

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-264275

(P2010-264275A)

(43) 公開日 平成22年11月25日(2010.11.25)

(51) Int.Cl.
A61F 2/82 (2006.01)

F I
A61M 29/02

テーマコード (参考)
4C167

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2010-161487 (P2010-161487)
 (22) 出願日 平成22年7月16日 (2010.7.16)
 (62) 分割の表示 特願2004-521824 (P2004-521824)
 の分割
 原出願日 平成15年7月14日 (2003.7.14)
 (31) 優先権主張番号 60/395,434
 (32) 優先日 平成14年7月12日 (2002.7.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 502274071
 クック インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 インディアナ州 474
 04 ブルーミントン 750 ダニエル
 ズ ウェイ
 (71) 出願人 591011096
 エム イー ディ インスティテュート
 インク
 MED INSTITUTE INCOR
 PORATED
 アメリカ合衆国, 47906 インディア
 ナ ウェスト ラファイエット ゲデス ウ
 エイ 1

最終頁に続く

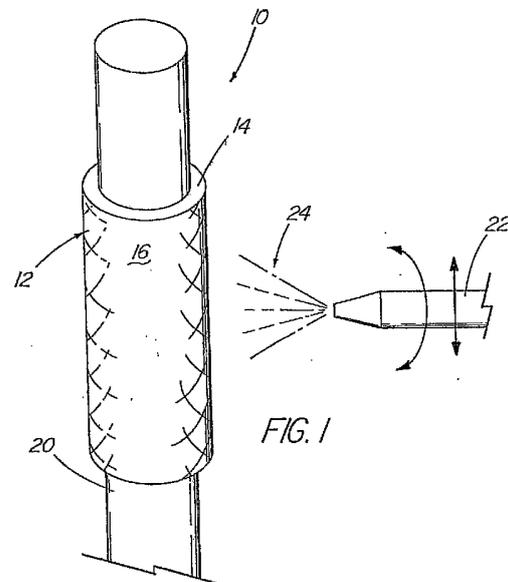
(54) 【発明の名称】 コーティングされた医療装置

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 患者の脈管あるは血管内に挿入されるのに適した構造体を有するコーティングした脈管内医療装置を提供する。

【解決手段】 構造体 12 は、好ましくは対生物作用活性材料層を有する無孔性のベース材料 14 からなる。医療装置 10 は、移植可能なステント又はバルーンで、その上に対生物作用活性材料層が形成されている。ステントは、バルーンの上に配置され、対生物作用活性材料層の別の層が、この構造体の上に形成され、配置されたステントの端部を超えて伸びる。バルーンの端部は、ステントの端部を超えて伸び、その上に対生物作用活性材料層を有し、対生物作用活性材料を血管の細胞に分配する。バルーンは、更に、ベース材料層 14 と対生物作用活性材料層との間に配置された親水材料を有する。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

外側表面を有するベース材料層と、その上に配置された対生物作用活性材料層を有する拡張可能なバルーン、および

ザラザラな外側表面を有する無孔性のベース材料とその上に配置された対生物作用活性材料層を有する移植可能なステントを有するコーティングされた医療装置であって、

該ステントは該バルーンの周囲に配置され、

該拡張可能なバルーンの外側表面の対生物作用活性材料層は、該バルーンの周囲に配置された該ステントの端を超えて延びる、コーティングされた医療装置。

10

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、人間と動物の医療装置に関し、特に、薬剤、対生物作用活性剤、治療剤あるいは診療剤を搬送するコーティングされた医療装置に関する。

【背景技術】**【0002】**

さまざまな医療状態を治療するのに、コーティングされた医療装置を一時的あるいは永続的に、および特にコーティングされた医療用留置装置を、部分的あるいは完全に、人間あるいは動物の食道、気管、結腸、胆管、尿道、脈管系あるいは他の場所に導入することにより行われている。脈管あるいは他のシステムの多くの治療は、ステント、カテーテル、バルーン、ワイヤガイド、カニューレ等の装置を導入することが必要である。この目的のために、ステントは人体の腔あるいはルーメンを解放し、人体の腔あるいはルーメンを解放状態に維持するような比較的短いシリンダとして考えることができる。さらにまた、血管形成術のようなバルーンあるいは拡張バルーンを拡張して人体の腔あるいは血管ルーメンを開くと、これにより拡張された腔あるいは血管に対し、傷をつける可能性がある。

20

【0003】

このような医療装置は通常、意図した目的に対しては十分機能している。しかし、その使用中にある種の欠点に遭遇することもある。例えば、装置が患者の脈管系内に導入され、そこを介して操作されていると、血管壁が損傷することがある。血痕の形成あるいは血栓が損傷された部位に発生して、血管の閉塞（閉鎖）を引き起こす。さらにまた、医療装置が長期に渡って患者の体内に留置された場合には、血栓が装置そのものの上に形成されて狭窄を再び引き起こす。その結果、患者はさまざまな合併症（心臓発作、肺動脈塞栓症、発作）の危険にさらされる。かくして、このような医療装置を使用することは、その使用が改善を意図した問題のリスクに関連してくる。

30

【0004】

医療装置、例えばステント、特にコーティングされたステントが血管のルーメン内に留置された時には、エッジ効果（edge effect）による損傷が留置されたステントの端部にあるいはそれを越えた組織に発生する。このトラウマ即ち損傷は、留置されたステントが血管に損傷を与えた結果である。しかし、このような留置されたステントの分配は、通常拡張可能なバルーンの使用を含み、ステントにバルーンが搭載され、バルーンの端部はステントの端部を越えて軸方向に延びる。バルーンが拡張し、ステントを分配すると、ステントを越えたバルーンの端部が膨張して、ステントを越えて延びる組織を拡張し、損傷を与える。

40

【0005】

ステントに治療剤がコーティングされているかあるいは治療剤を含んでいる場合には、治療剤あるいは処理剤はステントの端部を越えて延びる組織に損傷を与えることがあえる。この治療には化学治療、放射線治療、あるいは生物化学剤治療を含む。さらにまた、分配剤、例えばポリマー等を用いて治療剤を分配すると、留置されたステントの端部を越えて延びる組織にエッジ効果の反応を引き起こす。しかし、血管に対する損傷の原因とは無

50

関係に組織が反応して平滑筋細胞が増殖し、それにより悪性の反応を引き起こし、その後血管の閉塞すなわち狭窄を引き起こす。

【0006】

血管が狭窄する別の理由は病気である。血管の狭窄を引き起こす多くの共通の病気は、アテローム性動脈硬化症である。多くの医療装置および治療方法がアテローム性動脈硬化症の治療について知られている。ある種のアテローム性動脈硬化症病変のある特定の有益な治療法は、経皮経管的血管形成 (percutaneous transluminal angioplasty (PTA)) である。PTAの間、バルーンを先端につけたカテーテルが患者の動脈に挿入されるが、この時のバルーンは収縮している。カテーテルの先端が、拡張されるべきアテローム性動脈硬化症のプラーク (plaque) の部位まで前進する。バルーンが動脈の狭窄部分内に配置され、その後拡張する。バルーンの拡張は、アテローム性動脈硬化症のプラークを砕き、血管を拡張し、これにより狭窄を少なくとも部分的に解放する。

10

【0007】

PTAは現在のところ、幅広い使用例を享受しているが、2つの大きな問題を抱えている。第1に、血管は、拡張手術の後、最初の数時間内あるいはその直後に急激な閉塞を受ける点である。このような閉塞は、アブラプト・クロージャ (abrupt closure) と称する。このアブラプト・クロージャはPTAが採用されたケースの約5パーセント程度発生し、その結果、心筋梗塞を引き起こし、血流が急激に回復しない時には死に至る。アブラプト・クロージャの主なメカニズムは、弾性収縮力、動脈解離および/または血栓症である。適当な薬剤 (例えばアンチトロンビン) を血管形成手術時に動脈の壁に直接デリバリーすることにより、血栓の急速な閉鎖の発生を減らすと考えられているが、このようにする試みの結果は、まちまちである。

20

【0008】

PTAで遭遇する別の主な問題は、最初は成功裏に終了した形成術の後、動脈が再度狭くなることである。この再度狭くなることは、再狭窄と称し、通常血管形成術の後、最初の6ヶ月以内に発生する。再狭窄は動脈壁から細胞成分が増殖し、移動することによりおよび「再モデリング」と称する動脈壁の形状変化によって発生すると考えられている。血管壁に直接適宜の薬剤を分配することにより、再狭窄に繋がる細胞および/または再モデリングを停止させることができる。しかし、血栓の鋭い閉鎖を阻止する試みと同様に再狭窄を阻止する試みの結果もまちまちである。

30

【0009】

非アテローム性動脈硬化症の脈管狭窄もPTAにより治療される。例えば、タカヤス動脈炎 (takayasu arteritis) あるいは神経線維腫症 (neurofibromatosis) は、動脈壁の繊維が厚くなることにより狭窄を引き起こす。これらの病変の再狭窄は、血管形成術の後、高い比率で発生するが、これは病気の繊維性特徴によるものである。それらを治療したり緩和したりするような医療治療もまた同様に期待に添えないものである。

【0010】

脈管内ステントのような装置は、PTAに対し、特に、血管形成術の後の急激なあるいは驚異的な閉塞のいずれかの場合に有効な補助装置である。ステントは動脈の拡張した部分に配置され、アブラプト・クロージャおよび再狭窄を機械的に阻止する。ところが、ステントの留置が侵略的且つ正確な抗血小板 (precise antiplatelet) および抗凝固療法 (anticoagulation therapy) により行われた場合にも (通常システム的な管理の基で)、血栓による血管閉塞あるいは血栓による合併症は重篤なものであり、再閉塞の抑制は望ましいほどには成功していない。さらにまた、全身性抗血小板 (systemic antiplatelet) および抗凝固療法の好ましくない副作用は、出血のような合併症の発生が多くなり、その大部分は経皮的な挿入部位で発生している。

40

【0011】

他の状態および病気は、人間の食道、気管、結腸、胆管、尿道あるいは他の場所内に挿入されたステント、カテーテル、カニューレおよび他の医療装置で治療できる。さまざまな種類の対生物作用活性材料 (薬剤、治療剤、診療剤および患者の体内で生物あるいは薬

50

理生理的に活性を有する他の材料)は、このような材料を患者の体内に導入する目的で医療装置に塗布される。

【0012】

ところが、ステント等に対生物作用活性材料を耐久性をもって塗布することは(それが成功裏に行われるよう導入されるが)、しばしば問題となる。さまざまな含有層あるいは層材料がこのような医療装置に形成/塗布されて、これらの装置から対生物作用活性材料が時間を経ながら解放されるようにしている、あるいは対生物作用活性材料がこのような装置全部に塗布されるようにしている。ところがこのような含有材料の使用は、適宜の留置用医療装置を製造する時間とコストを大幅に増加させる。さらにまた、ある種の対生物作用活性材料は、公知の含有材料に組み込むことができない。さらにまた、ある種の含有材料は、生物適合性がなく、また減少すべき所望の種類の問題を引き起こす。

