 と共に形成される。ワイヤ 400 は、内部壁 402 と、ルーメン中の、例えば上記の材料などの犠牲材料とで形成してもよい。ワイヤをステント形状に形成する前に、ワイヤ 400 と内部壁 403 だけを残し、犠牲材料を取り除くことができる。ステップ 155、245 に関して上述したように、ワイヤ 400 をステントパターンに成形する。開口部 406a ~ 406d は、それぞれが、ワイヤ 400 の内部壁を貫通しルーメン 404a ~ 404d まで配置されている。ルーメン 404a ~ 404d を生物学的または薬学的活性物質 408a ~ 408d で満たす。上記のステップの順番は異なってもよい。例えば、ワイヤ 400 をステントパターンに成形する前に、ルーメン 404a ~ 404d を、生物学的または薬学的活性物質 408a - 408d で満たしてもよい。同様に、開口部 406a ~ 406d は、ワイヤ 400 をステントパターンに成形する前に形成し、ワイヤをステントパターンに成形した後にルーメンを満たしてもよい。上述したように、生物学的または薬学的活性物質 408a ~ 408d は、同じであって、異なってもよい。さらに、上述したように、生物学的または薬学的活性物質 408a ~ 408d の溶出速度は同じでもあって、異なってもよい。

【0041】

図 22 ないし図 23 は、ワイヤ 420 が、内部ルーメンを 4 つのルーメン 424a ~ 424d に分割する T 型または十字型の内部壁 422 を有し略四角形状である点を除き、ワイヤ 400 に類似するワイヤ 420 を示している。ワイヤ 420 は、ステップ 155 および 245 に関して先に説明したように、ステントパターンに成形される。開口部 426a ~ 426d は、それぞれ、ワイヤ 420 の外部壁を貫通しルーメン 424a ~ 424d まで配置されている。ルーメン 424a ~ 424d は、生物学的または薬学的活性物質 428a ~ 428d で満たされる。上記のステップの順番は異なってもよい。例えば、ワイヤ 420 をステントパターンに成形する前に、ルーメン 424a ~ 424d を生物学的または薬学的活性物質 428a ~ 428d で満たしてもよい。同様に、開口部 426a ~ 426d を、ワイヤ 420 をステントパターンに成形する前に形成し、ワイヤをステントパターンに成形した後にルーメンを満たしてもよい。上述したように、生物学的または薬学的活性物質 428a ~ 428d は、同じであっても、異なってもよい。さらに、上述したように、生物学的または薬学的活性物質 428a ~ 428d は、溶出速度が同じ、または異なるように構成される。

【0042】

図 24 ないし図 25 は、複数の内部ルーメン 434 を形成するハニカム構造 432 を有する点を除き、ワイヤ 400 に類似するワイヤ 430 を示している。ワイヤ 430 は、共押出、またはワイヤ形成に関するその他の当業者に既知の方法により、内部ハニカム構造 432 を形成してもよい。ステップ 155 および 245 に関して上述したように、ワイヤ 430 をステントパターンに成形する。開口部 436 は、ワイヤ 430 の外部壁を貫通しルーメン 434 まで配置されている。ルーメン 434 は、生物学的または薬学的活性物質 438 で満たされる。内部ハニカム構造 432 の壁を貫通する開口部 440 によって、生物学的または薬学的活性物質 438 が内部ルーメン間を移動し開口部 436 から溶出する。図 24 ないし図 25 に示すような配置構成はまた、溶出時間の延長を可能にする。例えば、図 25 に示すルーメン 434a には、ワイヤ 430 の外部壁を貫通する開口部 436

aが含まれるが、これに限定されない。ルーメン434bは、ルーメン434aに隣接する。ルーメン434bは、ワイヤ430の外部壁を直接貫通するアクセス部分を有しない。しかし、434aと434bとの間の壁432に空けられた開口部440aは、生物学的または薬学的活性物質438が、ルーメン434bから434aに移動するのを可能とする。同様に、ルーメン434cは、ワイヤ430の外部壁を貫通するアクセス部分を有しない。しかし、ルーメン434cとルーメン434bとの間の壁に空けられた開口部440bは、生物学的または薬学的活性物質438がルーメン434cからルーメン434bへ、その後、開口部440aを通してルーメン434aに、開口部436aを通してワイヤ430の外側へと移動するのを可能とする。このような溶出パターンは、薬剤溶出の延長を可能とし、ある状況においては望ましい場合がある。

