

【書類名】明細書

【発明の名称】ナノ構造パターンを有する薬物放出用ステントの製造方法及びこれにより製造した薬物放出用ステント

【技術分野】

【0001】

本発明は、プラズマ化学気相蒸着法（プラズマCVD）を用いた、ナノ構造パターンを有する薬物放出用ステントの製造方法及びこれにより製造した薬物放出用ステントに関する。

【背景技術】

【0002】

最近、人口の高齢化による冠状動脈及び抹消動脈用血管ステント等、挿入型治療材の需要が増加しており、これによって、これらの製品の輸入も徐々に増加している傾向にある。しかしながら、血管用ステントは、施術後の血栓形成による急性閉鎖を誘発する恐れがあり、ステントそのものが血管の内壁に外傷的要素として働いて内膜増殖に導き、これによる再狭窄の問題が生じている。よって、血栓の凝固を抑えるための表面処理とともに、治療薬を血管内に直接伝達する薬物放出機能を持つ機能性表面改質の技術が求められている。そこで、ヘパコート（Hepacot）社等は、血栓の形成を抑えるヘパリンをコーティングしたステントを商品化しており、コルディス（Cordis）社は、血管の再吸着を抑制するための、最初の薬物放出型ステントとして、サイファー（Cypher™）を商品化しているが、最近、施術を受けた患者が死亡する等の問題が生じて、薬物放出の性能が改善したステント開発の必要性が浮び上がっている。

【0003】

一方、ダイヤモンド様カーボン（diamond-like carbon; DLC）コーティング及びその活性化技術が検討されているが、上記技術は、薬物が担持されていない一般の合金ステントの主材料であるステンレス又はニチノール（NiTi）のような材料の表面に、生体親和的で、かつ、ステントを担持している血管の壁を保護するだけでなく、血栓及び再狭窄を防ぐことができる。特に、硬質アモルファスカーボンフィルムの合成技術は、実に様々な方法が開発されていて、現にファイティス（Phytis）社からコーティングステントが市販中である。また、特許文献1には、カーボンを含んでいる物質及びDLCを用い、かつ、金属バーを挿入して空孔率（Porosity）を向上させた薬物放出用（DRUG-ELUTING STENT; DES）ステントの製造方法が開示されている。

【0004】

また、生体適合性を与える技術として、マイクロやナノ構造の表面改質によって生体適合性を与える試みが行われてきた。例えば、イオンビーム又はプラズマを用いて材料の表面の形状を改質する方法は、90年代初めに見出され、90年代の後半を経てから有数の発展を成し遂げた。しかし、ほとんどの場合、イオンビームを照射する材料として、ガラス状金属（glassy metal）、アモルファスシリコン（a-Si）のような非晶質材料、シリコン（Si）のような結晶質材料を用いる。

【0005】

フィンケルステーン（Finkelstein）らは、金属ステントの表面に溝（groove）を深く掘り、その溝の中に2、3種類の異なる薬物を多層に担持させた高分子を挿入して、薬物の種類と薬物の放出速度を調節することを試みている（非特許文献1を参照）。アンクルラバル（Ankur Raval）らは、ステントの表面に生分解性高分子と、非-生分解性高分子とを4層に積層することにより、薬物担持機能を制御しようと試みた（非特許文献2を参照）。

【0006】

しかし、最近の生体研究で広く用いられているポリマー、例えば、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体（PLGA）のような材料の表面を、イオンビームを用いて改質することはこれまでなく、また、ポリマーの表面に薬物を担持するためのナノ構造パターンの形成等に関する研究は、今まで行われたことがない。

【特許文献1】米国特許出願公開US 2006/0200231号明細書

【非特許文献1】Finkelstein et al., Circulation, 107 (2003) 777-784

【非特許文献2】Ankur Raval, Trends Biomater. Artif. Organs, Vol. 20(2) (2007) 101-110

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

そこで、本発明の目的は、プラズマ化学気相蒸着法（プラズマCVD）を用いて、ナノ構造パターンを持つ薬物放出用ステントの製造方法及びこれにより製造された薬物放出用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】

【0008】

上記の目的を達成するために、本発明は、ステントの表面に生分解性高分子をコーティングするステップ（1）及びステント表面にコーティングされた生分解性高分子の表面に、イオンビーム又はプラズマによる処理を行いナノ構造パターンを形成するステップ（2）を備えているステントの製造方法を提供する。

