

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5139438号
(P5139438)

(45) 発行日 平成25年2月6日 (2013.2.6)

(24) 登録日 平成24年11月22日 (2012.11.22)

(51) Int.Cl.
A 6 1 F 2/82 (2013.01)

F I
A 6 1 M 29/02

請求項の数 17 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2009-533384 (P2009-533384)	(73) 特許権者	504395257
(86) (22) 出願日	平成19年10月19日 (2007.10.19)		バイオセンサーズ インターナショナル
(65) 公表番号	特表2010-506666 (P2010-506666A)		グループ、リミテッド
(43) 公表日	平成22年3月4日 (2010.3.4)		英国領バミューダ エイチエム 11 ハ
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/022284		ミルトン, チャーチ ストリート 2,
(87) 国際公開番号	W02008/051453		クラレンドン ハウス
(87) 国際公開日	平成20年5月2日 (2008.5.2)	(74) 代理人	110000855
審査請求日	平成22年9月2日 (2010.9.2)		特許業務法人浅村特許事務所
(31) 優先権主張番号	60/853,077	(74) 代理人	100066692
(32) 優先日	平成18年10月20日 (2006.10.20)		弁理士 浅村 皓
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100072040
(31) 優先権主張番号	11/690,768		弁理士 浅村 肇
(32) 優先日	平成19年3月23日 (2007.3.23)	(74) 代理人	100102897
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 池田 幸弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物送達血管内ステント及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

相互接続された金属フィラメントから形成された裸金属拡張性ステントを対象者の血管損傷部位に配置し且つリムス薬物を含むポリマー担体のステントフィラメントの外面上にコーティングを有することにより観察される場合と比べて、該対象者の血管損傷に起因した再狭窄又は血栓症の発生率及び／又は程度を低減させるステントを製造する方法であって、該方法は、

ステントフィラメントの外領域を、少なくとも約 $0.5\mu\text{m}$ の表面粗さ (Ra) 及び約 $7.5\sim 17.5\mu\text{m}$ の表面粗さ範囲 (Rt) まで粗面化すること、並びに

ステントフィラメントの粗面化された領域を、粗面化されたステント表面の表面粗さ範囲よりも大きなコーティング厚さまでリムス薬物のポリマーフリーコーティングでコーティングすること

を含む、上記方法。

【請求項 2】

相互接続された金属フィラメントから形成された、抗再狭窄薬投与用の拡張性ステントを製造する方法であって、

該ステントフィラメントの外領域を、少なくとも約 $0.5\mu\text{m}$ の表面粗さ (Ra) 及び約 $7.5\sim 17.5\mu\text{m}$ の表面粗さ範囲 (Rt) まで粗面化すること、及び

該ステントの外面をポリマーフリーリムス薬物コーティングによってコーティングすること、

10

20

を含む、上記方法。

【請求項 3】

ステントフィラメントが約 0.5 から 1 μm の表面粗さまで粗面化される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記粗面化することが、ステントフィラメントの外表面領域を加圧された研磨粒子流で研磨することによって実施される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記粗面化することが、ステントフィラメントの外表面領域の上に炭化水素フィルムのマスクを形成し、マスクによって露出したステント材料を選択的に除去し、マスクを除去することによって実施される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

10

【請求項 6】

前記粗面化することが、ステントフィラメントの外表面領域をレーザエッチングすることによって実施される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記粗面化することが、フィラメントの外表面領域をピーニングして、外表面領域に、あるパターンを刻印することによって実施される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 8】

前記コーティングすることが、前記薬物の粘性溶液をステントフィラメントの外表面に塗布し、塗布した前記溶液を乾燥させて、ステントフィラメント上に固体薬物コーティングを形成することによって実施される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

20

【請求項 9】

前記コーティングすることが、最終的にステント長 1 cm 当たり 80 から 240 μg の量のリムス薬物をステントの表面に塗布するように実施される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 10】

前記コーティングすることが、最終的に厚さ 5 から 15 μm の薬物コーティングを形成するように実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記ステントをコーティングするリムス薬物が Biolumus A9 である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

30

【請求項 12】

ステントが血管損傷部位に配置されたときに、リムス薬物溶出ポリマーコーティングを有するステントにより生じる炎症反応を生じさせることなく、再狭窄又は血栓症の発生率及び/又は程度を低減させるために使用される拡張性ステントであって、

相互接続された金属フィラメントから形成された拡張性ステントボディと、

該ステントフィラメントの外表面領域に形成された、少なくとも約 0.5 μm の表面粗さ (Ra) 及び約 7.5 ~ 17.5 μm の表面粗さ範囲 (Rt) を特徴とする粗面化された表面と、

ステントフィラメントの該粗面化された領域に担持された、該粗面化されたステント表面の表面粗さ範囲よりも大きなコーティング厚さを有するリムス薬物のポリマーフリーコーティングと

40

を含むステント。

【請求項 13】

ステントフィラメントが約 0.5 から 1 μm の表面粗さまで粗面化された、請求項 12 に記載のステント。

【請求項 14】

ステントフィラメントが、約 7.5 ~ 12.5 μm の表面粗さ範囲を有するように粗面化された、請求項 12 に記載のステント。

【請求項 15】

50

リムス薬物が B i o l i m u s A 9 である、請求項 1 2 に記載のステント。

【請求項 1 6】

リムス薬物のポリマーフリーコーティングが、ステント長 1 c m 当たり 8 0 から 2 4 0 μ g の量で広がる、請求項 1 2 に記載のステント。

【請求項 1 7】

リムス薬物のポリマーフリーコーティングが 5 から 1 5 μ m の厚さを有する、請求項 1 2 に記載のステント。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、テクスチャが付与された (t e x t u r e d) 表面又は研磨された (a b r a d e d) 表面を少なくとも部分的に含む血管内ステント、並びに該ステントを製造し使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

再狭窄 (r e s t e n o s i s) などの合併症は、経皮的経管的冠動脈形成術 (P T C A) などの医療手技の形態の動脈硬化症治療を受けた患者に再発する問題である。再狭窄は普通、ステンティング (s t e n t i n g) として知られる手技によって治療される。ステンティングでは、手技後に動脈が閉塞することを防ぐために、病気に冒された動脈に医療装置が外科的に埋め込まれる。

【0003】

ステントは一般に円筒形状で、通常は、コバルトクロムや外科用鋼などの生物適合性金属から作られる。大部分のステントは折り畳むことができ、経管カテーテルによって閉塞した動脈まで運ばれる。ステントはカテーテルに取り付けられ、単独で拡張することができ、又はステントの内側のバルーンの膨張によって拡張させることができる。バルーンは、ステントが所定の位置に置かれた後にカテーテルと一緒に取り除かれる。

【0004】

ステント療法が原因で起こりうる合併症には再狭窄や血栓症などがある。これらの合併症を克服する 1 つの努力では、ステントが、ステントが埋め込まれた部位において制御された方法で放出される抗再狭窄薬の層又はコーティングを含むことができる。例えば H u n t e r に発行された「抗血管新生組成物及び使用方法 (a n t i - a n g i o g e n i c C o m p o s i t i o n s a n d M e t h o d s o f U s e) 」という名称の米国特許第 5 , 7 1 6 , 9 8 1 号に記載されているように、この薬物は一般に、永続性又は生腐食性 (b i o e r o d a b l e) のポリマー担体の中に包含されている。このようにして送達することが提案されている代表的な治療薬の例は、抗増殖薬、抗凝固薬、抗炎症薬及び免疫抑制薬だが、特許文献には、他の多くの化学及び生物作用薬も記載されている。例えば米国特許第 6 , 7 7 4 , 2 7 8 号及び 6 , 7 3 0 , 0 6 4 号に開示されるように、薬物を含むポリマー担体を、体内での薬物の制御された放出を調節する役目を果たす多孔質の生分解層によって覆い得ることが提案されている。

【0005】

より最近には、「ポリマーフリー (p o l y m e r - f r e e) 」形態すなわちピュアドラッグ (p u r e - d r u g) 形態で放出するために抗再狭窄薬が導管、溝又は細孔の中に担持されたステントが提案されている。或いは、ピュアドラッグ形態で放出するために薬物層をステントの表面につなぎ留めることが意図された粗面化された (r o u g h e n e d) 表面を有するステントが、例えば米国特許第 6 , 8 0 5 , 8 9 8 号及び 6 , 9 1 8 , 9 2 7 号に提案されている。これらの特許のうち、特定の抗再狭窄化合物類に関して、ステント表面のある範囲の表面粗さ特徴を選択することによって、抗再狭窄化合物の抗再狭窄活性を高めることができることを示し、又は示唆したものはない。

【0006】

ステント療法に関連したこれらの合併症を考慮すると、表面積を大きくするために少な

10

20

30

40

50

くとも1つの粗面化された表面又はテクスチャが付与された表面を有するステントであって、構造完全性と、薬物装填容量 (drug loading capacity) と、血管損傷部位にステントを配置した後の再狭窄の発生率の危険性又は程度の低下によって立証される治療上改良されたやり方で血管壁に薬物を送達する能力とを最大化するような方法で製造することができるステントを開発することが望ましいと思われる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

