

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02007/116646

発行日 平成21年8月20日(2009.8.20)

(43) 国際公開日 平成19年10月18日(2007.10.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L 31/00	Z 4 C 0 8 1
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00	P
A 6 1 L 29/00 (2006.01)	A 6 1 L 29/00	Z

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

出願番号	特願2008-509720 (P2008-509720)	(71) 出願人	000109543 テルモ株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番1号
(21) 国際出願番号	PCT/JP2007/055979	(74) 代理人	100080159 弁理士 渡辺 望穂
(22) 国際出願日	平成19年3月23日(2007.3.23)	(74) 代理人	100090217 弁理士 三和 晴子
(31) 優先権主張番号	特願2006-102817 (P2006-102817)	(72) 発明者	山下 恵子 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 地 テルモ株式会社内
(32) 優先日	平成18年4月4日(2006.4.4)	(72) 発明者	藤田 陽太郎 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 地 テルモ株式会社内
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体内留置物

(57) 【要約】

生分解性ポリマーを含む薬剤を放出する層を表面に有する生体内留置物であって、その生分解性ポリマーが、生体内における必要な強度を有し、また、バルーン等による拡張操作時に伸び易く、クラックが生じ難く、更に、生体内における分解速度を所望の速度に調整することが可能である、本体部の表面に薬剤放出層を有する生体内留置物であって、前記薬剤放出層が、D体ポリ乳酸とL体ポリ乳酸とが45:55~55:45の質量比でステレオコンプレックス構造の複合体を形成しているポリ乳酸複合体と、生物学的生理活性物質とを含む生体内留置物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

本体部の表面に薬剤放出層を有する生体内留置物であって、

前記薬剤放出層が、D体ポリ乳酸とL体ポリ乳酸とが45：55～55：45の質量比でステレオコンプレックス構造の複合体を形成しているポリ乳酸複合体と、生物学的生理活性物質とを含む生体内留置物。

【請求項 2】

前記本体部が、金属材料及び/又は高分子材料からなる請求項1に記載の生体内留置物。

【請求項 3】

前記生物学的生理活性物質の少なくとも一部が粉体であり、この粉体の生物学的生理活性物質が前記薬剤放出層中で分散している請求項1又は2に記載の生体内留置物。

【請求項 4】

前記生物学的生理活性物質の少なくとも一部が前記ポリ乳酸複合体と化学結合している請求項1～3のいずれかに記載の生体内留置物。

【請求項 5】

前記薬剤放出層が2以上の層からなり、それらの層が前記生物学的生理活性物質を含む層及び前記ポリ乳酸複合体を含む層を含む請求項1又は2に記載の生体内留置物。

【請求項 6】

前記ポリ乳酸複合体を形成するD体ポリ乳酸及び/又はL体ポリ乳酸の重量平均分子量が1,000～1,000,000である請求項1～5のいずれかに記載の生体内留置物。

【請求項 7】

前記ポリ乳酸複合体の重量平均分子量が1,000～1,000,000である請求項1～6のいずれかに記載の生体内留置物。

【請求項 8】

前記ポリ乳酸複合体が、延伸されたポリ乳酸複合体である請求項1～7のいずれかに記載の生体内留置物。

【請求項 9】

前記ポリ乳酸複合体が、示差走査熱量測定において65～75 の間に第1の融解ピークを有し、200～250 の間に第2の融解ピークを有するポリ乳酸複合体である請求項1～8のいずれかに記載の生体内留置物。

【請求項 10】

前記ポリ乳酸複合体が、JIS K7113に規定される破断強度が70MPa以上であり、破断伸度が15%以上であり、ヤング率が100MPa以上であるポリ乳酸複合体である請求項1～9のいずれかに記載の生体内留置物。

【請求項 11】

前記ポリ乳酸複合体が、交互積層法により製造されたポリ乳酸複合体である請求項1～10のいずれかに記載の生体内留置物。

【請求項 12】

前記交互積層法が、マイクロオーダー薄膜及び/又はナノオーダー超薄膜を形成して行う交互積層法である請求項11に記載の生体内留置物。

【請求項 13】

前記マイクロオーダー薄膜及び/又はナノオーダー超薄膜の厚さが1nm～50μmである請求項12に記載の生体内留置物。

【請求項 14】

前記マイクロオーダー薄膜及び/又はナノオーダー超薄膜の薄膜の間に、前記生物学的生理活性物質を含有する請求項12又は13に記載の生体内留置物。

【請求項 15】

前記生物学的生理活性物質が、抗癌剤、免疫抑制剤、抗生物質、抗リウマチ剤、抗血栓

10

20

30

40

50

薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤、抗高脂血症薬、インテグリン阻害薬、抗アレルギー剤、抗酸化剤、GPIIb/IIIa拮抗薬、レチノイド、フラボノイド、カロチノイド、脂質改善薬、DNA合成阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗血小板薬、抗炎症薬、生体由来材料、インターフェロン及びNO産生促進物質からなる群から選ばれる少なくとも1つである請求項1～14のいずれかに記載の生体内留置物。

【請求項16】

前記生物学的生理活性物質である狭窄又は再狭窄抑制剤と化学結合した前記D体ポリ乳酸又は前記L体ポリ乳酸と、前記生物学的生理活性物質である前記抗炎症薬と化学結合した前記L体ポリ乳酸又は前記D体ポリ乳酸とを用いて、前記マイクロオーダー薄膜及びノ又はナノオーダー超薄膜の薄膜を形成して行う交互積層法により製造された、前記生物学的生理活性物質を含む前記ポリ乳酸複合体を含む薬剤放出層を有する請求項12～15のいずれかに記載の生体内留置物。

10

【請求項17】

前記本体部の形状が、チューブ状、管状、網状、繊維状、不織布状、織布状又はフィラメント状である請求項1～16のいずれかに記載の生体内留置物。

【請求項18】

ステントである請求項1～17のいずれかに記載の生体内留置物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は生体内留置物に関する。更に詳しくは、生体内に生じた狭窄部や閉塞部等を拡張するために当該部位に挿入し、拡張した上で、その状態を保持するために当該部位に留置するステント、カテーテル、人工血管、ステントグラフト等の生体内留置物に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の生体内留置物としては、ステント、カテーテル、人工血管、ステントグラフト等、様々なものが挙げられるが、以下においては例としてステントを挙げて説明する。

【0003】

まず、虚血性心疾患に適用される血管形成術について説明する。

30

我が国における食生活の欧米化が、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞）の患者数を急激に増加させていることを受け、それらの冠動脈病変を軽減化する方法として経皮的経血管的冠動脈形成術（PTCA）が施行され、飛躍的に普及してきている。現在では、技術的な発展により適用症例も増えており、PTCAが始まった当時の限局性（病変の長さが短いもの）で一枝病変（1つの部位にのみ狭窄がある病変）のものから、より遠位部で偏心的で石灰化しているようなもの、そして多枝病変（2つ以上の部位に狭窄がある病変）へとPTCAの適用が拡大されている。

【0004】

PTCAとは、患者の脚又は腕の動脈に小さな切開を施してイントロデューサーシース（導入器）を留置し、イントロデューサーシースの内腔を通じて、ガイドワイヤを先行させながら、ガイドカテーテルと呼ばれる長い中空のチューブを血管内に挿入して冠動脈の入口に配置した後ガイドワイヤを抜き取り、別のガイドワイヤとバルーンカテーテルをガイドカテーテルの内腔に挿入し、ガイドワイヤを先行させながらバルーンカテーテルをX線造影下で患者の冠動脈の病変部まで進めて、バルーンを病変部に位置させて、その位置で医師がバルーンを所定の圧力で30～60秒間、1回から複数回膨らませる手技である。

40

これにより、病変部の血管内腔は拡張され血管内腔を通る血流は増加する。しかしながら、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30～40%程度の割合で再狭窄が報告されている。

【0005】

50

ステントは、このような再狭窄を予防する方法において用いるものとして検討され、ある程度の成果をあげている。ここで言うステントとは、血管や他の管腔が狭窄もしくは閉塞することによって生じる様々な疾患を治療するために、その狭窄もしくは閉塞部位を拡張し、その内腔を確保するためにそこに留置することができる管状の医療用具である。そして、それらの多くは、金属材料又は高分子材料よりなる医療用具であり、例えば金属材料や高分子材料よりなる管状体に細孔を設けたものや、金属材料のワイヤや高分子材料の繊維を編み上げて円筒形に成形したもの等様々な形状のものが提案されている。ステント留置の目的は、PTCA等の手技を施した後に起こる再狭窄の予防及びその低減化を狙ったものであるが、このようなステントの留置のみでは狭窄を顕著に抑制することができていないのが実状であった。

10

【0006】

そこで、近年、このステントに免疫抑制剤や抗癌剤等の薬剤を担持させることによって、管腔の留置部位で長期にわたって局所的にこの薬剤を放出させ、再狭窄率の低減化を図る方法が提案されている。

例えば、特許文献1には、ステント本体の表面に生体吸収性ポリマー又は生体安定性ポリマーと、治療のための物質との混合物をコーティングしたステントが記載されている。そして、そのポリマーとして、ポリL乳酸、ポリカプロラク톤を用いることができることが記載されている。

また、特許文献2には、薬剤を生体適合性ポリマー等を用いて付着・コーティングしたステントが記載されている。そして、この生体適合性ポリマー等として、ポリDL乳酸(D体とL体との共重合体)、ポリグリコール酸、ポリ乳酸/ポリグリコール酸共重合体を用いることができることが記載されている。