10

【0013】

米国特許出願第2002/0087123号は、ザラザラにされ、その後ヘパリン含有性化合物でコーティングされた外側表面を有するエンドルミナルステントを開示している。

【0014】

医療手術の間あるいはその後、体内に直接適宜の治療剤、診療剤、薬剤あるいは他の対生物作用活性材料を信頼性高くデリバリーし、その結果、上記の状態あるいは病気(例えば、体の一部(例えば、腔、ルーメンあるいは血管)、のアブトラクト・クロージャおよび/または再狭窄、)の治療あるいはその発生を阻止する。さらにまた、望ましいことは、患者をこのような対生物作用活性材料にシステムのさらに制限することである。静脈内カテーテルを介して化学療法薬を特定の期間あるいは部位に分配する治療は、カテーテルに沿って、あるいはカテーテルの先端で発生する狭窄を阻止することにより好ましいものである。他の治療方法も単に改善することも好ましい。

20

【0015】

薬剤を装置に搬送させるあるいは装置内に組み入れる間、薬剤あるいは対生物作用活性材料の劣化を回避することも好ましいものである。さらに望ましいことは、留置される医療装置に、薬剤、治療剤、診療剤あるいは他の対生物作用活性材料を最小数のステップをもってコーティングする方法を開発し、これにより、患者の治療の最終的コストを低減することが望ましい。さらにまた、単純な対生物適用キャリアあるいは含有材料でもってさらなる問題を引き起こすことなく、対生物作用活性材料を分配できることが望ましい。最後に留置可能な医療装置に薬剤、治療剤、診療剤あるいは他の対生物作用活性材料をコーティングし、且つ環境あるいは作業員のリスクを最小化し、装置の製造に関連する不都合を最小化するような方法で実行できる方法を開発することが望ましい。

30

【0016】

さらにまた、適宜の治療剤、診療剤、薬剤あるいは他の対生物作用活性材料を注入されコーティングされたステントの端部を越えた場所の脈管あるいは血管の領域に分配し、血管に対し損傷を引き起こし、その後血管の閉塞あるいは再狭窄を引き起こすようなエッジ効果を最小にする(好ましくは無くす)装置と方法を提供することが望ましい。同様に以前に留置された装置により影響された脈管あるいは血管の組織を治療を提供することが望ましい。

40

【発明の開示】

【0017】

本発明のコーティングされた医療装置の実施例により、従来技術の問題が解決され、技術的進歩が図られる。この実施例においては、薬剤、治療剤、診療剤あるいは他の対生物作用活性剤あるいは薬理学剤が、脈管あるいは血管の表面に直接分配あるいは適用される。本発明の一実施例においては、コーティングされた医療装置は、拡張可能なバルーンを有し、そこに対生物作用活性材料が塗布され、拡張可能なバルーンの外側表面をコーティングしている。本発明の一実施例においては、対生物作用活性材料は、脂肪親和性材料であり、例えば、パクリタキセル(paclitaxel)あるいはデキサメサゾン(dexamethazone

50

)であり、これらは細胞の壁に接着/吸着する抗炎症性のステロイドである。

【0018】

この脂肪親和性の対生物作用活性材料は、内壁の内皮細胞の細胞膜により吸引されて、それに接触すると、最初にこれらの細胞に取り付く。脂肪親和性材料はその後、細胞膜内に吸引されるあるいは移動する。さらにまた、内皮細胞が損傷を受けたりあるいは内側壁から取り除かれた時には、平滑筋細胞が露出し、この筋肉細胞は脂質を含み脂肪親和性の対生物作用活性材料を誘因する。この脂肪親和性対生物作用活性材料の分配および/または固着は、脂肪親和性対生物作用活性材料が内皮細胞あるいは平滑筋細胞と物理的すなわち直接接触することにより行われる。かくして、本発明の医療装置は、拡張可能なバルーンのみならず、好ましくは脂肪親和性対生物作用活性材料をコーティングした拡張可能なバルーンを含む。バルーンが治療部位で拡張すると、コーティング材料、特に脂肪親和性対生物作用活性材料は、血管の内壁細胞に直接すなわち物理的に接着し、かくしてバルーンから所望の脈管あるいは血管壁の細胞に移動する。

10

【0019】

好ましい脂肪親和性対生物作用活性材料を血管壁に移すと、最大で1分間の膨張時間で脂肪親和性対生物作用活性材料を分配する。血管壁の治療を改善し、対生物作用活性材料をそこに移すために、親水性材料を装置のベース材料に塗布して、好ましい脂肪親和性対生物作用活性材料をその上に塗布あるいはコーティングする。この親水性材料は、スリップコーティング (slip coating) として公知なものであり、ベース材料を脂肪親和性対生物作用活性材料に固着するのを低減し、脂肪親和性材料が分配部位で血管細胞に分配されるのを容易にする。さらにまた、例えば血液がスリップコーティングをぬらし、さらに、分配プロセスを強化して、脂肪親和性対生物作用活性材料の多くを血管壁に分配する。かくして、脂肪親和性のコーティング材料対親水性コーティング材料の比率を選択することにより、脂肪親和性材料の血管壁への分配がよりよく制御できる。この比率は、分配装置のベース材料の特定の種類および血管壁に分配される特定の対生物作用活性材料に依存して変わる。

20

【0020】

本発明の医療装置、例えばバルーンは、拡張状態で好ましい脂肪親和性の対生物作用活性材料でコーティングされる。かくして、脂肪親和性材料のより大きなそしてより完全なドーズ量がバルーンの外側表面に塗布、形成される。その後バルーンを収縮するあるいは真空引きし、その結果バルーンの壁材料が折り畳まれて最小の外径をとり、血管内への挿入あるいは別の装置へ配置する、例えばバルーンの折り畳まれた外側表面上にコーティングされたステントを配置する。医療装置、例えばステントは、対生物作用活性物質でコーティングされ、損傷を受けたあるいは狭窄した血管壁への好ましくない反応を最小にしている。本発明の他の実施例においては、対生物作用活性材料の別の層、例えば脂肪親和性対生物作用活性材料が折り畳まれたバルーンおよび医療装置 (バルーン上に搭載されたステント) の上に塗布および/またはコーティングされている。

30

【0021】

好ましくはこの方法により、血管組織の治療に起因する悪性の反応を最小にし、血管壁に分配することのできる対生物作用活性材料の量を増加させることができる。バルーンとステントが治療部位に分配されると、バルーンは膨張して拡張し、ステントを治療部位に分配配置する。かくして、対生物作用活性材料は、血管壁に直接接触することになるが、これはステントのみならずステントの端部を越えて拡張することにより、血管壁と接触するようになるバルーンによって行われる。かくして、好ましい脂肪親和性対生物作用活性材料が留置されたステントの端部を越えて延びる血管壁に塗布され、かくして、分配プロセスでバルーン上に材料を用いずにステントを留置する際にしばしば観測されるような、好ましくないエッジ効果 (edge effect) あるいは再狭窄を回避できないまでも最小にすることができる。好ましいことに、膨張した状態のバルーン材料への塗布およびコーティングにより、バルーンの折り曲げ部の間の対生物作用活性材料の簡単な塗布 (形成) が可能となり、かくして、脂肪親和性対生物作用活性材料が血管の内側表面に完全に周囲に分

40

50

配できるようになる。

【0022】

かくして、前述の問題が解決され、技術的進歩が図られるのは、薬剤、治療剤、診療剤あるいは他の対生物作用活性材料あるいは薬理学活性材料（以下、これらの薬剤等は「対生物作用活性材料」と総称する）で、コーティングされた本発明の医療装置の実施例によってである。本発明の特定の改善点は、何らかの表面処理手段により装置の表面を所望の表面粗さにし、あるいは模様をつけ（texturing）、対生物作用活性材料を直接このザラザラのあるいは模様のついた表面に（さらなる上部層、含有層、コーティング層を必要とせずに）塗布する。

【0023】

意外なことにこの簡単な手段により、対生物作用活性材料が装置から受け入れがたいほど大量に失われることなく、所望の留置に十分耐えるようなコーティングされた留置可能な医療装置を提供できる。本発明の一態様においては、装置の表面の少なくとも一部、例えばステントの外側表面を処理して、粗い、平坦でない、平滑でない表面を生成し、対生物作用活性材料を表面の少なくとも一部に形成あるいは配置する。表面処理の程度は、対生物作用活性材料が装置表面に十分に固着するよう制御される。

【0024】

本発明の医療装置の好ましい実施例においては、本発明の装置は一時的あるいは永久的に人間あるいは動物の食道、気管、結腸、胆管、尿道、脈管系あるいは他の場所に導入するのに適した構造体を含む。この構造体は、ザラザラのあるいは模様の付いた表面を有するベース材料（好ましくは無孔性）を含む。このベース材料の表面は、エッチングによりザラザラになっているかあるいは模様がつけられているが、最も好ましくは、重炭酸ナトリウム（USP）のような剥離グリッドでもって剥離（abrasion）することによりザラザラにするかあるいは模様をつける。

【0025】

本発明の医療装置は、構造体のベース材料のザラザラあるいは模様の付いた表面上に直接配置される対生物作用活性材料の層を含む。さらにまた、本発明の装置は、好ましくは対生物作用活性材料の層の上にさらなる層あるいはコーティング層を必要としない。

【0026】

以下に詳述するように、構造体のベース材料とこのベース材料上に配置される対生物作用活性材料は幅広い範囲の適宜の材料を含む。ベース材料、対生物作用活性材料、および表面のザラザラさあるいは模様の特定の組み合わせの選択は、医療装置の意図された使用方法に依存する。「模様」は、パターンの繰り返しを含むような意味を有するが、本発明においてはそのような意図はない。ステントの表面は、繰り返すか繰り返さないかに関わらず、3次元形状であり、ベース材料あるいはその変形例の上への対生物作用活性材料の接着性を改善するのに役立つものである。

【0027】

以下の説明において、模様の付いた表面とは、ザラザラな、不均一な、あるいは平滑でない表面を含む。選択された組み合わせの正しさは、患者の体内に装置を導入し留置する間、対生物作用活性材料の実際の分配（デリバリー）を模擬するような接着テストによって容易に決定できる。このようなテストは簡単なものであり、不当な量の実験を行う必要はなく、特にこの種の製品を米国の市場に出す前に必要とされるテストの量および技術的なレベルに比較すると簡単なものである。

【0028】

本発明の医療装置およびその製造方法は、従来のステントあるいは他の医療装置およびその製造方法に対し、いくつかの利点を有する。本発明の医療装置の製造にかかる時間とコストは、対生物作用活性材料を蓄積層に組み込むステップあるいは対生物作用活性材料の上に蓄積層あるいは時間と共に解放する層を形成する必要がないために最小となる。構造体のベース材料の表面を処理し、ザラザラにし、模様をつけるために、剥離剤として重炭酸ナトリウムを使用することは、製造作業員に対する重炭酸ナトリウムの低い毒性、製

10

20

30

40

50

品の容易さ、廃棄物処理、残留重炭酸ナトリウムの対生物適合性から得られる間接的なコスト削減を有する。作業者の安全性、製品の容易さと廃棄物処理は、当然のことながら、その自身の観点から重要な利点である。

【 0 0 2 9 】

本発明の第 1 の態様においては、本発明は患者の体内に導入するのに適した構造体を有し、この構造体はザラザラな、平坦でない、平滑でない、模様をついた表面のうち少なくとも 1 つの表面を有するベース材料（好ましくは無孔性）と、この構造体のベース材料の表面上に直接配置される対生物作用活性材料の層を含む。さらにまた、本発明の医療装置は、対生物作用活性材料を分配するために対生物作用活性材料の層の上部にさらなる層あるいはコーティング層を必要としないあるいはそれらを有しない。好ましくはこの構造体は、ステント、例えば、脈管ステントあるいは他のステントとして構成される。

