(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106163603 B
(45)授权公告日 2019.11.15

(21)申请号 201580018330.6

(22)申请日 2015.03.20

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106163603 A

(43)申请公布日 2016.11.23

(30)优先权数据
2014-075325 2014.04.01 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.09.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2015/058548 2015.03.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/151878 JA 2015.10.08

(73)专利权人 泰尔茂株式会社
地址 日本东京都

(72)发明人 黑崎靖夫 铃木亮佑 古市英资

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
代理人 杨宏军 李文屿

(51)Int.Cl.
A61M 25/10(2013.01)
B05D 1/26(2006.01)
B05D 3/00(2006.01)
B05D 7/00(2006.01)
B05C 5/02(2006.01)
B05C 13/02(2006.01)

(56)对比文件
US 2012315376 A1,2012.12.13,
JP S59207854 A,1984.11.26,
JP 2005059225 A,2005.03.10,
WO 2013181498 A1,2013.12.05,
CN 101721752 A,2010.06.09,
CN 101972492 A,2011.02.16,
CN 101687066 A,2010.03.31,
CN 102933658 A,2013.02.13,
CN 103561791 A,2014.02.05,
CN 102488955 A,2012.06.13,
US 2011281020 A1,2011.11.17,
EP 0409427 A2,1991.01.23,

审查员 张蕴婉

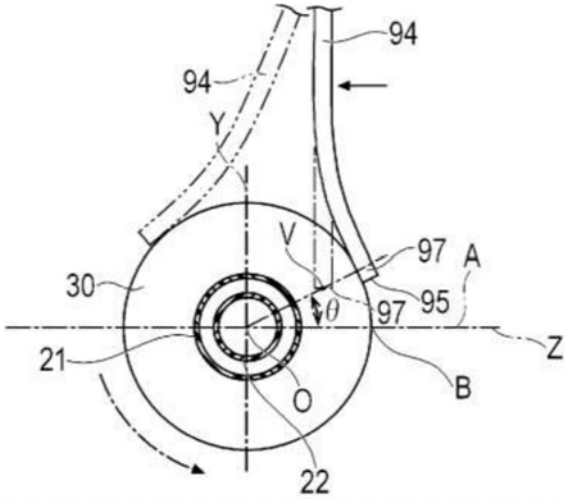
权利要求书1页 说明书30页 附图21页

(54)发明名称

用于球囊涂敷的定位方法

(57)摘要

本发明提供能够适当设定向球囊涂敷的药物的厚度、形态型等的用于球囊涂敷的定位方法，该球囊涂敷是在球囊导管(10)的球囊(30)的外表面形成含有水不溶性药物的涂敷层(32)，该定位方法包括如下定位工序：从分配管(94)相对于球囊(30)未接触的状态，使分配管(94)向与所述分配管(94)的延伸方向交叉的方向移动，使分配管(94)的形成有将涂敷溶液喷出的开口部(95)的端部侧与球囊(30)的外表面接触。



CN 106163603 B

1.一种用于球囊涂敷的定位方法，该球囊涂敷是在球囊导管的球囊的外表面形成含有水不溶性药物的涂敷层，该定位方法包括如下定位工序：

从分配管相对于所述球囊未接触的状态，使该分配管向与所述分配管的延伸方向交叉的方向移动，使所述分配管的形成有将涂敷溶液喷出的开口部的端部侧与所述球囊的外表面接触。

2.如权利要求1所述的用于球囊涂敷的定位方法，还包括如下涂布工序：

一边使所述分配管向所述球囊的轴心方向相对于该球囊相对移动，一边从所述开口部喷出所述涂敷溶液从而向所述球囊的外表面涂布。

3.如权利要求1或2所述的用于球囊涂敷的定位方法，

在所述定位工序中，在使所述分配管不与所述球囊接触地向所述分配管的延伸方向移动该分配管之后，使该分配管向与所述分配管的延伸方向交叉的方向移动，从而使所述分配管的形成有所述开口部的端部侧与所述球囊的外表面接触。

4.如权利要求1或2所述的用于球囊涂敷的定位方法，在使所述分配管的形成所述开口部的端部侧的侧面的连续长度与所述球囊的外表面接触的状态下，喷出所述涂敷溶液。

5.如权利要求1或2所述的用于球囊涂敷的定位方法，将在所述分配管与所述球囊未接触的状态下的与该分配管的延伸方向垂直、且通过所述球囊的轴心的面定义为基准面，

在所述接触工序中，以使假定所述分配管不弯曲的情况下的所述开口部所处的假想位置处于下述位置的方式对所述分配管相对于所述球囊进行定位，即，所述开口部所处的假想位置处于：相对于所述基准面而言在所述分配管的喷出方向的反方向侧的区域中，以所述球囊的轴心为中心自所述基准面向所述球囊的旋转方向侧为0度以上40度以下的范围内的位置。

6.如权利要求1或2所述的用于球囊涂敷的定位方法，在所述接触的工序中，一边使具有挠性的所述分配管弯曲，一边将其压靠于所述球囊的外表面。

7.如权利要求1所述的用于球囊涂敷的定位方法，所述分配管向下方延伸，将涂敷溶液喷出的所述开口部朝向下方开口。

8.如权利要求3所述的用于球囊涂敷的定位方法，

与所述分配管的延伸方向交叉的方向是所述分配管朝向所述球囊的外表面移动的方向。

9.如权利要求4所述的用于球囊涂敷的定位方法，所述分配管的形成所述开口部的端部侧的侧面的所述连续长度为1.0～4.0mm。

10.如权利要求1所述的用于球囊涂敷的定位方法，所述球囊由聚酰胺构成。

用于球囊涂敷的定位方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于在球囊的表面形成包含药物的涂敷层的球囊涂敷的定位方法。

背景技术

[0002] 近年来,为了改善产生于生物体管腔内的病变部(狭窄部)而使用球囊导管。球囊导管通常包括长条的轴部和设于轴部的前端侧且能向径向扩张的球囊,通过使收缩的球囊经由较细的生物体管腔到达体内的目的部位后扩张,由此能够扩开病变部。

[0003] 但是,如将病变部强制扩开,则有时出现平滑肌细胞过度增殖而在病变部发生新的狭窄(再狭窄)的情况。因此,最近,使用在球囊的外表面涂敷了用于抑制狭窄的药物的药物洗脱球囊(Drug Eluting Balloon;DEB)。药物洗脱球囊通过扩张而将涂敷于外表面的药物瞬时向病变部放出,能够使药物向生物体组织移动,由此,能够抑制再狭窄。

[0004] 近年来,已经清楚,涂敷于球囊表面的药物的形态型(morphological form),会对病变患部中的来自球囊表面的药物的释放性或组织移动性产生影响,并且据说药物的结晶型或者非晶质(无定型)的控制是重要的。

[0005] 作为向球囊涂敷药物的方法,提出有各种方法。例如专利文献1中记载了如下方法:一边使球囊旋转地向轴向移动,一边在控制涂布量的同时向球囊的表面供给含有药物的涂敷液,使涂敷液干燥而形成含有药物的涂敷层。

[0006] 在先技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:美国专利申请公开第2010/055294号说明书

发明内容

[0009] 发明所要解决的课题

[0010] 顺便提及,向球囊的外表面涂敷的药物,根据使溶剂挥发时的时间的长短等各种条件,可成为结晶型、非晶质(无定型)型、以及它们的混合型等不同形态型。对于结晶及非晶质,并非是优选哪一方,而是希望能够根据目的来选择。

[0011] 本发明是为了解决上述课题而做出的,其目的在于提供一种能够适当设定向球囊涂敷的药物的形态型等的用于球囊涂敷的定位方法。

[0012] 用于解决课题的手段

[0013] 达到上述目的到本发明涉及的用于球囊涂敷的定位方法,该球囊涂敷是在球囊导管的球囊的外表面形成含有水不溶性药物的涂敷层,该定位方法包括如下定位工序:从所述分配管相对于所述球囊未接触的状态,使该分配管向与所述分配管的延伸方向交叉的方向移动,使所述分配管的形成有将所述涂敷溶液喷出的开口部的端部侧与所述球囊的外表面接触。

[0014] 发明的效果

[0015] 上述构成的用于球囊涂敷的定位方法,使分配管向与分配管的延伸方向交叉的方

向移动，从而使所述分配管的形成有开口部的端部侧与球囊的外表面接触，因此，与使分配管以向延伸方向移动从而碰触的方式与球囊接触的情况相比，对球囊的负担变小，并且分配管与球囊以适当的状态接触，从而可以更自由地设定涂敷层中所含的药物的形态型、大小等。另外，通过减小对球囊的负担，从而没有必要设置确认是否在球囊中发生了变形、损伤的作业工序，从而提高了作业性。

[0016] 用于球囊涂敷的所述定位方法，如果还包括一边使所述分配管向所述球囊的轴心方向相对于该球囊相对移动，一边从所述开口部喷出所述涂敷溶液从而向所述球囊的外表面涂布的涂布工序的话，能够向在定位工序中抑制了变形、损伤的球囊涂布涂敷溶液，因此可以以高精度设定向球囊涂布的涂敷溶液的量、厚度等，从而可以更自由地设定涂敷层中所含的药物的形态型、大小等。

[0017] 在所述定位工序中，使所述分配管不接触所述球囊地而向所述分配管的延伸方向移动该分配管之后，使该分配管向与所述分配管的延伸方向交叉的方向移动，从而使所述分配管的形成有开口部(其将所述涂敷溶液喷出)的端部侧与所述球囊的外表面接触，如果这样的话，在使分配管向延伸方向移动时，分配管与球囊不接触，从而减小对球囊的负担，并且没有必要设置确认是否在球囊中发生了变形、损伤的作业工序，从而提高了作业性。

[0018] 如果在使所述分配管的形成所述开口部的端部侧的侧面的连续长度与所述球囊的外表面接触的状态下，喷出所述涂敷溶液的话，则可以以水不溶性药物的结晶成为含有分别具有独立的长轴的多个长条体的形态型的方式，在分配管以及球囊之间赋予适当的接触。

[0019] 将在所述分配管与所述球囊未接触的状态下的、与该分配管的延伸方向垂直且通过所述球囊的轴心的面定义为基准面，在所述接触工序中，假定所述分配管不弯曲的情况下，所述开口部所处的假想位置处于下述位置，即，在自所述基准面起在所述分配管的喷出方向的反方向侧的区域中，以所述球囊的轴心为中心自所述基准面向所述球囊的旋转方向侧为0度以上40度以下的范围内的位置，以这种方式对所述分配管相对于所述球囊进行定位，如果这样的话，可抑制分配管由于其与球囊之间的摩擦而从接触位置脱离，可维持良好的接触，可形成所期望的涂敷层。

[0020] 在所述接触工序中，如果一边使具有挠性的所述分配管弯曲一边使其压靠在所述球囊的外表面，从而喷出所述涂敷溶液的话，则即便球囊发生偏心，由于分配管追随着球囊而移动，因此也能够抑制球囊的损伤，同时可以良好地维持分配管对球囊的接触，并且可以更自由地设定涂敷层中所含的药物的形态型、大小等。

[0021] 此外，本发明涉及的另外的球囊涂敷方法是，其为在球囊导管的球囊的外表面形成含有水不溶性药物的涂敷层的球囊涂敷方法，包括如下涂布工序：一边使所述球囊以该球囊的轴心为中心旋转，一边在将具有挠性的分配管的形成有开口部的端部侧以朝向所述球囊的旋转方向的反方向的方式与所述球囊的外表面接触的状态下、使所述分配管向所述球囊的轴心方向相对于该球囊相对移动，同时从所述开口部喷出涂敷溶液从而向所述球囊的外表面涂布，其中所述分配管用于供给含有水不溶性药物以及溶剂的涂敷溶液，所述开口部用于喷出所述涂敷溶液。上述构成的球囊涂敷方法中，由于是分配管的开口部以朝向球囊的旋转方向的反方向的方式使分配管与球囊的外表面接触从而喷出涂敷溶液，因此通过在分配管以及球囊之间赋予适当的接触，从而可以更自由地设定涂敷层中所含的药物的

形态型、大小等。特别地，通过以分配管的开口部朝向球囊的旋转方向的反方向的方式与球囊的外表面接触从而喷出涂敷溶液，可以以下述形态型形成在球囊的外表面形成的涂敷层的水不溶性药物，该形态型为结晶含有分别具有独立的长轴的多个长条体的形态型。

[0022] 在所述涂布工序中，如果在使所述分配管的形成所述开口部的端部侧的侧面的连续长度与所述球囊的外表面接触的状态下，喷出所述涂敷溶液的话，则可以以水不溶性药物的结晶成为含有分别具有独立的长轴的多个长条体的形态型的方式，在分配管以及球囊之间赋予适当的接触。

[0023] 在所述涂布工序中，如果一边使具有挠性的所述分配管弯曲一边将其压靠于所述球囊的外表面来喷出所述涂敷溶液的话，即便球囊发生偏心，由于分配管追随着球囊而移动，因此也能够抑制球囊的损伤，同时可以良好地维持分配管对球囊的接触，并且可以高精度设定所形成的涂敷层的厚度、形态型。

[0024] 在所述涂布工序中，如果一边使所述分配管与所述球囊的朝向铅直方向上侧旋转的部位接触，一边从所述开口部喷出所述涂敷溶液的话，可以容易地以开口部朝向球囊的旋转方向的反方向的方式配置分配管。

[0025] 若所述水不溶性药物为雷帕霉素、紫杉醇、多西他赛、依维莫司的话，则通过以结晶含有分别具有独立的长轴的多个长条体的形态型形成的上述水不溶性药物，能够良好地抑制血管内的狭窄部的再狭窄。

[0026] 另外，本发明的另外的球囊涂敷方法是，在球囊导管的球囊的外表面形成含有水不溶性药物的涂敷层的球囊涂敷方法，包括如下涂布工序，即，一边使所述球囊以该球囊的轴心为中心旋转，一边使由聚烯烃形成的管状的分配管(其用于供给含有水不溶性药物以及溶剂的涂敷溶液)的形成有开口部(其将所述涂敷溶液喷出)的端部侧与所述球囊的外表面接触，并且使所述分配管向所述球囊的轴心方向相对于该球囊相对移动，从所述开口部喷出所述涂敷溶液而向所述球囊的外表面涂布。上述构成的球囊涂敷方法使由聚烯烃形成的分配管与球囊接触，因此，与使用氟系树脂制的管的情况相比，分配管相对于溶剂的亲和性变高，并且接触角变小。因此，在分配管的开口部或对球囊的接触部位中，涂敷溶液不易被排斥，因此不易发生涂敷溶液在球囊的外表面的涂布不均，并且可以以高精度调节涂敷层的均一度，从而可以更自由地设定涂敷层中所含的药物的形态型、大小等。

[0027] 如果所述分配管由聚乙烯或者聚丙烯形成的话，则与氟系树脂制的管相比，可以确实提高对有机溶剂的亲和性，并且可确实减小接触角。

[0028] 在所述涂布工序中，如果在使所述分配管的形成所述开口部的端部侧的侧面的连续长度与所述球囊的外表面接触的状态下，喷出所述涂敷溶液的话，则可以以水不溶性药物的结晶成为含有分别具有独立的长轴的多个长条体的形态型的方式，在分配管以及球囊之间赋予适当的接触。

[0029] 另外，本发明的涂敷层控制方法是，控制在球囊导管的球囊的外表面形成的含有水不溶性药物的涂敷层的均一度的涂敷层控制方法，包括如下涂布工序，即，一边使所述球囊以该球囊的轴心为中心旋转，一边使由聚烯烃形成的管状的分配管(其用于供给含有水不溶性药物以及溶剂的涂敷溶液)的形成有开口部(其将所述涂敷溶液喷出)的端部侧与所述球囊的外表面接触，并且使所述分配管向所述球囊的轴心方向相对于该球囊相对移动，从所述开口部喷出所述涂敷溶液从而向所述球囊的外表面涂布。上述构成的涂敷层控制方

法使由聚烯烃形成的分配管与球囊接触，因此，与使用氟系树脂制的管的情况相比，分配管相对于溶剂的亲和性变高，并且接触角变小。因此，在分配管的开口部或对球囊的接触部位中，涂敷溶液不易被排斥，因此不易发生涂敷溶液在球囊的外表面的涂布不均，并且可以以高精度调节涂敷层的均一度，从而可以更自由地设定涂敷层中所含的药物的形态型、大小等。

[0030] 在所述涂布工序中，如果由树脂形成的所述分配管由聚烯烃或者氟系树脂形成，并且使用该分配管控制所述涂敷层的均一度的话，则使用由聚烯烃形成的分配管提高涂敷层的均一度，使用由氟系树脂形成的其他的分配管能够向涂敷层赋予涂布不均，从而能够任意地控制涂敷层的均一度的高低。

[0031] 在所述涂布工序中，如果调节所述分配管相对于所述球囊向所述轴心方向的相对移动速度、所述涂敷溶液从所述分配管的喷出速度、以及所述球囊的旋转速度中的至少一者从而控制所述涂敷层的均一度的话，能够任意地控制涂敷层的均一度的高低。

[0032] 另外，本发明的球囊涂敷装置是，在球囊导管的球囊的外表面形成含有水不溶性药物的涂敷层的球囊涂敷装置，其具有：使所述球囊以该球囊的轴心为中心旋转的旋转机构部；管状的分配管，其由聚烯烃形成，用于供给含有水不溶性药物以及溶剂的涂敷溶液；移动机构部，其使所述分配管向所述球囊的轴心方向相对于所述球囊相对移动。上述构成的球囊涂敷装置，由于分配管是由聚烯烃形成的，因此，与氟系树脂制的管相比，对于溶剂的亲和性变高，并且接触角变小。因此，在分配管的开口部、对球囊的接触部位中，涂敷溶液不易被强烈排斥，因此不易发生涂敷溶液在球囊的外表面的涂布不均，并且可以以高精度控制涂敷层的均一度，从而可以更自由地设定涂敷层中所含的药物的形态型、大小等。

[0033] 另外，本发明的另外的球囊涂敷方法是，以规则的不均一性在球囊导管的球囊的外表面形成含有水不溶性药物的涂敷层的球囊涂敷方法，包括如下涂布工序，即，一边使所述球囊以该球囊的轴心为中心旋转，一边使由氟系树脂形成的管状的分配管(其用于供给含有水不溶性药物以及溶剂的涂敷溶液)的形成有开口部(其将所述涂敷溶液喷出)的端部侧与所述球囊的外表面接触，并且使所述分配管向所述球囊的轴心方向相对于该球囊相对移动，从所述开口部喷出所述涂敷溶液从而向所述球囊的外表面，一边从所述涂敷溶液的间隙使所述球囊露出一边进行涂布。上述构成的球囊涂敷方法使由氟系树脂形成的分配管与球囊接触，因此，分配管相对于溶剂的亲和性变低，并且接触角变大，在分配管的开口部、对球囊的接触部位中，涂敷溶液被强烈地排斥，因此可易于一边从所述涂敷溶液的间隙使所述球囊露出一边向所述球囊的外表面涂布，从而可以更自由地设定涂敷层中所含的药物的形态型、大小等。

[0034] 在所述涂布工序中，如果在使所述分配管的形成所述开口部的端部侧的侧面的连续长度与所述球囊的外表面接触的状态下，喷出所述涂敷溶液的话，则可以以水不溶性药物的结晶成为含有分别具有独立的长轴的多个长条体的形态型的方式，在分配管以及球囊之间赋予适当的接触。

[0035] 在所述涂布工序中，如果将所述涂敷溶液以形成螺旋状的线条体的方式涂布在所述球囊的外表面的话，通过一边使球囊相对于分配管旋转一边涂布涂敷溶液，可以容易地形成具有供球囊露出的间隙的涂敷层。

[0036] 另外，本发明的另外的用于球囊涂敷的定位方法是，用于在球囊导管的球囊的外

表面形成含有水不溶性药物的涂敷层的球囊涂敷的定位方法，包括如下定位工序，将在具有挠性的分配管(其用于供给含有水不溶性药物以及溶剂的涂敷溶液)相对于所述球囊未接触的状态下的、与该分配管的延伸方向垂直且通过所述球囊的轴心的面定义为基准面，假定所述分配管不弯曲的情况下所述开口部所处的假想位置处于下述位置，即，在自所述基准面起在所述分配管的喷出方向的反方向侧的区域中，以所述球囊的轴心为中心自所述基准面向所述球囊的旋转方向侧为0度以上40度以下的范围内的位置，以这种方式对所述分配管相对于所述球囊进行定位。上述构成的用于球囊涂敷的定位方法，以位于以球囊的轴心为中心自基准面向球囊的旋转方向侧为0度以上40度以下的范围内的方式，对分配管相对于球囊进行定位，因此，可抑制分配管由于其与球囊之间的摩擦而从接触位置脱离，可维持良好的接触，并且可以更自由地设定涂敷层中所含的药物的形态型、大小等。

