

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6667758号  
(P6667758)

(45) 発行日 令和2年3月18日(2020.3.18)

(24) 登録日 令和2年2月28日(2020.2.28)

(51) Int.Cl. F I  
A 6 1 F 2/90 (2013.01) A 6 1 F 2/90

請求項の数 11 (全 21 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2017-552741 (P2017-552741)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成28年11月25日(2016.11.25)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/JP2016/085038</p> <p>(87) 国際公開番号 W02017/090747</p> <p>(87) 国際公開日 平成29年6月1日(2017.6.1)</p> <p>審査請求日 平成30年5月24日(2018.5.24)</p> <p>(31) 優先権主張番号 特願2015-231163 (P2015-231163)</p> <p>(32) 優先日 平成27年11月26日(2015.11.26)</p> <p>(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)</p> <p>前置審査</p>	<p>(73) 特許権者 307028884 株式会社 日本医療機器技研 熊本県上益城郡益城町大字田原2020番 地3 熊本新事業支援施設D棟</p> <p>(73) 特許権者 504159235 国立大学法人 熊本大学 熊本県熊本市中央区黒髪二丁目39番1号</p> <p>(74) 代理人 100087941 弁理士 杉本 修司</p> <p>(74) 代理人 100086793 弁理士 野田 雅士</p> <p>(74) 代理人 100112829 弁理士 堀 健郎</p> <p>(74) 代理人 100142608 弁理士 小林 由佳</p>
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体吸収性ステント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

レアアースを含有しない生体吸収性マグネシウム合金からなるコア構造体を備えており

、  
前記コア構造体は、  
軸方向に沿って開口した略U字形状を有する複数のセルユニット(12)がステントの中心軸を取り囲むように配置され、且つ前記セルユニット(12)の隣接する頂部セルと下端部セルが第一の連結部材(13)で連結された管状ユニット(14)を備えており、  
複数の前記管状ユニット(14)がステントの軸方向に配置され、前記管状ユニット(14)の複数の相対するセル同士の中の一部のセルのみが第二の連結部材(15)で連結

10

されて筒状体を形成し、  
前記第一の連結部材(13)の連結部及び前記第二の連結部材(15)の連結部における前記連結部の曲率半径が40~100µm、略U字形状を有するセルの先端の曲率半径が60~200µmであり、

前記コア構造体の表面全域を被覆する生分解性の第1ポリマーからなる第1被覆層と、前記第1被覆層の表面全域あるいはその一部を被覆する生分解性の第2ポリマーからなる第2被覆層と、を有するステントであって、

前記第1ポリマー自体のガラス転移点が37°C未満であり、前記第2ポリマー自体のガラス転移点が47°C以上であることにより、前記生体吸収性マグネシウム合金の物性損失を遅らせることを特徴とするステント。

20

## 【請求項 2】

請求項1に記載のステントにおいて、前記マグネシウム合金が、Li、Ca、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Zn、Zr、Nb、またはTaのうち少なくとも一つを含有し、アルミニウムを含有しないマグネシウム合金であることを特徴とするステント。

## 【請求項 3】

請求項1または請求項2に記載のステントにおいて、前記第1被覆層と前記第2被覆層の膜厚が、それぞれ1～5 μmであることを特徴とするステント。

## 【請求項 4】

請求項1～3のいずれか一項に記載のステントにおいて、前記第2ポリマーからなる第2被覆層が血管内膜肥厚抑制剤を含有することを特徴とするステント。

10

## 【請求項 5】

請求項4に記載のステントにおいて、前記血管内膜肥厚抑制剤が、シロリムス、エベロリムス、バイオリムスA9、ゾタロリムス、および/またはパクリタキセルであることを特徴とするステント。

## 【請求項 6】

請求項1～5のいずれか一項に記載のステントにおいて、前記第1ポリマーと前記第2ポリマーの数平均分子量が、いずれも30,000～200,000であることを特徴とするステント。

## 【請求項 7】

請求項1～6のいずれか一項に記載のステントにおいて、前記第1ポリマーと前記第2ポリマー（第1ポリマー/第2ポリマー）の組み合わせが、PCL/PDLLA、PLCL/PDLLA、PCL/PLLA、またはPLCL/PLLAであることを特徴とするステント。

20

## 【請求項 8】

請求項7に記載のステントにおいて、前記PLCLは、カプロラクトンの共重合比率が20モル%以上であることを特徴とするステント。

## 【請求項 9】

請求項1～8のいずれか一項に記載のステントにおいて、前記生体吸収性マグネシウム合金からなるコア構造体のラディアルフォースが、37°C・5%CO<sub>2</sub>雰囲気下の血漿模擬溶液（EMEM+10%FBS）中において、1ヵ月間に渡って50%以上維持されることを特徴とするステント。

30

## 【請求項 10】

請求項1に記載のステントを製造する方法において、前記第1被覆層と前記第2被覆層が、それぞれアセトンまたはテトラヒドロフランを溶媒とする生分解性ポリマー溶液のスプレーコーティングにより形成されることを特徴とする、ステントの製造方法。

## 【請求項 11】

請求項10に記載のステントの製造方法において、前記第1被覆層が形成された後、減圧下50～60°Cにおいて24時間以上乾燥した後、前記第2被覆層が形成されることを特徴とする、ステントの製造方法。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、生体内の管腔に生じた狭窄部若しくは閉塞部に留置して開放状態に維持しつつ、生体内で徐々に消失する生体吸収性ステントに関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

近年、生活習慣の欧米化並びに高齢化に伴い、我が国においても心筋梗塞、狭心症、脳卒中、末梢血管疾患等の動脈硬化性疾患が益々増加している。このような動脈硬化性疾患

50

に対する確実な治療法として、例えば心臓の冠状動脈における経皮的冠動脈形成術（以下、PTCAという）に代表されるような、血管の狭窄部或いは閉塞部を開大させる経皮的インターベーションが挙げられる。該PTCAは、適用される医療器具の技術革新に伴い、QOLならびに経済性に優れた治療法として、一般に広く普及している。

【0003】

PTCAとは、先端にバルーンが付いた細いチューブ（カテーテル）を、腕や大腿部の動脈から挿入して心臓冠動脈の狭窄部に通した後、先端のバルーンを膨らませ、狭窄した血管を押し広げることで、血流を回復させる手技である。これにより、病変部の血管内腔は拡張され、それにより血管内腔を通る血流は増加する。

【0004】

しかし、カテーテルによって血管壁が傷つけられたりすると、血管壁の治癒反応である血管内膜の増殖が起こり、PTCAにより冠狭窄病変部の開大に成功したうちの約10%に再治療を必要としている。再狭窄が生じた場合は再びPTCAを行う必要があるため、その予防法、改善された治療法の確立が急務となっている。

【0005】

近年、血管、気管、食道、尿道等の管腔に生じた狭窄部に留置して開放状態を維持するステントと呼ばれる医療器具が使用されている。このステントには、小さく折り畳んだ収縮状態のステントを目的部位に挿入した後、収縮を維持する応力を除去し、ステント自体の復元力により半径方向に拡張して生体器官の内面に密着固定される自己拡張タイプと、ステント内に配置されたバルーンの拡張力によりステントを拡張させるバルーン拡張タイプとがある。しかし、狭窄部にステントを留置するのみでは再狭窄を十分に抑制できていないのが現状である。

【0006】

一般に、PTCAあるいはステント留置を行った血管部位は、血管内皮細胞の剥離あるいは弾性板損傷等の傷害を受けており、これらに対する生体治癒反応は比較的長期（ステント留置後、約2ヶ月間）に渡ると考えられている。より詳細には、ヒトにおける再狭窄の成因は、主としてPTCAあるいはステント留置後1～3日間に生じる単球の接着・浸潤に見られる炎症過程と、約45日後に最も増殖性がピークとなる平滑筋細胞による内膜肥厚形成過程が考えられている。

【0007】

これらの問題を解決するべく、金属や高分子材料で形成されたステントの表面に抗炎症剤や平滑筋細胞の増殖抑制剤を担持させた薬剤溶出性ステント（drug-eluting stent）が用いられる（特許文献1ならびに特許文献2）。

【0008】

また、ステント本体を生体吸収性材料で構成したステントが提案されている。例えば、生体吸収性ポリマー（ポリ乳酸）製の繊維を筒状、または管状に編んだ構造物からなる脈管ステントが提案されている（特許文献3）。