一実施形態では、本発明は、相互接続された金属フィラメントから形成された表面が滑らかな拡張性ステントを、リムス薬物を含むポリマー担体でステントフィラメントの外表面をコーティングすることによって、血管損傷部位に配置することにより観察される再狭窄又は血栓症の発生率及び/又は程度に比べて、対象者の血管損傷に起因した再狭窄又は血栓症の発生率及び/又は程度を低減させる方法の改良を含む。ポリマー担体の存在なしで、再狭窄又は血栓症の発生率及び/又は程度を、ポリマーでコーティングされたリムス溶出ステントによって達成される再狭窄又は血栓症の発生率及び/又は程度に比べて維持し、或いはさらに低減させることが意図されたこの改良は、

(a) ステントフィラメントの外表面領域を、少なくとも約 $20\text{ }\mu\text{m}$ ($0.5\text{ }\mu\text{m}$) の表面粗さ及び約 $300\sim700\text{ }\mu\text{m}$ ($7.5\sim17.5\text{ }\mu\text{m}$) の表面粗さ範囲 (山-谷間の最大値) まで粗面化するステップと、

(b) ステントフィラメントの粗面化された領域を、粗面化されたステント表面の表面粗さ範囲よりも大きなコーティング厚さ、すなわち粗面化された表面を覆い隠す厚さのリムス薬物のポリマーフリーコーティングでコーティングするステップとを含む。

【0008】

ステントフィラメントは、約 $20\sim40\text{ }\mu\text{m}$ (0.5 から $1\text{ }\mu\text{m}$) の表面粗さ及び/又は約 $300\sim500\text{ }\mu\text{m}$ ($7.5\sim12.5\text{ }\mu\text{m}$) の表面粗さ範囲を有するように粗面化することができる。

【0009】

前記粗面化ステップは、ステントフィラメントの外表面領域を加圧された研磨粒子流で研磨することによって、ステントフィラメントの外表面領域の上に炭化水素フィルムのマスクを形成し、マスクによって露出したステント材料を選択的に除去し、マスクを除去することによって、ステントフィラメントの外表面領域をレーザエッチングすることによって、又はフィラメントの外表面領域をピーニングして、外表面領域に、あるパターンを刻印することによって実施することができる。

【0010】

前記薬物コーティングは、前記薬物の粘性溶液としてステントフィラメントの外表面に塗布することができ、これを乾燥させて、ステントフィラメント上に固体薬物コーティングを形成することができる。このコーティングは、最終的にステント長 1 cm 当たり 25 から $240\text{ }\mu\text{g}$ のリムス薬物量、及び最終的に 5 から $15\text{ }\mu\text{m}$ のコーティング厚さを有するように塗布することができる。好ましい1つのリムス薬物類は、本明細書では *Biolimus A9* と呼ぶ 42-O-エトキシエチル 化合物によって例示される 42-O-アルコキシアルキルリムス 化合物である。

【0011】

他の態様では、本発明が、相互接続された金属フィラメントから形成された拡張性ステントの外表面にポリマーフリーリムス薬物コーティングをコーティングすることによって、前記拡張性ステントから抗再狭窄薬を投与する方法の改良を含む。ポリマーフリーリムス薬物コーティングによって達成される再狭窄又は血栓症の発生率及び/又は程度を低減させることが意図されたこの改良は、リムス薬物によってコーティングされた前記ステントフィラメントの外表面領域を、少なくとも約 $20\text{ }\mu\text{m}$ ($0.5\text{ }\mu\text{m}$) の表面粗さ及び約 $300\sim700\text{ }\mu\text{m}$ ($7.5\sim17.5\text{ }\mu\text{m}$) の表面粗さ範囲まで粗面化することを

含む。

【 0 0 1 2 】

拡張性ステントが血管損傷部位に配置されたときに生じる再狭窄又は血栓症の発生率及び/又は程度を低減させるために使用される拡張性ステントも開示される。このステントは、相互接続された金属フィラメントから形成された拡張性ステントボディと、前記ステントフィラメントの外周領域に形成された、少なくとも約 $20\text{ }\mu\text{m}$ ($0.5\text{ }\mu\text{m}$) の表面粗さ及び約 $300\sim700\text{ }\mu\text{m}$ ($7.5\sim17.5\text{ }\mu\text{m}$) の表面粗さ範囲を特徴とする粗面化された表面と、ステントフィラメントの前記粗面化された領域に担持された、前記粗面化されたステント表面の表面粗さ範囲よりも大きなコーティング厚さを有するリムス薬物の無ポリマーコーティングとを含む。

10

【 0 0 1 3 】

本発明のこれらの態様及び実施形態並びに他の態様及び実施形態は、以下の「発明を実施するための形態」を添付図面とともに検討することによってより明白となろう。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 4 】

【図 1】金属フィラメントボディを有する血管内ステントの走査像である。

【図 2 A】研磨されたステント表面の走査型電子顕微鏡写真である。

【図 2 B】研磨後にステント表面に形成された山の数量化を示す図 2 A の表面の走査型電子顕微鏡写真である。

【図 2 C】研磨後にステント表面に形成された谷の数量化を示す図 2 A の表面の走査型電子顕微鏡写真である。

20

【図 3 A】ステント表面を処理している空気圧プレスを示す図である。

【図 3 B】複数のピーナを有する空気圧プレスを示す、図 3 A の固定ヘッドパンチアセンブリの拡大正面図である。

【図 3 C】図 3 B の固定ヘッドパンチアセンブリの拡大側面図である。

【図 3 D】例示的な 1 つのパターンを示す、図 3 A の空気圧プレスのパンチアセンブリの固定ヘッドアタッチメントの拡大正面図である。

【図 4】薬物コーティング処理されたステントの走査型電子顕微鏡写真である。

【図 5】累積時間の間に放出された薬物の総量の百分率によって示された、本発明のステント及び Biomatrx (登録商標) II ステントからの薬物 Biolimus A 9 (登録商標) の溶出プロファイルである。

30

【図 6】埋込みブタモデル内の本発明のステント及び Biomatrx (登録商標) II から、それぞれ 3 か月及び 2 か月の間に放出された薬物 Biolimus A 9 (登録商標) の百分率を示すグラフである。

【図 7】質量分光法によって測定された、埋込みブタモデル内の本発明のステント及び Biomatrx (登録商標) II ステントから放出された末梢血中の薬物 Biolimus A 9 (登録商標) のピーク濃度 (ng/ml) を、時間の経過に対して示したグラフである。

【図 8】薬物を含まないステント及び Biolimus A 9 (登録商標) 薬物を含むステントの閉塞面積の百分率を示すグラフである。

40

【図 9 A】裸金属ステントを埋め込んでから 28 日後の血管の組織学的切片標本の走査像である。

【図 9 B】裸金属ステントを埋め込んでから 28 日後の血管の組織学的切片標本の走査像である。

【図 9 C】Biolimus A 9 (登録商標) を含むポリマーコーティングを有する金属フィラメントステントを埋め込んでから 28 日後の血管の組織学的切片標本の走査像である。

【図 9 D】Biolimus A 9 (登録商標) を含むポリマーコーティングを有する金属フィラメントステントを埋め込んでから 28 日後の血管の組織学的切片標本の走査像である。

50

【図9E】Biollimus A9（登録商標）コーティングを有する金属フィラメント微小構造ステントを埋め込んでから28日後の血管の組織学的切片標本の走査像である。

【図9F】Biollimus A9（登録商標）コーティングを有する金属フィラメント微小構造ステントを埋め込んでから28日後の血管の組織学的切片標本の走査像である。

【図10A】微小構造ステントを含む外植された血管の組織形態計測のグラフである。

【図10B】微小構造ステントを含む外植された血管の組織形態計測のグラフである。

【図10C】微小構造ステントを含む外植された血管の組織形態計測のグラフである。

【図10D】微小構造ステントを含む外植された血管の組織形態計測のグラフである。

【図10E】微小構造ステントを含む外植された血管の組織形態計測のグラフである。

【図10F】微小構造ステントを含む外植された血管の組織形態計測のグラフである。

【図10G】微小構造ステントを含む外植された血管の組織形態計測のグラフである。

【図10H】微小構造ステントを含む外植された血管の組織形態計測のグラフである。

【図10I】微小構造ステントを含む外植された血管の組織形態計測のグラフである。

【図10J】微小構造ステントを含む外植された血管の組織形態計測のグラフである。

【図10K】微小構造ステントを含む外植された血管の組織形態計測のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0015】

I. 定義

特に指示しない限り、下記の用語は本明細書において以下の意味を有する。

【0016】

「表面粗さ (surface roughness)」又は「粗さ平均 (roughness average)」又は「Ra」は、サンプリング長内又はサンプリング領域内で、図式中心線 (graphical centerline) 又は中心面 (center plane) (平均線 (mean line) 又は面 (plane)) から測定された測定断面高さの偏差の絶対値の算術平均である。Raは一般に、後に論じられるような非接触型の表面光学粗面計によって測定されるが、接触型粗面計によって測定し、又は表面の顕微鏡写真から山及び谷の高さを推定することにより測定してもよい。

【0017】

「表面粗さ範囲 (surface roughness range)」又は「Rt」は、中心線又は中心面に対する凹凸 (roughness) の山の最大測定値と谷の最大測定値の和として計算される山と谷の最大距離である。Rtは一般に、非接触型表面光学粗面計によって測定されるが、上記の他の方法によって測定してもよい。

