

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6346570号
(P6346570)

(45) 発行日 平成30年6月20日(2018.6.20)

(24) 登録日 平成30年6月1日(2018.6.1)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 F 2/88 (2006.01)
A 6 1 L 31/00 (2006.01)A 6 1 F 2/88
A 6 1 L 31/00

請求項の数 15 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2014-558754 (P2014-558754)
 (86) (22) 出願日 平成25年1月31日 (2013.1.31)
 (65) 公表番号 特表2015-509403 (P2015-509403A)
 (43) 公表日 平成27年3月30日 (2015.3.30)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2013/024047
 (87) 國際公開番号 WO2013/126197
 (87) 國際公開日 平成25年8月29日 (2013.8.29)
 審査請求日 平成28年1月15日 (2016.1.15)
 (31) 優先権主張番号 13/403,784
 (32) 優先日 平成24年2月23日 (2012.2.23)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 511126109
 メドトロニック ヴァスキュラー 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 アイピー リーガル
 デパートメント
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 裕男
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100095898
 弁理士 松下 满

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ニチノールステントを形成する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ステントを形成する方法であって、複合ワイヤをステントパターンに成形するステップであって、前記複合ワイヤが、内側部材、中間部材、および外側部材を備え、前記中間部材が、ニチノール材料であり、前記内側部材及び前記外側部材が前記中間部材を熱処理ステップの前に前記ステントパターンに保持するように十分に剛性である、ステップと、

前記複合ワイヤを前記ステントパターンで熱処理して、前記中間部材を前記ステントパターンに硬化する熱処理ステップであって、前記内側部材及び前記外側部材の剛性により、前記内側部材及び前記外側部材だけで、該熱処理ステップの間に前記中間部材を前記ステントパターンに保持する、熱処理ステップと、

前記熱処理ステップの後で、前記中間部材に悪影響を及ぼすことなく、前記外側部材が前記中間部材の周りから取り除かれるように、前記複合ワイヤを処理するステップと、を含む、方法。

【請求項 2】

前記熱処理ステップの後で、前記中間部材に悪影響を及ぼすことなく、前記芯部材が前記中間部材から取り除かれるように、前記複合ワイヤを処理するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記芯部材が取り除かれた後で、生物学的または薬理学的に活性な物質で前記中間部材

の管腔を充填するステップをさらに含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記物質が、抗腫瘍性物質、抗有糸分裂性物質、抗炎症性物質、抗血小板物質、抗凝血性物質、抗フィブリン物質、抗トロンビン物質、抗増殖性物質、抗生物質、抗酸化物質、および抗アレルギー性物質、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記中間部材を通って前記中間部材の前記管腔まで開口部を提供するステップをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記中間部材を通って開口部を提供する前記ステップが、前記中間部材を通って開口部をレーザ穿孔することを含む、請求項 5 に記載の方法。

10

【請求項 7】

前記外側部材が、タンタルおよびモリブデンからなる群から選択される材料を含み、前記外側部材を取り除くために前記複合ワイヤを処理する前記ステップが、前記複合ワイヤをニフッ化キセノンガスまたはフッ化水素酸に暴露することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記外側部材および前記内側部材が、タンタルまたはモリブデンを含み、前記外側部材を取り除くために前記複合ワイヤを処理する前記ステップおよび前記芯部材を取り除くために前記複合ワイヤを処理する前記ステップが、前記複合ワイヤをニフッ化キセノンガスに暴露することを含む、請求項 2 に記載の方法。

20

【請求項 9】

ステントを形成する方法であって、
複合ワイヤをステントパターンに成形するステップであって、前記複合ワイヤが、内側部材、中間部材、および外側部材を備え、前記中間部材が、ニチノール材料であり、前記内側部材及び前記外側部材が前記中間部材を熱処理ステップの前に前記ステントパターンに保持するように十分に剛性である、ステップと、

前記複合ワイヤを前記ステントパターンで熱処理して、前記中間部材を前記ステントパターンに硬化する熱処理ステップであって、前記内側部材及び前記外側部材の剛性により、前記内側部材及び前記外側部材だけで、該熱処理ステップの間に前記中間部材を前記ステントパターンに保持する、熱処理ステップと、

30

前記熱処理ステップの後で、前記中間部材に悪影響を及ぼすことなく、前記外側部材が前記中間部材の周りから取り除かれるように、前記複合ワイヤを処理するステップと、

前記中間部材を通って前記中間部材の管腔まで開口部を提供するステップと、

前記熱処理ステップの後で、前記中間部材に悪影響を及ぼすことなく、前記芯部材が前記中間部材から取り除かれるように、前記複合ワイヤを処理するステップと、を含む、方法。

【請求項 10】

前記中間部材を通って開口部を提供する前記ステップが、前記外側部材および前記中間部材を通って開口部を提供することを含み、前記外側部材が取り除かれ、かつ前記内側部材が取り除かれるように前記複合ワイヤを処理する前記ステップが単一ステップで実行される、請求項 9 に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記芯部材が取り除かれた後、生物学的または薬理学的に活性な物質で前記中間部材の管腔を充填するステップをさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記物質が、抗腫瘍性物質、抗有糸分裂性物質、抗炎症性物質、抗血小板物質、抗凝血性物質、抗フィブリン物質、抗トロンビン物質、抗増殖性物質、抗生物質、抗酸化物質、および抗アレルギー性物質、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される、請

50

求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 3】

ステントを形成する方法であって、

複合ワイヤをステントパターンに成形するステップであって、前記複合ワイヤが、外側部材の管腔内に配置された内側部材を備え、前記内側部材が、中実ニチノール材料であり、前記外側部材が前記内側部材を熱処理ステップの間、前記ステントパターンに保持するように十分に剛性である、ステップと、

前記複合ワイヤを前記ステントパターンで熱処理して、前記内側部材を前記ステントパターンに硬化する熱処理ステップであって、前記外側部材が、該熱処理ステップの間前記内側部材を前記ステントパターンに保持する、熱処理ステップと、

10

前記熱処理ステップの後で、前記内側部材に悪影響を及ぼすことなく、前記外側部材が前記内側部材の周りから取り除かれるように、前記複合ワイヤを処理するステップと、を含む、方法。

【請求項 1 4】

前記外側部材が、タンタル、モリブデン、タングステン、ニオブ、レニウム、炭素、ゲルマニウム、ケイ素、およびこれらの合金からなる群から選択される、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記外側部材が取り除かれるように前記複合ワイヤを処理する前記ステップが、前記複合ワイヤを二フッ化キセノンガスに暴露することを含む、請求項 1 3 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ステントを作製する方法に関し、具体的には、ニチノールワイヤからステントを作製する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

薬剤を溶出する埋め込み型医療装置は、それらの一次機能（構造的な支持等）を実行するそれらの能力、およびそれらが埋め込まれる領域を医療的に処置するそれらの能力のために、近年普及している。さらに、形状記憶材料、とりわけニチノールで作製されるステントが普及している。

30

【0003】

ニチノールで形成されるステントは、効果的なステントにおいて望ましい多くの特性を含む。ニチノールは、概して、約 55 ~ 56 % のニッケルおよび 44 ~ 45 % のチタンを含む、ニッケル チタン合金である。ニチノールは、Naval Ordnance Laboratoryによって開発され、その構成成分と、Naval Ordnance Laboratory (Nickel / Titanium / Naval Ordnance Laboratory) とからその名称を受けた。特に、ニチノールから形成されるステントは、特別なコーティングの有無にかかわらず、化学的および生物学的に不活性であること、および血栓形成を阻害することが見出されている。ニチノールはまた、一定の条件下で超弾性であり、それによりニチノールが大幅な変形に耐え、かつ依然としてその元の形状を再び取ることが可能になる。よりさらに、ニチノールは、形状記憶を有し、すなわち、この金属は特定の熱処理中に固定された特定の形状を「記憶」して、適正条件下でその形状に戻ることができる。

40

【0004】

ニチノールの超弾性およびその形状記憶特性は、所望の形状および寸法を有するステントを製造することを可能にする。一旦形成されると、ステントは、本体への挿入のためより狭い形状に一時的に変形することができる。所定の位置におさまると、このステントに、その所望の形状および寸法を再び取らせることができる。約 30 を下回る温度で可塑性であり、35 を超える体温で弹性であるニッケルおよびチタンのある特定の合金を作

50

製することができる。かかる合金は、これらニチノールステントが、ステントを人工的に熱する必要なく通常の体温でそれらの所望の形状を再び取ることが可能なため、医療用途のステントの製造のために広く使用されている。

【0005】

ステントにニチノールを使用することは望ましいが、ニチノール材料は、ステント自体の形成においていくつかの問題を提示する。ニチノール材料は、冷間加工された状態または熱処理された状態のいずれにおいても、容易に剪断または圧断されるが、ワイヤ形状の形成であろうと型押しであろうと、ニチノール材料を正確な形状寸法へ形成することは困難である。したがって、多くのニチノールステントは、時に管状溝付ステントとしても知られるステントの形状へレーザ切断される、ニチノール管から形成される。しかしながら、多くのステントは、所望のステント形状にワイヤを操作することによって形成される。ニチノールワイヤからかかるステントを形成するとき、熱硬化または熱処理の処理サイクルの間中、所望のパターンにニチノールワイヤを保持するために、複雑なまたは特定の設計固定具が必要とされる。ステントとして使用されるようにニチノールワイヤを形成する際、典型的な処理ステップは、固定具の形状寸法にニチノールワイヤを適合させるステップと、設定された温度および期間で、ニチノールワイヤおよび固定具を「炉」または他の加熱装置中へ置くステップと、加熱装置からニチノールワイヤおよび固定具を取り出して焼入れ（フラッシュ冷却）するステップと、固定具からニチノールワイヤを取り除くステップと、を含む。特製の固定具が、それぞれの特定のステント構造のために必要とされ得る。簡易のおよび複雑なステントパターンにとって経費効率がよい固定具を生成することはまた、多くの場合困難である。所望の形状へのワイヤの制御された塑性の変形が、ワイヤがさらなる処理を通してその形状を保持することを可能にする、他の材料から作製されたステント用に利用可能な簡易なワイヤの形成方法は、概して、ニチノールワイヤを用いた使用には利用可能ではない。例としてあって、制限としてではないが、Hoffらへの米国出願公開第2010/0269950号およびMauclerらへの同第2011/0070358号、ならびに同時係属中の2011年7月26日に出願された米国特許第13/191,134号および同第13/190,775号に記載の、ワイヤで波形を生成するための方法および装置は、ニチノールワイヤステントを形成するのに効率的に使用され得ない。

