

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-507708  
(P2005-507708A)

(43) 公表日 平成17年3月24日(2005.3.24)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**A61F 2/06**  
**A61K 9/00**  
**A61L 31/00**  
**A61M 29/00**

F 1

A 61 F 2/06  
A 61 K 9/00  
A 61 L 31/00  
A 61 M 29/00

テーマコード(参考)

4 C 076  
4 C 081  
4 C 097  
4 C 167

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 153 頁)

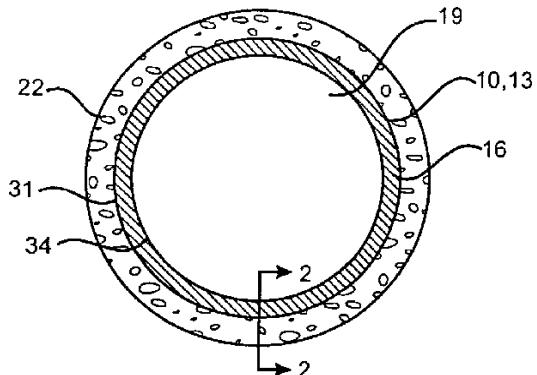
(21) 出願番号	特願2003-539571 (P2003-539571)	(71) 出願人	304040670 アバンテク パスキュラー コーポレーション アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンベイブル キール ストリート 1049
(86) (22) 出願日	平成14年10月25日 (2002.10.25)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成16年5月6日 (2004.5.6)	(74) 代理人	100108774 弁理士 橋本 一憲
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/034350	(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(87) 國際公開番号	W02003/037223	(72) 発明者	シャーハン モタジム アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンベイブル ウエスト ニッカーボッカードライブ 794
(87) 國際公開日	平成15年5月8日 (2003.5.8)		
(31) 優先権主張番号	10/002,595		
(32) 優先日	平成13年11月1日 (2001.11.1)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	10/017,500		
(32) 優先日	平成13年12月14日 (2001.12.14)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】移植された人工器官からの変更可能に制御された物質の送達のための装置および方法

## (57) 【要約】

本発明は、血管、その他の管腔、および身体内の環境に物質を送達するための、改善されたステントおよび他の人工器官を提供する。特に、本発明は、種々の目的のためのプログラムされ制御された物質送達プロトコルを可能にする管腔人工器官(13)を提供する。人工器官(13)は、体内管腔に移植される足場、および足場の少なくとも一部にわたって存在する物質貯蔵所を含む。通常、速度制御エレメントは、物質を含有する貯蔵所にわたって形成され、多くの異なる物質放出特性を提供する。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

以下のものを含む、患者の体内における身体内使用のための装置：

移植可能な足場；

足場と結合され、かつ制御された速度で患者の体内に治療能力がある薬剤を放出するよう構成された、少なくとも1つの治療能力がある薬剤の少なくとも1つの供与源；並びに、供与源の少なくとも一部を被覆し、かつ少なくとも1つの治療能力がある薬剤を含み、かつ速度制御エレメント層からの治療的な少なくとも1つの治療能力がある薬剤の初期の相対的に迅速な放出、および供与源からの少なくとも1つの治療能力がある薬剤の徐放性の制御された放出を提供する、速度制御エレメント層。

10

**【請求項 2】**

以下のものを含む、患者の体内における身体内使用のための装置：

移植可能な足場；

足場と結合された少なくとも1つの治療能力がある薬剤の少なくとも1つの供与源；および、供与源の少なくとも一部に隣接して配置され、かつ初速度およびその後の初速度よりも相対的に遅い速度で、患者の体内で治療能力がある薬剤の放出を制御するよう構成された、速度制御エレメント。

**【請求項 3】**

速度制御エレメントが供与源を被覆する、請求項1または2記載の装置。

20

**【請求項 4】**

速度制御エレメントが供与源の一部のみを被覆する、請求項1または2記載の装置。

**【請求項 5】**

供与源が貯蔵所を含む、請求項1または2記載の装置。

**【請求項 6】**

貯蔵所が膨張可能な構造体の上に少なくとも部分的に配置されている、請求項5記載の装置。

**【請求項 7】**

足場が、組織に面するおよび管腔に面する表面を含む、請求項1または2記載の装置。

**【請求項 8】**

貯蔵所が、管腔に面する表面に隣接して配置されている、請求項7記載の装置。

30

**【請求項 9】**

貯蔵所が、組織に面する表面に隣接して配置されている、請求項7記載の装置。

**【請求項 10】**

以下のものを含む、患者の体内における身体内使用のための装置：

足場の膨張の間に異なる機械的プロフィールを示す複数の領域を有し、かつ相対的に低いおよび相対的に高い機械的プロフィールを含む、放射状に膨張可能な移植可能な足場；並びに、

複数のセグメントを含み、かつ足場の少なくとも一部に隣接して配置された、少なくとも1つの治療能力がある薬剤の供与源。

40

**【請求項 11】**

セグメントが相対的に低い機械的プロフィールの領域に隣接して配置されている、請求項10記載の装置。

**【請求項 12】**

セグメントが相対的に高い機械的プロフィールの領域に隣接して配置されている、請求項10記載の装置。

**【請求項 13】**

セグメントが、足場の膨張による実質的な屈曲、撓曲、伸張、または圧縮を受けない領域のみに隣接して配置されている、請求項10記載の装置。

**【請求項 14】**

50

セグメントが、足場の膨張による約5%を超える屈曲、撓曲、伸張、または圧縮を受けない領域のみに隣接して配置されている、請求項10記載の装置。

【請求項 15】

セグメントが、足場の膨張による実質的な屈曲、撓曲、伸張、圧縮を受ける領域のみに隣接して配置されている、請求項10記載の装置。

【請求項 16】

相対的に高い機械的プロフィールを示す領域が、体内を通って流れている体液の直接の流れの中に存在するように構成される、請求項10記載の装置。

【請求項 17】

足場に隣接して配置された速度制御エレメントをさらに含む、請求項10、13、または16記載の装置。 10

【請求項 18】

速度制御エレメントが供与源の少なくとも一部に隣接して配置されている、請求項17記載の装置。

【請求項 19】

速度制御エレメントが非多孔性材料から形成されている、請求項17記載の装置。

【請求項 20】

速度制御エレメントが変更可能な厚みを有する、請求項18記載の装置。

【請求項 21】

速度制御エレメントが、相対的に高い機械的プロフィールを有する足場領域に隣接したより大きな厚みを有する、請求項20記載の装置。 20

【請求項 22】

以下のものを含む、患者の体内における身体内使用のための装置：

移植可能な足場；

足場の少なくとも一部と結合され、かつ患者の体内で治療能力がある薬剤を放出するように構成された、少なくとも1つの治療能力がある薬剤の少なくとも1つの供与源；および、供与源の少なくとも一部に隣接して配置され、かつ供与源へまたは供与源からの材料輸送ができるように十分に大きな少なくとも1つの分断部を含む、速度制御エレメント。

【請求項 23】

少なくとも1つの分断部が開口部である、請求項22記載の装置。 30

【請求項 24】

少なくとも1つの分断部が予め形成されている、請求項22または23記載の装置。

【請求項 25】

少なくとも1つの分断部が患者の体内で形成される、請求項22または23記載の装置。

【請求項 26】

輸送が、供与源への天然の体液の、または供与源からの治療能力がある薬剤の、少なくとも1つの輸送を含む、請求項22または23記載の装置。

【請求項 27】

以下のものを含む、患者の体内における身体内使用のための装置：

移植可能な足場；

足場の少なくとも一部と結合され、かつ患者の体内で治療能力がある薬剤を放出するように構成された、少なくとも1つの治療能力がある薬剤の少なくとも1つの供与源；および、供与源の少なくとも一部に隣接して配置され、かつ機械的な応力または歪力の適用により機械的に変化するように構成された、速度制御エレメント。 40

【請求項 28】

以下のものを含む、患者の体内における身体内使用のための装置：

移植可能な足場；

足場の少なくとも一部と結合し、かつ患者の体内で治療能力がある薬剤を放出するように構成された、少なくとも1つの治療能力がある薬剤の少なくとも1つの供与源；および、供与源の少なくとも一部に隣接して配置され、かつ患者の体に移植されることにより機械 50

的変化を受ける、速度制御エレメント。

【請求項 29】

機械的变化が機械的破断のうちの1つである、請求項27または28記載の装置。

【請求項 30】

機械的变化が表面特性の变化のうちの1つである、請求項27または28記載の装置。

【請求項 31】

機械的变化が多孔率の变化のうちの1つである、請求項27または28記載の装置。

【請求項 32】

機械的応力または歪力が足場の屈曲によって適用される、請求項27記載の装置。

【請求項 33】

機械的な応力または歪力が足場の膨張によって適用される、請求項27記載の装置。

【請求項 34】

以下のものを含む、患者の体内における身体内使用のための装置：

移植可能な足場；

足場の少なくとも一部と結合され、かつ患者の体内で治療能力がある薬剤を放出するよう構成された、少なくとも1つの治療能力がある薬剤の少なくとも1つの供与源；および、供与源の少なくとも一部に隣接して配置された膨張可能な速度制御エレメント。

【請求項 35】

速度制御エレメントが身体内の環境に暴露されることにより膨張する、請求項34記載の装置。

【請求項 36】

速度制御エレメントが供与源から治療能力がある薬剤を放出するよう構成されている、請求項35記載の装置。

【請求項 37】

ステントを含む、請求項1、10、22、または27のいずれか一項記載の装置。

【請求項 38】

ステントが金属材料を含む、請求項37記載の装置。

【請求項 39】

ステントが重合体材料を含む、請求項37記載の装置。

【請求項 40】

ステントが分解性材料を含む、請求項39記載の装置。

【請求項 41】

ステントが非分解性材料を含む、請求項39記載の装置。

【請求項 42】

バルーン膨張可能である、請求項37記載の装置。

【請求項 43】

自己膨張可能である、請求項37記載の装置。

【請求項 44】

供与源がマトリックスを含む、請求項37記載の装置。

【請求項 45】

マトリックスが、マトリックス材料を含む、請求項44記載の装置。

【請求項 46】

速度制御エレメントが非多孔性材料から形成される、請求項1、10、22、27、または37のいずれか一項記載の装置。

【請求項 47】

速度制御エレメントの多孔率が患者の体に移植することによって変化する、請求項46記載の装置。

【請求項 48】

速度制御エレメントが多孔性材料から形成される、請求項1、10、22、27、または37記載の装置。

10

20

30

40

50

**【請求項 4 9】**

速度制御エレメントがパリレン重合体または共重合体を含む、請求項46または47記載の装置。

**【請求項 5 0】**

パリレンがパリレンCを含む、請求項48記載の装置。

**【請求項 5 1】**

速度制御エレメントが足場の膨張によって少なくとも部分的に多孔性になる、請求項46記載の装置。

**【請求項 5 2】**

患者の体において膨張されていない状態の装置からの治療能力がある薬剤の放出速度が、  
10 膨張された状態のものとは異なる、請求項46または48記載の装置。

**【請求項 5 3】**

以下のものを含む、管腔の人工器官：

体の管腔内に移植可能である足場；

足場の表面の少なくとも一部にわたって配置された、物質を含有する貯蔵所；および、  
物質を含有する貯蔵所の少なくとも一部を被覆する速度制御エレメント層であって、その  
中に散在された物質を有し、かつ速度制御エレメント層からの物質の初期の迅速な放出、  
並びに貯蔵所からの物質の徐放性の制御された放出を提供する、速度制御エレメント層。

**【請求項 5 4】**

以下のものを含む、管腔の人工器官：

体の管腔に移植可能である足場であって、放射状に膨張可能であり、かつ放射状の膨張の  
間に、より大きなおよびより小さな機械的な応力または歪力を受ける領域を有する、足場  
；および、

より小さい応力もしくは歪力を受ける領域にわたって優先的に配置されている個々の部分  
を含む、物質を含有する貯蔵所または層。

**【請求項 5 5】**

物質を含有する層が、足場が膨張されるときに実質的に屈曲、伸張、または圧縮しない足  
場の部分のみに配置される、請求項54記載の管腔の人工器官。

**【請求項 5 6】**

足場の少なくとも一部にわたって形成された速度制御エレメント層をさらに含む、請求項  
30 54記載の管腔の人工器官。

**【請求項 5 7】**

速度制御エレメント層が、より大きな機械的プロフィールの領域にわたってより厚い、請求  
項56記載の管腔の人工器官。

**【請求項 5 8】**

以下のものを含む、管腔の人工器官：

体の管腔内に移植可能である足場；

足場の表面の少なくとも一部にわたって配置された、物質を含有する貯蔵所；および、  
物質を含有する貯蔵所の少なくとも一部を被覆する速度制御エレメント層であって、物質  
を含有する貯蔵所に体液を輸送すること、および／または貯蔵所から物質を放出するこ  
ができるように十分に大きな少なくとも1つの予め形成された開口部を有する、速度制御  
エレメント層。

**【請求項 5 9】**

以下のものを含む、管腔の人工器官：

体の管腔内に移植可能である足場；

足場の表面の少なくとも一部にわたって配置された、物質を含有する貯蔵所、および、  
物質を含有する貯蔵所の少なくとも一部を被覆する速度制御エレメント層であって、足場  
を実質的に屈曲、膨張、伸張、または圧縮させることによって応力をかけたときに、破碎  
するように構成されている、速度制御エレメント層。

**【請求項 6 0】**

10

20

30

40

50

以下のものを含む、管腔の人工器官：

体の管腔内に移植可能である足場；

足場の表面の少なくとも一部にわたって配置された、物質を含有する貯蔵所；および、物質を含有する貯蔵所の少なくとも一部を被覆する速度制御エレメント層であって、管腔の環境に暴露されたときに、貯蔵所から物質を放出させることができるように膨張するよう構成されている、速度制御エレメント層。

【請求項 6 1】

以下のものを含む、管腔の人工器官：

体の管腔内に移植可能である足場；

足場の表面の少なくとも一部にわたって配置された、物質を含有する貯蔵所；および、足場の表面の少なくとも一部にわたって配置され、かつ物質を含有する貯蔵所の全てよりも少なく被覆する、速度制御エレメント。 10

【請求項 6 2】

金属ステントを含む、請求項 53～61のいずれか一項記載の管腔の人工器官。

【請求項 6 3】

金属ステントがバルーン膨張可能である、請求項 62記載の管腔の人工器官。

【請求項 6 4】

金属ステントが自己膨張する、請求項 62記載の管腔の人工器官。

【請求項 6 5】

物質を含有する貯蔵所が、マトリックス材料に散在する物質を含むマトリックス層を含む、請求項 53～61のいずれか一項記載の管腔の人工器官。 20

【請求項 6 6】

物質およびマトリックス材料が足場に蒸着された、請求項 65記載の管腔の人工器官。

【請求項 6 7】

物質を含有する層が本質的に物質の均一な層からなる、請求項 53～61のいずれか一項記載の管腔の人工器官。

【請求項 6 8】

物質が足場に蒸着された、請求項 67記載の管腔の人工器官。

【請求項 6 9】

足場が、4つの直交表面を定義する矩形の横断切片を有する構造エレメントを含み、薬物が、全ての表面よりも少なく配置されている、請求項 53～61のいずれか一項記載の管腔の人工器官。 30

【請求項 7 0】

速度制御エレメントが多孔性である、請求項 53～61のいずれか一項記載の管腔の人工器官。

【請求項 7 1】

速度制御エレメントが非多孔性である、請求項 53～61のいずれか一項記載の管腔の人工器官。

【請求項 7 2】

足場の少なくとも一部および物質を含有する層の少なくとも一部にわたる基層をさらに含む、請求項 53～61のいずれか一項記載の管腔の人工器官。 40

【請求項 7 3】

速度制御エレメント層がパリレン重合体または共重合体を含む、請求項 53～61のいずれか一項記載の管腔の人工器官。

【請求項 7 4】

パリレンが足場またはその部分上に蒸着された、請求項 73記載の管腔の人工器官。

【請求項 7 5】

パリレンがパリレンCを含む、請求項 73記載の管腔の人工器官。

【請求項 7 6】

パリレンが非多孔性である、請求項 73記載の管腔の人工器官。 50

**【請求項 7 7】**

以下のものを含む、患者の体内における身体内使用のための装置：

移植可能な足場；

約90%未満の結晶化度を有し、かつ足場と結合され、かつ患者の体内で治療能力がある薬剤を放出するように構成された、少なくとも1つの治療能力がある薬剤の少なくとも1つの供与源；および、

供与源の少なくとも一部に隣接して配置され、かつ患者の体に対する治療能力がある薬剤の放出を制御するように構成されている、速度制御エレメント。

**【請求項 7 8】**

治療能力がある薬剤が約50%未満の結晶化度を有する、請求項77記載の装置。

10

**【請求項 7 9】**

以下のものを含む、患者の体内における身体内使用のための装置：

移植可能な足場；

足場と結合され、患者の体内で標的とされた組織部位において治療能力がある薬剤を放出するように構成された、少なくとも1つの治療能力がある薬剤の少なくとも1つの供与源；および、

供与源の少なくとも一部に隣接して配置され、かつ約 $1.71 \times 10^{-14} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ ～約 $1.71 \times 10^{-8} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ のフラックス密度の治療能力がある薬剤を実現するように構成されている、速度制御エレメント。

**【請求項 8 0】**

フラックス密度が約 $1.71 \times 10^{-14} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ ～約 $3.43 \times 10^{-9} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ の範囲である、請求項79記載の装置。

20

**【請求項 8 1】**

フラックス密度が約 $8.57 \times 10^{-12} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ ～約 $3.43 \times 10^{-9} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ の範囲である、請求項79記載の装置。

**【請求項 8 2】**

フラックス密度が約 $1.71 \times 10^{-11} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ ～約 $1.03 \times 10^{-9} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ の範囲である、請求項79記載の装置。

**【請求項 8 3】**

以下のものを含む、患者の体内における身体内使用のための装置：

30

移植可能な足場；

足場と結合され、患者の体内で標的とされた組織部位において治療能力がある薬剤を放出するように構成された、少なくとも1つの治療能力がある薬剤の少なくとも1つの供与源；および、

供与源の少なくとも一部に隣接して配置され、かつ患者の体内で治療能力がある薬剤の放出を制御するように構成されている、速度制御エレメント、

装置は、約10%未満の膨張されていない状態の残留応力を有する。

**【請求項 8 4】**

残留応力が約5%未満である、請求項83記載の装置。

**【請求項 8 5】**

残留応力が約1%未満である、請求項83記載の装置。

40

**【請求項 8 6】**

残留応力が約0.5%未満である、請求項83に記載の装置。

**【請求項 8 7】**

以下の工程を含む、身体内使用のための装置を製造するための方法：

第1の残留応力を有し、かつ足場を含む、移植可能な構造体、および、

足場と結合され、かつ患者の体内で標的とされた組織部位において治療能力がある薬剤を放出するように構成された、少なくとも1つの治療能力がある薬剤の少なくとも1つの供与源、

を提供する工程と；

50

構造体残留応力を第2の残留応力に変更する工程と；

速度制御エレメントを供与源の少なくとも一部に隣接して配置し、かつ患者の体において治療能力がある薬剤の放出を制御するように構成する工程。

【請求項 8 8】

変更する工程が残留応力を減らす工程を含む、請求項87記載の方法。

【請求項 8 9】

変更する工程がしばらくの間構造体を超音波エネルギーにさらす工程を含む、請求項87記載の方法。

【請求項 9 0】

変更する工程がしばらくの間構造体を振動エネルギーにさらす工程を含む、請求項87記載 10 の方法。

【請求項 9 1】

変更する工程がしばらくの間構造体を第1の温度に加熱する工程を含む、請求項87記載の方法。

【請求項 9 2】

第1の温度が治療能力がある薬剤の融点未満である、請求項91記載の方法。

【請求項 9 3】

第1の温度が治療能力がある薬剤の融点とほぼ同じである、請求項91記載の方法。

【請求項 9 4】

少なくとも1つの治療能力がある薬剤が、複数の治療能力がある薬剤を含み、第1の温度が 20 、最も低い融点を有する治療能力がある薬剤の融点とほぼ同じである、請求項91記載の方法。

【請求項 9 5】

第1の温度が治療能力がある薬剤の融点を超える、請求項91記載の方法。

【請求項 9 6】

少なくとも1つの治療能力がある薬剤が、複数の治療能力がある薬剤を含み、第1の温度が 、最も低い融点を有する治療能力がある薬剤の融点を超える、請求項91記載の方法。

【請求項 9 7】

変更する工程が配置する工程の前に行われる、請求項87、88、89、90、91、92、93、または95に記載の方法。

【請求項 9 8】

変更する工程が、配置した後に行われる、請求項87、88、89、90、91、92、93、または95に記載の方法。

【請求項 9 9】

変更する工程がしばらくの間構造体を第2の温度に加熱する工程を含み、かつ配置する工程の後で行われる、請求項87記載の方法。

【請求項 1 0 0】

第2の温度への構造体の加熱が減圧下で行われる、請求項99記載の方法。

【請求項 1 0 1】

第2の温度への構造体の加熱が酸素の非存在下で行われる、請求項99記載の方法。

【請求項 1 0 2】

第2の温度が速度制御エレメントのガラス転移温度未満である、請求項98記載の方法。

【請求項 1 0 3】

第1の温度がほぼ速度制御エレメントのガラス転移温度である、請求項98記載の方法。

【請求項 1 0 4】

第1の温度が速度制御エレメントのガラス転移温度を超える、請求項98記載の方法。

【請求項 1 0 5】

変更する工程が請求項91および99の工程を含む、請求項87記載の方法。

【請求項 1 0 6】

以下のものを含む、患者の体内における身体内使用のための装置：

10

30

40

50

移植可能な足場；

足場と結合され、かつ患者の体内で治療能力がある薬剤を放出するように構成された、少なくとも1つの治療能力がある薬剤の少なくとも1つの供与源；および、供与源の少なくとも一部を被覆し、かつ非多孔性材料から形成されている、速度制御エレメント層。

【請求項 107】

非多孔性材料がパリレンを含む、請求項106記載の装置。

【請求項 108】

患者の体における条件に暴露されたときに、非多孔性材料が少なくとも部分的に多孔性になる、請求項106記載の装置。

【請求項 109】

患者の体における条件に暴露されたときに、速度制御エレメントが分断される、請求項106記載の装置。

【請求項 110】

速度制御エレメントが治療能力がある薬剤を含む、請求項106記載の装置。

【請求項 111】

速度制御エレメントの治療能力がある薬剤が、供与源の治療能力がある薬剤と同じである、請求項110記載の装置。

【請求項 112】

非多孔性材料が、プラズマ沈着された重合体、スパッターされた材料、蒸着された材料、電気メッキを施された金属、電気メッキを施された合金、グロー放電被覆、ポリエチレン、ポリウレタン、シリコーンゴム、セルロース、およびパリレンからなる群より選択される、請求項106記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2001年12月14日に出願された非仮出願の米国特許出願第10/017,500号（代理人ドケット番号（Attorney Docket No.）：20460-001000US）；および2001年11月1日に出願された第10/002,595号（代理人ドケット番号20460-001600）の利益を主張する。これらの出願は、本出願の譲受人に帰属する。これらの出願の完全な開示は、参照として本明細書に組み入れられる。

【0002】

発明の背景

発明の分野

本発明は概して、医療用具および方法に関する。より詳細には、本発明は、再狭窄の減少または阻害のための血管ステントおよび移植片などの管腔の人工器官を提供する。

【0003】

本発明は概して、医療用具および方法に関する。より詳細には、本発明は、再狭窄の減少または阻害のための血管ステントおよび移植片などの管腔の人工器官を提供する。

【0004】

患者の血管の狭窄したアテローム硬化領域を治療して十分な血流を回復するために、多くの経皮的な血管内の手技が開発されている。これらの治療で最も成功を収めたものは、経皮経管的血管形成術（PTA）である。PTAでは、通常、膨張されるバルーンの形態で膨張可能な遠心端を有するカテーテルを、狭窄部位の血管に配置する。膨張可能な末端が膨張し、血管を拡大して、疾病領域を越えて十分な血流を回復する。狭窄領域を解放するための他の手技は、方向性関節切除術（directional arthrectomy）、回転性関節切除術（rotational arthrectomy）、レーザ血管形成術、ステント術などを含む。これらの手技は、広く受け入れられているが（単独でまたは組み合わせて、特にステント術と組み合わせたPTA）、これらは重大な不利な点をもったままである。狭窄領域を開放するためのPTAお

10

20

30

40

50

よりその他の既知の手技に特に共通する不利な点は、再狭窄が頻発することである。

【0005】

再狭窄は、最初に好結果の血管形成術をした後に、動脈が再び狭小化することをいう。再狭窄は、全ての血管形成術患者の約50%までを苦しめ、管腔開放血管形成術の手技の際の血管壁に対する傷害の結果である。一部の患者では、傷害により、血管形成術による外傷を受けた領域において、「過形成」と称される平滑筋細胞増殖によって特徴づけられる回復反応を開始する。この平滑筋細胞の増殖は、血管形成術によって開放された管腔を数週～数ヶ月以内に再び狭小化し、このために、再狭窄を軽減するために繰り返しPTAまたはその他の手技を必要とする。

【0006】

過形成を治療し、再狭窄を減少するために、多くの戦略が提唱されている。以前に提唱された戦略は、血管形成術の間のバルーン膨張を延長すること、加温したバルーンによる血管の治療、血管形成術に続く照射による血管の治療、領域におけるステント術、およびその他の手技を含む。これらの提案により、様々なレベルの成功が享受されているが、これらの手技のどれもが、実質的にまたは完全に、全ての再狭窄および過形成の発生を回避することに完全に成功するとは証明されていない。

【0007】

上述した治療の代わりに、または付属的に、再狭窄の阻害のためのPTA後に治療薬を投与することも提唱されている。治療的な処置は、通常カテーテルを介してまたはステントから、治療能力がある薬剤を押し出すか、または放出することを必要とする。多大な見込みを有するものの、再狭窄の阻害のための治療薬の送達は、完全に成功しているというわけではなかった。

【0008】

上述した治療の代わりに、または付属的に、再狭窄の阻害のためのPTA後に治療薬を投与することも提唱されている。治療的な処置は、通常カテーテルを介してまたはステントから、薬物を押し出すか、または放出することを必要とする。多大な見込みを有するものの、再狭窄の阻害のための治療薬の送達は、完全に成功しているというわけではなかった。

【0009】

したがって、血管形成術およびその他の介入性の治療に続くであろう再狭窄および過形成を減少、阻害、または治療するための改善された装置並びに方法を提供することは、意義ある進歩であると考えられる。本発明は、これらの少なくともいくつかのおよびその他の要求を満たす。

【0010】

背景技術の説明

再狭窄の防止のための局部的な薬物送達は、Lincoffら、(1994) *Circulation* 90: 2070-2084に記載されている。本発明に使用される例示的な管腔の人工器官の完全な記述は、同時係属中の2000年5月4日に出願された出願第09/565,560号（この開示の全体が、参照として本明細書に組み入れられる）に記載されている。移植可能なおよびその他の装置から活性物質を放出するための方法および装置は、米国特許第6,096,070号；第5,824,049号；第5,624,411号；第5,609,629号；第5,569,463号；第5,447,724号；および第5,464,650号に記載されている。血管内における薬物送達のためのステントの使用は、PCT公開国際公開公報第01/01957号、並びに米国特許第6,099,561号；第6,071,305号；第6,063,101号；第5,997,468号；第5,980,551号；第5,980,566号；第5,972,027号；第5,968,092号；第5,951,586号；第5,893,840号；第5,891,108号；第5,851,231号；第5,843,172号；第5,837,008号；第5,769,883号；第5,735,811号；第5,700,286号；第5,679,400号；第5,649,977号；第5,637,113号；第5,591,227号；第5,551,954号；第5,545,208号；第5,500,013号；第5,464,450号；第5,419,760号；第5,411,550号；第5,342,348号；第5,286,254号；および第5,163,952号に記載されている。生体分解性材料は、米国特許第6,051,276号；第5,879,808号；第5,876,452号；第5,656,297号；第5,543,158号；第5,484,584号；第5,176,907号；第4,894,231号；第4,897,268号；第4,883,666号；第4,832,686号；および第3,976,071号

10

20

30

40

50

に記載されている。速度を制限する障壁としてのヒドロシロシロキサン (hydrocylsiloxane) の使用は、米国特許第 5,463,010 号に記載されている。ステントの被覆方法については、米国特許第 5,356,433 号に記載されている。移植可能な装置の生体適合性を増強する被覆は、米国特許第 5,463,010 号；第 5,112,457 号；および第 5,067,491 号に記載されている。薬物の送達、被覆、およびその他の用途のための多孔性並びに非多孔性材料は、米国特許第 5,488,015 号；第 5,470,802 号；第 5,428,123 号；第 5,288,504 号；第 5,270,047 号；第 5,243,756 号；第 5,130,889 号；第 4,788,063 号；第 3,993,072 号；および第 3,854,480 号に記載されている。エネルギーに基づいた装置は、米国特許第 6,031,375 号；第 5,928,145 号；第 5,735,811 号；第 5,728,062 号；第 5,725,494 号；第 5,409,000 号；第 5,368,557 号；第 5,000,185 号；および第 4,936,281 号に記載されている。磁気プロセス（その幾つかは薬物送達システムにおいて使用されている）は、米国特許第 5,427,767 号；第 5,225,282 号；第 5,206,159 号；第 5,069,216 号；第 4,904,479 号；第 4,871,716 号；第 4,501,726 号；第 4,357,259 号；第 4,345,588 号；および第 4,335,094 号に記載されている。10

#### 【0011】

本出願の開示は、以下の出願の開示に関連する：第 09/782,927 号（代理人ドケット番号 20460-000920）；第 09/783,254 号（代理人ドケット番号 20460-000930）；および第 09/782,804 号（代理人ドケット番号 20460-000940）。20

#### 【0012】

上記の各々の参照の完全な開示は、参照として本明細書に組み入れられる。

#### 【発明の開示】

#### 【0013】

##### 発明の簡単な概要

本発明は、感受性の高い組織部位の調製または治療のための改善された装置、並びにこれを製作し使用する方法に向けられる。特に、本発明は、身体上の、特に身体内の装置に向けられる。一つの態様において、本装置および方法は、血管内介入に続くであろう再狭窄および/または過形成の形成または進行を減少する。ある態様において、本装置は、感受性の高い組織部位に対して治療能力がある薬剤を提供する。好ましくは、治療能力がある薬剤は、身体に装置を導入することにより、感受性の高い組織部位に対して、直ちにまたは遅延期間の後に利用できるようになるような様式で、治療能力がある薬剤に提供される。30

#### 【0014】

本明細書において使用されるものとして、「感受性の高い組織部位」は、負傷しているか、または障害（例えば、疾患、医学的症状）の結果として負傷する可能性があるか、または血管内介入などの介入性手技の間もしくは後に負傷する可能性がある組織部位をいう。「血管内介入」の用語は、血管、通常は冠動脈などの動脈における、狭窄の、再狭窄の、または血栓の症状を少なくとも部分的に回復するために行われるであろう種々の矯正手技を含む。通常、矯正手技は、バルーン血管形成術を含むと考えられる。また、矯正手技は、方向性粥腫切除 (directional atherectomy)、回転性粥腫切除 (rotational atherectomy)、レーザ血管形成術、ステント術等を含み得、処置された血管の管腔が拡大されて、治療前に存在した狭窄の症状を少なくとも部分的に軽減する。感受性の高い組織部位は、身体内の管腔、器官、または局在性腫瘍に関連した組織を含みうる。本明細書において使用されるものとして、「身体内」の用語は、身体内の、体内管腔または内部身体組織および/もしくは器官をいう。体内管腔は、患者の血管のいずれの血管であってもよく、静脈、動脈、大動脈、特に冠状動脈および末梢動脈を含み、並びに以前に移植された移植片、シャント、瘻孔などを含む。また、本発明は、過剰の新生物細胞増殖を受けた胆管などの他の体内管腔に適用されてもよいことが認識されるであろう。身体内部の組織および器官の例は、種々の器官、神経、腺、管などを含む。ある態様において、本装置は、血管のステントまたは移植片などの管腔の人工器官を含む。もう一つの態様において、本装置は、心臓ペースメーカーのリードもしくはリードチップ、心臓除細動器のリードもしくはリードチップ、心臓弁、縫合糸、もしくは針、ペースメーカー、整形用の装置、器具、イ40

ンプラントもしくは代替品、または上記のいずれかの一部を含んでいてもよい。

【0015】

本明細書において使用されるものとして、「治療能力がある薬剤」の用語は、治療下において身体（例えば、ヒト被験者）に導入される際に治療的である、または被験者の身体に入った後（もしくは、場合によっては、身体の表面にさらされたとき）に、例えば、天然のもしくは非天然の物質との反応または条件によって治療的となる、少なくとも1つの化合物を含む。天然の条件の例は、pH（例えば、酸度）、化学物質、温度、塩分、伝導度、体内管腔／器官の収縮性または膨張性の変化、および本装置を通過して流れるまたは接触する体液の拍動性質を含み；非天然の条件は、磁界および超音波などのものを含む。本出願において、任意の治療能力がある薬剤またはその他の化合物の化学名は、化合物自体、およびプロドラッグ（体内で化合物の活性型に変換される前駆体物質）、および／またはその薬学的誘導体、類似体、もしくはその代謝産物（化合物が体内で直接、または、他の薬剤もしくは条件（例えば、酵素的、化学的、エネルギー的）、もしくは環境（例えば、pH）の導入によって変化する生理活性化合物）をいうために使用される。

10

【0016】

ある態様において、本装置は、構造体および構造体に結合された少なくとも1つの治療能力がある薬剤の少なくとも1つの供与源を含む。一つの態様において、本装置は、構造体の少なくとも一部に隣接して配置され、または形成された速度制御エレメントをさらに含む。治療能力がある薬剤は、身体に本装置を導入することにより、直ちにまたは遅延期間の後に、感受性の高い組織部位に利用できるようになるような様式で、構造体および速度制御エレメントのいずれかまたは両方に、少なくとも一部が結合されている。本明細書において使用されるものとして、「結合される」の用語は、直接または間接的に、繋がれ（coupled to）、連結され（connected to）、上に配置され（disposed on）、内部に配置され（disposed within）、付着され（attached to）、接着され（adhered to）、密着され（bonded to）、隣接し（adjacent to）、閉じこめられ（entrapped in）、そしてその類似の構成などの、いずれかの結合の形態をいう。

20

【0017】

ある態様において、本装置は、身体内の標的部位（例えば、体の器官または管腔）を含む身体内に移植可能である。身体内の標的部位は、感受性の高い組織部位を含んでもよく、または代替的に、感受性の高い組織部位に血液を供給する動脈などの供給部位であってもよい。

30

【0018】

一つの態様において、構造体は、膨張可能な構造体であってもよい。もう一つの態様において、構造体は、実質的に一定の大きさもしくは直径を有してもよく、または代わりに、適用および使用に依存して、縮小可能な構造体であってもよい。膨張可能な構造体は、ステントの形態（これは、さらに管腔の開存性を維持する）であっても、または移植片の形態（これは、さらに管腔壁の強度を保護もしくは増強する）であってもよい。本装置は、少なくとも一部に、足場、好ましくは少なくとも一部が開放性の格子から形成されたものを含んでいてもよい。選択的に、足場は、少なくとも実質的に閉鎖された表面を含む。膨張可能な構造体は、放射状に膨張可能であってもよい。構造体は、自己膨張性であっても、またはバルーンなどの別の物によって膨張可能であってもよい。ある態様において、構造体は、少なくとも1つの表面、通常、組織に面した表面を含む。もう一つの態様において、構造体は、組織に面した表面、もう1つの表面、通常は管腔の表面、および2つのエッジ面を含む。ある態様において、構造体は、2つの表面、通常、組織面および管腔表面の間に配置された内部を有していてもよい。ある態様において、構造体は、膨張もしくは収縮による種々の機械的応力もしくは歪力プロフィールを有する部分、または体を流れる体液（例えば、血液もしくはその他の体液）の実質的にダイレクトライン内の領域を含む。例として、身体内に移植されたときに、構造体の異なる部分が装置の膨張の間に異なる応力特性を示してもよい。一つの態様において、構造体は、お互いに關して機械的応力または歪力プロフィールが相対的に低い部分および相対的に高い部分を含む。「異なる機械的

40

50

プロフィールを有する」の用語は、本明細書において、構造体または人工器官のこの特性をいうために使用される。ある態様において、装置は、軸方向に異なる被覆プロフィールを含み、その結果、人工器官が異なるプロフィールの治療能力がある薬剤および/または速度制御エレメントを含み、体液の直接の流れの中にあることにより多くの乱流に供される。

#### 【 0 0 1 9 】

供与源は、構造体の少なくとも一部に隣接して配置または形成されうる。供与源は、膨張可能な構造体のいずれかもしくは両方の表面の少なくとも一部に隣接して、2つの表面の間に配置された構造体の内部において、エッジのいずれかもしくは両方に隣接して、またはこれらのいずれかを組合せて、配置または形成されてもよい。構造体および速度制御エレメントのいずれかもしくは両方と治療能力がある薬剤の結合は、連続しているか、または別々のセグメントであってもよい。一つの態様において、供与源は、構造体および/または速度制御エレメントの一部のみ、好ましくは、低い機械的な応力プロフィールを有する領域に隣接して配置または形成される。

#### 【 0 0 2 0 】

膨張可能な構造体は、金属、重合体、またはその組み合わせなどの任意の適した材料から形成されてもよい。一つの態様において、膨張可能な構造体は、重合体材料、金属材料、またはその組み合わせからなる群より選択される、少なくとも部分的に生体分解性の材料から形成されてもよい。少なくとも部分的に生体分解性の材料は、好ましくは時間とともに分解する。重合体材料の例には、構造体が分解する前に血管を回復することができるよう遅延性分解される、ポリ-L-乳酸が含まれる。金属材料の例としては、ステンレス鋼などの身体中で分解可能な金属または合金が含まれる。本発明に使用される典型的なステントは、同時係属出願第09/565560号に記載されており、この完全な開示は、参照として本明細書に組み入れられる。

#### 【 0 0 2 1 】

ある態様において、装置は概して、近位および遠位の末端、並びに組織および管腔に面した表面を有する円柱形のフレームを含むステントである。本装置は通常、環を含む複数の放射状に膨張可能なユニットセグメントをさらに含む。環は、好ましくは曲がりくねった形状を有する。ある態様において、ユニットセグメントは、好ましくは、例えば膨張の結果として示されるであろう、異なる機械的プロフィールを有するセグメントを含む。ある態様において、いくつかの環は、膨張リンクを介して少なくとも1つの軸方向に隣接した環でつながっていてもよい。リンクは、好ましくはS字形の形状を有し、より好ましくは、S字形状はその長さに沿って相対的に平滑なプロフィールを有し、膨張によるキンクを最小化または減少させる。同様に、リンクは、これらの長さに沿って異なる機械的プロフィールを有するセグメントを含んでいてもよい。例えば、ジョイントおよび/またはリンクは、これらの長さに沿って、相対的に低い機械的プロフィール部分を有し、ベンド、ポイント、交点、ジョイント、または乱流にさらされる領域において相対的に高い機械的プロフィール部分を有していてもよい。好ましくは、供与源は、構造体の表面に面する組織に隣接して配置される。好ましくは、本部分は、相対的に低い機械的プロフィールを有する構造体の領域である。

#### 【 0 0 2 2 】

一つの態様において、供与源および/または速度制御エレメントは、構造体の一部のみに独立して配置され、好ましくは、本部分は、相対的に低い機械的プロフィールを有する。もう一つの態様において、供与源は、相対的に低い機械的プロフィール領域に配置されてもよく、一方、速度制御エレメントは、低い機械的プロフィール領域、または低いおよび高い機械的プロフィール領域のいずれかにわたって配置される。

#### 【 0 0 2 3 】

治療能力がある薬剤は、上記の通りの1つまたは複数の方法で、構造体（例えば、膨張可能な構造体）および速度制御エレメントのいずれかまたは両方と結合されていてもよい。治療能力がある薬剤は、膨張可能な構造体に隣接して（例えば、上にまたは中に）配置さ

10

20

30

40

50

れてもよい。代わりにまたはさらに、治療能力がある薬剤は、所望の実行（例えば、放出速度）を提供するパターンで、速度制御エレメントに隣接して（例えば、上にまたは中に）、または構造体と速度制御エレメントとの間の界面に配置されてもよい。もう一つの態様において、装置は、治療能力がある薬剤を含む外層を含む。ある態様において、治療能力がある薬剤の外層は、身体に装置を導入することにより治療能力がある薬剤のビュラス（bulous）放出を提供する。一つの態様において、供与源は、例えば、治療能力がある薬剤、および治療的な能力がある別の薬剤または効力を与える化合物などの別の化合物として、複数の化合物を含んでいてもよい。複数の化合物の各々は、供与源において、同じかまたは異なる領域にあってもよい。

## 【0024】

10

速度制御エレメントは、非分解性の材料、部分的に分解性の材料、実質的に分解性の材料、またはこれらの組み合わせから形成されていてもよい。材料は、合成のもしくは天然の；非重合体の、重合体の、セラミックの、もしくは金属の；またはこれらの組み合わせであってもよい。速度制御エレメントは、多孔性、マイクロ多孔性、ナノ多孔性、もしくは非多孔性の形態、またはこれらの任意の組み合わせを有していてもよい。好ましくは、装置が多孔性速度制御エレメントを含むときは、非多孔性の速度制御エレメントの少なくとも1つの層が、供与源と多孔性速度制御エレメントとの間に配置される。

## 【0025】

20

好ましい態様において、速度制御エレメントは、非多孔性材料、通常は非多孔性の共形（conformal）材料から形成される。適した非多孔性材料の例は、プラズマ沈着させた重合体；スパッターさせ、気化させ、電気メッキした金属および/または合金；グロー放電被覆；ポリエチレン；ポリウレタン；シリコーンゴム；セルロース；およびパリレンC、N、D、F、またはその組み合わせ、通常パリレンCを含むパリレンを含むが、これらに限定されない。ある態様において、装置は、少なくとも部分的に、治療能力がある薬剤に結合するように構成されている、もう一つの速度制御エレメント層を含む。ある態様において、ウシ血清アルブミン（BSA）が非多孔性の速度制御エレメント（例えば、パリレン）に隣接して配置され、その結果、治療能力がある薬剤（例えば、ミコフェノール酸）が非多孔性の速度制御エレメントから拡散または溶出する際に、治療能力がある薬剤はBSAと結合し、治療能力がある薬剤の放出をさらに遅延または制御する。治療能力がある薬剤と結合できるもう一つの速度制御エレメントのその他の例は、ポリエチレンイミンなどの四級アンモニウム化合物を含む。一つの態様において、ヒドロゲル化合物は、治療能力がある薬剤および速度制御エレメントのいずれかもしくは両者の下に、またはマトリックスに配置される。体液がヒドロゲル化合物と接触すると、ヒドロゲル化合物が膨張して、速度制御エレメントを介して例えば速度制御エレメント層の分断を引き起こすことによって、治療能力がある薬剤の流れまたは拡散の特性に変化を引き起こす。

30

## 【0026】

本明細書で定義されるものとして、「多孔性材料」は、開放性のセル構造体を有する重合体材料または構造体をいう。このような材料は、マクロ多孔性、マイクロ多孔性（例えば、約1～約100ミクロンの範囲のサイズのセル/孔サイズを有する）、ナノ多孔性（例えば、ナノメートル範囲のセル/孔サイズを有し、重合体を形成する重合体鎖の実際の長さよりも長い）として分類することができる。このような多孔性材料の典型的な鎖長は、約2～約100オングストローム（Å）の範囲である。本明細書において使用されるものとして、「非多孔性材料」は、孔を有していないか、または材料の通常の自由体積より小さな孔サイズを有する被覆を含む材料をいう。自由体積は、分節状の運動に到達できる材料における分子間の間隔に関連する。ある態様において、速度制御エレメントは、速度制御エレメント分子の体積と同等または2倍よりも小さな自由体積を有する。

40

## 【0027】

分子レベルにおいて、全てではないにしても、ほとんどの固体および/または非多孔性の重合体は、鎖運動が可能な何らかの自由体積を少なくとも有する。自由体積の間隔の大きさは通常、分子鎖長のフラクションのオーダーであり、従って用語は非多孔性である。温

