

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5368787号
(P5368787)

(45) 発行日 平成25年12月18日 (2013.12.18)

(24) 登録日 平成25年9月20日 (2013.9.20)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 L 33/00 (2006.01)
 A 6 1 K 47/32 (2006.01)
 A 6 1 K 47/34 (2006.01)
 A 6 1 K 31/727 (2006.01)
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 L 33/00 B
 A 6 1 K 47/32
 A 6 1 K 47/34
 A 6 1 K 31/727
 A 6 1 P 7/02

請求項の数 32 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-511204 (P2008-511204)
 (86) (22) 出願日 平成18年5月5日 (2006.5.5)
 (65) 公表番号 特表2008-544769 (P2008-544769A)
 (43) 公表日 平成20年12月11日 (2008.12.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/017501
 (87) 国際公開番号 W02006/121908
 (87) 国際公開日 平成18年11月16日 (2006.11.16)
 審査請求日 平成21年5月1日 (2009.5.1)
 (31) 優先権主張番号 11/127,058
 (32) 優先日 平成17年5月10日 (2005.5.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500279863
 アビオメッド・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 O 1 9 2 3 マサチューセッ
 ツ州ダンバース、チェリーヒル・ドライブ
 2 2
 (74) 代理人 100064746
 弁理士 深見 久郎
 (74) 代理人 100085132
 弁理士 森田 俊雄
 (74) 代理人 100083703
 弁理士 仲村 義平
 (74) 代理人 100096781
 弁理士 堀井 豊
 (74) 代理人 100098316
 弁理士 野田 久登

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 含浸ポリマー組成物およびそれらの組成物を用いた装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリマー、

前記ポリマー中に含浸された有効量の抗血栓形成性作用物質、および

錯化剤を含む組成物から形成される装置であって、

前記組成物中、含浸された抗血栓形成性作用物質は、前記ポリマーの内部格子ネットワ
ークに配置または分散されており、前記組成物は、前記組成物に対して 1 重量 % ~ 5 重量 % の抗血栓形成性作用物質を含有
する、装置。

【請求項 2】

前記ポリマーが生体適合性ポリマーである、請求項 1 記載の装置。

【請求項 3】

前記ポリマーが、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリエステルウレタン、ポリエーテル
ウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポリエステル、ポリカーボネート、低密度ポリエ
チレン、中密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリ
ビニルクロリド、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリアミド、ポリアクリルアミド、ポ
リアクリレートおよびこれらのポリマーの組み合わせからなる群から選択される、請求項
2 記載の装置。

【請求項 4】

前記ポリマーがポリウレタンであり、前記抗血栓形成性作用物質がヘパリンである、請

10

20

求項 1 記載の装置。

【請求項 5】

前記ヘパリンが、ヒトヘパリン、ウシヘパリン、ブタヘパリン、ヘパリンサルフェート、低分子量ヘパリン、ヘパリン類似体、合成ヘパリン、ヘパラノイドおよびこれらのヘパリンの組み合わせからなる群から選択される、請求項 4 記載の装置。

【請求項 6】

更に、前記ポリウレタンの少なくとも 1 つの表面にコーティングされたヘパリンを含む、請求項 4 記載の装置。

【請求項 7】

前記錯化剤が、ベンザルコニウム塩、アンモニウム塩、トリドデシルアンモニウムクロリド、セチルピリミジクロリド、ステリルアンモニウムクロリドおよびこれらの塩の組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 記載の装置。

10

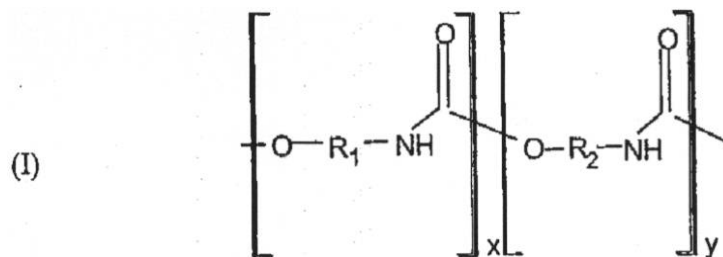
【請求項 8】

前記ポリマーがポリエーテルウレタンまたはポリエステルウレタンであり、前記抗血栓形成性作用物質がヘパリンであり、前記錯化剤がベンザルコニウムクロリドである、請求項 1 記載の装置。

【請求項 9】

前記ポリマーが、式 (I)

【化 1】



20

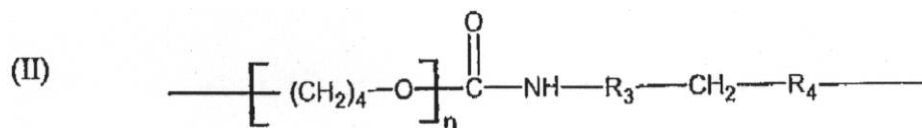
〔式中、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、飽和炭化水素、不飽和炭化水素、置換フェニル、非置換フェニル、フェノキシ、トルエンイソシアネート、トルエンジイソシアネート、ポリイソシアネートからなる群から選択され、 x および y はそれぞれ約 50 から約 1,000 までの間である〕を有する化合物を含む、請求項 1 記載の装置。

30

【請求項 10】

R_1 および R_2 が、それぞれ独立して、式 (II)

【化 2】



〔式中、 R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、芳香族または脂肪族の環状炭化水素であり、 n は約 1 から約 500 までの間である〕を有する化合物を含む、請求項 9 記載の装置。

40

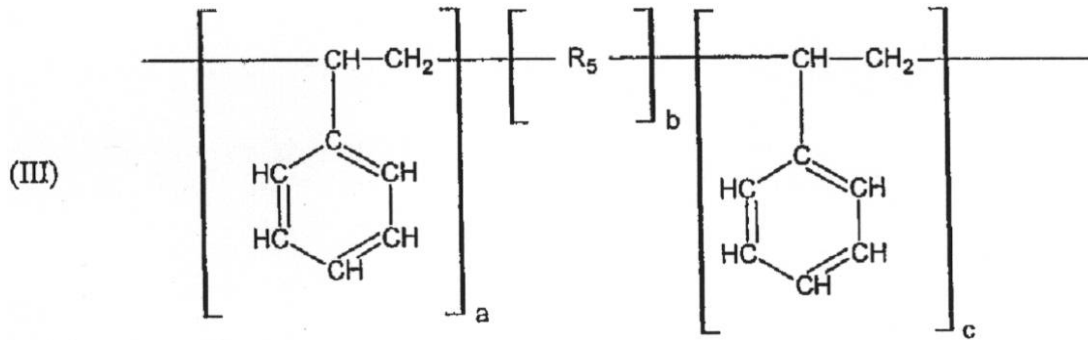
【請求項 11】

前記ポリマーがブロックポリスチレンコポリマーであり、前記抗血栓形成性作用物質がヘパリンであり、前記錯化剤がベンザルコニウムクロリドである、請求項 1 記載の装置。

【請求項 12】

前記ブロックポリスチレンコポリマーが、式 (III)

【化 3】



10

[式中、 R_5 はジエンであり、 a 、 b および c は、それぞれ独立して、約 10 から約 1,000 までの間である] を有する化合物を含む、請求項 11 記載の装置。

【請求項 13】

更に、前記ポリマーの少なくとも 1 つの表面にコーティングされた付加的な抗血栓形成性作用物質を含む、請求項 9 記載の装置。

【請求項 14】

1 当量の前記ポリマー当たり約 0.05 当量から約 0.5 当量までの前記抗血栓形成性作用物質を含む、請求項 1 記載の装置。

【請求項 15】

更に前記組成物上に表面被覆物を含み、抗血栓形成性作用物質が前記表面被覆物中に均一に組み込まれている、請求項 1 記載の装置。

20

【請求項 16】

ヒト心臓の心室として使用すべく構築および配置された、請求項 1 記載の装置。

【請求項 17】

前記ポリマーがポリウレタンであり、前記抗血栓形成性作用物質がヘパリンである、請求項 16 記載の装置。

【請求項 18】

前記ヘパリンが、ヒトヘパリン、ウシヘパリン、ブタヘパリン、ヘパリンサルフェート、低分子量ヘパリン、ヘパリン類似体、合成ヘパリン、ヘパラノイドおよびこれらのヘパリンの組み合わせからなる群から選択される、請求項 17 記載の装置。

30

【請求項 19】

更に、

第 1 チャンバ、

前記第 1 チャンバと流体連通しているインพุットポートであって、流体が前記第 1 チャンバ内に流入することができるように構成されているインพุットポート、および

前記第 1 チャンバと流体連通しているアウトพุットポートであって、流体が前記第 1 チャンバからヒトの動脈系へ流れることができるように構成されているアウトพุットポートを含む、請求項 16 記載の装置。

【請求項 20】

前記インพุットポートおよび前記アウトพุットポートのうち的一方または両方が弁を含む、請求項 19 記載の装置。

40

【請求項 21】

更に、

第 1 チャンバ、

前記第 1 チャンバと流体連通しているインพุットポート、

前記第 1 チャンバと流体連通している第 2 チャンバ、

前記第 1 チャンバから前記第 2 チャンバへの流体の流れを制御すべく構成されている弁、および

前記第 2 チャンバと流体連通しているアウトพุットポートであって、ヒトの動脈系への流体の流れをもたらすべく構成されているアウトพุットポート

50

を含む、請求項 1 6 記載の装置。

【請求項 2 2】

前記装置のすべての血液接触面が、ポリマーおよび前記ポリマー中に含浸された抗血栓形成性作用物質を含む組成物を含んでいる、請求項 1 6 記載の装置。

【請求項 2 3】

抗血栓形成性作用物質の持続的な放出をもたらすべく構築および配置されている心室補助装置であって、

前記装置は、

ポリマー、

前記ポリマー中に含浸された有効量の抗血栓形成性作用物質、および

10

錯化剤を含む組成物から形成され、

前記組成物中、含浸された抗血栓形成性作用物質は、前記ポリマーの内部格子ネットワークに配置または分散されており、

前記組成物は、前記組成物に対して 1 重量 % ~ 5 重量 % の抗血栓形成性作用物質を含有する、装置。

【請求項 2 4】

更に表面被覆物を含み、前記抗血栓形成性作用物質が前記表面被覆物中に均一に組み込まれている、請求項 2 3 記載の心室補助装置。

【請求項 2 5】

前記抗血栓形成性作用物質がポリウレタン中に含浸されているヘパリンである、請求項 2 3 記載の心室補助装置。

20

【請求項 2 6】

更に、

第 1 チャンバ、

前記第 1 チャンバと流体連通しているインพุットポートであって、流体が前記第 1 チャンバ内に流入することができるように構成されているインพุットポート、および

前記第 1 チャンバと流体連通しているアウトพุットポートであって、流体が前記第 1 チャンバからヒトの動脈系へ流れることができるように構成されているアウトพุットポートを含む、請求項 2 3 記載の心室補助装置。

【請求項 2 7】

30

更に、

第 1 チャンバ、

前記第 1 チャンバと流体連通しているインพุットポート、

前記第 1 チャンバと流体連通している第 2 チャンバ、

前記第 1 チャンバから前記第 2 チャンバへの流体の流れを制御すべく構成されている弁、および

前記第 2 チャンバと流体連通しているアウトพุットポートであって、ヒトの動脈系への流体の流れをもたらすべく構成されているアウトพุットポート

を含む、請求項 2 3 記載の心室補助装置。

【請求項 2 8】

40

ポリマーと、前記ポリマー中に含浸された有効量の第 1 抗血栓形成性作用物質と、錯化剤とを含む囊、および

前記囊に接続されたチューブであって、前記囊を膨らませるべく機能するチューブを含むカテーテルであって、

前記組成物中、含浸された抗血栓形成性作用物質は、前記ポリマーの内部格子ネットワークに配置または分散されており、

前記組成物は、前記組成物に対して 1 重量 % ~ 5 重量 % の第 1 抗血栓形成性作用物質を含有する、カテーテル。

【請求項 2 9】

前記第 1 抗血栓形成性作用物質がヘパリンである、請求項 2 8 記載のカテーテル。

50

【請求項 3 0】

前記囊がポリウレタンを含む、請求項 2 8 記載のカテーテル。

【請求項 3 1】

前記囊が更に表面被覆物を含み、表面被覆物は前記表面被覆物に均一に組み入れられた第 2 抗血栓形成性作用物質を含んでおり、ここで、前記第 2 抗血栓形成性作用物質は前記第 1 抗血栓形成性作用物質と同じであってよく、または異なってもよい、請求項 3 0 記載のカテーテル。