10

【 0 0 3 0 】

本発明の他の態様においては、本発明の医療装置はステントがその上に搭載されるような拡張可能なバルーンのような分配装置である。バルーン材料は、対生物作用活性材料を治療部位に分配することができるよう処理されている。バルーン材料は好ましくは、ポリアミド、例えばナイロンあるいはナイロン 1 2 で、対生物作用活性材料を直接その上に塗布 / 形成される。前述したように親水性のスリップコーティングが医療用分配装置の表面に塗布 / 形成されて、脂肪親和性の対生物作用活性材料を血管壁に分配および接着 / 吸着されるのを容易にしている。他のバルーン材料は、PEBA X、ポリエチレンあるいは放射されたポリエチレンで、これらは平滑なあるいは滑りやすい表面を有する。

20

【 0 0 3 1 】

構造体のベース材料は、ステンレス (stainless steel)、タンタル (tantalum)、チタン (titanium)、ニチノール (nitinol)、金 (gold)、プラチナ (platinum)、インコネル (inconel)、イリジウム (iridium)、銀 (silver)、タングステン (tungsten)、あるいは他の生体適合性金属 (biocompatible metal)、あるいはこれらのいずれかの合金、あるいは、カーボン (carbon) あるいはカーボン・ファイバ (carbon fiber)、あるいは、セルロース・アセテート (cellulose acetate)、硝酸セルロース (cellulose nitrate)、シリコーン (silicone)、ポリエチレン・テレフタレート (polyethylene terephthalate)、ポリウレタン (polyurethane)、ポリアミド (polyamide)、ポリエステル (polyester)、ポリオルトエステル (polyorthoester)、ポリアンハイドライド (polyanhydride)、ポリエーテル・スルホン (polyether sulfone)、ポリカーボネイト (polycarbonate)、ポリプロピレン (polypropylene)、高分子量ポリエチレン (high molecular weight polyethylene)、ポリテトラフルオロエチレン (polytetrafluoroethylene)、あるいは他の生体適合性ポリマー材料 (biocompatible polymeric material)、あるいはこれらの混合物あるいは共重合体、あるいは、ポリラクティック酸 (polylactic acid)、ポリグリコール酸 (polyglycolic acid) あるいはその共重合体、ポリアンハイドライド (polyanhydride)、ポリカプロラクトン (polycaprolactone)、ポリヒドロキシブチレート・バレレート (polyhydroxybutyrate valerate) あるいは生物分解性ポリマー (biodegradable polymer)、あるいはこれらの混合物あるいは共重合体、あるいは、プロテイン (protein)、細胞外マトリクス成分 (extracellular matrix component)、コラーゲン (collagen)、フィブリン (fibrin) あるいは他の生物学的作用物質 (biologic agent)、あるいはこれらのいずれかの適当な混合物のうち少なくとも 1 つを含む。

30

40

【 0 0 3 2 】

ベース材料のザラザラな、平坦でない、平滑でない、模様をついた表面上の層の対生物作用活性材料は、以下の材料の内の少なくとも 1 つを含む。パクリタキセル (paclitaxel)、あるいは、エストロゲン (estrogen) あるいはエストロゲン誘導体 (estrogen derivatives)、あるいは、ヘパリン (heparin) あるいは他のトロンビン抑制剤 (thrombin inhibitor)、ヒルジン (hirudin)、ヒルログ (hirulog)、アルガトロバン (argatroban)、ディー - フェニルアラニル - エル - ポリ - エル - アルギニルクロロメルチケトン (D-phenylalanyl-L-poly-L-arginyl chloromethyl ketone)、あるいは他の抗血栓剤 (antit

50

hrombogenic agent)、あるいはその混合物、あるいは、ウロキナーゼ (urokinase)、ストレプトキナーゼ (streptokinase)、組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue plasminogen activator)、あるいは他の血栓溶解剤 (thrombolytic agent)、あるいはその混合物、あるいは、線維素溶解剤 (fibrinolytic agent)、あるいは、血管痙攣抑制剤 (vasospasm inhibitor)、あるいは、カルシウムチャネル遮断薬 (calcium channel blocker)、硝酸 (nitrate)、一酸化窒素 (nitric oxide)、一酸化窒素プロモータ (nitric oxide promoter) あるいは他の血管拡張剤 (vasodilator)、あるいは、抗菌剤 (antimicrobial agent) あるいは抗生物質製剤 (antibiotic)、あるいは、アスピリン (aspirin)、チクロピジン (ticlopidine) あるいは他の抗血小板剤 (antiplatelet agent)、あるいは、コルヒチン (colchicine) あるいは他の抗有糸分裂 (antimitotic)、あるいは他の微小管抑制剤 (microtubule inhibitor)、あるいは、サイトカラシン (cytochalasin) あるいは他のアクチン抑制剤 (actin inhibitor)、あるいは、リモデリング抑制剤 (remodeling inhibitor)、あるいは、デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid)、分子遺伝学インターベンションのためのアンチセンス・ヌクレオチド (antisense nucleotide) あるいは他の薬剤、あるいは、G P 11b / 111a、G P 1b - 1X あるいは他の抑制剤あるいは表面糖蛋白受容体 (surface glycoprotein receptor)、あるいは、メトトレキサート (methotrexate) あるいは他の代謝拮抗剤あるいは増殖抑制剤 (antimetabolite or antiproliferative agent)、あるいは、抗癌化学療法剤 (anti-cancer chemotherapeutic agent)、あるいは、デキサメタゾン (dexamethasone)、デキサメタゾンリン酸ナトリウム (dexamethasone sodium phosphate)、デキサメタゾンアセテート (dexamethasone acetate) あるいは他のデキサメタゾン誘導体 (dexamethasone derivative)、あるいは他の消炎ステロイド剤 (anti-inflammatory steroid)、あるいは、ドーパミン、プロモクリプチンメシレート (bromocriptine mesylate)、ペルゴリドメシレート (pergolide mesylate) あるいは他のドーパミン作用薬 (dopamine agonist)、あるいは、 ^{60}Co (半減期: 5.3年)、 ^{192}Ir (半減期: 73.8日)、 ^{32}P (半減期: 14.3日)、 ^{111}In (半減期: 68時間)、 ^{90}Y (半減期: 64時間)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (半減期: 6時間) あるいは他の放射線治療剤 (radiotherapeutic agent)、あるいは、ヨード含有性化合物 (iodine-containing compounds)、バリウム含有性化合物 (barium-containing compounds)、金 (gold)、タンタル (tantalum)、プラチナ (platinum)、タングステン (tungsten) あるいは他の放射性不透過剤 (radiopaque agent) 機能を有する重金属 (heavy metal) 例えば放射線不透過剤 (radiopaque agent)、あるいは、ペプチド (peptide)、プロテイン (protein)、酵素 (enzyme)、細胞外マトリクス成分 (extracellular matrix component)、細胞成分 (cellular component) あるいは他の生物学的作用剤 (biologic agent)、あるいは、カプトプリル (captopril)、エナラプリル あるいは他のアンギテオンシン変換酵素阻害剤 (angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor)、あるいは、アスコルビン酸 (ascorbic acid)、アルファ・トコフェロール (alpha-tocopherol)、スーパーオキシド・ジスムターゼ (superoxide dismutase)、デフェロキサミン (deferoxamine)、21 - アミノステロイド (aminosteroid) (ラサロイド (lasaroid)) あるいは他のフリーラジカル捕捉剤 (free radical scavenger)、鉄キレート剤 (iron chelator) あるいは酸化防止剤 (antioxidant)、あるいは、アンジオペプチン (angiopeptin)、あるいは、 ^{14}C -、 ^3H -、 ^{131}I -、 ^{32}P - あるいは ^3S - 放射性標識フォーム (^{36}S -radiolabelled form) あるいは上述のいずれかの他の放射性標識フォーム、あるいはこれらのいずれかの混合物。

【0033】

好ましくは、本発明の構造体のベース材料のザラザラな、平坦でない、平滑でない、模様のついた表面は、平均表面粗さが $10\ \mu\text{in.}$ (約 $250\ \text{nm}$) で、その平均表面粗さの範囲は、約 $1\ \mu\text{in.}$ - $100\ \mu\text{in.}$ (約 $250\ \text{nm}$ - $2.5\ \mu\text{m}$) である。

【0034】

本発明の第2の態様においては、本発明は、患者の体内に導入されるのに適した構造体を有する医療装置である。この構造体は、ザラザラな、平坦でない、平滑でない、模様の

10

20

30

40

50

ついた表面を有するベース材料を含み、さらにこの構造体は脈管ステントとして構成され、ベース材料は、ステンレス、ニチノール、あるいはニッケルとチタンの合金のうちの少なくとも1つを含み、さらに構造体のベース材料のザラザラなあるいは模様の付いた表面上に直接配置される対生物作用活性材料の層を含む。この対生物作用活性材料は、パクリタキセルを含む。本発明の医療装置は、対生物作用活性材料の層の上に追加的付加層あるいはコーティング層を必要としない。さらに構造体のベース材料のザラザラなあるいは模様の付いた表面の平均粗さは、 $10\ \mu\text{in.}$ (約 $250\ \text{nm}$)で、その平均表面粗さの範囲は、約 $1\ \mu\text{in.}$ - $100\ \mu\text{in.}$ (約 $250\ \text{nm}$ - $2.5\ \mu\text{m}$)である。

【0035】

本発明の第3の態様においては、本発明は、次のステップを含む医療装置の製造方法である。すなわち、(A)患者の体内に導入されるのに適した構造体を用意するステップと、この構造体は、表面を有する、好ましくは無孔性のベース材料を含み、(B)構造体のベース材料の表面をザラザラにするあるいは模様をつけるステップと、(C)前記構造体のベース材料のザラザラなあるいは模様の付いた表面上に直接対生物作用活性材料の層を配置するステップとを含む。本発明の方法の特徴は、その結果得られた医療装置は、対生物作用活性材料の層の上に追加的なコーティングあるいは追加的な層を必要としない点である。

10

【0036】

好ましくは、本発明の方法は、ステント、例えば脈管ステントとして構成された構造体で実行される。本発明の方法は、本発明の第1の態様で記載したベース材料と対生物作用活性材料で実行される。

20

【0037】

本発明の方法の(C)の配置するステップは、構造体のベース材料のザラザラなあるいは模様の付いた表面上に対生物作用活性材料の溶液をスプレーすることにより行われる。ベース材料を対生物作用活性材料の溶液中に浸すことも本発明を実行する際に考慮することができる。

【0038】

本発明の方法の(B)のザラザラにするあるいは模様をつけるステップは、構造体のベース材料の表面を剥離(abrading)ステップにより行うことができる。表面をエッチングすることも本発明を実行する際に考えられることである。

30

【0039】

ベース材料の表面の剥離(凹凸をつける)は、好ましくは、重炭酸ナトリウム(sodium bicarbonate)(USP)、炭酸カルシウム(calcium carbonate)、酸化アルミニウム(aluminum oxide)、コルマナイト(colmanite)(ホウ酸カルシウム(calcium borate))、破碎ガラス(crushed glass)、破碎クルミ殻(crushed walnut shells)の材料のうちの少なくとも1つを含む剥離グリッドで行うことができる。より好ましくは、剥離ステップは、粒子サイズが約5ミクロン($5\ \mu\text{m}$)から約500ミクロン($500\ \mu\text{m}$)の剥離グリッドでもって行われる。さらにまた好ましくは、剥離ステップは、公称粒子サイズが約50ミクロン($50\ \mu\text{m}$)の重炭酸ナトリウム(USP)の材料で行われる。