20

【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

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかしながら、特許文献1に記載されているポリL乳酸、及び特許文献2に記載されているポリDL乳酸(D体とL体との共重合体)、ポリグリコール酸、ポリ乳酸/ポリグリコール酸共重合体のポリマーは強度が低いため、これらを表面にコーティングしたステントを生体内に留置した場合、外力により破損する場合があった。また、これらのポリマーは伸び難く、伸度が数%と低いため、バルーン等による生体内への留置時の拡張操作に追従できず、ステント本体から剥離する場合があった。更に、拡張操作によりクラックが生じる場合があった。

30

このようにステント本体の表面のポリマーが破損した場合、その破片が生体内の管腔を閉塞する可能性があった。例えば血管に適用した場合であれば、末梢の血流を遮断する恐れがあった。また、クラックが生じた場合、その表面がささくれ状態となるので、例えば血管内で用いた場合であれば、血流に乱流が生じ、血栓症を引き起こす可能性があった。更に、このポリマーに破損やクラックが生じた場合、薬剤の放出速度を一定に保つことが困難になる恐れがあった。

40

【0008】

また、特許文献1に記載されているポリカプロラク톤は、伸度は数百%と高いものの強度が低く、これを表面にコーティングしたステントを生体内に留置した場合、外力により破損する場合があった。

また、このポリカプロラク톤は生体内における分解速度が遅い。このため、例えばこのポリマーを表面に有するステントを血管内で用いた場合、このポリマーの表面に血栓が付きやすくなるので、ポリカプロラク톤が消失するまでの長期間、抗血小板療法を適用することが余儀なくされる。

【0009】

このように、生分解性ポリマーを含む薬剤を放出する層を表面に有するステントであっ

50

て、その生分解性ポリマーが、生体内における必要な強度を有し、また、バルーン等による拡張操作時に伸び易く、クラックが生じ難く、更に、生体内における分解速度を所望の速度に調整することが可能であるものが存在しなかった。

【0010】

なお、上記ではステントを例に挙げたが、このような問題はステントに限らず、生体内に生じた狭窄部や閉塞部等を拡張するために当該部位に挿入し、拡張した上で、その状態を保持するために当該部位に留置する生体内留置物に共通する問題である。

【0011】

したがって、本発明の目的は、生分解性ポリマーを含む薬剤を放出する層を表面に有する生体内留置物であって、その生分解性ポリマーが、生体内における必要な強度を有し、また、バルーン等による拡張操作時に伸び易く、クラックが生じ難く、更に、生体内における分解速度を所望の速度に調整することが可能である生体内留置物を提供することにある。

10

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者は上記の課題を解決することを目的に鋭意検討し、本体部の表面に、生物学的生理活性物質と、生分解性ポリマーであり特定の構造を具備するポリ乳酸複合体とを含む薬剤放出層を有する生体内留置物が、上記の課題を解決することを見出した。

【0013】

すなわち、本発明は次の(1)～(18)である。

20

(1) 本体部の表面に薬剤放出層を有する生体内留置物であって、前記薬剤放出層が、D体ポリ乳酸とL体ポリ乳酸とが45:55～55:45の質量比でステレオコンプレックス構造の複合体を形成しているポリ乳酸複合体と、生物学的生理活性物質とを含む生体内留置物。

(2) 前記本体部が、金属材料及び/又は高分子材料からなる上記(1)に記載の生体内留置物。

(3) 前記生物学的生理活性物質の少なくとも一部が粉体であり、この粉体の生物学的生理活性物質が前記薬剤放出層中で分散している上記(1)又は(2)に記載の生体内留置物。

(4) 前記生物学的生理活性物質の少なくとも一部が前記ポリ乳酸複合体と化学結合している上記(1)～(3)のいずれかに記載の生体内留置物。

30

(5) 前記薬剤放出層が2以上の層からなり、それらの層が前記生物学的生理活性物質を含む層及び前記ポリ乳酸複合体を含む層を含む上記(1)又は(2)に記載の生体内留置物。

【0014】

(6) 前記ポリ乳酸複合体を形成するD体ポリ乳酸及び/又はL体ポリ乳酸の重量平均分子量が1,000～1,000,000である上記(1)～(5)のいずれかに記載の生体内留置物。

(7) 前記ポリ乳酸複合体の重量平均分子量が1,000～1,000,000である上記(1)～(6)のいずれかに記載の生体内留置物。

40

(8) 前記ポリ乳酸複合体が、延伸されたポリ乳酸複合体である上記(1)～(7)のいずれかに記載の生体内留置物。

(9) 前記ポリ乳酸複合体が、示差走査熱量測定において65～75 の間に第1の融解ピークを有し、200～250 の間に第2の融解ピークを有するポリ乳酸複合体である上記(1)～(8)のいずれかに記載の生体内留置物。

(10) 前記ポリ乳酸複合体が、JIS K7113に規定される破断強度が70MPa以上であり、破断伸度が15%以上であり、ヤング率が100MPa以上であるポリ乳酸複合体である上記(1)～(9)のいずれかに記載の生体内留置物。

【0015】

(11) 前記ポリ乳酸複合体が、交互積層法により製造されたポリ乳酸複合体である上

50

記(1)～(10)のいずれかに記載の生体内留置物。

(12)前記交互積層法が、マイクロオーダー薄膜及び/又はナノオーダー超薄膜を形成して行う交互積層法である上記(11)に記載の生体内留置物。

(13)前記マイクロオーダー薄膜及び/又はナノオーダー超薄膜の厚さが1nm～50μmである上記(12)に記載の生体内留置物。

(14)前記マイクロオーダー薄膜及び/又はナノオーダー超薄膜の薄膜の間に、前記生物学的生理活性物質を含有する上記(12)又は(13)に記載の生体内留置物。

【0016】

(15)前記生物学的生理活性物質が、抗癌剤、免疫抑制剤、抗生物質、抗リウマチ剤、抗血栓薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤、抗高脂血症薬、インテグリン阻害薬、抗アレルギー剤、酸化剤、GPIIb/IIIa拮抗薬、レチノイド、フラボノイド、カロチノイド、脂質改善薬、DNA合成阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗血小板薬、抗炎症薬、生体由来材料、インターフェロン及びNO産生促進物質からなる群から選ばれる少なくとも1つである上記(1)～(14)のいずれかに記載の生体内留置物。

10

【0017】

(16)前記生物学的生理活性物質である狭窄又は再狭窄抑制剤と化学結合した前記D体ポリ乳酸又は前記L体ポリ乳酸と、前記生物学的生理活性物質である前記抗炎症薬と化学結合した前記L体ポリ乳酸又は前記D体ポリ乳酸とを用いて、前記マイクロオーダー薄膜及び/又はナノオーダー超薄膜の薄膜を形成して行う交互積層法により製造された、前記生物学的生理活性物質を含む前記ポリ乳酸複合体を含む薬剤放出層を有する上記(12)～(15)のいずれかに記載の生体内留置物。

20

(17)前記本体部の形状が、チューブ状、管状、網状、繊維状、不織布状、織布状又はフィラメント状である上記(1)～(16)のいずれかに記載の生体内留置物。

(18)ステントである上記(1)～(17)のいずれかに記載の生体内留置物。

【発明の効果】

【0018】

本発明によれば、生分解性ポリマーを含む薬剤を放出する層を表面に有する生体内留置物であって、その生分解性ポリマーが、生体内における必要な強度を有し、また、バルーン等による拡張操作時に伸び易く、クラックが生じ難く、更に、生体内における分解速度を所望の速度に調整することが可能である生体内留置物を提供することができる。

30

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1は、本発明のステントの一態様を示す側面図である。

【図2】図2は、図1のA-A線に沿って切断した拡大横断面図である。

【図3】図3は、図1のA-A線に沿って切断した他の拡大横断面図である。

【図4】図4は、図1のB-B線に沿って切断した拡大横断面図である。

【図5】図5は、図1のB-B線に沿って切断した他の拡大横断面図である。

【図6】図6は、実施例5におけるステントの拡大後の拡大写真(800倍)である。

【図7】図7は、比較例8におけるステントの拡大後の拡大写真(800倍)である。

40

【図8】図8は、比較例9におけるステントの拡大後の拡大写真(800倍)である。

【図9】図9は、実施例7の生体内留置試験に係るうさぎの左右腸骨動脈の造影写真(等倍)である。

【図10】図10は、比較例10の生体内留置試験に係るうさぎの左右腸骨動脈の造影写真(等倍)である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

以下に本発明について詳細に説明する。

本発明は、本体部の表面に薬剤放出層を有する生体内留置物であって、前記薬剤放出層が、D体ポリ乳酸とL体ポリ乳酸とが45:55～55:45の質量比でステレオコンブ

50

レックス構造の複合体を形成しているポリ乳酸複合体と、生物学的生理活性物質とを含む生体内留置物である。

【0021】

初めに、本発明の生体内留置物の薬剤放出層が含むポリ乳酸複合体について説明する。

本発明の生体内留置物の薬剤放出層が含むポリ乳酸複合体は、D体ポリ乳酸とL体ポリ乳酸との複合体である。そして、この複合体において、これらのポリ乳酸はステレオコンプレックス構造を形成している。

ここでステレオコンプレックス構造とは、D体及びL体のような鏡像異性体の関係にある高分子同士がファンデルワールス力により相互に作用して、構造的フィッティングを生じてなる立体構造である。