【0009】

また、本発明は、ステント本体の表面に第1生分解性高分子をコーティングするステップ（1）と、ステント本体表面にコーティングされた第1生分解性高分子の表面に、イオンビーム又はプラズマによる処理を行いナノ構造パターンを形成するステップ（2）及びナノ構造パターンが形成された第1生分解性高分子の上に、薬物を担持した第2生分解性高分子をコーティングするステップ（3）を備えているステントの製造方法を提供する。

【発明の効果】

【0010】

本発明のプラズマ化学気相蒸着法を用いたステントの製造方法は、生分解性高分子の表面をナノ構造の表面に改質することで、薬物の担持能力を向上させ、薬物の放出速度を調節することができるので、薬物放出用ステントを製造することにおいて有用に適用することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明のステントの製造方法は、ステント本体の表面に生分解性高分子をコーティングするステップ（1）と、ステント本体の表面にコーティングされた生分解性高分子の表面に、プラズマCVD法を用いたイオンビーム又はプラズマによる処理を行いナノ構造パターンを形成するステップ（2）とを備えていてもよい。

【0012】

また、本発明のステントの製造方法は、上記ステップ（2）の後、ナノ構造パターンが形成された生分解性高分子の中に薬物を担持させるステップをさらに備えていてもよい。

【0013】

本発明のステントの製造方法をより詳しく説明すると、以下のようである。

【0014】

ステップ（1）では、スプレー法を用いて(Chen et al., J of controlled release, 108:178-189, 2005)、ステントの表面に生分解性高分子を、厚さ10～20 μ mにコーティングする。この際、生分解性高分子は、薬物を担持した生分解性高分子であってもよい。

【0015】

また、本発明のステントの製造方法において、ステップ（1）の生分解性高分子が第1薬物を担持した生分解性高分子であり、ステップ（2）よりも後に、ナノ構造パターンが形成された生分解性高分子内に、第2薬物を担持させるステップをさらに備えていてもよい。ここで、第1薬物と第2薬物とは、同一又は異なる薬物であってもよい。

【0016】

ステントの材質は、ステンレスやニチノールのように、通常ステントの材質として用いられるものでよく、その厚さは、必要に応じて様々に製造され得る。

【0017】

生分解性高分子は、生体分解性及び生体親和性に優れているポリマーであればよく、好ましくは、ポリグリコル酸 (PGA)、ポリL-乳酸 (PLLA)、ポリDL-乳酸 (PDLA)、ポリ乳酸-グリコル酸共重合体 (PLGA)、ポリε-カプロラクトン (PCL)、ポリアミノ酸、ポリ酸無水物若しくは、ポリオルトエステル (polyortho esters) 又はこれらの共重合体である。

【0018】

ステップ (2) においては、ステップ (1) にて、ステントの表面にコーティングされた第1生分解性高分子の表面に、プラズマCVD法を用いて発生させたイオンビーム又はプラズマを処理してナノ構造のパターンを形成する。

【0019】

イオンビーム処理又はプラズマ処理は、Ar、N₂、O₂若しくはCF₄又はこれらの混合物を用いることができる。また、イオンビーム又はプラズマの処理は、処理電圧が-100V~-100kV、好ましくは、-500V~-1000V、処理パワーが1W~10KW、好ましくは、100W~500W、及び処理時間が1秒~2時間、好ましくは、1分~10分間の条件範囲で行えばよい。

【0020】

上述したイオンビーム処理又はプラズマ処理を経た生分解性高分子は、ナノ構造パターンを有するが、前記パターンは、ナノホール、ナノリンクル (nano-wrinkle)、ナノヘア (nano-hair)、ナノネットワーク (nano-network) でもよい。ナノパターンの幅は、200nm~1μm、好ましくは、200nmで、高さは100nm~500nm、好ましくは、200nmで、ナノパターンの幅及び高さは、様々な条件により変更することができる。

【0021】

ステップ (2) で形成したナノ構造パターンは、生分解性高分子と金属ステント間の接合力を高め、かつ、薬物の担持能力及び薬物の放出速度を向上することができる。

【0022】

また、本発明のステントの製造方法は、ステント本体の表面に第1生分解性高分子をコーティングするステップ (1) と、ステント本体表面にコーティングされた第1生分解性高分子の表面に、プラズマCVD法を用いたイオンビーム又はプラズマによる処理を行いナノ構造パターンを形成するステップ (2) と、ナノ構造パターンが形成された第1生分解性高分子の上に、薬物を担持した第2生分解性高分子をコーティングするステップ (3) とを備えていてもよい。