【0009】

一般的に、均一に電解研磨された生体吸収性マグネシウム合金を基材とするベアメタルステントを水溶液中で拡張すると、水分子が接触する表面全域で腐食が進行し、次第に機械的強度（物性）が損なわれる。腐食を抑制するべく、水分子の接触を阻害するバリアとしての機能を期待して、生分解性ポリマーを基材表面にコーティングする試みがなされている（特許文献5および6）。

【0010】

特許文献1および特許文献2に記載されているステントでは、管腔内の留置部位において、長期に渡って局所的に薬剤を放出するため、再狭窄率の大幅な低減をもたらす。しかしながら、これら金属材料で形成されたステント本体は半永久的に生体内に留置されることになるため、薬剤が放出された後、ステント本体の血管壁に対するメカニカルストレスに起因した慢性的な炎症が起こる恐れがある。そこで、金属製ステントの上記問題を解決するステントとして、ステント本体を生体吸収性材料で構成したステントが提案されてい

10

20

30

40

50

る。

【0011】

特許文献3に記載されている生体吸収性ポリマーからなるステントは、金属製のステントと比較して強度が小さく、十分な血管支持力（ラディアルフォース）を有していないことが課題に挙げられる。仮に、厚みを大きくすることによって金属ステントと同等のラディアルフォースを得たとしても、再狭窄率の増大（過去の臨床結果から再狭窄率の軽減には厚みを130 μm以下にすることが重要であると言われていた）および患部へのデリバリー性が失われるため実用的でない。

【0012】

特許文献4に記載されているマグネシウム合金は、生体吸収性ポリマーに比べて優れた強度を有しており、実用的なステント厚さを実現することができる。しかし、生体吸収性マグネシウム合金は、生体内における分解（腐食）速度が極めて大きく、ステント留置後約6ヵ月間は十分な血管支持力（ラディアルフォース）を確保しながら体内に一定期間留置されなければならないことを考慮すると問題がある。

【0013】

特許文献5および特許文献6に記載されているマグネシウム合金の腐食に伴うpHの上昇を緩和させるはずのこの試みは、反って局所集中的且つ加速的な腐食（局部腐食）を引き起こし、基材物性（特にラディアルフォース）の致命的な損失に終わることがしばしばである。その要因となるのが、ステント拡張により基材-ポリマー界面に生じる狭小な空隙（図1）や応力集中部に生じるコーティング層の亀裂（図2）である。空隙については、水酸化マグネシウムや水素ガスといった腐食生成物の滞留を伴う局所的なpH上昇をもたらすことが問題となる。一方、亀裂をもたらす不均一な表面形状は、孔食（局部腐食）の引き金となり得ると考えられる。

【0014】

該医療機器がバルーンカテーテルへのクリンプ（縮径）ならびにステンティング（拡張）による塑性弾性変形（物理変化）を伴う限り、空隙や亀裂といった事象を同時に回避することは非常に困難である。例えば、ポリ乳酸によってコーティングされたステントの縮径ならびに拡張において、応力集中部位に亀裂が見受けられない場合には、見かけ上は耐食性向上に効果的であるように解釈される。しかしながら、実際には、図1に示す通り、縮径ならびに拡張がもたらす物理変化によって基材1表面からポリマー2が剥離し、基材-ポリマー界面に密閉性の高い空隙3が無秩序に生じる。先述の通り、このような事象は、局所的なpH上昇による局部腐食を伴って、基材物性（特にラディアルフォース）に致命的な損失をもたらす結果となる。つまり、ポリ乳酸に完全に被覆された基材表面は、腐食生成物の滞留場所となっているのである。ポリ乳酸の分子量や厚みの最適化を図ったとしても、この課題の根本的な解決には至ることができない。このように、物理変化を伴うステントに限っては、先述のpH環境を調整するというアプローチ（特許文献5および6）が効果的ではないというのが現実である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】特開平8-33718号公報

【特許文献2】特開平9-56807号公報

【特許文献3】特許第2842943号公報

【特許文献4】特許第4340744号公報

【特許文献5】特許第5425364号公報

【特許文献6】特許第5701497号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明の目的は、ステントのコア構造体を形成する生体吸収性材料、とくに、生体吸収

10

20

30

40

50

性マグネシウム合金基材の物性（特にラディアルフォース）の損失を遅延させ、37・5%CO<sub>2</sub> 雰囲気下の血漿模擬溶液（EMEM+10%FBS）中において、1ヵ月間以上に渡って物性を維持するのに効果的な生分解性ポリマーコーティング（被覆層）を有するステントを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明者らは、上記目的を達成するため、コア構造体を形成する生体吸収性材料、とくに、生体吸収性マグネシウム合金の物性損失の遅延について鋭意検討した結果、コア構造体上にガラス転移点の異なる生分解性ポリマーからなる2層構造の被覆層を形成することにより、ステント拡張時に、基材-ポリマー界面に生じる空隙やポリマー被覆層に生じる亀裂を抑制し、コア構造体の重量ならびに物性（特にラディアルフォース）の損失を遅延させるのに効果的なステントが見出され、本発明に到達した。

10

【0018】

本発明第1の構成において、該ステントは、生体吸収性材料からなるコア構造体と、前記コア構造体の表面全域をステント骨格に密着して被覆する生分解性ポリマー（第1ポリマー）からなる第1被覆層と、さらに第1被覆層の表面全域あるいは一部を被覆する生分解性ポリマー（第2ポリマー）からなる第2被覆層と、を有するステントであって、前記第1ポリマーのガラス転移点（Tg）が37未満であり、前記第2ポリマーのTgが47以上であることを特徴としている。つまり、前記第1ポリマーと前記第2ポリマーとの間に、少なくとも10以上の温度差、好ましくは20以上の温度差、さらに好ましくは30以上の温度差があることを必要とする。この場合、前記第1ポリマーならびに前記第2ポリマーが、半結晶性または結晶性のいずれかに限定されない。（結晶性とは、ポリマー鎖が規則正しく配列している度合いを指す。例えば、単一のポリマー鎖で構成された集合体であれば、優れた結晶性を有する。）

20

【0019】

本発明第2の構成では、前記第1の構成において、前記生体吸収性材料は、Li、Ca、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Zn、Zr、Nb、またはTaのうち少なくとも一つを含有するマグネシウム合金であることが好ましく、特に、アルミニウムを含有しないマグネシウム合金であることが好ましく、さらに相応しくは、レアアース（Sc、Y、Dy、Sm、Ce、Gd、Laのいずれか）も含有しないマグネシウム合金が好ましい。

30

【0020】

本発明第3の構成では、前記第1又は第2の構成において、前記第1被覆層と前記第2被覆層の膜厚が、いずれも1~5μmであり、しかも両者を合算した膜厚が、2μm以上、10μm以下であることが好ましい。

【0021】

本発明第4の構成では、前記第1~第3の構成において、前記第2ポリマーからなる第2被覆層には、血管内膜肥厚抑制剤が含まれてもよい。

【0022】

本発明第5の構成では、前記第4の構成において、前記血管内膜肥厚抑制剤が、シロリムス、エベロリムス、バイオリムスA9、ゾタロリムス、および/またはパクリタキセルであってよい。

40

【0023】

本発明第6の構成では、前記第1~5の構成において、前記第1ポリマーならびに前記第2ポリマーの数平均分子量は、いずれも30,000~200,000が好ましい。

【0024】

本発第7の構成では、前記第1~6の構成において、PCL（-65 Tg -60）/PDL LA（50 Tg 55）、PLCL（-60 Tg < 37）/PDL LA（50 Tg 55）、PCL（-65 Tg -60）/PLLA（60 Tg 65）、またはPLCL（-60 Tg < 37）/PLLA（60 Tg 65）の組み合わせが好ましい。

50

上記の構成において、前記第1ポリマーが、ポリ-L-カプロラクトン（PCL）、ポリ乳酸-D,L-カプロラクトン（PLCL）であることが好ましい。

一方、前記第2ポリマーが、ポリ-L-乳酸（PLLA）、ポリ-D,L-乳酸（PDLLA）であることが好ましい。尚、PDLLAにおいては、ブロック共重合またはランダム共重合のいずれかに限定されることはなく、D体とL体の共重合比率が限定されることもない。

#### 【0025】

本発明第8の構成では、前記第7の構成において、上記PLCLにおいては、ブロック共重合またはランダム共重合のいずれかに限定されることはないが、カプロラクトンの共重合比率が20モル%以上であることが好ましい。

10

#### 【0026】

本発明第9の構成では、前記第1～8の構成において、前記生体吸収性材料からなるコア構造体のラディアルフォースが、37～5%CO<sub>2</sub>雰囲気下の血漿模擬溶液（EMEM+10%FBS）中において、1ヵ月間以上に渡って維持されることが好ましい。