[0037] 用于球囊涂敷的所述定位方法，如果还包括一边使所述分配管向所述球囊的轴心方向相对于该球囊相对移动，一边从所述开口部喷出所述涂敷溶液从而向所述球囊的外表面涂布的涂布工序的话，能够通过在定位工序中对球囊维持良好的接触的分配管向球囊涂布涂敷溶液，因此可以以高精度设定向球囊涂布的涂敷溶液的量、厚度等，从而可以更自由地设定涂敷层中所含的药物的形态型、大小等。

[0038] 在所述定位工序中，不使所述分配管接触所述球囊地向所述分配管的延伸方向移动该分配管之后，使该分配管向与所述分配管的延伸方向交叉的方向移动，从而使所述分配管的形成有开口部(其将所述涂敷溶液喷出)的端部侧与所述球囊的外表面接触，如果这样的话，在使分配管向延伸方向移动时，分配管与球囊不接触，从而减小对球囊的负担，并且没有必要设置确认是否在球囊中发生了变形、损伤的作业工序，从而提高了作业性。

[0039] 如果在使所述分配管的形成所述开口部的端部侧的侧面的连续长度与所述球囊的外表面接触的状态下，喷出所述涂敷溶液的话，则可以以水不溶性药物的结晶成为含有分别具有独立的长轴的多个长条体的形态型的方式，在分配管以及球囊之间赋予适当的接触。

[0040] 在所述接触工序中，如果一边使具有挠性的所述分配管弯曲一边使其压靠在所述球囊的外表面，从而喷出所述涂敷溶液的话，则即便球囊发生偏心，由于分配管追随着球囊而移动，因此也能够抑制球囊的损伤，同时可以良好地维持分配管对球囊的接触，并且可以更自由地设定涂敷层中所含的药物的形态型、大小等。

附图说明

[0041] 图1为示出用于进行实施方式的球囊涂敷方法的装置的概略图。

[0042] 图2为示出球囊导管的截面图。

[0043] 图3为示出在定位工序中将分配管的喷出端定位于球囊的基准点的状态的截面图。

[0044] 图4为示出在定位工序中将分配管的喷出端向Y轴方向移动了的状态的截面图。

[0045] 图5为示出在定位工序中将分配管的喷出端向Z轴方向移动了的状态的截面图。

[0046] 图6为示出分配管对球囊的接触位置的变形例的截面图，其中，(A)示出分配管的喷出方向与球囊的旋转为同方向的情况、(B)示出分配管的喷出方向与球囊的外周面垂直的情况。

[0047] 图7为示出实施例1中制作的涂敷层的基材表面上观察的结晶的2000倍的扫描电子显微镜(以下、有时称为SEM)图像的图。

[0048] 图8为示出实施例1中制作的涂敷层的基材表面上观察的结晶的1000倍的SEM图像的图。

[0049] 图9为示出实施例1中制作的涂敷层的基材表面上观察的结晶的400倍的SEM图像的图。

[0050] 图10为示出实施例1中制作的涂敷层的基材表面上以直角截面观察的结晶的4000倍的SEM图像的图。

[0051] 图11为示出实施例2中制作的涂敷层的基材表面上观察的结晶的2000倍的SEM图像的图。

[0052] 图12为示出实施例3中制作的涂敷层的基材表面上观察的结晶的2000倍的SEM图像的图。

[0053] 图13为实施例3中制作的涂敷层的基材表面上以直角截面观察的结晶的4000倍的SEM图像。

[0054] 图14为示出实施例4中制作的涂敷层的基材表面上观察的结晶的2000倍的SEM图像的图。

[0055] 图15为示出实施例5中制作的涂敷层的基材表面上观察的结晶的2000倍的SEM图像的图。

[0056] 图16为示出实施例6中制作的涂敷层的基材表面上观察的结晶的1000倍的SEM图像的图。

[0057] 图17为示出实施例6中制作的涂敷层的基材表面上观察的结晶的2000倍的SEM图像的图。

[0058] 图18为示出比较例1中制作的涂敷层的基材表面上观察的结晶的2000倍的SEM图像的图。

[0059] 图19为示出对实施例7中制作的球囊的表面拍摄的照片的图。

[0060] 图20为示出图19所示的球囊的中央部P1中的、涂敷层的基材表面上观察的结晶的1000倍的激光显微镜图像的图。

[0061] 图21为示出对实施例8中制作的球囊的表面拍摄的照片的图。

[0062] 图22为示出图21所示的球囊的中央部P2中的、涂敷层的基材表面上观察的结晶的1000倍的激光显微镜图像的图。

[0063] 图23为示出对实施例9中制作的球囊的表面拍摄的照片的图。

[0064] 图24为示出图23所示的球囊的中央部P3中的、涂敷层的基材表面上观察的结晶的1000倍的激光显微镜图像的图。

[0065] 图25为示出对比较例2中制作的球囊的表面拍摄的照片的图。

[0066] 图26为示出图25所示的球囊的中央部P4中的、涂敷层的基材表面上观察的结晶的1000倍的激光显微镜图像的图。

[0067] 图27为示出对比较例3中制作的球囊的表面拍摄的照片的图。

[0068] 图28为示出图27所示的球囊的中央部P5中的、涂敷层的基材表面上观察的结晶的1000倍的激光显微镜图像的图。

[0069] 图29为示出对比较例4中制作的球囊的表面拍摄的照片的图。

[0070] 图30为示出图29所示的球囊的中央部P6中的、涂敷层的基材表面上观察的结晶的1000倍的激光显微镜图像的图。

[0071] 图31为以坐标示出分配管对球囊的接触位置的图。

[0072] 图32为对实施例10中制作的球囊的表面拍摄的照片的图，(A)为基端部、(B)为中央部、(C)为前端部。

[0073] 图33为对实施例11中制作的球囊的表面拍摄的照片的图，(A)为基端部、(B)为中央部、(C)为前端部。

[0074] 图34为对实施例12中制作的球囊的表面拍摄的照片的图，(A)为基端部、(B)为中央部、(C)为前端部。

[0075] 图35为对实施例13中制作的球囊的表面拍摄的照片的图，(A)为基端部、(B)为中央部、(C)为前端部。

[0076] 图36为对实施例14中制作的球囊的表面拍摄的照片的图，(A)为基端部、(B)为中央部、(C)为前端部。

[0077] 图37为对实施例15中制作的球囊的表面拍摄的照片的图，(A)为基端部、(B)为中央部、(C)为前端部。

[0078] 图38为对比较例5中制作的球囊的表面拍摄的照片的图，(A)为基端部、(B)为中央部、(C)为前端部。

[0079] 图39为示出分配管对球囊的接触长度的截面图。

[0080] 图40为以坐标示出对于不同分配管直径而言，管对球囊的接触位置的图。

[0081] 图41为示出对实施例22中制作的球囊的表面拍摄的照片的图。

[0082] 图42为示出图41所示的球囊的中央部中的、涂敷层的基材表面上观察的结晶的2000倍的SEM图像的图。

[0083] 图43为示出对实施例23中制作的球囊的表面拍摄的照片的图。

[0084] 图44为示出图43所示的球囊的中央部中的、涂敷层的基材表面上观察的结晶的2000倍的SEM图像的图。

[0085] 图45为示出对实施例24中制作的球囊的表面拍摄的照片的图。

[0086] 图46为示出图45所示的球囊的中央部中的、涂敷层的基材表面上观察的结晶的2000倍的SEM图像的图。

[0087] 图47为示出对实施例25中制作的球囊的表面拍摄的照片的图。

[0088] 图48为示出图47所示的球囊的中央部中的、涂敷层的基材表面上观察的结晶的2000倍的SEM图像的图。

具体实施方式

[0089] 以下，参照附图说明本发明的实施方式。需要说明的是，为了便于说明，有时附图的尺寸比例夸大而与实际比例不同。

[0090] 本发明的实施方式的球囊涂敷方法是在球囊的表面形成含有水不溶性药物的涂敷层的球囊涂敷方法，并通过图1所示球囊涂敷装置50来实施。需要说明的是，在本说明书中，将球囊导管10的插入于生物体管腔的一侧称为“前端”或“前端侧”，将进行操作的手边

侧称为“基端”或“基端侧”。

[0091] 首先，说明球囊导管10的结构。如图2所示，球囊导管10包括：长条的导管主体部20；设于导管主体部20的前端部的球囊30；固定于导管主体部20的基端的毂部40。

[0092] 导管主体部20包括：前端及基端开口的呈管状体的外管21；配置于外管21内部的内管22。在外管21与内管22之间形成有供用于使球囊30扩张的扩张用流体流通的扩张内腔23，在内管22的内侧形成有供导丝穿通的导丝内腔24。

[0093] 球囊30的前端侧粘接于内管22，基端侧粘接于外管21，球囊30的内部与扩张内腔23连通。在球囊30的轴心方向X的中央部形成有在扩张时外径相等的圆筒状的直线部31(扩张部)，在直线部31的轴心方向X的两侧形成有外径逐渐变化的锥部33。并且，在直线部31的整个外表面形成含有药物的涂敷层32。需要说明的是，在球囊30形成涂敷层32的范围不仅限于直线部31，除了直线部31之外可以包括锥部33的至少一部分，或者也可以仅是直线部31的一部分。

[0094] 毂部40包括：与外管21的扩张内腔23连通而作为供扩张用流体流入流出的端口发挥作用的第一开口部41；供导丝内腔24穿通的第二开口部42。在第二开口部42设有抑制血液流出的止血阀43。

[0095] 球囊30优选具有一定程度的柔性，以及能够在到达血管、组织等时扩张从而从其表面具有的涂敷层32释放药物的一定程度的硬度。具体而言，由金属、树脂构成，但优选设有涂敷层32的球囊30的至少表面由树脂构成。球囊30的至少表面的构成材料，例如可以使用：聚乙烯、聚丙烯、聚丁烯、乙烯-丙烯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、离聚物、或他们两种以上的混合物等的聚烯烃、软质聚氯乙烯树脂、聚酰胺、聚酰胺弹性体、聚酯、聚酯弹性体、聚氨酯、氟树脂等热塑性树脂、硅橡胶、胶乳橡胶等。其中，优选列举聚酰胺类。即，涂敷药物的医疗器械的扩张部的表面的至少一部分为聚酰胺类。作为聚酰胺类，只要是具有酰胺键的聚合物的话没有特别限定，但可列举例如，聚己二酰丁二胺(尼龙46)、聚己内酰胺(尼龙6)、聚己二酰己二胺(尼龙66)、聚癸二酰己二胺(尼龙610)、聚十二烷二酰己二胺(尼龙612)、聚十一内酰胺(尼龙11)、聚十二内酰胺(尼龙12)等均聚物、己内酰胺/十二内酰胺共聚物(尼龙6/12)、己内酰胺/氨基十一烷酸共聚物(尼龙6/11)、己内酰胺/ω-氨基壬酸共聚物(尼龙6/9)、己内酰胺/己二酸六亚甲基二铵(尼龙6/66)等共聚物、己二酸与间苯二甲胺的共聚物、或者己二胺与间、对-苯二甲酸的共聚物等芳香族聚酰胺等。此外，作为以尼龙6、尼龙66、尼龙11、尼龙12等作为硬链段、以聚亚烷基二醇、聚醚或者脂肪族聚酯等作为软链段的嵌段共聚物即聚酰胺弹性体，也可作为本发明的医疗用具的基材。上述聚酰胺类可以单独使用1种或组合2种以上使用。

[0096] 通过后述的涂敷方法，在球囊30的基材的表面上直接、或者介由底涂层等前处理层从而形成涂敷层32。

[0097] 接着，说明球囊涂敷装置50。如图1所示，球囊涂敷装置50包括：保持球囊导管10而使其以球囊30的轴心X为中心旋转的旋转机构部60；支承球囊导管10的支承台70；设置有向球囊30的外表面涂布涂敷溶液的分配管94的涂布机构部90；用于使分配管94相对于球囊30移动的移动机构部80；控制球囊涂敷装置50的控制部100。

[0098] 旋转机构60保持球囊导管10的毂部40，并通过内置的电动机等驱动源而使球囊导管10旋转。球囊导管10在导丝内腔24内穿通芯材61并予以保持，并且通过芯材61防止涂敷

液向导丝内腔24内流入。而且，球囊导管10以覆盖扩张内腔23的方式在毂部40的第一开口部41覆盖盖子63，能够在使球囊30扩张时将扩张用流体密封。

[0099] 支承台70包括在内部收纳导管主体部20并以使导管主体部20可旋转的方式加以支承的管状的基端侧支承部71、和以使芯材61能够旋转的方式支承该芯材61的前端侧支承部72。需要说明的是，如果可能的话，前端侧支承部72可以无芯材61而以使导管主体部20的前端部能够旋转的方式支承该导管主体部20的前端部。

[0100] 移动机构部80包括：移动台81，其能够向与球囊30的轴心X平行的方向直线移动；管定位部82，其还载置有移动台81，并且用于使分配管94向与轴心X正交的Y轴方向以及Z轴方向(参照图5)移动。移动台81通过内置的电动机等驱动源从而可以直线移动，并且在移动台81载置有涂布机构部90，并且使涂布机构部90向沿着球囊导管10的轴心X的两个方向直线移动。管定位部82包括：固定分配管94的管固定部83；使管固定部83向Y轴方向以及Z轴方向移动的驱动部84。驱动部84例如通过具有2轴滑动结构，从而可以使管固定部83向Y轴方向以及Z轴这两方向移动，所述2轴滑动结构通过内置的电动机、气缸等驱动源而能够移动。需要说明的是，分配管94在与球囊导管10的轴心X正交的面上移动的Y轴方向以及Z轴方向并非一定要定义为铅直方向以及水平方向。

[0101] 涂布机构部90包括：收纳涂敷溶液的容器92；以任意的送液量输送涂敷溶液的送液泵93；将涂敷溶液涂布于球囊30的分配管94。

[0102] 送液泵93例如是注射泵，通过控制部100而被控制，能够从容器92经由吸引管91吸引涂敷溶液，并经由供给管96以任意的送液量向分配管94供给涂敷溶液。送液泵93设置于移动台81，可以通过移动台81的移动而直线移动。需要说明的是，送液泵93只要是能输送涂敷溶液即可，不限于注射泵，例如可以是管泵。

[0103] 分配管94与供给管96连通，并且是将从送液泵93介由供给管96供给的涂敷溶液向球囊30的外表面喷出的部件。分配管94为具有挠性的圆管状的部件。分配管94上端固定在管固定部83，并且从管固定部83向铅直方向下方延伸，在作为下端的喷出端97形成开口部95。通过使移动台81移动，分配管94能够与在移动台81设置的送液泵93一起向沿着球囊导管10的轴心方向X的两个方向直线移动。另外，如图1、5所示，分配管94通过驱动部84能够在与轴心方向X正交的面上，向2个不同的方向(在本实施方式中，为作为铅直方向的Y轴方向以及作为水平方向的Z轴方向)移动，并且分配管94的端部侧的侧面的一部分(分配管94的延伸方向上的连续长度的部位)以与球囊外表面接触的方式配置。分配管94可以在压靠于球囊30而弯曲的状态下，向球囊30的外表面供给涂敷溶液。或者，也可以配置为，分配管94前端的端部侧以相对于分配管94的长轴形成一定角度的方式预先赋形地弯曲，弯曲了的分配管94前端的侧面或者其至少一部分与球囊外表面接触。此时，喷出端存在于分配管94的最前端。

[0104] 需要说明的是，分配管94只要能够供给涂敷溶液即可，也可以不是圆管状。另外，分配管94只要能够自开口部95喷出涂敷溶液即可，也可以不在铅直方向上延伸。

[0105] 分配管94优选为柔软的材料，以便降低对球囊30的接触负担，并且通过弯曲能够吸收随着球囊30的旋转而产生的接触位置的变化。分配管94的构成材料例如使用聚乙烯、聚丙烯等聚烯烃；环状聚烯烃；聚酯；聚酰胺；聚氨酯；PTFE(聚四氟乙烯)、ETFE(四氟乙烯/乙烯共聚物)、PFA(四氟乙烯/全氟烷基乙烯基醚共聚物)、FEP(四氟乙烯/六氟丙烯共聚物)

等的氟系树脂;等,但如果是具有挠性而能够变形的话,没有特别限定。

[0106] 分配管94的外径没有特别限定,例如为0.1mm～5.0mm、优选0.15mm～3.0mm、更优选0.3mm～2.5mm。并且,分配管94的内径没有特别限定,例如为0.05mm～3.0mm、优选0.1mm～2.0mm、更优选0.15mm～1.5mm。分配管94的长度没有特别限定,可以为在球囊直径的5倍以内的长度,例如为1.0mm～50mm、优选3mm～40mm、更优选5mm～35mm。

[0107] 控制部100例如由计算机构成,统括控制旋转机构部60、移动机构部80以及涂布机构部90。因而,控制部100能够统括控制球囊30的旋转速度、分配管94相对于球囊30的初期定位、分配管94相对于球囊30的向轴心方向X的移动速度、自分配管94的药物喷出速度等。

[0108] 涂敷溶液包含水不溶性药物以及溶剂。在向球囊30的外表面供给涂敷溶液之后,溶剂挥发,由此在球囊30的外表面形成具有结晶层和/或非晶层的涂敷层32。球囊30以及涂敷层32可以作为在生物体内将药物缓缓溶出的药物洗脱球囊。

[0109] (水不溶性药物)

[0110] 水不溶性药物是指不溶于水或难溶于水的药物,具体而言,相对于水的溶解度为pH5～8、小于5mg/mL。其溶解度可以是小于1mg/mL,进而可以小于0.1mg/mL。水不溶性药物包括脂溶性药物。

[0111] 若干优选的水不溶性药物的例子包括:免疫抑制剂、例如含有环孢菌素的环孢菌素类、雷帕霉素等免疫活性剂、紫杉醇等抗癌剂、抗病毒剂或抗菌剂、抗新生组织剂、镇痛剂及抗炎药、抗生素、抗癫痫剂、抗焦虑药、抗麻醉剂、拮抗剂、神经元药、抗胆碱作用剂以及胆碱作用剂、抗毒蕈碱剂以及毒蕈碱剂、抗肾上腺素作用剂、抗心律失常药、抗高血压药、激素药以及营养剂。

[0112] 作为水不溶性药物,优选是选自由雷帕霉素、紫杉醇、多西他赛及依维莫司构成的组中的至少一种。在本说明书中,只要具有与雷帕霉素、紫杉醇、多西他赛,依维莫司同样的药效,则包括它们的类似体及/或他们的衍生物。例如,紫杉醇和多西他赛为类似体的关系,雷帕霉素和依维莫司为衍生物的关系。上述中进一步优选紫杉醇。

[0113] 水不溶性药物还可包含赋形剂。赋形剂只要是容许作为医药的即可,没有特别限定,例如可列举,水溶性聚合物、糖、造影剂、柠檬酸酯、氨基酸酯、短链一元羧酸的甘油酯、容许作为医药的盐以及表面活性剂等。

[0114] 赋形剂优选为相对于水不溶性药物而言为少量,优选是不形成基质(日语为“マトリクス”)。而且,赋形剂优选是不含有胶束、脂质体、造影剂、乳化剂、表面活性剂,但也可以含有上述物质。此外,赋形剂优选是不含有聚合物而仅含有低分子的化合物。

[0115] 对溶剂没有特别限定,可列举四氢呋喃、乙醇、甘油(也称为丙三醇或者丙烷-1,2,3-三醇)、丙酮、甲醇、二氯甲烷、己烷、乙酸乙酯以及水。其中,优选四氢呋喃、乙醇、丙酮、水中的若干溶剂的混合溶剂。