50

度が増大すると、鎖運動および自由体積も増大する。

【0028】

ある態様において、速度制御エレメント（供与源を被覆する外層としておよび／またはマトリックス材料として）による供与源からの治療能力がある薬剤の放出の速度は、治療能力がある薬剤分子の「分配係数」および拡散率、並びに速度制御エレメントの厚さによる影響を受ける。

【0029】

同じ非多孔性の重合体速度制御エレメントにおいても、異なる治療能力がある薬剤の溶解度は、非常に異なる。治療能力がある薬剤・重合体速度制御エレメントの溶解度は、以下のいずれかの1つまたは複数を含むいくつかの因子に依存する：治療能力がある薬剤および非多孔性の重合体速度制御エレメントの化学構造の差、治療能力がある薬剤および速度制御エレメントにおける官能基の存在および特徴、水素結合、イオン結合、または二者間のその他の結合、分子量、治療能力がある薬剤および非多孔性の重合体速度制御エレメントの立体化学配位、結晶性／無定形の状態、系の温度、重合体速度制御エレメントにおける治療能力がある薬剤の溶質の活量係数、治療能力がある薬剤の結晶が重合体速度制御エレメントに溶解または可溶化されるときに吸収されるモル融解熱。

【0030】

非多孔性の重合体速度制御エレメントを介した治療能力がある薬剤の拡散は、分子エネルギー（例えば、振動、回旋、並進）、および分子間の引力／反発（同じ材料の部分の間または2つの異なる材料の間のもの）などの多くの因子に依存する。重合体および治療能力がある薬剤および／または速度制御エレメントの高次構造は、鎖長、分子構造、結晶化度、および架橋度を含む種々の因子に依存する。

【0031】

ある態様において、速度制御エレメントが非多孔性材料から形成されている場合、身体内における構造体の膨張により、速度制御エレメントは、速度制御エレメント上または内において、少なくとも部分的に分断領域を形成してもよい。分断部により、供与源への溶出媒体（例えば、血液などの体液、水、血清、組織、間質液）の輸送、または供与源からの標的とされた身体内の部位への治療能力がある薬剤の輸送のいずれかもしくは両方が可能である。供与源への体液の輸送は、標的とされた身体内の部位へ戻る治療能力がある薬剤の輸送を助ける。一つの態様において、液体の流れの直接のライン内にある装置の少なくとも一部において、移植された装置に分断部が形成されていてもよい。

【0032】

例として、時間とともに少なくとも部分的に分解する金属材料は、速度制御エレメント；並びに大きい分子量、極性もしくは非極性の官能基、電気的電荷、立体障害基、疎水性、親水性、または両親媒性の部分を有する非重合体として使用してもよい。装置は、複数の速度制御エレメントであって、それぞれが同じまたは異なる化学的および物理的なプロファイルおよび特性を有し、それぞれが類似のまたは異なる位置において存在し、かつ治療能力がある薬剤を含まないか、同じか、または異なった治療能力がある薬剤を含む速度制御エレメントを含んでもよいことが、理解されるはずである。もう一つの態様において、装置は、緩徐なまたは迅速な放出を可能にするために厚さを変えられる、供与原および速度制御エレメントの両方を有する領域（例えば、装置の遠位および近位の末端）を含んでいてもよい。

【0033】

適した非分解性またはゆっくりと分解する速度制御エレメント材料は、ポリウレタン、ポリエチレンイミン、酢酸酪酸セルロース、エチレンビニルアルコール共重合体、シリコン、ポリテトラフルオロエチレン（polytetrafluorethylene: PTFE）、パリレン、パリラスト（parylast）、ポリ（メチルメタクリレートブチレート）、ポリ-N-ブチルメタクリレート、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ2-ヒドロキシメタクリル酸エチル、ポリエチレングリコールメタクリレート、ポリ塩化ビニル、ポリ（ジメチルシロキサン）、ポリ（テトラフルオロエチレン）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリエチレンビニルアセテー

10

20

30

40

50

ト、ポリカーボネート、ポリアクリルアミドゲル、N-ビニル-2-ピロリドン、無水マレイン酸、ナイロン、ステアリル塩化アンモニウムおよびベンジル塩化アンモニウムを含む四級アンモニウム化合物、酢酸酪酸セルロース(CAB)、並びにその他の合成または天然の重合体物質を含むものなど；その混合物、共重合体、並びにこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。ある態様において、速度制御エレメントは、シリコーン、ポリテトラフルオロエチレン、パリラスト(parylast)、ポリウレタン、パリレン、酢酸酪酸セルロースからなる群より選択される材料、その混合物、共重合体、およびその組み合わせから形成される。

## 【0034】

適した生体分解性の速度制御エレメント材料は、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)および共重合体、ポリジオキサン、ポリ(グルタミン酸エチル)、ポリ(ヒドロキシ酪酸)、ポリヒドロキシバレートおよび共重合体、ポリカプロラクトン、ポリ酸無水物、ポリ(オルトエステル)；ポリ(イミノカーボネート)、ポリエステルアミド、ポリエステルアミン、ポリシアノアクリレート、ポリホスファゼン(polyphosphazene)、共重合体、およびその他の脂肪族ポリエステル、またはポリ-L-乳酸およびポリ-e-カプロラクトンの共重合体を含むその適した共重合体；その混合物、共重合体、並びにこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。適した材料のその他の例は、米国特許第5,610,241号に開示され、Leeらに対して発行された重合体を含み、これはその全体が参照として本明細書に組み入れられる。Leeは、生体分解性のバックボーン、および反応性のアミノ酸基および/または保護アミノ酸基を有する側鎖を有するグラフト重合体を開示している。グラフト重合体は、カルボニル基およびカルボニル基の炭素に対するアルファ炭素を有し、カルボニル炭素に対するアルファ炭素にH原子を有し、かつバックボーンカルボニル基に対するバックボーンアルファ炭素において、その側鎖アミノ酸ペンドント基が反応性のアミノ酸基および/または保護アミノ酸基を含むペンドント基のカルボニル部分で鎖アミノ酸ペンドント基に接合された生体分解性のホモ重合体または共重合体バックボーンから本質的に成る、生体分解性のホモ重合体または共重合体の開始材料から得られる。

## 【0035】

グラフト重合体は、その他の保護された反応基を有するアミノ酸ハロゲン化物を、カルボニル基の炭素に対するアルファ炭素にカルボアニオンを含む生体分解性の重合体と反応させ、次いで保護基を脱保護することによって調製される。

## 【0036】

適した天然の材料は、フィブリン、アルブミン、コラーゲン、ゼラチン、グリコサミノグリカン類、オリゴ糖&ポリ糖類、コンドロイチン、リン脂質類、ホスホリルコリン、糖脂質、タンパク質、アミノ酸、セルロース、およびこれらの混合物、共重合体、または組み合わせを含む。ある態様において、速度制御エレメントは、ウシ血清アルブミン(BSA)を含む。

## 【0037】

その他の適した材料は、チタン、クロム、ニチノール、金、ステンレス鋼、金属合金、セラミック、またはこれらの組み合わせ；および、速度制御エレメント材料(例えば、非重合体化合物)と治療能力がある薬剤の相互作用(例えば、化学反応、高分子量、立体障害、疎水性、親水性、両親媒性、加熱)の結果として治療能力がある薬剤を放出しうる他の化合物を含む。例としては、電気化学的腐食経路によって腐食を促進するような異なる電気化学的能力を有する2つ以上の金属または金属合金の組み合わせを使用してもよい。

## 【0038】

分解性材料は、バルク分解または加水分解によって分解してもよい。ある態様において、速度制御エレメントは、その全体が、または好ましくは表面の分解もしくは加水分解によって、分解または加水分解し、その際、速度制御エレメントの表面は時間とともに分解または加水分解するが、大きさの完全性(bulk integrity)は維持されている。もう一つの態様において、疎水性の速度制御エレメントは、所望の放出速度で治療能力がある薬剤を

10

20

30

40

50

放出する傾向があるので好ましい。非分解性の速度制御エレメントは、拡散によって治療能力がある薬剤を放出しうる。

【0039】

ある態様において、例えば治療能力がある薬剤が重合体材料である場合、治療能力がある薬剤は、速度制御エレメントである。ある態様において、治療能力がある薬剤は、単独でまたはマトリックス材料と結合してマトリックスを形成する。本明細書に使用されるものとして、「マトリックス」の用語は、治療能力がある薬剤と速度制御エレメントおよび/またはその他の化合物との間の結合をいう。ある態様において、マトリックスは、速度制御エレメントと治療能力がある薬剤および/またはその他の化合物/類との間に形成されたマトリックス界面を含む。ある態様において、速度制御エレメントは、同じまたは異なる材料から形成された多くの隣接する層を含んでいてもよい。治療能力がある薬剤は、1つまたは複数の速度制御エレメント層に隣接して存在していてもよい。加えておよび/または代わりに、治療能力がある薬剤は、1つまたは複数の速度制御エレメント層を有するマトリックスおよび/またはマトリックス界面を形成してもよい。

【0040】

治療能力がある薬剤は、免疫抑制薬、抗炎症剤、抗増殖剤、抗遊走剤、抗線維症剤、アポトーシス誘発剤、カルシウム拮抗薬、抗腫瘍剤、抗癌剤、抗体、抗血栓剤、抗血小板剤、IIb/IIIa剤、抗ウイルス薬、およびこれらの組み合わせからなる群より選択されてもよい。

【0041】

治療能力がある薬剤の具体的な例としては：ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビン、メチルブレドニゾロン、デキサメサゾン、セルチカン（Certican）（商標）、ラバマイシン、トリプトリド（商標）、メトトレキセート（商標）、ベニジピン（商標）、アスコマイシン（Ascomycin）（商標）、ワートマニン（商標）、LY294002、カンプトセシン（商標）、トポテカン（Topotecan）（商標）、ヒドロキシ尿素、タクロリムス（商標）（FK506）、シクロホスファミド、シクロスボリン、ダクリズマブ（daclizumab）、アザチオプリン、ブレドニゾン、ゲムシタビン（Gemcitabine）（商標）、シロスタゾール（Pletal（商標））、トラニラスト、ケルセチン、スラミン；これらの代謝産物、誘導体、および組み合わせを含む。

【0042】

ある態様において、治療能力がある薬剤の供与源は、重合体の構造体上のサブユニットとして治療能力がある薬剤部分を含む重合体材料である。治療能力がある薬剤部分は、重合され、適切な結合（例えば、エチレン結合）を介してお互いに結合し、治療能力がある薬剤の重合体を形成する。治療能力がある薬剤の重合体は、一旦血液などの組織または体液と接触すると、治療能力がある薬剤の重合体のサブユニットが分離する。または、治療能力がある薬剤は、治療能力がある薬剤の重合体が、好ましくは表面の分解または加水分解を介して分解または加水分解して、好ましくは時間経過に従って感受性の高い組織部位に対して治療能力がある薬剤を利用可能とするように、放出されてもよい。治療能力がある薬剤を重合するための方法および化合物の例は、Kathryn Uhrichによる、表題「Polyanhydrides With Therapeutically Useful Degradation Products」の特許出願、国際公開公報第99/12990号（ラトガーズ大学に帰属する）に記載されており、この完全な開示は参考として本明細書に組み入れられる。治療能力がある薬剤および反応に適した成分ユニットの例には、酸触媒されるエステル化反応におけるアジピン酸および/またはサリチル酸を伴うミコフェノール酸；酸触媒されるエステル化反応におけるアスピリンおよび/またはアジピン酸を伴うミコフェノール酸、酸その他のNSAIDを伴うミコフェノール酸、および/または触媒されるエステル化反応におけるアジピン酸を含む。ある態様において、治療能力がある薬剤の重合体は、重合体のおよび/または金属のバックボーンを伴っていてもよい。

【0043】

本発明の装置は、1つもしくは複数の相が、同じかまたは異なる実行（例えば、放出）プロセスによって治療能力がある薬剤を放出する。

10

20

30

40

50

ロフィールを有する1つもしくは複数の相において、治療能力がある薬剤を放出するか、または利用可能にするように配置してもよい。治療能力がある薬剤は、持続性、断続性、または連続性で；1つまたは複数の相および／または送達速度で；1つまたは複数の平滑筋細胞増殖、炎症、免疫応答、高血圧、または同様のものの活性化の補完のいずれかを減少するために有効であろう量で、組織が利用できるように作製されてもよい。少なくとも1つの治療能力がある薬剤のいずれか1つが、増殖／再狭窄の活性を妨げることもしくは減少すること、血栓形成を減少することもしくは阻害すること、血小板活性化を減少することもしくは抑制すること、血管収縮を減少することもしくは妨げること等を含む1つまたは複数の機能を実行してもよい。

## 【0044】

10

放出速度を、速度制御エレメントの大きさ、量、位置、弾性（すなわち、速度制御エレメント重合体は、装置の屈曲の際に伸びるまたは弛緩するため）、および治療能力がある薬剤の疎水性によってさらに制御してもよい。例としては、ミコフェノール酸（MPA）よりも疎水性の治療能力がある薬剤のメチプレドニゾロン（methyprednisolone：MP）は、周囲の身体内の部位または回避培地内にミコフェノール酸よりも遅い速度で放出される。

## 【0045】

20

組織が利用できるようにした治療能力がある薬剤の総量は、部分的には、所望の治療結果のレベルおよび量に依存する。治療能力がある薬剤は、1つまたは複数の相であって、それぞれがその他の相と同様のまたは異なる放出の速度および期間を有する相において利用できるようにされてもよい。放出速度は、予め定義されていてもよい。ある態様において、放出の速度は、感受性の高い組織部位に対して持続可能なレベルの治療能力がある薬剤を提供するであろう。もう一つの態様において、放出の速度は、実質的に一定である。速度は、減少させてもよく、および／または時間とともに増大してもよく、これは、選択的に、実質的に放出しない期間を含んでいてもよい。放出速度は、複数の速度を含んでもよい。ある態様において、複数の放出速度は、実質的に一定である、減少する、増大する、実質的に放出しない、からなる群より選択される少なくとも2つの速度を含む。

## 【0046】

20

利用可能にされたまたは放出された治療能力がある薬剤の総量は、典型的には約0.1μg～約10g、一般に約0.1μg～約10mg、好ましくは約1μg～約10mg、より好ましくは約1μg～約2mg、10μg～約2mg、または約50μg～約1mgの範囲の量であると考えられる。

30

## 【0047】

ある態様において、治療能力がある薬剤は、本装置の移植時間から測定して、約1日～約200日；約1日～約45日；または約7日～約21日の範囲の時間で放出されてもよい。

## 【0048】

ある態様において、1日あたりの治療能力がある薬剤の放出速度は、約0.001マイクログラム（μg）～約1000μg、通常約0.001μg～約200μg、通常約0.5μg～約200μg、および典型的には、約1μg～約60μgの範囲で変動してもよい。

## 【0049】

40

一つの態様において、速度制御エレメントは、標的とされた組織部位へ速度制御エレメントを横切る（または、マトリックスによる場合には、通る）治療能力がある薬剤のフラックス（flux）密度が、約 $1.71 \times 10^{-14} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ ～約 $1.71 \times 10^{-8} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ 、通常約 $1.71 \times 10^{-14} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ ～約 $1.343 \times 10^{-9} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ 、通常約 $8.57 \times 10^{-12} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ ～約 $3.43 \times 10^{-9} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ 、および典型的には約 $1.71 \times 10^{-11} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ ～約 $1.03 \times 10^{-9} \mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{s})$ の範囲であるような、物理的および／または化学的特性（例えば、厚さなどの物理的な大きさおよび重合体の化学構造などの化学的性質）の特性を有するように構成される。所望の屈曲（flex）密度は、治療能力がある薬剤と速度制御エレメントとの間の総界面積、速度制御エレメントを横切る（または、マトリックスによる場合には、通る）治療能力がある薬剤の拡散係数による影響を受ける。したがって、薬物の性質、および所望の治療的な用量（例えば、総フラックス（μg/日））、および装置のデザイン（例えば、治療能力がある薬剤を含む装置の総面積）、種々の特性（例えば、物理的および／または化

50

学的)に依存して、所望の結果を生じさせるように構成されてもよい。

【0050】

治療能力がある薬剤は、最初の相および1つまたは複数の次の相において利用できるよう にしてもよい。治療能力がある薬剤は、異なる相において送達される場合は、初期の送達速度は、典型的には約0~約99%の次の放出速度、通常約0%~約90%、好ましくは約0%~75%であると考えられる。ある態様において、最初の相における物質の哺乳類の組織中濃度は、典型的には約0.001ナノグラム (ng) /mgの組織~約100μg/mgの組織; 約1ng/mgの組織~約100μg/mgの組織; 約1ng/mgの組織~約10μg/mgの組織の範囲内であると考えられる。次の相における物質の哺乳類の組織中濃度は、典型的には約0.001ng/mgの組織~約600μg/mgの組織、好ましくは約1ng/mgの組織~約10μg/mgの組織の範囲内であると考えられる。

10

【0051】

最初の相の間の送達速度は、典型的には1日につき約0.001ng~約50μg、通常1日につき約0.1μg~約30μg、より好ましくは、1日につき約1μg~1日につき約20μgの範囲であると考えられる。次の相の送達速度は、1日につき約0.01μg~1日につき約200μg、通常1日につき約1μg~1日につき約100μgの範囲であってよい。一つの態様において、治療能力がある薬剤は、プログラムされた方法および/または制御された方法で、効率および/または効能が増大されて、感受性の高い組織部位において利用できるようにされる。さらに、本発明は、血管壁の内皮化 (endothelialization) に対する障害の制限または減少をもたらす。

20

【0052】

最初の、次の、およびその他のさらなる相の期間は変化させてもよい。例えば、治療能力がある薬剤の放出は、最初の装置の移植から遅らせてよい。典型的には、遅れは、処置された部位において十分なセルラライゼーション (cellularization) または内皮化 (endothelialization) を生じさせるために十分な長さである。典型的には、最初の相の期間は、本装置の少なくとも一部において、初期のセルラライゼーション (cellularization) または内皮化 (endothelialization) をさせるために十分に長い時間である。典型的には、最初の相の期間は、遅延相または放出相であるかにかかわらず、通常約12週未満、さらに通常約1時間~約8週、より好ましくは約12時間~約4週、約12時間~約2週、約1日~約2週、または約1日~約1週である。

30

【0053】

また、次の1つまたは複数の相の期間は、典型的には、約4時間~約24週、約1日~約12週、約2日~約8週、より好ましくは約3日~約50日の範囲で変更してもよい。ある態様において、特定期間は、血管の環境に関する。1つ以上の相が、同様のもしくは異なる放出の期間、量、および/または速度を含んでいてよい。例えば、1つのシナリオにおいて、遅延性の最初の相、続く第1の次の放出の速度の相、および第2の次の放出の速度の第2の次の相などがあってもよい。

30

【0054】

本装置が、複数の化合物 (例えば、第1の治療能力がある薬剤、およびもう一つの治療能力がある薬剤または可能にする化合物などのもう一つの化合物) を含む供与源を含む場合、複数の化合物が、同じ層または存在するならば異なる層から、異なる時間および/または速度で放出されてもよい。複数の化合物のそれぞれは、別の介入性手技とは独立して、同時またはその後に利用できるように作製されてもよく、お互いに同時または経時的であってもよい。例えば、第1の治療能力がある薬剤 (例えば、トリプトリド (商標)) は、介入性手技の時から、2日~3月の期間内に放出される第2の治療能力がある薬剤 (例えば、ミコフェノール酸) と共に、1日~45日の期間内に放出されてもよい。

40

【0055】

さらに、本装置の生体適合性を与えるまたは増強するために、供与源および/または本装置の最外層全体に、生体適合性の (例えば、血液適合性を持つ) 層を形成してもよい。生体適合性層として使用するために適した生体適合物質は、ポリエチレングリコール (PEG

50

)、ポリエチレンオキシド(PEO)、ヒドロゲル、シリコーン、ポリウレタン、ヘパリンの被覆を含むが、これらに限定されない。

【0056】

ある態様において、本装置は、もう一つの治療能力がある薬剤などのもう一つの化合物、または治療能力がある薬剤の放出および効力のいずれかもしくは両方を可能とするおよび／または増強するもう一つの化合物を更に含む。もう一つの治療能力がある薬剤は、第1の治療能力がある薬剤と同じまたは異なる様式の膨張可能な構造体を伴ってもよい。

【0057】

もう一つの治療能力がある薬剤は、治療能力がある薬剤によって生じ得る可能性がある反応および副生成物を代償するなどの様式で、治療能力がある薬剤と相乗作用して作用してもよい。例えば、治療能力がある薬剤は、所望の内皮細胞の生成を減少させてもよく、従って、適した治療的な能力があるもう一つの薬剤を含むことにより、より多くの内皮化(endothelialization)が達成されてもよい。

【0058】

もう一つの治療能力がある薬剤は、抗癌剤；化学療法薬；血栓溶解剤；血管拡張剤；抗微生物または抗生素有糸分裂阻害剤；成長因子アンタゴニスト；フリーラジカルスカベンジヤ；生物学的な薬剤；放射線療法剤；放射線不透過剤；放射標識された薬剤；ヘパリンおよびその誘導体などの血液凝固阻止剤；サリドマイド(商標)などの抗血管形成治療能力がある薬剤；血管形成治療能力がある薬剤；PDGF-Bおよび／またはEGF阻害剤；乾癬治療能力がある薬剤を含む抗炎症薬；リボフラビン；チアゾフリン；ザフリン(zafurin)；アセチルサリチル酸などのシクロオキシゲナーゼ阻害剤、クロピドグレル(例えば、プラビックス(Plavix)(商標))およびチクロピジン(例えば、チクリド(Ticlid)(商標))などのADP阻害剤、シロスタゾール(例えば、プレタール(Pletal)(商標))などのホスホジエステラーゼIII阻害剤、アブシキシマブ(abciximab)(例えば、レオプロ(Rheopro)(商標))などの糖タンパク質IIb/IIIa薬を含む抗血小板剤；エプチフィバチド(epitifibatide)(例えば、インテグリリン(Integrilin)(商標))、およびジピリダモールなどのアデノシン再取り込み阻害剤；抗酸化剤、酸化窒素ドナーを含む治癒剤および／または促進剤；制吐剤；制嘔吐剤；これらの誘導体および組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの化合物を含んでいてもよい。もう一つの治療薬は、同じまたは異なる速度および相において、治療能力がある薬剤の前に、同時に、または後に放出されてもよい。

【0059】

ある態様において、もう一つの化合物は、外部のエネルギー形態または天然の状態に応答して、治療能力がある薬剤の放出に影響を及ぼすことができる化合物を含む。応答可能な化合物は、治療能力がある薬剤、速度制御エレメント、膨張可能な構造体、またはこれらの組み合わせと結合していてもよい。第2の可能にする化合物は、治療能力がある薬剤に結合された磁性粒子から形成されていてもよい。エネルギー源は、移植の後に人工器官において磁界を向けて、治療能力がある薬剤の放出を生じさせるための磁気供与源であってもよい。

【0060】

本発明の装置を製造するための方法のある態様において、移植可能な構造体は、治療能力がある薬剤の供与源を提供する。治療能力がある薬剤が被覆された構造体は、通常、治療能力がある薬剤の融点とほぼ同じ温度かそれ未満の温度にしばらくの間加熱される。また、加熱工程の期間に依存して、より低いまたはより高い温度が使用されてもよい。ある態様において、加熱は、治療能力がある薬剤の結晶化度の変化を助け、従って、速度制御エレメント下により一様な表面を提供する。別の態様では、治療能力がある薬剤で被覆された構造体は、速度制御エレメントが構造体上に提供された後にも加熱される。

【0061】

もう一つの態様において、治療能力がある薬剤／速度制御エレメントで被覆された構造体は、速度制御エレメントのガラス転移温度( $T_g$ )とほぼ同じ温度またはそれ未満の温度に

10

20

30

40

50

加熱される。また、より高いまたはより低い温度を、加熱工程の期間に適切に適応させて使用してもよい。一つの態様において、加熱は、減圧下および／または酸素の不存在下で行われる。この温度への被覆された装置の加熱では、装置の残留応力の減少を補助することにより、速度制御エレメント被覆における望ましくない分断部を形成する可能性が減少される。一部の態様において、装置が身体内に移植される前および／または後に分断部が存在するように、意図して装置に設計されてもよい。また、熱以外のその他のエネルギーの形態、例えば超音波または振動エネルギーを、残留応力を減少させる際に使用してもよい。

#### 【 0 0 6 2 】

本発明は、移植可能な足場であって、これと結合した少なくとも1つの治療能力がある薬剤の少なくとも1つの供与源を有し、かつ足場が移植されたときに放出されるように構成された移植可能な足場を含む身体内の装置をさらに提供する。非多孔性材料を含む速度制御エレメントは、供与源の少なくとも一部を被覆する。好ましくは、非多孔性材料は、パリレンを含み、より好ましくは本質的にパリレンからなり、そして多くの場合パリレンからなる。しかし、その他の非多孔性材料は、プラズマ沈着された重合体、スパッターされた材料、蒸着された材料、電気メッキを施された金属、電気メッキを施された合金、グロー放電被覆、ポリエチレン、ポリウレタン、シリコーンゴム、セルロースなどにも使用が見出されるであろう。通常、非多孔層は、移植された領域、典型的には血管における条件にさらされたときに、少なくとも部分的に多孔性になる。または、速度制御メンバーは、分断されてもよく、例えば、移植されたときに、ひびが入るかまたは穴を形成してもよい。多くの場合、治療能力がある薬剤は、速度制御エレメントに存在し、通常、供与源のものと同じ物質である。

#### 【 0 0 6 3 】

##### 発明の詳細な説明

図1A-1Cおよび横断面図面の図2A-2Nは、本発明の特徴を具体化する人工器官13などの装置10を図示しており、かつ感受性の高い組織部位22、および治療能力がある薬剤28を含む膨張可能な構造体16に隣接する供与源25を含む体内管腔19などの、一般に身体内に移植可能な膨張可能な構造体16を含む。装置10は、示したとおり、体内管腔19に配置されている。図に示された供与源25は、膨張可能な構造体の表面に隣接して配置されているが、隣接するという語が、典型的な図または記述によって限定されることが企図されることは認識されるべきである。

#### 【 0 0 6 4 】

本明細書において使用されるものとして、「治療能力がある薬剤」の用語は、治療下において身体（例えば、ヒト被験者）に導入される際に治療的であるか、または被験者の身体に入った後（または、場合によっては、身体の表面にさらされたとき）に、例えば天然のもしくは非天然の物質との反応もしくは条件によって治療的となるかのいずれかである、少なくとも1つの化合物を含む。天然の条件の例は、pH（例えば、酸度）、化学薬品、温度、塩分、伝導度、体内管腔／器官の収縮性もしくは膨張性の変化、および装置を通って流れるもしくは接触する体液の拍動性質を含み；非天然の条件は、磁界および超音波などのものを含む。本出願において、任意の治療能力がある薬剤またはその他の化合物の化学名は、化合物自体、およびプロドラッグ（体内で化合物の活性型に変換される前駆体物質）、および／またはその薬学的誘導体、類似体、もしくは代謝産物（化合物が体内で直接、その他の薬剤もしくは条件（例えば、酵素的、化学的、エネルギー的）、または環境（例えば、pH）の導入によって変化する生理活性化合物）をいうために使用される。

#### 【 0 0 6 5 】

膨張可能な構造体は、金属、重合体、またはその組み合わせなどの任意の適した材料から形成されてもよい。一つの態様において、膨張可能な構造体は、少なくとも部分的に、重合体材料、金属材料、またはその組み合わせからなる群より選択される生体分解性の材料から形成されてもよい。少なくとも部分的に生体分解性の材料は、好ましくは時間とともに分解する。重合体材料の例は、ポリ-L-乳酸を含み、構造体が分解する前に血管を回復

することができるよう遅延性分解される。金属材料の例は、ステンレス鋼などの、身体中で分解可能な金属または合金を含む。

【0066】

治療能力がある薬剤は、免疫抑制薬、抗炎症剤、抗増殖剤、抗遊走剤、抗線維症剤、アポトーシス誘発剤、カルシウム拮抗薬、抗腫瘍剤、抗癌剤、抗体、抗血栓剤、抗血小板剤、IIb/IIIa剤、抗ウイルス薬、およびこれらの組み合わせからなる群より選択されてもよい。

【0067】

治療能力がある薬剤の具体的な例としては：ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビン、メチルプレドニゾロン、デキサメサゾン、セルチカン（Certican）（商標）、ラバマイシン、トリプトリド（商標）、メトトレキセート（商標）、ベニジピン（商標）、アスコマイシン（Ascomycin）（商標）、ワートマニン（商標）、LY294002、カンプトセシン（商標）、トポテカン（Topotecan）（商標）、ヒドロキシ尿素、タクロリムス（商標）（FK506）、シクロホスファミド、シクロスボリン、ダクリズマブ（daclizumab）、アザチオプリン、プレドニゾン、ゲムシタビン（Gemcitabine）（商標）、シロスタゾール（Pletal（商標））、トラニラスト、ケルセチン、スラミン；これらの代謝産物、誘導体、および組み合わせを含む。

【0068】

ある態様において、治療能力がある薬剤の供与源は、重合体の構造体上のサブユニットとして治療能力がある薬剤部分を含む重合体材料である。治療能力がある薬剤部分は、重合され、適切な結合（例えばエチレン結合）を介してお互いに結合し、治療能力がある薬剤の重合体を形成する。治療能力がある薬剤の重合体は、一旦組織または血液などの体液と接触すると、治療能力がある薬剤の重合体のサブユニットが分離する。または、治療能力がある薬剤は、治療能力がある薬剤の重合体が、好ましくは表面の分解または加水分解を介して分解または加水分解して、好ましくは時間経過に従って感受性の高い組織部位が治療能力がある薬剤を利用可能のように放出されてもよい。治療能力がある薬剤を重合するための方法および化合物の例は、Kathryn Uhrichによる、表題「Polyanhydrides With Therapeutically Useful Degradation Products」の特許出願、国際公開公報第99/12990号（ラトガーズ大学に帰属する）に記載されており、この完全な開示は参照として本明細書に組み入れられる。治療能力がある薬剤および反応に適した成分ユニットの例には、酸触媒されるエステル化反応におけるアジピン酸および/またはサリチル酸を伴うミコフェノール酸；酸触媒されるエステル化反応におけるアスピリンおよび/またはアジピン酸を伴うミコフェノール酸、酸その他のNSAIDを伴うミコフェノール酸、および/または触媒されるエステル化反応におけるアジピン酸を含む。ある態様において、治療能力がある薬剤の重合体は、重合体のおよび/または金属のバックボーンを伴っていてもよい。

【0069】

膨張可能な構造体16は、いずれの限定も企図せずに示したとおり、組織に面する表面31および管腔に面する表面34、並びに選択的に図2Bに示したとおりの管腔を含み得る内部37を有する。以下の描写は、説明の目的のみのためのものであり、必ずしも実際の人工器官13の形、大きさ、配置、または分布を反映するというわけではないことはいうまでもない。人工器官は、多くのステントの場合と同様に、連続性の構造体または断続性の構造体を有してもよい（例えば、ステントの横断面が、膨張可能な構造体を形成する基質をもっぱら含むというわけではなく、例えば一部のステントは、スクリーンまたはメッシュ様の横断面を有する）。供与源は、図1Bに示したとおり管腔に面する表面；および図1Cに示したとおりの組織に面する表面；のいずれかもしくは両方の少なくとも一部に隣接して、膨張可能な構造体の内部またはその任意の組み合わせの内部に配置または形成されてもよい。

【0070】

1つまたは複数の配置において、治療能力がある薬剤を治療能力がある薬剤に利用可能にするための供与源25は、膨張可能な構造体を伴う。図2Aおよび2Bで示す供与源は、例えば、マトリックス40が膨張可能な構造体16および治療能力がある薬剤28によって形成される

10

20

30

40

50

ときに、または治療能力がある薬剤28が膨張可能な構造体16の内部（または、場合によっては膨張可能な構造体16の外側）37に配置されるときに、膨張可能な構造体16内にある。ある態様において、供与源25は、典型的には、約1オングストローム（Å）～約50ミクロン（μm）、約100オングストローム～約20ミクロン、通常約100オングストローム～約10ミクロン、通常約5000オングストローム～約5ミクロン、および名目上約7500オングストローム～約2ミクロンの範囲の厚さを有する。

## 【0071】

ここで、図20を参照して、本装置は、速度制御エレメント43をさらに含む。速度制御エレメントは、マトリックス40または膨張可能な構造体の内部37からの治療能力がある薬剤28の放出を制御するために、膨張可能な構造体16の少なくとも一部にわたって形成されてもよい。供与源は、治療能力がある薬剤が、治療能力がある薬剤の重合体であるときは、速度制御エレメント自体であってもよい。

10

## 【0072】

ある態様において、供与源は、治療能力がある薬剤およびマトリックス形成材料を含むマトリックスを含んでもよい。例として、供与源は、ミコフェノール酸およびアルブミン（例えば、ウシ血清アルブミンすなわちBSA）を含むマトリックスを含んでいてもよい。例えば、例えばBSAに対して親和性を有する治療能力がある薬剤のマトリックス材料が存在すると、感受性の高い組織部位に対するミコフェノール酸の溶出する（従って、放出する）速度を減少させる。

20

## 【0073】

速度制御エレメントは、非分解性の材料、部分的に分解性の材料、実質的に分解性の材料、またはこれらの組み合わせから形成されてもよい。材料は、合成もしくは天然の；非重合体、重合体、セラミック、もしくは金属の；またはこれらの組み合わせであってもよい。速度制御エレメントは、多孔性、マイクロ多孔性、ナノ多孔性、もしくは非多孔性の形態、またはこれらの任意の組み合わせを有してもよい。好ましくは、装置が多孔性速度制御エレメントを含むときは、非多孔性の速度制御エレメントの少なくとも1つの層が、供与源と多孔性速度制御エレメントの間に配置される。

## 【0074】

好ましい態様において、速度制御エレメントは、非多孔性の材料、通常は非多孔性の共形材料から形成される。適した非多孔性材料の例は：プラズマ沈着された重合体；スパッターされ、蒸着され、電気メッキを施された金属および／または合金；グロー放電被覆；ポリエチレン；ポリウレタン；シリコーンゴム；セルロース；およびパリレンC、N、D、F、またはその組み合わせ、通常パリレンCを含むパリレンを含むが、これらに限定されない。

30

## 【0075】

適した非分解性またはゆっくりと分解する速度制御エレメント材料は、ポリウレタン、ポリエレンイミン、酢酸酪酸セルロース、エチレンビニルアルコール共重合体、シリコーン、ポリテトラフルオロエチレン（polytetrafluorethylene：PTFE）、パリレン、パリラスト（parylast）、ポリ（メチルメタクリレートブチレート）、ポリ-n-ブチルメタクリレート、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ2-ヒドロキシメタクリル酸エチル、ポリエチレングリコールメタクリルレート、ポリ塩化ビニル、ポリ（ジメチルシロキサン）、ポリ（テトラフルオロエチレン）、ポリ（エチレンオキサイド）、ポリエチレンビニルアセテート、ポリカーボネート、ポリアクリルアミドゲル、N-ビニル-2-ピロリドン、無水マレイン酸、ナイロン、ステアリル塩化アンモニウムおよびベンジル塩化アンモニウムを含む四級アンモニウム化合物、酢酸酪酸セルロース（CAB）、並びにその他の合成または天然の重合体物質を含むものなど；その混合物、共重合体、並びにこれらの組み合わせ含むが、これらに限定されない。ある態様において、速度制御エレメントは、シリコーン、ポリテトラフルオロエチレン、パリラスト、ポリウレタン、パリレン、酢酸酪酸セルロースからなる群より選択される材料；その混合物、共重合体、並びにこれらの組み合わせより形成される。

40

50

## 【0076】

適した生体分解性の速度制御エレメント材料は、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)および共重合体、ポリジオキサン、ポリ(グルタミン酸エチル)、ポリ(ヒドロキシ酪酸)、ポリヒドロキシバレートおよび共重合体、ポリカプロラクトン、ポリ酸無水物、ポリ(オルトエステル)；ポリ(イミノカーボネート)、ポリエステルアミド、ポリエステルアミン、ポリシアノアクリレート、ポリホスファゼン(*polyphosphazenes*)、共重合体、およびその他の脂肪族ポリエステル、またはポリ-L-乳酸およびポリ-e-カプロラクトンの共重合体を含む適した共重合体；その混合物、共重合体、並びにこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。適した材料のその他の例は、米国特許第5,610,241号に開示され、Leeらに対して発行された重合体を含み、これはその全体が参照として本明細書に組み入れられる。Leeは、生体分解性のバックボーン、ならびに反応性のアミノ酸基および/または保護アミノ酸基を有する側鎖を有するグラフト重合体を開示している。グラフト重合体は、カルボニル基およびカルボニル基の炭素に対するアルファ炭素を有し、カルボニル炭素に対するアルファ炭素にH原子を有し、かつバックボーンカルボニル基に対するバックボーンアルファ炭素において、その側鎖アミノ酸ペンドント基が反応性のアミノ酸基(類)および/または保護アミノ酸基を含むペンドント基のカルボニル部分で鎖アミノ酸ペンドント基に接合された生体分解性のホモ重合体または共重合体バックボーンから本質的に成る、生体分解性のホモ重合体または共重合体の開始材料から得られる。

10

## 【0077】

グラフト重合体は、その他の保護された反応基を有するアミノ酸ハロゲン化物を、カルボニル基の炭素に対するアルファ炭素にカルボアニオンを含む生体分解性の重合体と反応させ、次いで保護基を脱保護することによって調製される。

20

## 【0078】

適した天然の材料は、フィブリン、アルブミン、コラーゲン、ゼラチン、グリコサミノグリカン類、オリゴ糖およびポリ糖類、コンドロイチン、リン脂質類、ホスホリルコリン、糖脂質、タンパク質、アミノ酸、セルロース、およびこれらの混合物、共重合体、または組み合わせを含む。ある態様において、速度制御エレメントは、ウシ血清アルブミン(BSA)を含む。

## 【0079】

その他の適した材料は、チタン、クロム、ニチノール、金、ステンレス鋼、金属合金、セラミック、またはこれらの組み合わせ；および速度制御エレメント材料(例えば、非重合体化合物)と治療能力がある薬剤の相互作用(例えば、化学反応、高分子量、立体障害、疎水性、親水性、両親媒性、加熱)の結果として治療能力がある薬剤を放出しうる他の化合物を含む。例としては、電気化学的腐食経路によって腐食を促進するような異なる電気化学的能力を有する2つ以上の金属または金属合金の組み合わせを使用してもよい。

30

## 【0080】

分解性材料は、バルク分解または加水分解によって分解してもよい。ある態様において、速度制御エレメントは、全体の分解もしくは加水分解、または好ましくは表面の分解もしくは加水分解によって、分解もしくは加水分解され、その際速度制御エレメントの表面は時間とともに分解または加水分解されるが、大きさの完全性は維持される。もう一つの態様において、疎水性の速度制御エレメントは、所望の放出速度で治療能力がある薬剤を放出する傾向があるので好ましい。非分解性の速度制御エレメントは、拡散によって治療能力がある薬剤を放出しうる。

40

## 【0081】

図2Dは、膨張可能な構造体における組織または管腔に面した表面の1つと速度制御エレメント43との間に配置された、治療能力がある薬剤28を有する態様の特徴を図示する。

## 【0082】

図2Eに示すように、供与源25は、膨張可能な構造体16の組織または管腔に面した表面の1つの少なくとも一部に形成された速度制御エレメント43を含み、治療能力がある薬剤28と共にマトリックス40を形成する。先に説明したように、治療能力がある薬剤28は、例えば

50

、治療能力がある薬剤の重合体がマトリックスを形成する場合のように、それ自体が速度制御エレメントとして作用してもよい。

#### 【0083】

マトリックスは、図2Fおよび2Gに示すように、速度制御エレメント43と膨張可能な構造体16との間に形成されて、その間にマトリックス界面46を形成してもよく、および／または治療能力がある薬剤28と速度制御エレメント43との間に形成されてもよい。マトリックス界面は、2つの層（例えば、速度制御エレメントおよび治療能力がある薬剤）の物理的な配置の結果として形成されてもよい。代わりにおよび／またはさらに、マトリックス界面は、治療能力がある薬剤と重合体、オリゴマー、カップリング剤、または小分子との間の化学反応の結果として形成されてもよい。マトリックス界面は、好ましくは、さらに、感受性の高い組織部位に対する治療能力がある薬剤の放出の制御をもたらす。

#### 【0084】

ある態様において、図2Hに示した特徴の、人工器官13の最も外側の層は、最も外側の層と他の層との間で形成されたマトリックス界面46の有無にかかわらず、治療能力がある薬剤から形成されてもよい。治療能力がある薬剤28は、大部分の図に離散粒子として示したが、平滑な層または粒子の層、例えば図2Hに示したとおりのマトリックス界面46の一部として形成されてもよい。

#### 【0085】

別の態様において、図2Iに示した特徴の、第2の速度制御エレメント49の少なくとも1つの層は、マトリックス40全体に形成され、感受性の高い組織部位に対する治療能力がある薬剤28の放出速度にさらに影響を及ぼす。第2の速度制御エレメント49は、第1の速度制御エレメント43を形成するものと同じまたは異なる材料のものであってもよい。

#### 【0086】

ここで、図2Jおよび2Kを参照し、供与源は、複数の化合物、例えば第1の治療能力がある薬剤28、および治療的な能力があるもう一つの薬剤50または可能とする化合物61（図2N）などのもう一つの化合物50を含んでいてもよい。複数の化合物のそれぞれは、供与源の同じまたは異なる領域にあってもよい。例えば、図2Kに示すように、第1の治療能力がある薬剤28は、マトリックス40に存在してもよく、一方、第2の治療能力がある薬剤50は、第2の治療能力がある薬剤50および第2の速度制御エレメント55によって形成される第2のマトリックス52にあってもよい。速度制御エレメント43および55は、同じまたは異なる材料から形成されてもよい。

#### 【0087】

もう一つの治療能力がある薬剤は、抗癌剤；化学療法薬；血栓溶解剤；血管拡張剤；抗微生物または抗生素有糸分裂阻害剤；成長因子アンタゴニスト；フリーラジカルスカルベンジヤ；生物学的な薬剤；放射線療法剤；放射線不透過剤；放射標識された薬剤；ヘパリンおよびその誘導体などの血液凝固阻止剤；サリドマイド（商標）などの抗血管形成治療能力がある薬剤；血管形成治療能力がある薬剤；PDGF-Bおよび／またはEGF阻害剤；乾癬治療能力がある薬剤を含む抗炎症薬；リボフラビン；チアゾフリン；ザフリン（zafurin）；アセチルサリチル酸などのシクロオキシゲナーゼ阻害剤、クロピドグレル（例えば、プラビックス（Plavix）（商標））およびチクロピジン（例えば、チクリド（Ticlid）（商標））などのADP阻害剤、シロスタゾール（例えば、プレタール（Pletal）（商標））などのホスホジエステラーゼIII阻害剤、アブシキシマブ（abciximab）（例えば、レオプロ（Rheopro）（商標））などの糖タンパク質IIb/IIIa薬を含む抗血小板剤；エプチフィバチド（eptifibatide）（例えば、インテグリリン（Integrilin）（商標））、およびジピリダモールなどのアデノシン再取り込み阻害剤；抗酸化剤、酸化窒素ドナーを含む治癒剤および／または促進剤；制吐剤；制嘔吐剤；これらの誘導体および組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの化合物を含んでいてもよい。もう一つの治療薬は、同じまたは異なる速度および相において、治療能力がある薬剤の前に、同時に、または後に放出されてもよい。

#### 【0088】

10

20

30

40

50

もう一つの態様において、図2Lおよび2Mに示した特徴の、治療能力がある薬剤28は、貯蔵所58内の膨張可能な構造体16内または上に配置される。速度制御エレメント43は、治療能力がある薬剤の放出に影響を及ぼすために、貯蔵所58および／または治療能力がある薬剤28に隣接して配置されてもよい。前に述べたとおり、典型的な図および記述により「隣接する」の用語を限定することは意図されない。

