

(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2016-523588

(P2016-523588A)

(43) 公表日 平成28年8月12日(2016.8.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 L 31/00 (2006.01)</b>	A 6 1 L 31/00	Z 4 C 0 8 1
<b>A 6 1 F 2/89 (2013.01)</b>	A 6 1 F 2/89	4 C 1 6 7
	A 6 1 L 31/00	B

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2016-512959 (P2016-512959)  
 (86) (22) 出願日 平成26年5月1日(2014.5.1)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年12月24日(2015.12.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/036427  
 (87) 国際公開番号 W02014/182542  
 (87) 国際公開日 平成26年11月13日(2014.11.13)  
 (31) 優先権主張番号 61/820, 155  
 (32) 優先日 平成25年5月6日(2013.5.6)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 507135788  
 アボット カーディオヴァスキュラー シ  
 ステムズ インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9  
 5 0 5 4、サンタ クララ、3 2 0 0  
 レイクサイド ドライヴ  
 (74) 代理人 110001173  
 特許業務法人川口国際特許事務所  
 (72) 発明者 パチェッティ、ステイーブン・ディー  
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 5 1  
 3 0、サン・ノゼ、マドック・ウェイ・4  
 5 7 8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療剤配合物が充填されている中空ステント

(57) 【要約】

ステントの構造部材内に装填するための組成物であって、前記構造部材が、ルーメンと前記ルーメンにアクセスするための少なくとも1つの開口により規定されている組成物。前記組成物は、治療剤およびキレター、沈殿剤またはこれらの組み合わせを含んでもよい。ルーメンと前記ルーメンにアクセスするための少なくとも1つの開口により規定され、前記組成物が充填されている構造部材を有する医療用具、例えば、ステントも記載される。

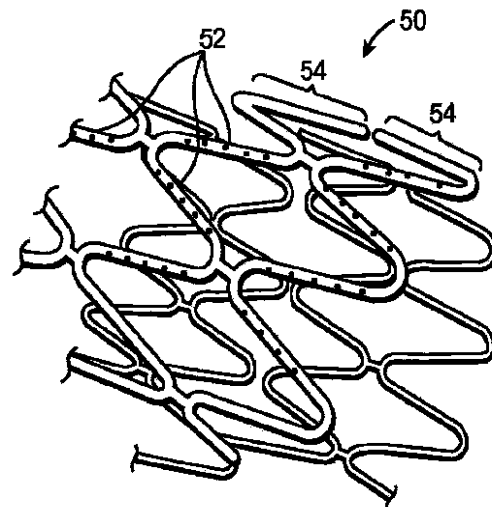


FIG. 1A

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

医療用具において、

少なくとも 1 つの構造部材を含む用具本体であって、構造部材が、ルーメンと該ルーメンにアクセスするための少なくとも 1 つの開口とを含む用具本体と、

ルーメン内の組成物であって、組成物が、治療剤および金属イオン安定剤を含む組成物とを含む、医療用具。

## 【請求項 2】

金属イオン安定剤が、金属キレーターを含む、請求項 1 に記載の医療用具。

## 【請求項 3】

金属イオン安定剤が、沈殿剤を含む、請求項 1 に記載の医療用具。

## 【請求項 4】

用具本体が、生体安定性である、請求項 1 に記載の医療用具。

## 【請求項 5】

用具本体が、生体安定金属から形成されている、請求項 1 に記載の医療用具。

## 【請求項 6】

生体安定金属が、316L ステンレス鋼、CoNi MP35N、CoCr L-605、エルジロイ、ニチノール、FePtCr またはこれらの組み合わせである、請求項 5 に記載の医療用具。

## 【請求項 7】

用具本体の少なくとも 1 つの構造部材におけるルーメンの壁部が、電解研磨されていないか、または、ルーメンの壁部の電解研磨度合いが、ステントの外部表面より低い、請求項 1 に記載の医療用具。

## 【請求項 8】

治療剤が、マクロライドラクトン系に属し、治療剤が、トリエン部分を含む、請求項 1 に記載の医療用具。

## 【請求項 9】

治療剤が、ラパマイシン、エベロリムス、バイオリムス A9、ウミロリムス、リダホロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ピメクロリムス、ノボリムス、メリリムス、ゾタロリムス、40-O-(3-ヒドロキシプロピル)ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシン、40-O-テトラゾリルラパマイシン、40-エピ-(N1-テトラゾリル)-ラパマイシンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の医療用具。

## 【請求項 10】

金属イオン安定剤が、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、カルシウムナトリウム EDTA、カリウムのカウンターイオンを含む EDTA、アンモニウムのカウンターイオンを含む EDTA、四級アンモニウム化合物のカウンターイオンを含む EDTA、2,3-ジメルカプト-1-プロパンスルホン酸、ジメルカプトコハク酸、ジメルカプロール、デスフェリオキサミンメシレート、アルファリポ酸、ニトリロトリアセテート、ペニシラミン、チアミンテトラヒドロフルフリルジスルフィド、デフェリブロン、デフェラシロックス、コウジ酸、ビスホスホネート、3-ヒドロキシ-4-ピリジンカルボン酸、4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸、1,6-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸、4-ヒドロキシ-2-メチル-3-ピリジンカルボン酸およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるキレーターを含む、請求項 1 に記載の医療用具。

## 【請求項 11】

金属イオン安定剤が、アスコルビン酸ナトリウム、デスフェリオキサミン、リンゴ酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸およびコハク酸のナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩、felarex-G、クリオキノール、クルクミン、エピガロカテキン、3-ヒドロキシ-4-ピリジノン、3-ヒドロキシ-4-ピリジンカルボン酸、4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸、1,6-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-ピリジ

10

20

30

40

50

ンカルボン酸、4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 - ピリジンカルボン酸ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択されるキレーターを含む、請求項 1 に記載の医療用具。

【請求項 1 2】

金属イオン安定剤が、ステアリン酸、ラウリン酸、カプリン酸およびカプリル酸ならびにこれらのナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩からなる群から選択される沈殿剤を含む、請求項 1 に記載の医療用具。

【請求項 1 3】

医療用具が、MP 3 5 N から形成された用具本体を有するステントであり、治療剤が、ラパマイシンまたはゾタロリムスであり、金属イオン安定剤が、分子レベルにおいて、治療剤と組み合わせられている、請求項 1 に記載の医療用具。

10

【請求項 1 4】

治療剤と金属イオン安定剤との組み合わせが、組成物の少なくとも 5 0 w t % を構成する、請求項 1 に記載の医療用具。

【請求項 1 5】

治療剤と金属イオン安定剤との組み合わせが、組成物の少なくとも 7 0 w t % を構成する、請求項 1 4 に記載の医療用具。

【請求項 1 6】

治療剤と金属イオン安定剤との組み合わせが、組成物の少なくとも 9 0 w t % を構成する、請求項 1 5 に記載の医療用具。

【請求項 1 7】

構造部材を有する医療用具を提供する工程、または、医療用具を形成するのに使用される構造部材を提供する工程であって、前記構造部材が、ルーメンと該ルーメンにアクセスするための少なくとも 1 つの開口を含む工程と、

20

構造部材のルーメンに、治療剤および金属イオン安定剤を含む組成物を充填する工程とを含む、方法。

【請求項 1 8】

医療用具が、ステントである、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

金属イオン安定剤が、金属キレーターを含む、請求項 1 7 に記載の医療用具。

【請求項 2 0】

金属イオン安定剤が、沈殿剤を含む、請求項 1 7 に記載の医療用具。

30

【請求項 2 1】

ルーメンに充填する工程が、治療剤を溶媒に溶解、分散または溶解と分散との両方をさせること、および、金属イオン安定剤を溶媒に溶解、分散または溶解と分散との両方をさせることとを含む操作を行うことにより充填組成物を形成すること、前記充填組成物をルーメン内に入れることを含む操作を行うこと、ならびに、溶媒を除去することを含む操作を行うことを含む、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 2】

溶媒を除去することが、溶媒を蒸発させることを含む操作を行うことを含む、請求項 2 1 に記載の方法。

40

【請求項 2 3】

溶媒を除去することが、凍結乾燥を含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

溶媒が、非極性溶媒である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

溶媒が、 $16 \text{ (MPa)}^{1/2}$  以下の溶解パラメータを有する、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 6】

溶媒が、n - ヘキサン、n - ヘプタン、オクタン、デカン、エチルエーテル、プロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルエーテル、ジイソブチルケトンおよびこれら

50

の組み合わせからなる群から選択される溶媒を含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 7】

金属材料を含む複数の連結型の構造部材であって、構造部材の少なくとも一部が環状であり、内部ルーメンを含む構造部材と、

内部ルーメン内に配置された治療剤および添加剤とを含み、

環状の構造部材の内部表面が、治療剤を分解することができる金属イオンの放出に感受性であり、

添加剤が、金属イオンが治療剤と相互作用できないようにすることにより、治療剤を金属イオンによる分解から保護するためのものである、ステント。

【請求項 2 8】

添加剤が、金属イオンに結合して治療剤と相互作用できないようにする化合物である、請求項 2 7 に記載のステント。

【請求項 2 9】

化合物が、キレート剤、クリプタンド、リガンド、多座配位性リガンドおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 2 8 に記載のステント。

【請求項 3 0】

添加剤が、金属イオンと不溶性の金属塩を形成して、金属イオンが治療剤と相互作用するのを防止する化合物である、請求項 2 7 に記載のステント。

【請求項 3 1】

5 % 未満の治療剤が、治療剤の貯蔵有効期間の終了時に分解されている、請求項 2 7 に記載のステント。

【請求項 3 2】

治療剤が、ステントの貯蔵有効期間の終了時に、5 w t % 以下で分解されており、ステントの貯蔵有効期間が、少なくとも 6 ヶ月、少なくとも 9 ヶ月、少なくとも 1 2 ヶ月、少なくとも 1 8 ヶ月または少なくとも 2 4 ヶ月である、請求項 2 7 に記載のステント。

【請求項 3 3】

金属材料が、生体安定性である、請求項 2 7 に記載のステント。

【請求項 3 4】

環状の構造部材の内部表面が、外部表面上のパッシベーション層により、環状の構造部材の外部表面より金属イオンの放出に感受性である、請求項 2 7 に記載のステント。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ステントの構造部材内に充填される薬剤組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

以下における検討は、本願明細書における発明の理解を支援するための背景情報としてのみ意図されており、このセクションは、本発明の先行技術であることも、同先行技術として解釈されるべきことも意図していない。

【0 0 0 3】

1 9 8 0 年代半ばまで、アテローム硬化症、即ち、冠動脈の狭窄についての承認された処置は、冠動脈のバイパス手術であった。このような侵襲性の手術は有効であり、安全性は比較的高い度合いに進歩しているが、バイパス手術は、未だに深刻な可能性のある合併症、最も良い場合でも、回復期間の延長を伴う。

【0 0 0 4】

1 9 7 7 年の経皮経管冠動脈形成術 ( P T C A ) の登場により、状況は、劇的に変化した。元々は心臓診断用に関与されたカテーテル技術を使用して、膨張式のバルーンが、動脈の閉塞した領域を再度開くのに使用された。この手術は、バイパス手術と比較して、比較的非侵襲的で、非常に短時間で行われ、回復期間は最少であった。しかしながら、P T C A は、別の問題、達成されたものを元に戻し得る、伸びた動脈壁の弾性収縮力をもたら

10

20

30

40

50

した。加えて、P T C A は、別の問題である、処置した動脈の再狭窄、再閉塞を十分に改善するのに失敗した。

【 0 0 0 5 】

1980年代半ばまで進むと、次の改善は、P T C A 後に開いた血管壁を保持するステントの使用であった。全ての意図および目的について、これは、弾性収縮力に対する目的に置かれたが、再狭窄の問題を全体として解決しなかった。即ち、ステントの導入前に、P T C A を受けた患者の30から50%において、再狭窄が起こった。ステント挿入法により、これが約15から30%に低下したが、更なる改善が望まれている。