【0022】

ステレオコンプレックス構造は、アイソタクチックとシンジオタクチックとのような立体規則性を持つ高分子においても形成し得る。

ステレオコンプレックスを形成する例としては、ポリ- α -ベンジルグルタメート、ポリ- α -メチルグルタメート、ポリ-*tert*-ブチレンオキサイド、ポリ-*tert*-ブチルエチレンサルフィド、ポリ- α -メチルベンジルメタクリレート、ポリ- α -メチル- β -エチル- γ -プロピオラクトン、 ϵ -1,1-ジクロロプロピル- γ -プロピオラクトンなどが知られている。

【0023】

また、前記ポリ乳酸複合体において、D体ポリ乳酸とL体ポリ乳酸との質量比は45 : 55 ~ 55 : 45である。この質量比は50 : 50であることが好ましい。

このような質量比であって、かつ、上記のようなステレオコンプレックス構造を有するポリ乳酸複合体は強度及び伸度が顕著に高く、拡張時にクラックが生じ難い。

なお、ここでいうD体ポリ乳酸とL体ポリ乳酸との質量比は、前記ポリ乳酸複合体を製造する際に用いた各々の質量比をいう。

【0024】

また、前記ポリ乳酸複合体を形成するD体ポリ乳酸の重量平均分子量は1,000 ~ 1,000,000であることが好ましく、2,000 ~ 700,000であることがより好ましく、5,000 ~ 400,000であることが更に好ましい。

また、前記ポリ乳酸複合体を形成するL体ポリ乳酸の重量平均分子量は1,000 ~ 1,000,000であることが好ましく、2,000 ~ 700,000であることがより好ましく、5,000 ~ 400,000であることが更に好ましい。

また、前記ポリ乳酸複合体の重量平均分子量は1,000 ~ 1,000,000であることが好ましく、2,000 ~ 700,000であることがより好ましく、5,000 ~ 400,000であることが更に好ましい。

また、前記ポリ乳酸複合体が、示差走査熱量測定において65 ~ 75 の間に第1の融解ピーク(ガラス転移点)を有し、200 ~ 250 の間に第2の融解ピーク(融点)を有するものであることが好ましい。ここで、示差走査熱量測定はN₂ガス気流下、5 / minの昇温速度で測定するものとする。島津製作所社製DT-50を好ましく用いることができる。

前記D体ポリ乳酸、前記L体ポリ乳酸及び前記ポリ乳酸複合体がこのような範囲の重量平均分子量である場合や、前記ポリ乳酸複合体がこのような融解ピークを有する場合は、このポリ乳酸複合体の強度及び伸度が更に高くなり、更に拡張時のクラックが更に生じ難くなる。

【0025】

また、前記ポリ乳酸複合体が、JIS K7113に規定される1/5スケールの2号試験片を用いた場合の破断強度が70MPa以上であり、破断伸度が15%以上であり、ヤング率が100MPa以上であるポリ乳酸複合体であることが好ましい。

ここで、破断強度は、75MPa以上であることがより好ましく、80MPa以上であることが更に好ましい。上限は特に限定されないが500MPa以下であることが好まし

10

20

30

40

50

い。

また、破断伸びは、20%以上であることがより好ましく、30%以上であることが更に好ましい。上限は特に限定されないが200%以下であることが好ましい。

また、ヤング率は、500MPa以上であることがより好ましく、1,000MPa以上であることが更に好ましい。上限は特に限定されないが50,000MPa以下であることが好ましい。

これらの値がこのような範囲のポリ乳酸複合体を用いてなる生体内留置物は、生体内での強度及び伸度が高く、更に拡張時のクラックが生じ難いので好ましい。

なお、以下において「破断強度」、「破断伸度」、「ヤング率」と記した場合、全てJIS K7113に規定された方法(1/5スケールの2号試験片を使用)で測定されたものを意味する。

【0026】

また、前記ポリ乳酸複合体が、延伸されたポリ乳酸複合体であることが好ましい。

これは、前記ポリ乳酸複合体をそのガラス転移温度以上、融点以下の温度で延伸すると、非晶部分の分子が延伸方向に引き伸ばされ結晶化度が増すとともに、分子が延伸方向に配向するので、延伸方向の引張強度や引張弾性率が大きくなるからである。

【0027】

また、前記ポリ乳酸複合体は、交互積層法により製造されたポリ乳酸複合体であることが好ましい。更に、この交互積層法は、マイクロオーダー薄膜及び/又はナノオーダー超薄膜を形成して行う交互積層法であることが好ましい。更に、前記マイクロオーダー薄膜及び/又はナノオーダー超薄膜の厚さは1nm~50μmであることが好ましく、10nm~30μmであることがより好ましく、100nm~20μmであることが更に好ましい。

この交互積層法により製造された前記ポリ乳酸複合体は、強度及び伸びが特に良好となるので、このポリ乳酸複合体を用いてなる生体内留置物は、生体内で更に破損し難くなる。また、拡張時のクラックが更に生じ難くなるので好ましい。

【0028】

ここで交互積層法とは、基板をD体ポリ乳酸溶液及びL体ポリ乳酸溶液に交互に浸漬することによって薄膜を作製する方法である。このような交互積層法を適用することにより、バルク(溶液)中よりも効率よくステレオコンプレックス構造のポリ乳酸複合体を形成できる。

具体的には、例えば、D体ポリ乳酸をアセトニトリルに溶解させた溶液と、L体ポリ乳酸をアセトニトリルに溶解させた溶液とを準備し、PFA(四フッ化エチレン・パーフルオロアルコキビニルエーテル共重合樹脂)等の基板を各溶液に交互に浸漬・乾燥を繰り返す方法が挙げられる。

本発明において前記ポリ乳酸複合体は、従来法であるキャスト法等によって製造することもできる。しかし、この場合、交互積層法と比較してステレオコンプレックス構造が形成される確率が低くなる。キャスト法の場合はステレオコンプレックス構造ではない構造、例えば単独結晶が形成される確率が比較的高くなってしまいが、交互積層法で製造した場合であると、ステレオコンプレックス構造を通常90%以上程度の割合で形成することができる。

【0029】

また、前記ポリ乳酸複合体の製造方法は限定されず、例えば、このような交互積層法やキャスト法により製造することができる。

【0030】

また、前記ポリ乳酸複合体は、生体内における分解速度を所望の速度に調整することができる。具体的には、使用するD体ポリ乳酸又はL体ポリ乳酸の分子量を変更することができ、調製することができる。

【0031】

本発明の生体内留置物の薬剤放出層は、このようなポリ乳酸複合体を含む。

10

20

30

40

50

【0032】

次に、薬剤放出層及びそれに含まれる生物学的生理活性物質について説明する。

本発明の生体内留置物は本体部の表面に薬剤放出層を有し、その薬剤放出層は、前記ポリ乳酸複合体と生物学的生理活性物質とを含む。

ここで、生物学的生理活性物質の種類、性状等は特に限定されない。本発明の生体内留置物を生体内に留置した後、その生体内で分解していく過程で薬剤放出層から放出され、所望の効果、例えば、狭窄、再狭窄を抑制する効果や、その薬剤放出層の生分解に伴う炎症反応を抑制する効果を奏するものであればよい。

【0033】

この生物学的生理活性物質としては、例えば、抗癌剤、免疫抑制剤、抗生物質、抗リウマチ剤、抗血栓薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤、抗高脂血症薬、インテグリン阻害薬、抗アレルギー剤、抗酸化剤、GPIIb/IIIa拮抗薬、レチノイド、フラボノイド、カロチノイド、脂質改善薬、DNA合成阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗血小板薬、抗炎症薬、生体由来材料、インターフェロン及びNO産生促進物質を好ましく例示できる。前記生物学的生理活性物質は、これらからなる群から選ばれ、少なくとも1つであることがより好ましい。

10

【0034】

ここで、抗癌剤としては、例えばピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、イリノテカン、ピラルピシン、パクリタキセル、ドセタキセル、メトトレキサート等が好ましい。

20

また、免疫抑制剤としては、例えば、シロリムス、エベロリムス、バイオリムス、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、グスペリムス、ミゾリピン等が好ましい。

また、抗生物質としては、例えば、マイトマイシン、アドリアマイシン、ドキシソルピシン、アクチノマイシン、ダウノルピシン、イダルピシン、ピラルピシン、アクラルピシン、エピルピシン、ペプロマイシン、ジノスタチンスチマラマー等が好ましい。

【0035】

また、抗リウマチ剤としては、例えば、メトトレキサート、チオリンゴ酸ナトリウム、ペニシラミン、ロベンザリット等が好ましい。

また、抗血栓薬としては、例えば、ヘパリン、アスピリン、抗トロンピン製剤、チクロピジン、ヒルジン等が好ましい。

30

また、HMG-CoA還元酵素阻害剤としては、例えば、セリバスタチン、セリバスタチンナトリウム、アトルバスタチン、ニスバスタチン、イタバスタチン、フルバスタチン、フルバスタチンナトリウム、シンバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン等が好ましい。

【0036】

また、ACE阻害剤としては、例えば、キナプリル、ペリンドプリルエルブミン、トランドラプリル、シラザプリル、テモカプリル、デラプリル、マレイン酸エナラプリル、リシノプリル、カプトプリル等が好ましい。

また、カルシウム拮抗剤としては、例えば、ヒフェジピン、ニルバジピン、ジルチアゼム、ベニジピン、ニソルジピン等が好ましい。

40

また、抗高脂血症剤としては、例えば、プロブコールが好ましい。

また、抗アレルギー剤としては、例えば、トラニラストが好ましい。

【0037】

また、抗酸化剤としては、例えば、カテキン類、アントシアニン、プロアントシアニジン、リコピン、 β -カロチン等が好ましい。カテキン類の中では、エピガロカテキンガレートが特に好ましい。

