(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2015-501178
(P2015-501178A)
(43)公表日　平成27年1月15日(2015.1.15)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61L 29/00	***(2006.01)***	A61L	29/00	Z	4C076
A61M 25/10	***(2013.01)***	A61M	25/00	410H	4C081
A61K 9/16	***(2006.01)***	A61M	25/00	410B	4C086
A61K 47/34	***(2006.01)***	A61K	9/16		4C167
A61K 31/436	***(2006.01)***	A61K	47/34		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 120 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2014-537259 (P2014-537259)
(86)(22)出願日　平成24年10月18日 (2012.10.18)
(85)翻訳文提出日　平成26年6月13日 (2014.6.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2012/060896
(87)国際公開番号　WO2013/059509
(87)国際公開日　平成25年4月25日 (2013.4.25)
(31)優先権主張番号　61/581,544
(32)優先日　平成23年12月29日 (2011.12.29)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/548,650
(32)優先日　平成23年10月18日 (2011.10.18)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　PCT/US2012/046545
(32)優先日　平成24年7月12日 (2012.7.12)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　511014482
ミセル　テクノロジーズ，インク.
アメリカ合衆国　２７７１３－４３８４　ノースカロライナ州　ダラム　８０１　カピトーラ・ドライブ
(74)代理人　100082072
弁理士　清原　義博
(72)発明者　マクレイン，ジェームズ，ビー.
アメリカ合衆国　２７６１３　ノースカロライナ州　ローリー　チャドボーン・コート　８００８
(72)発明者　テイラー，チャールズ，ダグラス
アメリカ合衆国　２７５２５　ノースカロライナ州　フランクリントン　ランドマーク・ドライブ　２００８

最終頁に続く

(54)【発明の名称】薬物送達のための医療用デバイス

(57)【要約】
標的部位に医薬製剤を放出する医薬用デバイスが開示される。医療用デバイスは、バルーンと、バルーンの少なくとも一部上の被膜を含む。医薬製剤の粒子のそれぞれがポリマー層で少なくとも部分的に封入されている。方法は、バルーンと、バルーンの少なくとも一部上の被膜を含むデバイスを提供する工程であって、被膜が医薬製剤の粒子を含んでおり、医薬製剤のそれぞれの粒子がポリマー層で少なくとも部分的に封入されている、工程；バルーンが標的部位に到達可能なようにデバイスを位置決めする工程；および、デイバスのバルーンを膨張させる工程を含む。
【選択図】　なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
バルーンと、
バルーンの少なくとも一部上の被膜とを含み、
被膜が医薬製剤の粒子を含み、
医薬製剤のそれぞれの粒子は、少なくとも部分的にポリマー層に封入されている、
医療用デバイス。
【請求項２】
医薬製剤の表面積の少なくとも５０％がポリマー層に封入される、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項３】
医薬製剤の表面積の少なくとも７５％がポリマー層に封入される、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項４】
医薬製剤の表面積の少なくとも９０％がポリマー層に封入される、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項５】
医薬製剤の表面積の少なくとも９５％がポリマー層に封入される、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項６】
ポリマー層が２ミクロンから２０ミクロンの平均厚みを有する、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項７】
ポリマー層が５ミクロンから１５ミクロンの平均厚みを有する、請求項６に記載の医療用デバイス。
【請求項８】
ポリマー層が約１０ミクロンの平均厚みを有する、請求項７に記載の医療用デバイス。
【請求項９】
医薬製剤が少なくとも５％の結晶化度を有する、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項１０】
医薬製剤が少なくとも２０％の結晶化度を有する、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項１１】
医薬製剤が少なくとも２５％から９５％の結晶化度を有する、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項１２】
医薬製剤の平均粒径が５ｎｍから１５０ｎｍまでである、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項１３】
医薬製剤の平均粒径が１０ｎｍから１００ｎｍまでである、請求項１２に記載の医療用デバイス。
【請求項１４】
医薬製剤の平均粒径が１ミクロンから１０ミクロンまでである、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項１５】
医薬製剤の平均粒径が１ミクロンから５ミクロンまでである、請求項１４に記載の医療用デバイス。
【請求項１６】
医薬製剤とポリマーの間の重量比は、１：９９から７０：３０までである、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項１７】

医薬製剤とポリマーの間の重量比は、２５：７５から４０：６０までである、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項１８】
医薬製剤とポリマーの間の重量比は、４０：６０から６０：４０までである、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項１９】
医薬製剤は、医薬製剤、ポリマー、および、溶媒の混合物の噴霧乾燥によって、ポリマー層に少なくとも部分的に封入される、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項２０】
混合物は溶液であり、溶媒は極性非プロトン性溶媒である、請求項１９に記載の医療用デバイス。
【請求項２１】
極性非プロトン性溶媒は、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、およびその混合物から選ばれる、請求項２０に記載の医療用デバイス。
【請求項２２】
混合物は懸濁液であり、溶媒は水である、請求項１９に記載の医療用デバイス。
【請求項２３】
医薬製剤は、医薬製剤の粒子上の生体吸収性ポリマーの溶液を噴霧し乾燥させることにより、ポリマー層に少なくとも部分的に封入される、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項２４】
溶液はポリマーおよび極性非プロトン性溶媒を含む、請求項２３に記載の医療用デバイス。
【請求項２５】
極性非プロトン性溶媒はテトラヒドロフラン、アセトニトリルおよびその混合物から選ばれる、請求項２４に記載の医療用デバイス。
【請求項２６】
医薬製剤は、回転式の容器中で医薬製剤にポリマーの粒子を加えることにより、ポリマー層に少なくとも部分的に封入される、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項２７】
ポリマーの粒子は、１０ミクロンから１００ミクロンの平均粒径を有する、請求項２６に記載の医療用デバイス。
【請求項２８】
ポリマーの粒子は、毎分１００μｇから１０００μｇの速度で加えられる、請求項２６に記載の医療用デバイス。
【請求項２９】
ポリマーの粒子は、毎分３００μｇから５００μｇの速度で加えられる、請求項２８に記載の医療用デバイス。
【請求項３０】
医薬製剤は、マクロライド免疫抑制剤である、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項３１】
マクロライド免疫抑制剤は、ラパマイシンまたは誘導体、そのプロドラッグ、水和物、エステル、塩、多形、誘導体またはアナログである、請求項３０に記載の医療用デバイス。
【請求項３２】
マクロライド免疫抑制剤は、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－ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（４’－ヒドロキシメチル）ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［４’－（１，２－ジヒドロキシエチル）］ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－アリル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［３’－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４（Ｓ）－イル）－ｐｒｏｐ－２’－ｅｎ－１’－イル］－ラパマイシン、（２’：Ｅ，４’Ｓ）－４０－Ｏ－（４’，５’－

ジヒドロキシペント－２’－ｅｎ－１’－イル）ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エトキシカルバニルメチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（６－ヒドロキシ）ヘキシル－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－［（３Ｓ）－２，２－ジメチルジオキソラン－３－イル］メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロプ－１－イル］－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチノイルオキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－モルホリノ）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－Ｎ－イミダゾリルアセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－メチル－Ｎ’－ピペラジニル）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、３９－Ｏ－デスメチル－３９，４０－Ｏ，Ｏ－エチレン－ラパマイシン、（２６Ｒ）－２６－ジヒドロ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン、２８－Ｏ－メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－（Ｎ－メチル－イミダゾ－２’－イルカルベソキサミド）エチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－エトキシカルボニルアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－トリルスルホンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（４’，５’－ジカルボエトキシ－１’，２’，３’－トリアゾル－１’－イル）－エチル］－ラパマイシン、４２－Ｅｐｉ－（テトラゾリル）ラパマイシン（タクロリムス）、および、４２－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロパノアート］ラパマイシンからなる群から選択される、請求項３０に記載の医療用デバイス。

【請求項３３】

医薬製剤はラパマイシンである、請求項１に記載の医療用デバイス。

【請求項３４】

ポリマー層は生体吸収性ポリマーを含む、請求項１に記載の医療用デバイス。

【請求項３５】

生体吸収性ポリマーは、ポリ乳酸（ＰＬＡ）；ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）；ポリ酸無水物；ポリオルトエステル；ポリ（Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド）；ポリ（ｄｌ－ラクチド）（ＤＬＰＬＡ）；ポリ（ｌ－ラクチド）（ＬＰＬＡ）；ポリグリコリド（ＰＧＡ）；ポリ（ジオキサノン）（ＰＤＯ）；ポリ（グリコリド－ｃｏ－トリメチレンカーボネート）（ＰＧＡ－ＴＭＣ）；ポリ（ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＧＡ－ＬＰＬＡ）；ポリ（ｄｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＧＡ－ＤＬＰＬＡ）；ポリ（ｌ－ラクチド－ｃｏ－ｄｌ－ラクチド）（ＬＰＬＡ－ＤＬＰＬＡ）；ポリ（グリコリド－ｃｏ－トリメチレンカーボネート－ｃｏ－ジオキサノン）（ＰＤＯ－ＰＧＡ－ＴＭＣ）、ポリアルギニン、および、これらの混合物またはコポリマーからなる群から選択される、請求項３４に記載の医療用デバイス。

【請求項３６】

生体吸収性ポリマーは、ＰＬＧＡ、ポリアルギニン、または、それらの混合物からなる群から選択される、請求項３５に記載の医療用デバイス。

【請求項３７】

ポリマー層はポリアルギニンを含む、請求項１に記載の医療用デバイス。

【請求項３８】

ポリマー層はＰＬＧＡを含む、請求項１に記載の医療用デバイス。

【請求項３９】

ＰＬＧＡは約５０：５０で乳酸：グリコール酸を含む、請求項３８に記載の医療用デバイス。

【請求項４０】

ポリマー層は耐久性のあるポリマーを含む、請求項１に記載の医療用デバイス。

【請求項４１】

医薬製剤の封入された粒子の外表面に被着した結合剤をさらに含む、請求項１に記載の

医療用デバイス。
【請求項４２】
結合剤とポリマーの重量比は１：９９から２５：７５までである、請求項４１に記載の医療用デバイス。
【請求項４３】
結合剤とポリマーの重量比は１：９９から１０：９０までである、請求項４１に記載の医療用デバイス。
【請求項４４】
結合剤は、医薬製剤の封入された粒子上に結合剤を噴霧して乾燥させることによって被着する、請求項４１に記載の医療用デバイス。
【請求項４５】
溶液は結合剤と水を含む、請求項４４に記載の医療用デバイス。
【請求項４６】
結合剤は、ポリアルギニン、ポリアルギニン　９－Ｌ－ｐＡｒｇ、ＤＥＡＥ－デキストラン（ジエチルアミノエチルセルロース－デキストラン）、ＤＭＡＢ（ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド）、ＰＥＩ（ポリエチレンイミン）、ＴＡＢ（テトラドデシルアンモニウムブロミド）、および、ＤＭＴＡＢ（ジメチルジテトラデシルアンモニウムブロミド）の少なくとも１つを含む、請求項４１に記載の医療用デバイス。
【請求項４７】
結合剤はポリアルギニンである、請求項４１に記載の医療用デバイス。
【請求項４８】
ポリアルギニンは約７０ｋＤａの平均分子量を有する、請求項４７に記載の医療用デバイス。
【請求項４９】
ポリアルギニンには５－１５ｋＤａの平均分子量を有する、請求項４７に記載の医療用デバイス。
【請求項５０】
医薬製剤の封入された粒子は、ｅＳＴＡＴ被膜プロセスを使用してバルーンに被着する、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項５１】
医療用デバイスは、バルーンの膨張後、医薬製剤の少なくとも３％を放出する、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項５２】
医療用デバイスは、バルーンの膨張後、医薬製剤の少なくとも５％または少なくとも１０％を放出する、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項５３】
医療用デバイスは、バルーンの膨張後７２時間で、少なくとも約２ｎｇ／ｍｇ、少なくとも約３ｎｇ／ｍｇ、少なくとも約５ｎｇ／ｍｇ、少なくとも約１０ｎｇ／ｍｇ、少なくとも約２０ｎｇ／ｍｇ、少なくとも約３０ｎｇ／ｍｇ、または、少なくとも約４０ｎｇ／ｍｇの医薬製剤を放出する、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項５４】
バルーンは反管腔側部を有する反転可能なバルーンであり、被膜は反転可能なバルーンの反管腔側部に提供される、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項５５】
バルーンはカテーテル内で逆さまになる、請求項５４に記載の医療用デバイス。
【請求項５６】
バルーンは、バルーンの膨張圧力を用いて、または、バルーンの遠位端を、バルーンを通って遠位に移動させることによって、または、その組み合わせによって、カテーテルから押し出され得る、請求項５５に記載の医療用デバイス。
【請求項５７】

反転可能なバルーンはカテーテルの外部上で逆さまである、請求項５４に記載の医療用デバイス。
【請求項５８】
反転可能な処置のためのバルーンは、カテーテルの外部で反転可能なバルーンを部分的に反転させないことによって制御される、請求項５７に記載の医療用デバイス。
【請求項５９】
反転可能なバルーンの上に提供されたシースをさらに含む、請求項５７に記載の医療用デバイス。
【請求項６０】
被膜したバルーンが処置部位に到達し、処置部位の近くに位置付けられ、処置部位に位置付けられ、処置部位の近位にあり、処置部位の遠位にあり、または、処置部位の内部にあると、シースは伸縮自在である、請求項５９に記載の医療用デバイス。
【請求項６１】
バルーンが膨張する前に、バルーンへの体液の流れを閉鎖するように構成されたオクルーダーをさらに含む、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項６２】
オクルーダーは第２のバルーンを含む、請求項６１に記載の医療用デバイス。
【請求項６３】
バルーンは第１と第２の区域を含んでおり、第１の区域はオクルーダーを含んでおり、第２の区域は被膜を含んでいる、請求項６１に記載の医療用デバイス。
【請求項６４】
バルーンは、遠位の節と近位の近位の節を備え、遠位の節は被膜を含み、近位の節はオクルーダーを含むか、あるいは、近位の節は被膜を含み、遠位の節はオクルーダーを含む、請求項６１に記載の医療用デバイス。
【請求項６５】
バルーンの遠位部分は被膜され、バルーンの近位部分は被膜されず、バルーンの近位部分はオクルーダーであり、あるいは、バルーンの近位部分は被膜され、バルーンの遠位部分は被膜されず、バルーンの遠位部分はオクルーダーである、請求項６１に記載の医療用デバイス。
【請求項６６】
標的部位で医薬製剤を放出する方法であって、
前記方法は、
バルーンと、バルーンの少なくとも一部上の被膜を含むデバイスを提供する工程であって、被膜が医薬製剤の粒子を含んでおり、医薬製剤のそれぞれの粒子がポリマー層で少なくとも部分的に封入されている、工程、
バルーンが標的部位に到達可能なようにデバイスを位置決めする工程、および、
デバイスのバルーンを膨張させる工程を含み、
医薬製剤の少なくとも一部がバルーンの膨張で標的部位に放出される、方法。
【請求項６７】
標的部位が血管である、請求項６６に記載の方法。
【請求項６８】
バルーンの膨張後、医薬製剤の少なくとも３％が血管に放出される、請求項６６に記載の方法。
【請求項６９】
バルーンの膨張後、医薬製剤の少なくとも５％が血管に放出される、請求項６６に記載の方法。
【請求項７０】
バルーンの膨張後、医薬製剤の少なくとも１０％が血管に放出される、請求項６６に記載の方法。
【請求項７１】

医薬製剤がマクロライド免疫抑制剤である、請求項６６に記載の方法。
【請求項７２】
マクロライド免疫抑制剤が、ラパマイシンまたは誘導体、そのプロドラッグ、水和物、エステル、塩、多形、誘導体またはアナログである、請求項７１に記載の方法。
【請求項７３】
マクロライド免疫抑制剤は、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－ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（４’－ヒドロキシメチル）ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［４’－（１，２－ジヒドロキシエチル）］ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－アリル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［３’－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４（Ｓ）－イル）－ｐｒｏｐ－２’－ｅｎ－１’－イル］－ラパマイシン、（２’：Ｅ，４’Ｓ）－４０－Ｏ－（４’，５’－ジヒドロキシペント－２’－ｅｎ－１’－イル）ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エトキシカルボニルメチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（６－ヒドロキシ）ヘキシル－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－［（３Ｓ）－２，２－ジメチルジオキソラン－３－イル］メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロプ－１－イル］－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチノイルオキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－モルホリノ）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－Ｎ－イミダゾリルアセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－メチル－Ｎ’－ピペラジニル）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、３９－Ｏ－デスメチル－３９，４０－Ｏ，Ｏ－エチレン－ラパマイシン、（２６Ｒ）－２６－ジヒドロ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン、２８－Ｏ－メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－（Ｎ－メチル－イミダゾ－２’－イルカルベソキサミド）エチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－エトキシカルボニルアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－トリルスルホンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（４’，５’－ジカルボエトキシ－１’，２’，３’－トリアゾル－１’－イル）－エチル］－ラパマイシン、４２－Ｅｐｉ－（テトラゾリル）ラパマイシン（タクロリムス）、および、４２－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロパノアート］ラパマイシンからなる群から選択される、請求項７１に記載の方法。
【請求項７４】
医薬製剤がラパマイシンである、請求項６６に記載の方法。
【請求項７５】
ポリマーが生体吸収性ポリマーである、請求項６６に記載の方法。
【請求項７６】
生体吸収性ポリマーは、ポリ乳酸（ＰＬＡ）；ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）；ポリ酸無水物；ポリオルトエステル；ポリ（Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド）；ポリ（ｄｌ－ラクチド）（ＤＬＰＬＡ）；ポリ（ｌ－ラクチド）（ＬＰＬＡ）；ポリグリコリド（ＰＧＡ）；ポリ（ジオキサノン）（ＰＤＯ）；ポリ（グリコリド－ｃｏ－トリメチレンカーボネート）（ＰＧＡ－ＴＭＣ）；ポリ（ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＧＡ－ＬＰＬＡ）；ポリ（ｄｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＧＡ－ＤＬＰＬＡ）；ポリ（ｌ－ラクチド－ｃｏ－ｄｌ－ラクチド）（ＬＰＬＡ－ＤＬＰＬＡ）；ポリ（グリコリド－ｃｏ－トリメチレンカーボネート－ｃｏ－ジオキサノン）（ＰＤＯ－ＰＧＡ－ＴＭＣ）、および、これらの混合物またはコポリマーからなる群から選択される、請求項７５に記載の方法。
【請求項７７】
生体吸収性ポリマーは、ＰＬＧＡ、ポリアルギニン、または、それらの混合物からなる群から選択される、請求項７６に記載の方法。

【請求項７８】
ポリマー層はポリアルギニンを含む、請求項６６に記載の方法。
【請求項７９】
ポリマー層はＰＬＧＡを含む、請求項６６に記載の方法。
【請求項８０】
ＰＬＧＡは約５０：５０で乳酸：グリコール酸を含む、請求項７９に記載の方法。
【請求項８１】
ポリマー層は耐久性のあるポリマーを含む、請求項８０に記載の方法。
【請求項８２】
デバイスは、医薬製剤の封入された粒子の外表面に被着した結合剤をさらに含む、請求項６６に記載の方法。
【請求項８３】
結合剤は、ポリアルギニン、ポリアルギニン　９－Ｌ－ｐＡｒｇ、ＤＥＡＥ－デキストラン（ジエチルアミノエチルセルロース－デキストラン）、ＤＭＡＢ（ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド）、ＰＥＩ（ポリエチレンイミン）、ＴＡＢ（テトラドデシルアンモニウムブロミド）、および、ＤＭＴＡＢ（ジメチルジテトラデシルアンモニウムブロミド）の少なくとも１つを含む、請求項８２に記載の方法。
【請求項８４】
結合剤はポリアルギニンである、請求項８２に記載の方法。
【請求項８５】
医薬製剤の封入された粒子は、ｅＳＴＡＴ被膜プロセスを使用してバルーンに被着する、請求項６６に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
＜関連出願への相互参照＞
本出願は、２０１１年１０月１８日に出願された米国仮特許出願第６１／５４８，６５０号；２０１１年１２月２９日に出願された米国仮特許出願第６１／５８１，５４４号；および、２０１２年７月１２日に出願されたＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１２／０４６５４５の優先権の利益を主張するものであり、これらの文献のそれぞれの内容はそのまま本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
皮的な医療用デバイス（被膜）の表面から、身体の特定の部位上に／中に、薬物送達製剤を迅速に、効率的に、再現性よく、および、安全に移動させることができる医療用デバイス技術が必要とされている。
【発明の概要】
【０００３】
バルーンと、バルーンの少なくとも一部上の被膜とを含む医療用デバイスが本明細書で提供され、被膜は医薬製剤の粒子を含み、医薬製剤のそれぞれの粒子は、少なくとも部分的にポリマー層に封入されている。
【０００４】
１つの実施形態では、医薬製剤の表面積の少なくとも５０％は、ポリマー層に封入される。別の実施形態では、医薬製剤の表面積の少なくとも７５％は、ポリマー層に封入される。別の実施形態では、医薬製剤の表面積の少なくとも９０％は、ポリマー層に封入される。別の実施形態では、医薬製剤の表面積の少なくとも９５％は、ポリマー層に封入される。
【０００５】
１つの実施形態において、ポリマー層は、２ミクロンから２０ミクロンの平均厚みを有する。別の実施形態では、ポリマー層は、５ミクロンから１５ミクロンの平均厚みを有す

る。別の実施形態では、ポリマー層は、約１０ミクロンの平均厚みを有する。
【０００６】
１つの実施形態では、医薬製剤は少なくとも５％の結晶化度を有する。別の実施形態では、医薬製剤は少なくとも２０％の結晶化度を有する。別の実施形態では、医薬製剤は２５％から９５％の結晶化度を有する。
【０００７】
１つの実施形態では、医薬製剤の平均粒径は５ｎｍから１５０ｎｍまでである。さらなる改良において、医薬製剤の平均粒径は１０ｎｍから１００ｎｍまでである。別の実施形態では、医薬製剤の平均粒径は１ミクロンから１０ミクロンまでである。改良において、医薬製剤の平均粒径は１ミクロンから５ミクロンまでである。
【０００８】
１つの実施形態では、医薬製剤とポリマーの間の重量比は、１：９９から７０：３０までである。別の実施形態では、医薬製剤とポリマーの間の重量比は、２５：７５から４０：６０までである。別の実施形態では、医薬製剤とポリマーの重量比は、４０：６０から６０：４０までである。
【０００９】
１つの実施形態では、医薬製剤は、医薬製剤、ポリマー、および、溶媒の混合物の噴霧乾燥によって、ポリマー層に少なくとも部分的に封入される。改良において、混合物は溶液であり、溶媒は極性非プロトン性溶媒である。さらなる改良において、極性非プロトン性溶媒はテトラヒドロフラン、アセトニトリル、およびその混合物から選ばれる。別の改良において、混合物は懸濁液であり、溶媒は水である。
【００１０】
１つの実施形態では、医薬製剤は、医薬製剤の粒子上の生体吸収性ポリマーの溶液を噴霧し乾燥させることにより、ポリマー層に少なくとも部分的に封入される。改良において、溶液はポリマーおよび極性非プロトン性溶媒を含む。さらなる改良において、極性非プロトン性溶媒はテトラヒドロフラン、アセトニトリルおよびその混合物から選ばれる。
【００１１】
１つの実施形態では、医薬製剤は、回転式の容器中で医薬製剤にポリマーの粒子を加えることにより、ポリマー層に少なくとも部分的に封入される。改良において、ポリマーの粒子は、１０ミクロンから１００ミクロンの平均粒径を有する。別の改良において、ポリマーの粒子は、毎分１００μｇから１０００μｇの速度で加えられる。別の改良では、ポリマーの粒子は、毎分３００μｇから５００μｇの速度で加えられる。
【００１２】
１つの実施形態において、医薬製剤は、マクロライド免疫抑制剤である。改良において、マクロライド免疫抑制剤は、ラパマイシンまたは誘導体、そのプロドラッグ、水和物、エステル、塩、多形、誘導体またはアナログである。別の改良において、マクロライド免疫抑制剤は、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－ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（４’－ヒドロキシメチル）ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［４’－（１，２－ジヒドロキシエチル）］ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－アリル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［３’－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４（Ｓ）－イル）－ｐｒｏｐ－２’－ｅｎ－１’－イル］－ラパマイシン、（２’：Ｅ，４’Ｓ）－４０－Ｏ－（４’，５’－ジヒドロキシペント（Ｄｉｈｙｄｒｏｘｙｐｅｎｔ）－２’－ｅｎ－１’－イル）ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エトキシカル－ボニルメチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（６－ヒドロキシ）ヘキシル－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－［（３Ｓ）－２，２－ジメチルジオキソラン－３－イル］メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロプ（Ｄｉｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏｐ）－１－イル］－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチノイルオキシ（Ｎｉｃｏｔｉｎｏｙｌｏｘｙ））エチル－ラパマイシン、

４０－Ｏ－［２－（Ｎ－モルホリノ）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－Ｎ－イミダゾリルアセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－メチル－Ｎ’－ピペラジニル）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、３９－Ｏ－デスメチル－３９，４０－Ｏ，Ｏ－エチレン－ラパマイシン、（２６Ｒ）－２６－ジヒドロ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン、２８－Ｏ－メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチンアミドエチル（Ｎｉｃｏｔｉｎａｍｉｄｏｅｔｈｙｌ））－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－（Ｎ－メチル－イミダゾ－２’－イルカルベソキサミド（ｙｌｃａｒｂｅｔｈｏｘａｍｉｄｏ））エチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－エトキシカルボニルアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－トリルスルホンアミドエチル（Ｔｏｌｙｌｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｏｅｔｈｙｌ））－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（４’，５’－ジカルボエトキシ－１’，２’，３’－トリアゾル（ｔｒｉａｚｏｌ）－１’－イル）－エチル］－ラパマイシン、４２－Ｅｐｉ－（テトラゾリル）ラパマイシン（タクロリムス）、および、４２－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロパノアート］ラパマイシンからなる群から選択される。別の改良において、医薬製剤はラパマイシンである。

【００１３】

１つの実施形態において、ポリマーは生体吸収性ポリマーである。改良において、生体吸収性ポリマーは、ポリ乳酸（ＰＬＡ）；ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）；ポリ酸無水物；ポリオルトエステル；ポリ（Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド）；ポリ（ｄｌ－ラクチド）（ＤＬＰＬＡ）；ポリ（ｌ－ラクチド）（ＬＰＬＡ）；ポリグリコリド（ＰＧＡ）；ポリ（ジオキサノン）（ＰＤＯ）；ポリ（グリコリド－ｃｏ－トリメチレンカーボネート）（ＰＧＡ－ＴＭＣ）；ポリ（ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＧＡ－ＬＰＬＡ）；ポリ（ｄｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＧＡ－ＤＬＰＬＡ）；ポリ（ｌ－ラクチド－ｃｏ－ｄｌ－ラクチド）（ＬＰＬＡ－ＤＬＰＬＡ）；ポリ（グリコリド－ｃｏ－トリメチレンカーボネート－ｃｏ－ジオキサノン）（ＰＤＯ－ＰＧＡ－ＴＭＣ）、ポリアルギニン、および、これらの混合物またはコポリマーからなる群から選択される。別の改良において、生体吸収性ポリマーは、ＰＬＧＡ、ポリアルギニン、または、それらの混合物である。

【００１４】

１つの実施形態では、ポリマー層はＰＬＧＡを含む。１つの改良において、ポリマー層はＰＬＧＡで作られている。別の実施形態では、ポリマー層はポリアルギニンを含む。１つの改良において、ポリマー層はポリアルギニンで作られている。１つの改良において、ＰＬＧＡは約５０：５０で乳酸：グリコール酸を含む。別の実施形態では、ポリマー層は耐久性のあるポリマーを含む。

【００１５】

１つの実施形態では、医療用デバイスは、医薬製剤の封入された粒子の外表面に被着した結合剤をさらに含む。１つの改良において、結合剤とポリマーの重量比は１：９９から２５：７５までである。別の改良において、結合剤とポリマーの重量比は１：９９から１０：９０までである。

【００１６】

１つの実施形態では、結合剤は、医薬製剤の封入された粒子上に結合剤を噴霧して乾燥させることによって被着する。１つの改良において、溶液は結合剤と水を含む。

【００１７】

１つの実施形態では、結合剤は、以下の少なくとも１つを含む：ポリアルギニン、ポリアルギニン　９－Ｌ－ｐＡｒｇ、ＤＥＡＥ－デキストラン（ジエチルアミノエチルセルロース－デキストラン）、ＤＭＡＢ（ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド（Ｄｉｄｏｄｅｃｙｌｄｉｍｅｔｈｙｌａｍｍｏｎｉｕｍ　ｂｒｏｍｉｄｅ））、ＰＥＩ（ポリエチレンイミン）、ＴＡＢ（テトラドデシルアンモニウムブロミド（Ｔｅｔｒａｄｏｄｅｃｙｌａｍｍｏｎｉｕｍ　ｂｒｏｍｉｄｅ））、および、ＤＭＴＡＢ（ジメチルジテトラデシ

ルアンモニウムブロミド（Ｄｉｍｅｔｈｙｌｄｉｔｅｔｒａｄｅｃｙｌａｍｍｏｎｉｕｍ　ｂｒｏｍｉｄｅ）。１つの改良において、結合剤はポリアルギニンである。さらなる改良において、ポリアルギニンは約７０ｋＤａの平均分子量を有する。別の改良において、ポリアルギニンには５－１５ｋＤａの平均分子量を有する。

【００１８】

１つの実施形態では、医薬製剤の封入された粒子は、ｅＳＴＡＴ被膜プロセスを使用してバルーンに被着する。

【００１９】

１つの実施形態では、医療用デバイスは、バルーンの膨張後、医薬製剤の少なくとも３％を放出する。別の実施形態では、医療用デバイスは、バルーンの膨張後、医薬製剤の少なくとも５％または少なくとも１０％を放出する。別の実施形態において、医療用デバイスは、バルーンの膨張後７２時間で、少なくとも約２ｎｇ／ｍｇ、少なくとも約３ｎｇ／ｍｇ、少なくとも約５ｎｇ／ｍｇ、少なくとも約１０ｎｇ／ｍｇ、少なくとも約２０ｎｇ／ｍｇ、少なくとも約３０ｎｇ／ｍｇ、または、少なくとも約４０ｎｇ／ｍｇの医薬製剤を放出する。

【００２０】

１つの実施形態では、バルーンは反管腔側部（ａｂｌｕｍｉｎａｌ　ｓｉｄｅ）を有する反転可能なバルーンであり、被膜は反転可能なバルーンの反管腔側部に提供される。１つの改良において、バルーンはカテーテル内で逆さまになる。さらなる改良において、バルーンは、バルーンの膨張圧力を用いて、または、バルーンの遠位端を、バルーンを通って遠位に移動させることによって、または、その組み合わせによって、カテーテルから押し出され得る。別の改良において、反転可能なバルーンはカテーテルの外部上で逆さまである。さらなる改良において、反転可能な処置のためのバルーンは、カテーテルの外部で反転可能なバルーンを部分的に反転させないことによって制御される。別のさらなる改良において、医療用デバイスは、反転可能なバルーンの上に提供されたシースをさらに含む。さらに別の改良において、被膜したバルーンが処置部位に到達し、処置部位の近くに位置付けられ、処置部位に位置付けられ、処置部位の近位にあり、処置部位の遠位にあり、または、処置部位の内部にあると、シースは伸縮自在である。

【００２１】

１つの実施形態では、医療用デバイスは、バルーンが膨張する前に、バルーンへの体液の流れを閉鎖するように構成されたオクルーダーをさらに含む。１つの改良において、オクルーダーは第２のバルーンを含む。別の改良において、バルーンは第１と第２の区域を含んでおり、第１の区域はオクルーダーを含んでおり、第２の区域は被膜を含んでいる。別の改良において、バルーンは、遠位の節と近位の近位の節を備え、遠位の節は被膜を含み、近位の節はオクルーダーを含むか、あるいは、近位の節は被膜を含み、遠位の節はオクルーダーを含む。また別の改良において、バルーンの遠位部分は被膜され、バルーンの近位部分は被膜されず、バルーンの近位部分はオクルーダーであり、あるいは、バルーンの近位部分は被膜され、バルーンの遠位部分は被膜されず、バルーンの遠位部分はオクルーダーである。

【００２２】

標的部位で医薬製剤を放出する方法も本明細書で提供されており、該方法は、バルーンと、バルーンの少なくとも一部上の被膜を含むデバイスを提供する工程であって、被膜が医薬製剤の粒子を含んでおり、医薬製剤のそれぞれの粒子がポリマー層で少なくとも部分的に封入されている、工程、バルーンが標的部位に到達可能なようにデバイスを位置決めする工程、および、デバイスのバルーンを膨張させる工程であって、医薬製剤の少なくとも一部がバルーンの膨張で標的部位に放出される、工程、を含んでいる。

【００２３】

１つの実施形態では、標的部位は動脈のような血管である。

【００２４】

（参照による組み込み）

本明細書で言及されるすべての出版物と特許出願は、個々の出版物または特許出願がそれぞれ引用によって組み込まれるよう特別に個別に指示があった場合のように、引用によって本明細書に組み込まれるものである。本出願は、２００８年７月１７日に出願された米国仮出願６１／０８１，６９１号、２００９年７月１６日に出願された米国仮出願６１／２２６，２３９号、２００９年４月１７日に出願された米国仮出願６１／２１２，９６４号、２００９年７月１６日に出願された米国出願１２／５０４，５９７号、２０１０年３月２３日に出願された米国出願１２／７２９，５８０号、２００９年７月１６日に出願されたＰＣＴ出願ＰＣＴ／ＵＳ２００９／０５０８８３号、２０１０年３月２３日に出願されたＰＣＴ出願ＰＣＴ／ＵＳ２０１０／０２８２５３号、および、２０１０年７月１６日に出願されたＰＣＴ出願ＰＣＴ／ＵＳ２０１０／０４２３５５号に関する。これらの出願の内容は、そのまま参照することによって本明細書に組み入れられる。

【図面の簡単な説明】

【００２５】

本発明の新規な特徴は、とりわけ添付の請求項で説明される。本発明の利点および特徴についてのよりよい理解は、本発明の原則が用いられている実例となる実施形態を説明する以下の詳細な記載と、添付の図面を参照することで得られる。

【００２６】

【図１】製剤Ｆ３、Ｆ５、およびＦ７について、様々な時点でのバルーンからの溶出したシロリムスの平均パーセントを示す。

【図２】シロリムスで１２の血管形成バルーンを被膜するためのｅＳＴＡＴプロセスの一例を描いている。

【図３】ＲＥＳＳプロセスによる被膜バルーンを描いている。

【図４】本明細書の実施形態によって被膜製剤を調製する方法を描いている。

【発明を実施するための形態】

【００２７】

本発明は以下で非常に詳しく説明される。この記載は、本発明が実行され得る様々なすべての方法、または、本発明に加えられ得るすべての特徴の詳細な一覧であるようには意図されていない。例えば、１つの実施形態に関して例証される特徴は他の実施形態に組み込まれてもよく、および、特定の実施形態に関して例証された特徴は、その実施形態から削除されてもよい。加えて、本明細書で提案される多くの変更形態、および、様々な実施形態に対する追加は、本開示に照らして当業者に明白となり、これは本発明から逸脱しないものである。従って、以下の明細書は、本発明のいくつかの特定の実施形態を例証するように意図されたものであり、すべての置換順列、組み合わせ、およびその変更形態を余すところなく指定するように意図されたものではない。

【００２８】

（定義）

本明細書で使用されるように、以下の単語および言い回しは、それらが使用されている文脈がそれ以外に指定している場合を除き、以下で説明されるような意味を有している。

【００２９】

本明細書で使用されるような「基体」は、被膜を被着させることが望ましい任意の表面を指す。医用移植片は、本発明にとって特に興味深いものである。しかしながら、本発明は、基体のこの分類に限定されるようには意図されていない。当業者は、アッセイ装置の一部として、または、診断キット内の構成要素（例えば、試験ストリップ）として、薬用錠剤コアなどの、本明細書に記載の被膜プロセスから利益を得る代替的な基体を理解するであろう。本発明の方法を用いて被膜可能な基体の例としては、外科手術デバイスまたは医療用デバイス、例えば、カテーテル、バルーン、切断バルーン、ワイヤーガイド、カニューレ、工具、整形外科デバイス、構造的な移植片、ステント、ステントグラフト、グラフト、大静脈フィルタ、心臓弁、脳脊髄液シャント、ペースメーカー電極、ａｘｉｕｓの冠動脈シャント、心内膜リード、人工心臓などが挙げられる。

【００３０】

本明細書で使用されるような「医用移植片」は、ヒトまたは動物の被験体の体への挿入のための任意の移植片を指し、限定されないが、ステント（例えば、冠動脈ステント、末梢ステントおよびグラフトステントを含む血管ステント、尿路ステント、尿道／前立腺ステント、直腸ステント、食道ステント、胆汁ステント、膵臓ステント）、電極、カテーテル、リード、移植型ペースメーカー、電気除細動機または細動除去器ハウジング、継ぎ手、ねじ、ロッド、眼用移植片、大腿部ピン、骨プレート、グラフト、吻合デバイス、血管周囲ラップ、縫合、ステープル、水頭症用シャント、透析グラフト、結腸瘻バッグ取り付けデバイス、耳ドレナージ管、ペースメーカー用並びに電気除細動機用および細動除去器用のリード、椎間プレート、骨ピン、縫合アンカー、止血障壁、クランプ、ねじ、プレート、クリップ、血管移植片、組織接着剤およびシーラント、組織足場、様々な種類の包帯材（例えば、創傷包袋）、代用骨、腔内デバイス、血管支持物などが挙げられる。

【００３１】

移植片は、限定されないが、ポリマー（安定なまたは不活性なポリマー、有機ポリマー、有機－無機コポリマー、無機ポリマー、および、生分解性ポリマーを含む）、金属、合金、例えばシリコーンのような無機材料、および、それらの複合物を含む任意の適切な材料から形成され、一つの材料のコアと異なる材料の１以上の被膜を有する層構造を含む。導電性材料で作られている基体は静電捕獲を促進する。しかしながら、本発明は、本明細書中に記載されるように、低い伝導率を有するまたは非伝導性である基体とともに、静電捕獲の使用を企図している。非導電性の基体が使用されるときに静電捕獲を強化するために、例えば、基体は、基体の近傍で強い電場を維持しつつ加工される。しかしながら、いくつかの実施形態において、被膜を基体に適用するのにいかなる静電捕獲も使用されない。本明細書中で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、基体は、被膜プロセスにおいて帯電されない。本明細書中で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、基体および被膜器具の間では電位は生じない。

【００３２】

本発明の医用移植片が適用または挿入され得る被験体は、ヒト被験体（男性および女性の被験体、並びに幼児、子供、青年、大人および老人の被験体を含む）と、獣医学用途および／または医学研究のための動物被験体（ブタ、ウサギ、マウス、イヌ、ネコ、ウマ、サル等を含むがこれらに限定されない）の双方を含む。

【００３３】

本明細書中に使用されるように、医用移植片は、永久的には埋め込まれない医療用デバイスを含んでもよい。いくつかの実施形態における医用移植片は、一時的に被験体に使用されるデバイスを含む。非限定的な例として、医用移植片は、内腔を広げるために一時的に使用され、その後、医療処置の間または医療処置の後に収縮および／または被験体から除去され得るバルーンであってもよい。いくつかの実施形態において、医用移植片は、例えば、医療処置の一部の間といった限定的な期間、または、限定的な期間のみ（永久的に移植されるよりも短い時間）、暫定的に移植されてもよく、あるいは、被験体に一時的に移植されてもよく、および／または、瞬間的に被験体に置かれてもよい。いくつかの実施形態では、医用移植片は全く移植されず、それどころか、医療処置の間に被験体に挿入されるだけで、その後、医療処置が完了する前または完了する頃に、被験体から除去される。いくつかの実施形態において、医用移植片は被験体に完全に再吸収されるので（すなわち、被験体によって完全に再吸収されるので）、医用移植片は永久的に埋め込まれるわけではない。好適な実施形態において、医用移植片は、表面に被膜を有する、内腔中で膨張し得る（自然に発生または非自然に生じる）膨脹可能なバルーンであり、被膜はバルーンが内腔から除去されるときにバルーンから（少なくとも部分的に）解放され、内腔中に取り残される。

【００３４】

本発明とともに用いられる医薬製剤の例としては、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－ベンジル－ラパマイシン、

４０－Ｏ－（４’－ヒドロキシメチル）ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［４’－（１，２－ジヒドロキシエチル）］ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－アリル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［３’－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４（Ｓ）－イル）－ｐｒｏｐ－２’－ｅｎ－１’－イル］－ラパマイシン、（２’：Ｅ，４’Ｓ）－４０－Ｏ－（４’，５’－ジヒドロキシペント（Ｄｉｈｙｄｒｏｘｙｐｅｎｔ）－２’－ｅｎ－１’－イル）ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エトキシカルボニルメチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（６－ヒドロキシ）ヘキシル－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－［（３Ｓ）－２，２－ジメチルジオキソラン－３－イル］メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロプ（Ｄｉｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏｐ）－１－イル］－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチノイルオキシ（Ｎｉｃｏｔｉｎｏｙｌｏｘｙ））エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－モルホリノ）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－Ｎ－イミダゾリルアセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－メチル－Ｎ’－ピペラジニル）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、３９－Ｏ－デスメチル－３９，４０－Ｏ，Ｏ－エチレン－ラパマイシン、（２６Ｒ）－２６－ジヒドロ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン、２８－Ｏ－メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチンアミドエチル（Ｎｉｃｏｔｉｎａｍｉｄｏｅｔｈｙｌ））－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－（Ｎ－メチル－イミダゾ－２’－イルカルベソキサミド（ｙｌｃａｒｂｅｔｈｏｘａｍｉｄｏ））エチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－エトキシカルボニルアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－トリルスルホンアミドエチル（Ｔｏｌｙｌｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｏｅｔｈｙｌ））－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（４’，５’－ジカルボエトキシ－１’，２’，３’－トリアゾル（ｔｒｉａｚｏｌ）－１’－イル）－エチル］－ラパマイシン、４２－Ｅｐｉ－（テトラゾリル）ラパマイシン（タクロリムス）、および、４２－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロパノアート］ラパマイシン（テムシロリムス）が挙げられる。本明細書で提供されるデバイス、被膜、および／または方法のいくつかの実施形態における活性薬剤は、マクロライド免疫抑制薬を含む。いくつかの実施形態では、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－ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（４’－ヒドロキシメチル）ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［４’－（１，２－ジヒドロキシエチル）］ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－アリル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［３’－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４（Ｓ）－イル）－ｐｒｏｐ－２’－ｅｎ－１’－イル］－ラパマイシン、（２’：Ｅ，４’Ｓ）－４０－Ｏ－（４’，５’－ジヒドロキシペント－２’－エン－１’－イル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エトキシカルボニルメチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（６－ヒドロキシ）ヘキシル－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－［（３Ｓ）－２，２－ジメチルジオキソラン－３－イル］メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロプ－１－イル］－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチノイルオキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－モルホリノ）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－Ｎ－イミダゾリルアセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－メチル－Ｎ’－ピペラジニル）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、３９－Ｏ－デスメチル－３９，４０－Ｏ，Ｏ－エチレン－ラパマイシン、（２６Ｒ）－２６－ジヒドロ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン、２８－Ｏ－メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－（Ｎ－メチル－イミダゾ－２’－イルカルベトキサミド）エチル）－ラパマイ

シン、４０－Ｏ－（２－エトキシカルボニルアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－トリスルホンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（４’，５’－ジカルボエトキシ－１’，２’，３’－トリアゾル－１’－イル）－エチル］－ラパマイシン、４２－エピ－（テトラゾリル）ラパマイシン（タクロリムス）、および、４２－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロパノアート］ラパマイシン（テムシロリムス）の１つ以上を含む。活性薬剤は、マクロライド免疫抑制剤、そのプロドラッグ、水和物、エステル、塩、多形、誘導体、アナログから選ばれてもよい。活性薬剤は、シロリムス、そのプロドラッグ、水和物、エステル、塩、多形、誘導体、および、アナログから選ばれてもよい。

【００３５】

医薬製剤は、必要に応じて、薬学的に許容可能な塩または誘導体の形態でもまた使用されてもよく（本発明の化合物の生物学的効果および特性を保持する塩であって、生物学的ではない、さもなければ望ましくない塩を意味する）、および、キラル活性成分の場合、光学活性異性体およびラセミ化合物の両方またはジアステレオ異性体の混合物を使用することができる。同様に、医薬製剤は、そのプロドラッグ、水和物、エステル、誘導体、またはアナログを含んでもよい。

【００３６】

医薬製剤は、本明細書中に記載されるように抗生物質剤であってもよい。

【００３７】

方法、被膜、および／またはデバイスの幾つかの実施形態において、被膜内での活性薬剤の大きさは制御される。幾つかの実施形態では、活性薬剤はシロリムスであり、シロリムスは、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、別の制御された大きさ、または、その組み合わせの少なくとも１つの平均的な大きさ（平均径）を有する。幾つかの実施形態では、活性薬剤はシロリムスであり、シロリムスは、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、別の制御された大きさ、または、その組み合わせの少なくとも１つのメジアン径を有する。幾つかの実施形態では、活性薬剤はシロリムスであり、シロリムスは、約１．５μｍ、約２．５μｍ、約６４５ｎｍ、約１００－２００ｎｍ、別の制御された大きさ、または、その組み合わせの少なくとも１つの平均的な大きさ（平均径）を有する。幾つかの実施形態では、活性薬剤はシロリムスであり、シロリムスは、約１．５μｍ、約２．５μｍ、約６４５ｎｍ、約１００－２００ｎｍ、別の制御された大きさ、または、その組み合わせの少なくとも１つのメジアン径を有する。幾つかの実施形態では、活性薬剤はシロリムスであり、シロリムスの少なくとも７５％のシロリムスは、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または、別の制御された大きさである。幾つかの実施形態では、活性薬剤はシロリムスであり、シロリムスの少なくとも５０％のシロリムスは、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または、別の制御された大きさである。幾つかの実施形態では、活性薬剤はシロリムスであり、シロリムスの少なくとも９０％のシロリムスは、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または、別の制御された大きさである。

【００３８】

本明細書中で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、マクロライド免疫抑制薬は少なくとも５０％結晶である。いくつかの実施形態において、マクロライド免疫抑制薬は、少なくとも７５％結晶である。いくつかの実施形態において、マクロライド免疫抑制薬は、少なくとも９０％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、マクロライド免疫抑制薬は、少なくとも９５％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、マクロライド免疫抑制薬は、少なくとも９７％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、マクロライド免疫抑制薬は、少なくとも９８％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、マクロライド免疫抑制薬は、少なくとも９９％結晶である。