【 0 0 0 6 】

2003年に、薬剤溶出ステント(D E S)が導入された。D E S に最初に使用された薬剤は、細胞増殖抑制化合物、再狭窄に關与する細胞の増殖を除去する化合物であった。この結果として、再狭窄は、比較的許容される数字である約5から7%に低下した。今日、D E S は、アテローム硬化症の処置についてのデフォルトの業界標準であり、冠動脈以外の血管の狭窄症の処置、例えば、膝窩動脈の血管形成術に急速に支持を得ている。

【 0 0 0 7 】

今日使用されているD E S は、ステントの外部表面上に薬剤-ポリマーコーティングを有する。ポリマーマトリクス中の薬剤の内包は、ステント表面に薬剤を固定し、経時的に持続型送達を可能とする。D E S の限界の1つは、用具上のコーティングに含まれ得る薬剤量である。別の可能性のある弱点は、コーティングに使用されるポリマーは、ステントが埋め込まれた場合、炎症性応答に關与する場合があることである。コーティングの機械的特性に応じて、侵襲性の送達手術、例えば、石灰化病変の処置または先に配置されたステントを通してのD E S の送達中に、コーティングが損傷してしまう場合がある。送達用具、例えば、カテーテルのバルーン上のD E S の圧着は、コーティングの損傷を避けるために、注意深く行われなければならない。

【 0 0 0 8 】

D E S に対する一部の代替手段は、ステントの構造部材または支柱にデポーまたはチャンネルを有するステント、または、構造部材の一部が中空チューブであるステントである。治療剤または治療剤を含む組成物が、中空チューブまたはチャンネルもしくはデポーの内部に充填され得る。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

ステントまたは他の医療用具の中空構造部材の内部への充填に關連する固有の課題に合致するものとなる薬剤配合物についての継続的な必要性が存在する。

【 0 0 1 0 】

本発明の種々の非限定的な実施形態が、下記( )内番号の段落に記載される。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 1 】

( 0 0 0 1 )

本発明の実施形態は、医療用具を包含し、前記医療用具は、限定されるものではないが、少なくとも1つの構造部材を含む、限定されるものではないが、用具本体を含み、前記構造部材は、限定されるものではないが、例えば、ルーメンと前記ルーメンにアクセスするための少なくとも1つの開口とを含み、組成物は、前記ルーメン内にあり、前記組成物は、限定されるものではないが、例えば、治療剤および金属イオン安定剤を含む。

【 0 0 1 2 】

( 0 0 0 2 )

本発明の実施形態は、限定されるものではないが、構造部材を含む用具本体を含む、限定されるものではないが、医療用具を提供する工程、または、医療用具の医療用具本体の少なくとも一部を形成するのに使用される構造部材を提供する工程であって、前記構造部材が、限定されるものではないが、例えば、ルーメンと前記ルーメンにアクセスするため

10

20

30

40

50

の少なくとも1つの開口を含む工程と、前記構造部材のルーメンに、限定されるものではないが、例えば、治療剤および金属イオン安定剤を含む組成物を充填する工程とを含む方法を包含する。

【0013】

(0003)

一部の実施形態、例えば、段落(0002)の実施形態において、前記ルーメンに充填する工程は、限定されるものではないが、例えば、前記治療剤、前記金属イオン安定剤または前記治療剤と前記金属イオン安定剤との両方を溶媒に溶解、分散または溶解と分散との両方をさせることを含む操作を行うことにより充填組成物を形成すること、前記充填組成物を前記ルーメン内に入れることを含む操作を行うこと、ならびに、前記溶媒を除去することを含む操作を行うことを含む。

10

【0014】

(0004)

一部の実施形態、例えば、段落(0002)の実施形態において、前記ルーメンに充填する工程は、限定されるものではないが、例えば、前記治療剤、前記金属イオン安定剤または前記治療剤と前記金属イオン安定剤との両方を溶媒に溶解、分散または溶解と分散との両方をさせること、前記ルーメン内に充填組成物を入れること、ならびに、前記溶媒を除去することを含む。

【0015】

(0005)

一部の実施形態、例えば、段落(0002)の実施形態において、前記ルーメンに充填する工程は、限定されるものではないが、例えば、前記治療剤を第1の溶媒に溶解、分散または溶解と分散との両方をさせることを含む操作を行うことにより第1の充填組成物を形成すること、前記第1の充填組成物を前記ルーメン内に入れることを含む操作を行うこと、および、前記第1の溶媒を除去することを含む操作を行うこと、ならびに、前記金属イオン安定剤を、前記第1の溶媒と同じでもよいし、または、前記第1の溶媒と異なってもよい第2の溶媒に溶解、分散または溶解と分散との両方をさせることを含む操作を行うことにより第2の充填組成物を形成すること、前記第2の充填組成物を前記ルーメン内に入れることを含む操作を行うこと、および、前記第2の溶媒を除去することを含む操作を行うことを含む。

20

30

【0016】

(0006)

一部の実施形態、例えば、段落(0002)の実施形態において、前記ルーメンに充填する工程は、限定されるものではないが、例えば、前記治療剤を第1の溶媒に溶解、分散または溶解と分散との両方をさせることを含む操作を行うことにより第1の充填組成物を形成すること、前記金属イオン安定剤を、前記第1の溶媒と同じでもよいし、または、前記第1の溶媒と異なってもよい第2の溶媒に溶解、分散または溶解と分散との両方をさせることを含む操作を行うことにより第2の充填組成物を形成すること、前記第1および第2の充填組成物をブレンドすることを含む操作を行うこと、ならびに、前記第1および第2の溶媒を除去することを含む操作を行うことを含む。

40

【0017】

(0007)

一部の実施形態、例えば、段落(0002)の実施形態において、前記ルーメンに充填する工程は、限定されるものではないが、例えば、前記治療剤を第1の溶媒に溶解、分散または溶解と分散との両方をさせることを含む操作を行うことにより第1の充填組成物を形成すること、前記金属イオン安定剤を、前記第1の溶媒と同じでもよいし、または、前記第1の溶媒と異なってもよい第2の溶媒に溶解、分散または溶解と分散との両方をさせることを含む操作を行うことにより第2の充填組成物を形成すること、前記第1および第2の充填組成物をブレンドすることと、前記第1および第2の溶媒を除去することとを含む操作を行うことを含む。

50

## 【 0 0 1 8 】

( 0 0 0 8 )

一部の実施形態、例えば、段落(0003)から(0007)のいずれかにおいて、前記溶媒を除去すること、または、前記第1および第2の溶媒の少なくとも一方を除去することは、前記溶媒を蒸発させることを含む操作を行うことを含む。

## 【 0 0 1 9 】

( 0 0 0 9 )

一部の実施形態、例えば、段落(0003)から(0007)のいずれかにおいて、前記溶媒を除去すること、または、前記第1および第2の溶媒の少なくとも一方を除去することは、前記溶媒を蒸発させることを含む。

10

## 【 0 0 2 0 】

( 0 0 1 0 )

一部の実施形態、例えば、段落(0003)から(0007)のいずれかにおいて、前記溶媒を除去すること、または、前記第1および第2の溶媒の少なくとも一方を除去することは、凍結乾燥を含む。

## 【 0 0 2 1 】

( 0 0 1 1 )

一部の実施形態、例えば、段落(0003)から(0010)のいずれかにおいて、前記溶媒または前記第1および第2の溶媒の少なくとも一方は、非極性溶媒である。

## 【 0 0 2 2 】

( 0 0 1 2 )

一部の実施形態、例えば、段落(0003)から(0010)のいずれかにおいて、前記溶媒または前記第1および第2の溶媒の少なくとも一方は、 $16 \text{ (MPa)}^{1/2}$ 以下の溶解パラメータを有する。

20

## 【 0 0 2 3 】

( 0 0 1 3 )

一部の実施形態、例えば、段落(0003)から(0010)のいずれかにおいて、前記溶媒または前記第1および第2の溶媒の少なくとも一方としては、限定されるものではないが、例えば、n-ヘキサン、n-ヘプタン、オクタン、デカン、エチルエーテル、プロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルエーテル、ジイソブチルケトンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される溶媒があげられる。

30

## 【 0 0 2 4 】

( 0 0 1 4 )

一部の実施形態、例えば、段落(0001)から(0013)のいずれかにおいて、前記医療用具は、ステントである。

## 【 0 0 2 5 】

( 0 0 1 5 )

一部の実施形態、例えば、段落(0001)から(0014)のいずれかにおいて、前記医療用具の用具本体は、生体安定性である。

## 【 0 0 2 6 】

( 0 0 1 6 )

一部の実施形態、例えば、段落(0001)から(0015)のいずれかの実施形態において、前記医療用具の用具本体は、生体安定金属から形成されている。

40

## 【 0 0 2 7 】

( 0 0 1 7 )

一部の実施形態、例えば、段落(0016)の実施形態において、前記生体安定金属は、316Lステンレス鋼、CoNi MP35N、CoCr L-605、エルジロイ、ニチノールまたはFePtCrである。

## 【 0 0 2 8 】

( 0 0 1 8 )

50

一部の実施形態、例えば、段落(0017)の実施形態において、前記生体安定金属は、MP35Nである。

【0029】

(0019)

一部の実施形態、例えば、段落(0016)から(0018)のいずれかにおいて、前記器具本体の少なくとも1つの構造部材におけるルーメンの壁部は、電解研磨されていない。

【0030】

(0020)

一部の実施形態、例えば、段落(0016)から(0018)のいずれかにおいて、前記医療器具の構造部材におけるルーメンの壁部の電解研磨度合いは、前記器具の外部表面より低い。

10

【0031】

(0021)

一部の実施形態、例えば、段落(0019)または段落(0020)の実施形態において、前記医療器具の構造部材におけるルーメンの壁部は、前記医療器具の構造部材の外部表面より、少なくとも20%多く、少なくとも50%多くまたは少なくとも200%多く金属イオンを放出し得るが、5000%多くを超えて金属イオンを放出しない。

【0032】

(0022)

一部の実施形態、例えば、段落(0001)から(0021)のいずれかにおいて、前記金属イオン安定剤としては、限定されるものではないが、例えば、金属キレートが含まれる。

20

【0033】

(0023)

一部の実施形態、例えば、段落(0022)の実施形態において、前記金属キレートは、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、カルシウム二ナトリウムEDTA、カリウムのカウンターイオンを含むEDTA、アンモニウムのカウンターイオンを含むEDTA、四級アンモニウム化合物のカウンターイオンを含むEDTA、2,3-ジメルカプト-1-プロパンスルホン酸、ジメルカプトコハク酸、ジメルカプロール、デスフェリオキサミンメシレート、アルファリポ酸、ニトリロトリアセテート、ペニシラミン、チアミンテトラヒドロフルフリルジスルフィド、デフェリプロン、デフェラシロックス、コウジ酸、ビスホスホネート、3,4-ヒドロキシピリジンカルボン酸、例えば、限定されるものではないが、3-ヒドロキシ-4-ピリジンカルボン酸、4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸、1,6-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸および4-ヒドロキシ-2-メチル-3-ピリジンカルボン酸ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される。

30

【0034】

(0024)

一部の実施形態、例えば、段落(0022)の実施形態において、前記金属キレートは、アスコルビン酸ナトリウム、デスフェリオキサミン、リンゴ酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸およびコハク酸のナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩、felarex-G、クリオキノール、クルクミン、エピガロカテキン、3-ヒドロキシ-4-ピリジノン誘導体、例えば、限定されるものではないが、3-ヒドロキシ-4-ピリジンカルボン酸、4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸、1,6-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸および4-ヒドロキシ-2-メチル-3-ピリジンカルボン酸ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される。

40

【0035】

(0025)

一部の実施形態、例えば、段落(0001)から(0024)のいずれかにおいて、前

50



記金属イオン安定剤としては、限定されるものではないが、例えば、沈殿剤があげられる。

【0036】

(0026)

一部の実施形態、例えば、段落(0025)の実施形態において、前記沈殿剤は、ステアリン酸、ラウリン酸、カプリン酸およびカプリル酸ならびにこれらのナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩からなる群から選択される。

【0037】

(0027)

一部の実施形態、例えば、段落(0001)から(0026)のいずれかにおいて、前記治療剤と前記金属イオン安定剤との組み合わせは、前記ルーメンに充填される前記組成物の少なくとも50wt%で、100wt%以下を構成する。

10

【0038】

(0028)