【0040】

ベース材料の表面の剥離は、アンダーフロー圧力が、約5 - 200PSI(約34 - 1380KPa)で、グリッドの供給速度が約1 - 1000g/minで分配される剥離用グリッドで行われるのが好ましい。表面の剥離は、平均表面粗さが $10\ \mu\text{in.}$ (約 $250\ \text{nm}$)で、その平均表面粗さの範囲が、約 $1\ \mu\text{in.}$ - $100\ \mu\text{in.}$ (約 $250\ \text{nm}$ - $2.5\ \mu\text{m}$)を有するベース材料の模様のついた表面が形成されるように行われる。

40

【0041】

本発明の他の態様においては、本発明は、上記の第3の態様で記載した方法の生産物である。さらに本発明の態様においては、本発明は、本発明の医療装置あるいは本発明の方法により製造されたものを人間あるいは動物の体内に挿入する方法である。

【0042】

50

本発明の医療装置およびその製造方法は、従来のステントあるいは他の医療装置およびその製造方法に対し、いくつかの利点を有する。本発明の医療装置の製造にかかる時間とコストは、対生物作用活性材料を蓄積層に組み込むステップあるいは対生物作用活性材料の上に蓄積層あるいは時間と共に解放する層を形成する必要がないために最小となる。構造体のベース材料の表面を処理し、ザラザラにし、模様をつけるために剥離剤として重炭酸ナトリウムを使用することは、製造作業員に対する重炭酸ナトリウムの低い毒性、製品の容易さ、廃棄物処理、残留重炭酸ナトリウムの対生物適合性から得られる間接的なコスト削減を有する。言うまでもないことであるが、本発明の方法による作業員の安全性および製品の容易さと廃棄物処理の利点は、コスト削減とは無関係に好ましい利点である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0043】

図面を参照すると、本発明の移植可能な医療装置10が示されている。本発明の移植可能な医療装置10は、人間あるいは動物の体内に一時的あるいは永久に導入されるのに適した構造体12を有する。「適した」とは、構造体12がこのような導入（挿入）に特に適した構造、形状および大きさに形成されていることを意味する。例として、構造体12は、患者の脈管（血管）系内に挿入されるのに適した血管ステントとして最も好ましく構成されている。

【0044】

構造体12は、当然のことながら、他のシステムおよび部位（例えば、特に、食道、気管、大腸（結腸）、胆管、尿道および尿管）で使用されるような構造を有することができる。実際に、構造体12は、別の構成例としては、従来の血管用あるいは他の同等の医療装置として構成することもでき、さまざまな種類の従来のステントあるいは他の補助品（例えば、螺旋状に巻回したストランド、中空のシリンダ等）も含む。さらにまた、本発明が解決すべき問題は、患者の体内に実際に配置される医療装置のこれらの部分について、主に本発明が解決する問題点が発生するために、構造体12は、装置全体である必要はなく、患者の体内に導入されるよう意図された血管用装置あるいは他の装置の一部でもよい。従って、構造体12は、カテーテル、ワイヤガイド、カニューレ、ステント、脈管あるいは他のグラフト、心臓ペースメーカーリードあるいはリードチップ、細動除去器リードあるいはリードチップ、心臓バルブ、縫合糸、ニードル（針）、血管形成装置あるいはペースメーカーの少なくとも一部あるいはいずれか一部として構成することもできる。構造体12はまた、これらの医療装置の一部の組み合わせとして構成することもできる。

【0045】

本発明の理解を容易にするために、図1および図2は、構造体12をステント、特に、血管用ステントとして構成されているものを示す。より好ましくは、構造体12は、その「ロジック（LOGIC）」ステント、「V-フレックス プラス（V-FLEX PLUS）」ステント、あるいは「アチーブ（ACHIEVE）」ステント（これらは全て、インディアナ州、ブルーミントンにあるクック インコーポレイティド（Cook Incorporated）から市販されている）のような血管用ステントとして構成されている。このようなステントは、適宜の材料からなるカニューレを切断して形成され、複数の相互接続された支柱を有し、これにより、それらが搬送されるバルーンの膨張に際し、ステントが拡張できるようになっている。ステントは、平坦な外側表面を有し、これにより、複数の丸いワイヤからなるステントよりも本発明の処理が容易となる。複数の丸いワイヤからなるステントは、剥がす（abrade）のがより困難である。これらのステントは、血栓形成の可能性を減らすために、平滑な内側表面を有する。

【0046】

構造体12の特定の形状および寸法は、当然のことながら、特定の目的およびそれが採用される患者の特定の部位（冠動脈、大動脈、食道、気管、大腸（結腸）、胆管あるいは尿道）に必要な大きさに選択される。各場所に配置されるよう意図された構造体12は、このような使用に特に適した異なる寸法を有する。例えば、大動脈ステント、食道ステント、気管ステントおよび結腸ステントは、最大約25mmの直径と、約100mm以上の

10

20

30

40

50

長さを有する。血管用ステントは一般的に短く、通常約10 - 60 mmの長さであり、好ましくは12 - 25 mmの長さである。このような血管用ステントは、患者の脈管（血管）系内に挿入された時には、約2 - 6 mmの直径に拡張され、時に好ましくは、約2 - 4 mmの直径に拡張されるよう設計されている。

【0047】

構造体12は、構造体12の意図した用途に適したベース材料14からなる。このベース材料14は、好ましくは生物適合材料性である。さまざまな種類の従来材料がベース材料14として採用できる。ある種の材料は、構造体12を具体化する冠動脈ステント以外の構造体により適したものもある。ベース材料14は、患者内の意図された用途に応じて柔軟性あるいは非柔軟性である。ベース材料は、生物分解性あるいは生物非分解性のいずれかであり、さまざまな種類の生物分解性ポリマーが公知である。ベース材料14は、意図した用途あるいはアプリケーションに応じて、多孔性あるいは好ましくは無孔性である。

10

【0048】

従って、ベース材料14は、ステンレス（stainless steel）、タンタル（tantalum）、チタン（titanium）、ニチノール（nitinol）、金（gold）、プラチナ（platinum）、インコネル（inconel）、イリジウム（iridium）、銀（silver）、タングステン（tungsten）、あるいは他の生体適合性金属（biocompatible metal）、あるいはこれらのいずれかの合金、あるいは、カーボン（carbon）あるいはカーボン・ファイバ（carbon fiber）、あるいは、セルロース・アセテート（cellulose acetate）、硝酸セルロース（cellulose nitrate）、シリコーン（silicone）、ポリエチレン・テレフタレート（polyethylene terephthalate）、ポリウレタン（polyurethane）、ポリアミド（polyamide）、ポリエステル（polyester）、ポリオルトエステル（polyorthoester）、ポリアンヒドライド（polyanhydride）、ポリエーテル・スルホン（polyether sulfone）、ポリカーボネイト（polycarbonate）、ポリプロピレン（polypropylene）、高分子量ポリエチレン（high molecular weight polyethylene）、ポリテトラフルオロエチレン（polytetrafluoroethylene）、あるいは他の生体適合性ポリマー材料（biocompatible polymeric material）、あるいはこれらの混合物あるいは共重合体、あるいは、ポリラクティック酸（polylactic acid）、ポリグリコール酸（polyglycolic acid）あるいはその共重合体、ポリアンヒドライド（polyanhydride）、ポリカプロラクトン（polycaprolactone）、ポリヒドロキンプチレート・バレレート（polyhydroxybutyrate valerate）あるいは生物分解性ポリマー（biodegradable polymer）、あるいはこれらの混合物あるいは共重合体、あるいは、プロテイン（protein）、細胞外マトリクス成分（extracellular matrix component）、コラーゲン（collagen）、フィブリン（fibrin）あるいは他の生物学的作用物質（biologic agent）、あるいはこれらのいずれかの適当な混合物のうち少なくとも1つを含む。ステンレスは、構造体12が血管用ステントとして構成された場合には、ベース材料14として特に有益である。しかし、本発明を具体化するために、特に好ましいベース材料14は、ステンレス（stainless steel）、ニチノール（nitinol）、タンタル（tantalum）、ポリラクティック酸（polylactic acid）および生物分解性材料（biodegradable material）を含む。モリブデン - レニウム合金（molybdenum-rhenium alloy）およびマグネシウム（magnesium）がベース材料14として有益である。

20

30

40

【0049】

当然のことながら、構造体12が放射線透過材料（例えば、ポリプロピレン、ポリエチレンあるいは他の上記材料）から構成されている場合には、従来の放射線不透過マーカあるいはコーティングをある限られた場所での構造体につけてもよいし、つけるのが好ましい。放射線不透過マーカあるいはコーティングは、患者の血管系内に導入中あるいは導入した後に、X線あるいは蛍光透視法で構造体12の位置を特定する手段を提供する。本発明の移植可能な医療装置10の構造体12のベース材料14は、ベース材料14の少なくとも一部の上に延びるザラザラな/模様が刻まれた表面16を有する。ザラザラな/模様が刻まれた表面16は、以下に詳述するような方法でザラザラにされるか模様が刻ま

50

れている。ザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 は、ベース材料 14 の表面全体に渡ってもよいが、本発明の一実施例においては（構造体 12 が血管ステントとして構成されている場合）、ザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 は、ベース材料 14 の外側表面である。

【0050】

本発明の移植可能な医療装置 10 は、構造体 12 のベース材料 14 のザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 の上に直接配置された、少なくとも 1 つの層である対生物作用活性材料層 18 をさらに有する。本発明の移植可能な医療装置 10 は、対生物作用活性材料層 18 の上には追加のコーティング層あるいは追加の層を必要としない点が特徴である。何らかの理由で、対生物作用活性材料層 18 の上あるいは下に追加のコーティング層あるいは追加の層が必要とされる場合には、このようなコーティング層あるいは層も形成可能であり、これもまた本発明の範囲に入る。対生物作用活性材料層 18 は、ザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 よりも、より平滑あるいはよりラフでもある。

10

【0051】

構造体 12 のベース材料 14 は、好ましくは無孔性であるが、構造体 12 そのものは空隙を有している。有孔性材料と無孔性であるが空隙を有している材料との差は、実学的なものである。すなわち、有孔性材料の小さなオープンセルは、適用された対生物作用活性材料の相当量がその中に保持される特徴を有するのに対し、無孔性材料の大きな空隙は、適用された対生物作用活性材料の相当量は、その中に十分には保持されないような特徴と孔の数を有する。別の言い方をすると、有孔性材料のオープンセルは、一般的に顕微鏡でしか見ることができないのに対し、無孔性材料を貫通する空隙は、通常肉眼で見ることができるものである。

20

【0052】

多くの種類の薬剤 (drug, medicants and materials) が、対生物作用活性材料層 18 内の対生物作用活性材料として採用できる。本発明を実行する際に特に有益な材料は、ステントによる外科手術あるいは他の手術により、以前に開いた血管の急速な閉鎖と再狭窄を阻止あるいは緩和するような材料である。血栓融解剤（血栓を分解し、破壊し、あるいは細かく分散させるもの）と、抗血栓形成剤あるいは血栓形成防止剤（血栓の形成を邪魔したり阻止したりするもの）は、構造体 12 が血管用ステントの場合に、特に有益な対生物作用活性材料である。特に好ましくは、血栓融解剤は、ウロキナーゼ (urokinase)、ストレプトキナーゼ (streptokinase) および組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue plasminogen activators) である。特に好ましい抗血栓形成剤は、ヘパリン (heparin)、ヒルジン (hirudin) および抗血小板 (antiplatelets) である。