【請求項 3 2】

前記第 1 および第 2 抗血栓形成性作用物質がそれぞれヘパリンである、請求項 3 1 記載のカテーテル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

技術分野

本明細書で開示されている特定の実施例は、含浸された作用物質を伴う組成物に関係し、より詳細には、特定の実施例は、ポリウレタンおよび含浸された薬理学的作用物質を含む組成物を含んでいる医療装置に関係する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

背景

血栓症は、依然として、長期間血液と接触する装置にかかわる継続中の問題である。そのような装置は、血栓症の問題を解決しようとしてコーティングがなされてきた。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 3】

しかし、状況によっては、望ましいレベルの治療を施すため、代替的な技術または付加的な技術が必要となり得る。

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 4】

概要

本明細書で開示されている特定の特徴、態様および実施例は、含浸された作用物質を含む組成物に関するものである。また、そのような組成物は、本組成物の表面または本組成物を含む装置の表面にコーティングされた同一の作用物質または異なる作用物質も含んでいてよい。本明細書で開示されている組成物の種々の実施例は数多くの用途を有しており、それらの用途は、例えば管状物、コネクタ、ステント、カテーテル、膜、インプラントおよび人工臓器、例えば心室補助装置、人工心臓など、ならびに化学分析、または医療処置もしくは内科的治療において使用され得る他の装置を含む。当業者であれば、含浸された作用物質を伴う組成物の更なる用途を、この開示の恩恵を受けて、容易に選択することができる。

【0 0 0 5】

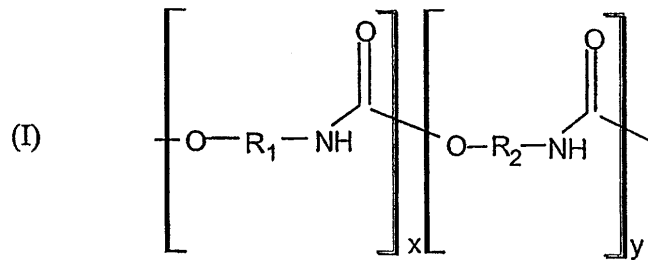
第 1 の態様によれば、ポリマーおよびそのポリマーに含浸された薬理学的作用物質を含む組成物が提供される。幾つかの実施例においては、その作用物質は、本組成物中に含浸されているだけでなく、本組成物の 1 つまたはそれ以上の表面、例えば流体接触面などにコーティングされていてもよい。本組成物におけるポリマーおよび作用物質の正確なタイプは本組成物の意図された用途に依存して異なっていてよく、例示的な作用物質およびポリマーが以下にさらに詳述されている。特定の実施例においては、本組成物は、少なくとも望ましい期間の間、作用物質の持続的な放出をもたらすのに効果的であり得る。幾つかの実施例においては、本作用物質は、血栓形成を抑制、防止または低減するための抗血栓形成性作用物質である。

【0 0 0 6】

第2の態様によれば、以下に示されている式(I)を有するポリマーおよびそのポリマーに含浸された薬理学的作用物質を含む組成物が開示される。

【0007】

【化1】



10

【0008】

式(I)において、 R_1 および R_2 はそれぞれ、飽和炭化水素(例えば1~6個の炭素原子を有する炭化水素)、不飽和炭化水素(例えば2~6個の炭素原子を有する炭化水素)、環状炭化水素、非置換型および置換型のフェニル、フェノキシ、アミド、トルエンイソシアネート、トルエンジイソシアネート、ならびにポリイソシアネートのうちの1つまたはそれ以上から独立して選択することができる。式(I)の R_1 および R_2 に対する更なる例示的な基を以下に挙げる。式(I)の特定の実施例においては、 x 及び/又は y は独立して約10から20,000までの間であってよい。幾つかの実施例においては、薬理学的作用物質は、ポリマー中に含浸されているだけでなく、ポリマーの1つまたはそれ以上の表面にコーティングされていてよい。式(I)を有するポリマーを含む本組成物における作用物質の正確なタイプは本組成物の意図された用途に依存して異なっていてよく、例示的な作用物質、例えば抗血栓形成性作用物質などが以下にさらに詳述されている。

20

【0009】

1つの更なる態様によれば、薬理学的作用物質の持続的放出をもたらすべく構築および配置された心室補助装置が開示される。幾つかの実施例においては、その心室補助装置は、ポリマーおよびそのポリマー中に含浸された薬理学的作用物質を含む。特定の実施例においては、その装置は、有効量の薬理学的作用物質、例えば有効量の抗血栓形成性作用物質を放出すべく構成されていてよい。

30

【0010】

別の態様によれば、薬理学的作用物質、例えば抗血栓形成性作用物質が含浸されたポリマーを含む組成物を与えることを含む血栓症の治療を促進する方法が開示される。別の態様によれば、ポリマーおよびそのポリマー中に含浸された作用物質を含む組成物を包含した管状物、膜および医療装置(例えばカテーテル、インプラント、ステント、心室補助装置、人工心臓など)が開示される。

【0011】

ポリマーおよびそのポリマー中に含浸された作用物質を含む組成物のこれらの特徴、態様、実施例および用途、ならびに他の特徴、態様、実施例および用途を、以下にさらに詳述する。

40

【0012】

添付図面を参照しながら、特定の実施例について以下で説明する。

当業者であれば、この開示の恩恵を受けて、これらの図面で示されている実施例が必ずしも一定の縮尺で描かれていないことが認識されよう。特定の特徴物または構成要素は、ここで開示されている例示的な態様および実施例のより良い理解を促進するため、拡大、縮小または変形されていることがある。更に、これらの図面における陰影、パターンなどの使用は、文脈から別途明らかである場合を除き、何ら特定の材料または配向を示唆または意味すべく意図されたものではない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

50

詳細な説明

本明細書で開示されている組成物の実施例は、作用物質の持続放出または制御放出をもたらすことが望ましいことであり得る多くの医学的および非医学的な用途において使用することができ、特に、本明細書で開示されている組成物の実施例は、流体中、例えば血液中、リンパ液中、脳脊髄液中、胆汁中、尿中などへの作用物質の持続放出または制御放出をもたらすのに非常に適している。本組成物のポリマー中に含浸される具体的な作用物質は、典型的には、本組成物の意図された用途に依存するであろう。この開示の恩恵を受ければ、本組成物のポリマー中に含浸させるのに適した作用物質の選択は、当業者の能力の範囲内であろう。

【0014】

特定の実施例によれば、ポリマーおよびそのポリマー中に含浸された薬理学的作用物質を含む組成物が提供される。特定の実施例においては、この組成物は、少なくとも望ましい期間、例えば1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6～12カ月またはそれ以上の期間にわたる薬理学的作用物質の持続放出または制御放出をもたらすのに有効であり得る。これとは対照的に、通常使用されている装置上のコーティングは、僅か1日未満の間、作用物質を放出し得るにすぎず、それによってコーティングの有効性は大いに低減し、一般的に、哺乳動物、例えばヒトなどにおける長期間にわたる治療での被覆装置の使用およびそのような装置の長期間にわたる挿入を思いとどまらせ得る。本明細書で開示されている組成物を含む装置は、流体中、例えば血液中、リンパ液中、脳脊髄液中などへの薬理学的作用物質の持続放出をもたらすことができ、それによって、長期間にわたる薬物療法でのそのような装置の使用が可能になる。

【0015】

本明細書で使用する場合、「含浸された」という用語は、ポリマー中に内部的に配置または分配されている作用物質、例えばポリマーの内部格子ネットワークに配置または分配されている作用物質を表す。コーティングとは異なり、作用物質がポリマー中に含浸されているときには、観測可能な界面は殆どまたは全く存在しない。幾つかの実施例においては、本組成物におけるポリマーの外表面に殆どまたは全く作用物質が配置されていない状態で、実質的にすべての作用物質が本組成物のポリマー内に含浸されていてよい。しかし、他の実施例においては、ポリマー中に含浸されている作用物質に加え、作用物質が本組成物におけるポリマーの外表面にコーティングまたは配置されていてよい。特定の実施例においては、作用物質は、装置、例えば管状物、ステント、心室補助装置、人工心臓などを製作するための本組成物の使用に先立って、本組成物のポリマー中に含浸されていてよい。他の実施例においては、先ず本ポリマーを用いてそのような装置を形成してよく、その場合、本作用物質は、その装置の形成後または形成中に装置に含浸されてよい。本明細書で開示されている例示的な組成物を用いて装置を製作する付加的な方法は、当業者であれば、この開示の恩恵を受けて、容易に選択することができよう。

【0016】

特定の実施例においては、本組成物のポリマーは、医療装置、化学的な分析および分離、法医学的な分析などにおいて一般的に使用されている適切なポリマーから選択することができる。特定の実施例においては、哺乳動物、例えばヒトなどにおいて本組成物を使用することにより、望ましくない副作用、例えば免疫原性反応などが殆どまたは全く引き起こされないように、生体適合性ポリマーを使用することができる。幾つかの実施例においては、2つ以上のポリマーが本組成物に使用されてよく、それらのうちの少なくとも1つのポリマーが含浸された作用物質を含んでいてよい。他の実施例においては、同一のモノマーを有する単一のポリマー（例えばホモポリマー）を使用することができ、一方、他の実施例においては、2つまたはそれ以上の異なるモノマーを有する単一のポリマー（例えばコポリマー）を使用することができる。特定の実施例においては、本組成物のポリマーは、線状、分枝状もしくは架橋型であってよく、またはポリマーにおいて通常見られる他の形態をとってもよい。幾つかの実施例においては、それらのポリマーは、付加ポリマーまたは縮合ポリマーであってよい。本ポリマーは荷電基を含んでいてよく、そのポリマー

10

20

30

40

50

の全体的な電荷は陽性、陰性または中性であってよい。特定の実施例においては、本ポリマーは、疎水性、疎油性、親水性または両親媒性であってよい。

【0017】

どのような特定の科学的理論または本実施例によっても拘束されることを願うものではないが、本明細書で開示されている組成物において使用するのに適したポリマーは、作用物質を受け入れまたは捕捉するのに適した内部格子構造を含んでいてよい。流体が含浸作用物質を伴う本組成物と接触すると、その含浸作用物質は前述のポリマー格子から流体中に溶出または拡散し、望ましい生理学的、薬理的または治療的效果をもたらすことができる。ポリマーの正確なタイプは、本組成物の意図された用途に依存して様々に変わり得る。特定の実施例においては、本ポリマーは、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリエステル、10
ポリウレタン、ポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポリエステル、ポリカーボネート、低密度ポリエチレン、中密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリビニルクロリド、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリアミド、ポリアクリルアミド、ポリアクリレートまたはそれらのポリマーの組み合わせのうちの1つもしくはそれ以上から選択することができる。そのような例示的なポリマーは数多くの供給業者から市販されており、それらの供給業者は、例えばNoveon (Cleveland, OH)、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)などを含む。例示的なポリアミドは、2塩基酸とジアミンとの反応、例えばアジピン酸とヘキサメチルジアミンとの反応により合成することができる。例示的なポリエステルは、2塩基酸とジアルコールとの反応、例えばジメチルテレフタレートとエチレングリコールとの反応20
により合成することができる。典型的なポリカーボネートは、カーボネートとアルコールまたはフェノールとの反応、例えばジフェニルカーボネートとビスフェノールAとの反応により調製することができる。ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリビニルクロリド、ポリスチレンなどは、アルケンのラジカル重合により、またはアルケンのカチオン重合もしくはアルケンのアニオン重合により調製することができる。本開示において使用するのに適したポリマーを調製するための更なる方法は、当業者であれば、この開示の恩恵を受けて、容易に選択することができよう。