一部の実施形態、例えば、段落(0027)の実施形態において、前記治療剤と前記金属イオン安定剤との組み合わせは、前記組成物の少なくとも70wt%で、100wt%以下を構成する。

【0039】

(0029)

一部の実施形態、例えば、段落(0028)の実施形態において、前記治療剤と前記金属イオン安定剤との組み合わせは、前記組成物の少なくとも90wt%で、100wt%以下を構成する。

20

【0040】

(0030)

一部の実施形態、例えば、段落(0001)から(0029)のいずれかにおいて、前記治療剤に対する前記金属イオン安定剤の重量パーセントは、0.01から25wt%の範囲にある。

【0041】

(0031)

一部の実施形態、例えば、段落(0030)の実施形態において、前記治療剤に対する前記金属イオン安定剤の重量パーセントは、0.1から10wt%の範囲にある。

30

【0042】

(0032)

一部の実施形態、例えば、段落(0031)の実施形態において、前記治療剤に対する前記金属イオン安定剤の重量パーセントは、0.2から8%の範囲にある。

【0043】

(0033)

本発明の実施形態は、限定されるものではないが、例えば、金属材料を含む複数の連結型の構造部材であって、前記構造部材の少なくとも一部が環状であり、内部ルーメンを含む構造部材と、内部ルーメンを含む前記構造部材の少なくとも一部の前記内部ルーメン内に、場合により他の物質との組み合わせで配置された治療剤および添加剤とを含み、前記環状の構造部材の内部表面が、前記治療剤を分解することができる金属イオンの放出に感受性であり、前記添加剤が、前記金属イオンが前記治療剤と相互作用できないようにすることにより、前記治療剤を前記金属イオンによる分解から保護するためのものである、ステントを包含する。

40

【0044】

(0034)

一部の実施形態、例えば、段落(0033)の実施形態において、前記添加剤は、前記金属イオンに結合して、これらが前記治療剤と相互作用できないようにする化合物である。

50

## 【 0 0 4 5 】

( 0 0 3 5 )

一部の実施形態、例えば、段落(0034)の実施形態において、前記化合物は、キレート剤、クリプタンド、リガンド、多座配位性リガンドおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

## 【 0 0 4 6 】

( 0 0 3 6 )

一部の実施形態、例えば、段落(0035)の実施形態において、前記化合物は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、カルシウム二ナトリウムEDTA、カリウムのカウンターイオンを含むEDTA、アンモニウムのカウンターイオンを含むEDTA、四級アンモニウム化合物のカウンターイオンを含むEDTA、2,3-ジメルカプト-1-プロパンスルホン酸、ジメルカプトコハク酸、ジメルカプロール、デスフェリオキサミンメシレート、アルファリポ酸、ニトリロトリアセテート、ペニシラミン、チアミンテトラヒドロフルフリルジスルフィド、デフェリプロン、デフェラシロックス、コウジ酸、ビスホスホネート、3,4-ヒドロキシピリジンカルボン酸、例えば、限定されるものではないが、3-ヒドロキシ-4-ピリジンカルボン酸、4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸、1,6-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸および4-ヒドロキシ-2-メチル-3-ピリジンカルボン酸ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される。

10

## 【 0 0 4 7 】

( 0 0 3 7 )

一部の実施形態、例えば、段落(0035)の実施形態において、前記化合物は、アスコルビン酸ナトリウム、デスフェリオキサミン、リンゴ酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸およびコハク酸のナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩、felarex-G、クリオキノール、クルクミン、エピガロカテキン、3-ヒドロキシ-4-ピリジノン誘導体、例えば、限定されるものではないが、3-ヒドロキシ-4-ピリジンカルボン酸、4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸、1,6-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸および4-ヒドロキシ-2-メチル-3-ピリジンカルボン酸ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される。

20

## 【 0 0 4 8 】

( 0 0 3 8 )

一部の実施形態、例えば、段落(0033)の実施形態において、前記添加剤は、前記金属イオンと不溶性の金属塩を形成して、前記金属イオンが前記治療剤と相互作用するのを防止する化合物である。

30

## 【 0 0 4 9 】

( 0 0 3 9 )

一部の実施形態、例えば、段落(0038)の実施形態において、前記化合物は、ステアリン酸、ラウリン酸、カプリン酸およびカプリル酸ならびにこれらのナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩からなる群から選択される。

## 【 0 0 5 0 】

( 0 0 4 0 )

一部の実施形態、例えば、段落(0033)から(0039)のいずれかにおいて、5重量%未満の前記治療剤が、前記治療剤の貯蔵有効期間の終了時に分解されている。

40

## 【 0 0 5 1 】

( 0 0 4 1 )

一部の実施形態、例えば、段落(0033)から(0039)のいずれかにおいて、前記治療剤は、前記ステントの貯蔵有効期間の終了時に、5重量%以下が分解されており、前記ステントの貯蔵有効期間は、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも12ヶ月、少なくとも18ヶ月または少なくとも24ヶ月である。

## 【 0 0 5 2 】

50

( 0 0 4 2 )

一部の実施形態、例えば、段落( 0 0 3 3 )から( 0 0 4 1 )のいずれかにおいて、前記金属材料は、生体安定性である。

【 0 0 5 3 】

( 0 0 4 3 )

一部の実施形態、例えば、段落( 0 0 3 3 )から( 0 0 4 2 )のいずれかにおいて、前記環状の構造部材の内部表面が、外部表面上のパッシベーション層により、前記環状の構造部材の外部表面より金属イオンの放出に感受性である。

【 0 0 5 4 】

( 0 0 4 4 )

一部の実施形態、例えば、段落( 0 0 3 3 )から( 0 0 4 3 )のいずれかにおいて、前記治療剤は、マクロライドラクトン系のメンバーであり、前記治療剤は、トリエン部分を含む。

【 0 0 5 5 】

( 0 0 4 5 )

本発明の実施形態は、生体安定金属から形成された中空ステントを包含する。前記中空ステントは、限定されるものではないが、ルーメンおよび前記ルーメンにアクセスするための少なくとも1つの開口を含む少なくとも1つの支柱を含み、前記支柱のルーメンの少なくとも部分的に、金属イオン安定剤およびマクロライドラクトン系のメンバーである治療剤が充填されており、前記治療剤がトリエン部分を含む、ステントである。

【 0 0 5 6 】

( 0 0 4 6 )

一部の実施形態、例えば、段落( 0 0 4 5 )のいずれかの実施形態において、前記金属イオン安定剤は、カルシウム二ナトリウム EDTA であるか、または、少なくともカルシウム二ナトリウム EDTA を含む。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 5 7 】

【 図 1 A 】 図 1 A は、中空支柱を有するステントの例示となる非限定的な実施形態を示す。

【 図 1 B 】 図 1 B は、ステントの例示となる実施形態の中空支柱の詳細を示す。

【 図 2 】 図 2 は、共押出ワイヤの断面を示す。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 5 8 】

本願明細書(特許請求の範囲を含む)において、単数形の使用は、別の方法で明確に記載されない限り、複数形およびこの逆も含む。即ち、「a」および「the」は、この語が修飾する1つ以上のものを意味する。例えば、「ステント(stent)」は、1つのステント、2つのステント等を意味する場合がある。同様に、「ポリマー(polymer)」は、1つのポリマーまたは複数のポリマーを意味する場合がある。同様に、限定されるものではないが、「ステント(stents)」および「ポリマー(polymers)」等の語は、このようなことを意図しない文脈から明確に記載されるか、または、明らかでない限り、1つのステントまたはポリマーおよび複数のステントまたはポリマーを意味する。

【 0 0 5 9 】

本願明細書で使用する場合、近似の語、例えば、限定されるものではないが、「約」、「実質的に」、「本質的に」および「およそ」は、前記用語により修飾された語または表現が、正確に記載されていることを必要とせず、記載された記述がある程度まで変動してもよいことを意味する。前記記述が記載されたものの文字上の意味から変動し得る程度、即ち、絶対形または完全形は、変化がどのような大きさで設けられ、また前記修飾された語または表現がなお特性、特徴および能力を有すると、修飾版を当業者が認識し得るかにより決まるであろう。一般的には、先の検討を念頭において、近似の語により修飾され

10

20

30

40

50

る本願明細書における数値は、別の方法で明確に記載されない限り、記載された値から ± 15 % まで変化する場合がある。

【0060】

本願明細書で使用する場合、表現された任意の範囲は、端点を含む。例えば、「1 % と 10 % との間の重量 %」または「1 % から 10 % の重量 %」は、1 重量 % および 10 重量 % ならびに間にある任意の重量 %、例えば、小数、例えば、限定されるものではないが、2.5 % を含む。

【0061】

本願明細書で使用する場合、「ポリマー」は、実際上または概念上のいずれかの繰り返し「構成単位」を含む分子を意味する。前記構成単位は、モノマーの反応から得られる場合がある。非限定的な例として、エチレン ( $\text{CH}_2 = \text{CH}_2$ ) は、重合されてポリエチレン  $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CH}_3$  ( $n$  は、整数を表し、前記構成単位は、重合反応の結果として二重結合を失っている  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  エチレンである。) を形成し得るモノマーである。ポリマーは、複数の異なるモノマーの重合から得られる場合があるため、複数の異なる構成単位を含む場合がある。このようなポリマーは、「コポリマー」と呼ばれる。前記構成単位自体は、他の化合物の反応生成物であり得る。本願明細書で使用する場合、20 個より多くの構成単位の分子がポリマーである。得られた特定のポリマーについて、当業者であれば、このポリマーの構成単位を容易に認識するであろうし、前記構成単位が得られるモノマーの構造も同様に容易に認識するであろう。ポリマーは、直鎖状、分岐鎖状、星様もしくは樹状である場合があり、または、1 つのポリマーが、別のものに付着される (グラフト化される) 場合がある。ポリマーは、鎖に沿って構成単位のランダムな配置を有してもよく、前記構成単位は、分離したブロックとして存在してもよく、または、構成単位は、前記ポリマー鎖に沿った濃度勾配を形成するように配置されてもよい。ポリマーは架橋して、ネットワークを形成してもよい。

10

20

【0062】

「オリゴマー」は、実際上または概念上のいずれかの繰り返し構成単位を含むが、前記構成単位数が、ポリマーであると考えするには少なすぎる分子である。本願明細書で使用する場合、オリゴマーは、20 個以下の構成単位の分子である。

【0063】

本願明細書で使用する場合、「生体適合性」は、このインタクト、即ち、合成された状態として、および、この分解された状態、即ち、この分解生成物の両方が、生体組織に対して毒性でないか、または、少なくとも毒性が最少であり、生体組織を傷害しないか、または、少なくとも最少および修復可能に傷害する、ならびに / または、生体組織中で免疫反応を引き起こさないか、または、同免疫反応を少なくとも最少限におよび / もしくは制御可能に引き起こす材料を意味する。

30

【0064】

本願明細書で使用する場合、生体再吸収性、生分解性、生体吸収性、生体侵食性、生体溶解性、吸収性および再吸収性ならびに分解性、侵食性および溶解性の用語は、互換的に使用され、体液、例えば、血液に曝された場合、完全に侵食、分解、生分解および / または化学的分解のいずれか、および / または、吸収され、身体により、徐々に、再吸収、吸収および / または除去され得る材料を意味する。

40

【0065】

逆に、「生体安定」材料は、生分解性でない材料、または、使用条件下で長期間、例えば、10 年もしくは 10 年より長くかかって生分解する材料を意味する。生体安定材料から製造された用具は、(これが移動しない限り) 埋め込み箇所に残り、典型的には、患者の寿命または患者の余寿命を包含する長期間、この物理的形状を保持する。

【0066】

本願明細書で使用する場合、「埋め込み可能な医療用具」は、患者の身体内に、外科的または医療的に、または、自然な開口内に医療的介入により、全体または部分的に導入され、手術後に身体内に残ることが意図されている任意の種類の器具を意味する。埋め込み

50

の持続性は、用具が生分解するまで、または、用具が物理的に除去されるまで、基本的に永久的であることができる、即ち、患者の余寿命の間は、適切に残ることを意図されている。