【0018】

「リムス (limus) 薬物」は、例えば米国特許第4,650,803号、5,288,711号、5,516,781号、5,665,772号及び6,153,252号、PCT公開第WO97/35575号、米国特許第6,273,913B1号、米国特許出願第60/176086号、2000/021217A1号及び2001/002935A1号に示された一般構造を有する大環状トリエン免疫抑制化合物を指す。

【0019】

「42-O-アルコキシアルキルリムス薬物」は、その全体が本明細書に組み込まれる2005年5月12日に公開された米国特許出願第20050101624号に記載されたラパマイシンの42-O-アルコキシアルキル誘導体を指す。例示的な「42-O-アルコキシアルキルリムス薬物」は、本明細書ではBiollimus A9とも呼ぶ「42-O-エトキシエチルラパマイシン」である。

【0020】

「ポリマーフリーコーティング (polymer-free coating)」は、コーティングの構造及び凝集性が、薬物がその中に埋め込まれたポリマーマトリックスすなわちポリマー担体によって与えられるのではなく、薬物自体によって与えられるコーティングを意味し、1種又は数種の結合剤が存在しても存在しなくてもよい。

【0021】

10

20

30

40

50

II. 血管内ステント

図1は、本発明に従って構築された、収縮状態にあるステントを示す。このステントは、後に詳述するように、少なくとも1つの表面が、少なくとも抗再狭窄化合物を保持し放出するために少なくとも部分的に粗面化され又は研磨された構造部材又はボディ (body) を含む。

【0022】

示された実施形態では、ステントボディが、リンカ (linker) 4 と呼ばれるフィラメント (filament) によって互いに接続されたストラット (strut) 3 と呼ばれる一連の管状部材から形成されている。それぞれのストラット3は、拡張可能なジグザグ形、鋸歯形、螺旋リボンコイル形又は正弦波形の構造を有し、それぞれのリンカ4への接続は、ステント全体の柔軟性を増大させる役目を果たす。収縮状態のステントの直径は約0.5mm~2.0mm、好ましくは0.71から1.65mmであり、長さは5~100mmである。拡張したステントの直径は、収縮状態にあるステントの直径の少なくとも2倍、最大8~9倍であり、例えば、収縮状態の直径が0.7から1.5mmのステントは、2.0~8.0mm又はそれ以上の選択された拡張状態に半径方向に拡張することができる。リンクされた複数の拡張可能管状部材のこの全体ステント-ボディアーキテクチャを有するステントは、例えば本出願と所有権者が同じであり、参照によって本明細書に明示的に組み込まれるPCT公開第WO99/07308号に記載されているように知られている。

【0023】

このステント構造物は、ステンレス鋼などの生体適合材料でできていることが好ましい。このステント構造物に対して一般に使用される生体適合材料の他の例は、コバルトクロム、ニッケル、マグネシウム、タンタル、チタン、ニチノール、金、白金、インコネル、イリジウム、銀、タングステン若しくは他の生物適合性金属、又はこれらの任意の金属の合金；炭素若しくは炭素繊維；酢酸セルロース、硝酸セルロース、シリコン、ポリエチレンテラフタレート、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリアンヒドリド、ポリエーテルスルホン、ポリカーボネート、ポリプロピレン、高分子量ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン若しくは他の生物適合性ポリマー材料、又はこれらの混合物若しくはコポリマー；ポリL乳酸、ポリD乳酸、ポリグリコール酸若しくはポリグリコール酸のコポリマー、ポリアンヒドリド、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸吉草酸塩 (polyhydroxybutyrate valerate) 若しくは他の生分解性ポリマー、又はこれらの混合物若しくはコポリマー；タンパク質、細胞外基質成分、コラーゲン、フィブリン若しくは他の生物学的作用薬；或いはこれらの任意の材料の適当な混合物である。一般的なステントの一例が米国特許第6,730,064号に記載されている。それぞれのステントの寸法はそのステントが送達される体腔によって異なる。例えば、ステントは、約0.5mmから約25.0mmの直径、約4mmから約100mm又はそれ以上の長さを有することができる。ステント寸法の一例が、本出願と所有権者が同じであり、参照によって本明細書に明示的に組み込まれる米国特許第6,939,376号に記載されている。

【0024】

図2Aに示されているように、ステントの少なくとも1つの表面の少なくとも一部分は、粗面化又は研磨された微小構造 (microstructure) を有し、或いはテクスチャが付与された表面を有する。この微小構造は、微小構造から溶出する少なくとも1種の治療薬を含むことができる。図2B~2Cに示されているように、粗面化された表面又はテクスチャが付与された表面は、裂け目 (interstice) 又は垂直に突き出した表面フィーチャ (feature)、及び/或いはアンダーカット (undercut) 又は凹み (recess) の領域を提供する。治療薬を含む溶液は、例えば毛管力によってこのような凹みの中へ吸い込まれ、突き出した表面を覆うことができることが理解される。このようにすると、ステントをコーティングする表面積を増大させることができる。このような層の厚さとは、層の平均厚さ、例えば層の不溶解部分の平均深さを言う。

好ましくは、図2Aに示されているように、ステントの管孔とは反対側の表面 (a b l u m i n a l s u r f a c e) (反管孔側表面)、すなわちステント配置後に治療対象の血管と接触する表面の少なくとも一部分が、微小構造表面処理を含む。

【0025】

III. テクスタチャが付与された表面を調製する方法

一実施形態では、この方法が、マスクを使用して、ステントの少なくとも一部分が研磨されないようにすることを含む。このマスクは、P A R A F I L M (登録商標) などの炭化水素フィルムであることが好ましいが、これらの方法において使用するものとしては、研磨を妨げる適当な任意の障害物が適当であることが理解される。これに応じて、好ましい一実施形態では、少なくともステントの管孔側表面 (l u m i n a l s u r f a c e) が研磨されない。一実施形態では、約 5 mm x 60 mm の 1 枚のマスクが、1.4 mm のガラス毛细管などのマンドレル (m a n d r e l) の直径の周囲に巻き付けられる。このマンドレル上にステントが配置され、炭化水素マスクの中へ手で押し締められる。研磨しない部分のステントがマスクによって覆われることを保証するため、10倍から40倍の立体顕微鏡を使用してもよい。好ましい一実施形態では、全ての表面のステント壁の厚さの少なくとも80%が炭化水素フィルム層によってマスクされる。

【0026】

一実施形態では、ステント表面5が次いで、C o m c o , I n c . 社の M I C R O B L A S T E R (登録商標) 及び P R O C E N T E R (登録商標) 等のマイクロブラスティング (m i c r o b l a s t i n g) システムを利用することによって処理される。一実施形態では、ステント表面5を粗面化するために、酸化アルミニウムなどの 25 µm の研磨材が使用される。圧力は 40 p s i ± 5 p s i に調整され、ステント表面5から約 2.5 cm から 5.0 cm のところに吹付けノズルが配置され、ステントの上を数回通過させる。

【0027】

他の実施形態では、超音波洗浄などの適当な手段によってマスクが除去される。一般に、超音波洗浄器に、45 に加熱された脱イオン水が満たされる。H P L C 等級のクロロホルムのサンプルバイアルがホットプレート上で 50 ~ 60 に加熱される。処理されたステントを有するガラス毛细管マンドレルが、40 及び 50 の H P L C 等級クロロホルムのバイアルの中で 5 ~ 10 分間保温される。次いで、クロロホルム及びマンドレルを含むバイアルが 45 の脱イオン水中で 2 分間超音波洗浄される。

【0028】

ステント表面5を粗面化することによって、腐食に対する感受性を増大させうるさまざまな要素が金属表面に出現する。その結末として、処理されたステントは一般に A S T M 規格に従って不動態化され、クロロホルム、アセトン及び/又はイソプロピルアルコールなどの一連の溶媒中で洗浄される。一実施形態では、マスクが除去され、処理されたステントが超音波洗浄された後で、処理されたステントがクロロホルムのバイアルから取り出される。別のサンプルバイアルがアセトンで洗浄され、次いでこのバイアルにアセトンが再び満たされる。このバイアルの中に処理されたステントが置かれ、超音波洗浄器で 2 分間超音波洗浄される。このバイアルはイソプロピルアルコールで洗浄され、次いでこのバイアルにイソプロピルアルコールが再び満たされる。ステントは超音波洗浄器でさらに 2 分間超音波洗浄される。処理されたステントは次いで、60 ± 3 の 20 体積% 硝酸浴中で 30 分間不動態化される。ステントは次いで、大量の脱イオン水で 10 回洗浄される。ステントは次いで、イソプロピルアルコールなどの溶媒 600 mL の中に置かれ、超音波洗浄器で 5 分間超音波洗浄され、空気乾燥される。

【0029】

他の実施形態では、ステントの表面が、ショットピーニング (s h o t p e e n i n g) により、制御された方法で均一に研磨される。ステント表面5の粗面化は、約 1 ないし 5 ミクロンのサイズを有し、少なくとも 43 g / モルの重量を有する原子状元素から作られたショットと呼ばれる金属粒子を使用して達成される。例えば、このショットは、微

粒子状タンタル、微粒子状タングステン、微粒子状白金、微粒子状イリジウム、微粒子状金、微粒子状ビスマス、微粒子状バリウム、微粒子状ジルコニウム及びこれらの合金の形態をとることができる。適当な合金の例には、白金／ニッケル合金及び白金／イリジウム合金が含まれる。