10

【0043】

ほぼ円形のワイヤ、およびほぼ四角形のワイヤについては、上述したが、楕円形、卵形およびその他の多角形の他の形状を使用してもよい。さらに、上記の内部支持は、異なっても、互換的であってもよい。例えば、図24ないし図25に記載のハニカム内部構造を、図22ないし図23の四角形ワイヤまたはその他の多角形構造に使用してもよいが、これに限定されない。

【0044】

同様に、図20ないし図23に示すT型または十字型の構造の代わりに、ワイヤを折り曲げるのに使うフィンガーの方向に配向された単独の壁を使用してもよく、それに関しては、その全体を参照により本明細書に援用する、2009年4月23日に出願された米国特許出願第12/428,581号にさらに詳細が記載されている。ルーメンを二つのルーメン464a、464bに分割する単一の内部壁462を有するワイヤ460が図26に示され、2009年4月23日に出願された米国特許出願第12/428,581号に記載されている例示的フィンガー470が示されている。

20

【0045】

図27ないし図28は、外側部材482及びコア部材490を含む、略円形のワイヤ480を示している。外側部材482は、コア部材490を囲む内側部分484、および、外側部材482の外表面に向けて径方向外方に伸びる壁部材486を備えている。ルーメン488は、外側部材482と、内側部分484と、壁486とによって規定されている。図27ないし図28の実施形態では、6つのルーメン488およびそれに対応する6つの壁486があり、二つの壁486が各ルーメン488を画定し、二つのルーメン488が各壁486を共有している。図27ないし図28の実施形態でのルーメン488の形状は、ほぼハニカム形状または六角形のワイヤ480である。共押出、またはワイヤ形成に関するその他の当業者に既知の方法により、ワイヤ480を形成するのがよい。コア部材490と内側部分484と壁486には、ワイヤ480をステントパターンに成形する際に、折り曲げが失敗しそうになるとそれに抵抗する支持構造が設けられている。コア部材490は、外側部材482と同じ材料であっても、異なる材料であってもよい。一つの非制限的な例では、コア部材490は、ステントの可視性を改善するために、外側部材482よりもX線不透過性であるのがよい。例えば、外側部材482（内側部分484および壁486）は、MP35N製であり、コア部材はタンタル製であってもよいが、これに限定されない。

30

40

【0046】

ステップ155および245に関して上述したように、ワイヤ480をステントパターンに成形する。開口部492が、外側部材482を貫通してルーメン488までもうけられている。開口部492は、外側部材482を貫通して各ルーメン488まで設けられるか、いくつかのルーメン488にアクセスするように外側部材482を貫通して形成され、開口部492が無いルーメン488が、開口部492を有するルーメン488にアクセスするよう、追加の開口部を壁486に形成してもよい。図28に示すように、ルーメン488を、1または複数の生物学的または薬学的活性物質494で満たす。ステップの順番は異なってもよい。例えば、ワイヤ480をステントパターンに成形する前に、ルーメ

50

ン４８８を生物学的または薬学的活性物質４９４で満たしてもよい。同様に、開口部４９２を、ワイヤ４８０をステントパターンに成形する前に形成し、ルーメンを、ワイヤをステントパターンに成形した後に満たしてもよい。上述した通り、生物学的または薬学的活性物質４９４は、同じでも、異なってもよい。さらに、上述したように、生物学的または薬学的活性物質４９４の溶出速度が同じかまたは異なるように構成してもよい。

【００４７】

さらに、上記実施形態におけるステントのさらなる処理、例えば、アニーリング、クリーニングおよび当業者に既知のその他の処理を、上記の方法により、適切なタイミングで行うことができる。例えば、ステントをアニーリングするのは、アニーリングステップが物質を損傷しないのであれば、第１および第２生物学的または薬学的活性物質でステントを満たす前に行ってもよいが、これに限定されない。同様に、最終クリーニングステップは、ステントを第１および第２生物学的または薬学的活性物質で満たした後に行ってもよい。