【００３９】
本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、医薬製剤は少なくとも５０％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、医薬製剤は少なくとも７５％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、医薬製剤は少なくとも９０％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、医薬製剤は少なくとも９５％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、医薬製剤は少なくとも９７％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、医薬製剤は少なくとも９８％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、医薬製剤は少なくとも９９％結晶である。
【００４０】
「プロドラッグ」は、送達される所望の化合物に対してより大きな溶解性を付与する基の付加によって誘導される誘導体化合物である。身体に入ると、プロドラッグは一般に、例えばエステラーゼ、アミダーゼ、ホスファターゼの酵素の影響を受けて、活性化合物を生成する。
【００４１】
「抗癌剤」、「抗腫瘍剤」、または「化学療法剤」は、腫瘍性疾患の処置に有益な任意の薬剤を指す。癌の処置のための本発明のデバイスおよび方法で有益な、商業用途、臨床評価、および、前臨床開発で利用可能な多くの化学療法剤がある。
【００４２】
本明細書中で使用される「安定性」は、その最終生成物形態における基体上に被着した被膜中の薬物の安定性（例えば、被膜されたステント中の薬の安定性）に関する。いくつかの実施形態において、「安定性」および／または「安定している」との用語は、最終生成物形態中の薬の５％以下の分解によって定義される。いくつかの実施形態における用語「安定性」は、最終生成物形態中の薬の３％以下の分解によって定義される。いくつかの実施形態における用語「安定性」は、最終生成物形態中の薬の２％以下の分解によって定義される。いくつかの実施形態における用語「安定性」は、最終生成物形態中の薬の１％以下の分解によって定義される。
【００４３】
いくつかの実施形態において、医薬製剤は、デバイスの殺菌の後、５０％結晶、７５％結晶、８０％結晶、９０％結晶、９５％結晶で、９７％結晶、および、９９％結晶の少なくとも１つである。いくつかの実施形態において、医薬製剤の結晶化度は安定しており、殺菌後の医薬製剤の結晶化度は、殺菌後１週、殺菌後２週、殺菌後４週、殺菌後１か月、殺菌後２か月、殺菌後４５日、殺菌後６０日、殺菌後９０日、殺菌後3か月、殺菌後4か月、殺菌後6か月、殺菌後9か月、殺菌後１２か月、殺菌後１８か月、および殺菌後2年の少なくとも１つの医薬製剤の結晶化度と比較される。いくつかの実施形態において、殺菌前の医薬製剤の結晶化度は安定しており、医薬製剤の結晶化度は、殺菌後１週、殺菌後２週、殺菌後４週、殺菌後１か月、殺菌後２か月、殺菌後４５日、殺菌後６０日、殺菌後９０日、殺菌後3か月、殺菌後4か月、殺菌後6か月、殺菌後9か月、殺菌後１２か月、殺菌後１８か月、および殺菌後2年の少なくとも1つの医薬製剤の結晶化度と比較される。このような実施形態において、所望の時点での医薬製剤の安定性を測定するために、同じ生産ロットからの異なるデバイスが試験されてもよい。
【００４４】
いくつかの実施形態において、医薬製剤の結晶化度は、殺菌後１週、殺菌後２週、殺菌後４週、殺菌後１か月、殺菌後２か月、殺菌後４５日、殺菌後６０日、殺菌後９０日、殺菌後3か月、殺菌後4か月、殺菌後6か月、殺菌後9か月、殺菌後１２か月、殺菌後１８か月、および殺菌後2年の少なくとも1つにおいて安定している。
【００４５】
いくつかの実施形態において、殺菌後のある時点で試験されたデバイス上の医薬製剤の

結晶化度は、デバイスの同じロット、および、殺菌前の試験時点での医薬製剤の同じロットから製造された第２のデバイス上で試験された結晶化度と、１％、２％、３％、４％、および／または５％を超えて異なることはない（すなわち、結晶化度は９９％結晶から９４％結晶までわずかに落ちるだけ（例えば、結晶化度が５％異なる）で、結晶化度は９９％結晶から９５％結晶までわずかに落ちるだけ（例えば、結晶化度が４％異なる）で、結晶化度は９９％結晶から９６％結晶までわずかに落ちるだけ（例えば、結晶化度が３％異なる）で、結晶化度は９９％結晶から９７％結晶までわずかに落ちるだけ（例えば、結晶化度が５％異なる）、結晶化度は９９％結晶から９８％結晶までわずかに落ちるだけ（例えば、結晶化度が１％異なる）で、他の例では、開始結晶化度比率は、１００％、９８％、９６％、９７％、９６％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６０％、５０％、３０％、２５％、および／またはその間のいずれかの１つである）。

【００４６】

いくつかの実施形態において、殺菌後のある時点で試験されたデバイス上の医薬製剤の結晶化度は、医薬製剤の殺菌前の試験時点で試験された医薬製剤の同じロットからの医薬製剤の結晶化度と１％、２％、３％、４％、および／または５％を超えて異なることはない。

【００４７】

いくつかの実施形態において、医薬製剤の結晶化度は、いずれも殺菌後２年を超えない、殺菌後の２つの試験時点の間で、１％、２％、３％、４％、および／または５％を超えて落ちることはない。いくつかの実施形態において、医薬製剤の結晶化度は、いずれも殺菌後５年を超えない、殺菌後２つの試験時点の間で、１％、２％、３％、４％、および／または５％を超えて落ちることはない。いくつかの実施形態において、２つの時点は、殺菌後１週、殺菌後２週、殺菌後４週、殺菌後１か月、殺菌後２か月、殺菌後４５日、殺菌後６０日、殺菌後９０日、殺菌後３か月、殺菌後４か月、殺菌後６か月、殺菌後９か月、殺菌後１２か月、殺菌後１８か月、殺菌後２年、殺菌後３年、殺菌後４年、および殺菌後５年のうちの２つを含む。

【００４８】

本明細書で用いられる「ポリマー」とは、架橋または重合した、一連の反復する単量体単位を指す。任意の適切なポリマーを用いて本発明を実行することができる。本発明のポリマーは、２、３、４、またはそれ以上の異なるポリマーをさらに含んでいてもよい。本発明のいくつかの実施形態において、１つのポリマーだけを使用する。特定の実施形態において、２つのポリマーの組み合わせを使用する。異なる特性を有する被膜を提供するために、ポリマーの組み合わせは様々な比率であり得る。本発明のデバイスおよび方法で有用なポリマーは、例えば、安定的なまたは不活性なポリマー、有機ポリマー、有機－無機コポリマー、無機ポリマー、生体吸収可能なポリマー、生体再吸収可能なポリマー、再吸収可能なポリマー、分解可能なポリマー、および、生分解可能なポリマーを含む。ポリマー化学の当業者は、ポリマー化合物の異なる特性に精通しているであろう。

【００４９】

幾つかの実施形態において、被膜はさらにポリマーを備える。いくつかの実施形態において、活性薬剤はポリマーを含む。いくつかの実施形態において、ポリマーは、ポリアルキルメタクリレート、ポリアルキレン－ｃｏ－ビニルアセテート、ポリアルキレン、ポリウレタン、ポリ酸無水物、脂肪族ポリカーボネート、ポリヒドロキシアルカノエート、シリコーン含有ポリマー、ポリアルキルシロキサン、脂肪族ポリエステル、ポリグリコリド、ポリラクチド、ポリラクチド－ｃｏ－グリコリド、ポリ（ｅ－カプロラクトン）、ポリテトラハロアルキレン、ポリスチレン、ポリ（ホスファゾン（ｐｈｏｓｐｈａｓｏｎｅｓ））、これらのコポリマー、および、これらの組み合わせの少なくとも１つを含む。

【００５０】

実施形態において、ポリマーは、注入後、例えば、水和、分解、または、水和と分解の組み合わせによって、柔らかくすることができる。実施形態において、ポリマーは、ポリマーの加水分解によって介入部位にあるとき、基体から移動、解放、および／または、解

離されるように適合している。様々な実施形態において、デバイスは、生体吸収性ポリマーで被膜され、この生体吸収性ポリマーは、約１日、約３日、約５日、約７日、約１４日、約３週、約４週、約４５日、約６０日、約９０日、約１８０日、約６か月、約９か月、約１年、約１から約２日、約１から約５日、約１から約２週、約２から約４週、約４５から約６０日、約４５から約９０日、約３０から約９０日、約６０から約９０日、約９０から約１８０日、約６０から約１８０日、約１８０日から約３６５日、約６から約９カ月、約９から約１２カ月、約９から約１５カ月、および、約１から約２年の少なくとも１つで再吸収可能である。

【００５１】

本発明で使用されてもよいポリマーの例は、ポリカルボン酸、セルロースポリマー、タンパク質、ポリペプチド、ポリビニルピロリドン、無水マレイン酸ポリマー、ポリアミド、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキシド、グリコサミノグリカン、ポリサッカライド、ポリエステル、脂肪族ポリエステル、ポリウレタン、ポリスチレン、コポリマー、シリコーン、シリコーン含有ポリマー、ポリアルキルシロキサン、ポリオルトエステル、ポリ酸無水物、ビニルモノマーのコポリマー、ポリカーボネート、ポリエチレン、ポリプロピテン（ｐｏｌｙｐｒｏｐｙｔｅｎｅｓ）、ポリ乳酸、ポリラクチド、ポリグリコール酸、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（ｅ－カプロラクトン）、吉草酸ポリヒドロキシブチレート、ポリアクリルアミド、ポリエーテル、ポリウレタン分散液、ポリアクリレート、アクリルラテックス分散液、ポリアクリル酸、ポリアルキルメタクリレート、ポリアルキレン－ｃｏ－ビニルアセテート、ポリアルキレン、脂肪族ポリカーボネートポリヒドロキシアルカノエート、ポリテトラハロアルキレン、ポリ（ホスファゾン）、ポリテトラハロアルキレン、ポリ（ホスファゾン）、および、これらの混合物、組み合わせ、および、コポリマーを含むが、これらに限定されない。

【００５２】

本発明のポリマーは、起源が天然または合成のものであってもよく、ゼラチン、キトサン、デキストリン、シクロデキストリン、ポリ（ウレタン）、ポリ（シロキサン）またはシリコーン、［ｒｈｏ］ｏｌｙ（メチルメタクリレート）、ポリ（ブチルメタクリレート）、および、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）などのポリ（アクリレート）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（エチレン）、［ｒｈｏ］ｏｌｙ（イソプレン）などのポリ（オレフィン）、ポリ（テトラフルオロエチレン）などのハロゲン化ポリマー、および、テフロン（登録商標）製品、ポリ（ビニリジンフルオライド）、ポリ（酢酸ビニル）、ポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（アクリル酸）、ポリアクリルアミド、ポリ（エチレン－ｃｏ－酢酸ビニル）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（プロピレングリコール）、ポリ（メタクリル酸）などとして市販されているものの誘導体とコポリマーを含む。

【００５３】

適切なポリマーは、さらに、以下の組み合わせ、コポリマー、および、誘導体を含む、吸収可能なおよび／または再吸収可能なポリマーを含む：ポリラクチド（ＰＬＡ）、ポリグリコリド（ＰＧＡ）、ポリラクチド－ｃｏ－グリコリド（ＰＬＧＡ）、ポリ酸無水物、ポリオルトエステル、ポリ（Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド）、誘導体ＤＬＰＬＡ－ポリ（ｄｌ－ラクチド）；ＬＰＬＡ－ポリ（ｌ－ラクチド）；ＰＤＯ－ポリ（ジオキサノン）；ＰＧＡ－ＴＭＣ－ポリ（グリコリド－ｃｏ－トリメチレンカーボネート）；ＰＧＡ－ＬＰＬＡ－ポリ（ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）；ＰＧＡ－ＤＬＰＬＡ－ポリ（ｄｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）；ＬＰＬＡ－ＤＬＰＬＡ－ポリ（ｌ－ラクチド－ｃｏ－ｄｌ－ラクチド）；および、ＰＤＯ－ＰＧＡ－ＴＭＣ－ポリ（グリコリド－ｃｏ－トリメチレンカーボネート－ｃｏ－ジオキサノン）を含むポリ（ｌ－アスパルトアミド）、ならびに、これらの組み合わせ。

【００５４】

本明細書で提供されるデバイス、被膜、および／または方法の幾つかの実施形態において、ポリマーはＰＬＧＡを含む。本明細書で提供されるデバイス、被膜、および／または

方法の幾つかの実施形態において、ＰＬＧＡは５０：５０の乳酸：グリコール酸を含む。ＰＬＧＡは、約３０ＫＤａのＭＷと約１５ＫＤａのＭｎ、約１０ＫＤａから約２５ＫＤａのＭｎ、および、約１５ＫＤａから約４０ＫＤａのＭＷの少なくとも１つを有してもよい。本明細書で提供されるデバイス、被膜、および／または方法の幾つかの実施形態において、ＰＬＧＡは５０：５０の乳酸：グリコール酸を含む。本明細書で提供されるデバイス、被膜、および／または方法の幾つかの実施形態において、ＰＬＧＡは４０：６０から６０：４０までの乳酸：グリコール酸を含む。本明細書で提供されるデバイス、被膜、および／または方法の幾つかの実施形態において、ＰＬＧＡは４５：５５から５５：４５までの乳酸：グリコール酸を含む。本明細書で提供されるデバイス、被膜、および／または方法の幾つかの実施形態において、ＰＬＧＡは４８：５２から５２：４８までの乳酸：グリコール酸を含む。本明細書で提供されるデバイス、被膜、および／または方法の幾つかの実施形態において、ＰＬＧＡは４９：５１から５１：４９までの乳酸：グリコール酸を含む。ＰＬＧＡ中の乳酸対グリコール酸の割合に関する用語「約（ａｂｏｕｔ）」の使用は、本明細書に使用されているように、実施形態に依存して、４０：６０から６０：４０まで、または、４５：５５から５５：４５まで、または、４８：５２から５２：４８まで、または、４９：５１から５１：４９までの割合の範囲を指す。

【００５５】

本明細書で用いられる「コポリマー」とは、２つ以上の異なるモノマーからなるポリマーのことを言う。コポリマーは、さらに、および／または、代替的に、当業者に知られている、ランダムコポリマー、ブロックコポリマー、グラフトコポリマーのことを言う。

【００５６】

本明細書で用いられる「生体適合性の」とは、動物の組織に密接して配された際に、この動物に損傷または死をもたらさない、または、この動物の副作用を引き起こさない、あらゆる物質のことを言う。副作用には、例えば、炎症、感染症、繊維性組織形成、細胞死、または、血栓症が挙げられる。本明細書で用いられる際の「生体適合性の」および「生体適合性」という用語は、当該技術分野では承認されており、指示対象がそれ自体、宿主（例えば、動物または人間）に対して有毒ではなく、毒性濃度の副産物（例えば、モノマーまたはオリゴマーのサブユニットまたは他の副産物）を生産する速度、炎症または刺激作用を引き起こす速度、または、宿主の中の免疫反応を引き起こす速度では、分解することもない（もし分解する場合に）ことを意味している。あらゆる対象組成物が生体適合性であるとみなされる１００％の純度を有する必要はない。従って、対象組成物は、９９％、９８％、９７％、９６％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、または、それ未満の生体適合性の薬剤（例えば、ポリマー、および、本明細書に記載の他の材料および賦形剤を含む薬剤を含む）を含んでもよく、このような薬剤はまだ生体適合性を有している。本明細書で用いられる「非生体適合性の」とは、動物の組織に密接して配されるとこの動物に損傷または死をもたらす、または、この動物に副作用を引き起こす、あらゆる物質のことを言う。このような副作用は、例えば、先に列挙したものである。

【００５７】

「生体吸収可能な」、「生分解可能な」、「生体内分解性の」、「生体内再吸収可能な」、および、「再吸収可能な」という用語は、当該技術分野で承認された同義語である。このような用語は本明細書で交互に用いられる。生体吸収可能なポリマーと非生体吸収可能なポリマーは、前者が使用の間に吸収（例えば、分解）され得るという点で一般的に異なる。特定の実施形態において、そのような使用は、インビボの使用、例えば、インビボ治療を含み、他の特定の実施形態では、そのような使用は、インビトロの使用を含む。一般的に、生分解性に起因する分解は、生体吸収可能なポリマーのその成分サブユニットへの分解、または、例えば、生化学的プロセスによるポリマーの小さな非ポリマー性サブユニットへの消化を含む。特定の実施形態において、生分解は、酵素媒介、体内での水分（加水分解）および／または他の化学種の存在下での分解、または、その両方によって生じることもある。ポリマーの生体吸収性は、本明細書に記載のようにインビトロで示されてもよく、または、当業者に知られている方法によって示されてもよい。ポリマーの生体吸

収性に関するインビトロ試験は、生体吸収特性（例えば、分解、消化）を示すために、生細胞または他の生物学的材料を必要としない。したがって、再吸収（ｒｅｓｏｒｂｔｉｏｎ、ｒｅｓｏｒｐｔｉｏｎ）、吸収（ａｂｓｏｒｂｔｉｏｎ、ｒｅｓｏｒｐｔｉｏｎ）、浸食も、「生体吸収可能な」、「生分解可能な」、および、「生体内分解性の」、および、「生体再吸収可能な」という用語と同義的に用いられてもよい。生体吸収可能なポリマーの分解のメカニズムは、大量の分解、表面浸蝕、および、これらの組み合わせを含んでもよい。

【００５８】

本明細書で用いられるように、「生分解」という用語は、生分解の両方の一般的なタイプを包含する。生分解性ポリマーの分解速度はしばしば、様々な要因に部分的には依存する。この要因は、任意の分解に関与する連鎖の化学的同一性、そのようなポリマーの分子量、結晶化度、バイオ安定性、および、架橋結合の強さ、移植片の物理的特性（例えば、形状とサイズ）、および、投与の方法と位置を含む。例えば、分子量が大きければ大きいほど、結晶化度は高くなり、および／または、生物学的安定性が高ければ高いほど、任意の生体吸収性ポリマーの生分解は通常は遅れる。

【００５９】

本明細書で用いられる「分解」とは、例えば、１つ以上の原子団を開裂させることによって、１つの化学化合物を１つのそれほど複雑でない複合体へと変換または還元することを指す。被膜の分解は、デバイスとの被膜の付着結合または接着結合を減少させ、被膜の介入部位への移動を促進する。

【００６０】

本明細書で使用されているように、用語「耐久性のあるポリマー」とは、生体吸収性ではなく（および／または生体浸食性ではなく、および／または生体分解性ではなく、および／または、生体吸収性ではない）、したがって生体安定性のポリマーを指す。幾つかの実施形態において、デバイスは耐久性のあるポリマーを含む。ポリマーは架橋結合した耐久性のあるポリマーを含んでもよい。例となる生体適合性の耐久性のあるポリマーとしては、限定されないが、ポリエステル、脂肪族ポリエステル、ポリ無水物、ポリエチレン、ポリオルトエステル、ポリホスファゼン、ポリウレタン、ポリカーボネートウレタン、脂肪族ポリカーボネート、シリコーン、シリコーン含有ポリマー、ポリオレフィン、ポリアミド、ポリカプロラクタム、ポリアミド、ポリビニルアルコール、アクリルポリマー、アクリレート、ポリスチレン、エポキシ、ポリエーテル、セルロース誘導体（ｃｅｌｌｕｉｏｓｉｃｓ）、拡張したポリテトラフルオロエチレン、ホスホリルコリン、ポリエチレンテレフタラート（ｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅｙｅｒｐｈｔｈａｌａｔｅ）、ポリメチルメタクリレート（ｐｏｌｙｍｅｔｈｙｌｍｅｔｈａｖｒｙｌａｔｅ）、ポリ（メタクリル酸エチル／ｎ－ブチルメタクリレート）、パリレンＣ、ポリエチレン－ｃｏ－ビニルアセテート、ポリアルキルメタクリレート、ポリアルキルエン－ｃｏ－ビニルアセテート、ポリアルキルキレン、ポリアルキルシロキサン、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリ付ルオロアルコキシファスファジン（ｐｏｌｙｆｌｕｏｒｏａｌｋｏｘｙｐｈａｓｐｈａｚｉｎｅ）、ポリ（スチレン－ｂ－イソブチレン－ｂ－スチレン）、ポリ－ブチルメタクリレート、ポリ－ｂｙｔａ－ジエン、および、これらのブレンド、組み合わせ、ホモポリマー、縮合ポリマー、代替コポリマー、ブロックコポリマー、樹状コポリマー、架橋結合コポリマー、および、コポリマーが挙げられる。ポリマーは熱硬化性材料を含んでもよい。ポリマーは被膜した埋め込み可能な医療用デバイスに強度を提供してもよい。ポリマーは被膜した埋め込み可能な医療用デバイスに耐久性を提供してもよい。本明細書で提供される被膜および被膜方法は、生体吸収性であるかまたは耐久性があるかまたはその組み合わせであり得る、および、活性薬剤を送達するとともに送達先の血管に弾性および放射状の強度を提供することもできる、多層被膜を確立することによって、これらからの実質的な保護を提供する。

【００６１】

本明細書で用いられる「治療上望ましい形態学」は、エックスビボ貯蔵、インビボ保存

、および／または、インビボ放出の最適な条件を提供するために、その基体上に一度被着した、医薬製剤の全体的形状または構造のことを言う。このような最適な条件は、貯蔵寿命（すなわち、貯蔵安定性）の増加、インビボ安定性の増加、優れた生体適合性、優れた生物学的利用能または修正された放出速度を含むが、これらに限定されない。典型的には、本発明について、医薬製剤の所望の形態学は、多くの因子に広範に依存することもあるが、結晶、半結晶、または、アモルファスとなる。多くの因子とは、医薬製剤の性質、処置される／予防される疾患、使用前の基体に関する所望の保存条件、または、医用移植片の位置を含むが、これらに限定されない。好ましくは、医薬製剤の少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、および／または、１００％が、結晶または半結晶形態である。

【００６２】

本明細書中で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、マクロライド免疫抑制剤は少なくとも５０％結晶である。いくつかの実施形態において、マクロライド免疫抑制剤は、少なくとも７５％結晶である。いくつかの実施形態において、マクロライド免疫抑制剤は、少なくとも９０％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、マクロライド免疫抑制剤は、少なくとも９５％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、マクロライド免疫抑制剤は、少なくとも９７％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、マクロライド免疫抑制剤は、少なくとも９８％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、マクロライド免疫抑制剤は、少なくとも９９％結晶である。

【００６３】

本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、医薬製剤は少なくとも５０％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、医薬製剤は少なくとも７５％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、医薬製剤は少なくとも９０％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、医薬製剤は少なくとも９５％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、医薬製剤は少なくとも９７％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、医薬製剤は少なくとも９８％結晶である。本明細書で提供される方法および／またはデバイスのいくつかの実施形態において、医薬製剤は少なくとも９９％結晶である。

【００６４】

本明細書で用いられる「安定化剤」は、生物薬剤の安定性を維持するかまたは高める任意の物質のことを言う。理想的には、これらの安定化剤は、米国食品薬品局（ＦＤＡ）によって分類される、一般的に安全と考えられている（Ｇｅｎｅｒａｌｌｙ Ｒｅｇａｒｄｅｄ Ａｓ Ｓａｆｅ）（ＧＲＡＳ）材料として分類される。安定化剤の例としては、アルブミン、ゼラチン、金属、または、無機塩類のような担体タンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。現存する薬学的に許容可能な賦形剤は、関連文献、例えば、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｄｄｉｔｉｖｅｓ内の「Ａｎ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｏｒｅ Ｔｈａｎ ６０００ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ ｂｙ Ｔｒａｄｅ Ｎａｍｅ, Ｃｈｅｍｉｃａｌ, Ｆｕｎｃｔｉｏｎ, ａｎｄ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｅｒ；Ｍｉｃｈａｅｌ ａｎｄ Ｉｒｅｎｅ Ａｓｈ（Ｅｄｓ.）；Ｇｏｗｅｒ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｌｔｄ.；Ａｌｄｅｒｓｈｏｔ, Ｈａｍｐｓｈｉｒｅ, Ｅｎｇｌａｎｄ, １９９５」で、さらに見つけることができる。

【００６５】

本明細書で用いられる「介入部位」は、被膜が（基体からの移動、基体からの解放、および／または、基体からの解離によって）送達されるように意図されている身体の位置の

ことを言う。介入部位は、デバイスを囲む媒体、例えば、組織、軟骨、体液などにおける任意の物質であり得る。介入部位は、処置部位と同じであってもよく、すなわち、被膜の送達先の物質が処置を必要とするのと同じ組織である。代替的に、介入部位は、その後介入部位から医薬製剤または他の薬剤を遠ざけて拡散または輸送することを必要として、処理部位から分離させることができる。

【００６６】

本明細書で用いられる「圧縮流体」とは、標準的な温度と圧力下でのガスである、明確に認識できる密度（例えば、＞０．２ｇ／ｃｃ）の流体のことを言う。本明細書で用いられる「超臨界流体」、「臨界点近傍流体」、「超臨界点近傍流体」、「臨界流体」、「高密度流体」、または「高密度ガス」は、温度が流体の臨界温度の少なくとも８０％であり、圧力が流体の臨界圧の少なくとも５０％であり、および／または、流体の臨界密度の＋５０％の密度である条件下で、圧縮された流体のことを言う。

【００６７】

本発明に適した超臨界または臨界点近傍挙動を示す物質の例としては、限定されないが、二酸化炭素、イソブチレン、アンモニア、水、メタノール、エタノール、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ジメチルエーテル、キセノン、六フッ化硫黄、クロロフルオロカーボンのようなハロゲン化された材料および部分的にハロゲン化された材料、ハイドロクロロフルオロカーボン、ハイドロフルオロカーボン、パーフルオロカーボン（パーフルオロメタンおよびパーフルオロプロパン、クロロホルム、トリクロロ－フルオロメタン、ジクロロ－ジフルオロメタン、ジクロロ－テトラフルオロエタン）および、それらの混合物が挙げられる。好ましくは、超臨界流体は、ヘキサフルオロプロパン（ＦＣ－２３６ＥＡ）、または、１，１，１，２，３，３－ヘキサフルオロプロパンである。好ましくは、超臨界流体は、ＰＬＧＡポリマー被膜に使用される、ヘキサフルオロプロパン（ＦＣ－２３６ＥＡ）、または、１，１，１，２，３，３－ヘキサフルオロプロパンである。

【００６８】

本明細書で用いられる「焼結」とは、ポリマーの一部またはポリマー全体が連続するようになる工程（例えば、連続的なポリマー膜の形成）のことを言う。本明細書で議論されるように、焼結プロセスは、完全に等角の連続ポリマーを生成するか（完全焼結）、または、ポリマー中に空隙（切れ目）を生成しながら連続被膜の領域またはドメインを生成するように、制御される。同様に、焼結プロセスが制御されることによって、相分離が、異なるポリマー間（例えば、ポリマーＡおよびポリマーＢ）で得られるかまたは維持され、および／または、分離したポリマー粒子間での相分離をもたらす。焼結プロセスを介して、被膜の接着特性が改善されることによって、操作使用中における基体からの被膜の解離にかかる剥離片を減少させる。本明細書に記載されるように、いくつかの実施形態において、焼結プロセスは、ポリマーの不完全な焼結を提供するように制御される。不完全な焼結を含む実施形態において、ポリマーは、制御条件下で放出される治療薬を隔離するための空間を提供する、連続的なドメイン、および、空隙、間隙、空洞、孔、チャネル、または、隙間とともに形成される。ポリマーの性質、ポリマー粒子の大きさ、および／または、他のポリマー特性に依存して、圧縮ガス、高密度ガス、臨界点近傍流体、または、超臨界流体が採用されてもよい。１つの例において、二酸化炭素は、乾燥粉末とＲＥＳＳの静電被膜工程を使用してポリマーと薬物で被膜された基体を処理するために用いられる。別の例において、イソブチレンが焼結プロセスで使用される。他の例において、二酸化炭素とイソブチレンの混合物が使用される。別の例において、１，１，２，３，３－ヘキサフルオロプロパンが焼結プロセスで使用される。

【００６９】

アモルファス材料がそのガラス転移温度以上に加熱されると、または、結晶物質が相転移温度以上に加熱されると、その材料を含む分子は移動性が高まる。このことは、同様に、それらがさらに活性になり、したがって、酸化などの反応が起こりやすいことを意味する。しかしながら、アモルファス材料がそのガラス転移温度以下で維持されると、その分子はほぼ固定化され、したがって、反応が起こりにくい。同様に、結晶材料がその相転移

温度以下で維持されると、その分子は実質的に固定化され、したがって、反応が起こりにくい。これに応じて、本明細書に記載の被着および焼結の条件などの温和な条件下の処理薬成分は、薬物成分の交差反応および分解を最小化する。本発明のプロセスによって最小化される反応の１つのタイプは、従来の溶媒を回避する能力に関し、この能力は、アモルファス、半結晶、または、結晶のどの形態の薬物であれ、遊離基、残存溶媒、プロトン性材料、極性プロトン性材料、酸化開始物質（ｏｘｉｄａｔｉｏｎ ｉｎｉｔｉａｔｏｒ）、および、自動酸化開始物質（ａｕｔｏｘｉｄａｔｉｏｎ ｉｎｉｔｉａｔｏｒ）への薬物の曝露を減らすことによって、薬物の酸化を最小化する。

【００７０】

本明細書で用いられる「超臨界流体急速膨張」または「ＲＥＳＳ」は、ポリマーの圧縮流体、典型的には、超臨界流体への溶解と、その後の低圧力下での、典型的には大気圏下に近い条件下でのチャンバへの急速な膨張を含む。密度の減少を伴う、小開口を介した超臨界流体溶液の急速な膨張は、流体の分解能力を低下させ、ポリマー粒子の核形成および成長をもたらす。チャンバの大気は、チャンバ内のガスの分離している「雲」を維持することによって、電気的に中立な状態で維持される。二酸化炭素、窒素、アルゴン、ヘリウム、または、他の適切なガスは、電荷が基体から周辺環境へと移動するのを防ぐために使用される。

【００７１】

本明細書で用いられる「超臨界流体静電気急速膨張」または「ｅ－ＲＥＳＳ」あるいは「ｅＲＥＳＳ」は、本明細書に記載の超臨界流体急速膨張と組み合わせた、本明細書に記載の静電気の獲得のことを言う。いくつかの実施形態において、超臨界流体静電気急速膨張とは、当該技術分野、例えば、米国特許番号第６，７５６，０８４号「Ｅｌｅｃｔｒｏｓｔａｔｉｃ ｄｅｐｏｓｉｔｉｏｎ ｏｆ ｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｇｅｎｅｒａｔｅｄ ｆｒｏｍ ｒａｐｉｄ ｅｘｐａｎｓｉｏｎ ｏｆ ｓｕｐｅｒｃｒｉｔｉｃａｌ ｆｌｕｉｄ ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ」に記載の静電気の獲得のことを言い、当該文献は全体として参照することにより本明細書に組み込まれる。

【００７２】

静電気の獲得はデバイス（例えばバルーン）上への被膜を被着させるために使用されてもよく、本明細書では「ｅＳＴＡＴ」と呼ばれてもよい。被膜はｅＳＴＡＴ引力によってバルーンに適用され、正に荷電した被膜は、負に荷電した被膜デバイスを覆う。例えば、幾つかの実施形態では、結晶形態のシロリムスがｅＳＴＡＴ引力によってバルーンに適用され、正に荷電した薬物の粒子が負に荷電したバルーンを覆う。バルーン上を覆ったシロリムスは、幾つかの実施形態では、本質的に正の電荷を有する。

【００７３】

図２は、シロリムスで１２の血管形成バルーンを被膜する例となるｅＳＴＡＴプロセスを描いている。この実施例のプロセスにおいて、８リットルのアルミホイルで被膜されたベルジャー（２）が適所で維持されているが、電気的に粉砕していない。粉砕したシロリムス（１５．５ｍｇ）を、圧縮窒素（２２）のシリンダーに取り付けたパルス空気圧弁（２０）（Ｓｗａｇｅｌｏｋ社 Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔａｌ Ｆｉｇｕｒｅ Ｓ１６）に接続されたＳｗａｇｅｌｏｋ １／２”ティー・フィルター（１８）（Ｓｗａｇｅｌｏｋ社（Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔａｌ Ｆｉｇｕｒｅ Ｓ１５））に置く。ティー・フィルターは、もう１つの端部で、１／２”（外径）ポリプロピレンチューブ（１６）を介して、改良された３／８”のＳｗａｇｅｌｏｋのバルクヘッドユニオン（Ｓｗａｇｅｌｏｋ社 Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔａｌ Ｆｉｇｕｒｅ Ｓ１７）に嵌め合わされたｅＳＴＡＴノズル（１４）、１／２”×３／８”のＳｗａｇｅｌｏｋの桁違いユニオンに接続される。バルーン（４）は、ベルジャー（２）の下の適所で取り付けられる。この実施例において、正に荷電した粉砕したシロリムス（６）で一度に、１２の３．０ｍｍ幅のバルーンを被膜する。バルーン（４）は、１７ｍｍから２３ｍｍに及ぶ長さのような様々な長さであってもよいが、他の実施形態では、他の大きさが使用されてもよい。幾つかの実施形態では、より少ないまたはより多くのバルーンが一度に被膜されてもよい。被膜プロセスの間に使用され

るバルーン（４）は一般的に、例えば、－１５ｋＶに設定され得る高電圧電源（１２）（Ｓｐｅｌｌｍａｎ　ＳＬ３０高電圧電源など）に接続された、内部に配されたワイヤー（１０）を有するカテーテルに取り付けられる。

【００７４】

例えば、幾つかの実施形態では、バルーンの長さは、５ｍｍから３５ｍｍまで任意の長さであってもよく、または、以下の長さのいずれかであってもよい：約５ｍｍ、約７ｍｍ、約８ｍｍ、約１０ｍｍ、約１２ｍｍ、約１３ｍｍ、約１５ｍｍ、約１８ｍｍ、約２０ｍｍ、約２１ｍｍ、約２３ｍｍ、約２５ｍｍ、約２８ｍｍ、約３０ｍｍ、約３２ｍｍ、約３３ｍｍ、および、約３５ｍｍ。バルーンの長さの文脈で使用する際の用語「約」とは、例えば、実施形態に依存して、１０％、２５％、５０％、０．１ｍｍ、０．２５ｍｍ、０．５ｍｍ、１ｍｍ、２ｍｍ、および、５ｍｍの変更形態を意味し得る。

【００７５】

例えば、幾つかの実施形態では、バルーンの直径（すなわち、幅）は、１．５ｍｍから６．０ｍｍまで任意の直径であってもよく、または、以下の直径のいずれかであってもよい：例えば、約１．５ｍｍ、約１．８ｍｍ、約２．０ｍｍ、約２．２５ｍｍ、約２．５ｍｍ、約２．７５ｍｍ、約３．０ｍｍ、約３．２５ｍｍ、約３．５ｍｍ、約３．７５ｍｍ、約４．０ｍｍ、約４．２５ｍｍ、約４．５ｍｍ、約４．７５ｍｍ、約５．０ｍｍ、約５．２５ｍｍ、および、約５．５ｍｍ。バルーンの直径（または幅）の文脈で使用する際の用語「約」とは、例えば、実施形態に依存して、１０％、２５％、５０％、０．１ｍｍ、０．２５ｍｍ、０．３ｍｍ、０．４ｍｍ、０．５ｍｍ、０．７５ｍｍ、１ｍｍ、および、２ｍｍの変更形態を意味し得る。

【００７６】

幾つかの実施形態において、バルーンは一度に覆われる。幾つかの実施形態において、少なくとも３つのバルーン、少なくとも５つのバルーン、少なくとも６つのバルーン、少なくとも８つのバルーン、少なくとも１０のバルーン、少なくとも１２のバルーン、少なくとも１５のバルーン、少なくとも１６のバルーン、少なくとも２０のバルーン、少なくとも２４のバルーン、および、少なくとも３０のバルーンの少なくとも１つが一度に覆われる。

【００７７】

これらのバルーンは、ＰＬＧＡのようなポリマーであらかじめ覆われても覆われなくてもよい。バルーンの被膜は、浸漬被覆、スプレー被覆、またはＲＥＳＳ方法を使用する被覆のような様々な手段によって達成されてもよい。例えば、ポリマー（例えばＰＬＧＡ）は超臨界溶液（ＲＥＳＳ）の急速な拡張によってバルーンに適用され、この場合、溶質（例えばＰＬＧＡ）は超臨界流体中に急速に溶解し、その後、短いノズルを通って低温と圧力の領域に到達することによって、突然の減圧で急速に拡張する。これらの状態は、溶解したＰＬＧＡを粒子径分布の狭い微粉末として急速に被着させ、血管形成バルーン上に均一な被膜をもたらす。

【００７８】

図３は、ＰＬＧＡでバルーン（４）を覆う例となるＲＥＳＳプロセスを描いている。ＰＬＧＡは容器（２４）に入れられ、容器内で、シリンジ・ポンプ（２８）（例えば、Ｉｓｃｏ　２６０Ｄシリンジ・ポンプ）を通って容器（２４）に送られるＨＦＣ２３６ｅａシリンダー（２６）からのＨＦＣ２３６ｅａ中に溶解する。ＰＬＧＡはこのようにしてＨＦＣ２３６　ｅａを含む超臨界溶液を形成し、これは目的細胞（ｖｉｅｗ　ｃｅｌｌｓ）（５０ｃｃ）を混合する際に高圧力（５５００ｐｓｉ）で撹拌される。ＰＬＧＡ溶液は、シリンジ・ポンプ（３０）（例えばＩｓｃｏ　２６０Ｄシリンジ・ポンプ）を通って送られ、シリンジ・ポンプ（３０）はヒータブロック（３２）（温度制御フィードバックを備えた）を通って、その後１３７Ｃで加熱される時限式の空気圧弁（３４）を通って溶液を送り出す。その後、ＰＬＧＡ溶液は、ステンレススチールのシース（例えば、１／４インチの厚さのステンレススチールのシース）によって囲まれる毛管（３６）（例えば、ＰＥＥＫｓｉｌ　毛管１／１６’’、１００ミクロンの外径、１０ｃｍ長の内径）を通って送ら

れる。その後、電気的に粉砕されたＰＬＧＡは、ノズル（４０）（例えば、ステンレススチールのシースによって）によって放出される。ＰＬＧＡ溶液がノズル（４０）を出るとき、ＰＬＧＡとＨＦＣ２３６ｅａを含む溶液は急速に広がるので、ＰＬＧＡは乾燥したＰＬＧＡ粒子（４２）として放出される。被膜プロセスの間に使用されるバルーン（４）は、ワイヤー（１０）を内部（８）に配したカテーテルに一般的に取り付けられ、電気的に粉砕される（４４）。ワイヤー（１０）は、活性薬剤を用いるバルーンのｅＳＴＡＴ被膜を促進するために、高電圧電源（１２）（Ｓｐｅｌｌｍａｎ　ＳＬ３０高電圧電源など）につながれてもよい。しかしながら、この実施形態に記載されるＲＥＳＳプロセス中に、バルーンは電気的に粉砕されており、電流は電源（１２）からは流れない。

【００７９】

組み合わせて見ると、図２と図３は、ＲＥＳＳプロセスとｅＳＴＡＴプロセスによって双方とも覆うことができる単一の装置を示している。図２において吹き出しで描かれている要素は同様に図３でも吹き出されており、その逆もまた然りである。代替的に、別の被膜装置は、ＲＥＳＳプロセスとｅＳＴＡＴプロセスとによって別々に覆うために使用されてもよい。

【００８０】

本明細書で用いられる「超臨界流体の流体促進分散（Ｓｏｌｕｔｉｏｎ　Ｅｎｈａｎｃｅｄ　Ｄｉｓｐｅｒｓｉｏｎ　ｏｆ　Ｓｕｐｅｒｃｒｉｔｉｃａｌ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ）」、または、「ＳＥＤＳ」は、ポリマーが溶解したビヒクル（ポリマーと圧縮流体の両方を溶解することができるもの）に対する希釈剤として圧縮流体（例えば、超臨界流体、好ましくは、超臨界CO_2）使用する際に形成されるポリマー粒子の生成のための噴霧プロセスを含む。圧縮流体希釈剤とポリマー含有溶液とを混ぜ合わせることは、例えば、１つの噴霧ノズル内で、または、多数の噴霧ノズルを用いることによって、ポリマー溶液を含有する第１の流れと、圧縮流体希釈剤を含有する第２の流れとをぶつけることによって達成されてもよい。ポリマー溶液中の溶媒は、１つの化合物または２以上の成分の混合物であってもよく、アルコール（ジオール、トリオールなどを含む）、エーテル、アミン、ケトン、炭酸塩、またはアルカン、または炭化水素（脂肪族または芳香族）であるかもしくはこれらを含んでもよく、または、アルカン混合物もしくは１以上のアルコール（例えば、ジオール、トリオールを含む、０または０．１から５％のＣｉからＣｉ５アルコール）のような追加の化合物と組み合わせた１以上のアルカン混合物などの化合物の混合物であってもよい。例えば、米国特許番号第６，６６９，７８５号を参照のこと。該文献は、全体として参照することにより本明細書に組み込まれる。溶媒は、例えば、米国特許番号第６，６６９，７８５号にも記載されているように、界面活性薬剤を任意で含む。

【００８１】

ＳＥＤＳプロセスの１つの実施形態において、共通の溶媒に溶解したポリマーを含む流体の第１の流れは、圧縮流体の第２の流れとともに同時に吹きつけられる。ポリマー粒子は、第１の流れのポリマー溶液中の溶媒を弱体化させる希釈剤として作用する第２の流れとして生成される。ここで、組み合わされた流体の流れは、ポリマー粒子に沿って、ノズルアセンブリから採取容器へと流れる。粒子の大きさ、粒子の大きさの分布、および、形態学の制御は、以下のプロセスの変数、つまり、温度、圧力、第１の流れの溶媒構成、第１の流れの流速、第２の流れの流速、第２の流れの構成（可溶性の添加物が圧縮ガスに加えられてもよい場合）、および、捕獲容器の状態を調整することによって達成される。典型的には、捕獲容器は、少なくとも５から１０倍（５－１０ｘ）の大気圧である流体相を含む。

【００８２】

本明細書で用いられる「静電気乾燥粉末被膜」または「ｅ－ＤＰＣ」あるいは「ｅＤＰＣ」とは、乾燥粉末被膜と混ぜ合わせた、本明細書に記載の静電気捕獲のことを言う。ｅ－ＤＰＣは、基体に粉末粒子を引きつけるために静電気捕獲を用いて、デバイスまたは他の基体上に、乾燥粉末として、材料（例えば、ポリマーまたは不透過性の分散固体を含む）を被着させる。乾燥粉末の噴霧（「乾燥粉末被膜」または「ＤＰＣ」）は、当該技術分

野では周知であり、静電気捕獲と併用した乾燥粉末の噴霧は、例えば、米国特許第５，４７０，６０３号、第６，３１９，５４１号、および、第６，３７２，２４６号で記載されており、これらの文献はすべて、全体として参照することにより本明細書に組み込まれる。被膜を被着する方法は、例えば、国際公開公報第２００８／１４８０１３号（「Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｆｉｌｍｓ ｆｏｒ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｅｖｉｃｅ Ｃｏａｔｉｎｇ」に記載されており、この文献は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【００８３】

本明細書で用いられる「浸漬工程」および「噴霧工程」は基体を被膜する方法のことを言い、当該技術分野で詳細に記載されている。このようなプロセスは、医薬製剤を用いて医療用デバイスを被膜するために使用することができる。例えば、米国特許番号第７，４１９，６９６号（「Ｍｅｄｉｃａｌ ｄｅｖｉｃｅｓ ｆｏｒ ｄｅｌｉｖｅｒｉｎｇ ａ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ａｇｅｎｔ ａｎｄ ｍｅｔｈｏｄ ｏｆ ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ」、および、本明細書の別の個所に記載されている噴霧被膜は、可溶化被膜または乾燥粉末被膜の薄層を基体上に噴霧するかまたは吹き付けることを含み得る。浸漬被膜は、例えば、基体を液体中に浸漬させ、その後、除去して乾燥させることを含む。浸漬被膜は、米国特許番号第５，８３７，３１３（「Ｄｒｕｇ ｒｅｌｅａｓｅ ｓｔｅｎｔ ｃｏａｔｉｎｇ ｐｒｏｃｅｓｓ」に記載されており、該文献は、全体として参照することにより本明細書に組み込まれる。

【００８４】

本発明の方法を介して強化することが可能な医薬製剤または生物薬剤を含む被膜の特徴である「バルク特性」は、例えば、接着、平滑、正角性、厚さ、および、組成の混合を含む。

【００８５】

本明細書で用いられる「帯電した」、または、「電位」または「静電気捕獲」は、噴霧された粒子とは異なる静電位を有する基体上に、噴霧生成した粒子を集めることを言う。したがって、基体は、出ていく粒子に対して吸引力を有する電位にある。これによって、基体上で粒子が捕獲され、すなわち、基体と粒子が逆に帯電され、捕獲容器のガス状媒体を介して基体の表面上に至る粒子の移動は、静電気引力を介して強化される。このことは、粒子を荷電するとともに基体を粉砕するか、または、逆に基体を荷電するとともに粒子を粉砕することによって、１つの電位で粒子を荷電する（例えば、負電荷）とともに反対の電位で基体を荷電する（例えば、正電荷）ことによって、または、静電気捕獲の当業者が容易に予測するような他のプロセスによって、達成されてもよい。

【００８６】

本明細書で用いられる「基体を帯電することなく、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、または、ｅ－ＤＰＣ工程によって活性薬剤を被着させる」とは、故意に基体を帯電することなく行われるこのような工程のいずれかのことを言う。基体は、このような工程のいずれかの間、故意ではなく帯電されることがあってもよいということを理解されたい。

【００８７】

本明細書で用いられる「基体と被膜デバイスとの間で電位を発生させることなく、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、または、ｅ－ＤＰＣ工程によって活性薬剤を被着させる」とは、基体と被膜デバイスとの間で故意に電位を発生させることなく行われるこのような工程のいずれかのことを言う。基体と被膜デバイスとの間の電位は、このような工程のいずれかの間、故意ではなく生じることがあってもよいということを理解されたい。

【００８８】

本明細書で用いられる「密接混合物」とは、ともに均一に分布または分散した材料、化合物、または、物質の２以上のことを言う。

【００８９】

本明細書で用いられる「層」とは、表面を覆う材料、または、重なる部分またはセグメントを形成する材料のことを言う。２つの異なる層は重なる部分を有し、これによって、１つの層からの材料が別の層からの材料と接触することもある。異なる層の材料どうしの

接触は、材料の間の距離を決定することによって測定可能である。例えば、ラマン分光法は、互いに極めて接近している２つの層からの材料を識別するのに採用されてもよい。

【００９０】

均一な厚さおよび／または規則的な形状によって定義される層が本明細書で企図されている一方で、本明細書に記載の複数の実施形態は、様々な厚さおよび／または不規則的な形状を有する層に関する。１つの層の材料は、別の層の材料が大部分を占める空間に伸張してもよい。例えば、第１ポリマー層、医薬製剤層、および、第２ポリマー層として順に形成される３つの層を有する被膜において、この順序で最後に被着する第２ポリマー層からの材料は、医薬製剤層からの材料が大部分を占める空間に伸張してもよく、これによって、第２ポリマー層からの材料は、医薬製剤層からの材料と接触してもよい。第２ポリマー層からの材料は、医薬製剤層からの材料が大部分を占める層全体を通って伸張してもよく、第１ポリマー層からの材料と接触してもよいということも同様に企図される。

【００９１】

しかしながら、第２ポリマー層（または、第１ポリマー層）からの材料と医薬製剤層（例えば、医薬製剤の結晶粒子またはその一部）からの材料との間の接触は、第１または第２ポリマー層からの材料と医薬製剤層からの材料との混合物の形成を必ずしも意味するわけではない。いくつかの実施形態において、層は、医薬製剤（および／または生物薬剤）の結晶粒子によって占められた物理的な３次元空間によって定義される。このような層は、医薬製剤の結晶粒子によって占められた物理的な空間が、例えば、隣接するポリマー層からのポリマー材料によって妨げられることもあるため、連続的であっても連続的でなくてもよいということが企図されている。隣接するポリマー層は、医薬製剤中の医薬製剤層粒子に物理的に近接している層であってもよい。同様に、近接する層は、医薬製剤層を形成するために医薬製剤粒子が被着されるプロセス段階の直前または直後のプロセス段階で形成された層であってもよい。

【００９２】

本明細書に記載されるように、本明細書で提供される材料の被着および層の形成は、医薬製剤は全体のプロセス中に大部分が結晶形状のままであるという点で優れている。ポリマー粒子と医薬製剤粒子が接触する一方で、層形成プロセスは、被膜デバイスの形成中に、医薬製剤粒子とポリマー粒子との混合物の形成を妨げるように制御される。

【００９３】

幾つかの実施形態では、被膜は基体に被着した複数の層を含み、層の少なくとも１つは活性薬剤を含む。幾つかの実施形態では、層の少なくとも１つはポリマーを含む。幾つかの実施形態では、ポリマーは生体吸収性である。幾つかの実施形態では、活性薬剤とポリマーは同じ層にあり、別の層にあり、または、重なる層を形成する。幾つかの実施形態では、複数の層が、以下のように被着した５つの層を含む：第１のポリマー層、第１の活性薬剤層、第２のポリマー層、第２の活性薬剤層、および、第３のポリマー層。

【００９４】

本明細書で提供される方法および／またはデバイスの幾つかの実施形態において、被膜は、基体に被着した複数の層を含み、層の少なくとも１つは活性薬剤を含む。幾つかの実施形態において、層の少なくとも１つはポリマーを含む。幾つかの実施形態では、ポリマーは生体吸収性である。幾つかの実施形態では、活性薬剤とポリマーは同じ層にあり、別の層にあり、または重なる層を形成する。幾つかの実施形態では、被膜は基体に被着した複数の層を含み、層の少なくとも１つは医薬製剤を含む。幾つかの実施形態では、医薬製剤とポリマーは同じ層にあり、別の層にあり、または重なる層を形成する。幾つかの実施形態では、複数の層が以下のように被着した５つの層を含む：第１のポリマー層、第１の活性薬剤層、第２のポリマー層、第２の活性薬剤層、および第３のポリマー層。幾つかの実施形態では、複数の層が以下のように被着した５つの層を含む：第１のポリマー層、第１の医薬製剤層、第２のポリマー層、第２の医薬製剤層、および第３のポリマー層。幾つかの実施形態では、複数の層が以下のように被着した５つの層を含む：第１のポリマー層、第１の活性生物薬剤層、第２のポリマー層、第２の活性生物薬剤層、および第３のポリ