30

【0053】

ウロキナーゼは、人間の腎臓の細胞培養から通常得られるプラスミノゲン活性化酵素 (plasminogen activating enzyme) である。ウロキナーゼは、プラスミノゲンがフィブリノリティック・プラズミン (fibrinolytic plasmin) に変換する際の触媒として機能し、このフィブリノリティック・プラズミンがフィブリン血栓を破壊する。

【0054】

ヘパリンは、豚の腸粘膜あるいは牛の肺から通常得られるムコ多糖体抗凝血剤 (mucopolysaccharide anticoagulant) である。ヘパリンは、血液内生抗トロンビン III (blood's endogenous antithrombin III) の影響を大きく増加させることによるトロンビン抑制剤 (thrombin inhibitor) として機能する。トロンビン、凝血カスケード中の強い酵素は、フィブリンの形成の触媒作用に対してはキーとなる。それ故に、トロンビンを抑制することにより、ヘパリンはフィブリン血栓の形成を阻止する。

40

【0055】

当然のことながら、他の機能を有する対生物作用活性材料もまた、本発明の移植可能な医療装置 10 により十分に分配される。例えば、メトトレキサート (methotrexate) のような抗増殖剤あるいは増殖防止剤は、平滑筋細胞の過増殖を阻止し、かくして血管の拡張したセグメントの再狭窄を阻止する。さらにまた、抗増殖剤を局部的にデリバーすることは、大きな脈管成長により特徴づけられるさまざまな悪性状態の治療に有益である。この

50

ような場合、本発明の移植可能な医療装置 10 は、腫瘍の動脈源 (arterial supply) に配置され、抗増殖剤の比較的高いドーズ量を腫瘍にデリバリーする手段を提供する。

【0056】

カルシウム・チャンネル・ブロッカー (calcium channel blocker) あるいは硝酸塩のような血管拡張剤は、血管痙攣を抑制する。血管痙攣は通常、血管形成外科手術の後に起こるものである。血管痙攣は、血管を傷つけることに反応して起こり、血管痙攣に至る傾向は、血管が快復することにより減少する。従って、血管拡張剤は、約 2, 3 週間の期間に渡って与えるのが好ましい。当然のことながら、血管形成外科手術から生ずる痛みは、血管痙攣の原因となる唯一の血管損傷ではなく、移植可能な医療装置 10 は冠動脈以外の血管 (例えば、大動脈、頸動脈、腎動脈、腸骨動脈あるいは末梢動脈) にも血管痙攣を阻止するために導入される。

10

【0057】

さまざまな種類の他の対生物作用活性材料は、構造体 12 が冠動脈ステント以外のものとして構成された場合の使用に特に適したものである。例えば、抗癌化学療法剤 (anti-cancer chemotherapeutic agent) は、移植可能な医療装置 10 により局部的腫瘍にデリバリーされる。より具体的には移植可能な医療装置 10 は、比較的高く且つ長期にわたる薬剤のドーズ量を腫瘍にデリバリーし、且つシステムの露出および毒性を制限しながら血液を腫瘍あるいはそれ以外の場所に供給する動脈内に配置することができる。前記の薬剤は、医薬、腫瘍の大きさを減少させるような術前ディバルカ (pre-operative debulker)、あるいは病気の兆候を緩和するような緩和剤である。本発明の対生物作用活性材料は、移植可能な医療装置 10 を介してデリバリーされ、移植可能な医療装置 10 内に形成されたルーメンを介して外部ソースの通路 (従来の化学療法に採用されるようなカテーテルを介して) により分配されるものではない。本発明の対生物作用活性材料は、移植可能な医療装置 10 から移植可能な医療装置 10 内に形成されたルーメン内に解放され、ルーメンがそこを通して分配されるべき別の薬剤を搬送してもよい。

20

【0058】

パクリタキセル (paclitaxel) は、対生物作用活性材料層 18 の対生物作用活性材料として好ましい抗癌剤および / または抗血管形成剤である。パクリタキセルは、血管の内皮細胞および平滑筋壁細胞内の脂質により誘因される脂肪親和性の対生物作用活性材料である。本発明のステントのような留置される医療装置に形成された場合には、ステントは、対生物作用活性材料層 18 を血管と直接接触させるよう維持する。以下に述べるような他の態様においては、パクリタキセルは、別の医療装置、例えば、ステントを治療部位にデリバリーするのに用いられるバルーンのような医療装置に形成 (塗布) させる。バルーン材料上のパクリタキセルコーティングはその後、バルーンが膨張している間 (通常約 1 分程度) のみ血管に直接接触することになる。血管形成に依存する病気は、脈管成長、例えばある種の癌を必要とするあるいは誘因するような病気である。エストロゲン (estrogen) およびエストロゲン派生物もまた、対生物作用活性材料層 18 の対生物作用活性材料として特に好ましい。

30

【0059】

ドーパミンあるいはドーパミン作用剤 (例えば、ブromokriptin・メシレート (bromocriptine mesylate) あるいはペルゴリド・メシレート (pergolide mesylate)) は、パーキンソン病のような神経性異変の治療に有益である。移植可能な医療装置 10 は、この目的のために視床黒質 (thalamic substantia nigra) の脈管 (vascular supply) 内に配置される、あるいは視床の局部治療用に配置される。

40

【0060】

本発明は、構造体 12 のベース材料 14 のザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 に共有結合する対生物作用活性材料の使用にも関連する。

【0061】

他の広範囲の対生物作用活性材料が移植可能な医療装置 10 によりデリバリーされる。従って、対生物作用活性材料層 18 の対生物作用活性材料は、以下に記載した材料のうちの

50

少なくとも1つを含む。パクリタキセル (paclitaxel)、あるいは、エストロゲン (estrogen) あるいはエストロゲン誘導体 (estrogen derivatives)、あるいは、ヘパリン (heparin) あるいは他のトロンビン抑制剤 (thrombin inhibitor)、ヒルジン (hirudin)、ヒルログ (hirulog)、アルガトロパン (argatroban)、ディー - フェニルアラニル - エル - ポリ - エル - アルギニルクロロメルチケトン (D-phenylalanyl-L-poly-L-arginyl chloromethyl ketone)、あるいは他の抗血栓剤 (antithrombogenic agent)、あるいはその混合物、あるいは、ウロキナーゼ (urokinase)、ストレプトキナーゼ (streptokinase)、組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue plasminogen activator)、あるいは他の血栓溶解剤 (thrombolytic agent)、あるいはその混合物、あるいは、線維素溶解剤 (fibrinolytic agent)、あるいは、血管痙攣抑制剤 (vasospasm inhibitor)、あるいは、カルシウムチャンネル遮断薬 (calcium channel blocker)、硝酸 (nitrate)、一酸化窒素 (nitric oxide)、一酸化窒素プロモータ (nitric oxide promoter) あるいは他の血管拡張剤 (vasodilator)、あるいは、抗菌剤 (antimicrobial agent) あるいは抗生物質製剤 (antibiotic)、あるいは、アスピリン (aspirin)、チクロピジン (ticlopidine) あるいは他の抗血小板剤 (antiplatelet agent)、あるいは、コルヒチン (colchicine) あるいは他の抗有糸分裂 (antimitotic)、あるいは他の微小管抑制剤 (microtubule inhibitor)、あるいは、サイトカラシン (cytochalasin) あるいは他のアクチン抑制剤 (actin inhibitor)、あるいは、リモデリング抑制剤 (remodeling inhibitor)、あるいは、デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid)、分子遺伝学インターベンションのためのアンチセンス・ヌクレオチド (antisense nucleotide) あるいは他の薬剤、あるいは、G P 11b / 111a、G P 1b - 1X あるいは他の抑制剤あるいは表面糖蛋白受容体 (surface glycoprotein receptor)、あるいは、メトトレキサート (methotrexate) あるいは他の代謝拮抗剤あるいは増殖抑制剤 (antimetabolite or antiproliferative agent)、あるいは、抗癌化学療法剤 (anti-cancer chemotherapeutic agent)、あるいは、デキサメタゾン (dexamethasone)、デキサメタゾンリン酸ナトリウム (dexamethasone sodium phosphate)、デキサメタゾンアセテート (dexamethasone acetate) あるいは他のデキサメタゾン誘導体 (dexamethasone derivative)、あるいは他の消炎ステロイド剤 (anti-inflammatory steroid)、あるいは、ドーパミン、プロモクリプチンメシレート (bromocriptine mesylate)、ペルゴリドメシレート (pergolide mesylate) あるいは他のドーパミン作用薬 (dopamine agonist)、あるいは、 ^{60}Co (半減期: 5.3年)、 ^{192}Ir (半減期: 73.8日)、 ^{32}P (半減期: 14.3日)、 ^{111}In (半減期: 68時間)、 ^{90}Y (半減期: 64時間)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (半減期: 6時間) あるいは他の放射線治療剤 (radiotherapeutic agent)、あるいは、ヨード含有性化合物 (iodine-containing compounds)、バリウム含有性化合物 (barium-containing compounds)、金 (gold)、タンタル (tantalum)、プラチナ (platinum)、タングステン (tungsten) あるいは他の放射性不透過剤 (radiopaque agent) 機能を有する重金属 (heavy metal) 例えば放射線不透過剤 (radiopaque agent)、あるいは、ペプチド (peptide)、プロテイン (protein)、酵素 (enzyme)、細胞外マトリクス成分 (extracellular matrix component)、細胞成分 (cellular component) あるいは他の生物学的作用剤 (biologic agent)、あるいは、カプトプリル (captopril)、エナラプリルあるいは他のアンギテオンシン変換酵素阻害剤 (angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor)、あるいは、アスコルビン酸 (ascorbic acid)、アルファ・トコフェロール (alpha-tocopherol)、スーパーオキシド・ジスムターゼ (superoxide dismutase)、デフェロキサミン (deferoxamine)、21 - アミノステロイド (aminosteroid) (ラサロイド (lasaroid)) あるいは他のフリーラジカル捕捉剤 (free radical scavenger)、鉄キレート剤 (iron chelator) あるいは酸化防止剤 (antioxidant)、あるいは、アンジオペプチン (angiopeptin)、あるいは、 ^{14}C -、 ^3H -、 ^{131}I -、 ^{32}P - あるいは ^{36}S - 放射性標識フォーム (^{36}S -radiolabelled form) あるいは上述のいずれかの他の放射性標識フォーム、あるいはこれらのいずれかの混合物。

【0062】

10

20

30

40

50

構造体 1 2 が血管用ステントとして構成された場合には、対生物作用活性材料層 1 8 の対生物作用活性材料として特に好ましい材料は、ヘパリン、対炎症性ステロイド（デキサメタゾン（dexamethasone）とその派生物を含むがこれに限定されるものではない）、およびヘパリンとこれらステロイドの混合物である。