【0018】

幾つかの実施例においては、本ポリマーは、エチレン、ハロエチレン（例えばフルオロエチレン、クロロエチレン、ブromoエチレン、ヨードエチレン）、プロピレン、スチレン30
、テトラフルオロエチレン、アクリロニトリル、メチルメタクリレート、ビニルアセテート、ビニルアルコール、ビニルハライド、置換型および非置換型のフェニル、フェノキシ、ブタジエン、ならびにスチレンから選択される少なくとも2つのモノマーを含んでいてよい。本ポリマーを製造するのに使用するための付加的なポリマーおよび付加的なモノマーは、当業者であれば、この開示の恩恵を受けて、容易に選択することができよう。本組成物において使用するのに特に適したポリマーは、限定するものではないが、以下の商標名を有するポリマーを含む：様々な供給業者から市販されている、Biomer（登録商標）、Texin（登録商標）、Tecoflex（登録商標）、Tecothane（登録商標）、Carbothane（登録商標）、Tecophilic（登録商標）、Estane（登録商標）、EstaGrip（登録商標）、Estaloc（登録商標）40
、Tecoplast（登録商標）、Europrene（登録商標）、Kraton（登録商標）、Vector（登録商標）、Solprene（登録商標）、Translute（登録商標）およびStereon（登録商標）ポリマー。市販の他の適切なポリマーは、当業者であれば、この開示の恩恵を受けて、容易に選択することができよう。

【0019】

特定の実施例によれば、約50,000から約1,000,000までの重量平均分子量を有するポリマー、より特定のには約100,000から約200,000まで、例えば約120,000から約180,000までの重量平均分子量を有するポリマーを、本明細書で開示されている組成物に使用することができる。他の実施例においては、約30,000から約250,000までの数平均分子量を有するポリマー、より特定のには約50
50

50,000から約100,000まで、例えば約60,000から約85,000までの数平均分子量を有するポリマーを、本明細書で開示されている組成物に使用することができる。

【0020】

特定の実施例においては、本組成物は、ポリマー中に含浸された添加剤、例えば染料、着色剤、充填剤、エラストマー、指示薬なども含むことができる。例えば、ポリマーは、十分な量の作用物質を尚も本組成物から放出させ得るという迅速な決定をもたらすための含浸された指示薬を含んでいてよい。この指示薬は、適切な化学的、生物学的及び/又は生化学的な方法を用いて検出することができる。この開示の恩恵を受ければ、本明細書で開示されている組成物中に含めるのに適した添加剤を選択することは、当業者の能力の範囲内であろう。

10

【0021】

幾つかの実施例においては、本ポリマーは、ポリマー発泡体が形成されるように、揮発性液体、例えばフルオロトリクロロメタン、ジクロロメタンなどの存在下において合成することができる。特定の実施例においては、本ポリマーは、ポリマー発泡体が形成されるときに作用物質がそのポリマー発泡体中に含浸された状態となり得るように、揮発性液体および含浸されるべき作用物質の存在下において製造することができる。当業者であれば、この開示の恩恵を受けて、ポリマー発泡体を生成するのに適した付加的な方法を選択することができる。

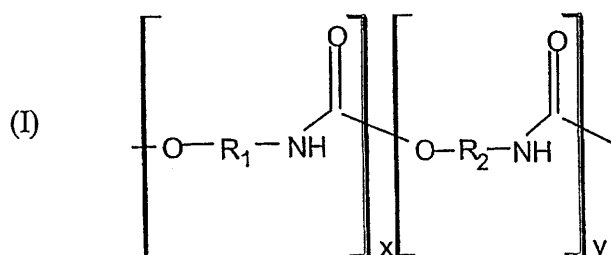
【0022】

20

特定の実施例によれば、以下に示されている式(I)を有するポリマーおよびそのポリマー中に含浸された作用物質を含む組成物が開示される。

【0023】

【化2】



30

【0024】

式(I)において、 R_1 および R_2 はそれぞれ、飽和炭化水素(例えば1~6個の炭素原子を有する炭化水素、より特定的には1~3個の炭素原子を有する炭化水素)、不飽和炭化水素(例えば2~6個の炭素原子を有する炭化水素、より特定的には2~4個の炭素原子を有する炭化水素)、環状炭化水素、非置換フェニル、置換フェニル、フェノキシ、アミド、トルエンイソシアネート、トルエンジイソシアネートおよびポリイソシアネートのうちの1つまたはそれ以上から独立して選択することができる。式(I)の特定の実施例においては、 x 及び/又は y は約10から10,000までの間であってよく、より特定的には約10から約5,000までの間、例えば約10から約2,000までの間、またはこれらの例示的な範囲内におけるあらゆる数であってよい。

40

【0025】

幾つかの実施例においては、式(I)を有するポリマーは、ジオール(またはポリオール)とトルエンジイソシアネート、ポリイソシアネートなどから生成され、 R_2 の化学的構造は、少なくとも部分的には、選択されたジオール(またはポリオール)に依存し、一方、 R_1 の化学的構造は、少なくとも部分的には、選択されたトルエンジイソシアネートまたはポリイソシアネートに依存する。本ポリマーを生成するために、開始剤、鎖延長剤、触媒なども使用することができる。これらのジオールまたはポリオールは、第1級、第2級または第3級ヒドロキシル基を含んでいてよい。適切なジオールおよびポリオールは

50

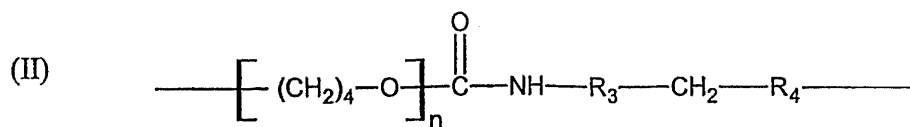
、数多くの供給業者、例えばSigma-Aldrich (St. Louis, MO)、Olin Corporation (Cheshire, CT) およびBayer AG (Leverkusen, Germany) などから市販されている。例示的なポリオールは、限定するものではないが、Arcol (登録商標) ポリオール (Bayer AG)、Poly-L (登録商標) ポリオール (Olin Corporation) などを含む。例示的なイソシアネートは、限定するものではないが、2官能性または多官能性のイソシアネート、例えばBayer AG (Leverkusen, Germany)、BASF Corporation (Parsippany, N.J.)、The Dow Chemical Company (Midland, MI) およびHuntsman Chemical (Utah) から市販されているイソシアネートなどを含む。例示的なポリイソシアネートは、限定するものではないが、ジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート (MDI)、トルエン-2,4-ジイソシアネート (TDI)、トルエン-2,6-ジイソシアネート (TDI)、メチレンビス (4-シクロヘキシルイソシアネート) (H_{12} MDI)、3-イソシアナトメチル-3,5,5-トリメチル-シクロヘキシルイソシアネート (IPDI)、1,6-ヘキサンジイソシアネート (HDI)、ナフタレン-1,5-ジイソシアネート (NDI)、1,3-および1,4-フェニレンジイソシアネート、トリフェニルメタン-4,4',4''-トリイソシアネート、ポリフェニルポリメチレン-ポリイソシアネート (PMDI)、m-キシレンジイソシアネート (XDI)、1,4-シクロヘキシルジイソシアネート (CHDI)、イソホロンジイソシアネート、前述のものの異性体および混合物または組み合わせを含む。特定の実施例においては、 R_1 は、本ポリマー鎖における付加的なモノマーに結合された末端酸素部分を含んでおり、 R_2 は、本ポリマー鎖における付加的なモノマーに結合された末端カルボニル部分を含んでいる。これらのポリマーを製造するための例示的な方法が例えば米国特許第6,734,273号に記載されており、ここに、この特許の開示内容全体が、あらゆる目的において、参照により本明細書に組み入れられる。

【0026】

特定の実施例において、生体適合性のために、MDIまたは H_{12} MDIのいずれかを、非分枝状のポリマー構造を形成するため、鎖延長剤、例えば1,4-ブタンジオールなどの存在下においてポリテトラメチレンオキシドグリコール (PTMEG) と反応させることができる。この反応は、優れた生体適合特性を備えたポリマーをもたらす得る。これらの試薬を用いることにより、式 (I) のポリマーは、 R_1 及び/又は R_2 のいずれかが、独立して、以下の式 (II) に示されている如き化学構造を有する状態をもたらす得る。

【0027】

【化3】



【0028】

式 (II) において、 R_3 および R_4 は、それぞれ、芳香族 (MDIが使用される場合) または脂肪族 (H_{12} MDIが使用される場合) であってよい。特定の実施例においては、 n は約1~500である。他の実施例においては、 n は、式 (I) における1つのモノマーに対しては約1~5であってよく、一方、それ以外のモノマーに対しては、 n は20から500までであってよい。また、本ポリマーは、式 (I) における R_1 及び/又は R_2 に対して、ある分布のモノマーサイズ (式 II における n) を有していてもよい。

【0029】

特定の実施例によれば、使用され得る他のクラスの熱可塑性エラストマーは、共役ジエン部分により分離されたポリスチレン部分を含むブロックコポリマーである。その共役ジエンは、完全にもしくは部分的に水素化されていてよく、またはそれらの混合体を含んで

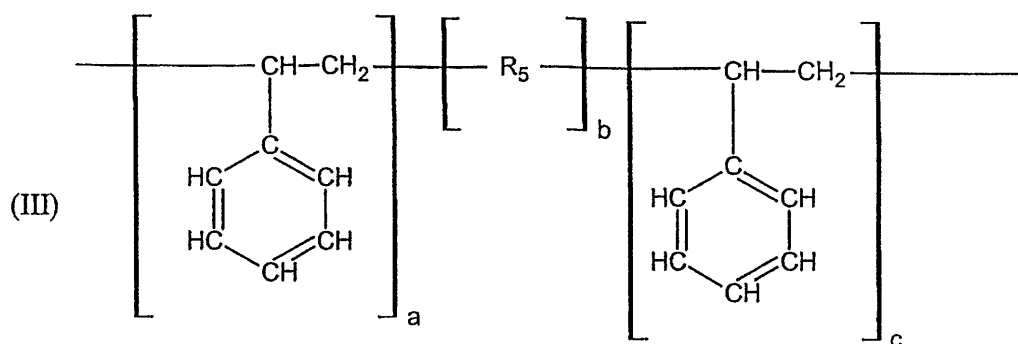
いてよい。一般的に、これらのブロックコポリマーは、そのブロックコポリマーをベースとして、約10～35重量%、例えば10～25重量%のスチレンおよび約75重量%から約35重量%までの共役ジエンを含んでいてよい。使用され得るスチレン/共役ジエン/スチレン型の具体的なブロックコポリマーは、SBS（スチレン-ブタジエン-スチレン）、SIS（スチレン-イソプレン-スチレン）、SIBS（スチレン-イソブチレン-スチレン）、SEBS（スチレン-エチレン/ブチレン-スチレン）およびSEPS（スチレン-エチレン/プロピレン-スチレン）、ならびにSEEPS（スチレン-エチレン/エチレン/プロピレン-スチレン）である。

【0030】

特定の実施例においては、ポリマーは、例えば式(III)〔式中、 R_5 は、そのポリマー骨格に組み込まれているジエン、例えば1つの共役ジエン（または複数のジエン）であってよい〕において以下で示されているブロックポリスチレンコポリマーに適した一般的ポリマー構造などのブロックコポリマーであってよく、またはそのようなブロックコポリマーを含んでいてよい。例示的なジエンは、限定するものではないが、ブタジエン、ポリブタジエン、イソプレン、ポリイソプレン、クロロプレンおよびポリクロロプレンを含む。当業者であれば、この開示の恩恵を受けて、付加的なジエンを容易に選択することができよう。特定の実施例においては、式(III)におけるa及び/又はb及び/又はcは、独立して、約10から約1,000までの間、より特定のには約10から約500までの間、例えば約10から100までの間であってよい。

【0031】

【化4】



【0032】

特定の実施例においては、本含浸組成物は、ブロックポリスチレンコポリマー、抗血栓形成性作用物質、例えばヘパリン、および錯化剤、例えばベンザルコニウムクロリドなどを含んでいてよい。当業者であれば、ブロックコポリマーを含むポリマーと共に使用するのに適した他の抗血栓形成性作用物質および錯化剤を、この開示の恩恵を受けて、容易に選択することができよう。