## 【0089】

更なる態様において、図2Nに示した特徴の、もう一つの化合物は、外部のエネルギー形態または天然の条件に応答可能にして、治療能力がある薬剤の放出に影響を及ぼすことを可能にする化合物61を含む。応答可能な化合物は、治療能力がある薬剤、速度制御エレメント、膨張可能な構造体、またはこれらの組み合わせと結合していくてもよい。図2Nに示すように、応答可能な化合物は、治療能力がある薬剤と結合される。可能にする化合物61は、治療能力がある薬剤28に結合された磁性粒子から形成されてもよい。エネルギー源は、治療能力がある薬剤28の放出を生じさせるために、移植の後に人工器官13において磁界を向けるための磁気供与源であってもよい。磁性粒子61は、磁気ビーズから形成されてもよく、典型的には約1nm～約100nmの範囲の大きさを有すると考えられる。磁気供与源は、典型的には約0.01T～約2Tの範囲の強度で人工器官13をその磁界にさらし、これが磁性粒子61を活性化することにより、人工器官からの治療能力がある薬剤の放出を生じると考えられる。もう一つの可能にする化合物は、上記の通りに、人工器官13のその他の配置に存在してもよい。

## 【0090】

その他の適切な外部エネルギー源は、これらがもう一つの化合物を必要とするか否か、またはこれらの性能が、もう一つの化合物の有無によって影響を受けないかにかかわらず、超音波、磁気共鳴映像法、磁界、高周波、温度変化、電磁、X線、照射、熱、ガンマ、振動、マイクロ波、またはこれらの組み合わせを含む。

## 【0091】

例として、超音波外のエネルギー源は、20kHz～100MHzの範囲、好ましくは0.1MHz～20MHzの範囲の振動数、および0.05W/cm<sup>2</sup>～10W/cm<sup>2</sup>の範囲、好ましくは0.5W/cm<sup>2</sup>～5W/cm<sup>2</sup>の範囲の強度レベルを有して使用されてもよい。超音波エネルギーは、1mm～30cmの範囲、好ましくは1cm～20cmの範囲の距離から人工器官13において誘導される。超音波は、5秒～30分の範囲、好ましくは1分～15分の範囲の時間で連続的に適用またはパルスしてもよい。この期間中の人工器官13の温度は、36～48の範囲であると考えられる。人工器官13の多孔率を増大するために、超音波を使用してもよく、これにより、人工器官13から治療能力がある薬剤28を放出することができる。また、他のエネルギー源、例えば加熱もしくは振動も、人工器官もしくはその部分の多孔率を増大するために、または同じものの配置を変えるために使用してもよい。

## 【0092】

さらに、本装置の生体適合性を与えるまたは増強するために、供与源および／または本装置の最外層全体に、生体適合性の（例えば、血液適合性を持つ）層を形成してもよい。生体適合性層として使用するために適した生体適合材料は、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリエチレンオキシド（PEO）、ヒドロゲル、シリコーン、ポリウレタン、ヘパリンの被覆を含むが、これらに限定されない。

## 【0093】

膨張可能な構造体の大きさは、その用途に依存する。典型的には、膨張可能な構造体は、血管に適用するためには、約5mm～約100mmの範囲の長さを有し、通常約8mm～約50mmであると考えられる。膨張されない配置で血管に適用するための円柱状に成形された膨張可能な構造体の直径は、通常は、約0.5mm～約10mm、さらに通常では、約0.8mm～約8mmの範囲で変動し；膨張された配置における直径は、約1.0mm～約100mm、好ましくは約2.0mm～約30mmの範囲で変動する。膨張可能な構造体は、通常約0.025mm～2.0mm、好ましくは約0.05mm～約0.5mmの範囲の厚さを有する。

## 【0094】

10

20

30

40

50

環状セグメント、および膨張可能な構造体16などのその他の構造体の成分は、体内管腔ステントおよび移植片のために使用される従来の材料から形成されてもよく、典型的には、300シリーズステンレス鋼などの可鍛性の金属もしくは合金から、または超弾性合金および形状記憶合金、例えば、Nitinol(商標)合金、バネステンレス鋼などの弾力性のある金属；セラミックもしくは重合体材料などの金属性をもたない材料、またはこれらの組み合わせから形成される。重合体材料は、速度制御エレメントのために選択する材料に関して記載したものなどの、実質的に非分解性の重合体材料を含んでいてもよい。または、重合体材料は、生体分解性の速度制御エレメント材料を有する参照に記載されているものなどの、生体分解性のまたは実質的に生体分解性の重合体であってもよい。膨張可能な構成体材料が、速度制御エレメント材料から形成されている場合、膨張可能な構造体は、人工器官および治療能力がある薬剤の直接的供与源として機能するであろう。本発明の本体またはユニットセグメントのためのさらなる構造体は、米国特許第5,195,417号；第5,102,417号；および第4,776,337号に図示されており、これらの完全な開示は、参照として本明細書に組み入れられる。

10

20

30

40

50

#### 【0095】

構造体として使用するためのその他の適した材料は、以下のものを含む：炭素もしくは炭素繊維、酢酸セルロース、硝酸セルロース、シリコーン、ポリエチレンテレフタラート(terphthalate)、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、ポリ無水物、ポリエーテルスルホン、ポリカーボネート、ポリテトラフルオロエチレン、もしくは生体適合性の別の重合体材料、またはこれらの混合物もしくは共重合体、ポリ無水物、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシブチラートバリラート、もしくは生体分解性の別の重合体、またはこれらの混合物もしくは共重合体；タンパク質、細胞外基質成分、コラーゲン、フィブリン、もしくは生物学的な別の薬剤、または上に一覧を挙げた、分解性の、非分解性の、金属の、もしくはその他の任意の適した混合物。ある態様において、装置は、治療能力がある薬剤の重合体などの、重合体の供与源と共に生体分解性の構造体を含んでいてもよい。

#### 【0096】

膨張可能な構造体16は、ステント70または移植片であってもよい。膨張可能な構造体がステントである場合、膨張可能な構造体16は、図3に示すとおり、通常少なくとも2つの放射状に膨張可能な、通常、円柱状の環状セグメント73を含む。典型的には、膨張可能な構造体16は、少なくとも4、しばしば、5、6、7、8、10、またはより多くの環状セグメントを有するであろう。環状セグメントの少なくともいくつかは、互いに隣接するが、その他のものは、その他の非環構造体によって分離されていてもよい。典型的なステント構造体の記述は、網羅的であることは企図されず、本発明に有用なステントのデザインのその他のバリエーションが当業者に既知であることが認識されるはずである。

#### 【0097】

図3をもう一度参照し、本発明に使用される典型的なステント70(同時係属米国特許出願第08/968319号において更に詳細に記載され、本発明の譲受人に帰属する、ステントの特徴を具体化しており、この開示はその全体が参照として本明細書に組み入れられる)は、4~50個の環状セグメント73(8つで図示されている)を含む。環状セグメント73のそれぞれは、少なくとも1つのS字形のリンク76によって隣接した環状セグメントに結合されている。環状セグメント73のそれぞれは、複数、例えば6支柱/ヒンジ・ユニットを含み、環状セグメント73のそれぞれにおけるそれぞれの6個のヒンジ/支柱構造体のうち2個は、S字形のリンク76によって隣接した環状セグメントに結合される。図3で示したとおりのステント70は、ステント70が崩壊したか、または膨張されない配置にあることを示す。

#### 【0098】

「放射状に膨張可能な」の用語は、本明細書に使用されるものとして、小さな直径配置から、放射状に膨張された、通常は円柱形の配置に変化することができ、これは膨張可能な構造体16が所望の標的部位に移植されたときに達成される部分を含む。膨張可能な構造体16は、最小限に弾力的、例えば可鍛性があり、したがって標的部位においてこれを膨張さ

せかつセットするために、内力の適用が必要であってもよい。典型的には、膨張力は、血管における手技のための血管形成術カテーテルのバルーンなどのバルーンによって提供することができる。膨張可能な構造体16は、好ましくは、特にステントの柔軟性および圧着性を増強するために有効である連続したユニットセグメントの間で、S字形のリンクを提供する。

【0099】

または、膨張可能な構造体16は、自己膨張することもできる。本発明の装置に使用される構造体は、膨張可能な構造体16(自己膨張する構造体など)を含み、調節されたステンレス鋼などの弾性材料、またはNitinol(商標)合金などの超弾性合金を利用して、これが、圧迫がないときにその望まれる放射状に膨張された直径を有するように、すなわち放射状に圧迫する外筒の力から解放されるように、本体部分を形成することによって提供される。体内管腔にアンカーされたままにするために、膨張可能な構造体16は、管腔によって部分的に圧迫されたままである。自己膨張する膨張可能な構造体16は、例えば膨張可能な構造体16を外筒またはチューブ内に配置して、標的部位で外筒を除去することにより、これを放射状に圧迫された配置でトラックし送達することができる。

【0100】

ここで図3並びに図4Aおよび4Bを参照し、本発明の特徴を含む典型的なステント70は、一般に近位のおよび遠位の末端82および85を有する円柱形フレーム79、組織および管腔に面する表面88および91、環73を含む放射状に膨張可能な複数のユニットセグメントを含むことが示されている。ユニットセグメントは、好ましくは、異なる機械的プロフィールを有する部分を含み、例えば膨張の結果として示されるであろう。例えば、部分は、ベンド、ポイント、交点、ジョイント、または乱流にさらされる領域において相対的に高い機械的プロフィールの部分のその全長と、相対的に低い機械的プロフィールの部分を含んでもよい。足場の膨張により、相対的に低い機械的プロフィールを示す領域は、典型的には実質的に曲がること、屈曲すること、伸張すること、または圧迫することではなく、通常は約5%未満である。いくつかの環73は、示したように、膨張リンク76を介して少なくとも1つの軸方向に隣接した環でつながれており、好ましくはS字形の形を有し、より好ましくはS形態は、その長さに沿って相対的に平滑なプロフィールを有し、膨張によるキンクを最小化させ、または減少させる。好ましくは、環73は、示したように、S字型の形を有する。同様に、リンクは、これらの長さに沿って異なる機械的プロフィールを有する部分を含んでいてもよい。例えば、リンクまたはジョイントは、これらの長さに沿って、相対的に低い機械的プロフィールの部分を有し、ベンド、ポイント、交点、ジョイント、または乱流にさらされる領域において相対的に高い機械的プロフィールの部分(すなわち、体を通る液体(例えば、血液またはその他の体液)の流れの実質的に直接のラインの領域)を含んでいてもよい。

【0101】

図5Aおよび5Bに示したとおりの態様において、治療能力がある薬剤は、高いおよび低い応力の領域94および97の両方において、構造体の組織に面する表面および管腔に面する表面の少なくとも1つの表面のすべてに隣接して配置する。図6Aから6Fに示したとおり、供与源は、組織もしくは管腔に面する表面のうちの少なくとも1つの全てに、または円柱形のフレームの部分のみに、通常は相対的に低い機械的プロフィール97を有する環および/または関節の73および76の部分のみに配置されてもよい。治療能力がある薬剤は、別々の部分に、相対的に大きな領域部分を有する部分(例えば、図6A)、好ましくは相対的に低い機械的プロフィールを有する領域に適用されてもよい。代わりにまたはさらに、治療能力がある薬剤は、より小さな表面積に(例えば、図6B)、好ましくは構造体の外面に沿って、環および/またはリンク(図6D、6F)の側面および/または縁から離れて存在してもよい。

【0102】

供与源は、これに含まれる治療能力がある薬剤の量を変化させてもよい。供与源が複数のセグメントに存在するときに、例えば、別々の部分に存在するときに、それぞれの供与源

10

20

30

40

50

は、同じか、または異なる量において、同じか、または異なる治療能力がある薬剤を含んでもよく、並びに同じか、または異なる相および/または速度において、感受性の高い組織部位に治療能力がある薬剤を利用可能としてもよい。供与源は、例えば治療能力がある薬剤が治療能力がある薬剤の重合体であるときは、治療能力がある薬剤であってもよく、または例えば、同じか、もしくは異なるマトリックス形成材料と共に、1つもしくは複数の治療能力がある薬剤としてのマトリックスを含んでいてもよい。供与源は、構造体において、もしくは構造体内で、またはこれらを組み合わせて、マトリックス界面の一部として、層、マトリックスとして存在してもよい。供与源は、単層、またはお互いにすぐ隣接するか、もしくはもう一つの層（例えば、もう一つの供与源または速度制御エレメント層）によって分離された複数の層として存在してもよい。

10

#### 【0103】

図7Aから7Dに示した態様の特徴において、ステントは、構造体の少なくとも一部に隣接して（例えば、全体に）配置された速度制御エレメント43をさらに含む。速度制御エレメントは、組織または管腔に面する表面のうちの少なくとも1つの構造体（例えば、図7A）または供与源25を含むステントの領域のみ（例えば、図7B）に隣接して配置されていてもよい。速度制御エレメントは、構造体の領域の全てではなく一部のみに配置されるとき、装置は、完全に速度制御エレメントで覆われている構造体と比較して、有利には相対的に高い柔軟性を示す可能性がある。別の態様において、速度制御エレメントは、相対的に高い応力プロフィールを有する構造体における領域のみに配置されてもよい。この後者の態様は、全体の皮膜の厚さがより厚いか、または速度制御エレメントが構造体全体にわたって適用された装置が要求されるときに、特に有効でもよい。図に示したとおり速度制御エレメントは、構造体の全ての外周を被覆しているが、速度制御エレメントは、管腔および組織に面する表面の一方または両方および/または装置の末端の構造体の一部のみを被覆してもよいことが理解されるはずである。加えて、速度制御エレメントおよび/または治療能力がある薬剤は、構造体における種々の位置で、例えば体流の直接的流れの側面において、異なる厚さを有していてもよい。

20

#### 【0104】

図8Aから8Dに示したもう一つの態様の特徴において、装置は、治療能力がある薬剤の有無にかかわらず、隣接する治療能力がある薬剤を含むセグメントおよびそうでないものの両方に配置された速度制御エレメント43を有するセグメントを含む。好ましくは、セグメントは、相対的に低い機械的プロフィールの領域に隣接して配置された治療能力がある薬剤を含み、相対的に高い機械的プロフィールの領域は、治療能力がある薬剤を含まない。速度制御エレメントは、異なる厚さを有する部分を含む。

30

#### 【0105】

好ましくは、治療能力がある薬剤（供与源、例えば貯蔵所）を含む装置のセグメントに隣接して配置された速度制御エレメントの厚さは、装置のその他のセグメントの厚さよりも相対的に薄い。この可変の速度制御エレメントの厚さプロフィールにより、より高い応力領域におけるクラッキングまたはピンホール形成の可能性の低下をもたらすと共に、相対的に全体に薄い厚さを維持する。治療能力がある薬剤が存在しない場合であっても、これらのセグメントのクラックおよび/またはピンホール形成の形成を最小にすることにより、抑制できない急速な、治療能力がある薬剤の放出の可能性を最小にする。

40

#### 【0106】

非多孔性の速度制御層などの速度制御エレメント層の厚さは、約50オングストローム（Å）～約50ミクロン（μm）、約100オングストローム～約20ミクロン、通常約100オングストローム～約10ミクロン、通常約5000オングストローム～約5ミクロン、および名目上7500オングストローム～約2ミクロンの範囲で変動し得る。

#### 【0107】

いかなる限定も企図しないが、非多孔性の速度制御層は、膨張により相対的に高い機械的プロフィールを受ける構造体の部分全体に適用されたときに、膨張によるピンホールのクラッキングおよび/または形成に対する感受性が高いと考えられている。クラッキングお

50

および／またはピンホール形成により、速度制御層に間隙を生じる。間隙は、次に、溶出培地の供与源への輸送を助け、これにより、身体上に治療能力がある薬剤をより急速に放出させる。必要および所望の効果に依存して、長期間にわたって治療能力がある薬剤を放出することが必要なときは、この効果を減少することまたは最小にすることが要求されるであろう。治療能力がある薬剤供与源は、相対的により高い機械的プロフィールを示すステントのセグメントの全てまたは一部のみがなくてもよい。

#### 【0108】

治療能力がある薬剤を伴うおよび伴わない装置セグメントを有する態様において、速度制御エレメントの厚さは、好ましくは約100オングストローム～約5ミクロンの範囲であり；好ましくは、治療能力がある薬剤を含む装置セグメントにおいて約100オングストローム～約1ミクロンの範囲であり、および好ましくは、治療能力がある薬剤を含まない装置セグメント（例えば、高応力領域）において約0.5～約5ミクロンの範囲である。または、速度制御エレメントの厚さは、好ましくは約0.5ミクロン～約5ミクロンの範囲であり；好ましくは、治療能力がある薬剤を含む装置セグメントにおいて、約1ミクロン～約5ミクロンの範囲であり、および好ましくは、治療能力がある薬剤を含まない装置セグメント（例えば、高応力領域）において約0.5～約5ミクロンの範囲である。好ましくは、速度制御エレメントが、パリレン、より好ましくはパリレンCを含む場合、速度制御エレメントの応力領域の厚さは、約0.5ミクロン～約10ミクロンの範囲である。

#### 【0109】

もう一つの態様において、本装置は、放出速度をより遅く、または速くするための供与源および速度制御エレメントのいずれかまたは両方の変更可能な厚さを有する領域（例えば、装置の遠位および近位の末端）を含む。

#### 【0110】

図6Aおよび6Bに示したものなどの態様において、供与源が、相対的に高い機械的プロフィールを有する領域に存在しないときは、非多孔性の速度制御エレメント層の厚さは、好ましくは、約50オングストローム～5ミクロンの範囲である。

#### 【0111】

もう一つの態様において、図9A～9Dに示したとおり、本装置は、以下に記載したものと同様の方法によって作成され、かつ使用される、治療能力がある薬剤の貯蔵所に、開口部またはオリフィス100を含み、標的とされた皮質内部位に対する治療能力がある薬剤の放出を制御することができる。

#### 【0112】

開口部100は、治療能力がある薬剤の供与源の上に直接か、もしくはそこから分かれ出るかのいずれかまたは両方（例えば、それぞれ図9Bおよび9Cに示したもの）で、速度制御エレメント（例えば、パリレンなどの非多孔性の速度制御エレメント）に配置されてもよい。

#### 【0113】

開口部は、所望の放出速度に依存して、速度制御エレメント層の完全な厚みに連続した深さを、または完全な深さよりも短いものを有していてもよい。治療的な能力のある薬剤の所望の放出速度を実現するために、単一の装置は、同じか、または異なった開口部、大きさ、位置、パターン、および深さを含んでいてもよい。開口部は、約1オングストローム～約100ミクロン、通常約1オングストローム～約8ミクロンの開口の範囲であってもよい。

#### 【0114】

ある態様において、図9Dに示したとおり、供与源および速度制御エレメントは、構造体表面に隆起する少なくとも一部を有する。隆起した部分103は、キャピラリー様の機能を可能にする開口部（表面またはより実質的に深いもの）を含んでいてもよい。隆起部分は、有利には、標的とされた皮質内部位の組織と比較的よく接触して、組織に対する治療能力がある薬剤のより直接の放出を可能にし、かつ血流内へは少なくすることにより、治療能力がある薬剤の洗い流しを最小にすると考えられる。

10

20

30

40

50

## 【0115】

各供与源（例えば、貯蔵所）内の治療能力がある薬剤の量およびタイプは、同じか、または異なっていてもよい。ある例では、縁効果を最小に、または減少させるために、治療能力がある薬剤は、装置の末端においてより多くの量で存在する。

## 【0116】

少なくとも一つの開口部を含む態様は、治療能力がある薬剤の放出速度を制御可能に、2  $\mu\text{g}/\text{日}$ よりも多く、好ましくは約5  $\mu\text{g}/\text{日}$ よりも多く、およびより好ましくは約10  $\mu\text{g}/\text{日}$ よりも多く増大させる際に特に役立ち；開口部を有さない場合の速度は、50  $\mu\text{g}/\text{日}$ 未満、好ましくは5  $\mu\text{g}/\text{日}$ 未満、より好ましくは2  $\mu\text{g}/\text{日}$ 未満でよい。

## 【0117】

本発明にしたがって、速度制御エレメントに開口部を含む装置を使用する場合、治療能力がある薬剤の放出速度に優れた一貫性が達成されるであろう。典型的には、速度制御エレメントは、装置間の放出速度に相対的に高い程度の差異を生じる。このような差異をもたらす要因の例は、ロット間（例えば、構造、分子量、向き、結晶化度、ガラス転移温度、多孔度、水分含量）で変動するであろうポリマーの物理的および化学的パラメータを含むが、これらに限定されない。さらに、治療能力がある薬剤は、重合体速度制御エレメントを介して浸透し、治療能力がある薬剤の相分離および膨潤、そして速度制御エレメントは、速度制御エレメントの多孔度の変化を生じ、これにより治療能力がある薬剤の放出特性を変化させる。

## 【0118】

開口部および穴は、物理的に穴を開ける道具（例えば、針、ワイヤー、薄壁または鋭利な縁のチューブ、異なった横断面および鋭利な縁を有するチューブ、傾斜のあるチューブ、ピック）；速度制御エレメント上の的確な位置にまたはランダムに、1つもしくは複数の穴またはオリフィスを作製するためのレーザ、電子ビーム、またはイオンビーム照射、イオン打ち込みなどを含むビーム；本装置の被覆および/または使用に適用する際に針穴が作製されるように、速度制御エレメントの薄層を適用することによって針穴またはオリフィスの形成を誘導することを含む（しかしこれらに限定されない）、種々の道具および方法を使用して作製してもよい。

## 【0119】

オリフィスを作製する方法のある態様において、図10A～10Dに示したとおり、短い直径のワイヤー、プラスチック、またはろう（例えば、ミツバチろう）、ビーズ、チューブ、または同様の物体106が、速度制御エレメントを適用する前に穴/オリフィスの所望の位置に付着される。被覆過程において、本物体は、構造体に沿って等角に被覆されて、構造体に固定されていくと考えられる。次いで、本物体を部分的に（図10C）もしくは完全に（図10D）切断または除去し（例えば、切断用具）、結果としてもはや被覆されていない構造体の一部を曝露する。本物体は、微小石けん、油、界面活性剤の水溶液、または被覆後にこれを除去してその場所にオリフィスを残すことが望まれる場合はその他の放出剤で被覆することができる。

## 【0120】

もう一つの態様において、図11Aおよび11Bに示したとおり、装置70は、装置の移植および/またはその後に標的とされる身体内部位の環境にさらされる間に膨張した結果として作製される計画的に分断される領域109を含む。

## 【0121】

例として、疎水性の治療能力がある薬剤の層が相対的に高い機械的プロフィールを有する装置領域に適用される場合、特に、高濃度の治療能力がある薬剤の場合、治療能力がある薬剤および/または隣接して（例えば、治療能力がある薬剤層の外面に）配置された速度制御エレメント層は、装置が膨張し、または標的とされた身体内部位の環境に曝露される間に、ひびが入り、分断し、および/または針穴ができるてもよい。その結果、治療能力がある薬剤は、この分断された領域においてより高速に放出される。装置は、使用することにより熟成され、速度制御エレメントのプロフィールが変化（例えば、分断領域の大きさ

10

20

30

40

50

の変化、治療能力がある薬剤へのおよび治療能力がある薬剤からの溶出液の移動の結果としての多孔度の増大)するかもしれない。

#### 【0122】

さらにもう一つの態様において、治療能力がある薬剤は、約90%よりも少ない、通常約50%よりも少ない結晶化度を有する。より低い結晶化度は、所望の結晶化度をもたらすために十分な時間、通常は約1分～約24時間、典型的には約30分～約2時間の間、治療能力がある薬剤で被覆された装置の任意の態様を(速度制御エレメントの適用前もしくは適用後に)より高温に、通常はおよそまたは治療能力がある薬剤の融点以上に加熱することにより達成されるであろう。治療能力がある薬剤が融解すると、より非晶質となることにより脆性が低くなる。治療能力がある薬剤の非晶質(または準非晶質)性は、針穴の作製または望まれない速度制御エレメント層の妨害を減少し、したがってより徐放性となる。

10

#### 【0123】

速度制御エレメントの有無にかかわらず、治療能力がある薬剤を被覆された装置の加熱は、治療能力がある薬剤および/または速度制御エレメントを分子再構成することにより、装置の残留応力を変化する、例えば減少するために役立つであろう。

#### 【0124】

ある態様において、治療能力がある薬剤/速度制御エレメントで被覆された装置は、速度制御エレメントの残留応力を変化させる、通常、約10%未満に、通常は約5%未満に、典型的には1%未満に、普通は約0.5%未満に減少させるために、十分な時間で温度に加熱する。典型的には、装置は、およそまたはTgより高い温度に、通常はTgと速度制御エレメントの融点の間に加熱される。期間は、通常は約1分～約24時間、典型的には約30分～約2時間の範囲である。

20

#### 【0125】

また、速度制御エレメントおよび/または治療能力がある薬剤のための被覆された装置の残留応力は、速度制御エレメントのTgまたは治療能力がある薬剤の融点以下の温度に、それぞれ長期間装置を加熱することなどの手段により、および超音波、磁力、もしくは振動を含むその他のエネルギーの供与源を使用して減少させてもよい。

#### 【0126】

ある態様において、装置は、治療能力がある薬剤と少なくとも部分的に結合するように配置されている別の速度制御エレメント層を含む。ある態様において、ウシ血清アルブミン(BSA)が非多孔性の速度制御エレメント(例えば、パリレン)に隣接して配置され、その結果、治療能力がある薬剤(例えば、ミコフェノール酸)が非多孔性の速度制御エレメントから拡散または溶出し、治療能力がある薬剤はBSAと結合し、治療能力がある薬剤の放出をさらに遅らせまたは制御する。治療能力がある薬剤と結合することができる別の速度制御エレメントのその他の例は、ポリエチレンイミンなどの四級アンモニウム化合物を含む。一つの態様において、ヒドロゲル化合物は、治療能力がある薬剤および速度制御エレメントのいずれかもしくは両方の下に、またはマトリックスに配置される。体液がヒドロゲル化合物と接触して、ヒドロゲル化合物が膨潤して速度制御エレメントを介して、例えば速度制御エレメント層の分断を引き起こすことにより、治療能力がある薬剤の拡散特性に変化を引き起こす。

30

#### 【0127】

膨張可能な構造には、治療能力がある薬剤を人工器官に被覆すること、噴霧すること、浸漬すること、沈着させること、または塗布することによって、治療能力がある薬剤および/または任意の別の化合物を組み入れてもよい。通常、治療能力がある薬剤は、これを適用する前に溶液に溶解されている。適切な溶媒は、水性溶媒(例えばpH緩衝液、pH調節剤、有機塩、および無機塩を含む水)、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、プロタノール、イソプロパノール、ヘキサノール、およびグリセロール)、ニトリル(例えば、アセトニトリル、ベンゾニトリル、およびブチロニトリル)、アミド(例えば、ホルムアミドおよびN-ジメチルホルムアミド)、ケトン、エステル、エーテル、DMSO、気体(例えばCO<sub>2</sub>)などを含む。次いで、治療能力がある薬剤の構造物を乾燥させる。または、

40

50

治療能力がある薬剤を、まず治療能力がある薬剤とマトリックス材料を単独で、もしくは溶媒と組み合わせて混合することまたは溶解することによってマトリックス中に調製した後、構造体にこれを組み入れてもよい。

#### 【0128】

本発明の装置を作成する方法の例において、裸のまたは被覆されていないステントを、まず従来の方法を使用して製造および／または加工し（例えば、デスケルし、電解研磨し、不動態化し）、その後に治療能力がある薬剤を組み入れる。例えば、裸のステントを、シリコン、プラズマ沈着被覆、プラズマ処理、冠状放電などのカップリング剤、および／またはその後の工程において、裸のステントに対する速度制御エレメントの接着を促進および／または増強するためのその他の手段で任意に処理される。

10

#### 【0129】

裸の構造（例えば人工器官）または被覆された治療能力がある薬剤の構造体は、蒸着チャンバまたはプラズマ沈着被覆チャンバに置いてもよい。固体または液体の形態の治療能力がある薬剤は、同じチャンバ内の容器またはディッシュ内の構造体下に直接置くこともできる。容器を同時にまたは周期的に所望の温度（すなわち、治療能力がある薬剤の沸点または昇華温度）に加熱し、一方で速度制御エレメント（例えば、パリレン）またはプラズマ沈着を生じる。チャンバは真空であるので、気体の治療能力がある薬剤は、照準線により、構造体を被覆すると考えられる。ディッシュの配置（丸、四角、矩形、深さ、穴を伴う被覆）、治療能力がある薬剤の量／分布、穿孔処理した遮蔽物／フェンス、およびその他の要因により、ステント上に直接もしくは間接的に分散または沈着された治療能力がある薬剤の厚さ、分布、および均一性を制御すると考えられる。または、構造体に、または上に、治療能力がある薬剤および／または速度制御エレメントを選択的に適用するために、ナノサイズの沈着技術を使用してもよい。

20

#### 【0130】

例えば、本明細書には、構造体上にまたは内に、速度制御エレメントおよび／または治療能力がある薬剤を適用するためのより詳細なプロセスが記載されている。短い直径の心棒112またはその他の手段をステント内に挿入する。次いで、心棒-ステント構造体を沈着チャンバ内に置く。好ましくは、例えば図12に示したように、心棒-ステント構造体をチャンバ内部の回転性の装置上に取り外しがきくように付着させ、より安定した被覆を得てもよい。沈着チャンバをシールする。速度制御エレメント材料またはその前駆体（例えば、パリレンCのその二量体形態）を、充填扉を介して周囲温度の気化器ゾーンに充填する。次いで、扉をシールする。充填される速度制御エレメントまたはその前駆体の量は、所望のまたは必要とされる被覆の厚さ、基質の全表面積、沈着チャンバの大きさ、および速度制御エレメントのタイプ（例えば、パリレンN、C、D、またはF）に依存する。例示的な態様において、充填される速度制御エレメント前駆体（例えば、パリレンCのその二量体形態）は、約3グラムであった。次いで、シールされた系を真空ポンプで、例えば約-4～約100mTorr、通常は約4～約15mTorrの定常状態のベース圧力にする。

30

#### 【0131】

一旦系のベース圧力に達したら、次いで、気化器ゾーンを適切な温度、例えば約70～約200（例えば80）に加熱する。チャンバ内の圧力を維持するために、気化器ヒータをチャンバ圧力調節器によってオン／オフを繰り返す。圧力がチャンバ圧の設定点に達すると、チャンバ圧力が行き過ぎるのを防止するために、気化器ヒータの力が弱められる。次いで、気化器ヒータを圧力設定点であるチャンバ圧力の温度に維持し、固体の速度制御エレメントまたはその前駆体（例えば、パリレン二量体）の段階的な気化および／または昇華を助ける。

40

#### 【0132】

真空ポンプを操作すると、前駆体の気体が熱分解ゾーンを通って下流に流れる。高温の熱分解炉では、二量体の気体を速度制御エレメント（例えば、パリレン単量体）の気体の形態に切断する。反応性の単量体の気体は、熱分解ゾーンに存在し、沈着が生じる構造体（例えば、人工器官構造体）を含む沈着チャンバに入る。単量体は、被覆に利用できる沈着

50

チャンバ内の周囲温度の表面の全てまたは実質的に全てに対して沈着し重合体化すると考えられる。

【0133】

単量体の気体が沈着チャンバ内に流れると、さらなる気体により、チャンバ内の圧力の上昇が生じる。典型的には、所望の上昇は、パリレンCのベース圧力以上の約10～約40mTorrの範囲である。沈着チャンバ内における速度制御エレメント（例えば、非多孔性のパリレンフィルム）の成長速度は、単量体の気体の分圧に比例する。二量体が気化する速度を制御することにより、沈着チャンバ内において所望の圧力を維持するために、フィードバック制御系を使用してもよい。

【0134】

速度制御エレメント単量体のガス（例えば、パリレンC単量体の気体）を構造体表面に沈着すると同時におよび／またはその後に、治療能力がある薬剤を含むディッシュを治療能力がある薬剤の沸点または昇華温度以上に加熱して、ガス状の治療能力がある薬剤を生じさせて、真空チャンバ内で上向きに流れさせる。構造体は、治療能力がある薬剤との照準線内にあるので、構造体を治療能力がある薬剤で被覆することもできる。したがって、治療能力がある薬剤をマトリックス（例えば、速度制御エレメントを伴う治療能力がある薬剤）の一部として、または別々の層として被覆してもよい。後者の場合、治療能力がある薬剤をまず構造体に被覆し、続いて速度制御エレメントを被覆してもよく、または逆であってもよい。もちろん、別々の層により、これらの間にマトリックス界面を形成してもよい。

10

20

【0135】

真空ポンプに付随したガスの流れの動力学のために、沈着チャンバ内に流れ、かつ構造体に沈着しないあらゆる速度制御エレメントおよび治療能力がある薬剤は、冷却トラップを通って真空ポンプの方へ流れる傾向があると考えられる。

【0136】

二量体および／または治療能力がある薬剤が完全に蒸発したときに、沈着チャンバ内の圧力は減少し、ベース圧力に達すると考えられる。この点において、沈着サイクルが完了し、系を大気圧に戻して、被覆されたステントを取り出すことができる。

【0137】

パリレン（例えば、パリレンC）を構造体に適用するためのプロセスのパラメータは、例示的な態様において、以下の通りである。パリレンプロセスのパラメータは：約80 の気化（昇華）温度、約650 の熱分解温度、約15mTorr以下のベース圧力（真空）、ベース圧力より上の約20mTorrの設定点の圧力（真空）である。治療能力がある薬剤の蒸発パラメータは：蒸発前のディッシュ温度は、沸点または昇華温度以下であり、蒸発の間のディッシュ温度は、沸点または昇華温度以上であり、約15mTorr以下のベース圧力（真空）、およびベース圧力より上の約20mTorrの設定点の圧力（真空）である。

30

【0138】

本発明の装置を作成する方法の例示的な態様において、図13Aに示したように、好ましくはステントの内径に近い外径を有する心棒112をステントのフレーム内に配置する。より良好に心棒にステントを維持するために、心棒からステントがはずれるのを防止するためにステントを心棒上に十分に圧着してもよい。心棒は、固体材料から形成されたかまたは閉じた外面を有するものである場合、選択的に、次の被覆工程の間ににおいて、円柱状のフレームの内部表面（すなわち、ステントの管腔表面）を遮蔽するためのマスクとして用いうる。

40

【0139】

選択的に、ステントの内径よりも十分に小さな外径を有する心棒および／または十分な開口部の管腔構造体（好ましくは、ステント上に所望の被覆パターンを作製するように設計されたパターン）が形成されたものは、被覆過程の間にステントの管腔表面を被覆するために使用してもよい。

【0140】

50

選択的に、概して円柱状の膨張した形状を有し、かつこの好ましくはシリコーンゴム、ナイロンなどの材料から形成された膨張可能なバルーン115を心棒として使用してもよい。バルーンのその膨張された配置は、好ましくは、ステントの内径と同じ外径を有する。心棒としてバルーンを使用することにより、被覆の完了後にステントからの除去が容易になる。

#### 【0141】

図13Bに示したとおり、バルーンは、一連の長軸方向に離れた大きな直径の領域（ムカデ形状など）を含むように形成されてもよい。大きな直径の領域は、ステントが相対的に高い機械的プロフィールである管腔表面と接触し、したがって被覆過程の間に相対的に高い応力の領域をマスクするように、十分に離れている。

10

#### 【0142】

もう一つの選択的な態様において、バルーンは、軟質ゴムなどの軟質材料から形成された外部管材料を含む。バルーンを支材とリンク間の空間に配置して、この縁をマスクし、こうしてリングの縁（例えば、厚さ）をマスクすると共に、ステントの組織に面する表面のみを被覆させる。

#### 【0143】

本発明の装置を作成する方法のもう一つの態様において、相対的に高い機械的プロフィールの領域におけるステントの被覆を避けるまたは最小にするために、シリコーンゴムワッシャー（または、望まれるならば、その他の形状のその他の材料のもの）などの図13Cおよび13Dに示した一つまたは複数のワッシャーを、ステントの組織に面する表面の相対的に高い機械的プロフィールの領域全体に配置し、このようにして被覆プロセスの間に領域をマスクする。速度制御エレメントの適用後に、図13Bに示したものなどのワッシャーを、裂け目121を横切って避けさせて装置から容易に除去させてよい。ワッシャーは、ステントの内径と実質的に同じか、わずかに大きいか、またはより好ましくは、より小さな内径を有していてもよい。好ましくは、ワッシャーは、ステントの相対的に高い機械的プロフィールの領域の幅よりも大きな幅を有していてもよい。

20

#### 【0144】

さらにもう一つの態様において、構造体は、プラスチックまたは金属チューブなどのもう一つの材料に対してネガティブイメージを作製することによってマスクしてもよい。チューブは、2つの半分に切り開くこともできる。次いで、切り開かれたチューブをステント上に固定する。ステントの外側表面のみが曝露される。側面および管腔表面は曝露されない。治療能力がある薬剤をステント上に噴霧するときは、治療能力がある薬剤は、ステントの外側表面上にのみ存在する。これにより、図6B、6D、または同様の態様を生じるであろう。

30

#### 【0145】

相対的に高い機械的プロフィールを有する構造体領域などの所望の部分をマスクするために、ステント構造体を平板、曲面版、チューブ、または図14Bなどの曝露された開口部もしくはスロットを有するその他の表面124などの種々の方法により、図14Aに示したようにマスクして、その結果、開口部および／またはスロットは所望の領域（例えば、低い機械的プロフィールの領域）を被覆にさらすが、その他の領域（例えば、高い機械的強度の領域）をマスクし得るであろう。または、図14Cに示したとおり、高い応力の領域におけるステントの組織に面する表面を被覆するために、柔軟なテープ127を使用してもよい。

40

#### 【0146】

もう一つの態様において、ステントは、被覆の際にマスクされないか、または最小限にマスクされているかのいずれかである。望まれるならば、被覆が望まれない領域は、微細チップの紙ヤスリ、高圧空気ノズル、適切な溶媒（例えば、メタノール、エタノールイソプロパノールアセトン、水）を含む高圧噴霧ノズル、低い力のレーザ、電子ビームなどを適用することによって除去してもよい。または、治療能力がある薬剤および／または速度制御エレメントを構造体にまたは上に選択的に適用するために、非常に細かい噴霧ノズルまたはナノサイズの沈着手段を使用してもよい。

50

## 【0147】

次いで、図15A～15Bに示したように、ステントを治療能力がある薬剤の供与源に曝露する。治療能力がある薬剤28は、好ましくは、適切な溶媒(類)および/またはマトリックスに溶解または混合して、噴霧などの方法によって適用される。好ましくは、ステントは、ステントが供与源(溶媒および/またはマトリックス材料に溶解された治療能力がある薬剤)で均一に配置され得るように、回転性の装置に除去可能に固定される。好ましくは、供与源を適用する装置の幅は、ステントの全長に供与源を適用するために、十分に長くする。治療能力がある薬剤を適切なマトリックス材料に溶解し、次いで好ましくは、ステント(マスクされたものまたは他のもの)に噴霧する。

## 【0148】

または、ステントは、粉末被覆などのその他の技術を使用して供与源で被覆されてもよいが、ステントは、真空沈着チャンバまたはプラズマ沈着/グロー放電チャンバ内にあり、パルスレーザー支援沈着技術で、高真空のチャンバにおいて気化されている治療能力がある薬剤で真空沈着し、その後にステント上に沈着する。被覆の完了後に、マスクをステントから取り除く。必要または望まれる場合には、過剰な治療能力がある薬剤を以前に記載したとおりに被覆されたステントから取り除いてもよい。

## 【0149】

治療能力がある薬剤および/またはマトリックス被覆の厚さは、噴霧の期間および心棒の回転速度によって制御してもよい。治療能力がある薬剤および/またはマトリックス被覆の厚さは、典型的には、約1オングストローム( )～約50ミクロン(  $\mu\text{m}$  )、約100オングストローム～約20ミクロン、一般には約100オングストローム～約10ミクロン、通常は約5000オングストローム～約5ミクロン、名目上約7500オングストローム～約2ミクロンの範囲である。一旦ステントが治療能力がある薬剤および/またはマトリックスで被覆されれば、溶媒の蒸発を完全にするために、ステントを真空、乾燥器、真空乾燥器に配置してもよい。

## 【0150】

非多孔性パリレン被覆は、清澄な透明であり、フィルム様の質感を有する。溶媒に対して抵抗性であり、以下のものなどの有機溶媒中にフィルムの厚さの約3%より多くは膨潤しないと考えられる：アルコール(例えば、イソプロパノール、エタノール、メタノール)、ケトン(アセトンおよび2,3-ペンタンジオン)、脂肪族炭化水素(イソオクタン)、芳香族炭化水素(キシレン、トルエン)、塩素化されたオレフィン(トリクロロメチレン)塩素化された芳香族(クロロベンゼンおよび0-ジクロロベンゼン)、複素環式の塩(ピリデン)、並びにフッ素化された溶媒(トリクロロトリフルオロエタン)。加えて、膨潤後、ひとたび溶剤が真空乾燥によって除去されるならば、非多孔性のパリレンの膨張は、完全に可逆的となる。

## 【0151】

部分的に速度制御エレメントで被覆された装置を作製するためのプロセスの態様において、プロセスには、上記考察した生産工程の任意の1つまたは複数を含んでもよい。例として、構造体は、蒸着被覆以外(すなわち、非多孔性のパリレン)または非多孔性のプラズマ沈着もしくはグロー放電被覆以外の手段による、非多孔性の重合体での被覆であってよい。または、応力を加えられた領域における蒸着またはプラズマ沈着/グロー放電被覆の一部は、レーザ、電子光線、またはその他の手段で除去されてもよく；速度制御エレメントが望ましくない場合は、領域をマスキングする。もう一つの態様において、治療能力がある薬剤を適用した後、応力を加えられた領域(治療能力がある薬剤をほとんど伴わないか、または全くない)は、速度制御エレメントでステントを被覆する前にマスキングしてもよい。マスクは、被覆の後に除去される。

## 【0152】

被覆の真空蒸着の間にパリレン反応中間体のモノ(*p*-キシリレン)が、またはステントの応力を加えられた領域に対するプラズマ沈着/グロー放電被覆の間にプラズマフリーラジカルが流れることを妨げるために、ステントの所望の領域をフェンス(冷却または加熱)

10

20

30

40

50

で保護してもよい。

【0153】

被覆の真空蒸着の間にパリレン反応中間体のモノ(*p*-キシリレン)が、またはステントの応力を加えられた領域に対するプラズマ沈着／グロー放電被覆の間にプラズマフリーラジカルが濃縮にステントが抵抗性となるように、被加熱フィルム、ワイヤー等をステントの所望の領域と接触させててもよい。

【0154】

もう一つの態様において、被覆の真空蒸着またはプラズマ沈着／グロー放電被覆の間に、被加熱流体の流れを輸送する1つまたは複数のチューブを、ステントの所望の領域と接触させててもよい。これらの保護されたステントの領域は、加熱されて、被覆の真空蒸着の間にパリレン反応中間体のモノ(*p*-キシリレン)が、またはステントの応力を加えられた領域に対するプラズマ沈着／グロー放電被覆の間にプラズマフリーラジカルが濃縮に抵抗性となる。

【0155】

非接触の供与源(例えば、対流熱源、赤外線、紫外線等)は、ステントの所望の領域に直接、またはフィルム、ワイヤー、チューブなどが、ステントの所望の領域と接触していてもよい。

【0156】

非多孔性のパリレンで被覆されていないステントまたは速度制御エレメントを被覆するプラズマ沈着／グロー放電の領域は、非多孔性重合体の速度制御エレメントを有するステントの領域をマスキングして、次いで上記の通りにマスクを取った領域に対して治療能力がある薬剤を適用することによって、治療能力がある薬剤で被覆することができる。

【0157】

必要に応じて、非多孔性の速度制御エレメントは、ステント、治療能力がある薬剤、および速度制御エレメント(例えば、非多孔性の速度制御エレメント)を、1つもしくは複数の溶剤中に配置することによって、治療能力がある薬剤(類)もしくは小さな非活性分子で浸潤させることができ、これは、しばらくの間、例えば、約1秒～約1週間、通常約1時間～約72時間、およびしばしば約2時間～約24時間の範囲で、非多孔性の速度制御エレメントへおよび非多孔性の速度制御エレメントを通して、膨張するかまたは伝達することができる。溶剤(類)は、治療能力がある薬剤もしくは非生理活性の分子の供与源が、治療能力がある薬剤の貯蔵所から、または外部の供給源、または両方からのものであるかどうかに依存して、溶剤(類)に溶解された治療能力がある薬剤もしくは非生理活性の分子を含んでいても、または含んでいなくてもよい。腫脹の間の溶剤(類)の温度は、室温から溶剤(類)の沸点以下の高温度の範囲で変動させることができる。