【0023】

本発明の第1実施形態によると、ステップ (3) は、ナノ構造パターンが形成された第1生分解性高分子内に、第1薬物を担持させる工程と、第1薬物を担持させる工程よりも後に、第2薬物を担持した第2生分解性高分子をコーティングする工程とを含んでもよい。

【0024】

本発明の第2実施形態によると、ステップ (1) では、第1薬物を担持した第1生分解性高分子をコーティングし、ステップ (3) では、第2薬物を担持した第2生分解性高分子をコーティングしてもよい。

【0025】

第1及び第2実施形態において、第1薬物と第2薬物とは、同一の薬物としても、異なる薬物としてもよい。

【0026】

本発明の第3実施形態によると、ステップ (1) では、第1薬物を担持した第1生分解性高分子をコーティングし、ステップ (3) は、ナノ構造パターンが形成された第1生分

解性高分子内に、第2薬物を担持させる工程と、第2薬物を担持させる工程よりも後に、第3薬物を担持した第2生分解性高分子をコーティングする工程とを含んでいてもよい。ここで、第1薬物、第2薬物及び第3薬物は、いずれも同一の薬物としても、一部又は全てが互い異なる薬物としてもよい。

【0027】

ステップ(1)の生分解性高分子及びステップ(2)のイオンビーム又はプラズマによる処理工程は、上述と同様である。

【0028】

本発明の実施形態に係るステントの製造過程の模式図を図1に示している。

【実施例】

【0029】

以下の実施例により、本発明をより詳しく説明する。但し、下記の実施例は、単に本発明の好ましい例示であって、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

【0030】

(実施例1)

1-1. 生分解性高分子のコーティング

ポリ乳酸-グリコール酸共重合体(PLGA; ベーリンガーインゲルハイム社、インゲルハイム、ドイツ)(生分解性高分子1)を、メチレンクロライド(CH_2Cl_2)に10重量%になるように溶解した。この後、レーザー加工したステント本体(テウンメデカル社、韓国)の表面に通常のスプレー法を用いて、厚さが10 μm になるように生分解性高分子をコーティングした。

【0031】

1-2. イオンビーム又はプラズマによる処理

前記1-1において得た、PLGAポリマーがコーティングされたステントの表面に、周波数(Radio Frequency)が13.56MHzのPACVD法を利用してArプラズマを処理した。具体的には、PLGAポリマーの表面にチャンバー圧力が1.33Paで、電圧が-800Vの条件で5分間Arプラズマ処理をした。これによりしわ状のナノ構造を形成した。この際、処理時間及びチャンバー内の圧力によってナノ構造は多少変化することもある。

【0032】

1-3. 薬物を担持した生分解性高分子のコーティング

PLGA(ベーリンガーインゲルハイム社、ドイツ)(生分解性高分子2)を、メチレンクロライドに3重量%となるように溶解した後、PLGAの1/10の量の、パクリタキセル(paclitaxel; アルドリッチ社、50mg)(薬物2)を添加して混合した。混合溶液を前記1-1と同様のスプレー法によって、前記1-2において得たナノ構造パターンが形成された生分解性高分子の表面に、厚さが2 μm になるようにコーティングした。

【0033】

(実施例2)

実施例1-3の段階で、生分解性高分子を10 μm の厚さにコーティングすることを除いては、実施例1と同様の方法によって、ナノ構造パターンが形成された生分解性高分子の表面にコーティングを行った。

【0034】

(実施例3)

実施例1-1における生分解性高分子のコーティング段階において、PLGA(ベーリンガーインゲルハイム社、インゲルハイム、ドイツ)(生分解性高分子1)を、トルエンに10重量%となるように溶解した後、これにパクリタキセル(アルドリッチ社、50mg)(薬物1)を添加していることを除いては、実施例1と同様の方法によって、ナノ構造パターンが形成された生分解性高分子の表面にコーティングを行った。