【0030】

他の実施形態では、約3ないし約10ミクロンのサイズを有する機械的インジェクタ (mechanical injectors) を生成するように、ステント表面5を処理することができる。

【0031】

他の実施形態では、約5から約25ミクロンの凹凸／機械的インジェクタの規則的な又は不規則なパターンを生成するように、ステント表面5をレーザエッチングすることができる。

【0032】

他の実施形態では、管孔側表面とは異なる粗さファクタ (roughness factor) を反管孔側表面が有するように、ステント表面を処理することができる。例えば、これまでに開示した任意の方法によって表面全体を処理することができる。次いで、後続の管孔側表面のマスキングが実行され、その結果、第2の表面処理を反管孔側表面に誘導することができる。この後続の処理では一般に、より攻撃的なテクスチャ付与工程を利用することになる。このようにして得られた異なる表面を使用して、ステントの内面（すなわち管孔側表面）と外面（反管孔側表面）に有用な異なる特性を与えることができる。一実施形態では、管孔側表面の粗さが、例えば（米国特許出願第2005/0211680号）に記載されているように、細胞の内殖及び接着を向上させるように最適化され、反管孔側表面の粗さを、本明細書に記載されるように、ステントの反管孔側表面から周囲の組織への薬物の移動を提供するように最適化することができる。

【0033】

ステント表面5の所定の部分の上に、所望の量及び所望のパターンのショットを配置することによって、ステント表面5を処理することができる。ステント表面5に凹みを作るために、プレート又はローラを使用してこれらの粒子に圧力が加えられる。凹凸は、凹みを作るのに十分な速度でステント表面5に粒子をジェットブラスティング (jet blasting) することによっても達成することができる。金属表面をショットピーニングする一例が米国特許第6,911,100号に記載されている。

【0034】

他の実施形態では、この均一な制御された表面の凹凸を、ショットではなくレーザを使用することによって上記と同じように達成することができる。ステントの外面又は内面5の所望の部分に一連の放電が印加される。この放電は、ステントの表面の材料を蒸発させるのに十分なエネルギーでその表面と接触し、時にボイド (void) と呼ばれるピット (pit) を生成する。これらのピットの総体としての効果は表面積が増大した粗い表面である。この工程の一例が米国特許第6,913,617号に記載されている。

【0035】

他の実施形態では、圧縮によってステントの表面が均一に処理される。マンドレルにステントが取り付けられ、このマンドレルが、所望の量、形状、サイズ及びパターンの凹みをステント表面5に形成する予め形成された一段高い複数の部分を備えたダイの中へ挿入される。凹みは、ステント表面5への溶接、サンドブラスティング (sand blasting) など、いくつかの方法で形成することができる。次いで、ステントを取り巻いてダイが閉じられ、所望の表面領域を覆う、所望の深さの凹みが形成される。ダイの設計に応じて、ステントはその表面全体又は表面の一部にわたって処理される。この工程の一例が米国特許第7,055,237号に記載されている。

【0036】

他の実施形態では、ステント表面5が、空気圧プレス又は液圧プレスによって処理される。米国特許第4,079,617号に記載されているように空気圧プレスは当技術分野

10

20

30

40

50

でよく知られている。米国特許番号第7,033,155号に記載されているように液圧プレスも当技術分野でよく知られている。図3A~3Dに示されているように、ステントは、固定された又は回転するマンドレル1上に配置される。コンピュータ制御の空気圧又は液圧プレス8が、ステントの表面を所定のいくつかのやり方の1つで処理するように、例えばステントの表面をランダムに又は所望のパターンに処理するように構成される。プレスのパンチアセンブリ9を、本明細書では凹み形成機構と定義される1つ又は複数のピーナ(peener)10、11を含むように構成することができる。好ましい実施形態では、パンチアセンブリが複数のピーナを含む。表面微小構造を形成するために、ピーナは、均一な長さ又は異なる長さを有することができることが理解される。ステント表面5を処理するようコンピュータがプログラムされるまで、それぞれのピーナ10、11は引っ込められた位置に留まる。選択されたプログラムに従って、ピーナ10、11は、凹みを形成するのに十分な力でステント表面5に打ち下ろされる。パンチアセンブリ9は一般に、所望のステントの幅以下になるように構成され、例えばステントストラット3が15ミクロンである場合、複数のピーナ10、11の幅も合計で15ミクロン以下にする。所与のパンチアセンブリ9上のピーナ10、11の数は、ステントの幅によって異なる。同様に、パンチアセンブリ9を、プレスに取り付けられた予め形成されたヘッドとして構成することもできる。どのパターンが望ましいかに応じてヘッドは相互に交換可能である。さらに、ヘッドを固定し、ステントを回転させること、或いはヘッドを可動とすることもでき、このヘッドは、ステント表面5にランダムに凹みを作る、プレスに取り付けられた単一のピーナ10、11において具体化される。

【0037】

他の実施形態では、ステントを製作するために使用される管、例えば長さ2.5メートルの管を所望の長さの複数のステントにレーザカットする前に、管の全長が処理される。ステントは、1つ又は複数のマンドレル1に水平又は垂直に取り付けられ、本出願に開示された方法の1つを使用して研磨される。研磨技法に関しては、ステントが、ランダムに、均一に又は所望のパターンに処理される。さらに、ステントの長さ及び側が、縦に、垂直に又は螺旋状に処理される。さらに、ステント表面5が、固定された粗面化機構の上でステント表面5を移動させることによって処理され、或いは、ステント管の全長を固定し、管の全長の上で粗面化機構を、開示された方法の1つで、例えば水平に、垂直に、又は螺旋状に移動させてもよい。

【0038】

不動態化ステップの望ましさ及び効果を確認するため、処理されたステントに対してポテンシオダイナミック(potentiodynamic)腐食試験を実施した。データは、処理され不動態化されたステントの破壊電圧が、ASTMの規定電圧レベル規格内に十分に収まることを示している。したがって、粗面化工程及び不動態化の後、処理されたステントは、処理されていない対照ステントと比べたときに、より大きな腐食可能性を示さず、粗面化工程は、再狭窄及び血栓症の可能性を増大させない。不動態化の後、微小構造が形成された金属表面の生体適合性は、電解研磨された滑らかな表面を有するステントで観察される生体適合性と同等であることが観察された。

【0039】

処理されていないステント壁のおおよその厚さは一般に約0.05mmである。図2B~2Cに示されているように、開示された方法でステント表面5を処理すると、山6の平均高さが約1.30 μ m、谷7の平均深さが2.08 μ mの処理されたステント表面が得られる。もしあるのであれば、ステントの構造完全性に対する粗面化工程の効果を測定するため、処理されたステントに対して軸方向疲労試験及びオージェ分析(auger analysis)を実施した。軸方向疲労試験は、破壊の影響を最も受けやすいステントの部分、すなわちステントストラット3間のリンク4に重点を置いた。シミュレートされた生理学的条件での3百万回超のサイクルの後、処理されていない対照ステントと粗面化されたステントの両方が無損傷であった。粗面化工程では処理されたステントの一部が除去されること、及び、処理されたステントは、より大きな表面積を有する処理されてい

い無損傷のステントが耐えることができる疲労条件と同じ疲労条件に耐えることができることが判明したことから、粗面化工程は、ステントボディの破砕された微結晶構造によって、ステントの耐疲労性を事実上増大させることが理解される。最後に、表面化学を特徴づけるために、処理されたステントに対してオージェ分析を実施した。この分析は、不動態化された粗面化されていないステントと粗面化され不動態化されたステントとで、同一の元素の比が同様であることを明らかにした。このことは、処理されていない対照ステントを開示された方法で不動態化する工程は、ステントの表面化学に有害な影響を与えないことを示す。

【0040】

実施例2は、加圧粒子ブラストを用いた表面研磨によって上記のように調製された4つのステントの表面粗さRa及び粗さファクタRt測定値を提供する。示されているように、表面粗さ値は全て少なくとも20μインチ(0.5μm)、一般に20~40μインチ(0.5μm~1.0μm)であり、粗さ範囲は、300~700μインチ(7.5から17.5μm)、一般に300から500 0.5μインチ(7.5から12.5μインチ)である。本発明の一態様によれば、これらの粗さ値、特に粗さ範囲値は、対象者の最適な抗再狭窄結果を達成するのに最適であることが分かった。

【0041】

この効果を特定の理論に限定したいとは考えていないが、山-谷範囲が300~700μインチである表面凹凸又は突起は、薬物コーティング中の薬物を周囲の血管内へ「注入する」のに最適であるように見える。したがって、例えば、コーティングからの薬物溶出によって、又はステントを配置する際のコーティングの破損によって突起が露出すると、突起は、局所血管領域に衝突し又は貫入することによって、薬物の血管内へ侵入を容易にする可能性がある。その結果、ステント表面のこの規定された粗さ範囲は、無ポリマー薬物コーティングと相俟って、ポリマー担体の存在なしで、ポリマーコーティングされたりムス溶出ステントで見られる再狭窄又は血栓症の発生率及び/又は程度を維持し、或いはさらに低減させ、粗面化の程度がより小さい表面、すなわち表面粗さ範囲がより小さい表面の無ポリマーコーティングで見られる再狭窄又は血栓症の発生率及び/又は程度をさらに低減させる。また、本発明を支持するために実施された実験によれば、山-高さ値が800~1,000μインチ(20~25μm以上)の範囲にある表面粗さ特徴を有するステントは、再狭窄を低減させる効果がより低い場合がある。