【 0 0 6 3 】

他の材料もまた、本発明の対生物作用活性材料として用いることができる。例えば、平滑筋細胞抑制剤（smooth muscle cell inhibitor）、コラーゲン抑制剤（collagen inhibitor）、抗血液凝固剤（anti-coagulants agent）およびコレステロール還元剤（cholesterol reducing agent）、および、ホルスコリン（forskolin）、バピプロスト（vapiprost）、プロスタグランジン（prostaglandin）およびその類似物質、プロスタサイクリン（prostacyclin）およびプロスタサイクリン類似物質、デキストラン（dextran）およびジピリダモール（dipyridamole）、および、アンギテオンシン変換酵素阻害剤（angiotensin converting enzyme inhibitor）例えば Captopril（商標登録）（Squibb社から入手可能）、Cilazapril（登録商標）（Hoffman-Laroche社から入手可能）、Lisinopril（登録商標）（Merck社から入手可能）、および、線維芽細胞増殖因子拮抗薬（fibroblast growth factor (FGF) antagonists）、魚油（fish oil）（オメガ3脂肪酸（omega 3-fatty acid））、ヒスタミン拮抗薬（histamine antagonists）、Lovastatin（登録商標）（Merck社のコレステロール低下薬（cholesterol lowering drug）、HMG-CoA還元酵素（HMG-CoA reductase）の抑制剤）、メトトレキサート（methotrexate）、モノクローナル抗体（monoclonal antibodies）（例えばPDGF受容体（PDGF receptor））、ニトロプルシド（nitroprusside）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（phosphodiesterase inhibitor）、プロスタグランジン阻害薬（prostaglandin inhibitor）（Glaxo社より入手可能）、血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor (VEGF)）あるいはその類似物質、様々な細胞周期抑制剤（cell cycle inhibitor）（例えば網膜芽細胞腫サプレッサ遺伝子（retinoblastoma tumor suppressor gene）あるいはその類似物質のプロテイン製品）、セラミン（Seramin）（PDGF拮抗薬）、セロトニン遮断薬（serotonin blocker）、ステロイド（steroid）、チオプロテアーゼ抑制剤（thioprotease）、トリアゾロピリミジン（triazolopyrimidine）（PDGF拮抗剤）、一酸化窒素（nitric oxide）、アルファ-インターフェロン（alpha-interferon）および遺伝子組み換え上皮細胞（genetically engineered epithelial cells）。

10

20

30

【 0 0 6 4 】

本発明は上述した移植可能な医療装置 1 0 の製造方法にも関する。特に、本発明の方法は、患者の体内に一時的あるいは永続的に留置されるのに適した構造体 1 2 を提供する。構造体 1 2 は、ザラザラな / 模様が刻まれた表面 1 6 を有する無孔性のベース材料 1 4 を有し、例えばステント（血管用ステント）として構成される。構造体 1 2 とベース材料 1 4 は上述したが、明細書を簡潔にするために詳細は繰り返さない。ステンレス、ニチノール、タンタル、ポリラクティック酸（polylactic acid）、ポリグリコール酸（polyglycolic acid）および生物分解性材料が構造体 1 2 のベース材料 1 4 として特に好ましい。

40

【 0 0 6 5 】

本発明の方法は、構造体 1 2 のベース材料 1 4 の表面を所望のザラザラにするあるいは模様を刻むステップと、ベース材料 1 4 のザラザラな / 模様が刻まれた表面 1 6 の上に対生物作用活性材料層 1 8 を直接配置するステップとを含む。対生物作用活性材料層 1 8 に有益な広範囲の対生物作用活性材料は上記したとおりであり、ここではそのことは繰り返さない。パクリタキセル、タキサン（taxane）あるいは他のパクリタキセル類似物、エストロゲンおよびエストロゲン派生物が、対生物作用活性材料層 1 8 の対生物作用活性材料として特に好ましい。

【 0 0 6 6 】

本発明の移植可能な医療装置 1 0 を製造する方法は、その結果得られた移植可能な医療装置 1 0 は、対生物作用活性材料層 1 8 の上にさらなるコーティング層あるいは追加の層

50

を必要としない、即ちそれらが存在しないものである。本発明の方法は、対生物作用活性材料が時間と共に放出されるあるいは含有層によりカバーされるあるいはそれらに含めるようなステップを含まない。本発明の方法は、ベース材料 14 そのものが複数の層あるいは構成物を含むような使用例も考えられるが、このような構成は、本発明を実行する際に好ましいものではない。いずれの場合にも、対生物作用活性材料層 18 が、その上に直接は位置されるザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 を有するような複数の層あるいは構成物の内の最上層のものである。

【0067】

対生物作用活性材料層 18 をベース材料 14 のザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 の上に直接配置するステップは、適宜の方法で実行可能である。構造体 12 (あるいはその適宜の一部) を所望の対生物作用活性材料の適宜の溶液の中に浸漬し、溶液の溶剤を蒸発させて、対生物作用活性材料層 18 がベース材料 14 のザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 の上に残るようにする。しかし、好ましくは、配置するステップは、対生物作用活性材料の溶液を構造体 12 のベース材料 14 のザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 の上にスプレーして構造体 12 を乾燥させることにより実行させる。スプレーする方法は、ザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 に対生物作用活性材料を移植するのには、比較的高率が低い、本発明の目的に対してはそれで十分である。

【0068】

例として、パクリタキセル (本発明の特に好ましい対生物作用活性材料) は、そのエタノール溶液をベース材料 14 のザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 上にスプレーすることにより形成 (配置) される。溶液は、エタノール 1 ml 当たり約 2 - 4 mg のパクリタキセルを含む。(エタノールは 100 USP グレードあるいはその等価物で、変性アルコールあるいは 95% エタノールではない。) 長さが 15 mm で直径が 3 mm で、 25 mm^2 のざらざらな外側表面領域を有するステント取り出し、ベース材料 14 のザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 の表面に約 5 - 500 μg 、好ましくは 50 - 150 μg のパクリタキセルを配置 (形成) するためにスプレー手法を容易に実行できる。おそらく、パクリタキセルの約 1% 以下が、最終的に溶液からザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 の表面に配置される。適宜の溶剤および他の対生物作用活性材料の濃度の選択あるいは他の対生物作用活性材料をザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 の上に直接形成するための、他の技術の選択は、本明細書を参照することにより当業者には明らかである。必要とされるいかなる実験も、この種の装置が米国内で行き渡る前に必要とされるような広範囲なテストを検討することにより、特に最小となる。

【0069】

構造体 12 のベース材料 14 の表面 16 は、適宜の方法、例えばエッチングによりザラザラにされるかあるいは模様をつけることができる。しかし、好ましくはザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 を、剥離 (abrading)、例えば、重炭酸ナトリウム (sodium bicarbonate) (USP)、炭酸カルシウム (calcium carbonate)、酸化アルミニウム (aluminum oxide)、コルマナイト (colmanite) (ホウ酸カルシウム (calcium borate))、破碎ガラス (crushed glass)、破碎クルミ殻 (crushed walnut shells)、あるいはこれらの混合物あるいは浸食剤粒子状物質の少なくとも 1 つを含む浸食剤 (粒子) 24 をもって浸食することにより、ザラザラにするあるいは模様をつけることができる。このように表面をザラザラにしたり模様をつけたりすることは、マンドレル 20 の上の移植可能な医療装置 10 を、ノズル 22 から放出される浸食剤 (粒子) 24 がザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 上にあたるよう配置することにより、容易に実行できる。ザラザラにしたり模様をつけたりする前のベース材料の最初の表面は、所望の表面のザラザラさよりもよりスムーズ (滑らか) であるが、さらにザラザラにすることもできる。

【0070】

浸食剤 (粒子) 24 の粒子の大きさと供給速度と、ノズル 22 の構造と、浸食剤 (粒子) 24 がノズル 22 から放出される圧力と、ザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 とノズル 22 との間の距離と、移植可能な医療装置 10 とノズル 22 との間の相対移動速度は、

構造体 1 2 のベース材料 1 4 のザラザラな / 模様が刻まれた表面 1 6 を所望の形態に達成するために考慮すべき全てのファクタである。非限定的な実験例として、ベース材料 1 4 がステンレス製で、剥離ステップが粒子のサイズが約 5 ミクロン (5 μm) から約 5 0 0 ミクロン (5 0 0 μm) の範囲の浸食剤 (粒子) 2 4 で実行することができる。より好ましくは、剥離ステップは、公称の粒子サイズが約 5 0 ミクロン (5 0 μm) (4 0 ミクロン (4 0 μm) 以上のものが約 5 0 %、1 5 0 ミクロン (1 5 0 μm) 以上のものが約 1 %) を有する重炭酸ナトリウム (sodium bicarbonate (USP)) で実行される。このような剥離ステップは、約 5 - 2 0 0 P S I (約 3 4 - 1 3 8 0 K P a)、最も好ましくは、約 1 0 0 P S I (約 6 9 0 K P a) の圧力で分配される重炭酸ナトリウム製あるいは他の材料の浸食剤 (粒子) 2 4 で実行される。このような剥離ステップは、約 1 - 1 0 0 0 g / m i n、最も好ましくは約 1 0 - 1 5 g / m i n の粒子供給速度で分配される重炭酸ナトリウムあるいは他の材料の浸食剤 (粒子) 2 4 で実行される。

10

【 0 0 7 1 】

浸食粒子を分配するためのキャリアすなわち推進剤は、好ましくは窒素、空気又はアルゴンであり、最も好ましくは窒素である。しかし、他のガスも同様に適したものである。移植可能な医療装置 1 0 が上記したように構成されている場合には、ノズル 2 2 の出口とマンドレル 2 0 の中心との間の距離は、約 1 - 1 0 0 m m である。好ましいノズル 2 2 は、コムコ・マイクロブラスタ (Comco Microblaster) である。それを用いた場合には、ノズル 2 2 の出口からマンドレル 2 0 の中心までの好ましい距離は、約 5 - 1 0 m m である。P a a s c h e L A C # 3 もまたノズル 2 2 として有効である。

20

【 0 0 7 2 】

構造体 1 2 のベース材料 1 4 のザラザラな / 模様が刻まれた表面 1 6 の表面を均一にするためには、ザラザラな / 模様が刻まれた表面 1 6 を剥離している間、ザラザラな / 模様が刻まれた表面 1 6 とノズル 2 2 を相対的に動かすことが特に好ましい。ザラザラさあるいは模様の所望の均一性を達成するようないかなる動作パターンも採用できる。このような動きは、構造体 1 2 に沿った長さ方向の動き引き起こしたり、構造体 1 2 を円周方向に動かしたり再度配置するようにする。異なる円周位置で繰り返し通過するような繰り返す軸方向の動きが最も好ましい。特に、ザラザラな / 模様が刻まれた表面 1 6 を剥離することは、円周方向の位置に対し、1 から約 5 0 回軸方向に通過させ、一方、このような軸方向の通過に対する円周方向の位置が、約 4 個の円周方向の位置から無数のまでである。この最後の無数の位置は、ザラザラな / 模様が刻まれた表面 1 6 とノズル 2 2 を連続して相対的に回転させることにより達成される。ザラザラな / 模様が刻まれた表面 1 6 に沿った 2 1 のスイープ速度は、ここに開示した寸法のステントに対しては、約 1 - 7 0 m m / 秒の範囲である。

30

【 0 0 7 3 】

構造体 1 2 のベース材料 1 4 がステンレス製で、浸食剤 (粒子) 2 4 が 5 0 ミクロンの重炭酸ナトリウム (U S P) の場合には、特に以下の組み合わせの剥離条件が好ましい。

ノズル 2 2 : コムコ・マイクロブラスタ (Comco Microblaster)

推進剤 : 窒素ガス

圧力 : 1 2 0 P S I (8 2 8 K P a) (under flow)