[0116] 接着,说明使用上述的球囊涂敷装置50而在球囊30的表面形成含有水不溶性药物的涂敷层32的球囊涂敷方法。

[0117] 开始,从球囊导管10的第一开口部41向球囊30内供给扩张用的流体,在使球囊30扩张的状态下在第一开口部41覆盖盖子63将其密封,维持使球囊30扩张的状态。需要说明的是,也可以不使球囊30扩张而在球囊30的表面形成涂敷层32,在该情况下,不需要向球囊30内供给扩张用的流体。

[0118] 接着，在分配管94未接触球囊30的外表面的状态下，将球囊导管10以能够旋转的方式设置在支承台70上、将毂部40连结于旋转机构部60。

[0119] 接着，将分配管94相对于球囊30定位(定位工序)。在定位工序中，首先，调节移动台81的位置，从而进行分配管94向X轴方向的定位。此时，将分配管94定位于在球囊30中形成涂敷层32的最前端侧的位置。

[0120] 接着，使驱动部84工作，如图3所示，在分配管94未弯曲的状态下，将分配管94的喷出端97定位在预先设定的基准点B。基准点B为这样的位置，即，在与分配管94延伸的方向(本实施方式中为铅直方向)垂直且通过球囊30的轴心X的基准面A(本实施方式中为水平面)中，球囊30的向分配管94的喷出方向的反方向(本实施方式中为上方向)旋转的位置。因而，球囊30在与分配管94接触的位置处，向涂敷溶液自分配管94的喷出方向的反方向旋转。需要说明的是，分配管94延伸的方向可以不是铅直方向、基准面A也可以不是水平面。

[0121] 接着，如图4所示，通过驱动部84，进行分配管94的喷出端97在Y轴方向(铅直方向)的定位。此时，分配管94从球囊30的外表面一时离开。

[0122] 接着，如图5所示，通过驱动部84，进行分配管94的喷出端97在Z轴方向(水平方向)的定位。此时，分配管94接近球囊30的外表面，以向球囊30压靠从而弯曲或者不压靠不弯曲的方式与球囊30接触。此时，分配管94为球囊直径的5倍以内的长度即可，并且前端的端部侧的侧面以接触球囊表面的方式配置。分配管94一边向Z轴方向移动一边与球囊30接触，由此从分配管94的侧面侧，分配管94与球囊30接触。因此，分配管94能够以向与延伸方向正交的方向逃逸的方式弯曲，因此球囊30不易损伤。与此相对，在使分配管94一边向延伸方向移动一边使开口部95与球囊30碰触的方式与球囊30接触的情况下，对球囊30的负担变大，球囊30变形、也不能否认根据情况会损伤的可能性，因此，就需要设置确认在球囊30中是否发生了变形、损伤的作业工序。然而，如上所述，通过使分配管94一边向Z轴方向移动一边从侧面测与球囊30进行接触，则没有必要设置确认在球囊30中是否发生了变形、损伤的作业工序，从而提高了作业性。

[0123] 另外，分配管94在先进行在Y轴方向的定位，之后进行在Z轴方向的定位，因此在Y轴方向上移动从而一时从球囊30脱离之后，在Z轴方向上移动从而与球囊30接触。因此，例如，通过先进行在Z轴方向的定位，从而与在使分配管94以相对于球囊30压靠的方式移动之后、进行在Y轴方向上的定位而一边使分配管94在球囊30的外表面上滑动一边移动的情况相比，对球囊30的负担降低，并且没有必要设置确认在球囊30中是否发生了变形、损伤的作业工序，从而提高了作业性。

[0124] 将分配管94定位之后，由于分配管94以直线状形成，因此，喷出端97与球囊30接触的位置为与基准面A一致的位置，或者在较基准面A更靠分配管94的喷出方向的反方向侧(本实施方式中，为上方侧)。需要说明的是，在分配管94非直线状的情况下，分配管94也可以在较基准面A更靠分配管94的喷出方向侧(本实施方式中，为下方侧)的位置。

[0125] 并且，在假定分配管94不弯曲的情况下，分配管94的喷出端97所能处的假想位置V优选为自基准面A向球囊30的旋转方向为0度以上40度以下的角度θ。需要说明的是，假想位置V是，通过驱动部84将喷出端97由基准点B向Y轴方向以及Z轴方向移动时，若分配管94未弯曲时喷出端97所移动的位置，并且没有必要考虑分配管94的弯曲，而是仅由通过驱动部84在Y轴方向以及Z轴方向上的移动距离来定义，因此，可容易地控制。

[0126] 并且，通过使假想位置V在自基准面A向球囊30的旋转方向为0度以上40度以下的范围内，在后述的涂布工序中，如图5中双点划线所示，通过分配管94与球囊30之间的摩擦力，能够抑制分配管94从接触位置脱离。即，若分配管94以喷出方向为球囊30的旋转方向的反方向的方式与球囊30接触的话，根据条件，分配管94的喷出方向易于向与球囊30的旋转方向同方向的稳定的位置移动，但通过使假想位置V位于上述范围，可以将喷出端97良好地维持在喷出方向为球囊30的旋转方向的反方向的位置。

[0127] 需要说明的是，如图6(A)所示，分配管94的喷出方向可以与球囊30的旋转方向为同方向。另外，如图6(B)所示，分配管94的喷出方向也可以与球囊30的外周面垂直。

[0128] 另外，将分配管94在球囊30的外表面定位的工序不限于上述顺序，例如，也可以使分配管94在Z轴方向移动从而与球囊30的外表面接触之后，使分配管94在Y轴方向移动。另外，也可以通过使分配管94在Y轴方向移动从而与球囊30的外表面接触。

[0129] 接着，一边通过送液泵93调节送液量一边向分配管94供给涂敷溶液，并通过旋转机构部60使球囊导管10旋转，同时使移动台81移动，从而使分配管94沿着X方向缓缓向基端方向移动。通过使分配管94相对于球囊30而相对移动，自分配管94的开口部95喷出的涂敷溶液一边在球囊30的外周面上描绘螺旋一边涂布(涂布工序)。此时，在球囊30的外表面的向分配管94的喷出方向的反方向(本实施方式中为上方向)旋转的位置处涂布涂敷溶液后，球囊30的外表面的涂布了涂敷溶液的部位不与其他部件(例如，喷出方向与旋转方向为顺向的分配管)接触。通过使涂布了涂敷溶液的部位不与例如喷出方向与旋转方向为顺向的分配管接触，防止了阻碍生成“水不溶性药物的结晶包含分别独立的长轴的多个长条体的形态型”的可能性，在生成后，能防止形态型的破坏。

[0130] 分配管94的移动速度没有特别限定，例如为0.01～2mm/sec、优选0.03～1.5mm/sec、更优选0.05～1.0mm/sec。涂敷溶液自分配管94的喷出速度没有特别限定，例如为0.01～1.5μL/sec、优选0.01～1.0μL/sec、更优选0.03～0.8μL/sec。球囊30的旋转速度没有特别限定，例如为10～300rpm、优选30～250rpm、更优选50～200rpm。涂布涂敷溶液时的球囊30的直径没有特别限定，例如为1～10mm、优选2～7mm。

[0131] 球囊导管10旋转的话，虽然由于沿着球囊30的轴心方向X的弯曲球囊30有时发生偏心，但由于分配管94具有挠性，因此即便球囊30发生偏心、由于分配管94追随着球囊30而移动，因此可以良好地维持接触。由此，能够抑制涂布的涂敷溶液的厚度偏差，并且容易调节涂敷层32的厚度、形态型。

[0132] 此后，使在球囊30的表面涂布的涂敷溶液中所含的溶剂挥发，从而在球囊30的表面形成含有水不溶性药物的涂敷层32。可根据溶剂而适当设定挥发时间，例如，为数秒～数百秒左右。

[0133] 涂敷层32中所含的的药物量没有特别限定，能够含有0.1μg/mm^2～10μg/mm^{2}的密度、优选0.5μg/mm^2～5μg/mm^{2}的密度、更优选0.5μg/mm^2～4μg/mm^{2}的密度、还更优选1.0μg/mm^2～3.5μg/mm^{2}的密度。

[0134] 并且，朝向分配管94的开口部95的延伸方向(喷出方向)为球囊30的旋转方向的反方向，由此，在球囊30的外表面形成的涂敷层32的水不溶性药物包含下述形态型而形成，该形态型为结晶包含分别具有独立的长轴的多个长条体的形态型。

[0135] 具有结晶包含分别具有独立的长轴的多个长条体的形态的涂敷层32中，形成了分

别独立的长条体形状的状态的多个长条体包含在基材(球囊30的外表面)中。多个长条体既可以相对于球囊表面而言大致向周向外侧伸出、也可以配置在与周向大致平行的方向。多个长条体既可以以组合这些形态而成的状态存在,也可以以相邻的多个长条体彼此形成不同角度的状态接触而存在。多个长条体也可以在球囊表面上隔着空间(不含结晶的空间)而分布。具体而言,作为涂敷层32而优选的是如下这样的层:由水不溶性药物的结晶形成的具有长轴的多个长条体以毛刷状存在。多个长条体在基材表面上以圆周状的毛刷状配置。各个所述长条体独立存在,并且具有一定长度,并且该长度部分的一端(基端)固定在基材表面。所述长条体不与相邻的长条体形成复合的结构,没有连结。所述结晶的长轴大致为直线状。所述长条体相对于该长条体的长轴所交的基材表面形成预定的角度。预定的角度为45度～135度的范围。优选地,作为预定的角度可列举70度～110度的范围,还更优选地,作为预定的角度可列举80度～100度的范围。更优选地,所述长条体的长轴相对于基材表面形成大致90度的角度。所述长条体至少在其前端附近为中空的。与所述长条体的长轴成直角的(垂直的)面中的长条体的截面具有中空。具有该中空的长条体在与长轴成直角(垂直)的面中的长条体的截面为多角形。该多角形例如为4角形、5角形、6角形等。因而,长条体形成为如下的长条多面体:具有前端(或者前端面)与基端(或者基端面),并且前端(或者前端面)与基端(或者基端面)之间的侧面由多个大致平面构成。该结晶形态型(中空长条体结晶形态型)在基材表面中构成某平面的整体或者至少一部分。例如,包含中空长条体结晶形态型的层为具有以图7～图17的SEM图像所示的结晶形态型的层。

[0136] 具有包含中空长条体结晶的形态型的层的特征如下所述。

[0137] (1)为具有独立的长轴的多个长条体(棒状体),长条体为中空的。长条体为棒状。

[0138] (2)为具有长轴的长条体,多数情况下是与长轴成直角的面中的长条体的截面为多角形的多面体。所述长条体结晶的50体积%以上为长条多面体。多面体的侧面主要为4面体。有时,所述长条多面体具有由顶点在长轴向上延伸的凹角所形成的多个面(沟)。本文所述的凹角,意思是与长轴成直角的面中的、长条体的截面的多角形的内角的至少一个为大于180度的角。

[0139] (3)具有长轴的长条体多数情况下为长条多角体。以与长轴垂直的截面而论,其截面为多角形、并且观察到4角形、5角形、6角形。

[0140] (4)具有独立的长轴的多个长条体,多个长条体以其长轴相对于基材表面在预定的范围的角度、优选45度～135度的范围内并列,即,多个、具有独立的长轴的长条体在基材表面中大致均一地林立。林立区域在基材表面上向周向以及轴向延伸从而大致均一地形成。各个独立的长条体相对于基材表面的角度在预定的范围内既可分别不同也可以相同。

[0141] (5)具有独立的长轴的各个长条体的长度部分的一端(基端)固定在基材表面。

[0142] (6)与基材表面相近的部分的形态有时为颗粒状、短棒状、短曲线状的结晶层叠。对于具有长轴的长条体而言,在基材表面直接或间接地存在具有长轴的长条体。因而,在所述层叠之上,有时具有长轴的长条体林立。

[0143] (7)具有长轴的长条体的轴向的长度优选5μm～20μm、更优选9μm～11μm、还更优选在10μm左右。具有长轴的长条体的直径优选0.01μm～5μm、更优选0.05μm～4μm、还更优选0.1μm～3μm。

[0144] (8)含有中空长条体结晶形态型的层的表面中,不混合存在其他的形态型(例如,

无定型的板状的形态型)，作为结晶形态，50体积％以上、更优选70体积％以上为上述(1)至(7)的结晶形态型。更优选地，大致所有的形成(7)的结晶形态型。

[0145] (9)在中空长条体结晶形态型中，包含构成结晶的水不溶性药物的涂敷层中，可存在其他的化合物。此时，该化合物分配并存在于林立在球囊基材表面上的多个水不溶性药物的结晶(长条体)之间的空间。这种情况下，关于构成涂敷层的物质的比例，水不溶性药物的结晶一方占有远远大于其他化合物的大体积。

[0146] (10)对于中空长条体结晶形态型而言，构成结晶的水不溶性药物存在于球囊的基材表面上。具有构成结晶的水不溶性药物的、球囊基材表面上的涂敷层中不形成基于赋形剂的基质。因而，构成结晶的水不溶性药物没有附着在基质物质中。构成结晶的水不溶性药物也没有埋入基质物质中。

[0147] (11)对于中空长条体结晶形态型而言，涂敷层也可以含有在基材表面具有规律性地配置的水不溶性药物的结晶颗粒、以及在所述结晶颗粒之间不规律配置的、由赋形剂形成的赋形剂颗粒。此时，所述赋形剂的分子量比水不溶性药物的分子量小。因而，对于基材的每规定面积，赋形剂颗粒所占的比例相对于所述结晶颗粒所占的比例更少，所述赋形剂颗粒不形成基质。这里，水不溶性药物的结晶颗粒也可以是上述长条体的一个、赋形剂颗粒以远远小于水不溶性药物的结晶颗粒的状态存在、并且分散在水不溶性药物的结晶颗粒之间，因此，有时通过SEM图像或者激光显微镜图像观察不到。

[0148] 作为涂敷层，中空长条体的形态型的结晶层在将药物涂敷在医疗器械的基材表面上从而送达至体内时，毒性低、并且狭窄抑制效果高。作为其理由，发明人认为，具有某特定结晶形态的药物向组织移动之后的溶解性和组织内滞留性产生影响。对于含有中空长条体结晶形态的水不溶性药物而言，在药物移动到组织时，结晶的一个单位变小，因此对组织的渗透性变好，并且由于具有良好的溶解性，因此能够有效作用从而能够抑制狭窄。另外，由于药物较少以大块残留在组织中，因此认为毒性变低。

[0149] 另外，包含中空长条体结晶形态型的层为，多个具有长轴的大致均一的长条体、并且具有规律性地在基材表面大致均一地并列的形态型。因而，移动至组织的结晶的大小(长轴向的长度)小至约10μm。因此，均一地作用于病变患部，并且组织渗透性高。此外，移动的结晶的尺寸较小，因此认为，不存在过量的药物以过长时间停留在患部的情况，不会表现出毒性，并且表现出高的狭窄抑制效果。

[0150] 分配管94的喷出方向为球囊30的旋转方向的反方向，由此，涂敷层32的水不溶性药物以含有中空长条体结晶形态型的形态型而形成，对于该原理认为是如下等：自开口部95喷出在球囊30上的涂敷溶液伴随旋转受到来自分配管94的刺激。并且，在使分配管94的端部侧的侧面的一部分(分配管94的延伸方向上的连续长度的部位)接触球囊30的外表面的状态下，自开口部95将涂敷溶液喷出在球囊30上，因此，能够在分配管94以及球囊30之间赋予适当的接触，以使得成为水不溶性药物的结晶包含分别具有独立的长轴的多个长条体的形态型。

[0151] 另外，在球囊30朝向铅直方向上侧旋转的区域中，自开口部95将涂敷溶液喷出在球囊30上，因此，通过向下方延伸，可以容易地将易于喷出涂敷溶液的分配管94的喷出方向设定为球囊30的旋转方向的反方向。

[0152] 并且，与球囊30接触的分配管94的构成材料若为聚乙烯、聚丙烯等聚烯烃(不含氟

素的聚烯烃)，则与PTFE等氟系树脂制的管相比，耐有机溶剂性低，但是与有机溶剂的亲和性高并且接触角变小，在开口部95或者对球囊30的接触部位中，涂敷溶液由于材料的特性而不易排斥。因此，在球囊30的外表面难以发生涂敷溶液的涂布不均，并且能够以高精度调节涂敷层的均一度。即，通过有意地将不如氟系树脂那样高的耐有机溶剂性的材料用于分配管94，可以使涂敷溶液向球囊30的外表面的涂布不均难以发生。另外，在分配管94的构成材料为聚乙烯、聚丙烯等聚烯烃的情况下，通过调节分配管94的移动速度、涂敷溶液的喷出速度以及球囊30的旋转速度中的至少一者，还可以在球囊30的外表面产生涂敷溶液的涂布不均。因此，通过由聚乙烯、聚丙烯等聚烯烃形成分配管94，能够任意地控制涂敷层的均一度的高低。

[0153] 另外，若分配管94的构成材料为PTFE、ETFE、PFA、FEP等氟系树脂，则对有机溶剂的亲和性低并且接触角变大，在开口部95或者对球囊30的接触部位中，涂敷溶液由于材料的特性而被强烈排斥，并且能够在球囊30的外表面容易产生溶液的涂布不均(不均一性)。涂敷溶液的涂布不均多的情况下，使球囊30中形成的涂敷层32所含的药物的总量相等，同时可以增多所涂布的各部位中的药物量，从而能够不增加对生物体的负担，而使药物有效地产生作用。并且，涂布不均优选为具有规律性的不均一性、并且沿着球囊30的轴心方向X而以线状涂布的部位并列的条纹模样(螺旋状线条体)。通过使球囊30相对于分配管94一边旋转、一边涂布涂敷溶液，由此，能够一边产生条纹模样的涂布不均一边容易地形成涂敷层32。需要说明的是，涂布不均不限于条纹模样，并且也可以是例如形成极端的浓淡相的状态。

[0154] 并且，在涂布工序中，使用由聚烯烃形成的分配管94、以及由氟系树脂形成的其他分配管94这两者，利用上述不同的特性，也可以控制涂敷层32的均一度。在使用不同特性的分配管94这两者的时候，例如，在依次涂敷多个球囊导管10的球囊30时，可以进行根据球囊30变更分配管94的控制。或者，也可以在一个球囊30中，进行根据部位来变更分配管94的控制。

[0155] 向球囊30的外表面涂布的药物可以是结晶型、非结晶质(无定型)型、以及他们的混合型等不同的形态型。即便在药物为结晶型的情况下，也存在结晶结构不同的各种各样的形态型。此外，结晶或非晶也可以以在涂敷层32中具有规律性的方式配置，但也可以不规则地配置。

[0156] 若分配管94与球囊30的外表面接触，则载荷作用于球囊30。在载荷作用于球囊30的表面的状态下，通过球囊30的旋转，在接触部位产生摩擦力。并且，若朝向分配管94的开口部95的延伸方向(喷出方向)为球囊30的旋转方向的反方向，则通过球囊30的旋转，摩擦力增大，从而诱发结晶的形成。

[0157] 另外，通过使摩擦力增大，能够对分配管94的接触下的涂敷溶液施加更大的刺激(分子振动)，据认为有促进结晶核的诱发的效果。即，通过使分配管94的喷出方向为球囊30的旋转方向的反方向，摩擦力增大，因此能够期待形成更多的结晶核。

[0158] 另外，通过持续地对涂敷溶液施加一定力的刺激，还能期待形成一定大小的结晶核的效果。

[0159] 另外，通过分配管94的喷出方向为球囊30的旋转方向的反方向，摩擦力增大，因此，即便是外表面平滑并且难以产生摩擦力的球囊30，也能良好地产生摩擦力从而诱发结

晶的形成。因而，通过使分配管94的喷出方向为球囊30的旋转方向的反方向，根据球囊30的材质或外表面的状态，能够任意地产生所希望的摩擦力，并且能够形成所期望的结晶。

[0160] 另外，一边使分配管94的侧面接触球囊30，一边使球囊30在分配管94的喷出方向的反方向上旋转，由此，自喷出端97喷出的涂敷溶液在平滑的球囊30上薄薄地展开，从而能够形成均一厚度的涂敷层32。

[0161] 需要说明的是，关于分配管94与球囊30的外表面接触的长度，如图39所示，可以假想地作为理论值而算出，即定义为在假定分配管94不弯曲的情况下，自分配管94与球囊30的外表面交叉的交点N起、至分配管94的喷出端97止的长度L。需要说明的是，对于作为理论值的接触长度L，没有考虑球囊30的旋转。因而，为静止时的值。