【0035】

試験例1: 表面分析

実施例1において得たステントの表面を分析するために、原子間力顕微鏡(AFM)(オートプロブCPリサーチシステム、サーモマイクロスコープ社、米国)を用いて、非接触モードで $2\mu\text{m}$ 角の領域の表面粗度を測定した。表面粗度は、二乗平均粗さ(Root Mean Square; RMS)を用いた。また、表面の形状を走査電子顕微鏡(nano-SEM、FEI社、米国)によって撮影して、その結果を図2a及び図2bに示している。図2aは、NiTiステントの表面の光学顕微鏡の写真であり、図2bは、ステントの断面とその表面の走査電子顕微鏡の写真で、ナノ構造が形成されていることが確認できた。表面のナノパターンの幅は約 200nm で、高さは 100nm であり、表面のナノパターンは、様々な条件によってその幅と高さを変えることができる。

【0036】

また、プラズマによる処理をする前の生分解性高分子の表面、バイアス電圧が -800V の条件でプラズマ処理した生分解性高分子の表面及びプラズマによる処理後の薬物が担持されている生分解性高分子の表面を、走査電子顕微鏡(nano-SEM、FEI社、米国)で撮影して、その結果を図3(a)～(c)にそれぞれ示している。図3に示すように、プラズマによる処理前の扁平な表面(図3(a))と比べ、プラズマ処理した場合には、ナノサイズのパターン(図3(b))及びナノサイズの孔(図3(c))が形成されていることが確認できた。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】図1は、薬物放出用ステントの製造過程を示す模式図である。

【図2】図2(a)は、薬物放出用ステントの一部を光学顕微鏡で撮影した写真であり、図2(b)は、薬物放出用ステントの断面とその表面を走査電子顕微鏡で撮影した写真である。

【図3】図3は、プラズマの処理前の生分解性高分子の表面(a)、バイアス電圧が -800V で処理した生分解性高分子の表面(b)及びプラズマの処理後の薬物が担持されている生分解性高分子の表面(c)を、走査電子顕微鏡で撮影した写真である。

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

ステント本体の表面に生分解性高分子をコーティングするステップ（1）と、前記ステント本体の表面にコーティングされた前記生分解性高分子の表面に、プラズマ化学気相蒸着法（Plasma-assisted chemical vapor deposition）を用いたイオンビーム又はプラズマによる処理を行いナノ構造パターンを形成するステップ（2）とを備えたステントの製造方法。

【請求項 2】

請求項 1 のステントの製造方法において、前記ステップ（2）よりも後に、ナノ構造パターンが形成された前記生分解性高分子内に薬物を担持させるステップをさらに備えている。

【請求項 3】

請求項 1 のステントの製造方法において、前記ステップ（1）では、薬物を担持した前記生分解性高分子をコーティングする。

【請求項 4】

請求項 1 のステントの製造方法において、前記ステップ（1）では、第 1 薬物を担持した前記生分解性高分子をコーティングし、前記ステップ（2）よりも後に、ナノ構造パターンが形成された前記生分解性高分子内に、第 2 薬物を担持させるステップをさらに備えている。

【請求項 5】

請求項 4 のステントの製造方法において、前記第 1 薬物と前記第 2 薬物とは、同一の薬物又は互いに異なる薬物である。

【請求項 6】

請求項 1 のステントの製造方法において、前記生分解性高分子は、ポリグリコール酸（PGA）、ポリ L-乳酸（PLLA）、ポリ DL-乳酸（PDLA）、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体（PLGA）、ポリε-カプロラクトン（PCL）、ポリアミノ酸、ポリ酸無水物若しくはポリオルトエステル（polyortho esters）又はこれらの共重合体である。

【請求項 7】

ステント本体の表面に第 1 生分解性高分子をコーティングするステップ（1）と、前記ステント本体の表面にコーティングされた前記第 1 生分解性高分子の表面に、プラズマ化学気相蒸着法を用いたイオンビーム又はプラズマによる処理を行い、ナノ構造パターンを形成するステップ（2）と、前記ナノ構造パターンが形成された前記第 1 生分解性高分子の上に、薬物を担持した第 2 生分解性高分子をコーティングするステップ（3）とを備えているステントの製造方法。

【請求項 8】

請求項 7 のステントの製造方法において、前記ステップ（3）は、前記ナノ構造パターンが形成された前記第 1 生分解性高分子内に、第 1 薬物を担持させる工程と、前記第 1 薬物を担持させる工程よりも後に、第 2 薬物を担持した前記第 2 生分解性高分子をコーティングする工程とを含む。

【請求項 9】

請求項 7 のステントの製造方法において、前記ステップ（1）では、第 1 薬物を担持した前記第 1 生分解性高分子をコーティングし、前記ステップ（3）では、第 2 薬物を担持した前記第 2 生分解性高分子をコーティングする。

