(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2007-535368
(P2007-535368A)
(43)公表日　平成19年12月6日(2007.12.6)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61L 31/00	(2006.01)	A61L 31/00	Z	4C081
A61F 2/84	(2006.01)	A61M 29/02		4C167

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 39 頁）

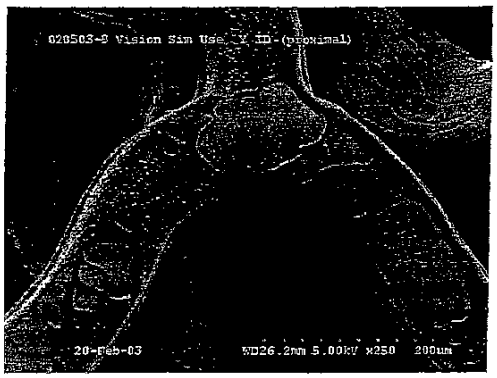
(21)出願番号	特願2007-510949 (P2007-510949)
(86)(22)出願日	平成17年4月27日 (2005.4.27)
(85)翻訳文提出日	平成18年12月20日 (2006.12.20)
(86)国際出願番号	PCT/US2005/014511
(87)国際公開番号	WO2005/110508
(87)国際公開日	平成17年11月24日 (2005.11.24)
(31)優先権主張番号	10/835,656
(32)優先日	平成16年4月30日 (2004.4.30)
(33)優先権主張国	米国 (US)

(71)出願人　504183388
アドヴァンスド　カーディオヴァスキュラー　システムズ，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，　カリフォルニア州　９５０５４－２８０７，　サンタ　クララ，　３２００　レイクサイド　ドライヴ
(74)代理人　100090033
弁理士　荒船　博司
(74)代理人　100093045
弁理士　荒船　良男
(72)発明者　ホッセイニ，　シード，　エフ．　エー．
アメリカ合衆国，　カリフォルニア州　９４５５５，　フレモント，　３４３２５　テューペロ　ストリート

最終頁に続く

(54)【発明の名称】埋め込み型用具上のコーティングの熱特性及び機械的特性を調節する方法

(57)【要約】
埋め込み型用具上のコーティングの熱特性及び機械的特性及び生体適合性を調節する及び向上させる方法が開示される。向上した熱特性及び機械的特性及び生体適合性を含有する埋め込み型用具も記載される。不安定プラーク又は再狭窄のような病状を治療するのに埋め込み型用具を使用することができる。
【選択図】図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】
埋め込み型用具上のコーティングの熱特性、機械的特性及び表面特性を調節する方法であって、
以下の（ａ）～（ｅ）から成る群から選択される工程によって、低いガラス転移温度（Ｔｇ）を有するポリマーを調節して高められたＴｇを有するポリマーを生成すること、
（ａ）硬化剤との反応によって前記ポリマーの主鎖を変化させること；
（ｂ）前記ポリマーの潜在的回転障壁を増やすより嵩だかではない直鎖基又はより嵩だかな基によって前記ポリマーのペンダント基を置き換えること；
（ｃ）前記ポリマーの分子量を大きくすること；
（ｄ）前記ポリマーの分子量分布を狭めること；及び
（ｅ）（ａ）～（ｄ）で定義されるプロセスの組み合わせ、と、
前記埋め込み型用具上に高められたＴｇを有する前記ポリマーを含むコーティングを形成することを含む方法。
【請求項２】
埋め込み型用具上のコーティングの熱特性、機械的特性及び表面特性を調節する方法であって、
低いガラス転移温度（Ｔｇ）を有するポリマーを、少量の高いＴｇを有するポリマー又は融点（Ｔｍ）を有する半結晶性のポリマーと混合することによってポリマー混合物を形成すること、及び
前記埋め込み型用具上に前記ポリマー混合物を含むコーティングを形成することを含む方法。
【請求項３】
埋め込み型用具上のコーティングの熱特性、機械的特性及び表面特性を調節する方法であって、
以下の（ａ）～（ｄ）から成る群から選択される工程によって、高いガラス転移温度（Ｔｇ）を有するポリマーを調節して低下させたＴｇを有するポリマーを生成すること、（ａ）前記ポリマーの潜在的回転障壁を減らすさらに嵩だかの直鎖基又は嵩だかではない基によって前記ポリマーのペンダント基を置き換えること
（ｂ）前記ポリマーの分子量を小さくすること；
（ｃ）前記ポリマーの分子量分布を広げること；及び
（ｄ）（ａ）～（ｃ）で定義されるようなプロセスのいずれかの組み合わせ、と、
前記埋め込み型用具上に低下させたＴｇを有する前記ポリマーを含むコーティングを形成することを含む方法。
【請求項４】
埋め込み型用具上のコーティングの熱特性、機械的特性及び表面特性を調節する方法であって、
高いガラス転移温度（Ｔｇ）を有するポリマーを少量の低いＴｇを有するポリマーと混合することによってポリマー混合物を形成すること、及び
前記埋め込み型用具上に前記ポリマー混合物を含むコーティングを形成することを含む方法。
【請求項５】
埋め込み型用具上のコーティングの熱特性、機械的特性及び表面特性を調節する方法であって、
疎水性である又は疎水性成分を含むポリマーを少量の親水性の非ファウリング性のポリマーと混合することによってポリマー混合物を形成すること、及び
前記埋め込み型用具上に前記ポリマー混合物を含むコーティングを形成することを含む方法。
【請求項６】
低いＴｇを有する前記ポリマーが、ポリ（エステルアミド）（ＰＥＡ）、ポリ（グリセ

ロールセバシン酸）（ＰＧＳ）、低T_gポリアスピリン及びこれらの組み合わせから成る群から選択され、

前記硬化剤が、短鎖の二酸、芳香族ジオール、芳香族二酸、スチレン及びこれらの組み合わせから成る群から選択され、

前記より嵩だかではない基が、水素、メチル及びエチルから成る群から選択される請求項１の方法。

【請求項７】

低いT_gを有する前記ポリマーが、ポリ（エステルアミド(ＰＥＡ)）、ポリ（グリセロールセバシン酸）（ＰＧＳ）、低T_gポリアスピリン及びこれらの組み合わせから成る群から選択され、

高いT_gを有する前記ポリマーが、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリ（３－ヒドロキシブチレート）、ポリ(３－ヒドロキシバレレート）（ＰＨＶ）、ポリ(３－ヒドロキシブチレート－ｃｏ－３－ヒドロキシバレレート）（ＰＨＢＶ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）、ポリ（Ｌ－ラクチド）、ポリ（グリコール酸）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－カプロラクトン）、ポリ（グリコリド－ｃｏ－カプロラクトン）、ポリ（ジオキサノン）（ＰＤＳ）、ポリ（オルソエステル）、ポリ（無水物）、ポリ（チロシンカーボネート）及びその誘導体、ポリ（チロシンエステル）及びその誘導体、ポリ（イミノカーボネート）、ポリ（ホスホエステル）、ポリ（ホスファゼン）、高T_gポリアスピリン、ポリ（ビニルピロリドン）（ＰＶＰ）及びこれらの組み合わせから成る群から選択され、

前記半結晶性ポリマーが、高密度ポリエチレン（ＨＤＰＥ）、ポリカプロラクトン（ＰＬＣ）、ポリプロピレン、天然ゴム（ＮＲ）、ポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）、ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）、ナイロン６、ポリエーテルイミド（ＰＥＩ）、ポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）、ポリフッ化ビニリデン（ＰＶＤＦ）、ポリヘキサフルオロプロピレン（ＨＦＰ）から成る群から選択される請求項２の方法。

【請求項８】

高いT_gを有する前記ポリマーが、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリ（３－ヒドロキシブチレート）（ＰＨＢ）、ポリ(３－ヒドロキシバレレート）（ＰＨＶ）、ポリ(３－ヒドロキシブチレート－ｃｏ－３－ヒドロキシバレレート）（ＰＨＢＶ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）、ポリ（Ｌ－ラクチド）、ポリ（グリコール酸）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－カプロラクトン）、ポリ（グリコリド－ｃｏ－カプロラクトン）、ポリ（ジオキサノン）（ＰＤＳ）、ポリ（オルソエステル）、ポリ（無水物）、ポリ（チロシンカーボネート）及びその誘導体、ポリ（チロシンエステル）及びその誘導体、ポリ（イミノカーボネート）、ポリ（ホスホエステル）、ポリ（ホスファゼン）、高T_gポリアスピリン、ポリ（ビニルピロリドン）（ＰＶＰ）及びこれらの組み合わせから成る群から選択される請求項３の方法。

【請求項９】

高いT_gを有する前記ポリマーが、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリ（３－ヒドロキシブチレート）（ＰＨＢ）、ポリ(３－ヒドロキシバレレート）（ＰＨＶ）、ポリ(３－ヒドロキシブチレート－ｃｏ－３－ヒドロキシバレレート）（ＰＨＢＶ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）、ポリ（Ｌ－ラクチド）、ポリ（グリコール酸）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－カプロラクトン）、ポリ（グリコリド－ｃｏ－カプロラクトン）、ポリ（ジオキサノン）（ＰＤＳ）、ポリ（オルソエステル）、ポリ（無水物）、ポリ（チロシンカーボネート）及びその誘導体、ポリ（チロシンエステル）及びその誘導体、ポリ（イミノカーボネート）、ポリ（ホスホエステル）、ポリ（ホスファゼン）、高T_gポリアスピリン、ポリ（ビニルピロリドン）（ＰＶＰ）及びこれらの組み合わせから成る群から選択され、且つ、

低いT_gを有する前記ポリマーが、ポリ(エステルアミド）（ＰＥＡ）、ポリグリセロールセバシン酸（ＰＧＳ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド（ＰＰＯ）、ポリ（エチレングリコール－ｃｏ－プロピレンオ

キシド）（ＰＥＧ－ＰＰＯ）、低Ｔ$_g$ポリアスピリン、低分子量ＤＬＰＬＡ及びこれらの組み合わせから成る群から選択される請求項４の方法。

【請求項１０】

前記親水性の非ファウリング性のポリマーが、ポリ(エチレングリコール）（ＰＥＧ）、ポリ(エチレンオキシド）、ポリ（エチレングリコール－ｃｏ－プロピレンオキシド）（ＰＥＧ－ＰＰＯ）、デキストラン、デキストリン、ポリ(ビニルアルコール）、ポリ(２－ヒドロキシエチル）メタクリレート（ＨＥＭＡ）、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリ（ブチレンテレフタレート－ｃｏ－エチレングリコール）（ＰＢＴ－ＰＥＧ、又はポリアクティブ（商標））、ポリアルキレンオキサレート、プルロン酸、スルホン化ポリスチレン、生体吸収性ポリマーとパーフルオロ鎖とのブロックコポリマー、ＰＥＧ－カプロラクトン、ＰＥＧ－Ｄ，Ｌ－ラクチド、セルロース様物質、フィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン、ヘパリン及びヒアルロン酸、ポリビニルアルコール、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される請求項５の方法。

【請求項１１】

埋め込み型用具上のコーティングの熱特性、機械的特性及び表面特性を調節する方法であって、

短繊維、表面／体積(Ｓ／Ｖ）の比が高い粒子状物質及びこれらの組み合わせから成る群から選択される材料を前記コーティングに添加することを含み、

その際、前記短繊維が、ポリエステル繊維、ＰＬＡ繊維、ＰＨＡ繊維、ＰＬＧＡ繊維、ＰＧＡ繊維、ポリジオキサノン（ＰＤＳ）繊維、吸収性グラスファイバー、カーボンナノチューブ繊維、ポリアルキレン繊維、ポリエチレンビニルアルコール（ＥＶＡＬ）繊維、ポリプロピレン繊維、及びポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）繊維から成る群から選択され、且つ

前記表面／体積(Ｓ／Ｖ）の比が高い粒子状物質が、アルミナ粒子状物質、カーボンナノ粒子、カーボンナノシェル、カーボンナノチューブ、ヒドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム（ＴＣＰ）、カーバイド、窒化物、ＴｉO_2、ＳｉO_2、硫酸カルシウム、α－リン酸三カルシウム（ＴＣＰ）、β－リン酸三カルシウム（ＴＣＰ）、炭酸アパタイト（ダーライト）、チタン（Ｔｉ）、ニオビウム（Ｎｂ）、タンタル（Ｔａ）、白金（Ｐｔ）、白金とイリジウム（Ｉｒ）の合金（Ｐｔ／Ｉｒ）、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項１２】