【0158】

治療能力がある薬剤の貯蔵所および非多孔性の速度制御エレメントを有するステントは、非多孔性の速度制御エレメントが損傷を受けないと考えられる温度以下に、または治療能力がある薬剤が有意に分解しないと考えられる温度以下で、しばらくの間、通常約1秒～約1週間、しばしば約1時間～約72時間、および名目上約2時間～約24時間加熱される。

【0159】

治療能力がある薬剤の貯蔵所および非多孔性の速度制御エレメントを有するステントは、1つまたは複数の蒸発溶剤(これは、好ましくは有機物である)としばらくの間、通常約1秒～約1週間、しばしば約1時間～約72時間、および名目上約2時間～約24時間接触することができる。次いで、被覆された治療能力がある薬剤ステントをPTCAカテーテルのバルーン上に圧着し、標的とされた身体内の部位に配置する。

【0160】

作製の方法のもう一つの態様において、膨張可能な構造体は、装置の膨張の間のクラックおよび／またはピンホールの形成を最小にするために、メタクリルオキシプロピル-トリメトキシシラン(A-174)またはその他のシラン結合剤などのシラン処理によって最初に前処理される。例えば、装置を作製する方法において、膨張可能な治療能力がある薬剤で

10

20

30

40

50

被覆された構造体は、約100:100:2の比を有するメタノール:水:シランの溶液に、しばらくの間、好ましくは15分間浸漬させる。次いで、構造体を除去して約10分間乾燥させ、次いでIPAでリーンスする。次いで、処理された構造体を、速度制御エレメントを更に含めるために、上記の通りに処理する。シラン処理は、ステンレス鋼などの構成体材料に対する非多孔性のパリレンなどの速度制御エレメントの接着の促進を助ける。または、接着の促進を助けるために、非多孔性のプラズマ沈着/グロー放電被覆(例えば、メタン、C<sub>2</sub>F<sub>2</sub>、キシレン、シラン調光器(dimmer))を構造体表面に適用することもできる。接着促進物質による構造体の前処理により、例えば構造体の高応力領域において、速度制御エレメントを相対的に薄い厚さで適用するのを助ける。前処理は、その他の任意の態様で提供されてもよい。例として、前処理は、治療能力がある薬剤の供与源の全体に適用されてもよい(例えば、貯蔵所)。しかし、より弱い強度の速度制御エレメント-構造体接着プロフィールが望ましい場合、前処理は必要ではないであろう。

10

#### 【0161】

または、隣接する治療能力がある薬剤の供与源を被覆する速度制御エレメントは、より厚くされるが、装置において応力を加えられた領域では、安定でしかも被覆の厚さがより薄くされることが望ましいであろう。速度制御エレメントのより厚い被覆により、標的とされた身体内の部位に対し、治療能力がある薬剤の放出速度の計画的な減少を生じる。ある態様において、治療能力がある薬剤を含まない装置セグメント、好ましくはより高い応力の領域の速度制御エレメントの被覆は、クラックおよび/またはピンホールの形成を最小にするのを助けるために相対的により厚い厚さを含む。

20

#### 【0162】

速度制御エレメントの変更可能なまたは選択的な被覆を達成するために、以前に記載したものと同様のプロセスを利用してもよい。制御された被覆を成し遂げるために、速度制御エレメント単量体の気体(例えば、パリレン)の流速などの因子を減少してもよく、および/またはその位置を制御していくてもよい。

30

#### 【0163】

ある態様において、速度制御エレメントの沈着を制御可能に制限するために、取り外し可能な物理的フェンス(例えば、プレートに溝をつけた治療能力がある薬剤の貯蔵所と同じ幅を有する、ワイヤー、バー、チューブ)を、これに沈着されたより薄い厚さの速度制御エレメントを有することが望まれる領域に隣接して配置してもよい(例えば、ステント治療能力がある薬剤の貯蔵所)。

30

#### 【0164】

または、速度制御エレメント単量体の気体と所望の薄い領域の材料の反応を最小にする、および/または減少させるために、低温加熱(例えば、室温以上)により、所望の薄い領域を目標としてもよい。このような加熱供与源の例は、赤外、紫外、加熱コイル、加熱エレメント、または所望の領域を目標として異なった量の加熱を発生することができるわずかな光の供与源のいずれかを含む。

40

#### 【0165】

もう一つの態様において、噴霧被覆などの適切な方法を使用する場合、より少量の速度制御エレメントを計画的に適用してもよい。

40

#### 【0166】

例として、以下の典型的な方法のいずれかを使用して、多孔性パリレンC層などの、多孔性速度制御エレメントが得られるであろう。

#### 【0167】

多孔性パリレンまたはプラズマ沈着/グロー放電フィルムなどの、多孔性速度制御エレメントを有する装置を作製するための態様において、沈着の温度は、実質的に速度制御エレメント物質のガラス移行温度未満であってもよい。例として、速度制御エレメントとしてのパリレンCについては、ガラス移行温度(T<sub>g</sub>)は、約80~100である。析出温度が増大すると、フィルムの結晶化度も増大する。より高温にすることにより、被覆が基質の表面に配置された後に起こりうる再配列および分子運動が可能となる。重合体の鎖は、高次構

50

造的により高次となる。析出温度が減少するほど、フィルムの結晶化度は減少し、アモルファス様になる。温度がさらに減少すると、例えば、-40 ~ 液体窒素温度(-196)近くに減少すると、速度制御エレメントフィルムは、ますますアモルファス様および多孔性様になる。多孔性フィルムは、205 の窒素ガス中で約2時間などの長さの期間、適切な温度において薄膜をアニールすることにより、標的とされた速度に変化させるか、または通常非多孔性の形態に変化させてもよい点に留意する必要がある。

#### 【0168】

多孔性速度制御エレメント、多孔性パリレンC層を有する装置を作製するためのもう一つの態様において、以下のパラメータのいずれか1つまたは複数の組み合わせを使用してもよい：約20 ~ 約200 、好ましくは約40 ~ 約60 の気化（昇華）温度；約400 ~ 約900 、好ましくは約500 ~ 約650 、および多孔性パリレンCについては、約750 以上の熱分解温度；約-4 ~ 約200mTorr、好ましくは約100mTorr以上のベース圧力（減圧）；ベース圧力より上の約0 ~ 約200mTorrの圧力（減圧）設定点；約-196 ~ 約0 、好ましくは約-50 以下、より好ましくは、約-100 のステント温度。例として、より高いベース圧力およびまたは圧力設定点で多孔性パリレンC速度制御エレメント層を作製するための典型的な態様において、パラメータは、次のようなセットであった：140 の気化温度、690 の熱分解温度、120mTorrのベース圧力、135mTorrの圧力設定点、室温のステント温度。例として、より低い熱分解温度およびまたは気化温度で多孔性パリレンC速度制御エレメント層を作製するための典型的な態様において、パラメータは、次のようなセットであった：60 の気化温度、650 の熱分解温度、15mTorrのベース圧力、20mTorrの圧力設定点、および室温のステント温度。10 20

#### 【0169】

もう一つの典型的な態様において、多孔性速度制御エレメントは、また、非多孔性の被覆を作製するために上記した方法を使用するが、パラメータを多孔性速度制御エレメントを作製するためのパラメータに関して記載されているものに変更し、さらに次のように生産工程の1つまたは複数をさらに修飾することによって得てもよい：被覆チャンバへの入口をロックすることにより、パリレンまたはプラズマ沈着／グロー放電リアクティブ単量体のステント充填チャンバへのガスの流れを減少させること；沈着の速度を減少させるために、ステント周辺にフェンスを配置すること；パリレン調光器に不純物を添加すること；被覆の間に、気体をチャンバに導入すること；パリレン被覆の間に、同時に被覆の中でプラズマ沈着すること；熱に不安定な基でプラズマ被覆させること；処理後の温度以上において気体を放出すること；パリレン被覆の間に、同時に被覆中にプラズマ沈着すること；体内で見出される溶剤または酵素に暴露されたときに、分解に対して感受性の高い基でプラズマ被覆をすること。30

#### 【0170】

ここで、図16を参照し、所定の時間以上にわたった治療能力がある薬剤の放出の典型的な態様のグラフ図を示してある。本発明の図16において示した所定の速度パターンは、最初の相の間の送達速度をなくすか、いくらか低下させて利用できる治療能力がある薬剤を作製することによって、感受性の高い組織部位に対する治療能力がある薬剤の送達の効果を改善する。一旦、次の相に達すると、治療能力がある薬剤の送達速度は、実質的に高くてよい。このように、治療能力がある薬剤の放出を遅延する時間は、初期の細胞の沈着または増殖（過形成）の少なくとも部分的な形成において、再狭窄（または場合によっては、その他の標的とされた症状）に影響を与えるようにプログラムすることができる。本発明は、治療能力がある薬剤の放出のタイミングを、少なくとも初期のセルラライゼーション（cellularization）の後で生じるようにすることによって、さらに治療能力がある薬剤の洗い流しを減少することができる。さらに、所定の速度パターンにより、治療能力がある薬剤のローディングおよび／または濃度を減少してもよい。所定の速度パターンによって、効率治療能力がある薬剤の洗い流しを最小にすること、およびその放出の効果を増大させることにより、血管壁の内皮化（endothelialization）に対する障害がなくなるように制限または減少がもたらされるであろう。40 50

## 【0171】

## 実施例

実施例1- 100%のエタノールまたはメタノール溶媒中の25mg/mlの治療的な能力がある薬剤の溶液を、約3.0mm×14mmの大きさを有するステンレス鋼Duraflex(商標)ステントに吹き付けた。ステントを乾燥してエタノールを蒸発させ、ステント表面に治療能力がある薬剤を残したままにした。75:25のPLLA/PCL共重合体(Polysciencesによって商業的に販売されている)は、1,4ジオキサン(Aldrich Chemicalsによって商業的に販売されている)中に調製した。治療能力がある薬剤で被覆されたステントを200rpmで回転する心棒に載せ、ステントがほぼ10~30秒の時間回転されるように、スプレーガン(Binks Manufacturingによって商業的に販売されている)を使用して、被覆ステント上へ共重合体溶液の微細な噴霧を施した。次いで、ステントを25~35°の乾燥器に24時間置いて、溶剤の蒸着を完了させた。

## 【0172】

実施例2- ステンレス鋼Duraflexステント(3.0×18mm)は、SSチューブからレーザカットした。治療能力がある薬剤を受けるステントの表面積は、ステントの表面の粗さを増すことによって増大させた。ステントの表面積および体積は、ステント支柱のリンクに沿って、幅10nm深さ5nmに溝をつくることによって、さらに増大させることができる。溝は、ステントの放射状の強度を損なわないように、膨張の間に低い応力をステント領域に与えて作製した。薬物は、イソプロピルアルコール、エタノール、またはメタノールなどの低い表面張力の溶媒中に調製した治療能力がある薬剤溶液に、ステントを液浸または吹付けることによって、ステント上およびステント溝に載せた。次いで、ステントを乾燥して、ステント表面上、および治療能力がある薬剤のために貯蔵所として役立つ溝に、治療能力がある薬剤を残したままにした。次いで、速度制御の障壁として役立つように、パリレンをステントに減圧で沈着させた。薬物は、1日~45日の範囲の期間にわたってステントから溶出された。

## 【0173】

実施例3- 治療能力がある薬剤をメタノールに溶解し、次いでステント上へ吹き付けた。ステントは、ステントから溶剤を蒸発して乾燥したままにして、治療能力がある薬剤をステント上に残した。マトリックスまたは障害(シリコーン、ポリウレタン、ポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene)、パリラスト(parylast)、パリレン)を、治療能力がある薬剤を被覆するステントに吹き付けるか、または沈着させた。治療能力がある薬剤の量を約100マイクログラムから2ミリグラムに変化し、1日~45日の放出速度であった。

## 【0174】

実施例4- マトリックス重合体および治療能力がある薬剤を含むマトリックス溶液を、実施例2にて記述したように、ステント上に被覆した。次いで、ステントを速度制御障壁(および/または速度制御障壁として作用するような薬物を伴わないマトリックス材料)の上塗り被覆で被覆または吹き付けた。または、治療能力がある薬剤は、速度制御障壁を介してステント上に被覆し、次いで上塗り被覆(もう一つの障壁またはマトリックス)で被覆してもよい。上塗り被覆を使用することにより、さらに、放出速度の制御、生体適合性の改善、および/またはステントの送達もしくは膨張による引掛けおよびクラッキングに対する耐性が提供される。

## 【0175】

実施例5- 治療能力がある薬剤は、第2の治療能力がある薬剤(細胞毒薬、細胞静止剤、または乾癐薬)と組み合わせてもよい。一方の薬剤は、第1の被覆内に、または結合され、一方で、他方の薬剤は、第2の被覆内に、または結合される。治療能力がある薬剤は、血管内に移植後の最初の1~3週に放出されるが、第2の治療能力がある薬剤は、より長い期間放出され、または放出され続ける。

## 【0176】

実施例6- 異なる被覆に個々に含まれている多くの治療能力がある薬剤を組み合わせて、

10

20

30

40

50

マトリックスとして使用することができる。被覆は、同時におよび／または経時に多くの薬剤を放出してもよい。薬剤は、新規のヌクレオチド合成の阻害剤の治療能力がある薬剤クラスから、または副腎皮質ステロイド、イムノフィリン結合薬、デオキシスペルグアリン、FTY720、タンパク質薬、もしくはペプチドのクラスから選択されてもよい。これはまた、ステントに結合される上記のクラスからの薬剤の任意の組み合わせに対して、他の細胞毒薬を添加して適用することができる。

【0177】

実施例7- 治療能力がある薬剤、ミコフェノール酸、およびマトリックス重合体のCAB(酢酸酪酸セルロース)を含むマトリックスは；70%～80%重量のミコフェノール酸を添加して、15mg/mlの濃度で治療能力がある薬剤をアセトンに溶解し、15mg/mlの濃度のCABをアセトンに溶解し、その後に、ミコフェノール酸およびCABの溶液をマトリックス溶液部分に3:1で混合することによって調製した。治療能力がある薬剤の量は、約0.1マイクログラム～約2mg、好ましくは、600マイクログラムの範囲で変化させた。次いで、マトリックス溶液を、それぞれのステントを回転すると共に、アトマイザ噴霧器(EFD manufacturer)でこれらを吹き付けることによって、2つのステントセット(セットAおよびB)の上に被覆した。それぞれのステントを乾燥させた。次いで、1つのマトリックス被覆ステントを、実施例2に記述したものと同様の方法を使用して、速度制御壁(約1.1μm)としてのパリレンで被覆した。オリフィスは、レーザ光線または針に表面を供することにより、セットBのステントの上面(パリレン速度制御壁)に作製した。オリフィスの大きさは、直径約0.1μm～約100μmの範囲である。セットBステントのオリフィスは、直径約10μmであった。オリフィスは、次のオリフィスから、約0.003～約2インチ離すことができる(ステント支柱パターンに沿って痕跡する曲線の距離として測定される)。

【0178】

ミコフェノール酸を充填したステントを、ブタ血清の溶出溶液に配置して、1～7日間熟成させた。血清からの試料を規則的な時間間隔で採取し、HPLCによって解析した。図17Aおよび17B(それぞれ、ステントセットAおよびBに対応する)に示したデータから分かるように、ステントセットAは、ミコフェノール酸について直線的放出速度を示したが、ステントセットBは、最初の相において、比較的遅い直線的放出速度を示し、続いて次の相において比較的迅速な放出速度を示した。

【0179】

実施例8- 2つのステントのセット、セットAおよびBは、それぞれ実施例2の記載に従って、250および300gのミコフェノール酸で被覆した。次いで、セットAを速度制御壁として1.7ミクロンのパリレンで被覆した。セットBを、まずミコフェノール酸で被覆し、次に速度限定マトリックス材料としてメチルプレドニゾロンで被覆し、およびその後に、1.3ミクロンのパリレンで被覆した。次いで、被覆したステントを、実施例7にて説明したように、インピトロ解離試験に供し、溶出されたミコフェノール酸の量を測定した。図18Aおよび18Bに示したデータ(それぞれ、ステントセットAおよびBに対応する)から分かるように、両セットは、最初の相において比較的速いミコフェノール酸の直線的放出を示し、次の相において比較的遅い放出を示した。これは、より疎水性のメチルプレドニゾロンは、より水溶性のミコフェノール酸に対する速度制御エレメントとして作用し、パリレン被覆と共にミコフェノール酸の放出速度を制御し得ることを示唆するであろう。これは、疾患領域が、初めに大量の薬物の大量瞬時投与を必要とし、次いで持続的により遅い放出を必要とするときに、有効である。

【0180】

実施例9- 本発明の治療能力がある薬剤の、細胞培養に対する効果を評価するために、下記の一覧を示したとおりの治療能力がある薬剤の5セットの試料を、濃度を変化させて調製し、標準的な手技にしたがって、ブタ平滑筋細胞培養の異なる群に添加した。セットA、B、C、D、およびEは、それぞれ治療能力がある薬剤セット：ミコフェノール酸及びデキサメサゾン；ミコフェノール酸及びトリプトリド；ワートマニンおよびメトトレキセート；トリプトリド；ミコフェノール酸モフェチル；に対応する。濃度(0.003、0.031、0.31

10

20

30

40

50

、1.6、および3.1マイクロモル濃度)を変化させた異なる試料について、チミジン取り込み量を測定した。図19A-9E(それぞれ、セットA~Eに対応する)に示したデータから分かるように、種々のセットについてのIC50(細胞の50%が増殖を妨げられる濃度として定義される)は、異なる濃度で存在した。さらに留意され得るものとして、ミコフェノール酸モフェチル(参照E)は、生体条件(例えば、血液などの身体の流体に供する)の非存在下で有効ではないであろう。

【0181】

実施例10-治療能力がある薬剤のもう1つの群において、濃度(0.003、0.031、0.31、1.6、3.1、31、および156マイクロモル濃度)を変化させた試料について、チミジン取り込み量を測定した。図20A-10Bに示したデータから分かるように、それぞれミコフェノール酸およびメチルプレドニゾロンに対応して、これらの治療能力がある薬剤のIC50は、1.0マイクロモル濃度であった。

【0182】

実施例11-種々の治療能力がある薬剤の効果を評価するために、実施例9および10に記載されているものと同様の方法を使用して、細胞培養を、治療的な能力がある一部の薬剤に供した。図21A-21Bに示したデータから分かるように、それぞれトリプトリド(T)、デキサメサゾン(D)、メトトレキセート(M)；およびミコフェノール酸(MA)；に対応し、治療能力がある薬剤は、有意な細胞死を引き起こさなかった。加えて、IC50濃度において、大部分の細胞がこれまでに50%増殖して生きていたことが分かる。

【0183】

実施例12-治療能力がある薬剤のミコフェノール酸は、治療能力がある薬剤をアセトンに溶解して15mg/mlの濃度に調製した。治療能力がある薬剤の量は、約0.1μg～約2mg、好ましくは600μgの範囲で変化させた。次いで、薬液を、実施例8にて説明したとおりに、それぞれのステントを回転すると共に、アトマイザ噴霧器(EFD manufacturer)でこれらを吹き付けることによって、ステント上または全体に被覆した。ステントを乾燥させた。次いで、ステントをPTCAカテーテルの三つ折りのバルーン全体に配置して、その上に圧着した。圧着後、薬物は、無処理のまま、ステントに付着させた。シミュレートしたTecoflex血管に対するステントの膨張では、薬物のクラッキングを示さなかった。シミュレートした血管に対してステントを配置する前に、ステント上に流体の流れを曝しても、ステントからの薬物の解離は生じなかった。

【0184】

実施例13-ある態様において、速度制御エレメントの外面に隣接してBSAを配置すると、ミコフェノール酸(MPA)は、ミコフェノール酸単独よりも安定して、BSAに結合してMPA-BSA複合体を形成し、したがって、そのグルクロニド誘導体(これは、生物学的に不活性である)へのミコフェノール酸の代謝を減少した。MPA-BSAは、ミコフェノール酸単独と比較して、および以下の表に示したように、半減時間を増大させる(液体クロマトグラフィなどのアッセイ方法によって測定される)。

血液または組織のBSA濃度(%)	半減期(T)(分)
1	76
2	121
4	364
6	1924

【0185】

実施例14-約3.5mm×18mmの大きさを有する一連のステンレス鋼Duraflex(商標)ステントを、100%のメタノール溶媒中の15mg/mlの治療能力がある薬剤の溶液を使用して、約600μgの治療能力がある薬剤を吹き付けた。ステントを乾燥し、溶媒を蒸発させてステント

10

20

30

40

50

表面に治療能力がある薬剤を残したままにした。次いで、パリレンCを、速度制御障壁として役立つように、ステントに減圧して沈着させた。異なる速度制御エレメントの厚さを有するステントを作製するために、パリレンの量/厚さを多様にした。被覆したステントを37においてブタの血清中においていた。治療能力がある薬剤は、ステントから全期間にわたって溶出され、溶出される量をHPLCを使用して測定した。図22から分かるように、速度制御エレメントの厚さが増大すると、ステントの溶出速度が減少した。

#### 【0186】

実施例15 - 約3.5mm×18mmの大きさを有する一連のステンレス鋼Duraflex(商標)ステントを、70%のアセトン:30%のメタノール溶媒中の15mg/mlのメチルプレドニゾロンの溶液を使用して、約700mgの治療能力がある薬剤を吹き付けた。ステントを乾燥して、エタノールを蒸発させてステント表面に治療能力がある薬剤を残したままにした。次いで、パリレンCを、速度制御障壁として役立つように厚さを変えてステントに減圧して沈着させた。次いで、約1.1ミクロンの厚さの速度制御エレメント層を有する一連のステントをさらに処理して、図9Bの態様と同様の速度制御エレメント層に約0.0005インチのわずかな直径を有する開口部を以下の配置で含めた:全ての支柱に対して1つの開口部、他の全ての支柱に対して1つの開口部、全ての支柱に対して3つの開口部、および全ての支柱に対して制御された分断部(例えば、図9C)。被覆したステントを37においてブタの血清中においていた。治療能力がある薬剤は、ステントから全期間にわたって溶出され、溶出される量をHPLCを使用して測定した。図23A(開口部または分断部あり)および23B(開口部または分断部なし)から分かるように、溶出される治療能力がある薬剤の量は、溶出期間の増大とともに(開口部有無にかかわらず)両シリーズについて増大し、開口部の数が増大すると溶出される量が増大する。

#### 【0187】

実施例16 - 約3.5mm×18mmの大きさを有する一連のステンレスDuraflex(商標)ステントを、図14Cにテープに関して記載されている態様にしたがって、まずステントの高応力領域にマスキングした。次いで、治療能力がある薬剤として100%のメタノール溶媒中の15mg/mlのミコフェノール酸の溶液を使用して、600μgの治療能力がある薬剤をステントに吹き付けた。ステントを乾燥して、溶媒を蒸発させ、ステントのより低い応力の領域に治療能力がある薬剤を残したままにした。マスクを除去し、次いでパリレンCを約1.1ミクロンの名目上の厚さを有する速度制御障壁として役立つように、ステントに減圧して沈着させた。治療能力がある薬剤は、長期間にわたってステントから溶出された。図24から分かるように、低応力の領域(マスキングを使用して)のみにおいて治療能力がある薬剤で被覆されたステントは、高いおよび低い応力の領域の両方における治療能力がある薬剤で被覆されたものよりも少量で溶出され、治療能力がある薬剤をより徐放性にすることができる。

#### 【0188】

実施例17 - 約3.5mm×18mmの大きさを有する一連のステンレス鋼Duraflex(商標)ステントを、治療能力がある薬剤として100%のメタノール溶媒中の15mg/mlのミコフェノール酸の溶液を使用して、300μgの治療能力がある薬剤を吹き付けた。ステントを乾燥して、溶媒を蒸発させ、ステントのより低い応力の領域に治療能力がある薬剤を残したままにした。次いで、パリレンCを約2~8ミクロンの名目上の厚さを有する速度制御障壁として役立つように、ステントに減圧して沈着させた。次いで、治療能力がある薬剤/速度制御エレメントで被覆したステントを2つの群に分割し、第2の群を約1時間約145でさらに加熱する。治療能力がある薬剤は、長期間にわたってステントから溶出された。図25から分かるように、装置を最終的に被覆した後で加熱されていたステント(グループB)は、同じ期間にわたって低下した量の治療能力がある薬剤が放出される。

#### 【0189】

特定の好みの態様および方法が本明細書に開示されているが、このような態様および方法の変更および修飾が、真に本発明の精神および範囲から逸脱することなくなされてもよいことは、前述の開示から当業者には明らかである。したがって、上記の記述は、添付の

10

20

30

40

50

請求の範囲によって定義される本発明の範囲を限定するものとされるべきでない。

【図面の簡単な説明】

【0190】

(図1A～図1C) 本発明の特徴を具体化した、体内管腔に移植された装置の断面図である。

(図2A～図2N) 線2-2に沿った図1A～1Cの送達人工器官の種々の態様の断面図である。

(図3) 本発明の装置として使用するための典型的なステントの概略図である。

(図4A～図4B) 異なる機械的プロフィールを有する領域を示す図3のステントの一部が膨張された図の概略図である。

10

(図5A～図8D) 図4Aのステントの異なる態様の概略図である。

(図9A～図9D) 速度制御エレメントに開口部を有する図4Aのステントの態様の概略図である。

(図10A～図10D) 図9のステントを作製するための方法の種々の態様の概略図である。

(図11A～図11B) 計画的に分断される領域を有する図4Aのステントの態様の概略図である。

(図12) 回転心棒に配置された図4Aのステントを作製する方法の態様の概略図である。

(図13A～図13D) 図4Aのステントを作製するための装置および方法の種々の態様の概略図である。

20

(図14A～図14C) 図4Aのステントを作製するためのマスキング装置および方法のもう一つの態様の概略図である。

(図15A～図15B) 図4Aのステントを作製するための噴霧装置および方法の概略図である。

(図16) 所定の時間にわたる治療能力がある薬剤の放出のグラフ図である。

(図17A～図21B) 種々の治療能力がある薬剤の性能のグラフ図である。

(図22) 種々の厚さの速度制御エレメントを有するステントの性能のグラフ図である。

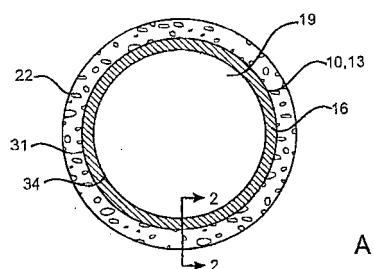
(図23A～図23B) 治療能力がある薬剤の放出速度に対する速度制御エレメントの開口部の効果を示すステントの種々の態様のグラフ図である。

(図24) 治療能力がある薬剤の被覆の間のマスキングの効果を示す図4Aのステントのグラフ図である。

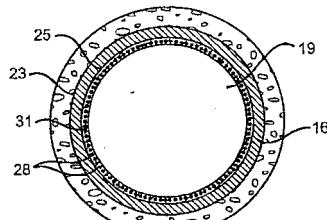
30

(図25) 治療能力がある薬剤の放出におけるステントの加熱の効果を示す図4Aのステントのグラフ図である。

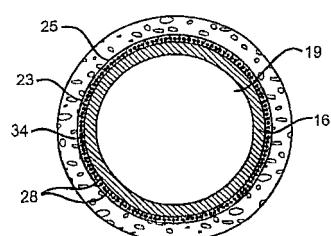
【図1】



A



B

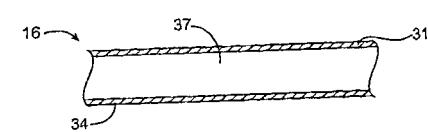


C

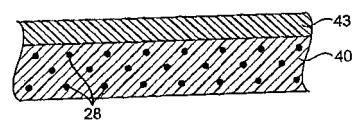
【図2 A】



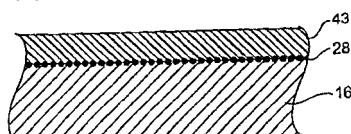
【図2 B】



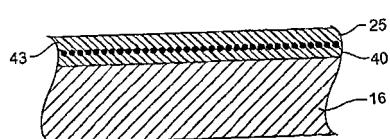
【図2 C】



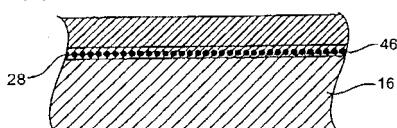
【図2 D】



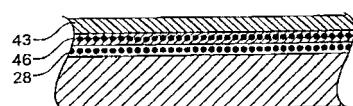
【図2 E】



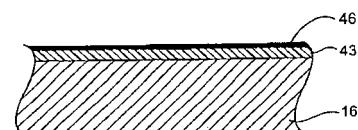
【図2 F】



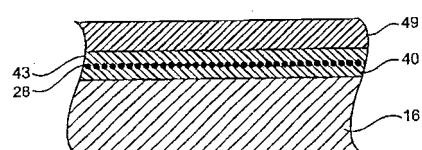
【図2 G】



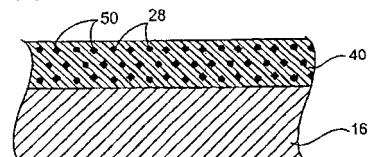
【図2 H】



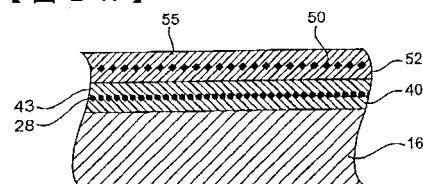
【図2 I】



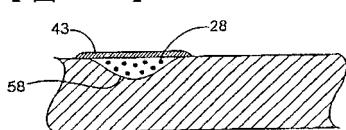
【図2 J】



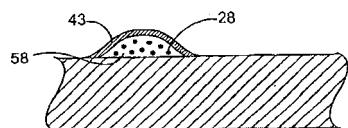
【図2 K】



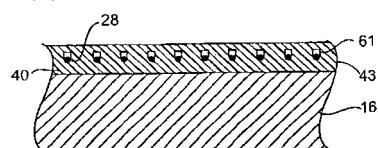
【図2 L】



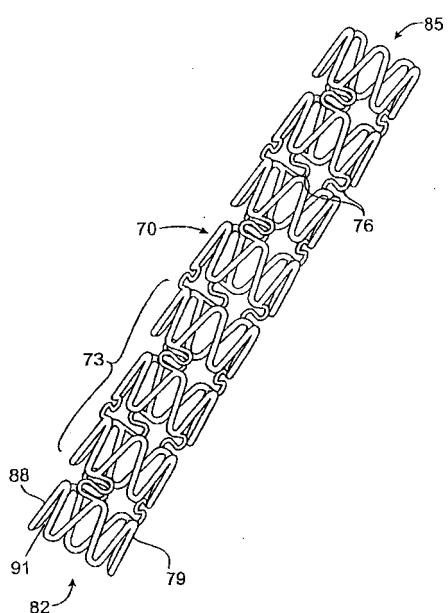
【図2M】



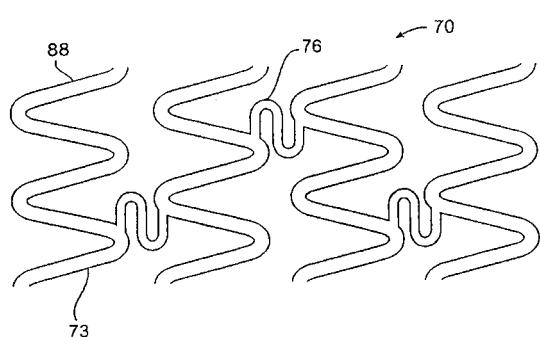
【図2N】



【図3】

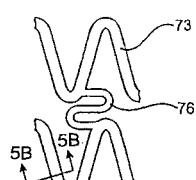


【図4】

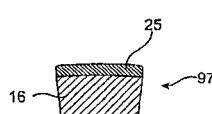


A

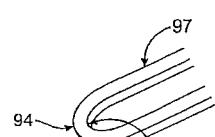
【図5】



A

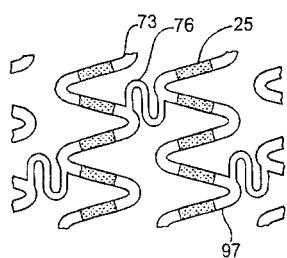


B

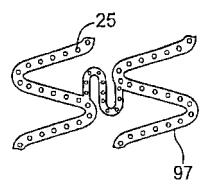


B

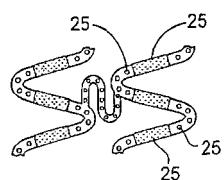
【図6A】



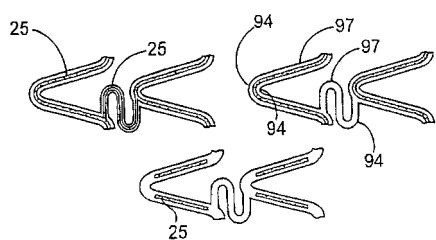
【図 6 B】



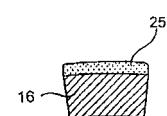
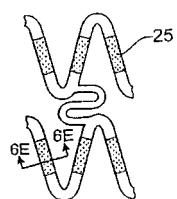
【図 6 C】



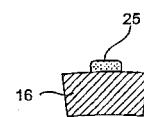
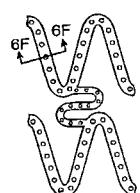
【図 6 D】



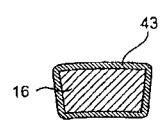
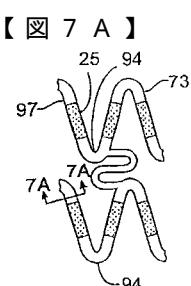
【図 6 E】



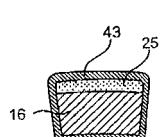
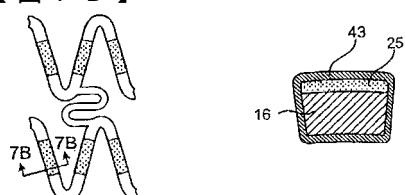
【図 6 F】



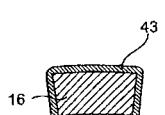
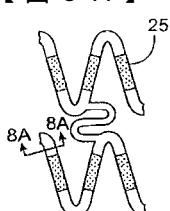
【図 7 A】



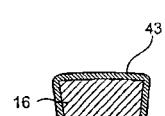
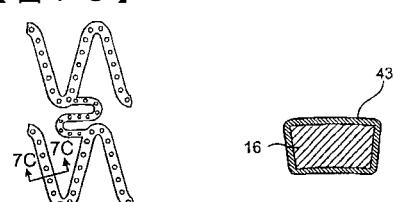
【図 7 B】



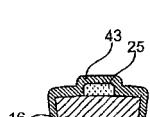
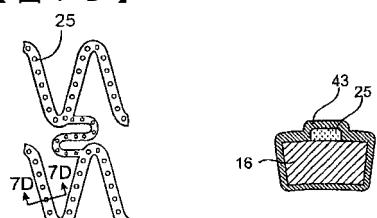
【図 8 A】



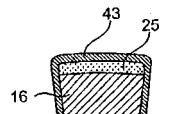
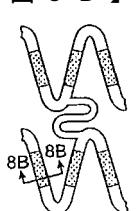
【図 7 C】



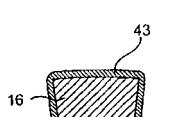
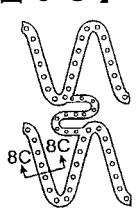
【図 7 D】



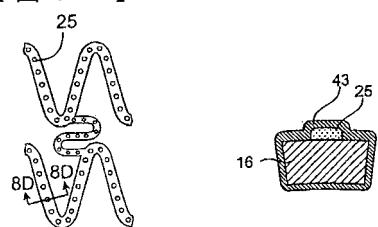
【図 8 B】



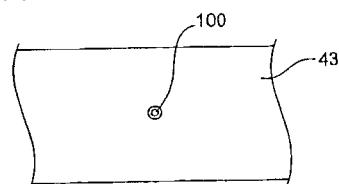
【図 8 C】



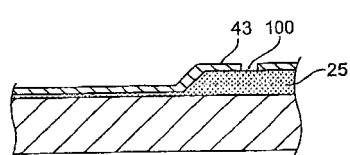
【図 8 D】



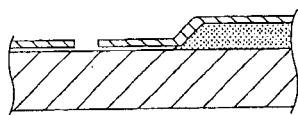
【図 9 A】



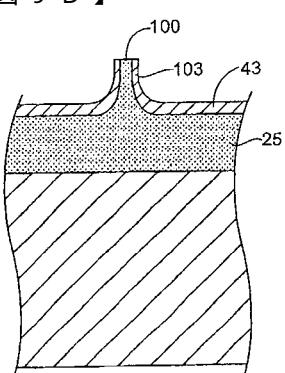
【図 9 B】



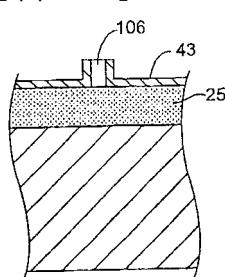
【図 9 C】



【図 9 D】



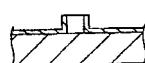
【図 10】



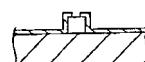
A



B

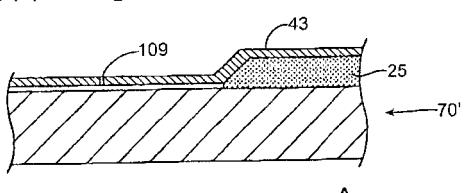


C

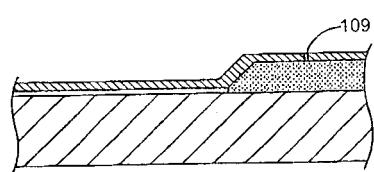


D

【図 11】

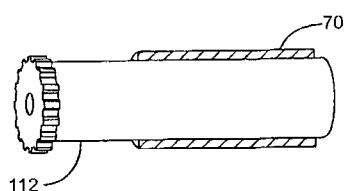


A

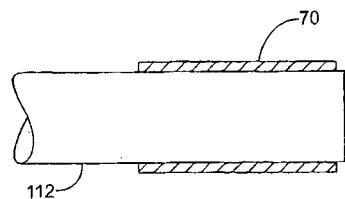


B

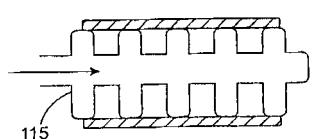
【図 12】



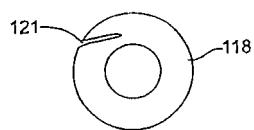
【図 1 3 A】



【図 1 3 B】



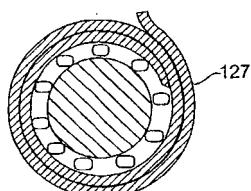
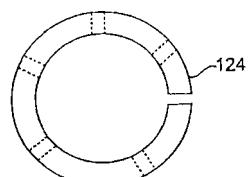
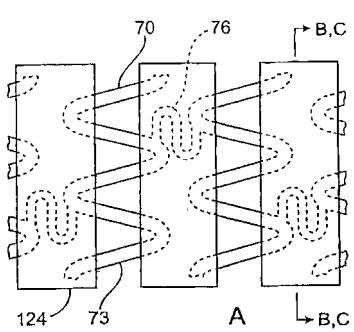
【図 1 3 C】



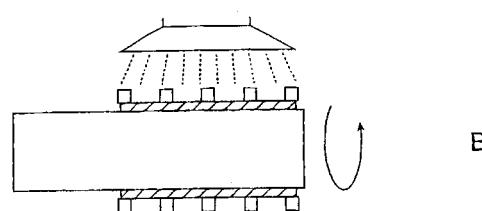
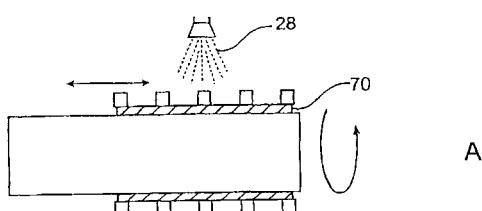
【図 1 3 D】