【請求項 10】

請求項 8 又は 9 のステントの製造方法において、
前記第 1 薬物と前記第 2 薬物とは、同一の薬物又は互いに異なる薬物である。

【請求項 1 1】

請求項 7 のステントの製造方法において、

前記ステップ (1) では、第 1 薬物を担持した前記第 1 生分解性高分子をコーティングし、

前記ステップ (3) は、

前記ナノ構造パターンが形成された前記第 1 生分解性高分子内に、第 2 薬物を担持させる工程と、

前記第 2 薬物を担持させる工程よりも後に、第 3 薬物を担持した前記第 2 生分解性高分子をコーティングする工程とを含む。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 のステントの製造方法において、

前記第 1 薬物、第 2 薬物及び第 3 薬物は、いずれも同一か、一部又は全てが互いに異なる薬物である。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項のステントの製造方法において、

前記ステップ (2) のイオンビーム又はプラズマによる処理は、Ar、N₂、O₂若しくは CF₄又はこれらの混合物のイオンビーム又はプラズマにより処理を行う。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項のステントの製造方法において、

前記ステップ (2) のイオンビーム又はプラズマによる処理は、処理電圧が -100V から -100kV の範囲で行われる。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項のステントの製造方法において、

前記ステップ (2) のイオンビーム又はプラズマによる処理は、処理パワーが 1W から 10KW の範囲で行われる。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項のステントの製造方法において、

前記ステップ (2) のイオンビーム又はプラズマによる処理は、1秒から 2時間の範囲で行われる。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項のステントの製造方法において、

前記ナノ構造パターンは、ナノホール、ナノリンクル (nano-wrinkle)、ナノヘア (nano-hair) 又はナノネットワーク (nano-network) である。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項のステントの製造方法により製造された薬物放出用ステント。