スプレープラン : 8 個の均等に離間した周位置

1 周位置に対し 4 個の軸方向パス

スイープ速度 : 約 1 6 m m / 秒

粒子供給速度 : 約 0 . 1 5 - 0 . 3 0 g / 秒

ノズル出口からマンドレル中心までの距離 : 約 5 - 1 0 m m

40

【 0 0 7 4 】

剥離がこのようにして実行されるとザラザラな / 模様が刻まれた表面 1 6 は、平均表面粗さ (すなわち、表面特徴の平均高さ) が約 1 0 μm (約 2 5 0 n m) で、表面粗さの範囲は、約 1 μm から約 1 0 0 μm (約 2 5 n m から約 2 . 5 μm) である。このようなザラザラな / 模様が刻まれた表面 1 6 は、付加的なカバー層あるいは保存層を必要と

50

することなくザラザラな / 模様が刻まれた表面 16 の上に直接対生物作用活性材料の大部分を保持することができる。

【0075】

より具体的に説明すると、2種類のステンレス製で、グリッドで、剥離したステントにパクリタキセルを接着したものと、パクリタキセルを直接形成する前にプラズマで処理した表面を有するこれらの種類のステント（制御ステント）への接着を比較した。両方の種類のコーティングしたステント、すなわち、本発明の移植可能な医療装置10と制御ステントにその後、物理的な接着テストを行った。臨床的使用に際し、ステント導入し留置する間、パクリタキセルを分配する速度をシミュレートしたものである。この接着テストは、各ステントを適宜の直径の水を充填したガイドカテーテル内を通過させ、意図した外径まで各ステントを拡張するために、バルーンカテーテルを膨張させた。ステントは、コーティングする前にすでに搭載されている。各ステント上に残ったパクリタキセルの量は、分光測定法でその後測定して、各ステント上に最初に形成されたパクリタキセルの量と比較した。異なる浸食剤（粒子）24で剥離したザラザラな / 模様が刻まれた表面16を有するステントは、パクリタキセルを最初に塗布（形成）した内の84.1 ± 10.2%保持したが、プラズマで処理した表面を有するステントは、パクリタキセルを最初に塗布した（ $p < 0.0001$ ）の内44.3 ± 8.7%保持したに過ぎない。このことは、本発明の移植可能な医療装置10の構造体12のベース材料14のザラザラな / 模様が刻まれた表面16上に対生物作用活性材料層18を成功裏に保持したことを示すものである。

10

【0076】

前記の開示を見ることにより、当業者は、試行錯誤を繰り返すことにより、特定のベース材料14と対生物作用活性材料の所望の組み合わせに対する最適の処理条件を得ることができる。このような試験は、所定の方法でベース材料14の表面16をザラザラにしたリ模様をつけたりし、特定の対生物作用活性材料層18をザラザラな / 模様が刻まれた表面16に形成し、臨床的な導入と留置を模擬した後、ザラザラな / 模様が刻まれた表面16上に残る対生物作用活性材料の保持量を測定することだけが必要である。

20

【0077】

明らかなことに、本発明は、従来の医療装置およびその製造方法よりも特に優れた移植可能な医療装置10とその製造方法を提供する。本発明の医療装置の製造時間とコストは、対生物作用活性材料を充填層（containment layer）に組み込むこと、あるいは対生物作用活性材料の上に充填層あるいは時間により放出する層を形成することがないために最小にできる。特に構造体のベース材料の表面にザラザラさあるいは模様をつけるために重炭酸ナトリウムを剥離材料として用いることは、製造作業者に対する重炭酸ナトリウムの低特性と、製品と不良品のクリーンアップの容易さと、残留重炭酸ナトリウムの対生物適合性ゆえに利点がある。これらは、重要な利点であるが、また移植可能な医療装置10の製造の時間およびコストもそれに伴って低減できる。

30

【0078】

ここに開示されていない本発明の移植可能な医療装置10のさまざまな構成要素の構成あるいは組成の詳細は、これらの構成要素がここに開示された性能を実現するのに必要な強度あるいは機械的特性を有する限り、本発明の利点を達成するために特に必須なものではない。構造のこのような詳細の選択は、本明細書を見ることにより、当業者がそのような選択を容易に実現できるであろう。しかし、現実的な理由として本発明の移植可能な医療装置10の大部分の実施例は、再使用されるものではなく、1回限りの利用の装置であると見なすべきである。

40

【0079】

図3は本発明の他の実施例で、この実施例においては、コーティングされた移植可能な医療装置10（例えばコーティングされたステント）が、他のバルーン医療装置26（その外側表面に対生物作用活性材料28が配置された膨張 / 拡張可能なバルーン）の上に搭載あるいは配置されたものである。この対生物作用活性材料28は、脂肪親和性の対生物作用活性材料（パクリタキセル）と他の脂肪親和性材料（例えばデキサメソゾン（dexam

50

thozone)と前述したもの)である。さらにまた、コーティングされた移植可能な医療装置10は、前述したようにその上に対生物作用活性材料の層を含む。この対生物作用活性材料層は、脂肪親和性対生物活性材料であり、例えば、バルーン医療装置26の上に形成された対生物作用活性材料28である。図に示すように、バルーン端部30, 32は、軸方向にそれぞれステント端部34, 36を越えて延在している。折り畳まれたバルーン端部30, 32は、ステント端部のエンドから延びて、脂肪親和性の対生物作用活性材料でコーティングされ、デリバーされたステントの端部を越えて延びる血管の壁に配置されるようになっている。バルーン医療装置26は、好ましくはポリアミド材料、例えば、インディアナ州、ブルーミントンにあるクック インコーポレイティド(Cook Inc.)から市販されているナイロン12である。バルーン医療装置26は、カテーテルシャフト38に取り付けられ、このカテーテルシャフト38がガイドワイヤルーメン及びバルーンを拡張するための膨張用ルーメンとを有する。

10

20

30

40

50

【0080】

図4は、図3のバルーン医療装置26に搭載された移植可能な医療装置10の拡大縦方向断面図を示す。バルーン医療装置26の上に搭載された移植可能な医療装置10のこの実施例においては、バルーンの遠位端と近位端であるバルーン端部30, 32は、折り曲げられ、圧縮したステントの外径まで半径方向外側に拡張する。ステントがバルーンに搭載されている間、バルーンの折り曲げられた端部は、ステントの外径を越えて延びる。本発明のこの実施例においては、対生物作用活性材料層18と対生物作用活性材料28は、同一の脂肪親和性対生物作用活性材料、例えばパクリタキセルであり、これが、ステントがバルーンに搭載された後、ステントとバルーンの上に形成/塗布される。かくして、パクリタキセルの脂肪親和性対生物作用活性材料コーティングがバルーンとステントの外表面に形成/塗布される。このコーティングプロセスは、前述した通りである。かくして、パクリタキセルの対生物作用活性材料層は、バルーンとステントが治療部位で血管内で拡張したときに血管壁にあたる。

【0081】

図5は、血管40内に配置され、その中で拡張されるバルーン医療装置26上に搭載される移植可能な医療装置10を示す。同図に示すように、血管42のその部分は、血管の狭窄状態あるいは傷ついた状態を緩和するためにステントとバルーンの拡張に起因して半径方向外側に拡張する。遠位端と近位端であるバルーン端部30, 32の部分は、血管40の半径方向に拡張した部分と直接すなわち物理的に接触する。かくして、脂肪親和性の対生物作用活性材料28は、血管の拡大部分にあたり、それに接着し、且つ移植可能な医療装置10の外側表面にある対生物作用活性材料層18にも接触する。このことは、移植可能な医療装置10により支持された拡大した血管壁を治療するのみならず、脂肪親和性の対生物作用活性材料が、ステントの端部を越えて延びる血管にあたり、かくしてステントの留置に伴う好ましくない副作用を低減する。

【0082】

図6は、バルーン医療装置26が収縮し、治療部位から取り除かれた後の図5の血管40内に留置された移植可能な医療装置10の拡張状態を示す。脂肪親和性の対生物作用活性材料層18が、ステントの長さ方向に沿って血管にあたり、対生物作用活性材料28も同様に膨張したバルーン端部が血管に接触していた、ステントの端部の越えて延びる血管の壁にあたる。この薬剤分配ゾーン44は、バルーンとステントが血管の壁に接触し、脂肪親和性の対生物作用活性材料がそこにあたるような血管の長さ方向に延びて、これにより、ステントと分配用バルーンの留置に起因する悪影響を、取り除くことができないうまでも最小にし、且つ傷のついたあるいは狭窄した血管を治療する。

【0083】

図7は、図5のバルーン医療装置26の拡大断面端面図を示し、同図において、ヒダ46, 48, 50は拡張し、血管40の内部表面に接触している間は、広がったあるいは展開した状況にある。バルーンが膨張する際に拡張している間、ヒダ46, 48, 50は展開し、回転し、矢印52, 54, 56で示す回転方向に血管40の内側表面とそれを拭い

ながら接触する。その表面に配置された脂肪親和性対生物作用活性材料は、血管壁の内側表面に接触し、血管表面に配置され、セルの脂肪親和性の誘因によりそれに固着する。この回転動作あるいは拭い去る動作により、内側血管表面の周囲方向のコーティングを完全にする。

【 0 0 8 4 】

図 8 - 1 1 は、移植可能な医療装置 1 0 とバルーン医療装置 2 6 のベース材料の上に形成される対生物作用活性材料層のさまざまな実施例を示す。図 8 において、脂肪親和性の対生物作用活性材料 2 8 の単一の層がバルーン医療装置 2 6 の上に形成あるいは取り付けられる。この実施例においては、単一の脂肪親和性コーティング材料が、血管への直接の形成、例えば別のステントが前に挿入された後、バルーンの表面に適用される。このバルーンはステントの使用なく、血管形成手術用に用いることができる。図 1 1 は、親水性材料層がその上に配置あるいは形成された同一のバルーン医療装置 2 6 を示す。脂肪親和性の対生物作用活性材料層が親水性あるいはスリップの対生物作用活性材料 2 8 の上に配置あるいは形成される。この親水性層は、血管壁の細胞に接触する際には、対生物作用活性材料 2 8 の容易な離脱と分配を容易にする。

【 0 0 8 5 】

図 9 は本発明の他の実施例を示す。この実施例において、バルーン医療装置 2 6 は 1 回の操作でその上にコーティングされた脂肪親和性の対生物作用活性材料 2 8 を有し、その後ベース材料 1 4 とさらにその上に対生物作用活性材料層 1 8 を有するステントのような移植可能な医療装置 1 0 がバルーンの周囲にくくりつけるあるいは配置される。

【 0 0 8 6 】

図 1 0 は図 9 の構造体のベース材料層と脂肪親和性材料層を示し、対生物作用活性材料 2 8 のさらなる層がその中にスプレーされ、配置され、形成されている。この構造は、脂肪親和性対生物作用活性材料の大量のドーズ量を血管の表面にあるセルにデリバリーする他の実施例を表すものである。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 8 7 】

本発明は、さまざまな外科手術を実行する際およびさまざまな外科手術を実行するのに用いられる装置を製造する際、それに有益で、それ故に人体あるいは動物の治療に対する適用可能性を有する。

【 0 0 8 8 】

しかし、上記の装置は、本発明の原理の単なる実施例であり、他の装置およびこの装置を使用した方法は、本発明の精神と特許請求の範囲を離れることなく当業者が容易に創意することができる。本発明は、ここに開示された方法を含むあるいはここに開示された方法のみを含む実施例の両方である。特に、本発明の対生物作用活性材料で移植可能な医療装置 1 0 の一部のみをコーティングするものでもよい。さらにまた、移植可能な医療装置 1 0 の異なる部品を異なる対生物作用活性材料でコーティングすることも可能である。