【0042】

したがって、一態様では、本発明が、再狭窄の発生率及び/又は程度の低減に関して、薬物溶出ステント、例えばリムス溶出ステントで血管損傷を治療する際の有効性を向上させることを対象とする。この改良は、少なくともステントの反管孔側表面部分を、少なくとも約20μインチ(0.5μm)の表面粗さ及び約300~700μインチ(7.5~17.5μm)の表面粗さ範囲まで粗面化するステップと、ステントフィラメントの粗面化された領域を、粗面化されたステント表面の表面粗さの範囲よりも大きなコーティング厚さ、すなわち実質的に破損しない薬物コーティングを形成するコーティング厚さのリムス薬物の無ポリマーコーティングでコーティングするステップとを含む。

【0043】

好ましくは、抗増殖性Biolumus A9(登録商標)などのAPI(すなわち活性医薬成分(active pharmaceutical ingredient))が、少なくともステントの反管孔側部分に塗布される。APIは、ステント表面にAPIの溶液をステントの処理された表面に吹き付けることを含む適当な手段によって、塗布することができる。API溶液は、所望のAPIにステント全体を浸すことによって、又は所望のAPIをステント表面5に手作業で直接に塗ることによっても塗布することができる。Biolumus A9(登録商標)は、他のいくつかの結晶質リムス化合物のように、亀裂が入ったり又は割れたりしない非晶質ないし半結晶質の構造を有する。したがって、Biolumus A9(登録商標)のこれらの特性は、非拡張状態及び拡張状態のステントの粗面化処理された表面への付着を可能にする。

【0044】

本出願と同じ所有権者の米国特許第6,939,376号に記載されているように、API材料は、オートピペットによってステントの反管孔側部分に塗布されることが好ましい。酢酸エチル、アセトニトリルなどの適当な溶媒に所望のAPIを溶かすことによって、濃度約100mg/mlから約200mg/mlの溶液が調製される。この溶液は、所定の流量で溶液を送達するように設計されたポンプによってリザーバに入れられる。このポンプは、I & J Fisnar Inc.社から販売されている4-Axis Dispensing Robot Modelなどのマイクロコントローラによって制御される。リザーバの底には、この混合溶媒をステント表面5に送達する溶液送達管が取り付けられる。リザーバ及び送達管は、溶媒送達管を縦軸に沿って連続的に又は小さなステップで、例えば0.2mmステップで移動させる可動支持体に取り付けられる。

10

【0045】

少なくとも一端がステントの内面と接触する回転チャックによって、コーティングされていないステントが把持される。ステントを連続的に、又は0.5度ステップなどの小さな角度ステップで回転させることによって、ステントの軸方向回転が達成される。或いは、送達管が固定位置に保持され、コーティング工程を実施するため、ステントが、回転運動だけでなく、その縦方向に沿って動かされる。

【0046】

薬物/溶媒混合物の正確な塗布を容易にする次第に細くなる小さな開口を管の先端に形成するため、溶液送達管は、使用する前に、ブンゼンバーナの下で引き伸ばされ、成形される。次いで、薬物/溶媒混合物を、必要に応じて、溶液送達管の形成された先端からステントの長さ及び側に塗布することができる。協力して機能する2タイプ以上の流体分配管を使用してコーティングを形成すること、或いは異なる先端を備えた2つ以上の可動溶液リザーバ、又は異なる粘度の複数の溶液若しくは異なる化学組成の複数の溶液を含む2つ以上の可動溶液リザーバを同じ工程で使用してコーティングを形成することは、本発明の範囲に含まれる。

20

【0047】

他の実施形態では、処理されたステント表面に、パリレン、パリレン誘導体又は他の生物適合性ポリマーの非多孔質の層が塗布され、その上に所望のAPIが塗布又は積層される。任意選択で、APIの上に直接に、時間の経過に伴う制御された放出を助けるわずかに非多孔質のポリマーの追加の層が塗布される。本発明によれば、ステントが、その1つの表面に置かれた少なくとも1つのAPI層を含み、残りの表面がAPIを含まないか、又は1種若しくは数種の異なるAPIを含む。このようにすると、ステントの外面の血管損傷部位に異なる条件の異なる治療が送達されている間に、ステントの管孔側表面から1種又は数種のAPIを血流に送達することができる。

30

【0048】

他の実施形態では、ポリマーを必要とすることなく、API分子でステントをコーティングすることができる。図4に示されているように、以上に開示された方法の1つでステントの全体又は一部を粗面化する工程は、処理されたステント14の表面にAPIを直接に付着させることを可能にする。一般的な一実施形態では、APIが、米国特許第4,650,803号、5,288,711号、5,516,781号、5,665,772号及び6,153,252号、PCT公開第WO97/35575号、米国特許第6,273,913B1号、米国特許出願第60/176086号、2000/021217A1号及び2001/002935A1号に記載されているものなどのリムス薬物である。例示的なリムス薬物は、Biolimus A9などの42-O-アルコキシアルキル薬物である。単独で又はリムス薬物と組み合わせて使用することができる追加のAPI薬物には、抗血小板物質又は抗血栓症薬、或いはデキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾナトリウム、他のデキサメタゾン誘導体、抗炎症性ステロイドなどの抗炎症薬が含まれる。ステントの内面及び/又は外面を使用して、血栓崩壊薬、血管拡張薬、抗高血圧薬、抗菌物質又は抗生物質、抗有糸分裂薬、抗増殖薬、抗分泌薬、非ステロイド

40

50

性抗炎症薬、免疫抑制薬、増殖因子及び増殖因子拮抗薬、抗腫瘍及び／又は化学療法薬、抗ポリメラーゼ薬、抗ウイルス薬、光ダイナミック療法薬、抗体標的療法薬 (antibody targeted therapy agent)、プロドラッグ、性ホルモン、フリーラジカルスカベンジャー、抗酸化薬、生物作用薬、放射線治療薬、放射性不透過性物質、放射性標識物質などの他のタイプのAPI分子を送達することもできる。

【0049】

血管損傷部位にステントを埋め込むために使用されるカテーテルの遠位部分に取り付けられたしぼんだバルーンの周囲のステントボディを含むアセンブリに、ステントを含めることができる。このステントは、カテーテルを使用して、上腕動脈又は大腿動脈を通して患者の心臓血管系へ導入される。カテーテルアセンブリは、しぼんだバルーンとステントの組合せが、血管損傷部位又は血管疾患部位又は血管狭窄部位を横切って配置されるまで、冠動脈系内を先に送られる。次いで、管腔と連続的に接触するのに十分な大きさの直径までステントを拡張させるため、バルーンが所定のサイズに膨らまされる。バルーンは次いで、患者の血管系からカテーテルを引き抜き、その場にステントを残し出すことを可能にするより小さな輪郭にすぼめられる。一般的なステント埋込み手技の一例が米国特許第6,913,617号に記載されている。

【0050】

IV. 使用法

この項では、本発明に基づく血管治療法及び本発明に従って構築されたステントの性能特性を説明する。

【0051】

本発明の方法は、限局性の血管損傷を負った患者、又は進行したアテローム性動脈硬化症の存在によって血管閉塞の危険がある患者の再狭窄の危険性及び／又は程度を最小化するように設計される。血管損傷は一般に、部分的に閉塞した冠動脈又は末梢動脈などの血管を開くための血管造影手技中に生じる。或いは、血管の狭くなった部分（すなわち血管損傷疾患部位）を直接に開くために、血管の細くなった部位にステントを導入し、バルーンを使用して拡張させることもできる。最初に述べた血管造影手技では、最初に閉塞部位にバルーンカテーテルを配置し、遠位端のバルーンを1回又は数回、膨らませ、しばませて、閉塞した血管を開通させる。この血管拡張、特にブラークが取り除かれる可能性のある血管壁の表面外傷を含む血管拡張はしばしば、時間が経つにつれ、埋め込まれたステントの近傍での細胞増殖及び再閉塞によって血管が反応する十分な限局性の損傷を生じさせる。当然ながら、再狭窄の発生又は重症度は、血管形成手技に伴う血管伸展の程度にしばしば関係する。特に過伸展が10%以上である場合には、高い頻度で、しばしばかなり重症の再狭窄、すなわち血管閉塞が起こる。事前の血管形成なしでステントを直接に配置する2番目に述べた代替手技（すなわち「直接ステンティング」）でもやはり、ステント及びバルーンの拡張によって、血管損傷疾患部位に血管損傷が誘発され、その結果、ステント埋込み部位に、最初に述べた手技で見られるものと重症度がよく似た再狭窄及び細胞増殖が生じる。

【0052】

本発明は、血管部位を治療し傷つける特定の方法に限定されることなく使用されることが意図され、本発明は、上述の術式又は知られている血管疾患及び損傷用の代替術式とともに使用することができる。本発明を実施する際には、ステントが、一般にカテーテルの遠位端のカテーテルの管孔内又は遠位端バルーン上に、収縮状態で置かれる。次いで、カテーテルの遠位端が、損傷部位又は潜在的な閉塞部位に導かれ、カテーテルの遠位端は、例えばステントが単独で拡張するタイプである場合には、ステントを覆っているシース (sheath) を後方へ引っ張って、その部位の中へステントを放出することによって、又はバルーンを膨らませて、ステントが血管壁と接触するまで、実際にはその部位の組織壁の内部にステントを埋め込むまでバルーン上のステントを拡張させることによって、カテーテルから解放される。