また、レチノイドとしては、例えば、オールトランスレチノイン酸が好ましい。

また、チロシンキナーゼ阻害剤としては、例えば、ゲニステイン、チルフォスチン、ア-ブスタチン等が好ましい。

50

また、抗炎症剤としては、例えば、デキサメタゾン、プレドニゾロン等のステロイドが好ましい。

【0038】

更に、生体由来材料としては、例えば、EGF (epidermal growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor)、HGF (hepatocyte growth factor)、PDGF (platelet derived growth factor)、BFGF (basic fibroblast growth factor) 等が好ましい。

【0039】

本発明の生体内留置物において薬剤放出層は、このような生物学的生理活性物質と前記ポリ乳酸複合体とからなるものであってもよいが、更に、他の成分（以下、「残部成分」ともいう。）を含んでもよい。この残部成分は生体に安全であり、かつ、生分解する成分であれば特に限定されない。例えば生分解性高分子を用いることができる。

10

【0040】

このような生分解性高分子としては、例えば、前記ポリ乳酸複合体のようなステレオコンプレックス構造を有さないポリ乳酸（D体ポリ乳酸の単体、L体ポリ乳酸の単体、D体とL体との重合体（共重合体等）等）、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシ酪酸、ポリリンゴ酸、ポリ- -アミノ酸、コラーゲン、ラミニン、ヘパラン硫酸、フィブロネクチン、ビトロネクチン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ポリカプロラクトン及びこれらの共重合体からなる群から選ばれる少なくとも1つである混合物や化合物（共重合体等）が挙げられる。これらの中でもポリ乳酸及び/又はポリ乳酸とポリグリコール酸との共重合体を好ましく用いることができる。理由は、所望の強度や分解速度を設定することが容易だからである。

20

【0041】

このような成分からなる薬剤放出層が1層からなるものである場合、前記ポリ乳酸複合体と、前記生物学的生理活性物質との含有率の比は99：1～1：99であることが好ましく、90：10～10：90であることがより好ましく、80：20～20：80であることが更に好ましい。理由は、所望の生物学的生理活性物質の放出速度を得ることが容易だからである。

更に、この薬剤放出層において、前記残部成分（前記生分解性高分子等）の含有率は特に限定されないが、前記ポリ乳酸複合体と前記生物学的生理活性物質との合計の質量に対して、40質量%以下であることが好ましい。40質量%以下であると薬剤放出層の強度がより高くなるからである。

30

【0042】

また、この薬剤放出層は上記のように1層からなるものであっても、あるいは2以上の層からなるものであってもよい。また、2以上の層からなり、それらの層が前記生物学的生理活性物質を含む層及び前記ポリ乳酸複合体を含む層を含むことが好ましい。つまり、前記薬剤放出層は、前記生物学的生理活性物質を含む層及び前記ポリ乳酸複合体を含む層の2層及び他の層からなることが好ましい。

更に、前記薬剤放出層は、前記生物学的生理活性物質を含む層及び前記ポリ乳酸複合体を含む層の2層からなることが好ましい。

40

更に、前記薬剤放出層において、前記生物学的生理活性物質を含む層が本体部側に存在し、その上面に前記ポリ乳酸複合体を含む層が存在することが好ましい。

前記薬剤放出層が2以上の層からなる場合、本発明の生体内留置物が生体内に留置された後、その生体内でこの薬剤放出層が分解していく過程で、前記生物学的生理活性物質が一定速度で放出されやすいからである。

【0043】

ここで前記生物学的生理活性物質を含む層は、前記生物学的生理活性物質と、前記残部成分（前記生分解性高分子等）とからなる層である。ここで前記生物学的生理活性物質と、前記残部成分との質量比は特に限定されないものの、10：90～90：10であるこ

50

とが好ましい。

また、前記ポリ乳酸複合体を含む層は、前記ポリ乳酸複合体と前記残部成分とからなる層である。ここで前記ポリ乳酸複合体と前記残部成分との質量比は特に限定されないものの、99:1~70:30であることが好ましい。

【0044】

また、この薬剤放出層は、前記生物学的生理活性物質を含む層及び前記ポリ乳酸複合体を含む層の2つの層以外の他の層を有する場合、他の層は、前記残部成分からなる層である。

【0045】

また、この薬剤放出層において、これらの層は、各々複数存在してもよい。また、これらの層が積層される順番も限定されない。例えば、前記本体部の表面に前記残部成分からなる層を有し、その上面に前記生物学的生理活性物質を含む層や前記ポリ乳酸複合体を含む層を有してもよい。このような場合であっても本発明の範囲内である。

【0046】

また、このような薬剤放出層の厚さは特に限定されず、前記本体部の表面に保持させる必要がある前記生物学的生理活性物質の量や種類及び生体内留置物の種類等、更に生体外から生体内の病変部へのデリバリー性（到達容易性）やその他諸条件を考慮して適宜決めることができる。この厚さは1~100 μm であることが好ましく、1~50 μm であることが更に好ましく、1~20 μm であることが最も好ましい。

【0047】

また、前記薬剤放出層が2以上の層からなる場合は、それら全ての層の合計の厚さがこのような範囲であることが好ましい。そして、前記生物学的生理活性物質を含む層の厚さは1~100 μm であることが好ましく、1~15 μm であることがより好ましく、3~7 μm であることが更に好ましい。また、前記ポリ乳酸複合体を含む層の厚さは1~75 μm であることが好ましく、1~25 μm であることがより好ましく、1~10 μm であることが更に好ましい。

【0048】

このような薬剤放出層において、前記生物学的生理活性物質は、少なくともその一部が粉体として含まれていることが好ましい。そして、この粉体の生物学的生理活性物質は前記薬剤放出層中で分散していることが好ましい。また、前記薬剤放出層が前記生物学的生理活性物質を含む層を有する場合であれば、この層中においてこの粉体の生物学的生理活性物質が分散していることが好ましい。本発明の生体内留置物が生体内に留置された後、その生体内で分解していく過程で、前記生物学的生理活性物質が一定の速度で放出され易いからである。

【0049】

また、前記生物学的生理活性物質の少なくとも一部が前記ポリ乳酸複合体と化学結合していることが好ましい。本発明の生体内留置物が生体内に留置された後、その生体内で分解していく過程で、生物学的生理活性物質がポリ乳酸複合体の分解と同時に、より一定の速度で放出され易いからである。このことより炎症反応をより抑制することができる。

【0050】

また、前記生物学的生理活性物質の少なくとも一部が、前記ポリ乳酸複合体における、前記交互積層法により形成した前記マイクロオーダー薄膜及び/又はナノオーダー超薄膜の薄膜（超薄膜を含む）の間に含有されていることが好ましい。本発明の生体内留置物が生体内に留置された後、その生体内で分解していく過程で、ポリ乳酸複合体の分解と同時に生物学的生理活性物質が、より一定の速度で放出され易いからである。

【0051】

また、このような薬剤放出層が、前記生物学的生理活性物質である狭窄又は再狭窄抑制剤と化学結合した前記D体ポリ乳酸と、前記生物学的生理活性物質である前記抗炎症剤と化学結合した前記L体ポリ乳酸とを用いて、前記マイクロオーダー薄膜及び/又はナノオーダー超薄膜の薄膜を形成して行う交互積層法により製造された、前記生物学的生理活性

10

20

30

40

50

物質を含む前記ポリ乳酸複合体を含むことが好ましい。

また、このような薬剤放出層が、前記生物学的生理活性物質である狭窄又は再狭窄抑制剤と化学結合した前記L体ポリ乳酸と、前記生物学的生理活性物質である前記抗炎症剤と化学結合した前記D体ポリ乳酸とを用いて、前記マイクロオーダー薄膜及び/又はナノオーダー超薄膜の薄膜を形成して行う交互積層法により製造された、前記生物学的生理活性物質を含む前記ポリ乳酸複合体を含むことが好ましい。

このようなポリ乳酸複合体は、それを形成する薄膜の積層構造において、前記狭窄又は再狭窄抑制剤と前記抗炎症剤とが交互に積層されることとなるので、これら抑制剤及び抗炎症剤の生体への放出速度がより一定となり好ましい。

【0052】

本発明の生体内留置物は、このような薬剤放出層を本体部の表面に有する。

次に、この本体部について説明する。

なお、本発明の生体内留置物は、前記薬剤放出層を次に説明する本体部の表面に有することが好ましいが、前記薬剤放出層と本体部との間に他の物質が存在していてもよい。つまり、前記薬剤放出層が本体部の表面上に存在するだけでなく、本体部の表面の上に存在する場合であっても本発明の範囲内である。

【0053】

本発明の生体内留置物において本体部は、その生体内留置物における主要部である。

例えば、本発明の生体内留置物が、ステント本体の表面に前記薬剤放出層を有するステントである場合、ここでいうステント本体が、本発明でいう本体部に相当する。

【0054】

この本体部の形状は、チューブ状、管状、網状、繊維状、不織布状、織布状又はフィラメント状であることが好ましい。理由は、生体内の管腔に容易に留置することができるためである。