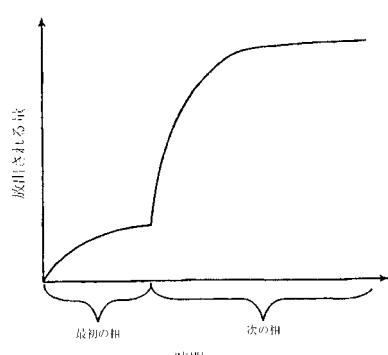
【図 1 4】



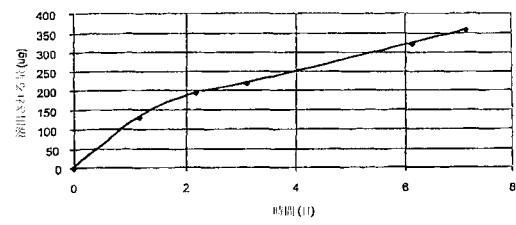
【図 1 5】



【図 1 6】

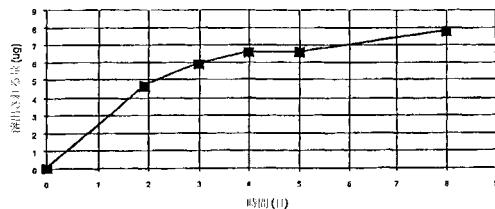


【図17】

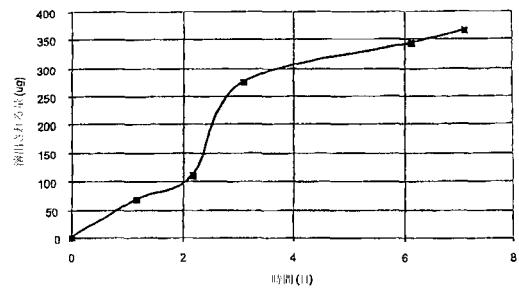


A

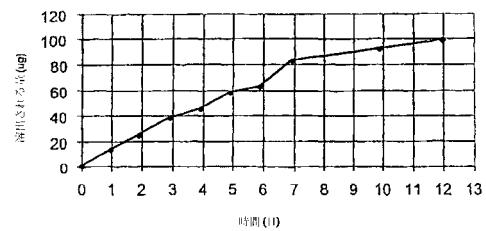
【図18】



A

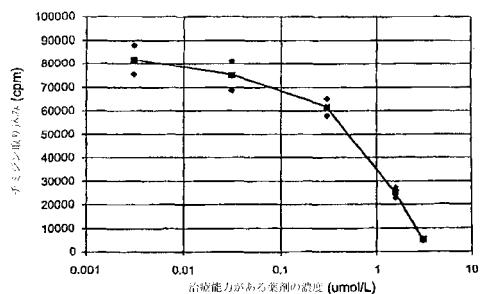


B

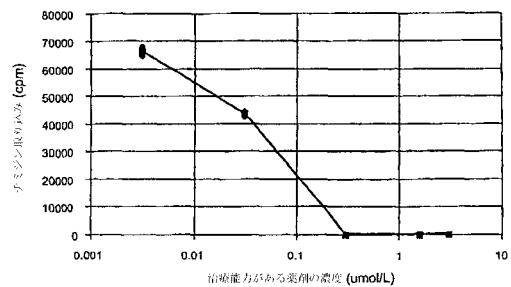


B

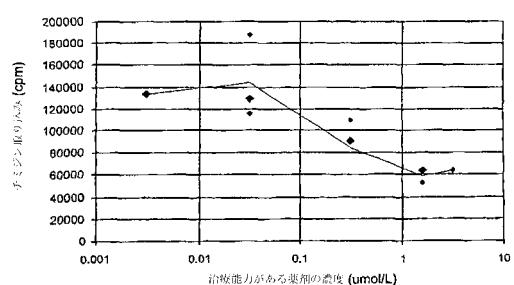
【図19 A】



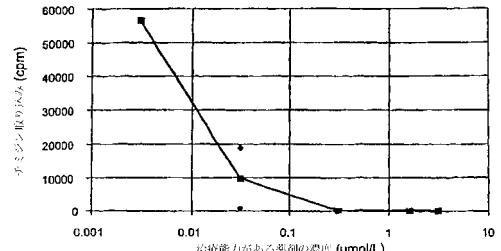
【図19 B】



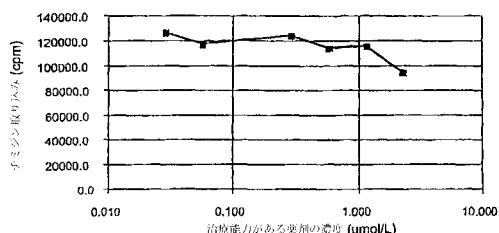
【図19 C】



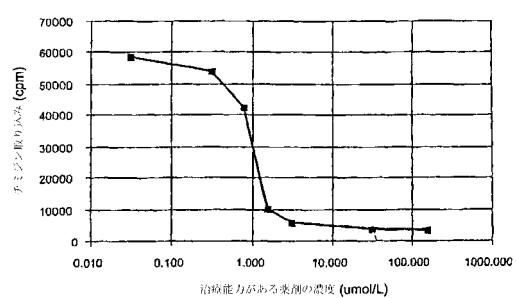
【図19 D】



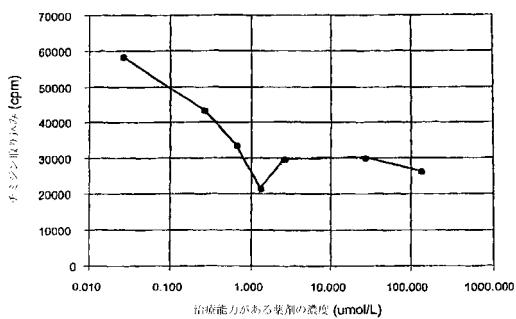
【図 19 E】



【図 20】

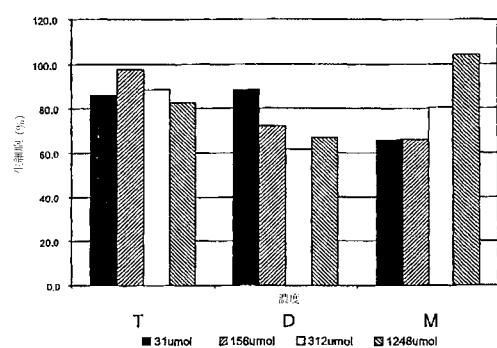


A

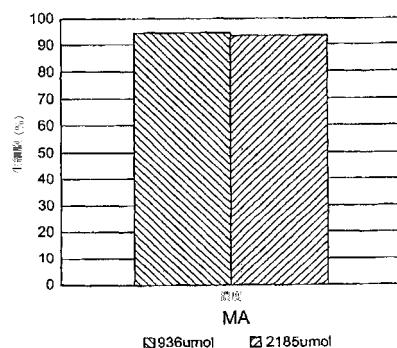


B

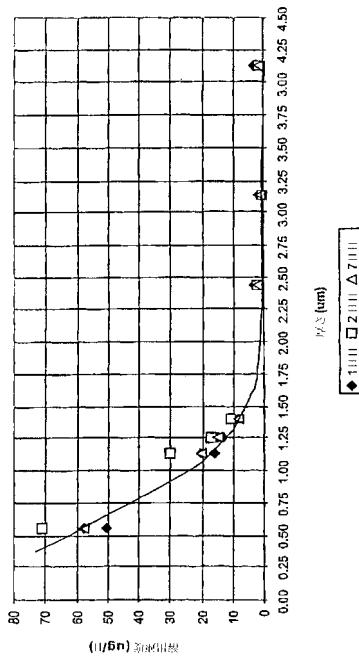
【図 21 A】



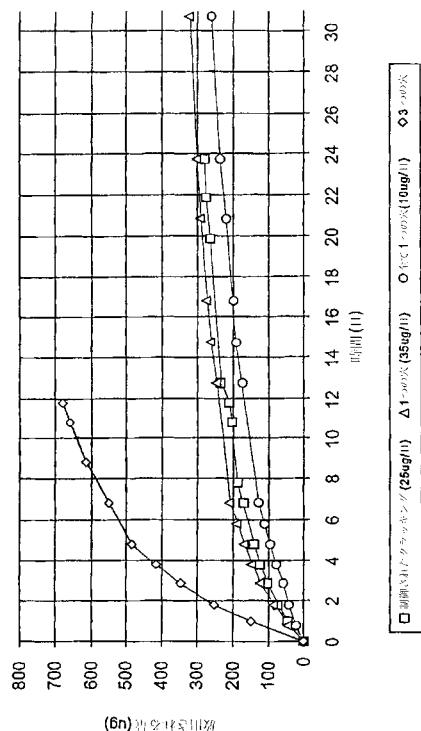
【図 21 B】



【図 22】

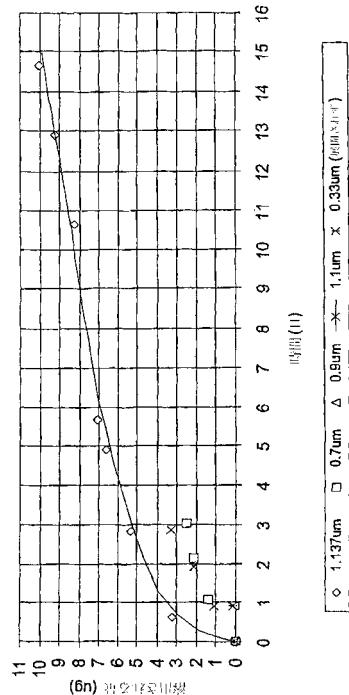


【図23A】



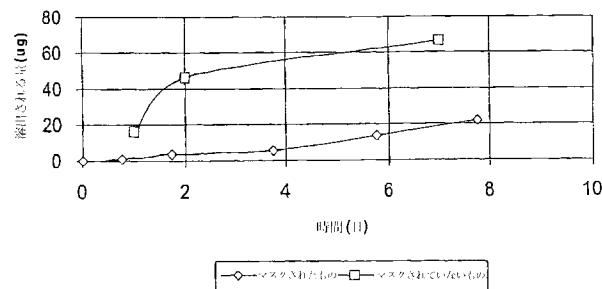
(6η) 溶解度 (%)

【図23B】



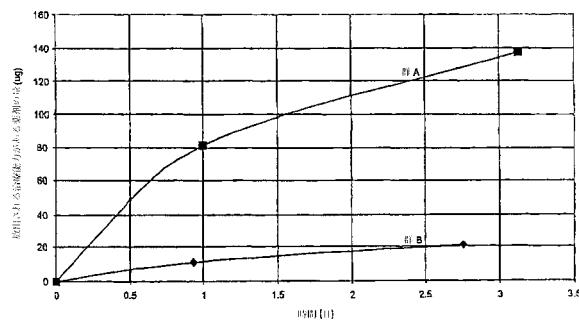
○ 1.37μm □ 0.7μm × 0.33μm (μm<sup>2</sup>dm<sup>-3</sup>)

【図24】



○ 2.2μm □ 3.4μm × 1.6μm

【図25】



○ 2.2μm □ 3.4μm × 1.6μm

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
8 May 2003 (08.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/037223 A1

(51) International Patent Classification: A61F 2/06

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,

(21) International Application Number: PCT/US02/34350

(22) International Filing Date: 25 October 2002 (25.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
10/002,595 1 November 2001 (01.11.2001) US  
10/017,500 14 December 2001 (14.12.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AVANTEC VASCULAR CORPORATION [US/US]; 1049 Kiel Street, Sunnyvale, CA 94089 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SIRHAN, Motasim [US/US]; 794 West Knickerbocker Drive, Sunnyvale, CA 94087 (US). YAN, John [US/US]; 128 Anne Way, Los Gatos, CA 95032 (US).

(74) Agents: BAINS, Nena et al.; Townsend and Townsend and Crew LLP, Two Embarcadero Center, 8th Floor, San Francisco, CA 94111-3834 (US).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,

KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, VM, ZW),

Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,

GW, MI, MR, NI, SN, TD, TG).

## Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

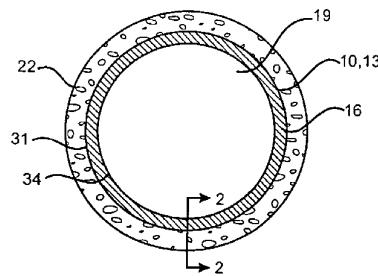
## Published:

with international search report  
before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: APPARATUS AND METHODS FOR VARIABLY CONTROLLED SUBSTANCE DELIVERY FROM IMPLANTED PROSTHESSES

WO 03/037223 A1



(57) **Abstract:** The present invention provides improved stents and other prostheses for delivering substances to vascular and other luminal and intracorporeal environments. In particular, the present invention provides luminal prostheses (13) which allow for programmed and controlled substance delivery protocols for a variety of purposes. The prostheses (13) comprised a scaffold which is implanted within the body lumen and a substance reservoir present over at least a portion of the scaffold. Usually, a rate-controlling element will be formed over the substance-containing reservoir to provide for a number of different substance release characteristics.

## APPARATUS AND METHODS FOR VARIABLY CONTROLLED SUBSTANCE DELIVERY FROM IMPLANTED PROSTHESES

### CROSS-REFERENCES TO RELATED APPLICATIONS

- 5 [01] This application claims the benefit of Non-Provisional U.S. Patent Application Nos. 10/017,500 (Attorney Docket No.: 20460-001000US), filed December 14, 2001; and 10/002,595 (Attorney Docket No. 20460-001600), filed November 1, 2001. These applications are assigned to the assignee of the present application. The full disclosure of these applications are incorporated herein by reference.

### 10 BACKGROUND OF THE INVENTION

[02] Field of the Invention. The present invention relates generally to medical devices and methods. More particularly, the present invention provides luminal prostheses, such as vascular stents and grafts for reducing or inhibiting restenosis.

[03] The present invention relates generally to medical devices and methods. More particularly, the present invention provides luminal prostheses, such as vascular stents and grafts for reducing or inhibiting restenosis.

[04] A number of percutaneous intravascular procedures have been developed for treating stenotic atherosclerotic regions of a patient's vasculature to restore adequate blood flow. The most successful of these treatments is percutaneous transluminal angioplasty (PTA). In PTA, a catheter, having an expandable distal end usually in the form of an inflatable balloon, is positioned in the blood vessel at the stenotic site. The expandable end is expanded to dilate the vessel to restore adequate blood flow beyond the diseased region. Other procedures for opening stenotic regions include directional arthrectomy, rotational arthrectomy, laser angioplasty, stenting, and the like. While these procedures have gained wide acceptance (either alone or in combination, particularly PTA in combination with stenting), they continue to suffer from significant disadvantages. A particularly common disadvantage with PTA and other known procedures for opening stenotic regions is the frequent occurrence of restenosis.

[05] Restenosis refers to the re-narrowing of an artery after an initially successful angioplasty. Restenosis afflicts approximately up to 50% of all angioplasty patients and is

WO 03/037223

PCT/US02/34350

the result of injury to the blood vessel wall during the lumen opening angioplasty procedure. In some patients, the injury initiates a repair response that is characterized by smooth muscle cell proliferation referred to as "hyperplasia" in the region traumatized by the angioplasty. This proliferation of smooth muscle cells re-narrows the lumen that was opened by the 5 angioplasty within a few weeks to a few months, thereby necessitating a repeat PTA or other procedure to alleviate the restenosis.

[06] A number of strategies have been proposed to treat hyperplasia and reduce restenosis. Previously proposed strategies include prolonged balloon inflation during angioplasty, treatment of the blood vessel with a heated balloon, treatment of the blood vessel 10 with radiation following angioplasty, stenting of the region, and other procedures. While these proposals have enjoyed varying levels of success, no one of these procedures is proven to be entirely successful in substantially or completely avoiding all occurrences of restenosis and hyperplasia.

[07] As an alternative or adjunctive to the above mentioned therapies, the 15 administration of therapeutic agents following PTA for the inhibition of restenosis has also been proposed. Therapeutic treatments usually entail pushing or releasing a therapeutic capable agent through a catheter or from a stent. While holding great promise, the delivery of therapeutic agents for the inhibition of restenosis has not been entirely successful.

[08] As an alternative or adjunctive to the above mentioned therapies, the 20 administration of therapeutic agents following PTA for the inhibition of restenosis has also been proposed. Therapeutic treatments usually entail pushing or releasing a drug through a catheter or from a stent. While holding great promise, the delivery of therapeutic agents for the inhibition of restenosis has not been entirely successful.

[09] Accordingly, it would be a significant advance to provide improved devices 25 and methods for reducing, inhibiting, or treating restenosis and hyperplasia which may follow angioplasty and other interventional treatments. This invention satisfies at least some of these and other needs.

[10] Description of the Background Art. Local drug delivery for the prevention of restenosis is described in *Lincoff et al.* (1994) *Circulation* 90:2070-2084. A full description 30 of an exemplary luminal prosthesis for use in the present invention is described in co-pending application No. 09/565,560 filed May 4, 2000, the full disclosure of which is incorporated herein by reference. Method and apparatus for releasing active substances from implantable and other devices are described in U.S. Patent Nos. 6,096,070; 5,824,049; 5,624,411; 5,609,629; 5,569,463; 5,447,724; and 5,464,650. The use of stents for drug delivery within

WO 03/037223

PCT/US02/34350

- the vasculature are described in PCT Publication No. WO 01/01957 and U.S. Patent Nos. 6,099,561; 6,071,305; 6,063,101; 5,997,468; 5,980,551; 5,980,566; 5,972,027; 5,968,092; 5,951,586; 5,893,840; 5,891,108; 5,851,231; 5,843,172; 5,837,008; 5,769,883; 5,735,811; 5,700,286; 5,679,400; 5,649,977; 5,637,113; 5,591,227; 5,551,954; 5,545,208; 5,500,013; 5,464,450; 5,419,760; 5,411,550; 5,342,348; 5,286,254; and 5,163,952. Biodegradable materials are described in U.S. Patent Nos. 6,051,276; 5,879,808; 5,876,452; 5,656,297; 5,543,158; 5,484,384; 5,176,907; 4,894,231; 4,897,268; 4,883,666; 4,832,686; and 3,976,071. The use of hydrocylsiloxane as a rate limiting barrier is described in U.S. Patent No. 5,463,010. Methods for coating of stents is described in U.S. Patent No. 5,356,433.
- 10 Coatings to enhance biocompatibility of implantable devices are described in U.S. Patent Nos. 5,463,010; 5,112,457; and 5,067,491. Porous and non-porous materials for drug delivery, coating, and other uses are described in U.S. Patent Nos. 5,488,015; 5,470,802; 5,428,123; 5,288,504; 5,270,047; 5,243,756; 5,130,889; 4,788,063; 3,993,072; and 3,854,480. Energy-based devices are described in U.S. Patent Nos. 6,031,375; 5,928,145; 5,735,811; 5,728,062; 5,725,494; 5,409,000; 5,368,557; 5,000,185; and 4,936,281. Magnetic processes, some of which have been used in drug delivery systems, are described in U.S. Patent Nos. 5,427,767; 5,225,282; 5,206,159; 5,069,216; 4,904,479; 4,871,716; 4,501,726; 4,357,259; 4,345,588; and 4,335,094.
- [11] The disclosure of this application is related to the disclosures of the following 20 applications: 09/782,927 (Attorney Docket No. 20460-000920); 09/783,254 (Attorney Docket No. 20460-000930); and 09/782,804 (Attorney Docket No. 20460-000940).
- [12] The full disclosures of each of the above references are incorporated herein by 25 reference.

## BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

- 25 [13] The present invention is directed to improved devices for preparation or treatment of susceptible tissue sites, and methods making and using the same. In particular, the present invention is directed to corporeal, more particularly intracorporeal devices. In one embodiment, the present devices and methods reduce the formation or progression of restenosis and/or hyperplasia which may follow an intravascular intervention. In an 30 embodiment, the device provides a therapeutic capable agent to the susceptible tissue site. Preferably, the therapeutic capable agent is provided to the therapeutic capable agent in a manner as to become available, immediately or after a delay period, to the susceptible tissue site upon introduction of the device to the corporeal body.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

[14] As used herein, "susceptible tissue site" refers to a tissue site that is injured, or may become injured as a result of an impairment (e.g., disease, medical condition), or may become injured during or following an interventional procedure such as an intravascular intervention. The term "intravascular intervention" includes a variety of corrective procedures that may be performed to at least partially resolve a stenotic, restenotic, or thrombotic condition in a blood vessel, usually an artery, such as a coronary artery. Usually, the corrective procedure will comprise balloon angioplasty. The corrective procedure may also comprise directional atherectomy, rotational atherectomy, laser angioplasty, stenting, or the like, where the lumen of the treated blood vessel is enlarged to at least partially alleviate a stenotic condition which existed prior to the treatment. The susceptible tissue site may include tissues associated with intracorporeal lumens, organs, or localized tumors. As used herein, the term "intracorporeal body" refers to body lumens or internal corporeal tissues and/or organs, within a corporeal body. The body lumen may be any blood vessel in the patient's vasculature, including veins, arteries, aorta, and particularly including coronary and peripheral arteries, as well as previously implanted grafts, shunts, fistulas, and the like. It will be appreciated that the present invention may also be applied to other body lumens, such as the biliary duct, which are subject to excessive neoplastic cell growth. Examples of internal corporeal tissues and organs, include various organs, nerves, glands, ducts, and the like. In an embodiment, the device includes luminal prostheses such as vascular stents or grafts. In another embodiment, the device may include, cardiac pacemaker leads or lead tips, cardiac defibrillator leads or lead tips, heart valves, sutures, or needles, pacemakers, orthopedic devices, appliances, implants or replacements, or portions of any of the above.

[15] As used herein the term "therapeutic capable agent" includes at least one compound which is either therapeutic as it is introduced to the corporeal body (e.g., human subject) under treatment, or becomes therapeutic after entering the corporeal body of the subject (or exposed to the surface of the corporeal body as the case may be), by for example, reaction with a native or non-native substance or condition. Examples of native conditions include pH (e.g. acidity), chemicals, temperature, salinity, conductivity, contractile or expansive changes of the body lumen/organ, and pulsating nature of the body fluids as they flow through or come in contact with the device; with non-native conditions including those such as magnetic fields, and ultrasound. In the present application, the chemical name of any of the therapeutic capable agents or other compounds is used to refer to the compound itself and to pro-drugs (precursor substances that are converted into an active form of the compound in the body), and/or pharmaceutical derivatives, analogues, or metabolites thereof

WO 03/037223

PCT/US02/34350

(bioactive compound to which the compound converts within the body directly or upon introduction of other agents or conditions (e.g., enzymatic, chemical, energy), or environment (e.g., pH)).

[16] In an embodiment, the device comprises a structure and at least one source of 5 at least one therapeutic capable agent associated with the structure. In one embodiment, the device further comprises a rate-controlling element disposed or formed adjacent at least a portion of the structure. The therapeutic capable agent is associated at least in part with either or both the structure and the rate-controlling element in a manner as to become available, immediately or after a delay period, to the susceptible tissue site upon introduction 10 of the device to the corporeal body. As used herein the term "associated with" refers to any form of association such as directly or indirectly being coupled to, connected to, disposed on, disposed within, attached to, adhered to, bonded to, adjacent to, entrapped in, and like configurations.

[17] In an embodiment, the device is implantable within a corporeal body including 15 an intracorporeal target site (e.g., body organs or lumens). The intracorporeal target site may include the susceptible tissue site or in the alternative it may be a supply site such as an artery which supplies blood to the susceptible tissue site.

[18] In one embodiment the structure may be an expandable structure. In another embodiment, the structure may have a substantially constant size or diameter, or alternatively 20 depending on the application and use, may be a contractable structure. The expandable structure may be in the form of a stent, which additionally maintains luminal patency, or in the form of a graft, which additionally protects or enhances the strength of a luminal wall. The device, may comprise at least in part, a scaffold, preferably formed at least in part from an open lattice. Optionally, the scaffold comprises an at least substantially closed surface. 25 The expandable structure may be radially expandable. The structure may be self-expanding or expandable by another object such as a balloon. In an embodiment, the structure includes at least one surface, usually, a tissue facing surface. In another embodiment, the structure includes a tissue facing surface, another surface usually a luminal surface, and two edge surfaces. In an embodiment, the structure may have an interior disposed between two 30 surfaces, usually, the tissue facing and the luminal surfaces. In an embodiment, the structure includes portions having different mechanical stress or strain profiles upon expansion or contraction, or areas which are substantially in the direct line of fluid (e.g., blood or other bodily fluids) flow through the body. By way of example, the different portions of the structure may exhibit different stress characteristics during expansion of the device when

WO 03/037223

PCT/US02/34350

implanted within the intracorporeal body. In one embodiment, the structure includes portions having relatively lower and portions having relatively higher mechanical stress or strain profiles with respect to one another. The term "having different mechanical profile" will herein be used to refer to this characteristic of the structure or prosthesis. In an embodiment, 5 when the device may include an axially different coating profile such that the prosthesis comprises a different profile of the therapeutic capable agent and/or the rate-controlling element which will be in the direct flow of the body fluids thus subject to more turbulent flow.

[19] The source may be disposed or formed adjacent at least a portion of the 10 structure. The source may be disposed or formed adjacent at least a portion of either or both surfaces of the expandable structure, within the interior of the structure disposed between the two surfaces, adjacent either or both the edges, or any combination thereof. The association of the therapeutic capable agent with either or both the structure and the rate-controlling element may be continuous or in discrete segments. In one embodiment, the source is 15 disposed or formed adjacent only a portion of the structure and/or the rate-controlling element, preferably, areas having lower mechanical stress profiles.

[20] The expandable structure may be formed of any suitable material such as 20 metals, polymers, or a combination thereof. In one embodiment, the expandable structure may be formed of an at least partially biodegradable material, selected from the group consisting of polymeric material, metallic materials, or combinations thereof. The at least partially biodegradable material, preferably degrades over time. Examples of polymeric material include poly-L-lactic acid, having a delayed degradation to allow for the recovery of the vessel before the structure is degraded. Examples of metallic material include metals or 25 alloys degradable in the corporeal body, such as stainless steel. An exemplary stent for use in the present invention is described in co-pending application No. 09/565,560, the full disclosure of which is incorporated herein by reference.

[21] In an embodiment, the device is a stent generally including a cylindrical frame having proximal and distal ends, and tissue and luminal facing surfaces. The device usually further comprises a plurality of radially expansible unit segments including rings. The rings 30 preferably have a serpentine shape. In an embodiment, the unit segments, preferably include segments having different mechanical profiles, as for example may be exhibit as a result of expansion. In an embodiment, some of the rings may be joined with at least one axially adjacent ring through expansion links. The links preferably have a sigmoidal shape, more preferably, an S shape having a relatively smooth profile along its length to minimize or

WO 03/037223

PCT/US02/34350

reduce kinking upon expansion. Similarly, the links may comprise segments having different mechanical profiles along their length. For example, the joint and/or links may have relatively lower mechanical profile portions along their lengths with relatively higher mechanical profile portions at bends, points, intersections, joints, or areas exposed to flow

5 turbulence. Preferably, the source is positioned adjacent the tissue facing surface of the structure. Preferably, the portion is an area of the structure having relatively lower mechanical profile.

[22] In one embodiment, the source and/or the rate-controlling element are independently disposed only on a portion of the structure, preferably, the portion having

10 relatively lower mechanical profile. In another embodiment, the source may be disposed on the relatively lower mechanical profile areas while the rate-controlling element is disposed over either the lower mechanical profile areas or the lower and higher mechanical profile areas.

[23] The therapeutic capable agent may be associated with either or both the

15 structure (e.g., expandable structure) and the rate-controlling element in one or more ways as described above. The therapeutic capable agent may be disposed adjacent (e.g., on or within) the expandable structure. Alternatively or additionally, the therapeutic capable agent may be disposed adjacent (e.g., on or within) the rate-controlling element, or in an interface between structure and the rate-controlling element, in a pattern that provides the desired performance

20 (e.g., release rate). In another embodiment, the device includes an outer layer including the therapeutic capable agent. In an embodiment, the therapeutic capable agent outer layer provides for a bulous release of the therapeutic capable agent upon introduction of the device to the corporeal body. In one embodiment, the source may comprise a plurality of compounds, as for example the therapeutic capable agent and another compound such as

25 another therapeutic capable agent or an enabling compound. Each of the plurality of compounds may be in the same or different area of the source.

[24] The rate-controlling element may be formed of a non-degradable, partially degradable, substantially degradable material, or a combination thereof. The material may be synthetic or natural; non-polymeric, polymeric, ceramic, or metallic; or a combination

30 thereof. The rate-controlling element may have a porous, microporous, nanoporous, or nonporous morphology, or any combinations thereof. Preferably, when the device comprise a porous rate-controlling element, at least one layer of a nonporous rate-controlling element is disposed between the source and the porous rate-controlling element.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

- [25] In a preferred embodiment the rate-controlling element is formed from a nonporous material, usually a nonporous conformal material. Examples of suitable nonporous material include, but not limited to: plasma deposited polymers; sputtered, evaporated, electroplated metals and/or alloys; glow discharge coating; polyethylene; polyurethanes; silicone rubber; cellulose; and parylene including parylene C, N, D, F, or combinations thereof, usually parylene C. In an embodiment, the device comprises a layer of another rate-controlling element which is configured to bind, at least partially, with the therapeutic capable agent. In an embodiment Bovine Serum Albumin (BSA) is disposed adjacent the nonporous rate-controlling element (e.g., parylene) such that as the therapeutic capable agent (e.g., mycophenolic acid) diffuses or elutes out of the nonporous rate-controlling element, the therapeutic capable agent binds with the BSA, further delaying or controlling the release of therapeutic capable agent. Other examples of another rate-controlling element capable of binding with the therapeutic capable agent include quaternary ammonium compounds such as polyethylene imine. In one embodiment a hydrogel compound is disposed under either or both the therapeutic capable agent and the rate-controlling element or in the matrix. As body fluids come in contact with the hydrogel compound, the hydrogel compound swells causing a change in the flow or diffusion properties of the therapeutic capable agent through the rate-controlling element, as for example by causing disruptions in the rate-controlling element layer.
- [26] As defined herein, "porous material" refers to a polymeric material or structure having an open cell structure. Such material can be classified as macroporous, microporous (e.g., having cell/pore size ranging from about 1 to about 100 microns), or nanoporous (e.g., having cell/pore size in nanometer range and larger than the actual length of the polymer chains making up the polymer). The typical chain length of such porous material ranges from about 2 to about 100 angstroms (Å). As used herein, "nonporous material" refers to materials including coatings, which have no pores or have pore size less than the normal free volume of the material. The free volume is associated with the space between molecules in a material accessible to segmental motions. In an embodiment the rate-controlling element has a free volume equal or less than twice the volume of the rate-controlling element molecule.
- [27] At the molecular level most, if not all, of the solid and/or nonporous polymers have at least some free volume which allows for chain motion. The dimension of the free volume space is usually in the order of fractions of the molecular chain length, thus the term nonporous. As temperature increases so does the chain motion and the free volume.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

[28] In an embodiment, the rate of release of the therapeutic capable agent from the source through the rate-controlling element (as an external layer covering the source and/or as a matrix material), is affected by the "partition coefficient" and diffusivity of the therapeutic capable agent molecule and the thickness of the rate-controlling element.

5 [29] The solubility of different therapeutic capable agents in the same nonporous polymeric rate-controlling element varies greatly. Therapeutic capable agent-polymeric rate-controlling element solubility depends on several factors including any one or more of the following: the difference in the chemical structure of the therapeutic capable agent and the nonporous polymeric rate-controlling element, the presence and characteristic of the 10 functional groups of the therapeutic capable agent and the rate-controlling element, hydrogen, ionic, or other bonding between the two, molecular weight, stereochemical configurations of the therapeutic capable agent and the nonporous polymeric rate-controlling element, crystalline/amorphous state, temperature of the system, activity coefficient of the therapeutic capable agent solute in the polymeric rate-controlling element, the molar heat of fusion 15 absorbed when the therapeutic capable agent crystals dissolve or solubilize into the polymeric rate-controlling element.

[30] The diffusion of the therapeutic capable agent through the nonporous polymeric rate-controlling element depends on a number of factors such as the molecular energy (e.g., vibration, rotation, translation), and intermolecular attraction/repulsion (between 20 the portion of the same material or that of between the two different material). The conformation of the polymer and the therapeutic capable agent and/or rate-controlling element depends on a variety of factors including the chain length, molecular structure, crystallinity, and degree of cross-linking.

[31] In an embodiment, where the rate-controlling element is formed from a 25 nonporous material, upon expansion of the structure within the intracorporeal body, the rate-controlling element may at least partially form areas of disruption on or within the rate-controlling element. The disruptions allow the transport of either or both the elution medium (e.g., bodily fluids such as blood, water, serum, tissue, interstitial fluid) to the source, or the therapeutic capable agent from the source to the targeted intracorporeal site. The transport of 30 the body fluids to the source assists in the transport of the therapeutic capable agent back to the targeted intracorporeal site. In one embodiment, the disruptions may be formed in the implanted device, at least in portions of the device which are in the direct line of fluid flow.

[32] By way of examples, a metallic material that at least partially degrades with time may be used as the rate-controlling element; as well as non-polymers having large

WO 03/037223

PCT/US02/34350

molecular weight, polar or non-polar functional groups, electrical charge, steric hindrance groups, hydrophobic, hydrophilic, or amphiphilic moieties. It should be appreciated that the device may comprise a plurality of rate-controlling elements, each having same or different chemical and physical profiles and characteristics, each being present at similar or different locations, and including none, same, or different therapeutic capable agents. In another embodiment, the device may include areas (e.g., distal and proximal ends of the device) having variable thickness of both the source and the rate-controlling element to allow for slower or faster release.

[33] Suitable nondegradable or slow degrading rate-controlling element materials include, but are not limited to, polyurethane, polyethylenes imine, cellulose acetate butyrate, ethylene vinyl alcohol copolymer, silicone, polytetrafluoroethylene (PTFE), parylene, parylast, poly (methyl methacrylate butyrate), poly-N-butyl methacrylate, poly (methyl methacrylate), poly 2-hydroxy ethyl methacrylate, poly ethylene glycol methacrylates, poly vinyl chloride, poly(dimethyl siloxane), poly(tetrafluoroethylene), poly (ethylene oxide), poly ethylene vinyl acetate, poly carbonate, poly acrylamide gels, N-vinyl-2-pyrrolidone, maleic anhydride, Nylon, quaternary ammonium compounds including stearyl ammonium chloride and benzyl ammonium chloride, cellulose acetate butyrate (CAB) and the like, including other synthetic or natural polymeric substances; mixtures, copolymers, and combinations thereof. In an embodiment the rate-controlling element is formed from a material selected from the group consisting of silicone, polytetrafluoroethylene, parylast, polyurethane, parylene, cellulose acetate butyrate; mixtures, copolymers and combinations thereof.

[34] Suitable biodegradable rate-controlling element materials include, but are not limited to, poly(lactic acid), poly(glycolic acid) and copolymers, poly dioxanone, poly (ethyl glutamate), poly (hydroxybutyrate), polyhydroxyvalerate and copolymers, polycaprolactone, polyanhydride, poly(ortho esters); poly (iminocarbonates), polyester amides, polyester amines, polycyanoacrylates, polyphosphazenes, copolymers and other aliphatic polyesters, or suitable copolymers thereof including copolymers of poly-L-lactic acid and poly-e-caprolactone; mixtures, copolymers, and combinations thereof. Other examples of suitable material include polymers, as disclosed in US Patent No. 5,610,241 and issued to Lee et al., and incorporated herein by reference in its entirety. Lee discloses graft polymers having a biodegradable backbone and side chains with reactive amino acid groups and/or protected amino acid groups. The graft polymers are obtained from a biodegradable homopolymer or copolymer starting material having carbonyl group and carbon alpha to carbon of the carbonyl group and having H atom on carbon alpha to carbonyl carbon and consisting

WO 03/037223

PCT/US02/34350

essentially of biodegradable homopolymer or copolymer backbone joined at backbone carbon alpha to backbone carbonyl group, to the chain amino acid pendant group at a carbonyl moiety of the pendant group, which side chain amino acid pendant group contains reactive amino acid group(s) and/or protected amino acid groups.

5 [35] The graft polymers are prepared by reacting amino acid halide having other reactive groups protected, with biodegradable polymer containing carbanion on carbon alpha to carbon of carbonyl group, and then deprotecting the protected groups.

[36] Suitable natural material include: fibrin, albumin, collagen, gelatin, glycosoaminoglycans, oligosaccharides & poly saccharides, chondroitin, phospholipids, 10 phosphorylcholine, glycolipids, proteins, amino acids, cellulose, and mixtures, copolymers, or combinations thereof. In an embodiment, the rate-controlling element comprises Bovine Serum Albumin (BSA).

[37] Other suitable material include, titanium, chromium, Nitinol, gold, stainless steel, metal alloys, ceramics, or a combination thereof; and other compounds that may release 15 the therapeutic capable agent as a result of interaction (e.g., chemical reaction, high molecular weight, steric hindrance, hydrophobicity, hydrophilicity, amphiphilicity, heat) of the therapeutic capable agent with the rate-controlling element material (e.g., a non-polymer compound). By way of example, a combination of two or more metals or metal alloys with different galvanic potentials to accelerate corrosion by galvanic corrosion pathways may also 20 be used.

[38] The degradable material may degrade by bulk degradation or hydrolysis. In an embodiment, the rate-controlling element degrades or hydrolyzes throughout, or preferably, by surface degradation or hydrolysis, in which a surface of the rate-controlling element degrades or hydrolyzes over time while maintaining bulk integrity. In another 25 embodiment, hydrophobic rate-controlling elements are preferred as they tend to release therapeutic capable agent at desired release rate. A non-degradable rate-controlling element may release therapeutic capable agent by diffusion.

[39] In an embodiment, the therapeutic capable agent itself is a rate-controlling element, as for example, when the therapeutic capable agent is a polymeric material. In an 30 embodiment, the therapeutic capable agent, alone or in combination with a matrix material, forms a matrix. The term "matrix" as used herein refers to an association between the therapeutic capable agent and the rate-controlling element and/or other compounds. In an embodiment, the matrix comprises a matrix interface formed between the rate-controlling element and the therapeutic capable agent and/or other compound/s. In an embodiment, the

WO 03/037223

PCT/US02/34350

rate-controlling element may comprise multiple adjacent layers formed from the same or different material. The therapeutic capable agent may be present adjacent one or more of the rate-controlling element layers. Additionally and/or alternatively, the therapeutic capable agent may form a matrix and/or matrix interface with one or more of the rate-controlling element layers.

5 [40] The therapeutic capable agent may be selected from a group consisting of immunosuppressants, anti-inflammatories, anti-proliferatives, anti-migratory agents, anti-fibrotic agents, proapoptotics, calcium channel blockers, anti-neoplastics, anti-cancer agents, antibodies, anti-thrombotic agents, anti-platelet agents, IIb/IIIa agents, antiviral agents, and a combination thereof.

10 [41] Specific examples of therapeutic capable agent include: mycophenolic acid, mycophenolate mofetil, mizoribine, methylprednisolone, dexamethasone, Certican™, rapamycin, Triptolide™, Methotrexate™, Benidipine™, Ascomycin™, Wortmannin™, LY294002, Camptothecin™, Topotecan™, hydroxyurea, Tacrolimus™ (FK 506), 15 cyclophosphamide, cyclosporine, daclizumab, azathioprine, prednisone, Gemcitabine™, cilostazol (Pletal™), tranilast, quercetin, suramin; metabolites, derivatives, and combinations thereof.

12 [42] In an embodiment, the source of the therapeutic capable agent is a polymeric material including therapeutic capable agent moieties as a structural subunit of the polymer. 20 The therapeutic capable agent moieties are polymerized and associated to one another through suitable linkages (e.g. ethylenic) forming polymeric therapeutic capable agent. Once the polymeric therapeutic capable agent is brought into contact with tissue or fluid such as blood, the polymeric therapeutic capable agent subunits disassociate. Alternatively, the therapeutic capable agent may be released as the polymeric therapeutic capable agent 25 degrades or hydrolyzes, preferably, through surface degradation or hydrolysis, making the therapeutic capable agent available to the susceptible tissue site, preferably over a period of time. Examples of methods and compounds for polymerizing therapeutic capable agents are described in WO 99/12990 Patent Application by Kathryn Uhrich, entitled "Polyanhydrides With Therapeutically Useful Degradation Products," and assigned to Rutgers University, the 30 full disclosure of which is incorporated herein by reference. An example of a therapeutic capable agents and a suitable reaction ingredient unit includes, mycophenolic acid with adipic acid and/or salicylic acid in acid catalyzed esterification reaction; mycophenolic acid with aspirin and/or adipic acid in acid catalyzed esterification reaction, mycophenolic acid with other NSAIDS, and/or adipic acid in acid catalyzed esterification reaction. In an

WO 03/037223

PCT/US02/34350

embodiment, the polymeric therapeutic capable agent may be associated with a polymeric and/or metallic backbone.

[43] The devices of the present invention may be configured to release or make available the therapeutic capable agent at one or more phases, the one or more phases having similar or different performance (e.g., release) profiles. The therapeutic capable agent may be made available to the tissue at amounts which may be sustainable, intermittent, or continuous; in one or more phases and/or rates of delivery; effective to reduce any one or more of smooth muscle cell proliferation, inflammation, immune response, hypertension, or those complementing the activation of the same. Any one of the at least one therapeutic 10 capable agents may perform one or more functions, including preventing or reducing proliferative/restenotic activity, reducing or inhibiting thrombus formation, reducing or inhibiting platelet activation, reducing or preventing vasospasm, or the like.

[44] The release rate may be further controlled by the size, quantity, location, elasticity of the rate-controlling element (i.e., as the polymeric rate-controlling element 15 stretches or relaxes during flexing of the device), and the hydrophobicity of the therapeutic capable agent. By way of example, a methylprednisolone (MP) therapeutic capable agent being more hydrophobic than mycophenolic acid (MPA) releases at a slower rate into the surrounding intracorporeal site or elusion medium than mycophenolic acid.

[45] The total amount of therapeutic capable agent made available to the tissue 20 depends in part on the level and amount of desired therapeutic result. The therapeutic capable agent may be made available at one or more phases, each phase having similar or different release rate and duration as the other phases. The release rate may be pre-defined. In an embodiment, the rate of release may provide a sustainable level of therapeutic capable agent to the susceptible tissue site. In another embodiment, the rate of release is substantially 25 constant. The rate may decrease and/or increase over time, and it may optionally include a substantially non-release period. The release rate may comprise a plurality of rates. In an embodiment the plurality of release rates include at least two rates selected from the group consisting of substantially constant, decreasing, increasing, substantially non-releasing.

[46] The total amount of therapeutic capable agent made available or released will 30 typically be in an amount ranging from about 0.1 ug to about 10 g, generally from about 0.1 ug to about 10 mg, preferably from about 1 ug to about 10 mg, more preferably from about 1 ug to about 2 mg, from 10 ug to about 2 mg, or from about 50 ug to about 1 mg.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

[47] In an embodiment, the therapeutic capable agent may be released in a time period, as measured from the time of implanting of the device, ranging from about 1 day to about 200 days; from about 1 day to about 45 days; or from about 7 days to about 21 days.

[48] In an embodiment the release rate of the therapeutic capable agent per day 5 may range from about 0.001 micrograms (ug) to about 1000 ug, usually from about 0.001 ug to about 200 ug, normally from about 0.5 ug to about 200 ug, and typically from about 1 ug to about 60 ug.

[49] In one embodiment, the rate-controlling element is configured to have 10 properties, physical and/or chemical properties (e.g., physical dimensions such as thickness and chemical properties such as polymer chemical structure) such that the flux density of the therapeutic capable agent across the rate-controlling element (or through the matrix as the case may be) to the targeted tissue site ranges from about  $1.71 \times 10^{-14}$  ug/(cm<sup>2</sup>s) to about  $1.71 \times 10^{-8}$  ug/(cm<sup>2</sup>s), usually from about  $1.71 \times 10^{-14}$  ug/(cm<sup>2</sup>s) to about  $1.343 \times 10^{-9}$  ug/(cm<sup>2</sup>s), normally from about  $8.57 \times 10^{-12}$  ug/(cm<sup>2</sup>s) to about  $3.43 \times 10^{-9}$  ug/(cm<sup>2</sup>s), and 15 typically from about  $1.71 \times 10^{-11}$  ug/(cm<sup>2</sup>s) to about  $1.03 \times 10^{-9}$  ug/(cm<sup>2</sup>s). The desired flux density is affected by the total interfacial area between the therapeutic capable agent and the rate-controlling element, the diffusion coefficient of the therapeutic capable agent across (or through the matrix) the rate-controlling element. Thus, depending on the nature of the drug 20 and the desired therapeutic dosages (e.g., total flux (ug/day)) and the design of the device (e.g., total area of the device including therapeutic capable agent), the various properties (e.g., physical and/or chemical) may be configured to bring about the desired result.

[50] The therapeutic capable agent may be made available at an initial phase and 25 one or more subsequent phases. When the therapeutic capable agent is delivered at different phases, the initial delivery rate will typically be from about 0 to about 99 % of the subsequent release rates, usually from about 0 % to about 90 %, preferably from about 0 % to 75 %. In an embodiment a mammalian tissue concentration of the substance at an initial phase will typically be within a range from about 0.001 nanogram (ng)/mg of tissue to about 100 ug/mg of tissue; from about 1 ng/mg of tissue to about 100 ug/mg of tissue; from about 1 ng/mg of tissue to about 10 ug/mg of tissue. A mammalian tissue concentration of the substance at a 30 subsequent phase will typically be within a range from about 0.001 ng/mg of tissue to about 600 ug/mg of tissue, preferably from about 1 ng/mg of tissue to about 10 ug/mg of tissue.

[51] The rate of delivery during the initial phase will typically range from about 0.001 ng to about 50 ug per day, usually from about 0.1 ug to about 30 ug per day, more preferably, from about 1 ug per day to about 20 ug per day. The rate of delivery at the

WO 03/037223

PCT/US02/34350

subsequent phase may range from about 0.01 ug per day to about 200 ug per day, usually from about 1ug per day to about 100 ug per day. In one embodiment, the therapeutic capable agent is made available to the susceptible tissue site in a programmed and/or controlled manner with increased efficiency and/or efficacy. Moreover, the present invention provides 5 limited or reduced hindrance to endothelialization of the vessel wall.

[52] The duration of the initial, subsequent, and any other additional phases may vary. For example, the release of the therapeutic capable agent may be delayed from the initial implantation of the device. Typically the delay is sufficiently long to allow the generation of sufficient cellularization or endothelialization at the treated site. Typically, the 10 duration of the initial phase will be sufficiently long to allow initial cellularization or endothelialization at, at least part of the device. Typically, the duration of the initial phase whether being a delayed phase or a release phase, is usually less than about 12 weeks, more usually from about 1 hour to about 8 weeks, more preferably from about 12 hours to about 4 weeks, from about 12 hours to about 2 weeks, from about 1 day to about 2 weeks, or from 15 about 1 day to about 1 week.

[53] The durations of the one or more subsequent phases may also vary, typically being from about 4 hours to about 24 weeks, from about 1 day to about 12 weeks, from about 2 days to about 8 weeks, more preferably in from about of 3 days to about 50 days. In an 20 embodiment, the duration specified relates to a vascular environment. The more than one phase may include similar or different durations, amounts, and/or rates of release. For example, in one scenario, there may be an initial phase of delay, followed by a subsequent phase of release a first subsequent rate, and second subsequent phase at a second subsequent rate of release, and the like.

[54] When the device includes the source including a plurality of compounds (e.g., 25 first therapeutic capable agent and an another compound such as another therapeutic capable agent or enabling compound), the plurality of compounds may be released at different times and/or rates, from the same or different layers when present. Each of the plurality of compounds may be made available independently of another, simultaneous with, or subsequent to the interventional procedure, and may be simultaneous or sequential with one 30 another. For example, a first therapeutic capable agent (e.g., Triptolide™ may be released within a time period of 1 day to 45 days with the second therapeutic capable agent (e.g., mycophenolic acid) released within a time period of 2 days to 3 months, from the time of interventional procedure.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

[55] Furthermore, a biocompatible (e.g., blood compatible) layer may be formed over the source and/or the most outer layer of the device, to make or enhance the biocompatibility of the device. Suitable biocompatible material for use as the biocompatible layer include, but are not limited to, polyethylene glycol (PEG), polyethylene oxide (PEO),  
5 hydrogels, silicone, polyurethanes, heparin coatings.

[56] In an embodiment, the device further includes another compound, such as another therapeutic capable agent, or another compound enabling and/or enhancing either or both the release and efficacy of the therapeutic capable agent. The another therapeutic capable agent may be associated with expandable structure in the same or different manner as  
10 the first therapeutic capable agent.