埋め込み型用具上のコーティングの熱特性、機械的特性及び表面特性を調節する方法であって、

埋め込み型用具上に低いガラス転移温度（Ｔ$_g$）を有するポリマーを含むコーティングを形成することと、

以下の（ａ）～（ｄ）から成る群から選択される工程によってＴ$_g$を高めるように前記コーティングを調節すること、

（ａ）硬化剤との反応によって前記ポリマーの主鎖を変化させること；

（ｂ）前記ポリマーの潜在的回転障壁を増やすより嵩だかではない直鎖基又はより嵩だかの基によって前記ポリマーのペンダント基を置き換えること；

（ｃ）前記ポリマーの分子量を大きくすること；及び

（ｄ）（ａ）～（ｃ）で定義されるプロセスの組み合わせ、

を含む方法。

【請求項１３】

埋め込み型用具上のコーティングの熱特性、機械的特性及び表面特性を調節する方法であって、

埋め込み型用具上に高いガラス転移温度（Ｔ$_g$）を有するポリマーを含むコーティングを形成することと、

以下の（ａ）～（ｄ）から成る群から選択される工程によってＴ$_g$を下げるように前記コーティングを調節すること、

（ａ）前記ポリマーの潜在的回転障壁を減らすより嵩だかの直鎖基又はより嵩だかではない基によって前記ポリマーのペンダント基を置き換えること；
（ｂ）前記ポリマーの分子量を小さくすること
（ｃ）前記ポリマーの分子量分布を広げること；及び
（ｄ）（ａ）～（ｃ）で定義されるプロセスの組み合わせ、
を含む方法。
【請求項１４】
前記コーティングが生物活性剤をさらに含む請求項１の方法。
【請求項１５】
前記コーティングが生物活性剤をさらに含む請求項２の方法。
【請求項１６】
前記コーティングが生物活性剤をさらに含む請求項３の方法。
【請求項１７】
前記コーティングが生物活性剤をさらに含む請求項４の方法。
【請求項１８】
前記コーティングが生物活性剤をさらに含む請求項５の方法。
【請求項１９】
前記コーティングがさらに、ＡＢＴ－５７８（商標）、パクリタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル誘導体、タクロリムス、ピメクロリムス、バチマスタット、ミコフェノール酸、クロベタゾール、デキサメタゾン、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ)エチル－ラパマイシン（エベロリムス）、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキシ)エトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－テトラゾール－ラパマイシン、４－アミノ－２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－１－オキシル（４－アミノ－ＴＥＭＰＯ）、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される生物活性剤をさらに含む請求項６の方法。
【請求項２０】
前記コーティングがさらに、ＡＢＴ－５７８（商標）、パクリタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル誘導体、タクロリムス、ピメクロリムス、バチマスタット、ミコフェノール酸、クロベタゾール、デキサメタゾン、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ)エチル－ラパマイシン（エベロリムス）、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキシ)エトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－テトラゾール－ラパマイシン、４－アミノ－２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－１－オキシル（４－アミノ－ＴＥＭＰＯ）、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される生物活性剤をさらに含む請求項７の方法。
【請求項２１】
前記コーティングがさらに、ＡＢＴ－５７８（商標）、パクリタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル誘導体、タクロリムス、ピメクロリムス、バチマスタット、ミコフェノール酸、クロベタゾール、デキサメタゾン、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ)エチル－ラパマイシン（エベロリムス）、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキシ)エトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－テトラゾール－ラパマイシン、４－アミノ－２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－１－オキシル（４－アミノ－ＴＥＭＰＯ）、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される生物活性剤をさらに含む請求項８の方法。
【請求項２２】
前記コーティングがさらに、ＡＢＴ－５７８（商標）、パクリタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル誘導体、タクロリムス、ピメクロリムス、バチマスタット、ミコフェノール酸、クロベタゾール、デキサメタゾン、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ)エチル－ラパマイシン（エベロリムス）、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキシ)エトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－テトラゾール－ラパマイシン、４－アミノ－２，２，６，６－テトラメチルピペ

リジン－１－オキシル（４－アミノ－ＴＥＭＰＯ）、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される生物活性剤をさらに含む請求項９の方法。

【請求項２３】

前記コーティングがさらに、ＡＢＴ－５７８（商標）、パクリタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル誘導体、タクロリムス、ピメクロリムス、バチマスタット、ミコフェノール酸、クロベタゾール、デキサメタゾン、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ)エチル－ラパマイシン（エベロリムス）、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキシ)エトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－テトラゾール－ラパマイシン、４－アミノ－２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－１－オキシル（４－アミノ－ＴＥＭＰＯ）、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される生物活性剤をさらに含む請求項１０の方法。

【請求項２４】

請求項６の方法に従って形成されるコーティングを含むステント。

【請求項２５】

請求項７の方法に従って形成されるコーティングを含むステント。

【請求項２６】

請求項８の方法に従って形成されるコーティングを含むステント。

【請求項２７】

請求項９の方法に従って形成されるコーティングを含むステント。

【請求項２８】

請求項１０の方法に従って形成されるコーティングを含むステント。

【請求項２９】

請求項１１の方法に従って形成されるコーティングを含むステント。

【請求項３０】

請求項１２の方法に従って形成されるコーティングを含むステント。

【請求項３１】

請求項１３の方法に従って形成されるコーティングを含むステント。

【請求項３２】

請求項１４の方法に従って形成されるコーティングを含むステント。

【請求項３３】

請求項１５の方法に従って形成されるコーティングを含むステント。

【請求項３４】

請求項１６の方法に従って形成されるコーティングを含む薬剤送達用ステント。

【請求項３５】

請求項１７の方法に従って形成されるコーティングを含む薬剤送達用ステント。

【請求項３６】

請求項１８の方法に従って形成されるコーティングを含む薬剤送達用ステント。

【請求項３７】

請求項１９の方法に従って形成されるコーティングを含む薬剤送達用ステント。

【請求項３８】

請求項２０の方法に従って形成されるコーティングを含む薬剤送達用ステント。

【請求項３９】

請求項２１の方法に従って形成されるコーティングを含む薬剤送達用ステント。

【請求項４０】

請求項２２の方法に従って形成されるコーティングを含む薬剤送達用ステント。

【請求項４１】

請求項２３の方法に従って形成されるコーティングを含む薬剤送達用ステント。

【請求項４２】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項２４のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項４３】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項２５のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項４４】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項２６のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項４５】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項２７のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項４６】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項２８のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項４７】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項２９のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項４８】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項３０のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項４９】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項３１のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、

出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項５０】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項３２のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項５１】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項３３のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項５２】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項３４のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項５３】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項３５のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項５４】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項３６のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項５５】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項３７のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項５６】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項３８のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及

び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項５７】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項３９のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項５８】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項４０のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項５９】

ヒトにおける病状を治療する方法であって、請求項４１のステントを前記ヒトに埋め込むことを含み、

前記病状が、不安定プラーク、再狭窄、狭窄、アテローム性硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の切開又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全閉塞、間欠性跛行、静脈及び人工移植片の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍閉塞及びこれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は一般にステントのような埋め込み型用具をコートするためのコーティング組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

血管の閉塞は、たとえば、ステントを用いることによって冒された血管における血流を機械的に増すことによって一般に治療される。ステントは、物理的に開放を保つために、また所望であれば通路の壁を広げるために機能する足場として作用する。通常、ステントは、カテーテルを介して小さな内腔に挿入され、所望の位置において、さらに大きな直径に拡張されることができるように圧縮することが可能である。

【０００３】

ステントは、機械的介入だけでなく、生物学的治療を提供する媒体としても使用される。ステントに薬剤を適用することによって生物学的治療を達成することができる。薬剤を適用されたステントは、病変部位にて治療物質の局所投与を提供する。治療物質の局所送達は、物質が特定の部位で濃縮されるから、患者に有害な、毒性さえある副作用を生じることが多い全身投与に比べて、総量が少ない薬物を投与することができるので、好ましい治療法である。

【０００４】

ステントに薬剤を適用する方法の１つには、ステント表面にコートされたポリマーキャリアの使用が関与する。溶媒、溶媒に溶解されたポリマー及び混合物に分散された治療物質を含む組成物が、組成物にステントを浸漬することによって又は組成物をステントにスプレーすることによって、ステントに塗布される。溶媒を蒸発させ、ポリマーのコーティング及びポリマーに含浸された治療物質をステント表面に残す。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】
ポリマーのガラス転移温度（T_g）は、コーティングの特徴を規定する上で重要な役割を担う。非常に低いT_gを持つコーティング材は、たとえば、バルーン上でのコートされたステントの圧着並びにバルーンの拡張及び引き出しによるコートされたステント上で発揮される強制力のような機械的な撹乱の際、許容しがたい流体力学的挙動を誘導する。本明細書で使用するとき、用語「許容しがたい流体力学的挙動」は、ステントのような医療用具上のコーティングとしての使用に好適ではないコーティングの流体力学的挙動を言う。それに対して、高いT_gを持つコーティング材は、コーティングの歪みの高い領域にもろい破損を導入する。図１は、小型のビジョン(Vision)ステント（１２ｍｍ、ガイダント社から入手可能）にコートされたポリ（エステルアミド）ベンジルエステルの走査電子顕微鏡写真であり、拡張後認められた損傷の典型的な度合いを示す。従って、ポリマーのガラス転移温度は、コーティングが柔らか過ぎず、もろ過ぎないように好適なコーティングの特徴を提供するように調整される必要がある。ガラス転移温度の調整は、ステントの拡張、圧着によるコーティングの損傷又はバルーンが原因の損傷をなくす又は有意に軽減することを目的とすべきである。

【０００６】
さらにポリマーの生体適合性は、薬剤送達ステント技術で重要な役割を担う。コーティングは、ステント留置した病変に対する薬剤の効果を打ち消すような有害な反応を提供すべきではない。たとえば、コーティングが過度の炎症を起こせば、医療効果にもかかわらず、ステントを使用する実行可能性は危うくなる。従って、コーティングは不活性であるべきであり、さもなければ、積極的な生物反応を提供すべきである。

【０００７】
また、コーティングに使用されるポリマーによって、治療剤の送達が制御されるべきである。コーティングは、あまりに速く作用剤を放出すべきではないし、又は作用剤は、許容しがたい時間コーティング内にとどまるべきではない。薬剤が速く放出されすぎると、適当な持続時間の間、有効な用量を提供できない。薬剤があまりに遅く放出されると、許容できる治療計画を提供できない。

【課題を解決するための手段】

【０００８】
本発明の種々の実施態様がこれらのニーズ及びそのほかのニーズに対処する。

【０００９】
ポリマーを含む埋め込み型用具上のコーティングの熱特性、機械的特性及び表面特性を調節する方法が提供される。また、熱特性、機械的特性及び表面特性を向上させたコーティング、該コーティングを含む医療用具及び再狭窄及び不安定プラークのような障害を治療するための該医療用具の使用方法も提供される。医療用具は、たとえば、薬剤送達用ステントである。

【００１０】
コーティングが低いT_gのポリマーを含む場合、実施態様の１つである方法は、主鎖を修飾し、分子量を大きくし、又はポリマーの分子量分布を狭めてポリマーのT_gを上げることを含む。ポリマーの主鎖は、たとえば、短鎖の二酸、芳香族ジオール、芳香族二酸、スチレンを主鎖に結合することによって修飾することができる。或いは、ポリマー上のペンダント基を、ポリマーの潜在的回転障壁を増やすより嵩だかではない直鎖基又はさらに嵩だかの基と置き換えることによってポリマーを修飾することができる。

【００１１】
コーティングが高いT_gを有するポリマーを含む場合、方法は、ポリマーの主鎖を改変し、分子量を小さくし、ポリマーの分子量分布を広げてポリマーのT_gを低くすることを含む。たとえば、ポリエステルのような柔軟なブロックを主鎖に結合することによってポリマーの主鎖を修飾することができる。或いは、ポリマー上のペンダント基を、ポリマーの潜在的回転障壁を減らすさらに嵩だかの直鎖基又は嵩だかではない基と置き換えることによってポリマーを修飾することができる。