【0006】

したがって、ニチノールワイヤからステントを形成するための改善された方法、具体的には、中空のニチノールワイヤでステントを形成する改善された方法、の必要性が存在する。

【発明の概要】

【0007】

本明細書の実施形態は、ニチノールの中空ワイヤステントを形成する方法に関する。芯部材、中間ニチノール部材、および外側部材を含む複合ワイヤが、ステントパターンに成形される。複合ワイヤの外側部材は、熱処理ステップが適用されるまで、ステントパターンに中間ニチノール部材を保持する。複合ワイヤは、ステントパターンを複合ワイヤの中間ニチノール部材に硬化するように熱処理される。複合ワイヤは次いで、化学エッティング等によって、中間部材に悪影響を及ぼすことなく、外側部材が中間部材の周りから取り除かれるように処理される。開口部が、中間部材を通って中間部材の管腔へ、または複合ワイヤの芯部材へ、提供され得る。複合ワイヤはまた、中間部材に悪影響を及ぼすことなく、中間部材の管腔から芯部材を取り除くように処理され得、管腔は、生物学的または薬理学的に活性な物質で充填され得る。

【0008】

本明細書の実施形態はまた、中実のニチノールワイヤでステントを形成する方法に関する。中実のニチノール内側部材および外側部材を含む複合ワイヤは、ステントパターンに成形される。複合ワイヤの外側部材は、熱処理ステップが完了するまで、ステントパターンに内側ニチノール部材を保持する。複合ワイヤは、ステントパターンにニチノール内側

10

20

30

40

50

部材を硬化するように熱処理される。複合ワイヤは次いで、化学エッティング等によって、中間部材に悪影響を及ぼすことなく、外側部材が内側部材の周りから取り除かれるように処理され、よって、ステントパターンに中実のニチノール内側部材を残す。

【0009】

上述ならびに本発明の他の特徴および利点は、添付の図面において図示される、以下の本発明の記載から明白となろう。本明細書に組み込まれ、本明細書の一部を形成する添付の図面は、本発明の原則を説明するためにさらに機能し、当業者が本発明を作製し、かつ利用することを可能にする。図面は、必ずしも縮尺通りではない。

【図面の簡単な説明】

【0010】

10

【図1】本明細書の実施形態に従う、例となるステントの略図である。

【図2】図1の線2-2に沿って取られた断面図である。

【図3】図1のステントのワイヤの端部の長手方向の断面である。

【図4】芯部材、中間部材、および外側部材を含む複合ワイヤの略図である。

【図5】中空のニチノールワイヤステントを形成する方法の実施形態の種々の段階での図4の複合ワイヤの断面図である。

【図6】中空のニチノールワイヤステントを形成する方法の実施形態の種々の段階での図4の複合ワイヤの断面図である。

【図7】中空のニチノールワイヤステントを形成する方法の実施形態の種々の段階での図4の複合ワイヤの断面図である。

20

【図8】中空のニチノールワイヤステントを形成する方法の実施形態の種々の段階での図4の複合ワイヤの断面図である。

【図9】中空のニチノールワイヤステントを形成する方法の実施形態の種々の段階での図4の複合ワイヤの断面図である。

【図10】中空のニチノールワイヤステントを形成する方法の実施形態を図示するフロー図である。

【図11】本明細書の実施形態に従う、例となるステントの略図である。

【図12】図11の線12-12に沿って取られた断面図である。

【図13】ニチノール芯部材および外側部材を含む複合ワイヤの略図である。

【図14】図13の複合ワイヤの断面図である。

30

【図15】ニチノールワイヤステントを形成する方法の実施形態を図示するフロー図である。

【図16】本明細書の実施形態に従う、ステントの略図である。

【図17】図16の線17-17に沿って取られた断面図である。

【図18】芯部材およびニチノール外側部材を含む複合内部の略図である。

【図19】中空のニチノールワイヤステントを形成する方法の実施形態におけるステップを図示するフロー図である。

【図20】図19の方法の種々の段階での図18の複合ワイヤの断面図である。

【図21】図19の方法の種々の段階での図18の複合ワイヤの断面図である。

【図22】図19の方法の種々の段階での図18の複合ワイヤの断面図である。

40

【図23】図19の方法の種々の段階での図18の複合ワイヤの断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の特定の実施形態が、ここで図面への参照により、記述され、類似の番号は同一のまたは機能的に類似の要素を示す。

【0012】

本明細書に開示されるステント100の実施形態が、図1～3に示される。具体的には、ステント100は、具体的には中空のニチノールワイヤ102である、中空のワイヤ102から形成される。本明細書に使用されるように「ワイヤ」という用語は、長尺の要素もしくはフィラメントまたは長尺の要素もしくはフィラメントの群を意味し、具体的な断

50

面形状または材料に、そのように特定されない限り、限定されるものではない。図1に示される実施形態において、中空のワイヤ102は、折曲セグメントまたはクラウン108によって連結される、概しては真っ直ぐなセグメントまたはストラット106を含む一連の概して正弦波形に形成される。波形をその中に形成したワイヤが、図1に示されるように、管を形成するようにらせん状に巻きつけられる。図1に示される実施形態において、長手方向に隣接する正弦波状の選択されるクラウン108が、例えば、融着点110によって連結される。本明細書の本発明は、図1に示されるパターンに限定されない。ステント100のワイヤ102は、ステントとして使用するために好適であるいかなるパターンにも形成され得る。例えば、制限としてではなく、ステント100のワイヤ102は、それぞれが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Gianturcoへの米国特許第4,800,882号、Wiktorへの米国特許第4,886,062号、Wiktorへの米国特許第5,133,732号、Wiktorへの米国特許第5,782,903号、Boyleへの米国特許第6,136,023号、Pinchukへの米国特許第5,019,090号に開示されるパターンに形成され得る。さらに、ステントパターンに形成されるワイヤの単一の長さの代わりに、複数のワイヤが、2次元の波形に形成され個別の筒状の要素に巻かれ得る。筒状の要素は、次いで共通の長手方向の軸に揃えられ、ステントを形成するように連結され得る。

【0013】

図2に示されるように、ステント100の中空のワイヤ102は、生物学的または薬理学的に活性な物質112が、中空のワイヤ102の管腔103内に付着されることを可能にする。中空のワイヤ102が概して環状の断面を有するように示されているが、中空のワイヤ102は、断面において概しては橢円形状または矩形状であってもよい。中空のワイヤ102は、生物学的または薬理学的に活性な物質112が管腔103から放出されることを可能にするように、その長さに沿って分散した切断部または開口部104をさらに含む。開口部104は、ステント100のストラット106上のみに、またはステント100のクラウン108上のみに、またはストラット106およびクラウン108の両方に配置されてもよい。開口部104は、ステント100からの生物学的または薬理学的に活性な物質112の溶出速度を制御するように所望通りにサイズ決めされるまたは成形されてもよい。より大きくサイズ決めされる開口部104は、概して、より速い溶出速度を可能にし、より小さくサイズ決めされる開口部104は、概して、よりゆっくりとした溶出速度を提供する。さらに、開口部104のサイズおよび/または数は、ステント100の異なる部分でステント100から溶出される生物学的または薬理学的に活性な物質112の量および/または速度を変えるために、ステント100に沿って変化させることができる。開口部104は、制限としてではなく、例えば直径5～30μmであり得る。開口部104は、図2に示されるように、外方向に面しているまたは反管腔側のステント100の側面116上のみ、内方向に面しているまたは管腔側のステント100の側面118上のみ、両方の側面に提供されてもよく、またはワイヤ102の円周に沿ういかなる場所にも提供されてもよい。開口部104は、深さを通して一貫した直径を有し得、あるいはテーパ状または円錐状の形状を有し得る。

【0014】

ワイヤ102の端部114は、図3に示されるように、閉鎖され得る。端部114は、管腔103を閉鎖するようにワイヤ102の余分な材料を圧着することによって閉鎖され得る。閉鎖する端部114は、薬品112が、端部114から早まって放出されることを阻止する。しかしながら、閉鎖する端部114は、薬品112が、乾燥され、高分子マトリックス内で提供され、はさみ金(示されず)内に封入され、または別様に端部114からの早まった放出から保護され得るため、要求されるものではない。さらに、端部114は、端部114が自由端部でないよう、ワイヤ102の他の部分に溶接される、圧着される、または別様に接続され得る。端部114は、代替的に自由端部として提供されてもよい。さらに、端部114は、図3に示されるように、ワイヤの端部から芯部材120を取り除かることによって封止されてもよい。