#### 【0027】

本発明第10の構成では、前記第1～9の構成において、前記生体吸収性材料からなるコア構造体が、略直線部と略円弧部とを備え、軸方向に沿って一端部に開口した略U字形状を有する複数の第一のセルを連結した第一のセル群と、該第一のセルと同一形状の複数の第二のセルを連結した第二のセル群が相対して配置され、該相対して配置されたセル群のうち他のセルより若干長い頂部セルと下端部セルが連結されてセルユニットを形成し、該複数のセルユニットがステントの中心軸を取り囲むように配置され、且つ該セルユニットの隣接する頂部セルと下端部セルが第一の連結部材で連結されて管状ユニットを形成するとともに、該複数の管状ユニットがステントの軸方向に配置され、該管状ユニットの複数の相対するセル同士の中の一部のセルのみが第二の連結部材で連結され、且つ該セルユニットの隣接する頂部セルと下端部セルを連結する第一の連結部材の連結部及び該複数の相対するセル同士の中の一部のセルを連結する第二の連結部材の連結部の曲率半径が40～100μm、略U字形状を有するセルの先端の曲率半径が60～200μmであることを特徴とするステントであることが好ましい。

20

#### 【0028】

本発明第11の構成では、前記第1の構成のステントを製造する方法において、前記第1被覆層と前記第2被覆層が、アセトンあるいはテトラヒドロフランを溶媒とする生分解性ポリマー溶液のスプレーコーティングにより形成されることが好ましい。

30

#### 【0029】

本発明第12の構成では、前記第11の構成において、第1被覆層が形成され、減圧下50～60において24時間以上乾燥した後、第2被覆層が形成されることが好ましい。

#### 【0030】

なお、請求の範囲および/または図面に開示された少なくとも2つの構成要素のどのような組み合わせも、本発明に含まれる。特に、請求の範囲に記載された請求項の2つ以上のどのような組み合わせも本発明に含まれる。

40

#### 【発明の効果】

#### 【0031】

本発明第1の構成によれば、前記コア構造体が少なくとも約1ヵ月およびそれ以上の長期（6ヵ月）に渡ってラディアルフォースを維持できるステントを得ることができる。また、前記コア構造体ならびに前記第1被覆層、第2被覆層がすべて生分解性材料で構成されているので、1年以上をかけて生体吸収されるステントを得ることができる。さらに、前記第1ポリマーと前記第2ポリマーの最適な組み合わせの複合体が、前記コア構造体の局部腐食を抑制することができる。

#### 【0032】

本発明第2の構成によれば、前記コア構造体が生体吸収性マグネシウム合金であり、優

50

れた生体適合性および機械的強度を併せ持つ。とくに、アルミニウムおよびレアアースを含有しない前記マグネシウム合金が、さらに生体適合性を向上することができる。

【0033】

本発明第3の構成によれば、合算して2 $\mu$ m~10 $\mu$ mの厚みにすることにより、膜厚の均一性が担保しやすく、個体差にかかわらず所望の効果を発揮しやすくなる。

【0034】

本発明第4および第5の構成によれば、血管内皮細胞の増殖を過度に阻害することなく、血管内膜肥抑制効果を発揮するステントを得ることができる。とくに、前記第2被覆層から徐放される前記内膜肥厚抑制剤が、ステント内狭窄を有効に抑止することができる。

【0035】

本発明第6の構成によれば、数平均分子量が30,000未満では、ステント使用時に溶出しやすくなり、所望の効果が発揮されにくい傾向にある。また、200,000を超えると、溶剤溶解性が不十分となり、スプレーコーティング性が不十分となる傾向にあり、本発明で用いられるコーティング方法に相応しくない。最適な数平均分子量を有する前記第1被覆層ならびに前記第2被覆層が、前記コア構造体の局部腐食を抑制する効果がある。また、第1被覆層および第2被覆層が平滑な表面を有する場合、無秩序な局部腐食の発生を抑制することができる。さらに、前記血管内膜肥厚抑制剤の徐放を制御することができる。

【0036】

本発明第7の構成によれば、前記第1ポリマーと前記第2ポリマーの特定の組み合わせを選択することにより、前記コア構造体の局部腐食を高度に抑制し、前記コア構造体の物性の損失を抑制することができる。

【0037】

本発明第8の構成によれば、カプロラク톤の共重合比率が20モル%未満では、37(体温)で必ずしもゴム状態ではなく、所望の効果を発揮することができない。PLCLにおいてカプロラク톤の共重合比率が20mol%以上であることがガラス転移点の低い生分解性ポリマーを得る点で好ましい。

【0038】

本発明第9の構成によれば、上記第1から第8の構成を有するステントでは、37・5%CO<sub>2</sub>雰囲気下の血漿模擬溶液(EMEM+10%FBS)中におけるコア構造体のラディアルフォースの経時的な低下が、本発明に該当しないステントあるいは被覆層を有しないステント(コア構造体単体)と比較して有意に抑制される。

【0039】

本発明第10の構成によれば、ステントの耐久性を向上させるとともに、第一及び第二の連結部材の連結部に特定の曲率半径を設けることにより、ステント拡張時、応力集中部に生じる亀裂や基材-ポリマー界面に生じる狭小な空隙が低減され、生体吸収性材料(マグネシウム合金など)の局部腐敗を抑制することができる。つまり、優れた拡張均一性を有する前記コア構造体でなければ、縮径ならびに拡張がもたらす物理変化に耐え得るステント骨格を形成することができず、前記第1被覆層ならびに前記第2被覆層による所望の効果を最大化することができない。

【0040】

本発明第11の構成によれば、スプレーコーティングにより、ステント骨格の全表面に生分解性ポリマー溶液を均一に塗布できることが好ましい。第1被覆層と第2被覆層間が強固に接着されると、コア構造体の生体吸収速度を抑制することができる。

【0041】

本発明第12の構成によれば、第1被覆層が形成された後、つまり第2被覆層が形成される前に、減圧下50~60における24時間以上の乾燥を行うことにより、第1被覆層ならびに第2被覆層の表面が平滑化し、無秩序な局部腐食の発生を抑制することができる。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

## 【0042】

この発明は、添付の図面を参考にした以下の好適な実施形態の説明からより明瞭に理解されるであろう。しかしながら、実施形態および図面は単なる図示および説明のためのものであり、この発明の範囲を定めるために利用されるべきではない。この発明の範囲は添付の請求の範囲によって定まる。添付図面において、複数の図面における同一の参照番号は、同一部分を示す。

【図1】応力集中部の基材 - ポリマー界面に生じる密閉性の高い空隙を示す模式図。

【図2】応力集中部のポリマーに生じる亀裂を示す模式図。

【図3】本発明ステントの骨格構造の一例を示す平面図。

【図4】隣接するセルユニットの頂部セルと下端部セルを連結する第一の連結部材の連結部詳細図。 10

【図5】管状ユニットの複数の相対するセル同士の中の一部のセルを連結する第二の連結部材の連結部詳細図。

【図6】本発明ステントの構成要素を示す模式図。

【図7】本発明ステントの構成要素との比較を示す比較例1の模式図。

【図8】本発明ステントの構成要素との比較を示す比較例2の模式図。

【図9】本発明ステントの構成要素との比較を示す比較例3の模式図。

【図10】本発明ステントの構成要素との比較を示す比較例4の模式図。

【図11】耐食性試験に用いられた本発明ステントコア構造体表面のSEM写真像。

【図12】耐食性試験に用いられた本発明ステント切断面のSEM写真像。 20

【図13】耐食性試験28日後のコア構造体表面のSEM写真像。

【発明を実施するための形態】

## 【0043】

(ステントの基本構造)

本発明第1の構成において、該ステントは、生体吸収性材料からなるコア構造体と、前記コア構造体の表面全域を被覆する生分解性ポリマー(第1ポリマー)からなる第1被覆層と、前記第1被覆層の表面全域あるいは一部を被覆する生分解性ポリマー(第2ポリマー)からなる第2被覆層とで構成され、前記第2被覆層中にミクロ分散する血管内膜肥厚抑制剤が含有されてもよい。

上記第1の構成において、コア構造体の物性の損失を防止するために、前記コア構造体を形成する前記生体吸収性材料を選定する要素と、前記コア構造体に前記第1ポリマーならびに前記第2ポリマーを被覆する要素のほか、前記第1ポリマーと前記第2ポリマーの組み合わせを選定する要素と、前記第1ポリマーならびに前記第2ポリマーのTgおよび膜厚を選定する要素と、前記生分解性ポリマーの表面形状を制御する要素とを有する。 30