【００１２】
別の実施態様では、ポリマーを含むコーティングは、親水性の、非ファウリング性のポリマー(non-fouling polymer)を含むように修飾することができる。コーティングの進行の際に、親水性の、非ファウリング性のポリマーはコーティング表面に分離し、結果としてコーティングの生体内での生体適合性が改善される。
【００１３】
さらなる実施態様では、高いＴ$_g$を有する第１の嵩だかポリマーを含むコーティングの特性は、第１のポリマーを低いＴ$_g$を有する第２の少量のポリマーと混合することによって改善することができる。逆に、低いＴ$_g$を有する嵩だかポリマーである第１のポリマーを含むコーティングの特性は、第１のポリマーを高いＴ$_g$を有する少量のポリマーである第２のポリマーと混合することによって改善することができる。コーティングは、約５０％～９９．９９％の嵩だかポリマー及び約０．０１％～５０％の少量のポリマーを含むことができる。
【００１４】
さらなる実施態様では、高いＴ$_g$又は低いＴ$_g$のいずれかを有することができる嵩だかポリマーである第１のポリマーを含むコーティングの特性は、第１のポリマーを、非常に低いＴ$_g$及び融点（Ｔｍ）を有する半結晶性ポリマーである第２の少量のポリマーと混合することによって改善することができる。コーティングは、約５０％～９９．９９％の嵩だかポリマー及び約０．０１％～５０％の少量のポリマーを含むことができる。
【００１５】
埋め込み型用具上のコーティングの機械的特性は、生体吸収性又は非生体吸収性の短繊維又は表面／体積の比が高い粒子状物質をコーティングに組み入れてコーティングを補強することによって改善することができる。
【００１６】
本明細書で開示される機械的特性、熱特性及び表面特性が向上したコーティングはさらに、狭窄や癌のような疾患を治療するのに有効な生物活性剤を含むことができる。
【発明を実施するための最良の形態】
【００１７】
ポリマーコーティングの表面特性の調節方法
ポリマーを含む埋め込み型用具上のコーティングの熱特性、機械的特性及び表面特性を調節する方法が提供される。また、熱特性、機械的特性及び表面特性を向上させたコーティング、該コーティングを含む医療用具及び再狭窄及び不安定プラークのような障害を治療するための該医療用具の使用方法も提供される。医療用具は、たとえば、薬剤送達用ステントであることができる。コーティング組成物を変更し、次いで用具上に塗布することができ、又はポリマーを用具上に塗布し、次いで改変することができる。
【００１８】
コーティングが低いＴ$_g$を有するポリマーを含むのであれば、実施態様の１つである方法は、主鎖を修飾し、分子量を大きくし、又はポリマーの分子量分布を狭めてポリマーのＴ$_g$を上げることを含む。Ｔ$_g$の低い材料は、たとえば、圧着及びバルーンの拡張のような機械的摂動の間、さらに柔らかくなる又はさらに破綻しやすい傾向を有する。さらに、Ｔ$_g$の低い材料は、エベロリムスのような薬剤に対してさらに透過性であり、従って、たとえば図２に示すようなポリ（エステルアミド）のように、薬剤の高い放出率を示す。Ｔ$_g$の低いポリマーで形成されたコーティングの機械的特性を改善するには、たとえば、短鎖の二酸、芳香族ジオール、芳香族二酸、スチレンを主鎖に結合することによってポリマーの主鎖を修飾することができる。或いは、自由体積分率(fractional free volume)を減らすようにポリマー上のさらに嵩だかの直鎖ペンダント基を嵩だかではない直鎖基によって置き換えることによってポリマーを修飾することができる。さらにほかの実施態様では、ポリマーの回転運動を妨害する側鎖基を添加してＴ$_g$を上げることができる。しかしながら、回転を阻害する嵩だかの側鎖基は、ポリマーの自由体積分率も高め、それはＴ$_g$を下げる可能性がある。

【００１９】
コーティングが高いT_gを有するポリマーを含むのであれば、方法は、ポリマーの主鎖を改変し、分子量を小さくし、ポリマーの分子量分布を広げてポリマーのT_gを低くすることを含む。たとえば、ポリエステルのような柔軟なブロックを主鎖に結合することによってポリマーの主鎖を修飾することができる。或いは、自由体積分率を増やしてT_gを下げるようにポリマー上の嵩だかではない直鎖ペンダント基をさらに嵩だかの直鎖基によって置き換えることによりポリマーを修飾することができる。その上ほかの実施態様では、ポリマーの回転運動をあまり妨害しない側鎖基を添加してT_gを下げることができる。しかしながら、ポリマーの回転運動をあまり妨害しない側鎖基はまた、ポリマーの自由体積分率も減らし、それはT_gを上げる可能性がある。

【００２０】
別の実施態様では、親水性の、非ファウリング性のポリマーを含むように、ポリマー（たとえば、ポリエステルアミド）を含むコーティングを修飾することができる。コーティングの進行の際、親水性の、非ファウリング性のポリマーはコーティングの表面に別れ、結果としてコーティングの改善された生体内での生体適合性を生じる。

【００２１】
さらなる実施態様では、高いT_gを有する第１の嵩だかポリマーの特性は、第１のポリマーを低いT_gを有する第２の少量のポリマーと混合することによって改善することができる。逆に、低いT_gを有する嵩だかポリマーである第１のポリマーの特性は、第１のポリマーを高いT_gを有する少量のポリマーである第２のポリマーと混合することによって改善することができる。コーティングは、約５０％～９９．９９％の嵩だかポリマー及び約０．０１％～５０％の少量のポリマーを有することができる。

【００２２】
さらなる実施態様では、高いT_g又は低いT_gのいずれかを有することができる嵩だかポリマーである第１のポリマーを含むコーティングの特性は、第１のポリマーを、非常に低いT_g及び／又は融点（Ｔｍ）を有する半結晶性ポリマーである第２の少量のポリマーと混合することによって改善することができる。コーティングは、約５０％～９９．９９％の嵩だかポリマー及び約０．０１％～５０％の少量のポリマーを含むことができる。

【００２３】
一部の実施態様では、充填材をコーティングに配合することができる。充填材は、たとえば、吸収性又は非吸収性のポリマーに由来する表面対体積の比（Ｓ／Ｖ）が高い短繊維、表面対体積の比（Ｓ／Ｖ）が高い不活性の又は生物活性のある粒子状物質であることができる。一般に、有用な充填材は、たとえば、１％～５０％の間の範囲にある表面対体積の比を有する。充填材は、全コーティング組成物の約０．０１％～５０％、たとえば約１％～２０％又は約１％～１０％含まれる。

【００２４】
改変された機械的特性又は表面特性を持つポリマーコーティングは、適宜、作用剤の制御された送達のための生物活性剤を含む。組成物はステントのような埋め込み型用具をコートするのに使用することができる。

【００２５】
本明細書で使用するとき、「T_gの低いポリマー」は、およその体温（ヒトでは３７℃）より低いガラス転移温度を有する生体適合性のポリマーを言う。用語「T_gの高いポリマー」は、およその体温より高いガラス転移温度を有する生体適合性のポリマーを言う。用語「非常に低いT_g」は、体温より約２０℃低いT_g、たとえば、体温より約２５℃、３０℃、３５℃、４０℃、４５℃、５０℃又は５５℃低い温度を言う。

【００２６】
本明細書で使用されるときT_gは一般に、大気圧にてポリマーの非晶性領域が、もろいガラス質状態から可塑性の状態に変化する温度を言う。言い換えれば、T_gは、ポリマーの鎖における分節運動が開始し、ポリマーの熱容量対温度のグラフでそれが認識できる温度に相当する。非晶性又は半結晶性のポリマーが加熱されると、温度が上昇するにつれて

その膨張係数及び熱容量の双方が上昇するこということは、分子運動が増加することを示している。温度が上昇するにつれて、試料の実際の分子体積は一定のままである。従って、さらに高い膨張係数は、系の空隙率の増加及び分子の自由運動の増加を示す。増加する熱容量は、運動を介した熱エネルギーの損失の増加に相当する。

【００２７】

任意のポリマーのＴ$_g$は加熱率に依存することができ、ポリマーの熱履歴によって影響されうる。さらに、ポリマーの化学構造は、ポリマーの可動性に影響を与えることによってＴ$_g$に大きく影響する。ポリマーのＴ$_g$は、ポリマーの回転障壁の増加と共に高くなる。ポリマーのＴ$_g$は、ポリマーの自由体積分率が増えれば低下する。上で議論したように、嵩だかのペンダント基は、ポリマーの回転運動を阻害する傾向を持つが、ポリマーの自由体積分率を増やす傾向がある。従って、一般に、柔軟な主鎖成分はＴ$_g$を下げ、ポリマーの回転運動を阻害する又は妨害する側鎖基はＴ$_g$を上げる。逆に、ポリマーの柔軟な側鎖基の長さの増加は、ポリマーの自由体積分率を増やすので、Ｔ$_g$を下げる。一般に、主鎖の極性を高めることはＴ$_g$を上げる。

【００２８】

たとえば、以下の構造的変化によってＴ$_g$を上げることができる；（１）主鎖におけるさらに長く剛性なユニットより生じる鎖の剛度の増加、（２）さらに嵩だかの側鎖基（たとえば、ＰＭＭＡ及びＰＭＡ）から生じる回転への潜在的障壁、（３）側鎖にイオン基及び水素結合基を組み入れることによる近傍のポリマー鎖間での相互作用の増加（たとえば、ポリプロピレン（ＰＰ）（－１４℃）対ポリアクリロナイト（ＰＡＮ）（１０３℃）を参照のこと）、及び（４）不斉の増加及びそれによる双極子相互作用の増加（たとえば、ポリイソブチレン（ＰＩＢ）（－７３℃）対ＰＰ（－１４℃）を参照のこと）（James E. Mark, Physical Properties for Polymer Handbook, 1996, １４７～１４９ページ）。他方、直鎖の側鎖の増加は、自由体積分率を増やすことによってＴ$_g$を下げる可能性がある。たとえば、ポリ（ｎ－ブチルメタクリレート）（ＰＢＭＡ）（２９℃）は、ポリメチルメタクリレート（ＰＭＭＡ）（１００℃）より低いＴ$_g$を有する（James E. Mark, Physical Properties for Polymer Handbook, 1996, １４７～１４９ページ）。

【００２９】

さらに、架橋の存在によって任意のポリマーの観察されるＴ$_g$を高めることができ、薬剤又は治療剤の存在によって、可塑化効果によってポリマーのＴ$_g$を変えることができる。これら可塑化効果の程度は、薬剤とポリマーとの混和性及び相溶性及びポリマーにおける薬剤の負荷に依存する。ポリマーの分子量を大きくすること及び／又は分子量分布を狭めることによってもポリマーのＴ$_g$を高めることができる。逆に、ポリマーの分子量を小さくすること及び／又は分子量分布を広げることによってポリマーのＴ$_g$を下げることができる。

【００３０】

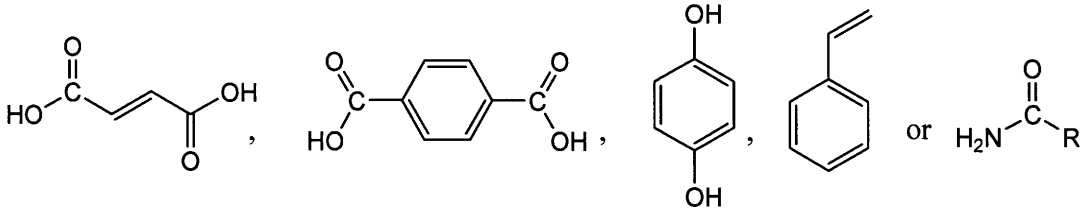
ポリマーの分子の水和によって、ポリマーのガラス転移温度を高めるかもしれないことが、認められている。本明細書で記載されるガラス転移温度は、ポリマーから形成されたコーティングが動物の体内に埋め込まれる場合、水和されたポリマーのガラス転移温度を言う。

【００３１】

主鎖の修飾

本発明のさらなる側面によれば、低いガラス転移温度（Ｔ$_g$）を有するポリマーを含むコーティングの特性は、ポリマーの主鎖を修飾してＴ$_g$を高めることによって向上させることができる。ポリマーの主鎖を修飾するには、ポリマー分子の構造の規則性を高める化学剤による修飾にポリマーを供することができる。たとえば、ポリマーのガラス転移温度を高めるように、短鎖の二酸、芳香族ジオール、芳香族二酸、スチレンのよう１以上の剛性基によって、主鎖に１以上のＣＯＯＨ、ＯＨ、又は芳香族環状構造のような官能基を有するＴ$_g$の低いポリマーを修飾することができる。用語「短鎖の二酸」は、Ｃ１～Ｃ１０の炭素を有する二酸を言う。一部の代表的な剛性基は以下に与えられる。

【化１】

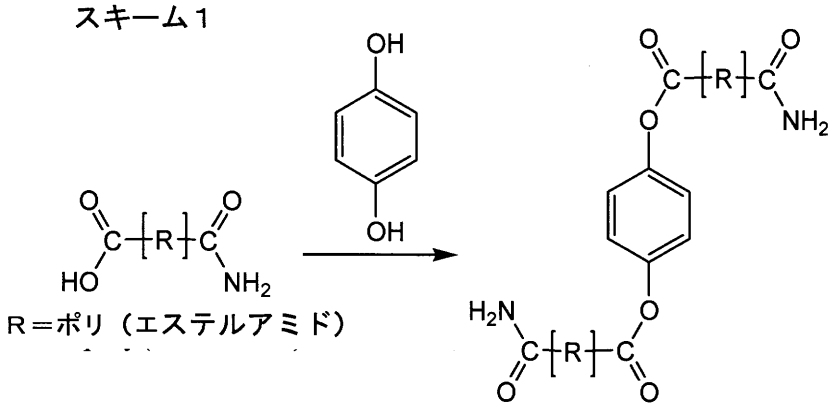


【００３２】

たとえば、低いＴｇを有し、主鎖にＣＯＯＨ基を有するポリ（エステルアミド）（ＰＥＡ）を、スチレン、アミド結合などのような剛性基で修飾することができる（スキーム１）。