10

20

30

40

50

【0015】

図4～10は、本明細書の実施形態に従う、中空のワイヤステントを形成するための方法を示す。図10に示されるように、ステップ200は、外側部材、中間部材、および中央の芯部材を有するワイヤを利用するステップである。これらの種類のワイヤは、時に芯ワイヤ、三層ワイヤ、または複合ワイヤとして称される。本明細書の複合ワイヤ170は、図4に図式的に示されるように、外側部材130、外側部材130の管腔132内に配置される中間部材102、および中間部材102の管腔103内に配置される内側または芯部材120で形成される。中間部材102は、ステント100の中空のワイヤ102になるため、同じ参照番号でラベル付けされている。複合ワイヤ170は、当業者に知られている任意の方法で、例えば、制限としてではなく、延伸で充填される管状化処理(a drawn filled tubing process)、押し出し加工、被覆加工、材料蒸着、または任意の他の好適な方法で形成されてもよい。複合ワイヤおよび複合ワイヤの形成の方法の実施例は、それぞれが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Mayerへの米国特許第5,630,840号、Stinsonへの米国特許第6,248,190号、Heathへの米国特許第6,497,709号、Heathへの米国特許第7,101,392号に見出すことができる。

【0016】

この実施形態の中間部材102は、ニチノールから形成される。中間部材102は、以下により詳細が説明されるように、ステント100の中空のワイヤ102になる残存する材料である。外側部材130は、中間部材102のニチノール材料よりもより塑性的に変形可能である材料から形成され、以下に説明されるように、熱処理ステップまでステントパターンに中間部材102を保持するように十分に剛性である。さらに、外側部材130用に使用される材料は、中間部材102を傷つけない処理によって取り除かれることができなければならない。同様に、芯部材120は、中間部材102のニチノール材料を傷つけない処理によって取り除かれることができる犠牲材料で作製される。芯部材120は、外側部材130と同じ材料であってもよく、または異なる材料であってもよい。1つの限定されない実施形態において、芯部材120および外側部材130は、タンタルから作製される。芯部材120および外側部材130用の他の材料の例としては、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)、ケイ素(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。

【0017】

複合ワイヤ170の断面が、図5に示される。中間部材102は、例えば、どの管腔または臓器においていかなる目的でステントが駆使されるか等の用途に応じて、0.0025インチ～0.010インチの範囲において外径D2、および0.0005インチまたはそれより大きい範囲において壁の厚さT2を有し得る。したがって、芯部材120は、0.0005インチ～0.0095インチの外径D1を有し得る。外側部材130は、複合ワイヤ170のそれぞれの部材のために使用される材料に応じて、0.0001インチまたはそれより大きい範囲において厚さT3を有し得る。1つの具体的な限定されない実施例においては、芯部材120が、タンタルから作製され、0.0020の外径D1を有し、中間部材102が、ニチノールから作製され、0.0025の厚さT2および0.0070の外径D2を有し、および外側部材130が、タンタルから作製され、0.0005の厚さT3および0.0080の外径D3を有する。上に挙げられた値は、あくまでも例示であり、他の直径および厚さが、例えば、使用される材料、所望のステントの形状、およびステントの目的または位置等に応じて使用されてもよい。

【0018】

図10を参照すると、ステップ210は、複合ワイヤ170をステントパターンに成形するステップである。上に論じられたように、ステントパターンは、図1に示されるパターンか、またはワイヤから形成される任意の他の好適なパターンであってもよい。さらに、全てのステップの順序は重要ではないが、ステップ210は、以下により詳細に説明さ

れるように、外側部材 130 を取り除く前に行わなければならない。しかしながら、複合部材 170 をステントパターンに成形するステップは、最終のステントパターンに複合部材 170 を成形することを含む必要はない。例えば、複合部材 170 をステントパターンに成形するステップ 210 は、以下に説明される熱処理ステップの前に、複合ワイヤ 170 でストラット 106 およびクラウン 108 を形成することのみを含んでもよい。外側部材 130 がニチノール中間部材 102 の周りに配置され、芯部材 120 が中間部材 102 内に配置されている間に、複合ワイヤ 170 をステントパターンに成形することは、外側部材 130 と芯部材 120 がステントパターンにニチノール中間部材 102 を「保持」することを可能にする。上に説明されたように、ニチノール部材は、概して、熱処理ステップの前に、複雑で特別設計された固定具または治具を用いて所望のステントパターンに保持されなければならない。外側部材 130 および芯部材 120 を駆使することは、かかる複雑で特別設計された固定具または治具の必要性を排除する。この保持する機能は、外側部材 130 によって主に達され得る。よって、複合ワイヤ 170 をステントパターンに成形するステップ 210 は、ステンレス鋼、MP35N、または他の知られる材料から作製される従来のステントを成形するために使用される同じ技術で行われ得る。例えば、制限としてではなく、図 1 に示されるステントパターンに複合ワイヤ 170 を成形することは、当業者に知られるように、概して、2 次元の正弦波状パターンに複合ワイヤ 170 を形成するステップの後に心棒の周りのパターンを巻くことが続くステップを含む。2 次元の波形に複合ワイヤ 170 を形成することは、例えば、それぞれが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Hoffらへの米国出願公開第 2010/0269950 号および Mauch らへの同第 2011/0070358 号、ならびに同時係属中の 2011 年 7 月 26 日に出願された米国特許第 13/191,134 号および同第 13/190,775 号に記載される技術を用いて、達され得る。当業者に知られている他の技術もまた使用され得る。
10
20

【0019】

図 10 に示されるステップ 220 は、成形されたステントパターンにある間に複合ワイヤ 170 を熱処理するステップである。複合ワイヤを熱処理することは、ニチノール中間部材 102 がステントパターンを「記憶」するように、ステントパターンにニチノール中間部材 102 を「硬化」する。したがって、中空のワイヤとしての中間部材 102 を有するステント 100 が、スリーブ等によって体管腔中への挿入のために半径方向に圧縮される外形に操作されると、ステント 100 は、スリーブからの解放の際に図 1 のステント外形に戻り、それによって、当業者に知られるように、治療の場所で半径方向に拡張された外形へと展開される。熱処理ステップ 220 は、例えば、炉、または類似の加熱設備において実行されてもよい。熱処理ステップ 220 のための条件は、当業者に知られている。例えば、制限としてではなく、複合ワイヤ 170 は、400 ~ 500 度で 15 分間炉に置かれてもよい。熱処理ステップのために適度な温度および時間は、当業者に知られている。
30

【0020】

熱処理ステップ 220 が完了すると、複合ワイヤ 170 は、炉、および例えば心棒等にそれらが取り付けられたいかなる固定具からも取り出すことができる。ステップ 230 は、化学エッティング等により、中間部材に悪影響を及ぼすことなく、外側部材 130 が取り除かれるよう複合ワイヤを処理するステップである。ステップ 230 は、中間部材 102 を保存しつつ、外側部材 130 を取り除くための任意の好適な処理によって実行され得る。具体的には、複合ワイヤ 170 を、低圧 (1 ~ 6 トール) および比較的高温 (約 150) で二フッ化キセノン (XeF₂) ガスに供すると、二フッ化キセノン (XeF₂) ガスがタンタル (Ta) の外側部材 103 と反応し、TaF₅ および Xe ガスを形成するようになる。二フッ化キセノン (XeF₂) 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、およびケイ素から作製された外側部材 130 と反応する。Birdsall らへの米国出願公開第 2011/0008405 号、Mauch らへの米国出願公開第 2011/0070358 号において記載されるような、外側
40
50

部材 130 を取り除くための他の方法が使用され得、そこでは芯部材を取り除く方法が記載され、それぞれが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。かかる方法および材料は、適切な場合、外側部材 130 の取り除きのために同様に適用され得る。制限としてではないが、例としては、湿式化学溶解、可溶化、昇華、および融解が、適切な外側部材 / 芯部材の組み合わせで使用されてもよい。

【0021】

外側部材 130 をエッティングするステップ 230 が完了すると、中間部材 102 および芯部材 120 は、ステント 100 の形状のまま残る。複合部材 170 の断面は、図 6 に示されるように、中間部材 102 および芯部材 120 を含む。この時点で、ステント 100 を仕上げ、研磨し、殺菌するためのさらなる処理ステップが行われてもよく、ステントをニチノール中間部材 102 および芯部材 120 を有する状態で残す。かかる状況においては、芯部材 120 は、ニチノール中間部材 102 の特性を改善するように選択されてもよい。例えば、制限としてではなく、芯部材 120 は、ステントの X 線不透過性を改善するように X 線不透過性の材料から形成されてもよい。例えば、制限としてではなく、芯部材 120 は、比較的 X 線透過性であるニチノール中間部材 102 の X 線不透過性を改善するために、X 線不透過性の材料とされるタンタルまたは白金で形成されてもよい。

【0022】

しかしながら、図 1 ~ 3 に関連して上に説明したように、中空のワイヤ 102 を有するステント 100 を提供するために、さらなる処理が必要とされる。具体的には、ステップ 240 は、中間部材 102 の管腔 103 までずっと中間部材 102 に開口部 104 を提供するステップである。開口部 104 は、中間部材 102 においてレーザ切断、穿孔、エッティング、または別様に提供され得る。以下により詳細に説明されるように、ステップ 240 は、ステップ 250 前であることが好ましいが、ステップ 230 後に実行される必要も、ステップ 250 前に実行される必要もない。ステップ 240 がステップ 230 後に実行される場合、複合ワイヤ 170 の断面は、図 7 に示されるように、中間部材 102、芯部材 120、および開口部 104 を含む。中間部材 102 を通る開口部 104 を形成するステップ 240 は、外側部材 130 を化学的にエッティング除去するステップ 230 の前に実行され得ることも留意されるべきである。かかる状況においては、開口部 104 は、中間部材 102 の管腔 103 までずっと外側部材 130 および中間部材 102 を通って延在し得る。よって、外側部材 130 を化学的にエッティング除去するステップ 230 は、以下に説明される、芯部材 120 を化学的にエッティング除去するステップ 250 と組み合わされる。かかる状況においては、好ましくは、外側部材 130 および芯部材 120 の材料が、限定されないが、ニフッ化キセノン等の同じエッティング液によって両方ともがエッティングされてもよい。