【0067】

埋め込み可能な医療用具の1つの形態は、「ステント」である。ステントは、一般的には、患者の身体において、組織を適切に保持するのに使用される任意の用具を意味する。ステントは、典型的には、チューブ形状の用具であり得る。ただし、特に有用なステントは、疾患または障害、例えば、限定されるものではないが、（例えば、胆管、食道、気管/気管支等における）腫瘍、良性の膵臓疾患、冠動脈疾患、例えば、限定されるものではないが、アテローム硬化症、頸動脈疾患、末梢動脈疾患、再狭窄および不安定プラークにより、血管が狭窄または閉塞した場合、患者の身体における血管の開存性の維持に使用されるものである。

10

【0068】

他の医療用具は、挿入可能な医療用具と呼ばれる場合があり、患者の身体内に、外科的または医療的に、または、自然な開口内に医療的介入により、全体または部分的に導入される任意の種類器具であるが、前記用具は、手術後には、患者の身体内に残らない。

【0069】

Webster's Medical Dictionaryにより規定された「ルーメン」は、血管等の管内のチャンネルであるか、または、中空の臓器、例えば、腸の内部である。前記ルーメンの用語は、通常、解剖学上の用語である。本願明細書で使用する場合、前記「ルーメン」の用語は、より広くてもよく、動物の解剖学的構造を意味するだけでなく、チューブまたはチューブ形状の物体内側のチャンネルも意味することができる。

20

【0070】

本願明細書で使用する場合、「孔」は、エッチング、レーザマシニング、機械的マシニング、ドリルおよび当業者に公知の従来処理の任意の1つ以上の組み合わせにより形成された材料における、開口またはチャンネルである。前記孔位置は、予め決められていてもよい。

【0071】

本願明細書で使用する場合、「細孔」は、材料の特性により自然に生じる、材料における開口またはチャンネルである。前記細孔位置は、予め決めることができない。

30

【0072】

本願明細書で使用する場合、前記「細孔」および「孔」の用語は、他の方法で明確に記載されない限り、互換的に使用され得る。

【0073】

本願明細書で使用する場合、示された基材「上に配置された」層または膜（例えば、コーティング）として記載された材料は、前記基材表面の少なくとも一部の上に、直接または間接的に堆積された材料のコーティングを意味する。「直接配置された」は、前記コーティングが、前記基材表面に直接塗付されることを意味する。「間接的に配置された」は、前記コーティングが、前記基材の上に直接または間接的に堆積された介在層に塗付されることを意味する。前記「層」および「コーティング層」の用語は、互換的に使用され、この段落において記載された層または膜を意味するものとなる。コーティングは、1つの層または2つ以上の層でもよい。各層は、コーティング材料の1回または複数回の塗布により形成されてもよい。一般的には、所定材料の「コーティング層」は、厚みがこの長さおよび幅の両方と比較して小さい、この材料の領域である（例えば、一部の実施形態では、前記長さおよび幅の寸法の両方が、前記厚みの寸法の少なくとも5、10、20、50、100倍以上である場合がある。）。コーティングおよびコーティング層は、前記基材により支持される。コーティング層は、断続的でもよい。別の方法で明確に示さない限り、コーティング、層またはコーティング層への言及は、直接または間接的に堆積されるかに関わらず、表面の全てまたは実質的に全てを覆う材料の層を意味する。

40

【0074】

50

本願明細書で使用する場合、「治療剤」は、治療的に有効量で疾患または症状を患う患者に投与された場合、患者（動物、例えば、ヒト）の健康および幸福に治療的利益の効果を有する任意の物質を意味する。患者の前記健康および幸福上の治療的利益の効果としては、限定されるものではないが、（１）前記疾患または症状の治癒；（２）前記疾患または症状の進行の遅延；（３）前記疾患または症状の逆行；または、（４）前記疾患または症状の１つ以上の兆候の緩和があげられる。

【 0 0 7 5 】

本願明細書で使用する場合、治療剤は、予防的に有効な量で、疾患に対して特に感受性であることが知られている、または、同感受性が疑われている患者に投与された場合、患者の健康および幸福に予防的利益の効果をも含む。患者の前記健康および幸福上の予防的利益の効果としては、限定されるものではないが、（１）第１に、前記疾患または症状の開始を予防し、または、同開始を遅延させること；（２）疾患または症状を後退したレベルに維持すること（このようなレベルは、治療的に有効な量の物質により一度達成される。前記物質は、予防的に有効な量で使用される物質と同じでもよいし、または、同物質と異なってもよい。）；（３）治療的に有効な量の物質による一連の処置後における、前記疾患または症状の再発を予防または遅延させること（前記物質は、予防的に有効な量で使用される物質と同じでも異なってもよいし、または、同物質と異なってもよい。以上）があげられる。

【 0 0 7 6 】

本願明細書で使用する場合、「治療剤」は、本願明細書において具体的に言及されたこれらの治療剤の、薬学的に許容され得る、薬理的に活性な誘導体、例えば、限定されるものではないが、塩、エステル、アミド等も意味する。本願明細書で使用する場合、診断に有用な物質も、前記「治療剤」の用語に包含される。

【 0 0 7 7 】

本願明細書で使用する場合、前記「治療剤」、「薬剤」、「生体活性剤」、「生物学的活性剤」、「生物学的作用剤」および「活性成分」の用語は、互換的に使用され得る。

【 0 0 7 8 】

「薬学的配合物」は、薬学的な賦形剤との組み合わせにおける治療剤でもよい。薬学的配合物は、固体、半固体、ゲル、液体、懸濁液、粉末または別の物理的形状でもよい。

【 0 0 7 9 】

本願明細書で使用する場合、「賦形剤」は、治療剤と組み合わせられて、最終的な剤型を形成する物質でもよい。賦形剤は、無毒性であり、典型的には不活性である。即ち、前記賦形剤自体は、治療剤ではない。賦形剤は、典型的には、前記治療剤用のバインダー、前記治療剤用のキャリアもしくは希釈剤、浸透促進剤または前記治療剤用の酸化防止剤もしくは安定剤として作用する等の機能を果たす。一部の 경우에는、これら自体が治療的用途を有する場合がある、ビタミン、ミネラルまたは両方も、賦形剤であり得る。当業者であれば、ビタミンもしくはミネラルまたは他の物質が薬学的配合物において賦形剤として使用されるかどうか、または、ビタミンまたはミネラルが薬学的配合物において治療剤であるかどうか、または、ビタミンまたはミネラルが２つの目的を果たすかどうかを、容易に決定することができる。前記最終的な剤形から除去される溶媒と違って、賦形剤は除去されず、前記最終的な剤形の一部に残る。

【 0 0 8 0 】

キレートは、典型的には、金属イオンが少なくとも２つの非金属イオンに対して、配位結合により付着されている化合物として記載される。前記化合物は、多くの場合、環の形態にある。本願明細書で使用する場合、「キレーター」は、金属イオンが治療剤と相互作用できないように、金属イオンと結合する化合物として、広く規定され得る。典型的には、これらの種類の化合物は、キレート剤、キレーター、クリプタンド、リガンドおよび多座配位性リガンドと呼ばれる。

【 0 0 8 1 】

本願明細書で使用する場合、「沈殿剤」は、任意の金属イオンと不溶性の金属塩を形成

10

20

30

40

50

して、前記金属イオンが、存在する他の化合物、例えば、薬剤と相互作用するのを防止する化合物である。

【0082】

本願明細書で使用する場合、前記「金属イオン安定剤」の用語は、金属イオンキレート剤、キレート剤、クリプタンド、リガンド、多座配位性リガンド、沈殿剤またはこれらの組み合わせを意味するのに使用され得る。

【0083】

本願明細書で使用する場合、「溶媒」は、1つ以上の物質を溶解、部分的に溶解、分散または懸濁させて、選択された温度および圧力において、振とうの有無を問わず、均一な分散液および/または溶液を形成することが可能であり、賦形剤でない物質であり得る。前記物質は、液体、気体または超臨界流体でもよい。本願明細書において、溶媒は、2つ以上のこのような物質のブレンドでもよい。本願明細書で使用する場合、薬学的配合物において賦形剤として使用される物質は、1つ上の物質を溶解、部分的に溶解、分散または懸濁させて、均一な分散液および/または溶液を形成可能であっても、溶媒ではない。本願明細書で使用する場合、溶媒は、薬学的配合物の形成における加工助剤として使用され得るが、加工中に除去または実質的に除去され、(偶発的に残留した溶媒を除いて、)最終的な薬学的配合物の一部を形成しない。

【0084】

本発明の態様は、医療用具、特にステントを対象にしている。前記医療用具において、構造部材の少なくとも一部は、支柱でもよく、ルーメンを有する。即ち、前記支柱または構造部材は、例えば、基本的に、中空の円筒またはチューブであり得る。下記説明は、医療用具の例として、ステントに言及する。ただし、本発明の実施形態は、これに限定されるものではない。

【0085】

前述のように、ステントは、患者の身体において組織を適切に保持するのに使用される任意の用具であり得る。ステントは、複数の連結型の構造部材または支柱の足場から形成されたチューブ形状の用具であり得る。ステントの他のバリエーションとしては、コイル状またはらせん状のステントおよび、前記ステントの構造部材を形成する繊維またはフィラメント(前記繊維またはフィラメントは、編まれていてもよいし、または、織布でもよい。)があげられる。前記ステントは、埋め込まれた場合に、組織、例えば、血管壁を支持する支持体または外向きの半径方向力を提供する足場である。前記足場パターンまたはステントパターンは、前記ステントが放射状に圧縮され(圧着され)、(展開可能に)放射状に伸ばされ得るように設計され得る。前記ステントおよび前記ステントを形成する前記構造部材の断面は、円形に限定されるものではなく、楕円形または一部の他の断面でもよい。冠動脈拡張用ステントについての典型的なステント寸法は、直径2から5mm、長さ6から50mmであり得る。末梢拡張用ステントについての典型的な寸法は、直径3から8mm、長さ8mmから200mmおよび支柱厚み約60ミクロンから250ミクロンである。本発明の態様は、ステント等の用具を対象にしている。前記用具において、少なくとも一部の構造部材は、支柱でもよく、ルーメンを有する。即ち、前記支柱は、例えば、中空の円筒であるか、または、基本的に中空の円筒であり得る。一部の実施形態では、前記ステントは、前記ルーメンが前記構造部材の長さ全体未満で伸びるか、または、前記構造部材がこの長さの一部についてのみ中空であるかの構造部材を含む。前記構造部材におけるルーメンは断続的でもよい。

【0086】

これから、本発明の実施形態を例証する目的で、例示となる図面をより詳細に参照する。同じ参照符号は、複数の図面において、対応または同じ構成要素を指定する。図1Aに、互いに対して動くように構成されている、複数の連結型ステント支柱52を含む例示となるステント50を示す。ステント支柱52は、例えば、連続的な波状または曲がりくねったパターンで配置され得る。ステント支柱52は、軸方向に配置され、前記ステントの埋め込み後に、生体組織を支持するように構成されているチューブ状の足場を形成し得る

、複数の周辺リング54を形成し得る。前記リングは、リングあたりに1つの連結支柱に連結されてもよいが、図1Aに示したように、2つ、3つ以上またはより多くが存在してもよい。放射状に内部に面するチューブ状足場の表面はまとめて、前記ステントの内腔表面と呼ばれる。放射状に外部に面するチューブ状足場の表面はまとめて、前記ステントの非内腔表面と呼ばれる。前記非内腔表面は、血管に使用されるステントについての組織接触表面である。一部の実施形態では、前記足場を形成する構造部材は、非内腔表面と内腔表面とを連結する側壁表面を有する。前記ステントの「外部表面」は、患者に埋め込まれた場合、組織または血液と接触するため、非内腔表面および内腔表面、存在する場合、側壁表面を含み、内部ルーメンを含む任意の構造部材における前記ルーメンの内部表面を含まない任意の表面であり得る。即ち、前記用具が1つ以上の構造部材、例えば、内部ルーメンを含む場合、前記構造部材の任意の内部ルーメンにアクセスするための全ての側面開口が閉栓または閉鎖されていると仮定して、前記外部表面は、埋め込まれた場合に、血液または組織と接触している表面である。図1Aに示されたパターンは、例示となる実施形態であり、本発明の実施形態は、図示されたものに限定されるものではなく、他のステントパターンも容易に適用可能である。具体的には、らせん状および/またはコイル状のステントが、代替となる構成である。前記ステントは、個々のリングセクションを含んでもよいし、または、一定長のワイヤまたはチューブから製造されてもよい。