【００４８】

「生物学的または薬学的活性物質」という用語は、合成物質であろうと天然物質であろうと、身体またはその一部に薬理的、化学的、または生物学的効果をもたらす任意の物質を指している。本発明の実施形態に使用できる好適な生物学的または薬学的活性物質には、グルココルチコイド（例えば、デキサメタゾン、ベタメタゾン）、ヘパリンなどの抗血栓剤、細胞増殖阻害剤、ヒルジン、アンギオ、アスピリン、VEGFなどの成長因子、アンチセンス剤、抗がん剤、抗増殖剤、オリゴヌクレオチド、抗生物質が含まれ、より一般的には、抗血小板剤、抗凝固剤、抗有糸分裂剤、酸化防止剤、代謝拮抗剤、および炎症剤が使用されるが、これらに限定されない。抗血小板剤には、アスピリンおよびジピリダモールなどの薬剤が含まれる。アスピリンは、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症作用と抗血小板剤として分類される。ジピリダモールは、抗血小板特性を有するという点で、アスピリンに類似している。ジピリダモールはまた、冠血管拡張剤としても分類される。抗凝固剤には、ヘパリン、プロタミン、ヒルジンおよびダニ抗凝固タンパク質などの薬剤が含まれる。抗がん剤には、タキソールおよびその類似体または誘導体が含まれる。タキソールはまた、細胞増殖阻害剤としても分類される。酸化防止剤には、プロブコールが含まれる。抗増殖剤には、アムロジピン、ドキサゾシン、およびシロリムス（ラバマイシン）またはその他リムス系化合物などの薬剤が含まれる。抗有糸分裂剤および代謝拮抗剤には、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、5-フルオロウラシル、アドリアマイシンおよびムタマイシンなどの薬剤が含まれる。抗生物質には、ペニシリン、セフォキシチン、オキサシリン、トブラマイシン、ゲンタマイシンが含まれる。好適な抗酸化剤には、プロブコールが含まれる。また、遺伝子もしくは核酸、またはそれらの部分を使用してもよい。前記遺伝子もしくは核酸をまず、リポソームまたはナノ粒子の中に封入する。さらに、トラニラストなどのコラーゲン合成阻害剤を使用してもよい。

【００４９】

上記ステントは、従来通り体の血管に使用して、血管形成術後の前記管を支えることが可能である。ステントから溶出される特定の生物学的または薬学的活性物質は、再狭窄、または、血管形成術もしくはステントに関連するその他の合併症を防ぐことが知られている。薬剤送達により腫瘍、炎症、神経系状態、または、当業者に明らかだと思われるその他の状態を治療するよう、その他の体の器官や組織にステントを使用してもよい。

【００５０】

本発明の様々な実施形態に関しては先に記載したが、これらは図示および例示としてのみ表されたのであって、これらに限定されないことを理解されるべきである。本発明の精神および範囲を離れることなく、形式および詳細において様々な変更を行い得ることは、関連技術分野の当業者には明らかであろう。よって、本発明の広さおよび範囲は、上記の任意の模範的实施例に限定されるべきではないが、添付の請求の範囲およびその同等物に従ってのみ定義されるべきである。本明細書に記載の各実施形態および本明細書に引用の各引用の各特徴は、任意の他の実施形態との組合せで使用され得る。さらに、前記の技術

10

20

30

40

50

分野、背景技術、発明の概要または発明を実施するための形態に提示された任意の明示的または暗示的な任意の理論により拘束されることを意図していない。本明細書に記載の全ての特許文献および刊行物は、その全体を引用により含めるものとする。