【0023】

ステップ 250 は、化学エッティング等により、中間部材 102 に悪影響を及ぼすことなく、芯部材 120 が中間部材 102 の管腔 103 から取り除かれるように複合ワイヤ 170 を処理するステップである。ステップ 250 は、中間部材 102 を保存しつつ、芯部材 120 を取り除くための任意の好適な処理によって実行され得る。具体的に、複合ワイヤ 170 を、低圧 (1 ~ 6 トール) および比較的高温 (約 150 °C) でニフッ化キセノン (XeF₂) ガスに供することにより、ニフッ化キセノン (XeF₂) ガスがタンタル (Ta) の芯部材 120 と反応し、TaF₅ および Xe ガスを形成するようにさせ、それらは、管腔 103 から排出され得る。ニフッ化キセノン (XeF₂) ガスは、同様にタンゲステン、モリブデン、ニオブ、レニウム、炭素、ゲルマニウム、およびケイ素から作製された芯部材 120 と反応する。しかしながら、ニフッ化キセノン (XeF₂) ガスは、ニチノールから形成された中間部材と反応しない。Birdsdale への米国出願公開 2011/0008405 号、Maucler への米国出願公開第 2011/0070358 号において記載されるような、芯部材 120 を取り除くための他の方法が使用され得、それらの公開出願は、それぞれが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。例として、制限としてではないが、湿式化学溶解、可溶化、昇華、および融解が、適切な中間部材 /

10

20

30

40

50

芯部材の組み合わせとともに使用されてもよい。したがって、ステップ250が完了した後、中間部材102が後に残り、芯部材120は取り除かれ、図8に示されるような構造を残す。上で触れたように、開口部104は、芯部材120を取り除くステップの前に形成される必要はない。例えば、芯部材120をエッティング液に暴露するために、ワイヤの端部114が開口され得るか、一時的なポートが中間部材102を通って形成され得る。

【0024】

芯部材120が取り除かれた後、生物学的または薬理学的に活性な物質112が、図10のステップ260に示されるように、中間部材102の管腔103中へ導入され得る。これは、図2および9に示されるように、中空のワイヤまたは中間部材102であって、生物学的または薬理学的に活性な物質112を、それらの管腔103に付着して有し、生物学的または薬理学的に活性な物質112が通って溶出され得る、開口部104を有する、中空のワイヤまたは中間部材102を作り出す。生物学的または薬理学的に活性な物質で管腔102を充填することは、当業者に知られるいかなる手段によって達せられてもよい。例えば、制限としてではなく、中空のワイヤの管腔を充填する方法は、それぞれが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、M it c h e 1 1 らへの米国出願公開第2011/0070357号、ならびに同時係属中の、それぞれが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、2010年9月17日に出願された米国特許第12/884,362号、同第12/884,451号、および同第12/884,501号、同第12/884,578号、同第12/884,596号に記載される。

【0025】

生物学的または薬理学的に活性な物質112は、抗腫瘍性、抗有糸分裂性、抗炎症性、抗血小板、抗凝血性、抗フィブリン、抗トロンビン、抗増殖性、抗生、抗酸化、および抗アレルギー性物質、ならびにこれらの組み合わせを含み得るが、これらに限定されない。かかる抗腫瘍性剤および/または抗有糸分裂性剤の例として、パクリタキセル（例えば、Stamford, Conn. のBristol Myers Squibb Co. によるTAXOL（登録商標））、ドセタキセル（例えば、Frankfurt, Germany のAventis S.AからのTaxotere（登録商標））、メトレキサート、アザチオプリン、ビンクリスチン、ビンプラスチン、フルオロウラシル、ドキソルビシン、塩酸塩（Peapack, N.J. のPharmacia & Upjohn からのAdriamycin（登録商標））およびマイトマイシン（例えば、Stamford, Conn. のBristol Myers Squibb Co. からのMethotrexate（登録商標））が挙げられる。かかる抗血小板、抗凝血剤、抗フィブリン、および抗トロンビンの例として、ヘパリンナトリウム、低分子量ヘパリン、ヘパリン類似物質、ヒルジン、アルガトロバン、ホルスコリン、バビプロスト、プロスタサイクリンおよびプロスタサイクリン類似体、デキストラン、D-phe pro arg クロロメチルケトン（合成抗トロンビン性剤）、ジピリダモール、グリコプロテインIIb/IIIa 血小板膜受容体アンタゴニスト抗体、組換体ヒルジン、およびAngiomax（商標）（Cambridge, Mass. のBiogen, Inc.）等のトロンビン阻害剤、が挙げられる。細胞増殖抑制剤または抗増殖剤の例として、ABT-578（ラバマイシンの合成類似体）、ラバマイシン（シロリムス）、ゾタロリムス、エベロリムス、アンギオペプチド（angiopeptin）、アンギオテンシン、カプトプリル（Stamford, Conn. のBristol Myers Squibb Co. からのCapoten（登録商標）およびCapozide（登録商標））、シラザプリルまたはリシノプリル（Whitehouse Station, N.J. のMerck & Co., Inc. からのPrinivil（登録商標）およびPrinzide（登録商標））等の変換酵素阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬（ニフェジピン等）、コルヒチン、纖維芽細胞成長因子（FGF）拮抗剤、魚油（オメガ3 脂肪酸）、ヒスタミン拮抗剤、ロバスタチン（HMG-CoAレダクターゼの阻害剤、コレステロール低減薬、Whitehouse Station, N.J. のMerck & Co., Inc. からの

10

20

30

40

50

商標名 M e v a c o r (登録商標))、モノクローナル抗体(血小板由来成長因子(P D G F)受容体に特異的であるもの等)、ニトロプロシド、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、セロトニン遮断薬、ステロイド、チオプロテアーゼ(t h i o p r o t e a s e)阻害剤、トリアゾロピリミジン(P D G F アンタゴニスト)、および一酸化窒素が、挙げられる。抗アレルギー性剤の例は、ペルミロラスト(p e r m i r o l a s t)カリウムである。使用され得る他の生物学的または薬理学的に活性な物質または薬剤は、一酸化窒素、アルファインターフェロン、遺伝子改変の上皮細胞、およびデキサメタゾンが挙げられる。他の例において、生物学的または薬理学的に活性な物質は、放射線治療の手順における埋め込み型装置の使用のための放射性同位体である。放射性同位体の例としては、これらに限定されないが、リン(P³²)、パラジウム(P d¹⁰³)、セシウム(C s¹³¹)、イリジウム(I¹⁹²)およびヨウ素(I¹²⁵)が挙げられる。上述の生物学的または薬理学的に活性な物質の予防的かつ治療的性質が当業者にはよく知られているが、生物学的または薬理学的に活性な物質は例として提供され、限定することを意図するものではない。他の生物学的または薬理学的に活性な物質が、開示される方法および組成物との使用のために同様に適用できる。

【 0 0 2 6 】

さらに、担体が、生物学的または薬理学的に活性な物質と共に使用されてもよい。好適な担体の例としては、これらに限定されないが、尿素、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの組み合わせ、または当業者に知られる好適な担体が挙げられる。またさらに、界面活性剤が、生物学的または薬理学的に活性な物質の溶出を支援するために、生物学的または薬理学的に活性な物質および溶剤とともに製剤化され得る。

【 0 0 2 7 】

ステント 1 0 0 は、血管形成術手順の後、人体の血管において、かかる血管を支持するために従来的に使用されてもよい。ステントから溶出される、ある特定の生物学的または薬理学的に活性な物質は、血管形成術またはステントに伴う再狭窄または他の合併症を防止し得ることが知られている。ステント 1 0 0 は、代替的に、腫瘍、炎症、神経状態、または当業者には明らかであろう他の状態を治療する生物学的または薬理学的に活性な物質の送達のために、人体の他の臓器または組織において使用されてもよい。

【 0 0 2 8 】

図 1 1 ~ 1 5 は、中実のニチノールワイヤ 3 0 2 を用いてステント 3 0 0 を形成する実施形態を示す。具体的には、ステント 3 0 0 は、図 1 2 に示されるように、中実のワイヤ 3 0 2 から形成される。図 1 1 に示される実施形態において、ステント 3 0 0 は、折曲セグメントまたはクラウン 3 0 8 によって連結される、概して真っ直ぐなセグメントまたはストラット 3 0 6 を含む一連の概して正弦波状に形成される。概して正弦波状パターンは、図 1 1 に示されるように、管状に形成される。図 1 1 に示される実施形態において、長手方向に隣接する正弦波状の選択されるクラウン 3 0 8 は、例えば、融着点 3 1 0 によって連結される。本明細書の本発明は、図 1 1 に示されるパターンに限定されない。ステント 3 0 0 のワイヤ 3 0 2 は、ステントとしての使用のための好適ないかなるパターンにも形成されることが可能である。例えば、制限としてではなく、ワイヤ 3 0 2 は、それが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、G i a n t u r c o への米国特許第 4 , 8 0 0 , 0 8 2 号、W i k t o r への米国特許第 4 , 8 8 6 , 0 6 2 号、W i k t o r への米国特許第 5 , 1 3 3 , 7 3 2 号、W i k t o r への米国特許第 5 , 7 8 2 , 9 0 3 号、B o y l e への米国特許第 6 , 1 3 6 , 0 2 3 号、P i n c h u k への米国特許第 5 , 0 1 9 , 0 9 0 号に開示されるパターンに形成され得る。

【 0 0 2 9 】

ワイヤ 3 0 2 の端部 3 1 4 は、当業者に知られるように、図 1 1 に示されるように、自由端部であってもよく、またはワイヤ 3 0 2 の他の部分に融着される、圧着される、または別様に接続され得る。ステント 3 0 0 は、生物学的または薬理学的に活性な物質(示されず)でコーティングされてもよく、またはそのままのステントでもよい。コーティング