10

**【0087】**

リング54は、より小さい直径に対して凹みまたは圧着されるように構成されるため、前記ステントがバルーンまたは、患者内の所望の埋め込み部位に前記ステントを送達するための他の用具に固定され得る。リング54は、患者内にある場合、伸びるようにも構成され得る。リング54は、前記ステントが圧着されているバルーンの膨張により伸ばされ得る。または、前記リングは、例えば、外部シースまたは他の拘束部材の除去に基づいて、バネのように自己伸長し得る。

20

**【0088】**

各支柱52およびリング54は、例えば、図1Bに示された断面の、材料の連続的なチューブから製造されてもよい。前記連続的なチューブから形成された支柱52は、本願明細書において、「支柱チューブ」と呼ばれる。これらの支柱チューブは、例示であり、ステントの構造部材を限定するものではない。例示となるステントは、円形または基本的に円形の断面を有する支柱として示されているが、前記支柱または構造部材の断面は、これらに限定されるものではなく、楕円形、多角形、矩形等でもよい。前記支柱を製造するのに使用されるチューブストックは、押出法またはチューブストックを製造するのに当該分野において公知の他の方法から製造され得る。前記チューブストックの正確な寸法は、前記ステントの意図した用途に応じて変化する場合があるが、冠動脈用途に適したチューブストックの直径および壁厚はそれぞれ、40と200ミクロンとの間および10と80ミクロンとの間でもよい。前記チューブストックは、この長さにわたる直径および断面において、均一または基本的に均一であるが、一部の実施形態では、前記直径および内部断面は、前記チューブの長さによって、変化するが、または、折れていてもよい。前記ステントを製造するために、前記チューブストックが、曲がりくねったパターンに曲げられ、次いで、周方向に覆われて、前記リングを形成してもよい。このため、曲げは、断面形状および内部断面積の両方の変化をもたらす。複数の前記リングは、1本の連続的なチューブから製造され得る。または、各リングは、このチューブから製造されることができ、前記リングは、前記チューブ同士を溶接または接着することにより、または、隣接するリングに連結部を結合させることにより連結され得る。いずれの場合にも、チューブの一方または両方の端部に、前記ルーメンへのアクセスを提供する開口が存在し得る。一部の実施形態では、前記チューブの端部における1つの開口は、密閉されてもよいし、または、閉栓されてもよい。他の実施形態では、前記チューブの端部は、互いに連結され、チューブ端における開口が存在しない。

30

40

**【0089】**

他の実施形態では、前記ステントの構造部材を形成するためのストックは、共押出ワイ

50



ヤである。共押出ワイヤ20の断面の例は、図2に示される。この場合、前記ワイヤのコア(21)と外部シェル(22)とが存在する。前記ワイヤは、限定されるものではないが、(ステントパターンの例と同様に)連続的な波形の波頂等のパターンに形成されてもよい。孔は、限定されるものではないが、非内腔表面であり得る表面等の表面にドリルで開けられてもよい。これらの孔は、以下に検討される側面開口になり得る。前記ワイヤは、限定されるものではないが、らせん状等のパターンにおいて、マンドレル上に巻かれてもよい。連結部が、リング間に形成されてもよい。前記連結部を形成する1つの手段は、レーザ溶接である。最終的に、前記ステントは、前記共押出ワイヤの犠牲コアを昇華により選択的に除去するエッチングガスに曝されてもよい。このため、形成された前記ステントは、前記支柱の少なくとも一部にルーメンを有する。

10

**【0090】**

下記検討において、方法に使用する、または、装置と共に使用するため等の支柱チューブまたは構造部材への言及は、このように限定されるものではなく、本発明の実施形態は、代替的なステントの使用も包含する。同様に、前記記述におけるステントへの言及は、このように限定されるものではなく、本発明の実施形態は、前記ステントの代替的な支柱チューブまたは構造部材の使用も包含する。例として、限定されるものではないが、材料内にルーメンを有する構造部材を浸漬する開示は、前記材料内の個々のリングまたは支柱チューブ両方の浸漬、および、支柱チューブを有するステント全体の浸漬を包含する。

**【0091】**

側面開口56(図1B)として以下に言及された、複数の孔および/または細孔は、前記支柱チューブに存在する。本発明の一態様では、前記側面開口は、細孔でもよく、所定の位置に形成された孔を含まなくてもよい。本発明の別の態様では、前記側面開口は、所定の位置に形成された孔でもよく、任意の細孔を含まなくてもよい。さらに別の態様では、前記側面開口は、細孔と、所定の位置に形成された孔との組み合わせでもよい。各側面開口56は、前記ルーメン内に保持されている任意の組成物58が、ステントが埋め込まれた後に、(図1Bにおける矢印により示されたように、)前記開口から外へ出て行き得るように、支柱チューブ52のルーメンにアクセスする。前記組成物は、治療剤を含んでもよい。1つ以上の前記側面開口は、前記内部ルーメンを通して互いに流体連通している。前記側面開口は、基本的に、円形断面として図示されているが、前記断面は、これに限定されるものではなく、前記開口は、任意の形状または任意の組み合わせの形状、例えば、限定されるものではないが、楕円形、矩形、円形または多角形ものでもよい。前記側面開口は、前記支柱チューブの内部表面または内腔表面から、前記支柱チューブの外部表面に伸びる。前記側面開口は、前記支柱の非内腔表面、内腔表面および/または側壁表面にあってもよい。前記側面開口は、均一または実質的に均一な断面、または、変動する場合がある断面を有するチャンネルまたはスリットの形状でもよい。前記開口のアスペクト比は、1、1から10または一部の例では、10より大きい場合がある。前記アスペクト比は、物体の高さに対する幅、または、より一般的には、物体の最大長と最小長との比である。本件では、前記アスペクト比は、前記開口の最大長と最小長である。

20

30

**【0092】**

前記側面開口は、端部開口が存在する場合、前記チューブの端部における開口の直径より相当小さい直径のものである。一部の実施形態では、前記チューブの内部表面上の前記側面開口面積により決定されるように、個々の側面開口のサイズは、前記チューブの端部における前記開口の断面積の50%を超えない。本願明細書で使用する場合、「前記チューブの端部における前記開口の断面積の50%を超えない」は、2つの端部開口が存在し、同じ断面開口面積を有しない場合、より小さい面積の方を意味する。本発明の態様では、この比は、25%を超えない。本発明のさらに別の態様では、10%を超えない。本発明の別の態様では、この比は、5%を超えない。前記側面開口は、各構造部材の長さに沿って分布されてもよい。リングあたりに、約4から144個の側面開口が存在してもよい。他の実施形態では、リングあたりに、4個より少ない側面開口が存在する場合がある。さらに他の実施形態では、リングあたりに、144個より多い開口が存在する場合がある

40

50

。前記側面開口間の距離は、均一でもまたは不均一でもよい。一部の実施形態では、前記側面開口は、少なくとも1つの構造部材の長さに沿って分布され、前記開口間の分離は、おおよそ均一である（開口間の最短距離と最長距離との間の差異が25%以下）。

【0093】

側面開口56が形成された後に、デブリ、バリおよび/または尖った端部を除去するために、研磨および洗浄が行われ得る。側面開口56は、前記ストックチューブが前記ステントの支柱およびリングに形成される前後に形成され得る。一部の実施形態では、最初から、前記ストックチューブは、中空であり、材料を含んでいない。他の実施形態では、前記ストックは、共押出ワイヤである。

【0094】

製造工程の完了後に、支柱チューブ52は、治療剤および/または他の物質を含む場合がある組成物58を含む。前記組成物の一部は、埋め込み後のステントから外に放出されるのが望ましい場合がある。前記組成物は、前記ストックチューブが前記ステントの支柱およびリングに形成される前後に充填され得る。前記組成物は、側面開口56が形成される前後に充填され得る。チューブ曲げ、前記側面開口の形成、研磨および洗浄のための処理は、熱を生じる場合がある。前記熱は、前記チューブへの熱の印加または腐食性の化学薬品の使用による。従って、前記チューブ内に充填される前記組成物が感熱性、熱に曝された場合分解する傾向がある、または、使用される化学薬品に感受性である場合、前記チューブが前記ステントの支柱およびリングに形成された後、前記側面開口が形成された後、および、任意の研磨後に、前記組成物を前記チューブに装填するのが好ましい。共押出ワイヤが使用される場合、少なくともコア材料の除去は、前記支柱チューブに充填される前に完了されなければならない。

【0095】

ステントを形成するのに使用される前記チューブまたは前記構造部材は、一般的には、生体適合性の金属または金属合金から製造されるが、これらから製造されなければならない必要はない。例示となる金属および金属合金としては、限定されるものではないが、コバルト-クロム合金（例えば、エルジロイ（商標）、ヘインズ合金25（商標）、L-605）、ステンレス鋼（316L）、「MP35N」、「MP20N」、「エラスチナイト（商標）（ニチノール）」、プラチナ改質ステンレス鋼、FePtCr、タンタル、タンタル系合金、ニッケル-チタン合金、プラチナ、プラチナ系合金、例えば、プラチナ-イリジウム合金等、イリジウム、金、マグネシウム、チタン、チタン系合金、ジルコニウム系合金またはこれらの組み合わせがあげられる。第1および第2の材料がそれぞれ外部チューブおよびコア材料である共押出ワイヤの例としては、MP35N/アルミニウム、MP35N/マグネシウム、MP35N/垂鉛、L-605/鉄およびニチノール/スズがあげられる。一部の実施形態では、前記用具本体を形成する構造部材、即ち、前記用具本体は、生体安定材料、例えば、生体安定金属、生体安定ポリマーまたはこれらの組み合わせから製造される。一部の実施形態では、前記用具本体または支柱チューブは、完全に、生体安定材料、例えば、生体安定金属から製造され、生分解性材料、例えば、生分解性ポリマーまたは金属では製造されない。他の実施形態では、前記用具本体を形成する構造部材、即ち、前記用具本体は、生体安定材料、例えば、生体安定金属、生体安定ポリマーまたはこれらの組み合わせから製造される。前記用具本体は、他の材料、例えば、セラミックスおよび/またはガラスから製造されてもよい。上記材料のいずれかは、組み合わせで使用されてもよい。他の実施形態では、前記用具本体を形成する構造部材、即ち、前記用具本体は、生分解性材料、例えば、限定されるものではないが、生分解性ポリマー、生分解性金属、生分解性ガラス、生分解性セラミックスまたはこれらの任意の組み合わせから製造される。

【0096】

上記のように、前記支柱チューブのルーメンには、1つ以上の物質、例えば、薬学的組成物（以下、「組成物」）が充填または装填されていることが意図される。このため、前記支柱チューブのルーメン内に充填または装填され、前記ステントが埋め込まれるまで前

10

20

30

40

50

記ルーメンに残ることが意図される前記物質は、組成物と呼ばれてもよく、治療剤および/または他の物質を含んでもよい。

【0097】

本発明の態様は、ルーメンを含む中空の支柱または構造部材を有する医療用具、例えば、ステント（別名「中空ステント」）に使用するための組成物、および、前記組成物が（部分的、完全または実質的に完全に（容積の少なくとも90%）充填された医療用具を対象にしている。本願明細書で使用する場合、ステント等の用具の構造部材の前記ルーメンに「充填すること」および「装填すること」は、前記ルーメンに少なくとも部分的に充填することを意味し、前記ルーメンに部分的に充填すること、完全に充填することおよび実質的に完全に充填することを包含する。少なくとも1つの開口を介して外部にアクセス可能な中空の支柱を含む医療用具、例えば、ステントは、複数の要因により、より多くのイオンを放出する可能性を有する。従来の金属製ステントと中空ステントとの間の1つの差異は、より多くの金属イオン放出をもたらす露出金属の増大した表面積である。