【化２】

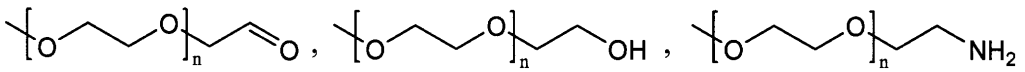
スキーム１



【００３３】

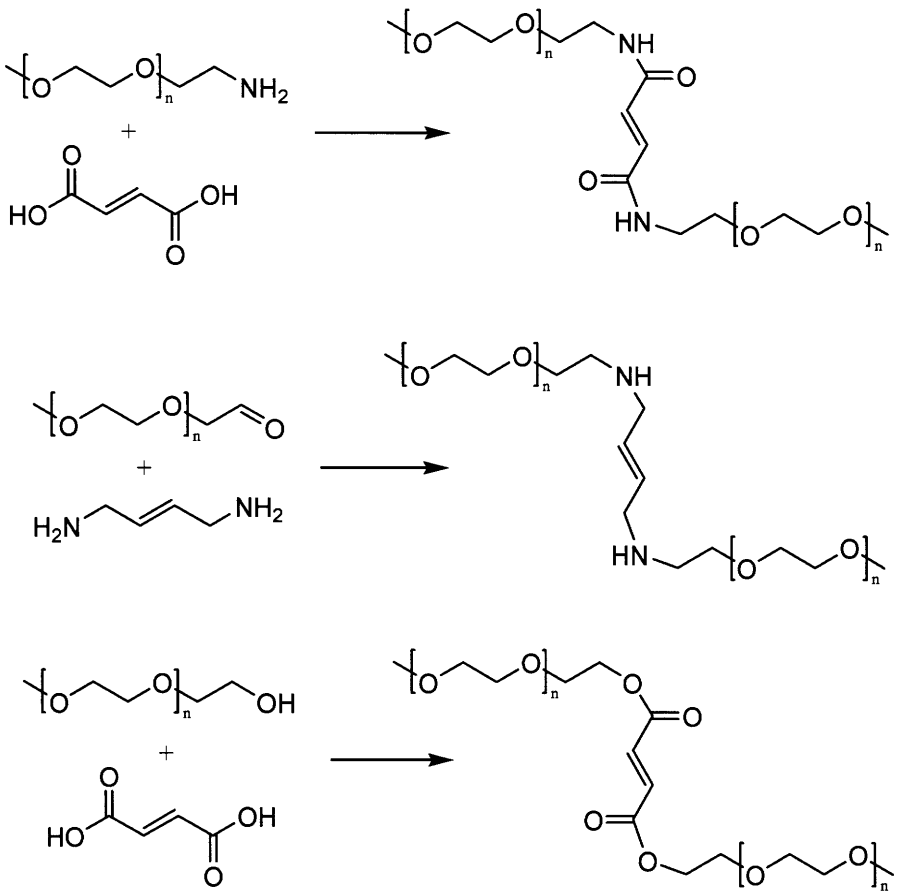
別の例として、ヒドロキシル末端基を有するポリマーを、短鎖の二酸又は芳香族二酸によってエステル結合を介して修飾することができる。或いは、さらに修飾するために、ヒドロキシル末端基を有するポリマーを、アミノ基又はアルデヒド基のようなそのほかの基に変換することができる。そのようなポリマーの１つはＰＥＧである。種々の末端基を持つ一部の代表的なＰＥＧを以下に列記する。

【化３】



ヒドロキシル基又はアミノ基を持つＰＥＧを二酸で修飾してエステル結合又はアミド結合を形成することができる。ジアミンを有する剛性基でアルデヒド末端基を持つＰＥＧを修飾することができる（スキーム２）。

【化４】



スキーム２

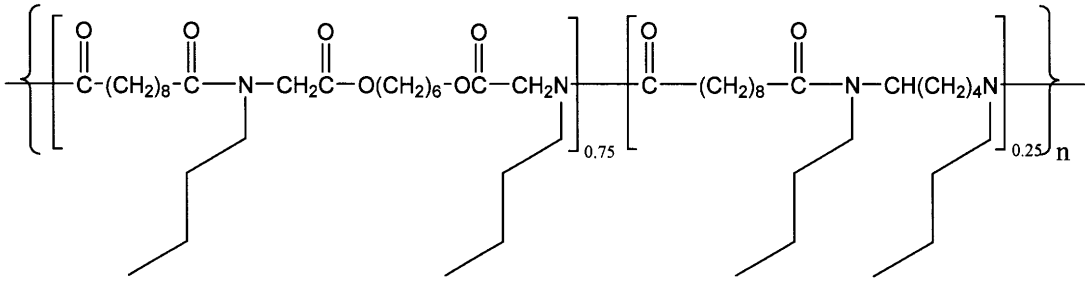
【００３４】

T_gが低いポリマーの主鎖を修飾する方法は十分に記録されている（たとえば、Michael Smith, Organic Synthesis 2nd Edition, McGraw-Hill, 2001を参照のこと）。たとえば、ＣＯＯＨ、SO_3H又はそのほかの酸性基又は塩基性基のような官能基を持つT_gが低いポリマーの主鎖については、例であるポリ(エステルアミド）については、T_gが低いポリマーのT_gを上げるように、スチレン又はアミド結合のような剛性のペンダント基を容易に主鎖に結合することができる。

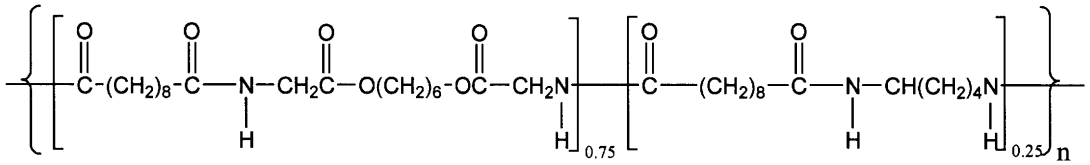
【００３５】

ペンダント基のすべて又は一部を嵩だかではないペンダント基のような別のペンダント基で置き換えることによってT_gが低いポリマーの主鎖を修飾することもできる。上述のように、側鎖の自由体積分率特性と回転障壁特性は、対抗する活性力でありうる。言い換えれば、さらに嵩だかの側鎖基は、自由体積分率を増やすことができ、それは、側鎖基の回転障壁効果の増加に影響を与える可能性があり、回転の阻害はT_gを高めることができる。直鎖の側鎖のサイズの増大は、自由体積分率を増すことによってT_gを下げてもよい（James E. Mark, Physical Properties for Polymer Handbook, 1996, １４７～１４９ページ）。

【化５】



式Ｉ



式ＩＩ

【００３６】

嵩だかではない直鎖ペンダント基によってポリマー分子が上手く折り畳まれて、修飾されたポリマーのＴｇを高めてもよい。たとえば、式Ｉの構造のＰＥＡの嵩だかペンダント基をＨのような嵩だかではない基で置き換えて、式ＩＩの構造を有するＰＥＡを得ることができる。式ＩＩのＰＥＡは、式ＩのＰＥＡに比べて高いＴｇを有する。

【００３７】

分子量の修飾

本発明の別の側面によれば、ポリマーの分子量を増減することによってＴｇが低いポリマーのガラス転移温度を改変することができる。

【００３８】

実施態様の１つでは、ポリマーの鎖の絡み合いの閾値を越えて分子量を高めることによってＴｇを上げることができる。鎖の絡み合いは、分子の長さの結果としてポリマー分子が互いに絡み合う現象を言う。ポリマーは、分子のほかの寸法よりもはるかに大きな分子の長さを特徴とする鎖分子なので、鎖の絡み合いが生じる。鎖の方向における結合が共有結合であり、鎖間の結合が弱いので、ポリマーは高度な異方性特性を呈する。ポリマー材料も鎖の断片が材料内で無作為に配向していれば、異方性特性を呈する。無作為な配向が分子の長さの規模を減らして存在すれば、材料は非晶性になる。最も非晶性のポリマーは、互いにもつれ合うのに十分なだけ長い鎖を有する。鎖のもつれが生じるのに必要とされる分子量は、特定のポリマーについて臨界分子量と呼ばれる。従って、ポリマーの分子量を高めることになる、ポリマー分子の長さを増やすことは、ポリマーのガラス転移温度を高めることになる。

【００３９】

逆に、ポリマーのＴｇを下げるには、ポリマーの分子量を減らすことができる。

【００４０】

本発明のさらなる実施態様では、ポリマーの分子分布を狭めることによってＴｇが低いポリマーのガラス転移温度を高めることができる。ポリマーの分布が狭ければ狭いほど、ポリマーが上手く包むことができるので、ガラス転移温度は高くなる。逆に、さらに低いＴｇが所望であれば、分子量分布の幅がさらに広いポリマーを選択することができる。たとえば、様々な等級のポリアスピリンは、異なった分子量分布を有し、異なったガラス転移温度を有する（すなわち、ポリアスピリン５１０、Ｍｗ２０，０００、Ｔｇ４５℃；ポリアスピリン２６１、Ｍｗ２０，０００、Ｔｇ３５℃：ポリアスピリン７４９、Ｍｗ２０，０００、Ｔｇ１７℃）。

【００４１】

親水性の、非ファウリング性のポリマーにおける混合

本発明のさらなる側面によれば、１以上の親水性、血液適合性、非ファウリング性のポリマーをコーティングに組み入れることによって、疎水性ポリマーであることができる、又は疎水性成分を含むことができる、コーティングポリマーを含むポリマーのコーティングの特性を改変することができる。前述のように、組成物を塗布する前に、又はコーティング組成物の塗布に続いて、疎水性化合物を添加することができる。スプレーコートのようなコート工程の後、患者への埋め込みの前で、好ましいエネルギーの配置によって、組成物の疎水性成分がコーティング表面で濃縮されることが促進され、患者への埋め込みに先立って、又はそれに続いて、親水性の非ファウリング性のポリマーがコーティングの空気表面に隔離され、結果としてコーティングの生体内での生体適合性が改善されるという点で、親水性の非ファウリング性のポリマーは、コーティングの表面生体適合性を向上させることができる。

【００４２】

コーティングにおいて親水性の非ファウリング性のポリマーを混合することは、コーティングに対する複数の効果を達成してもよい。生体適合性を向上させることに加えて、T_gが低い親水性の非ファウリング性のポリマーは、T_gが高いポリマーを含むコーティングの有効なT_gを下げることができ、それによってコーティングの機械的特性を改善する。非ファウリング性のポリマーの親水性は、コーティングの水の取り込みを増やすことができるので、薬剤の放出を高め、おそらくコーティングの吸収率を高める。

【００４３】

本明細書で使用するとき、用語「疎水性の」は、材料の分子の水の親和性の程度を定義する材料の属性を言う。疎水性及び親水性は関連する用語である。一般に、ポリマーの疎水性及び親水性は、ヒルデブランドの溶解性パラメータδを用いて評価することができる。用語「ヒルデブランドの溶解性パラメータ」は、物質の凝集エネルギー密度を示すパラメータを言う。δパラメータは以下のように決定される。

$$\delta = (\Delta E / V)^{1/2}$$

式中、δは溶解性パラメータ（$cal/cm^3)^{1/2}$であり、
ΔＥは、気化のエネルギー、ｃａｌ／モルであり、
Ｖは、モル体積、cm^3／モルである。

【００４４】

疎水性ポリマーと親水性ポリマーの混合物を使用するならば、どちらであれ、混合物中でほかのポリマーのδ値と比べて低いδ値を有するポリマーを疎水性ポリマーと表し、高いδ値を持つポリマーを親水性ポリマーと表す。混合物に２以上のポリマーを使用するならば、そのときは、そのδ値の順にそれぞれをランク分けすることができる。本発明の実施については、特定のポリマーのδ値は、疎水性又は親水性としてポリマーを分類するためには重要ではない。たとえば、コーティングポリマーがＰＥＡであれば、ＰＥＡより高いでδ値を有するポリマーを親水性と称する。

【００４５】

親水性の非ファウリング性のポリマーに対して種々の比率のコーティングポリマーを選択することができる。たとえば、コーティングは、約０．０１／９９．９９～９９．９９～０．０１の間の範囲、たとえば、０．０１／９９．９９、０．１／９９．９、１／９９、５／９５、１０／９０、２５／７５、５０／５０、７５／２５、９０／１０、９５／５、９９／１、９９．９／０．１及び９９．９９／０．０１のコーティングポリマー対親水性の非ファウリング性のポリマーの比を有することができる。

【００４６】

本明細書で使用するとき、本明細書で開示される組成物において有用な親水性の非ファウリング性のポリマーには、生分解性ポリマー及び非生分解性ポリマーの双方が挙げられる。代表的な親水性の非ファウリング性のポリマーには、ポリ(エチレングリコール）（ＰＥＧ）、ポリ(エチレンオキシド）、ポリ（エチレングリコール－ｃｏ－プロピレンオキシド）（ＰＥＧ－ＰＰＯ）、デキストラン、デキストリン、ポリ(ビニルアルコール）、ポリ(２－ヒドロキシエチル）メタクリレート（ＨＥＭＡ）、ポリビニルピロリドン（

ＰＶＰ）、ポリ（ブチレンテレフタレート－ｃｏ－エチレングリコール）（ＰＢＴ－ＰＥＧ、又はポリアクティブ（商標））、ポリアルキレンオキサレート、プルロン酸、スルホン化ポリスチレン、生体吸収性ポリマーとパーフルオロ鎖のブロックコポリマー、ＰＥＧ－カプロラクトン、ＰＥＧ－Ｄ，Ｌ－ラクチド、セルロース様物質、たとえば、フィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン、ヘパリン及びヒアルロン酸のような生体分子、ポリビニルアルコール、並びにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施態様では、親水性の非ファウリング性のポリマーから、これらポリマーのいずれか１つを除外してもよい。これらのポリマーの特定の１つ又は組み合わせとＰＥＡを組み合わせることができる。