マー層。

【００９５】

いくつかの実施形態において、デバイスは、基体の外表面の接触領域よりも大きな送達領域上の介入部位に被膜を提供する。いくつかの実施形態において、送達領域は、基体の外表面の接触領域よりも少なくとも１１０％大きい。いくつかの実施形態において、送達領域は、基体の外表面の接触領域よりも少なくとも１１０％から２００％大きい。いくつかの実施形態において、送達領域は、基体の外表面の接触領域よりも少なくとも２００％大きい。

【００９６】

本明細書で用いられる「ラミネート加工された被膜」とは、２層以上の材料から構成された被膜のことを言う。本明細書に記載のラミネート加工された被膜（例えば、生体吸収可能なポリマーと医薬製剤とを含むラミネート加工された被膜）を形成する手段は、本明細書に記載の薬物およびポリマーでステントを被膜することを含んでもよい（ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＤＰＣ、圧縮ガス焼結）。このプロセスは、複数の連続的な被膜段階（ポリマー材料のための焼結プロセスを含む）を実行する工程を備え、異なる材料が各工程で被着し、それにより、ポリマー層および医薬製剤層を含む複数の層（少なくとも２層）によってラミネート構造を形成し、最終的なデバイス（例えば、ラミネート処理された被膜ステント）を組み立てる。

【００９７】

本明細書で用いられる「被膜の一部」、および、「活性薬剤の一部」とは、送達の指定された時点で、送達の特定の期間中に、または、全送達工程にわたって、基体から介入部位へと解放され、解離され、および／または、移動する被膜または活性薬剤の量または割合のことを言う。実施形態において、本発明のデバイスおよび方法は、特定の量の被膜または活性薬剤を解放される、解離される、および／または、移動するように適合している。

【００９８】

例えば、実施形態において、被膜の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％は、基体から介入部位へと解放、解離、および／または、移動されるように適合している。実施形態において、活性薬剤の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％は、基体から介入部位へと解放される、解離される、および／または、移動するように適合している。

【００９９】

被膜の一部、および／または、デバイス基体から解放された、解離された、または、移動した被膜の一部は、例えば、デバイス基体の大きさ、形状、柔軟性と、介入部位における大きさ、形状、表面品質、および、条件（例えば、血液循環またはリンパ循環、温度など）と、被膜中に使用される特定の活性薬剤および特定のポリマー成分を含む被膜の組成物と、これらの成分の相対的比率と、任意の離型剤の使用と、および、基体の特性などのいずれかまたは１つの組み合わせによって影響を受ける。本発明のデバイスおよび方法のこのような態様および他の態様の任意の１以上を用いて、解放された、解離された、および／または、移動した被膜および／または活性薬剤の一部に影響を与えることができるとともに、所望のように、所望の臨床結果をもたらすことができる。

【０１００】

本明細書で用いられる「被膜の実質的にすべて」とは、使用前に、デバイス上で存在した被膜の少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、および／または、少なくとも約９９％パーセントのことを言う。

【０１０１】

本明細書で使用される「基体の少なくとも一部」とは、基体の量および／または割合のことを言う。被膜が「基体の少なくとも一部」上にある、本発明のデバイスおよび方法の実施形態において、基体の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％が被膜される。「基体の少なくとも一部」が生体吸収可能な実施形態において、基体の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％は生体吸収可能である。

【０１０２】

基体から介入部位まで被膜または活性薬剤を移動させるという文脈において本明細書で用いられる「少なくとも一部を移動させる」とは、基体から介入部位まで被膜または活性薬剤を移動させられる被膜または活性薬剤の量および／または割合のことを言う。被膜または活性薬剤の少なくとも一部が基体から介入部位まで移動させられる、本発明のデバイスおよび方法の実施形態において、被膜または活性薬剤の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％が、基体から介入部位まで移動させられる。いくつかの実施形態において、被膜の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％が、基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、被膜の少なくとも約１０％が基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、被膜の少なくとも約２０％が基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、被膜の少なくとも約３０％が基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、被膜の少なくとも約５０％が基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、被膜の少なくとも約７５％が基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、被膜の少なくとも約８５％が基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、被膜の少なくとも約９０％が基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、被膜の少なくとも約９５％が基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、被膜の少なくとも約９９％が基体から介入部位まで移動するように適合している。本明細書で用いられるように、被膜の割合に関して使用される際の「約」とは、１％－５％、５％－１０％、１０％－２０％、および／または、１０％－５０％の範囲（移動した被膜の割合のパーセントとして、または、移動した被膜の割合の変数として）を意味する。

【０１０３】

いくつかの実施形態において、刺激を受けると移動するように適合している被膜部分は、基体の遠位面、基体の中央面、基体の近位面、および、基体の反管腔側面の少なくとも１つの上にある。いくつかの実施形態において、刺激は、被膜と基体の間の接触を減少させる。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜への刺激がないときは、被膜の約１％未満、約５％未満、約１０％未満、約１５％未満、約２５％未満、約５０％未満、約７０％未満、約８０％未満、および／または、約９０％未満を移動させるように適合している。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、活性薬剤の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％が、基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、活性薬剤の少なくとも約１０％が、基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつ

かの実施形態において、活性薬剤の少なくとも約２０％が、基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、活性薬剤の少なくとも約３０％が、基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、活性薬剤の少なくとも約５０％が、基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、活性薬剤の少なくとも約７５％が、基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、活性薬剤の少なくとも約８５％が、基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、活性薬剤の少なくとも約９０％が、基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、活性薬剤の少なくとも約９５％が、基体から介入部位まで移動するように適合している。いくつかの実施形態において、活性薬剤の少なくとも約９９％が、基体から介入部位まで移動するように適合している。本明細書で用いられるように、活性薬剤の割合に関して使用される際の「約」とは、１％－５％、５％－１０％、１０％－２０％、および／または、１０％－５０％の範囲（移動した活性薬剤の割合のパーセントとして、または、移動した活性薬剤の割合の変数として）を意味する。

【０１０５】

いくつかの実施形態において、刺激を受けると移動するように適合している活性薬剤部分は、基体の遠位面、基体の中央面、基体の近位面、および、基体の反管腔側面の少なくとも１つの上にある。いくつかの実施形態において、刺激は、被膜と基体の間の接触を減少させる。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜への刺激がないときは、活性薬剤の約１％未満、約５％未満、約１０％未満、約１５％未満、約２５％未満、約５０％未満、約７０％未満、約８０％未満、および／または、約９０％未満を移動させるように適合している。

【０１０６】

いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％を、基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約１０％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約２０％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約３０％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約５０％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約７５いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約８５％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約９０％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約９５％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約９９％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。本明細書で用いられるように、被膜の割合に関して使用される際の「約」とは、１％－５％、５％－１０％、１０％－２０％、および／または、１０％－５０％の範囲（移動した被膜の割合のパーセントとして、または、移動した被膜の割合の変数として）を意味する。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、刺激を受けると移動する被膜部分は、基体の遠位面、基体の中央面、基体の近位面、および、基体の反管腔側面の少なくとも１つの上にある。いくつかの実施形態において、刺激は、被膜と基体の間の接触を減少させる。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜への刺激がないときは、被膜の約１％未満、約５％未満、約１０％未満、約１５％未満、約２５％未満、約５０％未満、約７０％未満、約８０％未満、および／または、約９０％未満を移動させるように適合している。

【０１０８】
いくつかの実施形態において、デバイスは、活性薬剤の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％を、基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、活性薬剤の少なくとも約１０％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、活性薬剤の少なくとも約２０％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、活性薬剤の少なくとも約３０％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、活性薬剤の少なくとも約５０％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、活性薬剤の少なくとも約７５％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、活性薬剤の少なくとも約８５％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、活性薬剤の少なくとも約９０％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、活性薬剤の少なくとも約９５％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、活性薬剤の少なくとも約９９％を基体から介入部位まで移動させるように適合している。本明細書で用いられるように、活性薬剤の割合に関して使用される際の「約」とは、１％－５％、５％－１０％、１０％－２０％、および／または、１０％－５０％の範囲（移動した活性薬剤の割合のパーセントとして、または、移動した活性薬剤の割合の変数として）を意味する。

【０１０９】
いくつかの実施形態において、刺激を受けると移動する被膜部分は、基体の遠位面、基体の中央面、基体の近位面、および、基体の反管腔側面の少なくとも１つの上にある。いくつかの実施形態において、刺激は、被膜と基体の間の接触を減少させる。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜への刺激がないときは、活性薬剤の約１％未満、約５％未満、約１０％未満、約１５％未満、約２５％未満、約５０％未満、約７０％未満、約８０％未満、約９０％未満を移動させるように適合している。

【０１１０】
基体から介入部位まで被膜および／または活性薬剤を解放するという文脈において本明細書で用いられる「少なくとも一部を解放する」とは、介入部位で基体から解放される被膜または活性薬剤の量および／または割合のことを言う。被膜または活性薬剤の少なくとも一部が介入部位で基体から解放される、本発明のデバイスおよび方法の実施形態において、被膜または活性薬剤の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％は、介入部位で基体から解放される。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％を、基体から解放するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約１０％を基体から介入部位へと解放するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約２０％を基体から介入部位へと解放するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約３０％を基体から介入部位へと解放するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約５０％を基体から介入部位へと解放するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約７５％を基体から介入部位へと解放するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約８５％を基体から介入部位へと解放するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約９０％

を基体から介入部位へと解放するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約９５％を基体から介入部位へと解放するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約９９％を基体から介入部位へと解放するように適合している。本明細書で用いられるように、被膜の割合に関して使用される際の「約」とは、１％－５％、５％－１０％、１０％－２０％、および／または、１０％－５０％の範囲（解放された被膜の割合のパーセントとして、または、解放された被膜の割合の変数として）を意味する。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、刺激を受けると解放される被膜部分は、基体の遠位面、基体の中央面、基体の近位面、および、基体の反管腔側面の少なくとも１つの上にある。

【０１１２】

いくつかの実施形態において、刺激は、被膜と基体の間の接触を減少させる。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜への刺激がないときは、被膜の約１％未満、約５％未満、約１０％未満、約１５％未満、約２５％未満、約５０％未満、約７０％未満、約８０％未満、約９０％未満を解放するように適合している。

【０１１３】

基体から介入部位まで被膜および／または活性薬剤を解離するという文脈において本明細書で用いられる「少なくとも一部を解離する」とは、介入部位で基体から解離した被膜および／または活性薬剤の量および／または割合のことを言う。被膜または活性薬剤の少なくとも一部が介入部位で基体から解離される、本発明のデバイスおよび方法の実施形態において、被膜および／または活性薬剤の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％は、介入部位で基体から解離される。

【０１１４】

いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％を、基体から解離するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約１０％を基体から介入部位まで解離するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約２０％を基体から介入部位まで解離するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約３０％を基体から介入部位まで解離するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約５０％を基体から介入部位まで解離するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約７５％を基体から介入部位まで解離するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約８５％を基体から介入部位まで解離するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約９０％を基体から介入部位まで解離するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約９５％を基体から介入部位まで解離するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約９９％を基体から介入部位まで解離するように適合している。本明細書で用いられるように、被膜の割合に関して使用される際の「約」とは、１％－５％、５％－１０％、１０％－２０％、および／または、１０％－５０％の範囲（解離された被膜の割合のパーセントとして、または、解離された被膜の割合の変数として）を意味する。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、刺激を受けると解離する被膜部分は、基体の遠位面、基体の中央面、基体の近位面、および、基体の反管腔側面の少なくとも１つの上にある。いくつかの実施形態において、刺激は、被膜と基体の間の接触を減少させる。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜への刺激がないときは、被膜の約１％未満、約５％未

満、約１０％未満、約１５％未満、約２５％未満、約５０％未満、約７０％未満、約８０％未満、約９０％未満を解離するように適合している。

【０１１６】

介入部位における被膜および／または活性薬剤という文脈において本明細書で用いられる「少なくとも一部を被着する」とは、介入部位に被着する被膜および／または活性薬剤の量および／または割合のことを言う。被膜および／または活性薬剤の少なくとも一部を介入部位で被着させる、本発明のデバイスおよび方法の実施形態において、被膜および／または活性薬剤の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％を、介入部位に被着させる。いくつかの実施形態において、刺激は、被膜と基体の間の接触を減少させる。いくつかの実施形態において、被着工程は、被膜および基体の少なくとも１つを刺激しないときは、被膜の約１％未満、約５％未満、約１０％未満、約１５％未満、約２５％未満、約５０％未満、約７０％未満、約８０％未満、約９０％未満を被着する。

【０１１７】

介入部位における被膜および／または活性薬剤という文脈において本明細書で用いられる「少なくとも一部を送達する」とは、介入部位に送達される被膜および／または活性薬剤の量および／または割合のことを言う。被膜および／または活性薬剤の少なくとも一部が介入部位に送達される、本発明のデバイスおよび方法の実施形態において、被膜および／または活性薬剤の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％が、介入部位へと送達される。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％を介入部位へと送達するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約１０％を介入部位へと送達するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約２０％を介入部位へと送達するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約３０％を介入部位へと送達するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約５０％を介入部位へと送達するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約７５％を介入部位へと送達するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約８５％を介入部位へと送達するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約９０％を介入部位へと送達するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約９５％を介入部位へと送達するように適合している。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜の少なくとも約９９％を介入部位へと送達するように適合している。本明細書で用いられるように、被膜の割合に関して使用される際の「約」とは、１％－５％、５％－１０％、１０％－２０％、および／または、１０％－５０％の範囲（送達された被膜の割合のパーセントとして、または、送達された被膜の割合の変数として）を意味する。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、刺激を受けると送達される被膜部分は、基体の遠位面、基体の中央面、基体の近位面、および、基体の反管腔側面の少なくとも１つの上にある。いくつかの実施形態において、刺激は、被膜と基体の間の接触を減少させる。いくつかの実施形態において、デバイスは、被膜への刺激がないときは、被膜の約１％未満、約５％未満、約１０％未満、約１５％未満、約２５％未満、約５０％未満、約７０％未満、約８０％未満、約９０％未満を送達するように適合している。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、被膜の少なくとも一部を被着する工程は、被膜の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％を、介入部位に被着する工程を含む。いくつかの実施形態において、刺激は、被膜と基体の間の接触を減少させる。いくつかの実施形態において、被着する工程は、被膜および基体の少なくとも１つを刺激しないときは、被膜の約１％未満、約５％未満、約１０％未満、約１５％未満、約２５％未満、約５０％未満、約７０％未満、約８０％未満、および／または、約９０％未満を被着する。

【０１２１】

被膜の少なくとも一部を介入部位に取り付ける（ｔａｃｋ）という文脈において本明細書で用いられる「少なくとも一部を取り付ける」とは、介入部位に取り付けられる被膜および／または活性薬剤の量および／または割合のことを言う。被膜および／または活性薬剤の少なくとも一部が介入部位に取り付けられる、本発明のデバイスおよび方法の実施形態において、被膜および／または活性薬剤の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、および／または、少なくとも約９９％が、介入部位に取り付けられる。いくつかの実施形態において、刺激は、被膜と基体の間の接触を減少させる。いくつかの実施形態において、取り付ける工程は、被膜および基体の少なくとも１つを刺激しないときは、被膜の約１％未満、約５％未満、約１０％未満、約１５％未満、約２５％未満、約５０％未満、約７０％未満、約８０％未満、および／または、約９０％未満を取り付ける。いくつかの実施形態において、デバイスは、刺激と協同して被膜を介入部位に取り付けるために、取り付け要素を含む。いくつかの実施形態において、デバイスは、刺激によって刺激するまで、被膜を基体に取り付ける取り付け要素を含む。

【０１２２】

基体の被膜への接着または付着という文脈において本明細書で用いられる「接着する」「接着」、「接着した」「付着する」「付着」、「付着した」、および、関連する用語とは、刺激の前の時間にわたって、被膜の基体との結合を維持するのに十分に強固な、基体と被膜との間の相互作用のことを言い、この刺激とは、例えば、機械的刺激、化学的な刺激、熱刺激、電磁的刺激、または、音刺激であり、被膜を解放、解離、および／または、移動させるために意図されたものである。これらの同じ用語は、被膜と標的組織領域および／または介入部位との間の相互作用という文脈において用いられているように、所望の処置のための時間にわたって、被膜を標的組織領域および／または介入部位と結合させておくのに十分な、被膜と標的組織領域および／または介入部位との間の相互作用のことを言い、このような時間とは、例えば、少なくとも約１２時間、約１日、約３日、約５日、約７日、約１４日、約３週、約４週、約４５日、約６０日、約９０日、約１８０日、約６か月、約９か月、約１年、約１から２日、約１から５日、約１から２週間、約２から４週間、約４５から約６０日、約４５から約９０日、約３０から約９０日、約６０から約９０日、約９０から約１８０日、約６０から約１８０日、約１８０日から約３６５日、約６から約９カ月、約９から約１２カ月、約９から約１５カ月、および、約１から約２年である。

【０１２３】

本明細書で用いられる「バルーン」とは、天然または非天然の管腔または体腔内部で膨張可能な、または、空洞を形成するために使用可能な、または、現存の空洞を拡大するために使用可能な、柔軟な嚢のことを言う。バルーンは、管腔または体腔を一時的に広げるために使用可能であり、その後、空気を抜かれるか、および／または、医療処置の間もしくはそのあとに、被験体から取り除かれてもよい。実施形態において、バルーンは身体内で拡張可能であり、上部に被膜を有する。この被膜は、バルーンが取り除かれる際に、バルーンから解放（少なくとも一部）されるとともに、管腔または体腔に取り残される。被膜は、バルーンが挿入のために圧縮した後にバルーンに適用されてバルーンの表面を部分

的に覆うことができるか、あるいは、圧縮の前または圧縮にバルーンに適用され得る。実施形態において、被膜は、バルーンの圧縮の前後両方で、バルーンに適用可能である。実施形態において、バルーンは、例えば、圧着または成形によって圧縮される。バルーンを圧縮する方法は、例えば、米国特許番号第７，３０８，７４８号（「Ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｃｏｍｐｒｅｓｓｉｎｇ ａｎ ｉｎｔｒａｌｕｍｉｎａｌ ｄｅｖｉｃｅ」）と、バルーンをカテーテルまたは他の腔内デバイスに均一に圧着させることに関する米国特許番号第７，１５２，４５２号（「Ａｓｓｅｍｂｌｙ ｆｏｒ ｃｒｉｍｐｉｎｇ ａｎ ｉｎｔｒａｌｕｍｉｎａｌ ｄｅｖｉｃｅ ａｎｄ ｍｅｔｈｏｄ ｏｆ ｕｓｅ」）と、バルーン褶曲方法およびデバイスに関連する米国特許第５，３５０，３６１号（「Ｔｒｉ－ｆｏｌｄ ｂａｌｌｏｏｎ ｆｏｒ ｄｉｌａｔａｔｉｏｎ ｃａｔｈｅｔｅｒ ａｎｄ ｒｅｌａｔｅｄ ｍｅｔｈｏｄ」）に記載されており、すべての文献が全体として参照することによって本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態において、バルーンは、送達デバイスによって介入部位に送達される。いくつかの実施形態において、送達デバイスは、カテーテルを含む。いくつかの実施形態において、バルーンは血管形成術用バルーンである。バルーンは、例えば、バルーン、ステントおよび他の医療用デバイスを挿入するための、当該技術分野で知られている方法によって送達および除去する間に、送達、除去、および、可視化可能である。処理領域を可視化するとともに器具の挿入を計画するための方法は、例えば、米国特許番号第７，１７１，２５５号（「Ｖｉｒｔｕａｌ ｒｅａｌｉｔｙ ３Ｄ ｖｉｓｕａｌｉｚａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｓｕｒｇｉｃａｌ ｐｒｏｃｅｄｕｒｅｓ」）と米国特許番号第６，６１０，０１３号（「３Ｄ ｕｌｔｒａｓｏｕｎｄ－ｇｕｉｄｅｄ ｉｎｔｒａｏｐｅｒａｔｉｖｅ ｐｒｏｓｔａｔｅ ｂｒａｃｈｙｔｈｅｒａｐｙ」）に記載されており、これらの文献は、全体として参照することによって本明細書に組み込まれる。

【０１２４】

本明細書で用いられる「弾性バルーン」とは、半弾性バルーン、および、さらには非弾性バルーンよりも比較的多くの介入部位に適合するバルーンのことを言う。弾性バルーンは、バルーン内部の増大する圧力によって拡張および伸展し、ポリエチレンまたはポリオレフィンコポリマーなどの材料から作られている。当該技術分野には、例えば、米国特許番号第５，５５６，３８３号（「Ｂｌｏｃｋ ｃｏｐｏｌｙｍｅｒ ｅｌａｓｔｏｍｅｒ ｃａｔｈｅｔｅｒ ｂａｌｌｏｏｎｓ」）に記載されているように、互いに対する拡張性または「弾性」に基づいたバルーンの一般的な分類がある。一般的に、「非弾性」バルーンは弾性がもっとも少なく、バルーンが約６気圧の膨張圧力から約１２気圧の圧力まで加圧すると、直径が約２から７％、典型的には約５％増加する。つまり、このバルーンはこの約５％の圧力範囲にわたって「膨張」している。「半弾性」バルーンは多少寸法が大きく、同じ加圧領域にわたって一般的に、７－１６％、典型的には、１０－１２％を有している。「弾性」バルーンは、さらにもっと膨張性を有しており、同じ加圧領域にわたって、一般的には１６－４０％の範囲で、典型的には、約２１％の寸法を有している。最大の膨張、すなわち、様々なバルーン材料の公称直径から破裂までの最大の膨張は、壁部の強度、つまり、破裂圧力がバルーン材料間で広範に異なるため、先に議論した膨張割合よりも著しく高くなることもある。当業者であれば、バルーンの弾性がバルーンの拡張性だけでなく、体腔および／または管腔の壁部の寸法および／または特徴に依存していることに気付くであろうが、このような膨張範囲は、一般的なガイダンスを提供するために意図されたものである。

【０１２５】

弾性バルーンは、被験体の血管の中で使用されてもよい。弾性バルーンはさらに、血管外の任意のチューブまたは穴（自然発生するか、または、人口のものか、または、損傷中に作られたもの）の中で使用されてもよい。非限定的な例に関して、弾性バルーンは、膿瘍を処置するため、感染を処置するため、感染を防ぐため、治癒を支援するため、治癒を促進するため、または、これらの目的のうちのいずれかの組み合わせのために、腫瘍が除去された部位で被膜をすべく腫瘍摘出手術で用いられてもよい。この実施形態における被

膜は、成長因子を含んでもよい。

【０１２６】

本明細書で用いられる「非弾性バルーン」とは、介入部位には適合しないが、介入部位をバルーンの形状に適合させる傾向があるバルーンのことを言う。ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）またはポリアミドのような材料から一般的に作られる非弾性バルーンは、内部のバルーン圧力がバルーンを完全に膨張させるのに必要な圧力を超えて増加するなかでも、あらかじめ選択された直径のままである。非弾性バルーンは、空間、例えば、血管腔を広げるためにしばしば使用される。弾性バルーンに関して述べたように、当業者は、バルーンの弾性がバルーンの拡張性だけでなく、体腔および／または管腔の壁部の寸法および／または特徴に依存していることに気付くであろう。

【０１２７】

本明細書で用いられる「切断バルーン」とは、小型のブレード、ワイヤなどの切断要素を備えた特別なバルーンチップを有する、血管形成術で一般的に用いられるバルーンのことを言う。切断要素はバルーンを膨張させる際に作動可能である。血管形成術の手順において、小型ブレードを用いて、血管壁に脂肪分を押しつけるために使用されるプラークおよびバルーンを記録することができる。切断バルーンは、取り付け要素または他のワイヤ要素を有してもよく、これらは、いくつかの実施形態では、被膜をバルーンから解放するのを助け、いくつかの実施形態では、被膜と標的組織領域との接着または部分的接着を促進することもあり、または、これらの組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態において、切断バルーンの切断要素は、被膜の標的組織への導入を促進するために、標的組織も記録する。いくつかの実施形態において、切断要素は、介入部位では組織を切断しない。いくつかの実施形態において、切断バルーンは切断要素として取り付け要素を含む。

【０１２８】

本明細書で用いられる「膨張圧力」とは、バルーンが膨張する圧力のことを言う。本明細書で用いられるように、公称膨張圧力とは、特定のバルーン寸法、通常では、所望のバルーンの直径を達成するためにバルーンが膨張する圧力のことを言う。本明細書で用いられる「定格破裂圧力」または「ＲＢＰ」とは、バルーンが崩壊することなく膨張可能な統計上保証された最大圧力のことを言う。ＰＴＣＡおよびＰＴＡカテーテルについて、定格破裂圧力は、ＰＴＣＡおよび／またはＰＴＡカテーテルに関するインビトロ試験の結果に基づいており、試験したバルーンの少なくとも９９．９％（９５％の信頼度で）は、この圧力でまたはこの圧力以下では破裂しないということを通常は意味している。

【０１２９】

本明細書で用いられる「取り付け要素」とは、介入部位への被膜の移動に影響を与えるために使用される基体表面上の要素のことを言う。例えば、取り付け要素は、基体の表面上の、突出物、例えば、隆起物、突起物を含むことができる。実施形態において、取り付け要素は、切断バルーンの膨張まで、切断バルーンに被膜を固定するように適合している。いくつかの実施形態において、取り付け要素はワイヤを含むことができ、このワイヤは、外側を向いたくさび形状で成形することができる。特定の実施形態において、取り付け要素は、介入部位では組織を切断しない。

【０１３０】

本明細書で用いられるように、「手術道具」とは、外科的処置の中で使用される任意のツールを指す。手術道具の例は、ナイフ、メス、ガイドワイヤ、誘導カテーテル、導入カテーテル、ディストラクター（ｄｉｓｔｒｕｃｔｅｒ）、ニードル、注射器、生検デバイス、咬合器、ガロッテ咬合器、骨用のみ、骨クラッシャー、コトル（ｃｏｔｔｌｅ）軟骨クラッシャー、骨カッター、骨ディストラクター、イリザロフ（Ｉｌｉｚａｒｏｖ）器具、髄内運動骨ディストラクター、骨ドリル、骨増量剤、骨やすり、骨レバー、骨槌、骨石目やすり、骨鋸、骨スキッド、骨副木、骨ボタン、キャリパー、カニューレ、カテーテル、焼灼、クランプ、凝固剤、キュレット、血圧降下剤、拡張器、解剖刀、ディストラクター、皮節、鉗子、解剖用鉗子、組織鉗子、擦過鉗子、骨鉗子、カーマルト鉗子、クッシング鉗子、ダンディー鉗子、ドベーキー（ＤｅＢａｋｅｙ）鉗子、ドアイアン腸鉗子、抜毛

鉗子、ハルステッド鉗子、ケリー鉗子、コッハー鉗子、モスキート止血鉗子、止血剤、ホック、神経ホック、産科ホック、皮膚ホック、皮下ニードル、ランセット、ラグゼイター（ｌｕｘａｔｏｒ）、リスオトーム（ｌｙｔｈｏｔｏｍｅ）、リスオトリプト（ｌｙｔｈｏｔｒｉｐｔ）、槌、パルチュ槌、開口器、開口器、マンモトーム、持針器、オクルーダー、切骨刀、エプカー切骨刀、骨膜起子、ジョーゼフエレベータ、モルト骨膜起子、オベッグ骨膜起子、隔壁エレベータ、テッシェ骨膜起子、プローブ、開創器、セン開創器、ジェルピ開創器、ウェイトラナー（Ｗｅｉｔｌａｎｅｒ）開創器、アメリカ軍隊／海軍開創器、オコーナー‐オサリバン開創器、ディーバー開創器、ブックウォルター開創器、スイートハート開創器、ジョーゼフ皮膚ホック、レイヒ開創器、ブレア（ロレット）の開創器、硬質レーキ開創器、柔軟レーキ開創器、ラグネル開創器、リンデ‐ラグネル開創器、デイビス開創器、ボルクマン開創器、マシュー開創器、ジャクソン気管ホック、クライル開創器、メイヤーディング（Ｍｅｙｅｒｄｉｎｇ）指開創器、小開創器、ラブナーブ牽引子、グリーン開創器、ゴエレット開創器、クッシング静脈開創器、ランゲンベック開創器、リチャードソン開創器、リチャードソン－イーストマン開創器、ケリー開創器、パーカー開創器、パーカー－モット開創器、ルウ開創器、メイヨー－コリンズ開創器、リボン開創器、アルム開創器、自己保有開創器、ウェイトラナー開創器、ベックマン－ウェイトラナー開創器、ベックマン－イートン開創器、ベックマン開創器、アドソン開創器、開胸器、骨鉗子、メス、超音波メス、レーザーメス、はさみ、虹彩はさみ、キイネはさみ、メトゼンバウム（Ｍｅｔｚｅｎｂａｕｍ）はさみ、メイヨーはさみ、腱切断術はさみ、へら、検鏡、開口鏡、直腸鏡、シム膣鏡、クスコ膣鏡、胸骨のこぎり、サクションチューブ、外科エレベータ、外科ホック、外科メス、外科メッシュ、外科縫合針、外科スネア、外科スポンジ、外科スプーン、外科ホッチキス、縫合、シリンジ、舌圧子、扁桃切除器、歯抽出器、タオルクランプ、タオル鉗子、バックハウスタオル鉗子、ローナタオル鉗子、気管切開刀、組織エキスパンダー、皮下膨張式バルーンエキスパンダー、冠状鋸、トロカール、ピンセットおよび静脈クリッピングを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、手術道具はさらにおよび／または代替的に医療処置を行なうための道具と呼ばれることもある。いくつかの実施形態において、手術道具はさらにおよび／または代替的に、介入部位に生体移植片を送達するための道具であってもよい。

【０１３１】

本明細書に記載の「刺激」とは、基体からの被膜および／または活性薬剤の解放、解離、および／または、移動に影響を与える、これらを引き起こす、始める、および／またはもたらす、任意の機械的な刺激、化学的な刺激、熱による刺激、電磁刺激、および／または、音による刺激のことを指す。

【０１３２】

本明細書に記載の「機械的な刺激」とは、基体からの被膜および／または活性薬剤の解放、解離、および／または、移動に影響を与える機械的な力を指す。例えば、機械的な刺激は、せん断力、圧縮力、被膜の基体側から被膜に及ぼされる力、基体によって被膜に及ぼされた力、外部要素によって被膜に及ぼされる力、並進、回転、振動、または、これらの組み合わせを含み得る。実施形態によっては、機械的な刺激はバルーン膨張、ステントの拡張などを含む。実施形態によっては、機械的な刺激は、基体からの被膜の解放、解離、および／または移動を増大するのに適している。実施形態によっては、機械的な刺激は、基体からの被膜の解放、解離、および／または移動を始めるのに適している。実施形態によっては、機械的な刺激は、基体からの被膜の解放、解離、および／または移動を引き起こすのに適していることもある。実施形態によっては、外部要素は被験体の一部である。実施形態によっては、外部要素はデバイスの一部ではない。実施形態によっては、外部要素は液体（例えば食塩水、水）を含む。特定の実施形態では、液体は被膜と基体の間に圧入される。実施形態によっては、機械的な刺激は、被膜上のせん断力を最大にする基体の幾何学的な構造を含む。

【０１３３】

本明細書に記載の「化学的な刺激」とは、基体からの被膜および／または活性薬剤の解

放、解離、および／または、移動に影響を与える化学的な力を指す。例えば、化学的な刺激は、大量の分解、体液との相互作用、身体組織との相互作用、体外の流体との化学的な相互作用、化学物質との化学的な相互作用、酸塩基反応、酵素反応、加水分解、または、これらの組み合わせを含み得る。実施形態によっては、化学的な刺激は、基体からの被膜の解放、解離、および／または移動を増大するのに適している。実施形態によっては、化学的な刺激は、基体からの被膜の解放、解離、および／または移動を始めるのに適している。実施形態によっては、化学的な刺激は、基体からの被膜の解放、解離、および／または移動を引き起こすのに適していることもある。実施形態によっては、化学的な刺激は、被膜と基体の間の弱い結合をもたらすインサイツの酵素反応に介入部位で応答する際に、基体から移動する、解放される、および／または、解離されるのに適した材料を含む被膜を介して達成される。

【０１３４】

本明細書で用いられる「熱刺激」とは、被膜の基体からの解放、解離、及び／又は移動に影響を与える熱刺激の使用を言う。例えば、熱刺激は、熱感刺激及び寒冷刺激のうちの少なくとも１つを含むことができる。実施形態では、熱刺激は、被膜の基体からの解放、解離、及び／又は移動を増強するのに適した熱感刺激及び寒冷刺激のうちの少なくとも１つを含む。実施形態では、熱刺激は、被膜の基体からの解放、解離、及び／又は移動を開始するのに適した熱感刺激及び寒冷刺激のうちの少なくとも１つを含む。実施形態では、熱刺激は、被膜の基体からの解放、解離、及び／又は移動を引き起こすのに適した熱感刺激及び寒冷刺激のうちの少なくとも１つを含む。

【０１３５】

本明細書で用いられる「電磁刺激」とは、被膜の基体からの解放、解離、及び／又は移動に影響を与える電磁刺激の使用を言う。例えば、電磁刺激は、例えば、電波、マイクロ波、赤外線波、近赤外線波、可視光線波、紫外線波、Ｘ線波、及び、ガンマ波のうちの少なくとも１つを含む電磁波である。実施形態では、電磁刺激は、被膜の基体からの解放、解離、及び／又は移動を増強するように適合されている。実施形態では、電磁刺激は、被膜の基体からの解放、解離、及び／又は移動を開始するように適合されている。実施形態では、電磁刺激は、被膜の基体からの解放、解離、及び／又は移動を引き起こすように適合されている。

【０１３６】

本明細書で用いられる「音刺激」は、被膜の基体からの解放、解離、及び／又は移動に影響を与える音刺激の使用を言う。例えば、音刺激は音波を含むことができ、この音波は、超音波、聴覚音波、及び、可聴下音波のうちの少なくとも１つである。実施形態では、音刺激は、被膜の基体からの解放、解離、及び／又は移動を増強するように適合されている。実施形態では、音刺激は、被膜の基体からの解放、解離、及び／又は移動を開始するように適合されている。実施形態では、音刺激は、被膜の基体からの解放、解離、及び／又は移動を引き起こすように適合されている。

【０１３７】

本明細書で用いられる「剥離剤」とは、被膜の基体からの放出の容易さ、速度、又は、程度に影響を与える物質又は基体構造のことを言う。デバイスが基体から介入部位へ被膜及び／又は活性薬剤の一部を移動させるように適合されている特定の実施形態では、デバイスは、例えば、基体特性及び／又は基体の表面改質（非限定的な例：基体組成、基体材料、基体形状、基体配置特性、基体送達特性、基体パターン、及び／又は、基体組織）、基体及び被膜の送達システム（非限定的な例：基体に対する制御、送達システムを用いる被膜の制御、提供される送達システムのタイプ、送達システムの材料、及び／又は、これらの組み合わせ）、被膜特性及び／又は被膜の物理的特性（非限定的な例：活性薬剤及び／又はポリマー及び／又はポリマー活性薬剤組成物の選択、又は、特定のパターン、例えば、波状パターン、きめのある表面（ｔｅｘｔｕｒｅｄ　ｓｕｒｆａｃｅ）、滑らかな表面、及び／又は、別のパターンを有する被膜、被膜の厚さ、被膜層、及び／又は、別の物理的及び／又は組成上の特性による）、剥離剤の特性（非限定的な例：特定の剥離剤の選

択、及び／又は、剥離剤が被膜及び／又は活性薬剤を移動させるために用いられる方法、及び／又は、使用される剥離剤の量）、及び／又は、それらの組み合わせによって、そのように適合することができる。剥離剤は、生体適合性の剥離剤、治癒反応を悪化させる、及び／又は、さもなければ誘発するか、又は、炎症を誘発する非生体適合性の剥離剤、粉末の剥離剤、潤滑剤（例えば、ｅＰＴＦＥ、砂糖、他の知られている潤滑剤）、剥離剤としての微粒子化薬物（被膜が基体から解放された後にバースト層（ｂｕｒｓｔ　ｌａｙｅｒ）を形成するために）、物理的な剥離剤（被膜を解放するための基体のパターン形成、その他）、及び／又は、挿入後に性質を変える薬剤（例えば、ゲル、脂質薄膜、ビタミンＥ、油、粘膜接着剤、接着性ヒドロゲルなど）を含んでもよい。基体をパターン形成する方法は、例えば、米国特許第７，５３７，６１０号「Ｍｅｔｈｏｄ　ａｎｄ　ｓｙｓｔｅｍ　ｆｏｒ　ｃｒｅａｔｉｎｇ　ａ　ｔｅｘｔｕｒｅｄ　ｓｕｒｆａｃｅ　ｏｎ　ａｎ　ｉｍｐｌａｎｔａｂｌｅ　ｍｅｄｉｃａｌ　ｄｅｖｉｃｅ」に記載されている。実施形態では、１つより多い剥離剤が使用され、例えば、基体はパターン形成するとともに円滑化することができる。いくつかの実施形態では、剥離剤は、粘性流体を含む。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、剥離剤は、粘性流体を含む。いくつかの実施形態では、粘性流体は油を含む。いくつかの実施形態では、粘性流体は、水に対して粘着性の流体である。いくつかの実施形態では、粘性流体は、血液に対して粘着性の流体である。いくつかの実施形態では、粘性流体は、尿に対して粘着性の流体である。いくつかの実施形態では、粘性流体は、胆汁に対して粘着性の流体である。いくつかの実施形態では、粘性流体は、関節液に対して粘着性の流体である。いくつかの実施形態では、粘性流体は、塩水に対して粘着性の流体である。いくつかの実施形態では、粘性流体は、介入部位における体液に対して粘着性の流体である。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、剥離剤は、基体の物理的特性を含む。いくつかの実施形態では、基体の物理的特性は、パターン形成した被膜表面及び波状被膜表面のうちの少なくとも１つを含む。いくつかの実施形態では、パターン形成した被膜表面は、ステントフレームワークを含む。いくつかの実施形態では、波状被膜表面は、波状の基体表面を含む。いくつかの実施形態では、波状被膜表面は、その上に隆起を有する基体表面を含む。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、剥離剤は、被膜の物理的特性を含む。いくつかの実施形態では、被膜の物理的特性は、パターンを含む。いくつかの実施形態では、パターンは、被膜の基体側のきめのある表面であり、被膜の基体側は基体上の被膜の一部である。いくつかの実施形態では、パターンは、被膜の介入部位側のきめのある表面であり、被膜の介入部位側は、介入部位に移動する、及び／又は、送達される、及び／又は、介入部位に被着する被膜の一部である。

【０１４１】

本明細書で用いられる「押し出し」及び／又は「押し出された」及び／又は、「押し出す」とは、例えば、機械力による、特に、刺激する際の、別の物質又は物体から離れる物質の移動のことを言う。例えば、本発明の実施形態では、被膜は基体から押し出される。

【０１４２】

本明細書において医療用デバイスが提供される。当該医療用デバイスは、基体と、前記基体の少なくとも一部上の被膜とを含み、前記被膜は活性薬剤を含み、該被膜はパターン形成され、及び、被膜の少なくとも一部は、被膜を刺激すると、基体から解放されるように適合されている。

【０１４３】

本明細書において医療用デバイスが提供される。当該医療用デバイスは、基体と、前記基体の少なくとも一部上の被膜とを含み、前記被膜は活性薬剤を含み、該被膜はパターン形成され、及び、被膜の少なくとも一部は、被膜を刺激すると、基体から解離するように適合されている。

【０１４４】
本明細書において医療用デバイスが提供される。当該医療用デバイスは、当該医療用デバイスは、基体と、前記基体の少なくとも一部上の被膜とを含み、前記被膜は活性薬剤を含み、該被膜はパターン形成され、及び、被膜の少なくとも一部は、被膜を刺激すると、基体から介入部位に移動するように適合されている。
【０１４５】
いくつかの実施形態では、パターン形成した被膜は、少なくとも２つの異なる形状を含む。
【０１４６】
被膜に関連して本明細書で用いられる「パターン形成した」とは、少なくとも２つの異なる形状を有する被膜のことを言う。その形状は、例えば、エッチング、マスキング、静電気捕獲を含む様々な方法によって、及び／又は、本明細書に記載の被膜方法によって、形成することができる。例えば、被膜は、被膜の厚さを少なくとも部分的に貫通する空隙を有していてもよい。いくつかの実施形態では、空隙は、被膜中に完全に広がっている。空隙は、規則的な構成、又は、不規則的な形状であってもよい。空隙は、パターン形成した被膜を形成するために反復構造を形成してもよい。空隙は、パターン形成した被膜を形成するために、平滑被膜又は固体被膜から除去されていてもよい。いくつかの実施形態における被膜は、波状、起伏した、又は、隆起している表面を有することによって、パターン形成されることもある。いくつかの実施形態における被膜は、特定の設計の被膜シース及び／又はシートから切断及び／又はエッチングされることによって、パターン形成されてもよい。このような実施形態におけるシース及び／又はシートは、本明細書に記載されるような製造のための被膜方法を使用して形成されてもよい。パターン設計は、基体からの解放、移動、及び／又は、解離を改善するために選択されてもよい。パターン設計は、介入部位への移動及び／又は送達を改善するために選択されてもよい。
【０１４７】
パターン形成した被膜は、非限定的な例としては、上面がパターン設計された基体を提供することによって、本明細書に記載の方法及び工程を用いて形成されてもよく、該基体は、基体の所望の部分のみを被膜するため、例えば、被膜粒子（活性薬剤、ポリマー、又は、他の被膜粒子のいずれであれ）を選択的に捕捉するように選択される物質を含む。被膜されるこの部分は、基体のパターン設計であってもよい。
【０１４８】
本明細書で用いられる「画像増強ポリマー」又は「造影剤」という用語は、被膜が基体上にある間、又は、解放、解離、及び／又は移動した後のいずれかにおいて、被膜の少なくとも１つの成分を見るために、本発明のデバイス及び方法とともに使用可能な薬剤のことを言う。実施形態では、画像増強ポリマーはトレーサーとして役立ち、被膜されたデバイスの移動又は位置を、例えば、画像システムを用いて識別することを可能にする。他の実施形態では、画像増強ポリマーによって、施術者が被膜成分の送達と移動をモニタすることが可能になる。実施形態では、画像増強ポリマーを用いることによって、施術者は、解放され、解離され、及び／又は移動する被膜成分（例えば、活性薬剤）の用量を決定することができる。画像増強ポリマー又は造影剤によって提供される。介入部位に移動した被膜の量に関する情報によって、施術者は、被膜が放出される速度が決定され、これによって経時的な用量を予測することができる。造影剤は、非限定的な例として、硫酸バリウムなどのバリウム化合物を含んでもよい。造影剤は、ヨウ素化合物を含んでもよい。造影剤は、放射線不透過性を改善する任意の化合物を含んでもよい。
【０１４９】
実施形態では、画像増強ポリマーは、限定されないが、以下の１つ以上を含む目的のための本発明のデバイス及び方法を用いて使用される：基体、例えば、バルーン又は他のデバイスの位置を確認すること、生理的パラメータ、例えば、流れと灌流を評価すること、及び、特定の分子を標的とすること。実施形態では、所望の標的の存在下でのみ活性化する「洗練された」薬剤は、本発明のデバイス及び方法によって使用される。

【０１５０】
本明細書において方法が提供される。該方法は、医療用デバイスを提供する工程を含み、該医療用デバイスは、基体と、前記基体の少なくとも一部上の被膜とを含み、前記被膜は活性薬剤を含み、及び、該方法は、介入部位に被膜の少なくとも一部を取り付ける工程を含む。いくつかの実施形態では、被膜部分（すなわち、被膜の一部）を介入部位へ取り付ける工程は、刺激によって被膜が刺激される際に生じる。
【０１５１】
いくつかの実施形態では、基体はバルーンを含む。いくつかの実施形態では、上面が被膜されたバルーンの一部は、バルーンの外側表面を含む。いくつかの実施形態では、外側表面は、バルーンを折り畳む前に、被膜にさらされたバルーンの表面である。いくつかの実施形態では、外側表面は、バルーンを折り畳んだ後に、被膜にさらされたバルーンの表面である。いくつかの実施形態では、外側表面は、バルーンの圧着後に、被膜にさらされたバルーンの表面である。いくつかの実施形態では、被膜は、バルーンの膨張によってもたらされる圧力で塑性変形される物質を含む。いくつかの実施形態では、被膜は、バルーンの定格破壊圧力より小さい圧力で塑性変形される物質を含む。
【０１５２】
いくつかの実施形態では、被膜は、バルーンの標記膨張圧より小さい圧力で塑性変形される物質を含む。いくつかの実施形態では、被膜は、少なくとも８ＡＴＭの圧力で塑性変形される物質を含む。いくつかの実施形態では、被膜は、少なくとも６ＡＴＭの圧力で塑性変形される物質を含む。いくつかの実施形態では、被膜は、少なくとも４ＡＴＭの圧力で塑性変形される物質を含む。いくつかの実施形態では、被膜は、少なくとも２ＡＴＭの圧力で塑性変形される物質を含む。
【０１５３】
いくつかの実施形態では、バルーンは、弾性バルーンである。いくつかの実施形態では、バルーンは、半弾性バルーンである。いくつかの実施形態では、バルーンは、非弾性バルーンである。いくつかの実施形態では、バルーンは、介入部位の形状に適合している。
【０１５４】
いくつかの実施形態では、バルーンは円筒部分を含む。いくつかの実施形態では、バルーンはほぼ球体部分を含む。いくつかの実施形態では、バルーンは、複雑な形状を含む。いくつかの実施形態では、複雑な形状は、２重の結節形状、３重の結節形状、腰部のくびれた形状、砂時計形状及び波状形状のうちの少なくとも１つを含む。
【０１５５】
いくつかの実施形態は、切断バルーンなどの治療法の送達に加えて、介入目的にも役立つことが可能なデバイスを提供する。いくつかの実施形態では、基体は、切断バルーンを含む。いくつかの実施形態では、切断バルーンは、被膜を介入部位に取り付けるように適合された少なくとも１つの取り付け要素を含む。いくつかの実施形態では、取り付け要素は、切断バルーンが膨張するまで、被膜を切断バルーンに固定するように適合されている。いくつかの実施形態では、取り付け要素はワイヤを含む。いくつかの実施形態では、ワイヤは外側に向いているくさびの形で形作られている。いくつかの実施形態では、取り付け要素は介入部位で組織を切断しない。
【０１５６】
本明細書において提供される１つの図で示されたデバイスは、血管疾患（例えば、冠状動脈又は末梢血管系の中の閉塞病変）の処置用の切断バルーンを含む。この実施形態では、被膜は、デバイスの「切断ワイヤ」部分に優先的に配されてもよい。配されると、ワイヤがプラークへ入り込んで、所望の治療の「切断」作用を提供する。この切断中に、ポリマー及び薬物の被膜は、ワイヤに作用する圧縮力及び剪断力の組み合わせによってワイヤから塑性的に変形し、プラーク及び／又は動脈壁に埋め込まれた被膜のいくらか又はすべてを残す。同様の手法は、（ａ）腫瘍に直接的への、（ｂ）部位に特異的な化学療法のための腫瘍に血液を送達する動脈への、及び／又は、（ｃ）腫瘍の摘出（乳腺腫瘤摘出）の後に残った空隙への、腫瘍薬の送達にも適用されてもよい。このような腫瘍学的（同様に

、他の非血管性）な適用は、「切断」面を必要とせず、バルーン上への直接的な被膜、又はバルーン上のシースへの被膜、又は、被膜がしぼんだ（ひだ状の）バルーン上のシースを形成する実施形態による被膜によって、提供可能である。

【０１５７】

本明細書に記載の切断バルーンの実施形態は、いくつかの利点を提供する。そのような実施形態は、バルーンが膨張すると、被膜／ワイヤに機械力を集中させることができ、つまり、ワイヤは、バルーンの膨張圧の接点領域を集中させるように役立つこともある。この膨張圧は、より大きな面積に圧力を分配する（したがって、面積比に比例して低圧力）単純な非切断バルーンに対して、薬及びポリマーの被膜の塑性変形のためのさらなる高圧力をもたらす。切断バルーンを含む実施形態は、さもなければ硬すぎて（高弾性）非切断バルーンから変形できないようなポリマーの使用を提供する。