【0033】

特定の実施例によれば、作用物質をポリマー中に含浸させるのに先立って、本ポリマーに1つまたはそれ以上の前処理ステップが施されてよい。そのような前処理ステップは、それらのポリマーの作用物質に対する適合性または感受性を一層高めるためのものであってよく、また、残存する不純物を取り除くためのものであってよい。除去される不純物は、限定するものではないが、触媒、部分的に反応した低分子量のポリマー成分または未反応のポリマー成分を含み得る。更に、ポリマー完成品における硬質セグメントおよび軟質セグメントの割合は、原料ポリマーの加工処理により様々に変えることができる。多くのポリマー加工処理方法を使用することができ、そのような方法は、適切な有機溶媒を用いる抽出法、再沈殿法、限外濾過法または他のポリマー精製法を含む。これらに加え、本ポリマーは、熔融温度にまで加熱し、その後、濾過または他の手順で加工処理して、望ましくない成分を除去することにより精製することもでき、例えば本ポリマーを押し出しし、その後、そのポリマーを溶解し、溶媒を蒸発させる(solvent cast)ことに

より精製することができる。当業者であれば、不純物を取り除くため及び／又は本ポリマーの含浸に対する感受性を一層高めるために行われる本ポリマーの適切な処理方法を、この開示の恩恵を受けて、容易に選択することができよう。精製方法について記載している例示的な引例は、限定するものではないが、LeelahらによるTrans. ASAIO、1981、504-510；MarchantらによるJ. Biomed. Mater. Res.、1986、799-815；およびNurdinらによるJ. Biomater. Sci. Polym. Ed.、1995、49-60を含む。

【0034】

特定の実施例によれば、本組成物のポリマー中に含浸される作用物質は、本組成物の意図された用途に依存して様々に変わり得る。その含浸される作用物質は、本明細書における幾つかの事例においては「活性物質」と呼ばれている。例えば、本組成物が血液と接触する表面を含むインプラント、医療装置、心室補助装置、人工心臓などにおいて使用される場合には、抗血栓形成性作用物質、例えば抗凝固剤、血栓溶解剤、抗血小板薬またはそれらの組み合わせなどを本組成物のポリマー中に含浸させることができる。本明細書で使用する場合、「抗血栓形成性作用物質」という用語は、1つもしくはそれ以上の表面上または血液中における血栓形成を防止、抑止または低減すべく作用することができるあらゆる作用物質を表す。抗血栓形成性作用物質以外の付加的な作用物質も本ポリマー中に含浸されてよい。例えば、本組成物が外科手術用のネジ、固定具などにおいて使用される場合には、例えば成長因子を本組成物のポリマー中に含浸させることができる。

【0035】

特定の実施例においては、作用物質の充てん率は、本組成物の合計固体重量をベースとして、重量で約1%から約30%までであってよく、より特定的には、本組成物の合計固体重量をベースとして、重量で約2%から約20%まで、例えば、本組成物の合計固体重量をベースとして、重量で約3%から約10%までであってよい。幾つかの実施例においては、(個々の平均分子量をベースとして)1当量のポリマー当たり約0.05当量から約0.5当量までの作用物質が本組成物中に存在していてよい。他の実施例においては、望ましい効果をもたらすべく、または障害もしくは疾患を治療すべく、適切な量の作用物質を本組成物から放出させることができるように、有効量または治療量の作用物質が本組成物のポリマー中に含浸されてよい。特定の実施例においては、有効量の作用物質は、ある障害もしくは症状を予防または治療するのに適した血清中作用物質濃度をもたらす。幾つかの実施例においては、血栓形成を抑止、防止または低減するため、抗血栓形成性作用物質の持続的な放出をもたらすべく、有効量の抗血栓形成性作用物質が本ポリマー中に含浸されてよい。

【0036】

特定の実施例においては、作用物質は抗凝固剤であってよい。幾つかの実施例においては、その抗凝固剤はヘパリンであってよい。ヘパリンの例示的な実施例は、限定するものではないが、ヒトヘパリン(天然型または組み換え型)、切断型のヒトヘパリン、動物ヘパリン(例えばウシおよびブタヘパリン)、ヘパリンサルフェート、低分子量ヘパリン(1kDaから10kDaまで、例えばエノキサプリン、Lovenox(登録商標)、ダルテプリン(dalteprin)、Fragmin(登録商標)、フォンダパリナクス(fondaparinux)(商標名Arixtra(登録商標))、ヘパリン類似体、合成ヘパリン、ヘパラノイド(例えばOrgaran(登録商標))、及び／又はそれらの組み合わせを含む。ヒトヘパリンは、約15,000ダルトンの平均分子量を有するグリコサミノグリカンの混合物である。このヘパリン分子は、抗トロンビン(AT-III)とトロンビン(Th)との間の中和反応における触媒として作用し、これにより、フィブリン形成を防止する。AT-IIIがヘパリンに結合すると、AT-III:Thの反応速度論が1000倍増大される。これに加え、Thの除去も他の凝固酵素のTh誘導活性化を阻害する。更に、ヘパリンは、幾つかの凝固酵素へのAT-III結合も増大させる。ヘパリンの触媒作用および多重阻害特性の結果として、微量のヘパリンにより、血栓形成を有意に低減させることができる。どのような特定の科学的理論または本実施例

によっても拘束されることを願うものではないが、ブタヘパリンは、ウシヘパリンに比べ、ヒトにおけるヘパリン誘導性の血小板減少症を引き起こすリスクを低減させ得る。

【 0 0 3 7 】

他の実施例においては、この抗凝固剤は、クマリン、4 - ヒドロキシクマリン、ビスヒドロキシクマリン、ワルファリン、フェンプロクモモン、インダン - 1 , 3 - ジオンアセノクマロール、アニシンジオンまたはヒルジン（天然型または何らかの組み換え型のいずれかにおける、医用ヒルから得られる抗凝固ペプチド）であってよい。

【 0 0 3 8 】

特定の実施例においては、本作用物質は血栓溶解剤であってよい。例示的な血栓溶解剤は、限定するものではないが、プラスミノゲン、アルファ2 - 抗プラスミン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼおよびアミノカプロン酸を含む。幾つかの実施例においては、本作用物質は抗血小板薬であってよい。例示的な抗血小板薬は、限定するものではないが、アスピリン、ジピリダモールおよびチクロピジンを含む。当業者であれば、付加的な血栓溶解剤および抗血小板薬を、この開示の恩恵を受けて、容易に選択することができよう。

【 0 0 3 9 】

他の実施例においては、アミノ酸、ヌクレオシド、ヌクレオシドホスフェート、成長因子、抗体、ビタミン、抗生物質、抗ウイルス剤、血管形成剤、化学療法薬、または他の適切な治療薬もしくは薬理学的作用物質を含む作用物質が特定の疾患または障害を治療するために使用されてよい。当業者であれば、この開示の恩恵を受けて、望ましい生理学的効果または薬理学的効果を果たすため、適切な作用物質を選択することができよう。

【 0 0 4 0 】

特定の実施例によれば、作用物質は、本組成物を形成すべくポリマー中にその作用物質を含浸させる前、含浸中または含浸後に、錯化剤を用いて錯体化されてよい。どのような特定の科学的理論または本実施例によっても拘束されることを願うものではないが、錯化剤は、本組成物を生成するために使用される選定された溶媒系における活性物質の溶解度を高めるために使用されてよい。例えば、多くの活性物質は水溶性であり、本組成物を生成するために使用され得る幾つかの溶媒中、例えばテトラヒドロフラン中における溶解度が限られている。幾つかの実施例においては、錯化剤は、錯化剤：活性物質の比が1：1になるように加えられてよく、一方、他の実施例においては、実質的にすべての活性物質を確実に錯体化することができるように、過剰量の錯化剤（例えば、錯化剤：活性物質の比が100：1にも及ぶ高い割合）が使用されてよい。

【 0 0 4 1 】

特定の実施例においては、これらの錯化剤および活性物質から形成される錯体の充てん率は、本組成物の合計固体重量をベースとして、重量で約1%から約30%までであってよく、より特定のには、本組成物の合計固体重量をベースとして、重量で約2%から約20%まで、例えば、本組成物の合計固体重量をベースとして、重量で約2%から約5%までであってよい。他の実施例においては、（個々の平均分子量をベースとして）1当量のポリマー当たり約0.1当量から約1当量までの錯体化作用物質が本組成物において使用されてよい。他の実施例においては、望ましい効果をもたらすため、またはある障害もしくは疾患を治療するため、本組成物から適切な量の活性物質を放出することができるように、有効量または治療量の錯体化作用物質が本組成のポリマー中に含浸されてよい。特定の実施例においては、その有効量の錯体化作用物質は、ある障害または症状を防止または治療するため、例えば血栓形成を防止、抑止または低減するため、適切な血清中活性物質濃度をもたらす。

【 0 0 4 2 】

特定の実施例によれば、選定される錯化剤の正確な性状は、例えば選定された溶媒系、その錯化剤と共に錯体を形成することが意図されている活性物質、およびその溶媒系における活性物質の溶解度に依存する。特定の実施例においては、その錯化剤は、活性物質と錯体を形成することができる1つの端部とその溶媒系における前述の錯体の溶解度を高め

10

20

30

40

50

るべく作用することができる第2の端部とを持った、両親媒性であってよい。例示的な錯化剤は、限定するものではないが、ベンザルコニウム塩（例えばベンザルコニウムクロリド）、アンモニウム塩、トリドデシルアンモニウムクロリド（TDMAC）、セチルピリミジンクロリド、ステリルアンモニウムクロリド（例えばベンジルステリルアンモニウムクロリド）、前述のものの組み合わせなどを含む。活性物質：錯化剤錯体を調製するため、数多くの方式を用いることができる。例えば、活性物質の溶液、典型的には水溶液を、典型的には有機溶媒中における錯化剤の溶液と激しく混ぜ合わせることができる。好適には、活性物質：錯化剤錯体は、その混合物の有機相中に残存する。その有機相を分離し、溶媒を蒸発させた後、活性物質：錯化剤錯体を回収することができる。他の実施例においては、その活性物質：錯化剤錯体は、前述の混合物の水性相中に、例えば自然に、沈殿し得る。活性物質：錯化剤錯体が回収されたのち、その錯体は、本組成物を形成すべくポリマーと混合する前に、適切な溶媒、例えばTHF中に溶解されてよい。

10

【0043】

特定の実施例によれば、本組成物を調製するために適切な溶媒系を使用することができる。本明細書で使用する場合、「溶媒系」という用語は、ポリマー、錯化剤及び/又は活性物質を溶解または溶媒和するために使用される1つまたは複数の溶媒を表す。正確な溶媒系は様々であり得、典型的には、選定されたポリマーおよび選定された作用物質の特性、例えば極性及び/又は溶解度に基づいて選択される。幾つかの実施例においては、その溶媒系は、テトラヒドロフラン（THF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルアセトアミド（DMAC）、ジオキサン、エタノール、メタノール、プロパノール、イソプロパノール、エチルエーテル、トルエン及び/又は他のミネラルスピリット、アルカン、シクロアルカン、ならびに、例えばジクロロエタンおよびトリクロロエタンを含めたフレオンのうちの1つまたはそれ以上を含む。好適には、その溶媒系は「不活性」であり、従って、ポリマーと溶媒との間、作用物質と溶媒との間、または錯化剤と溶媒との間で、望ましくない副反応は何ら起こらない。特定の実施例においては、純粋なTHF、ジオキサン、ジメチルアセトアミド（DMAC）またはメチレンクロリド（MC）を溶媒系として使用することができる。他の実施例においては、ポリマー組成物に対して様々に異なる乾燥時間をもたらすべく、種々の溶媒の混合物を用いることができる。例えば、（純THFを用いた場合の乾燥時間に比べて）乾燥時間を短くするため、MCがTHFに加えられてよく、または（純THFを用いた場合の硬化時間に比べて）ポリマー組成物の硬化時間を長くするため、ジオキサンがTHFに加えられてよい。硬化時間は、短ければ短いほど、例えば全鑄造パーツ（whole cast parts）を製造するための全体的な時間を短縮する上で望ましく、一方、乾燥時間は、長ければ長いほど、例えば全フィルム層を通じてより一層均等な硬化を得る上で望ましいと思われる。当業者であれば、付加的な溶媒系を、この開示の恩恵を受けて、容易に選択することができよう。