10

【0098】

金属製ステントは、電解研磨されてもよく、この表面は、非常に特徴付けられている。（特に金属組織学分野において）電気化学研磨または電解質研磨としても公知の電解研磨は、金属加工物から材料を除去する電気化学法である。前記方法は、金属部分を研磨、パッシベートおよびパリ取りするのに使用される。パッシベーションは、材料が「パッシブ」になる、即ち、環境要因、例えば、空気または水により影響をほとんど受けなくなることを意味する。ステントを製造するのに使用される合金について、電解研磨は、多くの場合、酸化クロムである合金組成の最も耐腐食性酸化物に、表面を改質する。多くの合金上に自発的に形成されるであろうこのパッシブな酸化物層は、下の合金についての耐腐食性シールドとして機能する。技術として、パッシベート化は、典型的には、腐食に対するバリアを形成する金属酸化物等の材料の薄いコートを生じさせる化学処理である。電解研磨は、ほとんど反応性を有さない金属表面を形成し、一部の合金について、厚く、均一な酸化物層を生成し、金属イオン放出にほとんど感受性を有しない表面にする。

20

【0099】

本発明のステントの外部表面は、電解研磨されてもよく、本願明細書に記載された電解研磨表面の特徴を有する。ただし、前記中空の構造部材の内部表面を電解研磨することは、外部より非常に困難である。前記構造部材、例えば、ステントの支柱のルーメンの少なくとも一部または全ての内部壁（内部ルーメン壁）は、電解研磨されていなくてもよい。前記支柱の内側のより「未加工」の表面は、より反応性であり得、電解研磨された表面より多くの金属イオンを放出する場合がある。加えて、前記構造部材、例えば、ステントの支柱におけるルーメンの内部壁は、電解研磨されていなくてもよいし、または、前記用具の構造部材の外側表面（外部表面）より少なく電解研磨されていてもよい。

30

【0100】

電解研磨は金属の不活性を増大させるため、前記構造部材のルーメン（内部壁）は、おそらく、電解研磨された表面より多くの金属イオンを放出し得る。加えて、前記用具が犠牲金属のコアを有する共押しワイヤを使用して形成されている場合、前記犠牲金属は、完全に除去されない場合があるため、更なる金属イオン生成の可能性を提供する。一部の実施形態では、前記医療用具の構造部材におけるルーメンの内部または内側壁は、前記構造部材の外部表面より少なく電解研磨され、この結果として、前記医療用具の構造部材の外部表面より、少なくとも20%多い、少なくとも50%多いまたは少なくとも200%多い金属イオン放出し得るが、5000%多くを超える金属イオンを放出しない。

40

【0101】

一部の治療剤および場合により一部の賦形剤は、金属イオンと相互作用する場合がある。監督官庁、例えば、米国食品医薬品局は、5%以上の治療剤が製造過程または貯蔵有効期間中に分解された場合、治療剤を含む製品が明らかな変化を受けていると考えている。この結果として、この分解レベルは、製品の有効期限を表し得る。このため、中空ステントのルーメンに組成物を充填することは、金属イオンとの可能性のある相互作用により、

50

前記治療剤、前記治療剤を含む組成物または両方の安定性に影響を及ぼす場合がある。特に感受性である分類の治療剤は、マクロライドラクトン系であり、トリエン部分を含むものである。一部の治療剤、例えば、マクロライドラクトン系であり、トリエン部分を含むものは、金属イオン誘導性酸化および金属イオン触媒性分解処理、例えば、加水分解および酸化/還元反応の対象である。このため、本発明の実施形態は、医療用具の構造部材におけるルーメン、例えば、ステントの中空支柱におけるルーメンに充填するための組成物、および、前記組成物が充填されたルーメンを有するルーメンを含む構造部材を有する医療用具を包含する。前記組成物は、治療剤と、金属イオン安定剤、例えば、限定されるものではないが、金属キレート剤、キレート剤、クリプタンド、リガンド、多座配位性リガンド、沈殿剤またはこれらの組み合わせとを含む。

10

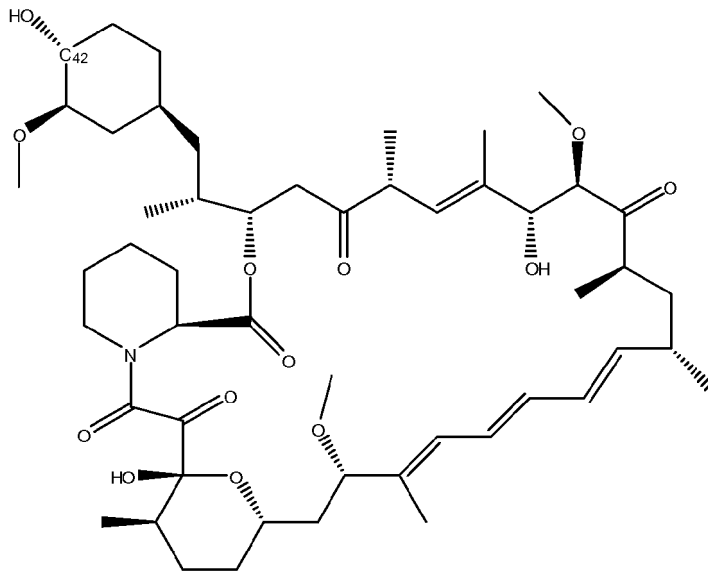
## 【0102】

治療剤、例えば、限定されるものではないが、本願明細書に記載されたものは、本願明細書に記載された組成物中に、個々にまたは任意の組み合わせで、任意の割合で使用され得る。好ましい実施形態では、前記組成物の治療剤は、マクロライドラクトン系のメンバーであり、前記治療剤は、トリエン部分を含む。このような治療剤の例としては、限定されるものではないが、ラパマイシン(シロリムス)、エベロリムス(40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン)、バイオリムスA9(Biosensors International, Singapore)、ウミロリムス、リダホロリムス(別名AP23573, Ariad Pharmaceuticals; デフォロリムスとして以前から公知)、タクロリムス、テムシロリムス、ピメクロリムス、ノボリムス、メリリムス、ミオリムス、ゾタロリムス(別名ABT-578, Abbott Laboratories)、40-O-(3-ヒドロキシプロピル)ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシン、40-O-テトラゾリルラパマイシンおよび40-エピ-(N1-テトラゾリル)-ラパマイシンがあげられる。前記好ましい実施形態に含まれる治療剤は、ラパマイシンの構造を有するこれらの化合物であるが、以下に示すように、ラパマイシンの42または40炭素に対応する炭素における置換基を有するものでもある。

20

## 【0103】

## 【化1】



30

42炭素が標識されているラパマイシン

40

上記図における標識された炭素C<sub>42</sub>は、使用される採番スキームに応じて、標識されたC<sub>40</sub>である場合がある。このため、ラパマイシンにおいて上で示したC<sub>42</sub>での「OH」に代えて、別の部分が、「OH」について置換されるで。

## 【0104】

50

本願明細書に記載された組成物は、上記したものに加えて、または、上記したものに代えて、他の治療剤を、個々の治療剤またはこれらの組み合わせで含んでもよい。

【0105】

金属安定剤、例えば、限定されるものではないが、本願明細書に記載されたものは、本願明細書に記載された組成物中に、個々にまたは任意の組み合わせで、任意の割合で使用され得る。

【0106】

本願明細書に記載された本発明の実施形態に使用され得る、D-ブロック金属イオン（例えば、限定されるものではないが、鉄、クロム、ニッケルおよびコバルト）についての金属キレターの例としては、限定されるものではないが、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）；カルシウム二ナトリウムEDTA；EDTAを有機溶解性にするためにより疎水性のカウンターイオンを含むEDTA（この場合、このようなカウンターイオンとしては、限定されるものではないが、カリウム、アンモニウムおよび四級アンモニウム化合物があげられる。）；2,3-ジメルカプト-1-プロパンスルホン酸（DMPS）；ジメルカプトコハク酸（DMSA）；ジメルカプロール；デスフェリオキサミンメシレート；アルファリポ酸（ALA）；ニトリロトリアセテート；ペニシラミン；チアミンテトラヒドロフルフリルジスルフィド（TTFD）；デフェリブロン；デフェラシロックス；コウジ酸およびコウジ酸誘導体、例えば、限定されるものではないが、6-[5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピラン-4-オン]-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピラン-4-オン；ビスホスホネート、例えば、限定されるものではないが、エチドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸および1-フェニル-1-ヒドロキシメチレンビスホスホネート；ならびに、3,4-ヒドロキシピリジンカルボン酸、例えば、限定されるものではないが、3-ヒドロキシ-4-ピリジンカルボン酸、4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸、1,6-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸および4-ヒドロキシ-2-メチル-3-ピリジンカルボン酸があげられる。D-ブロック金属イオンについての金属キレターに関して、好ましい金属キレターは、カルシウム二ナトリウムEDTAである。カルシウム二ナトリウムEDTAは、現在臨床的に、身体中の過剰な鉄を処置するためのキレート療法に使用されている。

【0107】

本願明細書に記載された本発明の実施形態に使用され得るアルミニウムについての生体適合性の金属キレート剤の例としては、限定されるものではないが、アスコルビン酸ナトリウム（ビタミンC）；デスフェリオキサミン、リンゴ酸（ナトリウム、カルシウムまたはマグネシウム塩）；クエン酸（ナトリウム、カルシウムまたはマグネシウム塩）；コハク酸（ナトリウム、カルシウムまたはマグネシウム塩）；felarex-G；クリオキノール；クルクミン；エピガロカテキン；ならびに、3-ヒドロキシ-4-ピリジノン誘導体、例えば、限定されるものではないが、3-ヒドロキシ-4-ピリジンカルボン酸、4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸、1,6-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸および4-ヒドロキシ-2-メチル-3-ピリジンカルボン酸があげられる。

【0108】

本願明細書に記載された本発明の実施形態には、沈殿剤が使用されてもよい。アルミニウムイオン（III）は、ステアレートと反応し、不溶性のトリアルミニウムステアレートを形成する。他の疎水性脂肪酸、例えば、ラウレート、カプレートおよびカプリレートは、同様に機能し得る。アルミニウムについての沈殿剤の例としては、限定されるものではないが、ステアリン酸（脂肪酸）；ステアリン酸ナトリウム；ラウリレート；ラウリン酸ナトリウム；カプレート；カプリン酸ナトリウム；カプリレート；カプリル酸ナトリウム；ならびにこれらの他の生体適合性および溶解性の塩があげられる。

【0109】

前記配合物における酸化防止剤、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）の使用は、前記組成物中の前記治療剤の分解における、前記金属イオンの影響を制限、または

10

20

30

40

50

、阻害しないものである。このため、任意の安定剤が、前記治療剤を金属イオンへの暴露により生じる分解から保護するのに特に選択され得る。

【0110】

一部の実施形態では、前記組成物は、治療剤と、イオン安定剤、例えば、金属キレート剤、沈殿剤または金属キレート剤と沈殿剤との両方とを含む。一部の実施形態では、前記組成物は、治療剤と、金属イオン安定剤とから本質的になり、この場合、少なくとも98重量パーセントから本質的になる。一部の実施形態では、前記組成物は、治療剤と、金属イオン安定剤とからなる。一部の実施形態では、前記組成物は、治療剤からなる（即ち、「純粋な薬剤」）。一部の実施形態では、前記組成物は、治療剤と、金属イオン安定剤とを含み、前記治療剤と前記金属イオン安定剤との重量パーセント（wt%）の合計は、前記組成物の少なくとも50wt%で、前記組成物の100wt%以下である。一方、他の実施形態では、前記合計は、前記組成物の少なくとも60wt%、少なくとも70wt%、少なくとも80wt%、少なくとも90wt%、少なくとも95wt%または少なくとも98wt%で、前記組成物の100wt%以下である。

10

【0111】

一部の実施形態では、前記組成物は、前記治療剤と前記金属イオン安定剤に加えて、賦形剤を含む。一部の実施形態では、前記組成物は、ポリマーを含まないか、または、本質的に含まない。一部の実施形態では、前記組成物は、オリゴマーを含まないか、または、本質的に含まない。一部の実施形態では、前記組成物は、ポリマーとオリゴマーとの両方を含まないか、または、本質的に含まない。

20

【0112】

一部の実施形態では、前記治療剤に対する前記金属イオン安定剤の重量パーセント（（金属イオン安定剤の重量 / 治療剤の重量）× 100%）は、0.01から25%の範囲、好ましくは0.1から10%の範囲、およびより好ましくは、0.2から8%の範囲である。