[57] The another therapeutic capable agent may act in synergy with the therapeutic capable agent, in ways such as compensating for the possible reactions and by-products that can be generated by the therapeutic capable agent. By way of example, the therapeutic capable agent may reduce generation of desired endothelial cells, thus by including a suitable  
15 another therapeutic capable agent, more endothelialization may be achieved.

[58] The another therapeutic capable agent may comprise at least one compound selected from the group consisting of anti-cancer agents; chemotherapeutic agents; thrombolytics; vasodilators; antimicrobials or antibiotics antimitotics; growth factor antagonists; free radical scavengers; biologic agents; radiotherapeutic agents; radiopaque  
20 agents; radiolabelled agents; anti-coagulants such as heparin and its derivatives; anti-angiogenesis therapeutic capable agents such as Thalidomide™; angiogenesis therapeutic capable agents; PDGF-B and/or EGF inhibitors; anti-inflammatories including psoriasis therapeutic capable agents; riboflavin; tiazofurin; zafurin; anti-platelet agents including cyclooxygenase inhibitors such as acetylsalicylic acid, ADP inhibitors such as clopidogrel  
25 (e.g., Plavix™) and ticlodipine (e.g., Ticlid™), phosphodiesterase III inhibitors such as cilostazol (e.g., Plletal™), glycoprotein IIb/IIa agents such as abciximab (e.g., Rheopro™); eptifibatide (e.g., Integritin™), and adenosine reuptake inhibitors such as dipyridamoles; healing and/or promoting agents including anti-oxidants, nitrogen oxide donors; antiemetics; antinauseants; derivatives and combinations thereof. The another therapeutic agent may be  
30 released prior to, concurrent with, or subsequent to, the therapeutic capable agent, at similar or different rates and phases.

[59] In an embodiment, the another compound comprises, an enabling compound respondable to an external form of energy, or native condition, to affect the release of the therapeutic capable agent. The respondable compound may be associated with the

WO 03/037223

PCT/US02/34350

therapeutic capable agent, the rate-controlling element, the expandable structure, or a combination thereof. The second enabling compound may be formed from magnetic particles coupled to the therapeutic capable agent. The energy source may be a magnetic source for directing a magnetic field at the prosthesis after implantation to effect release of the therapeutic capable agent.

5 [60] In an embodiment of a method for making the devices of the present invention, an implantable structure is provided with a source of therapeutic capable agent. The therapeutic capable agent-coated structure is then heated to a temperature, usually to a temperature about the same as the melting point of the therapeutic capable agent or less, for a period of time. Lower or higher temperatures may also be used depending on the duration of the heating step. In an embodiment, the heating helps in a change in the crystallinity of the therapeutic capable agent, thus providing for a more uniform surface under the rate-controlling element. In an alternate embodiment, the therapeutic capable agent-coated structure is heated after the rate-controlling element has also be provided on the structure.

10 [61] In another embodiment, the therapeutic capable agent/rate-controlling element-coated structure is heated to a temperature about the same or lower than the glass transition temperature (Tg) of the rate-controlling element. Higher or lower temperatures may also be used with appropriate adjustment of the duration of the heating step. In one embodiment, the heating is performed under vacuum and/or in the absence of oxygen. The 15 heating of the coated device to this temperature, assists in reducing the residual stress of the device, thus reducing the likelihood of formation of undesirable disruption in the rate-controlling element coating. It should be noted, that in some embodiments, the presence of disruptions before and/or after the device is implanted in the intracorporeal body may be purposefully designed into the device. Other forms of energy other than heat, may also be 20 used in the reduction of the residual stress, for example, ultrasound, or vibrational energy.

25 [62] The present invention still further provides intracorporeal devices comprising an implantable scaffold having at least one source of at least one therapeutic capable agent associated therewith and configured to be released when the scaffold is implanted. A rate-controlling element comprising a non-porous material covers at least a portion of the source. 30 Preferably, the non-porous material comprises parylene, more preferably consisting essentially of paralyne, and often consisting of parylene. Other non-porous materials, however, may also find use, such as plasma deposited polymers, sputtered materials, evaporated materials, electroplated metals, electroplated alloys, glow discharge coating, polyethylenes, polyurethanes, silicone rubber, cellulose, and the like. Usually, the non-

WO 03/037223

PCT/US02/34350

porous layers will become at least partially porous when exposed to the conditions in the implanted region, typically a blood vessel. Alternatively, the rate controlling member may become disrupted, e.g., crack or form holes, when implanted. Often, a therapeutic capable agent will be present in the rate-controlling element, usually being the same substance as in the source.

## 5 BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

- [63] FIGS. 1A through 1C are cross-sectional views of a device embodying features of the present invention and implanted in a body lumen.
- [64] FIGS. 2A through 2N are cross-sectional views of various embodiments of the 10 delivery prosthesis of FIGS. 1A-1C taken along line 2-2.
- [65] FIG. 3 is a schematic representation of an exemplary stent for use as the device of the present invention.
- [66] FIGS. 4A and 4B are schematic representations of an expanded view of a portion of the Stent of FIG. 3 showing areas having different mechanical profiles.
- 15 [67] FIGS. 5A through 8D are schematic representations of different embodiments of the stent of FIG. 4A.
- [68] FIGS. 9A through 9D is a schematic representation of an embodiment of the stent of FIG. 4A having an aperture in the rate-controlling element.
- [69] FIGS. 10A through 10D are schematic representation of different 20 embodiments of methods for making the stent of FIG. 9.
- [70] FIGS. 11A and 11B are schematic representations of an embodiment of the stent of FIG. 4A having deliberate disrupted areas.
- [71] FIG. 12 is a schematic representation of an embodiment of a method of 25 making the stent of FIG. 4A disposed on a rotating mandrel.
- 25 [72] FIGS. 13A through 13D are schematic representation of different embodiments of apparatus and methods for making the stents of FIG. 4A.
- [73] FIGS. 14A through 14C are schematic representations of another embodiment of masking apparatus and methods for making the stent of FIG. 4A.
- [74] FIGS. 15A and 15B are schematic representations of spray apparatus and 30 methods for making the stent of FIG. 4A.
- [75] FIG. 16 is a graphical representation of the release of a therapeutic capable agent over a predetermined time period.
- [76] FIGS. 17A, 17B, 18A, 18B, 19A through 19E, 20A, 20B, 21A, and 21B are graphical representations of the performance of various therapeutic capable agents.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

[77] FIG. 22 are graphical representations of the performance of stents having different thicknesses of rate-controlling element.

[78] FIGS. 23A and 23B are graphical representation of different embodiments of stents showing the effect of apertures in the rate-controlling element on release rate of therapeutic capable agent.

[79] FIG. 24 is a graphical representation of the stent of FIG. 4A showing the effect of masking during coating of the therapeutic capable agent.

[80] FIG. 25 is a graphical representation of the stent of FIG. 4A showing the effect of heating of stent on the release of therapeutic capable agent.

10 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[81] FIGS. 1A-1C, and cross-sectional drawings FIGS. 2A-2N, illustrate a device 10, such as a prosthesis 13, embodying features of the invention and generally including an expandable structure 16 implantable in an intracorporeal body, such as body lumen 19 including a susceptible tissue site 22, and a source 25 adjacent the expandable structure 16 including a therapeutic capable agent 28. The device 10, as shown, is disposed in the body lumen 19. It should be appreciated, that although the source 25 as depicted in the figures is disposed adjacent a surface of the expandable structure, the word adjacent is not intended to be limited by the exemplary figures or descriptions.

[82] As used herein the term "therapeutic capable agent" includes at least one compound which is either therapeutic as it is introduced to the corporeal body (e.g., human subject) under treatment, or becomes therapeutic after entering the corporeal body of the subject (or exposed to the surface of the corporeal body as the case may be), by for example, reaction with a native or non-native substance or condition. Examples of native conditions include pH (e.g. acidity), chemicals, temperature, salinity, conductivity, contractile or expansive changes of the body lumen/organ, and pulsating nature of the body fluids as they flow through or come in contact with the device; with non-native conditions including those such as magnetic fields, and ultrasound. In the present application, the chemical name of any of the therapeutic capable agents or other compounds is used to refer to the compound itself and to pro-drugs (precursor substances that are converted into an active form of the compound in the body), and/or pharmaceutical derivatives, analogues, or metabolites thereof (bioactive compound to which the compound converts within the body directly or upon introduction of other agents or conditions (e.g., enzymatic, chemical, energy), or environment (e.g., pH)).

WO 03/037223

PCT/US02/34350

[83] The expandable structure may be formed of any suitable material such as metals, polymers, or a combination thereof. In one embodiment, the expandable structure may be formed of an at least partially biodegradable material, selected from the group consisting of polymeric material, metallic materials, or combinations thereof. The at least partially biodegradable material, preferably degrades over time. Examples of polymeric material include poly-L-lactic acid, having a delayed degradation to allow for the recovery of the vessel before the structure is degraded. Examples of metallic material include metals or alloys degradable in the corporeal body, such as stainless steel.

[84] The therapeutic capable agent may be selected from a group consisting of immunosuppressants, anti-inflammatories, anti-proliferatives, anti-migratory agents, anti-fibrotic agents, proapoptotics, calcium channel blockers, anti-neoplastics, anti-cancer agents, antibodies, anti-thrombotic agents, anti-platelet agents, IIb/IIIa agents, antiviral agents, and a combination thereof.

[85] Specific examples of therapeutic capable agent include: mycophenolic acid, mycophenolate mofetil, mizoribine, methylprednisolone, dexamethasone, Certican™, rapamycin, Triptolide™, Methotrexate™, Benidipine™, Ascomycin™, Wortmannin™, LY294002, Camptothecin™, Topotecan™, hydroxyurea, Tacrolimus™ (FK 506), cyclophosphamide, cyclosporine, daclizumab, azathioprine, prednisone, Gemcitabine™, cilostazol (Pletal™), tranilast, quercetin, suramin; metabolites, derivatives, and combinations thereof.

[86] In an embodiment, the source of the therapeutic capable agent is a polymeric material including therapeutic capable agent moieties as a structural subunit of the polymer. The therapeutic capable agent moieties are polymerized and associated to one another through suitable linkages (e.g. ethylenic) forming polymeric therapeutic capable agent. Once the polymeric therapeutic capable agent is brought into contact with tissue or fluid such as blood, the polymeric therapeutic capable agent subunits disassociate. Alternatively, the therapeutic capable agent may be released as the polymeric therapeutic capable agent degrades or hydrolyzes, preferably, through surface degradation or hydrolysis, making the therapeutic capable agent available to the susceptible tissue site, preferably over a period of time. Examples of methods and compounds for polymerizing therapeutic capable agents are described in WO 99/12990 Patent Application by Kathryn Uhrich, entitled "Polyanhydrides With Therapeutically Useful Degradation Products," and assigned to Rutgers University, the full disclosure of which is incorporated herein by reference. An example of a therapeutic capable agents and a suitable reaction ingredient unit includes, mycophenolic acid with adipic

WO 03/037223

PCT/US02/34350

acid and/or salicylic acid in acid catalyzed esterification reaction; mycophenolic acid with aspirin and/or adipic acid in acid catalyzed esterification reaction, mycophenolic acid with other NSAIDS, and/or adipic acid in acid catalyzed esterification reaction. In an embodiment, the polymeric therapeutic capable agent may be associated with a polymeric and/or metallic backbone.

5 [87] The expandable structure 16, as shown without intending any limitation, has a tissue facing surface 31 and luminal facing surface 34, and optionally an interior 37 which may include a lumen as shown in FIG. 2B. It will be appreciated that the following 10 depictions are for illustration purposes only and do not necessarily reflect the actual shape, size, configuration, or distribution of the prosthesis 13. The prosthesis may have a continuous structure or an intermittent structure as the case may be with many stents (e.g., the cross section of the stent does not entirely include a substrate forming the expandable structure – for example, some stents have a screen or mesh like cross section). The source 15 may be disposed or formed adjacent at least a portion of either or both the luminal facing surface, as shown in FIG. 1B; and the tissue facing surface, as shown in FIG. 1C; within the interior of the expandable structure, or any combination thereof.

10 [88] The source 25 for making the therapeutic capable agent available to therapeutic capable agent is associated with expandable structure, in one or more configurations. The source as shown in FIGS. 2A and 2B is within the expandable structure 16, as for example, when a matrix 40 is formed by the expandable structure 16 and the therapeutic capable agent 28, or when the therapeutic capable agent 28 is disposed within the interior (or the exterior of the expandable structure 16 as the case may be), 37 of the expandable structure 16. In an embodiment, the source 25 has a thickness typically in a range from about 1 angstroms (A) to about 50 microns (μm), from about 100 angstroms to about 20 25 microns, usually from about 100 angstroms to about 10 microns, normally from about 5000 angstroms to about 5 microns, and nominally from about 7500 angstroms to about 2 microns.

20 [89] Now referring to FIG. 2C, the device further comprises a rate-controlling element 43. The rate-controlling element may be formed over at least a portion of the expandable structure 16 for controlling the release of the therapeutic capable agent 28 from the matrix 40 or the interior 37 of the expandable structure. The source may be the rate-controlling element itself when the therapeutic capable agent is a polymeric therapeutic 30 capable agent.

[90] In an embodiment, the source may comprise a matrix comprising the therapeutic capable agent and a matrix forming material. By way of example, the source may

WO 03/037223

PCT/US02/34350

comprise a matrix comprising mycophenolic acid and albumin (e.g., Bovine Serum Albumin or BSA). The presence of the matrix material for which the therapeutic capable agent has an affinity for, as for example BSA, reduces the rate of elusion (thus release) of mycophenolic acid to the susceptible tissue site.

5 [91] The rate-controlling element may be formed of a non-degradable, partially degradable, substantially degradable material, or a combination thereof. The material may be synthetic or natural; non-polymeric, polymeric, ceramic, or metallic; or a combination thereof. The rate-controlling element may have a porous, microporous, nanoporous, or nonporous morphology, or any combinations thereof. Preferably, when the device comprise  
10 a porous rate-controlling element, at least one layer of a nonporous rate-controlling element is disposed between the source and the porous rate-controlling element.

[92] In a preferred embodiment the rate-controlling element is formed from a nonporous material, usually a nonporous conformal material. Example of suitable nonporous material include, but not limited to: plasma deposited polymers; sputtered, 15 evaporated, electroplated metals and/or alloys; glow discharge coating; polyethylene; polyurethanes; silicone rubber; cellulose; and parylene including parylene C, N, D, F, or combinations thereof, usually parylene C.

[93] Suitable nondegradable or slow degrading rate-controlling element materials include, but are not limited to, polyurethane, polyethylenes imine, cellulose acetate butyrate, 20 ethylene vinyl alcohol copolymer, silicone, polytetrafluoroethylene (PTFE), parylene, parylast, poly (methyl methacrylate butyrate), poly-N-butyl methacrylate, poly (methyl methacrylate), poly 2-hydroxy ethyl methacrylate, poly ethylene glycol methacrylates, poly vinyl chloride, poly(dimethyl siloxane), poly(tetrafluoroethylene), poly (ethylene oxide), poly ethylene vinyl acetate, poly carbonate, poly acrylamide gels, N-vinyl-2-pyrrolidone, maleic anhydride, 25 Nylon, quaternary ammonium compounds including stearyl ammonium chloride and benzyl ammonium chloride, cellulose acetate butyrate (CAB) and the like, including other synthetic or natural polymeric substances; mixtures, copolymers, and combinations thereof. In an embodiment the rate-controlling element is formed from a material selected from the group consisting of silicone, polytetrafluoroethylene, parylast, polyurethane, parylene, cellulose acetate butyrate; mixtures, copolymers and combinations thereof.

[94] Suitable biodegradable rate-controlling element materials include, but are not limited to, poly(lactic acid), poly(glycolic acid) and copolymers, poly dioxanone, poly (ethyl glutamate), poly (hydroxybutyrate), polyhydroxyvalerate and copolymers, polycaprolactone, polyanhydride, poly(ortho esters); poly (imino carbonates), polyester amides, polyester

WO 03/037223

PCT/US02/34350

amines, polycyanoacrylates, polyphosphazenes, copolymers and other aliphatic polyesters, or suitable copolymers thereof including copolymers of poly-L-lactic acid and poly-*ε*-caprolactone; mixtures, copolymers, and combinations thereof. Other examples of suitable material include polymers, as disclosed in US Patent No. 5,610,241 and issued to Lee et al., and incorporated herein by reference in its entirety. Lee discloses graft polymers having a biodegradable backbone and side chains with reactive amino acid groups and/or protected amino acid groups. The graft polymers are obtained from a biodegradable homopolymer or copolymer starting material having carbonyl group and carbon alpha to carbon of the carbonyl group and having H atom on carbon alpha to carbonyl carbon and consisting essentially of biodegradable homopolymer or copolymer backbone joined at backbone carbon alpha to backbone carbonyl group, to the chain amino acid pendant group at a carbonyl moiety of the pendant group, which side chain amino acid pendant group contains reactive amino acid group(s) and/or protected amino acid groups.

[95] The graft polymers are prepared by reacting amino acid halide having other reactive groups protected, with biodegradable polymer containing carbanion on carbon alpha to carbon of carbonyl group, and then deprotecting the protected groups.

[96] Suitable natural material include: fibrin, albumin, collagen, gelatin, glycosoaminoglycans, oligosaccharides & poly saccharides, chondroitin, phospholipids, phosphorylcholine, glycolipids, proteins, amino acids, cellulose, and mixtures, copolymers, or combinations thereof. In an embodiment, the rate-controlling element comprises Bovine Serum Albumin (BSA).

[97] Other suitable material include, titanium, chromium, Nitinol, gold, stainless steel, metal alloys, ceramics, or a combination thereof; and other compounds that may release the therapeutic capable agent as a result of interaction (e.g., chemical reaction, high molecular weight, steric hindrance, hydrophobicity, hydrophilicity, amphiphilicity, heat) of the therapeutic capable agent with the rate-controlling element material (e.g., a non-polymer compound). By way of example, a combination of two or more metals or metal alloys with different galvanic potentials to accelerate corrosion by galvanic corrosion pathways may also be used.

[98] The degradable material may degrade by bulk degradation or hydrolysis. In an embodiment, the rate-controlling element degrades or hydrolyzes throughout, or preferably, by surface degradation or hydrolysis, in which a surface of the rate-controlling element degrades or hydrolyzes over time while maintaining bulk integrity. In another embodiment, hydrophobic rate-controlling elements are preferred as they tend to release

WO 03/037223

PCT/US02/34350

therapeutic capable agent at desired release rate. A non-degradable rate-controlling element may release therapeutic capable agent by diffusion.

[99] FIG. 2D illustrates features of an embodiment having the therapeutic capable agent 28 disposed between one of the tissue or luminal facing surfaces of the expandable structure and the rate-controlling element 43.

[100] As shown in FIG. 2E, the source 25 includes the rate-controlling element 43 formed adjacent at least a portion of one of the tissue or luminal facing surfaces of the expandable structure 16 and forming the matrix 40 with the therapeutic capable agent 28. As noted earlier, the therapeutic capable agent 28 may itself act as a rate-controlling element, as for example, when the polymeric therapeutic capable agent forms a matrix.

[101] The matrix may be formed between the rate-controlling element 43 and the expandable structure 16 and forming a matrix interface 46 therebetween and/or between the therapeutic capable agent 28 and the rate-controlling element 43, as shown in FIGS. 2F and 2G. The matrix interface may be formed as a result of the physical disposition of the two layers (e.g., rate-controlling element and the therapeutic capable agent. Alternatively and/or additionally, the matrix interface may be formed as a result of chemical reaction between the therapeutic capable agent and a polymer, oligomer, coupling agent, or small molecule. The matrix interface, preferably, further provides controlling of the release of the therapeutic capable agent to the susceptible tissue site.

[102] In an embodiment, features of which are shown in FIG. 2H, the outer most layer of the prosthesis 13 may be formed of the therapeutic capable agent with or without a matrix interface 46 formed between the outer most layer and the other layers. It should be noted, that the therapeutic capable agent 28, although as shown in most figures as discrete particles, may form a smooth layer or a layer of particles, as for example as part of matrix interface 46 as shown in FIG. 2H.

[103] In an alternate embodiment, features of which are shown in FIG. 2I, at least one layer of a second rate-controlling element 49 is formed over the matrix 40, further affecting the release rate of the therapeutic capable agent 28 to the susceptible tissue site. The second rate-controlling element 49 may be of the same or different material than that forming the first rate-controlling element 43.

[104] Now referring now to FIGS. 2J and 2K, the source may comprise, a plurality of compounds, as for example the first therapeutic capable agent 28 and another compound 50 such as another therapeutic capable agent 50 or an enabling compound 61 (FIG. 2N). Each of the plurality of compounds may be in the same or different area of the source. For

WO 03/037223

PCT/US02/34350

example, as shown in FIG. 2K, the first therapeutic capable agent 28 may be present in matrix 40 while the second therapeutic capable agent 50 is in a second matrix 52 formed by the second therapeutic capable agent 50 and a second rate-controlling element 55. The rate-controlling elements 43 and 55 may be formed from the same or different material.

5 [105] The another therapeutic capable agent may comprise at least one compound selected from the group consisting of anti-cancer agents; chemotherapeutic agents; thrombolytics; vasodilators; antimicrobials or antibiotics antimitotics; growth factor antagonists; free radical scavengers; biologic agents; radiotherapeutic agents; radiopaque agents; radiolabelled agents; anti-coagulants such as heparin and its derivatives; anti-10 angiogenesis therapeutic capable agents such as Thalidomide™; angiogenesis therapeutic capable agents; PDGF-B and/or EGF inhibitors; anti-inflammatories including psoriasis therapeutic capable agents; riboflavin; tiazofurin; zafurin; anti-platelet agents including cyclooxygenase inhibitors such as acetylsalicylic acid, ADP inhibitors such as clopidogrel (e.g., Plavix™) and ticlopidine (e.g., Tielid™), phosphodiesterase III inhibitors such as 15 cilostazol (e.g., Plletal™), glycoprotein IIb/IIIa agents such as abciximab (e.g., Rheopro™); eptifibatide (e.g., Integritin™), and adenosine reuptake inhibitors such as dipyridamoles; healing and/or promoting agents including anti-oxidants, nitrogen oxide donors; antiemetics; antinauseants; derivatives and combinations thereof. The another therapeutic agent may be released prior to, concurrent with, or subsequent to, the therapeutic capable agent, at similar 20 or different rates and phases.

25 [106] In another embodiment, features of which are shown in FIGS. 2L and 2M, the therapeutic capable agent 28 is disposed within or on the expandable structure 16 within a reservoir 58. The rate-controlling element 43 may be disposed adjacent the reservoir 58 and/or the therapeutic capable agent 28 for affecting the release of the therapeutic capable agent. As stated earlier, the exemplary figures and descriptions are not meant to limit the term "adjacent."

30 [107] In a further embodiment, features of which are shown in FIG. 2N, the another compound comprises the enabling compound 61 respondable to an external form of energy, or native condition, to affect the release of the therapeutic capable agent. The respondable compound may be associated with the therapeutic capable agent, the rate-controlling element, the expandable structure, or a combination thereof. As shown in FIG. 2N, the respondable compound is associated with the therapeutic capable agent. The enabling compound 61 may be formed from magnetic particles coupled to the therapeutic capable agent 28. The energy source may be a magnetic source for directing a magnetic field at the prosthesis 13 after

WO 03/037223

PCT/US02/34350

implantation to effect release of the therapeutic capable agent 28. The magnetic particles 61 may be formed from magnetic beads and will typically have a size in a range from about 1 nm to about 100 nm. The magnetic source exposes the prosthesis 13 to its magnetic field at an intensity typically in the range from about 0.01T to about 2T, which will activate the 5 magnetic particles 61 and thereby effect release of the therapeutic capable agent from the prosthesis. The another enabling compound may be present in other configurations of prosthesis 13 as described above.

[108] Other suitable external energy sources, which may or may not require another compound or their performance may not be affected by the presence or absence of another 10 compound, include ultrasound, magnetic resonance imaging, magnetic field, radio frequency, temperature change, electromagnetic, x-ray, radiation, heat, gamma, vibration, microwave, or a combination thereof.

[109] By way of example, an ultrasound external energy source may be used having a frequency in a range from 20 kHz to 100 MHz, preferably in a range from 0.1 MHz to 20 15 MHz, and an intensity level in a range from 0.05 W/cm<sup>2</sup> to 10 W/cm<sup>2</sup>, preferably in a range from 0.5 W/cm<sup>2</sup> to 5 W/cm<sup>2</sup>. The ultrasound energy would be directed at the prosthesis 13 from a distance in a range from 1 mm to 30 cm, preferably in a range from 1 cm to 20 cm. The ultrasound may be continuously applied or pulsed, for a time period in a range from 5 sec to 30 minutes, preferably in a range from 1 minute to 15 minutes. The temperature of the 20 prosthesis 13 during this period will be in a range from 36°C to 48°C. The ultrasound may be used to increase a porosity of the prosthesis 13, thereby allowing release of the therapeutic capable agent 28 from the prosthesis 13. Other sources of energy, for example, heat or vibrational, may also be used to increase the porosity of the prosthesis or a portion thereof, or alter the configuration of the same.

25 [110] Furthermore, a biocompatible (e.g., blood compatible) layer may be formed over the source and/or the most outer layer of the device, to make or enhance the biocompatibility of the device. Suitable biocompatible material for use as the biocompatible layer include, but are not limited to, polyethylene glycol (PEG), polyethylene oxide (PEO), hydrogels, silicone, polyurethanes, heparin coatings.

30 [111] The dimensions of the expandable structure will depend on its intended use. Typically, the expandable structure will have a length in a range from about 5 mm to about 100 mm, usually being from about 8 mm to about 50 mm, for vascular applications. The diameter of a cylindrically shaped expandable structure for vascular applications, in a non-expanded configuration, usually ranges from about 0.5 mm to about 10 mm, more usually

WO 03/037223

PCT/US02/34350

from about 0.8 mm to about 8 mm; with the diameter in an expanded configuration ranging from about 1.0 mm to about 100 mm, preferably from about 2.0 mm to about 30 mm. The expandable structure usually will have a thickness in a range from about 0.025 mm to 2.0 mm, preferably from about 0.05 mm to about 0.5 mm.

- 5 [112] The ring segments, and other components of structures such as the expandable structure 16, may be formed from conventional materials used for body lumen stents and grafts, typically being formed from malleable metals or alloys, such as 300 series stainless steel, or from resilient metals, such as superelastic and shape memory alloys, e.g., Nitinol™ alloys, spring stainless steels, and the like; non-metallic materials, such as ceramics or
- 10 polymeric materials, or a combination thereof. The polymeric materials may include those polymeric materials that are substantially non-degradable, such as those described in relation to the materials of choice for the rate-controlling element. Alternatively, the polymeric material may be a biodegradable or substantially biodegradable polymer such as those described in reference with the biodegradable rate-controlling element material. When the
- 15 expandable structure material is formed of the rate-controlling element material, the expandable structure may function both as the prosthesis and the direct source of the therapeutic capable agent. Additional structures for the body or unit segments of the present invention are illustrated in U.S. Patent Nos. 5,195,417; 5,102,417; and 4,776,337, the full disclosures of which are incorporated herein by reference.
- 20 [113] Other suitable material for use as the structure include, carbon or carbon fiber, cellulose acetate, cellulose nitrate, silicone, polyethylene terephthalate, polyurethane, polyamide, polyester, polyorthoester, polyanhydride, polyether sulfone, polycarbonate, polytetrafluoroethylene, or another biocompatible polymeric materials, or mixtures or copolymers thereof, a polyanhydride, polycaprolactone, polyhydroxybutyrate valerate or
- 25 another biodegradable polymer, or mixtures or copolymers thereof; a protein, an extracellular matrix component, collagen, fibrin or another biologic agent, or a suitable mixture of any of the material listed above, degradable, non-degradable, metallic, or otherwise. In an embodiment, device may comprise a biodegradable structure with a polymeric source, such as a polymeric therapeutic capable agent.
- 30 [114] The expandable structure 16 may be a stent 70 or, a graft. When the expandable structure is a stent, the expandable structure 16 will usually comprise at least two radially expandable, usually cylindrical, ring segments 73 as shown in FIG. 3. Typically, the expandable structure 16 will have at least four, and often five, six, seven, eight, ten, or more ring segments. At least some of the ring segments will be adjacent to each other but others

WO 03/037223

PCT/US02/34350

may be separated by other non-ring structures. The description of exemplary stent structures are not intended to be exhaustive, and it should be appreciated that other variations of stent designs usable in the present invention are known to those skilled in the art.

[115] Referring back to FIG. 3, the exemplary stent 70 (embodiment features of a stent described in more detail in co-pending U.S. Patent Application No. 08/968,319 and assigned to the assignee of the present invention, the disclosure of which in its entirety is incorporated herein by reference) for use in the present invention comprises from 4 to 50 ring segments 73 (with eight being illustrated). Each ring segment 73 is joined to the adjacent ring segment by at least one of sigmoidal links 76. Each ring segment 73 includes a plurality, e.g., six strut/hinge units, and two out of each six hinge/strut structures on each ring segment 73 will be joined by the sigmoidal links 76 to the adjacent ring segment. Stent 70 as shown in FIG. 3 shows the stent 70 is in a collapsed or non-expanded configuration.

[116] The term "radially expandable" as used herein includes segments that can be converted from a small diameter configuration to a radially expanded, usually cylindrical, configuration which is achieved when the expandable structure 16 is implanted at a desired target site. The expandable structure 16 may be minimally resilient, e.g., malleable, thus requiring the application of an internal force to expand and set it at the target site. Typically, the expansive force can be provided by a balloon, such as the balloon of an angioplasty catheter for vascular procedures. The expandable structure 16 preferably provides sigmoidal links between successive unit segments which are particularly useful to enhance flexibility and crimpability of the stent.

[117] Alternatively, the expandable structure 16 can be self-expanding. Structures for use in the devices of the present invention, including the expandable structure 16 (such as self-expanding structures) are provided by utilizing a resilient material, such as a tempered stainless steel, or a superelastic alloy such as a Nitinol<sup>TM</sup> alloy, and forming the body segment so that it possesses its desired, radially-expanded diameter when it is unconstrained, i.e. released from the radially constraining forces of a sheath. In order to remain anchored in the body lumen, the expandable structure 16 will remain partially constrained by the lumen. The self-expanding expandable structure 16 can be tracked and delivered in its radially constrained configuration, e.g., by placing the expandable structure 16 within a delivery sheath or tube and removing the sheath at the target site.

[118] Now referring back to FIG. 3, and to FIGS. 4A and 4B, the exemplary stent 70 including features of the invention is shown to generally include a cylindrical frame 79 having proximal and distal ends, 82 and 85, tissue and luminal facing surfaces, 88 and 91, a

WO 03/037223

PCT/US02/34350

plurality of radially expansible unit segments including rings 73. The unit segments, preferably, include segments having different mechanical profiles, as for example may be exhibit as a result of expansion. For example, the segments, may include relatively lower mechanical profile portions their lengths with relatively higher mechanical profile portions at 5 bends, points, intersections, joints, or areas exposed to flow turbulence. The areas exhibiting relatively lower mechanical profiles, upon the expansion of the scaffold, typically do not under substantial bending, flexing, stretching, or compression, usually being less than about 5%. Some of the rings 73, as shown, are joined with at least one axially adjacent ring 10 through expansion links 76, preferably having a sigmoidal shape, more preferably, an S shape having a relatively smooth profile along its length to minimize or reduce kinking upon 15 expansion. Preferably, the rings 73, as shown, have a serpentine shape. Similarly, the links may comprise segments having different mechanical profile profiles along their length. For example, the links or joints may include relatively lower mechanical profile portions along their lengths with relatively higher mechanical profile portions at bends, points, intersections, 20 joints, or areas exposed to flow turbulence (i.e., areas which are substantially in the direct line of fluid (e.g., blood or other bodily fluids) flow through the body).

[119] In an embodiment as shown in FIGS. 5 A and 5B, the therapeutic capable agent is disposed adjacent all of the surface of at least one of the tissue facing and luminal facing surfaces of the structure on both the higher and lower stress areas, 94 and 97. As 20 shown in FIGS. 6A through 6F, the source may be disposed on all of at least one of the tissue or luminal facing surfaces or only on the portions of the cylindrical frame, usually, only on those portions of the ring and/or joints, 73 and 76, having relatively lower mechanical profiles 97. The therapeutic capable agent may be applied in discrete portions, the portions having relatively larger areas (e.g., FIG. 6A), preferably on areas having relatively lower 25 mechanical profile. Alternatively or additionally, the therapeutic capable agent may be present in smaller surface areas (e.g. FIG. 6B), preferably along the outer surfaces of the structure and away from sides and/or edges of the rings and/or the links (FIGS. 6D, 6F).

[120] The source may vary in the amount of the therapeutic capable agent it 30 comprises. When the source is present in a plurality of segments, as for example, when present in discrete portions, each source may comprise same or different therapeutic capable agents, at same or different amounts, and may make the therapeutic capable agent available to the susceptible tissue site at same or different phases and/or rates. The source may be the therapeutic capable agent, as for example when the therapeutic capable agent is a polymeric therapeutic capable agent, or may comprise a matrix as for example one or more therapeutic

WO 03/037223

PCT/US02/34350

capable agents with same or different matrix forming material. The source may be present as a layer, a matrix, as part of a matrix interface, on or within the structure, or combinations thereof. The source may be present as a single layer, or a plurality of layers immediately adjacent one another or separated by another layer (such as another source or a rate-controlling element layer).

5 [121] In an embodiment features of which are shown in FIGS. 7A through 7D, the stent further comprises a rate-controlling element 43 disposed adjacent (as for example, over) at least a portion of the structure. The rate-controlling element may be disposed adjacent the structure on at least one of the tissue or luminal facing surfaces (e.g. FIG. 7A) or only those 10 areas of the stent including the source 25 (e.g., FIG. 7B). When the rate-controlling element is disposed only in some but not all of the areas of the structure, the device may advantageously exhibit a relatively higher flexibility as compared to a structure which is completely covered with the rate-controlling element. In an alternate embodiment, the rate-controlling element may be disposed only on those areas of the structure having a relatively 15 higher stress profile. This latter embodiment may be particularly useful when a device with greater overall coating thickness or one having a rate-controlling element applied over the entire structure, is desired. It should be appreciated that although the rate-controlling element as shown in the figures covers the entire perimeter of the structure, the rate-controlling element may cover only portions of the structure on one or both luminal and tissue facing 20 surfaces and/or the ends of the device. Additionally, the rate-controlling element and/or the therapeutic capable agent may have a different thickness at various locations of the structure, as for example, on the sides being in direct flow of the bodily fluids.

25 [122] In another embodiment features of which are shown in FIGS. 8A through 8D, the device comprises segments with and without therapeutic capable agent with the rate-controlling element 43 disposed adjacent both the segments including the therapeutic capable agent and those which do not. Preferably, the segments including the therapeutic capable agent are disposed adjacent the relatively lower mechanical profile areas with the relatively higher mechanical profile areas not including the therapeutic capable agent. The rate-controlling element comprises portions having different thicknesses.

30 [123] Preferably, the thickness of the rate-controlling element disposed adjacent those segments of the device including the therapeutic capable agent (source as for example a reservoir) is relatively thinner than the thickness at other segments of the device. This variable rate-controlling element thickness profile provides for lower likelihood of cracking or pinhole formation at the higher stress areas while maintaining a relatively overall thin

WO 03/037223

PCT/US02/34350

thickness. The minimization of the formation of the crack and/or pinhole formation at these segments even though no therapeutic capable agent is present, minimizes the likelihood of the uncontrolled rapid release of the therapeutic capable agent.

[124] The thickness of the rate-controlling element, such as the nonporous rate-controlling element layer can range from about 50 angstroms (Å) to about 50 microns (μm), from about 100 angstroms to about 20 microns, usually from about 100 angstroms to about 10 microns, normally from about 5000 angstroms to about 5 microns, and nominally from about 7500 angstroms to about 2 microns.

[125] Without intending any limitation, it is believed that the nonporous rate-controlling layer when applied over those portions of the structure experiencing relatively higher mechanical profile upon expansion, are susceptible to cracking and/or formation of pinholes upon expansion. The cracking and/or pinhole formation results in gaps in the rate-controlling layer. The gaps, in turn, will aid in the transport of the elution medium to the source, thus resulting in a more rapid release of the therapeutic capable agent to the corporeal body. Depending on the need and the desired effect, this effect may be desired to be reduced or minimized when it is necessary to release the therapeutic capable agent over a period of time. The therapeutic capable agent source may be absent from all or only portions of those segments of the stents which exhibit relatively higher mechanical profile.

[126] In an embodiment having device segments with and without therapeutic capable agent, the thickness of the rate-controlling element preferably ranges from about 100 angstroms to about 5 microns; preferably, ranging from about 100 angstroms to about 1 micron at device segments including the therapeutic capable agent, and preferably ranging from about 0.5 to about 5 microns at device segments not including the therapeutic capable agent (e.g., high stress areas). Alternatively, the thickness of the rate-controlling element preferably ranges from about 0.5 microns to about 5 microns; preferably, ranging from about 1 micron to about 5 micron at device segments including the therapeutic capable agent, and preferably ranging from about 0.5 to about 5 microns at device segments not including the therapeutic capable agent (e.g., high stress areas). Preferably when the rate-controlling element comprises parlylene, more preferably, parylene C, the stress area thickness of the rate-controlling element ranges from about 0.5 microns to about 10 microns.

[127] In another embodiment, the device may include areas (e.g., distal and proximal ends of the device) having variable thickness of either or both the source and the rate-controlling element to allow for slower or faster release rates.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

[128] In an embodiment such as that shown in FIG. 6A and 6B when the source is not present in the areas having relatively higher mechanical profile, the thickness of the nonporous rate-controlling element layer, preferably, range from about 50 angstroms to 5 microns.

5 [129] In another embodiment, as shown in FIGS. 9A through 9D, the device may include apertures or orifices 100 in the therapeutic capable agent reservoir, made and used by similar processes as those described below, allowing for controlled release of the therapeutic capable agent to the targeted intracorporeal site.

10 [130] The apertures 100 may be positioned in the rate-controlling element (e.g., nonporous rate-controlling element such as parylene) either or both directly above and offset from the therapeutic capable agent source, as for example shown in FIGS. 9B and 9C, respectively.

15 [131] The apertures may have depth running the entire thickness of the rate-controlling element layer or one shorter than the entire depth depending on the desired release rate. A single device may include similar or different apertures, sizes, locations, patterns, and depths in order to effectuate the desired release rate of the therapeutic capable agent. The aperture may range in opening from about 1 angstrom to about 100 microns, usually from about 1 angstrom to about 8 microns.

20 [132] In an embodiment, as shown in FIG. 9D, the source and the rate-controlling element have at least a portion emerging out of the structure surface. The emerged portion 103 may include an aperture (surface or one having a more substantial depth) allowing for a capillary-like function. The emerged portion, advantageously, will be relatively more in contact with the tissue at the targeted intracorporeal site allowing for more direct release of the therapeutic capable agent to the tissue and less into the blood stream thus minimizing

25 wash out of the therapeutic capable agent.

[133] The amount and type of the therapeutic capable agent in each source (e.g., reservoir) may be the same or different. In an example, to minimize or reduce edge effect, the therapeutic capable agent is present at a greater amount at the ends of the device.

30 [134] The embodiments including the at least one aperture may particularly be helpful in controllably increase the release rate of the therapeutic capable agent to greater than 2 ug/day, preferably greater than about 5 ug/day, and more preferably greater than about 10 ug/day; where the rate without the apertures may have been less than 50ug/day, preferably less than 5 ug/day, more preferably less than 2 ug/day.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

[135] When using devices according to the present invention and including apertures in the rate-controlling element, greater consistency in the release rate of the therapeutic capable agent may be achieved. Typically, the rate-controlling element produces a relatively higher degree of variation in the release rate from device to device. Examples of factors bringing about such variation include, but are not limited to, the polymer's physical and chemical parameters which may vary lot to lot (e.g., structure, molecular weight, orientation, crystallinity, glass transition temperature, porosity, moisture content). Furthermore, as the therapeutic capable agent permeates through the polymeric rate-controlling element, phase separation and swelling of the therapeutic capable agent and the rate-controlling element may occur changing the porosity of the rate-controlling element, and thus resulting in a change in therapeutic capable agent release characteristics.

[136] The apertures and holes may be made using a variety of tools and methods, including but not limited to: physical piercing tools (e.g., needle, wire, thin wall or sharpen edge tube, tube with different cross-sections and sharpen edge, beveled tube, pick); beams including laser, electron beam, or ionic beam bombardment, ion implantation, or the like to create one or more holes or orifices at precise locations or randomly on the rate-controlling element; inducing the formation of pinholes or orifices by applying a thin layer of rate-controlling element such that the pinholes are created during application of the coating and/or use of the device.

[137] In an embodiment of a method of creating the orifices, as shown in FIGS. 10A through 10 D, a small diameter wire, plastic or wax (e.g., bee wax), beading, tube, or similar object 106 is attached on the desired location of hole/orifice before applying the rate-controlling element. During the coating process, the object will be conformally coated along with the structure and becomes fixed to the structure. The object is then either partially (FIG. 10C) or fully (FIG. 10D) cut or removed (e.g., with a cutting tool), resulting in the exposure of a portion of the structure which is no longer coated. The object can be coated with microsoap, oil, detergent in water, or other release agents if it is desired to remove it after coating, leaving an orifice in its place.

[138] In another embodiment, as shown in FIGS. 11A and 11B, the device 70 includes deliberate disrupted areas 109 created as a result of expansion during the implanting of the device and/or subsequent exposure to targeted intracorporeal site environment.

[139] By way of example, when a hydrophobic therapeutic capable agent layer is applied at the device areas having relatively higher mechanical profile profile, in particular when the at high therapeutic capable agent concentrations, the therapeutic capable agent

WO 03/037223

PCT/US02/34350

and/or the rate-controlling element layer disposed adjacent (e.g., on the exterior surface of the therapeutic capable agent layer), may crack, disrupt, and/or form pinholes during as the device is expanded or exposed to the targeted intracorporeal site environment. Consequently, the therapeutic capable agent is released at a higher rate in this disrupted areas. As device is 5 aged upon usage, the profile of the rate-controlling element may change (e.g., change in the size of the disrupted area, porosity increase as a result of movement of elution fluid to and from the therapeutic capable agent).

[140] In yet another embodiment, the therapeutic capable agent has a degree of crystallinity less than about 90%, usually less than about 50%. The lower crystallinity may 10 be achieved by heating any of the embodiments of the therapeutic capable agent-coated device (before or after the application of the rate-controlling element) to higher temperature, usually about or greater than the melting point of the therapeutic capable agent, for a period of time sufficient to bring about the desired degree of crystallinity, usually from about 1 minute to about 24 hours, typically from about 30 minutes to about 2 hours. As the 15 therapeutic capable agent melts, it becomes more amorphous, thus less brittle. The amorphous (or semi-amorphous) nature of the therapeutic capable agent reduces creation of pin holes or unwanted interruptions in the rate-controlling element layer, thus a more controlled rate of release.

[141] The heating of the therapeutic capable agent-coated device with or without the 20 rate-controlling element may additionally serve to change, as for example, reduce the residual stress of the device due to the molecular rearrangement of the therapeutic capable agent and/or the rate-controlling element.

[142] In an embodiment, the therapeutic capable agent/rate-controlling element-coated device is heated to a temperature for a period of time sufficient to change, usually 25 reduce the residual stress in the rate-controlling element to about less than 10%, usually to about less than 5%, typically to about less than 1%, normally to about less than 0.5%. Typically, the device is heated to a temperature about or greater than the Tg of the rate-controlling element, usually between the Tg and the melting point of the rate-controlling element. The period of time ranges usually from about 1 minute to about 24 hours, typically 30 from about 30 minutes to about 2 hours.

[143] The residual stress of the coated device due to the rate-controlling element and/or the therapeutic capable agent may be also be reduced by other means such as: heating the device to a temperature below the Tg of the rate-controlling element or the melting point

WO 03/037223

PCT/US02/34350

of the therapeutic capable agent, respectively, for a longer period of time; and using other sources of energy including ultrasonic, magnetic, or vibrational.