20

30

【0044】

特定の実施例によれば、ポリマーおよびそのポリマー中に含浸された作用物質を含む組成物は、適切な量のポリマーを適切な溶媒系に溶解することにより生成することができる。例えば、その溶媒系の重量をベースとして、重量で約1～30%のポリマー、例えば重量で約1～20%または1～10%のポリマーをもたらすべく、十分な量のポリマーが加えられてよい。ポリマーをその溶媒系に溶解または懸濁させた後、適切な量の活性物質（または錯体化活性物質）がその溶解されたポリマーまたは懸濁されたポリマーに加えられてよい。例えば、合計固体重量をベースとして約1～30重量%の活性物質、例えば約1～20重量%、3～15重量%または3～10重量%の活性物質をもたらすべく、十分な量の活性物質（または錯体化活性物質）が加えられてよい。活性物質（または錯体化作用物質）と本組成物との混合は、活性物質がポリマー中に含浸された状態になるように、適切な時間の間行われてよい。混合は、通常の技術、例えば磁気攪拌棒および攪拌プレート、渦混合、揺動、かきまぜなどにより果たされてよい。その後、所望の装置を生成すべく、その組成物が適切な形成プロセスに従って用いられてよい。例えば、溶媒蒸発（浸漬キャストリング（dip casting））、射出成形、押出しなどを用いて所望の装置

40

50

が生成されてよい。例示的な装置が以下にさらに詳述されている。

【 0 0 4 5 】

特定の実施例によれば、薬理学的作用物質が血液と接触する組成物の最も外側の層に均一に組み込まれていてよい。これは、2段階プロセスを用いて果たすことができる。例えば、薬剤または薬物複合体は、例えば薬剤または薬物複合体を含有した溶液に本組成物を浸漬または別な手順で触れさせることにより、本組成物上に、または本組成物から作られたポリマー部分に配置することができる。薬剤または薬物複合体を溶解するために使用される溶媒は、揮発性であってよく、急速に蒸発してよい。溶媒の蒸発は、薬剤または薬物複合体の被覆物を残す。その後、第2の溶媒を使用することができ、その溶媒は、薬剤または薬物複合体およびポリマーの両方を溶解する。第2の溶媒を使用することにより、その薬剤もしくは薬物複合体を本組成物の最も外側の層に、または本組成物から作られたポリマー部分に均一に組み入れることが可能になる。前述の第2の溶媒ステップは、被覆されたポリマー部分を第2の溶媒中に浸漬することにより果たすことができるが、但し、このプロセスは外側のポリマー層における薬剤の最終的な濃度を低減させる可能性がある。薬剤濃度の低減を防止するため、第2の溶媒を沸点以上に加熱し、被覆されたポリマー部分をその溶媒蒸気に晒すことができる。このステップは、ポリマー部分を研磨 (p o l i s h i n g) する溶媒と同様である。この溶媒蒸気は、最大濃度の薬剤または薬物複合体を有する表面層をもたすべく、ポリマーおよび薬剤または薬物複合体の両方を溶解することができる。この2段階プロセスが適切に果たされたときには、透明で無色の部分を製造することができる。薬理学的作用物質を表面層に含浸させることにより、拡張された治療的効果が可能になるに違いない。

【 0 0 4 6 】

特定の実施例によれば、ポリマーおよびそのポリマー中に含浸された作用物質を包含した組成物を含む管状物が提供される。幾つかの実施例においては、その管状物は、上述のポリマーおよび作用物質を適切な溶媒系中において混合し、ロッド上に被膜を形成すべく、ロッドをその組成物中に浸漬することにより形成することができる。前述の被膜は空気乾燥またはオープン内で乾燥されてよく、また、管状物の厚みを増大させるため、ロッドが前述の組成物中に再度浸漬されてよい。管状物の例示的な厚みは、限定するものではないが、約 0 . 1 mm から約 5 mm までの外径を含む。当業者であれば、更なる管状物の厚みを、この開示の恩恵を受けて、容易に選択することができよう。また、本管状物は、射出成形、押出しプロセスなどを用いて形成することもできる。管状物を形成するために本組成物において使用されるポリマーおよび作用物質は、本明細書に記載されているあらゆる例示的なポリマーおよび作用物質のうちのいずれであってもよく、または他の適切なポリマーおよび作用物質であってもよい。典型的には、選定される作用物質は、少なくとも部分的には、治療されるべき疾患または症状に依存する。例えば、管状物が心臓カテーテルプロセスにおいて使用される場合には、その管状物は、抗血栓形成性作用物質、または心臓疾患の治療において一般的に使用されている他の適切な作用物質を含んでいてよい。幾つかの実施例においては、管状物は、1つまたはそれ以上のヘパリン、例えば本明細書に記載されている例示的なヘパリンを含む。管状物および管状物を含んだ装置において使用するのに適した作用物質を選択することは、この開示の恩恵を受ければ、当業者の能力の範囲内であろう。

【 0 0 4 7 】

特定の実施例によれば、ポリマーおよびそのポリマー中に含浸された作用物質を含む大動脈内バルーンが提供される。1つの例示的な大動脈内バルーンが同一出願人所有 (c o m m o n l y o w n e d) の米国特許第 5 , 0 9 0 , 9 5 7 号に記載されており、ここに、この特許の開示内容全体が、あらゆる目的で、参照により本明細書に組み入れられる。どのような特定の科学的理論または本実施例によっても拘束されることを願うものではないが、大動脈内バルーン (I A B) は、心臓の機能が低下している期間中に血液の循環をサポートする目的で使用することができる。I A B は、大動脈または肺動脈の血流中に配置することができる。I A B を存在させると、特に、I A B が閉鎖腔内において使用さ

10

20

30

40

50

れるとき、または I A B が定期的に折り畳まれるウィーニングモードで使用されるときには、血栓成長を引き起こしやすくなる可能性がある。含浸された作用物質、例えば抗血栓形成性作用物質などを有するポリマーを含む I A B を製造することにより、その装置は、血栓成長を引き起こしにくくなる。再度述べると、どのような特定の科学的理論または本実施例によっても拘束されることを願うものではないが、その抗血栓形成性作用物質は、I A B の表面における凝固反応を阻害することにより、バルーンの表面での血栓形成を抑制することができる。幾つかの実施例においては、I A B の血液と接触する面のみが含浸作用物質を有するポリマーを用いて製作され、一方、他の実施例においては、実質的に I A B のすべてが含浸作用物質を有するポリマーから製造される。当業者であれば、この開示の恩恵を受けて、本明細書で開示されている組成物を含む適切な I A B を設計することができるであろう。

10

【 0 0 4 8 】

次に、図 1 を参照すると、1 つの例示的な I A B が示されている。I A B 1 0 0 は、膨張用チューブ 1 2 0 の先端に取り付けられたバルーンまたは囊 1 1 0 を含んでいる。幾つかの実施例においては、そのバルーンは、直径が約 0 . 5 c m から約 2 c m までで、長さが約 1 5 c m から約 4 0 c m までの寸法を有しており、最初は膨らまされていない。バルーンを挿入するため、バルーンは、最大直径が凡そ膨張用チューブの直径になるように、または例えば約 3 ミリメートルから 6 ミリメートルになるように、折り畳まれ、または別な手順でコンパクト化することができる。通常のセルジンガー (S e l d i n g e r) 法においては、最初に、大動脈内の所望の場所に至る通路を確立するためのガイドワイヤおよび拡張器を用い、シースおよび拡張器をガイドワイヤに沿ってガイドワイヤの端部まで延ばすことにより、小動脈を介して I A B を挿入することができる。この後、シースを所定の場所に残したまま、拡張器を取り除くことができる。最後に、シースを通じてバルーンの膨張用チューブを押し込むことにより、折り畳まれた、または巻き上げられたバルーンを挿入し、膨らませる前に、バルーンを望ましい箇所に位置付けすることができる。ポリマー中に含浸された抗血栓形成性作用物質を有するポリマーを用いて I A B を構築することにより、I A B 表面の血栓形成を防止及び / 又は低減することができる。

20

【 0 0 4 9 】

特定の実施例によれば、ポリマーおよびそのポリマー中に含浸された作用物質を包含した組成物を含む心室補助装置 (V A D) が提供される。幾つかの実施例においては、心室補助装置は、望ましい期間、例えば 1 カ月から 1 年またはそれ以上の期間にわたり、抗血栓形成性作用物質の持続的放出または長期間にわたる放出をもたらすべく構築および配置される。1 つの例示的な心室補助装置が同一出願人所有の米国特許第 4 , 7 8 2 , 8 1 7 号に記載されており、また、1 つの例示的な人工心臓が同一出願人所有の米国特許第 4 , 8 8 8 , 0 1 1 号に記載されており、ここに、これらの各特許の開示内容全体が、あらゆる目的において、参照により本明細書に組み入れられる。どのような特定の科学的理論または本実施例によっても拘束されることを願うものではないが、血栓症は、依然として、長期間血液と接触する装置、特に V A D にかかわる継続的な問題である。血液 / 装置界面における抗血栓形成性作用物質の長期間にわたる放出は、本明細書で開示されている組成物を用いて果たすことができ、これにより、V A D を使用することにおける合併症の低減をもたらすことができる。更に、インサイチュ療法も可能である。1 日未満で使い尽くされることがあり、また、長期間にわたる屈曲により引き起こされる疲労にかかわる問題をもたらしかねないコーティングとは対照的に、本明細書で開示されている組成物は、長期間にわたる治療的效果をもたらすべく、含浸された作用物質の持続的な放出をもたらすことができる。

30

40

【 0 0 5 0 】

特定の実施例によれば、一時的な V A D は、現在、数日間から数カ月間までの範囲における心臓支援期間で使用されている。現行では、2 つの血液ポンプ設計が臨床的に用いられている。1 つの設計は、高度にテクスチャード加工された表面の使用を伴い、そのテクスチャード加工表面は、迅速なタンパク質および細胞の沈着、ならびに最終的な組織内方

50

成長を活発に促進する。テクスチャード加工表面がVAD、Heartmate（登録商標）に用いられており、これらは、末期うつ血性心不全患者に対する最終治療での長期間にわたる移植がFDAにより認可されている。自己心機能の回復への橋渡しおよび心臓移植への橋渡しの両適用での一時的な使用が認められている幾つかのVADにおいて使用される第2の血液ポンプ設計は、滑らかな表面の使用を伴い、この設計は、ポンプ内における最適な流動パターンがその表面を清浄に「洗浄」することに頼っている。しかし、表面の不完全性または一時的な低流動条件により引き起こされる些細な流動の淀みが流れの場の洗浄能力を有意に低下させ、結果として、潜在的な血栓形成の部位をもたらす可能性がある。滑らかな表面のVADにかかわる主要な合併症は、その装置に組み込まれている血液接触材料の人工表面上での血栓形成に続発するものである。現在、血栓形成率を抑制するため、経口または静脈内抗凝固療法が用いられている。しかし、長期間にわたる使用（例えば、1カ月を超える使用）においては、血栓塞栓（TE）事象は、VADでは依然として問題含みである。当業者であれば、この開示の恩恵を受けて、本明細書で開示されている組成物を含む適切なVADを設計することができるものと考えられ、1つの例示的なVADを以下に記載する。