【0113】

一部の実施形態では、前記組成物は、少なくとも0.025 μg 金属イオン安定剤 / cm<sup>2</sup> 前記ルーメンの内部表面で、25 μg 金属イオン安定剤 / cm<sup>2</sup> 前記ルーメンの内部表面以下、好ましくは、少なくとも0.1 μg 金属イオン安定剤 / cm<sup>2</sup> 前記ルーメンの内部表面で、15 μg 金属イオン安定剤 / cm<sup>2</sup> 前記ルーメンの内部表面以下、およびさらにより好ましくは、少なくとも0.25 μg 金属イオン安定剤 / cm<sup>2</sup> 前記ルーメンの内部表面で、10 μg 金属イオン安定剤 / cm<sup>2</sup> 前記ルーメンの内部表面以下で存在するように、十分な量の金属イオン安定剤を含む。前記「前記ルーメンの内部表面」は、前記医療用具の内部表面の全部、または、治療剤および金属イオン安定剤を含む組成物が充填されることになるルーメンについてのみ、前記ルーメンの内部表面の全部を意味する場合がある。

30

【0114】

一部の実施形態では、前記組成物は、治療剤と、前記組成物が医療用具、例えば、ステントの構造部材におけるルーメンに充填されるのに使用された時から、（前記医療用具が、約20 から約25、相対湿度20%から65%の範囲で保存され得る）2年後に、前記治療剤が5%以下までで分解されているように十分な量の金属イオン安定剤とを含む。他の実施形態では、前記組成物は、治療剤と、前記組成物が医療用具、例えば、ステントの構造部材におけるルーメンに充填されるのに使用された時から2年後に、前記治療剤が4.5%以下、4%以下、3.5%以下または2%以下までで分解されているように十分な量の金属イオン安定剤とを含む。さらに他の実施形態では、前記組成物は、治療剤と、前記組成物が医療用具、例えば、ステントの構造部材におけるルーメンに充填されるのに使用された時から、18ヶ月後、12ヶ月後、9ヶ月後または6ヶ月後に、前記治療剤が5%以下までで分解されているように十分な量の金属イオン安定剤とを含む。前記「2年後」の用語は、前記組成物が医療用具、例えば、ステントの構造部材におけるルーメン内に充填された後、ならびに、滅菌および包装後2年の日を意味する。充填後、次いで、

40

50

薬用のステントは、最終的な滅菌処理、例えば、限定されるものではないが、エチレンオキシド滅菌により滅菌され、不活性ガス雰囲気中で包装され、大気条件（前記大気条件は、約20 から約25 、相対湿度20%から65%の範囲であり得る。）下で保存される。

#### 【0115】

前記金属イオン安定剤は、最も高い効率のために、分子レベルで前記薬剤と組み合わせられてもよい。このため、粉末状における治療剤を粉末状の金属イオン安定剤と組み合わせ、次いで、前記用具、例えば、ステントのルーメンに、前記粉末状の組み合わせを充填することは、前記治療剤を金属イオンの影響から保護する最も有効な手段ではない場合がある。好ましくは、前記治療剤および前記金属イオン安定剤は、溶媒に、溶解、分散または溶解および分散の組み合わせをされて、充填用の組み合わせを形成する。一部の実施形態では、前記治療剤および前記金属イオン安定剤は、前記溶媒に溶解される。他の実施形態では、前記治療剤および前記金属イオン安定剤は、前記溶媒に分散されるか、または、前記溶媒に少なくとも部分的に分散される。一部の実施形態では、前記治療剤は、前記溶媒に溶解され、一方、前記金属イオン安定剤は、前記溶媒に分散されるか、または、前記溶媒に少なくとも部分的に分散される。さらに他の実施形態では、前記治療剤は、前記溶媒に分散されるか、または、前記溶媒に少なくとも部分的に分散され、一方、前記金属イオン安定剤は、前記溶媒に溶解される。前記ステントの構造部材における前記ルーメンに、任意の手段により、前記充填用の組み合わせが充填され、次いで、前記溶媒が、任意の手段により、除去されるか、または、実質的に除去される（前記ルーメンに充填された前記組成物中に5wt%未満）。一部の実施形態では、前記治療剤は、一方の溶媒に、溶解、分散または溶解および分散の組み合わせをされ、前記金属イオン安定剤は、別の溶媒に、溶解、分散または溶解および分散の組み合わせをされる（前記溶媒は、前記治療剤に使用された溶媒と同じでもまたは異なってもよい。）。2つの溶媒の組み合わせが、前記ルーメンに充填するのに連続的に使用されてもよいし、または、前記ルーメンに充填される前、同充填中または同充填前および同充填中の両方で、互いに組み合わせられてもよい。さらに他の実施形態では、前記金属イオン安定剤は、一方の溶媒、例えば、極性溶媒、例えば、水に溶解されることができ、前記治療剤は、有機溶媒、例えば、アセトンに溶解される。金属イオン安定剤の溶液が、まず、前記ステントのルーメン内に充填され、続けて、前記治療剤の溶液が充填されることができ、この逆もあり得る。溶媒の除去は、前記両作用剤が前記ステントのルーメン内に充填された後に行われ得る。溶媒の除去は、一方の作用剤が充填された後にも行われ得る。充填の非限定的な例としては、室温（約20 から約25 ）での注入、高温、例えば、30 と75 との間での注入、または、室温以下の温度、例えば、-10 と10 との間での注入があげられる。充填方法の他の非限定的な例としては、含浸、含浸後の真空引きおよび直接分散があげられる。溶媒除去の非限定的な例としては、凍結乾燥、室温（約20 から約25 ）での蒸発による除去、高温（>約30 、例えば、32 と120 との間）での蒸発、真空下（1気圧を下回る、例えば、200 Torr 以下または20 Torr 以下であるが、0.01 Torr 以上）での蒸発およびこれらの任意の組み合わせがあげられる。

#### 【0116】

前記ステントの構造部材における前記ルーメン内に前記治療剤を装填するのに使用される溶媒の選択も、前記治療剤と接触している金属イオン数に影響を及ぼす場合がある。例として、より極性の溶媒、例えば、メタノールは、より多く残留する金属塩を溶解可能である場合があるため、前記治療剤との接触の可能性を増大させる。対照的に、非常に非極性の溶媒、例えば、限定されるものではないが、ヘキサンは、ほとんど金属イオンを溶解させないであろうと考えられている。このため、一部の実施形態では、非極性溶媒が使用されてもよい。一部の実施形態では、 $16 \text{ (MPa)}^{1/2}$  以下の溶解パラメータを有する溶媒が使用されてもよい。使用され得る非極性溶媒の非限定的な例としては、個々にまたは組み合わせにおいて、n-ヘキサン、n-ヘプタン、オクタン、デカン、エチルエーテル、プロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルエーテルおよびジイソブチル

10

20

30

40

50

ケトンがあげられる。

【0117】

前記金属イオン安定剤と前記治療剤とを組み合わせる別の手段は、前記治療剤を溶融し、場合により、前記金属イオン安定剤も溶融し、前記金属イオン安定剤と溶融した前記治療剤とを組み合わせることによる。溶融されている前記治療剤との組み合わせも、前記ステントの構造部材における前記ルーメンに充填するのに使用されてもよい。

【0118】

医療用具の構造部材、例えば、ステントの支柱チューブに組成物が充填され、場合により、一部の開口が密閉されると、中空支柱を有するステントの外部表面または前記外部表面の少なくとも一部が、コーティングされてもよい。前記コーティングは、ポリマー、金属、ガラス、セラミックス、他の材料またはこれらの組み合わせでもよい。好ましい実施形態では、前記コーティングは、ポリマーを含む。典型的なコーティング法は、コーティング材料、例えば、場合により他の賦形剤、治療剤またはこれらの組み合わせを含むポリマーを、溶媒に溶解および/または分散させて、コーティング溶液を形成し、前記コーティング溶液を、前記ステントの外部表面上に、スプレー、ブラッシング、ワイプ等の手法により配置するか、または、前記ステントの表面上に前記溶液を直接堆積させることを含む。前記溶液は、前記溶液中に前記ステントを浸漬させることにより塗付されてもよい。コーティングを塗付する他の方法の非限定的な例は、溶媒を含んでもまたは含まなくてもよく、プラズマ堆積法、静電堆積法および他の乾燥粉末塗付法である。このようなコーティング法は、当該分野において周知である。任意のコーティング法が、前記支柱チューブのルーメン内からの前記組成物の除去を、防止または最少量（例えば、25wt%以下）に制限するために、このような方法で行われてもよい。

【0119】

前記コーティングは、ポリマー、治療剤、別の材料またはこれらの組み合わせを含んでもよい。治療剤が前記コーティングに含まれる場合、前記治療剤は、前記支柱チューブのルーメン中の前記組成物の治療剤と同じでもまたは異なってもよい。一部の実施形態では、前記支柱チューブ内の前記組成物の治療剤は、一方が他方の塩、水和物もしくは多形であるか、または、2つが同じ化学物質の異なる塩もしくは水和物である点においてのみ、前記コーティング中の前記治療剤と異なる場合がある。他の実施形態では、前記支柱チューブの組成物中の前記治療剤は、異なる化学物質、即ち、異なる薬理学的活性を示す化学物質でもよい。

【0120】

好ましい実施形態では、前記コーティングは、ポリマーを含む。前記ポリマーは、生体安定ポリマー、生分解性ポリマーまたはこれらの組み合わせでもよい。前記コーティングは、治療剤を含まないか、または、同治療剤を本質的に含まない（5wt%未満または2wt%未満）プライマー層を含んでもよい。前記コーティングは、他の賦形剤も含む場合がある。このような賦形剤の非限定的な例としては、潤滑剤、充填材、可塑剤、界面活性剤、希釈剤、離型剤、治療的に活性な作用剤として作用する作用剤、キャリア、バインダー、粘着防止剤、消泡剤、粘度調整剤、酸化防止剤、安定剤、可能性のある残留レベルの溶媒ならびに、場合により、材料の処理中に支援するか、または、同処理中に望ましい場合がある、および/または、最終製品の成分として有用もしくは望ましい場合がある任意の他の作用剤があげられる。溶媒または流体中において、ポリマーおよび/または治療剤の分散液を調製するために、界面活性剤が使用されてもよい。

【0121】

本発明の実施形態は、コーティング層または前記コーティング層に含まれる材料、例えば、ポリマーおよび/または治療剤が、前記コーティングが塗付される表面（基材表面または予め塗付されたコーティング層）に、共有結合または化学結合しないコーティングを包含する。実施形態は、上記された1つ以上の層の塗付により形成されたコーティングを含むステントおよび用具も包含し、前記コーティング塗付法中、前記コーティング塗付法が完了した後のいずれかまたは両方において、一方の層から別の層に、1つ以上の材料が



移動するコーティングを含むステントおよび用具を含む。一部の実施形態では、前記ルーメン中の前記治療剤は、前記コーティング塗付法中、前記コーティング塗付法後または両方において、前記コーティング内を移動する場合がある。