【図 1】

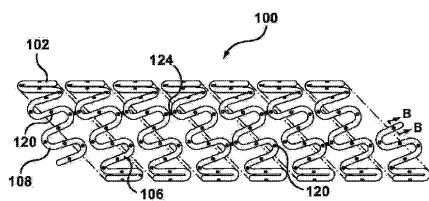


FIG. 1

【図 2】

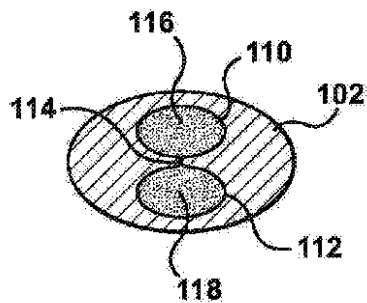


FIG. 2

【図 3】

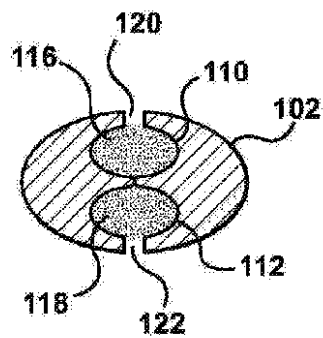


FIG. 3

【図 4】

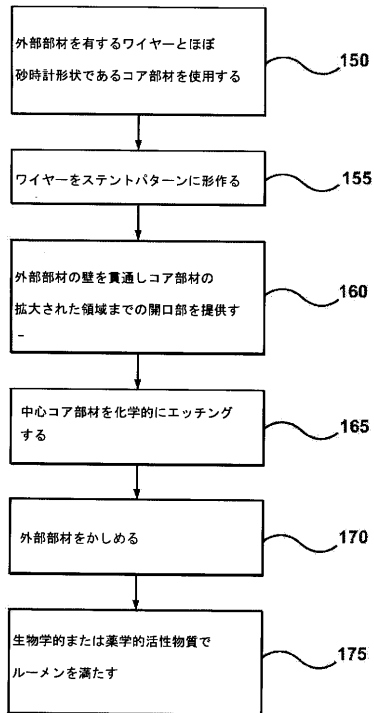


図 4

【図 5】

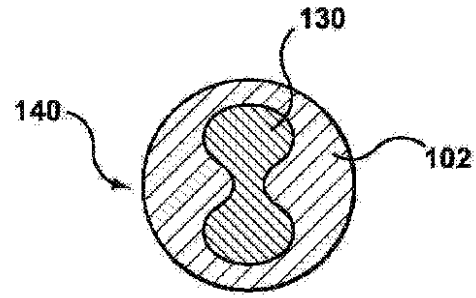


FIG. 5

【図 6】

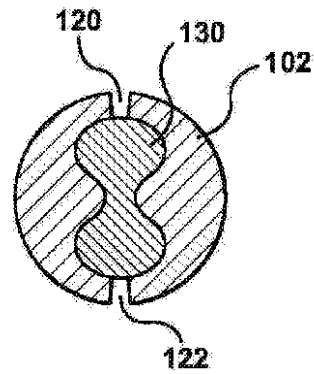


FIG. 6

【図 7】

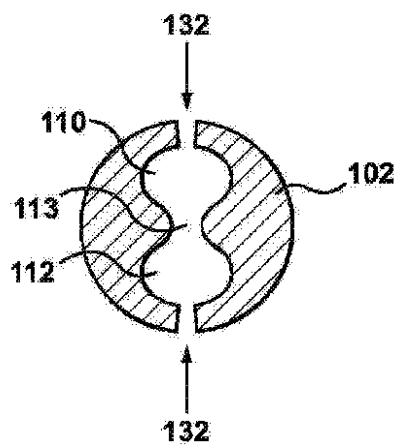


FIG. 7

【図 8】

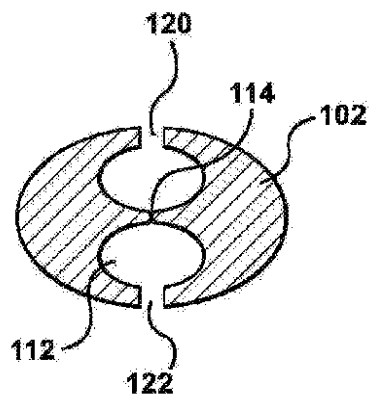
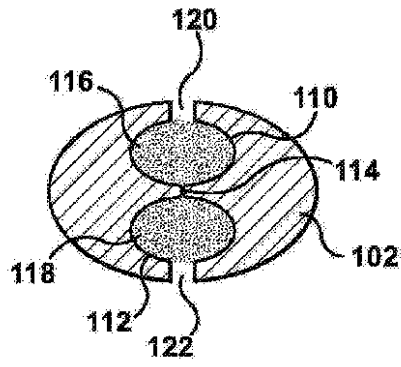
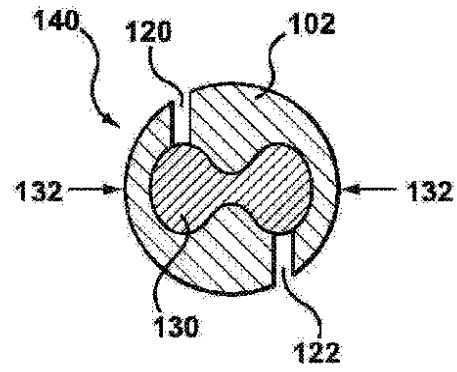