10

20

30

40

50

は、管腔側面 316、および反管腔側面 118、または両方の上に配置され得る。

【0030】

上に説明されたように、ニチノールワイヤからステントを形成することは、ニチノールワイヤを熱処理中または熱硬化処理中、所定位置に保持するために必要とされる複雑な特製の固定具または治具のため、多くの場合、困難である。図 11～15 に関して本明細書に記載される方法においては、かかる複雑な特製の固定具または治具の必要性が、軽減される。具体的には、図 15 に示されるように、ステップ 400 は、外側部材および中央の芯部材を有するワイヤを利用するステップである。これらの種類のワイヤは、時に芯ワイヤ、または複合ワイヤと称される。本明細書の複合ワイヤ 370 は、図式的に図 13 における断面図で図 14 に示されるように、外側部材 320 と、外側部材 320 の管腔 303 内に配置される内側または芯部材 302 で形成される。芯部材 302 は、ステント 300 のワイヤ 302 になるため、同じ参照番号でラベル付けされている。複合ワイヤ 370 は、当業者に知られている任意の方法で、例えば、制限としてではなく、延伸で充填される管状化処理、内側部材を覆う外側部材を押し出すこと、または任意の他の好適な方法で形成されてもよい。芯ワイヤおよび芯ワイヤを形成する方法の実施例は、それぞれが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Mayerへの米国特許第 5,630,840 号、Stinsonへの米国特許第 6,248,190 号、Heathへの米国特許第 6,497,709 号、Heathへの米国特許第 7,101,392 号に見出される。10

【0031】

芯部材 302 は、ニチノール材料である。ニチノールに関する詳細は、上に提供される。芯部材 302 は、より詳細に以下に説明されるように、ワイヤ 302 になる残存する材料である。外側部材 320 は、複合ワイヤ 370 が変形されると芯部材 302 がその潰れた元の形状に戻らないように、ニチノールよりもより塑性的に変形可能である材料であってもよく、芯部材 302 を支持するように十分に剛性であってもよい。具体的には、外側部材 320 は、複合ワイヤ 370 がステントパターンに曲げられた後、以下により詳細に説明されるように、外側部材 320 が、特製の固定具または治具を行使することなくステントパターンに芯部材 302 を「保持」できるように、材料からおよび選択された厚さから形成される。さらに、外側部材 320 は、芯部材 302 の材料を傷つけない処理によって取り除かれることが可能な犠牲材料で作製される。外側部材 302 用の材料の例として、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)、ケイ素 (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。2030

【0032】

複合ワイヤ 370 の断面が、図 14 に示される。芯部材 302 は、例えば、どの管腔または臓器においていかなる目的でステントが駆使されるか等の用途に応じて、0.0025 インチ～0.0100 インチの範囲において外径 D1 を有し得る。外側部材 320 は、芯部材 302 のサイズおよび外側部材 330 用に選択される材料に応じて、0.0030 インチ～0.0140 インチの範囲において外径 D2、および 0.0002 インチ～0.0020 インチの範囲において壁の厚さ T2 を有し得る。上に挙げられた値は、あくまでも例示であり、他の直径および厚さが、例えば、使用される材料、所望のステントの形状、およびステントの目的および位置等に応じて使用されてもよい。40

【0033】

1つの例においては、ニチノール芯部材 302 を囲む、タンタルから形成される外側部材 320 を利用して、芯部材 302 は、全体の外径 D2 の最大 90 % を占めてもよく、複合ワイヤ 370 をステントパターンに成形した後、タンタル外側部材 320 は、ニチノール芯部材を「保持」するのに十分な剛性を有している。具体的には、剛性の式は以下の通りである。

【数1】

$$\text{剛性} \equiv \frac{F}{\delta} = \frac{F}{\left(\frac{FL^3}{3EI} \right)} = \frac{3EI}{L^3} = \frac{3E\left(\frac{1}{4}\pi r_2^4 - \frac{1}{4}\pi r_1^4\right)}{L^3}$$

式中、中実環状の断面（芯部材302）については、 $I = 1/4$ $r^4 = 1/64$
 $D 1^4$ であり、管状の断面（外側部材320）については、 $I = 1/4$ $r_o^4 = 1/4^4$ - $D 2^4 - 1/64 D 1^4$ である。よって、剛性は、E 10 Iに比例する。以下のチャートは、ニチノール芯部材およびタンタル外側部材320の全てを含めた外径D2の百分率として、ニチノール芯部材302の内径D1を示す。見て分かるように、全てを含めた直径D2の90%を占めるニチノール芯部材302でさえも、外側部材302（外殻）は、芯部材302よりも剛性が高い。

【表1】

D2の%としての D1	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%
タンタル外側 部材の剛性の% としてのニチ ノール芯部材 の剛性(EI)	0.06%	0.33%	1.06%	2.69%	6.01%	12.76%	28.01%	77.02%

【0034】

図15に戻って参考すると、ステップ410は、複合ワイヤ370をステントパターンに成形するステップである。上に論じられたように、ステントパターンは、図11に示されるパターンか、またはワイヤから形成される任意の他の好適なパターンであり得る。さらに、全てのステップの順序は重要ではないが、ステップ410は、以下により詳細に説明されるように、外側部材320を取り除く前に行われなければならない。外側部材320が芯部材302を囲んでいる間にステントパターンに複合ワイヤ370を成形することにより、以下に論じられる熱処理ステップが完了するまで、外側部材320がステントパターンに芯部材302を「保持」することを可能にする。これは、熱処理ステップ中に、ニチノール芯部材302をステントパターンに保持するための複雑な特製の固定具または治具用の必要性を軽減する。図11に示されるステントパターンに複合ワイヤ370を成形することは、当業者には知られるように、概して、2次元の波形または正弦波状パターンに複合ワイヤ370を形成して、これに継ぎ心棒の周りにパターンを巻く、ステップを含む。2次元の波形に複合ワイヤ370を形成することは、例えば、それぞれが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Hoffらへの米国出願公開第2010/0269950号およびMauchらへの同第2011/0070358号、ならびに同時係属中の2011年7月26日に出願された米国特許第13/191,134号および同第13/190,775号に記載される技術を用いて、達され得る。当業者に知られている他の技術もまた使用され得る。 30 40

【0035】

図15に示されるステップ420は、成形されたステントパターンである間に複合ワイヤ370を熱処理するステップである。複合ワイヤを熱処理することにより、ニチノール芯部材302が、ステントパターンを「記憶」するように、ステントパターンにニチノール芯部材302を「硬化」する。したがって、ステント300が、それらのワイヤとしての芯部材302を有して、スリーブ等によって体管腔中への挿入のために半径方向に圧縮される外形に操作されると、ステント300は、スリーブから解放されると、図11のステント外形に戻り、それによって、当業者に知られるように、治療の場所で半径方向に拡 50

張された外形へと展開される。熱処理ステップ420は、例えば、炉、または類似の加熱設備において実行されてもよい。熱処理ステップ420のための条件は、当業者に知られている。例えば、制限としてではなく、複合ワイヤ370は、400～500で15分間炉に置かれてもよい。熱処理ステップのために適度な温度および時間は、当業者に知られている。

【0036】

熱処理ステップ420が完了すると、複合ワイヤ370は、炉、および例えば心棒等にそれらが取り付けられたいかなる固定具からも取り出されてよい。ステップ430は、化学エッチング等により、芯部材に悪影響を及ぼすことなく、外側部材320が芯部材302の周りから取り除かれるように複合ワイヤ370を処理するプロセスである。ステップ430は、芯部材302を保存しつつ、外側部材320を取り除くための任意の好適な処理によって実行され得る。具体的には、ニチノール芯部材302およびタンタル外側部材302で形成される複合ワイヤ370を低圧(1～6トール)でおよび比較的高温(約150)で二フッ化キセノン(XeF₂)ガスに供することにより、二フッ化キセノン(XeF₂)ガスがタンタル外側部材302と反応し、TaF₅およびXeガスを形成させるようとする。二フッ化キセノン(XeF₂)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、およびケイ素から作製される外側部材302と同様に反応する。Birdsallへの米国出願公開第2011/0008405号、Mauchらへの米国出願公開第2011/0070358号において記載されるよう、外側部材320を取り除くための他の方法を使用することができ、それらの文献では芯部材を取り除く方法が記載され、それぞれの公開出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。かかる方法および材料は、適切であれば、外側部材320の取り除きのために同様に適用され得る。

【0037】

外側部材320を取り除くことにより、図11および12に示されるように、ステントパターンに形成される中実のニチノール芯部材302を残す。研磨、殺菌、および当業者に知られている他のステップ等のステント300のさらなる処理が、ステント300を仕上げるよう行われてもよい。

【0038】

本明細書に開示されるステント500の実施形態が、図16～17に示される。具体的には、ステント500は、具体的には中空のニチノールワイヤ502である、中空のワイヤ502から形成される。本明細書に使用されるように「ワイヤ」という用語は、長尺の要素もしくはフィラメントまたは長尺の要素もしくはフィラメントの群を意味し、具体的な断面形状または材料に、そのように特定されない限り、限定されるものではない。図16に示される実施形態において、中空のワイヤ502は、折曲セグメントまたはクラウン508によって連結される、概しては真っ直ぐなセグメントまたはストラット506を含む一連の概して正弦波形に形成され、波形をその中に形成した波形を有するワイヤが、概して管状のステント500を形成するようにらせん状に巻きつけられる。図16に示される実施形態において、長手方向に隣接する正弦波状の選択されるクラウン508が、例えば、融着点510によって連結される。本明細書の本発明は、図16に示されるパターンに限定されない。ステント500のワイヤ502は、ステントとしての使用のための好適ないかなるパターンにも形成されることが可能である。例えば、制限としてではなく、ステント500のワイヤ502は、それぞれが参考によりその全体が本明細書に組み込まれる、Gianturcoへの米国特許第4,800,882号、Wiktorへの米国特許第4,886,062号、Wiktorへの米国特許第5,133,732号、Wiktorへの米国特許第5,782,903号、Boyleへの米国特許第6,136,023号、Pinchukへの米国特許第5,019,090号に開示されるパターンに形成され得る。さらに、ステントパターンに形成されるワイヤの単一の長さの代わりに、複数のワイヤが、2次元の波形に形成され個別の筒状の要素に巻かれ得る。筒状の要素は、次いで共通の長手方向の軸に揃えられ、ステントを形成するように連結され得る。