【００４７】

非ファウリング性は、異物に対する生体の反応によって生じるタンパク質の積層の形成を防ぐ、遅らせる又はその量を減らすこととして定義される。

【００４８】

理論的には、いかなる親水性の非ファウリング性のポリマーも開示される組成物で有用である。しかしながら、親水性ポリマー成分については、コーティングマトリクスから浸出する傾向がある。この傾向をできるだけ抑えるには、組成物から浸出しないように十分に高い分子量を有する親水性の非ファウリング性のポリマーを選択することができる。一般に、生理的条件下では、親水性ポリマーははるかに容易にコーティングから浸出する。従って、ステントをコートするためのポリマーの適切な分子量は、ポリマーの親水性に基いて選択することができる－－ポリマーが親水性であればあるほど、高い分子量を選択してコーティングマトリクスにポリマーを保持することが必要である。

【００４９】

それにもかかわらず、親水性ポリマーの分子量を高めることは、コーティングマトリクス内でポリマーの拡散する能力を低下させる可能性がある。このことは、コーティングマトリクス表面のブルーミングに悪影響を生じる可能性がある。この影響をできるだけ抑えるために、親水性の非ファウリング性のポリマーが、コーティングマトリクス内で容易に拡散して表面へブルーミングできる能力を保持するように、親水性の非ファウリング性のポリマーの分子量を臨界分子量より低くすることができる。本明細書で使用するとき、親水性の非ファウリング性のポリマーの臨界分子量は一般に、ポリマーが拡散する能力を保持する最大の分子量を言う。

【００５０】

さらに、選択することができる適切な分子量はまた、親水性の非ファウリング性のポリマーの分解性にも依存してもよい。非分解性の親水性の非ファウリング性のポリマーについては、ポリマー分子が腎臓系を容易に通過するように適切な分子量を選択することができる。通常、非分解性の親水性の非ファウリング性のポリマーの適切な分子量は、約２００，０００未満である。生分解性の親水性の非ファウリング性のポリマーについては、生理的条件下では、生分解性の親水性の非ファウリング性のポリマーは、容易に腎臓系を通過することができる小さな断片及び種に分解することができるので、さらに大きな分子を使用することができる。通常、生分解性の親水性の非ファウリング性のポリマーの適切な分子量は、数百万ダルトン、たとえば、３００万ダルトンまでであることができる。

【００５１】

従って、適切な分子量は、親水性の非ファウリング性のポリマーがコーティングマトリクス内で保持するおよそ最小の分子量とポリマーの臨界分子量との間の範囲内の１つである。さらに、ポリマーの分子は、腎臓系を容易に通過することが可能であるべきであり、又は容易に腎臓系を通過することができる小さな断片若しくは種に分解することが可能であるべきである。たとえば、本明細書で記載されるコーティングを形成するのに有用なヒアルロン酸の分子量は、約３００，０００ダルトン～約２００万ダルトンの間の分子量であり、ＰＥＧの分子量は、約１０，０００ダルトン～約１５０，０００ダルトンの間である。ポリ（エステルアミド）については、適切な分子量は、約５０，０００ダルトン～約３００，０００ダルトンの間の１つ、たとえば、１５０，０００ダルトンであることがで

きる。
【００５２】
コーティングポリマー
改変されるコーティングポリマーは、任意の生体適合性のT_gが低い又はT_gが高いポリマーであることができる。コーティングポリマーは、吸収性又は非吸収性のポリマーであることができる。吸収性は、生体破壊性及び生分解性を包含する。
【００５３】
実施態様の１つでは、コーティングポリマーは、以下：ポリヒドロキシアルカノエート（ＰＨＡ）、ポリ(３－ヒドロキシブチレート）（ＰＨＢ）、ポリ(３－ヒドロキシバレレート）（ＰＨＶ）、ポリ(ヒドロキシブチレート－ｃｏ－バレレート）、ポリ（オルソエステル）、ポリ無水物、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）、ポリ（Ｌ－ラクチド）、ポリグリコリド、ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）、ポリ（グリコール酸－ｃｏ－炭酸トリメチレン）、ポリホスホエステル、ポリホスファゼン、ポリホスホエステルウレタン、ポリ（アミノ酸）、ポリ（シアノアクリレート）、ポリ（炭酸トリメチレン）、ポリ（イミノカーボネート）、ポリウレタン、シリコーン、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリイソブチレン、エチレン－アルファオレフィンコポリマー、アクリル系ポリマー及びコポリマー、ポリ塩化ビニルのようなビニルハロゲン化物ポリマー及びコポリマー、ポリビニルメチルエーテルのようなポリビニルエーテル、ポリフッ化ビニリデン及びポリ塩化ビニリデンのようなポリビニリデンハロゲン化物、ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン、ポリスチレンのようなポリビニル芳香族、ポリ酢酸ビニルのようなポリビニルエステル、ビニルモノマー同士及びそれとオレフィンとのコポリマー、たとえば、ポリ（ブチレン－ｃｏ－メタクリレート）（ＰＢＭＡ）及びエチレンメチルメタクリレートコポリマー、アクリロニトリル－スチレンコポリマー、生体吸収性ブロックとパーフルオロ鎖で形成されるブロックコポリマー、ＡＢＳ樹脂、及びエチレン－酢酸ビニルコポリマー、ナイロン６６及びポリカプロラクタムのようなポリアミド、アルキド樹脂、ポリカーボネート、ポリオキシメチレン、ポリイミド、ポリエーテル、エポキシ樹脂、ポリウレタン、レーヨン、レーヨン－トリアセテート、酢酸セルロース、酪酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、セロファン、硝酸セルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースエーテル及びカルボキシメチルセルロースのいずれかであることができる。
【００５４】
別の実施態様では、コーティングポリマーは、低いT_gを有するポリマーであることができる。低いT_gを有する例示となるポリマーには、ポリ（エステルアミド）、ポリ（グリセロールセバシン酸）（ＰＧＳ）及び低T_gポリアスピリンが挙げられるが、これらに限定されない。ポリアスピリンは、１つの鎖に並べて弾性の化合物又はポリマーを形成したアスピリンの約１００の個々の分子を有する薬剤である。
【００５５】
高T_gポリマーと低T_gポリマーの混合
本発明のさらなる側面では、高いT_gを有する第１の嵩だかポリマーを含むコーティングの特性は、低い又は非常に低いT_gを有する第２の少量のポリマーに第１のポリマーを混合することによって改善することができる。逆に、低い又は非常に低いT_gを有する嵩だかポリマーである第１のポリマーを含むコーティングの特性は、高いT_gを有する少量のポリマーである第２のポリマーに第１のポリマーを混合することによって改善することができる。一部の実施態様では、嵩だかは、混合物の大半の成分である。コーティングは、約５０％～９９．９９％の嵩だかポリマー及び約０．０１％～５０％の少量のポリマーを含むことができる。得られるポリマー混合物は、高いT_gより低く且つ低い又は非常に低いT_gより高い有効T_gを有することになる。ポリマー混合物の有効T_gは、高T_gポリマーのモル比の生成物に高T_gを乗じ、低T_gポリマーのモル比の生成物に低T_gを乗じて、両者を合わせた合計である［$T_{g(mix)} = N \times T_{g(high)} + (1-N) \times T_{g(low)}$］。
【００５６】

T_gが低い又は非常に低いポリマーをT_gが高いポリマーと混合することによって、T_gが高いポリマーの機械的強度をT_gが低い又は非常に低いポリマーの柔軟性と組み合わせることができるので、ポリマーコーティング材のガラス転移温度を調節することができるので、従ってコーティングの機械的特性を制御することができる。図４、６及び８に示すように、T_gが低いポリマーとT_gが高いポリマーを含む組成物によって形成された埋め込み型用具のコーティングは良好な表面特性及び機械的特性を有する。さらに、ポリマーコーティング組成物の有効T_gを高めることは、組成物が生物活性剤を含めば、生物活性剤の放出率を遅くする。さらに、ポリマーコーティング組成物の有効T_gを高めることは、組成物の分解率を遅くし、それによってポリマーの分解から放出される分解生成物に対する炎症反応の発生を低減する。

【００５７】

一部の実施態様では、ポリマーが高T_g又は低T_gとして分類されるべきかどうかは相対的である。さらに高いT_gを有するものを「高T_gポリマー」と呼び、さらに低いT_gを有するものを「低T_gポリマー」と呼ぶ。１より多くのポリマーを使用するのであれば、それぞれのT_gの順にポリマーをランク分けすることができる。高T_gと低T_gとの間の差異は、所望のコーティング特性を達成するために十分な差異とすべきである。

【００５８】

T_gが高いポリマーは、生体適合性であり、好ましくは生体吸収性である。コーティング組成物中のT_gが低いポリマーが生体吸収性である場合、T_gが高いポリマーは好ましくは生体吸収性ポリマーである。本明細書で開示される組成物のために有用な、代表的な生体適合性で生体吸収性のポリマーには、ポリアルカノエート（ＰＨＡ）、ポリ（３－ヒドロキシプロパノエート）、ポリ（３－ヒドロキシブチレート）（ＰＨＢ）、ポリ（３－ヒドロキシバレレート）（ＰＨＶ）、ポリ（３－ヒドロキシブチレート－ｃｏ－３－ヒドロキシバレレート）（ＰＨＢＶ）、ポリ（３－ヒドロキシヘキサノエート）、ポリ（３－ヒドロキシヘプタノエート）及びポリ（３－ヒドロキシオクタノエート）のようなポリ（３－ヒドロキシアルカノエート）、ポリ（４－ヒドロキシブチレート）、ポリ（４－ヒドロキシバレレート）、ポリ（４－ヒドロキシヘキサノエート）、ポリ（４－ヒドロキシヘプタノエート）、ポリ（４－ヒドロキシオクタノエート）のようなポリ（４－ヒドロキシアルカノエート）及び本明細書に記載される３－ヒドロキシアルカノエート若しくは４－ヒドロキシアルカノエートのモノマーを含むコポリマー又はそれらの混合物、ポリエステル、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）、ポリ（Ｌ－ラクチド）、ポリグリコリド、ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）、ポリカプロラクトン、ポリ（ラクチド－ｃｏ－カプロラクトン）、ポリ(グリコリド－ｃｏ－カプロラクトン）、ポリ（ジオキサノン）、ポリ（オルソエステル）、ポリ（無水物）、ポリ（チロシンカーボネート）及びその誘導体、ポリ（チロシンエステル）及びその誘導体、ポリ（イミノカーボネート）、ポリ（ホスホエステル）、ポリ（ホスファゼン）、ポリ（アミノ酸）、多糖類、コラーゲン、キトサン、アルギネート、ポリアスピリン、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。ＰＥＡとの混合については、少量の成分がＰＥＡと混和可能であり、ＰＥＡより高いT_gを有することが好ましい。

【００５９】

生体適合性であるが、非生体吸収性である代表的なポリマーには、ポリエステル、ポリイミド、ポリウレタン、ポリアルキレン、ポリスチレン、ポリ（ビニルピロリドン）（ＰＶＰ）、エチレン酢酸ビニル（ＥＶＡ）のようなアルキレン酢酸ビニルのコポリマー、エチレンビニルアルコール（ＥＶＯＨ又はＥＶＡＬ）のようなアルキレンビニルアルコールのコポリマー、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６０】

本明細書で記載されるポリマーコーティングのために有用な代表的なT_gが低いポリマーには、ポリ(エステルアミド）、ポリグリセロールセバシン酸（ＰＧＳ）、ポリアルキレンオキシド、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド（ＰＰＯ）、ポリ（エチレングリコール－ｃｏ－プロピレンオキシド）（Ｐ

ＥＧ－ＰＰＯ）、低T_gポリアスピリン、低分子量ＤＬＰＬＡ及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６１】

用語「低分子量ＤＬＰＬＡ」は、たとえば、約１０，０００ダルトン～約２０，０００ダルトンの間の範囲内にある分子量を有するＤＬＰＬＡを言う。低分子量ＤＬＰＬＡは、ＰＬＡを作製する重合工程の当初の種、通常、カルボン酸又はアルコールに依存する－ＣＯＯＨ又は－ＯＨであることができる末端基をさらに高い濃度で有する。コーティングに低分子量ＤＬＰＬＡを混合することは、ポリマーコーティングにおいて－ＣＯＯＨ又は－ＯＨ末端基の濃度を高めることができ、それは水の取り込みを高めてもよく、それによってさらに良好な可塑効果を有するので、さらにT_gを下げる。従って、コーティングに低分子量ＤＬＰＬＡを混合することは、T_gの低下に対して二重の効果を有することになる。さらに、コーティングにおけるさらに高い濃度の－ＣＯＯＨ及び／又は－ＯＨは、親水性薬剤の放出率を高め、吸収可能なコーティングポリマーの吸収率も高める。ポリマーの分解率を高めることが所望である場合、コーティングが生体内での分解率が低いポリマーを含む場合、このことは特に有用である。生体内での分解率が低いポリマーの例には、２０，０００ダルトンを超える分子量を有するＰＨＢ、ＰＨＢＶ及びＤＬＰＬＡなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６２】