【0055】

また、この本体部を形成する材料は、本発明の生体内留置物を血管、胆管、気管、食道、尿道などの生体内の管腔に生じた病変部に留置することができる強度等を有するものであれば特に限定されない。例えば、金属材料、高分子材料、セラミックス等を用いることができる。これらの中でも、この本体部は、金属材料及び/又は高分子材料からなるものであることが好ましい。金属材料からなる場合は、強度に優れ、本発明の生体内留置物を病変部に確実に留置することが可能だからである。また、高分子材料からなる場合は、柔軟性に優れ、拡張した際に生体（血管壁等）に過度の力が加わらないためである。

【0056】

ここで、金属材料としては、例えばステンレス鋼、Ni-Ti合金、タンタル、ニッケル、クロム、イリジウム、タングステン、コバルト系合金等が挙げられる。そして、これらの中でも、ステンレス鋼であることが好ましく、更にSUS316Lであることが最も好ましい。耐食性が高いからである。

【0057】

また、高分子材料は、生分解性を有するものであっても、生分解しないものであってもよい。所望の一定期間（例えば数週間～数ヶ月）以上、生体内で分解せず、形状を保ち、病変部等に留置できるものであればよい。

このような高分子材料としては、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート等のポリエステル類又はそれを構成単位とするポリエステル系エラストマー、ナイロン6、ナイロン12、ナイロン66、ナイロン610等のポリアミド類又はそれを構成単位とするポリアミド系エラストマー、ポリウレタン類、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン類、又はそれらを構成単位とするポリオレフィン系エラストマー、ポリエチレンカーボネート、ポリプロピレンカーボネート等のポリカーボネート、セルロースアセテート、セルロースナイトレート等が挙げられる。また、例えば、前記生分解性高分子を用いることもできる。

10

20

30

40

50

【0058】

また、この本体部の形状、大きさ等も特に限定されない。本発明の生体内留置物を血管、胆管、気管、食道、尿道などの生体内の管腔等に生じた病変部に留置することができるものであればよい。

【0059】

本発明の生体内留置物は、このような本体部の表面に前記薬剤放出層を有する生体内留置物である。

本発明の生体内留置物は、生体内に生じた狭窄部や閉塞部等を拡張するために当該部位に挿入し、拡張した上で、その状態を保持するために当該部位に留置する生体内留置物であれば特に限定されない。

例えば、ステント、カバードステント、ステントグラフト、血管瘤治療デバイス、保持体にステントを使用した体内埋め込み医療器などである。

また、例えば、中空器官及び/又は管系（尿管、胆管、尿道、子宮、食道、気管支）内の内腔支持機能を有するものである。

また、例えば、中空空間接続、管系のための閉鎖システムとしての閉鎖部材である。

これらの大きさ等は適用箇所に応じて適宜選択すれば良い。

【0060】

これらの中でも本発明の生体内留置物はステントであることが好ましい。理由は、病変部へのデリバリーや留置が容易に行えるためである。

【0061】

本発明の生体内留置物がステントである場合、その本体部であるステント本体は、バルーン拡張タイプ、自己拡張タイプのいずれであっても良い。このステント本体の材料が弾性体であれば、この弾性力を利用した自己拡張手段を用いることができる。

【0062】

また、このステントの大きさは適用箇所に応じて適宜選択すれば良い。例えば、心臓の冠状動脈に用いる場合は、拡張前における外径は1.0～3.0mm、長さは5～50mmが好ましい。また、ステントの肉厚は、病変部に留置するために必要なラジアルフォースを有し、例えば血管内に用いる場合であれば血流を阻害しない程度であれば特に限定されないが、ステント本体の肉厚として1～1000μmの範囲が好ましく、10～500μmの範囲がより好ましく、40～200μmの範囲が最も好ましい。

【0063】

また、そのステントの形状も限定されない。例えば、図1に示すものが挙げられる。

図1において、ステント本体1は、両末端部が開口し、前記両末端部の間を長手方向に延在する円筒体である。円筒体の側面は、その外側面と内側面とを連通する多数の切欠部を有し、この切欠部が変形することによって、円筒体の径方向に拡張可能な構造になっており、目的部位に留置され、その形状を維持する。

図1に示す態様において、ステント本体1は、線状部材2からなり、内部に切り欠き部を有する略菱形の要素11を基本単位とする。複数の略菱形の要素11が、略菱形の形状がその短軸方向に連続して配置され結合することで環状ユニット12をなしている。環状ユニット12は、隣接する環状ユニットと線状の連結部材13を介して接続されている。これにより複数の環状ユニット12が一部結合した状態でその軸方向に連続して配置される。ステント本体（ステント）1は、このような構成により、両末端部が開口し、前記両末端部の間を長手方向に延在する円筒体をなしている。ステント本体（ステント）1は、略菱形の切り欠き部を有しており、この切欠部が変形することによって、円筒体の径方向に拡張可能な構造になっている。

【0064】

ステント本体1が線状部材2で構成される場合、ステント本体1を多数の切欠き部を有するように構成する線状部材2の幅方向の長さは、好ましくは0.01～0.5mmであり、より好ましくは0.05～0.2mmである。

【0065】

なお、上記に示したステント 1 は一態様に過ぎず、線状部材 2 からなり、両末端部が開口し、前記両末端部の間を長手方向に延在する円筒体であって、その側面上に、外側面と内側面とを連通する多数の切欠部を有し、この切欠部が変形することによって、円筒体の径方向に拡縮可能な構造を広く含む。

【0066】

次に本発明の生体内留置物の製造方法について説明する。

本発明の生体内留置物は例えば次の方法で製造することができる。

例えば、上記のような交互積層法やキャスト法により製造した前記ポリ乳酸複合体と、前記生物学的生理活性物質と、所望により前記残部成分とを、例えば上記のような好ましい含有率となるように公知の方法、例えばミキサーを用いた混合方法や、各成分を溶解して混練する方法や、各成分をペースト状にして混練する方法等を適用して混合して混合物を調製し、更に、この混合物を前記本体部の表面に公知の方法、例えば、塗布、スプレー、はけを用いた方法、本体部を浸漬させる方法等により、前記薬剤放出層を形成することができる。前記薬剤放出層の厚さは、溶液の濃度やスプレー等による塗布量を調整すること等、ここに示した公知の方法において適宜調製することができる。

10

【0067】

また、例えば、前記薬剤放出層が前記粉体の生物学的生理活性物質を含有する場合は、例えば、上記のような交互積層法やキャスト法により製造した前記ポリ乳酸複合体と、前記粉体の生物学的生理活性物質と、所望により前記残部成分とを、例えば上記のような好ましい含有率となるように、上記と同様な公知の方法を適用して混合して混合物を調製し、更に、この混合物を用いて前記本体部の表面に上記と同様な公知の方法によって薬剤放出層を形成する方法が挙げられる。

20

【0068】

また、例えば、前記薬剤放出層が前記生物学的生理活性物質を含む層及び前記ポリ乳酸複合体を含む層からなる場合は、例えば、前記生物学的生理活性物質と前記残部成分とを、例えば上記のような好ましい含有率となるように、上記と同様な公知の方法を適用して混合して前記生物学的生理活性物質を含む層を形成するための混合物を調製し、更に、同様に、上記のような交互積層法やキャスト法により製造した前記ポリ乳酸複合体と前記残部成分とを、例えば上記のような好ましい含有率となるように、上記と同様な公知の方法を適用して混合して前記ポリ乳酸複合体を含む層を形成するための混合物を調製し、これらの混合物を順に前記本体部の表面に上記と同様な公知の方法で塗布等して薬剤放出層を形成する方法が挙げられる。

30

前記薬剤放出層が、更に前記生物学的生理活性物質を含む層及び前記ポリ乳酸複合体を含む層以外の層を有する場合は、このような方法で形成したこれらの層の上面や下面や、これらの層の間に、同様な方法で、例えば前記生分解性高分子からなる層を形成することができる。

【0069】

また、例えば、前記生物学的生理活性物質の少なくとも一部が前記ポリ乳酸複合体と化学結合している場合は、例えば、予め末端に水酸基やカルボキシル基を持つ D 体及び L 体ポリ乳酸から前記ステレオコンプレックス構造のポリ乳酸複合体を作成し、この末端の官能基をマイクロイニシエーターとして前記生物学的生理活性物質とエステル結合やアミド結合させる方法が挙げられる。他にも、前記生物学的生理活性物質の特定の官能基を開始点としてラクチドを成長させ、前記ステレオコンプレックス構造を有するポリ乳酸複合体を形成する方法を適用して混合物を調製し、更に、この混合物を用いて前記本体部の表面に上記と同様な公知の方法によって薬剤放出層を形成する方法が挙げられる。

40

【0070】

また、例えば、前記生物学的生理活性物質の少なくとも一部が、前記交互積層法により形成した前記マイクロオーダー薄膜及び / 又はナノオーダー超薄膜の薄膜の間に含有されている場合は、例えば、D 体ポリ乳酸をアセトニトリルに溶解させた溶液と、L 体ポリ乳酸をアセトニトリルに溶解させた溶液と、前記生物学的生理活性物質を溶解させた