FIG. 8

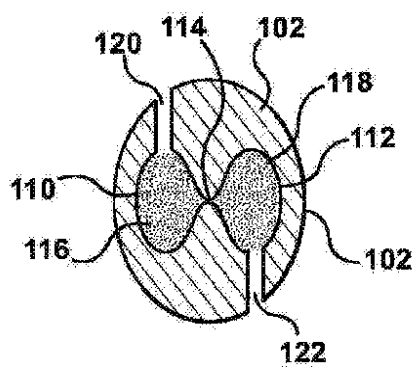
【図 9】

**FIG. 9**

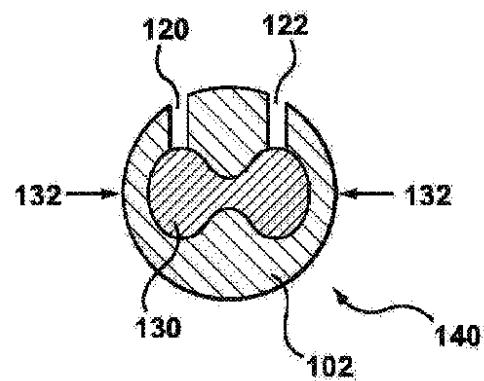
【図 10】

**FIG. 10**

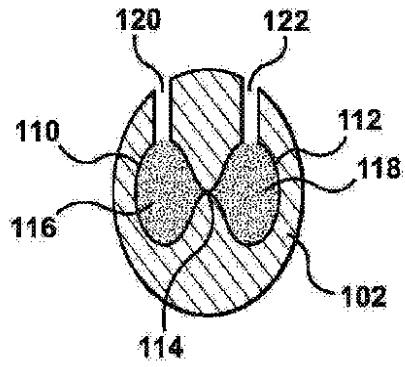
【図 11】

**FIG. 11**

【図 12】

**FIG. 12**

【図 13】

**FIG. 13**

【図 14】

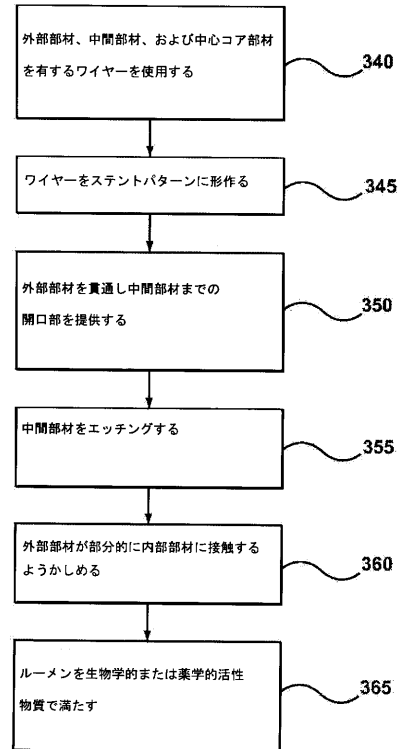
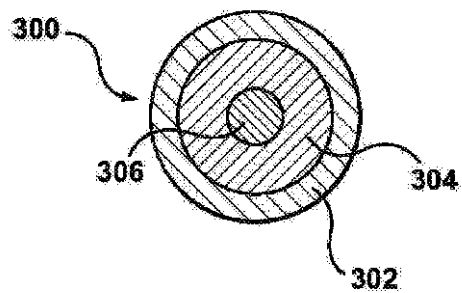
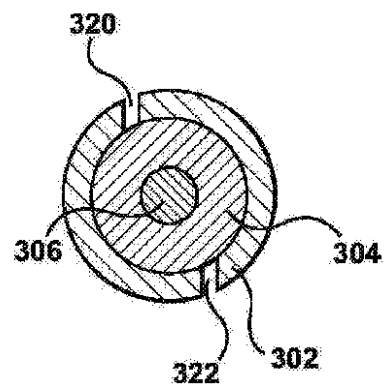