【0051】

特定の実施例によれば、ポリマーおよび薬理学的作用物質を含んだ組成物が心臓補助装置を製作するために使用されてよい。1つの例示的な補助装置が図2Aおよび2Bに示されている。ここで、図2Aを参照すると、補助装置200は、心臓拡張期（即ち、心臓周期のうち、ポンプからの収縮期による血液の駆出に先立って、血液の流入がポンプの活動部分の嚢を満たす部分）用に構成することができる。図2Aに示されている例示的な装置は、2つの主要なサブシステム、すなわち駆動制御装置238および単回使用の使い捨て式血液ポンプからなっている。天然の心臓に類似した血液ポンプは、2つのチャンバ214および224（各チャンバは、それぞれ、可撓性の嚢216および226を含んでいる）、ならびに2つの弁222および230からなっていてよい。補助装置200のうちの幾つかの構成要素またはすべての構成要素は、含浸された作用物質、例えば抗血栓形成性作用物質を含んだポリマー、例えばポリウレタンから作られていてよい。上方チャンバ214は充填チャンバまたは心房として構成することができ、一方、下方チャンバ224はポンピングチャンバまたは心室として構成することができる。ポンピング嚢226は、入口に設けられた1つのポリマー3尖弁222および出口に設けられた第2のポリマー3尖弁230により、流入用チャンバ214の嚢216および系統的圧力（systemic pressures）から隔離することができる。3尖弁222および230のうちの一方または両方を、ポリマー、例えばポリウレタン、および含浸された作用物質、例えば抗血栓形成性作用物質を含む組成物から作ることができる。流入用チャンバ214は、管状物およびカニューレを介して、患者の心臓の生来の心房に結合することができる。ポンプの充填は、心房圧および重力の結果として、連続的および受動的であってよい。この結果は、装置の位置を患者の心房レベルより低く下げることにより、典型的には約20cm未満下げることにより、果たすことができる。流出用チャンバ224は、駆動制御装置238から送給される空気パルスにより空にすることができ、また、制御装置を通じて空気が抜かれるときに、流入用チャンバの血液容量から充填することができる。図2Aに示されているように、インポートポート212は、患者と、例えば患者の動脈または静脈と流体連通しており、血液を、患者から、一般的には剛性の壁で囲まれた第1チャンバ214内に据え付けられている流入用の嚢216内へ運ぶことができる。この第1チャンバは、開口218を通じて大気に通気されていてよく、これにより、心臓周期のこの部分において、嚢216の大部分が折り畳まれた状態にあるときに、空気がこのチャンバ内に流入することが可能となる。嚢216は、完全には折り畳まれていなくてよく、血液流入ポート212からの血液が、血液流入ポートを通過し、更に、3尖弁ハウジング220内に収容されている開いた3尖弁222を通過することができるよう開いたままであってよいことに留意すべきである。血液の流入は主に重力によりもたらされてよい。この拡張期モードにおいては、アウトレット弁230は、重力および心房圧の力が弁を開けるのには充分

10

20

30

40

50

でないようにアウトレット弁にバイアスがかけられているため、閉じたままの状態を維持することができる。アウトレット弁 230 は、同様に患者の動脈系に結合されているアウトプットポート 232 と流体連通してよい。

【0052】

特定の実施例においては、駆動制御装置 238 は、電磁的に制御される駆動弁 246 に圧力調整器 252 を通じてカップリングされた加圧空気を発生することができるエアポンプ 250 を含んでいてよい。このエアポンプは、典型的には約 20 ~ 60 p s i の圧力を生成し、また、圧力調整器 252 は、左心室として運転されるときには凡そ 250 mm H g の圧力を生成し、且つ、右心室として運転されるときには約 200 mm H g の圧力を生成するように設定されていてよい。制御弁 246 のアウトプットは、流量センサ 240 を通じて気送管 236 に接続されていてよい。しかし、心臓拡張期用に図示されている位置においては、弁 246 は、空気圧を気送管 236 にカップリングしておらず、エアポンプ 250 からの圧力を遮断して、気送管 236 を大気開放しており、これにより、管 236 を通じてチャンバ 224 の外部を通気している。流量センサ 240 は、あらゆる適切な容積式流量センサであってよく、例えば差圧測定装置を伴う狭窄オリフィスであってよい。流量センサ 240 からのアウトプットはコンピュータ 244 に接続されていてよく、そのコンピュータは、このサポートシステム全体の運転を制御するためのソフトウェアを含んでいる。このコンピュータは、電磁弁 246 に戻る制御信号をもたらし、その制御信号は、弁が（図示されているように）開放位置にあってよいとき、または図 2 B に描かれているように閉止位置にあってよいときを制御する。心臓周期の拡張期部分の間、血液が囊 226 を満たすため、空気をチャンバ 224 の外部から駆出することができ、この空気の流れが、血液流入部を通じて囊 226 内へ血液が流れていることを示すセンサ 240 からの信号をコンピュータ 244 へ供給する。

【0053】

次に、図 2 B を参照すると、図 2 A に示されているのと同じ要素がポンプ収縮期に対する構成で示されている。この構成においては、弁 246 は閉じられていて、調整器 252 および管状物 236 を通じてポンプ 250 からもたらされた加圧空気が流出用の囊 226 を圧縮すべくチャンバ 224 の外部にカップリングされており、これにより、心臓周期の拡張期部分の間に蓄積された血液は、弁 230 から出て、患者の動脈系へと押し進められる。囊 226 の内部体積が加圧される結果として、弁 222 は閉じられ、これにより、血液は、流出部を通じて患者へのみ駆出され、第 1 チャンバの囊 216 内へ戻ることはできない。しかし、この加圧が進行している間においても、血液の流入は、尚も流入用の囊 16 内へ進み、次のサイクルに備えてその囊内に蓄積する。

【0054】

特定の実施例によれば、図 2 A および 2 B に示されている機械ポンプのうち、血液と接触するすべての表面、即ち、インプットポートおよびアウトプットポートは、ポリマーおよびそのポリマー中に含浸された作用物質を含む組成物から形成されていてよい。特定の実施例においては、ポリマーはポリウレタンであり、作用物質は抗血栓形成性作用物質である。幾つかの実施例においては、ポリマーは、ポリウレタンポリマー、例えば Biomer（登録商標）、Texin（登録商標）、Tecoflex（登録商標）、Techothane（登録商標）、Carbothane（登録商標）、Tecophilic（登録商標）、Estane（登録商標）、EstaGrip（登録商標）、Estaloc（登録商標）、Tecoplast（登録商標）、Europrene（登録商標）、Kraton（登録商標）、Vector（登録商標）、Solprene（登録商標）、Translute（登録商標）、Stereon（登録商標）ポリマーまたは他の市販のポリマーである。特定の実施例においては、作用物質はヘパリン、例えばウシヘパリンまたはブタヘパリンなどである。ヘパリンは、錯化剤、例えば BAC を用いて錯体化されていてよく、または錯体化されていなくてもよい。当業者であれば、心臓補助装置中に存在する組成物において使用するための更なる適切なポリマーおよび作用物質を、この開示の恩恵を受けて、容易に選択することができよう。幾つかの実施例においては、囊 21

6 および 226 の容積は、それぞれ、約 100 立方センチメートルであり、約 80 立方センチメートルのアウトプット 1 回拍出量をもたらす。患者との接続には、典型的な値として 1/2 インチの内径を有する管状物が用いられる。

【0055】

特定の実施例においては、図 2 A および 2 B に示されている装置の制御は、典型的には、例えば米国特許第 4,782,817 号でもっと完全に説明されているように、コンピュータおよびソフトウェアを用いて果たされ、前述の特許の開示内容全体は、あらゆる目的で、参照により本明細書に組み入れられる。

【0056】

特定の実施例によれば、本明細書で開示されている組成物は、人工心臓の様々な構成要素において使用することもできる。例示的な人工心臓の構成要素が、例えば米国特許第 4,888,011 号、米国特許第 5,084,064 号、米国特許第 6,319,231 号、米国特許第 6,324,431 号、米国特許第 6,442,434 号、米国特許第 6,445,956 号、米国特許第 6,496,733 号、米国特許第 6,527,698 号、米国特許第 6,533,724 号および米国特許第 6,540,658 号で説明されており、ここに、これらの各特許の開示内容全体が、あらゆる目的で、参照により本明細書に組み入れられる。

【0057】

特定の実施例においては、ヘパリンは、錯化剤、例えばベンザルコニウムクロリド (BAC) を用いて錯体化することができる。適切に混合されたときには、装置全体にわたって均一にヘパリン：BAC 錯体を組み込んでいる透明で無色な装置、例えば管状物、VAD などを製造することができる。しかし、それらの装置が透明で無色である必要はない。但し、全体的な透明性は、装置の視覚的または光学的な検査（例えば組成物中の気泡の検査）を可能にし、また、粗面または石灰化での潜在的な表面下核形成部位のいずれかをもたらしかねない組成物における閉塞を回避することができる。更に、含浸された作用物質を伴うポリマー組成物から 1 つまたは複数の全体的な血液接触パーツを形成することにより、その組成物のバルク材料特性が許容限界の範囲内にとどまっている限り、ポリマーのサービス寿命 (flex life) はもはや問題ではない。

【0058】

特定の実施例によれば、本明細書に記載されているいずれかの例示的なポリマーを用いて VAD を製造することができる。幾つかの実施例においては、その VAD は、ポリウレタンポリマー、具体的には、高分子量のポリエーテルをベースとしたポリウレタンポリマー、例えば Biomer (登録商標) および Cardiothane-51 から製造される。溶媒蒸発法を用いることにより、複雑で、更に、高度の耐久性および可撓性を有する心臓補助装置を構築することができる。特定の実施例においては、それらの VAD で使用される組成物を生成するため、錯化剤を用いて錯体化されたヘパリンを用いることができる。この錯体化されたヘパリンは、溶媒の重量をベースとして、重量で約 3 ~ 20 % の固体、例えば約 10 % の固体を伴う溶液を得るべく、ポリマーに取り込まれてよい。ヘパリン：TDMAC (STS Biopolymers) およびヘパリン：BAC (Sigma-Aldrich) の両者は市販されている。ヘパリンは他の錯化剤を用いて錯体化されてもよい。得られた錯体は、最終的な組成物をもたらすべく、粉末または溶液のいずれかの形態で、適切な溶媒系中においてポリマーと混合することができる。

【0059】

特定の実施例によれば、作用物質の充てんは、ポリマーの引張特性に殆ど影響を及ぼさなくてすむ。例えば、約 1 ~ 5 %、より好適には 2 ~ 3 % の充てん率を用いることにより、引っ張り強さは、作用物質を伴わないベースとなるポリマーに比べ、標準的な引張測定法を用いて決定したときに、有意に異ならないはずである。1 つの許容可能な試験法は、非破壊的な応力：ひずみ測定、例えば作用物質含浸ポリマーの細片に（例えば ASTM Method 412 を用いて）100 % までの伸びをもたらす線伸び力を加える方法などの試験法である。前述の細片の適切な寸法は、幅約 1 cm、長さ約 5 cm、厚み約 0.0

10

20

30

40

50

5 cmであってよい。どのような特定の科学的理論または本実施例によっても拘束されることを願うものではないが、VAD使用中の反復的な屈曲において、本ポリマーは約10%未満のひずみを受け得る。上で述べられている引張試験法を用いてこの範囲にわたってヤング係数を決定した場合、ヤング係数の変化は、ベースとなるポリマー（即ち、何ら含浸作用物質を伴っていないポリマー）で作られた細片を試験したときに得られるヤング率を、10%未満、好適には3%未満、上回るか下回るかのどちらかであるはずである。

【0060】

特定の実施例によれば、VADおよび他の医療装置において使用するための組成物の適切性を試験するため、薬剤が含浸された種々の異なるポリマー組成物の放出（溶出）速度を変えることができる。短期的なVADまたは装置の使用では、数日間から数週間までにわたる薬剤または薬物複合体の放出が望ましいものと考えられる。もっと長い期間植え込まれるVADの場合には、数カ月から数年間までの放出速度が望ましいものと考えられる。薬剤または薬物複合体のいずれかがこれらの期間にわたって放出されてよい。最適な効果を得るためには、薬剤は、生物学的に活性な形態で放出されるべきである。1つの例として、他の分子と共に錯体化されたヘパリン、例えばベンザルコニウム：ヘパリン錯体などの場合、錯化剤はポリマー中に留まり、一方、ヘパリンは独立してその錯体から放出されることが望ましいであろう。このような手順で放出されるヘパリンは、VADまたは他の医療装置での血栓形成を防止する上で最適な効果を有するものと考えられる。

【0061】

特定の実施例によれば、薬剤の溶出速度は、生理食塩水または他の生体液中への溶出速度が測定されてよく、1つの例として、選定された流体を、作用物質が含浸されたポリマー組成物を用いて作られたフローリング組み込みチューブまたは他の構造に循環させることにより決定することができる。溶出速度の測定は、単位体積当たりの薬剤の濃度を決定すべく、フローリングから採取されたアリコート进行分析することにより、種々の異なる時点で行われてよい。フローリング内の総流体体積および作用物質含浸ポリマーの曝露面積を知ることにより、単位時間毎の単位面積当たりの溶出速度を得ることができる。特定の生物学的効果を伴う最小薬剤溶出速度が存在し、例えば、リン（Lin）らによる「非血栓形成のための最少ヘパリン放出（Minimum heparin release for non-thrombogenicity）」Trans ASAIO 1987; 33: 602-605に記載されている如く、血管シャントモデルにおける開存性を維持するために必要な最小ヘパリン溶出速度は0.5 U / (時 cm²) である。