50

溶液とを準備し、PFA（四フッ化エチレン・パーフルオロアルコキビニルエーテル共重合樹脂）等の基板を各溶液に順に浸漬し、乾燥を繰り返す方法を適用して混合物を調整し、更に、この混合物を用いて前記本体部の表面に上記と同様な公知の方法によって薬剤放出層を形成する方法が挙げられる。ここで、例えば、この基板を、まず、D体ポリ乳酸を溶解させた溶液に浸漬し、乾燥させ、次に、前記生物学的生理活性物質を溶解させた溶液に浸漬し、乾燥させ、更に、L体ポリ乳酸を溶解させた溶液に浸漬し、乾燥させた後、再度、前記生物学的生理活性物質を溶解させた溶液に浸漬し、乾燥させる。この操作を繰り返し行うことで、前記ポリ乳酸複合体を形成する前記マイクロオーダー薄膜及びノオーダー超薄膜の、全ての薄膜の間に前記生物学的生理活性物質が含有されることとなる。このような方法を適用して前記生物学的整理活性物質を含む前記ポリ乳酸複合体を調製し、更に、これを用いて前記本体部の表面に上記と同様な公知の方法によって薬剤放出層を形成する方法が挙げられる。

10

【0071】

また、例えば、前記生物学的生理活性物質である狭窄又は再狭窄抑制剤と化学結合した前記D体ポリ乳酸又は前記L体ポリ乳酸と、前記生物学的生理活性物質である前記抗炎症剤と化学結合した前記L体ポリ乳酸又は前記D体ポリ乳酸とを用いて、前記マイクロオーダー薄膜及びノオーダー超薄膜の薄膜を形成して行う交互積層法により製造された、前記生物学的生理活性物質を含む前記ポリ乳酸複合体を用いた場合であれば、例えば、D体ポリ乳酸と前記狭窄又は再狭窄抑制剤とをエステル結合又はアミド結合させたものをアセトニトリルに溶解させた溶液と、L体ポリ乳酸と前記抗炎症剤とをエステル結合又はアミド結合させたものをアセトニトリルに溶解させた溶液とを準備し、PFA（四フッ化エチレン・パーフルオロアルコキビニルエーテル共重合樹脂）等の基板を各溶液に交互に浸漬し、乾燥させる操作を繰り返す方法を適用して混合物を調整し、更に、この混合物を用いて前記本体部の表面に上記と同様な公知の方法によって薬剤放出層を形成する方法が挙げられる。

20

【0072】

なお、前記本体部を形成する方法は特に限定されず、公知の方法で形成することができる。

例えば、本発明の生体内留置物がステントである場合、上記のような材質のものを繊維状とした後、円筒状に編み上げる方法や、この材質のものを管状体に成形し、これに細孔を設ける方法が挙げられる。

30

【0073】

このように、本発明は、前記本体部の表面に前記薬剤放出層を有する生体内留置物である。

したがって、本発明の生体内留置物の断面を示すと、例えば次に示す図2～6のようになる。

【0074】

次に、本発明の生体内留置物が図1に示したステントである場合を例に挙げ、そのA-A線断面図及びB-B線断面図について、いくつかの態様を説明する。

図2、3は、図1のA-A線に沿って切断した場合の拡大横断面図である。

40

図2は、図1に示したステント1が、ステント本体10の表面に、生物学的生理活性物質を含む層32とポリ乳酸複合体を含む層42とからなる薬剤放出層を有するステントである態様の場合の断面図である。

また、図3は、図1に示したステント1が、ステント本体10を有し、この表面に、粉体の生物学的生理活性物質30が分散したポリ乳酸複合体40からなる薬剤放出層を有するステントである場合の断面図である。

【0075】

次に、図4、5は、図1のB-B線に沿って切断した場合の拡大横断面図である。

図4は、図2で示したものと同様の態様の場合を示すものである。また、図5は、図3で示したものと同様の態様の場合を示すものである。

50

【実施例】

【0076】

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

<実施例1>

重量平均分子量が約15万のL-ポリ乳酸(API社製、100L0105)ペレット(以下、「PLLA」ともいう)、及び発酵法により合成した重量平均分子量が約5万のD-ポリ乳酸(以下、「PLDA」ともいう)を、各々、予め50に調整したアセトニトリル溶液に溶解した(以下、各々の溶液を「PLLA溶液」及び「PLDA溶液」ともいう)。ここで各々の濃度は、共に30mg/mlとなるようにした。

10

次に、PFA板をこの2つの溶液に交互に15分間ずつ浸漬し、乾燥させる操作を繰り返した。具体的にはPFA板をPLLA溶液に15分間浸漬し、純水で洗浄し、乾燥した後、PLDA溶液に15分間浸漬し、その後、同様に純水で洗浄し、乾燥する。このような一連の操作を1ステップとし、これを630ステップ繰り返した。そして、PFA板の表面に50μmの厚さのポリ乳酸複合体の薄膜状のフィルムを形成した。

次にこのような交互積層法により形成したフィルムを120のオイルバス中に浸漬させ、その後オイルバスを150に昇温させてフィルムを一軸延伸させた。この時の延伸倍率は4倍とした。延伸により得られたフィルムの厚さは40μmであった。そして、この延伸させたフィルムをJIS K7113(プラスチックの引張試験方法)に基づく引張試験に供し破断強度、破断伸度を求めた。ここでフィルムは1/5スケールの2号形試験片に打ち抜いたものを用いた。

20

結果を第1表に示す。

【0077】

<実施例2>

PLLAとPLDAとを、予め50に調整したアセトニトリル溶液中にそれぞれ別々に溶解させ、その後、PLLA:PLDA=50:50の割合になるように、それらを混合させた。ここで、PLLAとPLDAとの合計濃度が20mg/mlとなるようにした。

次に、その溶液をPFAシャーレに入れ、厚さ150μmのキャストフィルムを作製した。その後、このフィルムを80の温浴中で一軸延伸させた。この時の延伸倍率は4倍とした。延伸により得られたフィルムの厚さは100μmであった。そして、この延伸させたフィルムをJIS K7113(プラスチックの引張試験方法)に基づく引張試験に供し破断強度、破断伸度を求めた。ここでフィルムは1/5スケールの2号形試験片に打ち抜いたものを用いた。

30

結果を第1表に示す。

【0078】

<実施例3、4>

実施例3では、実施例2において50:50としたPLLA:PLDAの比を45:55とし、その他は全て同様とした操作及び測定を行った。

実施例4では、実施例2において50:50としたPLLA:PLDAの比を55:45とし、その他は全て同様とした操作及び測定を行った。

40

結果を第1表に示す。

【0079】

【表 1】

第1表 実施例引張試験値

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
L体:D体 混合比	50:50 (交互積層法)	50:50	45:55	55:45
破断強度/MPa	198.3	151.2	98.3	89.9
破断伸度/%	48	46	27	23

10

【0080】

< 比較例 1 >

50質量%のL-ポリ乳酸と50質量%のD-ポリ乳酸との共重合体(API社製 100D065)ペレット(以下、「DL-PLA」ともいう)を、予め23に調整したアセトン中に溶解させた。ここで、アセトン中の共重合体濃度が5%となるようにした。

次に、その溶液をPFAシャーレに入れ、厚さ150 μ mのキャストフィルムを作製した。その後、このフィルムを80の温浴中で一軸延伸させた。この時の延伸倍率は4倍とした。延伸により得られたフィルムの厚さは100 μ mであった。そして、この延伸させたフィルムをJIS K7113(プラスチックの引張試験方法)に基づく引張試験に供し破断強度、破断伸度を求めた。ここでフィルムは1/5スケールの2号形試験片に打ち抜いたものを用いた。

20

結果を第2表に示す。

【0081】

< 比較例 2 ~ 7 >

比較例2~7では、実施例1において50:50としたPLLA:PLDAの比を70:30(比較例2)、30:70(比較例3)、60:40(比較例4)、40:60(比較例5)、100:0(比較例6)、0:100(比較例7)とし、その他は全て同様とした操作及び測定を行った。

30

結果を第2表に示す。

【0082】

【表 2】

第2表 比較例引張試験値

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7
L体:D体 混合比	50:50 共重合体	70:30	30:70	60:40	40:60	100:0	0:100
破断強度 /MPa	62.6	63.4	62.7	68.3	66.1	59.7	53.5
破断伸度/%	12	11	10	12	14	6	9

40

【0083】

< 実施例 5 >

PLLAとPLDAとを、予め50に調整したアセトニトリル溶液中にそれぞれ別々に溶解させ、その後PLLA:PLDA=50:50の割合になるように、それらを混合

50

させた。ここで、PLLAとPLDAとの合計濃度が20mg/mlとなるようにした。

次に、この溶液に抗癌剤であるラパマイシン（以下、「RM」ともいう）を混合させた。ここでRMの混合量は、PLLAとPLDAとの合計質量に対して、質量比で1：1となるようにした。そして、これらPLLA、PLDA及びRMが溶解したアセトニトリル溶液に更にアセトニトリルを加え、PLLA、PLDA及びRMの合計濃度が1質量%になるように調整した。

次に、このアセトニトリル溶液を、ステント本体（Tsunami（外径2.1mm、長さ10mm、厚さ80μm）、テルモ社製）の表面にスプレー（マイクロスプレーガン-II、NORDSON社製）を用いて噴霧した。そして、乾燥後、約600μgのポリ乳酸複合体及びRMからなる薬剤放出層がステント本体の表面に形成されることを走査型電子顕微鏡（SEM）により確認した。

次に、このステントを外径3.0mmまでバルーンカテーテル（アラシ、テルモ社製）で拡張して、その表面の薬剤放出層の破壊度合いを顕微鏡観察した。

この結果、薬剤放出層に剥離やクラックが認められず（図6）、バルーン拡張に良好に追随することを確認した。

【0084】

<比較例8>

PLLAとRMとをテトラヒドロフラン（THF）に質量比で1：1となるように溶解した。ここで、PLLAとRMとの合計濃度が1質量%となるようにした。

次に、このTHFを、ステント本体（Tsunami（外径2.1mm、長さ10mm、厚さ80μm）、テルモ社製）の表面にスプレー（マイクロスプレーガン-II、NORDSON社製）を用いて噴霧した。そして、乾燥後、約600μgのPLLA及びRMからなる薬剤放出層がステント本体の表面に形成されることを走査型電子顕微鏡（SEM）により確認した。