【０１５８】

本明細書において提供される他の実施形態は、デバイスからの被膜の変形と大量移動の両方を最適化するデバイスの幾何学構造に基づく。デバイスが切断バルーンである１つの実施形態では、切断バルーンの（被膜された）ワイヤは、くさびのような形状で、外側を向いている。

【０１５９】

別の実施形態は、薬物送達製剤がバルーンの膨張を介して脈管構造中の治療部位に送達されるカテーテルに基づいたデバイスを提供する。

【０１６０】

１つの実施形態は、被膜した経皮デバイス（例えば、バルーン：切断バルーンであろうと他のバルーンタイプであろうと）を提供し、この経皮デバイスは、患者の特定部位に配置されると、薬物送達製剤のいくらか又はすべて（５－１０％、１０－２５％、２５－５０％、５０－９０％、９０－９９％、９９－１００％）を、治療の必要のある部位へと移動させる。特定の実施形態では、バルーンは、拡張又は形成されると、少なくとも部分的に円筒状である。特定の実施形態では、バルーンは、拡張又は形成されると、少なくとも部分的に球根状である。特定の実施形態では、バルーンは、拡張又は形成されると、少なくとも部分的に球状である。特定の実施形態では、バルーンは、拡張又は形成されると複雑な形状を有する（非制限的な例として、２重の結節形状、３重の結節形状など、腰部のくびれた形状、及び／又は、砂時計形状を有する）。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、活性薬剤の少なくとも一部を移動させる工程は、活性薬剤の少なくとも約３％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、３５％より大きな部分、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、及び／又は、少なくとも約９９％を、基体から移動させる工程を含む。いくつかの実施形態では、刺激は、被膜と基体との接触を減らす。いくつかの実施形態では、移動させる工程は、被膜及び基体のうちの少なくとも１つを刺激しない際、活性薬剤の約１％未満、約５％未満、約１０％未満、約１５％未満、約２５％未満、最大で約３５％、約５０％未満、約７０％未満、約８０％未満、及び／又は、約９０％未満を移動させる。

【０１６２】

介入部位に被膜又は活性薬剤の「少なくとも一部を移動させるように適合されている」という用語は、被膜又は活性薬剤の任意の一部を、介入部位へと移動させるよう設計されるデバイスのことを言う。

【０１６３】

被膜又は活性薬剤の一部を基体から「解放するように適合されている」という用語は、特定の割合の被膜又は活性薬剤を基体から解放するように設計される、デバイス、被膜、及び／又は、基体のことを言う。本明細書で用いられるように、特定の割合の被膜又は活性薬剤を基体から解放するように設計される、デバイス、被膜、及び／又は、基体は、被膜及び／又は活性薬剤を基体から解放し、及び／又は、被膜が基体に対して有することも

ある（直接的であれ、間接的であれ）任意の妨害物及び／又は接続物を除去するよう設計される。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、デバイスは、被膜又は活性薬剤の一部を基体から解放するように適合されている。非制限的な例としては、デバイスは、例えば、基体特性（非限定的な例：基体組成、基体材料、基体形状、基体配置特性、基体送達特性、基体パターン、及び／又は、基体組織）、基体及び被膜の送達システム（非限定的な例：基体に対する制御、送達システムを用いる被膜の制御、提供される送達システムのタイプ、送達システムの材料、及び／又は、これらの組み合わせ）、被膜特性（非限定的な例：活性薬剤及び／又はポリマー及び／又はポリマー活性薬剤組成物の選択、又は、特定のパターン、例えば、波状パターン、きめのある表面、滑らかな表面、及び／又は、別のパターンを有する被膜、被膜の厚さ、被膜層、及び／又は、別の物理的及び／又は組成上の特性による）、剥離剤の特性（非限定的な例：特定の剥離剤の選択、及び／又は、被膜及び／又は活性薬剤を移動させるために用いられる剥離剤の方法、及び／又は、使用される剥離剤の量）、及び／又は、それらの組み合わせによって、そのように適合することができる。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、基体は、被膜及び／又は活性薬剤の一部を基体から解放するように適合されている。非制限的な例としては、基体は、基体組成、基体材料、基体形状、基体配置特性、基体送達特性、基体パターン、及び／又は、基体組織、及び／又は、これらの組み合わせの選択によって、そのように適合する。例えば、バルーンは、介入部位の制約内で部分的にしか膨張しないように設計され得る。部分的な膨張によって、被膜の所望の一部が解放されるのを防ぐことができる。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、被膜は、被膜及び／又は活性薬剤の一部を基体から解放するように適合されている。非制限的な例としては、被膜は、活性薬剤及び／又はポリマー及び／又はポリマー－活性薬剤の組成物の選択によって、又は、特定のパターン、例えば、波状パターン、きめのある表面、滑らかな表面、及び／又は、別のパターンを有する被膜、被膜の厚さ、被膜層、及び／又は、別の物理的及び／又は組成上の特性によって、そのように適合されてもよい。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、基体は、被膜及び／又は活性薬剤の一部を基体から介入部位へと解放するように適合されている。非制限的な例としては、基体は、基体組成、基体材料、基体形状、基体配置特性、基体送達特性、基体パターン、及び／又は、基体組織、及び／又は、これらの組み合わせの選択によって、そのように適合する。例えば、バルーンは、介入部位の制約内で部分的にしか膨張しないように設計され得る。部分的な膨張によって、被膜の所望の一部が解放されるのを防ぐことができる。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、被膜は、被膜及び／又は活性薬剤の一部を基体から介入部位へと解放するように適合されている。非制限的な例としては、被膜は、活性薬剤及び／又はポリマー及び／又はポリマー－活性薬剤の組成物の選択によって、又は、特定のパターン、例えば、波状パターン、きめのある表面、滑らかな表面、及び／又は、別のパターンを有する被膜、被膜の厚さ、被膜層、及び／又は、別の物理的及び／又は組成上の特性によって、そのように適合されてもよい。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、被膜の少なくとも一部を解放する工程は、被膜の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、３５％より大きな部分、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、及び／又は、少なくとも約９９％を、基体から解放する工程を含む。いくつかの実施形態では、刺激は、被膜と基体との接触を減らす。いくつかの実施形態では、解放する工程は、被膜及び基体のうちの少なくとも１つを刺激しない際、被膜の約１％未満

、約５％未満、約１０％未満、約１５％未満、約２５％未満、最大で約３５％、約５０％未満、約７０％未満、約８０％未満、及び／又は、約９０％未満を解放する。

【０１７０】

被膜及び／又は活性薬剤の一部を基体から「解離するように適合されている」という用語は、特定の割合の被膜及び／又は活性薬剤を基体から解離するように設計される、デバイス、被膜、及び／又は、基体のことを言う。本明細書で用いられるように、特定の割合の被膜及び／又は活性薬剤を基体から解離するように設計される、デバイス、被膜、及び／又は、基体は、被膜（及び／又は活性薬剤）と基体との関連性を除くように設計される。同様に／代替的に、本明細書で用いられるように、特定の割合の被膜及び／又は活性薬剤を基体から解離するように設計される、デバイス、被膜、及び／又は、基体は、被膜（及び／又は活性薬剤）を基体から分離させるように設計される。この分離は、いくつかの実施形態では可逆的であってもよい。この分離は、いくつかの実施形態では、可逆的でなくてもよい。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、デバイスは、被膜及び／又は活性薬剤の一部を基体から解離するように適合されている。非制限的な例としては、デバイスは、例えば、基体特性（非限定的な例：基体組成、基体材料、基体形状、基体配置特性、基体送達特性、基体パターン、及び／又は、基体組織）、基体及び被膜の送達システム（非限定的な例：基体に対する制御、送達システムを用いる被膜の制御、提供される送達システムのタイプ、送達システムの材料、及び／又は、これらの組み合わせ）、被膜特性（非限定的な例：活性薬剤及び／又はポリマー及び／又はポリマー活性薬剤組成物の選択、又は、特定のパターン、例えば、波状パターン、きめのある表面、滑らかな表面、及び／又は、別のパターンを有する被膜、被膜の厚さ、被膜層、及び／又は、別の物理的及び／又は組成上の特性による）、剥離剤の特性（非限定的な例：特定の剥離剤の選択、及び／又は、被膜及び／又は活性薬剤を移動させるために用いられる剥離剤の方法、及び／又は、使用される剥離剤の量）、及び／又は、それらの組み合わせによって、そのように適合することができる。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、基体は、被膜及び／又は活性薬剤の一部を基体から解離するように適合されている。非制限的な例としては、基体は、基体組成、基体材料、基体形状、基体配置特性、基体送達特性、基体パターン、及び／又は、基体組織、及び／又は、これらの組み合わせの選択によって、そのように適合する。例えば、バルーンは、介入部位の制約内で部分的にしか膨張しないように設計され得る。部分的な膨張によって、被膜の所望の一部が解放されるのを防ぐことができる。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、被膜は、被膜及び／又は活性薬剤の一部を基体から解離するように適合されている。非制限的な例としては、被膜は、活性薬剤及び／又はポリマー及び／又はポリマー－活性薬剤の組成物の選択によって、又は、特定のパターン、例えば、波状パターン、きめのある表面、滑らかな表面、及び／又は、別のパターンを有する被膜、被膜の厚さ、被膜層、及び／又は、別の物理的及び／又は組成上の特性によって、そのように適合されてもよい。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、基体は、被膜及び／又は活性薬剤の一部を基体から介入部位へと解放するように適合されている。非制限的な例としては、基体は、基体組成、基体材料、基体形状、基体配置特性、基体送達特性、基体パターン、及び／又は、基体組織、及び／又は、これらの組み合わせの選択によって、そのように適合する。例えば、バルーンは、介入部位の制約内で部分的にしか膨張しないように設計され得る。部分的な膨張によって、被膜の所望の一部が解放されるのを防ぐことができる。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、被膜は、被膜及び／又は活性薬剤の一部を基体から介入部位へと解離するように適合されている。非制限的な例としては、被膜は、活性薬剤及び／又

はポリマー及び／又はポリマー－活性薬剤の組成物の選択によって、又は、特定のパターン、例えば、波状パターン、きめのある表面、滑らかな表面、及び／又は、別のパターンを有する被膜、被膜の厚さ、被膜層、及び／又は、別の物理的及び／又は組成上の特性によって、そのように適合されてもよい。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、被膜の少なくとも一部を解離する工程は、被膜の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、３５％より大きな部分、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、及び／又は、少なくとも約９９％を、基体から解離する工程を含む。いくつかの実施形態では、刺激は、被膜と基体との接触を減らす。いくつかの実施形態では、解離する工程は、被膜及び基体のうちの少なくとも１つを刺激しない際、被膜の約１％未満、約５％未満、約１０％未満、約１５％未満、約２５％未満、最大で約３５％、約５０％未満、約７０％未満、約８０％未満、及び／又は、約９０％未満を解離する。

【０１７７】

本明細書で用いられる「塑性変形」とは、デバイス上で誘発される力による、被膜の物理的形状の変化である。塑性変形は、結果として組織上の被膜の接触面積を増加させるとともに、デバイス上の被膜の接触面積を減少させる。接触面積のこの変化は、結果として、被膜のいくつか又はすべてを、デバイスの代わりに組織に優先的にさらすことになる。被膜の文脈において「塑性変形」及び「塑性的に変形する」との用語は、被膜材料が永久に変形されるように、被膜材料の弾性限界を越えて物質が拡張することを含むように意図されている。本明細書で用いられる「弾性変形」とは、圧力下又は負担下で、例えば、バルーン基体の膨張圧下で、物体の形状又は寸法が可逆的に変化することを言う。バルーン及び他の基体の文脈において本明細書で用いられる「弾性変形」及び「弾性的に変形する」との用語は、基体材料が永久に変形されるように、基体材料の弾性限界を越えて基体が拡張することを含むように意図されている。塑性的に変形されると、材料は実質的に非弾力的になり、それ自体は、一般的には、拡張前の大きさ及び形状には戻らない。「残留塑性変形」とは、膨張応力を除いた後、例えばバルーンがしぼんだときに、少なくとも部分的に残ることが可能な変形のことを言う。本明細書で用いられる「弾性変形」とは、圧力下又は負担下で、例えば、膨張圧下で、物体（それが被膜であれ、基体であれ）の形状又は寸法が可逆的に変化することを言う。

【０１７８】

本明細書で用いられる「剪断移動」とは、被膜をデバイス基体から追い出す、デバイスに直角な力（又は、力の成分）のことを言う。これは、配置、周辺組織からの圧力反応、及び／又は、被膜の周辺組織の成長によりデバイス上で誘発されることもあり得る。

【０１７９】

本明細書で用いられる「大量移動」とは、デバイスの除去によって提供される、及び／又は、経時的な被膜の分解によって提供される、及び／又は、経時的な被膜の水和によって提供される組織上／内部に被膜を取り入れることを言う。被膜の分解及び水和は、デバイスに対する被膜の付着性及び接着性結合を減少させ、それによって、被膜の組織への移動を促進する。

【０１８０】

１つの実施形態は、接触印刷（ｃｏｎｔａｃｔ　ｐｒｉｎｔｉｎｇ）に例えて記載することができ、ここでは、生化学的に活性な「インク」（ポリマー＋薬物被膜）が、「ダイス（ｄｉｅ）」（デバイス）から「ストック」（体内の部位）」に接触印刷される。

【０１８１】

本明細書において提供される実施形態のいくつかと共に記述されるデバイスと方法は、薬物送達製剤中にもたらされる特定の特性に好都合に基づく。そのような特性、特に、バルーンカテーテル、切断バルーンなどの非永久的な移植片に非常に適する１つの特性は、バルーンの膨張によって提供される圧力下（２－２５ＡＴＭ、典型的には、１０－１８ＡＴＭ）で塑性変形される柔らかな被膜である。別のこのような特性、特に、ステントのよ

うな永久的な移植片に非常に適する１つの特性は、水和又は分解又は水和と分解の組み合わせのいずれかによって、ポリマーが移植後のある時点で「柔らかく」なる被膜である。

【０１８２】

いくつかの実施形態は、被膜の移動に役立つ／移動を促進することができる方法と共に、好都合に使用可能なデバイスを提供する。このような実施形態は、身体内のオンサイト（デバイスが一時的又は永久的に送達される場所）で、一度被膜したデバイスに対して刺激を導入することを含む。そのような刺激は、被膜内で化学的応答（光、熱、放射線など）を誘発するために提供可能であり、又は、組織内への被膜の移動を増強するために機械的な力（超音波、並進、回転、振動、及び、これらの組み合わせ）を提供可能である。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、被膜は、機械的刺激を使用して、基体から解放され、解離され、及び／又は移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、機械的刺激を使用して、基体から解放される。いくつかの実施形態では、被膜は、機械的刺激を使用して、基体から解離される。いくつかの実施形態では、被膜は、機械的刺激を使用して、基体から移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、機械的刺激を使用して、介入部位へと移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、機械的刺激を使用して、介入部位へと送達される。いくつかの実施形態では、機械的刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を増強するように適合されている。いくつかの実施形態では、機械的刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を開始するように適合されている。いくつかの実施形態では、機械的刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を引き起こすように適合されている。いくつかの実施形態では、機械的刺激は、圧縮力、剪断力、張力、被膜の基体側から被膜上にかけられる力、基体によって被膜にかけられる力、外部要素、並進、回転、振動、又は、これらの組み合わせから被膜にかけられる力のうちの少なくとも１つを含む。いくつかの実施形態では、外部要素は、被験体の一部である。いくつかの実施形態では、外部要素は、デバイスの一部ではない。いくつかの実施形態では、外部要素は液体を含む。いくつかの実施形態では、液体は、被膜と基体との間に押し込まれる。いくつかの実施形態では、液体は塩水を含む。いくつかの実施形態では、液体は水を含む。いくつかの実施形態では、機械的刺激は、被膜上の剪断力を最大化する基体の幾何学構造を含む。いくつかの実施形態では、機械的刺激は、被膜上の剪断力を増加させる基体の幾何学構造を含む。いくつかの実施形態では、機械的刺激は、被膜上の剪断力を高める基体の幾何学構造を含む。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、被膜は、化学的刺激を使用して、基体から解放され、解離され、及び／又は移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、化学的刺激を使用して、基体から解放される。いくつかの実施形態では、被膜は、化学的刺激を使用して、基体から解離される。いくつかの実施形態では、被膜は、化学的刺激を使用して、基体から移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、化学的刺激を使用して、介入部位へと移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、化学的刺激を使用して、介入部位へと送達される。いくつかの実施形態では、化学的刺激は、大量分解、体液との相互作用、体組織との相互作用、非体液との化学的相互作用、化学物質による化学的相互作用、酸塩基反応、酵素反応、加水分解、及び、これらの組み合わせのうちの少なくとも１つを含む。いくつかの実施形態では、化学的刺激は、被膜の大量分解を含む。いくつかの実施形態では、化学的刺激は、被膜の又はその一部の、体液との相互作用を含む。いくつかの実施形態では、化学的刺激は、被膜の又はその一部の、体組織との相互作用を含む。いくつかの実施形態では、化学的刺激は、被膜の又はその一部の、非体液との化学的相互作用を含む。いくつかの実施形態では、化学的刺激は、被膜の又はその一部の、化学物質との化学的相互作用を含む。いくつかの実施形態では、化学的刺激は、酸塩基反応を含む。いくつかの実施形態では、化学的刺激は、酵素反応を含む。いくつかの実施形態では、化学的刺激は、加水分解を含む。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、化学的刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を増強するように適合されている。いくつかの実施形態では、化学的刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を開始するように適合されている。いくつかの実施形態では、化学的刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を引き起こすように適合されている。いくつかの実施形態では、被膜は、介入部位で被膜と基体との間の弱い結合をもたらすインサイツの酵素反応に応じると、基体から移動、解放、解離するように適合する物質を含む。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、被膜は、熱刺激を使用して、基体から解放され、解離され、及び／又は移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、熱刺激を使用して、基体から解放される。いくつかの実施形態では、被膜は、熱刺激を使用して、基体から解離される。いくつかの実施形態では、被膜は、熱刺激を使用して、基体から移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、熱刺激を使用して、介入部位へと移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、熱刺激を使用して、介入部位へと送達される。いくつかの実施形態では、熱刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を増強するように適合された、熱感刺激及び寒冷刺激のうちの少なくとも１つを含む。いくつかの実施形態では、熱刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を引き起こすように適合されている。いくつかの実施形態では、熱刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を開始するように適合された、熱感刺激及び寒冷刺激のうちの少なくとも１つを含む。いくつかの実施形態では、熱刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を開始するように適合された、熱感刺激及び寒冷刺激のうちの少なくとも１つを含む。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、被膜は、電磁刺激によって、基体から解放され、解離され、及び／又は移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、電磁刺激を使用して、基体から解放される。いくつかの実施形態では、被膜は、電磁刺激を使用して、基体から解離される。いくつかの実施形態では、被膜は、電磁刺激を使用して、基体から移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、電磁刺激を使用して、介入部位へと移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、電磁刺激を使用して、介入部位へと送達される。いくつかの実施形態では、電磁刺激は、電波、マイクロ波、赤外線波、近赤外線波、可視光線波、紫外線波、Ｘ線波、及び、ガンマ波のうちの少なくとも１つを含む電磁波を含む。いくつかの実施形態では、電磁刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を増強するように適合されている。いくつかの実施形態では、電磁刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を開始するように適合されている。いくつかの実施形態では、電磁刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を引き起こすように適合されている。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、被膜は、音刺激を使用して、基体から解放され、解離され、及び／又は移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、音刺激を使用して、基体から解放される。いくつかの実施形態では、被膜は、音刺激を使用して、基体から解離される。いくつかの実施形態では、被膜は、音刺激を使用して、基体から移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、音刺激を使用して、介入部位へと移動する。いくつかの実施形態では、被膜は、音刺激を使用して、介入部位へと送達される。いくつかの実施形態では、音刺激は音波を含み、この音波は、超音波、聴覚音波、及び、可聴下音波のうちの少なくとも１つである。いくつかの実施形態では、音刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を増強するように適合されている。実施形態では、音刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を開始するように適合されている。実施形態では、音刺激は、基体からの被膜の解放、解離、及び／又は移動を引き起こすように適合されている。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、被膜は、機械的刺激、化学的刺激、電磁刺激、及び音刺激のうちの少なくとも２つの組み合わせによって、デバイスから解放され、解離され、及び／又は移動する。

【０１９０】
いくつかの実施形態では、被膜は、押し出しによって、基体から解放され、解離され、及び／又は移動する。
【０１９１】
本明細書では、被膜上の剪断力を最大化するデバイスの幾何学的形状が提供される。そのようなデバイスの幾何学的設計は、２つの利点：（１）薬物及びポリマー被膜を塑性変形するための力を増加させる（集中させる）、（２）被膜の接着力を低下させる、を提供する。例えば、くさび形状は、直接圧縮とは対照的に、剪断計画に沿って変形力を調整する。この実施形態は、（１）移動する被膜の％の観点からの効率の向上、（２）ケースバイケースの原理に基づいて移動する量の精度向上、（３）配置条件下ではそれ以外には変形及び／又は大量に移動しない硬質／剛性材料（バイオポリマー）の使用、（４）変形と大量移動の双方の形状と方向を意図的に設計することを介して微粒子の脱粒の可能性を最小限にすること、を提供する。例えば、くさびについては、被膜が（軟材料を用いた）シート形状のデバイスからの剪断として事前に配置されるため、粒子は少なくなると思われ、このことは、マットレスに押し込まれるロッドの圧力で押し出されるシリコンコークの被膜として図示されてもよい。
【０１９２】
別の実施形態は被膜の幾何学的配置を提供し、これによって、層、例えば、ラミネート構造が被膜中に与えられることで、塑性変形、剪断加工、及び、組織への被膜の大量移動を調整及び制御する。
【０１９３】
１つの実施形態は、患者の特定部位に配置されると、被膜のいくらか又はすべて（５－１０％、１０－２５％、２５－５０％、５０－９０％、９０－９９％、９９－１００％）を、治療の必要のある部位へと移動させる被膜された基体を提供する。
【０１９４】
いくつかの実施形態では、デバイスはさらに剥離剤を含む。いくつかの実施形態では、剥離剤は、生体適合性である。いくつかの実施形態では、剥離剤は、非生体適合性である。いくつかの実施形態では、剥離剤は粉末を含む。いくつかの実施形態では、剥離剤は潤滑剤を含む。いくつかの実施形態では、剥離剤は、基体の表面改質剤を含む。
【０１９５】
いくつかの実施形態では、剥離剤は、被膜の物理的特性を含む。いくつかの実施形態では、被膜の物理的特性はパターンを含む。いくつかの実施形態では、パターンは、被膜の基体側のきめのある表面であり、被膜の基体側は、基体上の被膜の一部である。いくつかの実施形態では、パターンは、被膜の介入部位側のきめのある表面であり、被膜の介入部位側は、介入部位に移動及び／又は送達及び／又は被着する被膜の一部である。
【０１９６】
いくつかの実施形態では、剥離剤は粘性流体を含む。いくつかの実施形態では、粘性流体は油を含む。いくつかの実施形態では、粘性流体は、水に対して粘着性の流体である。いくつかの実施形態では、粘性流体は、血液に対して粘着性の流体である。いくつかの実施形態では、粘性流体は、尿に対して粘着性の流体である。いくつかの実施形態では、粘性流体は、胆汁に対して粘着性の流体である。いくつかの実施形態では、粘性流体は、関節液に対して粘着性の流体である。いくつかの実施形態では、粘性流体は、塩水に対して粘着性の流体である。いくつかの実施形態では、粘性流体は、介入部位の体液に対して粘着性の流体である。
【０１９７】
いくつかの実施形態では、剥離剤はゲルを含む。
【０１９８】
いくつかの実施形態では、剥離剤は、活性薬剤及び別の活性薬剤のうちの少なくとも１つを含む。活性薬剤は、剥離剤としての役割を果たすために、被膜の前に基体上に配されてもよい。活性薬剤は、被膜内の活性薬剤とは異なる活性薬剤であってもよい。剥離剤で

ある活性薬剤は、被膜が基体から放出（又は移動、又は解放、又は解離）されると、介入部位又は別の位置に送達される薬物の第２源を提供する。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、剥離剤は、基体の物理的特性を含む。いくつかの実施形態では、基体の物理的特性は、パターン形成した被膜表面及び波状被膜表面のうちの少なくとも１つを含む。いくつかの実施形態では、パターン形成した被膜表面は、ステントフレームワークを含む。いくつかの実施形態では、波状被膜表面は、起伏した基体表面を含む。いくつかの実施形態では、波状被膜表面は、その上に隆起を有する基体表面を含む。

【０２００】

いくつかの実施形態では、剥離剤は、介入部位で変わることができる特性を含む。いくつかの実施形態では、その特性は、物理的特性を含む。いくつかの実施形態では、その特性は、化学的特性を含む。いくつかの実施形態では、剥離剤は、生物組織及び生物流体のうちの少なくとも１つに接する際に、特性を変化することができる。いくつかの実施形態では、剥離剤は、水性液に接する際に、特性を変化することができる。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、剥離剤は基体と被膜との間にある。

【０２０２】

（一般的な製造方法）

いくつかの実施形態では、被膜は、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、又は、ｅ－ＤＰＣプロセスによって、ポリマー及び／又は活性薬剤を被着する工程を含むプロセスによって、基体上に形成される。いくつかの実施形態では、前記被膜を形成する工程は、介入部位へのデバイスの配置の前に、基体に対する被膜の改善された接着性を提供するとともに、介入部位における前記基体からの前記被膜の解離を促進する。いくつかの実施形態では、被膜は、基体を帯電することなく、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、又は、ｅ－ＤＰＣプロセスにより活性薬剤を被着する工程を含むプロセスによって、前記基体上に形成される。いくつかの実施形態では、被膜は、活性薬剤を被着するために用いられる被膜デバイスと基体との間で電位を発生させることなく、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、又は、ｅ－ＤＰＣプロセスにより基体上に活性薬剤を被着する工程を含むプロセスによって、前記基体上に形成される。

【０２０３】

基体を含む又は含まない、デバイスの生体吸収性ポリマー＋薬物の被膜を形成する手段：

・ミセル（Ｍｉｃｅｌｌ）プロセスにおいて行われるように、ポリマーと薬物とで被膜形状を噴霧被膜する（ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＤＰＣ、圧縮ガス焼結）。

・異なる材料が各工程で被着される、多数の連続的な被膜－焼結工程を行い、最終的なデバイスを構築する薬物、ポリマー、又は、薬物＋ポリマーの多数の薄層を含むラミネート構造を形成する。

・デバイスの内部（管腔）表面上で、マスクの含有物を含むポリマー＋薬物のラミネートの被着を行う。このようなマスクは、被膜形状の内部直径を通って挿入される非伝導性マンドレルと同じくらい簡素なものであってもよい。このマスキングは、任意の層が加えられる前に行われ、又は、複数の層が被膜形状全体に継続的に被着される後に意図的に挿入されてもよい。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、被膜は微細構造を含む。いくつかの実施形態では、活性薬剤の粒子は、前記微細構造内部で隔離されるか封入される。いくつかの実施形態では、微細構造は、マイクロチャネル、微小孔、及び／又は、マイクロキャビティを含む。いくつかの実施形態では、微細構造は、活性薬剤の徐放を可能にするために選択される。いくつかの実施形態では、微細構造は、活性薬剤の制御放出を可能にするために選択される。

【０２０５】

被膜を準備する他の方法は、溶媒に基づいた被膜方法、及び、プラズマに基づいた被膜

方法を含む。いくつかの実施形態では、被膜は、溶媒に基づいた被膜方法によって準備される。いくつかの実施形態では、被膜は、溶媒血漿に基づいた被膜方法によって準備される。

【０２０６】

本発明の別の利点は、制御された（ダイヤルインした（ｄｉａｌｅｄ－ｉｎ））薬物の溶出プロファイルを有する送達デバイスを形成する能力である。ラミネート構造の各層に異なる物質を有する能力、及び、これらの層の中で薬物の位置を独立的に制御する能力によって、この方法は、著しく特定の溶出プロファイル、プログラムされた連続的及び／又は類似する溶出プロファイルで薬物を放出することができるデバイスを可能にする。さらに、本発明は、第２の薬物（又は、異なる投与量の同じ薬剤）の溶出に影響を与えることなく、１つの薬物の制御溶出を可能にする。

【０２０７】

本明細書において、基体と前記基体の少なくとも一部上の被膜とを含む医療用デバイスを形成する方法が提供される。ここで、被膜は活性薬剤を含み、該方法は、基体を提供する工程と、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、及び、ｅ－ＤＰＣプロセスのうちの少なくとも１つにより、基体上に活性薬剤を被着することによって、基体の少なくとも一部上に被膜を形成する工程とを含み、被膜を形成する工程は、被膜が刺激によって刺激されると、被膜の少なくとも一部が基体から介入部位へと移動するように適合されるという結果をもたらす。

【０２０８】

本明細書において、基体と前記基体の少なくとも一部上の被膜とを含む医療用デバイスを形成する方法が提供される。ここで、被膜は活性薬剤を含み、該方法は、基体を提供する工程と、基体を帯電することなく、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、及び、ｅ－ＤＰＣプロセスのうちの少なくとも１つにより活性薬剤を被着することによって、基体の少なくとも一部上に被膜を形成する工程とを含み、被膜を形成する工程は、被膜が刺激によって刺激されると、被膜の少なくとも一部が基体から介入部位へと移動するように適合されるという結果をもたらす。

【０２０９】

本明細書において、基体と前記基体の少なくとも一部上の被膜とを含む医療用デバイスを形成する方法が提供される。ここで、被膜は活性薬剤を含み、該方法は、基体を提供する工程と、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、及び、ｅ－ＤＰＣプロセスのうちの少なくとも１つで用いられる被膜デバイスと基体との間で電位を発生させることなく、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、及び、ｅ－ＤＰＣプロセスのうちの少なくとも１つにより、基体上に活性薬剤を被着することによって、基体の少なくとも一部上に被膜を形成する工程とを含み、被膜を形成する工程は、被膜が刺激によって刺激されると、被膜の少なくとも一部が基体から介入部位へと移動するように適合されるという結果をもたらす。

【０２１０】

本明細書において、基体と前記基体の少なくとも一部上の被膜とを含む医療用デバイスを形成する方法が提供される。ここで、被膜は活性薬剤を含み、該方法は、基体を提供する工程と、浸漬及び／又は噴霧プロセスのうちの少なくとも１つにより、基体上に活性薬剤を被着することによって、基体の少なくとも一部上に被膜を形成する工程とを含み、被膜を形成する工程は、被膜が刺激によって刺激されると、被膜の少なくとも一部が基体から介入部位へと移動するように適合されるという結果をもたらす。

【０２１１】

本明細書において、基体と前記基体の少なくとも一部上の被膜とを含む医療用デバイスを形成する方法が提供される。ここで、被膜は活性薬剤を含み、該方法は、基体を提供する工程と、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、及び、ｅ－ＤＰＣプロセスのうちの少なくとも１つにより、基体上に活性薬剤を被着することによって、基体の少なくとも一部上に被膜を形成する工程とを含み、被膜を形成する工程は、被膜が刺激によって刺激されると、被膜の少なくとも一部が基体から解放されるように適合されるという結果をもたらす。

【０２１２】
本明細書において、基体と前記基体の少なくとも一部上の被膜とを含む医療用デバイスを形成する方法が提供される。ここで、被膜は活性薬剤を含み、該方法は、基体を提供する工程と、浸漬及び／又は噴霧プロセスのうちの少なくとも１つにより、基体上に活性薬剤を被着することによって、基体の少なくとも一部上に被膜を形成する工程とを含み、被膜を形成する工程は、被膜が刺激によって刺激されると、被膜の少なくとも一部が基体から解放されるように適合されるという結果をもたらす。
【０２１３】
本明細書において、基体と前記基体の少なくとも一部上の被膜とを含む医療用デバイスを形成する方法が提供される。ここで、被膜は活性薬剤を含み、該方法は、基体を提供する工程と、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ及びｅ－ＤＰＣプロセスのうちの少なくとも１つにより、活性薬剤を基体上に被着するによって、基体の少なくとも一部上に被膜を形成する工程とを含み、被膜を形成する工程は、被膜が刺激によって刺激されると、被膜の少なくとも一部が基体から解離されるように適合されるという結果をもたらす。
【０２１４】
本明細書において、基体と前記基体の少なくとも一部上の被膜とを含む医療用デバイスを形成する方法が提供される。ここで、被膜は活性薬剤を含み、該方法は、基体を提供する工程と、浸漬及び／又は溶射プロセスのうちの少なくとも１つにより、活性薬剤を基体上に被着することによって、基体の少なくとも一部上に被膜を形成する工程とを含み、被膜を形成する工程は、被膜が刺激によって刺激されると、被膜の少なくとも一部が基体から解離されるように適合されるという結果をもたらす。
【０２１５】
本明細書において、基体と前記基体の少なくとも一部上の被膜とを含む医療用デバイスを形成する方法が提供される。ここで、被膜は活性薬剤を含み、該方法は、基体を提供する工程と、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ及びｅ－ＤＰＣプロセスのうちの少なくとも１つにより、活性薬剤を基体上に被着するによって、基体の少なくとも一部上に被膜を形成する工程とを含み、被膜を形成する工程は、被膜が刺激によって刺激されると、被膜の少なくとも一部が介入部位に送達されるように適合されるという結果をもたらす。
【０２１６】
本明細書において、基体と前記基体の少なくとも一部上の被膜とを含む医療用デバイスを形成する方法が提供される。ここで、被膜は活性薬剤を含み、該方法は、基体を提供する工程と、浸漬及び／又は溶射プロセスのうちの少なくとも１つにより、活性薬剤を基体上に被着することによって、基体の少なくとも一部上に被膜を形成する工程とを含み、被膜を形成する工程は、被膜が刺激によって刺激されると、被膜の少なくとも一部が介入部位に送達されるように適合されるという結果をもたらす。
【０２１７】
いくつかの実施形態では、被膜を形成するのに用いられるｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ及び／又はｅ－ＤＰＣプロセスは、基体を帯電させることなく実行される。いくつかの実施形態では、被膜を形成するのに用いられるｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、及び／又はｅ－ＤＰＣプロセスは、基体及びｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、及び／又はｅ－ＤＰＣプロセスに用いられる被膜装置との間に電位を生成することなく、実行される。
【０２１８】
いくつかの実施形態では、被膜を形成する工程の結果、基体が介入部位に至る前に、被膜が基体に接着する。
【０２１９】
いくつかの実施形態は、基体上に剥離剤を提供する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、剥離剤を提供する工程は、被膜を形成する工程の前に行われる。いくつかの実施形態では、剥離剤は、生体適合性剥離剤、非生体適合性剥離剤、粉末、潤滑剤、基体の表面改質、粘性流体、ゲル、活性薬剤、第２の活性薬剤、基体の物理的特性のうちの少なくとも１つを含む。いくつかの実施形態では、基体の物理的特性は、基体のパターン形成

された被膜表面及び基体の波状表面のうちの少なくとも１つを含む。いくつかの実施形態では、剥離剤は、介入部位で変化可能である特性を含む。いくつかの実施形態では、特性は、物理的特性を含む。いくつかの実施形態では、特性は、化学的特性を含む。いくつかの実施形態では、生物学的組織及び生物学的流体のうちの少なくとも１つに接触している場合には、剥離剤は特性を変化させることができる。いくつかの実施形態では、剥離剤は水性液体と接触している場合には、剥離剤は特性を変化させることができる。いくつかの実施形態では、被膜は、介入部位へと被膜の移動を促進する被膜の特性をもたらす。いくつかの実施形態では、被膜の特性は、被膜の物理的特性を含む。いくつかの実施形態では、物理的特性は、パターンを含む。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、被膜を形成する工程は、被膜の介入部位への移動を促進する。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、移動させる工程、解放する工程、解離する工程、被着する工程及び／又は取り付ける工程は、水和、分解、又は水和と分解との組み合わせにより、ポリマーを軟化させる工程を含む。いくつかの実施形態では、移動させる工程、解放する工程、解離する工程、被着する工程及び／又は取り付ける工程は、ポリマーの加水分解によりポリマーを軟化させる工程を含む。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、提供する工程は、溶剤に基づいた被膜方法により被膜を形成する工程を含む。いくつかの実施形態では、提供する工程は、溶媒血漿に基づいた方法により被膜を形成する工程を含む。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、デバイスを提供する工程は、被膜を形成するために、前記基体上に複数の層を被着する工程を含み、層の少なくとも１つは活性薬剤を含む。いくつかの実施形態では、層の少なくとも１つはポリマーを含む。いくつかの実施形態では、ポリマーは、生体吸収可能である。いくつかの実施形態では、活性薬剤とポリマーとは同一の層にある、分離された層にある、あるいは重複する層を形成する。いくつかの実施形態では、複数の層が、以下のように被着された５つの層を含む。すなわち、第１のポリマー層、第１の活性薬剤層、第２のポリマー層、第２の活性薬剤層及び第３のポリマー層の５つの層を含む。

【０２２４】

（実施例）

以下の例は選択された実施形態を示すために提供される。これらは、発明の範囲を制限するものではなく、単なる例示的及び代表的な例である。本明細書に列挙された例については、複数の分析的技術が提供されてもよい。列挙された多数の技術の任意の１つの技術は、試験されるパラメータ及び/又は特性を示すのに十分であり得、又はこのようなパラメータ及び／又は特性を示すのに技術の任意の組み合わせを用いることができる。当業者は、薬物／ポリマー被膜を特徴づけるための広範囲の解析技法には精通している。本明細書に記載される技術は、限定することではないが、当業者にとって周知である、変更及び調節を加えられた被膜の特定の特性を特徴づけるのに追加的に及び／又は代替的に用いられる。

【０２２５】

（サンプルの調製）

一般的には、ステント、バルーン、クーポン、他の基体、又はインビボのモデルで調製されたサンプル上での被膜は、本明細書に従って調製される。しかし、所与の分析手法の変更は、提示される例に示される、及び／又は当業者にとって明らかである。従って、様々な変更、変化及び代替は、本発明から逸脱することなく、当業者が想起するものである。本発明の実施形態及び提供される例に対する様々な代替物は、発明を実施し、及び記載されたパラメータ及び／又は特徴を示す際に用いることができる。

【０２２６】
（バルーン上の被膜）
本明細書に記載される及び／又は本明細書に開示される方法により作成された被膜されたバルーンが調製される。いくつかの例では、被膜されたバルーンは～１５ミクロン（～５ミクロンの活性薬剤）の目標の被膜の厚さを有する。いくつかの例では、被膜プロセスは、ＲＥＳＳ法及び本明細書に記載される機材による、乾燥した粉末の形態の薬物の被着及びポリマー粒子の被着を用いた、ＰＤＰＤＰ（ポリマー、焼結物、薬物、ポリマー、焼結物、薬物、ポリマー、焼結物）である。本明細書において図示されるように、得られる被膜されたバルーンは、第１層にポリマー（例えばＰＬｇＡ）、第２層に薬物（例えば、ラパマイシン）及び第３層にポリマーを含む３層の被膜を有し、第３層の一部は、ほぼ薬物を含まない（例えば、第３層の厚さの小片と等しい厚さを有する第３層内の副層）。記載された層として、中間層（又は薬物層）は、第１の（ポリマー）層及び第３の（ポリマー）層のうちの１つ又はそれら両方で重複していてもよい。薬物層とポリマー層との間の重複は、ポリマー材料が、薬物で大部分占有される物理的空間へと伸張することにより定義される。薬物層とポリマー層との間の重複は、薬物層の形成中に、薬物粒子の部分的充填に関係し得る。結晶の薬物粒子が第１のポリマー層の上面に被着される場合、空隙又は間隙が乾燥した結晶粒子の間に残留する。間隙及び空隙は、第３の（ポリマー）層の形成中に被着された粒子により占有されることが可能である。第３の（ポリマー）層からのいくつかの粒子は、第２の（薬物）層における薬物粒子の近辺で留まる。焼結工程が第３の（ポリマー）層のために終了する場合、第３のポリマー層の粒子が融合して、第３の（ポリマー）層を形成する連続フィルムを形成する。しかしながら、いくつかの実施形態では、第３の（ポリマー）層はステントの縦軸に沿った部分を有し、該部分は、ポリマー材料と薬物粒子との間で接触しない。薬物粒子とほぼ接触する第３層の一部は、１ｎｍと同じ薄さであり得る。
【０２２７】
ポリマーで被膜されたバルーンは、ポリマーを含むが、本明細書に記載される方法では薬物は作成されず、例えば、約０．５、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５あるいは５０ミクロンの目標の被膜の厚さを有するように、調製され、該調製は、被膜が水和で伸張するかどうかに部分的に基づき、及びもしそうであれば、被膜が水和されているかどうかに部分的に基づいている。実施形態では、被膜の厚さは、１から５ミクロンである。他の実施形態では、１から１０ミクロンである。
【０２２８】
例となる被膜プロセスは、ＲＥＳＳ法及び本明細書に記載される機材を用いたＰＰＰ（ＰＬＧＡ、焼結物、ＰＬＧＡ、焼結物、ＰＬＧＡ、焼結物）である。これらのポリマーで被膜されたバルーンは、以下のいくつかの例では、対照サンプルとして使用される。
【０２２９】
いくつかの例では、バルーンは弾性ポリマーでできている。いくつかの例では、バルーンは、非弾性ポリマーでできている。バルーンは、いくつかの例では、例えば５から５０ｍｍの長さであり、好ましくは１０から２０ｍｍの長さである。
【０２３０】
バルーンは膨張している間に被膜され、その後に収縮する。又はバルーンは、膨張していない間に被膜される。バルーンは膨張している間に被膜され、その後折り畳まれる、又はそうでない場合、バルーンは圧縮され、その後、被膜の一部は、膨張するまで晒されないバルーンの一部に配されるため、挿入の間、被膜の一部が保護される。被膜は、血管新生術用バルーンの挿入を促進する従来の技術で記載されているように、シース又は他のカバーを用いても保護される。
【０２３１】
バルーンから放出された被膜が分析される（例えば、被膜バンドの及び／又はバルーンの一部の被膜の分析）。代替的に、いくつかの例では、被膜はバルーン上で直接的に分析される。この被膜及び／又は被膜及びバルーンは、セクションにスライスされ、該セクシ

ョンは、９０度回転され、本明細書に表わされる表面組成技術又は表面組成分析のための周知の他の技術（又は、例えば結晶化度のような他の特性）を用いて可視化させる。このように、被膜がバルーン上にある場合、又はバルーンから除去される場合に、被膜組成物の深さ（すなわち、一度、バルーン又はバルーンの一部に接触した、被膜の反管腔側表面から除去被膜表面までの深さ）を分析することで、被膜の表面分析を行い、例えば、非常に高い分解能で、被膜のスライスにおける層を示すことである。抽出されたバルーンで残存する被膜もまた、本明細書で述べるように例えば、ＨＰＬＣを用いて、使用されてないバルーン上の被膜の量と比較される。バルーンから除去された被膜、又はバルーンから除去及び／又は放出されることなく分析される被膜は、同様に処理され、本明細書に提示されるように、記載された技術及び／又は当業者にとって周知な技術を用いて、アッセイされ、可視化され及び／又は特徴付けられる。

【０２３２】

（インビボのモデルのためのサンプル調製）

本明細書に開示された被膜を有するバルーンを含むデバイスは、ブタ（家畜豚、養豚場の未成熟豚又はユカタンミニチュアピッグ）の豚冠動脈に用いられる。このようなモデルは、ヒト被検体における新生内膜過形成をアッセイする他の研究に相当する結果をもたらすので、豚冠動脈血管新生術が本明細書では利用される。バルーン：動脈比が１：１．１の比率になるまでバルーンが拡張される。多数の時点で、動物は安楽死させられ（例えばｔ＝１日、７日、１４日、２１日、及び２８日）、介入部位を囲む組織は抽出され、アッセイされる。

【０２３３】

本明細書に開示された被膜を有するバルーンを含むデバイスは、代替的にニュージーランドホワイトウサギの一般的な腸骨動脈に埋め込まれる。バルーン：動脈比が１：１．１の比率になるまでバルーンは拡張される。多数の時点で、動物は安楽死させられ（例えばｔ＝１日、７日、１４日、２１日、及び２８日）、介入部位を囲む組織は抽出され、アッセイされる。

【０２３４】

＜実施例１：切断バルーン＞

（切断バルーン（１）－被膜を解放するための機械的刺激）

切断バルーンは、ポリマー及び活性薬剤を含んで被膜される。被膜された切断バルーンは、介入部位に位置付けされる。バルーンは、その標記膨張圧より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張される。介入部位から切断バルーンが収縮し、除去されると、少なくとも約５％から少なくとも約３０％の被膜が、切断バルーンの表面から解放され、介入部位に被着する。

【０２３５】

いくつかの例では、バルーンは、膨張中に開き、機械的剪断力を引き起こし、バルーンから介入部位への被膜の移動及び／又は解放及び／又は被着を少なくとも増強させる。

【０２３６】

いくつかの例では、バルーンは、膨張中にねじれ、機械的剪断力を引き起こし、バルーンからの被膜の移動及び／又は解放及び／又は被着を少なくとも増強させる。

【０２３７】

１つの例では、被膜のポリマーは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月であり、又は約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１０ｋＤ、分解率～２８日である。活性薬剤は、マクロライド免疫抑制剤等の医薬製剤である。実施例１と同様の機材及び被膜プロセスが用いられる。介入部位は、血管内腔壁である。切断バルーンが膨張すると、被膜の少なくとも約５０％は、介入部位においてデバイスから解放される。

【０２３８】

別の例では、切断バルーンは、ＰＬＧＡと、切断バルーンのワイヤ上に優先的に被膜される総重量が～２０μｇのシロリムスであるシロリムスとの製剤で被膜される。実施例１

と同様の機材及びプロセスが用いられる。介入部位は、冠状動脈である。切断バルーンが膨張すると、約５％から約１５％の被膜がデバイスから解放され、その結果、～２．０μｇの薬物が動脈へ送達されることとなる。

【０２３９】

別の例では、被膜のポリマーは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月であり、又は約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１０ｋＤ、分解率～２８日である。活性薬剤は、化学療法剤である。実施例１と同様の機材及び被膜プロセスが用いられる。介入部位は、腫瘍の摘出に起因する洞である。切断バルーンが膨張すると、被膜の少なくとも約７５％は、デバイスから介入部位へと移動する。

【０２４０】

インビボ試験：２７匹のニュージーランドホワイトウサギのグループが、切断バルーンを用いるセルジンガー処置のために準備され、該切断バルーンは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ（ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月）と、切断バルーンのワイヤ上に優先的に被膜される総重量が～２０μｇのシロリムスであるシロリムスとの製剤で被膜される。デバイスは、各被検体において同一の場所にデバイスを位置付けるのに補助となる蛍光透視法の助けを借りて冠状動脈の介入部位に置かれる。６匹の動物は、被膜内にシロリムスを有さない被膜されたバルーンを使用して処置される。デバイスの配置及び除去の後に、３匹の対照動物は、配置の１時間後に屠殺され、血清及び組織サンプルが収集される。残りの３匹の対照動物は、配置の５６日後に屠殺される。研究過程中に、血清サンプルが対照動物及び薬物処置された動物から５日ごとに収集される。薬物処置された動物３匹各々は、配置の１時間、２４時間、７日、１４日、２８日、４２日、５６日後に屠殺される。配置された部位から組織サンプルの他に血清サンプルも収集される。