## 【0044】

(コア構造体)

本発明のステントのコア構造体は、生体吸収性材料からなる。具体例として、純マグネシウム、マグネシウム合金、純鉄、鉄合金などからなる生分解性金属が挙げられるが、マグネシウム合金がより好ましい。さらに、アルミニウムおよびレアアース(Sc、Y、Dy、Sm、Ce、Gd、Laのいずれか)を含有しないマグネシウム合金が人体に対する安全性の点でさらに相応しい。 40

## 【0045】

(第1ポリマー)

前記第1ポリマーと前記第2ポリマーとが、前記条件で複合体を形成することによってはじめて、前記コア構造体であるマグネシウム合金の表面で生じる局部腐食を抑制することが可能となる。つまり、該複合体効果が重要であって、前記第1ポリマー単体が、前記コア構造体への水分子の接触を阻害するバリアとしての機能を有していたとしても、それだけでは十分ではない。

本発明において用いられる前記第1ポリマーとしては、ポリ-L-乳酸(PLLA)、ポリ-D,L-乳酸(PDLLA)、ポリ乳酸-グリコール酸(PLGA)、ポリグリコ 50

ール酸 (PGA)、ポリカプロラクトン (PCL)、ポリ乳酸 -  $\epsilon$ -カプロラクトン (PLCL)、ポリグリコール酸 -  $\epsilon$ -カプロラクトン (PGCL)、ポリ-p-ジオキサノン、ポリグリコール酸 - トリメチレンカーボネート、ポリ- $\epsilon$ -ヒドロキシ酪酸などが挙げられる。これらは単独または組み合わせて使用してもよい。一般的に、これらのポリマーの数平均分子量が同程度である場合、PCL ( $T_g = 65$ )、PLCL ( $T_g < 37$ ) は、その他のポリマーに比べて  $37$  での柔軟性や延性に優れ、且つ疎水性に優れているので第1ポリマーとして相応しい。尚、PLCLにおいては、 $T_g$ が  $37$  未満であるかぎりブロック共重合またはランダム共重合のいずれかに限定されることはないが、カプロラクトンの共重合比率が  $20$  モル%以上であることが好ましい。カプロラクトンの共重合比率が  $20$  モル%未満では、 $37$  で必ずしもゴム状態ではなく、所望の効果を発揮することができない。

10

## 【0046】

(第2ポリマー)

前記第2ポリマーは、前記複合体効果に加えて、担持された前記血管内膜肥厚抑制剤の溶出速度を制御する機能を有していることが望ましい。本発明において用いられる前記第2ポリマーとしては、ポリ-L-乳酸 (PLLA)、ポリ-D,L-乳酸 (PDLLA)、ポリ乳酸-グリコール酸 (PLGA)、ポリグリコール酸 (PGA)、ポリ- $\epsilon$ -カプロラクトン (PCL)、ポリ乳酸- $\epsilon$ -カプロラクトン (PLCL)、ポリグリコール酸- $\epsilon$ -カプロラクトン (PGCL)、ポリ-p-ジオキサノン、ポリグリコール酸-トリメチレンカーボネート、ポリ- $\epsilon$ -ヒドロキシ酪酸などが挙げられる。これらは単独または組み合わせて使用してもよい。但し、担持された前記血管内膜肥厚抑制剤の溶出速度を制御するためには、 $37$  上でガラス状態であり、且つ低含水性を有するものであることが好ましい。本発明においては、前記第1ポリマーと前記第2ポリマーとの間に、少なくとも  $10$  以上の温度差があることが必要である。従って、上記に挙げた生分解性ポリマーのなかでも、PLLA ( $T_g = 65$ ) ならびに PDLLA ( $T_g = 60$ ) などのガラス転移点が  $47$  以上の生分解性ポリマーが用いられる。これらのポリマーについては、所望の薬剤溶出挙動を達成する上で、数平均分子量や膜厚を任意に調整することが好ましい。

20

## 【0047】

(第1ポリマーと第2ポリマーの組み合わせ)

前記第2ポリマーは、前記第1ポリマーとの接着面を介して複合体を形成することによって、前記コア構造体の物性の損失を抑制する効果を発揮する。特に、本発明の好ましい目的を達成するためには、前記第1ポリマーと前記第2ポリマーの組み合わせが重要な鍵となる。

30

## 【0048】

例えば、前記第2ポリマーとしてPDLLAが選択される場合、前記第1ポリマーとしてPLCLは選択肢の一つとなる。PDLLAは、PLCLとの複合体を形成することによって、前記コア構造体の物性の損失を抑制するのに効果的に働く。PLCLは、優れたステント拡張追従性を有しており、応力集中部に亀裂を生じること、前記コア構造体との界面に狭小な空隙を生じることもない。つまり、局所的なpH上昇の回避によって、局部腐食を抑制することができるのである。一方、上下が反転した構造、つまり前記第1ポリマーにPDLLAを、前記第2ポリマーにPLCLを選択した構造では、反って物性の損失を招く結果となる。PDLLAは、ステント拡張追従性を有していないため、局部腐食を生じるのである。このように、前記第1ポリマーならびに前記第2ポリマーの最適な組み合わせによって、所望の効果を発揮することが可能となる。

40

## 【0049】

前記第1ポリマーと前記第2ポリマー(第1ポリマー/第2ポリマー)の好ましい組み合わせとしては、PCL ( $T_g = 65$ ) / PDLLA ( $T_g = 55$ )、PLCL ( $T_g < 37$ ) / PDLLA ( $T_g = 55$ )、PCL ( $T_g = 65$ ) / PLLA ( $T_g = 65$ )、またはPL

50

CL(-60 Tg < 37) / PLLA(60 Tg 65)などがあげられる。さらに、それぞれの数平均分子量および膜厚を最適化することによって、所望の効果を最大化することが可能となる。

上記において、前記第2ポリマーは、前記第1ポリマーとの接着面を介して複合体を形成することによって、前記コア構造体の物性の損失を抑制する効果を発揮する。

第1ポリマーまたは第2ポリマーは、それぞれのガラス転移点の範囲内において、単一ポリマーにより構成されてもよく、複数のポリマー（ポリマーブレンド）であってもよい。

#### 【0050】

（ガラス転移点）

前記第1ポリマーのTgが37未満であり、前記第2ポリマーのTgが47以上であることが必要である。仮に、前記第2ポリマーのTgが47未満では、前記第1ポリマーと前記第2ポリマーとの複合体が37でゴム状態となり、縮径ならびに拡張をもたらす物理変化に追従することができたとしても、前記第2ポリマーが担持された前記血管内膜肥厚抑制剤の溶出速度を制御する機能を満足することができない。また、前記第2ポリマーのTgが37以上47未満であった場合、同様に前記第1ポリマーと前記第2ポリマーとの複合体が37でゴム状態となり、所望の薬剤溶出速度制御能を得ることができない。該機能を得るためには、前記第2ポリマーのTgが、該ステントを使用する温度(37)よりも少なくとも10以上高いことが相応しい。前記第1ポリマーと前記第2ポリマーとの間に、少なくとも10以上の温度差があることが好ましく、該温度差

10

20

#### 【0051】

（結晶性）

前記第1ポリマーならびに前記第2ポリマーが、半結晶性または結晶性のいずれかに限定されない。（結晶性とは、ポリマー鎖が規則正しく配列している度合いを指す。例えば、単一のポリマー鎖で構成された集合体であれば、優れた結晶性を有する。）つまり、前記第1ポリマーに関しては、37でゴム状態であれば、半結晶性あるいは結晶性のいずれかに関わらず、所望の効果を期待することができる。前記第2ポリマーに関しては、37でガラス状態(Tg: 47以上)であり、且つTgにおいて前記第1ポリマーとの間に少なくとも10以上の温度差があり、前記血管内膜肥厚抑制剤の溶出速度を制御する機能を満足することができるのであれば、結晶性は特に限定されない。

30

#### 【0052】

（数平均分子量）

前記第1ポリマーならびに前記第2ポリマーの数平均分子量が、いずれも30,000~200,000であることが望ましい。さらに相応しくは、いずれも50,000~150,000であることが望ましい。数平均分子量が30,000未満では、所望の効果が発揮されにくい傾向にある。また、200,000を超えると、本発明で用いられるコーティング方法に相応しくない傾向にある。