嵩だか低T_gポリマー対少量の高T_gポリマーの種々の比を選択することができる。たとえば、コーティングは、約５０／５０～約９９．９９／０．０１の間の範囲内で、たとえば、約５５／４５、６０／４０、６５／３５、７０／３０、７５／２５、８０／２０、８１／１５、９０／１０、９５／５、９９／１、９９．９／０．１及び９９．９９／０．０１の嵩だか低T_gポリマー対少量の高T_gポリマーの比を有することができる。

【００６３】

半結晶性ポリマーにおける混合

本発明のさらなる側面では、高T_g又は低T_gのいずれかを有することができる嵩だかポリマーである第１のポリマーを含むコーティングの特性は、非常に低いT_g及び／又は融点（Ｔｍ）を有する半結晶性ポリマーである第２の少量のポリマーに第１のポリマーを混合することによって改善することができる。コーティングは、約５０％～９９．９９％の嵩だかポリマー及び約０．０１％～５０％の少量のポリマーを含むことができる。たとえば、嵩だかポリマー対半結晶性ポリマーの比は、約５５／４５、６０／４０、６５／３５、７０／３０、７５／２５、８０／２０、８１／１５、９０／１０、９５／５、９９／１、９９．９／０．１及び９９．９９／０．０１であることができる。

【００６４】

ポリアミドのような半結晶性の材料は一般に、明瞭なT_g又は「ゴムのような」領域を示さない。これらのポリマーについては、結晶領域が壊れたとき、主な転移は、Ｔｍで生じる。非晶性領域における一部の鎖の回転は、Ｔｍより下で生じ、これらの温度で衝撃抵抗性を与える。Ｔｍの包含は、コーティングの全体的な機械的特性に寄与する。

【００６５】

T_gが低い又は非常に低い代表的な半結晶性ポリマーには、高密度ポリエチレン（ＨＤＰＥ）、ポリカプロラクトン（ＰＬＣ）、ポリプロピレン、天然ゴム（ＮＲ）、ポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）、ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）、ナイロン６、ポリエーテルイミド（ＰＥＩ）、ポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）、ポリフッ化ビニリデン（ＰＶＤＦ）、ポリヘキサフルオロプロピレン（ＨＦＰ）及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【００６６】

生体適合性の繊維

本明細書で開示される、向上した機械的特性又は表面特性を持つポリマーコーティングはさらに、コーティングの中に強化材として、短繊維及び表面／体積（Ｓ／Ｖ）比の高い粒子状物質のような材料を包含することができる。本明細書で使用するとき、用語「高い

表面／体積（Ｓ／Ｖ）比」は、１ナノメータ～１０００ミクロンの間の範囲のサイズを有するナノ粒子状物質及び／又はマイクロ粒子状物質、たとえば、約１０ナノメータ、約５０ナノメータ、約１００ナノメータ、約１ミクロン、約１０ミクロン、約５０ミクロン、約１００ミクロン及び約２００ミクロンのサイズの粒子を言う。

【００６７】

いかなる生体適合性の短繊維(chopped fiber)も使用することができる。代表的な有用な短繊維には、ポリ（グリコール酸）、ポリ（ジオキサノン）、吸収性グラスファイバー、カーボンナノチューブ繊維のような吸収性材料、及びポリエチレン（ＰＥ）、ポリ（エチレンビニルアルコール）（ＥＶＡＬ）、ポリプロピレン（ＰＰ）、ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）、ヒドロキシアパタイトのような非吸収性材料、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。例示となる有用なＳ／Ｖが高い粒子状物質には、アルミナ粒子状物質、カーボンナノ粒子、カーボンナノシェル、カーボンナノチューブ、ヒドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム（ＴＣＰ）、カーバイド、窒化物、TiO_2、SiO_2、硫酸カルシウム、α－リン酸三カルシウム（ＴＣＰ）、β－リン酸三カルシウム（ＴＣＰ）、炭酸アパタイト（Dahlite）、チタン（Ｔｉ）、ニオビウム（Ｎｂ）、タンタル（Ｔａ）、白金（Ｐｔ）、白金とイリジウム（Ｉｒ）の合金（Ｐｔ／Ｉｒ）、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。強化材の一部、たとえば、カーボンナノチューブ、Al_2O_3及びポリプロピレンがコーティング表面の安定化にさらに寄与してもよいことは注目に値する。

【００６８】

短繊維及びＳ／Ｖが高い粒子状物質は、たとえば、全コーティング組成物の約０．０１％～約２０％の範囲内にある種々の比率でコーティングに存在することができる。実施態様の１つでは、コーティングは、約１重量％、約５重量％又は約１０重量％の短繊維及び／又はＳ／Ｖが高い粒子状物質を有することができる。

【００６９】

生物活性剤

本明細書に記載されるポリマーコーティングは適宜、１以上の生物活性剤を包含してもよい。生物活性剤は、生物学的に活性のあるいかなる作用剤、たとえば、治療剤、予防剤又は診断剤であることができる。

【００７０】

好適な治療剤及び予防剤の例には、治療活性、予防活性又は診断活性を有する合成の無機化合物及び有機化合物、タンパク質及びペプチド、多糖類及びそのほかの糖、脂質、並びにＤＮＡ及びＲＮＡの核酸配列が挙げられる。核酸配列には、遺伝子、相補的ＤＮＡに結合して転写を阻害するアンチセンス分子、及びリボザイムが挙げられる。幅広い範囲の分子量を持つ、たとえば、モル当たり１００～５００，０００グラムの化合物を封入することができる。好適な材料の例には、抗体、受容体リガンド及び酵素のようなタンパク質、接着ペプチドのようなペプチド、糖類及び多糖類、合成の有機薬剤又は無機薬剤、並びに核酸が挙げられる。封入することができる材料の例には、酵素、血液凝固因子、ストレプトキナーゼ及び組織プラスミノーゲンアクチベータのような阻害剤又は凝固溶解剤、免疫用の抗原、ホルモン及び増殖因子、ヘパリンのような多糖類、アンチセンスオリゴヌクレオチド及びリボザイムのようなオリゴヌクレオチド並びに遺伝子治療に使用するためのレトロウイルスベクターが挙げられる。ポリマーを用いて細胞及び組織を封入することもできる。代表的な診断剤は、Ｘ線、蛍光、磁気共鳴画像、放射性活性、超音波、コンピュータ断層撮影（ＣＴ）及びポジトロン放出断層撮影（ＰＥＴ）によって検出可能な作用剤である。超音波診断剤は通常、空気、酸素又はパーフルオロカーボンのような気体である。

【００７１】

制御放出の場合、幅広い範囲の異なった生物活性剤を制御放出用具に組み入れることができる。これらには、タンパク質のような、疎水性、親水性及び高分子量の高分子が挙げられる。０．０１～７０重量％、さらに好ましくは５～５０重量％のパーセント負荷で、

生物活性化合物をポリマーコーティングに組み入れることができる。

【００７２】

実施態様の１つでは、生物活性剤は、血管平滑筋細胞の活性を阻害するためであることができる。さらに具体的には、生物活性剤は、再狭窄を抑えるために平滑筋細胞の異常な又は不適当な移動及び／又は増殖を阻害することを目的とする。生物活性剤は、患者に対して治療効果又は予防効果を発揮することが可能であるいかなる物質も包含することができる。たとえば、生物活性剤は、血管部位にて創傷治癒を高めるため、又は血管部位にて構造的特性及び弾性特性を改善するためであることができる。活性剤の例には、アクチノマイシンＤ又はその誘導体及び類縁体（ウィスコンシン州５３２３３、ミルウォーキー、ウエストセントポール通り１００１番地のシグマ－アルドリッチにより製造される；又はメルクから入手可能なコスメゲン）のような増殖抑制物質が挙げられる。アクチノマイシンＤの同義語には、ダクチノマイシン、アクチノマイシンＩＶ、アクチノマイシン$Ｉ_1$、アクチノマイシン$Ｘ_1$、及びアクチノマイシン$Ｃ_1$が挙げられる。生物活性剤は、抗腫瘍物質、抗炎症性物質、抗血小板物質、抗凝固性物質、抗フィブリン性物質、抗血栓性物質、細胞分裂抑制性物質、抗生物質、抗アレルギー性物質、及び抗酸化物質の種類に分類される。そのような抗腫瘍物質及び／又は細胞分裂抑制性物質の例には、パクリタキセル（たとえば、コネチカット州、スタムフォードのブリストル・マイヤーズ・スクイブによるタキソール（登録商標））、ドセタキセル（たとえば、ドイツ、フランクフルトのアベンティスのタキソテレ（登録商標））、メソトレキセート、アザチオプリン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、フルオロウラシル、ドキソルビシン塩酸塩（たとえば、ニュージャージー州、ピーパックのファルマシア＆アップジョンのアドリアマイシン（登録商標））、及びマイトマイシン（たとえば、コネチカット州、スタムフォードのブリストル・マイヤーズ・スクイブのムタマイシン（登録商標））が挙げられる。そのような抗血小板物質、抗凝固性物質、抗フィブリン性物質、及び抗血栓性物質の例には、ヘパリンナトリウム、低分子量ヘパリン、ヘパリン様物質、ヒルジン、アルガトロバン、フォルスコリン、バピプロスト、プロスタサイクリン及びプロスタサイクリン類縁体、デキストラン、Ｄ－ｐｈｅ－ｐｒｏ－ａｒｇ－クロロメチルケトン（合成抗血栓剤）、ジピリダモール、糖タンパク質ＩＩｂ／ＩＩＩａ血小板膜受容体拮抗剤抗体、組換えヒルジン及びアンギオマックス（マサチューセッツ州、ケンブリッジ、バイオゲン社）のようなトロンビン阻害剤が挙げられる。そのような細胞増殖抑制剤又は抗増殖剤の例には、アンギオペプチン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、たとえば、カプトプリル（たとえば、コネチカット州、スタムフォードのブリストル・マイヤーズ・スクイブのカポテン（登録商標）及びカポジド（登録商標））、シラザプリル又はリシノプリル（たとえば、ニュージャージー州、ホワイトハウスステーションのメルク社のプリニビル（登録商標）及びプリンジド（登録商標））；カルシウムチャンネル遮断剤（たとえば、ニフェジピン）、コルヒチン、線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）拮抗剤、魚油（オメガ３－脂肪酸）、ヒスタミン拮抗剤、ロバスタチン（ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素の阻害剤、コレステロール低下剤、ニュージャージー州、ホワイトハウスステーションのメルク社の商品名、メバコール（登録商標））、モノクローナル抗体（たとえば、血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）受容体に特異的なもの）、ニトロプルシド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン阻害剤、スラミン、セロトニン遮断剤、ステロイド、チオプロテアーゼ阻害剤、トリアゾロピリミジン（ＰＤＧＦ拮抗剤）、及び一酸化窒素が挙げられる。抗アレルギー剤の例には、ペミロラストカリウムである。適当であってもよいそのほかの治療物質又は治療作用剤には、α－インターフェロン、遺伝子操作を施した上皮細胞、タンパク質、ペプチド、抗炎症剤、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗凝固剤、遊離のラジカルスカベンジャー、エストラジオール、ステロイド性抗炎症剤、抗生剤、一酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣体、４－アミノ－２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－オキシル（４－アミノ－ＴＥＭＰＯ）、タクロリムス、デキサメタゾン、ラパマイシン、ラパマイシン誘導体、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン（エベロリムス）、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキ

シ）エトキシ］エチル－ラパマイシン及び４０－Ｏ－テトラゾール－ラパマイシン、ＡＢＴ－５７８、クロベタゾール、細胞増殖抑制剤、これらのプロドラッグ、これらのコドラッグ、並びにこれらの組み合わせが挙げられる。

【００７３】

前述の物質は例示を目的として列記されるものであり、限定を意味するものではない。現在利用可能である又は将来開発されてもよいそのほかの活性剤も等しく適用可能である。

【００７４】

都合の良い治療効果を生じるのに必要とされる生物活性剤の投与量又は濃度は、生物活性剤が毒性効果を生じるよりレベルよりも低く、且つ治療効果が得られないレベルよりも高くすべきである。血管領域の所望の細胞活性を阻害するのに必要とされる生物活性剤の投与量又は濃度は、患者の特定の状況；傷害の性質；所望の治療法の性質；投与された成分が血管部位にとどまる時間；並びにほかの活性剤が採用されるのなら、その物質又は物質の組み合わせの性質及び種類のような因子に依存する。治療上有効な投与量は経験的に決定することができ、たとえば、好適な動物モデル系の血管に注入し、免疫組織化学法、蛍光法又は電子顕微鏡法を用いて作用剤及びその効果を検出することによって、又は好適な試験管内の試験を行うことによって決定することができる。投与量を決定する標準的な薬学試験法は当業者によって理解されている。