【０２４１】

組織及び血清サンプルは、シロリムス濃度のための分析にかけられる。デバイスから解放される及び／又は介入部位へと送達される被膜の量を、基体上の被膜の全体量のパーセントとして決定するために、１時間の時点（又は処理後１日以内の任意の時点）におけるシロリムスの組織濃度が（製造ロットに対する合計含有量に基づいて）被膜に対して予想される合計含有量、又は除去された際にデバイス上に残る被膜の含有量とともに用いられ、パーセントが計算される。このパーセントは、デバイスから解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセント、及び介入部位へと送達された被膜のパーセントと相関する。代替的に、基体から解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセント、及び介入部位へと送達された被膜のパーセントを検知するように、組織は様々な手段（本明細書において留意されており、限定されないが、ＳＥＭ、ＴＥＭ及び、画像増強ポリマーが用いられる場合には、これらの増強されたポリマーを検知することが可能な様々な画像手段を含む）により分析される。また、製造ロットの特性に基づいて基体上にあることが分かる被膜の量、及び／又はデバイスを被検体から除去後にデバイス上に残る被膜の評価（例えば、デバイスが血管新生術用カテーテルであり、基体がカテーテルのバルーンである）を、デバイスから解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセントを決定するために使用することができる。いくつかの例では、処理によるデバイスの評価のみで、介入部位へと送達された量を決定することなく、基体から解放又は解離された量を評価するのに十分である。さらに、改善及び／又は疾患処置の決定が所望される場合、例えば、高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）、インターロイキン６（ＩＬ－６）、インターロイキン１β（ＩＬ－１β）、及び/又は、単球走化性タンパク質－１（ＭＣＰ－１）で試験することによって、疾患及び／又は病気の改善及び／又は処置を示すために炎症性マーカーのレベルが試験される。薬物の放出動態は、上記で述べた時点におけるシロリムス濃度をプロットすることによって示すことができる。

【０２４２】

シロリムス以外の異なる薬物を用いる実施形態では、バイオマーカーは、処置されるべ

き病気に基づいて選択され、当業者により決定されるような治療の過程中に薬物が投与される。これらのバイオマーカーは、各被検体の処置結果を示すのに用いられてもよい。

【０２４３】

本明細書において記載される他のインビボ試験は、当業者に周知のように、本試験の代わりに、及び／又は本試験に加えて使用されてもよく、本デバイスの特殊性に調節され得る。

【０２４４】

インビトロ試験：実施例１において準備した被膜された切断バルーンの１つのサンプルがバルーン付カテーテルに固定される。Ｏ．Ｄ．＝０．１２５、Ｉ．Ｄ．＝０．０６２５の光学的に透明なＴＹＧＯＮ（登録商標）Ｂ－４４－３チューブのセグメント（ＭｃＭａｓｔｅｒ－Ｃａｒｒから入手可能、部品番号：５１１４Ｋ１１（ｗｗｗ．ｍｃｍａｓｔｅｒ．ｃｏｍ））は、リン酸緩衝生理食塩水で満たされ、３７℃でウォーターバスに浸され、被検体内で配置される生理的状態を模倣する。被膜されたバルーンは、チューブに挿入され、バルーンは、バルーンの標記膨張圧より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張され、被膜をバルーンからチューブ壁へと機械的に移動させる。バルーンは収縮され、チューブから除去される。チューブ及び／又はバルーン（少なくとも、バルーンの標記圧力より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張される）に対して光学顕微鏡法が実行されることにより、チューブに移動した被膜の存在及び量、及び／又はバルーンから解放された、解離された、及び／又は移動した被膜の量を決定する。本明細書に記載される他のインビトロ試験は、当業者に周知のように、本試験の代わりに、及び／又は本試験に加えて使用されてもよく、本デバイスの特殊性に調節され得る。

【０２４５】

（切断バルーン（２）：被膜を解放するための機械的刺激）

切断バルーンは、溶液に基づいたシステム（噴霧又は浸漬被膜）を用いて、ポリマー及び活性薬剤を含んで被膜される。被膜された切断バルーンは、介入部位に位置付けされる。バルーンは、その標記膨張圧より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張される。被膜の少なくとも約５％から少なくとも約３０％が、切断バルーンの表面から放出され、介入部位に被着する。

【０２４６】

いくつかの例では、バルーンは、膨張中に開き、機械的剪断力を引き起こし、バルーンから介入部位への被膜の移動及び／又は解放及び／又は被着を少なくとも増強させる。

【０２４７】

いくつかの例では、バルーンは膨張中にねじれ、機械的剪断力を引き起こし、バルーンからの被膜の移動及び／又は解放及び／又は被着を少なくとも増強させる。

【０２４８】

１つの例では、被膜のポリマーは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月であり、又は約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１０ｋＤ、分解率～２８日である。活性薬剤は、マクロライド免疫抑制剤等の医薬製剤である。噴霧及び／又は浸漬被膜プロセスを用いた機材及び被膜プロセスが用いられる。介入部位は、血管内腔壁である。切断バルーンが膨張すると、被膜の少なくとも約５０％が、介入部位においてデバイスから解放される。

【０２４９】

別の例では、切断バルーンは、ＰＬＧＡと、切断バルーンのワイヤ上に優先的に被膜される総重量が～２０μｇのシロリムスであるシロリムスとの製剤で被膜される。噴霧及び／又は浸漬被膜プロセスを用いた機材及び被膜プロセスが用いられる。介入部位は、冠状動脈である。切断バルーンが膨張すると、約５％から約１５％の被膜がデバイスから解放され、その結果、～２．０μｇの薬物が動脈へ送達されることとなる。

【０２５０】

別の例では、被膜のポリマーは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒ

ｏｕｐ、ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月であり、又は約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ Ｅｎｄ Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１０ｋＤ、分解率～２８日である。活性薬剤は、化学療法剤である。噴霧及び／又は浸漬被膜プロセスを用いた機材及び被膜プロセスが用いられる。介入部位は、腫瘍の摘出に起因する洞である。切断バルーンが膨張すると、被膜の少なくとも約７５％は、デバイスから介入部位へと移動する。

【０２５１】

インビボ試験：２７匹のニュージーランドホワイトウサギのグループが、切断バルーンを用いるセルジンガー処置のために準備され、該切断バルーンは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ Ｅｎｄ Ｇｒｏｕｐ（ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月）と、切断バルーンのワイヤ上に優先的に被膜される総重量が～２０μｇのシロリムスであるシロリムスとの製剤で被膜される。デバイスは、各被検体において同一の場所にデバイスを位置付けるのに補助となる蛍光透視法の助けを借りて冠状動脈の介入部位に置かれる。６匹の動物は、被膜内にシロリムスを有さない被膜されたバルーンを使用して処置される。デバイスの配置及び除去の後に、３匹の対照動物は、配置の１時間後に屠殺され、血清及び組織サンプルが収集される。残りの３匹の対照動物は、配置の５６日後に屠殺される。研究過程中に、血清サンプルが対照動物及び薬物処置された動物から５日ごとに収集される。薬物処置された動物３匹各々は、配置の１時間、２４時間、７日、１４日、２８日、４２日、５６日後に屠殺される。

【０２５２】

組織及び血清サンプルは、シロリムス濃度のための分析にかけられる。デバイスから解放される及び／又は介入部位へと送達される被膜の量を、基体上の被膜の全体量のパーセントとして決定するために、１時間の時点（又は処理後１日以内の任意の時点）におけるシロリムスの組織濃度が（製造ロットに対する合計含有量に基づいて）被膜に対して予想される合計含有量、又は除去された際にデバイス上に残る被膜の含有量とともに用いられ、パーセントが計算される。このパーセントは、デバイスから解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセント、及び介入部位へと送達されたパーセントと相関する。代替的に、基体から解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセント、及び介入部位へと送達された被膜のパーセントを検知するように、組織は様々な手段（本明細書において留意されており、限定されないが、ＳＥＭ、ＴＥＭ及び、画像増強ポリマーが用いられる場合には、これらの増強されたポリマーを検知することが可能な様々な画像手段を含む）により分析される。また、製造ロットの特性に基づいて基体上にあることが分かる被膜の量、及び／又はデバイスを被検体から除去後にデバイス上に残る被膜の評価（例えば、デバイスが血管新生術用カテーテルであり、基体がカテーテルのバルーンである）を、デバイスから解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセントを決定するために使用することができる。いくつかの例では、処理によるデバイスの評価のみで、介入部位へと送達された量を決定することなく、基体から解放又は解離された量を評価するのに十分である。さらに、改善及び／又は疾患処置の決定が所望される場合、例えば、高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）、インターロイキン６（ＩＬ－６）、インターロイキン１β（ＩＬ－１β）、及び/又は、単球走化性タンパク質－１（ＭＣＰ－１）で試験することによって、疾患及び／又は病気の改善及び／又は処置を示すために炎症性マーカーのレベルが試験される。薬物の放出動態は、上記で述べた時点におけるシロリムス濃度をプロットすることによって示すことができる。

【０２５３】

シロリムス以外の異なる薬物を用いる実施形態では、バイオマーカーは、処置されるべき病気に基づいて選択され、当業者により決定されるような治療の過程中に薬物が投与される。これらのバイオマーカーは、各被検体の処置結果を示すのに用いられてもよい。

【０２５４】

本明細書において記載される他のインビボ試験は、当業者に周知のように、本試験の代わりに、及び／又は本試験に加えて使用されてもよく、本デバイスの特殊性に調節され得る。

【０２５５】
インビトロ試験：噴霧及び／又は浸漬被膜プロセスを用いて準備された、被膜された切断バルーンがバルーン付カテーテルに固定される。Ｏ．Ｄ．＝０．１２５、Ｉ．Ｄ．＝０．０６２５の光学的に透明なＴＹＧＯＮ（登録商標）Ｂ－４４－３チューブのセグメント（ＭｃＭａｓｔｅｒ－Ｃａｒｒから入手可能、部品番号：５１１４Ｋ１１（ｗｗｗ．ｍｃｍａｓｔｅｒ．ｃｏｍ））は、リン酸緩衝生理食塩水で満たされ、３７℃でウォーターバスに浸され、被検体内で配置される生理的状態を模倣する。被膜されたバルーンは、チューブに挿入され、バルーンは、バルーンの標記膨張圧より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張され、被膜をバルーンからチューブ壁へと機械的に移動させる。ルーンは収縮され、チューブから除去される。チューブ及び／又はバルーン（少なくとも、バルーンの標記圧力より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張される）に対して光学顕微鏡法が実行されることにより、チューブに移動した被膜の存在及び量、及び／又はバルーンから解放された、解離された、及び／又は移動した被膜の量を決定する。本明細書に記載される他のインビトロ試験は、当業者に周知のように、本試験の代わりに、及び／又は本試験に加えて使用されてもよく、本デバイスの特殊性に調節され得る。
【０２５６】
（切断バルーン（３）：被膜を解放するための機械的刺激）
切断バルーンは、剥離剤、ポリマー及び活性薬剤を含んで被膜される。被膜された切断バルーンは、介入部位に位置付けされる。バルーンは、その標記膨張圧より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張される。被膜の少なくとも約５％から少なくとも約５０％が、切断バルーンの表面から放出され、介入部位に被着する。
【０２５７】
いくつかの例では、バルーンは、膨張中に開き、機械的剪断力を引き起こし、バルーンから介入部位への被膜の移動及び／又は解放及び／又は被着を少なくとも増強させる。
【０２５８】
いくつかの例では、バルーンは膨張中にねじれ、機械的剪断力を引き起こし、バルーンからの被膜の移動及び／又は解放及び／又は被着を少なくとも増強させる。
【０２５９】
１つの例では、被膜のポリマーは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月であり、又は約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１０ｋＤ、分解率～２８日である。活性薬剤は、マクロライド免疫抑制剤等の医薬製剤である。実施例２と同様の機材及び被膜プロセスが用いられる。介入部位は、血管内腔壁である。切断バルーンが膨張すると、被膜の少なくとも約５０％は、介入部位においてデバイスから解放される。
【０２６０】
別の例では、切断バルーンは、ＰＬＧＡと、切断バルーンのワイヤ上に優先的に被膜される総重量が～２０μｇのシロリムスであるシロリムスとの製剤で被膜される。実施例２と同様の機材及びプロセスが用いられる。介入部位は、冠状動脈である。剥離剤は、ｅＰＴＦＥ粉末である。切断バルーンが膨張すると、約５％から約１５％の被膜がデバイスから解放され、その結果、～２．０μｇの薬物が動脈へ送達されることとなる。
【０２６１】
別の例では、被膜のポリマーは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月であり、又は約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１０ｋＤ、分解率～２８日である。活性薬剤は、化学療法剤である。実施例２と同様の機材及び被膜プロセスが用いられる。剥離剤は、微粒子化された活性薬剤、又は微粒子化された形態の別の活性薬剤である。介入部位は、腫瘍の摘出に起因する洞である。切断バルーンが膨張すると、被膜の少なくとも約７５％は、デバイスから介入部位へと移動する。
【０２６２】
インビボ試験：２７匹のニュージーランドホワイトウサギのグループが、切断バルーン

を用いるセルジンガー処置のために準備され、該切断バルーンは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ（ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月）と、切断バルーンのワイヤ上に優先的に被膜される総重量が～２０μｇのシロリムスであるシロリムスとの製剤で被膜される。デバイスは、各被検体において同一の場所にデバイスを位置付けるのに補助となる蛍光透視法の助けを借りて冠状動脈の介入部位に置かれる。６匹の動物は、被膜内にシロリムスを有さない被膜されたバルーンを使用して処置される。デバイスの配置及び除去の後に、３匹の対照動物は、配置の１時間後に屠殺され、血清及び組織サンプルが収集される。残りの３匹の対照動物は、配置の５６日後に屠殺される。研究過程中に、血清サンプルが対照動物及び薬物処置された動物から５日ごとに収集される。薬物処置された動物３匹各々は、配置の１時間、２４時間、７日、１４日、２８日、４２日、５６日後に屠殺される。組織及び血清サンプルは、シロリムス濃度のための分析にかけられてもよい。

【０２６３】

デバイスから解放される及び／又は介入部位へと送達される被膜の量を、基体上の被膜の全体量のパーセントとして決定するために、１時間の時点（又は処理後１日以内の任意の時点）におけるシロリムスの組織濃度が（製造ロットに対する合計含有量に基づいて）被膜に対して予想される合計含有量、又は除去された際にデバイス上に残る被膜の含有量とともに用いられ、パーセントが計算される。このパーセントは、デバイスから解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセント、及び介入部位へと送達された被膜のパーセントと相関する。代替的に、基体から解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセント、及び介入部位へと送達された被膜のパーセントを検知するように、組織は様々な手段（本明細書において留意されており、限定されないが、ＳＥＭ、ＴＥＭ及び、画像増強ポリマーが用いられる場合には、これらの増強されたポリマーを検知することが可能な様々な画像手段を含む）により分析される。また、製造ロットの特性に基づいて基体上にあることが分かる被膜の量、及び／又はデバイスを被検体から除去後にデバイス上に残る被膜の評価（例えば、デバイスが血管新生術用カテーテルであり、基体がカテーテルのバルーンである）を、デバイスから解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセントを決定するために使用することができる。いくつかの例では、処理によるデバイスの評価のみで、介入部位へと送達された量を決定することなく、基体から解放又は解離された量を評価するのに十分である。さらに、改善及び／又は疾患処置の決定が所望される場合、例えば、高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）、インターロイキン６（ＩＬ－６）、インターロイキン１β（ＩＬ－１β）、及び/又は、単球走化性タンパク質－１（ＭＣＰ－１）で試験することによって、疾患及び／又は病気の改善及び／又は処置を示すために炎症性マーカーのレベルが試験される。薬物の放出動態は、上記で述べた時点におけるシロリムス濃度をプロットすることによって示すことができる。

【０２６４】

シロリムス以外の異なる薬物を用いる実施形態では、バイオマーカーは、処置されるべき病気に基づいて選択され、当業者により決定されるような治療の過程中に薬物が投与される。これらのバイオマーカーは、各被検体の処置結果を示すのに用いられてもよい。

【０２６５】

本明細書において記載される他のインビボ試験は、当業者に周知のように、本試験の代わりに、及び／又は本試験に加えて使用されてもよく、本デバイスの特殊性に調節され得る。

【０２６６】

インビトロ試験：実施例２において準備した被膜された切断バルーンの１つのサンプルがバルーン付カテーテルに固定される。Ｏ．Ｄ．＝０．１２５、Ｉ．Ｄ．＝０．０６２５の光学的に透明なＴＹＧＯＮ（登録商標）Ｂ－４４－３チューブのセグメント（ＭｃＭａｓｔｅｒ－Ｃａｒｒから入手可能、部品番号：５１１４Ｋ１１（ｗｗｗ．ｍｃｍａｓｔｅｒ．ｃｏｍ））は、リン酸緩衝生理食塩水で満たされ、３７℃でウォーターバスに浸され、被検体内で配置される生理的状態を模倣する。被膜されたバルーンは、チューブに挿入

され、バルーンは、バルーンの標記膨張圧より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張され、被膜をバルーンからチューブ壁へと機械的に移動させる。バルーンは収縮され、チューブから除去される。チューブ及び／又はバルーン（少なくとも、バルーンの標記圧力より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張される）に対して光学顕微鏡法が実行されることにより、チューブに移動した被膜の存在及び量、及び／又はバルーンから移動した被膜の量を決定する。本明細書に記載される他のインビトロ試験は、当業者に周知のように、本試験の代わりに、及び／又は本試験に加えて使用されてもよく、本デバイスの特殊性に調節され得る。

【０２６７】

（切断バルーン（４）－被膜を解放するための機械的刺激）

切断バルーンは、ポリマー及び活性薬剤を含んで被膜される。被膜された切断バルーンは、介入部位に位置付けされる。バルーンは、その標記膨張圧より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張される。被膜の少なくとも約１０％から少なくとも約５０％が、切断バルーンの表面から放出され、介入部位に被着する。

【０２６８】

いくつかの例では、バルーンは、膨張中に開き、機械的剪断力を引き起こし、バルーンから介入部位への被膜の移動及び／又は解放及び／又は被着を少なくとも増強させる。

【０２６９】

いくつかの例では、バルーンは、膨張中にねじれ、機械的剪断力を引き起こし、バルーンからの被膜の移動及び／又は解放及び／又は被着を少なくとも増強させる。

【０２７０】

１つの例では、被膜のポリマーは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月であり、又は約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１０ｋＤ、分解率～２８日である。活性薬剤は、マクロライド免疫抑制剤等の医薬製剤である。実施例３と同様の機材及び被膜プロセスが用いられる。介入部位は、血管内腔壁である。切断バルーンが膨張すると、被膜の少なくとも約５０％は、介入部位においてデバイスから解放される。

【０２７１】

別の例では、切断バルーンは、ＰＬＧＡと、切断バルーンのワイヤ上に優先的に被膜される総重量が～２０μｇのシロリムスであるシロリムスとの製剤で被膜される。実施例３と同様の機材及びプロセスが用いられる。介入部位は、冠状動脈である。切断バルーンが膨張すると、約５％から約１５％の被膜がデバイスから解放され、その結果、～２．０μｇの薬物が動脈へ送達されることとなる。

【０２７２】

別の例では、被膜のポリマーは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月であり、又は約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１０ｋＤ、分解率～２８日である。活性薬剤は、化学療法剤である。実施例３と同様の機材及び被膜プロセスが用いられる。介入部位は、腫瘍の摘出に起因する洞である。切断バルーンが膨張すると、被膜の少なくとも約７５％は、デバイスから介入部位へと移動する。

【０２７３】

インビボ試験：２７匹のニュージーランドホワイトウサギのグループが、切断バルーンを用いるセルジンガー処置のために準備され、該切断バルーンは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ（ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月）と、切断バルーンのワイヤ上に優先的に被膜される総重量が～２０μｇのシロリムスであるシロリムスとの製剤で被膜される。デバイスは、各被検体において同一の場所にデバイスを位置付けるのに補助となる蛍光透視法の助けを借りて冠状動脈の介入部位に置かれる。６匹の動物は、被膜内にシロリムスを有さない被膜されたバルーンを使用して処置される。デバイスの配置及び除去の後に、３匹の対照動物は、配置の１時間後に屠殺され、血清及び組織サンプルが収集される。残りの３匹の対照動物は、配置の５６日後に屠殺される。研究

過程中に、血清サンプルが対照動物及び薬物処置された動物から５日ごとに収集される。薬物処置された動物３匹各々は、配置の１時間、２４時間、７日、１４日、２８日、４２日、５６日後に屠殺される。

【０２７４】

組織及び血清サンプルは、シロリムス濃度のための分析にかけられる。デバイスから解放される及び／又は介入部位へと送達される被膜の量を、基体上の被膜の全体量のパーセントとして決定するために、１時間の時点（又は処理後１日以内の任意の時点）におけるシロリムスの組織濃度が（製造ロットに対する合計含有量に基づいて）被膜に対して予想される合計含有量、又は除去された際にデバイス上に残る被膜の含有量とともに用いられ、パーセントが計算される。このパーセントは、デバイスから解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセント、及び介入部位へと送達された被膜のパーセントと相関する。代替的に、基体から解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセント、及び介入部位へと送達された被膜のパーセントを検知するように、組織は様々な手段（本明細書において留意されており、限定されないが、ＳＥＭ、ＴＥＭ及び、画像増強ポリマーが用いられる場合には、これらの増強されたポリマーを検知することが可能な様々な画像手段を含む）により分析される。また、製造ロットの特性に基づいて基体上にあることが分かる被膜の量、及び／又はデバイスを被検体から除去後にデバイス上に残る被膜の評価（例えば、デバイスが血管新生術用カテーテルであり、基体がカテーテルのバルーンである）を、デバイスから解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセントを決定するために使用することができる。いくつかの例では、処理によるデバイスの評価のみで、介入部位へと送達された量を決定することなく、基体から解放又は解離された量を評価するのに十分である。さらに、改善及び／又は疾患処置の決定が所望される場合、例えば、高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）、インターロイキン６（ＩＬ－６）、インターロイキン１β（ＩＬ－１β）、及び/又は、単球走化性タンパク質－１（ＭＣＰ－１）で試験することによって、疾患及び／又は病気の改善及び／又は処置を示すために炎症性マーカーのレベルが試験される。薬物の放出動態は、上記で述べた時点におけるシロリムス濃度をプロットすることによって示すことができる。

【０２７５】

シロリムス以外の異なる薬物を用いる実施形態では、バイオマーカーは、処置されるべき病気に基づいて選択され、当業者により決定されるような治療の過程中に薬物が投与される。これらのバイオマーカーは、各被検体の処置結果を示すのに用いられてもよい。

【０２７６】

本明細書において記載される他のインビボ試験は、当業者に周知のように、本試験の代わりに、及び／又は本試験に加えて使用されてもよく、本デバイスの特殊性に調節され得る。

【０２７７】

インビトロ試験：実施例３において準備した被膜された切断バルーンの１つのサンプルがバルーン付カテーテルに固定される。Ｏ．Ｄ．＝０．１２５、Ｉ．Ｄ．＝０．０６２５の光学的に透明なＴＹＧＯＮ（登録商標）Ｂ－４４－３チューブのセグメント（ＭｃＭａｓｔｅｒ－Ｃａｒｒから入手可能、部品番号：５１１４Ｋ１１（ｗｗｗ．ｍｃｍａｓｔｅｒ．ｃｏｍ））は、リン酸緩衝生理食塩水で満たされ、３７℃でウォーターバスに浸され、被検体内で配置される生理的状態を模倣する。被膜されたバルーンは、チューブに挿入され、バルーンは、バルーンの標記膨張圧より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張され、被膜をバルーンからチューブ壁へと機械的に移動させる。バルーンは収縮され、チューブから除去される。チューブ及び／又はバルーン（少なくとも、バルーンの標記圧力より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張される）に対して光学顕微鏡法が実行されることにより、チューブに移動した被膜の存在及び量、及び／又はバルーンから解放された、解離された、及び／又は移動した被膜の量を決定する。本明細書に記載される他のインビトロ試験は、当業者に周知のように、本試験の代わりに、及び／又は本試験に加えて使用されてもよく、本デバイスの特殊性に調節され得る。

【０２７８】
（切断バルーン（５）－被膜を解放するための機械的及び化学的刺激）
切断バルーンは、アクリル酸メチルーメタクリル酸コポリマーの基層と、ＰＬＧＡと総用量がワイヤの約０．５μｇ／ｍｍ^{2}のパクリタキセルであるパクリタキセルとの追加層とを含む製剤で被膜される。被膜及び焼結工程は、実施例１に記載されるプロセスと同様である。バルーンは、半透性ポリマーで構成される。加圧媒体は、ｐＨ８リン酸緩衝液である。被膜された切断バルーンは、介入部位に配置される。バルーンは、その標記膨張圧より少なくとも２５％小さい圧力まで加圧される。病的動脈において切断バルーンが加圧されると、被膜の少なくとも約１０％から少なくとも約３０％が、介入部位中に放出され、デバイスが減圧され、除去されると、この物質が介入部位に被着する。
【０２７９】
いくつかの例では、バルーンは、膨張中に開き、機械的剪断力を引き起こし、バルーンから介入部位への被膜のｐＨ媒介放出を少なくとも増強させる。
【０２８０】
いくつかの例では、バルーンは、膨張中にねじれ、機械的剪断力を引き起こし、バルーンからの被膜のｐＨ媒介放出を少なくとも増強させる。
【０２８１】
１つの例では、アクリル酸メチルーメタクリル酸コポリマーの基層が形成され、被膜の追加層は、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月であり、又は約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１０ｋＤ、分解率～２８日である。活性薬剤は、マクロライド免疫抑制剤等の医薬製剤である。実施例１と同様の機材及び被膜プロセスが用いられる。バルーンは、半透性ポリマーで構成される。加圧媒体は、ｐＨ８リン酸緩衝液である。介入部位は、血管内腔壁である。切断バルーンが膨張すると、被膜の少なくとも約５０％は、介入部位においてデバイスから解放される。
【０２８２】
別の例では、切断バルーンは、アクリル酸メチルーメタクリル酸コポリマーの基層と、ＰＬＧＡと総重量が～２０μｇであるシロリムスであるシロリムスとの追加層で被膜される。実施例１と同様の機材及びプロセスが用いられる。介入部位は、冠状動脈である。バルーンは、半透性ポリマーで構成される。加圧媒体は、ｐＨ８リン酸緩衝液である。切断バルーンが膨張すると、約５％から約１５％の被膜がデバイスから解放され、その結果、～２．０μｇの薬物が動脈へ送達されることとなる。
【０２８３】
別の例では、被膜のポリマーは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月であり、又は約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１０ｋＤ、分解率～２８日である。活性薬剤は、化学療法剤である。実施例１と同様の機材及び被膜プロセスが用いられる。介入部位は、腫瘍の摘出に起因する洞である。切断バルーンが膨張すると、被膜の少なくとも約７５％は、デバイスから介入部位へと移動する。
【０２８４】
インビボ試験：２７匹のニュージーランドホワイトウサギのグループが、切断バルーンを用いるセルジンガー処置のために準備され、該切断バルーンは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ（ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月）と、切断バルーンのワイヤ上に優先的に被膜される総重量が～２０μｇのシロリムスであるシロリムスとの製剤で被膜される。デバイスは、各被検体において同一の場所にデバイスを位置付けるのに補助となる蛍光透視法の助けを借りて冠状動脈の介入部位に置かれる。６匹の動物は、被膜内にシロリムスを有さない被膜されたバルーンを使用して処置される。デバイスの配置及び除去の後に、３匹の対照動物は、配置の１時間後に屠殺され、血清及び組織サンプルが収集される。残りの３匹の対照動物は、配置の５６日後に屠殺される。研究過程中に、血清サンプルが対照動物及び薬物処置された動物から５日ごとに収集される。

薬物処置された動物３匹各々は、配置の１時間、２４時間、７日、１４日、２８日、４２日、５６日後に屠殺される。

【０２８５】

組織及び血清サンプルは、シロリムス濃度のための分析にかけられる。デバイスから解放される及び／又は介入部位へと送達される被膜の量を、基体上の被膜の全体量のパーセントとして決定するために、１時間の時点（又は処理後１日以内の任意の時点）におけるシロリムスの組織濃度が（製造ロットに対する合計含有量に基づいて）被膜に対して予想される合計含有量、又は除去された際にデバイス上に残る被膜の含有量とともに用いられ、パーセントが計算される。このパーセントは、デバイスから解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセント、及び介入部位へと送達された被膜のパーセントと相関する。代替的に、基体から解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセント、及び介入部位へと送達された被膜のパーセントを検知するように、組織は様々な手段（本明細書において留意されており、限定されないが、ＳＥＭ、ＴＥＭ及び、画像増強ポリマーが用いられる場合には、これらの増強されたポリマーを検知することが可能な様々な画像手段を含む）により分析される。また、製造ロットの特性に基づいて基体上にあることが分かる被膜の量、及び／又はデバイスを被検体から除去後にデバイス上に残る被膜の評価（例えば、デバイスが血管新生術用カテーテルであり、基体がカテーテルのバルーンである）を、デバイスから解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセントを決定するために使用することができる。いくつかの例では、処理によるデバイスの評価のみで、介入部位へと送達された量を決定することなく、基体から解放又は解離された量を評価するのに十分である。さらに、改善及び／又は疾患処置の決定が所望される場合、例えば、高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）、インターロイキン６（ＩＬ－６）、インターロイキン１β（ＩＬ－１β）、及び/又は、単球走化性タンパク質－１（ＭＣＰ－１）で試験することによって、疾患及び／又は病気の改善及び／又は処置を示すために炎症性マーカーのレベルが試験される。薬物の放出動態は、上記で述べた時点におけるシロリムス濃度をプロットすることによって示すことができる。

【０２８６】

シロリムス以外の異なる薬物を用いる実施形態では、バイオマーカーは、処置されるべき病気に基づいて選択され、当業者により決定されるような治療の過程中に薬物が投与される。これらのバイオマーカーは、各被検体の処置結果を示すのに用いられてもよい。

【０２８７】

本明細書において記載される他のインビボ試験は、こ当業者に周知のように、本試験の代わりに、及び／又は本試験に加えて使用されてもよく、本デバイスの特殊性に調節され得る。

【０２８８】

インビトロ試験：実施例１において準備した被膜された切断バルーンの１つのサンプルがバルーン付カテーテルに固定される。Ｏ．Ｄ．＝０．１２５、Ｉ．Ｄ．＝０．０６２５の光学的に透明なＴＹＧＯＮ（登録商標）Ｂ－４４－３チューブのセグメント（ＭｃＭａｓｔｅｒ－Ｃａｒｒから入手可能、部品番号：５１１４Ｋ１１（ｗｗｗ．ｍｃｍａｓｔｅｒ．ｃｏｍ））は、リン酸緩衝生理食塩水で満たされ、３７℃でウォーターバスに浸され、被検体内で配置される生理的状態を模倣する。被膜されたバルーンは、チューブに挿入され、バルーンは、バルーンの標記膨張圧より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張され、被膜をバルーンからチューブ壁へと機械的に移動させる。バルーンは収縮され、チューブから除去される。チューブ及び／又はバルーン（少なくとも、バルーンの標記圧力より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張される）に対して光学顕微鏡法が実行されることにより、チューブに移動した被膜の存在及び量、及び／又はバルーンから解放され、解離され、及び／又は移動した被膜の量を決定する。本明細書に記載される他のインビトロ試験は、当業者に周知のように、本試験の代わりに、及び／又は本試験に加えて使用されてもよく、本デバイスの特殊性に調節され得る。

【０２８９】

＜実施例２：薬物送達バルーン付きカテーテル＞
（薬物送達バルーン（１）－弾性バルーン）
弾性バルーンは、ポリマー及び活性薬剤を含む物質で被膜される。被膜された弾性バルーンは、介入部位に位置される。バルーンは、その標記膨張圧より少なくとも２５％小さい圧力まで膨張される。介入部位から弾性バルーンが収縮し、除去されると、少なくとも約５％から少なくとも約３０％の被膜が、弾性バルーンの表面から解放され、介入部位に被着する。
【０２９０】
いくつかの例では、バルーンは、膨張中に開き、機械的剪断力を引き起こし、バルーンから介入部位への被膜の移動及び／又は解放及び／又は被着を少なくとも増強させる。
【０２９１】
いくつかの例では、バルーンは、膨張中にねじれ、機械的剪断力を引き起こし、バルーンからの被膜の移動及び／又は解放及び／又は被着を少なくとも増強させる。
【０２９２】
１つの例では、被膜のポリマーは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ Ｅｎｄ Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月であり、又は約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ Ｅｎｄ Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１０ｋＤ、分解率～２８日である。活性薬剤は、マクロライド免疫抑制剤等の医薬製剤である。実施例１と同様の機材及び被膜プロセスが用いられる。介入部位は、血管内腔壁である。弾性バルーンが膨張すると、被膜の少なくとも約５０％は、介入部位においてデバイスから解放される。
【０２９３】
別の例では、弾性バルーンは、ＰＬＧＡと、総重量が～２０μｇのシロリムスであるシロリムスとの製剤で被膜される。実施例１と同様の機材及びプロセスが用いられる。介入部位は、冠状動脈である。弾性バルーンが膨張すると、約５％から約１５％の被膜がデバイスから解放され、その結果、～２．０μｇの薬物が動脈へ送達されることとなる。
【０２９４】
別の例では、被膜のポリマーは、５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ Ｅｎｄ Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月であり、又は５０：５０のＰＬＧＡ－Ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ Ｅｎｄ Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１０ｋＤ、分解率～２８日である。活性薬剤は、化学療法剤である。実施例１と同様の機材及び被膜プロセスが用いられる。介入部位は、腫瘍の摘出に起因する洞である。弾性バルーンが膨張すると、被膜の少なくとも約７５％は、デバイスから介入部位へと移動する。
【０２９５】
インビボ試験：２７匹のニュージーランドホワイトウサギのグループが、弾性バルーンを用いてセルジンガー処置のために準備され、該切断バルーンは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ Ｅｎｄ Ｇｒｏｕｐ（ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月）と、総重量が～２０μｇのシロリムスであるシロリムスとの製剤で被膜される。デバイスは、各被検体において同一の場所にデバイスを位置付けるのに補助となる蛍光透視法の助けを借りて冠状動脈の介入部位に置かれる。６匹の動物は、被膜内にシロリムスを有さない被膜されたバルーンを使用して処置される。デバイスの配置及び除去の後に、３匹の対照動物は、配置の１時間後に屠殺され、血清及び組織サンプルが収集される。残りの３匹の対照動物は、配置の５６日後に屠殺される。研究過程中に、血清サンプルが対照動物及び薬物処置された動物から５日ごとに収集される。薬物処置された動物３匹各々は、配置の１時間、２４時間、７日、１４日、２８日、４２日、５６日後に屠殺される。組織及び血清サンプルが、シロリムス濃度のための分析にかけられてもよい。
【０２９６】
デバイスから解放される及び／又は介入部位へと送達される被膜の量を、基体上の被膜の全体量のパーセントとして決定するために、１時間の時点（又は処理後１日以内の任意の時点）におけるシロリムスの組織濃度が（製造ロットに対する合計含有量に基づいて）被膜に対して予想される合計含有量、又は除去された際にデバイス上に残る被膜の含有量

とともに用いられ、パーセントが計算される。このパーセントは、デバイスから解放された、解離された及び／又は移動した被膜のパーセント、及び介入部位へと送達された被膜のパーセントと相関する。代替的に、組織は様々な手段により（本明細書において言及するが、ＳＥＭ、ＴＥＭ及び、画像増強ポリマーが用いられる場合において、これらの増強されたポリマーを検知することが可能な様々な画像手段を含むがこれらに限定されない）分析され、基体から解放された、解離された及び／又は移動された被膜の割合、及び介入部位へと送達された被膜の割合を検知する。また、製造ロットの特性を基に基体上に存在することが知られる被膜の量、及び／又はデバイスを被験体から除去後にデバイス上に残存する被膜の評価（例えば、血管新生術用カテーテルであり、基体がカテーテルのバルーンである場合）が用いられ、デバイスから解放された、解離された及び／または移動された被膜の割合を決定するように使用される。いくつかの例において、処理後のみのデバイスの評価は、介入部位へと送達された量を決定することなく、基体から解放又は解離された量を評価するのに十分である。さらに改善及び／又は疾患の処置の決定を必要とする場合、炎症促進性マーカーのレベルがテストされることで、疾患及び／又は病気の改善及び／または処置を示し、例えば、高感度Ｃ反応性タンパク質(ｈｓＣＲＰ)、インターロイキン６（ＩＬ－６）、インターロイキン１β（ＩＬ－１β）、及び/又は、単球走化性タンパク質（ＭＣＰ－１）でテストすることで、改善及び／又は疾患の処置の決定を必要とする。薬物の放出動態は、上記で述べた時点でのシロリムス濃度をプロットすることで示される。

【０２９７】

シロリムス以外の異なる薬物を用いる実施形態では、バイオマーカーは、処置される病気、及び当業者により決定された治療の過程中に投与される薬物に基づいて、選択される。これらのバイオマーカーは、各被験体の処置結果を示すのに用いられ得る。

【０２９８】

インビトロテスト：実施例１において準備された被膜された切断バルーンの1つのサンプルは、バルーン付カテーテルに固定される。Ｏ．Ｄ．＝０．１２５、Ｉ．Ｄ．＝０．０６２５である、光学的に透明なＴＹＧＯＮ（登録商標）Ｂ－４４－３チューブのセグメント（ＭｃＭａｓｔｅｒ－Ｃａｒｒから入手可能で、部品番号：５１１４Ｋ１１（ｗｗｗ．ｍｃｍａｓｔｅｒ．ｃｏｍ））は、リン酸緩衝生理食塩水で充填され、37℃でウォーターバスに浸され、被験体内で配置される生理的状態を模倣する。被膜されたバルーンは、チューブに挿入され、バルーンは、バルーンの標記圧力の少なくとも２５％未満に膨張され、被膜をバルーンからチューブ壁へと機械的に移動させる。バルーンは収縮され、チューブから除去される。チューブ及び／又はバルーン（少なくともバルーンの標記圧力の２５％未満に膨張される）上の光学顕微鏡法が実行されることで、チューブに移動された被膜の存在及び量、及び／又はバルーンから解放、解離及び／又は移動された被膜の量を決定する。

【０２９９】

シロリムスレベルを決定する方法：媒体（Ｍｅｄｉａ）はＨＰＬＣを用いて、シロリムスの内容物のためにアッセイされる。知られている量の薬物を含有する較正標準は、溶出された薬物の量を決定することである。シロリムスに存在する多数のピーク（較正標準においても存在する）が加えられ、その期間に溶出された薬物の量（絶対量において、及び溶出された累積量として）を提供する。ＨＰＬＣ分析がＷａｔｅｒｓ社のHPLCシステムを用いて実行され、以下の表１において提供される各サンプル上に、１００μＬの注入容量を用いて、設定されるとともに実行される。

【０３００】

【表１】

時点 (分)	% アセトニトリル	% 酢酸アンモニウム (0.5%), pH 7.4	流速 (mL/分)
0.00	10	90	1.2
1.00	10	90	1.2
12.5	95	5	1.2
13.5	100	0	1.2
14.0	100	0	3
16.0	100	0	3
17.0	10	90	2
20.0	10	90	0

【０３０１】
インビトロ質量損失テスト：実施例１で準備された、被膜された弾性バルーンの１つのサンプルは、微量天秤で重さを測り、その後バルーン付カテーテルに固定される。Ｏ．Ｄ．＝０．１２５、Ｉ．Ｄ．＝０．０６２５である、光学的に透明なＴＹＧＯＮ（登録商標）Ｂ－４４－３チューブのセグメント（ＭｃＭａｓｔｅｒ－Ｃａｒｒから入手可能で、部品番号：５１１４Ｋ１１（ｗｗｗ．ｍｃｍａｓｔｅｒ．ｃｏｍ））は、リン酸緩衝生理食塩水で充填され、37℃のウォーターバスに浸され、被験体内で配置される生理的状態を模倣する。被膜されたバルーンは、チューブに挿入され、バルーンは、バルーンの標記圧力の少なくとも２５％未満に膨張され、被膜をバルーンからチューブ壁へと機械的に移動させる。バルーンは収縮され、チューブから除去される。乾燥後、バルーンはガイドワイヤから除去され、さらに乾燥され、微量天秤で重さを測る。配置前及び配置後の重さを比較することで、どの程度の被膜がバルーンから解放、解離及び／又は移動されるかを示す。この分析は、その代わりに及び／又は代替的に、このインビトロテストの間にデバイスから解放、解離及び／又は移動された被膜の量を決定するためのチューブのテストを含んでもよい。

【０３０２】
インビトロ被膜テスト：実施例1において準備された被膜された弾性バルーンの1つのサンプルは、バルーン付カテーテルに固定される。Ｏ．Ｄ．＝０．１２５、Ｉ．Ｄ．＝０．０６２５である、光学的に透明なＴＹＧＯＮ（登録商標）Ｂ－４４－３チューブのセグメント（ＭｃＭａｓｔｅｒ－Ｃａｒｒから入手可能で、部品番号：５１１４Ｋ１１（ｗｗｗ．ｍｃｍａｓｔｅｒ．ｃｏｍ））は、リン酸緩衝生理食塩水で充填され、３７℃でウォーターバスに浸され、被験体内で配置される生理的状態を模倣する。被膜されたバルーンは、チューブに挿入され、バルーンは、バルーンの標記圧力の少なくとも２５％未満に膨張され、被膜をバルーンからチューブ壁へと機械的に移動させる。バルーンは収縮され、チューブから除去される。配置されたバルーンに対して露出したチューブの区域は、残りのチューブから切り離され、切除されたチューブの内側を、すすぎ液の合計容量が２５ｍＬとなるように、少量のエタノール及びある量の塩化メチレンですすぎ、分析のためにフラスコに回収した。上記のＨＰＬＣによる分析は、バルーンから解放、解離、及び／又は移動される物質の量を決定するために実行した。この分析は、その代わりに及び／又は代替的に、本インビトロテストの間にデバイスから解放、解離及び／又は移動される被膜の量

を決定するために、基体そのものをテストすることを含んでもよい。
【０３０３】
インビトロテスト：実施例１において準備された被膜された弾性バルーンの1つのサンプルは、バルーン付カテーテルに固定される。ユカタンミニチュアピッグから切除された冠状動脈のセグメントが位置固定され、リン酸緩衝生理食塩水で充填され、３７℃でウォーターバスに浸され、被験体内で配置される生理的状態を模倣する。被膜されたバルーンは動脈に挿入され、バルーンは、バルーンの標記圧力の少なくとも２５％未満に膨張され、被膜をバルーンから動脈壁へと機械的に移動させる。バルーンは収縮され、動脈から除去される。配置されたバルーンに晒された動脈部分は、動脈部分の残りから切り取られ、組織ホモジナイザーに置かれ、均質化された材料はすすぎ用の２５ｍＬの全容量にするための塩化メチレンで抽出され、すすぎ用の２５ｍＬの全容量は、分析のためにフラスコ内に収集される。上記のＨＰＬＣによる分析は、バルーンから解放、解離、及び／又は移動される物質の量を決定するために実行した。この分析は、その代わりに及び／又は代替的に、本インビトロテストの間にデバイスから解放、解離及び／又は移動される量を決定するために、基体そのものをテストすることを含んでもよい。
【０３０４】
例えば腫瘍部位又は他の腔あるいは導入部位といった、非血管又は非内腔の適用に関する実施形態では、アッセイされる組織が薬物処置を受ける穴に隣接する組織から切除される変更を加えた上で、同一の技術が用いられる。
【０３０５】
インビトロテスト：実施例１で準備される被膜された弾性バルーンの１つのサンプルは、バルーン付カテーテルに固定される。ユカタンミニチュアピッグから切除された冠状動脈のセグメントが位置固定され、リン酸緩衝生理食塩水で充填され、37℃でウォーターバスに浸され、被験体内で配置される生理的状態を模倣する。被膜されたバルーンは動脈に挿入され、バルーンは、バルーンの標記圧力の少なくとも２５％未満に膨張され、被膜をバルーンから動脈壁へと機械的に移動させる。バルーンは収縮され、動脈から除去される。配置されたバルーンに晒された動脈部分は、動脈部分の残りから切り取られ、縦方向に切断され、動脈が晒される。動脈内部に対して光学顕微鏡法が実行されることで、動脈に移動された被膜の存在及び量、及び／又はバルーンから移動された被膜の量が決定される。組織サンプルもまた、ＴＥＭ－ＳＥＭ分析を受ける。
【０３０６】
放出動態のインビトロでのテスト：実施例１において準備された総荷重シロリムス~２０μｇを備えた、被膜された弾性バルーンの１つのサンプルは、バルーン付カテーテルに固定される。磁気攪拌を備えた、３７℃に平衡化されたｐＨ７．４の水性リン酸緩衝液の正確な２５ｍＬを含むフラスコが準備され、該フラスコは磁気撹拌を備える。バルーンがフラスコの側部に接しないように、被膜されたバルーンがこのフラスコ内に置かれ、装置のカテーテル部分が固定される。バルーンは、滅菌水で１２０ｐｓｉにまで膨張される。１００μＬのアリコートは、バルーンの追加前に、バルーンの設置後であるがバルーンの膨張前に、及び２、４、６、８、１０、１２及び１４分の定期的な時間間隔で除去される。各アリコートを除去し、水性緩衝液の同等量が加えられ、２５ｍＬに維持される。アリコートは、シロリムスの濃度のために、上述したようにＨＰＬＣにより分析される。
【０３０７】
遠位での微粒子フローのインビトロテスト：実施例１において準備される被膜された弾性バルーンの１つのサンプルは、Ｃｏｒｄｉｓ　ＡｎｇｉｏＧｕａｒｄ社の塞栓キャプチャガイドワイヤ等の１００ミクロン孔径の多孔性フィルタを組み込むガイドワイヤに固定される。Ｏ．Ｄ．＝０．１２５、Ｉ．Ｄ．＝０．０６２５である、光学的に透明なＴＹＧＯＮ（登録商標）Ｂ－４４－３チューブのセグメント（ＭｃＭａｓｔｅｒ－Ｃａｒｒから入手可能で、部品番号：５１１４Ｋ１１（ｗｗｗ.ｍｃｍａｓｔｅｒ．ｃｏｍ））は、リン酸緩衝生理食塩水で充填され、３７℃でウォーターバスに浸され、被験体に配置した生理的状態を模倣する。被膜されたバルーンは、チューブに挿入され、該チューブの近位端

は、エポキシで密閉されたガイドワイヤを包囲し、注入ポンプ及び３７℃のリン酸緩衝生理食塩水のリザーバに取り付けられた皮下注射針は、バルーンアセンブリの近位のチューブに挿入される。食塩水のフローが開始されると、遠位フィルタが配置され、バルーンがバルーンの標記圧力の少なくとも２５％未満に膨張され、被膜をバルーンからチューブ壁へと機械的に移動させる。バルーンは収縮され、チューブから除去される。フィルタは、バルーンの除去後５分間配置され、食塩水のフローが停止し、チューブがエポキシ密閉に隣接して切断され、フィルタが格納され、チューブから除去される。フィルタの内容物が分析される。

【０３０８】

遠位での微粒子フローのインビトロテスト：実施例１において準備される被膜された弾性バルーンの１つのサンプルは、ガイドワイヤに固定される。Ｏ．Ｄ．＝０．１２５、Ｉ．Ｄ．＝０．０６２５である、光学的に透明なＴＹＧＯＮ（登録商標）Ｂ－４４－３チューブのセグメント（ＭｃＭａｓｔｅｒ－Ｃａｒｒから入手可能で、部品番号：５１１４Ｋ１１（ｗｗｗ．ｍｃｍａｓｔｅｒ．ｃｏｍ））は、リン酸緩衝生理食塩水で充填され、３７℃でウォーターバスに浸され、被験体に配置した生理的状態を模倣し、チューブの遠位端は、Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｕｌｔｒａｃｅｎｔｒｉｆｕｇａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｏｌｙｍｅｒｓ ａｎｄ Ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ，Ｗ．Ｍａｃｈｔｌｅ ａｎｄ Ｌ．Ｂｏｒｇｅｒ，（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ）２００６，ｐ．41に記載される濁度光散乱検出器（ｔｕｒｂｉｄｉｔｙ ｌｉｇｈｔ ｓｃａｔｔｅｒｉｎｇ ｄｅｔｅｃｔｏｒ）に接続される。被膜されたバルーンは、チューブの近位端に挿入され、該チューブの近位端は、エポキシで密閉されたガイドワイヤを包囲し、注入ポンプ及び３７℃のリン酸緩衝生理食塩水のリザーバに取り付けられた皮下注射針は、バルーンアセンブリの近位のチューブに挿入される。食塩水のフローが開始されると、検出器を通して光透過のベースラインが確立され、バルーンは、バルーンの標記圧力の少なくとも２５％未満に膨張され、被膜をバルーンからチューブ壁へと機械的に移動させる。バルーンは収縮され、チューブから除去される。バルーンの除去後、１０分間フローが維持され、該フローは、検出器の反応に基づいて粒子の存在を分析した。

【０３０９】

（薬物送達バルーン（２）－非弾性バルーン）

非弾性バルーンはポリマーと活性薬剤を含む物質で被膜されている。被膜された非弾性バルーンは、介入部位に位置する。バルーンは、その標記圧力の少なくとも２５％未満に膨張される。介入部位から切断バルーンが収縮及び除去されると、少なくとも５％から少なくとも３０％までの被膜が、非弾性バルーンの表面から解放され、介入部位に被着される。