[144] In an embodiment, the device comprises a layer of another rate-controlling element which is configured to bind, at least partially, with the therapeutic capable agent. In 5 an embodiment Bovine Serum Albumin (BSA) is disposed adjacent the nonporous rate-controlling element (e.g., parylene) such that as the therapeutic capable agent (e.g., mycophenolic acid) diffuses or elutes out of the nonporous rate-controlling element, the therapeutic capable agent binds with the BSA, further delaying or controlling the release of therapeutic capable agent. Other examples of another rate-controlling element capable of 10 binding with the therapeutic capable agent include quaternary ammonium compounds such as polyethylene imine. In one embodiment a hydrogel compound is disposed under either or both the therapeutic capable agent and the rate-controlling element or in the matrix. As body fluids come in contact with the hydrogel compound, the hydrogel compound swells causing a change in the flow or diffusion properties of the therapeutic capable agent through the rate-controlling element, as for example by causing disruptions in the rate-controlling element 15 layer.

[145] The expandable structure may incorporate the therapeutic capable agent and/or the optional another compound, by coating, spraying, dipping, deposition, or painting the therapeutic capable agent onto the prosthesis. Usually, the therapeutic capable agent is 20 dissolved in a solvent prior to its application. Suitable solvents include aqueous solvents (e.g., water with pH buffers, pH adjusters, organic salts, and inorganic salts), alcohols (e.g., methanol, ethanol, propanol, isopropanol, hexanol, and glycols), nitriles (e.g., acetonitrile, benzonitrile, and butyronitrile), amides (e.g., formamide and N-dimethylformamide), ketones, esters, ethers, DMSO, gases (e.g., CO<sub>2</sub>), and the like. The therapeutic capable agent- 25 structure is then allowed to dry. Alternatively, the therapeutic capable agent may first be prepared into a matrix by mixing or dissolving the therapeutic capable agent and matrix material, alone or in combination with a solvent, prior to its incorporation to the structure.

[146] In an exemplary method of making the devices of the present invention, a bare or uncoated stent is first fabricated and/or processed (e.g., descaled, electropolished, 30 passivated using conventional methods prior to the incorporation of the therapeutic capable agent. By way of example, the bare stent is optionally treated with coupling agents such as silane, plasma deposited coating, plasma treatment, coronary discharge, and/or other means to promote and/or enhance the adhesion of the rate-controlling element to the bare stent in subsequent steps.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

- [147] A bare structure (e.g., prosthesis) or a coated therapeutic capable agent-structure may be placed in vapor deposition chamber or plasma deposited coating chamber. A therapeutic capable agent in solid or liquid form can be placed directly under the structure in a container or dish in the same chamber. The container may be heated to a desired 5 temperature (i.e., the boiling point or sublimation temperature of the therapeutic capable agent), simultaneously or periodically while the rate-controlling element (e.g., parylene) or plasma deposition occurs. Since the chamber is in vacuum, the gaseous therapeutic capable agent will, by line of sight, coat the structure. The dish configuration (round, square, rectangular, depth, cover with holes), the therapeutic capable agent amounts/distribution, 10 presence of a perforated shield/fence, and other factors will control the thickness, distribution, and uniformity of the therapeutic capable agent dispersed or deposited directly or indirectly onto the stent. Alternatively, nano-size deposition techniques may be used to selectively apply the therapeutic capable agent and/or rate-controlling element to or onto the structure.
- 15 [148] By way of example, herein is described a more detail process for applying rate-controlling element and/or therapeutic capable agent on or within a structure. A small diameter mandrel 112 or other means is inserted into the stent. The mandrel-stent structure is then placed in the deposition chamber. Preferably, the mandrel-stent structure may be 20 removably affixed on a rotating device inside the chamber to get more consistent coating, as for example shown in FIG. 12. The deposition chamber is sealed. The rate-controlling element material or its precursor (e.g., parylene C, in its dimer form) is loaded into the ambient temperature vaporizer zone through a load door. The door is then sealed. The amount of rate-controlling element or its precursor loaded depends on the desired or required 25 coating thickness, total surface area of the substrate, deposition chamber size, and type of the rate-controlling element (e.g. parylene N, C, D or F). In an exemplary embodiment, the amount of rate-controlling element precursor (e.g., parylene C dimer) loaded was about 3 grams. The sealed system is then pumped down by a vacuum pump to a steady state base pressure of for example about -4 to about 100 mTorr, usually from about 4 to about 15 mTorr.
- 30 [149] Once the system base pressure has been reached, the vaporizer zone is then heated to an appropriate temperature, as for example from about 70 to about 200 °C (e.g., 80°C). The vaporizer heater is cycled on/off by the chamber pressure controller in order to maintain the pressure in the chamber. As the pressure reaches the chamber-pressure set point, the power to the vaporizer heater is reduced to prevent the chamber pressure from

WO 03/037223

PCT/US02/34350

overshooting. The vaporizer heater is then maintained at a temperature where the chamber pressure is at the pressure set point to aid in the gradual vaporization and/or sublimation of the solid rate-controlling element or its precursor (e.g., parylene dimer).

[150] As the vacuum pump operates, the precursor gas flows downstream through 5 the pyrolysis zone. The high temperature pyrolysis furnace cleaves the dimer gas to form the rate-controlling element (e.g., parylene monomer) gas. As the reactive monomer gas exits the pyrolysis zone and enters the deposition chamber containing the structure (e.g., the prosthesis structure) deposition takes place. The monomer will deposit and polymerize on all or substantially all of the ambient temperature surface within the deposition chamber which 10 are available for coating.

[151] As the monomer gas flows into the deposition chamber, the additional gas causes the pressure in the chamber to rise. Typically, the desired rise ranges from about 10 to about 40 mTorr above the base pressure for Parylene C. The growth rate of the rate-controlling element (e.g., nonporous parylene film) in the deposition chamber is proportional 15 to the partial pressure of the monomer gas. A feedback control system may be used to maintain the desired pressure within the deposition chamber by controlling the rate at which dimer is vaporized.

[152] Concurrently and/or sequentially with the rate-controlling element monomer 20 gas (e.g., parylene C monomer gas) depositing onto the structure surface, the dish containing the therapeutic capable agent is heated to above the boiling point or sublimation temperature of the therapeutic capable agent causing the gaseous therapeutic capable agent to flow upward in the vacuum chamber. Since the structure is in the line of sight with the therapeutic capable agent gas, the structure is also coated with the therapeutic capable agent. The therapeutic capable agent, thus, may be coated on the structure as part of a matrix (e.g., 25 therapeutic capable agent with rate-controlling element) or as a separate layer. It should be appreciated that in the latter case, the therapeutic capable agent may be coated onto the structure first followed by a coating of the rate-controlling element or vice versa. The separate layers, may of course, form a matrix interface therebetween.

[153] Because of the gas flow dynamics associated with the vacuum pump, any rate-controlling element monomer gas and therapeutic capable agent gas that flows into the 30 deposition chamber and which does not deposit onto the structure, will tend to flow through the cold trap and toward the vacuum pump.

[154] When the dimer and/or therapeutic capable agent have been completely vaporized, the pressure in the deposition chamber will decrease and approach the base

WO 03/037223

PCT/US02/34350

pressure. At this point, the deposition cycle has completed, the system can be brought back to atmospheric pressure and the coated stent removed.

[155] The process parameters for applying parylene (e.g., parylene C) onto a structure, in an exemplary embodiment, were as follows. The parylene process parameters 5 were: vaporization (sublimation) temperature of about 80 °C, pyrolysis temperature of about 650 °C, base pressure (vacuum) of about 15 mTorr or less, pressure (vacuum) set point of about 20 mTorr above base pressure. The therapeutic capable agent evaporation parameters were: dish temperature before evaporation being below boiling point or sublimation 10 temperature, dish temperature during evaporation at or above boiling point or sublimation temperature, base pressure (vacuum) of about 15 mTorr or less, and pressure (vacuum) set point of about 20 mTorr above base pressure.

[156] In an exemplary embodiment of a method of making the devices of the invention, as shown in FIG. 13A, a mandrel 112 having an outer diameter, preferably, similar 15 to that of the inner diameter of the stent is positioned within the frame of the stent. To better maintain the stent onto the mandrel, the stent may be sufficiently crimped onto the mandrel so as to prevent the stent from slipping off the mandrel. The mandrel, when formed of a solid material or one having a closed exterior surface may optionally serve as a mask to shield the inner surface of the cylindrical frame (i.e., the luminal surface of the stent) during subsequent coating steps.

20 [157] Optionally, a mandrel having an outer diameter sufficiently smaller than the inner diameter of the stent and/or one being formed of a sufficiently open lattice structure (the pattern preferably designed to prepare the desired coating pattern on the stent) may be used to allow for the coating of the luminal surface of the stent during the coating process.

[158] Optionally, an expandable balloon 115 having a generally cylindrical expanded 25 shape and formed, preferably, from a material such as silicone rubber, polyurethane, nylon, or the like, may be used as the mandrel. The balloon in its expanded configuration, preferably, has an outer diameter, similar to that of the inner diameter of the stent. Use of the balloon as the mandrel allows for easier removal from the stent after the completion of the coating.

[159] As shown in FIG. 13B, the balloon may be formed so as to include a series of 30 longitudinally spaced apart areas of larger diameter (such as a centipede shape). The larger diameter areas are sufficiently spaced apart so as to come in contact with the luminal surface of the stent being of relatively higher mechanical profile, thus masking the relatively higher stress areas during the coating process.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

[160] In yet another optional embodiment, the balloon comprises an exterior tubing formed from a soft material such as soft rubber such that the balloon can be positioned in the spaces between the struts and links to mask the edges of the same, thus, allowing coating only on the tissue facing surface of the stent while masking the edges (e.g., thickness) of the rings.

5 [161] In yet another embodiment of a process of making the devices of the present invention, to avoid or minimize the coating of the stent at the relatively higher mechanical profile areas, one or more washers shown in FIGS. 13C and 13D, such as silicone rubber washers (or of other material in other shapes as may be desired), are disposed over the relatively higher mechanical profile areas of the tissue facing surface of the stent, thus  
10 masking the areas during the coating process. After the application of the rate-controlling element, the washer, such as that depicted in FIG. 13B, which may be torn across a tear 121 to allow for easy removal from the device. The washers may have an inner diameter substantially the same, slightly larger, or more preferably, smaller than the inner diameter of the stent. Preferably, the washers have a width greater than the width of the relatively higher  
15 mechanical profile areas of the stent.

[162] In yet another embodiment, the structure may be masked by creating a negative image of the structure on another material such as a plastic or metal tube. The tube can be slit into two halves. The slit tube is then clamped onto the stent. Only the outer surface of the stent is exposed. The sides and luminal surface are not exposed. When the  
20 therapeutic capable agent is sprayed onto the stent, therapeutic capable agent is only on the outer surface of the stent. This would result in figure 6B, 6D, or similar embodiments.

[163] To mask desired portions, such as structure areas having relatively higher mechanical profile, the stent structure may be masked, as shown in FIG. 14A, by a variety of ways such as a flat plate, curve plate, a tube, or other surfaces 124 having exposed apertures  
25 or slots, such as FIGS. 14B, such that the aperture and/or slots expose the desired areas to coating (e.g., low mechanical profile areas) while masking the other areas (e.g., high mechanical profile areas). Alternatively, a flexible tape 127 as shown in FIG. 14C may be used to cover the tissue facing surface of the stent at the high stress areas.

[164] In another embodiment, the stent is either not masked or is minimally masked  
30 during the coating. If desired, unwanted areas of coating may be removed by way of application of fine tip sand blaster, high pressure air nozzle, high pressure spray nozzle with an appropriate solvent (e.g., methanol, ethanol, isopropanol acetone, water), low power laser, electron beam, or the like. Alternatively, a very fine spray nozzle or nano-size deposition

WO 03/037223

PCT/US02/34350

tool may be used to selectively apply the therapeutic capable agent and/or rate-controlling element to or onto the structure.

[165] The stent is then exposed to a source of therapeutic capable agent, as shown in FIGS. 15A through 15B. The therapeutic capable agent 28 is preferably dissolved or mixed in an appropriate solvent(s) and/or matrix, and applied by methods such as spraying. 5 Preferably, the stent is removably fixed to a rotating device so that the stent may be evenly disposed with the source (therapeutic capable agent as dissolved in a solvent and/or matrix material). Preferably, the width of the source application device is sufficiently long so as to apply the source onto the entire length of the stent. The therapeutic capable agent is 10 dissolved in appropriate matrix material and is then, preferably, sprayed onto the stent (masked or otherwise).

[166] Alternatively, the stent may be coated with the source using other techniques such as powder coating while the stent is in a vacuum deposition chamber or plasma deposition/glow discharge chamber, pulse laser assisted deposition technique, vacuum 15 deposition with the therapeutic capable agent being vaporized in the high vacuum chamber and thereafter deposited onto the stent. After the completion of the coating, the masks are removed from the stent. Excess therapeutic capable agent, if necessary or desired, may be removed from the coated stent as described earlier.

[167] The thickness of the therapeutic capable agent and/or the matrix coating may 20 be controlled by the time period of spraying and the speed of rotation of the mandrel. The thickness of the therapeutic capable agent and/or matrix coating is typically in a range from about 1 angstroms (Å) to about 50 microns (μm), from about 100 angstroms to about 20 microns, usually from about 100 angstroms to about 10 microns, normally from about 5000 angstroms to about 5 microns, and nominally from about 7500 angstroms to about 2 microns. 25 Once the stent has been coated with the therapeutic capable agent and/or the matrix, the stent may be placed in a vacuum, oven, or vacuum oven to complete the evaporation of the solvent.

[168] A nonporous parylene coating is clear, transparent, and has film-like qualities. 30 It is resistant to solvent and will not swell more than about 3% in film thickness in organic solvents such as alcohol (isopropanol, methanol, ethanol), ketones (acetones and 2,3-pantanedione), aliphatic hydrocarbons (iso-octane), aromatic hydrocarbons (xylene, toluene), chlorinated olefins (trichloroethylene), chlorinated aromatics (chlorobenzene and O-dichlorobenzene), heterocyclic bases (pyridene), and fluorinated solvents

WO 03/037223

PCT/US02/34350

(trichlorotrifluoroethane). In addition, after swelling, nonporous parylene swelling is completely reversible once the solvents have been removed by vacuum drying.

[169] In an embodiment of a process for making a partially rate-controlling element coated device the process may comprise any one or more of the process steps discussed above. By way of example, the structure may be coated with nonporous polymers by means other than vapor deposited coatings (i.e., nonporous parylene) or other than nonporous plasma deposited or glow discharge coating. Alternatively, a portion of the vapor deposited coating or plasma deposited/glow discharge coating at the stressed areas may be removed with a laser, electronic beam, or other means; masking the areas where rate-controlling element is not desirable. In another embodiment, after the therapeutic capable agent is applied, the stressed areas (with little or no therapeutic capable agent) may be masked before the stent is coated with the rate-controlling element. The mask is removed after coating.

[170] The desired areas of the stent may be shielded with fences (cold or heated) to prevent flow of parylene reactive intermediate, mono(p-xylylene), during vacuum deposition of coating or the plasma free radicals during plasma deposited/glow discharge coating to the stressed area of the stent.

[171] Heated films, wires, or the like may be brought in contact with the desired areas of the stent such that the stent resists condensation of the parylene reactive intermediate, mono(p-xylylene), during vacuum deposition of the coating or the plasma free radicals during plasma deposited/glow discharge coating on the stressed area of the stent.

[172] In yet another embodiment, one or more tubes carrying a flowing heated fluid may be brought into contact with the desired areas of the stent during vacuum deposition of the coating or plasma deposited/glow discharge coating. These shielded areas of the stent are heated and resist condensation of the parylene reactive intermediate, mono(p-xylylene), during vacuum deposition of the coating or the plasma free radicals during plasma deposited/glow discharge coating on the stressed area of the stent.

[173] Non-contact sources (e.g., convection heat source, infrared, ultra violet, or the like) and may be directed at desired areas of the stent, or films, wires, tubes, and the like which are in contact with desired areas of the stent.

[174] Areas of the stent which are not coated with nonporous parylene or plasma deposited/glow discharge coating rate-controlling element can be coated with therapeutic capable agent by masking the areas of the stent with the nonporous polymer rate-controlling element and then applying the therapeutic capable agent on the unmasked area as described above.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

[175] If desired, the nonporous rate-controlling element can be infiltrated with therapeutic capable agent(s) or small non-active molecules by placing the stent, the therapeutic capable agent, and the rate-controlling element (e.g., nonporous rate-controlling element) in one or more solvents that will swell or can transmit into and through the nonporous rate-controlling element, for a period of time, as for example ranging from about 1 second to about 1 week, usually from about 1 hour to about 72 hours, and often from about 2 hours to about 24 hours. The solvent(s) may or may not contain the therapeutic capable agent or non-bioactive molecules that are dissolved in the solvent(s) depending on whether the source of the therapeutic capable agent or non-bioactive molecule is from the therapeutic capable agent reservoir or from an external source or both. The temperature of the solvent(s) during swelling can range from room temperature to elevated temperatures, up to and including the boiling point of the solvent(s).

[176] The stent with the therapeutic capable agent reservoir and nonporous rate-controlling element are heated to a temperature below which the nonporous rate-controlling element will not be damaged or at temperatures below which the therapeutic capable agent will not significantly degraded, for a period of time, usually ranging from about 1 second to about 1 week, often from about 1 hour to about 72 hours, and nominally from about 2 hours to about 24 hours.

[177] The stent with therapeutic capable agent reservoir and nonporous rate-controlling element can come in contact with one or more vaporized solvents, which are preferably organic, for a period of time, usually ranging from about 1 second to about 1 week, often from about 1 hour to about 72 hours, and nominally from about 2 hours to about 24 hours. The coated therapeutic capable agent stent may then be crimped onto a balloon of a PTCA catheter and deployed into the targeted intracorporeal site.

[178] In another embodiment of a method of making, the expandable structure is first pre-treated by silane treatment, such as methacryloxypropyl-trimethoxysilane (A-174) or other silane coupling agents, to minimize the formation of cracks and/or pinholes during the expansion of the device. By way of example, in a method of making the device, the expandable therapeutic capable agent-coated structure is immersed into a solution of methanol: water: silane having a ratio of about 100:100:2 for a period of time, preferably, 15 minutes. The structure is then removed and let dry for about 10 minutes and is then rinsed with IPA. The treated structure is then processed as described above to further include the rate-controlling element. The silane treatment helps promote the adhesion of the rate-controlling element, such as the non-porous parylene, to the structure material, such as

WO 03/037223

PCT/US02/34350

- stainless steel. Alternatively, a nonporous plasma deposited/glow discharge coating (e.g., methane, C<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, xylene, silane dimer) can also be applied to the structure surface to help promote the adhesion. The pre-treatment of the structure with adhesion promoting agents helps enable the application of relatively thinner thickness of rate-controlling element, at for 5 example the high stress areas of the structure. The pre-treatment may be provided in any of the other embodiments. By way of example, the pre-treatment may be applied over the therapeutic capable agent source (e.g., reservoir). However when rate-controlling element-structure adhesion profiles of lesser strength are desirable, the pretreatment may not be necessary.
- 10 [179] It may, alternatively, be desirable to have a thicker rate-controlling element coating adjacent the therapeutic capable agent source while having a stable yet thinner coating thickness at the stressed areas of the device. The thicker coating of the rate-controlling element produces a deliberate decrease in the release rate of the therapeutic capable agent to the targeted intracorporeal site. In an embodiment, the coating of the rate-controlling element at those device segments not including the therapeutic capable agent, 15 preferably the higher stress areas, comprises a relatively higher thickness to help minimize formation of cracks and/or pinholes.
- [180] To accomplish the variable or selective coating of the rate-controlling element, processes similar to those described earlier may be utilized. To effectuate the controlled 20 coating, factors such as the flow rate of the rate-controlling element monomer gas (e.g., parylene) may be reduced and/or its location may be controlled.
- [181] In an embodiment, a removable physical fence (e.g., wires, bars, tube having the same width as the therapeutic capable agent reservoir, slotted plate), may be positioned adjacent the areas desired to have a smaller thickness of the rate-controlling element 25 deposited thereon (e.g., the stent therapeutic capable agent reservoir) to controllably limit the deposition of the rate-controlling element.
- [182] Alternatively, low temperature heat (e.g., above room temperature) may be aimed at the desired thin area to minimize and/or reduce the reaction between the rate-controlling element monomer gas and the material at the desired thin area. Examples of such 30 heat sources include infrared, ultra violet, heating coils, heating elements, or any small source of lighting that can be aimed at the desire area and generate differential amount of heat.
- [183] In yet another embodiment, a deliberate smaller quantity of rate-controlling element may be applied when using the appropriate processes such as spray coating.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

[184] By way of example, porous rate-controlling element may be obtained, such as a porous parylene C layer, using any of the following exemplary methods.

[185] In an embodiment for creating a device having a porous rate-controlling element, such as porous parylene or plasma deposited/glow discharge film, the temperature of deposition may be substantially below the glass transitional temperature of the rate-controlling element material. By way of example, for parylene C as the rate-controlling element, the glass transitional temperature,  $T_g$ , is approximately 80 to 100 °C. As the deposition temperature increases, the crystallinity of the film increases. Higher temperatures allow rearrangements and molecular motion possible after the coating is deposited on the surface of the substrate. The polymeric chain becomes more conformationally ordered. As the deposition temperature decreases, the crystallinity of the film decreases, becoming more amorphous. When the temperature is decrease further, from for example, -40 °C to near liquid nitrogen temperatures (-196 °C), the rate-controlling element film becomes increasingly amorphous and porous. It should be noted that the porous films may be changed to a targeted percentage, or usually change to a nonporous morphology by annealing the thin films at suitable temperatures for a length of time such as 205 °C in Nitrogen gas for about two hours.

[186] In another embodiment for creating a device having a porous rate-controlling element, porous parylene C layer, any one or more combinations of the following parameters may be used: vaporization (sublimation) temperature of about 20 °C to about 200 °C, preferably about 40 °C to about 60 °C; pyrolysis temperature of about 400 °C to about 900 °C, preferably about 500 °C to about 650 °C, and about or greater than 750 °C for porous parylene C; base pressure (vacuum) of about -4 to about 200 mTorr, preferably about 100 mTorr or greater; pressure (vacuum) set point of about 0 to about 200 mTorr above base pressure; stent temperature of about -196 °C to about 0 °C, preferably about -50 °C or lower, more preferably at about -100 °C. By way of example, in an exemplary embodiment for making the porous parylene C rate-controlling element layer at higher base pressure and or pressure set point, the parameters were set as follows: vaporization temperature of 140 °C, pyrolysis temperature of 690 °C, base pressure of 120 mTorr, pressure set point of 135 mTorr, stent temperature at room temperature. By way of example, in an exemplary embodiment for making the porous parylene C rate-controlling element layer at lower pyrolysis temperature and or vaporization temperature, the parameters were set as follows: vaporization temperature of 60 °C, pyrolysis temperature of 650 °C, base pressure at 15 mTorr, pressure set point at 20 mTorr, and stent temperature at room temperature.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

[187] In another exemplary embodiment, porous rate-controlling element may also be obtained by using the methods described above for making a nonporous coating but changing the parameters to those described with respect to the parameters for making a porous rate-controlling element, and furthermore modifying one or more of the process steps 5 as follows: reducing the flow of gaseous parylene or plasma deposited/glow discharge reactive monomers into the stent loaded chamber by blocking inlet port to coating chamber; placing fences around the stent to decrease the rate of deposition; adding impurity to parylene dimmer; introducing gases into the chamber during coating; concurrently plasma depositing of coating during parylene coating; having plasma coating having heat labile groups; 10 releasing gas above a post-treatment temperature; concurrently plasma depositing of coating during parylene coating; having plasma coating with groups which are susceptible to degradation when exposed to solvents or enzymes found in the body.

[188] Referring now to FIG. 16, a graphical representation of an exemplary embodiment of therapeutic capable agent release over a predetermined time period is shown. 15 The predetermined rate pattern shown in FIG. 16 of the present invention improves the efficacy of the delivery of the therapeutic capable agent to the susceptible tissue site by making the therapeutic capable agent available at none to some lower delivery rate during an initial phase. Once a subsequent phase is reached, the delivery rate of the therapeutic capable agent may be substantially higher. Thus, time delayed therapeutic capable agent release can 20 be programmed to impact restenosis (or other targeted conditions as the case may be) at at least a partial formation of the initial cellular deposition or proliferation (hyperplasia). The present invention can further reduce the washout of the therapeutic capable agent by timing the release of the therapeutic capable agent to occur after at least initial cellularization. Moreover, the predetermined rate pattern may reduce the loading and/or concentration of the 25 therapeutic capable agent. The predetermined rate pattern may further provide limited or reduced to no hindrance to endothelialization of the vessel wall due to the minimization of washout of the therapeutic capable agent and the increased efficiency of its release.

## EXAMPLES

[189] Example 1 - A stainless steel Duraflex<sup>TM</sup> stent, having dimensions of 30 approximately 3.0 mm x 14 mm was sprayed with a solution of 25 mg/ml therapeutic capable agent in a 100 % ethanol or methanol solvent. The stent was dried and the ethanol was evaporated leaving the therapeutic capable agent on the stent surface. A 75:25 PLLA/PCL copolymer (sold commercially by Polysciences) was prepared in 1,4 Dioxane (sold

WO 03/037223

PCT/US02/34350

commercially by Aldrich Chemicals). The therapeutic capable agent coated stent was loaded on a mandrel rotating at 200 rpm and a spray gun (sold commercially by Binks Manufacturing) used to dispense the copolymer solution in a fine spray onto the coated stent, as the stent rotated for approximately a 10-30 second time period. The stent was then placed in an oven at 25-35°C for up to 24 hours to complete the evaporation of the solvent.

5 [190] Example 2 - A stainless steel Duraflex stent (3.0 x 18 mm) was laser cut from a SS tube. The surface area of the stent for receiving the therapeutic capable agent was increased by increasing the surface roughness of the stent. The surface area and the volume of the stent can be further increased by creating 10 nm wide by 5 nm deep grooves along the 10 links of the stent strut. The grooves were created in those stent areas experiencing low stress during expansion so as not to compromise the stent radial strength. The drug was loaded onto the stent and in the stent grooves by dipping or spraying the stent in the therapeutic capable agent solution prepared in low surface tension solvent such as isopropyl alcohol, ethanol, or methanol. The stent was then dried with the therapeutic capable agent remaining 15 on the stent surface, and in the grooves which served as a reservoir for the therapeutic capable agent. Parylene was then vacuum deposited on the stent to serve as a rate-controlling barrier. The drug was eluted from the stent over a period of time in the range from 1 day to 45 days.

20 [191] Example 3 - A therapeutic capable agent was dissolved in methanol, then sprayed onto the stent. The stent was left to dry with the solvent evaporating from the stent leaving the therapeutic capable agent on the stent. A matrix or barrier (silicone, polyurethane, polytetrafluoroethylene, parylast, parylene) was sprayed or deposited on the stent covering the therapeutic capable agent. The amount of therapeutic capable agent varied from about 100 micrograms to 2 milligrams, with release rates from 1 day to 45 days.

25 [192] Example 4 - A matrix solution including the matrix polymer and a therapeutic capable agent was coated onto a stent, as described in Example 2. The stent was then coated or sprayed with a top coat of a rate-controlling barrier (and/or a matrix material without a drug so as to act as a rate-controlling barrier). Alternatively, the therapeutic capable agent may be coated on a stent via a rate-controlling barrier, and then covered with a top coat 30 (another barrier or matrix). Use of topcoats provides further control of release rate, improved biocompatibility, and/or resistance to scratching and cracking upon stent delivery or expansion.

[193] Example 5 - The therapeutic capable agent may be combined with a second therapeutic capable agent (cytotoxic drugs, cytostatic drugs, or psoriasis drugs). One agent is

WO 03/037223

PCT/US02/34350

in or coupled to a first coat while other agent is in or coupled to a second coat. The therapeutic capable agent is released for the first 1-3 weeks after being implanted within a vessel while the second therapeutic capable agent is released or continues to be released for a longer period.

5 [194] Example 6 - A combination of multiple therapeutic capable agents that are individually included in different coats can be used as the matrix. The coats may release the multiple agents simultaneously and/or sequentially. The agents may be selected from a therapeutic capable agent class of inhibitors of de novo nucleotide synthesis or from classes of glucocorticosteroids, immunophilin-binding drugs, deoxyspergualin, FTY720, protein 10 drugs, or peptides. This can also apply to any combination of agents from the above classes that are coupled to a stent with the addition of other cytotoxic drugs.

[195] Example 7 - A matrix including the therapeutic capable agent, mycophenolic acid, and matrix polymer, CAB (cellulose acetate butyrate); at a mycophenolic acid loading of 70 % to 80% by weight was prepared by dissolving the therapeutic capable agent in 15 acetone at 15 mg/ml concentration, dissolving CAB in acetone at 15 mg/ml concentration, and thereafter mixing together the mycophenolic acid and CAB solutions in 3:1 portion matrix solution. The amount of therapeutic capable agent varied from about 0.1 microgram to about 2 mg, preferably, at 600 microgram. The matrix solution was then coated onto two sets of stents (Sets A and B) by spraying them with an atomizer sprayer (EFD manufacturer) 20 while each stent was rotated. Each stent was allowed to let dry. One matrix-coated stent was then coated with parylene as the rate-controlling barrier (about 1.1 um) using methods similar to those described in Example 2. Orifices were created on the top surface (parylene rate-controlling barrier) of the stent of Set B by subjecting the surface to laser beams or needle. The orifice size can range from about 0.1 um to about 100 um in diameter. The orifice in Set 25 B stent was about 10 um in diameter. An orifice can be about 0.003 to about 2 inches apart from the next orifice (measured as the curvilinear distance as you trace along the stent strut pattern).

[196] The mycophenolic acid loaded stents were placed in an elution solution of porcine serum and allowed to age for a period of 1 to 7 days. Samples from the serum were 30 taken at regular time intervals and analyzed by HPLC. As can be seen from the data represented in FIGS. 17A and 17B (corresponding to stent sets A and B, respectively), Stent Set A showed a linear release rate for the mycophenolic acid while stent Set B showed a relatively slow linear release rate at the initial phase, followed by a relatively more rapid release in the subsequent phase.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

- [197] Example 8 - Two sets of stents, Sets A and B, were coated with 250 and 300  $\mu$ g of mycophenolic acid, respectively, according to Example 2. Set A was then coated with 1.7 micron of parylene as the rate-controlling barrier. Set B was first coated with mycophenolic acid followed by a subsequent coating of methylprednisolone as the rate-limiting matrix material, and thereafter coated with 1.3 micron of parylene. The coated stents were then subjected to an in vitro elution test as described in Example 7, and the amount of mycophenolic acid eluted was measured. As can be seen from the data represented in FIGS. 18A and 18B (corresponding to stent Sets A and B, respectively), both Sets showed a relatively fast linear release of the mycophenolic acid in the initial phase followed by a relatively slower release in the subsequent phase. This may suggest that the more hydrophobic methylprednisolone may act as a rate-controlling element for the more water soluble mycophenolic acid, and can act to control the release rate of mycophenolic acid along with the Parylene coating. This is useful when the diseased area needs a large bolus of the drug initially and then a sustained slower release.
- [198] Example 9 - In order to assess the effect of therapeutic capable agents of the present invention on cell cultures, samples of 5 sets of therapeutic capable agents, as listed below, in varying concentrations were prepared and added to different groups of porcine smooth muscle cell cultures according to standard procedures. Set A, B, C, D, and E corresponded to therapeutic capable agent sets: Mycophenolic acid & Dexamethasone; Mycophenolic acid & Triptolide; Wortmannin and Methotrexate; Triptolide; Mycophenolate Mofetil; respectively. The amount of incorporated thymidine for the different samples of varying concentrations (0.003, 0.031, 0.31, 1.6, and 3.1 micromolar) was measured. As can be seen from the data represented in FIGS. 19A-9E (corresponding to Sets A-E, respectively) the IC50 (defined as the concentration at which 50% of the cells are prevented from proliferating) for the various sets occurred at different concentrations. As can further be noted, Mycophenolate Mofetil (reference E) may not be as effective in the absence of a bio-condition (e.g., subject to bodily fluids such as blood).
- [199] Example 10 - In another group of therapeutic capable agents, the amount of incorporated thymidine for samples of varying concentrations (0.003, 0.031, 0.31, 1.6, 3.1, 31, and 156 micromolar) was measured. As can be seen from the data represented in FIGS. 20A-10B, and corresponding to Mycophenolic acid and Methylprednisolone, respectively, the IC50 for these therapeutic capable agent was 1.0 micromolar.
- [200] Example 11 - In order to assess the effect of various therapeutic capable agents, cell cultures were subjected to some therapeutic capable agents, using methods

WO 03/037223

PCT/US02/34350

similar to those described in Examples 9 and 10. As can be seen from data represented in FIGS. 21A-21B, and corresponding, respectively, to Triptolide (T), Dexamethasone (D), Methotrexate (M); and Mycophenolic Acid (MA); the therapeutic capable agents did not lead to significant cell death. In addition, it can be seen that at the IC50 concentrations, most of the cells were alive yet 50% proliferating.

5 [201] Example 12 - A therapeutic capable agent, mycophenolic acid, was prepared by dissolving the therapeutic capable agent in acetone at 15 mg/ml concentration. The amount of therapeutic capable agent varied from about 0.1 ug to about 2 mg, preferably, at 600 ug. The drug solution was then coated onto or over a stent as described in Example 8 by 10 spraying them with an atomizer sprayer (EFD manufacturer) while the stent was rotated. The stent was allowed to let dry. The stent was then placed over the tri-fold balloon on a PTCA catheter and crimped thereon. After crimping, the drug remained intact and attached to the stent. Expansion of the stent against a simulated Tecoflex vessel showed no cracking of the drug. Exposure of fluid flow over the stent before stent deployment against the simulated 15 vessel did not result in drug detachment from the stent.

[202] Example 13 - In an embodiment when BSA is disposed adjacent an exterior surface of the rate-controlling element, mycophenolic acid (MPA) was bound to the BSA forming a MPA-BSA complex which is more stable than mycophenolic acid alone, thus decreasing the metabolism of mycophenolic acid to its glucuronide derivative (which is 20 biologically inactive). The MPA-BSA has an increases half time (as measured by assaying methods such as liquid chromatography) as compared to mycophenolic acid alone and as shown in the table below:

Blood or Tissue BSA Concentration (%)	Half Life (T) (minutes)
1	76
2	121
4	364
6	1924

[203] Example 14 -- A series of stainless steel Duraflex<sup>TM</sup> stent, having dimensions 25 of approximately 3.5 mm x 18 mm were sprayed with about 600 ug of therapeutic capable agent using a solution of 15 mg/ml therapeutic capable agent in a 100 % methanol solvent. The stents were dried and the solvent was evaporated leaving the therapeutic capable agent on the stents surfaces. Parylene C was then vacuum deposited on the stents to serve as a rate-controlling barrier. The amount/thickness of the parylene was varied so as to create stents

WO 03/037223

PCT/US02/34350

having different rate-controlling element thicknesses. The coated stents were place in porcine serum at 37°C. The therapeutic capable agent was eluted from the stents over a period of time and the amount eluted was measured using HPLC. As can be seen from FIG. 22, the elution rate for the stents decreased as the thickness of the rate-controlling element increased.

- 5 [204] Example 15 – A number of stainless steel Duraflex™ stents, having dimensions of approximately 3.5 mm x 18 mm were sprayed with about 700 mg of therapeutic capable agent using a solution of 15 mg/ml methylprednisolone in a 70 % acetone : 30% methanol solvent. The stents were dried and the ethanol was evaporated leaving the 10 therapeutic capable agent on the stents surfaces. Parylene C was then vacuum deposited on the stents to serve as a rate-controlling element, at varying thicknesses. One series of the stents having a rate-controlling element layer thickness of about 1.1 micron was then further processed to include apertures, having nominal diameter of about 0.0005 inch, in the rate-controlling element layer similar to embodiment in FIG. 9B, in configurations of: one 15 aperture on every strut, one aperture on every other strut, 3 apertures on every strut, and a controlled disruption on every strut (e.g., FIG. 9C). The coated stents were place in porcine serum at 37°C. The therapeutic capable agent was eluted from the stents over a period of time and the amount eluted was measured using HPLC. As can be seen from FIGS. 23A (with aperture or disruptions) and 23 B (without apertures or disruptions), the amount of 20 therapeutic capable agent eluted increased for both series (with and without apertures) with increase in the elution period, with the eluted amount increasing as the number of the apertures increases.

- 25 [205] Example 16 – A series of stainless steel Duraflex™ stents, having dimensions of approximately 3.5 mm x 18 mm were first masked on the higher stress areas of the stents, according to the embodiment described with respect to FIG. 14C with a tape. The stents were then sprayed with 600 ug of therapeutic capable agent using a solution of 15 mg/ml mycophenolic acid as the therapeutic capable agent in a 100 % methanol solvent. The stents were dried and the solvent was evaporated leaving the therapeutic capable agent on the lower stress areas of the stents. The mask was removed and Parylene C was then vacuum deposited 30 on the stents to serve as a rate-controlling element with a nominal thickness of about 1.1 micron. The therapeutic capable agent was eluted from the stents over a period of time. As can be seen from FIG. 24, the stent having been coated with the therapeutic capable agent only on the low stress areas (using masking) elutes at a lower amount than the one coated

WO 03/037223

PCT/US02/34350

with the therapeutic capable agent on both the high and low stress areas, allowing for a more controlled release of the therapeutic capable agent.

[206] Example 17 – A series of stainless steel Duraflex™ stents, having dimensions of approximately 3.5 mm x 18 mm were sprayed with 300 ug of therapeutic capable agent using a solution of 15 mg/ml mycophenolic acid as the therapeutic capable agent in a 100 % methanol solvent. The stents were dried and the solvent was evaporated leaving the therapeutic capable agent on the lower stress areas of the stents. Parylene C was then vacuum deposited on the stents to serve as a rate-controlling element with a nominal thickness of about 2 to 8 microns. The therapeutic capable agent/rate-controlling element-coated stents were then divided in two groups with the second group further being heated to about 145 °C for about 1 hour. The therapeutic capable agent was eluted from the stents over a period of time. As can be seen from FIG. 25, the stent having been heated (Group B) after the final coating of the device had a lower amount of therapeutic capable agent released over the same period of time.

[207] Although certain preferred embodiments and methods have been disclosed herein, it will be apparent from the foregoing disclosure to those skilled in the art that variations and modifications of such embodiments and methods may be made without departing from the true spirit and scope of the invention. Therefore, the above description should not be taken as limiting the scope of the invention which is defined by the appended claims.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A device for intracorporeal use within a patient's body, comprising:
  2. an implantable scaffold;
  3. at least one source of at least one therapeutic capable agent associated with the scaffold and configured to release the therapeutic capable agent within the patient's body at a controlled rate; and
  6. a rate-controlling element layer covering at least a portion of the source and including at least one therapeutic capable agent and providing for an initial relatively more rapid release of the at least one therapeutic capable agent therapeutic from the rate-controlling element layer as well as a sustained, controlled release of the at least one therapeutic capable agent from the source.
1. 2. A device for intracorporeal use within a patient's body, comprising:
  2. an implantable scaffold;
  3. at least one source of at least one therapeutic capable agent associated with the scaffold ; and
  5. a rate-controlling element disposed adjacent at least a portion of the source
  6. and being configured to control the release of the therapeutic capable agent in the patient's body at an initial rate and at a subsequent rate relatively slower than the initial rate.
1. 3. A device as in Claim 1 or 2 wherein the rate-controlling element covers the source.
1. 4. A device as in Claim 1 or 2 wherein the rate-controlling element covers only a portion of the source.
1. 5. A device as in Claim 1 or 2 wherein the source comprises a reservoir.
1. 6. A device as in Claim 5 wherein the reservoir is at least partially disposed over the expandable structure.
1. 7. A device as in Claim 1 or 2 wherein the scaffold comprises a tissue facing and a luminal facing surface.
1. 8. A device as in Claim 7 wherein the reservoir is disposed adjacent the luminal facing surface.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

1                   9.    A device as in Claim 7 wherein the reservoir is disposed adjacent the  
2    tissue facing surface.

1                   10.   A device for intracorporeal use within a patient's body, comprising:  
2                   a radially expansible implantable scaffold having a plurality of regions  
3                   exhibiting different mechanical profiles during the expansion of the scaffold and including  
4                   relatively lower and relatively higher mechanical profiles; and  
5                   a source of at least one therapeutic capable agent comprising a plurality of  
6                   segments and disposed adjacent at least a portion of the scaffold.

1                   11.   A device as in Claim 10 wherein the segments are disposed adjacent  
2    the relatively lower mechanical profile regions.

1                   12.   A device as in Claim 10 wherein the segments are disposed adjacent  
2    the relatively higher mechanical profile regions.

1                   13.   A device as in Claim 10 wherein the segments are disposed adjacent  
2    only the regions that do not undergo substantial bending, flexing, stretching, or compressing  
3    upon the expansion of the scaffold.

1                   14.   A device as in Claim 10 wherein the segments are disposed adjacent  
2    only the regions that do not undergo more than about 5% of bending, flexing, stretching, or  
3    compressing upon the expansion of the scaffold.

1                   15.   A device as in Claim 10 wherein the segments are disposed adjacent  
2    only the regions that undergo substantial bending, flexing, stretching, compressing upon the  
3    expansion of the scaffold.

1                   16.   A device as in Claim 10 wherein the areas exhibiting relatively higher  
2    mechanical profile are configured to be in a direct flow of body fluids flowing through the  
3    intracorporeal body.

1                   17.   A device as in Claim 10, 13, or 16 further comprising a rate-controlling  
2    element disposed adjacent the scaffold.

1                   18.   A device as in Claim 17 wherein the rate-controlling element is  
2    disposed adjacent at least a portion of the source.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

1               19. A device as in Claim 17 wherein the rate-controlling element is formed  
2 from a nonporous material.

1               20. A device as in Claim 18 wherein the rate-controlling element has a  
2 variable thickness.

1               21. A device as in Claim 20 wherein the rate-controlling element has a  
2 greater thickness adjacent scaffold regions having relatively higher mechanical profile.

1               22. A device for intracorporeal use within a patient's body, comprising:  
2               an implantable scaffold;  
3               at least one source of at least one therapeutic capable agent associated with at  
4 least a portion of the scaffold and configured to release the therapeutic capable agent within  
5 the patient's body; and  
6               a rate-controlling element disposed adjacent at least a portion of the source  
7 and including at least one disruption sufficiently large to permit material transport to or from  
8 the source.

1               23. A device as in Claim 22 wherein the at least one disruption is an  
2 aperture.

1               24. A device as in Claim 22 or 23 wherein the at least one disruption is  
2 preformed.

1               25. A device as in Claim 22 or 23 wherein the at least one disruption is  
2 formed in the patient's body.

1               26. A device as in Claim 22 or 23 wherein the transport comprises at least  
2 one of transport of native fluids to the source or of the therapeutic capable agent from the  
3 source.

1               27. A device for intracorporeal use within a patient's body, comprising:  
2               an implantable scaffold;  
3               at least one source of at least one therapeutic capable agent associated with at  
4 least a portion of the scaffold and configured to release the therapeutic capable agent within  
5 the patient's body; and

WO 03/037223

PCT/US02/34350

6                   a rate-controlling element disposed adjacent at least a portion of the source  
7    and being configured to mechanically change upon application of mechanical stress or strain.

1                   28.    A device for intracorporeal use within a patient's body, comprising:  
2                   an implantable scaffold;  
3                   at least one source of at least one therapeutic capable agent associated with at  
4    least a portion of the scaffold and configured to release the therapeutic capable agent within  
5    the patient's body; and  
6                   a rate-controlling element disposed adjacent at least a portion of the source  
7    and which undergoes a mechanical change upon being implanted in the patient's body.

1                   29.    A device as in Claim 27 or 28 wherein the mechanical change is one of  
2    mechanical fracture.

1                   30.    A device as in Claim 27 or 28 wherein the mechanical change is one of  
2    change in surface characteristic.

1                   31.    A device as in Claim 27 or 28 wherein the mechanical change is one of  
2    change in porosity.

1                   32.    A device as in Claim 27 wherein the mechanical stress or strain is  
2    applied upon the bending of the scaffold.

1                   33.    A device as in Claim 27 wherein the mechanical stress or strain is  
2    applied upon the expansion of the scaffold.