10

20

30

40

50

【0039】

図17に示されるように、ステント500の中空のワイヤ502は、生物学的または薬理学的に活性な物質512が、中空のワイヤ502の管腔503内に付着することを可能にする。中空のワイヤ502が概して環状の断面を有するように示されるが、中空のワイヤ502は、断面において概しては橢円形状または矩形状であってもよい。中空のワイヤ502は、生物学的または薬理学的に活性な物質512が管腔503から放出されることを可能にするように、その長さに沿って分散した切断部または開口部504をさらに含む。開口部504は、ステント500のストラット506上のみに、またはステント500のクラウン508上のみに、またはストラット506およびクラウン508の両方に配置されてもよい。開口部504は、ステント500からの生物学的または薬理学的に活性な物質512の溶出速度を制御するように所望通りにサイズ決めされるまたは成形されてもよい。より大きくサイズ決めされる開口部504は、概して、より速い溶出速度を可能にし、より小さくサイズ決めされる開口部504は、概して、よりゆっくりとした溶出速度を提供する。さらに、開口部504のサイズおよび／または数は、ステント500の異なる部分でステント500から溶出される生物学的または薬理学的に活性な物質512の量および／または速度を変えるために、ステント500に沿って変化させることができる。開口部504は、制限としてではなく、例えば直径5～30μmであり得る。開口部504は、図17に示されるように、外方向に面しているまたは反管腔のステント500の側面516上のみ、内方向に面しているまたは管腔のステント500の側面518上のみ、両方の側面に提供されてもよく、またはワイヤ502の円周に沿ういかなる場所にも提供されてもよい。開口部504は、深さを通して一貫した直径を有し得、あるいはテーパ状または円錐状の形状を有し得る。

【0040】

ワイヤ502の端部514は、閉鎖され得る。端部114は、管腔503を閉鎖するようにワイヤ502の余分な材料を圧着することによって閉鎖され得る。閉鎖する端部514は、薬品512が、端部114から早まって放出されることを阻止する。しかしながら、閉鎖する端部114は、薬品512が、乾燥され、高分子マトリックス内で提供され、はさみ金(示されず)内に封入され、または別様に端部514からの早まった放出から保護され得るため、要求されるものではない。さらに、端部514は、端部514が自由端部でないよう、ワイヤ502の他の部分に溶接される、圧着される、または別様に接続され得る。端部514は、代替的に自由端部として提供されてもよい。さらに、端部514は、ワイヤの端部から芯部材520を取り除かることによって封止されてもよい。

【0041】

図18～23は、本明細書の実施形態に従う、中空のニチノールワイヤステント500を形成するための方法を示す。図19に示されるように、ステップ600は、外側部材102および中央の芯部材120を有するワイヤを利用するステップである。これらの種類のワイヤは、時に芯ワイヤ、または複合ワイヤとして称される。これらの複合ワイヤ570は、図式的に図18に示されるように、外側部材502の管腔503内に配置される外側部材502および芯部材520で形成される。外側部材502は、ステント500の中空のニチノールワイヤ502になるため、同じ参照番号でラベル付けされている。複合ワイヤ570は、当業者に知られている任意の方法で、例えば、制限としてではなく、延伸で充填される管状化処理、押し出し加工、被覆加工、材料蒸着、または任意の他の好適な方法で形成されてもよい。複合ワイヤおよび複合ワイヤの形成の方法の実施例は、それぞれが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Mayerへの米国特許第5,630,840号、Stinsonへの米国特許第6,248,190号、Heathへの米国特許第6,497,709号、Heathへの米国特許第7,101,392号に見出すことができる。

【0042】

外側部材502は、ニチノールから形成される。外側部材502は、以下により詳細が説明されるように、ステント500の中空のニチノールワイヤ502になる残存する材料

10

20

30

40

50

である。芯部材 520 は、以下に説明されるように、熱処理ステップまでステントパターンにニチノール外側部材 502 を保持するように提供されるサイズで十分に剛性である材料から形成される。芯部材 120 はまた、ニチノール外側部材 502 よりもより塑性的に変形可能である材料で形成されてもよい。さらに、芯部材 520 用に使用される材料は、ニチノール外側部材 502 を傷つけない処理によって取り除かれることが可能でなければならない。1つの限定されない実施形態において、芯部材 520 は、タンゲス滕から作製される。芯部材 520 用の他の材料の例として、タンタル、モリブデン、レニウム、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。

【0043】

複合ワイヤ 570 の断面が、図 20 に示される。外側部材 502 は、例えば、どの管腔または臓器においていかなる目的でステントが利用されるか等の用途に応じて、0.0025 インチ ~ 0.010 インチの範囲において外径 D2、および 0.0005 インチまたはそれより大きい範囲において壁の厚さ T を有し得る。したがって、芯部材 520 は、0.0005 インチ ~ 0.0095 インチの外径 D1 を有し得る。1つの具体的な限定されない実施例においては、芯部材 520 は、タンゲス滕から作製され、0.0050 の外径 D1 を有し、外側部材 502 は、ニチノールから作製され、0.0010 の厚さ T および 0.0070 の外径 D2 を有する。上に挙げられた値は、あくまでも例示であり、他の直径および厚さが、例えば、使用される材料、所望のステントの形状、およびステントの目的または位置等に応じて使用されてもよい。

【数 2】

10

$$\begin{aligned} E_{core} I_{core} &> E_{outer} I_{outer} \\ E_{core} D_1^4 &> E_{outer} (D_2^4 - D_1^4) \end{aligned}$$

式中、 E_{outer} は、ニチノールの弾性の係数であり、
 E_{core} は、内側芯材料の弾性の係数である

20

【0044】

図 19 を参照すると、ステップ 610 は、複合ワイヤ 570 をステントパターンに成形するステップである。上に論じられたように、ステントパターンは、図 16 に示されるパターンか、またはワイヤから形成される任意の他の好適なパターンであり得る。さらに、全てのステップの順序は重要ではないが、ステップ 610 は、以下により詳細に説明されるように、芯部材 520 を取り除く前に行われなければならない。しかしながら、複合部材 570 をステントパターンに成形するステップは、最終のステントパターンに複合部材 570 を成形することを含む必要はない。例えば、複合部材 570 をステントパターンに成形するステップ 610 は、以下に説明される熱処理ステップの前に、複合ワイヤ 570 でストラット 506 およびクラウン 508 を形成することのみを含んでもよい。芯部材 520 がニチノール外側部材 502 の管腔に配置されている間にステントパターンに複合ワイヤ 570 を成形することにより、以下に説明される熱処理ステップの前および間に、芯部材 520 がステントパターンにニチノール外側部材 502 を「保持」することを可能にする。上に説明されたように、ニチノール部材は、概して、熱処理ステップの前に、複雑で特別設計された固定具または治具を用いて所望のステントパターンに保持されなければならない。芯部材 520 を利用することにより、かかる複雑で特別設計された固定具または治具の必要性を排除する。よって、複合ワイヤ 570 をステントパターンに成形するステップ 610 は、ステンレス鋼、MP35N、または他の知られる材料から作製される従来のステントを成形するために使用される同じ技術で行われ得る。例えば、制限としてではなく、図 16 に示されるステントパターンに複合ワイヤ 570 を成形することは、当業者に知られるように、概して、2 次元の正弦波状パターンに複合ワイヤ 570 を形成するステップの後に心棒の周りのパターンを巻くことが続くステップを含む。2 次元の波形に複合ワイヤ 570 を形成することは、例えば、それぞれが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Hoffらへの米国出願公開第 2010/0269950 号および Muchらへの同第 2011/0070358 号、ならびに同時係属中の 2011 年 7 月 2

30

40

50

6日に出願された米国特許第13/191,134号および同第13/190,775号に記載される技術を用いて、達成され得る。当業者にすでに知られている他の技術もまた使用され得る。

【0045】

図19に示されるステップ620は、成形されたステントパターンにある間に複合ワイヤ570を熱処理するステップである。複合ワイヤを熱処理することにより、ニチノール外側部材502がステントパターンを「記憶」するように、ステントパターンにおいて外側部材502を「硬化」する。したがって、中空のワイヤとしてのニチノール外側部材502を有するステント500が、スリーブ等によって体管腔中への挿入のために半径方向に圧縮される外形に操作されると、ステント500は、スリーブからの解放の際に図16のステント外形に戻り、それによって、当業者に知られるように、治療の場所で半径方向に拡張された外形へと展開される。熱処理ステップ620は、例えば、炉、または類似の加熱設備において実行されてもよい。熱処理ステップ620のための条件は、当業者に知られている。例えば、制限としてではなく、複合ワイヤ570は、400～500で15分間炉に置かれてもよい。熱処理ステップのために適度な温度および時間は、当業者に知られている。