【０３１０】

いくつかの例において、バルーンは膨張の間に広がり、機械的せん断力を引き起こし、被膜を、バルーンから介入部位へと、少なくとも増大して移動させ及び／又は解放させ及び／又は被着させる。

【０３１１】

いくつかの例で、膨張の間にバルーンがねじれ、機械的せん断力を引き起こし、被膜を、バルーンから少なくとも増大して移動させ及び／又は解放させ及び／又は被着させる。

【０３１２】

1の例において、被膜のポリマーは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ Ｅｎｄ Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月であり、又は約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ Ｅｎｄ Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１０ｋＤ、分解率～２８日である。活性薬剤はマクロライド免疫抑制剤等の医薬薬剤である。実施例1に類似する機材及び被膜プロセスが使用される。介入部位は血管内腔壁である。非弾性バルーンが膨張すると、被膜の少なくとも約５０％は介入部位でデバイスから解放される。

【０３１３】

別の例において、非弾性バルーンは、総荷重シロリムス~２０μgを備えたＰＬＧＡ＋シ

ロリムスの製剤で被膜される。実施例１と類似する機材及びプロセスが用いられる。介入部位は冠状動脈である。切断バルーンが膨張すると、約５％から約１５％の被膜がデバイスから解放され、これにより、薬物の～２．０μｇが動脈へ送達される。

【０３１４】

別の例において、被膜のポリマーは、約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｅｓｔｅｒ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１９ｋＤ、分解率～１－２か月であり、又は約５０：５０のＰＬＧＡ－Ｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ　Ｅｎｄ　Ｇｒｏｕｐ、ＭＷ～１０ｋＤ、分解率～２８日である。活性薬剤は化学療法剤である。実施例1と類似する機材及び被膜プロセスが用いられる。介入部位は、腫瘍の摘出に起因する穴である。非弾性バルーンが膨張すると、被膜の少なくとも約７５％は、デバイスから介入部位へと移動される。

【０３１５】

インビボ及び／又はインビトロテストが、本明細書に記載される方法にしたがって実行される。

【０３１６】

＜実施例３：被膜バルーンからのラパマイシンのインビボ送達＞

シロリムスで被膜されたバルーン製剤をウサギで試験した。

【０３１７】

ＧＨＯＳＴ迅速交換式（Ｒｘ）カテーテルがこの実施例の中で使用された。Ｇｈｏｓｔ３．０×１８　ｍｍ　Ｒｘカテーテルバルーンが被膜され、動物研究に使用された。研究は以下の設計に基づいて行われた。被膜バルーンからのラパマイシンのインビボ薬物送達特性を決定するためにいくつかの試験が行われた。

【０３１８】

最初の試験はウサギ腸骨動脈中での被膜バルーンの拡張を含む。８つの被膜バルーンが製造され、４羽のウサギで試験された。被膜バルーンの内４つを拡張前の動脈（右腸骨）中で６０秒間膨張させ、被膜バルーンの内４つを拡張しない動脈（左腸骨）中で６０秒間膨張させる。拡張した部位での動脈組織中で見いだされる薬物（シロリムス）の量が測定された。以下の表はこれらの動脈の、動脈内でのシロリムス濃度及び各動脈内のシロリムスの総量を試験した結果を示す。右腸骨内の薬物で被膜されたバルーンは屠殺する約１０から２０分前に膨張／収縮された。左腸骨内の薬物で被膜されたバルーンは屠殺する約５から１５分前に膨張／収縮された。

【０３１９】

【表２】

腸骨動脈	平均シロリムス (ng/mg)	SD	動脈当たりの合計のシロリムスの平均(μg)	SD
右腸骨(剥皮された)(n=4)	178.3	32.1	5.4	1.1
左腸骨(無傷)(n=4)	216.1	122.4	3.9	1.7
組み合わせた右腸動脈＋左腸骨動脈(n=8)	197.2	85.3	4.7	1.6

【０３２０】

以下の表はこれらの同じ動脈の、各動脈中のシロリムスの総量を試験した生データを示す。表はまた、ウサギ腸骨動脈へのシロリムスの計算された移動効率および動脈が血流に曝露された予測された時間を示す。動脈へ移されたパーセント（％）シロリムスを、バルーン上のシロリムスの予測された総量を使用して計算した。試験サンプルのバルーンと同じバルーンのバッチ上で被膜された、シロリムスのバッチの平均総量に基づいたバルーン上のシロリムスの予測された総量を、バルーンのＵＶ粘度計の検査によって決定した。動脈が血流に曝露された予測された時間は、バルーン膨張とバルーン検査との間の時間の量、及び／又はバルーン膨張から、動物が屠殺され、動脈が、薬物の中身に関してＨＰＬＣによって検査するために抽出されるまでの時間であった。

【０３２１】
【表３】

ウサギ#	バルーン#	動脈当たりの合計のシロリムス (μg)	動脈に移された%シロリムス	動脈が血流に曝露される予測される時間（分）
#1 右腸骨動脈	N185	5.0	7.76%	20
#1 左腸骨動脈	N157	3.2	5.58%	15
#2 右腸骨動脈	N164	7.0	12.62%	10
#2 左腸骨動脈	N167	5.0	8.98%	5
#3 右腸骨動脈	N175	5.1	9.17%	10
#3 左腸骨動脈	N178	1.8	2.88%	5
#4 右腸骨動脈	N191	4.5	7.59%	15
#4 左腸骨動脈	N117	5.7	7.95%	10
追跡平均	-	4.7	7.8%	-
SD	-	1.6	2.8%	-

【０３２２】
以下の表は、検査で使用される動物から得た、シロリムス（全血）の血中濃度を示す。シロリムスのベースライン濃度を、各動物に対する被膜されたバルーンへの曝露の前に得た、すなわち、バルーン膨張の前に得た。２つの被膜されたバルーンが、この検査で各動物に送達されたため、第２バルーンが、各動物において膨張された５乃至１５分後に、全血サンプルを得た。以下の表に示された結果は、それ故、１匹の動物当たり２つの薬物で被膜されたバルーンの膨張からの累積的な全血シロリムス濃度を示す。血液中のシロリムスの合計は、１ｋｇ当たり５６ｍＬの血液（すなわち、試験されたウサギの１ｋｇ重量当たり）に基づく。
【０３２３】

【表４】

ウサギ#	抽出濃度 (ng/mL)	血液中の予測されるシロリムスの合計 (μg)
#1 ベースライン	品質水準以下	-
#2 ベースライン	品質水準以下	-
#3 ベースライン	品質水準以下	-
#4 ベースライン	品質水準以下	-
#1 (15分)	11.4	2.7
#2 (5分)	30.8	8.2
#3 (5分)	22.2	5.9
#4 (10分)	19.3	4.8
平均 (5-15分)	20.9	5.4
SD	8.0	2.3

【０３２４】

以下の表は、試験自体の後にこの試験に使用される各バルーン上のシロリムスの濃度を示し、試験手順後に失ったシロリムスのパーセント（％）を示す。上に注意されるように、次に、バルーンの各々を、それぞれの動脈まで追跡し、６０秒間（１分間）膨張させ、その後、収縮し、動物から取り除き、バルーン上に残るシロリムスのパーセントのために試験した。失ったシロリムスのパーセント（％）は、試験後にバルーン上に残るシロリムスの量、およびＵＶ粘度計の方法を使用して試験されるようなバルーンのバッチ平均から予測されるバルーン上で被膜されたシロリムスの総量に基づく。失ったシロリムスの量（またはパーセント）に寄与する変数は、下記を含む：（頚静脈＋大動脈を介する）腸骨へのバルーン挿入；血流；プリーツ加工（Ｐｌｅａｔ）／折り畳み（Ｆｏｌｄ）／シース（Ｓｈｅａｔｈ）の方法および手順；輸送中に失った～１０％；及び／又は動脈壁とのバルーン膨張／接触。

【０３２５】

【表５】

バルーンID	バルーン当たりの合計のシロリムス (μg)	失った%シロリムス
ウサギ #1 RIA バルーン N185	13.2	79.3%
Robbie #1 LIA バルーン N157	17.3	69.9%
ウサギ #2 RIA バルーン N164	4.8	91.5%
ウサギ #2 LIA バルーン N167	11.7	79.1%
ウサギ #3 RIA バルーン N175	16.0	71.4%
ウサギ #3 LIA バルーン N178	14.7	77.0%
ウサギ #4 RIA バルーン N191	9.6	83.6%
ウサギ #4 LIA バルーン N117	14.9	79.1%
追跡平均	12.8	78.9%
SD	4.0	6.8%

【０３２６】

別の試験では、追跡研究を行った。試験は、ウサギの大動脈に４つの被膜したバルーン

を追跡することを含む。４つの被膜したバルーンの各々を、ウサギの大動脈に挿入し、追跡し、バルーンを膨張させることなく、２分間大動脈に残した。挿入、追跡し、および２分間大動脈においてバルーンを休止させた後に、被膜したバルーンを含むカテーテルを、動物から取り除いた。

【０３２７】

以下の表は、試験自体の後にこの試験に使用される各バルーン上のシロリムスの濃度を示し、試験手順後に失ったシロリムスのパーセント（％）を示す。失ったシロリムスのパーセント（％）は、試験後にバルーン上に残るシロリムスの量、およびＵＶ粘度計の方法を使用して試験されるようなバルーンのバッチ平均から予測されるバルーン上で被膜されたシロリムスの総量に基づく。失ったシロリムスの量（またはパーセント）に寄与する変数は、下記を含む：（頚静脈＋大動脈を介する）腸骨へのバルーン挿入；血流；プリーツ加工／折り畳み／シースの方法および手順；及び／又は輸送中に失った～１０％。

【０３２８】

【表６】

バルーンID	バルーン当たりのシロリムスの合計(μg)	失った%シロリムス
追跡 #1 バルーン (N120)	23.6	66.9%
追跡 #2 バルーン (N160)	20.8	63.9%
追跡 #3 バルーン (N166)	19.0	66.0%
追跡 #4 バルーン (N176)	22.0	65.5%
追跡 平均	21.3	65.6%
SD	2.0	1.3%

【０３２９】

シロリムスの定量化を、（前の２つの表の「バルーン当たりのシロリムスの合計（ｕｇ）」の欄で示されるように、および一般に血中濃度の表で示されるように）前の２つの試験からバルーンおよび血液サンプル上で行った。すなわち、シロリムスの内容を、ウサギ腸骨動脈において膨張した８つのバルーン、ウサギ大動脈に対して追跡したが膨張しなかった４つのバルーン、および８つの全血サンプル（２つのサンプル／ウサギ）から決定した。肝臓、腎臓、脾臓、心臓および肺を、後の薬物分析のために保存した（８０℃）。

【０３３０】

要約すると、本実施例において行った試験は、以下を示す：動脈壁に埋め込まれた１９７．２±８５．３ｎｇ／ｍｇのシロリムス。バルーンから動脈壁まで移されたシロリムスの効率は、７．８±２．８％であった。循環へと洗い流されたシロリムスの量は、５．４±２．３μｇであった。動脈での膨張後に、バルーン上で被膜されたシロリムスの７８．９±６．８％を、バルーンから取り除いた。動脈での膨張前に、バルーン上で被膜されたシロリムスの６５．６±１．３％を、バルーンから取り除いた。参考のために、５０－１００μｇのシロリムスを、各バルーン上で被膜した。１％乃至５％の薬物（シロリムス）を、動脈へ移した。１ｍｇの組織当たり１ｎｇのシロリムスが、本実施例に記載されるように試験の間に見出された。

【０３３１】

＜実施例４：被膜したバルーンからのラパマイシンのインビボでの送達＞

動脈における活性薬剤の保持を改善するために、結合剤が被膜へ組み込まれ得る。結合剤の例は、カチオン剤及び／または正に電荷した分子を含む。結合剤の例は、界面活性薬剤であり得る。他の薬剤も使用される、及び／又は他の薬剤が代替的に使用される。結合剤は、限定しない例として：ポリアルギニン、ポリアルギニン９－Ｌ－ｐＡｒｇ、ＤＥＡＥ－デキストラン（ジエチルアミノエチルセルロース－デキストラン）、ＤＭＡＢ（ジド

デシルジメチルアンモニウムブロミド）、ＰＥＩ（ポリエチレンイミン）、ＴＡＢ（テトラドデシルアンモニウムブロミド）、およびＤＭＴＡＢ（ジメチルジテトラデシルアンモニウムブロミド）、の少なくとも１つを含む。本明細書で提供される、デバイス、被膜および／または方法の幾つかの実施形態において、被膜は、処置部位を接触させるように構成された被膜の表面上の正の表面電荷を含む。

【０３３２】

幾つかの実施形態では、界面活性薬剤は、ｐＨ＜１０を有する第一アミン、およびｐＨ＜４を有する第二アミンの少なくとも１つを含む。幾つかの実施形態では、界面活性薬剤は、オクテニジン二塩酸塩を含む。幾つかの実施形態では、界面活性薬剤は、恒久的に電荷された四級アンモニウムカチオンを含む。幾つかの実施形態では、恒久的に電荷された四級アンモニウムカチオンは：セチルトリメチルアンモニウムブロミド（ＣＴＡＢ）、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド、塩化セチルトリメチルアンモニウム（ＣＴＡＣ）などの、アルキルトリメチルアンモニウム塩；塩化セチルピリジウム（ＣＰＣ）；ポリエトキシレート化した獣脂アミン（ＰＯＥＡ）；塩化ベンザルコニウム（ＢＡＣ）；塩化ベンゼトニウム（ＢＺＴ）；５－ブロモ－５－ニトロ－１，３－ジオキサン；塩化ジメチルジオクタデシルアンモニウム；およびジオクタデシルジメチルアンモニウムブロミド（ＤＯＤＡＢ）、の少なくとも１つを含む。幾つかの実施形態では、界面活性薬剤は：ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド（ＤＭＡＢ）、直鎖状アイソフォームのポリエチレンイミン（直鎖状ＰＥＩ）、（約＜２５ＫＤａの）分枝した低いＭＷポリエチレンイミン（ＰＥＩ）、（約＜１５ＫＤａの）分枝状低級ＭＷポリエチレンイミン（ＰＥＩ）、（約＜１０ＫＤａの）分枝状低級ＭＷポリエチレンイミン（ＰＥＩ）、（約≧２５ＫＤａの）分枝状高級ＭＷポリエチレンイミン、ポリ－Ｌ－アルギニン（約７０，０００ｄａの平均または標記のＭＷ）、ポリ－Ｌ－アルギニン（平均または標記のＭＷ＞約５０，０００Ｄａ）、ポリ－Ｌ－アルギニン（約５，０００乃至約１５，０００Ｄａの平均または標記のＭＷ）、ポリ－Ｌ－リジン（約２８，２００Ｄａの平均または標記のＭＷ）、ポリ－Ｌ－リジン（約６７，０００Ｄａの平均または標記のＭＷ）、ポリヒスチジン、エチルヘキサデシルジメチルアンモニウムブロミド、ドデシルトリメチルアンモニウムブロミド、テトラドデシルアンモニウムブロミド、ジメチルジテトラデシルアンモニウムブロミド、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、ＤＥＡＥ－デキストラン塩酸塩、およびヘキサジメトリンブロミド。幾つかの実施形態では、結合剤の分子量は、調節される。幾つかの実施形態では、結合剤の平均サイズは、調節される。

【０３３３】

本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態において、結合剤および活性薬剤を、デバイス上で混合し、一緒に被着する。幾つかの実施形態では、活性薬剤および結合剤を、デバイス上の被着前に凍結乾燥する。幾つかの実施形態では、活性薬剤および結合剤の乾燥粒子を、当業者に周知の別の方法で生成し、その後、ｅＳＴＡＴの被膜工程などによって、本明細書に記載されるようなバルーンまたは他のデバイス上に被膜する。本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態において、界面活性薬剤を、活性薬剤をバルーン上に被着した後にその上に被着する。

【０３３４】

被膜の正の表面電荷は、約２０ｍＶから約４０ｍＶであり得る。正の表面電荷は：少なくとも約１ｍＶ、約１ｍＶを超える、少なくとも約５ｍＶ、少なくとも約１０ｍＶ、約１０ｍＶ乃至約５０ｍＶ、約２０ｍＶ乃至約５０ｍＶ、約１０ｍＶ乃至約４０ｍＶ、約３０ｍＶ乃至約４０ｍＶ、約２０ｍＶ乃至約３０ｍＶ、および約２５ｍＶ乃至約３５ｍＶ、の少なくとも１つであり得る。幾つかの実施形態では、結合剤の平均分子量は、調節される。例えば、ポリアルギニンは、７０ｋＤａ、５－１５ｋＤａの平均分子量、別の調節された分子量、またはそれらの組み合わせを有し得る。幾つかの実施形態では、結合剤の分子量は、調節される。例えば、幾つかの実施形態では、ポリアルギニンは、結合剤であり、ポリアルギニンの少なくとも７５％は、７０ｋＤａ、５－１５ｋＤａまたは別の調節され

た分子量である。幾つかの実施形態では、ポリアルギニンは、結合剤であり、ポリアルギニンの少なくとも５０％は、７０ｋＤａ、５－１５ｋＤａまたは別の調節された分子量である。幾つかの実施形態では、ポリアルギニンは、結合剤であり、ポリアルギニンの少なくとも９０％は、７０ｋＤａ、５－１５ｋＤａまたは別の調節された分子量である。幾つかの実施形態では、ポリアルギニンは、結合剤であり、ポリアルギニンの少なくとも９５％は、７０ｋＤａ、５－１５ｋＤａまたは別の調節された分子量である。幾つかの実施形態では、ポリアルギニンは、結合剤であり、ポリアルギニンの少なくとも９８％は、７０ｋＤａ、５－１５ｋＤａまたは別の調節された分子量である。幾つかの実施形態では、ポリアルギニンは、結合剤であり、ポリアルギニンの少なくとも９９％は、７０ｋＤａ、５－１５ｋＤａまたは別の調節された分子量である。

【０３３５】

幾つかの実施形態では、被膜における活性薬剤のサイズは、動脈における薬物の保持を改善するために調節される。制限しない例として、活性薬剤としてのシロリムスの場合において、シロリムスは：１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、別の調節されたサイズ、またはそれらの組み合わせ、の少なくとも１つの平均サイズ（平均径）を有し得る。幾つかの実施形態では、活性薬剤は、シロリムスであり、シロリムスは：１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、別の調節されたサイズ、またはそれらの組み合わせ、の少なくとも１つのメジアン径を有する。幾つかの実施形態では、活性薬剤は、シロリムスであり、シロリムスは：約１．５μｍ、２．５μｍ、約６４５ｎｍ、約１００－２００ｎｍ、別の調節されたサイズ、またはそれらの組み合わせ、の少なくとも１つの平均サイズ（平均径）を有する。幾つかの実施形態では、活性薬剤は、シロリムスであり、シロリムスは：約１．５μｍ、２．５μｍ、約６４５ｎｍ、約１００－２００ｎｍ、別の調節されたサイズ、またはそれらの組み合わせ、の少なくとも１つのメジアン径を有する。幾つかの実施形態では、活性薬剤のサイズは、調節される。例えば、幾つかの実施形態では、シロリムスは、活性薬剤であり、シロリムスの少なくとも７５％は、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または別の調節されたサイズである。幾つかの実施形態では、シロリムスは、活性薬剤であり、シロリムスの少なくとも５０％は、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または別の調節されたサイズである。幾つかの実施形態では、シロリムスは、活性薬剤であり、シロリムスの少なくとも９０％は、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または別の調節されたサイズである。幾つかの実施形態では、シロリムスは、活性薬剤であり、シロリムスの少なくとも９５％は、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または別の調節されたサイズである。幾つかの実施形態では、シロリムスは、活性薬剤であり、シロリムスの少なくとも９８％は、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または別の調節されたサイズである。幾つかの実施形態では、シロリムスは、活性薬剤であり、シロリムスの少なくとも９９％は、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または別の調節されたサイズである。活性薬剤は、平均で：多くて５ミクロン、１マイクロメートルを超える、１マイクロメートルと５マイクロメートルの間、平均で約１．５マイクロメートル、および平均で約２．５マイクロメートル、であり得る。

【０３３６】

幾つかの実施形態では、活性薬剤の結合剤に対する比率は、調節される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の結合剤に対する比率は、１：１、１：２、１：３、１：４、１：５、１：１０、１：２０、２：１、３：１、４：１、５：１、１０：１、１５：１、２０：１、３：２、２：３、５：２、５：３、２：５、３：５または別の調節された比率である。

【０３３７】

幾つかの実施形態では、被膜は、ナノ粒子を含み得、ナノ粒子は、活性薬剤およびポリマーを含み得る。

【０３３８】

複数の被膜製剤を、ＧＨＯＳＴの迅速交換式（Ｒｘ）カテーテルのバルーン３．０×１８または３．０×１７バルーン上で被膜し、ウサギの腸骨動脈に送達した。ウサギの動脈組織を、７２時間までの特定の時間点で抽出し、動脈組織で見つかった薬物の量を、動脈組織を試験するＨＰＬＣ方法、または手順の間の被膜または薬剤の損失を見るＵＶ粘度計の方法などの、当業者に既知の方法によって測定し、これを、組織の１ｍｇ当たりのｎｇの薬物（シロリムス）で表わし、以下の表に示す（サンプルサイズをそこに示す）。ほとんどの場合、解剖の時間点は、５分±５％、２４時間±５％、および７２時間±５％であった。例えば、解剖を、１匹の動物につき第２薬物で被膜したバルーンの収縮の約５分、２４時間、または７２時間後に行い（時間点の±５％）、ここで、２つの血管を研究で使用した。

【０３３９】

【表７】

製剤用組成物	5 分	24 時間	72 時間
	シロリムス濃度 (ng/mg)	シロリムス濃度 (ng/mg)	シロリムス濃度 (ng/mg)
F1	127.9 ± 80.2 (n=20)	0.8 ± 0.9 (n=12)	N/A
F2	N/A	10.4 ± 14.7 (n=2)	N/A
F3	39.0 ± 11.6 (n=8)	25.2 ± 20.2 (n=10)	4.7 ± 3.7 (n=7)
F4	90.6 ± 59.1 (n=4)	1.3 ± 1.9 (n=2)	N/A
F5	6.6 ± 2.1 (n=4)	15.2 ± 27.6 (n=6)	BQL (n=4)
F6	226.0 ± 22.6 (n=2)	5.4 ± 7.6 (n=2)	N/A
F7	97.2 ± 54.7 (n=4)	40.5 ± 25.0 (n=6)	2.7 ± 1.7(n=4)
F8	N/A	BQL (n=2)	N/A
F9	N/A	BQL (n=2)	N/A
F10	100.5 ± 17.6 (n=4)	28.4 ± 10.9 (n=6)	10.2 ± 5.6 (n=4)
F11	92.4 ± 18.9 (n=4)	6.4 ± 11.7 (n=6)	3.9 ± 5.7 (n=4)
F12	N/A	BQL (n=2)	N/A
F13A	N/A	BQL (n=2)	N/A
F13B	74.2 ± 13.1 (n=4)	14.0 ± 11.7 (n=6)*	0.9 ± 1.7 (n=4)
F13C	N/A	BQL (n=2)	N/A
F13D	N/A	53.0 ± 5.5 (n=2)	N/A
F14A	N/A	BQL (n=2)	N/A
F14B	N/A	BQL (n=2)	N/A
F14C	製剤を作ることができない		
F14D	N/A	BQL (n=2)	N/A
F15	114.7 ± 66.2 (n=4)	108.2 ± 119.8 (n=4)	46.5 ± 46.1 (n=4)
F16	73.7 ± 38.5 (n=4)	N/A	BQL (n=4)
F17	404.5 ± 96.0 (n=4)	N/A	0.9 ± 1.1 (n=4)
F18	191.3 ± 40.0 (n=4)	N/A	1.4 ± 2.8 (n=4)

＊2つの研究を行い、データをここで組み合わせた， 研究1：n=2 8.1+/- 5.2, 研究2：n=4 17.0 +/- 13.5.

【０３４０】

以下の表に示すように、結果を、動脈において抽出されたシロリムスの総量として計算した。

【０３４１】

【表８】

製剤用組成物	5分	24時間	72時間
	シロリムス量 (μg)	シロリムス量 (μg)	シロリムス量 (μg)
F1	4.7 ± 1.6 (n=8)	-	-
F1 (2nd lot)	5.9 ± 1.6 (n=12)	0.1 ± 0.1 (n=12)	-
F2	-	0.4 ± 0.6 (n=2)	-
F3 研究1 **	2.6 +/- 0.9 (n=4	0.8+/- 0.4 (n=4)	0.3+/- 0.2 (n=4)
F3 研究2 **	2.4 +/- 2.3 (n=4)	0.8 +/- 1.0 (n=4)	0.4+/- 0.5 (n=3*)
F3 (1stロット**)	3.0 ± 1.5 (n=6)	0.8 ± 0.5 (n=8)	0.2 ± 0.1 (n=6)
F3 (2ndロット**)	1.0 ± 0.4 (n=2)	1.2 ± 1.6 (n=2)	1.0 (n=1)
F4	4.5 ± 3.2 (n=4)	0.07 ± 0.1 (n=2)	-
F5	0.4 ± 0.2 (n=4)	0.6 ± 1.0 (n=6)	BQL (n=4)
F6	8.8 ± 1.2 (n=2)	0.2 ± 0.2 (n=2)	-
F7	6.2 ± 3.7 (n=4)	2.1 ± 1.3 (n=6)	0.2 ± 0.1 (n=4)
F8	-	BQL (n=2)	-
F9	-	BQL (n=2)	-
F10	2.0 ± 0.4 (n=4)	1.0 ± 0.8 (n=6)	0.2 ± 0.1 (n=4)
F11	2.3 ± 0.5 (n=4)	0.3 ± 0.5 (n=6)	0.1 ± 0.1 (n=4)
F12	-	BQL (n=2)	-
F13A	-	BQL (n=2)	-
F13B	2.2 ± 0.4 (n=4)	0.4 ± 0.3 (n=6)	0.02 ± 0.03 (n=4)
F13C	-	BQL (n=2)	-
F13D	-	0.8 ± 0.2 (n=2)	-
F14A	-	BQL (n=2)	-
F14B	-	BQL (n=2)	-
F14D	-	BQL (n=2)	-
F15	4.8 ± 0.6 (n=4)	2.0 ± 1.9 (n=4)	1.2 ± 1.0 (n=4)
F16	2.2 ± 0.8 (n=4)	-	BQL (n=4)
F17	9.4 ± 2.7 (n=4)	-	0.02 ± 0.03 (n=4)
F18	4.4 ± 0.9 (n=4)	-	0.03 ± 0.07 (n=4)

* 取り除かれた1つの異常値

**F3からデータを、研究およびまた製造するロットによって分析用の2つの方法に分け、それ故、同じ結果が、両方の群（研究1、2およびロット1、2）で表わされることを留意。

【０３４２】

特定の製剤を、さらなる分析のために選択し、それらの試験結果を、バルーン長さおよび抽出された動脈部分のサイズのために標準化した。以下の結果を、これらの選択された製剤のために見出した。

【０３４３】

【表９】

製剤用組成物	5分－シロリムス濃度 (ng/mg)	24時間 －シロリムス濃度 (ng/mg)	72時間 －シロリムス濃度 (ng/mg)
F1	278.5 ± 112.2 (n=20)	2.3 ± 2.6 (n=12)	N/A
F3	97.1 ± 49.3 (n=8)	60.1 ± 39.4 (n=10)	11.9 ± 10.7 (n=7)
F5	19.7 ± 6.4 (n=4)	45.5 ± 82.9 (n=6)	BQL (n=4)
F7	291.5 ± 164.0 (n=4)	121.5 ± 75.0 (n=6)	8.0 ± 5.1 (n=4)
F10	167.5 ± 29.4 (n=4)	58.8 ± 33.3 (n=6)	17.1 ± 9.3 (n=4)
F11	153.9 ± 31.4 (n=4)	17.1 ± 34.8 (n=6)	6.5 ± 9.5 (n=4)
F13B	130.9 ± 23.2 (n=4)	24.7 ± 20.6 (n=6)	1.5 ± 3.0 (n=4)
F15	202.5 ± 116.8 (n=4)	190.9 ± 211.5 (n=4)	82.0 ± 81.3 (n=4)
F16	130.0 ± 67.9 (n=4)	N/A	BQL (n=4)
F17	713.8 ± 169.5 (n=4)	N/A	1.6 ± 1.9 (n=4)
F18	337.5 ± 70.6 (n=4)	N/A	2.5 ± 5.0 (n=4)

【０３４４】

特定の製剤を、別の分析のために選択し、濃度結果を、動脈重量のために正常化した（０．０２５ｇに正常化した）。以下の結果を、これらの選択された製剤のために見出した。

【０３４５】

【表１０】

シロリムス

製剤用組成物	5分－シロリムス濃度 (ng/mg)	24時間 －シロリムス濃度 (ng/mg)	72時間 －シロリムス濃度 (ng/mg)
F1 (LOT 1) (PLGA, シロリムス 2.5 μm)	186.5 ± 62.7 (n=8)	N/A	N/A
F1 (LOT 2) (PLGA, シロリムス 2.5 μm)	234.8 ± 66.0 (n=12)	2.4 ± 2.3 (n=12)	N/A
F3 (PLGA, シロリムス 2.5 μm, ポリアルギニン 70 kDa)	99.0 ± 61.6 (n=8)	36.0 ± 27.3 (n=10)	12.8 ± 13.5 (n=7)
F5 (PLGA, シロリムス 2.5 μm, DMAB)	16.3 ± 6.3 (n=4)	23.5 ± 39.9 (n=6)	BQL (n=4)
F7 (PLGA, シロリムス 2.5 μm, PEI)	248.6 ± 147.7 (n=4)	83.2 ± 53.6 (n=6)	7.6 ± 4.4 (n=4)
F10 (PLGA, シロリムス 2.5 μm, ポリアルギニン 70 kDa, PEI)	80.3 ± 14.9 (n=4)	38.9 ± 31.8 (n=6)	9.2 ± 3.8 (n=4)
F11 (PLGA, シロリムス 2.5 μm, DEAE-デキストラン, TAB)	91.5 ± 19.5 (n=4)	10.2 ± 21.3 (n=6)	3.3 ± 4.9 (n=4)
F13B (PLGA, シロリムス 645 nm, ポリアルギニン 70 kDa)	87.6 ± 15.4 (n=4)	17.4 ± 13.6 (n=6)	0.6 ± 1.2 (n=4)
F15 (LOT 1) (PLGA, シロリムス 1.5 μm, ポリアルギニン 5-15 kDa)	192.6 ± 23.6 (n=4)	78.2 ± 76.8 (n=4)	49.8 ± 41.8 (n=4)

【０３４６】

本実施例で言及されるウサギの動脈および血液の検査では、以下の被膜の詳細および製剤を使用した。

－　Ｆ１（製剤１）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および２．５μｍの平均サイズを有するシロリムスを含んだ。

－　Ｆ２（製剤２）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１：１の比率の２．５μｍの平均サイズを有するシロリムスと７０ｋＤａのポリアルギニンを含んだ。

－　Ｆ３（製剤３）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１の比率の１．５μｍまたは２．５μｍの平均サイズを有するシロリムスと７０ｋＤａのポリアルギニンを含んだ。

－　Ｆ４（製剤４）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１の比率の２．５μｍの平均サイズを有するシロリムスとＤＥＡＥ－デキストラ

ン（ジエチルアミノエチルセルロース－デキストラン）を含んだ。
－　Ｆ５（製剤５）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１：１の比率の２．５μｍの平均サイズを有するシロリムスとＤＭＡＢ（ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド）を含んだ。
－　Ｆ６（製剤６）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１の比率の２．５μｍの平均サイズを有するシロリムスとＤＭＡＢ（ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド）を含んだ。
－　Ｆ７（製剤７）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１の比率の２．５μｍの平均サイズを有するシロリムスとＰＥＩ（ポリエチレンイミン）を含んだ。
－　Ｆ８（製剤８）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１の比率の２．５μｍの平均サイズを有するシロリムスとＴＡＢ（テトラドデシルアンモニウムブロミド）を含んだ。
－　Ｆ９（製剤９）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１の比率の２．５μｍの平均サイズを有するシロリムスとＤＭＴＡＢ（ジメチルジテトラデシルアンモニウムブロミド）を含んだ。
－　Ｆ１０（製剤１０）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１：１：１の比率の２．５μｍの平均サイズを有するシロリムス、７０ｋＤａのポリアルギニンと、ＰＥＩ（ポリエチレンイミン）を含んだ。
－　Ｆ１１（製剤１１）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１：１の比率の２．５μｍの平均サイズを有するシロリムス、ＴＡＢ（テトラドデシルアンモニウムブロミド）と、ＤＥＡＥ－デキストラン（ジエチルアミノエチルセルロース－デキストラン）を含んだ。
－　Ｆ１２（製剤１２）は、５０：５０の乳酸であるＰＬＧＡのナノ球体（１３０ｎｍ）：グリコール酸、また６．３％のシロリムスを含んだ。
－　Ｆ１３Ａ（製剤１３Ａ）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および６４５ｎｍの平均サイズを有するシロリムスを含んだ。
－　Ｆ１３Ｂ（製剤１３Ｂ）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１の比率の６４５ｎｍの平均サイズを有するシロリムスと７０ｋＤａのポリアルギニンを含んだ。
－　Ｆ１３Ｃ（製剤１３Ｃ）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１：１の比率の６４５ｎｍの平均サイズを有するシロリムスとＤＭＡＢ（ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド）を含んだ。
－　Ｆ１３Ｄ（製剤１３Ｄ）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１の比率の６４５ｎｍの平均サイズを有するシロリムスとＰＥＩ（ポリエチレンイミン）を含んだ。
－　Ｆ１４Ａ（製剤１４Ａ）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１００－２００ｎｍの平均サイズを有するシロリムスを含んだ。
－　Ｆ１４Ｂ（製剤１４Ｂ）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１の比率の１００－２００ｎｍの平均サイズを有するシロリムスと７０ｋＤａのポリアルギニンを含んだ。
－　Ｆ１４Ｃ（製剤１４Ｃ）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１：１の比率の１００－２００ｎｍの平均サイズを有するシロリムスとＤＭＡＢ（ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド）を含んだ。
この製剤を作ることができず、それ故、動物研究の結果が得られなかったことに留意。
－　Ｆ１４Ｄ（製剤１４Ｄ）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１の比率の１００－２００ｎｍの平均サイズを有するシロリムスとＰＥＩ（ポリエチレンイミン）を含んだ。
－　Ｆ１５（製剤１５）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１の比率の１．５μｍの平均サイズを有するシロリムスと５－１５ｋＤａの

ポリアルギニンを含んだ。
－　Ｆ１６（製剤１６）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１の比率の１．５μｍの平均サイズを有するシロリムスとポリアルギニン９－Ｌ－ｐＡｒｇを含んだ。
－　Ｆ１７（製剤１７）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１の比率の６４５ｎｍの平均サイズを有するシロリムスと５－１５ｋＤａのポリアルギニンを含んだ。
－　Ｆ１８（製剤１８）は、ＰＬＧＡ、すなわち、約５０：５０の乳酸：グリコール酸、および１０：１の比率の６４５ｎｍの平均サイズを有するシロリムスとポリアルギニン９－Ｌ－ｐＡｒｇを含んだ。

【０３４７】
Ｆ１２を例外として、すべての方法は、バルーン上でＰＬＧＡを被膜するためのＲＥＳＳプロセスを使用する工程、およびシロリムスおよびバルーンに対して正に電荷した分子を被膜するためのｅＳＴＡＴプロセスを使用する工程を含んだ。被膜のための一般的なプロセスは、１）ＲＥＳＳプロセスによるポリマー被膜、２）ｅＳＴＡＴプロセスによるシロリムスおよび結合剤の被膜（または製剤（例えば１４Ａ）で使用される結合剤がない場合の、シロリムス単独）、３）被膜したバルーンの焼結、であった。結合剤（すなわち、荷電粒子、界面活性薬剤、及び／又はカチオン粒子）は、シロリムスの被膜工程の一部であり、ここで、バルーンは、ｅＳＴＡＴプロセスを使用してシロリムスと結合剤の両方で被膜した。製剤１２を、ｅＳＴＡＴまたはＲＥＳＳのプロセスのみを使用して、および焼結工程を使用して、バルーン上で被膜した。

【０３４８】
シロリムスを、以下の方法の特定の製剤中に存在する場合に、結合剤（例えば、限定しない例として、界面活性薬剤、カチオン粒子、荷電分子）と混合した。プロセスは、異なる結合剤および異なる活性薬剤に適応され得るが、シロリムスおよび本実施例で製剤中の界面活性薬剤であった結合剤に対して使用されるように本明細書に記載される。処理される凍結乾燥または「冷凍乾燥（ｆｒｅｅｚｅ　ｄｒｙｉｎｇ）」は、ｅＳＴＡＴ方法を介してバルーン上に被着するのに適した関連する薬物および結合剤（例えば界面活性薬剤）の乾燥粉末をもたらした。当業者が精通している他のプロセスは、本明細書に記載される方法を介したバルーン上の被着に適している形態で薬物および結合剤に関連付けるために、凍結乾燥の代わりとして使用されてもよい。本実施例では、ラパマイシン（シロリムス）を、結合剤によって水中で懸濁し、結合剤でシロリムスを被膜した。十分に懸濁したシロリムスおよび結合剤の溶液を、凍結して、シロリムスおよび結合剤の塊（ａｓｓｅｍｂｌｙ）を保持し、および水を、昇華によって取り除き、乾燥したシロリムスおよび結合剤の物質を生成した。

【０３４９】
凍結乾燥前の設定の工程は、ｅＳＴＡＴの被膜工程で使用するための乾燥したシロリムスおよび結合剤の溶液を生成するプロセスで使用されてもよい。それによって生成された溶液は、凍結乾燥機で使用されてもよい。薬物（例えばシロリムス）および結合剤の所望量を、１００ｍＬのＳｃｈｏｔｔボトルへと量り分けた。その後、５０ｍＬの水を、１０ｍＬずつ（ｉｎｃｒｅｍｅｎｔｓ）、Ｓｃｈｏｔｔボトルに加える。１０ｍＬを加えるごとに、シロリムスが湿っていることを保証するために、溶液を撹拌ロッドと混合する。５０ｍＬを加えた後、溶液を、１時間、超音波洗浄機（Ｂｒａｎｓｏｎ　１５１０）において超音波処理する。最終的な凍結乾燥前の工程において、十分に懸濁した溶液を、プラスチックピペットを使用して、５０ｍＬのコニカル遠心チューブに注意深く移し；懸濁されていないシロリムス及び／又は結合剤の分子（典型的には懸濁液の表面上に浮かんでいると発見される）は移さない。注：結合剤によるシロリムスの懸濁液の有効性は、移された溶液および最終的な回収した粉末の界面活性薬剤の比率に対して実際のシロリムスに影響を与え、しばしば、量り分けられた最初のシロリムスおよび結合剤から変化する。

【０３５０】

凍結乾燥の工程は、以下のとおりであり得る：溶液が完全に凍結されるまで、５０ｍＬの遠心チューブ中の回収した懸濁液を、液体窒素に浸す。凍結した懸濁液を含有しているチューブの開口部を覆うために、パラフィルムを使用し、一方で、フィルムにおいて穿孔を作り、気相水を逃げさせる。凍結したサンプルを含有しているチューブを、凍結乾燥機の格納容器へと装填し、格納容器を、凍結乾燥機のステーション（ｓｔａｔｉｏｎ）の１つに取り付ける。装填したステーションのためのノズル上のスイッチを、プロセスを始めるために起動させる。凍結した水分のすべてが、目に見えてチューブにないと、凍結乾燥の工程は完了する。凍結乾燥後にキセロゲルとして存在し得るサンプルを、プロセスが完了したときに、振動または撹拌することによって、自由流動性の乾燥粉末に容易に変換する。上に記載されたように調製されたサンプルが凍結乾燥の工程を完了するのに、通常、１－２日かかる。注：効果的に作動させるために、凍結乾燥機は、蓄積された水分をサンプルから取り除くように、周期的に解凍される必要があり得る。

【０３５１】

（本明細書の他のところで言及されるようにＰＬＧＡとのＲＥＳＳプロセスを使用して、予め被膜した）バルーンのｅＳＴＡＴの被膜工程でシロリムスおよび結合剤を乾燥した溶液にするために、以下の工程をとった。必要な量のシロリムスおよび結合剤を、１００ｍＬのＳｃｈｏｔｔボトルへと測り分ける。５０ｍＬの水を、１０ｍＬずつ、Ｓｃｈｏｔｔボトルに加える。１０ｍＬを加えるごとに、撹拌ロッドを使用して、シロリムスおよび結合剤の溶液を混合する。５０ｍＬの水を加えた後に、１時間溶液を超音波処理する。超音波処理後に、プラスチックピペットを使用して、懸濁した溶液を、５０ｍＬの遠心チューブに移す。懸濁されていないシロリムスおよび結合剤の分子の移動を回避する。溶液が完全に凍結されるまで、５０ｍＬのコニカルチューブ（蓋なし）を液体窒素中に入れる。コニカルチューブの上部をパラフィルムで覆い、水を通すために、フィルムに穴を開ける。５０ｍＬのコニカルボトルを凍結乾燥の格納容器に密閉し、格納容器を凍結乾燥機のノズルステーションに接続する。ノズル上のスイッチを回し、格納容器から空気を逃がす。すべての水が取り除かれるまで（典型的に１－２日）、凍結乾燥機上でサンプルを維持する。

【０３５２】

ウサギの血中濃度の結果が続く。以下の表で示されるように、１ｍＬの血液当たりの濃度としての薬物の量を、幾つかの製剤に対して決定した。本明細書のＢＱＬは、定量限界未満を意味する（シロリムスの全血の定量に対して１－２ｎｇ／ｍｌ）。

【０３５３】

【表１１】

製剤	全血中のシロリムス(ng/mL)		
	5分	24時間	72時間
F1	20.9 ± 8.0 (n=4)	N/A	N/A
F1 (2^{nd} lot)	5.7 ± 1.6 (n=6)	BQL (n=6)	N/A
F2	N/A	BQL (n=1)	N/A
F3 (研究1)*	8.9 ± 4.4 (n=2)	BQL (n=2)	BQL (n=2)
F3 (研究2)*	7.1± 2.2 (n=2)	BQL (n=2)	BQL (n=2)
F3 (1^{st} ロット)*	7.7 ± 3.7 (n=3)	0.8 ± 0.7 (n=3)	BQL (n=3)
F3 (2^{nd} ロット)*	5.5 (n=1)	BQL (n=1)	BQL (n=1)
F4	N/A	BQL (n=1)	N/A
F5	0.99 ± 0.1 (n=2)	BQL (n=3)	BQL (n=2)
F6	N/A	2.72 (n=1)	N/A
F7	11.2 ± 3.4 (n=2)	1.7 ± 0.3 (n=3)	1.3 ± 0.9 (n=2)
F8	N/A	BQL (n=1)	N/A
F9	N/A	2.06 (n=1)	N/A
F10	BQL (n=2)	0.36 ± 0.6 (n=3)	BQL (n=2)
F11	10.1 ± 0.2 (n=2)	BQL (n=3)	BQL (n=2)
F12	N/A	BQL (n=1)	N/A
F13A	N/A	1.13 (n=1)	N/A
F13B	6.4 ± 3.1 (n=2)	1.0 ± 0.9 (n=3)**	BQL (n=2)
F13C	N/A	BQL (n=1)	N/A
F13D	N/A	2.99 (n=1)	N/A
F14A	N/A	BQL (n=1)	N/A
F14B	N/A	BQL (n=1)	N/A
F14D	N/A	BQL (n=1)	N/A
F15	5.7 ± 3.2 (n=2)	1.8 ± 0.01 (n=2)	BQL (n=2)
F16	76.8 ± 89.4 (n=2)	N/A	BQL (n=2)
F17	25.6 ± 1.3 (n=2)	N/A	BQL (n=2)
F18	23.5 ± 3.3 (n=2)	N/A	0.5 ± 0.8 (n=2)

*F3からデータを、研究およびまた製造するロットによって分析用の2つの方法に分け、それ故、同じ結果が、両方の群（研究1、2対ロット1、2）で表わされることを留意。

**このデータは、被覆したバルーンの2つのロットを表わし、ロットの1つに対して、全血中のシロリムス（ナノグラム／mL）の結果は以下であった：（n＝2），０．７＋／－１．０

【０３５４】

以下の表で示されるように、動脈組織において見られる総量としての薬物の量を、幾つかの製剤に対して決定した。

【０３５５】

【表１２】

製剤	1kg当たり56mLの血液に基づく全血中のシロリムス(μg)		
	5分	24時間	72時間
F1	5.4 ± 2.3 (n=4)	N/A	N/A
F1 (2nd ロット)	1.0 ± 0.3 (n=6)	BQL (n=6)	N/A
F2	N/A	BQL (n=1)	N/A
F3 (研究1)*	1.5 ± 0.7 (n=3)	BQL (n=2)	BQL (n=2)
F3 (研究2)*	1.6 ± 0.5 (n=1)	BQL (n=2)	BQL (n=2)
F3(1st ロット)*	1.7 ± 0.6 (n=3)	0.1 ± 0.1 (n=3)	BQL (n=3)
F3 (2nd ロット)*	1.2 (n=1)	BQL (n=1)	BQL (n=1)
F4	N/A	BQL (n=1)	N/A
F5	0.18 ± 0.2 (n=2)	BQL (n=3)	BQL (n=2)
F6	-	0.4 (n=1)	N/A
F7	1.9 ± 0.6 (n=2)	0.3 ± 0.1 (n=3)	0.25 ± 0.01 (n=2)
F8	N/A	BQL (n=1)	N/A
F9	N/A	0.3 (n=1)	N/A
F10	BQL (n=2)	0.1 ± 0.1 (n=3)	BQL (n=2)
F11	2.0 ± 0.05 (n=2)	BQL (n=3)	BQL (n=2)
F12	N/A	BQL (n=1)	N/A
F13A	N/A	0.2 (n=1)	N/A
F13B	1.3 ± 0.7 (n=2)	0.2 ± 0.2 (n=3)	BQL (n=2)
F13C	N/A	BQL (n=1)	N/A
F13D	N/A	0.6 (n=1)	N/A
F14A	N/A	BQL (n=1)	N/A
F14B	N/A	BQL (n=1)	N/A
F14D	N/A	BQL (n=1)	N/A
F15	1.2 ± 0.7 (n=2)	0.4 ± 0.0 (n=2)	BQL (n=2)
F16	18.7 ± 21.9 (n=2)	N/A	BQL (n=2)
F17	6.2 ± 0.3 (n=2)	N/A	BQL (n=2)
F18	5.5 ± 0.6 (n=2)	N/A	0.12 ± 0.17 (n=2)

＊F3からデータを、研究およびまた製造するロットによって分析用の2つの方法に分け、それ故、同じ結果が、両方の群（研究1、2対ロット1、2）で表わされることを留意。

【０３５６】

様々な製剤は、ウサギの動脈において試験したバルーンの各々の上で被膜したシロリムスの以下の平均量であった。これらは、本明細書で言及される同じ手順によって被膜したサンプルのバルーン上で見られる、および上に言及されるようなウサギにおいて試験したものと同じロットおよびバッチからの、薬物の平均量であった。バルーン上で被膜したシロリムスの量は、バルーンのプリーツ加工、折り畳み、滅菌の前の、ＵＶ－Ｖｉｓ分析に基づく、平均のシロリムス濃度である。

【０３５７】

【表１３】

製剤	バルーン上で被覆したシロリムス(μg)
F1	64.52 ± 8.73
F1 (2^{nd} ロット)	63.40 ± 2.89
F2	41.05 ± 7.17
F3	89.54 ± 19.61
F3 (2^{nd} ロット)	128.71 ± 26.86
F4	115.12 ± 16.92
F5	68.49 ± 4.73
F6	316.95 ± 82.66
F7	165.25 ± 17.47
F8	97.19 ± 16.46
F9	218.86 ± 26.73
F10	65.38 ± 24.45
F11	170.66 ± 14.30
F12	74.20 ± 15.77
F13A	134.23 ± 17.03
F13B	144.63 ± 51.84
F13C	55.46 ± 13.14
F13D	105.31 ± 16.02
F14A	83.10 ± 15.19
F14B	175.96 ± 78.30
F14D	77.50 ± 31.02
F15	106.53 ± 22.55
F16	75.84 ± 5.98
F17	197.64 ± 15.89
F18	196.43 ± 45.89