【００７５】

埋め込み型用具の例

本明細書で使用するとき、埋め込み型用具は、ヒト又は家畜の患者に埋め込むことができるものを含む任意の好適な医療用基材であってもよい。医療用具の例には、自己拡張可能なステント、バルーン拡張可能なステント、ステント移植片、移植片（たとえば、大動脈移植片）、人工心臓弁、脳脊髄液シャント、ペースメーカーの電極、及び心内膜のリード（たとえば、カリフォルニア州、サンタクララのガイダント社より入手可能なフィネリン及びエンドタック）が挙げられるが、これらに限定されない。用具の下に置く構造は、事実上、いかなる設計のものでもよい。用具は、コバルトクロム合金（エルギロイ）、ステンレス鋼（３１６Ｌ）、高窒素ステンレス鋼、たとえば、バイオドゥール１０８、コバルトクロム合金Ｌ－６０５、「ＭＰ３５Ｎ」、「ＭＰ２０Ｎ」、エラスチナイト（ニチノール）、タンタル、ニッケル－チタン合金、白金イリジウム合金、金、マグネシウム、又はこれらの組み合わせのような、しかし、これらに限定されない金属材料又は合金から作製することができる。「ＭＰ３５Ｎ」及び「ＭＰ２０Ｎ」は、ペンシルベニア州、ジェンキンタウンのスタンダードプレススチール社から入手可能なコバルト、ニッケル、クロム及びモリブデンの合金の商標名である。「ＭＰ３５Ｎ」は、３５％のコバルト、３５％のニッケル、２０％のクロム及び１０％のモリブデンから成り、「ＭＰ２０Ｎ」は、５０％のコバルト、２０％のニッケル、２０％のクロム及び１０％のモリブデンから成る。生体吸収性又は生体安定性のポリマーから作製される用具も本発明の実施態様と共に使用すればよい。たとえば、用具は、生体吸収性又は生体破壊性のステントであることができる。

【００７６】

使用方法

本発明の実施態様によれば、たとえばステントのような埋め込み型用具又は人工補装具の上に、記載された種々の実施態様のコーティングを形成することができる。１以上の活性剤を含むコーティングについては、作用剤は、用具の送達中及び拡張中は、ステントのような医療用具の上に保持され、埋め込んだ部位で所望の比率及び所定の持続時間で放出される。好ましくは、医療用具はステントである。上述のコーティングを有するステントは、例示の目的で、胆管、食道、気管／気管支及びそのほかの生体通路において腫瘍が原因で生じる閉塞の治療を含む、多様な医療処置に有用である。上述のコーティングを有するステントは、平滑筋細胞の異常な又は不適当な移動及び増殖が原因で生じる血管の閉塞領域、血栓症及び再狭窄を治療するのに特に有用である。ステントは、動脈及び静脈双方の多種多様な血管に留置してもよい。部位の代表例には、腸骨動脈、腎動脈及び冠状動脈

が挙げられる。

【００７７】

ステントの埋め込みについては、先ず、血管造影を行ってステント療法の適当な位置取りを決定する。血管造影は通常、Ｘ線を利用しながら、動脈又は静脈に挿入されたカテーテルを介して放射線不透過の造影剤を注入することによって達成される。次いで、ガイドワイヤを病変部又は提案された治療部位に進める。送達用カテーテルをガイドワイヤの上に通し、それによって折り畳んだ構造のステントを通路に挿入することができる。経皮的に又は外科的処置によって、送達カテーテルを大腿動脈、上腕動脈、大腿静脈、又は上腕静脈に挿入し、蛍光顕微鏡の案内のもと、血管系を通ってカテーテルを操縦することによって適当な血管に進める。次いで、治療の所望部位にて、上述のコーティングを有するステントを拡張してもよい。挿入後の血管造影を利用して適当な位置取りを確認してもよい。

【００７８】

以下に述べる実施例によって本発明の実施態様を説明する。パラメータ及びデータはすべて本発明の実施態様の範囲を限定するものではない。

【実施例１】

【００７９】

ペンタ（Penta、商標）１３ｍｍステント（ガイダント社から入手可能）を以下に記載するようにコートした。

クロロホルム中に２％（ｗ／ｗ）の濃度で４００μｇのポリアスピリンＰＸ５１０（T_g＝４５℃）を含有する組成物をステント上にスプレーした。コートしている間、３ｒｐｍの速度でステントの中央縦軸について各ステントを回転した。組成物の塗布に続いて１秒間待った後、およそ８０℃の熱風をエアガンから各ステントに１５秒間向け、ほとんどの溶媒を除いた。約８０℃のオーブンにてコートしたステントを約４５分間乾燥した。次いで、ステントを圧着試験に供した。コートしたステントのＳＥＭ画像を図３に示す。

【実施例２】

【００８０】

ペンタ（商標）１３ｍｍステントを以下に記載するようにコートした。

クロロホルム中に２％（ｗ／ｗ）の合計濃度でT_gが高いポリアスピリンＰＸ５１０（ＰＡ）（T_g＝４５℃）とＰＥＧ（Ｍｗ１８．５Ｋ）（T_g＝－０．４１℃）の混合物（ポリアスピリン：ＰＥＧ＝１９／１ｗ／ｗ）４００μｇを含有する組成物でペンタ（商標）ステントをコートし、次いでオーブンにて約８０℃で４５分間乾燥した。このポリマー混合物のコーティングのT_g（T_{gmix}）は、４０．７℃である（T_{gmix}＝５％T_{gPEG}＋９５％T_{gPA}＝４０．７℃）。次いで、ステントを圧着試験に供した。コートしたステントのＳＥＭ画像を図４に示す。

【実施例３】

【００８１】

ペンタ（商標）１３ｍｍステントを以下に記載するようにコートした。

クロロホルム中に２％（ｗ／ｗ）の合計濃度でT_gが高いポリアスピリンＰＸ５１０とＰＥＧ（Ｍｗ１８．５Ｋ）の混合物（ポリアスピリン：ＰＥＧ＝９／１ｗ／ｗ）（T_{gmix}＝１０％T_{gPEG}＋９０％T_{gPA}＝３６．４℃）４００μｇを含有する組成物でペンタ（商標）ステントをコートし、次いでオーブンにて約８０℃で４５分間乾燥した。ステントを圧着試験に供した。コートしたステントのＳＥＭ画像を図５に示す。

【実施例４】

【００８２】

ペンタ（商標）１３ｍｍステントを以下に記載するようにコートした。

クロロホルム中に２％（ｗ／ｗ）の濃度で２００μｇのポリアスピリン（ＰＸ２６１）を含有する組成物でペンタ（商標）ステントを下塗りした。次いで、クロロホルム中２％の合計濃度で１８０μｇのポリアスピリンＰＸ５１０、２０μｇのＰＥＧ（Ｍｗ１８．５Ｋ）及び２００μｇのパクタキセルの混合物４００μｇを含有する組成物で、下塗りした

ステントをコートし、オーブンにて約８０℃で４５分間乾燥した。

【実施例５】

【００８３】

ビジョン（商標）１２ｍｍステント（ガイダント社から入手可能）を以下に記載するようにコートした。

ジメチルアセトアミド（ＤＭＡＣ）とメタノール（ｗ／ｗ＝１：１）の溶媒混合物中に２％（ｗ／ｗ）の濃度で３００μｇのポリ（エステルアミド）（Ｍｎ＝４４Ｋ、T_g＝１６℃）を含有する組成物でビジョン（商標）ステントをコートし、次いでオーブンにて約８０℃で６０分間乾燥した。次いで、含水拡張についてコートしたステントを調べた。図６に示すようにＰＥＡでコートしたコーティングは乏しい機械的特性を有する。

【実施例６】

【００８４】

ビジョン（商標）１２ｍｍステントを以下に記載するようにコートした。

テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（６８．６％）とＤＭＡＣ（２９．４％）の溶媒混合物（合計９８％）中に２％（ｗ／ｗ）の濃度でポリ（エステルアミド）（２７０μｇ、Ｍｎ＝４４Ｋ、T_g＝１６℃）とポリカプロラクトン（３０μｇ、固有の粘度（ｉ．ｖ．）１．１４ｄＬ／ｇ、Ｔｍ＝６０℃）の混合物３００μｇを含有する組成物でビジョン（商標）ステントをコートし、次いでオーブンにて約８０℃で６０分間乾燥した。含水拡張についてコートしたステントを調べた。図７に示すＳＥＭ画像は、ステントコーティングに対する何らかの改善を示している。

【実施例７】

【００８５】

ビジョン（商標）１２ｍｍステントを以下に記載するようにコートした。

テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（６８．６％）とＤＭＡＣ（２９．４％）の溶媒混合物（合計９８％）中に２％（ｗ／ｗ）の濃度でポリ（エステルアミド）（２１０μｇ、Ｍｎ＝４４Ｋ、T_g＝１６℃）とポリカプロラクトン（９０μｇ、固有の粘度（ｉ．ｖ．）１．１４ｄＬ／ｇ、Ｔｍ＝６０℃）の混合物３００μｇを含有する組成物でビジョンステントをコートし、次いでオーブンにて約８０℃で６０分間乾燥した。含水拡張についてコートしたステントを調べた。図８に示すＳＥＭ画像は、大きく改善されたステントのコーティング表面を示す。

【実施例８】

【００８６】

ペンタ（商標）１３ｍｍステントを以下に記載するようにコートした。

下塗り：クロロホルム中２％のＰＸ２６１溶液からコートされ、オーブンにて８０℃で３０分間乾燥されるT_gが高いポリアスピリン（ＰＸ２６１）２００μｇ。

負荷：クロロホルム中１％のT_gが高いポリアスピリン（ＰＸ２６１）と１．０％のパクリタキセルの溶液からコートされ、オーブンにて８０℃で４５分間乾燥される合計４００μｇの固形物。

【実施例９】

【００８７】

ペンタ（商標）１３ｍｍステントを以下に記載するようにコートした。

下塗り：クロロホルム中２％のＰＸ２６１溶液からコートされ、オーブンにて８０℃で３０分間乾燥されるT_gが高いポリアスピリン（ＰＸ２６１）２００μｇ。

負荷：クロロホルム中０．９５％のT_gが高いポリアスピリン（ＰＸ２６１）と０．０５％のＰＥＧ（１８．５Ｋ）と１．０％のパクリタキセルとの溶液からコートされ、オーブンにて８０℃で４５分間乾燥される合計４００μｇの固形物。

【実施例１０】

【００８８】

ペンタ（商標）１３ｍｍステントを以下に記載するようにコートした。

下塗り：クロロホルム中２％のＰＸ２６１溶液からコートされ、オーブンにて８０℃で３

０分間乾燥されるＴ$_g$が高いポリアスピリン（ＰＸ２６１）２００μｇ。
負荷：クロロホルム中０．９０％のＴ$_g$が高いポリアスピリン（ＰＸ２６１）と０．１０％のＰＥＧ（１８．５Ｋ）と１．０％のパクリタキセルとの溶液からコートされ、オーブンにて８０℃で４５分間乾燥される合計４００μｇの固形物。

【００８９】

本発明の特定の実施態様を示し、記載してきたが、さらに広い側面にて本発明から逸脱することなく、変更及び修正を行うことができることは、当業者に明らかであろう。従って、添付のクレームは、本発明の真の精神及び範囲に入るものとしてそのような変更及び修正すべてをその範囲内に包含するものとする。

【図面の簡単な説明】

【００９０】

【図１】バルーンの剪断による機械的損傷を示す、ポリ（エステルアミドベンジルエステル）をコートしたビジョン（商標）ステントのＳＥＭ（走査電子顕微鏡写真）である。

【図２】ＰＥＡベンジルエステル／エベロリムスをコートしたステントからの試験管内でのパーセント放出率である。

【図３】ポリアスピリン（ＰＸ５１０、Ｔ$_g$＝４５℃）でコートした、圧着したステントのＳＥＭである。

【図４】５％ＰＥＧ（１８．５Ｋ）と混合した９５％ポリアスピリン（ＰＸ５１０）でコートした、圧着したステントのＳＥＭである。

【図５】１０％ＰＥＧ（１８．５Ｋ）と混合した９０％ポリアスピリン（ＰＸ５１０）でコートした、圧着したステントのＳＥＭである。

【図６】ポリ(エステルアミド）（ＰＥＡ）（Ｍｎ＝４４Ｋ、Ｔ$_g$＝１６℃）でコートした、含水拡張したステントのＳＥＭである。

【図７】１０％のポリカプロラクトン（ＰＬＣ）（ｉｖ＝１．１４ｄＬ／ｇ、Ｔｍ＝６０℃）と混合した９０％ＰＥＡでコートした、含水拡張したステントのＳＥＭである。

【図８】テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（６８．６％）とＤＭＡＣ（２９．４％）の溶媒混合物（合計９８％）中に２％（ｗ／ｗ）の濃度でポリ（エステルアミド）（２１０μｇ、Ｍｎ＝４４Ｋ、Ｔ$_g$＝１６℃）とポリカプロラクトン（９０μｇ、固有の粘度（ｉ．ｖ．）１．１４ｄＬ／ｇ、Ｔｍ＝６０℃）の混合物３００μｇを含有する組成物でコートし、次いでオーブンにて約８０℃で６０分間乾燥したステントのＳＥＭ画像である。