【0046】

熱処理ステップ620が完了すると、複合ワイヤ570は、炉、および例えば心棒等にそれらが取り付けられたいかなる固定具からも取り出すことができる。ステップ630は、ニチノール外側部材502の管腔503を通ってニチノール外側部材502を開口部504を提供するステップである。開口部504は、外側部材502においてレーザ切断、穿孔、エッティング、または別様に提供、され得る。以下により詳細に説明されるように、ステップ630は、ステップ640前であることが好ましいが、ステップ620後に実行される必要も、ステップ640前に実行される必要もない。ステップ630がステップ620後に実行される場合、複合ワイヤ570の断面は、図21に示されるように、外側部材502、芯部材520、および開口部504を含む。外側部材502を通る開口部504を形成するステップ630は、ステントパターンに複合ワイヤ570を成形するステップ610の前に実行され得ることもまた留意されるべきである。

【0047】

ステップ640は、化学エッティング等により、外側部材502に悪影響を及ぼすことなく、芯部材520が外側部材502の管腔503から取り除かれるように複合ワイヤ570を処理するステップである。ステップ640は、外側部材502を保存しつつ、芯部材520を取り除くための任意の好適な処理によって実行され得る。具体的に、複合ワイヤ570を低圧(1～6トール)および比較的高温(約150)で二フッ化キセノン(XeF₂)ガスに供することにより、二フッ化キセノン(XeF₂)ガスがタンゲスタン芯部材520と反応し、管腔103から排出され得る、TaF₅およびXeガスを形成せざるようとする。二フッ化キセノン(XeF₂)ガスは、同様にタンタル、モリブデン、レニウム、およびこれらの合金から作製される芯部材120と反応する。しかしながら、二フッ化キセノン(XeF₂)ガスは、ニチノールから形成される中間部材と反応しない。

Birdsallへの米国出願公開第2011/0008405号、Mauchらの米国出願公開第2011/0070358号において記載されるような、芯部材520を取り除くための他の方法が使用され得、それぞれの公開出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。例として、制限としてではないが、湿式化学溶解、可溶化、昇華、および融解が、適切な外側部材/芯部材の組み合わせとともに使用されてもよい。したがって、ステップ640が完了した後、外側部材502が後に残り、芯部材520が取り除かれ、図22に示されるような構造を残す。上で触れたように、開口部504は、芯部材520をエッティング液に暴露する手法が存在する限り、芯部材520を取り除くステップの前に形成される必要はない。例えば、芯部材520をエッティング液に暴露するために、ワイヤの端部514が開口されるか、または一時的なポートが外側部材502を通って形成され得る。

10

20

30

40

50

【0048】

芯部材520が取り除かれた後、生物学的または薬理学的に活性な物質512が、図19のステップ650に示されるように、外側部材502の管腔503中へ導入され得る。これは、図17および23に示されるように、中空のワイヤまたは外側部材502であつて、生物学的または薬理学的に活性な物質512をそれらの管腔503に付着して有し、生物学的または薬理学的に活性な物質512が通って溶出され得る、開口部504を有する、中空のワイヤまたは外側部材502を作り出す。生物学的または薬理学的に活性な物質で管腔503を充填することは、当業者に知られる任意の手段によって達せられてもよい。例えば、制限としてではなく、中空のワイヤを充填するための方法は、それぞれが参考によりその全体が本明細書に組み込まれる、*Mitchell*らへの米国公開出願第2011/0070357号、ならびに同時係属中の、2010年9月17日に出願された米国特許第12/884,362号、同第12/884,451号、および同第12/884,501号、同第12/884,578号、同第12/884,596号に記載される。

【0049】

生物学的または薬理学的に活性な物質512は、抗腫瘍性、抗有糸分裂性、抗炎症性、抗血小板、抗凝血性、抗フィブリン、抗トロンビン、抗増殖性、抗生、抗酸化、および抗アレルギー性物質、ならびにこれらの組み合わせを含んでもよいが、これらに限定されない。かかる抗腫瘍性剤および/または抗有糸分裂性剤の例として、パクリタキセル（例えば、*Stamford, Conn.* の *Bristol Myers Squibb Co.* による *TAXOL*（登録商標））、ドセタキセル（例えば、*Frankfurt, Germany* の *Aventis S.A.* からの *Taxotere*（登録商標））、メトトレキサート、アザチオプリン、ビンクリスチン、ビンプラスチン、フルオロウラシル、ドキソルビシン、塩酸塙（*Peapack, N.J.* の *Pharmacia & Upjohn* からの *Adriamycin*（登録商標））およびマイトマイシン（例えば、*Stamford, Conn.* の *Bristol Myers Squibb Co.* からの *Mitomycin*（登録商標））、が挙げられる。かかる抗血小板、抗凝血剤、抗フィブリン、および抗トロンビンの例として、ヘパリンナトリウム、低分子量ヘパリン、ヘパリン類似物質、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似体、デキストラン、D-phe pro arg クロロメチルケトン（合成抗トロンビン性剤）、ジピリダモール、グリコプロテインIIb/IIIa 血小板膜受容体アンタゴニスト抗体、組換体ヒルジン、および *Angiomax*（商標）（*Mass. Cambridge* の *Biogen, Inc.*）等のトロンビン阻害剤、が挙げられる。細胞増殖抑制剤または抗増殖剤の例として、ABT-578（ラバマイシンの合成類似体）、ラバマイシン（シロリムス）、ゾタロリムス、エベロリムス、アンギオペプチジン（*angiopeptin*）、アンギオテンシン、カプトプリル（*Stamford, Conn.* の *Bristol Myers Squibb Co.* からの *Capoten*（登録商標）および *Capozide*（登録商標））、シラザブリルまたはリシノブリル（*Whitehouse Station, N.J.* の *Merck & Co., Inc.* からの *Prinivil*（登録商標）および *Prinzide*（登録商標））等の変換酵素阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬（ニフェジピン等）、コルヒチン、纖維芽細胞成長因子（*FGF*）拮抗剤、魚油（オメガ3 脂肪酸）、ヒスタミン拮抗剤、ロバスタチン（*HMG CoA* レダクターゼの阻害剤、コレステロール低減薬、*Whitehouse Station, N.J.* の *Merck & Co., Inc.* からの商標名 *Mevacor*（登録商標））、モノクローナル抗体（血小板由来成長因子（*PDGF*）受容体用に特異的であるもの等）、ニトロプロルシド、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、セロトニン遮断薬、ステロイド、チオプロテアーゼ（*thioprotease*）阻害剤、トリアゾロビリミジン（*PDGF* アンタゴニスト）、および一酸化窒素が、挙げられる。抗アレルギー性剤の例は、ペルミロラスト（*permirrolast*）カリウムである。使用され得る他の生物学的または薬理学的に

10

20

30

40

50

活性な物質または薬剤は、一酸化窒素、アルファインターフェロン、遺伝子改変の上皮細胞、およびデキサメタゾンが挙げられる。他の例において、生物学的または薬理学的に活性な物質は、放射線治療の手順における埋め込み型装置の使用のための放射性同位体である。放射性同位体の例としては、これらに限定されないが、リン(P^{32})、パラジウム(Pd^{103})、セシウム(Cs^{131})、イリジウム(I^{192})およびヨウ素(I^{125})が挙げられる。上述の生物学的または薬理学的に活性な物質の予防的かつ治療的性質は当業者によく知られているが、生物学的または薬理学的に活性な物質は例として提供され、限定することを意図するものではない。他の生物学的または薬理学的に活性な物質が、開示される方法および組成物との使用のために同様に適用できる。

【0050】

10

さらに、担体が、生物学的または薬理学的に活性な物質と共に使用されてもよい。好適な担体の例としては、これらに限定されないが、尿素、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、それらの組み合わせ、または当業者に知られる好適な担体が挙げられる。なおさらには、界面活性剤が、生物学的または薬理学的に活性な物質の溶出を支援するために、生物学的または薬理学的に活性な物質および溶剤とともに製剤化され得る。

【0051】

20

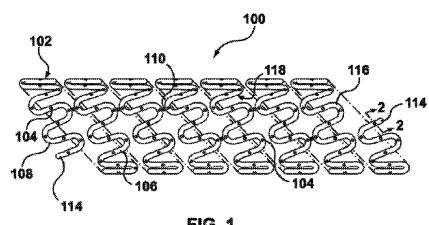
ステント500は、血管形成術手順の後、人体の血管において、かかる血管を支持するために従来的に使用されてもよい。ステントから溶出される、ある特定の生物学的または薬理学的に活性な物質は、血管形成術またはステントに伴う再狭窄または他の合併症を防止し得ることが知られている。ステント500は、代替的に、腫瘍、炎症、神経状態、または当業者には明らかであろう他の状態を治療する生物学的または薬理学的に活性な物質の送達のために、人体の他の臓器または組織において使用されてもよい。

【0052】

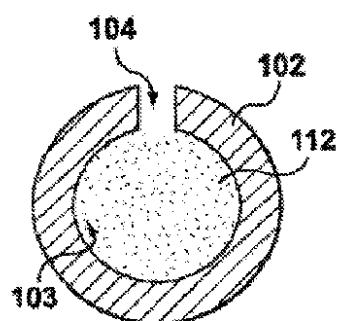
30

本発明の種々の実施形態が、上に説明されたが、それらは例証として提示され、あくまでも例示であり、限定ではないことが理解されるべきである。形態および詳細における種々の変更が、本発明の趣旨ならびに範囲から逸脱することなくその中で行われ得ることは、当該分野の当業者には明白であろう。よって、本発明の広がりや範囲は、上記の例示的な実施形態のいずれによっても限定されるべきではなく、添付の特許請求の範囲やそれらの等価物に従ってのみ定義されるべきである。本明細書で論じられるそれぞれの実施形態のそれぞれの特長、ならびに本明細書に引用されるそれぞれの参考事項は、任意の他の実施形態の特長との組み合わせで使用され得ることもまた理解される。よりさらに、先の技術分野、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おいて提示される、いかなる明示されるまたは默示される論理によっても、拘束される意図は存在しない。本明細書で論じられる全ての特許および刊行物は、参考によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