【０３５８】

ウサギの動脈におけるバルーンの膨張に続いて、バルーンの各々を、動物から取り除き、各バルーン上の残余のシロリムスを測定した。動脈に移したシロリムスの量（および故にパーセント）の指標としての５分間のデータを使用して、および手順に従うバルーン上に残る薬物の量を使用して、および元の医療用デバイス上の薬物の総量の予測と同じバッチのバルーン上の薬物の平均量を使用して（前の表を参照）、ウサギの動脈に移したシロリムスのパーセント、および全手順の間に放出したシロリムスの合計のパーセントを測定した。以下の表は、この方法で試験した製剤からの結果を要約する。

【０３５９】

【表１４】

製剤	展開後のバルーン上のシロリムス (μg)	それぞれのバルーンから放出された、シロリムスから動脈（5分）へと移された%シロリムス	放出された%シロリムス
F1	12.8 ± 4.0 (n=8)	9.8 ± 3.1% (n=8)	78.9 ± 6.8% (n=8)
F1 (2nd ロット)	45.7 ± 7.3 (n=36)	23.0 ± 8.5% (n=12)	35.9 ± 10.2% (n=36)
F2	6.1 ± 2.7 (n=2)	N/A	85.1 ± 3.6% (n=2)
F3 研究1 *	25.8 ± 9.6 (n=12)	N/A	68.8 ± 16.2% (n=12)
F3 研究2 * (2.5 μm)	28.1± 4.9 (n=6)	N/A	73.1 ± 7.6% (n=6)
F3 (1st ロット)*	27.6 ± 9.1 (n=20)	4.8 ± 1.4% (n=6)	68.4 ± 15.4% (n=20)
F3 (2nd ロット - 1.5μm)*	56.8 ± 15.6 (n=6)	1.2 ± 0.6% (n=2)	59.0 ± 8.6% (n=6)
F4	16.0 ± 2.9 (n=6)	5.1 ± 3.5% (n=4)	84.9 ± 2.5% (n=6)
F5	5.0 ± 2.7 (n=14)	0.6 ± 0.2% (n=4)	92.8 ± 3.7% (n=14)
F6	49.4 ± 6.9 (n=4)	3.5 ± 0.2% (n=2)	84.4 ± 3.7% (n=4)
F7	7.1 ± 3.0 (n=14)	3.9 ± 2.4% (n=4)	95.7 ± 1.7% (n=14)
F8	20.5 ± 0.1 (n=2)	N/A	78.1 ± 3.8% (n=2)
F9	37.0 ± 4.1 (n=2)	N/A	82.6 ± 0.3% (n=2)
F10	1.4 ± 0.8 (n=14)	4.0 ± 0.3% (n=4)	98.1 ± 0.8% (n=14)
F11	43.6 ± 11.2 (n=14)	1.7 ± 0.4% (n=4)	74.4 ± 6.9% (n=14)
F12	2.3 ± 0.8 (n=2)	N/A	97.1 ± 1.0% (n=2)
F13A	21.6 ± 1.0 (n=2)	N/A	85.0 ± 0.8% (n=2)
F13B	30.4 ± 7.4 (n=14)	3.8 ± 0.6% (n=4)	76.5 ± 7.2% (n=14)
F13C	2.1 ± 0.1 (n=2)	N/A	96.6 ± 0.0% (n=2)
F13D	9.2 ± 2.6 (n=2)	N/A	92.1 ± 2.3% (n=2)
F14A	11.6 ± 0.8 (n=2)	N/A	87.5 ± 0.3% (n=2)
F14B	16.4 ± 0.6 (n=2)	N/A	91.9 ± 0.8% (n=2)
F14D	1.7 ± 0.1 (n=2)	N/A	98.5 ± 0.1% (n=2)
F15	24.9 ± 5.6 (n=12)	5.3 ± 0.7% (n=4)	76.4 ± 6.3% (n=12)
F16	21.4 ± 3.9 (n=12)	4.2 ± 1.6% (n=4)	72.0 ± 4.6% (n=12)
F17	49.3 ± 6.9 (n=12)	6.6 ± 1.9% (n=4)	74.6 ± 3.6% (n=12)
F18	44.5 ± 8.7 (n=12)	2.5 ± 0.8% (n=4)	76.4 ± 3.3% (n=12)

＊被覆したバルーンの幾つかのロットを、幾つかの研究で製造し、試験し、示されたデータは、2つの研究での及び2つのロットでのデータを表わすことに留意。それ故、幾つかのデータを、上記の図表にリストしている研究およびロットの両方にいて表わす（すなわち、製造するロット1のからの被覆したバルーンを、上の研究1および研究2の両方で試験し、そのため、結果を、群F3の研究1、F3の研究2、およびF3の第1ロットに示す）。

【０３６０】

以下の要約の観察は、本実施例に言及されるウサギの動脈および血液の検査に関してなされ得る。製剤１５は、任意の他の製剤の７２時間で最多の薬物の保持を有する。製剤３は、７２時間での３．９±３．４ｎｇ／ｍｇのシロリムスの保持を有し（混合した両方のロット）、バルーンから放出した薬物の３．２％（ｖ両方のロット）を、動脈におけるバルーンの膨張の５分後に動脈において保持した。製剤１３Ｂは、７２時間での０．９±１．７ｎｇ／ｍｇのシロリムスの保持を有し、バルーンから放出した薬物の３．８％を、動

脈におけるバルーンの膨張の５分後に動脈において保持した。製剤１５は、７２時間での４６．５±４６．１ｎｇ／ｍｇのシロリムスの保持を有し、バルーンから放出した薬物の５．３％を、動脈におけるバルーンの膨張の５分後に動脈において保持した。

【０３６１】

さらなる発見は、以下のとおりであり、これは、特定の製剤に対する、１つの動脈当たりの組織濃度対シロリムスの総量を実証している。濃度の代わりの絶対量としてのシロリムスの組織レベルは、解剖手順で採取した特定量の組織の実験的な可変性を取り除く。

【０３６２】

【表１５】

	動脈におけるシロリムス濃度 (ng/mg)	動脈当たりの合計のシロリムス (μg)
F3 ロット1 (5分)	45.8 ± 11.2 (n=4)	2.6 ± 0.9 (n=4)
F3 ロット2 (5分)	32.3 ± 8.0 (n=4)	2.4 ± 2.3 (n=4)
F 13B (5分)	74.2 ± 13.1 (n=4)	2.2 ± 0.4 (n=4)
F 15 (5分)	114.7 ± 66.2 (n=4)	4.8 ± 0.6 (n=4)
F3 ロット1 (24時間)	16.6 ± 8.5 (n=4)	0.8 ± 0.4 (n=4)
F3 ロット2 (24時間)	31.5 ± 30.9 (n=4)	0.8 ± 1.0 (n=4)
F 13B (24時間)	17.0 ± 13.5 (n=4)	0.6 ± 0.3 (n=4)
F 15 (24時間)	108.2 ± 119.8 (n=4)	2.0 ± 1.9 (n=4)
F3 ロット1 (72時間)	5.2 ± 4.2 (n=4)	0.3 ± 0.2 (n=4)
F3 ロット2 (72時間)	3.9 ± 3.4 (n=3)*	0.4 ± 0.5 (n=3)*
F 13B (72時間)	0.9 ± 1.7 (n=4)	0.02 ± 0.03 (n=4)
F 15 (5分)	46.5 ± 46.1 (n=4)	1.2 ± 1.1 (n=4)

＊72時間での137ng／mgまたは合計4．99μgの異常値を除外する。

【０３６３】

本明細書で提供される、方法、被膜、またはデバイスの幾つかの実施形態では、被膜は、１０：１の比率の活性薬剤と結合剤を含み、ここで、活性薬剤はシロリムスを含み、結合剤はポリアルギニンを含む。幾つかの実施形態では、シロリムスは、１．５μｍまたは２．５μｍの平均サイズを有する。幾つかの実施形態では、ポリアルギニンの平均分子量は、７０ｋＤａである。幾つかの実施形態では、ポリアルギニンの平均分子量は、５－１５ｋＤａである。幾つかの実施形態では、活性薬剤および結合剤を、ｅＳＴＡＴの被膜工程を使用して、一緒にバルーン上に被着する。幾つかの実施形態では、活性薬剤および結合剤を、バルーン上の被着前に凍結乾燥する。幾つかの実施形態では、少なくとも約２ｎｇ／ｍｇの活性薬剤が、動脈におけるバルーンの膨張の７２時間後に、動脈組織で見られる。幾つかの実施形態では、少なくとも約３ｎｇ／ｍｇの活性薬剤が、動脈におけるバルーンの膨張の７２時間後に、動脈組織で見られる。幾つかの実施形態では、少なくとも約５ｎｇ／ｍｇの活性薬剤が、動脈におけるバルーンの膨張の７２時間後に、動脈組織で見られる。幾つかの実施形態では、少なくとも約１０ｎｇ／ｍｇの活性薬剤が、動脈におけるバルーンの膨張の７２時間後に、動脈組織で見られる。幾つかの実施形態では、少なくとも約２０ｎｇ／ｍｇの活性薬剤が、動脈におけるバルーンの膨張の７２時間後に、動脈組織で見られる。幾つかの実施形態では、少なくとも約３０ｎｇ／ｍｇの活性薬剤が、動脈におけるバルーンの膨張の７２時間後に、動脈組織で見られる。幾つかの実施形態では、少なくとも約４０ｎｇ／ｍｇの活性薬剤が、動脈におけるバルーンの膨張の７２時間後に、動脈組織で見られる。

【０３６４】

本明細書で提供される、方法、被膜、またはデバイスの幾つかの実施形態では、インビボでの測定は、約１分間、ブタの動脈内部でバルーンを膨張させることを含み、ここで、動脈に移した活性薬剤の量を、動脈におけるバルーンの膨張の約５分後に決定されるような、バルーン上で残る被膜のＵＶ－Ｖｉｓの評価によって測定する。本明細書で提供される、方法、被膜、またはデバイスの幾つかの実施形態では、インビボでの測定は、約１分

間、ブタの動脈内部でバルーンを膨張させることを含み、ここで、動脈に移した活性薬剤の量を、動脈におけるバルーンの膨張の約５分後に動脈を抽出することによって、および本明細書に記載される及び／又は当業者に既知の標準方式を使用して、抽出した動脈における薬物の量を決定することによって測定する。本明細書で提供される、方法、被膜、またはデバイスの幾つかの実施形態では、インビボでの測定は、約１分間、ウサギの動脈内部でバルーンを膨張させることを含み、ここで、動脈に移した活性薬剤の量を、動脈におけるバルーンの膨張の約５分後に決定されるような、バルーン上で残る被膜のＵＶ－Ｖｉｓの評価によって測定する。本明細書で提供される、方法、被膜、またはデバイスの幾つかの実施形態では、インビボでの測定は、約１分間、ウサギの動脈内部でバルーンを膨張させることを含み、ここで、動脈に移した活性薬剤の量を、動脈におけるバルーンの膨張の約５分後に動脈を抽出することによって、および本明細書に記載される及び／又は当業者に既知の標準方式を使用して、抽出した動脈における薬物の量を決定することによって測定する。

【０３６５】

本明細書には、医療用デバイス上で被膜を形成する方法が提供され、該方法は、ＲＥＳＳプロセスを使用して、医療用デバイス上にポリマーを被着する工程、結合剤と活性薬剤を混合して、活性薬剤－結合剤の混合物を生成する工程、活性薬剤－結合剤の混合物を凍結乾燥する工程、およびｅＳＴＡＴプロセスを使用して、医療用デバイス上に活性薬剤－結合剤の混合剤を被着する工程を含む。幾つかの実施形態では、結合剤は、界面活性薬剤を含む。

【０３６６】

ブタのモデルにおける薬物動態研究。

【０３６７】

製剤３（Ｆ３）を、上に言及される手順によってＧＨＯＳＴの迅速交換式（Ｒｘ）カーテルの３．０×１７バルーン上で被膜し、ブタにおいてそれらの冠状動脈および乳腺動脈に送達した。動物を、屠殺し、動脈組織を、幾つかの時点で抽出した。冠状動脈組織において見られる薬物の量を、決定し、組織の１ｍｇ当たりのｎｇの薬物（シロリムス）で表わし、正常型で表わし、すなわち、組織の１ｍｇ当たりで正常化し、および以下の表においてマイクログラム（μｇ）で表わす。

【０３６８】

【表１６】

時間点	動脈のシロリムス濃度 (ng/mg)	SD	動脈当たりの合計のシロリムス (μg)	SD
1日目： 冠状動脈 (n=5)	5.528	4.806	0.3647	0.3056
3日目： 冠状動脈 (n=6)	2.559	2.927	0.1436	0.1402
7日目： 冠状動脈 (n=5)	1.141	1.324	0.0948	0.1375
14日目： 冠状動脈 (n=5)	0.764	0.858	0.0645	0.0940
30日目： 冠状動脈 (n=5)	0.038	0.085	0.0013	0.0029

【０３６９】

乳房状の動脈組織において見られる薬物の量を、決定し、組織の１ｍｇ当たりのｎｇの薬物（シロリムス）で表わし、正常型で表わし、すなわち、組織の１ｍｇ当たりで正常化し、および以下の表においてマイクログラム（μｇ）で表わす。

【０３７０】

【表１７】

時間点	動脈のシロリムス濃度 (ng/mg)	SD	動脈当たりの合計のシロリムス (μg)	SD
1日目：　乳房状　(n=5)	2.722	2.931	0.1303	0.1285
3日目：　乳房状　(n=4)	0.243	0.386	0.0129	0.0200
7日目：　乳房状　(n=9)	0.277	0.648	0.0100	0.0225
14日目：　乳房状　(n=4)	0.105	0.066	0.0058	0.0037
30日目：　乳房状　(n=9)	0.030	0.090	0.0014	0.0043

【０３７１】

上に記載されるようなＦ３製剤を使用して、ウサギとブタのモデルにおける動脈の薬物の保持の比較を行った。比較は、１日目に、シロリムスのウサギの腸骨動脈濃度が、１ｍｇの組織当たりのｎｇのシロリムスで２５．２０±２０．２０ｎｇであったか、またはサンプル（ｎ＝７－１０）中の組織の量によって正常化されたときに、０．９０１μｇ±０．６８４μｇであったことを示した。１日目での同じ時点で、シロリムスのブタの冠状動脈濃度は、１ｍｇの組織当たりのｎｇのシロリムスで５．５２８±４．８０６ｎｇであるか、またはサンプル（ｎ＝５－６）中の組織の量によって正常化されたときに、０．３６５μｇ±０．３０６μｇであった。３日目で、シロリムスのウサギの腸骨動脈濃度は、１ｍｇの組織当たりのｎｇのシロリムスで４．６６±３．６５ｎｇであるか、またはサンプル中の組織の量によって正常化されたときに、０．３１９μｇ±０．３３８μｇであった。３日目での同じ時点で、シロリムスのブタの冠状動脈濃度は、１ｍｇの組織当たりのｎｇのシロリムスで２．５５９±２．９２７ｎｇであるか、またはサンプル中の組織の量によって正常化されたときに、０．１４４μｇ±０．１４４μｇであった。

【０３７２】

ウサギの腸骨モデルでの７２時間の検査に選択された幾つかの製剤を、標準の溶出法を使用して、溶出の検査のために供与した。図１は、製剤Ｆ３、Ｆ５およびＦ７のための様々な時点でバルーンから溶出された平均パーセントのシロリムスを示す。０日目の時間に、Ｆ５は、約６０％で最も高いパーセントの溶出である。また、Ｆ３の溶出は、０日目に約４５％の溶出で二番目に高いデータ点であるが、Ｆ７は、０日目に約３０％の溶出で、すべての時間点にわたって最低値ラインである。Ｆ５に対するラインは、グラフに示される３つの製剤の中で最も速く溶出する、グラフの上部のラインであり、一方、Ｆ３は、グラフの中央のラインであり、および最も遅く溶出するＦ７は、１３日目で唯一、１００％の溶出に達する。

【０３７３】

被膜は、約３日、約５日、約１週、約１．５週、約２週、約１４日、約３週、約２１日、約４週、約２８日、約１か月、約１．５か月、約２か月、少なくとも約３日、少なくとも約５日、少なくとも約１週、少なくとも約１．５週、少なくとも約２週、少なくとも約１４日、少なくとも約３週、少なくとも約２１日、少なくとも約４週、少なくとも約２８日、少なくとも約１か月、少なくとも約１．５か月、少なくとも約２か月、約７乃至約１４日、約１４乃至約２１日、約１４乃至約２８日、約２１乃至約２８日、および約７乃至約２８日、の少なくとも１つにわたって、活性薬剤を処置部位へと放出し得る。

【０３７４】

本明細書には、被膜した医療用デバイスが提供され、該医療用デバイスは：封入された活性薬剤を処置部位に送達するための医療用デバイス；および封入された活性薬剤を含む医療用デバイス上の被膜を含み、ここで、封入した活性薬剤は、ポリマー中で封入された

活性薬剤を含み、および封入された活性薬剤は、正の表面電荷を有する。

【０３７５】

本明細書には、被膜した医療用デバイスが提供され、該医療用デバイスは：封入された活性薬剤を処置部位に送達するための医療用デバイス；および封入された活性薬剤を含む医療用デバイス上の被膜を含み、ここで、封入した活性薬剤は、活性薬剤の少なくとも一部を封入するポリマーを含み、および封入した活性薬剤は、正の表面電荷を有する。幾つかの実施形態では、活性薬剤は、完全に封入されない。活性薬剤（またはその一部）は、ポリマーによって封入されるために、完全に囲まれる必要はない。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも１０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも２０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも２５％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも３０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも４０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも５０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも６０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも７０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも７５％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも８０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも９０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも９５％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも５％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも１０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも１５％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも２０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも２５％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも３０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも４０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも５０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも６０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも７０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも７５％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも８０％はポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも９０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、および活性薬剤の表面積の少なくとも９５％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる。

【０３７６】

本明細書には、ポリマー中で封入された活性薬剤を含む医療用デバイスのための被膜が提供され、ここで、封入された活性薬剤は、正の表面電荷を有し、被膜は、少なくとも約１日にわたって活性薬剤を処置部位に送達する。

【０３７７】

本明細書には、医療用デバイス上で被膜を形成する方法が提供され、該方法は、ポリマーおよび活性薬剤を含む封入された活性薬剤を提供する工程を含み、ここで、封入された活性薬剤は、正の表面電荷を有し、医療用デバイス上に封入された活性薬剤を被着する。幾つかの実施形態では、被膜は、少なくとも約１日にわたって活性薬剤を処置部位に送達する。

【０３７８】

本明細書には、医療用デバイス上で被膜を形成する方法が提供され、該方法は、活性薬剤の少なくとも一部を少なくとも部分的に封入するポリマーを含む封入された活性薬剤を提供する工程を含み、ここで、封入された活性薬剤は、正の表面電荷を有し、および医療用デバイス上に封入された活性薬剤を被着する。幾つかの実施形態では、被膜は、少なく

とも約１日にわたって活性薬剤を処置部位に送達する。
【０３７９】
本明細書には、被膜した医療用デバイスが提供され、該医療用デバイスは：活性薬剤を処置部位に送達するための医療用デバイス；および活性薬剤を含む医療用デバイス上の被膜を含み、ここで、被膜した医療用デバイスは、被膜の少なくとも一部を処置部位に送達し、その一部は、約１日にわたって活性薬剤を処置部位へと放出する。
【０３８０】
本明細書には、活性薬剤を含む医療用デバイスのための被膜が提供され、ここで、被膜は、少なくとも約１日にわたって活性薬剤を処置部位へと送達する。
【０３８１】
本明細書には、医療用デバイス上で被膜を形成する方法が提供され、該方法は、ｅＳＴＡＴプロセスを使用して、活性薬剤を医療用デバイス上に被着する工程を含む。
【０３８２】
本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、ポリマーは、ＰＬＧＡを含む。ＰＬＧＡは、約３０ＫＤａのＭＷ、約１５ＫＤａのＭｎ、約１０ＫＤａ乃至約２５ＫＤａのＭｎ、および約１５ＫＤａ乃至約４０ＫＤａのＭＷ、の少なくとも１つを有し得る。
【０３８３】
本明細書で提供される方法及び／又はデバイスの幾つかの実施形態では、被膜は、生体吸収性ポリマーを含む。幾つかの実施形態では、活性薬剤は、生体吸収性ポリマーを含む。幾つかの実施形態では、生体吸収性ポリマーは、以下の少なくとも１つを含む：ポリラクチド（ＰＬＡ）；ＰＬＧＡ（ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド））；ポリ酸無水物；ポリオルトエステル；ポリ（Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド）；ＤＬＰＬＡ－ポリ（ｄｌ－ラクチド）；ＬＰＬＡ－ポリ（ｌ－ラクチド）；ＰＧＡ－ポリグリコリド；ＰＤＯ－ポリ（ジオキサノン）；ＰＧＡ－ＴＭＣ－ポリ（グリコリド－ｃｏ－トリメチレンカーボネイト）；ＰＧＡ－ＬＰＬＡ－ポリ（ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）；ＰＧＡ－ＤＬＰＬＡ－ポリ（ｄｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）；ＬＰＬＡ－ＤＬＰＬＡ－ポリ（ｌ－ラクチド－ｃｏ－ｄｌ－ラクチド）；およびＰＤＯ－ＰＧＡ－ＴＭＣ－ポリ（グリコリド－ｃｏ－トリメチレンカーボネイト－ｃｏ－ジオキサノン）、およびそれらの組み合わせ、コポリマー、および誘導体。幾つかの実施形態では、生体吸収性ポリマーは、１％と９５％の間のグリコール酸内容物のＰＬＧＡベースのポリマーを含む。
【０３８４】
本明細書で提供される、方法及び／又はデバイスの幾つかの実施形態では、ポリマーは、ポリカルボン酸、セルロースポリマー、タンパク質、ポリペプチド、ポリビニルピロリドン、無水マレイン酸ポリマー、ポリアミド、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキシド、グリコサミノグリカン、多糖類、ポリエステル、脂肪族ポリエステル、ポリウレタン、ポリスチレン、コポリマー、シリコーン、シリコーン含有ポリマー、ポリアルキルシロキサン、ポリオルトエステル、ポリ酸無水物、ビニルモノマーのコポリマー、ポリカーボネート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ乳酸、ポリラクチド、ポリグリコール酸、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（ｅ－カプロラクトン）、ポリヒドロキシ酪酸、吉草酸塩、ポリアクリルアミド、ポリエーテル、ポリウレタン分散液、ポリアクリレート、アクリルラテックス分散液、ポリアクリル酸、ポリアルキルメタクリレート、ポリアルキルエン－ｃｏ－酢酸ビニル、ポリアルキレン、脂肪族ポリカーボネート、ポリヒドロキシアルカン酸、ポリテトラハロアルキレン、ポリ（ホスファゾン（ｐｈｏｓｐｈａｓｏｎｅｓ））、ポリテトラハロアルキレン、ポリ（ホスファゾン）、およびそれらの混合物、組み合わせ、およびコポリマー、の少なくとも１つを含む。本発明のポリマーは、ゼラチン、キトサン、デキストリン、シクロデキストリン、ポリ（ウレタン）、ポリ（シロキサン）またはシリコーン、［ｒｈｏ］オリ（メタクリル酸メチル）、ポリ（メタクリル酸ブチル）、およびポリ（２－メタクリル酸ヒドロキシエチル）などのポリ（アクリル酸塩）、ポリ（エチレン）、［ｒｈｏ］オリ（イソプ

レン）などのポリ（ビニルアルコール）ポリ（オレフィン）、ポリ（テトラフロオルエチレン）などのハロゲン化したポリマー－およびテフロン（登録商標）の製品として一般的に販売されるものなどの、誘導体およびコポリマー、ポリ（フッ化ビニリデン）、ポリ（酢酸ビニル）、ポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（アクリル酸）、ポリアクリルアミド、ポリ（エチレン－ｃｏ－酢酸ビニル）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（プロピレングリコール）、ポリ（メタクリル酸）などを含む、元来、自然または合成のポリマーであり得る。適切なポリマーはまた、以下のもの、それらの組み合わせ、コポリマーおよび誘導体を含む、吸収可能な及び／又は再吸収可能なポリマーを含む：誘導体ＤＬＰＬＡ－ポリ（ｄｌ－ラクチド）；ＬＰＬＡ－ポリ（ｌ－ラクチド）；ＰＤＯ－ポリ（ジオキサノン）；ＰＧＡ－ＴＭＣ－ポリ（グリコリド－ｃｏ－トリメチレンカーボネイト）；ＰＧＡ－ＬＰＬＡ－ポリ（ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）；ＰＧＡ－ＤＬＰＬＡ－ポリ（ｄｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）；ＬＰＬＡ－ＤＬＰＬＡ－ポリ（ｌ－ラクチド－ｃｏ－ｄｌ－ラクチド）；およびＰＤＯ－ＰＧＡ－ＴＭＣ－ポリ（グリコリド－ｃｏ－トリメチレンカーボネイト－ｃｏ－ジオキサノン）、を含む、ポリラクチド（ＰＬＡ）、ポリグリコリド（ＰＧＡ）、ポリラクチド－ｃｏ－グリコリド（ＰＬＧＡ）、ポリ酸無水物、ポリオルトエステル、ポリ（Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド）、ポリ（ｌ－アスパルトアミド）、およびそれらの組み合わせ。

【０３８５】

本明細書で提供される、方法及び／又はデバイスの幾つかの実施形態では、ポリマーは、３，０００から１２，０００ＫＰａの間の乾燥係数を有する。幾つかの実施形態では、ポリマーは、移植後に柔らかくなることが可能である。幾つかの実施形態では、ポリマーは、移植後に、水和、分解、または水和と分解の組み合わせによって柔らかくなることが可能である。幾つかの実施形態では、ポリマーは、ポリマーの加水分解が原因で介入部位にある場合、基体から移動する、解放する、及び／又は解離するように適合されている。

【０３８６】

本明細書で提供される、方法及び／又はデバイスの幾つかの実施形態では、生体吸収性ポリマーは、約１日、約３日、約５日、約７日、約１４日、約３週、約４週、約４５日、約６０日、約９０日、約１８０日、約６か月、約９か月、約１年、約１乃至約２日、約１乃至約５日、約１乃至約２週、約２乃至約４週、約４５乃至約６０日、約４５乃至約９０日、約３０乃至約９０日、約６０乃至約９０日、約９０乃至約１８０日、約６０乃至約１８０日、約１８０乃至約３６５日、約６か月乃至約９か月、約９か月乃至約１２か月、約９か月乃至約１５か月、および約１年乃至約２年、の少なくとも１つで再吸収可能である。

【０３８７】

本明細書で提供される、方法及び／又はデバイスの幾つかの実施形態では、被膜は微細構造を含む。幾つかの実施形態では、活性薬剤の粒子は、微細構造内に隔離または封入される。幾つかの実施形態では、微細構造は、マイクロチャネル、微小孔及び／又はマイクロキャビティを含む。幾つかの実施形態では、微細構造は、活性薬剤の徐放を可能にするために選択される。幾つかの実施形態では、微細構造は、活性薬剤の制御放出を可能にするために選択される。

【０３８８】

本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、被膜は、正の表面電荷を含む。正の表面電荷は、約２０ｍＶ乃至約４０であり得る。正の表面電荷は、少なくとも約１ｍＶ、約１ｍＶを超える、少なくとも約５ｍＶ、少なくとも約１０ｍＶ、約１０ｍＶ乃至約５０ｍＶ、約２０ｍＶ乃至約５０ｍＶ、約１０ｍＶ乃至約４０ｍＶ、約３０ｍＶ乃至約４０ｍＶ、約２０ｍＶ乃至約３０ｍＶ、および約２５ｍＶ乃至約３５ｍＶ、の少なくとも１つであり得る。

【０３８９】

本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、封入された活性薬剤における活性薬剤のｗ／ｗパーセントは、約５％である。本明細書で提供

される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、封入された活性薬剤における活性薬剤のｗ／ｗパーセントは、約１０－２５％である。

【０３９０】

幾つかの実施形態では、封入された活性薬剤は、活性薬剤の少なくとも一部を少なくとも部分的に封入するポリマーを含み、ここで、封入された活性薬剤は、正の表面電荷を有する。幾つかの実施形態では、活性薬剤は、完全に封入されない。活性薬剤（またはその一部）は、ポリマーによって封入されるために、完全に囲まれる必要はない。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも１０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも２０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも２５％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも３０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも４０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも５０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも６０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも７０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも７５％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも８０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも９０％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも９５％は、ポリマー中で封入される。幾つかの実施形態では、活性薬剤の表面積の少なくとも５％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも１０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも１５％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも２０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも２５％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも３０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも４０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも５０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも６０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも７０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも７５％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも８０％はポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、活性薬剤の表面積の少なくとも９０％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる、および活性薬剤の表面積の少なくとも９５％は、ポリマーによって少なくとも部分的に囲まれる。

【０３９１】

本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、封入された活性薬剤の少なくとも一部は、ナノ粒子である。封入された活性薬剤の少なくとも一部は、球形状、円盤形状、半球形状、円筒形状、円錐形状、ナノ礁形状、ナノボックス形状、クラスター形状、ナノチューブ形状、ウィスカ形状、ロッド形状、繊維形状、カップ形状、ジャック形状、六角形形状、楕円形状、扁平楕円形状、扁長楕円形状、トーラス形状、回転楕円形状、タコス様形状、弾丸形状、樽形状、レンズ形状、カプセル形状、プーリーホイール形状、円形ディスク形状、長方形ディスク形状、六角形ディスク形状、空飛ぶ円盤形状、ワーム形状、リボン様形状、およびラビオリ様形状、の少なくとも１つであり得る。

【０３９２】

本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態における活性薬剤は、マクロライド系免疫抑制薬を含む。活性薬剤は、シロリムス、それらのプロドラッグ、水和物、エステル、塩、多形体、誘導体、およびアナログから選択され得る。活性薬剤の一部は、結晶形態であり得る。

【０３９３】
活性薬剤は、平均で：多くて５ミクロン、１マイクロメートルを超える、１マイクロメートルと５マイクロメートルの間、平均で約１．５マイクロメートル、および平均で約２．５マイクロメートル、の少なくとも１つであり得る。幾つかの実施形態では、被膜における活性薬剤のサイズは、動脈における薬物の保持を改善するために調節される。限定しない例として、活性薬剤としてのシロリムスの場合において、シロリムスは、以下の少なくとも１つの平均サイズ（平均径）を有し得る：１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、別の調節されたサイズ、またはそれらの組み合わせ。幾つかの実施形態では、活性薬剤は、シロリムスであり、ここで、シロリムスは、以下の少なくとも１つのメジアン径を有する：１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、別の調節されたサイズ、またはそれらの組み合わせ。幾つかの実施形態では、活性薬剤は、シロリムスであり、ここで、シロリムスは、以下の少なくとも１つの平均サイズ（平均径）を有する：約１．５μｍ、約２．５μｍ、約６４５ｎｍ、約１００－２００ｎｍ、別の調節されたサイズ、またはそれらの組み合わせ。幾つかの実施形態では、活性薬剤は、シロリムスであり、ここで、シロリムスは、以下の少なくとも１つのメジアン径を有する：約１．５μｍ、２．５μｍ、約６４５ｎｍ、約１００－２００ｎｍ、別の調節されたサイズ、またはそれらの組み合わせ。幾つかの実施形態では、活性薬剤のサイズは、調節される。例えば、幾つかの実施形態では、シロリムスは、活性薬剤であり、シロリムスの少なくとも７５％は、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または別の調節されたサイズである。幾つかの実施形態では、シロリムスは、活性薬剤であり、シロリムスの少なくとも５０％は、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または別の調節されたサイズである。幾つかの実施形態では、シロリムスは、活性薬剤であり、シロリムスの少なくとも９０％は、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または別の調節されたサイズである。幾つかの実施形態では、シロリムスは、活性薬剤であり、シロリムスの少なくとも９５％は、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または別の調節されたサイズである。幾つかの実施形態では、シロリムスは、活性薬剤であり、シロリムスの少なくとも９８％は、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または別の調節されたサイズである。幾つかの実施形態では、シロリムスは、活性薬剤であり、シロリムスの少なくとも９９％は、１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、または別の調節されたサイズである。

【０３９４】
本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、被膜は、少なくとも約１日にわたって活性薬剤を処置部位に送達する。本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、被膜は：約３日、約５日、約１週、約１．５週、約２週、約１４日、約３週、約２１日、約４週、約２８日、約１か月、約１．５か月、約２か月、少なくとも約３日、少なくとも約５日、少なくとも約１週、少なくとも約１．５週、少なくとも約２週、少なくとも約１４日、少なくとも約３週、少なくとも約２１日、少なくとも約４週、少なくとも約２８日、少なくとも約１か月、少なくとも約１．５か月、少なくとも約２か月、約７乃至約１４日、約１４乃至約２１日、約１４乃至約２８日、約２１乃至約２８日、および約７乃至約２８日、の少なくとも１つにわたって、活性薬剤を処置部位へと送達する。

【０３９５】
本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、処置部位は血管壁である。本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、処置部位は冠状動脈である。本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、処置部位はバイパス片である。本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、処置部位は分岐病変部である。本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、処置部位は、小さな冠状動脈の病変部（例えば、基準直径＜２．５ｍｍを有する）。本明細

書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、処置部位は末梢動脈である。本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、処置部位は静脈である。本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、処置部位は動静脈グラフトである。本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、処置部位は動静脈フィステルである。本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、処置部位は胆道である。本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、処置部位は胆管である。本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、処置部位は洞である。本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、処置部位は静脈グラフトである。

【０３９６】

本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、被膜は、処置部位と接触するように構成された被膜の表面上に正の表面電荷を含む。

【０３９７】

本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、封入された活性薬剤は、ミセルである。

【０３９８】

本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、医療用デバイス装置は、バルーンを含む。幾つかの実施形態では、医療用デバイスは、バルーン付カテーテルのバルーンである。

【０３９９】

本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、封入された活性薬剤の被着は、ｅＳＴＡＴプロセスの使用を含む。本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態において、医療用デバイス上に封入された活性薬剤を被着した後に医療用デバイス上に第２ポリマーを被着する。

【０４００】

本明細書で提供される、デバイス、方法及び／又は被膜の幾つかの実施形態では、被膜は、ポリマーを被着することを含むプロセスによって基体上に、及び／又はＲＥＳＳ、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、またはｅ－ＤＰＣプロセスによって活性薬剤上に形成される。本明細書で提供される、方法及び／又はデバイスの幾つかの実施形態では、被膜は、以下の少なくとも１つを含むプロセスによって基体上に形成される：ＲＥＳＳ、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、またはｅ－ＤＰＣのプロセスによってポリマーを被着すること、およびｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、ｅＳＴＡＴ、またはｅ－ＤＰＣのプロセスによって医薬製剤を被着すること。本明細書で提供される、方法、被膜及び／又はデバイスの幾つかの実施形態では、被膜は、以下の少なくとも１つを含むプロセスによって基体上で形成される：ＲＥＳＳ、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、またはｅ－ＤＰＣのプロセスによってポリマーを被着すること、およびｅＳＴＡＴ、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳ、またはｅ－ＤＰＣのプロセスによって活性薬剤を被着すること。幾つかの実施形態では、被膜を形成するプロセスは、介入部位での医療用デバイスの展開前に基体に対する被膜の改善された付着を供給し、介入部位での基体からの被膜の分離を促進する。幾つかの実施形態では、被膜は、基体に電荷をかけることなく、ｅＳＴＡＴ、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳまたはｅ－ＤＰＣのプロセスによって活性薬剤を被着することを含むプロセスによって基体上で形成される。幾つかの実施形態では、被膜は、基体と被膜を被着するために使用される被膜装置との間の電位を生じさせることなく、ｅ－ＲＥＳＳ、ｅ－ＳＥＤＳまたはｅ－ＤＰＣのプロセスによって基体上に活性薬剤を被着することを含むプロセスによって基体上で形成される。

【０４０１】

本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、第２ポリマーは、ＰＬＧＡを含む。ＰＬＧＡは、約３０ＫＤａのＭＷ、約１５ＫＤａのＭｎ、約１０ＫＤａ乃至約２５ＫＤａのＭｎ、および約１５ＫＤａ乃至約４０ＫＤａのＭＷ、の

少なくとも１つを有し得る。医療用デバイス上の第２ポリマーの被着には、ＲＥＳＳの被膜プロセス、ｅＳＴＡＴの被膜プロセス、浸漬の被膜プロセス、および噴霧の被膜プロセスの少なくとも１つを使用し得る。

【０４０２】

本明細書で提供される、デバイス、被膜及び／又は方法の幾つかの実施形態では、介入部位は、被験体の身体内に、または身体上にある。幾つかの実施形態では、介入部位は血管壁である。幾つかの実施形態では、介入部位は非血管内腔壁である。幾つかの実施形態では、介入部位は血管窩壁である。本明細書で提供される、方法及び／又はデバイスの幾つかの実施形態では、介入部位は体腔壁である。幾つかの実施形態では、体腔は、乳腺腫瘤摘出の結果である。幾つかの実施形態では、介入部位は、被験体内のカニューレが導入された部位である。本明細書で提供される、方法及び／又はデバイスの幾つかの実施形態では、介入部位は洞壁である。幾つかの実施形態では、介入部位は洞窩壁である。幾つかの実施形態では、活性薬剤は、コルチコステロイドを含む。

【０４０３】

本明細書で提供される、方法、被膜、及び／又はデバイスの幾つかの実施形態では、被膜は：治癒を遅延する、治癒を遅らせる、および治癒を防ぐこと、の少なくとも１つが可能である。幾つかの実施形態では、被膜は：治癒の炎症期を遅延する、遅らせる、および防ぐこと、の少なくとも１つが可能である。幾つかの実施形態では、被膜は：治癒の増殖期を遅延する、遅らせる、および防ぐこと、の少なくとも１つが可能である。幾つかの実施形態では、被膜は：治癒の成熟期を遅延する、遅らせる、および防ぐこと、の少なくとも１つが可能である。幾つかの実施形態では、被膜は：治癒の再形成期を遅延する、遅らせる、および防ぐこと、の少なくとも１つが可能である。幾つかの実施形態では、活性薬剤は、抗血管新生剤を含む。

【０４０４】

本明細書には、医療用デバイスを提供する工程を含む方法が提供され、該医療用デバイスは、基体および基体の少なくとも一部上の被膜を含み、ここで、被膜は複数の層を含み、少なくとも１つの層は、治療上望ましい形態で医薬製剤を含み、および該方法はまた、刺激作用のある被膜を刺激した後に被膜の少なくとも一部を基体から介入部位へ移す工程を含む。

【０４０５】

シロリムスの代わりに（またはその追加で）使用され得る他の化合物は、限定しない例として：０．４－２．３ｎＭのＦＫＢＰ１２結合（ｎＭ）および０．１－３．５ｎＭの抗増殖性の効力（ｎＭ）を有するシロリムス；１．８－２．６ｎＭのＦＫＢＰ１２結合（ｎＭ）および０．９－３．６ｎＭの抗増殖性の効力（ｎＭ）を有するエベロリムス；２．０－３．２ｎＭのＦＫＢＰ１２結合（ｎＭ）および０．２－２．７ｎＭの抗増殖性の効力（ｎＭ）を有するゾタロリムス；約１０ｎＭの抗増殖性の効力（ｎＭ）を有するバイオリムス；ＦＫＢＰ１２結合（ｎＭ）およびシロリムスと略同じ抗増殖性の効力（ｎＭ）を有するテムシロリムス；０．２－０．４ｎＭのＦＫＢＰ１２結合（ｎＭ）および約３５０ｎＭの抗増殖性の効力（ｎＭ）を有するタクロリムス；約１．２ｎＭのＦＫＢＰ１２結合（ｎＭ）および約１μＭの抗増殖性の効力（ｎＭ）を有するピメクロリムス、を含む。

【０４０６】

シロリムスの代わりに（またはその追加で）使用され得る代替的な化合物は、被膜されたバルーンから送達されるときにより効果的であり得る薬物のステントプラットフォームから送達するのに十分な効力のない薬物を含み（その薬物が高度に脂肪親和性である場合）、それは、限定しない例として、ジピリダモール（Ｄｉｐｙｒａｄａｍｏｌｅ）、セリバスタチン、トログリタゾン、及び／又はシロスタゾールを含む。ジピリダモールは、例えば、ＶＳＭＣ（血管平滑筋細胞）増殖を阻害し、抗炎症性であり、内皮機能を改善し、およびｔ－ＰＡ（組織プラスミノーゲン活性化因子）の局所放出を提供するため、バルーンの被膜上での使用のための適切な薬物であり得る。セリバスタチンは、例えば、ＶＳＭＣ増殖を阻害し、抗炎症性であり、内皮機能を改善し、および不安定プラークを安定させ

ることができるため、バルーンの被膜上での使用のための適切な薬物であり得る。トログリタゾンは、例えば、ＶＳＭＣ増殖を阻害し、抗炎症性であり、内皮機能を改善し、および血管脂質の減少を提供し得るため、バルーンの被膜上での使用のための適切な薬物であり得る。シロスタゾールは、例えば、ＶＳＭＣ増殖を阻害し、抗炎症性であり得、内皮機能を改善し、および血管拡張剤であり、及び／又はＮＯ（酸化窒素）放出及び／又はＮＯの産生を増加させるため、バルーンの被膜上での使用のための適切な薬物であり得る。

【０４０７】

その結果として放出される被膜として薬物のバルーン上での使用に適切であり得る他の薬物は、それ故、下記の薬物を含む：エラスチンを結合する平滑筋細胞の弛緩剤及び／又は薬剤などの、弾性反跳を防ぐ薬物；ＡＮＰ、アトルバスタチン、エリトロポイエチン、及び／又はグルカゴン様ペプチド１などの、再潅流障害を防ぐ薬物；血管拡張剤及び／又は成長因子（ＧＦ）およびＧＦ活性化因子などの、付随的な血流を刺激する薬物。薬物が被膜されたバルーンは、ＰＴＡ（経皮的血管形成）におけるなどの、下肢において及び周辺の徴候において有用であり得、およびアテレクトミー後に、ステント再狭窄の状況で、ベアステントと組み合わせると有用であり得る。薬物が被膜されたバルーンは、以下の、冠状動脈の徴候において、小さな血管形成の状況で、分岐において、およびベアメタルステントと組み合わせなどの、ステント再狭窄内において有用であり得る。他の用途は、動静脈のフィステルおよびグラフト（透析）、鼻洞、神経血管の脈管、腎の血管または適用、抗癌の適用、および泌尿器科学的適用での用途を含む。ａ）フィステルおよびグラフト（透析）フィステルおよびグラフト（透析）フィステルおよびグラフト（透析）。

【０４０８】

幾つかの実施形態では、デバイスは、活性薬剤の少なくとも３％をインビボの動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、活性薬剤の少なくとも５％をインビボの動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、活性薬剤の少なくとも１０％をインビボで放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の少なくとも５％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の少なくとも７％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の少なくとも１０％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の少なくとも１５％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の少なくとも２０％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の少なくとも２５％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の少なくとも３０％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の少なくとも４０％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の少なくとも５０％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の２％乃至５０％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の３％乃至５０％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の５％乃至５０％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の３％乃至３０％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の３％乃至２５％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の３％乃至２０％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の３％乃至１５％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の１％乃至１５％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の１％乃至１０％を動脈に放出する。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の３％乃至１０％を動脈に放出する

。幾つかの実施形態では、デバイスは、インビボでのバルーンの膨張後に、活性薬剤の１％乃至５％を動脈に放出する。

【０４０９】

本明細書で使用されるように、実施形態に依存して、「膨張後」は、処置部位からのデバイスの取り外し後、合理的にできるだけ早いことを意味する。これは、処置部位からのデバイスの取り外しから約１分、約５分、処置部位からのデバイスの取り外しから１乃至１５分以内、処置部位からのデバイスの取り外しから１乃至１５分以内、処置部位からのデバイスの取り外しから１乃至２０分以内、処置部位からのデバイスの取り外しから１分乃至１時間以内、処置部位からのデバイスの取り外しから１分乃至２時間以内、及び／又は処置部位からのデバイスの取り外しから１分乃至３時間以内、などのタイミングを含み得る。

【０４１０】

＜実施例５：被膜された反転可能なバルーンからのラパマイシンの送達＞

本明細書で提供されるのは、逆にすることができるバルーン及び前記反転可能なバルーンの反管腔側の上に被膜を備えたデバイスであり、ここで、被膜は活性薬剤及び結合剤を備えている。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも３％の活性薬剤を動脈に放出する。

【０４１１】

いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも５％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも７％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも１０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも１５％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも２０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも２５％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも３０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも４０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも５０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、２％から５０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、３％から５０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、５％から５０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、３％から３０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、３％から２５％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、３％から２０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、３％から１５％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、１％から１５％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、１％から１０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、３％から１０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、１％から５％の間の活性薬剤を動脈に放出する。

【０４１２】

反転可能なバルーン（それらは同様に及び／又は代替的に裏返すことができるバルーン

と呼んでもよい）の実施例は参照によって当該明細書に組み込まれている１９９７年１２月３日に出願された米国特許６０３９７２１及び１９８５年８月８日に出願された米国特許４６０６３４７を含むがそれに限定されない。いくつかの実施形態においてバルーンの反管腔表面は膨張の前にコートされ、そして一度被膜されると追跡の間の血流又は追跡し血管壁との接触あるいはその両方、バルーンカテーテルが処置部位、通常はその部位のすぐ近くに配置されるまでバルーンの反管腔側が保護されるようにそのバルーンは反転される。本明細書で使用されるように、“反管腔側”又は“反管腔表面”はバルーンの被膜を持つ部位を意味し、被膜（薬剤）を処置部位又は場所、血管の処置部位の場合、即ち血管の内腔に送達することが意図されている。そのバルーンはその後、反管腔表面が処置部位の範囲内に位置されるように反転状態から戻される。

【０４１３】

ある実施形態においては、バルーンはカテーテルの内側で反転され、そしてそれはインデフレーター又はバルーンの反転から戻すもう一つの形態の圧力、例えば実施形態に限られないがバルーンの遠位末端をバルーン自体を経由して遠位に移動させること、基本的にはバルーンの被膜された側を処置部位へバルーンの被膜された部位が処置部位に隣接するように展開することのいずれかによってカテーテルから押し出されても良い。ある特定の実施形態においてはバルーンはカテーテルの外側で反転され、インデフレーターからの同様の動き及び／又は圧力がそのバルーンの遠位末端を遠位へ移動させることができ、それによってバルーンの被膜された側を処置部位の近くに展開する。いくつかの実施形態において、処置の長さが制御できるようにバルーンは部分的に反転から戻されていても良い、そのバルーンはその後被膜された半管腔表面が処置部位を接触及び／又は拡張するように膨張され、その結果被膜又その一部を処置部位に送達する。

【０４１４】

本明細書に記載された任意のデバイス、被膜及び／又は方法は被膜の送達のため、デバイスを処置部位に配置する前の追跡及び／又は血流及び／又は他の通過中（即ちデバイスの処置部位への送達）の被膜の損失を減らす及び／又は大幅に無くす方法で反転できる型のバルーンと併用できる。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限１％の被膜がバルーンより除去される。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限３％の被膜がバルーンより除去される。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限５％の被膜がバルーンより除去される。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限１０％の被膜がバルーンより除去される。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限１５％の被膜がバルーンより除去される。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限２０％の被膜がバルーンより除去される。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限２５％の被膜がバルーンより除去される。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限３０％の被膜がバルーンより除去される。

【０４１５】

この明細書で使用されているように、実施態様に応じて“膨張の際”は処置部位からのデバイスの除去後に合理的に可能となった直後を意味している。これはデバイスの処置部位からの除去後約１分又は約５分、デバイスの処置部位からの除去後１から１５分の間、デバイスの処置部位からの除去後１から２０分の間、デバイスの処置部位からの除去後１分から１時間の間、デバイスの処置部位からの除去後１分から２時間の間、及び／又はデバイスの処置部位からの除去後１分から３時間の間を含んで良い。

【０４１６】

＜実施例６：シースされ被膜されたバルーンからのラパマイシンの送達＞

本明細書で提供されるのは、バルーン、前記バルーン上の被膜、及びバルーンを覆うシースを備えたデバイスであり、ここで、被膜は活性薬剤及び結合剤を備えている。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも３