[0162] 分配管94相对于球囊30的外表面的接触长度L没有特别限定，优选0～4.0mm、更优选1.0～4.0mm。若接触长度L过大，则摩擦力变大、不能维持分配管94相对于球囊30的接触位置，从而在途中，分配管94的前端部容易向喷出方向与球囊30的旋转方向呈同向的位置移动。

[0163] 另外，由于分配管94而向球囊30施加的载荷优选0～158mN，更优选1～158mN。若对球囊30的载荷过大，则摩擦力变大，不能维持分配管94相对于球囊30的接触位置，从而在途中，分配管94的前端部容易向喷出方向与球囊30的旋转方向呈同向的位置移动。

[0164] 并且，通过一边使球囊30旋转、一边使分配管94缓缓向轴心方向X移动，从而在球囊30的外表面，朝向轴心方向X缓缓地形成涂敷层32。在球囊30的涂敷范围的整体上形成涂敷层32之后，使旋转机构部60、移动机构部80以及涂布机构部90停止。

[0165] 此后，将球囊导管10从球囊涂敷装置50取出，从而结束球囊30的涂敷。

[0166] 如上所述，本实施方式的球囊涂敷方法，以使开口部95朝向球囊30的旋转方向的反方向的方式使分配管94与球囊30的外表面接触，从而将涂敷溶液喷出，因此，在球囊30的外表面形成的涂敷层32的水不溶性药物能够以结晶包含分别具有独立的长轴的多个长条体的形态型而形成。多个长条体既可以相对于球囊表面向大致周向外侧伸出、也可以配置在与周向大致平行的方向。多个长条体配置的方向既可以是固定的、也可以是随机地朝向多个方向配置。多个长条体既可以以组合这些形态而成的状态存在，也可以以相邻的多个长条体彼此形成不同角度的状态接触而存在。在多个长条体的形成过程及/或形成之后的过程中，形成为结晶不包含非长条体的形状、融合从而不呈现长条体的轮廓的结构(例如，平坦地在球囊表面上延伸的结构)。本实施方式的球囊涂敷方法，能够在球囊表面上，以没有不存在药物结晶(多个长条体)的区域的方式(进行了涂敷的区域中，全部形成药物结晶的方式)涂布，并且可以在球囊表面上能够以具有规律性、或者不具有规律性地形成不存在药物结晶(多个长条体)的区域和存在药物结晶的区域。另外，上述球囊涂敷方法，通过以使开口部95朝向球囊30的旋转方向的反方向的方式使分配管94与球囊30的外表面接触，从而将涂敷溶液喷出，由此，能够向分配管94和球囊30之间赋予适当的接触，从而能够更自由地设定涂敷层32所含药物的形态型、大小等。

[0167] 另外，在分配管94的形成开口部95的端部侧的侧面的连续长度(在分配管94的延伸方向上连续的长度)与球囊30的外表面接触的状态下，喷出涂敷溶液，因此可以在分配管94以及球囊30之间赋予适当的接触，以成为水不溶性药物的结晶含有多个长条体(分别具有独立的长轴)的形态型。

[0168] 另外，在涂布工序中，一边使具有挠性的所述分配管94弯曲一边将其压靠在球囊30的外表面，从而喷出涂敷溶液，因此即便球囊30发生偏心，由于分配管94追随着球囊30而移动，因此也能够抑制球囊30的损伤，同时可以良好地维持分配管94对球囊30的接触，并且可以高精度设定所形成的涂敷层32的厚度、形态型。

[0169] 另外，在涂布工序中，通过一边使分配管94与球囊30朝向铅直方向上侧旋转的部位接触，一边从开口部95喷出涂敷溶液，由此可以容易地以开口部95朝向球囊30的旋转方向的反方向的方式配置分配管94。

[0170] 另外，通过使水不溶性药物为雷帕霉素、紫杉醇、多西他赛或依维莫司，能够通过以结晶包含多个长条体(其分别具有独立的长轴)的形态型形成的上述水不溶性药物，良好地抑制血管内的狭窄部的再狭窄。

[0171] 另外，本实施方式的球囊涂敷方法，使由聚烯烃形成的分配管94与球囊30接触，因此，与使用氟系树脂制的管的情况相比，相对于溶剂的亲和性变高，并且接触角变小，因此，在分配管94的开口部95、与球囊30的接触部位中，涂敷溶液不易被排斥。因此不易发生涂敷溶液在球囊30的外表面的涂布不均，并且可以以高精度调节涂敷层32的均一度。此外，通过可以以高精度调节涂敷层32的均一度，从而能够更自由地设定涂敷层32中所含的药物的形态型、大小等。

[0172] 另外，通过分配管94由聚乙烯或者聚丙烯形成，与氟系树脂制的管相比，可以确实提高对有机溶剂的亲和性，并且可确实减小接触角，从而在分配管94的开口部95、对球囊30的接触部位处，涂敷溶液变得难以被排斥。

[0173] 另外，在涂布工序中，通过使用由聚烯烃形成的分配管94、或者由氟系树脂形成的其他的分配管94来控制涂敷层32的均一度，由此能够一边使用由聚烯烃形成的分配管94提高涂敷层32的均一度、一边使用由氟系树脂形成的其他的分配管94对涂敷层32赋予涂布不均，从而能够任意地控制涂敷层32的均一度的高低。

[0174] 另外，在涂布工序中，通过调节分配管94相对于球囊30向轴心方向X的相对移动速度、涂敷溶液从分配管94的喷出速度、以及球囊30的旋转速度中的至少一者从而控制涂敷层32的均一度(均一性)，能够任意地控制涂敷层32的均一度的高低。

[0175] 另外，本实施方式的球囊涂敷方法，与球囊30接触的分配管94由氟系树脂形成，由此，相对于溶剂的亲和性变低，并且接触角变大，在开口部95或对球囊30的接触部位中，涂敷溶液被强烈地排斥，并且能够容易地在球囊30的外表面产生涂敷溶液的涂布不均，从而可以更自由地设定涂敷层32中所含的药物的形态型、大小等。另外，涂布不均多的情况下，球囊30中涂布的药物的总量相等的同时，可以增多所涂布的各部位处的药物量，从而能够不增加对生物体的负担，而使药物有效地产生作用。

[0176] 另外，在涂布工序中，通过使球囊30相对于分配管94一边旋转、一边涂布涂敷溶液，能够一边在球囊30的外表面产生条纹模样、一边容易地形成具有涂布不均的涂敷层32。

[0177] 另外，本实施方式的用于球囊涂敷的定位方法，使分配管94向与分配管94的延伸方向交叉的方向移动，从而使分配管94的形成有开口部95的部位与球囊30的外表面接触，因此，与使分配管94以向延伸方向移动从而碰触的方式与球囊30接触的情况相比，对球囊30的负担变小，并且分配管94与球囊30以适当的状态接触，从而可以更自由地设定涂敷层32中所含的水不溶性药物的形态型、大小等。另外，通过减小对球囊30的负担，从而没有必

要设置确认是否在球囊30中发生了变形、损伤的作业工序，从而提高了作业性。

[0178] 另外，用于球囊涂敷的定位方法，还包括一边使分配管94向球囊30的轴心方向相对于该球囊30相对移动，一边从开口部95喷出涂敷溶液从而向球囊30的外表面涂布的涂布工序，由此能够向在定位工序中抑制了变形、损伤的球囊30涂布涂敷溶液，因此可以以高精度设定向球囊30涂布的涂敷溶液的量、厚度等，从而可以更自由地设定涂敷层32中所含的药物的形态型、大小等。

[0179] 另外，在定位工序中，不使分配管94接触球囊30地向分配管94的延伸方向移动该分配管94之后，使该分配管94向与分配管94的延伸方向交叉的方向移动，从而使分配管94的形成有开口部95(其将涂敷溶液喷出)的部位与球囊30的外表面接触，由此，在使分配管94向延伸方向移动时，分配管94与球囊30不接触。因此，对球囊的负担减小，并且没有必要设置确认是否在球囊30中发生了变形、损伤的作业工序，从而提高了作业性。

[0180] 另外，在接触工序中，假定分配管94不弯曲的情况下，开口部95所处的假想位置V处于下述位置，即，在相对于基准面A而言在分配管94的喷出方向的反方向侧的区域中，以球囊30的轴心为中心自基准面A向球囊30的旋转方向侧为0度以上40度以下的范围内的位置，以这种方式对分配管94相对于球囊30进行定位，由此，可抑制分配管94由于其与球囊30之间的摩擦力而从接触位置脱离，可维持良好的接触，从而可以更自由地设定涂敷层32中所含的水不溶性药物的形态型、大小等。

[0181] 另外，本实施方式的球囊涂敷方法，使分配管94在与分配管94的延伸方向交叉的方向上移动，从而使分配管94的形成了开口部95的部位(分配管94的前端的侧面)与球囊30的外表面接触，由此，可抑制分配管94由于其与球囊30之间的摩擦力而从接触位置脱离，可维持良好的接触，从而可以更自由地设定涂敷层32中所含的水不溶性药物的形态型、大小等。

[0182] 需要说明的是，本发明不仅限于上述实施方式，并且在本发明的技术思想以内，本领域技术人员能够进行各种变型。例如，在上述实施方式中，从球囊30的前端侧朝向基端侧涂布涂敷溶液，但也可以从基端侧向前端侧涂布。

[0183] 另外，在本实施方式中，分配管94沿着铅直方向向下方延伸从而与球囊30接触，但对分配管94的延伸方向没有特别限定，例如，也可以是相对于铅直方向而倾斜的，另外，也可以向侧方或者上方延伸。

[0184] 另外，在本实施方式中，球囊30的外周面在轴正交截面中为圆形，但也可以不是圆形。根据本实施方式的球囊涂敷方法，即便球囊的外周面的形状不是圆形，分配管94也能追随着球囊的形状而移动，因此，也能抑制涂布不均的同时均匀涂布涂敷溶液，并且能够适当地形成涂敷层32。

[0185] 另外，在上述实施方式的球囊涂敷方法中，关于球囊导管10，是对穿线型(Over－the－wire type)的球囊导管10的球囊30实施涂敷，但也可以对仅在导管的前端部形成了导丝内腔的快速交换型(Rapidexchange type)的球囊导管的球囊实施涂敷。

[0186] 实施例

[0187] 以下，使用实施例、比较例说明本发明，但本发明不限于这些实施例。

[0188] <试验1(与球囊的旋转方向相关的验证试验)>

[0189] [药物洗脱球囊的制作]

[0190] <实施例1>

[0191] (1)涂敷溶液1的制备

[0192] 量取L-丝氨酸乙酯盐酸盐(日语为“L－セリンエチルエステル塩酸塩”)(CAS No.26348-61-8)(56mg)以及紫杉醇(CAS No.33069-62-4)(134.4mg)。向其中分别添加无水乙醇(1.2mL)、四氢呋喃(1.6mL)、RO(Reverse Osmosis、反渗透膜)处理水(以下、称为RO水)(0.4mL),并溶解,从而制备涂敷溶液1。

[0193] (2)向球囊的药物涂敷

[0194] 准备扩张时尺寸为直径3.0×长度20mm(扩张部)的球囊导管(TERUMO CORPORATION制、球囊(扩张部)的原材料为尼龙弹性体)。在扩张的球囊上以涂敷溶液的溶剂缓慢挥发的方式涂布涂敷溶液1,以使紫杉醇量约为3μg/mm^2。

[0195] 具体而言,使最前端具有开口部的分配管(分配管的原材料为聚乙烯)相对于球囊导管从横向(水平方向)移动,从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿球囊的外表面接触。此时,以分配管的假想位置为自球囊的基准面(通过球囊的轴心的水平面)起向旋转方向为0度以上40度以下的方式,将分配管定位。然后,使分配管的前端的侧面始终接触球囊的外表面,同时,从分配管的前端开口部喷出药物。在该状态下,在相对于药物的喷出方向的相反方向(反方向)上,以球囊的轴心为中心使球囊导管旋转,调整分配管向球囊轴心方向的移动速度以及球囊的旋转速度、从而开始旋转的同时,以0.053μL/sec喷出药物、并涂敷。此后,将涂敷后的球囊干燥,从而制作了药物洗脱球囊。

[0196] <实施例2>

[0197] (1)涂敷溶液2的制备

[0198] 量取L-丝氨酸乙酯盐酸盐(70mg)以及紫杉醇(180mg)。向其中分别添加无水乙醇(1.5mL)、丙酮(2.0mL)、四氢呋喃(0.5mL)、RO水(1mL)并溶解,从而制备了涂敷溶液2。

[0199] (2)向球囊的药物涂敷

[0200] 准备扩张时尺寸为直径3.0×长度20mm(扩张部)的球囊导管(TERUMO CORPORATION制、球囊(扩张部)的原材料为尼龙弹性体)。在扩张的球囊上以涂敷溶液的溶剂缓慢挥发的方式涂布涂敷溶液2,以使紫杉醇量约为3μg/mm^2。

[0201] 具体而言,按与实施例1中记载的方法相同的方式涂敷,不同之处在于,以0.088μL/sec喷出药物。此后,将涂敷后的球囊干燥,从而制作了药物洗脱球囊。

[0202] <实施例3>

[0203] (1)涂敷溶液3的制备

[0204] 量取L-丝氨酸乙酯盐酸盐(70mg)以及紫杉醇(168mg)。向其中分别添加无水乙醇(1.5mL)、四氢呋喃(1.5mL)、RO水(1mL)并溶解,从而制备了涂敷溶液3。

[0205] (2)向球囊的药物涂敷

[0206] 准备扩张时尺寸为直径3.0×长度20mm(扩张部)的球囊导管(TERUMO CORPORATION制、球囊(扩张部)的原材料为尼龙弹性体)。在扩张的球囊上以涂敷溶液的溶剂缓慢挥发的方式涂布涂敷溶液3,以使紫杉醇量约为3μg/mm^2。

[0207] 具体而言,按与实施例1中记载的方法相同的方式涂敷,不同之处在于,以0.101μL/sec喷出药物。此后,将涂敷后的球囊干燥,从而制作了药物洗脱球囊。

[0208] <实施例4>

[0209] (1)涂敷溶液4的制备

[0210] 量取L-丝氨酸乙酯盐酸盐(70mg)以及紫杉醇(180mg)。向其中分别添加无水乙醇(1.75mL)、四氢呋喃(1.5mL)、RO水(0.75mL)并溶解,从而制备了涂敷溶液4。

[0211] (2)向球囊的药物涂敷

[0212] 准备扩张时尺寸为直径3.0×长度20mm(扩张部)的球囊导管(TERUMO CORPORATION制、球囊(扩张部)的原材料为尼龙弹性体)。在扩张的球囊上以涂敷溶液的溶剂缓慢挥发的方式涂布涂敷溶液4,以使紫杉醇量约为3μg/mm^2。

[0213] 具体而言,按与实施例1中记载的方法相同的方式涂敷,不同之处在于,以0.092μL/sec喷出药物。此后,将涂敷后的球囊干燥,从而制作了药物洗脱球囊。

[0214] <实施例5>

[0215] (1)涂敷溶液5的制备

[0216] 量取L-天冬氨酸二甲酯盐酸盐(CAS No.32213-95-9)(37.8mg)以及紫杉醇(81mg)。向其中分别添加无水乙醇(0.75mL)、四氢呋喃(0.96mL)、RO水(0.27mL)并溶解,从而制备了涂敷溶液5。

[0217] (2)向球囊的药物涂敷

[0218] 准备扩张时尺寸为直径3.0×长度20mm(扩张部)的球囊导管(TERUMO CORPORATION制、球囊(扩张部)的原材料为尼龙弹性体)。在扩张的球囊上以涂敷溶液的溶剂缓慢挥发的方式涂布涂敷溶液5,以使紫杉醇量约为3μg/mm^2。

[0219] 具体而言,按与实施例1中记载的方法相同的方式涂敷,不同之处在于,以0.055μL/sec喷出药物。此后,将涂敷后的球囊干燥,从而制作了药物洗脱球囊。

[0220] <实施例6>

[0221] (1)涂敷溶液6的制备

[0222] 量取L-丝氨酸乙酯盐酸盐(140mg)以及紫杉醇(336mg)。向其中分别添加无水乙醇(3.0mL)、丙酮(4.0mL)、四氢呋喃(1.0mL)、RO水(2mL)并溶解,从而制备了涂敷溶液6。

[0223] (2)向球囊的药物涂敷

[0224] 准备扩张时尺寸为直径3.0×长度20mm(扩张部)的球囊导管(TERUMO CORPORATION制、球囊(扩张部)的原材料为尼龙弹性体)。在扩张的球囊上以涂敷溶液的溶剂缓慢挥发的方式涂布涂敷溶液6,以使紫杉醇量约为3μg/mm^2。

[0225] 具体而言,按与实施例1中记载的方法相同的方式涂敷,不同之处在于,以0.101μL/sec喷出药物。此后,将涂敷后的球囊干燥,从而制作了药物洗脱球囊。

[0226] <比较例1>

[0227] (1)涂敷溶液7的制备

[0228] 量取L-丝氨酸乙酯盐酸盐(140mg)以及紫杉醇(336mg)。向其中分别添加无水乙醇(3.0mL)、丙酮(4.0mL)、四氢呋喃(1.0mL)、RO水(2mL)并溶解,从而制备了涂敷溶液7。

[0229] (2)向球囊的药物涂敷

[0230] 准备扩张时尺寸为直径3.0×长度20mm(扩张部)的球囊导管(TERUMO CORPORATION制、球囊(扩张部)的原材料为尼龙弹性体)。在扩张的球囊上以涂敷溶液的溶剂缓慢挥发的方式涂布涂敷溶液7,以使紫杉醇量约为3μg/mm^2。

[0231] 具体而言,按与实施例1中记载的方法相同的方式涂敷,不同之处在于,以0.101μ

L/sec喷出药物，并且相对于药物的喷出方向，使球囊导管以长轴为中心而同向(顺方向)旋转。此后，将涂敷后的球囊干燥，从而制作了药物洗脱球囊。

[0232] [药物洗脱球囊的涂敷层的扫描电子显微镜观察(SEM)]

[0233] 对于实施例1～6(图7～图17)、以及比较例1(图18)的药物洗脱球囊而言，将干燥后的药物洗脱球囊切断成适当大小之后，放置于支承台，从其上方进行铂蒸镀。用扫描电子显微镜(SEM)观察这些铂蒸镀后的样品的涂敷层的表面以及内部。

[0234] [试验1的结果]

[0235] 对于喷出方向为旋转方向的反方向的实施例1～6的涂敷层而言，由SEM照片观察到，相对于球囊表面向周向外侧突出(倒立的)的中空长条体的形态型的结晶层。

[0236] 如图7～图17所示，实施例1～6中观察到，形成了包含中空长条体的形态型的涂敷层，在球囊的外表面均一地形成了约10μm长的中空长条体的、均一地紫杉醇结晶。这些中空长条体的紫杉醇的结晶具有长轴，该具有长轴的长条体(约10μm)以相对于球囊的外表面大致呈直角方向的方式形成。长条体的直径约为2μm。另外，与长轴成直角的面中的、长条体的截面为多角形。作为多角形，例如，有4角形的多角形。此外，这些紫杉醇的大致均一的中空长条体结晶以同样的形态型(结构以及形状)在球囊的外表面整体上均一且密集地(以同程度的密度)形成。

[0237] 另一方面，喷出方向与旋转方向为同向的比较例1中，如图18所示的SEM照片那样，非晶和结晶在同一平面混合存在。

[0238] <试验2(与球囊的构成材料相关的验证试验)>

[0239] [药物洗脱球囊的制作]

[0240] <实施例7>

[0241] (1)涂敷溶液8的制备

[0242] 量取L-丝氨酸乙酯盐酸盐(140mg)以及紫杉醇(336mg)。向其中分别添加无水乙醇(3.0mL)、丙酮(4.0mL)、四氢呋喃(1.0mL)、RO水(2mL)并溶解，从而制备了涂敷溶液8。

[0243] (2)向球囊的药物涂敷

[0244] 准备扩张时尺寸为直径7.0×长度200mm(扩张部)的球囊导管(TERUMO CORPORATION制、球囊(扩张部)的原材料为尼龙弹性体)。在扩张的球囊上以涂敷溶液的溶剂缓慢挥发的方式涂布涂敷溶液8，以使紫杉醇量约为3μg/mm^2。