【0062】

特定の実施例においては、本明細書で開示されている作用物質含浸ポリマーの実施例を用いて製造されたVADおよび他の医療装置で使用する際の最適なヘパリン溶出速度は、リン（Lin）らにより与えられた速度と実質的に異なっていてよく、また、そのような速度は、効果に依存し、例えば装置を通じる流れの場合、および血栓形成を防ぐための抗凝固剤または他の薬剤の投与を含む他の関連要素などに依存し得る。後者のケースの1つの例として、作用物質、例えばヘパリンが含浸されたポリマー組成物を用いて作られたVADが抗トロンピンIII療法と併用して用いられる場合、VADのポリマー表面における溶出による作用物質の局所的濃度の増大が、血栓形成を阻害する抗トロンピンIIIの能力を増強し得る。同様に、全身的に投与された他の薬剤も、溶出された薬剤と相互作用し、様々な望ましい局所的な効果をもたらすことができる。例えば装置の局所的な環境を変える目的を持って、ポリマーの表面からの作用物質または作用物質複合体の局所的な溶出により増強され得る全身的に投与される薬剤を適切に選択することは、この開示の恩恵を受ければ、当業者の能力の範囲内であろう。

【0063】

特定の実施例によれば、本ポリマーからの作用物質の溶出速度は多くの要素に依存性であり得る。一般的に、溶出速度は、ポリマーに含浸される作用物質または作用物質複合体の量に直接的に依存し得る。これに加え、作用物質または作用物質複合体の分子の大きさも、所与の作用物質のポリマーを通じる拡散が分子の大きさに基づいて様々に変動するた

10

20

30

40

50

め、溶出速度に影響を及ぼし得る。1つの例として、低分子量のヘパリンおよびヘパリン類似体が含まれたポリマーは、非分画ヘパリンが含まれたポリマーよりもずっと速く、選定された抗凝固剤を溶出することができる。更に、例えば親水性、結晶化度および架橋密度を含め、ベースとなるポリマーの特性も溶出速度に影響を及ぼし得る。例えば、水溶性の薬剤は、疎水性ポリマー中において一層高い溶出速度を持ち得る。これに加え、結晶性の強いポリマーまたは架橋密度の高いポリマーは、作用物質の溶出速度が比較的低いことが多い。薬剤または薬物複合体の望ましい溶出速度を得るために使用するための適切な作用物質および作用物質複合体、ならびに対応するポリマーを選択することは、この開示の恩恵を受ければ、当業者の能力の範囲内であろう。

【0064】

特定の実施例によれば、3尖弁を通常の手順で製造することができる。そのような3尖弁を製造するための詳細は、例えば米国特許第4,888,009号に見出すことができ、ここに、この特許の開示内容全体が参照により本明細書に組み入れられる。どのような特定の科学的理論によっても拘束されることを願うものではないが、3尖弁が1つまたはそれ以上の含浸ポリマー組成物、例えばヘパリン：BAC錯体を有するポリマーを用いて製造されるときには、その3尖弁の性能は、含浸された作用物質を何ら伴わない、ベースとなるポリマーを含んだ3尖弁の性能と実質的に異ならないはずである。

【0065】

特定の実施例によれば、予備信頼性試験が、VADの様々な構成要素、例えばポリウレタン3尖弁などで実施されてよい。例えば、短期的ないし中期的な効果がポリマーにヘパリンを含浸させたことと何ら関わり合っていないことを検証するため、限られた耐久性試験を実施することが望ましい場合がある。信頼性試験は、市販の心臓弁試験装置(Vitro Systems、Victoria、British Columbia、Canadaから入手可能なHi-Cycle System、Model No. HCS 4991)を用いて果たすことができる。その試験装置に備えられている使用説明書を用い、6個までの人工心臓弁を、生理学的な温度、圧力およびフロー条件下において、長期間サイクル運転することができる。このシステムを使用し、実時間の10倍までの速度を用いて加速試験を果たすことができる。心臓弁を試験するためのこのシステムの使用は、例えばマッケイ(Mackay)らによる「新規なポリウレタン心臓弁プロテーゼのインビトロにおける機能および耐久性評価(In vitro function and durability assessment of a novel polyurethane heart valve prosthesis)」Artif. Organs、20(1996)1017-25に記載されている。

【0066】

特定の実施例によれば、ポリマーおよびそのポリマー中に含浸された作用物質、ならびに少なくとも1つのVAD表面にコーティングされた作用物質を包含した組成物を含むVADが開示される。幾つかの実施例においては、上述の作用物質は、VADのポリマー組成物中に含浸されることに加え、VADの少なくとも1つの血液接触面にコーティングされる。どのような特定の科学的理論または本実施例によっても拘束されることを願うものではないが、作用物質のコーティングは作用物質の持続的な放出をもたらさないかもしれないものの、そのコーティングは、VADの挿入後、直ちに、溶出される作用物質の初期血清中濃度を高め得る。例示的なコーティングおよびそのようなコーティングを施すための方法が米国特許第5,525,348号に記載されており、ここに、その特許の開示内容全体が、あらゆる目的で、参照により本明細書に組み入れられる。また、本明細書で開示されているポリマー組成物は人工心臓において使用することもでき、そのような人工心臓は、人工心臓の少なくとも1つの表面にコーティングされた作用物質を含む。

【0067】

特定の実施例によれば、ポリマーおよび含浸された作用物質を含む組成物を包含した医療装置が提供される。この医療装置の正確な構成は、典型的には、その装置の意図された用途に依存し、例示的な医療装置は、外科用ネジ、外科用固定具、髄内釘、歯科用ポスト

10

20

30

40

50

、脊椎椎体固定装置、静脈ステント、尿道ステント、脊髄ステント、および血液ラインコネクタを含む。1つの例示的な装置が同一出願人所有の米国特許第6,445,956号に記載されており、ここに、その特許の開示内容全体が、あらゆる目的で、参照により本明細書に組み入れられる。ポリマーおよびそのポリマー中に含浸された作用物質を含む組成物を包含した適切な医療装置を設計することは、この開示の恩恵を受ければ、当業者の能力の範囲内であろう。

【0068】

実施例

本明細書に記載されている技術の更なる実施例、態様および特徴を例示するため、特定の具体的な実施例を以下に記載する。

【0069】

実施例1

以下の方法により組成物を調製した。ブタヘパリン錯体（Sigma社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム（Sigma-H7280））を、250mL容のパイレックス（登録商標）ビーカ内において、Sigma社から購入した100mLのテトラヒドロフラン（THF）（純（neat））中に溶解した。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌した。溶媒の重量をベースとして、重量で1%のCarbothane（登録商標）PC-3595A（Noveon（Cleveland、OH）の事業部であるThermedics Polymer Productsから購入）を、THF中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したビーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせた。重量で1%のCarbothane（登録商標）PC-3595Aの付加的な増分が、溶媒の重量をベースとして、Carbothane（登録商標）PC-3595Aの濃度が重量で10%になるまで加えられた。

【0070】

得られた組成物は、以下の表Iに示されている特性を呈した。溶液の透明度は、乏しい（非常に不透明）から、かなりの程度（非常に散乱性及び／又は一貫してミルク状）、良好（最小限の散乱性及び／又は僅かな濁り）および優秀（水晶様の透明度）までの4ポイントスケールを用いて視覚的に決定された。鑄造パーツの透明度も上で説明されている通りの視覚的な検査により決定された。ヘパリン活性は、ゲバウエル（Gebauer）、B.らによる「改善されたアズールA法を用いる、FVIIII単離中のヘパリンの検出（Detection of heparin during FVIIII isolation using improved azure A method）」Acta Pharm 49（1999）35-41に記載されている通りのアズールA色素試験により決定されたものであり、ここに、この文献の開示内容全体が、あらゆる目的で、参照により本明細書に組み入れられる。同じポリマー溶液から鑄造された対照パーツ（即ち、ヘパリン：ベンザルコニウム錯体を伴わない）は、すべて、アズールA色素試験法を用いたヘパリン活性の試験結果が陰性であった。

【0071】

【表1】

表I

特性	結果
溶液の透明度	かなりの程度
鑄造パーツの透明度	良好
ヘパリン活性	あり

【0072】

実施例2

以下の方法により別の組成物を調製した。ブタヘパリン錯体（Sigma社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム（Sigma-H7280））を、250mL容のピレックス（登録商標）ピーカ内において、Sigma社から購入した100mLのジメチルアセトアミド（DMAC）（純）中に溶解した。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌した。溶媒の重量をベースとして、重量で1%のBiomer（登録商標）（以前、Ethicon（Somerville、NJ）により販売）を、DMAC中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したピーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせた。重量で1%のBiomer（登録商標）の付加的な増分が、溶媒の重量をベースとして、Biomer（登録商標）の濃度が重量で10%になるまで加えられた。

10

【0073】

得られた組成物は、以下の表IIに示されている特性を呈した。溶液の透明度、鑄造パーツの透明度およびヘパリン活性は、上の実施例1で説明されている方法を用いて決定された。同じポリマー溶液から鑄造された対照パーツ（即ち、ヘパリン：ベンザルコニウム錯体を伴わない）は、すべて、アズールA色素試験法を用いたヘパリン活性の試験結果が陰性であった。

【0074】

【表2】

表II

特性	結果
溶液の透明度	優秀
鑄造パーツの透明度	優秀
ヘパリン活性	あり

20

【0075】

実施例3

以下の方法により別の組成物を調製した。ブタヘパリン錯体（Sigma社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム（Sigma-H7280））を、250mL容のピレックス（登録商標）ピーカ内において、Sigma社から購入した100mLのテトラヒドロフラン（THF）（純）中に溶解した。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌した。溶媒の重量をベースとして、重量で1%のEstane（登録商標）5714（Noveon（Cleveland、OH）から購入）を、THF中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したピーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせた。重量で1%のEstane（登録商標）5714の付加的な増分が、溶媒の重量をベースとして、Estane（登録商標）5714の濃度が重量で10%になるまで加えられた。

30

【0076】

得られた組成物は、以下の表IIIに示されている特性を呈した。溶液の透明度、鑄造パーツの透明度およびヘパリン活性は、上の実施例1で説明されている方法を用いて決定された。同じポリマー溶液から鑄造された対照パーツ（即ち、ヘパリン：ベンザルコニウム錯体を伴わない）は、すべて、アズールA色素試験法を用いたヘパリン活性の試験結果が陰性であった。

40

【0077】

【表 3】

表 III

特性	結果
溶液の透明度	優秀
鑄造パーツの透明度	優秀
ヘパリン活性	あり

【0078】

10

実施例 4

以下の方法により更なる組成物を調製した。ブタヘパリン錯体（Sigma社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム（Sigma-H7280））を、250mL容のピアレックス（登録商標）ピーカ内において、Sigma社から購入した100mLのテトラヒドロフラン（THF）（純）中に溶解した。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌した。溶媒の重量をベースとして、重量で1%のTecoflex（登録商標）EG-93A（Novelon（Cleveland、OH）から購入）を、THF中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したピーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせた。重量で1%のTecoflex（登録商標）EG-93Aの付加的な増分が、溶媒の重量をベースとして、Tecoflex（登録商標）EG-93Aの濃度が重量で10%になるまで加えられた。

20

【0079】

得られた組成物は、以下の表IVに示されている特性を呈した。溶液の透明度、鑄造パーツの透明度およびヘパリン活性は、上の実施例1で説明されている方法を用いて決定された。同じポリマー溶液から鑄造された対照パーツ（即ち、ヘパリン：ベンザルコニウム錯体を伴わない）は、すべて、アズールA色素試験法を用いたヘパリン活性の試験結果が陰性であった。

【0080】

【表 4】

表 IV

30

特性	結果
溶液の透明度	良好
鑄造パーツの透明度	優秀
ヘパリン活性	あり

【0081】

実施例 5

以下の方法により別の組成物を調製した。ブタヘパリン錯体（Sigma社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム（Sigma-H7280））を、250mL容のピアレックス（登録商標）ピーカ内において、Sigma社から購入した100mLのテトラヒドロフラン（THF）（純）中に溶解した。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌した。溶媒の重量をベースとして、重量で1%のTexin（登録商標）990R（Bayer Corporation（Plastics Division）から購入）を、THF中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したピーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせた。重量で1%のTexin（登録商標）990Rの付加的な増分が、溶媒の重量をベースとして、Texin（登録商標）990Rの濃度が重量で10%になるまで加えられた。