#### 【0053】

（膜厚）

前記第1被覆層ならびに前記第2被覆層の膜厚が、いずれも1~5μmであり、両者を合算して10μm以下であることが望ましい。さらに相応しくは、前記第1被覆層が1~2μm、前記第2被覆層が1~4μmであり、合算して6μm以下である。尚、前記第1被覆層ならびに第2被覆層が、平滑な表面を形成するように調製されるのが好ましい。

40

#### 【0054】

（血管内膜肥厚抑制剤）

必要に応じて前記第2被覆層に加えられる前記血管内膜肥厚抑制剤としては、シロリムス、エベロリムス、バイオリムスA9、ゾタロリムス、パクリタキセル等が挙げられる。尚、前記第2被覆層において、前記血管内膜肥厚抑制剤が担持された状態で、所望の膜厚となるように調製されるのが好ましい。

50

## 【 0 0 5 5 】

(被覆層形成方法)

前記第1被覆層ならびに前記第2被覆層を形成するために、アセトンあるいはテトラヒドロフランを溶媒とする生分解性ポリマー溶液をスプレーコーティングする方法が用いられるのが好ましい。前記スプレーコーティングはステント骨格の全表面に前記生分解性ポリマー溶液を均一に塗布することが好ましい。その際、前記生分解性ポリマー溶液が略U字型セルの先端に塗布できるよう粘度を調整することが好ましい。前記第1被覆層が形成された後、つまり前記第2被覆層が形成される前に、減圧下50～60における24時間以上の乾燥工程を設けるのが好ましい。

## 【 0 0 5 6 】

上記のコーティングと乾燥により、前記第1被覆層と前記第2被覆層とが、優れた接着界面を有する複合体を形成する。これは、予期せぬ局部腐食ならびに薬剤溶出を防止するのに効果的である。

## 【 0 0 5 7 】

(被覆層の平滑表面)

上記のコーティングにより、前記第1被覆層上にコートされた前記第2被覆層が、平滑な表面を形成することができる。これは、無秩序な局部腐食の発生を抑制するのに効果的である。

## 【 0 0 5 8 】

(ステントの性能)

上記のように第1被覆層および第2被覆層が形成されたステントでは、37・5%CO<sub>2</sub>雰囲気下の血漿模擬溶液(EMEM+10%FBS)中におけるコア構造体のラディアルフォースの経時的な低下が、本発明に該当しないステントあるいは被覆層を有しないステント(コア構造体単体)と比較して有意に抑制される(後述の実施例・比較例参照)。

## 【 0 0 5 9 】

(ステントの骨格形状)

本発明において、ステントの骨格形状としては、従来から知られている種々の形状を用いることができる。なかでも、相対して配置された第一のセル群と第二のセル群を形成する頂部セルと下端部セルが連結された複数のセルユニットを連結部材で連結して管状ユニットを形成し、該管状ユニットを連結部材で連結することで、セルにかかる応力と歪みを一様に分散させて、可撓性を損ねることなく、曲げ負荷に対する耐久性を飛躍的に向上させることができる。

## 【 0 0 6 0 】

本発明においては、相対する全てのセルとリンクが連結された全リンク型のステント(全リンク型)、相対するセルとリンクが部分的に連結された部分リンク型のステントのいずれも用いられる。

図3は、本発明に好適なステントの一例を示す平面図である。軸方向に沿って一端側に開口した略U字形状を有する複数の第一のセル8からなる第一のセル群10と、第一のセル8と同一形状の複数の第二のセル9からなる第二のセル群11が相対して配置され、相対して配置されたセル群10、11の頂部と下端部が連結されてセルユニット12を形成している。第一のセルユニット12と第二のセルユニット12'、第三のセルユニット12''・・・がステントの周方向に配置され、隣接する第一及び第二のセルユニット12, 12'、第二及び第三のセルユニット12', 12''・・・の頂部セルと下端部セルが第一の連結部材13で連結されて管状ユニット14を形成している。複数の管状ユニット14がステントの軸方向に配置され、管状ユニット14の複数の相対するセル同士の中の一部のセルのみが第二の連結部材15で連結されている(部分リンク型)。

## 【 0 0 6 1 】

(ステントの被覆構造)

図4及び図5は、第一の連結部材13及び第二の連結部材15のそれぞれの詳細図であ

10

20

30

40

50

る。第一の連結部材 1 3 の連結部及び第二の連結部材 1 5 の連結部の曲率半径が 4 0 ~ 1 0 0  $\mu\text{m}$ 、略 U 字形状を有するセルの先端の曲率半径が 6 0 ~ 2 0 0  $\mu\text{m}$  であることが好ましい。第一の管状ユニット 1 4 と第二の管状ユニット 1 4 ' を連結する第二の連結部材 1 5 と隣接する管状ユニット 1 4 ' '、1 4 ' ' ' 間を連結する第二の連結部材 1 5 ' とは軸方向に沿って一列に並んで配置されている。第一のセル群 1 0 及び第二のセル群 1 1 を構成するセル数は通常 3 ~ 5 個である。セルにかかる応力と歪みを一様に分散させるため、セル数は通常 3 個である。

#### 【 0 0 6 2 】

第一の連結部材 1 3 の連結部及び第二の連結部材 1 5 の連結部の曲率半径が小さすぎると角部に表面被覆材用のポリマーが塗布されずに空隙が発生する恐れがある。この空隙を形成する被膜に亀裂が発生すると亀裂から侵入した血液が生分解性金属と接触して腐敗が発生しやすい。曲率半径が大きすぎると連結部の直線部と略円弧部との境界において応力が発生して、耐久性が得られなくなる傾向にあるため、第一の連結部材及び第二の連結部材の連結部の曲率半径は 4 0  $\mu\text{m}$  ~ 1 0 0  $\mu\text{m}$  が好ましい。

10

また、セルの略円弧部を構成する弧の曲率半径が小さすぎると、略円弧部の頂部表面に表面被覆材用のポリマーが塗布されずに空隙が発生したり、拡張時に略円弧部の頂部に被覆された表面被覆材に亀裂が発生する恐れがある。曲率半径が大きすぎると、セルの略直線部と略円弧部との境界において応力が発生するようになり、耐久性が得られなくなる傾向にあるので、セルの略円弧部を構成する弧の曲率半径は 6 0  $\mu\text{m}$  ~ 2 0 0  $\mu\text{m}$  が好ましい。

20

#### 【 0 0 6 3 】

( ステント基本構造 )

本発明に係るステントの基本構造の一例を図 6 に示す。

本発明のステントは、( a ) 生体吸収性マグネシウム合金からなるコア構造体 1 6、( b ) コア構造体の表面全域を被覆する第 1 ポリマーからなる第 1 被覆層 1 7 と、( c ) 第 1 被覆層の表面全域あるいは一部を被覆する第 2 ポリマーからなる第 2 被覆層 1 8 とで構成される。第 2 ポリマーが第 1 ポリマーとの接着面を介して複合体を形成することによって、コア構造体の無秩序な局部腐食の発生を抑制する効果を発揮するためには、第 1 被覆層ならびに第 2 被覆層が平滑な表面を形成するように調製されるのが好ましい。

#### 【 0 0 6 4 】

( 第 1 被覆層ならびに第 2 被覆層を構成するポリマー )

本発明のステントは、生体吸収性であるため、生分解性ポリマーを使用する必要がある。生分解性ポリマーの具体例としては、ポリ - L - 乳酸 ( P L L A )、ポリ - D , L - 乳酸 ( P D L L A )、ポリ乳酸 - グリコール酸 ( P L G A )、ポリグリコール酸 ( P G A )、ポリカプロラクトン ( P C L )、ポリ乳酸 - カプロラクトン ( P L C L )、ポリグリコール酸 - カプロラクトン ( P G C L )、ポリ - p - ジオキサノン、ポリグリコール酸 - トリメチレンカーボネート、ポリ - ヒドロキシ酪酸などが挙げられる。但し、第 2 ポリマーについては、血管内膜肥厚抑制剤を担持することが想定されるため、3 7 以上でガラス状態であり、且つ低含水性を有するものが好ましい。従って、上記に挙げた生分解性ポリマーのうち、P L L A ならびに P D L L A がより相応しい。

30

40

第 1 ポリマーならびに第 2 ポリマーの数平均分子量は、いずれも 3 0 , 0 0 0 ~ 2 0 0 , 0 0 0 が適当である。数平均分子量が 3 0 , 0 0 0 未満では、所望の効果が発揮されにくい傾向にある。また、2 0 0 , 0 0 0 を超えると、本発明で用いられるコーティング方法に相応しくない。後述の実施例・比較例においては、第 1 ポリマーには数平均分子量 5 0 , 0 0 0 の P L C L、第 2 ポリマーには数平均分子量 5 0 , 0 0 0 の P D L L A を選択した。