#### 【0122】

本発明の種々の実施形態に使用され得るポリマーの例としては、限定されるものではないが、ポリ(N-アセチルグルコサミン)(キチン)；キトサン；ポリ(ヒドロキシバレレート)；ポリ(ヒドロキシブチレート)、ポリ(ヒドロキシブチレート-コ-バレレート)；ポリ(3-ヒドロキシブチレート)；ポリ(4-ヒドロキシブチレート)；ポリ(3-ヒドロキシバレレート)；ポリ(ヒドロキシブチレート-コ-バレレート)；ポリオルトエステル；ポリ酸無水物があげられ、下記いずれかのホモポリマーならびに下記の任意の組み合わせにおけるランダムおよびブロックコポリマー、および、1つのブロックがポリエチレングリコールであり、少なくとも1つの他のブロックが下記のホモポリマーまたは下記の任意の組み合わせのランダムコポリマーであるブロックコポリマーもあげられる：D-乳酸、L-乳酸、DL-乳酸、meso-ラクチド、カプロラクトン(例えば、限定されるものではないが、 $\epsilon$ -カプロラクトン)、グリコリド(グリコール酸)、炭酸トリメチレン、バレロラクトン、 $\epsilon$ -ウンデカラクトン、 $\epsilon$ -メチル- $\epsilon$ -バレロラクトンおよびヒドロキシカルボン酸(例えば、限定されるものではないが、3-ヒドロキシ酪酸、4-ヒドロキシ酪酸、3-ヒドロキシ吉草酸、4-ヒドロキシ吉草酸、5-ヒドロキシ吉草酸、ジメチルグリコール酸、 $\epsilon$ -ヒドロキシプロパン酸、 $\delta$ -ヒドロキシプロパン酸、 $\epsilon$ -ヒドロキシカプロン酸、 $\delta$ -ヒドロキシカプロン酸、 $\epsilon$ -ヒドロキシカプロン酸、 $\delta$ -ヒドロキシカプロン酸、 $\epsilon$ -ヒドロキシメチルカプロン酸、 $\delta$ -ヒドロキシカプロン酸および $\delta$ -ヒドロキシメチルカプロン酸)；ポリ(グリコリド-コ-カプロラクトン)ポリマー；ポリ(チオエステル)；ポリエチレンアミド；ポリエステルアミドポリマー；ポリエチレンアクリレート；アクリレートおよびメタクリレートポリマー；コ-ポリ(エーテル-エステル)(例えば、PEO/PLA)；ポリホスファゼン；生体分子(例えば、フィブリン、フィブリノゲン、セルロース、デンプン、コラーゲンおよびヒアルロン酸)；ポリウレタン；シリコーン；ポリエステル；ポリオレフィン；ポリイソブチレンおよびエチレン-アルファオレフィンコポリマー；アクリル酸ポリマー；ハロゲン化ビニルポリマーおよびコポリマー(例えば、塩化ポリビニル)；ポリビニルエーテル(例えば、ポリビニルメチルエーテル)；ハロゲン化ポリビニリデン(例えば、塩化ポリビニリデン)；ポリアクリロニトリル；ポリビニルケトン；芳香族ポリビニル(例えば、ポリスチレン)；ポリビニルエステル(例えば、ポリビニルアセテート)；アクリロニトリル-スチレンコポリマー；ABS樹脂；ポリアミド(例えば、ナイロン66およびポリカプロラクタム)；ポリカーボネート；ポリオキシメチレン；ポリイミド；ポリエーテル；レーヨン；レーヨン-トリアセテート；セルロースおよびこの誘導体およびこのコポリマー(例えば、限定されるものではないが、セルロースアセテート、セルロースブチレート、セルロースアセテートブチレート、セロファン、ニトロセルロース、セルロースプロピオネート、セルロースエーテルおよびカルボキシメチルセルロース)ならびに、前述のポリマーの任意のコポリマーおよび同ポリマーの任意の割合のブレンドがあげられる。

#### 【0123】

本発明の種々の実施形態に使用するためのポリマーの更なる典型例としては、限定されるものではないが、エチレンビニルアルコールコポリマー(一般名EVOHまたは商品名EVAL(商標)で一般に公知)；ポリ(ブチルメタクリレート)；ポリ(フッ化ビニリデン-コ-ヘキサフルオロプロピレン)(例えば、SOLEF(R)21508、Solvay Solexis PVDF of Thorofare、New Jerseyから入手できる。)；フッ化ポリビニリデン(別名KYNAR(商標)、Atofina Chemicals of Philadelphia、Pennsylvaniaから入手できる。)；ポリ(テトラフルオロエチレン-コ-ヘキサフルオロプロピレン-コ-フッ化ビニリデン)；エチレン-ビニルアセテートコポリマー；およびポリエチレングリコール；ならびに、これらのコポリマーおよび組み合わせがあげられる。

## 【0124】

本願明細書で使用する場合、ポリ(D, L-ラクチド)(PDLL)、ポリ(L-ラクチド)(PLL)、ポリ(D, L-ラクチド-コ-グリコリド)(PDLLG)およびポリ(L-ラクチド-コ-グリコリド)(PLLG)の用語は、ポリ(D, L-乳酸)(PDLLA)、ポリ(L-乳酸)(PLLA)、ポリ(D, L-乳酸-コ-グリコール酸)(PDLLAGA)およびポリ(L-乳酸-コ-グリコール酸)(PLLAGA)の用語と、それぞれ互換的に使用される。

## 【0125】

上記ポリマーまたは具体的に列記された材料のいずれかは、個々に、任意の他のポリマーとの組み合わせで、任意の他の材料との組み合わせで、または、本願明細書に列記された任意の他のポリマーおよび任意の他の材料との組み合わせで使用されてもよく、任意の割合での組み合わせで使用されてもよい。

10

## 【0126】

本発明の種々の実施形態は、非架橋性および架橋性ポリマーの両方、分岐鎖および非分岐鎖ポリマーならびに樹状ポリマーを包含する。好ましい実施形態では、使用される前記ポリマーは、非架橋性であるか、または、架橋されていない場合がある。

## 【0127】

前記金属イオン安定剤および他の賦形剤に関して、これらの化合物が生体適合性であるのが好ましく、前記治療剤と共に身体内に放出されてもよい。

## 【0128】

本発明の実施形態は、症状または障害の処置、予防または診断を必要とする患者(動物、例えば、ヒト)における種々の症状または障害を処置、予防、診断またはこれらの組み合わせをするために、本願明細書に記載された医療用具のいずれかを使用する方法を含む。このような症状または障害の例としては、限定されるものではないが、良性の膵臓疾患、冠動脈疾患、頸動脈疾患、末梢動脈疾患、アテローム硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管切開、血管貫通、血管瘤、不安定プラーク、慢性完全閉塞、卵円孔開存症、跛行、血管および人工的グラフトの吻合増殖、動静脈吻合、胆管障害、尿管障害および腫瘍障害ならびにこれらの組み合わせがあげられる。

20

## 【0129】

本発明の種々の実施形態における医療用具、例えば、ステントは、限定されるものではないが、神経、頸動脈、冠動脈、肺、大動脈、腎臓、胆道、腸骨、大腿骨および膝窩ならびに他の末梢血管系に、他の身体管腔、例えば、尿道または胆管に使用され得る。

30

## 【0130】

この明細書で引用された全ての刊行物、特許および特許出願は、各個々の刊行物、特許または特許出願が、具体的に個々に参照により組み込まれることを指示されたと同様に、参照により本願明細書に組み込まれる。

## 【0131】

本発明の具体的な実施形態が示され、記載されたが、このより広い態様において、変更および修飾が、本発明を逸脱することなくなされ得ることが、当業者に明らかであろう。従って、特許請求の範囲は、本発明の真の精神および範囲内にある全てのこのような変更および修飾を、この範囲内に包含するものである。さらに、個々の態様または特徴が、一実施形態に関して表されている場合があるが、一実施形態についての態様の列挙または一般的な態様の列挙は、この態様または特徴が過度の試行錯誤をすることなく組み込まれ得る、全ての実施形態におけるこの使用を開示することを意図している。また、本発明の実施形態は、全ての先行する請求項からの多数項従属型で代替的に記載されたのに続く任意の従属項を取り扱うことから生じる実施形態を具体的に包含する(例えば、請求項1から直接従属する各請求項は、任意の先行する請求項から従属すると代替的に受け止められるべきである。この場合、このような従属性は、論理的に矛盾していないであろう。)

40

【 図 1 A 】

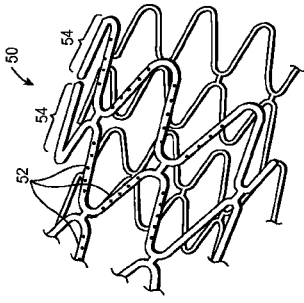


FIG. 1A

【 図 1 B 】

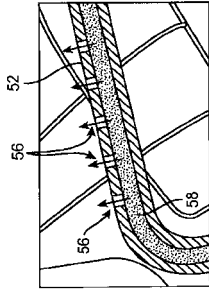


FIG. 1B

【 図 2 】

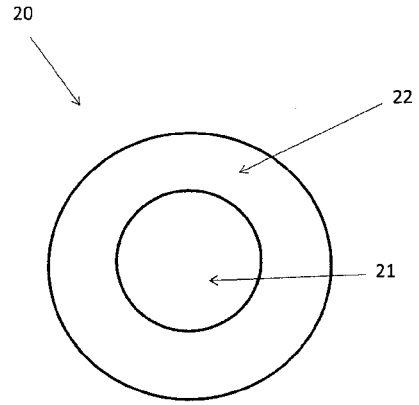


Fig. 2

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/036427
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61L31/02      A61L31/14      A61L31/16 ADD.		
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) A61L		
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) EPO-Internal, COMPENDEX, EMBASE, WPI Data		
<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	WO 2012/038881 A1 (CID S R L [IT]; CURCIO MARIA [IT]; ZAMBALDI ILARIA [IT]; GRAMAGLIA DAN) 29 March 2012 (2012-03-29)	1,3-6,8, 9,12-18, 20,27, 28,30-34
Y	page 5, lines 23-28 page 6, line 30 - page 7, line 4 page 8, lines 12-17 page 11, lines 9-12 page 14, lines 25-30 examples 4,5,10  -----  -/--	10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 July 2014		24/07/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Zalfen, Alina

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/036427
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 2006/224234 A1 (JAYARAMAN SWAMINATHAN [US]) 5 October 2006 (2006-10-05)</p> <p>paragraph [0059] paragraph [0061] paragraph [0166] paragraph [0206] figure 30; example 3</p>	<p>1,2,4-9, 11, 14-19, 21,22, 27-29, 31-34</p>
X	<p>US 2012/067454 A1 (MELDER ROBERT [US] MELDER ROBERT [US] ET AL) 22 March 2012 (2012-03-22)</p> <p>paragraph [0006] paragraph [0042] paragraph [0050] paragraph [0103] - paragraph [0104]</p>	<p>1,2,4-6, 8,9,11, 17-19, 21-29, 31-33</p>
X	<p>US 2012/216914 A1 (PACETTI STEPHEN D [US]) 30 August 2012 (2012-08-30)</p> <p>paragraph [0060] - paragraph [0062] paragraph [0071] paragraph [0077] - paragraph [0078] paragraph [0086] - paragraph [0087] paragraph [0115] paragraph [0011]</p>	<p>1,3-9, 12,17, 18,20, 27,30-33</p>
Y	<p>US 2008/195189 A1 (ASGARI SOHEIL [DE]) 14 August 2008 (2008-08-14) paragraph [0011] - paragraph [0012] paragraph [0156]</p>	<p>10</p>
Y	<p>US 2007/224244 A1 (WEBER JAN [US] ET AL) 27 September 2007 (2007-09-27) paragraph [0026]</p>	<p>10</p>

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/036427

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012038881 A1	29-03-2012	CN 103118716 A EP 2618859 A1 US 2013280315 A1 WO 2012038881 A1	22-05-2013 31-07-2013 24-10-2013 29-03-2012
US 2006224234 A1	05-10-2006	US 2006224234 A1 WO 2007118139 A2	05-10-2006 18-10-2007
US 2012067454 A1	22-03-2012	CN 103108614 A EP 2616018 A2 JP 2013541368 A US 2012067454 A1 WO 2012036930 A2	15-05-2013 24-07-2013 14-11-2013 22-03-2012 22-03-2012
US 2012216914 A1	30-08-2012	NONE	
US 2008195189 A1	14-08-2008	EP 2120807 A2 US 2008195189 A1 WO 2008098927 A2	25-11-2009 14-08-2008 21-08-2008
US 2007224244 A1	27-09-2007	AT 542554 T CA 2645625 A1 EP 1996244 A2 ES 2380290 T3 JP 5383478 B2 JP 2009530024 A US 2007224244 A1 WO 2007111811 A2	15-02-2012 04-10-2007 03-12-2008 10-05-2012 08-01-2014 27-08-2009 27-09-2007 04-10-2007

---

 フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ディン, ニー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・95135、サン・ノゼ、コートナ・コート・4103

Fターム(参考) 4C081 AC09 BA17 BB09 CE02 CE11 CG03 CG04 CG05 CG07 CG08  
 DA16 DC01  
 4C167 AA46 BB31 CC07 CC09 EE08 FF05 GG02 GG22 GG23 GG24  
 GG26 GG42 HH30