[0245] 具体而言，使最前端具有开口部的分配管(外径0.61mm、内径0.28mm、分配管的原材料为聚乙烯)相对于球囊导管从横向(水平方向)移动，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿球囊的外表面接触。使分配管的前端的侧面始终接触球囊的外表面，同时，从分配管的前端开口部喷出药物。在该状态下，在相对于药物的喷出方向的相反方向(反方向)上，以球囊的轴心为中心使球囊导管旋转。调整分配管向球囊轴心方向的移动速度以及球囊的旋转速度、从而开始旋转的同时，以0.378μL/sec喷出药物、并涂敷。此后，将涂敷后的球囊干燥，从而制作了药物洗脱球囊。

[0246] <实施例8>

[0247] (1)涂敷溶液9的制备

[0248] 量取L-丝氨酸乙酯盐酸盐(140mg)以及紫杉醇(336mg)。向其中分别添加无水乙醇(3.0mL)、丙酮(4.0mL)、四氢呋喃(1.0mL)、RO水(2mL)并溶解，从而制备了涂敷溶液9。

[0249] (2)向球囊的药物涂敷

[0250] 准备扩张时尺寸为直径4.0×长度200mm(扩张部)的球囊导管(Kaneka公司制、球囊(扩张部)的原材料为尼龙弹性体)。在扩张的球囊上以涂敷溶液的溶剂缓慢挥发的方式涂布涂敷溶液9,以使紫杉醇量约为3μg/mm^2。

[0251] 具体而言,按与实施例7中记载的方法相同的方式涂敷,不同之处在于,用分配管(外径0.99mm、内径0.61mm、分配管的原材料为聚丙烯)以0.191μL/sec喷出药物。此后,将涂敷后的球囊干燥,从而制作了药物洗脱球囊。

[0252] <实施例9>

[0253] 按与实施例8相同的条件,制作了药物洗脱球囊,不同之处在于,将药物的喷出速度设为0.240μL/sec。

[0254] <比较例2>

[0255] (1)涂敷溶液10的制备

[0256] 量取L-丝氨酸乙酯盐酸盐(140mg)以及紫杉醇(336mg)。向其中分别添加无水乙醇(3.0mL)、丙酮(4.0mL)、四氢呋喃(1.0mL)、RO水(2mL)并溶解,从而制备了涂敷溶液10。

[0257] (2)向球囊的药物涂敷

[0258] 准备扩张时尺寸为直径7.0×长度200mm(扩张部)的球囊导管(Kaneka公司制、球囊(扩张部)的原材料为PTFE)。在扩张的球囊上以涂敷溶液的溶剂缓慢挥发的方式涂布涂敷溶液10,以使紫杉醇量约为3μg/mm^2。

[0259] 具体而言,按与实施例7中记载的方法相同的方式涂敷,不同之处在于,用分配管(外径0.60mm、内径0.30mm、分配管的原材料为PTFE)以0.335μL/sec喷出药物。此后,将涂敷后的球囊干燥,从而制作了药物洗脱球囊。

[0260] <比较例3>

[0261] (1)涂敷溶液11的制备

[0262] 量取L-丝氨酸乙酯盐酸盐(140mg)以及紫杉醇(336mg)。向其中分别添加无水乙醇(3.0mL)、丙酮(4.0mL)、四氢呋喃(1.0mL)、RO水(2mL)并溶解,从而制备了涂敷溶液11。

[0263] (2)向球囊的药物涂敷

[0264] 准备扩张时尺寸为直径4.0×长度200mm(扩张部)的球囊导管(Kaneka公司制、球囊(扩张部)的原材料为尼龙弹性体)。在扩张的球囊上以涂敷溶液的溶剂缓慢挥发的方式涂布涂敷溶液11,以使紫杉醇量约为3μg/mm^2。

[0265] 具体而言,按与实施例7中记载的方法相同的方式涂敷,不同之处在于,用分配管(外径0.304mm、内径0.152mm、分配管的原材料为PTFE)以0.145μL/sec喷出药物,并且相对于药物的喷出方向,使球囊导管以长轴为中心而同向(顺方向)旋转。此后,将涂敷后的球囊干燥,从而制作了药物洗脱球囊。

[0266] <比较例4>

[0267] (1)涂敷溶液12的制备

[0268] 量取L-丝氨酸乙酯盐酸盐(140mg)以及紫杉醇(336mg)。向其中分别添加无水乙醇(3.0mL)、丙酮(4.0mL)、四氢呋喃(1.0mL)、RO水(2mL)并溶解,从而制备了涂敷溶液12。

[0269] (2)向球囊的药物涂敷

[0270] 准备扩张时尺寸为直径7.0×长度200mm(扩张部)的球囊导管(Kaneka公司制、球

囊(扩张部)的原材料为尼龙弹性体)。在扩张的球囊上以涂敷溶液的溶剂缓慢挥发的方式涂布涂敷溶液12,以使紫杉醇量约为3μg/mm^2。

[0271] 具体而言,按与实施例7中记载的方法相同的方式涂敷,不同之处在于,用分配管(外径0.90mm、内径0.51mm、分配管的原材料为全PTFE(オーンテフロン(注册商标)))以0.378μL/sec喷出药物。此后,将涂敷后的球囊干燥,从而制作了药物洗脱球囊。

[0272] [药物洗脱球囊的药物涂敷层的激光显微镜观察]

[0273] 关于实施例7～9(图19～24)、以及比较例2～4(图25～30)的药物洗脱球囊,在拍摄表面的照片之后,用激光显微镜观察涂敷层表面。

[0274] [试验2的结果]

[0275] 使用了构成材料为(不含氟素的)聚烯烃(聚乙烯或者聚丙烯)的分配管的实施例7以及实施例8中,观察到涂敷层没有不均而均一地覆盖球囊,并且球囊几乎全部区域上没有露出。

[0276] 实施例7以及8中,如图19以及21所示照片那样,观察到贯穿自球囊的外表面的前端部至基端部没有不均、而均一涂敷的涂敷层。并且,由实施例7的球囊的中央部P1的激光显微镜图像即图20、实施例8的球囊的中央部P2的激光显微镜图像即图22观察到,球囊上的涂敷层的水不溶性药物、以包含中空长条体结晶的形态型而形成。

[0277] 另外,在分配管的构成材料为聚烯烃(聚丙烯)的实施例9中,由图23所示的照片、以及球囊的中央部P3的激光显微镜图像即图24观察到,相对于实施例8,仅仅改变喷出速度,形成为球囊的外表面部分地露出的、不均一的涂敷层。由此确认,若分配管的构成材料为聚烯烃(聚丙烯),则不仅能够在球囊的外表面均一地形成涂敷层,还有可能不均一地形成。

[0278] 另一方面,在构成材料为氟系树脂的比较例2～4中,如图25～30所示,贯穿自球囊的外表面的前端部至基端部涂布不均较多,涂敷层不均一地涂布,观察到了球囊露出的部位。涂布不均为,涂敷层沿着球囊的轴心方向并列的方式以条纹模样形成。关于涂敷层的水不溶性药物的结晶,由比较例2的球囊的中央部P4的激光显微镜图像即图26、比较例3的球囊的中央部P5的激光显微镜图像即图28、以及比较例4的球囊的中央部P6的激光显微镜图像即图30观察到,多数沿着球囊的表面以躺卧的状态形成。

[0279] <试验3(与分配管和球囊的接触位置相关的验证试验)>

[0280] [药物洗脱球囊的制作]

[0281] <实施例10>

[0282] (1)涂敷溶液13的制备

[0283] 量取L-丝氨酸乙酯盐酸盐(140mg)以及紫杉醇(336mg)。向其中分别添加无水乙醇(3.0mL)、丙酮(4.0mL)、四氢呋喃(1.0mL)、RO水(2mL)并溶解,从而制备了涂敷溶液13。

[0284] (2)向球囊的药物涂敷

[0285] 准备扩张时尺寸为直径7.0×长度200mm(扩张部)的球囊导管(Kaneka公司制、球囊(扩张部)的原材料为尼龙弹性体)。在扩张的球囊上以涂敷溶液的溶剂缓慢挥发的方式涂布涂敷溶液13,以使紫杉醇量约为3μg/mm^2。

[0286] 具体而言,使最前端具有开口部的分配管(外径0.61mm、内径0.28mm、长度6mm、分配管的原材料为聚乙烯)以不弯曲的方式接触球囊的外表面的基准位置(自基准面向球囊

的旋转方向侧为0度)，自该位置不向铅直方向(Y轴方向)以及水平方向(Z轴方向)移动、并作为喷出位置。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面向球囊的旋转方向侧为0度的位置。此后，使分配管的前端的侧面始终接触球囊的外表面，同时，从分配管的前端开口部喷出药物。在该状态下，在相对于药物的喷出方向的相反方向(反方向)上，以球囊的轴心为中心使球囊导管旋转。调整分配管向球囊轴心方向的移动速度以及球囊的旋转速度、从而开始旋转的同时，以0.378μL/sec喷出药物、并涂敷。此后，将涂敷后的球囊干燥，从而制作了药物洗脱球囊。

[0287] <实施例11>

[0288] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以分配管不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动0.6mm之后，向水平方向(Z轴方向)移动2.0mm，从而配置成使分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为21.8度的位置。

[0289] 另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L(理论值，参照图39)为3.2mm。

[0290] <实施例12>

[0291] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以分配管不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动1.5mm之后，向水平方向(Z轴方向)移动0.9mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为30.0度的位置。

[0292] 另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为1.0mm，并且由分配管的接触而施加在球囊外表面上的载荷为1mN。关于载荷，通过将分配管安装在推拉力计上、并计测作用于分配管的反作用力。需要说明的是，载荷的计测方法在其他实施例和比较例中也是同样的。

[0293] <实施例13>

[0294] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以分配管不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动0.4mm之后，向水平方向(Z轴方向)移动2.7mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为26.6度的位置。

[0295] 另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为4.0mm，并且由分配管的接触而施加在球囊外表面上的载荷为24mN。

[0296] <实施例14>

[0297] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以分配管不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动1.0mm之后，向水平方向(Z轴方向)移

动2.0mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为33.7度的位置。

[0298] 另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为2.8mm。

[0299] 〈实施例15〉

[0300] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动1.7mm之后，向水平方向(Z轴方向)移动1.4mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为39.0度的位置。

[0301] 另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为1.5mm，并且由分配管的接触而施加在球囊外表面上的载荷为3mN。

[0302] 〈实施例16〉

[0303] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以分配管不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动0.2mm之后，向水平方向(Z轴方向)移动0.6mm，从而配置分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为3.9度的位置。

[0304] 另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为1.9mm，并且由分配管的接触而施加在球囊外表面上的载荷为7mN。

[0305] 〈实施例17〉

[0306] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以分配管不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动0.2mm之后，向水平方向(Z轴方向)移动1.3mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为5.2度的位置。

[0307] 另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为2.8mm，并且由分配管的接触而施加在球囊外表面上的载荷为15mN。

[0308] 〈实施例18〉

[0309] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以分配管不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动1.2mm之后，向水平方向(Z轴方向)移动0.8mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为24.0度的位置。

[0310] 另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为1.2mm。

[0311] <实施例19>

[0312] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以分配管不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动1.1mm之后，向水平方向(Z轴方向)移动1.5mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为28.8度的位置。

[0313] 另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为2.2mm。

[0314] <实施例20>

[0315] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以分配管不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动1.1mm之后，向水平方向(Z轴方向)移动1.6mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为30.1度的位置。

[0316] 另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为2.3mm，并且由分配管的接触而施加在球囊外表面上的载荷为9mN。

[0317] <实施例21>

[0318] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以分配管不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动1.2mm之后，向水平方向(Z轴方向)移动1.9mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为36.9度的位置。

[0319] 另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为2.6mm。

[0320] <实施例22>

[0321] (1)涂敷溶液14的制备

[0322] 量取L-丝氨酸乙酯盐酸盐(560mg)以及紫杉醇(1344mg)。向其中分别添加无水乙醇(11.0mL)、丙酮(16.0mL)四氢呋喃(4.0mL)、RO水(9.0mL)并溶解，从而制备了涂敷溶液14。

[0323] (2)向球囊的药物涂敷

[0324] 准备扩张时尺寸为直径7.0×长度200mm(扩张部)的球囊导管(Kaneka公司制、球囊(扩张部)的原材料为尼龙弹性体)。在扩张的球囊上以涂敷溶液的溶剂缓慢挥发的方式涂布涂敷溶液14，以使紫杉醇量约为3μg/mm^2。

[0325] 具体而言，使最前端具有开口部的分配管(外径1.50mm、内径1.00mm、长度10mm、分配管的原材料为聚乙烯)与球囊的外表面的假想位置接触，从而制作。在将分配管与球囊接触时，使分配管的前端以不弯曲的方式接触球囊的外表面的基准位置，自该位置在水平方向(Z轴方向)移动0.5mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方

向侧为0度的位置。另外，分配管对球囊外表面的接触的长度为1.9mm，并且由分配管的接触而施加在球囊外表面上的载荷为42mN。此后，使分配管的前端的侧面始终接触球囊的外表面，同时，从分配管的前端开口部喷出药物。在该状态下，在相对于药物的喷出方向的相反方向(反方向)上，以球囊的轴心为中心使球囊导管旋转。调整分配管向球囊轴心方向的移动速度以及球囊的旋转速度、从而开始旋转的同时，以0.7122μL/sec喷出药物、并涂敷。此后，将涂敷后的球囊干燥，从而制作了药物洗脱球囊。

[0326] 〈实施例23〉

[0327] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例22相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以分配管不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向水平方向(Z轴方向)移动0.9mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为0度的位置。另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为2.5mm，并且由分配管的接触而施加在球囊外表面上的载荷为72mN。

[0328] 〈实施例24〉

[0329] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例22相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以分配管不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向水平方向(Z轴方向)移动1.5mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为0度的位置。另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为3.2mm，并且由分配管的接触而施加在球囊外表面上的载荷为117mN。

[0330] 〈实施例25〉

[0331] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例22相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以分配管不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向水平方向(Z轴方向)移动2.4mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为0度的位置。另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为4.1mm，并且由分配管的接触而施加在球囊外表面上的载荷为158mN。

[0332] 〈比较例5〉

[0333] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以分配管不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动1.7mm之后，向水平方向(Z轴方向)移动2.1mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为50.5度的位置。

[0334] 〈比较例6〉

[0335] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动1.4mm之后，向水平方向(Z轴方向)移动2.4mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的

前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为51.8度的位置。

[0336] 〈比较例7〉

[0337] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动1.8mm之后，向水平方向(Z轴方向)移动1.7mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为45.0度的位置。

[0338] 〈比较例8〉

[0339] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例10相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向铅直方向(Y轴方向)上侧移动1.1mm之后，向水平方向(Z轴方向)移动2.4mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为45.0度的位置。

[0340] 〈比较例9〉

[0341] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例22相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向水平方向(Z轴方向)移动3.0mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为0度的位置。另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为4.6mm，并且由分配管的接触而施加在球囊外表面上的载荷为182mN。

[0342] 〈比较例10〉

[0343] 除分配管对球囊的接触位置以外，以与实施例22相同的条件，制作药物洗脱球囊。在使分配管与球囊接触时，以不弯曲的方式使分配管的前端与球囊的外表面的基准位置接触，在从该位置向水平方向(Z轴方向)移动3.4mm，从而配置成分配管的前端的侧面的一部分沿着球囊的外表面接触。此时的分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面起向球囊的旋转方向侧为0度的位置。另外，分配管相对于球囊外表面的接触长度L为4.9mm，并且由分配管的接触而施加在球囊外表面上的载荷为190mN。

[0344] [分配管脱离的观察]

[0345] 对于实施例10～21、比较例5～8，在涂敷药物时，观察由分配管以喷出方向相对于球囊的旋转方向为反方向的方式与球囊接触的状态、是否喷出方向变成与球囊的旋转方向的同向从而分配管从球囊脱离。另外，关于实施例10～15、比较例5的药物洗脱球囊，对表面的照片进行拍摄。

[0346] 另外，对于实施例22～25、比较例9、10，在涂敷药物时，观察由分配管以喷出方向相对于球囊的旋转方向为反方向的方式与球囊接触的状态、是否喷出方向变成与球囊的旋转方向的同向从而分配管从球囊脱离。另外，关于实施例22～25的药物洗脱球囊，对表面的照片进行拍摄。

[0347] 表1以及图31示出观察分配管从球囊是否脱离的结果，图32～38示出实施例10～15、比较例5的药物洗脱球囊的表面的照片。

[0348] 另外，表2以及图40示出对于实施例22～25、比较例9、10而言，观察分配管从球囊是否脱离的结果，图41～48中示出实施例22～25的药物洗脱球囊的表面的照片。

[0349] [表1]

[0350]

	向Y轴方向的移动距离（mm）	向Z轴方向的移动距离（mm）	假想位置的角度（°）	施加到球囊上的载荷（mN）	管的接触长度（mm）	分配管的脱离
实施例10	0.0	0.0	0.0	-	0.0	无
实施例11	0.6	2.0	21.8	-	3.2	无
实施例12	1.5	0.9	30.0	1	1.0	无
实施例13	0.4	2.7	26.6	24	4.0	无
实施例14	1.0	2.0	33.7	-	2.8	无
实施例15	1.7	1.4	39.0	3	1.5	无
实施例16	0.2	0.6	3.9	7	1.9	无
实施例17	0.2	1.3	5.2	15	2.8	无
实施例18	1.2	0.8	24.0	-	1.2	无
实施例19	1.1	1.5	28.8	-	2.2	无
实施例20	1.1	1.6	30.1	9	2.3	无
实施例21	1.2	1.9	36.9	-	2.6	无
比较例5	1.7	2.1	50.5	-	-	有
比较例6	1.4	2.4	51.8	-	-	有
比较例7	1.8	1.7	45.0	-	-	有
比较例8	1.1	2.4	45.0	-	-	有

[0351] [表2]

[0352]

	向Y轴方向的移动距离（mm）	向Z轴方向的移动距离（mm）	假想位置的角度（°）	施加到球囊上的载荷（mN）	管的接触长度（mm）	分配管的脱离
实施例22	0	0.5	0	42	1.9	无
实施例23	0	0.9	0	72	2.5	无
实施例24	0	1.5	0	117	3.2	无
实施例25	0	2.4	0	158	4.1	无
比较例9	0	3	0	182	4.6	有
比较例10	0	3.4	0	190	4.9	有

[0353] 如表1以及图31所示，在分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面向球囊的旋转方向侧为0度以上40度以下的实施例10～21中，观察到良好地维持了分配管对球囊的接触位置。另外，从图32～37所示的实施例10～15的照片观察到在球囊的外表面整体上均一且没有不均的涂敷层。

[0354] 与此相对，在分配管的前端部的假想位置为以球囊的轴心为中心自基准面向球囊的旋转方向侧超过40度的比较例5～8中，根据表1以及图31，没有维持分配管对球囊的接触位置，在途中，分配管的前端部向喷出方向变成与球囊的旋转方向同向的位置移动。在比较例5中，分配管的移动在图38所示的P7的位置处发生，在该位置处，在完成了额涂敷层汇总

观察到不均(不均一性)。

[0355] 在使用了外径0.61mm、内径0.28mm、聚乙烯制的分配管的实施例10～21中，如表1所示，在管的接触长度为4.0mm以下的情况中，观察到良好地维持了分配管对球囊的接触位置。因而，根据实施例10～21，管的接触长度优选0～4.0mm、更优选1.0～4.0mm。

[0356] 另外，在实施例10～21中，施加在球囊的载荷为24mN以下的情况下，观察到良好地维持了分配管对球囊的接触位置。因而，根据实施例10～21，施加在球囊的载荷优选0～24mN、更优选1～24mN。

[0357] 如表2以及图38所示，在使用外径1.50mm、内径1.00mm、聚乙烯制的分配管的实施例22～25、比较例9、10中，对于接触长度为4.1mm以下的实施例22～25而言，观察到良好地维持了分配管对球囊的接触位置。与此相对，对于接触长度为4.6mm以上的比较例9、比较例10而言，没有维持分配管对球囊的接触位置，在途中，分配管的前端部向喷出方向变成与球囊的旋转方向同向的位置移动。因而，根据实施例22～25，管的接触长度优选0～4.1mm、更优选1.9～4.1mm。