#### 【 0 0 6 5 】

( 第 1 被覆層ならびに第 2 被覆層の膜厚 )

本発明のステントの第 1 被覆層ならびに第 2 被覆層の膜厚は、1 ~ 5  $\mu\text{m}$  であることが好ましい。1  $\mu\text{m}$  未満では、コア構造体の表面全域への被覆が困難になる傾向にある。ま

50

た、5  $\mu\text{m}$ を超えると、膜厚ならびに膜表面の均一性が担保しにくくなり、反って所望の効果が損なわれる傾向にある。後述の実施例と比較例では、第1被覆層ならびに第2被覆層の膜厚はいずれも約2  $\mu\text{m}$ を選択した。

#### 【0066】

(第1被覆層ならびに第2被覆層の調製方法)

第1被覆層ならびに第2被覆層を形成させる方法としては、それぞれの被覆層を構成する成分を含有するコーティング溶液中に浸漬するディッピング法、コーティング溶液を霧状化して吹き付けるスプレー法、別々のコーティング溶液を二本のノズルから同時に吹き付ける二重同時スプレー法などが挙げられるが、アセトンあるいはテトラヒドロフランを溶媒として用いるスプレーコーティングがより相応しい。尚、第1被覆層が形成された後、つまり第2被覆層が形成される前に、減圧下50～60における24時間以上の乾燥工程を加えるのが望ましい。該調製方法によって、第1被覆層ならびに第2被覆層の表面が平滑化し、無秩序な局部腐食の発生を抑制することができる。

10

#### 【0067】

上記のように、本発明においては、コア構造体上に第1被覆層および第2被覆層が形成され、第1被覆層と第2被覆層との上記複合体効果により、所望の効果を達成することができる。

#### 【実施例】

#### 【0068】

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。尚、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

20

#### 【0069】

本発明実施例におけるステントは、前述の図6に示された構造を有している。比較例1～4において用いられたステントは、図7～図10に示された構造を有している。図7は、生体吸収性マグネシウム合金からなるコア構造体19と、ガラス転移点が37を超える第1ポリマーからなる第1被覆層20ならびに第2ポリマーからなる第2被覆層21とで構成される。図8は、生体吸収性マグネシウム合金からなるコア構造体22と、第1ポリマーからなる第1被覆層23と、第1ポリマーと全く同一の第2ポリマーからなる第2被覆層24とで構成される。図9は、生体吸収性マグネシウム合金からなるコア構造体25の表面全域を被覆する第1ポリマーからなる被覆層26のみで構成され、第2被覆層は設けられていない。図10は、生体吸収性マグネシウム合金からなるコア構造体27で構成され、第1および第2被覆層は設けられていない。

30

#### 【0070】

(耐食性評価方法)

本試験では、下記に示す通り、生体吸収性マグネシウム合金AZ31からなるコア構造体を作製し、後述の実施例・比較例に従ってサンプルを調製した後、コア構造体の耐食性を評価した。

レーザー加工によって図3に示す形状の骨格を作製した後、電解研磨によって外径1.8mm、長さ18mm、厚さ120 $\mu\text{m}$ 、表面積103.8 $\text{mm}^2$ 、重量5mgのコア構造体に仕上げた。コア構造体は図11に示す形状を有していた。後述の実施例・比較例に従って調製したサンプルを、37の血漿模擬溶液(EMEM+10%FBS)中で内径3mmに拡張した後、37・5%CO<sub>2</sub>雰囲気下、100rpmで浸漬・振盪した。浸漬28日後、抽出したサンプルのラディアルフォースを測定する(n=4)と共に、表面をSEM観察した(n=1)。また、テトラヒドロフラン(THF)およびクロム酸で超音波洗浄し、コーティングポリマーおよび水酸化マグネシウム等の腐食生成物を完全に除去し、コア構造体の重量変化を評価した(n=5)。尚、ラディアルフォース測定には、RX550/650(Machine Solutions社)を用いた。

40

#### 【0071】

[実施例1]

ステント1本あたりのコア構造体の表面に、第1被覆層として第1ポリマーPLCL2

50

00 ± 20 μg、第2被覆層として第2ポリマーPDLLA 200 ± 20 μgをスプレーコーティングし、図6に示すステントサンプルを調製した(第1被覆層の厚み:約2 μm、第2被覆層の厚み:約2 μm)。まず、コア構造体を研磨した後、コーティング装置のマンドレルに装着し、ノズル下9 mmの位置で、120 rpmを伴う往復運動をさせた。次に、PLCLをテトラヒドロフラン(THF)に溶解した1%コーティング溶液を0.02 mL/分でノズルより噴射し、約120秒間にわたって、コア構造体の端から中央までの表面にコーティングした。続いて、減圧下60 における3分間の乾燥後、残りの半分をコーティングした。全面コーティングサンプルを、減圧下60 において24時間乾燥した後、1%PDLLAコーティング溶液を用いて同様のコーティングを行った。最後に、調製したサンプルに対して、エチレンオキサイドガス(EOG)滅菌を行った。この条件と同一条件で計5本のサンプルを調製した。

10

実施例1は本発明に基づく例示的ステントの構成要素である。生体吸収性マグネシウム合金からなるコア構造体の表面全域が第1ポリマーであるPLCL(Tg:約20 )で被覆され、さらに第2ポリマーであるPDLLA(Tg:約55 )で被覆されている。

該サンプル切断面のSEM写真像(図11)において、コア構造体-第1ポリマー界面を確認することができる(Mg合金層(28)とMg合金上に被覆された第1被覆層と第2被覆層とが一体化された被覆層(29)を確認することができる。)一方で、第1ポリマーと第2ポリマーとが複合体を形成しているため、両者間に界面を確認することができない。

【0072】

20

[比較例1]

ステント1本あたりのコア構造体表面に、第1被覆層としてPDLLA 200 ± 20 μg、第2被覆層としてPLCL 200 ± 20 μgをスプレーコーティングし、図7に示すサンプルを調製した。

まず、コア構造体を研磨した後、コーティング装置のマンドレルに装着し、ノズル下9 mmの位置で、120 rpmを伴う往復運動をさせた。次に、PDLLAをTHFに溶解した1%コーティング溶液を0.02 mL/分でノズルより噴射し、約120秒間にわたって、コア構造体の端から中央までの表面にコーティングした。続いて、減圧下60 における3分間の乾燥後、残りの半分をコーティングした。全面コーティングサンプルを、減圧下60 において24時間乾燥した後、1%PLCLコーティング溶液を用いて同様のコーティングを行った。最後に、調製したサンプルに対して、エチレンオキサイドガス(EOG)滅菌を行った。同一条件で5本のサンプルを調製した。

30

得られたサンプルは、図7に示されているように、(a)生体吸収性マグネシウム合金からなるコア構造体19と、(b)コア構造体の表面全域を被覆する第1ポリマー(PDLLA)からなる第1被覆層20と、(c)第2ポリマー(PLCL)からなる第2被覆層21とで構成される。この構成では、第1ポリマーのTgが37 以上であり、第2ポリマーのTgが37 未満であるため、本発明の範囲外である。

【0073】

[比較例2]

ステント1本あたりのコア構造体表面に、第1被覆層としてPDLLA 200 ± 20 μg、第2被覆層として、第1被覆層と同一のPDLLA 200 ± 20 μgをスプレーコーティングし、図8に示すサンプルを調製した。

40

まず、コア構造体を研磨した後、コーティング装置のマンドレルに装着し、ノズル下9 mmの位置で、120 rpmを伴う往復運動をさせた。次に、PDLLAをTHFに溶解した1%コーティング溶液を0.02 mL/分でノズルより噴射し、約120秒間にわたって、コア構造体の端から中央までの表面にコーティングした。続いて、減圧下60 における3分間の乾燥後、残りの半分をコーティングした。全面コーティングサンプルを、減圧下60 において24時間乾燥した後、同様の溶液を用いて同様のコーティングを行った。最後に、調製したサンプルに対して、エチレンオキサイドガス(EOG)滅菌を行った。この同一条件で5本のサンプルを調製した。