図 14

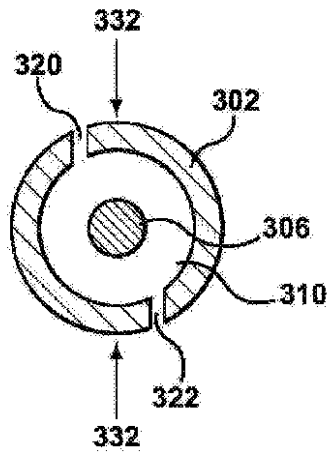
【図 15】

**FIG. 15**

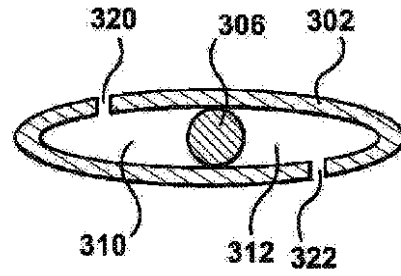
【図 16】

**FIG. 16**

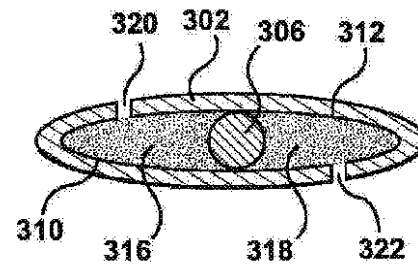
【図 17】

**FIG. 17**

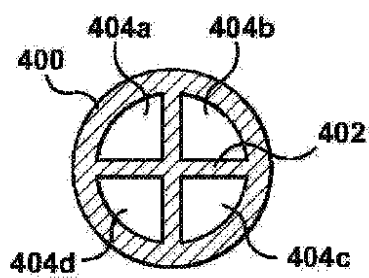
【図 18】

**FIG. 18**

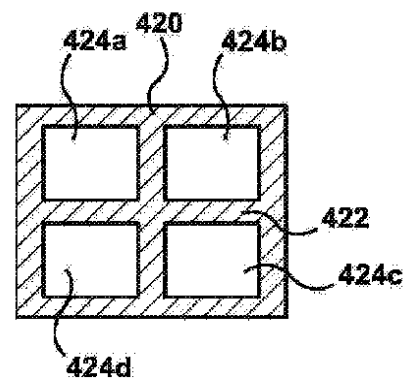
【図 19】

**FIG. 19**

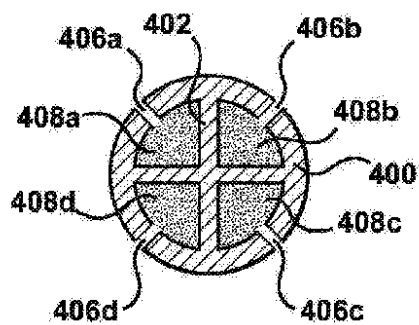
【図 20】

**FIG. 20**

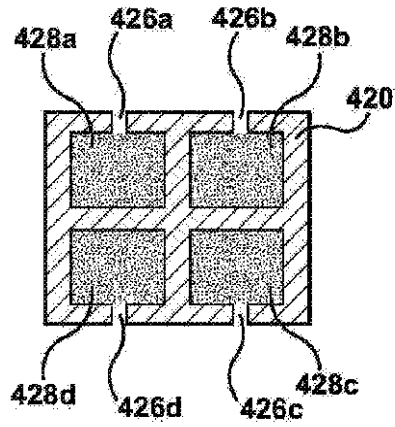
【図 22】

**FIG. 22**

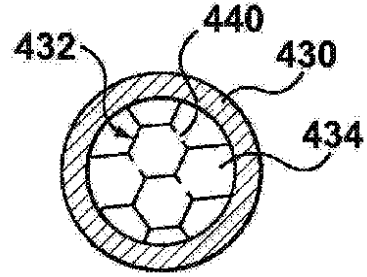
【図 21】

**FIG. 21**

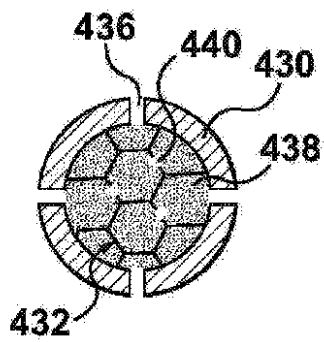
【 図 2 3 】

**FIG. 23**

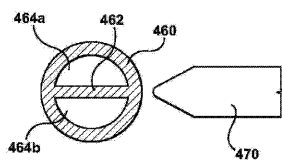
【 図 2 4 】

**FIG. 24**

【 図 2 5 】

**FIG. 25**

【 図 2 6 】

**FIG. 26**

フロントページの続き

(74)代理人 100095898

弁理士 松下 満

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(72)発明者 ビエンヴェニュー ライアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95403 サンタ ローザ アノーカル プレイス 35
76 メトロニック ヴァスキュラー アイビー リーガル デパートメント内

(72)発明者 カンター ジョン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95403 サンタ ローザ アノーカル プレイス 35
76 メトロニック ヴァスキュラー アイビー リーガル デパートメント内

審査官 安田 昌司

(56)参考文献 特表2004-518467(JP,A)

特表2009-530022(JP,A)

米国特許出願公開第2009/0093871(US,A1)

米国特許出願公開第2004/0133270(US,A1)

特表2009-542326(JP,A)

特表2004-510545(JP,A)

特表2008-512213(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/86 - 2/915

A61L 31/00