【図１】

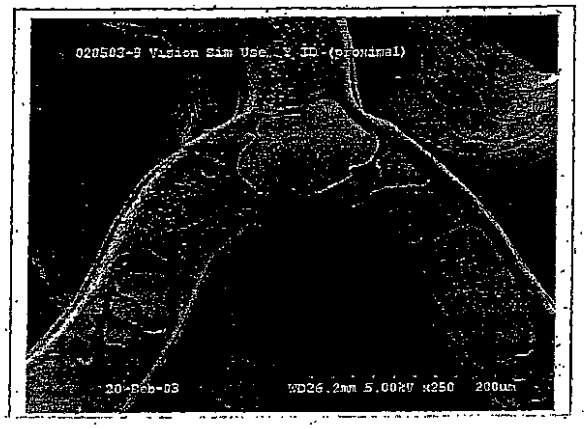
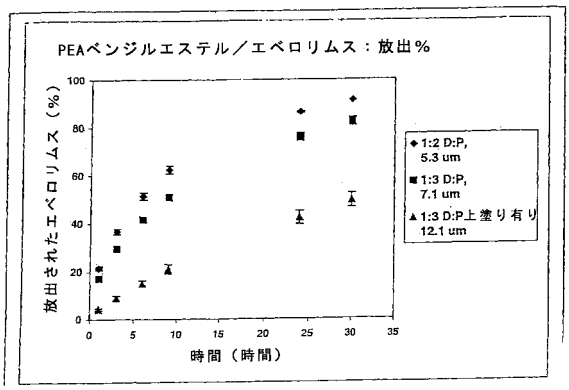


Figure 1

【図２】



【図３】

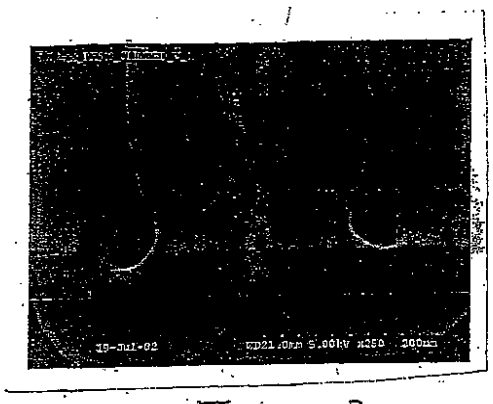


Figure 3

【図４】

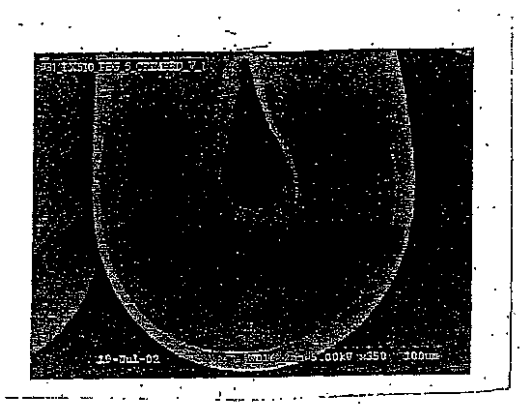


Figure 4

【図５】



Figure 5

【図６】

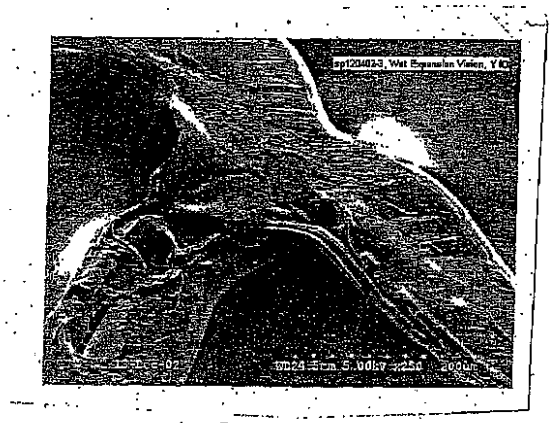


Figure 6

【図７】



Figure 7

【図８】

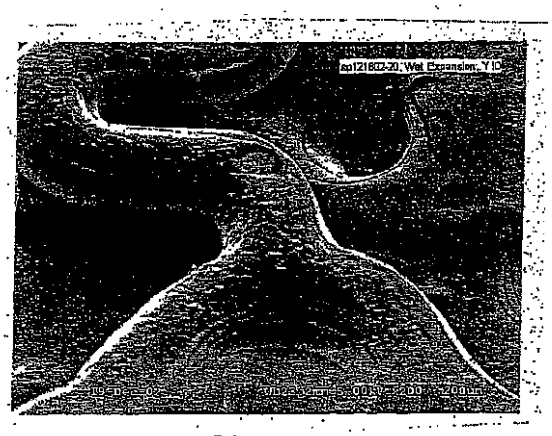


Figure 8

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/014511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61L31/06 A61L31/10 A61L27/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C08G A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, COMPENDEX, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/091230 A1 (MAO HAI-QUAN ET AL) 11 July 2002 (2002-07-11) paragraph [0074] example 15 examples claims 1,53	1
X	WO 98/32777 A (UNITED STATES SURGICAL CORPORATION) 30 July 1998 (1998-07-30) page 5, line 26 - line 27 claims 1,15,19	1
X	WO 00/56376 A (METABOLIX, INC) 28 September 2000 (2000-09-28) page 5, line 20 - page 6, line 3 page 19, line 1 - line 8 claims	1

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 October 2005	20 FEB 2006

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Thornton, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/014511

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/011770 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEMS, INC; HOSSAINY, SYED, F. A; MICHAL, EU) 10 February 2005 (2005-02-10) example 9 claims	1
E	WO 2005/042600 A (POLYMERIX CORPORATION; EAST, ANTHONY; LETTON, ALAN; KANAMATHAREDDY, SU) 12 May 2005 (2005-05-12) examples example 60 table 1b claims	1
E	WO 2005/039489 A (POLYMERIX CORPORATION; RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY; UH) 6 May 2005 (2005-05-06) paragraph [0021] - paragraph [0034] paragraph [0058] table 2 claims example 59	1
E	WO 2005/051445 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEMS, INC; TANG, YIWEN; PACETTI, STEPHEN, D) 9 June 2005 (2005-06-09) page 3, paragraph 1 page 6, line 13 - page 8, line 28 claims	1
E	WO 2005/066241 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEMS, INC; PACETTI, STEPHEN, D) 21 July 2005 (2005-07-21) claims	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/014511

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 42-59 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [X] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2005/ 014511

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claim: 1 (part a)

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
modulating a polymer having a low glass transition temperature (Tg) to generate a polymer having an increased Tg by a step consisting of:
altering the backbone of the polymer by reaction with a stiffening chemical agent, and
forming a coating comprising the polymer having an increased Tg onto the implantable device

---

2. claim: 1 (part b)

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
modulating a polymer having a low glass transition temperature (Tg) to generate a polymer having an increased Tg by a step consisting of:
replacing the pendant groups of the polymer with less bulky linear groups or more bulky groups that increase potential rotation barrier of the polymer, and
forming a coating comprising the polymer having an increased Tg onto the implantable device

---

3. claim: 1 (part c)

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
modulating a polymer having a low glass transition temperature (Tg) to generate a polymer having an increased Tg by a step consisting of:
increasing the molecular weight of the polymer, and
forming a coating comprising the polymer having an increased Tg onto the implantable device

---

4. claim: 1 (part d)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
modulating a polymer having a low glass transition temperature (Tg) to generate a polymer having an increased Tg by a step consisting of:
narrowing the molecular weight distribution of the polymer, and
forming a coating comprising the polymer having an increased Tg onto the implantable device

---

5. claim: 2

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
forming a polymer blend by blending a polymer having a low glass transition temperature (Tg) with a minor amount of a polymer having a high Tg or a semi-crystalline polymer having a melting temperature (Tm), and forming a coating comprising the polymer blend onto the implantable device

---

6. claim: 3 (part a)

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
modulating a polymer having a high glass transition temperature (Tg) to generate a polymer having a decreased Tg by a step consisting of:
replacing the pendant groups of the polymer with more bulky linear groups or less bulky groups that decrease potential rotation barrier of the polymer, and
forming a coating comprising the polymer having a decreased Tg onto the implantable device

---

7. claim: 3 (part b)

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
modulating a polymer having a high glass transition temperature (Tg) to generate a polymer having a decreased Tg by a step consisting of:
decreasing the molecular weight of the polymer, and
forming a coating comprising the polymer having a decreased Tg onto the implantable device

---

8. claim: 3 (part c)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
modulating a polymer having a high glass transition temperature (Tg) to generate a polymer having a decreased Tg by a step consisting of:
broadening molecular weight distribution of the polymer, and forming a coating comprising the polymer having a decreased Tg onto the implantable device

---

9. claim: 4

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
forming a polymer blend by blending a polymer having a high glass transition temperature (Tg) with a minor amount of a polymer having a low Tg and forming a coating comprising the polymer blend onto the implantable device

---

10. claim: 5

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising: forming a polymer blend by blending a polymer which is hydrophobic or comprises a hydrophobic component with a minor amount of a hydrophilic, non-fouling polymer, and forming a coating comprising the polymer blend onto the implantable device

---

11. claim: 11 (part)

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
adding to the coating a material consisting of chopped fibers

---

12. claim: 12 (part a)

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
forming a coating comprising a polymer having a low glass transition temperature (Tg) onto the implantable device, and modulating the coating to increase the Tg by a step consisting of:
altering the backbone of the polymer by reaction with a stiffening chemical agent

---

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

13. claim: 12 (part b)

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
forming a coating comprising a polymer having a low glass transition temperature (Tg) onto the implantable device, and modulating the coating to increase the Tg by a step consisting of:
replacing the pendant groups of the polymer with less bulky linear groups or more bulky groups that increase potential rotation barrier of the polymer

---

14. claim: 12 (part c)

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
forming a coating comprising a polymer having a low glass transition temperature (Tg) onto the implantable device, and modulating the coating to increase the Tg by a step consisting of:
increasing the molecular weight of the polymer

---

15. claim: 13 (part a)

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
forming a coating comprising a polymer having a high glass transition temperature (Tg) onto the implantable device and modulating the coating to decrease the Tg by a step consisting of:
replacing the pendant groups of the polymer with more bulky linear groups or less bulky groups that decrease potential rotation barrier of the polymer

---

16. claim: 13 (part b)

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
forming a coating comprising a polymer having a high glass transition temperature (Tg) onto the implantable device and modulating the coating to decrease the Tg by a step consisting of:
decreasing the molecular weight of the polymer

---

17. claim: 13 (part c)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
forming a coating comprising a polymer having a high glass transition temperature (Tg) onto the implantable device and modulating the coating to decrease the Tg by a step consisting of:
broadening the molecular weight of the polymer
---

18. claim: 11 (part)

A method of modulating thermal, mechanical, and surface properties of a coating on an implantable device, comprising:
adding to the coating a material consisting of high surface/volume (S/V) ratio particulates
---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2005/014511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002091230 A1	11-07-2002	NONE	
WO 9832777 A	30-07-1998	AU 6252298 A	18-08-1998
		CA 2279270 A1	30-07-1998
		DE 69826639 D1	04-11-2004
		DE 69826639 T2	06-10-2005
		EP 0960147 A1	01-12-1999
		ES 2229475 T3	16-04-2005
WO 0056376 A	28-09-2000	AU 778081 B2	11-11-2004
		AU 4027700 A	09-10-2000
		CA 2368470 A1	28-09-2000
		EP 1163019 A1	19-12-2001
		JP 2002539854 T	26-11-2002
WO 2005011770 A	10-02-2005	US 2005025799 A1	03-02-2005
WO 2005042600 A	12-05-2005	NONE	
WO 2005039489 A	06-05-2005	NONE	
WO 2005051445 A	09-06-2005	US 2005112171 A1	26-05-2005
WO 2005066241 A	21-07-2005	US 2005137381 A1	23-06-2005

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

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

(72)発明者 タン, イーウェン
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 ９５１１７, サン ノゼ, ナンバー２０１, １２４０ サン トマス アクイノ ロード
(72)発明者 ボルガオンカール, ハルシャド
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 ９５１３１, サン ノゼ, １７５４ エリンブルック プレイス
(72)発明者 デノアイエ, ジェシカ, レネ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 ９５１２９, サン ノゼ, ナンバー４, １１５５ ウェーバーン レーン
(72)発明者 パセッティ, スティーブン, ディー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 ９５１３０, サン ノゼ, ４５７８ マドック ウェイ

Ｆターム(参考) 4C081 AC03 BB03 BB06 BB07 CA021 CA022 CA031 CA051 CA052 CA061 CA081 CA131 CA151 CA161 CA162 CA171 CA172 CA181 CA201 CA23 CA231 CA281 CB01 CB011 CC01 CD021 CD031 CD061 CD081 CD121 CD18 CE02 CF022 CF062 CF132 CF162 CF22 CG02 CG06 CG07 CG08 DA03 DA04 DB01 DB02 DC03 EA06
4C167 AA41 AA50 CC09 CC10 FF05 GG02 GG03 GG04 GG06 GG07 GG08 GG11 GG16 GG22 GG23 GG24 GG35 GG43 GG50 HH01 HH30