この結果、薬剤放出層に剥離やクラックが認められ（図7）、バルーン拡張に良好に追随できないことを確認した。

【0085】

<比較例9>

比較例8で用いたPLLAの代わりにポリカプロラクトン（PCL）を用い、その他の条件は全て同じとし操作を行った。

そして、比較例8と同様に、乾燥後、約600μgのPCL及びRMからなる薬剤放出層がステント本体の表面に形成されることを走査型電子顕微鏡（SEM）により確認した。

この結果、薬剤放出層に剥離が認められなかったものの、クラックが認められ（図8）、バルーン拡張に良好に追随できないことを確認した。

【0086】

<実施例6及び7>

PLLAを30mg/mlとなるようにアセトニトリルに溶解したPLLA溶液をビーカーに用意した。また、同様に、PLDAを30mg/mlとなるようにアセトニトリルに溶解したPLDA溶液をビーカーに用意した。そして、これらのPLLA溶液を入れたビーカー及びPLDA溶液を入れたビーカーを50℃に調整した湯浴に漬け、PLLA溶液及びPLDA溶液を50℃に保持した。ここで、各溶液中でPLLA及びPLDAは完全に溶解した。

また、別に、抗炎症剤であるアスピリン（以下、「AP」ともいう）を5質量%でTHFに溶解した溶液（以下、「AP溶液」ともいう）をビーカーに用意した。

また、別に、PLLA：PLDA：RM=1：1：0.5であり、これらの合計濃度が10mg/mlとなるように調整した塩化メチレン溶液を（以下、「RM溶液」ともいう）をビーカーに用意した。

【0087】

次に、ステント（Tsunami（外径2.1mm、長さ10mm、厚さ80μm）、

10

20

30

40

50

テルモ社製)を50に調整された上記のPLLA溶液に15分間浸漬した。そして、PLLA溶液から取り出した後、このステントに洗浄・乾燥操作を施し、ステント表面にPLLAの薄膜を形成した。ここで、洗浄・乾燥操作は、具体的には、PLLA溶液から取り出したステントをアセトニトリルで約15秒間洗浄した後、超純水で約10秒洗浄し、更に窒素ガスで乾燥する操作である。

次に、ここで得られたPLLAの薄膜を表面に形成したステントを、50に調整された上記のPLDA溶液に15分間浸漬し、同様な洗浄・乾燥操作を施して、ステント表面に、更にPLDAの薄膜を形成した。

このようにPLLAの薄膜を形成し、更にその上面にPLDAの薄膜を形成する操作を1ステップとする。そして、このような操作を更に5ステップ行い(つまり、合計で6ステップ行い、ステントの表面にPLLAの薄膜及びPLDAの薄膜を各々6枚ずつ、交互に形成した)、ステントの表面にPLLAの薄膜及びPLDAの薄膜が積層された層(ポリ乳酸複合体層)を形成した。ここで、このポリ乳酸複合体層の厚さは約0.45μmであった。

このようなポリ乳酸複合体層を形成する6ステップからなる一連の操作を、以下では「操作1」ともいう。

【0088】

次に、このポリ乳酸複合体層の上面に、マイクロシリンジを用いてAP溶液をコーティングし、約1μmの層(AP層)を形成した。

このような約1μmのAP層を形成する操作を、以下では「操作2」ともいう。

【0089】

次に、このAP層を形成したステントに、更に、操作1を施し、その後、更に、操作2及び操作1を施して、ステントの表面に約3.4μmの厚さのPLLA、PLDA及びAPからなる層を形成した。

【0090】

次にこの層の上面に、マイクロシリンジを用いてRM溶液をコーティングし、約4μmの層(RM層)を形成した。

【0091】

このようにして表面にPLLA、PLDA及びAPからなる層(厚さ:約3.4μm)とRM層(厚さ:約4μm)とからなる薬剤放出層(厚さ:約7.4μm)を有するステントを形成した。

【0092】

このような薬剤放出層を有するステントを3つ形成した。そして、1つを次に説明する「RM・AP放出量測定試験」に供し、残りの2つを下記の「生体内留置試験」に供した。

【0093】

<RM・AP放出量測定試験(実施例6)>

この薬剤放出層を有するステントについて、RM及びAPの放出量を測定した。

具体的には、この薬剤放出層を有するステントを、50に調整した10mlの4質量%ウシ血清アルブミン添加逆浸透水(以下、「BSA」ともいう)に浸漬し、10mmの攪拌子を用いてマグネットスターラーで200rpmの回転速度で攪拌し、7日後、14日後、28日後、42日後、56日後のBSA中のRM及びAPの質量を測定した。RM及びAP質量の測定には高速液体クロマトグラフィー(HPLC)(島津製作所社製)を用いた。

【0094】

その結果、RMの放出量は、BSAへ浸漬前の薬剤放出層中のRM質量に対して、14日後は約40%、28日後は約100%であった。

一方、14日後及び28日後のAPの放出量は0%であった。そして、その後、薬剤放出層中のポリ乳酸複合体の分解に伴ってAPの放出が開始され、42日後のAPの放出量は、BSAへ浸漬前の薬剤放出層中のAP質量に対して約50%であった。更に、56日