50

得られたサンプルは、図8に示されている構造を有し、(a)生体吸収性マグネシウム合金からなるコア構造体22と、(b)コア構造体の表面全域を被覆する第1ポリマー(PDLLA)からなる被覆層23と、(c)第1ポリマーと同一の第2ポリマー(PDLLA)からなる被覆層24とで構成される。これは、第1ポリマーのTgが37以上であるため、本発明の範囲外である。

【0074】

[比較例3]

ステント1本あたりのコア構造体表面に、第1被覆層としてPDLLA $200 \pm 20 \mu\text{g}$ をスプレーコーティングし、図9に示すサンプルを調製した。

まず、コア構造体を研磨した後、コーティング装置のマンドレルに装着し、ノズル下9mmの位置で、120rpmを伴う往復運動をさせた。次に、PDLLAをTHFに溶解した1%コーティング溶液を0.02mL/分でノズルより噴射し、約120秒間にわたって、コア構造体の端から中央までの表面にコーティングした。続いて、減圧下60における3分間の乾燥後、残りの半分をコーティングした。全面コーティングサンプルを、減圧下60において24時間乾燥した。最後に、調製したサンプルに対して、エチレンオキサイドガス(EOG)滅菌を行った。この同一条件で5本のサンプルを調製した。

得られたサンプルは図9に示されているように、(a)生体吸収性マグネシウム合金からなるコア構造体25と、(b)コア構造体の表面全域を被覆する第1ポリマー(PDLLA)からなる第1被覆層26とで構成される。

【0075】

[比較例4]

コア構造体を研磨したサンプルに対して、エチレンオキサイドガス(EOG)滅菌を行った。得られたサンプルは、図10に示されているように、生体吸収性マグネシウム合金からなるコア構造体27のみで構成されている。この同一条件で5本のサンプルを調製した。

【0076】

上記の実施例、比較例1~4で得られたサンプルの構成を表1に示す。

尚、PLCLには、数平均分子量50,000のランダム共重合体(カプロラクトン共重合比率20モル%) (DURECT社)を用いた。一方、PDLLAにも、数平均分子量50,000のランダム共重合体(D体重合比率50モル%) (DURECT社)を用いた。

【0077】

【表1】

実施例1および比較例1~4のステントの構成

	コア構造体	第1被覆層	第2被覆層
実施例 (図6)	Mg合金	PLCL	PDLLA
	120 $\mu\text{m}$	2 $\mu\text{m}$	2 $\mu\text{m}$
比較例1 (図7)	Mg合金	PDLLA	PLCL
	120 $\mu\text{m}$	2 $\mu\text{m}$	2 $\mu\text{m}$
比較例2 (図8)	Mg合金	PDLLA	PDLLA
	120 $\mu\text{m}$	2 $\mu\text{m}$	2 $\mu\text{m}$
比較例3 (図9)	Mg合金	PDLLA	—
	120 $\mu\text{m}$	2 $\mu\text{m}$	—
比較例4 (図10)	Mg合金	—	—
	120 $\mu\text{m}$	—	—

10

20

30

40

50

## 【0078】

(浸漬前のコア構造体の重量変化)

血漿模擬溶液浸漬前ならびに浸漬28日後のコア構造体の重量を測定した。浸漬前のコア構造体の重量を基に、浸漬後の重量残存率を算出した結果を表2に示す。なお、浸漬前のコア構造体の重量は、5.85mgであった。

## 【0079】

【表2】

浸漬前後のコア構造体の重量変化 (重量残存率 [%])

	浸漬前	浸漬28日後	(備考)
実施例1	100	84.9±3.4	図6
比較例1	100	26.6±8.5	図7
比較例2	100	25.1±9.0	図8
比較例3	100	24.6±5.5	図9
比較例4	100	42.6±9.1	図10

10

20

## 【0080】

(浸漬28日後における相対評価)

本発明に基づく構成要素を有するサンプル(実施例1)は、被覆層を有しない比較サンプル(比較例4)に比べて、重量残存率が有意に高く、被覆層によって腐食が抑制されていることが示唆された。さらに、本発明の範囲外の比較サンプル(比較例1~3)では、加速的な腐食が引き金となって、重量測定が不可能な程の激しい損傷に終わった。

図13に示す通り、実施例1(図13-30)のコア構造体は、所々に腐食の跡が認められるものの、しっかりとステント形状を維持していることが確認された。一方、比較例1(

30

図13-31)、比較例2(図13-32)、比較例3(図13-33)、比較例4(図13-34)のコア構造体は、腐食の進行が速く、形状に大きな損傷(破断)が確認された。これらのことから、本発明に基づく構成要素を有するサンプル(実施例1)が、すべての比較サンプル(比較例1~4)に比べて、有意な腐食抑制効果を発揮していることが示唆された。

## 【0081】

(浸漬前後のコア構造体の物性変化)

血漿模擬溶液浸漬前ならびに浸漬28日後のコア構造体のラディアルフォースを測定した。浸漬前のコア構造体のラディアルフォースを基に、浸漬後のラディアルフォース残存率を算出した結果を表3に示す。尚、浸漬前のコア構造体のラディアルフォースは、63

40

## 【0082】

【表 3】

浸漬前後のコア構造体の物性変化（ラディアルフォース残存率 [%]）

	浸漬前	浸漬28日後	(備考)
実施例1	100	67.3±4.1	図6
比較例1	100	0	図7
比較例2	100	0	図8
比較例3	100	0	図9
比較例4	100	0	図10

10

## 【0083】

(浸漬28日後における相対評価)

本発明に基づく構成要素を有するサンプル（実施例1）のラディアルフォースは、被覆層によって腐食が抑制されていることが功を奏して、50%以上を維持していることが確認された。一方、すべての比較サンプル（比較例1～4）においては、腐食の進行が速く、ラディアルフォースを完全に損なう結果となった。つまり、本発明の目的を達成するためには、第1ポリマーと第2ポリマーの組み合わせが最も重要な鍵であると言える。詳細を以下に記す。

20

## 【0084】

(比較例1との比較)

前述のように実施例1は本発明に基づく例示的ステントの構成要素である。生体吸収性マグネシウム合金からなるコア構造体の表面全域が第1ポリマーであるPLCL(Tg:約20)で被覆され、さらに第2ポリマーであるPDLLA(Tg:約55)で被覆されているのに対して、比較例1では、実施例1における第1ポリマーと第2ポリマーが逆に配置されている。コア構造体の表面を被覆するPDLLAがガラス状態であるため、血漿模擬溶液中での拡張に追従することができないことによって生じた亀裂を起点として、構造体に損傷を及ぼし、腐食を加速させたことが示唆された。表2ならびに表3より、実施例1の重量残存率ならびにラディアルフォース残存率は、比較例1に対して有意に高く、「前記第1ポリマーのTgが37未満である」という条件を満たすことの重要性が明らかとなった。

30

## 【0085】

(比較例2との比較)

比較例2は、実施例1における第1ポリマーがPLCLからPDLLAに置き換えられたものである。つまり、第1ポリマーおよび第2ポリマーが全く同一のポリマー(PDLLA)で構成されている。実施例1の重量残存率ならびにラディアルフォース残存率は、比較例2に対して有意に高い。このことから、コア構造体の局部腐食を抑制するのに、第1ポリマーと第2ポリマーの組み合わせが重要であることが示唆された。

40

## 【0086】

(比較例3との比較)

比較例3は、実施例1における第1ポリマー(PLCL)が被覆されていないものである。実施例1の重量残存率ならびにラディアルフォース残存率は、比較例3に対して有意に高く、実施例1におけるコア構造体-第2被覆層(第2ポリマー)界面に被覆された第1被覆層(第1ポリマー)が局部腐食を抑制するのに有効であることが示唆された。

## 【0087】

50

(比較例 4 との比較)

比較例 4 は、被覆層を有しない、つまりコア構造体単体である。実施例 1 の重量残存率ならびにラディアルフォース残存率は、比較例 4 に対して有意に高い。つまり、実施例 1 の被覆層が所望の効果を発揮したことが示唆された。比較例 4 の重量残存率は、実施例 1 を除く、被覆層を有する比較例 1 ~ 3 に対して有意に高い。これは、比較例 1 ~ 3 におけるコア構造体が局部腐食に陥る一方で、比較例 4 におけるコア構造体は全面が均一的に腐食(全体腐食)していると推察される。このことから、本発明の範囲外の不適合な被覆層がもたらす局部腐食が、物性の著しい損失を引き起こしたと考えられる。

【0088】

(薬剤溶出性評価方法)