【書類名】要約書

【要約】

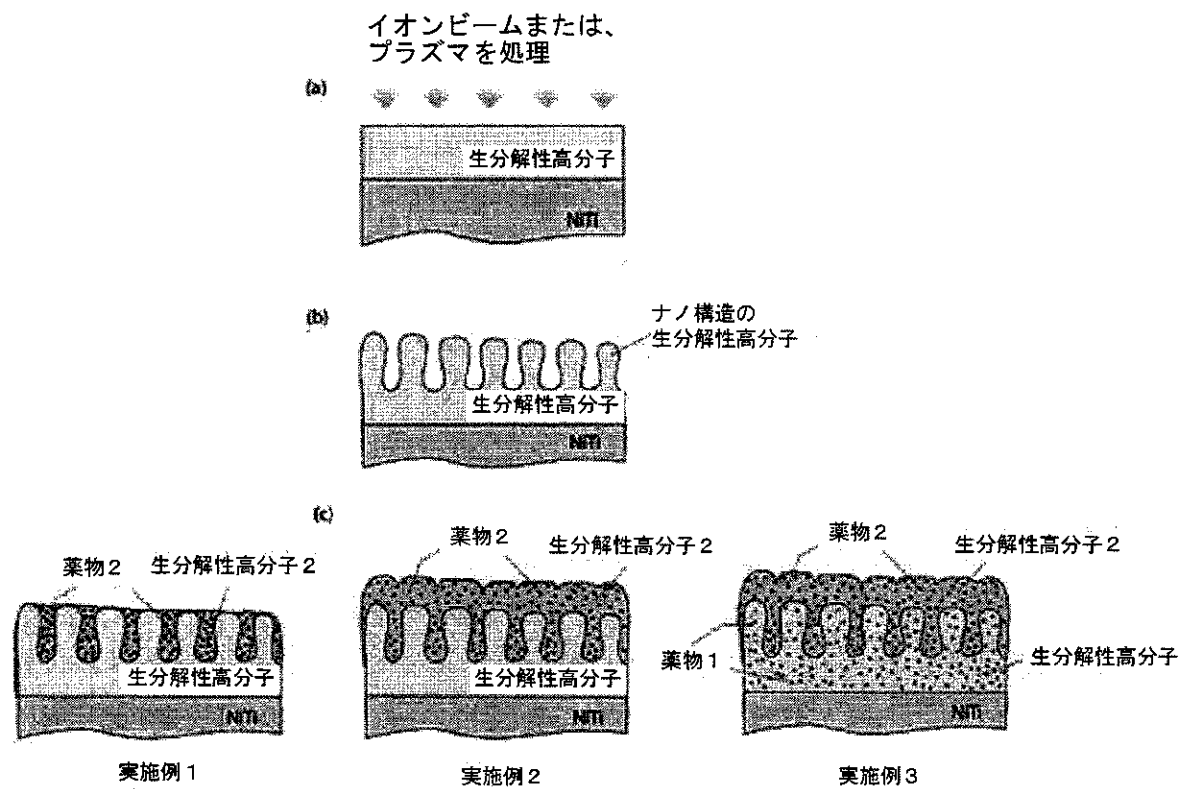
【課題】ナノ構造パターンを有する薬物放出用ステントを製造できるようにする。

【解決手段】プラズマ化学気相蒸着法を用いて、生分解性高分子の表面をナノ構造の表面に改質する。これにより、ステントにおける薬物の担持能力を向上させ、さらに、薬物の放出速度を調節することができる。従って、薬物放出用ステントの製造に有用である。

【選択図】図1

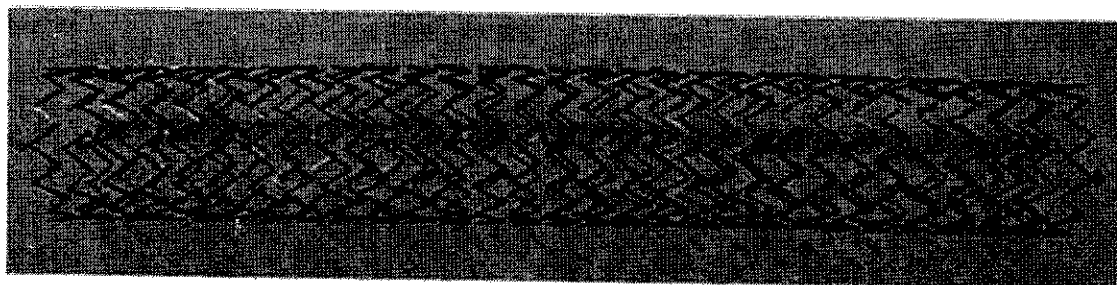
【書類名】図面

【図1】

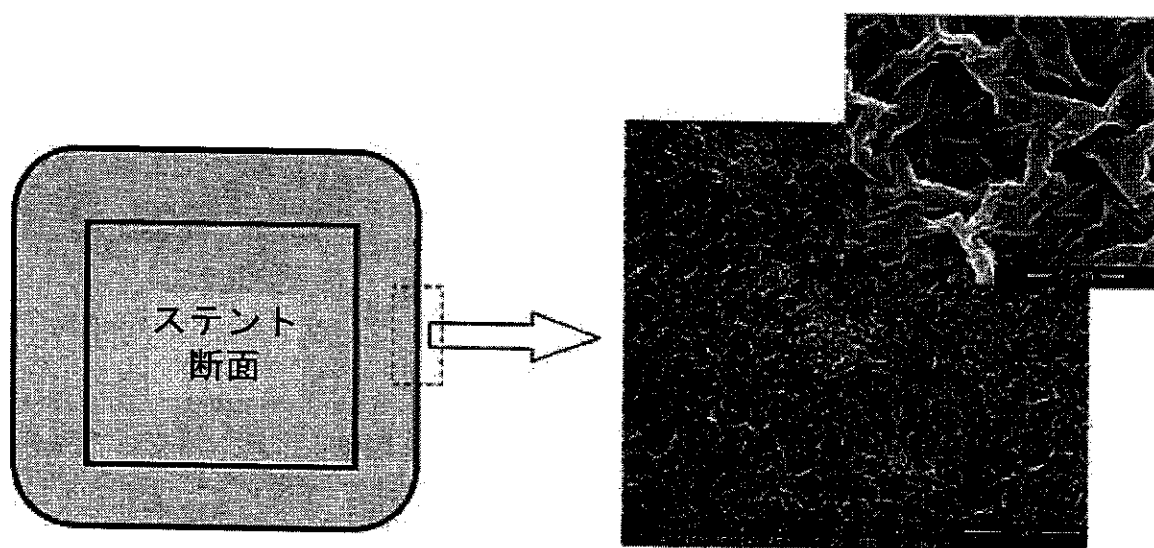


【図2】

(a)



(b)



【図3】