10

20

30

40

50

後は約100%であった。また、56日後には、薬剤放出層中のポリ乳酸複合体は全量が分解され消失していた。

【0095】

<生体内留置試験(実施例7)>

この薬剤放出層を有するステントについて、3ヶ月間、うさぎの左右腸骨動脈に2本留置する試験を行った。その造影写真を図9に示す。

図9に示すように、留置から3ヶ月後に、狭窄は認められなかった。

【0096】

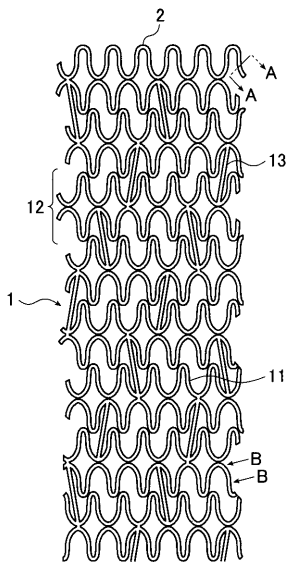
<比較例10>

比較例8に示した方法で形成したステントを2つ用意した。そして、実施例7と同様の試験を行った。

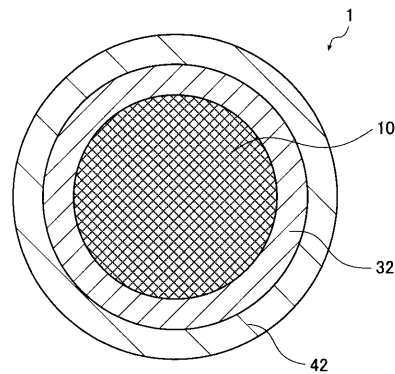
その造影写真を図10に示す。

図10に示すように、留置から3ヶ月後に、狭窄が認められた。

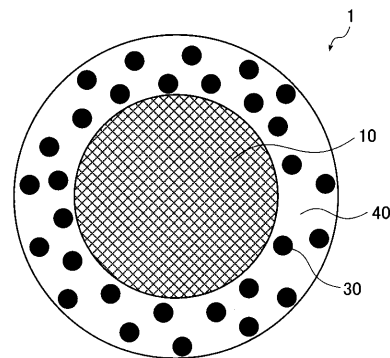
【図1】



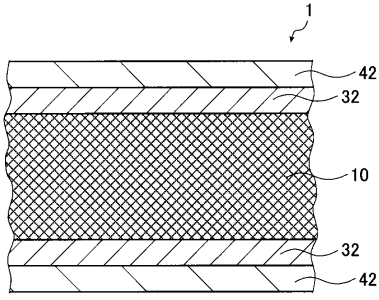
【図2】



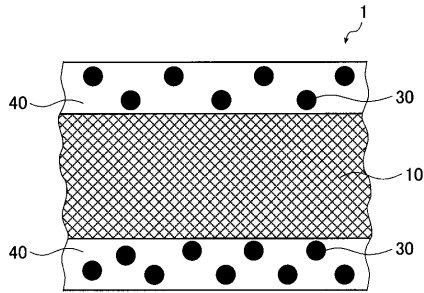
【図3】



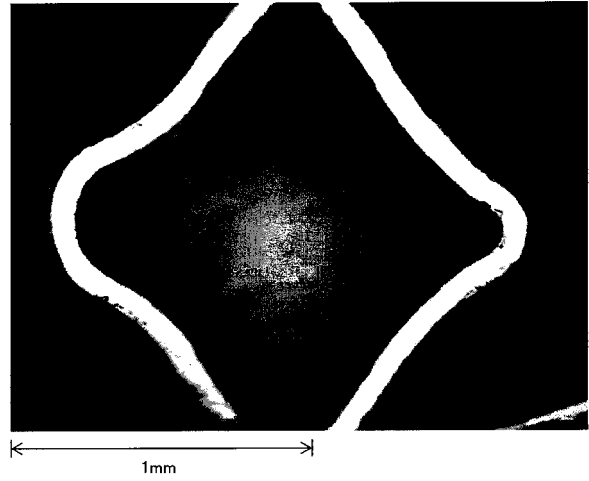
【 図 4 】



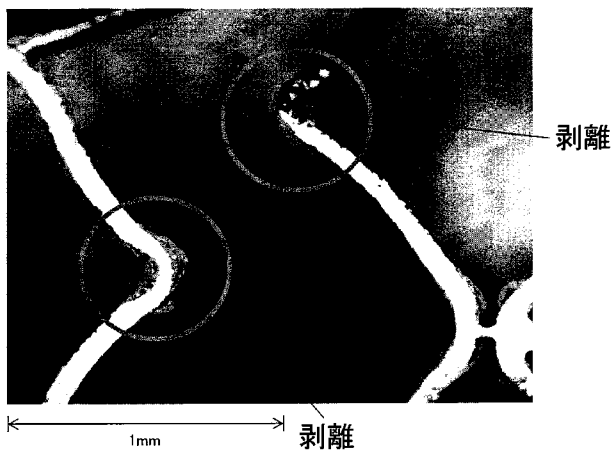
【 図 5 】



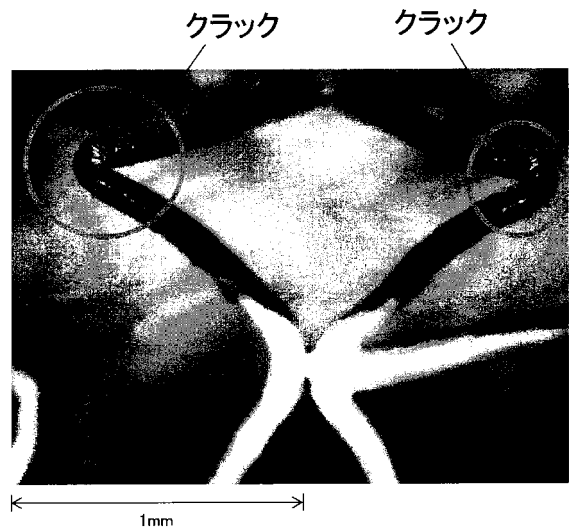
【 図 6 】



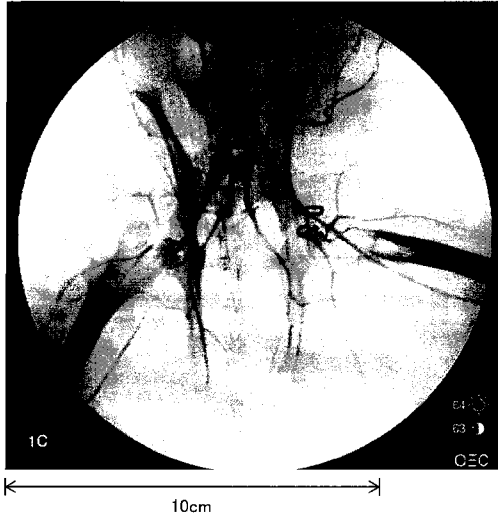
【 図 7 】



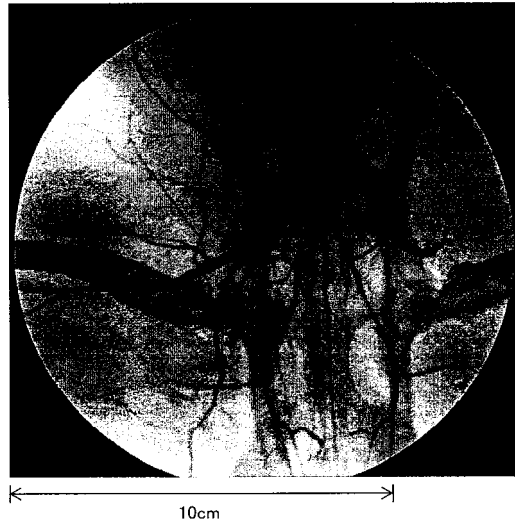
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2007/055979
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61L31/00(2006.01)i, A61F2/02(2006.01)i, A61F2/06(2006.01)i, A61F2/84(2006.01)i, A61L29/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L31/00, A61F2/02, A61F2/06, A61F2/84, A61L29/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	H. Tsuji et al., Stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactic acid). XI. Mechanical properties and morphology of solution-cast films, Polymer Volume 40, Issue 24, November 1999, Pages 6699-6708	1-10, 15, 17, 18 11-14, 16
X Y A	JP 4-501109 A (DU PONT DE NEMOURS & CO. E I), 27 February, 1992 (27.02.92), Full text; particularly, Claims; examples; pages 4 to 5 & US 4902515 A	1-3, 6-10, 15, 17 1-10, 15, 17, 18 11-14, 16
Y A	WO 2004/043506 A1 (SYNECOR LLC), 27 May, 2004 (27.05.04), Full text & JP 2006-512175 A	1-10, 15, 17, 18 11-14, 16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 19 June, 2007 (19.06.07)		Date of mailing of the international search report 03 July, 2007 (03.07.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/055979

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-17164 A (SHIMADZU CORP.), 18 January, 2000 (18.01.00),	1-10, 15, 17, 18
A	Full text; particularly, Claims; examples; Par. Nos. [0002], [0011] to [0014] & JP 3610780 B2	11-14, 16
Y	JP 2005-523119 A (SUN BIOMEDICAL LTD.), 04 August, 2005 (04.08.05),	1-3, 5-10, 15, 17, 18
A	Full text & WO 2003/090818 A2	11-14, 16
Y	JP 8-33718 A (MEDTRONIC INC.), 06 February, 1996 (06.02.96),	1-3, 5-10, 15, 17, 18
A	Full text & EP 623354 A1	11-14, 16
Y	US 2006/041102 A1 (Advanced Cardiovascular Systems, Inc.),	1-3, 5-10, 15, 17, 18
A	23 February, 2006 (23.02.06), Full text & WO 2006/023672 A2	11-14, 16
Y	JP 2005-520640 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEM),	1-3, 5-10, 15, 17, 18
A	14 July, 2005 (14.07.05), Full text & WO 2003/080147 A1	11-14, 16
Y	JP 9-56807 A (KANEBUCHI KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA),	1-3, 5-10, 15, 17, 18
A	04 March, 1997 (04.03.97), Full text & JP 3476604 B2	11-14, 16
A	US 2005/271617 A1 (FUKUCHI M), 08 December, 2005 (08.12.05), & JP 2006-175153 A	1-18
P, A	US 2007/043434 A1 (Israel), 22 February, 2007 (22.02.07), (Family: none)	1-18

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 7 / 0 5 5 9 7 9									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61L31/00(2006.01)i, A61F2/02(2006.01)i, A61F2/06(2006.01)i, A61F2/84(2006.01)i, A61L29/00(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61L31/00, A61F2/02, A61F2/06, A61F2/84, A61L29/00											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2007年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2007年	日本国実用新案登録公報	1996-2007年	日本国登録実用新案公報	1994-2007年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2007年										
日本国実用新案登録公報	1996-2007年										
日本国登録実用新案公報	1994-2007年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
Y A	H. Tsuji et al., Stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactic acid). XI. Mechanical properties and morphology of solution-cast films, Polymer Volume 40, Issue 24, November 1999, Pages 6699-6708	1-10, 15, 17, 18 11-14, 16									
X Y	JP 4-501109 A (DU PONT DE NEMOURS & CO E I) A 1992.02.27 & US 4902515 A 全文 特に 特許請求の範囲及び実施例、4- 5頁	1-3, 6-10, 15, 17 1-10, 15, 17, 18									
☞ C欄の続きにも文献が列挙されている。		☞ パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 19.06.2007		国際調査報告の発送日 03.07.2007									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 浪野 留香 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 9048								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 7 / 0 5 5 9 7 9
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A		11-14, 16
Y	WO 2004/043506 A1 (SYNECOR LLC) 2004.05.27 & JP 2006-512175 A 全文	1-10, 15, 17, 18
A		11-14, 16
Y	JP 2000-17164 A (SHIMADZU CORP) 2000.01.18 & JP 3610780 B2 全文 特に特許請求の範囲及び実施例、段落2, 11-14	1-10, 15, 17, 18
A		11-14, 16
Y	JP 2005-523119 A (SUN BIOMEDICAL LTD) 2005.08.04 & WO 2003/090818 A2 全文	1-3, 5-10, 15, 17, 18
A		11-14, 16
Y	JP 8-33718 A (MEDTRONIC INC) 1996.02.06 & EP 623354 A1 全文	1-3, 5-10, 15, 17, 18
A		11-14, 16
Y	US 2006/041102 A1 (Advanced Cardiovascular Systems, Inc) 2006.02.23 & WO 2006/023672 A2 全文	1-3, 5-10, 15, 17, 18
A		11-14, 16
Y	JP 2005-520640 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEM) 2005.07.14 & WO 2003/080147 A1 全文	1-3, 5-10, 15, 17, 18
A		11-14, 16
Y	JP 9-56807 A (KANEBUCHI KAGAKU KOGYO KK) 1997.03.04 & JP 3476604 B2 全文	1-3, 5-10, 15, 17, 18
A		11-14, 16
A	US 2005/271617 A1 (FUKUCHI M) 2005.12.08 & JP 2006-175153 A	1-18
PA	US 2007/043434 A1 (Israel) 2007.02.22 (ファミリーなし)	1-18

フロントページの続き

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

Fターム(参考) 4C081 AC03 AC08 AC09 CA17 CB01 CC08 CE02 CG01 DA03 DA04
DA05 DA06 DC03 DC04 EA06

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。