本試験では、下記に示す通り、生体吸収性マグネシウム合金の代わりに CoCr 合金からなるコア構造体(Mg 合金製ステントは、腐食の影響を受けるために CoCr 合金製ステントを用いた)を作製し、後述の実施例・比較例に従ってサンプルを調製した後、コア構造体表面に生分解性ポリマーを用いて塗布された薬剤(シロリムス)の溶出性を評価した。

レーザー加工によって図 3 に示す形状の骨格を作製した後、電解研磨によって外径 1.8 mm、長さ 18 mm、厚さ 120  $\mu$ m、表面積 103.8 mm<sup>2</sup> のコア構造体に仕上げた。後述の実施例・比較例に従って調製したサンプルを、37 の PBS 中で内径 3 mm に拡張した後、37 下、100 rpm で浸漬・振盪した。浸漬して 1, 3, 7, 14, 21, 28 日目に、紫外可視分光光度計 UV-2450 (SHIMADZU 社)を用いて UV 吸収(278 nm)を測定し、PBS 中に溶出したシロリムスを定量した。

【0089】

[実施例 2]

ステント 1 本あたりのコア構造体の表面に、シロリムス 100  $\pm$  10  $\mu$ g を含有するポリマー PDL LA 200  $\pm$  20  $\mu$ g をスプレーコーティングしたステントサンプルを調製した。まず、コア構造体を研磨した後、コーティング装置のマンドレルに装着し、ノズル下 9 mm の位置で、120 rpm を伴う往復運動をさせた。次に、シロリムス/PDL LA を THF に溶解した 0.5% / 1% コーティング溶液を 0.02 mL / 分でノズルより噴射し、約 120 秒間にわたって、コア構造体の端から中央までの表面にコーティングした。続いて、減圧下 60 における 3 分間の乾燥後、残りの半分をコーティングした。調製したサンプルに対して、エチレンオキサイドガス(EOG)滅菌を行った。この条件と同一条件で計 3 本のサンプルを調製した。

【0090】

[比較例 5]

ステント 1 本あたりのコア構造体表面に、シロリムス 100  $\pm$  10  $\mu$ g を含有するポリマー PLCL 200  $\pm$  20  $\mu$ g をスプレーコーティングしたステントサンプルを調製した。まず、コア構造体を研磨した後、コーティング装置のマンドレルに装着し、ノズル下 9 mm の位置で、120 rpm を伴う往復運動をさせた。次に、シロリムス/PLCL を THF に溶解した 0.5% / 1% コーティング溶液を 0.02 mL / 分でノズルより噴射し、約 120 秒間にわたって、コア構造体の端から中央までの表面にコーティングした。続いて、減圧下 60 における 3 分間の乾燥後、残りの半分をコーティングした。調製したサンプルに対して、エチレンオキサイドガス(EOG)滅菌を行った。この条件と同一条件で計 3 本のサンプルを調製した。

【0091】

[比較例 6]

比較例 5 において、ポリマー PLCL の代わりに PCL を用いた以外は、比較例 5 と同様に行ってサンプルを調整した。

【0092】

PDL LA には、数平均分子量 50,000 のランダム共重合体(D 体重合比率 50%) (DURECT 社)を用いた。一方、PLCL にも、数平均分子量 50,000 のラン

10

20

30

40

50

ダム共重合体（カプロラクトン共重合比率20%）（DURECT社）を、PCLは、数平均分子量50,000の単独重合体（DURECT社製）を用いた。

【0093】

（浸漬後の薬剤溶出量の経時変化）

浸漬1, 3, 7, 14日目に、PBS中に溶出したシロリムスを定量した。浸漬前のコア構造体表面に塗布した薬剤量を基に、薬剤溶出率を算出した結果を表4に示す。

本発明に基づく薬剤担持ポリマーを有するサンプル（実施例2）は、本発明に該当しない比較サンプル（比較例5～6）に比べて、薬剤溶出率が有意に低く、ポリマーの性状（ガラス状態）によって薬剤溶出が抑制されていることが示唆された。

【0094】

【表4】

10

浸漬後の薬剤溶出率（%）

	浸漬日数			
	1日目	3日目	7日目	14日目
実施例2	35.0±1.2	39.5±0.7	54.3±2.5	55.6±3.3
比較例5	65.8±2.8	77.5±3.4	92.0±3.1	100
比較例6	82.9±1.9	96.8±2.6	100	100

20

【0095】

以上のとおり、図面を参照しながら好適な実施例を説明したが、当業者であれば、本件明細書を見て、自明な範囲内で種々の変更および修正を容易に想定するであろう。

したがって、そのような変更および修正は、請求の範囲から発明の範囲内のものと解釈される。

【符号の説明】

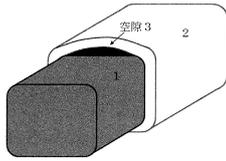
【0096】

- 1, 4, 16, 19, 22, 25, 27, 28 マグネシウム合金からなるコア構造体
- 2, 5, 17, 20, 23, 26 生分解性ポリマーからなる第1被覆層
- 3, 6 空隙
- 18, 21, 24 生分解性ポリマーからなる第2被覆層
- 7 亀裂
- 8 第一のセル
- 9 第二のセル
- 10 第一のセル群
- 11 第二のセル群
- 12 セルユニット
- 13 第一の連結部材
- 14 管状ユニット
- 15 第二の連結部材
- 29 第1ポリマーと第2ポリマーとの複合体
- 30, 31, 32, 33, 34 血漿模擬溶液浸漬28日後のサンプル

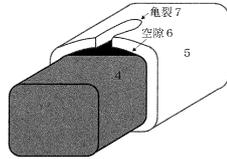
30

40

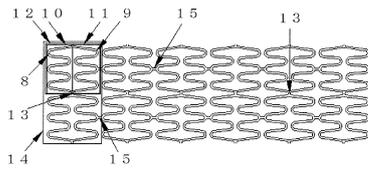
【図1】



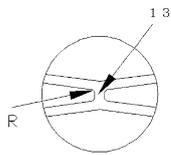
【図2】



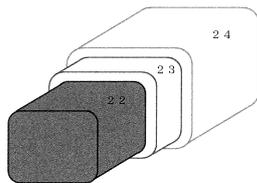
【図3】



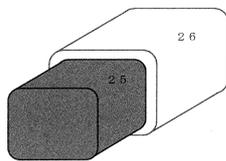
【図4】



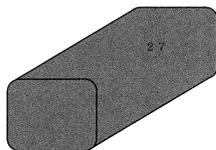
【図8】



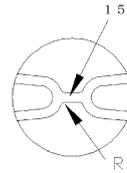
【図9】



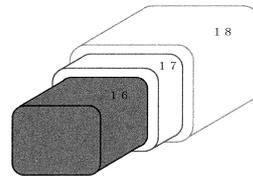
【図10】



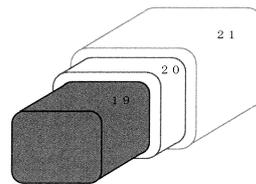
【図5】



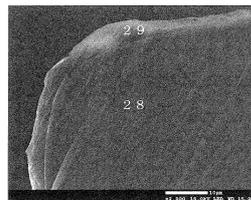
【図6】



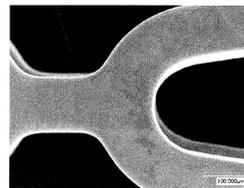
【図7】



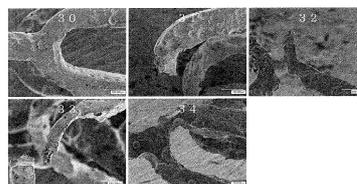
【図11】



【図12】



【図13】



## フロントページの続き

- (74)代理人 100154771  
弁理士 中田 健一
- (72)発明者 佐々木 誠  
熊本県上益城郡益城町大字田原2020番地3 熊本新事業支援施設D棟 株式会社日本医療機器  
技研内
- (72)発明者 新留 琢郎  
熊本県熊本市中央区黒髪二丁目39番1号 国立大学法人熊本大学内
- (72)発明者 金 貞玉  
熊本県上益城郡益城町大字田原2020番地3 熊本新事業支援施設D棟 株式会社日本医療機器  
技研内
- (72)発明者 山下 修蔵  
熊本県上益城郡益城町大字田原2020番地3 熊本新事業支援施設D棟 株式会社日本医療機器  
技研内

審査官 小野田 達志

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2010/0305689 (US, A1)  
特開2010-178958 (JP, A)  
特開2015-154957 (JP, A)  
米国特許出願公開第2013/0131778 (US, A1)  
特開2015-154925 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61F 2/90