【0053】

その部位で展開された後、薬物コーティングされたステントは、細胞増殖を抑制するため、及び／又は炎症の低減、血栓形成の制限、細胞アポトーシスの低減などの他の治療上の利益のために、血管部位の内側を覆っている細胞の中へ活性化合物（API）を放出し始める。図5は、2つのステントからのBioli mus A9（登録商標）の放出速度を示しており、一方のステントは、テクスチャが付与された表面を覆う薬物を含み、もう一方のステントは、Bioli mus A9（登録商標）を含むポリマーコーティングを有するBiomat rix（登録商標）IIステントである。

【0054】

図6は、ポリマーコーティングされテクスチャが付与されたステントからのBioli mus A9（登録商標）薬物の放出の百分率を示す。このグラフに示されているように、テクスチャが付与されたステントからは、わずか2か月で、100%のBioli mus A9（登録商標）が放出された。対照的に、ポリマーコーティングされたステントでは、3か月後も約30%の薬物が残留していた。

【0055】

図7は、質量分析法によって測定された、ポリマーコーティングされたBiomat rix（登録商標）IIステント及びテクスチャが付与されたポリマーフリーステントのBioli mus A9（登録商標）のピーク血中濃度を示す。図7に示されているように、テクスチャが付与されたステントでは、Bioli mus A9（登録商標）の血中濃度が約4時間でピークに達する。ポリマーコーティングされたBiomat rix（登録商標）IIでは、Bioli mus A9（登録商標）のピーク血中濃度が約2か月して出現する。

【0056】

図9A～9Fは、埋め込まれた裸金属（bare metal）ステントを有する血管領域の断面（図9A～9B）、PLAを225µg、Bioli mus A9（登録商標）を225µg含むポリマーコーティングを有する金属Biomat rix（登録商標）IIステントを有する血管領域の断面（図9C～9D）、及びBioli mus A9（登録商標）を225µg含むテクスチャが付与されたステントを有する血管領域の断面（図9E～9F）を示しており、コーティングされたフィラメントの断面が示されている。この図は、それぞれのフィラメント領域から周囲の血管壁領域内への抗再狭窄化合物の放出を示す。時間が経つにつれて、血管壁を形成する平滑筋細胞が、ステントの格子又は螺旋形の開口の中へ増殖し始め、次いでそれらを通り抜け、最終的に、ステントの両側を包み込む連続した内側細胞層を形成する。ステントの埋込みが成功である場合には、その部位における後期の血管閉塞の程度が50%未満である。すなわち、血管の内側に残った流路の断面直径が、埋込み時の拡張したステント直径の少なくとも50%である。

【0057】

ブタ再狭窄動物モデルの実験は、Schwartz他によって全般的に記載されている（「バルーン血管形成術後の再狭窄 - ブタ冠動脈内における実用的な増殖モデル（Restenosis After Balloon Angioplasty - A Practical Proliferative Model in Porcine Coronary Arteries）」、Circulation 82:（6）2190 - 2200、1990年12月）。再狭窄の程度を限定する本発明のステントの能力、及び現在提案されているステント及び試験されたステントに優る本発明のステントの他の利点を示す実験を、このブタモデルで実施した。これらの実験は実施例3に要約されている。

【0058】

手短に言うと、これらの実験は、ステントを埋め込んでから28日後の動物モデルで、裸金属ステント、ポリマーコーティングされたステント及びテクスチャが付与されたステント内の再狭窄の程度を比較する。

【0059】

図9A～9Fは、ポリマーコーティングされたステントとテクスチャが付与されたステントの両方が再狭窄のレベルを大幅に低減させたことを示している。一般に、ポリマー薬

10

20

30

40

50

物コーティングされたステント及びテクスチャが付与されたステントで処置された血管は、内皮層が十分に確立されており、十分に治癒したように見えた。埋め込んでから28日後には、完全な治癒及び血管ホメオスタシスの証拠が見られた。

【0060】

追加の実験が、少なくとも3か月の長期にわたって再狭窄の程度を限定する本明細書に記載されたステントの能力を証明している。これらの実験は実施例4に要約されている。

【0061】

手短に言うと、これらの実験は、裸金属ステント(BMS)及び無ポリマー薬物溶出ステント(pfDES)を埋め込んでから3か月後の再狭窄の程度を比較する。表4に示された組織形態計測(histomorphometry)データは、pfDESがBMSに比べて再狭窄のレベルを大幅に低減させたことを示している。

【0062】

以下の実施例は、本発明のステントを製作し使用するさまざまな態様を示す。以下の実施例が本発明の範囲を限定することは意図されていない。

【実施例】

【0063】

(実施例1)

ステントからのBiollimus A9(登録商標)のin vitro薬物放出
抗増殖薬Biollimus A9(登録商標)を含むポリマーでコーティングされたBiomatrx(登録商標)IIステントと、Biollimus A9(登録商標)を含んだ反管孔側微小構造を含むステントとを用い、37のPBS pH7.4/Tween媒質中でin vitro薬物放出を実施した。試料採取は定期的に行われ、Biollimus A9(登録商標)の総量はHPLCによって測定した。図5は、Biomatrx(登録商標)IIステント及び微小構造ステントからの薬物放出を示す。

【0064】

(実施例2)

粗さファクタ卓上試験

Bioflex II 6クラウン(crown)ステントの外面を研磨材で処理して、Bio-Freedom Stent(FS)と呼ばれる、薬物装填容量のために選択的に微小構造が形成されたこのステントの外面を生成した。治療薬は、選択的に微小構造が形成されたこのステントの表面に直接にコーティングすることができる。

【0065】

FSの粗さファクタは、非接触型光学プロファイラ(profiler)であるVeeco Metrology Group社(米アリゾナ州Tucson)の市販のWYKO NT-2000システムを使用して求めた。Vision 32ソフトウェアを用いたVSI(垂直走査干渉計(vertical scanning interferometer))モードが、ステント表面が平らになるように円筒項及び傾斜項を除去する。9ピクセルウィンドウ(pixel window)よりも小さなフィーチャを平滑化して高空間周波数の凹凸の影響を除去する低域フィルタが使用される。サンドブラस्टイングによって表面に凹凸が形成された4つの異なるステントの結果が下表に示されている。上で定義したとおり、Raは平均表面粗さ、Rtは表面粗さの範囲である。

【表1】

	サンドブラスト3 (μ インチ)	サンドブラスト4 (μ インチ)	サンドブラスト5 (μ インチ)	サンドブラスト6 (μ インチ)
Ra	30.2	25.4	25.0	28.3
Rt	688.8	336.8	406.9	358.9

10

20

30

40

【 0 0 6 6 】

(実施例 3)

動物埋込み試験

Biolimus A9 (登録商標)を含むテクスチャが付与された実施例2のステント及びBiolimus A9 (登録商標)を含まないテクスチャが付与された実施例2のステントを、異系交配の若齢のブタに埋め込んだ。バルーンカテーテルを使用して、10～20%の過伸展を有する標準ブタ過伸展モデルに従いステントを配置した。ステントを配置する前に、知られている血管形成術によって若齢のブタの標的血管を予め拡張させた。

【 0 0 6 7 】

28日後、認められたプロトコルに従ってブタを安楽死させ、心臓及び周囲の組織をブタから摘出した。

【 0 0 6 8 】

デジタルカメラを含む顕微鏡を使用して、スライドに載せられた血管断面の高分解能画像を生成した。結果は図9A～9Fに示されている。これらの画像を、以下の手順によって組織形態計測分析にかけた。

【 0 0 6 9 】

ステント及び動脈を解剖し、これらを組織学者がミクロトームにかけた。試料を染色して、さまざまな増殖シグナル、細胞増殖及び他の細胞破片を着色させた。組織形態計測測定は以下のものからなる。

【 0 0 7 0 】

動脈の面積 (mm^2) (図10A)、IEL (図10B)、内膜の面積 (mm^2) (図10C)、管腔の面積 (mm^2) (図10D)、内膜の厚さ (ミクロン) (図10E)、狭窄面積% (図10F)、損傷及び炎症に基づく組織学的等級付け (図10G)、内膜細胞外基質及びEB/GC反応に基づく組織学的等級付け (図10H)、内皮化 (endothelialization) 及び内膜フィブリンに基づく組織学的等級付け (図10I)、中膜炎、壊死及び線維増多に基づく組織学的等級付け (図10J)、並びに外膜炎及び線維増多に基づく組織学的等級付け (図10K)。

【 0 0 7 1 】

下表は、追跡調査28日後の治療効果の結果を示す。下表の列見出し「管腔面積 mm^2 」の下にデータは、追跡調査 (f/u) 28日後にブタから取り出したステント及び血管の形態計測分析の結果を示す。

【表2】

表1. 組織形態計測結果

ステント	動脈面積 mm^2	管腔／動脈比	損傷スコア	管腔面積 mm^2
BA9を含まない テクスチャ付与ステント (テクスチャが付与された アブレーション表面)	7.76 mm^2	1.08	0.57	3.35±0.66
テクスチャが付与された アブレーション表面を有し、 Biolimus A9 (登録商標) を225 μg 含む テクスチャ付与ステント	8.49 mm^2	1.08	0.50	5.68±0.68