[0358] 另外，在实施例22～25中，如表1所示，在施加在球囊的载荷为158mN以下的情况下，观察到良好地维持了分配管对球囊的接触位置。因而，根据实施例22～25，施加在球囊的载荷优选0～158mN、更优选42～158mN。

[0359] 另外，由图41、43、45以及47所示实施例22～25的照片，观察到在球囊的外表面整体上均一且没有不均的涂敷层。在实施例22～25的涂敷层中，由图42、44、46以及48所示SEM照片，观察到相对于球囊表面向周向外侧突出的中空长条体的形态型的结晶层。

[0360] 需要说明的是，本申请基于2014年4月1日申请的日国专利申请第2014-075325号，其公开内容通过参照而整体引入本文。

[0361] 附图标记说明

[0362] 10 球囊导管、

[0363] 30 球囊、

[0364] 32 涂敷层、

[0365] 50 球囊涂敷装置、

[0366] 60 旋转机构部、

[0367] 80 移动机构部、

[0368] 90 涂布机构部、

[0369] 94 分配管、

[0370] 95 开口部、

[0371] 97 喷出端(端部)、

[0372] 100 控制部、

[0373] A 基准面、

[0374] B 基准点、

[0375] V 假想位置。

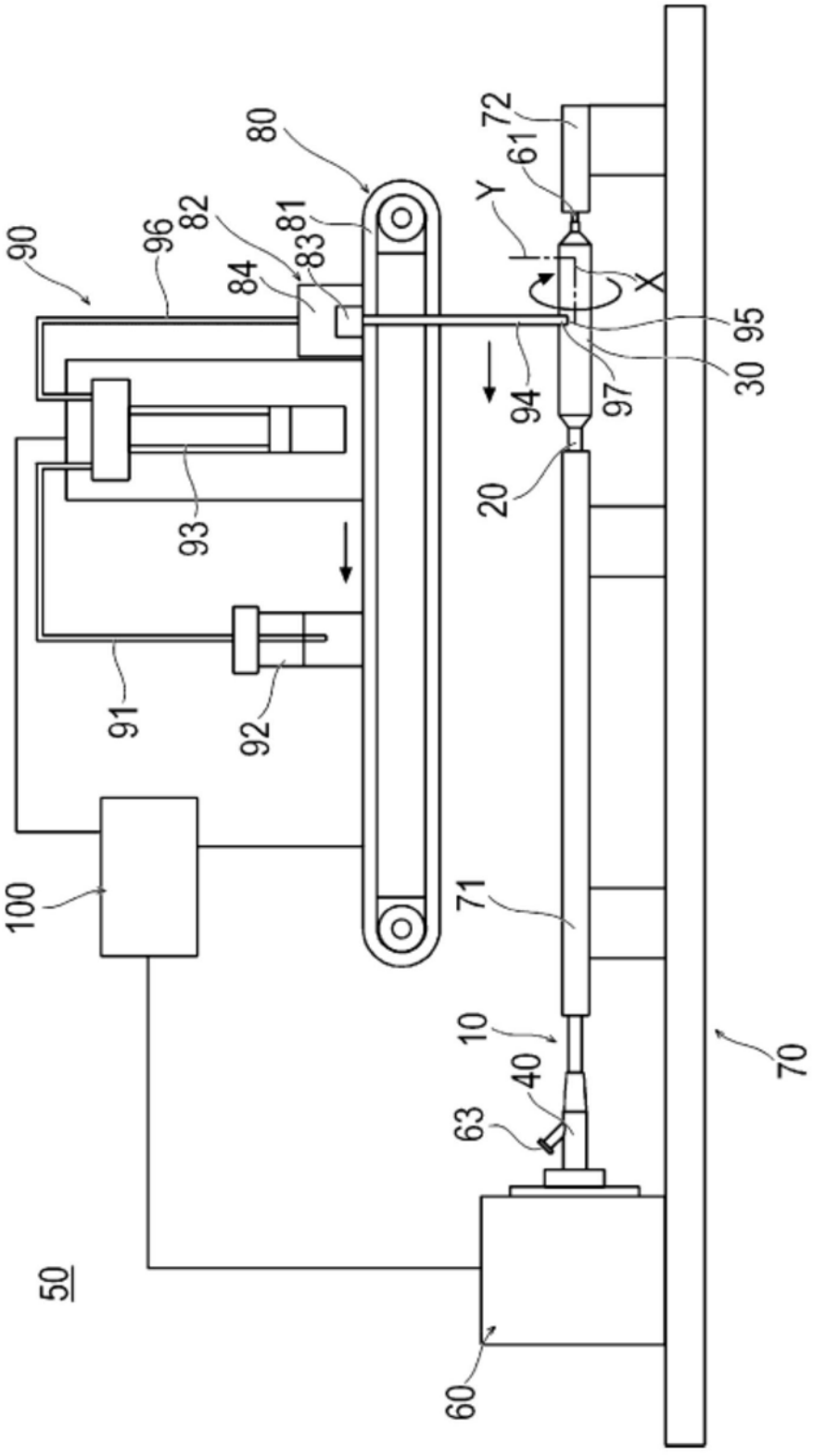

80
72
61
Y
X
90
96
82
81
83
84
95
30
97
94
20
93
91
92
100
71
10
40
63
70
50
60

图1

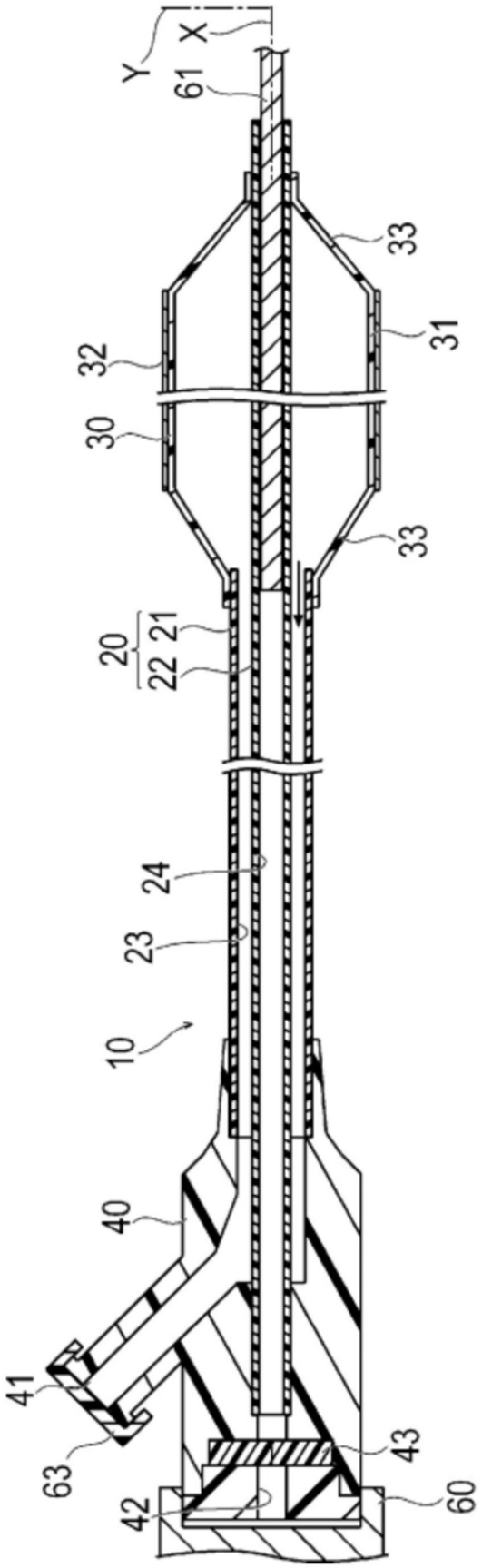


图2

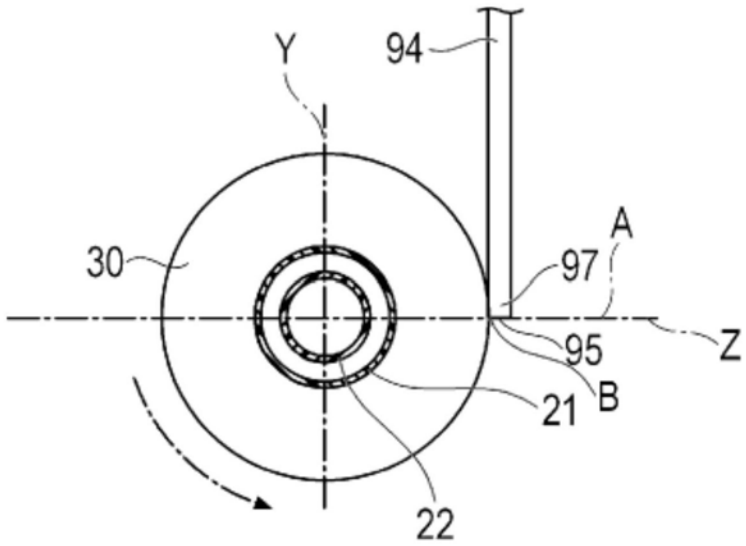


图3

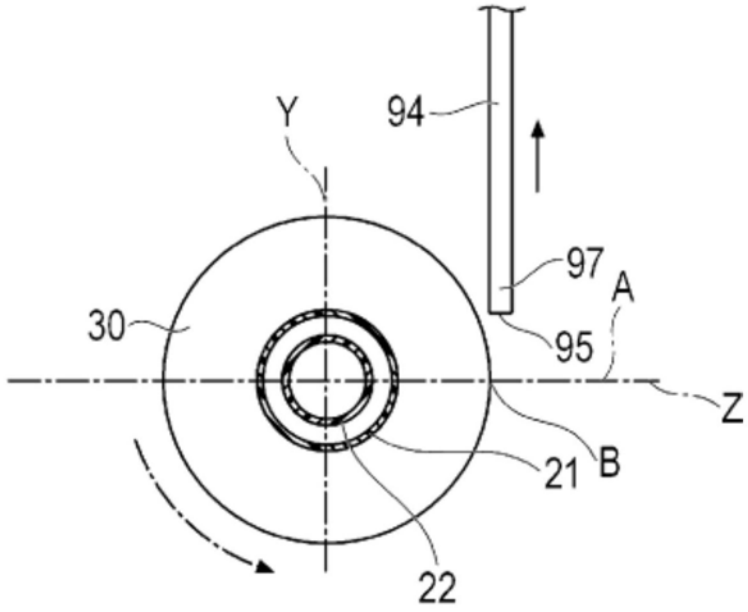


图4

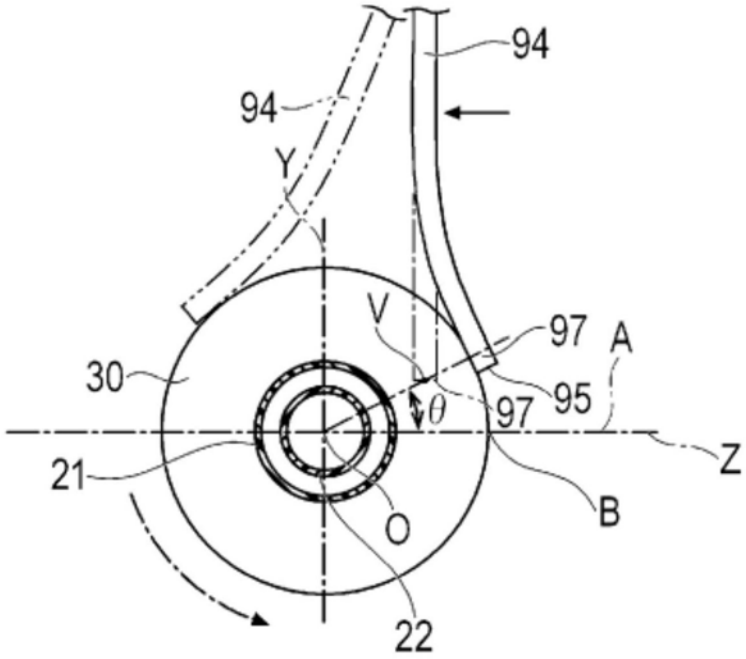


图5

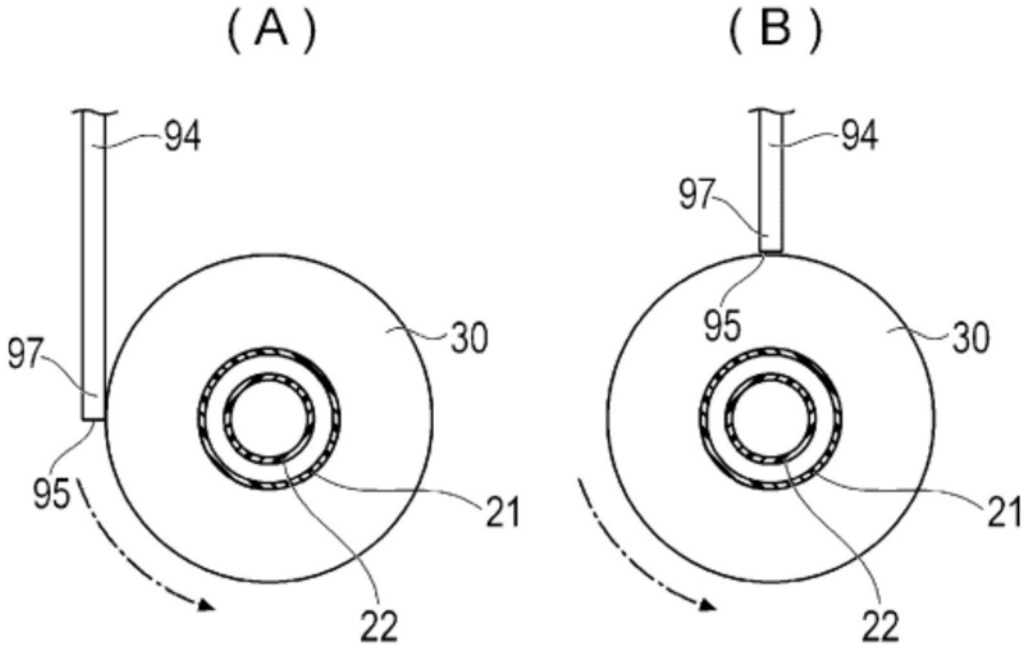


图6

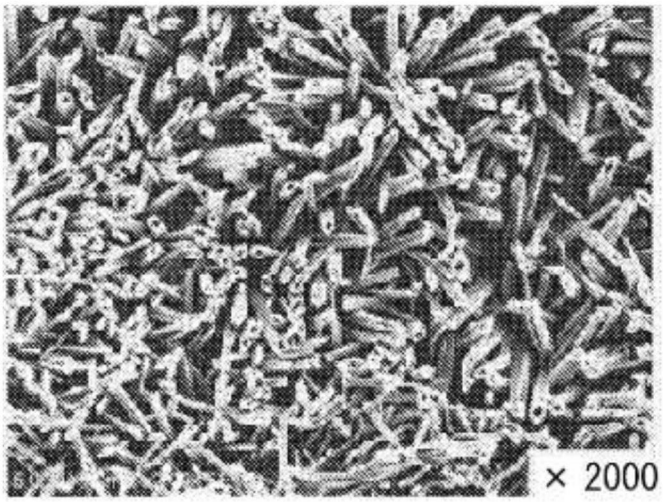


图7

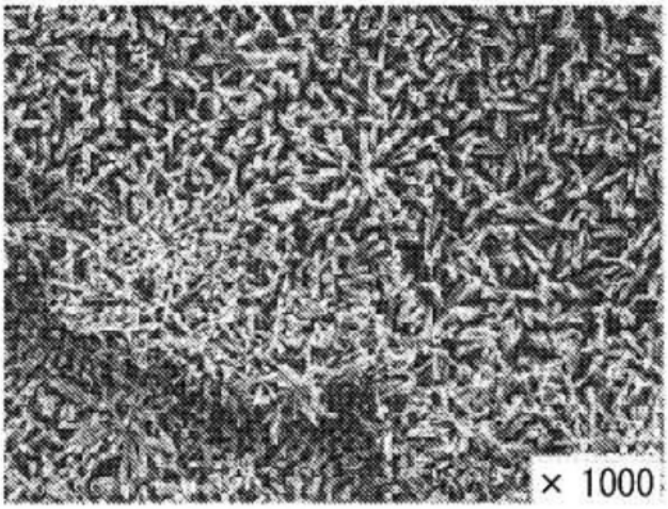


图8

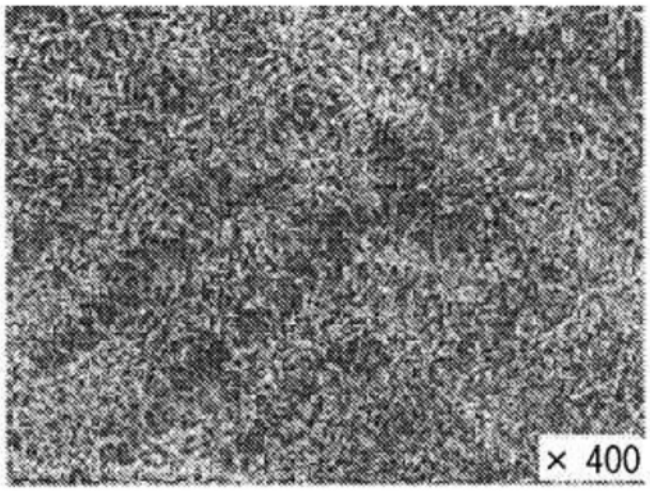


图9