【 0 0 8 9 】

本発明の装置のさまざまな部分、凹部、一部、側、セグメント、チャネル等に対生物作用活性材料を単独であるいは他の対生物作用活性材料のコーティングあるいは層を形成する材料と組み合わせて配置することも可能である。これにより、分配部位に対生物作用活性材料の放出を制御することができる。このような構成は、米国特許第 5 , 3 8 0 , 2 9 9 号、第 5 , 6 0 9 , 6 2 9 号、第 5 , 8 2 4 , 0 4 9 号、第 5 , 8 7 3 , 9 0 4 号、第 6 , 0 9 6 , 0 7 0 号、第 6 , 2 9 9 , 6 0 4 号明細書に開示されており、これらは、本参照文献として本明細書に組み入れる。同様に上記の特許に対し、優先権を主張した現在係属中の特許出願第 0 8 / 9 5 6 , 7 1 5 号、第 0 9 / 0 2 7 , 0 5 4 号もまた、本明細書に参照文献として組み込む。

【 0 0 9 0 】

上記したように本発明の医療装置は、対生物作用活性材料をその中に配置するチャネル、溝、凹部、凹み部、突起部、集積部等も含むことができる。

【 0 0 9 1 】

パクリタキセルは、脂肪親和性材料であり、細胞特に脂質を含む細胞に急速に吸収される。細胞内に入り込むと、脂肪親和性材料はプロテインに結合してプロテインが後続の使用に適したようにパクリタキセルを保持する。パクリタキセルが短時間、例えば20分間保持されていると、例えば最大14日ほど長期に渡る高価を有する。パクリタキセルに端する議論は、例えば"Paclitaxel Inhibits Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration in Vitro and in Vivo Using Local Drug Delivery" Circulation, Vol. 96, No. 2, July 15, 1997, pp.636、"Drug Therapy", New England Journal of Medicine, April 13, 1995, pp.1004のようなさまざまな文献に見いだすことができる。

【 図面の簡単な説明 】

10

【 0 0 9 2 】

【 図 1 】 本発明の一実施例の複数のステップの内の1つのステップを表す側面図。

【 図 2 】 本発明の一実施例の医療装置の部分拡大断面図。

【 図 3 】 本発明の他の実施例による、コーティングされた医療装置（コーティングされたステント）が別の医療装置（バルーンの少なくとも外側表面に対生物作用活性材料が形成された膨張可能なバルーン）の上に搭載あるいは配置された本発明の他の実施例を示す図。

【 図 4 】 図 3 の医療装置であるバルーン上に搭載された医療装置であるステントの軸方向拡大断面図。

【 図 5 】 血管内に配置され、拡張した状態にある医療装置であるバルーン上に搭載された本発明のコーティングされた医療装置であるステントを表す図。

20

【 図 6 】 医療装置であるバルーンが収縮し、治療部位から取り除かれた状態の、図 5 の血管内に留置されたコーティングされた拡張状態の医療装置であるステントを表す図。

【 図 7 】 拡張時にバルーンの折り畳みを拡張し、血管の内側表面に接触された状態を表す図 5 のバルーンの拡大断面端図。

【 図 8 】 医療装置であるステントおよび医療装置であるバルーンのベース材料上に配置された本発明の対生物活性材料層の第 1 の実施例を表す図。

【 図 9 】 医療装置であるステントおよび医療装置であるバルーンのベース材料上に配置された本発明の対生物活性材料層の第 2 の実施例を表す図。

【 図 1 0 】 医療装置であるステントおよび医療装置であるバルーンのベース材料上に配置された本発明の対生物活性材料層の第 3 の実施例を表す図。

30

【 図 1 1 】 医療装置であるステントおよび医療装置であるバルーンのベース材料上に配置された本発明の対生物活性材料層の第 4 の実施例を表す図。

【 符号の説明 】

【 0 0 9 3 】

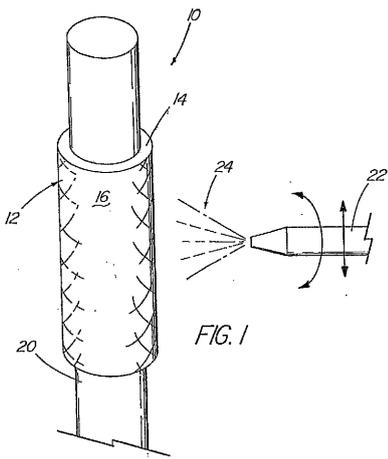
- 1 0 移植可能な医療装置
- 1 2 構造体
- 1 4 ベース材料
- 1 6 ゴザゴザな / 模様が刻まれた表面
- 1 8 対生物作用活性材料層
- 2 0 マンドレル
- 2 2 ノズル
- 2 4 浸食剤（粒子）
- 2 6 バルーン医療装置
- 2 8 対生物作用活性材料
- 3 0 , 3 2 バルーン端部
- 3 4 , 3 6 ステント端部
- 3 8 カテーテルシャフト
- 4 0 , 4 2 血管
- 4 4 薬剤分配ゾーン

40

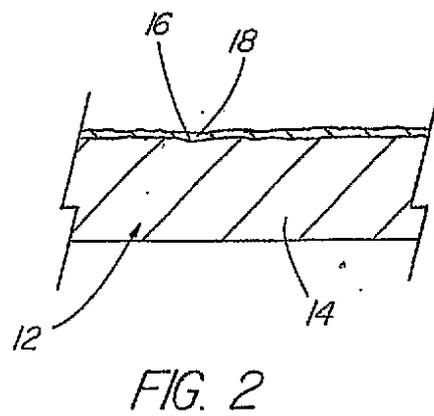
50

- 46, 48, 50 ヒダ
- 52, 54, 56 矢印
- 58 コーティング層

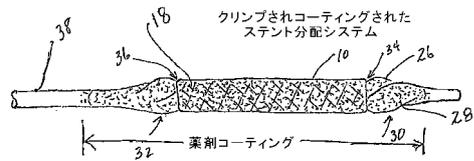
【図1】



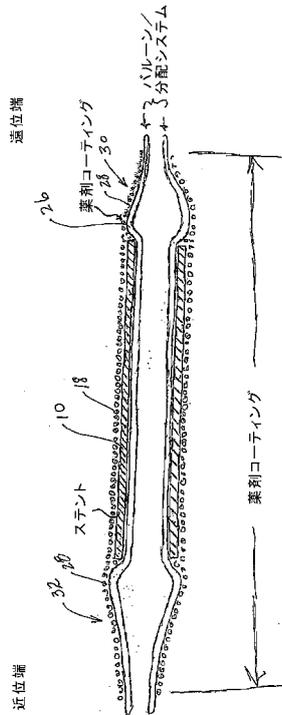
【図2】



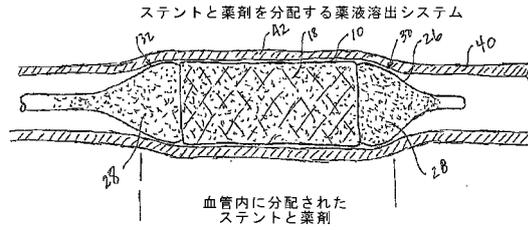
【図3】



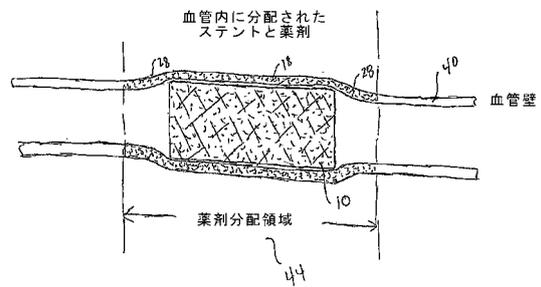
【図4】



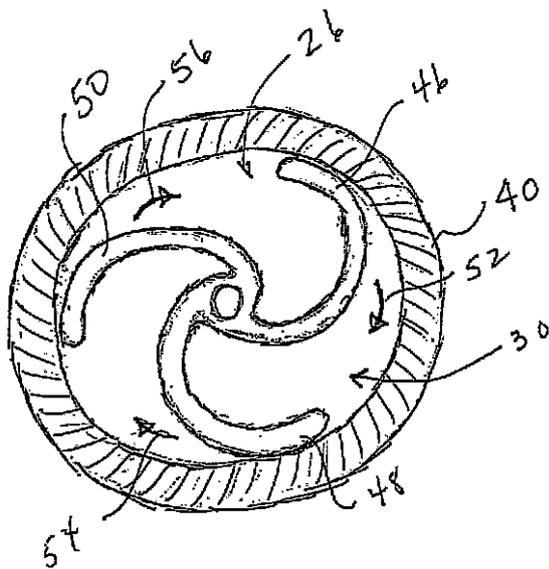
【図5】



【図6】

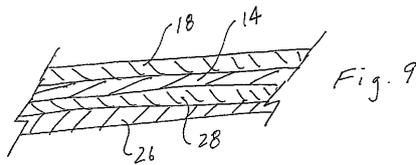


【図7】

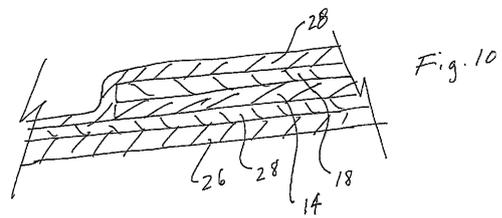


薬剤を血管壁にしみこませる、血管内で開いたバルーン

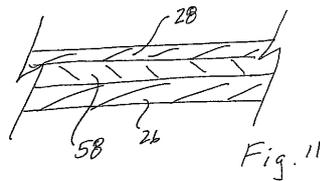
【図9】



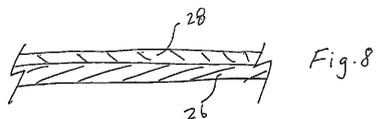
【図10】



【図11】



【図8】



フロントページの続き

- (71)出願人 502274060
ウィリアム クック ユーロープ アーペーエス
デンマーク デーコー - 4 6 3 2 ビエーヴェルスコフ サンデット 6
- (74)代理人 100083895
弁理士 伊藤 茂
- (72)発明者 ベイツ, ブライアン, エル.
アメリカ合衆国, 4 7 4 0 1 インディアナ, ブルーミントン, エクセター レーン 3 7 1 8
- (72)発明者 ボートマン, スコット, イー.
アメリカ合衆国, 4 7 4 0 1 インディアナ, ブルーミントン, イー. ユニバーシティ ストリート 9 2 0
- (72)発明者 バートン, デイビット, ジー.
アメリカ合衆国, 4 7 4 0 3 インディアナ, ブルーミントン, グレン アーバー ウェイ 6 0 4
- (72)発明者 ホッフア, マイケル, シー.
アメリカ合衆国, 4 7 4 2 9 インディアナ, エレッツビレ, モーガン サークル 4 2 0 7
- (72)発明者 ラゲブ, アンソニー, オー.
アメリカ合衆国, 4 7 9 0 6 インディアナ, ウェスト ラファイエット, マンチェスター ストリート 2 7 1 9
- (72)発明者 シェーファー, ダリン, ジー.
アメリカ合衆国, 4 7 4 0 1 インディアナ, ブルーミントン, ブランドン コート 2 3 8 5
- (72)発明者 スタージョン, ジェイソン, エス.
アメリカ合衆国, 4 7 4 5 9 インディアナ, ソルスベリー, アールアール 1 ボックス 1 8 5 シー - 1
- Fターム(参考) 4C167 AA07 AA50 AA55 BB06 BB13 CC09 GG03 GG04 GG05 GG06
GG07 GG08 GG16 GG21 GG22 GG24 GG42 HH08