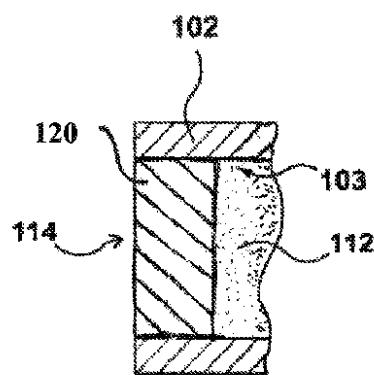
【図1】



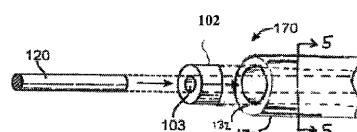
【図2】

**FIG. 2**

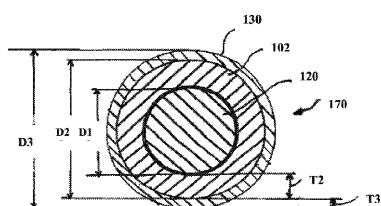
【図3】

**FIG. 3**

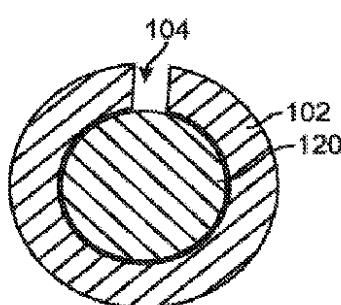
【図4】

**FIG. 4**

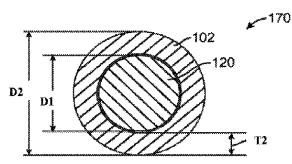
【図5】

**FIG. 5**

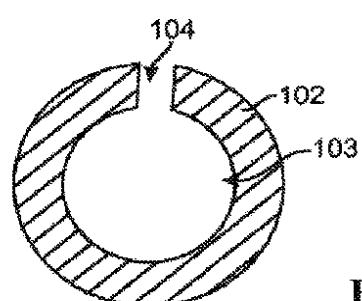
【図7】

**FIG. 7**

【図6】

**FIG. 6**

【図8】

**FIG. 8**

【図9】

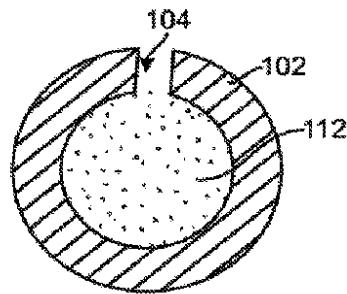
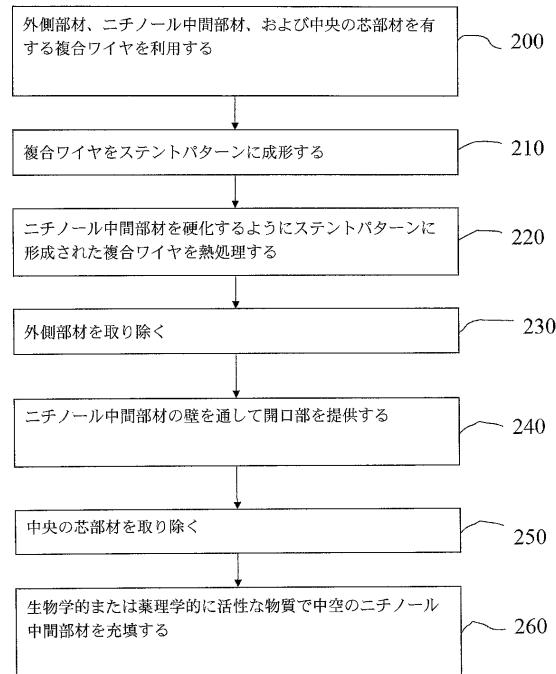


FIG. 9

【図10】



【図11】

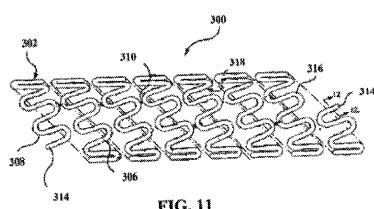


FIG. 11

【図12】

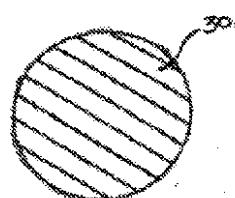


FIG. 12

【図13】

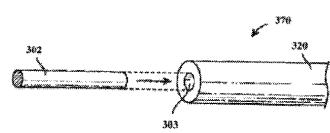


FIG. 13

【図14】

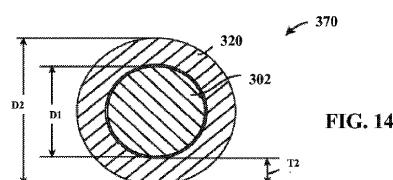
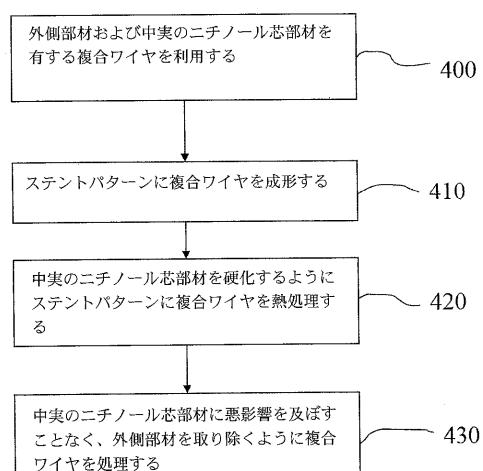


FIG. 14

【図15】



【図16】

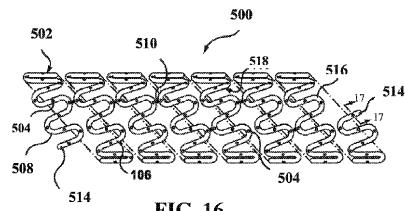


FIG. 16

【図17】

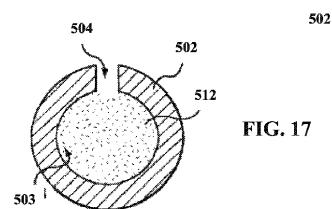


FIG. 17

【図18】

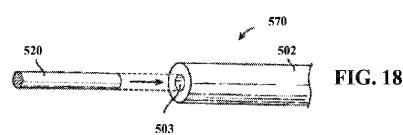
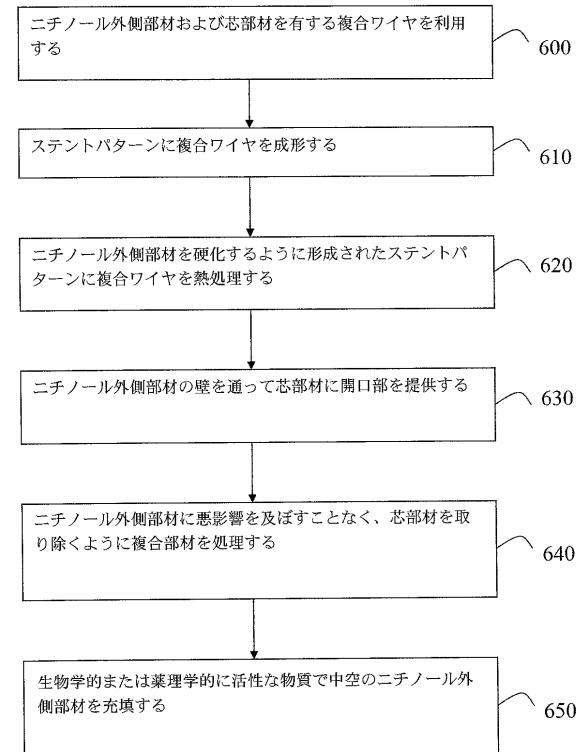


FIG. 18

【図19】



【図20】

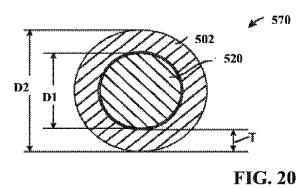


FIG. 20

【図21】

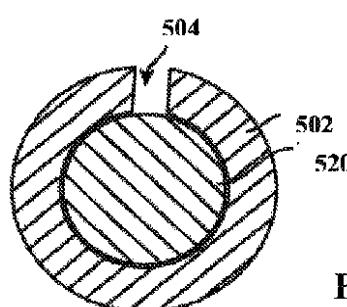


FIG. 21

【図22】

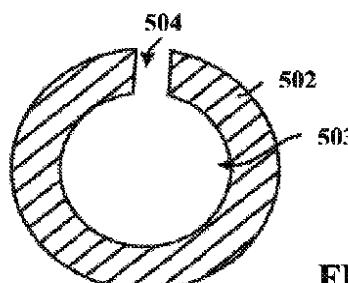


FIG. 22

【図23】

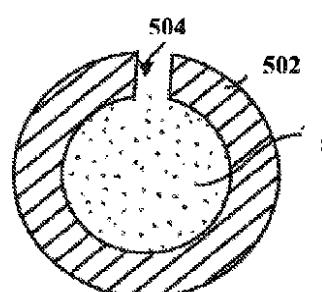


FIG. 23

フロントページの続き

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(74)代理人 100171675

弁理士 丹澤 一成

(72)発明者 トンプソン ダスティン

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 メドトロニック ヴァスキュラー アイピー リーガル デパートメント内

審査官 田中 玲子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2011/0070358(US, A1)

米国特許出願公開第2011/0008405(US, A1)

特表2004-518467(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 F 2 / 88

A 61 L 31 / 00