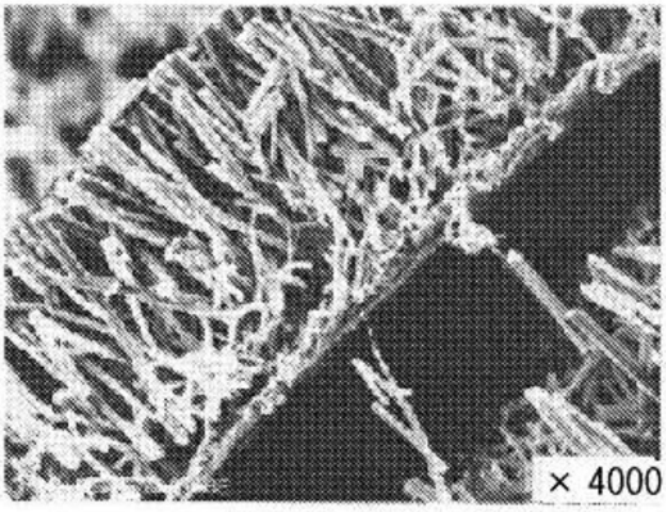


图10

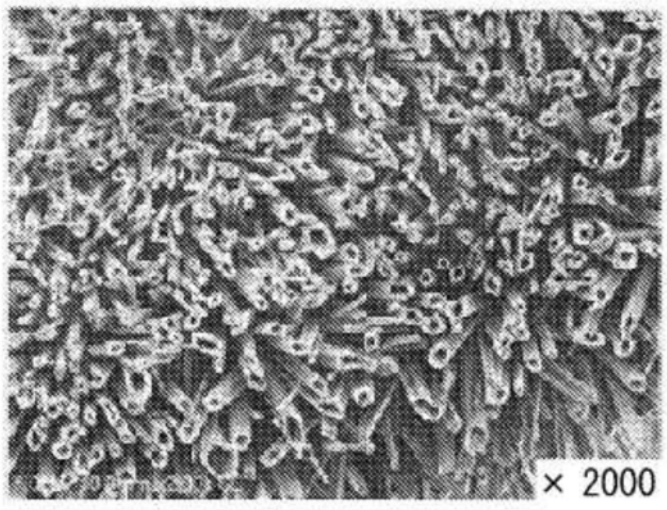


图11

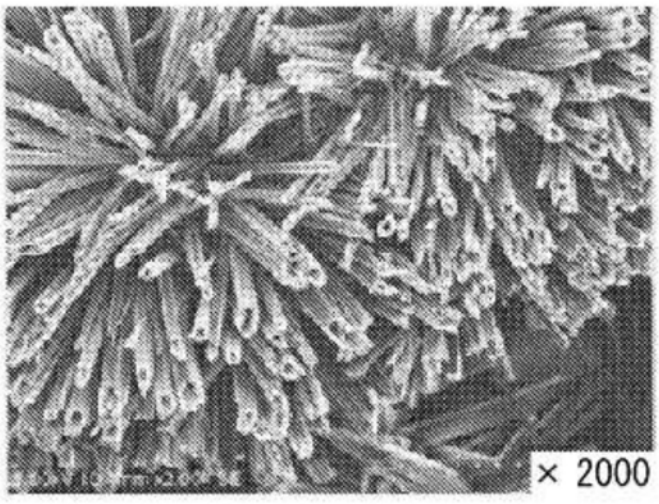


图12

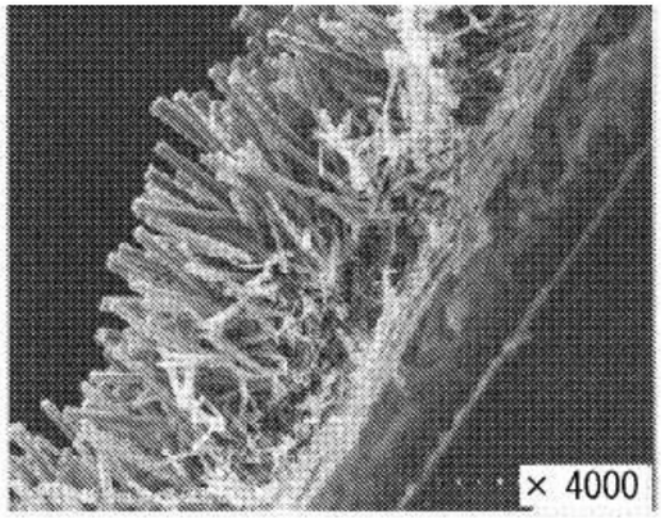


图13

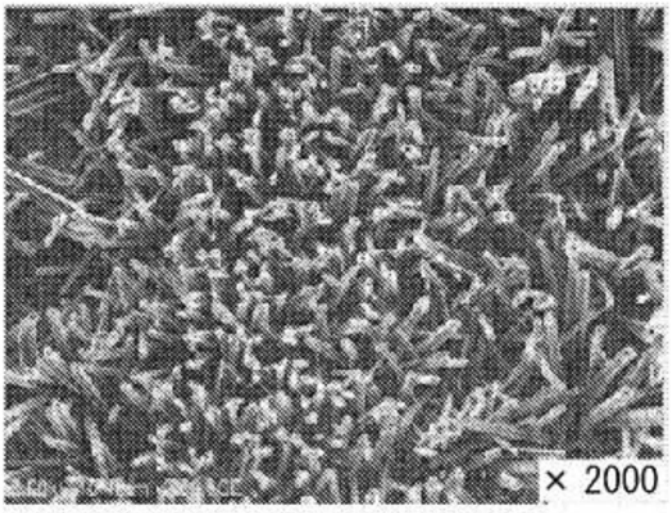


图14

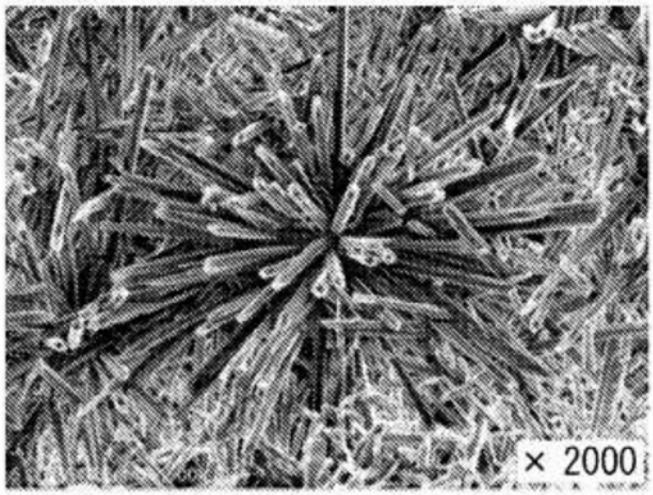


图15

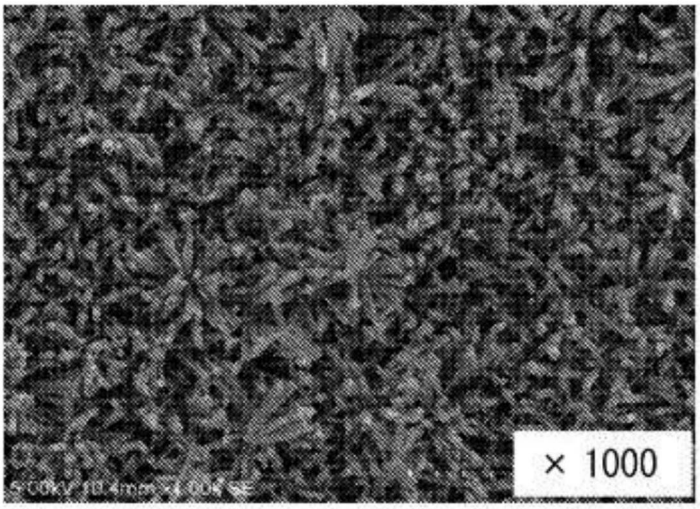


图16

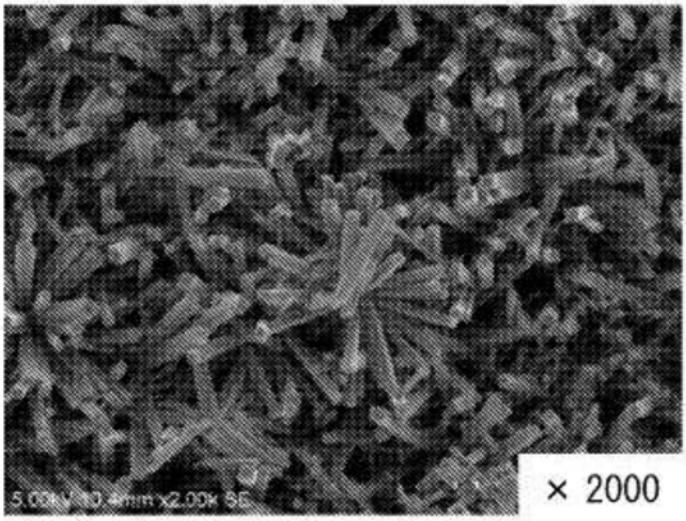


图17

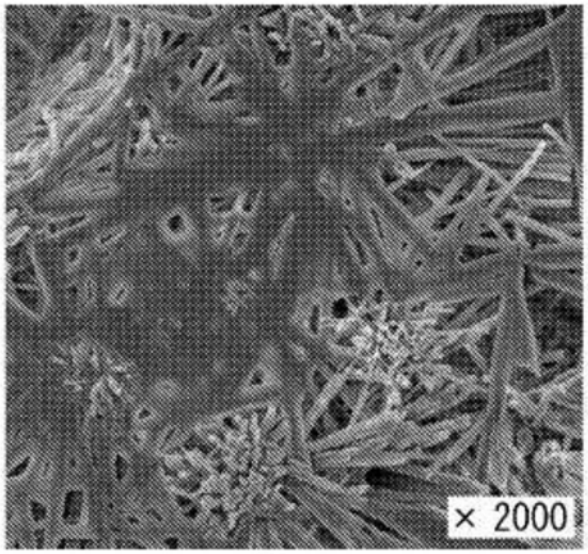


图18



图19

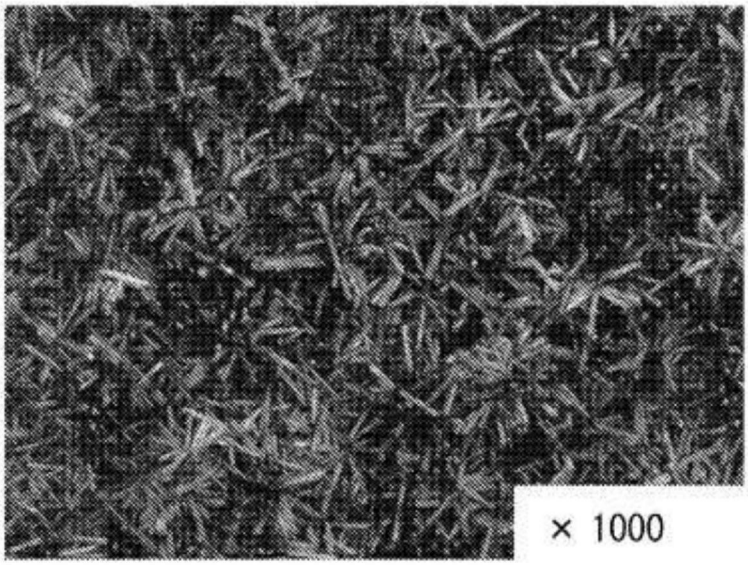


图20



图21

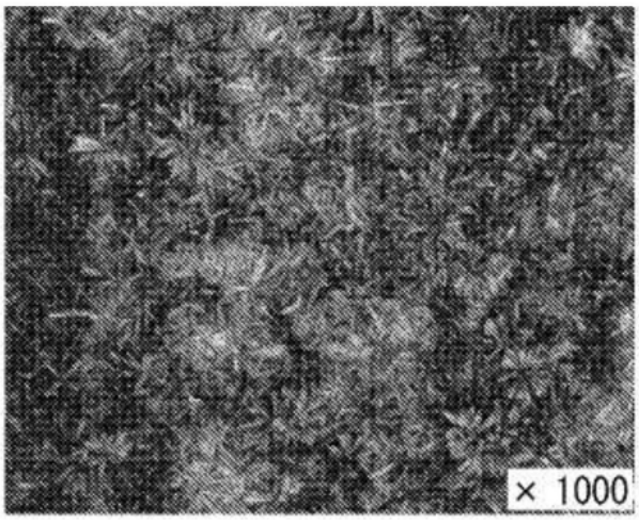


图22

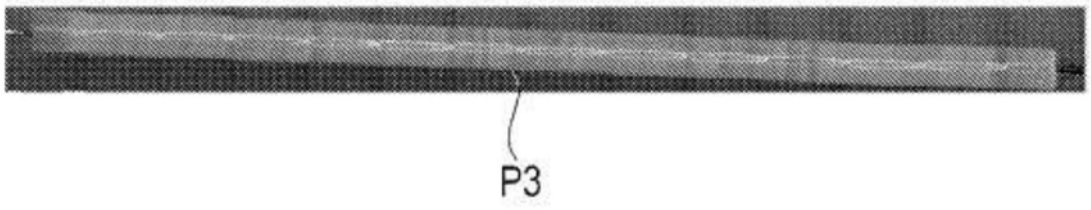


图23

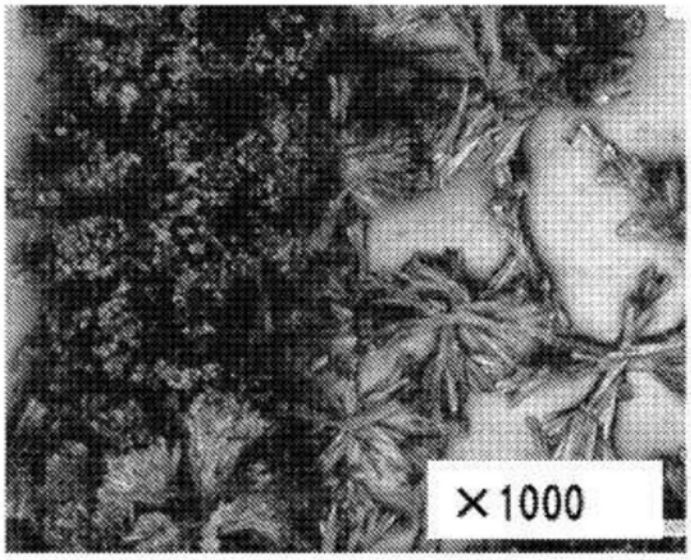


图24

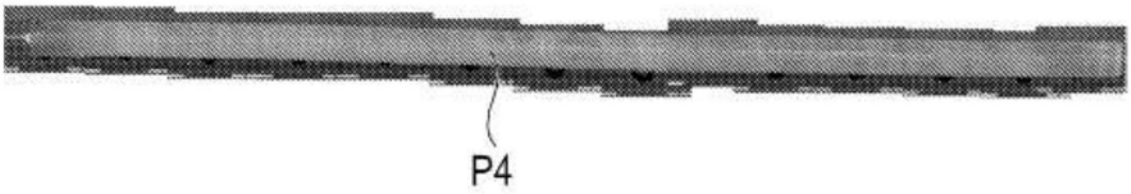


图25

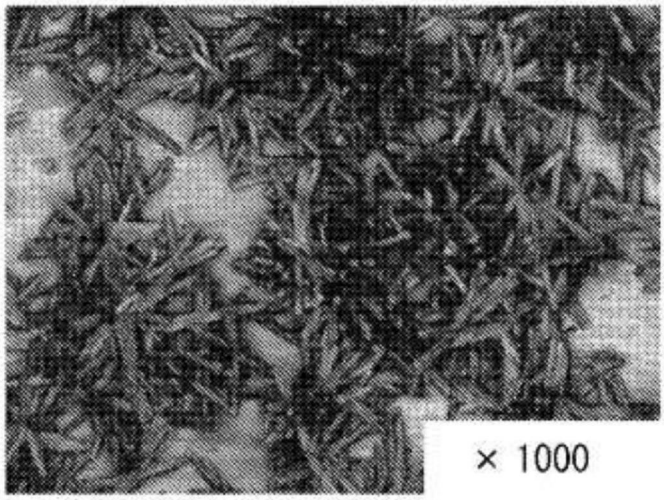


图26

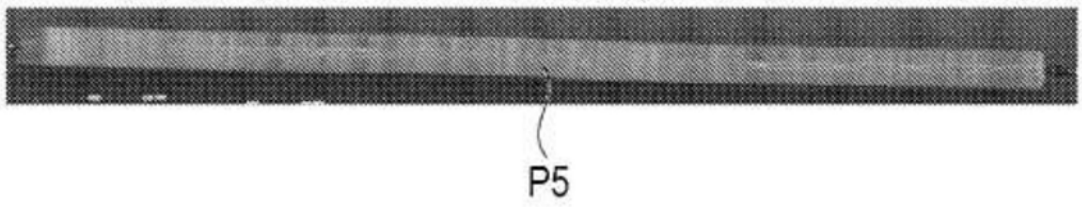


图27

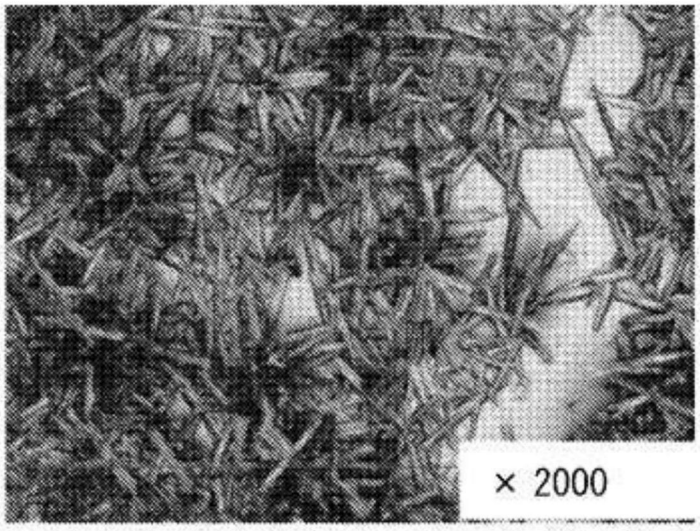


图28

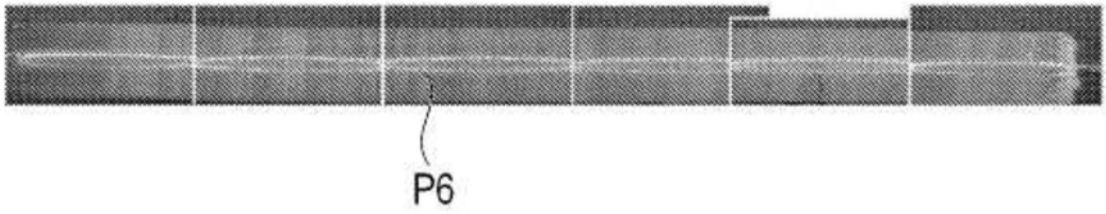


图29

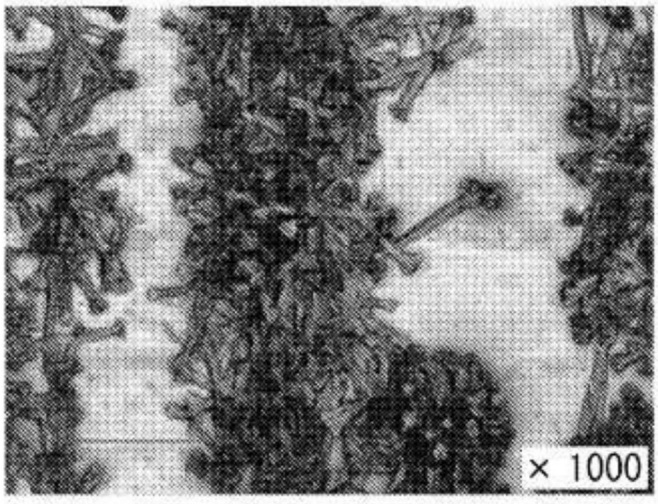


图30

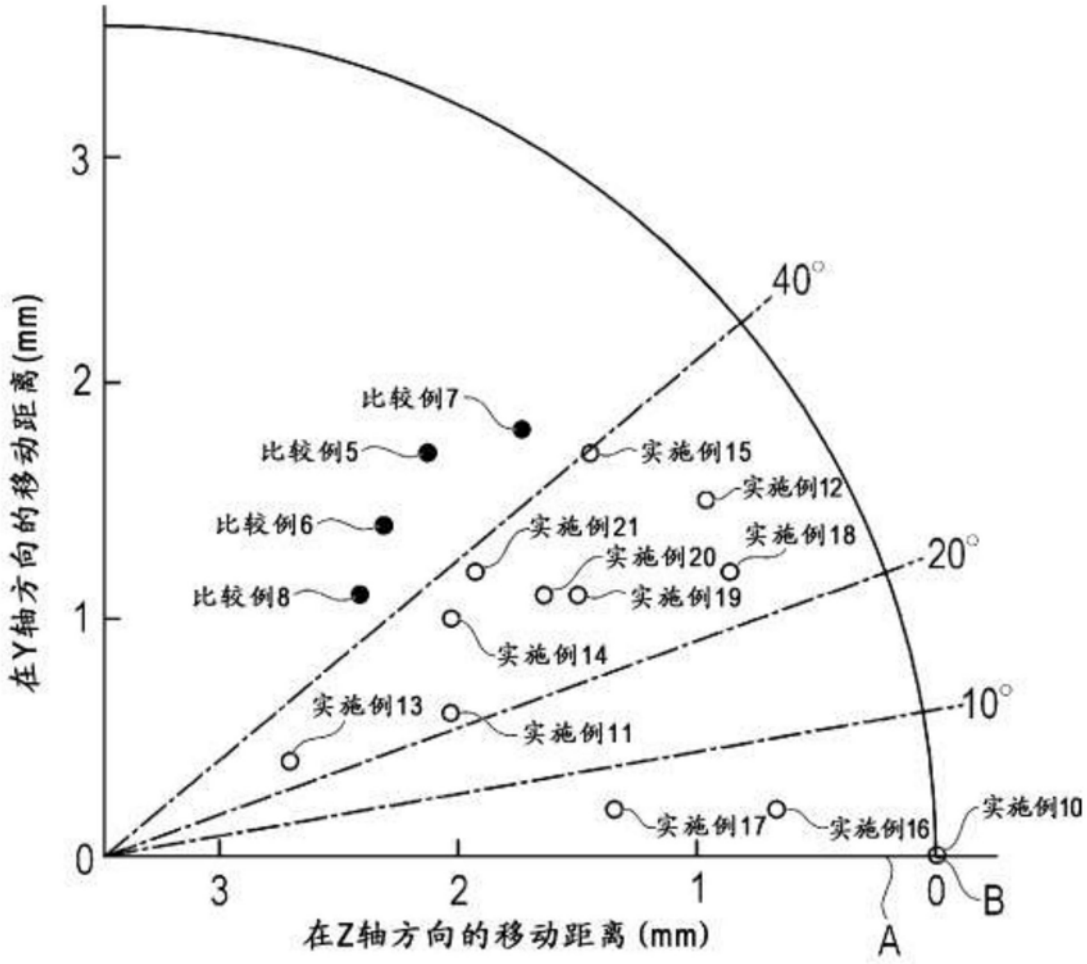

在Y轴方向的移动距离(mm)
在Z轴方向的移动距离(mm)
0
1
2
3
40°
20°
10°
比较例7
比较例5
比较例6
比较例8
实施例15
实施例12
实施例21
实施例18
实施例20
实施例19
实施例14
实施例13
实施例11
实施例17
实施例16
实施例10
A
B