40

【0082】

50

得られた組成物は、以下の表Vに示されている特性を呈した。溶液の透明度、鑄造パーツの透明度およびヘパリン活性は、上の実施例1で説明されている方法を用いて決定された。同じポリマー溶液から鑄造された対照パーツ（即ち、ヘパリン：ベンザルコニウム錯体を伴わない）は、すべて、アズールA色素試験法を用いたヘパリン活性の試験結果が陰性であった。

【0083】

【表5】

表V

特性	結果
溶液の透明度	優秀
鑄造パーツの透明度	優秀
ヘパリン活性	あり

10

【0084】

実施例6

以下の方法により更なる組成物を調製することができる。ブタヘパリン錯体（Sigma社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム（Sigma-H7280））を、250 mL容のバイレックス（登録商標）ピーカ内において、Sigma社から購入した100 mLのテトラヒドロフラン（THF）（純）中に溶解する。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌する。溶媒の重量をベースとして、重量で1%のTecophilic（登録商標）93-A（Noveon（Cleveland、OH）から購入）を、THF中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したピーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせる。重量で1%のTecophilic（登録商標）93-Aの増分を、溶媒の重量をベースとして、Tecophilic（登録商標）93-Aの濃度が重量で10%になるまで加える。

20

【0085】

実施例7

以下の方法により更なる組成物を調製することができる。ブタヘパリン錯体（Sigma社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム（Sigma-H7280））を、250 mL容のバイレックス（登録商標）ピーカ内において、Sigma社から購入した100 mLのテトラヒドロフラン（THF）（純）中に溶解する。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌する。溶媒の重量をベースとして、重量で1%のEstaloc（登録商標）59600（Noveon（Cleveland、OH）から購入）を、THF中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したピーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせる。重量で1%のEstaloc（登録商標）59600の付加的な増分を、溶媒の重量をベースとして、Estaloc（登録商標）59600の濃度が重量で10%になるまで加える。

30

【0086】

実施例8

以下の方法により別の組成物を調製することができる。ブタヘパリン錯体（Sigma社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム（Sigma-H7280））を、250 mL容のバイレックス（登録商標）ピーカ内において、Sigma社から購入した100 mLのテトラヒドロフラン（THF）（純）中に溶解する。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌する。溶媒の重量をベースとして、重量で1%のTexin（登録商標）950-U（Bayer Corporation（Plastics Division）から購入）を、THF中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したピーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせる。重量で1%のTexin（登録商標）950-Uの増分を、溶媒の重量をベースとして、Te

40

50

x i n (登録商標) 9 5 0 - U の濃度が重量で 1 0 % になるまで加える。

【 0 0 8 7 】

実施例 9

以下の方法により更なる組成物を調製することができる。ブタヘパリン錯体 (Sigma 社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム (Sigma - H 7 2 8 0)) を、2 5 0 m L 容のパイレックス (登録商標) ビーカ内において、Sigma 社から購入した 1 0 0 m L のテトラヒドロフラン (THF) (純) 中に溶解する。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌する。溶媒の重量をベースとして、重量で 1 % の Estane (登録商標) 5 7 7 8 (Noveon (Cleveland、OH) から購入) を、THF 中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したビーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせる。重量で 1 % の Estane (登録商標) 5 7 7 8 の増分を、溶媒の重量をベースとして、Estane (登録商標) 5 7 7 8 の濃度が重量で 1 0 % になるまで加える。

10

【 0 0 8 8 】

実施例 1 0

以下の方法により別の組成物を調製することができる。ブタヘパリン錯体 (Sigma 社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム (Sigma - H 7 2 8 0)) を、2 5 0 m L 容のパイレックス (登録商標) ビーカ内において、Sigma 社から購入した 1 0 0 m L のテトラヒドロフラン (THF) (純) 中に溶解する。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌する。溶媒の重量をベースとして、重量で 1 % の Tecothane (登録商標) 1 0 8 5 A (Noveon (Cleveland、OH) から購入) を、THF 中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したビーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせる。重量で 1 % の Tecothane (登録商標) 1 0 8 5 A の増分を、溶媒の重量をベースとして、Tecothane (登録商標) 1 0 8 5 A の濃度が重量で 1 0 % になるまで加える。

20

【 0 0 8 9 】

実施例 1 1

以下の方法により更なる組成物を調製することができる。ブタヘパリン錯体 (Sigma 社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム (Sigma - H 7 2 8 0)) を、2 5 0 m L 容のパイレックス (登録商標) ビーカ内において、Sigma 社から購入した 1 0 0 m L のメチレンクロリド (MC) (純) 中に溶解する。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌する。溶媒の重量をベースとして、重量で 1 % の Makroblend KU 2 - 7 6 0 9 (Bayer Corporation (Plastics Division) から購入) を、MC 中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したビーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせる。重量で 1 % の Makroblend KU 2 - 7 6 0 9 の増分を、溶媒の重量をベースとして、Makroblend KU 2 - 7 6 0 9 の濃度が重量で 1 0 % になるまで加える。

30

【 0 0 9 0 】

実施例 1 2

以下の方法により別の組成物を調製することができる。ブタヘパリン錯体 (Sigma 社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム (Sigma - H 7 2 8 0)) を、2 5 0 m L 容のパイレックス (登録商標) ビーカ内において、Sigma 社から購入した 1 0 0 m L のテトラヒドロフラン (THF) (純) 中に溶解する。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌する。溶媒の重量をベースとして、重量で 1 % の Carbothane (登録商標) PC - 3 5 8 5 A (Noveon (Cleveland、OH) から購入) を、THF 中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したビーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせる。重量で 1 % の Carbothane (登録商標) PC - 3 5 8 5 A の付加的な増分を、溶媒の重量をベースとして、Carbothane (登録商標) PC - 3 5 8 5 A の濃度が重量で 1 0 % になるま

40

50

で加える。

【0091】

実施例13

以下の方法により更なる組成物を調製することができる。ブタヘパリン錯体（Sigma社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム（Sigma-H7280））を、250 mL容のパイレックス（登録商標）ビーカ内において、Sigma社から購入した100 mLのメチレンクロリド（MC）（純）中に溶解する。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌する。溶媒の重量をベースとして、重量で1%のApec（登録商標）1745（Bayer Corporation（Plastics Division）から購入）を、MC中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したビーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせる。重量で1%のApec（登録商標）1745の増分を、溶媒の重量をベースとして、Apec（登録商標）1745の濃度が重量で10%になるまで加える。

10

【0092】

実施例14

以下の方法により別の組成物を調製することができる。この組成物は2つのポリマーを含む。ブタヘパリン錯体（Sigma社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム（Sigma-H7280））を、250 mL容のパイレックス（登録商標）ビーカ内において、Sigma社から購入した100 mLのテトラヒドロフラン（THF）（純）中に溶解する。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌する。溶媒の重量をベースとして、重量で1%のTecophilic（登録商標）85-A（Noveon（Cleveland、OH）から購入）を、THF中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したビーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせる。重量で1%のTecophilic（登録商標）85-Aの増分を、溶媒の重量をベースとして、それらのポリマーの濃度が重量で10%になるまで加える。

20

【0093】

実施例15

以下の方法により更なる組成物を調製することができる。ブタヘパリン錯体（Sigma社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム（Sigma-H7280））を、250 mL容のパイレックス（登録商標）ビーカ内において、Sigma社から購入した100 mLのテトラヒドロフラン（THF）（純）中に溶解する。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌する。溶媒の重量をベースとして、重量で1%のTecothane（登録商標）2085A（Noveon（Cleveland、OH）から購入）を、THF中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したビーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせる。重量で1%のTecothane（登録商標）2085Aの増分を、溶媒の重量をベースとして、Tecothane（登録商標）2085Aの濃度が重量で10%になるまで加える。

30

【0094】

実施例16

以下の方法により更なる組成物を調製することができる。ブタヘパリン錯体（Sigma社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム（Sigma-H7280））を、250 mL容のパイレックス（登録商標）ビーカ内において、Sigma社から購入した100 mLのテトラヒドロフラン（THF）（純）中に溶解する。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌する。溶媒の重量をベースとして、重量で1%のStereon（登録商標）840A（Firestone Polymers（Akron、OH）から購入）を、THF中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含有したビーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせる。重量で1%のStereon（登録商標）840Aの増分を、溶媒の重量をベースとして、Stereon（登録商標）840Aの濃度が重量で10%になるまで加える。

40

【0095】

50

実施例 17

以下の方法により更なる組成物を調製することができる。ブタヘパリン錯体 (Sigma 社から購入したヘパリン：ベンザルコニウム (Sigma-H7280)) を、250 mL 容のバイレックス (登録商標) ピーカ内において、Sigma 社から購入した 100 mL のテトラヒドロフラン (THF) (純) 中に溶解する。その混合物を、磁気攪拌プレートおよび磁気攪拌棒を用いて室温で夜通し攪拌する。溶媒の重量をベースとして、重量で 1% の Translute (登録商標) (Boston Scientific (Natick, MA) 製造) を、THF 中におけるブタヘパリン：ベンザルコニウム錯体を含むピーカに加え、得られた混合物を十分に混ぜ合わせる。重量で 1% の Translute (登録商標) の増分を、溶媒の重量をベースとして、Translute (登録商標) の濃度が重量で 10% になるまで加える。

10

【0096】

本明細書で開示されている実施例の要素について言及する場合、冠詞「1つの (a) (an)」、「その (the)」および「上述の (said)」は、1つまたはそれ以上のそのような要素が存在することを意味すべく意図されている。「含む (comprising)」、「包含した (including)」および「有する (having)」という用語は、非制限的であることが意図されており、そこで表記されている要素以外に付加的な要素が存在し得ることを意味している。当業者であれば、この開示の恩恵を受けて、実施例の様々な成分は、他の実施例における様々な成分と互換または置換可能であることが認識されよう。万一、参照により本明細書に組み入れられるいずれかの特許または出版物の用語の意味がこの開示において使用されている用語の意味と矛盾する場合には、本開示における用語の意味が支配的であるべく意図されている。

20

【0097】

特定の態様、実施例および実施形態が上で説明されてきたが、当業者であれば、この開示の恩恵を受けて、開示されている例示的な特徴、態様、実施例および実施形態の付加、置換、修飾および変更が可能であることが認識されよう。

【図面の簡単な説明】

【0098】

【図1】図1は、特定の実施例によるカテーテルの概略図である。

【図2A】特定の実施例による心室補助装置の概略図である。

30

【図2B】特定の実施例による心室補助装置の概略図である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 M	25/02 (2006.01)	A 6 1 M	25/02 Z
A 6 1 M	29/00 (2006.01)	A 6 1 M	29/00
A 6 1 F	2/06 (2013.01)	A 6 1 F	2/06

(74)代理人 100109162

弁理士 酒井 將行

(74)代理人 100111246

弁理士 荒川 伸夫

(72)発明者 スチュアート, ロバート・ビー

アメリカ合衆国、01938 マサチューセッツ州、イプスウィッチ、アデリン・ドライブ、4

(72)発明者 ボーガン, スティーブン

アメリカ合衆国、02155 マサチューセッツ州、メドフォード、ブルッキングズ・ストリート、38

(72)発明者 ボルト, ウィリアム

アメリカ合衆国、01915 マサチューセッツ州、ベバリー、ダートマス・ストリート、8

審査官 原田 隆興

(56)参考文献 米国特許第05342621(US, A)
 特開平10-052502(JP, A)
 国際公開第2005/018683(WO, A1)
 特開2000-144050(JP, A)
 特開平08-033718(JP, A)
 米国特許出願公開第2005/0079132(US, A1)
 特表平06-503984(JP, A)
 国際公開第91/008790(WO, A1)
 国際公開第2004/014449(WO, A1)
 国際公開第99/038547(WO, A1)
 特開2004-097267(JP, A)
 特開平04-041432(JP, A)
 特開昭63-119773(JP, A)
 特開昭63-119774(JP, A)
 特開昭63-105767(JP, A)
 特開昭62-258670(JP, A)
 特開平08-066469(JP, A)
 特開平06-199903(JP, A)
 特開平06-190032(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 L	33/00
A 6 1 F	2/06
A 6 1 K	31/727
A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/34
A 6 1 M	25/02
A 6 1 M	29/00
A 6 1 P	7/02