1                   34.    A device for intracorporeal use within a patient's body, comprising:  
2                   an implantable scaffold;  
3                   at least one source of at least one therapeutic capable agent associated with at  
4    least a portion of the scaffold and configured to release the therapeutic capable agent within  
5    the patient's body; and  
6                   a swellable rate-controlling element disposed adjacent at least a portion of the  
7    source.

1                   35.    A device as in Claim 34 wherein the rate-controlling element swells  
2    upon exposure to the intracorporeal environment.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

- 1 36. A device as in Claim 35 wherein the rate-controlling element is
- 2 configured to release the therapeutic capable agent from the source.
- 1 37. A device as in any one of Claims 1, 10, 22, or 27 wherein the device
- 2 comprises a stent.
- 1 38. A device as in Claim 37 wherein the stent comprises metallic material.
- 1 39. A device as in Claim 37 wherein the stent comprises polymeric
- 2 material.
- 1 40. A device as in Claim 39 wherein the stent comprises a degradable
- 2 material.
- 1 41. A device as in Claim 39 wherein the stent comprises a non-degradable
- 2 material.
- 1 42. A device as in Claim 37 wherein the device is balloon-expandable.
- 1 43. A device as in Claim 37 wherein the device is self-expandable.
- 1 44. A device as in Claim 37 wherein the source comprises a matrix.
- 1 45. A device as in Claim 44 wherein the matrix includes a matrix material.
- 1 46. A device as in any one of Claims 1, 10, 22, 27, or 37 wherein the rate-
- 2 controlling element is formed from a nonporous material.
- 1 47. A device as in Claim 46 wherein the porosity of the rate-controlling
- 2 element changes upon implanting in the patient's body.
- 1 48. A device as in Claim 1, 10, 22, 27, or 37 wherein the rate-controlling
- 2 element is formed from a porous material.
- 1 49. A device as in Claim 46 or 47 wherein the rate-controlling element
- 2 comprises a parylene polymer or copolymer.
- 1 50. A device as in Claim 48 wherein the parylene comprises parylene C.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

1           51. A device as in Claim 46 wherein the rate-controlling element becomes  
2 at least partially porous upon expansion of the scaffold.

1           52. A device as in Claim 46 or 48 wherein a rate of release of the  
2 therapeutic capable agent from the device in an unexpanded state in the patient's body is  
3 different than that in an expanded state.

1           53. A luminal prosthesis comprising:  
2           a scaffold which is implantable within a body lumen;  
3           a substance-containing reservoir positioned over at least a portion of a surface  
4 of the scaffold; and  
5           a rate-controlling element layer covering at least a portion of the substance-  
6 containing reservoir, the rate-controlling element layer having the substance dispersed therein  
7 and providing for an initial rapid release of the substance from the rate-controlling element  
8 layer as well as a sustained, controlled release of the substance from the reservoir.

1           54. A luminal prosthesis comprising:  
2           a scaffold which is implantable in a body lumen, said scaffold being radially  
3 expandable and having regions which undergo greater and lesser mechanical stress or strain  
4 during radial expansion; and  
5           a substance-containing reservoir or layer comprising individual portions which  
6 are preferentially positioned over the regions which undergo lesser stress or strain.

1           55. A luminal prosthesis as in Claim 54, wherein the substance-containing  
2 layer is positioned only on those portions of the scaffold that do not substantially bend,  
3 stretch, or compress when the scaffold is expanded.

1           56. A luminal prosthesis as in Claim 54, further comprising a rate-  
2 controlling element layer formed over at least a portion of the scaffold.

1           57. A luminal prosthesis as in Claim 56, wherein the rate-controlling  
2 element layer is thicker over regions of greater mechanical profile.

1           58. A luminal prosthesis comprising:  
2           a scaffold which is implantable within a body lumen;

WO 03/037223

PCT/US02/34350

3                   a substance-containing reservoir positioned over at least a portion of a surface  
4    of the scaffold; and  
5                   a rate-controlling element layer covering at least a portion of the substance-  
6    containing reservoir, the rate-controlling element layer having at least one preformed aperture  
7    which is sufficiently large to permit the transport of body fluids to the substance-containing  
8    reservoir and/or the release of substance from the reservoir.

1               59.    A luminal prosthesis comprising:  
2                   a scaffold which is implantable within a body lumen;  
3                   a substance-containing reservoir positioned over at least a portion of a surface  
4    of the scaffold, and  
5                   a rate-controlling element layer covering at least a portion of the substance  
6    containing reservoir, the rate-controlling element layer being configured to fracture when  
7    stressed by substantially bending, expanding, stretching, or compressing of the scaffold.

1               60.    A luminal prosthesis comprising:  
2                   a scaffold which is implantable within a body lumen;  
3                   a substance-containing reservoir positioned over at least a portion of a surface  
4    of the scaffold; and  
5                   a rate-controlling element layer covering at least a portion of the substance  
6    containing reservoir, the rate-controlling element layer being configured to swell to permit  
7    release of substance from the reservoir when exposed to a luminal environment.

1               61.    A luminal prosthesis comprising:  
2                   a scaffold which is implantable within a body lumen;  
3                   a substance-containing reservoir positioned over at least a portion of a surface  
4    of the scaffold; and  
5                   a rate-controlling element positioned over at least a portion of the surface of  
6    the scaffold and covering less than all of the substance containing reservoir.

1               62.    A luminal prosthesis as in any of Claims 53 through 61, wherein the  
2    luminal prosthesis comprises a metal stent.

1               63.    A luminal prosthesis as in Claim 62, wherein the metal stent is balloon  
2    expandable.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

1               64.    A luminal prosthesis as in Claim 62, wherein the metal stent is self-  
2   expanding.

1               65.    A luminal prosthesis as in any of Claims 53 through 61 wherein the  
2   substance-containing reservoir comprises a matrix layer including the substance dispersed in  
3   a matrix material.

1               66.    A luminal prosthesis as in Claim 65, wherein the substance and the  
2   matrix material have been vapor deposited on the scaffold.

1               67.    A luminal prosthesis as in any of Claim 53 through 61, wherein the  
2   substance-containing layer consists essentially of a homogeneous layer of the substance.

1               68.    A luminal prosthesis as in Claim 67, wherein the substance has been  
2   vapor deposited on the scaffold.

1               69.    A luminal prosthesis as in any of Claims 53 through 61, wherein the  
2   scaffold comprises structural elements having rectangular cross-sections defining four  
3   orthogonal surfaces, wherein the drug is positioned on fewer than all of the surfaces.

1               70.    A luminal prosthesis as in any of Claims 53 through 61, wherein the  
2   rate-controlling element is porous.

1               71.    A luminal prosthesis as in any of Claim 53 through 61, wherein the  
2   rate-controlling element is nonporous.

1               72.    A luminal prosthesis as in any of Claims 53 through 61 further  
2   comprising a base layer over at least a portion of the scaffold and at least a portion of the  
3   substance-containing layer.

1               73.    A luminal prosthesis as in any of Claims 53 through 61, wherein the  
2   rate-controlling element layer comprises a parylene polymer or copolymer.

1               74.    A luminal prosthesis as in Claim 73, wherein the parylene has been  
2   vapor deposited over the scaffold or a portion thereof.

1               75.    A luminal prosthesis as in Claim 73, wherein the parylene comprises  
2   parylene C.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

1                   76.    A luminal prosthesis as in Claim 73, wherein the parylene is  
2    nonporous.

1                   77.    A device for intracorporeal use within a patient's body, comprising:  
2                   an implantable scaffold;  
3                   at least one source of at least one therapeutic capable agent having a degree of  
4    crystallinity less than about 90 % and associated with the scaffold and configured to release  
5    the therapeutic capable agent within the patient's body ; and  
6                   a rate-controlling element disposed adjacent at least a portion of the source  
7    and being configured to control the release of the therapeutic capable agent to the patient's  
8    body.

1                   78.    A device as in Claim 77 wherein the therapeutic capable agent has a  
2    degree of crystallinity less than about 50 %.

1                   79.    A device for intracorporeal use within a patient's body, comprising:  
2                   an implantable scaffold;  
3                   at least one source of at least one therapeutic capable agent associated with the  
4    scaffold and configured to release the therapeutic capable agent at a targeted tissue site within  
5    the patient's body; and  
6                   a rate-controlling element disposed adjacent at least a portion of the source  
7    and being configured to effectuate a therapeutic capable agent flux density of about  $1.71 \times 10^{-10}$   
8     $14 \text{ ug}/(\text{cm}^2\text{s})$  to about  $1.71 \times 10^{-8} \text{ ug}/(\text{cm}^2\text{s})$ .

1                   80.    A device for as in Claim 79 wherein the flux density ranges from about  
2     $1.71 \times 10^{-14} \text{ ug}/(\text{cm}^2\text{s})$  to about  $3.43 \times 10^{-9} \text{ ug}/(\text{cm}^2\text{s})$ .

1                   81.    A device for as in Claim 79 wherein the flux density ranges from about  
2     $8.57 \times 10^{-12} \text{ ug}/(\text{cm}^2\text{s})$  to about  $3.43 \times 10^{-9} \text{ ug}/(\text{cm}^2\text{s})$ .

1                   82.    A device for as in Claim 79 wherein the flux density ranges from about  
2     $1.71 \times 10^{-11} \text{ ug}/(\text{cm}^2\text{s})$  to about  $1.03 \times 10^{-9} \text{ ug}/(\text{cm}^2\text{s})$ .

1                   83.    A device for intracorporeal use within a patient's body, comprising:  
2                   an implantable scaffold;

WO 03/037223

PCT/US02/34350

3 at least one source of at least one therapeutic capable agent associated with the  
4 scaffold and configured to release the therapeutic capable agent at a targeted tissue site within  
5 the patient's body; and  
6 a rate-controlling element disposed adjacent at least a portion of the source  
7 and being configured to control the release of the therapeutic capable agent in the patient's  
8 body, the device having a residual stress in an unexpanded state less than about 10%.

1 84. A device for as in Claim 83 wherein the residual stress is less than  
2 about 5%.

1 85. A device for as in Claim 83 wherein the residual stress is less than  
2 about 1%.

1 86. A device for as in Claim 83 wherein the residual stress is less than  
2 about 0.5%.

1 87. A method for making a device for intracorporeal use, comprising:  
2 providing an implantable structure having a first residual stress and including  
3 a scaffold; and  
4 at least one source of at least one therapeutic capable agent associated with the  
5 scaffold and configured to release the therapeutic capable agent at a targeted tissue site within  
6 the patient's body;  
7 changing the structure residual stress to a second residual stress;  
8 disposing a rate-controlling element adjacent at least a portion of the source  
9 and being configured to control the release of the therapeutic capable agent in the patient's  
10 body.

1 88. A method as in Claim 87 wherein the changing step comprises  
2 reducing the residual stress.

1 89. A method as in Claim 87 wherein the changing step comprises  
2 exposing the structure to ultrasound energy for a period of time.

1 90. A method as in Claim 87 wherein the changing step comprises  
2 exposing the structure to vibrational energy for a period of time.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

1               91. A method as in Claim 87 wherein the changing step comprises heating  
2 the structure to a first temperature for a period of time.

1               92. A method as in Claim 91 wherein the first temperature is less than the  
2 melting point of the therapeutic capable agent.

1               93. A method as in Claim 91 wherein the first temperature is about the  
2 same as the melting point of the therapeutic capable agent.

1               94. A method as in Claim 91 wherein the at least one therapeutic capable  
2 agent comprises a plurality of therapeutic capable agents and the first temperature is about the  
3 same as the melting point of the therapeutic capable agent with the lowest melting point.

1               95. A method as in Claim 91 wherein the first temperature is more than the  
2 melting point of the therapeutic capable agent.

1               96. A method as in Claim 91 wherein the at least one therapeutic capable  
2 agent comprises a plurality of therapeutic capable agents and the first temperature is more  
3 than the melting point of the therapeutic capable agent with the lowest melting point.

1               97. A method as in Claim 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, or 95 wherein the  
2 changing step is performed before the disposing step.

1               98. A method as in Claim 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, or 95 wherein the  
2 changing step is performed after the disposing.

1               99. A method as in Claim 87 wherein the chaning step comprises heating  
2 the structure to a second temperature for a period of time and is performed after the disposing  
3 step.

1               100. A method as in Claim 99 wherein the heating of the structure to a  
2 second temperate is performed under vacuum.

1               101. A method as in Claim 99 wherein the heating of the structure to a  
2 second temperate is performed in the absence of oxygen.

1               102. A method as in Claim 98 wherein the second temperature is less than  
2 the glass transition temperature of the rate-controlling element.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

1               103. A method as in Claim 98 wherein the first temperature is about the  
2 glass transition temperature of the rate-controlling element.

1               104. A method as in Claim 98 wherein the first temperature is more than the  
2 glass transition temperature of the rate-controlling element.

1               105. A method as in Claim 87 wherein the changing step comprises the step  
2 of both Claims 91 and 99.

1               106. A device for intracorporeal use within a patient's body, comprising:  
2               an implantable scaffold;  
3               at least one source of at least one therapeutic capable agent associated with  
4               the scaffold and configured to release the therapeutic capable agent within the patient's body;  
5               and  
6               a rate-controlling element layer covering at least a portion of the source and  
7               being formed from a non-porous material.

1               107. A device as in Claim 106, wherein the non-porous material comprises  
2 parylene.

1               108. A device as in Claim 106, wherein the nonporous material becomes at  
2 least partially porous when exposed to conditions in the patient's body.

1               109. A device as in claim 106, wherein the rate-controlling element  
2 becomes disrupted when exposed to conditions in the patient's body.

1               110. A device as in Claim 106, wherein the rate-controlling element  
2 includes a therapeutic capable agent.

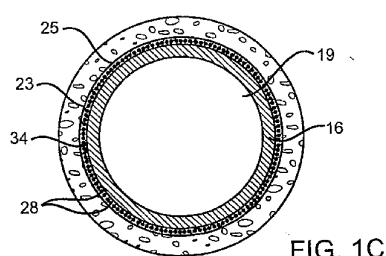
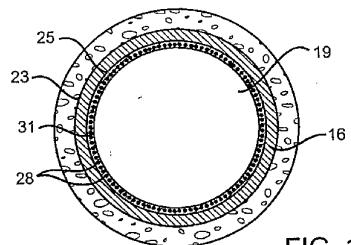
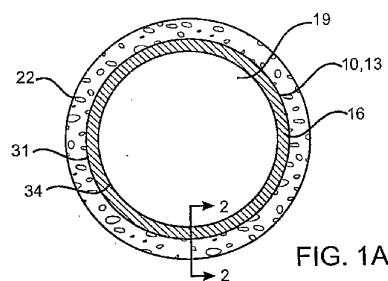
1               111. A device as in Claim 110, wherein the therapeutic capable agent in the  
2 rate controlling element is the same as the therapeutic capable agent in the source.

1               112. A device as in claim 106, wherein the nonporous material is  
2 selected from the group consisting of plasma deposited polymers, sputtered materials,  
3 evaporated materials, electroplated metals, electroplated alloys, glow discharge  
4 coatings, polyethylenes, polyurethanes, silicone rubber, cellulose, and parylene.

WO 03/037223

PCT/US02/34350

1/35



WO 03/037223

PCT/US02/34350

2/35



FIG. 2A

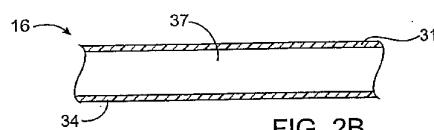


FIG. 2B

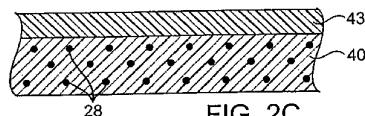


FIG. 2C

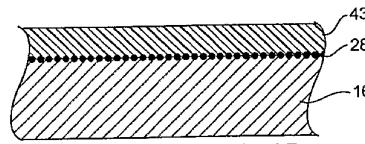


FIG. 2D

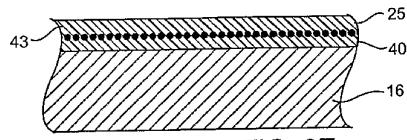


FIG. 2E

3/35

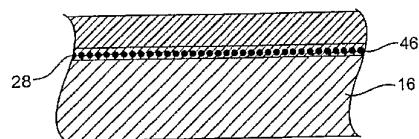


FIG. 2F

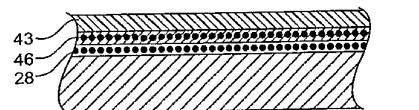


FIG. 2G

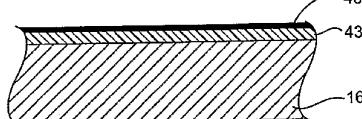


FIG. 2H

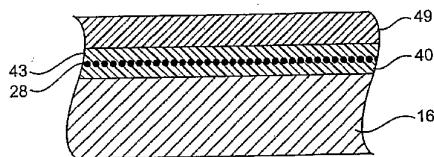


FIG. 2I

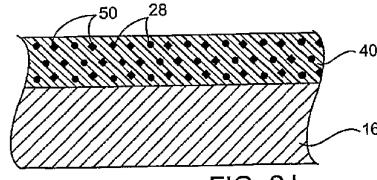


FIG. 2J

4/35

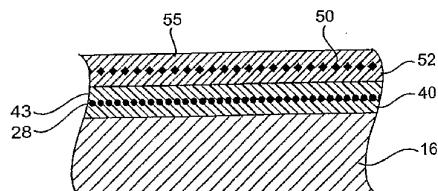


FIG. 2K

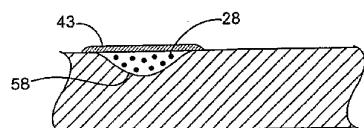


FIG. 2L

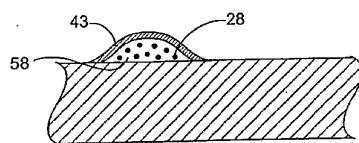


FIG. 2M

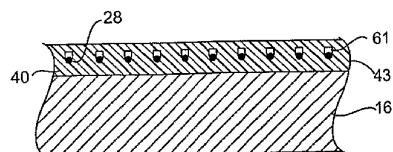


FIG. 2N

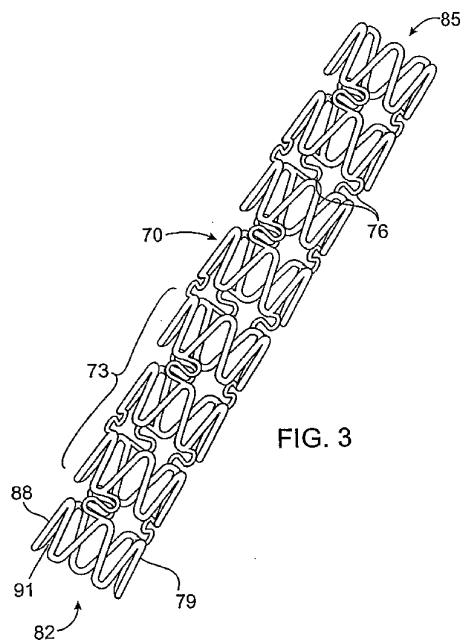


FIG. 3

WO 03/037223

PCT/US02/34350

6/35

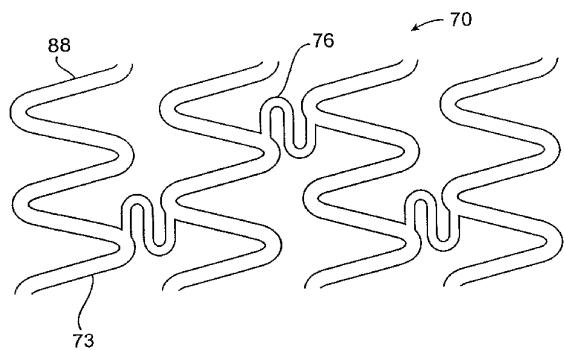


FIG. 4A

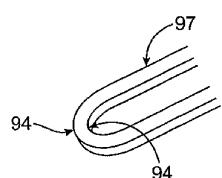


FIG. 4B

WO 03/037223

PCT/US02/34350

7/35

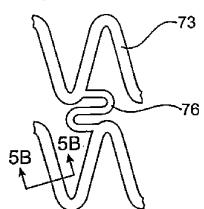


FIG. 5A

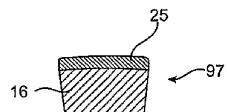
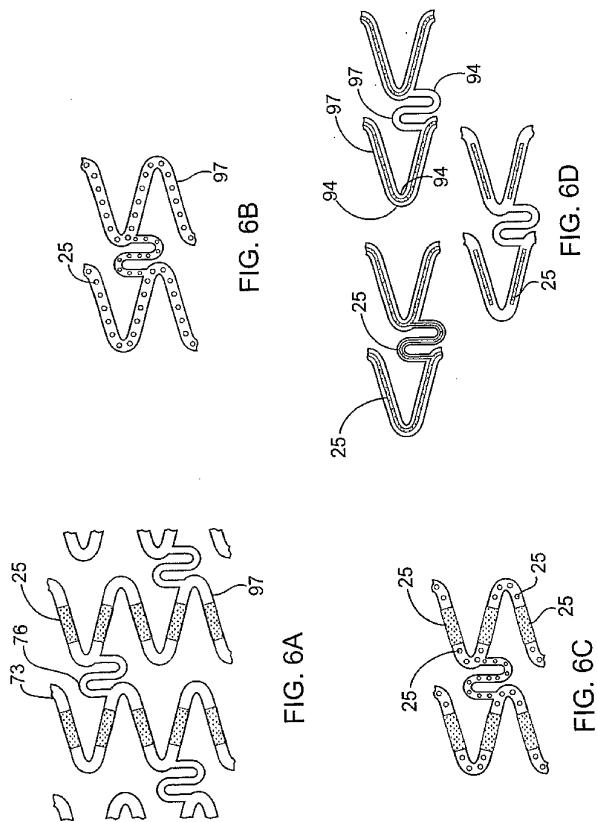


FIG. 5B

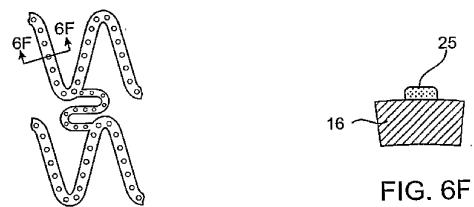
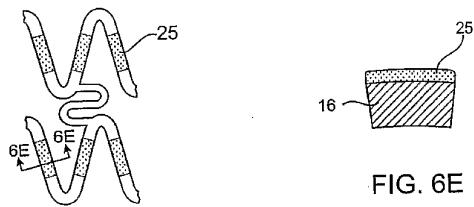
8/35



WO 03/037223

PCT/US02/34350

9/35



WO 03/037223

PCT/US02/34350

10/35

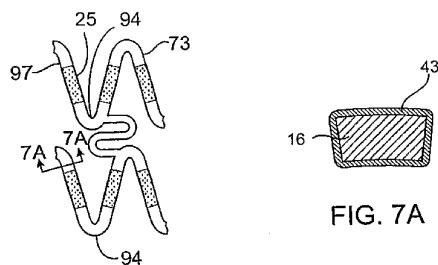


FIG. 7A

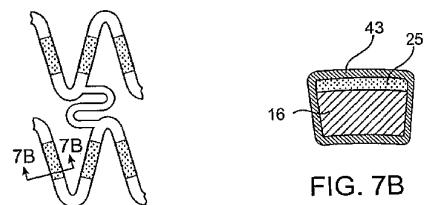
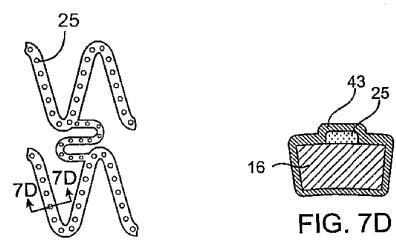
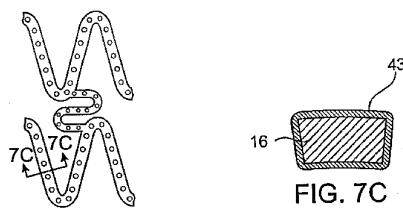


FIG. 7B

WO 03/037223

PCT/US02/34350

11/35



WO 03/037223

PCT/US02/34350

12/35

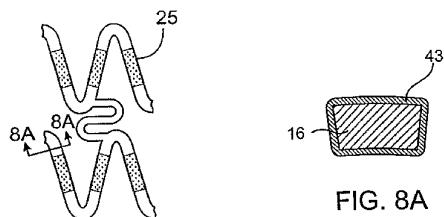


FIG. 8A

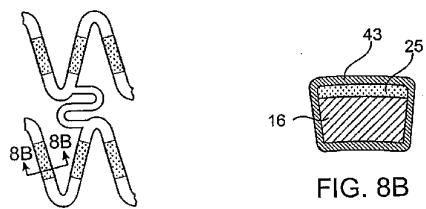


FIG. 8B

WO 03/037223

PCT/US02/34350

13/35

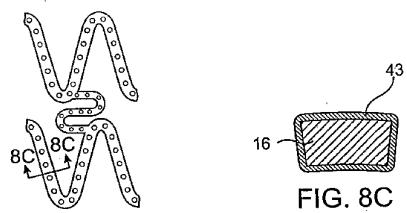


FIG. 8C

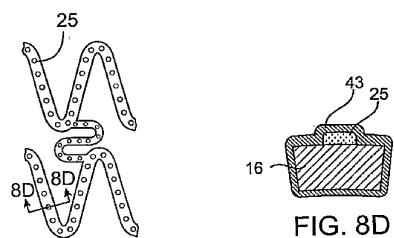
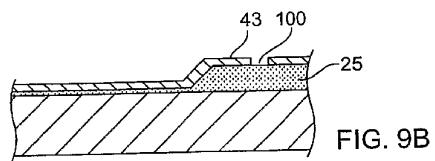
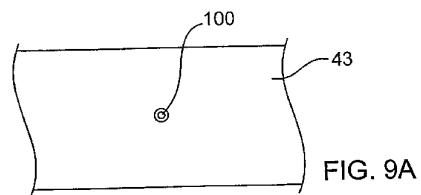


FIG. 8D

WO 03/037223

PCT/US02/34350

14/35



15/35

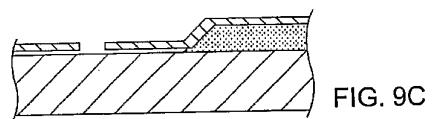


FIG. 9C

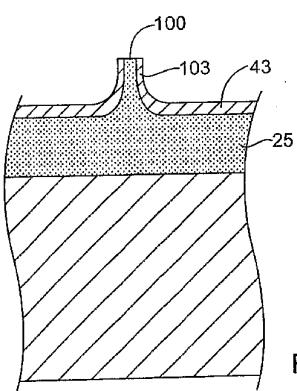


FIG. 9D

16/35

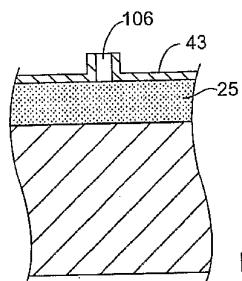


FIG. 10A



FIG. 10B



FIG. 10C



FIG. 10D

WO 03/037223

PCT/US02/34350

17/35

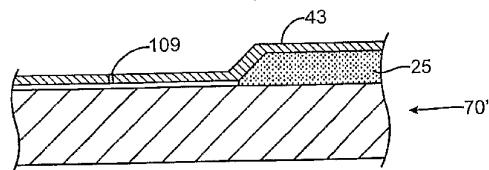


FIG. 11A

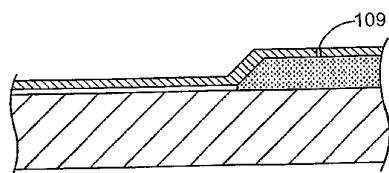


FIG. 11B

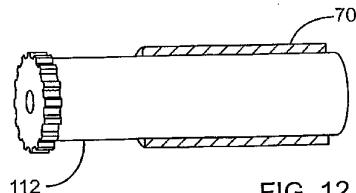
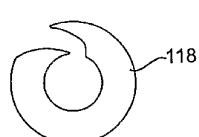
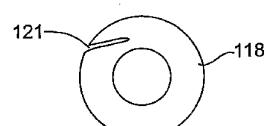
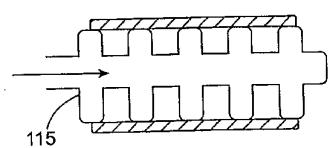
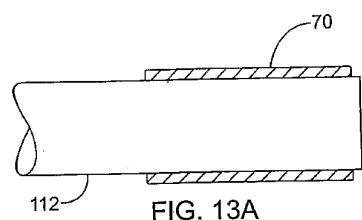


FIG. 12

WO 03/037223

PCT/US02/34350

18/35



WO 03/037223

PCT/US02/34350

19/35

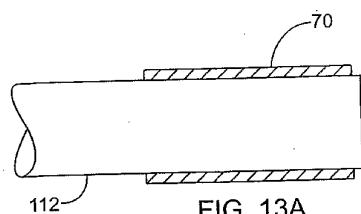


FIG. 13A

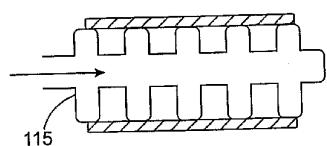


FIG. 13B

WO 03/037223

PCT/US02/34350

20/35

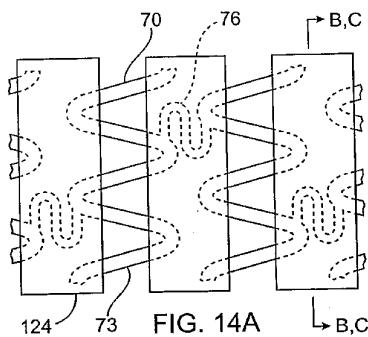


FIG. 14A

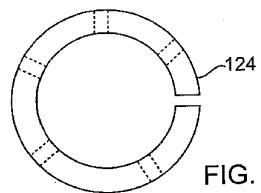


FIG. 14B

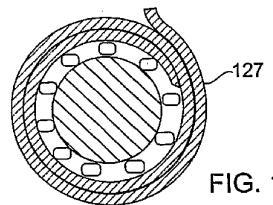
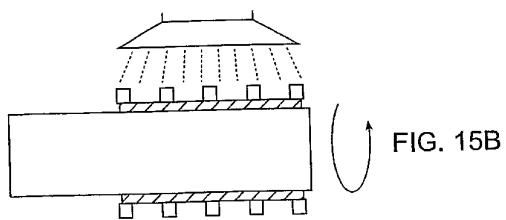
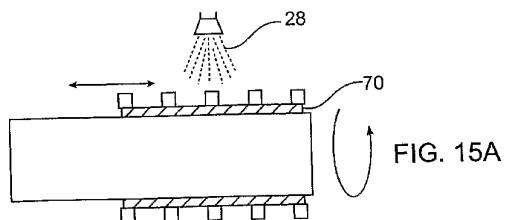


FIG. 14C

WO 03/037223

PCT/US02/34350

21/35



22/35

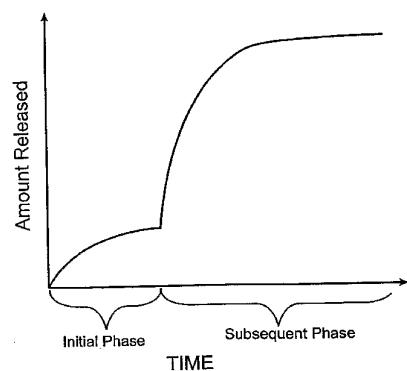


FIG. 16

23/35

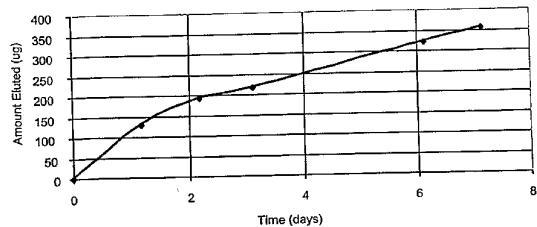


FIG. 17A

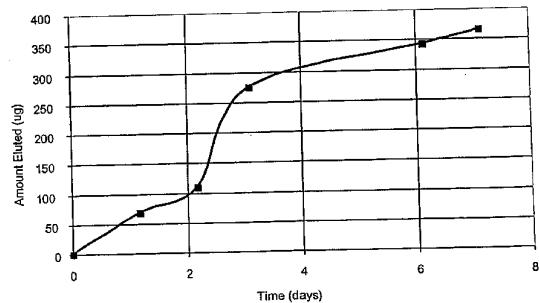


FIG. 17B

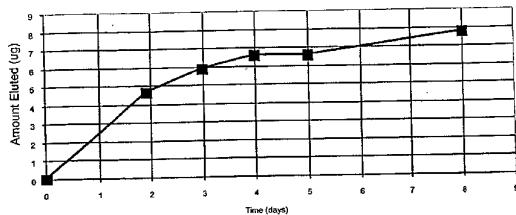


FIG. 18A

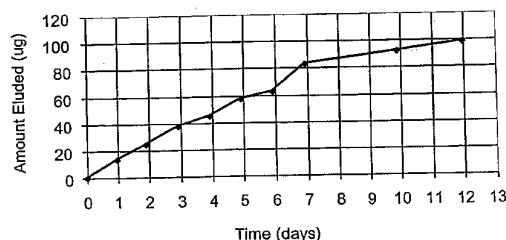


FIG. 18B

WO 03/037223

PCT/US02/34350

25/35

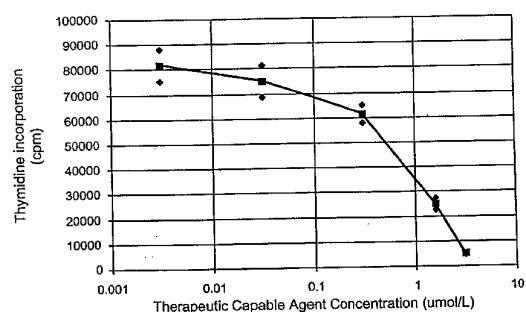


FIG. 19A

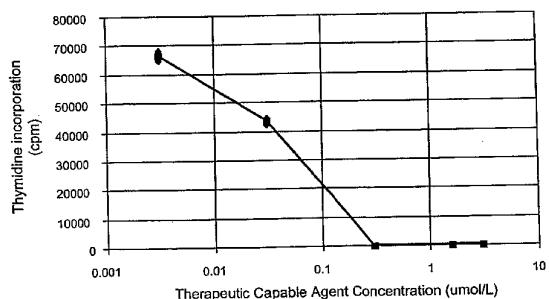


FIG. 19B

WO 03/037223

PCT/US02/34350

26/35

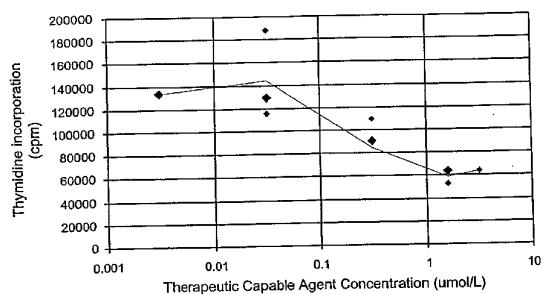


FIG. 19C

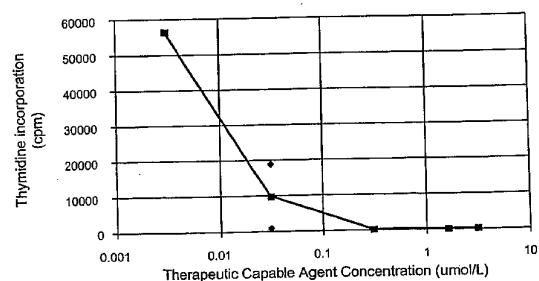
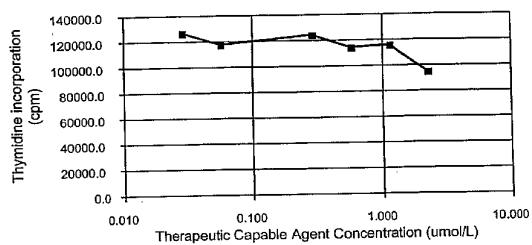


FIG. 19D

**27/35****FIG. 19E**

WO 03/037223

PCT/US02/34350

28/35

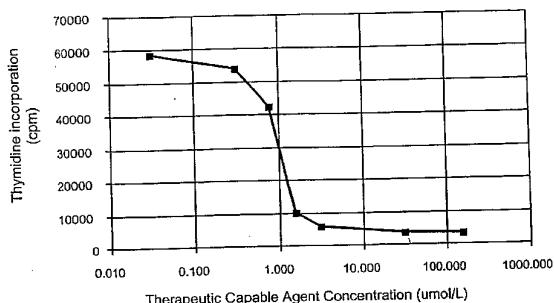


FIG. 20A

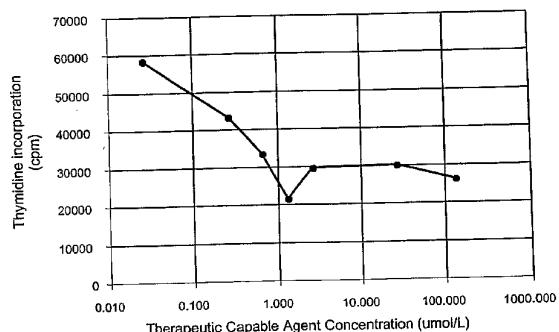


FIG. 20B

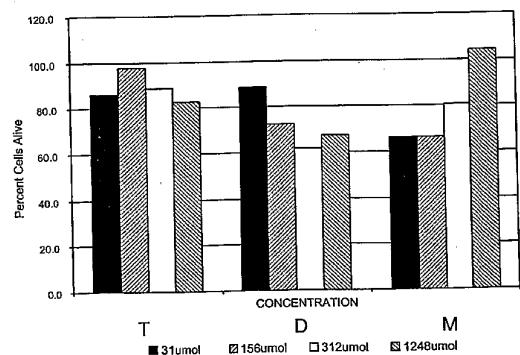


FIG. 21A

WO 03/037223

PCT/US02/34350

30/35

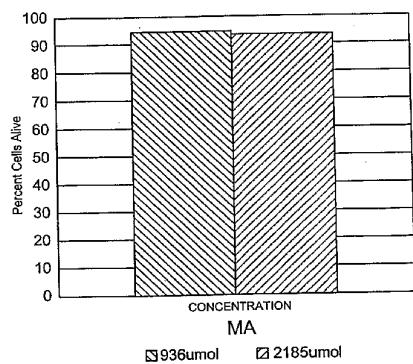


FIG. 21B

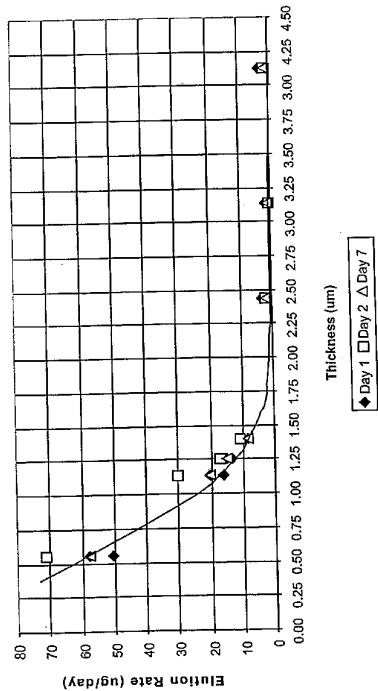


FIG. 22

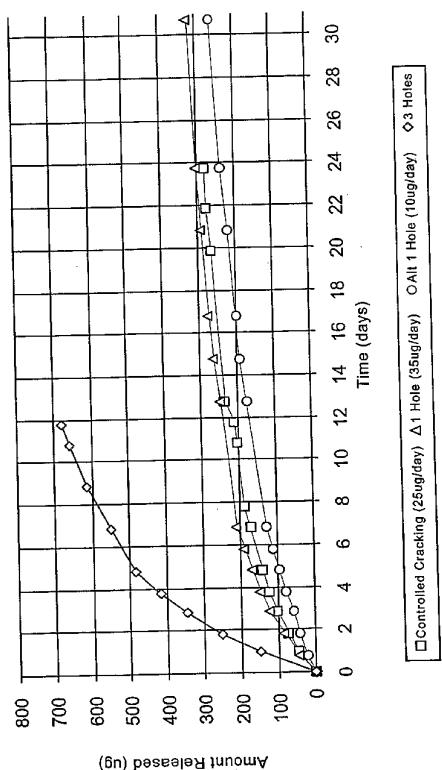


FIG. 23A

WO 03/037223

PCT/US02/34350

33/35

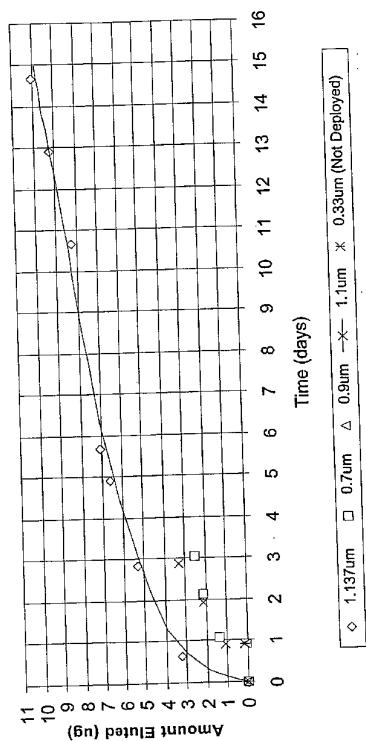


FIG. 23B

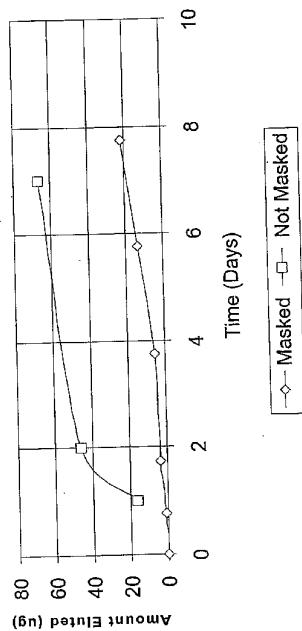


FIG. 24

35/35

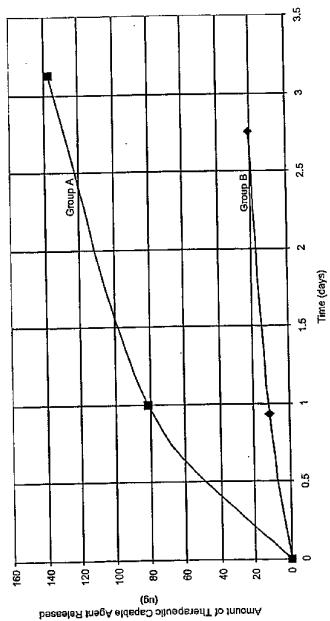


FIG. 25

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/34350
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC(7) : A61P 2/06 US CL : 623/1.13, 1.15, 1.39, 1.42, 1.44, 1.45, 1.46 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 623/1.13, 1.15, 1.39, 1.42, 1.44, 1.45, 1.46		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,609,629 A (Fernart et al.) 11 March 1997 (11.03.1997), Abstract, column 6, lines 1-41, column 7, lines 5-48, column 8, lines 46-67 and column 9, lines 28-33.	1-112
A, E	US 6,471,980 B2 (Sirhan et al.) 29 October 2002 (29.10.2002), Abstract, figures 1-11, column 7, lines 51-67 and column 8, lines 1-58.	1-112
A	US 6,183,507 B1 (Lashinski et al.) 6 February 2001 (06.02.2001), Abstract, column 1, lines 50-67 and column 2, lines 1-39.	1-112
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may show shades on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		
<p>Date of the actual completion of the international search 12 December 2002 (12.12.2002)</p> <p>Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230</p>		<p>Date of mailing of the international search report 26 FEB 2003</p> <p>Authorized officer Corrine M McDermott Telephone No. 703-308-0873</p>

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ヤン ジョン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ロス ギャロス アン ウェイ 128

F ターム(参考) 4C076 AA94

4C081	AB12	AC16	CA011	CG01	DA03					
4C097	AA15	BB01	BB05	DD01	DD02	DD04	DD09	DD13	EE02	EE09
	EE13	EE17	FF03	FF05	MM04					
4C167	AA44	AA46	AA50	AA52	AA54	AA55	BB05	BB06	BB13	BB26
	BB40	CC09	EE07	EE08	FF05	GG03	GG05	GG06	GG11	GG16
	GG21	GG43	GG46							