图31

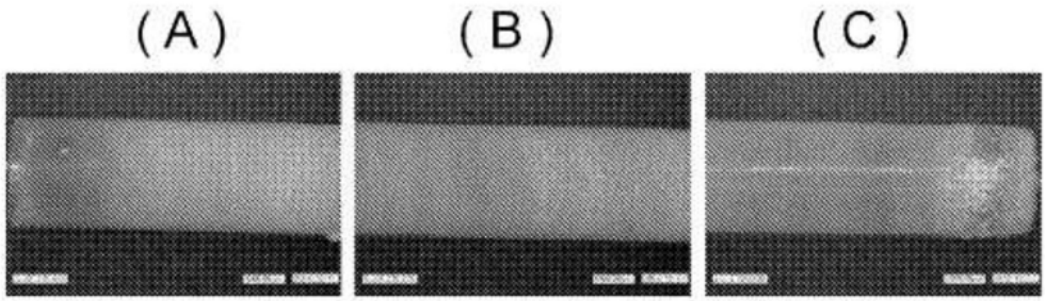

(A)
(B)
(C)

图32

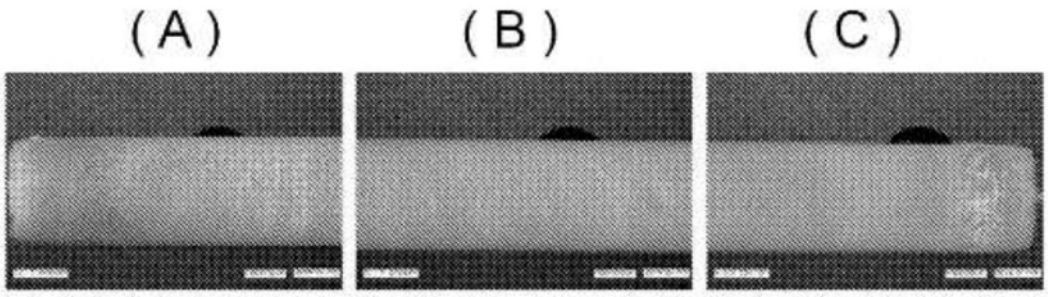


图33

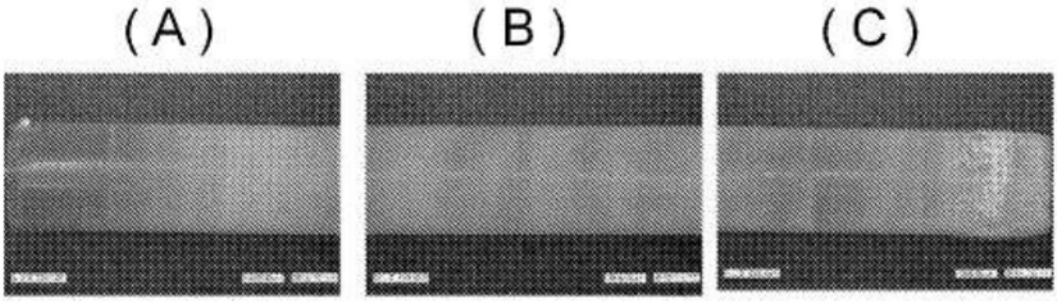


图34

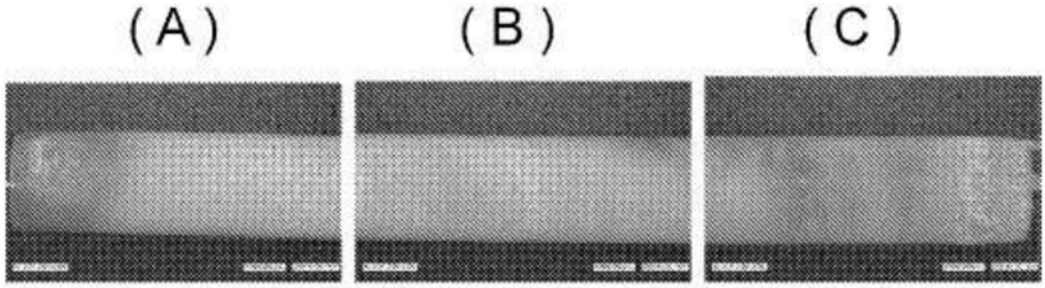


图35

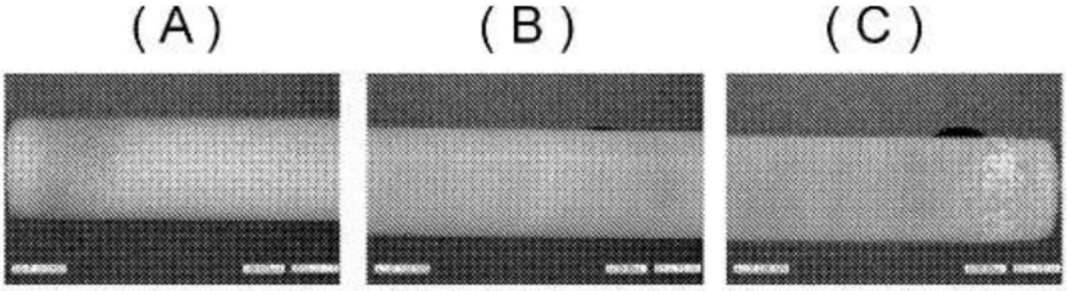


图36

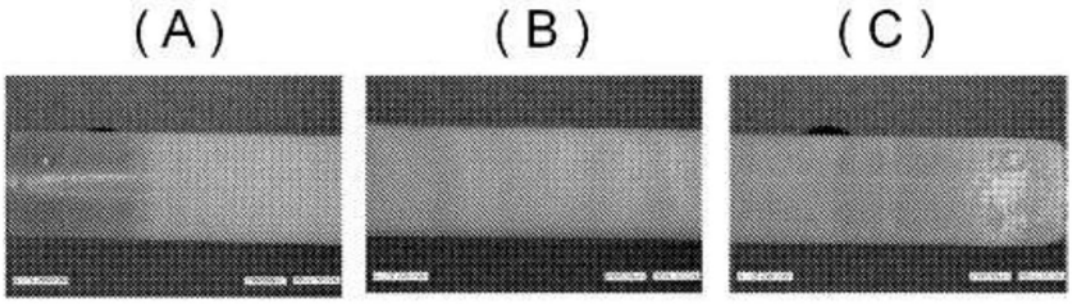


图37

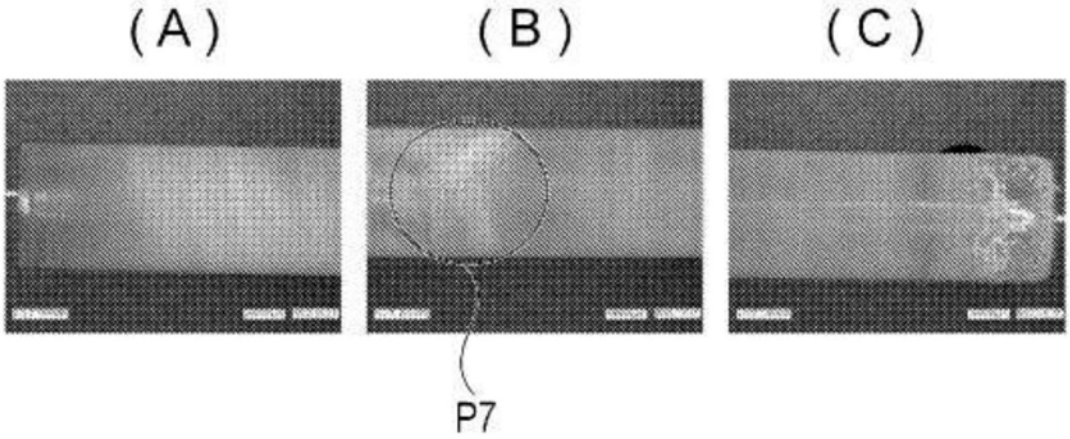


图38

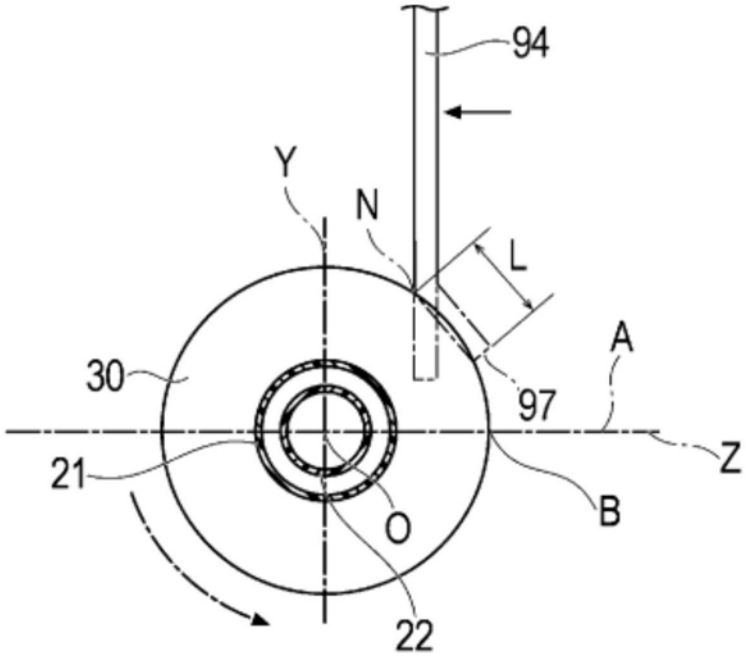


图39

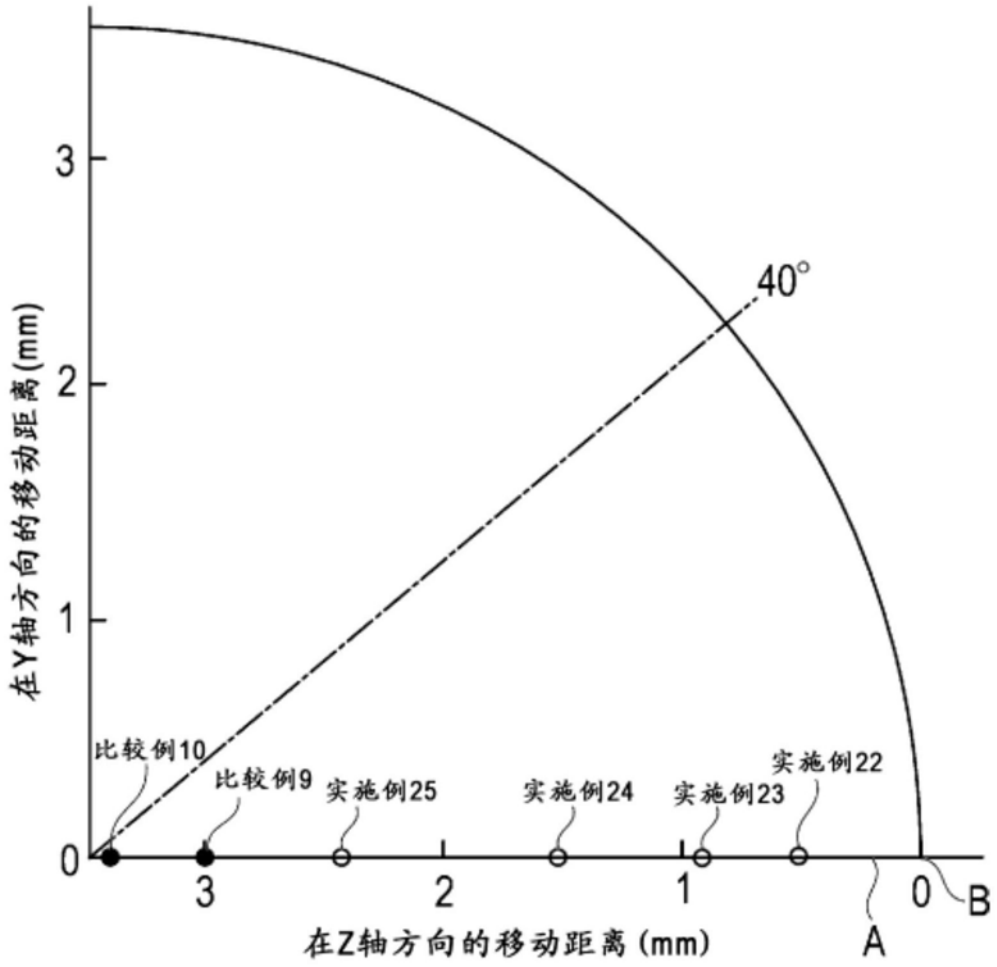

在Y轴方向的移动距离(mm)
3
2
1
0
40°
比较例10
比较例9
实施例25
实施例24
实施例23
实施例22
3
2
1
0
B
A
在Z轴方向的移动距离(mm)

图40

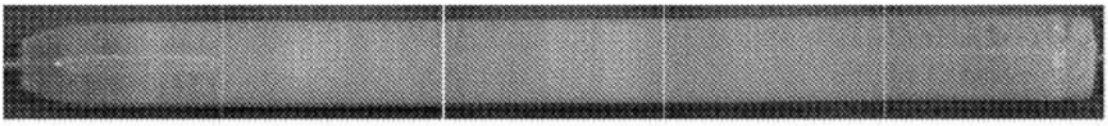


图41

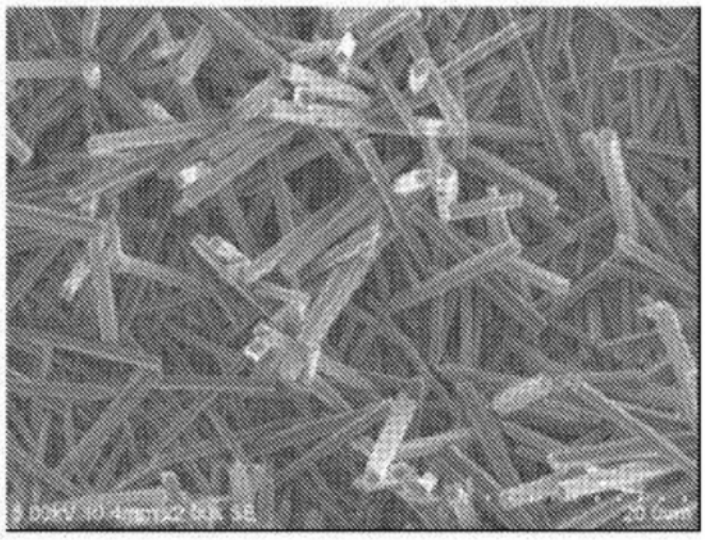


图42

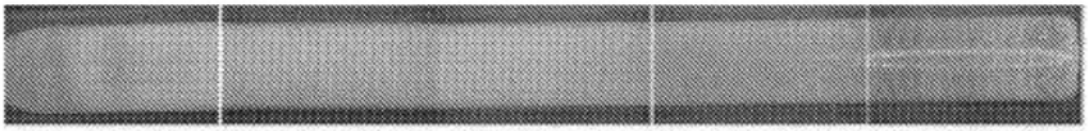


图43

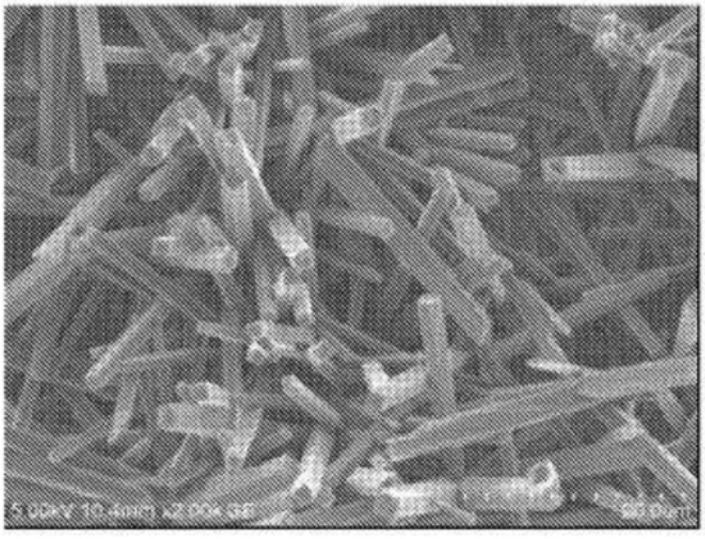


图44

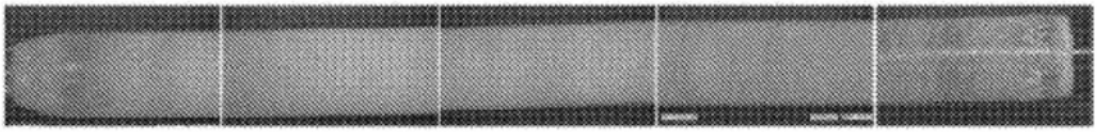


图45

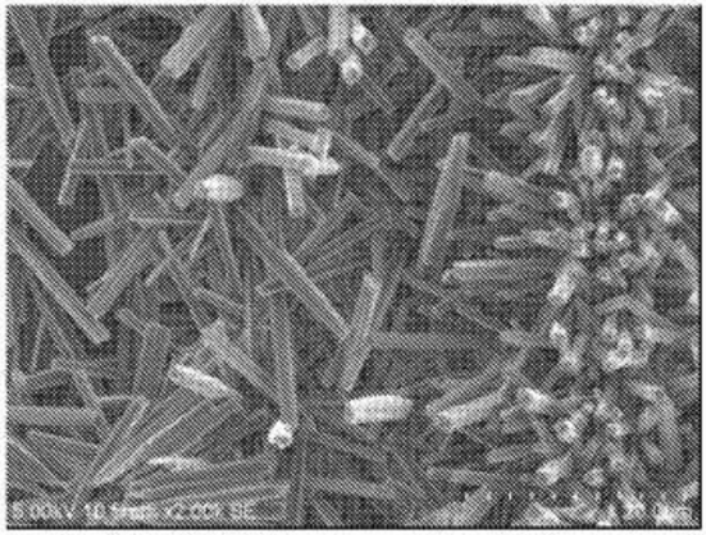


图46

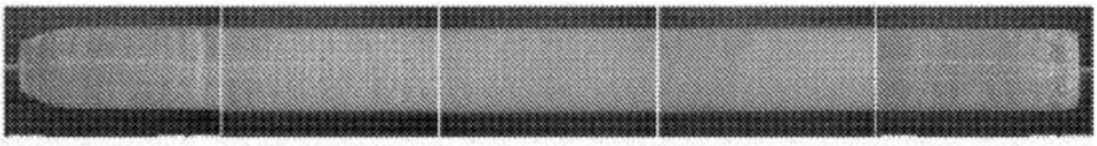


图47

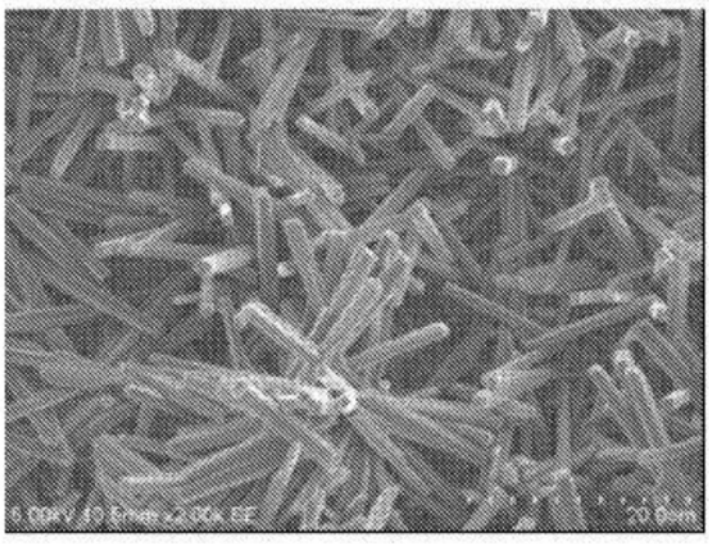


图48