【 0 0 7 2 】

図8は、テクスチャが付与された表面を有するステント及びテクスチャが付与された表面を有しBiolimus A9 (登録商標)を225 μg 含むステントのそれぞれの開

塞面積%のグラフを示す。

【0073】

(実施例4)

3か月ブタ埋込み実験

A. ステントの埋込み

実施例2と同様にサンドブラスト処理されたBioLimus A9(登録商標)を25 μ g含むポリマーフリーBioMatrixステント又は裸のBioFlex IIステントを、表3に基づく交雑家畜ブタモデルに埋め込んだ。

【表3】

表3. ブタ冠動脈ステントの動物埋込みマトリックス

ブタ番号	位置/ステントタイプ			継続期間
	LAD	LCX	RCA	
1	BMS	pf DES	pf DES	早期死
2	BMS	pf DES	pf DES	3ヵ月
3	BMS	該当なし*	Pf DES	3ヵ月
4	pf DES	pf DES	BMS	3ヵ月
5	BMS	pf DES	pf DES	3ヵ月

BMS = 裸金属ステント、pf DES = 無ポリマー薬物溶出ステント

* ステンティングに適さないサイズのためLCXにはステントを埋め込まなかった。

【0074】

CV Path Institute, Inc. 社が5体のブタの心臓を受け取った。5体のブタには非オーバーラップステンティングを実行し、3か月後に、光学顕微鏡分析のためステントを外植した。ブタ1は、2か月後、予定された3か月の追跡調査が終了する前に、ステント埋込み手技とは無関係の理由で死亡した。ブタ3の左冠状動脈回旋枝(LCX)には、LCXのサイズが不适当であったため、ステントを埋め込まなかった。

【0075】

B. 材料及び方法 光学顕微鏡法

光学顕微鏡法に関しては、ステントが埋め込まれた血管分節をメチルメタクリル酸プラスチックに包埋し、近位、中間及び遠位ステントから切片標本を切り出し、チャージドスライド(charged slide)に載せ、ヘマトキシリン-エオシン及びエラスティックワンギンソン(Elastic Van Gieson: EVG)で染色した。ステントが埋め込まれていない動脈の近位及び遠位部分をパラフィンに包埋し、4ないし5ミクロンの切片とし、ヘマトキシリン-エオジン及びEVGで染色した。全ての切片標本について、炎症、血栓、新内膜形成及び血管壁損傷の有無を光学顕微鏡法によって調べた。形態計測分析。線分長2.0mm、円直径2.0mmのNISTトレース可能顕微鏡対物マイクロメータを使用して、全ての対物レンズについて、形態計測ソフトウェア(IP Lab for Macintosh, Scanalytics社、米メリーランド州Rockville)を校正した。Klarmann Rulings, Inc. 社(米ニューハンプシャー州Manchester)が全てのマイクロメータの目盛りを認証した。測定領域はEEL(外弾性板)、IEL(内弾性板)及び管腔を含む。新内膜の厚さは、ステントストラットの位置及びステントストラット間の位置で測定し、ブタごとに平均した。EELからIELを差し引くことによって中膜面積を求めた。狭窄パーセントは、式[1 - (管腔面積/ステント面積)] × 100によって導き出した。血管損傷スコアは

、Schwartzの方法(Schwartz RS他、J Am Coll Cardiol 1992; 19: 267-274)を使用して決定した。0(=炎症/フィブリン/損傷なし)から値3(=著しい炎症/フィブリン/損傷)までの等級付けされた分析に基づいて、切片標本ごとに、炎症、フィブリン及び損傷スコアを生成した。2つ以上の肉芽腫反応が存在する切片標本には炎症スコア4を与えた。内皮の被覆率は半定量化し、管腔周長の百分率として表現した。

【0076】

C. 統計解析

組織形態計測連続データは平均±SDとして表現した。スチューデントのt検定を使用して、正規分布させたパラメータの統計解析を実施した。非正規分布パラメータ又は離散値の解析にはウィルコクソン検定を使用した。分布の正規性は、ウィルク-シャピロ(Wilk-Shapiro)検定で検定した。<0.05のp値を統計学的に有意とみなした。

【0077】

D. X線写真所見

ステントは全て、広く均一に拡張しているように見えた。破損又は屈曲の証拠は見られなかった。

【0078】

E. 光学顕微鏡観察

1. ポリマーフリーDES

埋込み後3か月しても、ステントは全て広く拡張し、開いており、血栓の証拠は見られなかった。新内膜形成は軽度で、平均新内膜厚さは0.16mmであり、ゆるく充填された平滑筋細胞及びプロテオグリカンに富んだ基質によって構成されていた。血管損傷は軽度であった。ストラットの周囲に限局性の軽度のフィブリン沈着が見られた。ブタ5のLCXに肉芽腫反応が見られたが、残りの全ての血管で炎症は最小限だった。時折、巨細胞が観察され、それらについては記録した。内皮化は完了しており、管孔側の炎症性細胞及び/又は血小板の癒着は見られなかった。特に、裸金属ステントを含むブタ2のLCXの近位切片標本の新内膜に密実な石灰化が見られた。

【0079】

2. 裸金属ステント

埋込み後3か月しても、ステントは全て広く拡張し、開いており、血栓の証拠は見られなかった。新内膜形成は軽度で、平均新内膜厚さは0.21mmであり、ぴったりと充填された平滑筋細胞を含んでいた。ブタ2の左冠動脈前下行枝(LAD)に中膜裂傷が見られた。おそらくは埋込み手技によって形成された損傷のため、この血管は主にストラットの周囲に重症の炎症を示した。しかしながら、このブタを除けば、血管損傷及び炎症は全体的に軽度であった。フィブリン沈着及びマルアポジション(malapposition)はどのステントにも見られなかった。内皮化は完了しており、管孔側の炎症性細胞及び/又は血小板の癒着は存在しなかった。

【0080】

F. 組織形態計測

【表4】

表4. 3か月後のBMSとポリマーフリーDESの組織形態計測上の比較

処理	無ポリマー DES (n=7)	BMS (n=4)	p値
EEL 面積(mm ²)	9.52±1.27	7.32±0.86	0.01
IEL 面積(mm ²)	8.16±1.09	6.15±0.81	0.01
管腔面積(mm ²)	6.27±1.59	4.17±0.98	0.04

10

20

30

40

50

* p 値はウィルコクソン検定統計解析によって導き出した。

【 0 0 8 1 】

この動物実験の結果は、裸金属対照ステントインプラント（B M S）と比べたときに、ブタモデルへのステントの埋込み後 3 か月において、無ポリマー薬物溶出ステント（F r e e d o m D E S）で、管腔面積の有意の増大（すなわち再狭窄の低減）が見られたことを示した。

【 0 0 8 2 】

本発明の以上の説明は事実上、単なる例示であり、したがって、本発明の要旨を逸脱しない変更は本発明の範囲に含まれることが意図される。このような変更は、本発明の趣旨及び範囲からの逸脱とはみなされない。

10

【 図 1 】

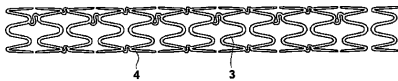


FIG. 1

【 図 2 A 】

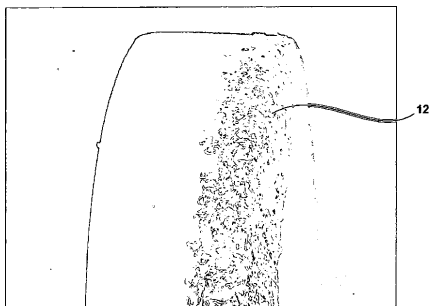


FIG. 2A

【 図 2 B 】

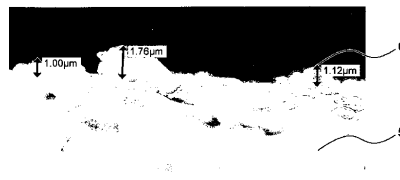


FIG. 2B

【 図 2 C 】



FIG. 2C

【 図 3 A 】

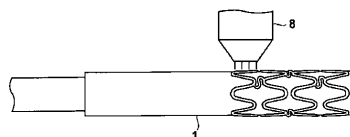


FIG. 3A

【図 3 B】

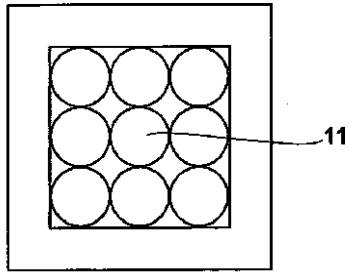


FIG. 3B

【図 3 D】

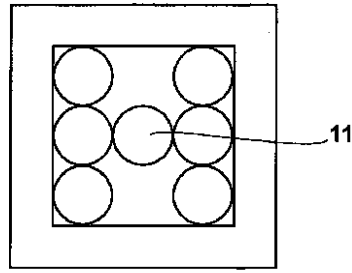


FIG. 3D

【図 3 C】

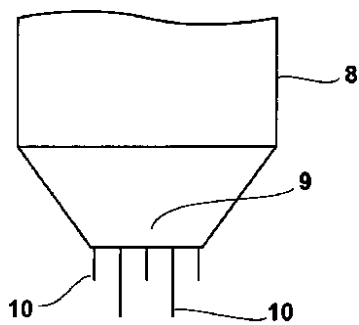


FIG. 3C

【図 4】

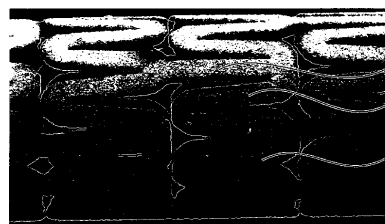
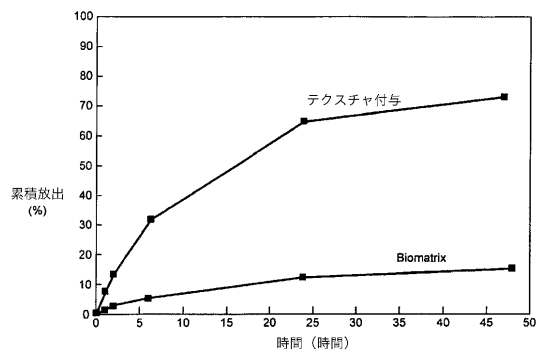
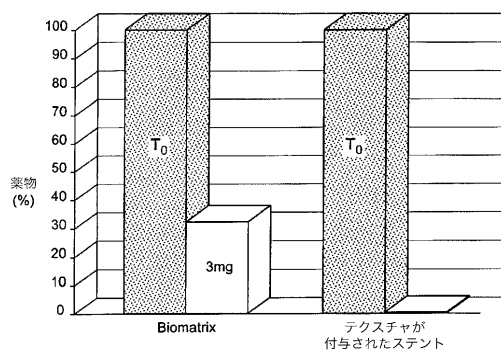


FIG. 4

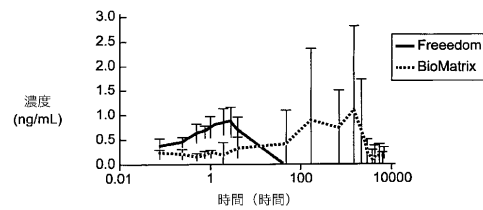
【図 5】



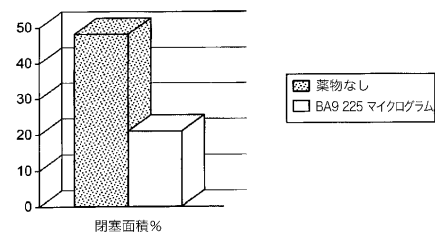
【図 6】



【図 7】



【図 8】



【図 9 A】

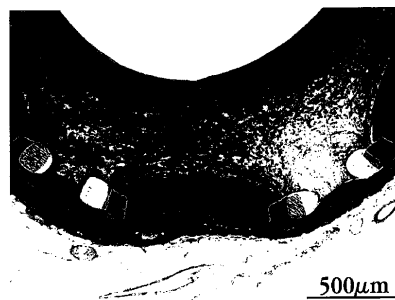


FIG. 9A

【図 9 B】

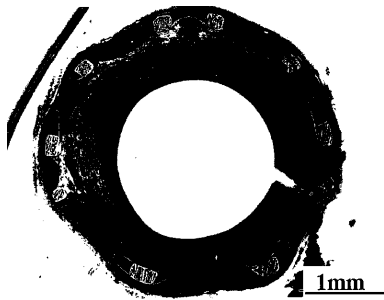


FIG. 9B

【図 9 D】

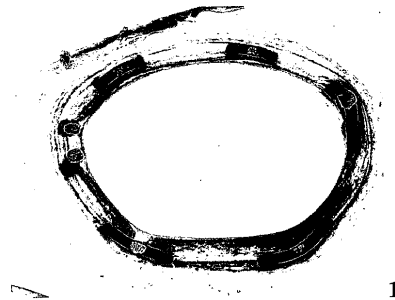


FIG. 9D

【図 9 C】

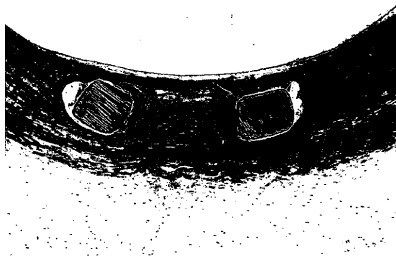


FIG. 9C

【図 9 E】

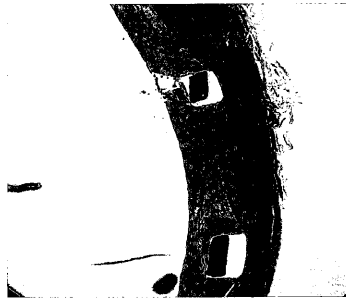


FIG. 9E

【図 9 F】

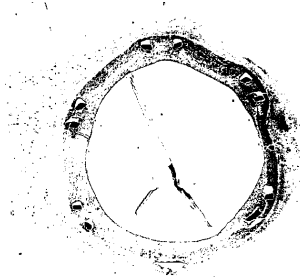
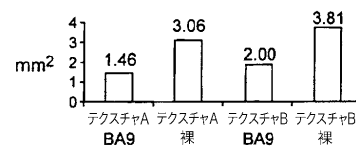
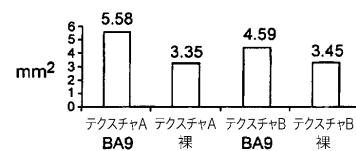


FIG. 9F

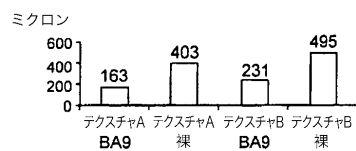
【図 10 C】



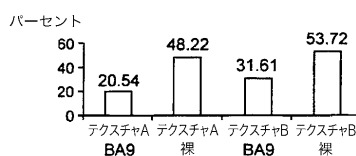
【図 10 D】



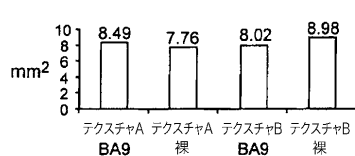
【図 10 E】



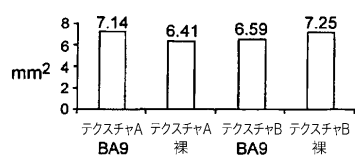
【図 10 F】



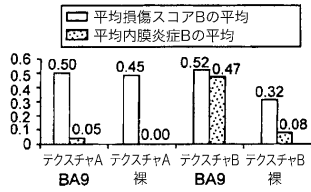
【図 10 A】



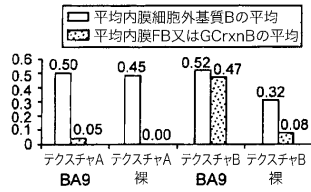
【図 10 B】



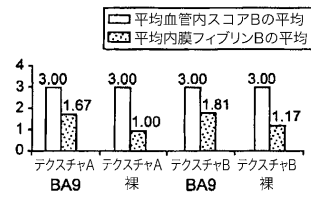
【図10G】



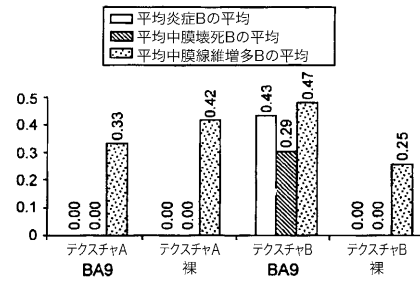
【図10H】



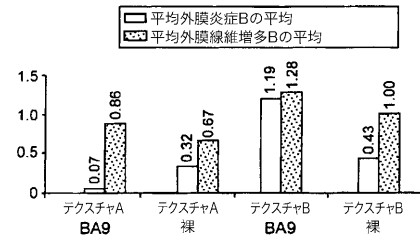
【図10I】



【図10J】



【図10K】



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 11/751,268

(32)優先日 平成19年5月21日(2007.5.21)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100088926

弁理士 長沼 暉夫

(74)代理人 100097870

弁理士 梶原 斎子

(74)代理人 100140556

弁理士 新村 守男

(74)代理人 100114719

弁理士 金森 久司

(74)代理人 100143258

弁理士 長瀬 裕子

(74)代理人 100124969

弁理士 井上 洋一

(74)代理人 100132492

弁理士 弓削 麻理

(72)発明者 サヴェッジ、ダグラス、アール、

アメリカ合衆国、カリフォルニア、デル マー、 レクエルド コーヴ 2 3 6 1

(72)発明者 シュルツ、ジョン、イー、

アメリカ合衆国、カリフォルニア、ランチョ サンタ マルガリータ、 セルナ 8

(72)発明者 ベッツ、ロナルド、イー、

アメリカ合衆国、カリフォルニア、ラ ホーヤ、 アランダ アベニュー 6 6 2 7

(72)発明者 ファリアビ、セファー

アメリカ合衆国、カリフォルニア、ニューポート コースト、 コースタル キャニオン ドライ
ブ 1 0

(72)発明者 スー、シー - ホルン

アメリカ合衆国、カリフォルニア、アービン、 アベリア ストリート 1 2 2 1

審査官 望月 寛

(56)参考文献 国際公開第2006/036801(WO, A2)

米国特許第06805898(US, B1)

米国特許出願公開第2005/0101624(US, A1)

米国特許出願公開第2005/0074545(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/82