％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、シースは取り除かれていても良い。いくつかの実施形態において、シースは被膜を処置部位に暴露するために取り除かれていても良い。いくつかの実施形態において、バルーンが処置部位に到着するまで、シースが被膜を覆っていても良い。いくつかの実施形態において、バルーンが処置部位の近くに及び／あるいはその部位に配置されるまで、シースが被膜を覆っていても良い。いくつかの実施形態において、バルーンが処置部位の近位に着くまで、シースが被膜を覆っていても良い。いくつかの実施形態において、バルーンが処置部位の遠位に着くまで、シースが被膜を覆っていても良いいくつかの実施形態において、バルーンが処置部位にある間、シースが被膜を覆っていても良い。いくつかの実施形態において、被膜（又はその一部）が動脈に放出され、その後バルーンの収縮に続いてシースがバルーン上を移動し、そして被験体から除去される間、被膜されたバルーンが覆われているようにカテーテルが除去されても良い。いくつかの実施形態では、被膜（又はその一部が）動脈に放出され、バルーンが除去された後、シースは取り消された状態で維持されていても良い、そして被験体から除去される間被膜されたバルーンが送達行路（ｔｒａｃｋ）に暴露されているようにカテーテルが除去されても良い。

【０４１７】

本明細書に記載された任意のデバイス、被膜及び／又は方法は被膜の送達のため、デバイスを処置部位に配置する前の追跡及び／又は血流及び／又は他の通過中の被膜の損失を減らす及び／又は実質的に無くす方法（即ちデバイスの処置部位への送達）でシースと併用しても良い。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限１％の被膜がバルーンより除去される。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限３％の被膜がバルーンより除去される。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限５％の被膜がバルーンより除去される。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限１０％の被膜がバルーンより除去される。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限１５％の被膜がバルーンより除去される。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限２０％の被膜がバルーンより除去される。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限２５％の被膜がバルーンより除去される。いくつかの実施形態において、被膜されたバルーンの処置部位への追跡のため、最大限３０％の被膜がバルーンより除去される。

【０４１８】

いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも５％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも７％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも１０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも１５％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも２０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも２５％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも３０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも４０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも５０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、２％から５０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、３％から５０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、５％から５０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態に

おいて、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、３％から３０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、３％から２５％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、３％から２０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、３％から１５％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、１％から１５％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、１％から１０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、３％から１０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、１％から５％の間の活性薬剤を動脈に放出する。

【０４１９】

この明細書で使用されているように、実施態様に応じて“膨張の際”は処置部位からのデバイスの除去後に合理的に可能となった直後を意味している。これはデバイスの処置部位からの除去後約１分又は約５分、デバイスの処置部位からの除去後１から１５分の間、デバイスの処置部位からの除去後１から２０分の間、デバイスの処置部位からの除去後１分から１時間の間、デバイスの処置部位からの除去後１分から２時間の間、及び／又はデバイスの処置部位からの除去後１分から３時間の間を含んで良い。

【０４２０】

＜実施例７：オクルダーを有する被膜されたバルーンからのラパマイシンの送達＞

本明細書で提供されるのは、バルーン、前記バルーン上の被膜、及びオクルダーを備えたデバイスであり、ここで、被膜は活性薬剤及び結合剤を備えている。いくつかの実施形態においてオクルダーは体液（例えば血液）の流れを塞ぐように設計されたフローオクルダーである。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、少なくとも３％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、オクルダーは処置部位において血液の流れを塞ぐ第二のバルーンを備えている。いくつかの実施形態において、バルーンはオクルダーを備え、そのバルーンはフローオクルダー及び被膜された部分の２つの区域を持ち、その場合においてフローオクルダーは処置部位において血液の流れを塞ぐ。いくつかの実施形態において、バルーンは２つの節を持ち、その場合において遠位の節は被膜されており、近位の節がオクルダーである。いくつかの実施形態において、オクルダーはバルーンから近位に配置され、及び／又は部分自体がその上に被膜されている。いくつかの実施形態において、バルーンは２つの節を持ち、その場合において近位の節は被膜されており、遠位の節がオクルダーである。いくつか実施形態においてオクルダーはバルーンから遠位に配置され、及び／又はその部分自体がその上に被膜されている。いくつかの実施形態において、バルーンは処置部位に適した形態をしており、バルーンのオクルダー部位は処置部位において血液の流れを塞ぐのに適した形態をしている。いくつかの実施形態においてオクルダーは処置部位の血流がそれによって塞がれるように、処置部位近傍の処置領域の形態に実質的に形態を合わせる。いくつかの実施形態において、バルーンの遠位と近位のいずれか又は両方が被膜されていないように部分的にのみバルーンは被膜されており、バルーンの前記遠位及び近位末端はオクルダーである。

【０４２１】

この明細書で提供されるのは第一のバルーン、第一のバルーン上の被膜及び第一のバルーンが膨張している間処置部位において血流を塞ぐことのできる第二のバルーンを備えたデバイスである。いくつかの実施形態において、オクルダーはバルーンから近位に配置され、全体及び／又はその部位それ自体の上に被膜がされている。いくつかの実施形態においてオクルダーはバルーンから遠位に配置されており、全体及び／又はその部位それ自体の上に被膜がされている。

【０４２２】

この明細書で提供されるのは第一のバルーン、第一のバルーン上の被膜及び第一のバル

ーンの膨張の前に膨張するように設計された第二のバルーンを備えたデバイスである。いくつかの実施形態においてオクルダーはバルーン部位の膨張の前に、処置部位において血流を塞ぐ。いくつかの実施例において、オクルダーはバルーンから近位に配置され、及び又はその部位それ自体の上に被膜がされている。いくつかの実施形態においてオクルダーはバルーンから遠位に配置されており、及び／又はその部位それ自体の上に被膜がされている。

【０４２３】

いくつかの実施形態において、オクルダーはバルーンではなく、処置部位において血流を塞ぐように設計された別の形態のオクルダーである。いくつかの実施形態において、オクルダーはそれ自体コートされたバルーンの膨張の前に配置できるように、配置可能及び収縮可能でありバルーンの膨張と処置部位への薬剤の送達の後に、バルーンの除去とともに又は処置部位からのバルーンの除去の後に、オクルダーは取り外され取り除くことができる。

【０４２４】

いくつかの実施形態において、オクルダーは明細書の他の部分に記載されているように、明細書に記載の任意の方法及び工程にもとづいて、それ自体の上に第二のコーティングを有し、そして、第二の薬剤及び又はポリマーによる被膜をそれ自体の上に持っている。第二の被膜はいくつかの実施形態において結合剤を備えている。第二の被膜はいくつかの実施形態において結合剤を備えていない。

【０４２５】

いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際少なくとも５％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際少なくとも７％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際少なくとも１０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際少なくとも１５％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際少なくとも２０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際少なくとも２５％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際少なくとも３０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際少なくとも４０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際少なくとも５０％の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際２％から５０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際３％から５０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際５％から５０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際３％から３０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際３％から２５％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際３％から２０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際３％から１５％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際、１％から１５％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際１％から１０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際３％から１０％の間の活性薬剤を動脈に放出する。いくつかの実施形態において、デバイスはインビボにおいてバルーンの膨張の際１％から５％の間の活性薬剤を動脈に放出する。

【０４２６】
＜実施例８：せん断混合を有する及び有さず調製された被膜＞
実施例４に記載されたＦ１５（製剤１５）は多数のロットで生産され様々なラパマイシン：ポリアルギニンの比率を持っていた。ラパマイシン：ポリアルギニンの比率にかかわらず、しかしながら、Ｆ１５の指標となるものはＰＬＧＡすなわち約５０：５０の乳酸：グリコール酸、平均サイズ１．５μｍのシロリムス及び５－１５ｋＤａのポリアルギニンを備えていることである。上記シロリムスは結晶性形状である。以下のラパマイシン：ポリアルギニンの比率がこの実施例で生産された：１：１、５：１、１０：１及び５０：１。

【０４２７】
いくつかのロットにおいて（一般的にＦ１５のロット３の１：１、５：１、１０：１又は５０：１と呼ばれる）製剤の生産方法は図４ａに示された。それらのロットのための方法は以下の通りであった：２５ｍｇのポリ－Ｌ－アルギニン塩酸塩（Ａｌｄｒｉｃｈ Ｐ４６６３）（本明細書においてはポリアルギニンとも呼ばれる）（ｃａｓ ２６９８２－２０－７，５－１５ｋＤａ）を５０ｍＬの脱イオン水に１００ｍＬのボトル中で溶解し、２５０ｍｇのシロリムス（１．５ミクロンの粒径、結晶性形状）を加える（工程４６）。２時間超音波（Ｂｒａｎｓｏｎ １５１０ ｂｅｎｃｈ ｔｏｐ ｕｌｔｒａｓｏｎｉｃ ｃｌｅａｎｅｒ）で処理する（工程４８）。よく懸濁された液体部分を懸濁されていない固体からピペットを用いて手動で分離する（工程５０）。～５０ｍＬの懸濁液を３０分間１０、０００ｒｐｍで遠心分離する（Ｔｈｅｒｍｏ Ｅｌｅｃｔｒｏｎ Ｃｏｒｐ．ＩＥＣ Ｍｕｌｔｉ ＲＦ Ｃｅｎｔｒｉｆｕｇｅ）（工程５２）。沈殿が乾燥しないようにしながら、上清を除く（工程５４）。一定量の非懸濁画分６４が工程５２の遠心分離の後に生じる。濃縮されたポリ－Ｌ－アルギニン塩酸塩の水性溶液を目的の濃度のシロリムス／ポリ－Ｌ－アルギニン塩酸塩の比率を作成するために加えた（工程５６）。沈殿物を振盪及び１０分間の超音波処理により再懸濁する。非凝集シロリムス／ポリアルギニン粉末固体である凍結乾燥物６６を生産するために、懸濁液を凍結乾燥する（Ｆｌｅｘｉ－Ｄｒｙ ＭＰ）（工程５８）。この工程は完了するまで２から３日を要した。この凍結乾燥物６６はＰＬＧＡ、ラパマイシン及びポリアルギニンを備えた被膜されたバルーン６２を作成するためにＰＬＧＡ被膜をされたバルーンの上に粉状体（この明細書で記載のように乾燥被膜）でｅＳＴＡＴ被膜された。ここでラパマイシンは結晶状形態である。

【０４２８】
比率形成工程のために、前記の比率は以下のように作成される：９５ｍＬのマスターバッチ（４の超音波処理された溶液のよく懸濁された部分）、見積りで～５ｍｇ／ｍＬの固体は５の部分に分けられた。シロリムスとポリアルギニンの比率で５０：１の比率のために、２０ｍＬの水が一番目の１８ｍＬの部分に加えられ、それは超音波処理で再懸濁され凍結乾燥の結果、５０．３ｍｇの凍結乾燥物が作成された。シロリムスとポリアルギニンの比率で１０：１の比率のために、９ｍｇのポリアルギニンが２０ｍＬの水に溶解され、二番目の１８ｍＬの部分に加えられ、それは超音波処理で再懸濁され凍結乾燥の結果、１１６．６ｍｇの凍結乾燥物が作成された。シロリムスとポリアルギニンの比率で５：１の比率のために、１８ｍｇのポリアルギニンが２０ｍＬの水に溶解され、三番目の１８ｍＬの部分に加えられ、それは超音波処理で再懸濁され凍結乾燥の結果、１２７．４ｍｇの凍結乾燥物が作成された。シロリムスとポリアルギニンの比率で１：１の比率のために、９０ｍｇのポリアルギニンが２０ｍＬの水に溶解され、四番目の１８ｍＬの部分に加えられ、それは超音波処理で再懸濁され凍結乾燥の結果１４２．４ｍｇの凍結乾燥物が作成された。

【０４２９】
いくつかのロットにおいては（一般的にＦ１５のロット４　５：１又は１０：１と呼ばれる）、ラパマイシンとポリアルギニンの比において５：１の比率をもつＦ１５製剤及びラパマイシンとポリアルギニンの比において１０：１の比率をもつ及びＦ１５製剤の生産方法は以下の通りであった。２５ｍｇ（１０：１）又は５０ｍｇ（５：１）のポリアルギ

ニン塩酸塩（アルドリッチＰ４６６３９）（ｃａｓ　２６９８２－２０－７）（５－１５ｋＤａ）（またポリアルギニンと呼ぶ）を２０ｍＬバイアル中で２５ｍＬの脱イオン水で溶解する。２５０ｍｇのシロリムス（１．５ミクロン粒径）を加える。マイクロミキサーヘッドアタッチメントを使用して実験用ミキサー（Ｓｉｌｖｅｒｓｏｎ　Ｌ４ＲＴ）中で１０，０００ｒｐｍで懸濁液を形成するよう１０分間混合する（この混合はほとんど又は全く沈殿を残さない）。このミキサーは機械的混合のための羽根車を有する高せん断ミキサーである。このミキサーを残渣の物質を回収するために２５ｍＬの純水とともに作動させる（水洗浄）。懸濁液を洗浄水と混ぜ合わせる。懸濁液を非凝集シロリムス／ポリアルギニン粉状体を作成するために凍結乾燥する（Ｆｌｅｘｉ－Ｄｒｙ　ＭＰ）。この工程は完成するまで２－３日間を要した。この凍結乾燥物６６はＰＬＧＡ、ラパマイシン及びポリアルギニンを備えた被膜されたバルーン６２を作成するためにＰＬＧＡ被膜をされたバルーンの上に粉状体（この明細書で記載のように乾燥被膜）でｅＳＴＡＴ被膜された。ここでラパマイシンは結晶状形態である。

【０４３０】

実際の被膜されたバルーン中に見られるラパマイシンの量は決定され、実際のラパマイシン：ポリアルギニン比率を決定するために使用することができた（明細書中の他の場所に記載された目的の比率とは異なる）。それぞれのバルーン中のシロリムスの量を測定するために、紫外線－可視光分光法（ＵＶ－Ｖｉｓ）が採用された。焼結の後被膜されたバルーンはカテーテルワイヤーからバルーンに結合したままのワイヤーを１／４だけ残して切断される（上記のシロリムスは切断前に除去される）。バルーンは４ｍＬのエタノール又はメタノール（シロリムスはエタノールに５０ｍｇ／ｍＬまで溶解する）を含む個々の５ｍＬシンチレーションバイアル中に置かれる。シロリムスをバルーンから除去するため３時間超音波処理する。超音波処理の後、ＵＶ－Ｖｉｓが実行される。シロリムスがトリエン（３つの２重結合を含む）であるのため、それは３波長でＵＶ吸収を示す。：１つの主要なピークは２７７ｎｍで２つのそれよりは小さなピークは２６７ｎｍと２８８ｎｍであった。すぐにナイロンバルーンと交換した被膜されていないゴースト（Ｕｎｃｏａｔｅｄ　ＧＨＯＳＴ　ｒａｐｉｄ　ｅｘｃｈａｎｇｅ　ｎｙｌｏｎ　ｂａｌｌｏｏｎ）とＰＬＧＡもまたエタノール中で個々に超音波処理され、それらはシロリムスの測定に対する干渉する抽出物を示さなかった。被膜されていないバルーンの２７７ｎｍでの吸光からシロリムスの吸光を差し引いたものが標準曲線とともに被膜されたバルーン当たりのシロリムスの量を計算するために用いられた。バルーン当たりのシロリムス量のバッチでの平均（μｇで測定された）を分析するためにバッチ中の１２の被膜されたバルーン中の標準の３がＵＶ－Ｖｉｓ分析された。ＵＶ－Ｖｉｓ分析は被膜中のポリマー（この実施例ではＰＬＧＡ）の存在の決定及び／又は定量のために使用することができた。ロット３及び４のＵＶ－Ｖｉｓ試験は被膜されたバルーン中のポリアルギニンとラパマイシンの両方の存在を明らかにした。ロット３のために以下の実際の比率が決定された。：ロット３　１：１（理想値）実測値は約１．３：１であった、ロット３　５：１（理想値）実測値は約７．１：１であった。ロット３　１０：１（理想値）実測値は約１４．３：１であった、ロット３　５０：１（理想値）約４３．１：１であった、同様にロット４　５：１（理想値）実測値は約６．１：１であった。

【０４３１】

Ｆ１５のロット３の被膜されたバルーンはラパマイシンがウサギの腸骨動脈に７２時間保持されるかどうか、どれくらい保持されるかを評価するため、ウサギ研究における動物の動脈に送達された。被膜されたバルーン製剤を以下の表１８に示す。

【０４３２】

【表１８】

表18:

シロリムス:ポリアルギニン比率	シロリムス /バルーン(μg) (n=6)*	被膜の外観
1:1	65.37 ± 3.84	透明、斑点あり
5:1	79.02 ± 9.83	半透明、とても厚い
10:1	89.71 ± 5.27	半透明、とても厚い
50:1	81.28 ± 4.61	半透明、とても厚い

* バルーンのプリーツ加工／折り畳む前及び滅菌前のUV－Vis分析に基づいた平均シロリムス濃度

【０４３３】
この研究のデザインを表１９に示した。
【０４３４】
【表１９】

表19:

被験物質	動物	動物あたりの血管数	動物あたりの血液PK	解剖時点
F15シロリムス：ポリアルギニン比率 ：1:1, 5:1, 10:1, 50:1	n=3 (比率ごとに)	n=2 露出ウサギ腸管動脈	n=2 時点 ベースライン／解剖前	3日 (± 5%)
合計	12	24	24	3日 (± 5%)

配置されたバルーン、血液サンプル及び露出された腸骨動脈のシロリムスレベルを分析した。
【０４３５】
以下の結果は表２０、２１、２２に示すように決定された。ほとんどの保持時間はＦ１５のロット３の１０：１比率より得られた。シロリムスの血中濃度は３日目まで１ｎｇ／ｍＬ未満であった。
【０４３６】
【表２０】

表 20:

F15比率	動脈シロリムス濃度(ng/mg)	SD	動脈当たりのシロリムス総量 (μg)	SD
F15 1:1ロット3, n=6	1.52	2.63	0.022	0.035
F15 5:1ロット3, n=6	0.67	0.53	0.013	0.011
F15 10:1ロット3, n=6	1.77	1.18	0.041	0.030
F15 50:1ロット3, n=6	0.63	0.18	0.010	0.003

【０４３７】
【表２１】

表21:

F15比率	配置後のバルーン上のシロリムス濃度 (ug)	% シロリムス放出／減少 *
1:1ロット3	20.6 ± 9.8 (n=6)	68.9 ± 14.0% (n=6)
5:1ロット3	37.9 ± 6.3 (n=6)	52.0 ± 7.8% (n=6)
10:1ロット3	41.3 ± 7.2 (n=6)	53.7 ± 9.1% (n=6)
50:1ロット3	45.4 ± 6.9 (n=6)	44.2 ± 8.6% (n=6)

*シロリムスのバルーンバッチ平均に基づく。
【０４３８】

被膜されたバルーンのシロリムスの量は以下に示す：Ｆ１５（１：１，ロット３）バルーン上に被膜されたシロリムス＝６５．３７±３．８４、Ｆ１５（５：１，ロット３）バルーン上に被膜されたシロリムス＝７９．０２±９．８３、Ｆ１５（１０：１，ロット３）バルーン上に被膜されたシロリムス＝８９．７１±５．２７、Ｆ１５（５０：１，ロット３）バルーン上に被膜されたシロリムス＝８１．２８±４．６１。

【０４３９】

【表２２】

表22:

F15比率	全血中のシロリムス濃度 (ng/mL)	推定血中シロリムス総量 (μg) *
1:1ロット3	0.29 ± 0.03 (n=3)	0.054 ± 0.01 (n=3)
5:1ロット3	0.50 ± 0.15 (n=3)	0.096 ± 0.03 (n=3)
10:1ロット3	0.43 ± 0.12 (n=3)	0.081 ± 0.02 (n=3)
50:1ロット3	0.38 ± 0.08 (n=3)	0.064 ± 0.01 (n=3)

* 1kg当たり56mLの血液に基づく。 BQL＝定量限界(0．1ng／ml)未満。

【０４４０】

Ｆ１５のロット４の被膜されたバルーンはラパマイシンがウサギの腸骨動脈に７２時間保持されるかどうか、どれくらい保持されるかを評価するため、ウサギ研究における動物の動脈に送達された。

【０４４１】

本明細書に提供されるのは、バルーンを備えた医療用デバイスの少なくとも部分を被膜する方法、ここで医療用デバイスのバルーンへの被膜の形成は活性薬剤及び結合剤を備える、ここで工程は：結合剤を結合剤試薬を作成するために溶解する工程、結合剤を活性薬剤と組み合わせる工程、組み合わせた結合剤と活性薬剤を高せん断ミキサーで混合する工程、組合わされた結合剤と活性薬剤の混合された懸濁液を形成する工程、懸濁液を凍結乾燥することにより活性薬剤と結合剤の凍結乾燥物を作成する工程、ｅＳＴＡＴプロセスを使用してバルーンを紛状体の凍結乾燥物で被膜する工程を備え、ここでバルーンを被膜する活性薬剤は結晶状形態を備えている。

【０４４２】

いくつかの実施形態において、高せん断ミキサーは機械式ミキサーである。いくつかの実施形態において上記機械式ミキサーは羽根車、プロペラ及び／又は高速のこぎりを備えている。いくつかの実施形態において上記機械式ミキサーは高圧ポンプを備えている。いくつかの実施形態において高せん断ミキサーは音波ミキサーである。いくつかの実施形態において上記音波ミキサーはソニケーターである。いくつかの実施形態において上記音波ミキサーは卓上型水槽式ソニケーターである。いくつかの実施形態において上記音波ミキサーは超音波ミキサーである。いくつかの実施形態において上記ソニケーターはメガソニックミキサーである。

【０４４３】

いくつかの実施例において上記機械式ミキサーは粒子を相互作用チャンバーに４００ｍ／ｓのスピードで押し込む高圧ポンプ（４００００ｐｓｉ（２５７８ｂａｒ）まで）を備える。上記相互作用チャンバーは改変されたマイクロチャネルを備える。そのチャンバーの内部で生産物は一貫した衝突とせん断力に暴露され，その後冷却される。

【０４４４】

高せん断ミキサーは通常は混ざらない一つの層又は原料（液体、固体、気体）を主要な連続した層（液体）へ拡散あるいは移動させる。いくつかの実施形態の機械式ミキサーは一連の固定子又はローター及び固定子として知られる固定要素を備えた高せん断ミキサー、ローター又は羽根車であり、そしてそれは溶液を含んだタンク又は溶液が通過するパイプのどちらかでせん断を作るために使用する。高せん断ミキサーはエマルジョン、懸濁液、リオゾル（液体中に拡散する気体）又は粒状の産物を作成するために使用されても良い

。
【０４４５】
一つの領域の液体は隣接した領域と比較して異なった速度で移動するとき、せん断を受ける。いくつかの実施形態において、機械式ミキサーは高せん断ミキサーで有り、高せん断ミキサーは通常、電力で動作する回転羽根車又は高速ローターあるいは一連のそのような羽根車か直列ローターのシリーズを、液体を「働かせるため」、流れ及びせん断を作り出すために使用する。先端での速度又はローターの直径の外側の液体の速度はローターの中心部の速度よりも早くなり、そしてその速度の違いがせん断を作り出す。
【０４４６】
固定部分がローターと併用して用いられても良く、それは固定子と呼ばれる。固定子は近接－距離のずれをローターとそれ自身の間に作りだし、極度に高いせん断区画をローターから物質が出てくるようにする。このローターと固定子を組み合わせたものはしばしば混合ヘッド又はジェネレータと呼ばれる。大きなローター－固定子高せん断ミキサーは多くのジェネレータを含んでいても良い。
【０４４７】
いくつかの実施形態において上記機械式ミキサーはバッチ式高せん断ミキサーを備えている。バッチ式高せん断ミキサーにおいて、混合される要素（非混和性液体又は液体中の粉状体）は上部からタンクの底部の回転シャフト上にミキサーを有する混合タンクに供給される。バッチ式高せん断ミキサーは同じ電力で直列ローター－固定子の約２倍の速度で与えられた体積の物質を処理でき、そのようなミキサーは体積当たりの処理量が主要な要求の場合に使用し続けられ、空間は限定されない。粘質の溶液を混合するとき、生産物のいくらかはタンク内に残され、洗浄の必要がある。しかしながら、運転操作中の一部としてタンクを洗浄するバッチ式ミキサーのデザインがある。いくつかの高せん断ミキサーは乾燥状態で動作するようデザインされており、タンクが必要とする洗浄の量に制限がある。
【０４４８】
いくつかの実施形態において、機械式ミキサーは直列式高せん断ローター－固定子ミキサーを備える。一般的に言えばこのバージョンは、バッチ式高せん断ミキサーと同じローターと固定子を使用し注入口と出口の接続を備えた筐体に設置される。その後、ローターはシャフトシールを通じて動かし、それゆえローター－固定子ミキサーは遠心分離器のポンプデバイスのように振る舞う。それは直列高せん断ローター－固定子ミキサーであり、ローターと固定子の列が一方に注入口と他の端に出口を備えた筐体に含まれており、そしてローターはシールを介して動かされる。混合される成分はジェネレータの列を通じて連続した流れで引き込まれ、そしてその全体は遠心分離器のポンプデバイスのように動作する。直列高せん断ミキサーはより制御された混合環境を提供し、それは場所を取らず、連続したプロセスの一部として使用できる。直列高せん断ミキサーに一回以上通過することによって均一な混合を得ることができる。直列ミキサーは連続した流れに配置されているためその混合はバッチ式の形態の場合に比べて制御されており、それゆえその高せん断領域を通した回数がモニター可能である。
【０４４９】
粉状体導入に対応している直列ローター－固定子ミキサーは、実質的に任意の大きさのいくつもの混合管を供給するために柔軟性、使用性及び可搬性を提供する。その簡単な操作と簡便性は物質の取り扱いを単純にする一方、装置の実用性を最大にできる。
【０４５０】
真空ポンプとホッパーを使用するとき、粉状体を液体の流れに組み入れる場合、直列高せん断ミキサーは効果的な方法である。本来なら高せん断粉状体インダクターとして知られるが、これらのシステムはこのプロセスを中二階（ｍｅｚｚａｎｉｎｅ）で重い荷物で作業する代わりに底面高さに保つ利点がある。高せん断インダクターシステムはまた多数のタンクを容易に取り替えることができることを提供する。
【０４５１】

高せん断造粒機は直列又はバッチ式高せん断ミキサー及び流動床乾燥機のプロセスアレイからなる。造粒プロセスにおいては混合物の固体成分のみが必要とされる。液体はプロセスを補助するためだけに用いられる。高せん断ミキサーは固体の物質を目的の大きさの粒径に加工し、混合物は乾燥ベッドへと送られ、そこで液体は除かれ、粒子状の生産物が残される。

【０４５２】

超高せん断直列ミキサーにおいて、高せん断混合は一回あるいは複数回のローター－固定子の列への通過によって行われる。このミキサーは生産物に高せん断を受けさせ、通常のローター－固定子ミキサーより多数のせん断を受けさせ、特に狭い粒径を生産する。マイクロメートル以下の粒径が超高せん断技術を用いて可能である。これを達成するために装置は正確に加工された孔又はスロットを備えた固定子を備え、それを生産物はローターによって通過させられる。このローター－固定子列は流れの勢いが変化し（例えば固定子を通って横側に動かす）、一回の通過でより多くの加工を可能にする。

【０４５３】

高せん断ミキサーは自然には混合しない材料の標準の混合物を作成するために用いられても良い。全体の溶液が２以上の溶液から構成されている場合、最終の結果はエマルジョンである。固体と液体で構成されている場合はそれは懸濁液と呼ばれ、ガスが液体全体に分散している場合はリオゾルと呼ばれる。それぞれの分類は均一であってもそうでなくても良く、インプットされるエネルギー量による。

【０４５４】

標準の混合を得るために、平衡混合の技術が用いられても良い。一度混合した独特の生産物が特性を獲得するように、どれだけ長く生産物が加工されようともそれはその後大きくは変化しないように目的の特性を特定する。分散としてこれは平衡粒径である。エマルジョンとしてこれは平衡液滴サイズである。平衡混合を達成するために必要な混合の量はタンクの回転率－一定体積の物質が高せん断領域を通過しなければならない回数として決定される。

【０４５５】

いくつかの実施形態では音波ミキサーはソニケーターを備える。いくつかの実施形態においては音波ミキサーは卓上水槽を備えたソニケーターのベースである。いくつかの実施形態においては、音波ミキサーは超音波ミキサーを備える。超音波ミキサーは任意の１以上の周波数を使用しても良い、少なくとも約１８ｋＨｚ、少なくとも約２０ｋＨｚ、４００ｋＨｚ以下、５００ｋＨｚ以下、約１８ｋＨｚから４００ｋＨｚ、約２０ｋＨＺから５００ｋＨｚ、最大約４００ｋＨｚ、及び最大約５００ｋＨｚ。いくつかの実施形態においては、音波ミキサーはメガソニックミキサーである。メガソニックミキサーは任意の１以上のメガソニック周波数を使用しても良い、少なくとも約５００ｋＨｚ、少なくとも約７００ｋＨｚ、少なくとも８００ｋＨｚ、約５ＭＨｚ以下、約４ＭＨｚ以下、約５００ｋＨｚから約５ＭＨｚ、約７００ｋＨｚから約４ＭＨｚ、最大約５ＭＨｚ、最大約４ＭＨｚ、少なくとも約１ＭＨｚ、及びＭＨｚ範囲の任意の周波数。

【０４５６】

いくつかの実施形態においては活性薬剤と結合剤の比率は以下を目的の比率とする：１：１、１：２、１：３、１：４、１：５、１：１０、１：２０、２：１、３：１、４：１、５：１、１０：１、１５：１、２０：１、３：２、２：３、５：２、５：３、２：５、又は３：５。いくつかの実施形態において、活性薬剤と結合剤の実際の比率は、理想の比率の＋／－１０％、理想の比率の＋／－２０％、理想の比率の＋／－２５％、理想の比率の＋／－３０％である。いくつかの実施形態においては医療機器によるＵＶ－ｖｉｓ試験によって実際の比率は計算される。

【０４５７】

いくつかの実施形態においてはデバイスのバルーンが動脈にインビボで送達されるとき、少なくとも３％の活性薬剤が動脈の組織に移行する。いくつかの実施形態においては、少なくとも５％の活性薬剤が動脈の組織に移行する。いくつかの実施形態においては、少

なくとも１０％の活性薬剤が動脈の組織に移行する。

【０４５８】

いくつかの実施形態において、結合剤は少なくとも以下の１つを備える：ポリアルギニン、ポリアルギニン９－Ｌ－ｐＡｒｇ、ＤＥＡＥ－デキストラン（ジエチルアミノエチルセルロースデキストラン）、ＤＭＡＢ（ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド）、ＰＥＩ（ポリエチレンイミン）、ＴＡＢ（テトラドデシルアンモニウムブロミド）、及びＤＭＴＡＢ（ジメチルジテトラデシルアンモニウムブロミド）。

【０４５９】

いくつかの実施形態においては、結合剤の平均分子量は制御される。いくつかの実施例においては、被膜中の活性薬剤の大きさは制御される。

【０４６０】

いくつかの実施例においては、活性薬剤はシロリムスで有りそこでシロリムスは少なくとも以下の平均的な大きさを有する：約１．５μｍ、約２．５μｍ、約６４５ｎｍ、約１００－２００ｎｍ、他の制御された大きさ、又はそれらの併用。いくつかの実施形態においては、活性薬剤はシロリムスで有り、ここで少なくとも７５％のシロリムスは１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、又は他の制御された大きさである。いくつかの実施形態においては、活性薬剤はシロリムスで有り、ここで少なくとも５０％のシロリムスは１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、又は他の制御された大きさである。いくつかの実施形態においては、活性薬剤はシロリムスで有り、ここで少なくとも９０％のシロリムスは１．５μｍ、２．５μｍ、６４５ｎｍ、１００－２００ｎｍ、又は他の制御された大きさである。いくつかの実施形態においては被膜はナノ粒子を含み、及びそのナノ粒子は活性薬剤とポリマーを含んでも良い。

【０４６１】

いくつかの実施形態において、被膜はＰＬＧＡを備え、５０：５０の乳酸：グリコール酸を備える。いくつかの実施形態において、被膜は活性薬剤と結合剤を約１０：１の比率で備え、ここで活性薬剤はシロリムスを備え、結合剤はポリアルギニンを備える。いくつかの実施形態において、シロリムスは１．５μｍ又は２．５μｍの平均大きさを持つ。いくつかの実施形態において、ポリアルギニンの平均分子量は７０ｋＤａである。いくつかの実施形態において、ポリアルギニンの平均分子量は５－１５ｋＤａである。いくつかの実施形態において、活性薬剤及び結合剤はバルーンへの被着の前に凍結乾燥される。いくつかの実施形態において少なくとも約２ｎｇ／ｍｇの活性薬剤、少なくとも約３ｎｇ／ｍｇの活性薬剤、少なくとも約５ｎｇ／ｍｇの活性薬剤、少なくとも約１０ｎｇ／ｍｇの活性薬剤、少なくとも約２０ｎｇ／ｍｇの活性薬剤、少なくとも約３０ｎｇ／ｍｇの活性薬剤及び／又は少なくとも約４０ｎｇ／ｍｇの活性薬剤はバルーンの膨張の７２時間後に動脈組織に見られる。

【０４６２】

いくつかの実施形態においてはインビボの測定はバルーンを豚の動脈内で１分間で膨張させ、動脈内のバルーンの膨張の５分後に測定されたバルーン上に残った被膜のＵＶ－Ｖｉｓ評価によって、動脈に移行した活性薬剤の量が決定される。いくつかの実施形態においてはインビボの測定はバルーンをウサギの動脈内で１分間で膨張させる、動脈における膨張の５分後のバルーンに残された被膜のＵＶ－ｖｉｓ評価によって動脈に移行した活性薬剤の量が決定された。

【０４６３】

いくつかの実施形態においてデバイスは少なくとも以下の１つを放出する：インビボにおいてバルーンの膨張の際５％の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際７％の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際１０％の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際１５％の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際２０％の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際２５％の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際２５％の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際３０％の活性薬剤を動脈へ、インビボにおい

てバルーンの膨張の際４０％の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際５０％の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際２％から５０％の間の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際３％から５０％の間の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際５％から５０％の間の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際３％から３０％の間の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際３％から２５％の間の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際３％から２０％の間の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際３％から１５％の間の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際１％から１５％の間の活性薬剤を動脈へインビボにおいて、バルーンの膨張の際１％から１０％の間の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際３％から１０％の間の活性薬剤を動脈へ、インビボにおいてバルーンの膨張の際１％から５％の間の活性薬剤を動脈へ放出する。

【０４６４】

いくつかの実施形態においては少なくとも以下の一つである：最大１％の被膜が被膜されたバルーンの処置部位への追跡のためにバルーンから除かれる、最大５％の被膜が被膜されたバルーンの処置部位への追跡のためにバルーンから除かれる、最大１０％の被膜が被膜されたバルーンの処置部位への追跡のためにバルーンから除かれる、最大１５％の被膜が被膜されたバルーンの処置部位への追跡のためバルーンからに除かれる、最大２０％の被膜が被膜されたバルーンの処置部位への追跡のためにバルーンから除かれる、最大２５％の被膜が被膜されたバルーンの処置部位への追跡のためにバルーンから除かれる、最大３０％の被膜が被膜されたバルーンの処置部位への追跡のためにバルーンから除かれる。

【０４６５】

この明細書に提供されているデバイスはこの明細書に提供されている任意の方法に基づいて作成され、本明細書に記載されているような特徴を持つ。

【０４６６】

＜実施例９：シロリムスで被膜されたバルーンの動物（ウサギ）研究＞

製剤３、１９、２０、２１、２２、２３をバルーンに被膜し、該バルーンをウサギ腸骨動脈内で膨張させた。そしてこれらの動脈を膨張から５分後、７２時間後及び１４日後に研究した。製剤３、１９、２０、２１、２２又は２３がその上に被膜された薬物被膜バルーンからのシロリムスがウサギ腸骨動脈内で７２時間及び１４日間維持された場合、対象を評価した。製剤、被膜組成物、バルーン当たりの被膜されるシロリムスの量（μｇ）、サンプルの規模（ｓａｍｐｌｅ　ｓｉｚｅ）（ｎ）及びバルーン上の被膜の外観を表２３に示した。研究の概要は表２４に示した。

【０４６７】

【表２３】

表23

製剤	被膜組成物 *	シロリムス/バルーン(μg)**	被膜の外観
F3 (ロット3)	シロリムス(1.5μm), PLGA, ポリアルギニン70 kDa	114.49 ± 25.18 (n=18)	半透明、とても厚い
F19 (ロット1)	シロリムス(1.5μm),ポリアルギニン5-15 kDa	138.99 ± 19.33 (n=8)	透明、斑点有り
F20 (ロット1)	シロリムス(1.5μm), 25% PLGA, ポリアルギニン5-15 kDa	223.36 ± 80.21 (n=15)	不透明、非常に厚い
F21 (ロット1)	シロリムス(1.5μm), プルラン200 kDa, ポリアルギニン5-15 kDa	118.29 ± 27.23 (n=15)	透明、厚い、斑点有り
F22 (ロット1)	シロリムス(1.5μm),ウルトラヴィスト, ポリアルギニン5-15 kDa	85.19 ± 13.20 (n=6)	透明、薄い、斑点有り
F23 (ロット1)	シロリムス(1.5μm), 25% PLGA, プルラン200 kDa,ポリアルギニン5-15 kDa	143.97 ± 33.58 (n=6)	半透明、厚い

* 全ての製剤においてシロリムス:ポリアルギニンの比率は10:1である。

** シロリムス／バルーンはバルーンのプリーツ加工／折り畳み及び滅菌の前のUV－Visに基づく。

【０４６８】

【表２４】

表24

ミセルDCB製剤	動物	各動物の処置した血管	血液PK	解剖時点
製剤 3	各時点で3	2つのバルーンが1つの60秒の膨張を介してミセルDCBで処置された腸骨動脈を露出させた。	2 (ベースライン／解剖前)	5分、3日、14日 (± 5%)
製剤 19				
製剤 20				3日 (± 5%)
製剤 21				
製剤 22				
製剤 23				
合計	30動物	60血管	60 血液	5分、3日、14日 (± 5%)

配置したバルーン、血液サンプル、露出された腸骨動脈のシロリムスレベルを分析した。

＊ 14日目の血液サンプルは3日目の血液サンプルで薬物が検出された時にのみ分析に送った。

** 14日目の動物は、3日目の動脈内薬物レベルに基づいて、後の時点で屠殺した。

【０４６９】

研究の結果として、３日目の動脈内で製剤３及び２０が最も維持されることが見出された。残りの製剤は動脈中の高いレベルでの維持を提供しなかった。５分間の維持の結果は、Ｆ３（ｗ／ＰＬＧＡ）と比較してＦ１９（ＰＬＧＡなし）はその２倍まで維持されることを示した。３日間の維持の結果は、Ｆ３とＦ２０が同じレベル（～４ｎｇ／ｍｇ）で維持されていることを示した。維持のばらつきは全ての製剤において見られた。全血検査の結果は、３日目には血中のシロリムス濃度は１ｎｇ／ｍｌを下回ったことを示した。バルーンからの薬物放出の結果は、７０％から９７％のシロリムスが製剤に依存して放出されることを示した。

【０４７０】

濃度ｎｇ／ｍｌとして表わされる動脈におけるシロリムスの維持又はμｇとして表わされる動脈当たりのシロリムスの総量を表２５に示した。ｎｇ／ｍｌとして表わされる全血シロリムス濃度、μｇとして表わされる血中のシロリムス推定総量を表２６に示した。全

血シロリムス検出の定量限界は０．１ｎｇ／ｍｌである。バルーンシロリムスレベル（配置後バルーン上で試験した）、及び放出又は減少したシロリムスの算出された割合（％）は表２７で提供される。放出又は減少したシロリムスの割合（％）の算出は、それぞれ各製剤のバルーン上のシロリムスのバッチ平均に基づくものである。

【０４７１】

【表２５】

表 25.

製剤	動脈内シロリムス濃度 (ng/mg)	各動脈のシロリムス総量 (μg)
F3: 5分 シロリムス (1.5μm), PLGA, ポリアルギニン70 kDa	47.6 ± 30.1 (n=6)	1.2 ± 0.8 (n=6)
F19: 5分 シロリムス (1.5μm), ポリアルギニン 5-15 kDa	88.1 ± 97.6 (n=6)	2.5 ± 3.1 (n=6)
F3: 3日 シロリムス (1.5μm), PLGA, ポリアルギニン70 kDa	4.6 ± 5.1 (n=6)	0. 103 ± 0.117 (n=6)
F19: 3日 シロリムス (1.5μm), ポリアルギニン 5-15 kDa	0.30 ± 0.26 (n=6)	0.008 ± 0.007 (n=6)
F20: 3日 シロリムス (1.5μm), 25% PLGA, ポリアルギニン5-15 kDa	3.8 ± 5.1 (n=6)	0.089 ± 0.119 (n=6)
F21: 3日 シロリムス (1.5μm), プルラン 200 kDa, ポリアルギニン5-15 kDa	0.11 ± 0.05 (n=6)	0.003 ± 0.002 (n=6)
F22: 3日 シロリムス (1.5μm),ウルトラヴィスト, ポリアルギニン 5-15 kDa	0.34 ± 0.17 (n=6)	0.008 ± 0.004 (n=6)
F23: 3日 シロリムス (1.5μm), 25% PLGA, プルラン 200 kDa, ポリアルギニン 5-15 kDa	1.2 ± 1.9 (n=6)	0.028 ± 0.040 (n=6)

【０４７２】

【表２６】

表26.

製剤:時点	全血中のシロリムス濃度 (ng/mL)	血中のシロリムス推定総量 (μg) *
F3: 5分 - シロリムス(1.5μm), PLGA, ポリアルギニン70 kDa	6.02 ± 1.43 (n=4)	1.49 ± 0.39 (n=4)
F19: 5分 - シロリムス (1.5μm), ポリアルギニン5-15 kDa	25.47 ± 10.08 (n=3)	6.12 ± 2.43 (n=3)
F3: 3日 - シロリムス (1.5μm), PLGA, ポリアルギニン70 kDa	0.38 ± 0.26 (n=3)	0.09 ± 0.06 (n=3)
F19: 3日 - シロリムス (1.5μm), ポリアルギニン5-15 kDa	0.34 ± 0.08 (n=3)	0.08 ± 0.02 (n=3)
F20: 3日 - シロリムス (1.5μm), 25% PLGA, ポリアルギニン5-15 kDa	0.66 ± 0.26 (n=3)	0.15 ± 0.06 (n=3)
F21: 3日 - シロリムス (1.5μm), プルラン 200 kDa, ポリアルギニン5-15 kDa	0.39 ± 0.02 (n=3)	0.09 ± 0.01 (n=3)
F22: 3日 - シロリムス (1.5μm), ウルトラヴィスト, ポリアルギニン5-15 kDa	0.23 ± 0.05 (n=3)	0.05 ± 0.02 (n=3)
F23: 3日 - シロリムス (1.5μm), 25% PLGA, プルラン 200 kDa, ポリアルギニン 5-15 kDa	0.68 ± 0.13 (n=3)	0.15 ± 0.02 (n=3)

* 1 kg 当たり56ml血液に基づく。

【０４７３】

【表２７】

表 27

製剤	配置後のバルーン上のシロリムス濃度 (ug)	% シロリムス放出／減少 *
F3 - シロリムス(1.5μm), PLGA,ポリアルギニン70 kDa	36.5 ± 7.9 (n=20)	69.7 ± 7.7% (n=20)
F19- シロリムス (1.5μm),ポリアルギニン5-15 kDa	6.9 ± 2.1 (n=18)	95.0 ± 1.5% (n=18)
F20 - シロリムス(1.5μm), 25% PLGA, ポリアルギニン 5-15 kDa	27.9 ± 8.6 (n=6)	87.4 ± 3.4% (n=6)
F21 - シロリムス(1.5μm), プルラン 200 kDa, ポリアルギニン 5-15 kDa	3.9 ± 1.5 (n=6)	96.8 ± 1.2% (n=6)
F22 - シロリムス (1.5μm), ウルトラヴィスト, ポリアルギニン 5-15 kDa	5.1 ± 0.8 (n=6)	93.9 ± 0.9% (n=6)
F23 - シロリムス(1.5μm), 25% PLGA, プルラン 200 kDa, ポリアルギニン5-15 kDa	21.0 ± 6.0 (n=6)	85.3 ± 3.6% (n=6)

*シロリムスのバルーンバッチ平均に基づく。

【０４７４】

製剤３の複数のロットを、一般的なシロリムスのサイズのばらつき及びその効果（例えば２．５ミクロンの平均サイズを有するシロリムス対１．５ミクロンの平均サイズを有するシロリムス）を評価した。結果を表２８、２９及び３０に示す。表２８での濃度は正常化された動脈重量である０．０２５ｇを用いて正常化した。放出又は減少したシロリムスの割合（％）の算出は、それぞれ各製剤のバルーン上のシロリムスのバッチ平均に基づくものである。全血シロリムス検出の定量限界は０．１ｎｇ／ｍｌである（表３０において）。

【０４７５】

【表２８】

表28

製剤組成物	5分 シロリムス濃度 (ng/mg)	24時間 シロリムス濃度 (ng/mg)	72時間 シロリムス濃度 (ng/mg)
F3 (ロット1) - (PLGA, シロリムス 2.5 μm, ポリアルギニン70 kDa)	119.2 ± 57.6 (n=6)	32.9 ± 18.0 (n=8)	8.1 ± 5.7 (n=6)
F3 (ロット2) - (PLGA, シロリムス 1.5 μm, ポリアルギニン70 kDa)	38.6 ± 16.3 (n=2)	48.5 ± 63.7 (n=2)	41.1 (n=1)
F3 (ロット3) - (PLGA, シロリムス 1.5 μm, ポリアルギニン70 kDa)	47.6 ± 31.4 (n=6)	N/A	4.1 ± 4.7 (n=6)

【０４７６】

【表２９】

表29

製剤組成物	配置前のバルーン上のシロリムス (ug)	配置後のバルーン上のシロリムス (ug)	% シロリムス 放出／減少 *
F3 (ロット1) - (PLGA, シロリムス 2.5 μm, ポリアルギニン70 kDa)	89.5 ± 19.6 (n=9)	27.6 ± 9.1 (n=20)	68.4 ± 15.4% (n=20)
F3 (ロット2) - (PLGA, シロリムス 1.5 μm, ポリアルギニン70 kDa)	128.7 ± 26.9 (n=42)	56.8 ± 15.6 (n=6)	59.0 ± 8.6% (n=6)
F3 (ロット3) - (PLGA, シロリムス 1.5 μm, ポリアルギニン70 kDa)	114.5 ± 25.2 (n=18)	36.5 ± 7.9 (n=20)	69.7 ± 7.7% (n=20)

* シロリムスのバルーンバッチ平均に基づく。

【０４７７】

【表３０】

表30

製剤組成物	全血中のシロリムス濃度 (ng/mL)		
	5分	24時間	72時間
F3 (ロット1) - (PLGA, シロリムス 2.5 μm, ポリアルギニン70 kDa)	7.7 ± 3.7 (n=3)	0.8 ± 0.7 (n=4)	BQL (n=3)
F3 (ロット2) - (PLGA, シロリムス 1.5 μm, ポリアルギニン70 kDa)	5.5 (n=1)	BQL (n=1)	BQL (n=1)
F3 (ロット3) - (PLGA, シロリムス 1.5 μm, ポリアルギニン70 kDa)	6.0 ± 1.4 (n=4)	N/A	0.4 ± 0.3 (n=3)

【０４７８】

＜実施例１０：噴霧乾燥によるＰＬＧＡのラパマイシンへの被膜＞

本実施例において、噴霧乾燥プロセスを通じてラパマイシンはＰＬＧＡで被膜される。７５（ｗ／ｗ）％ＰＬＧＡ及び２５（ｗ／ｗ）％ラパマイシンの混合物を、溶液を形成するためにＴＨＦに溶解した。アセトニトリルのような他の極性非プロトン性溶媒又は極性非プロトン性溶媒の混合物を、溶液を形成するために使用しても良い。溶液はスプレーノズルから放出され、ＰＬＧＡで封入されたラパマイシン粒子を形成するために乾燥室にて溶媒を蒸発させた。該粒子は、熱分解を最小化するために乾燥室からの連続的な放出を通じて回収した。もう一つの例であるラパマイシン、ＰＬＧＡ及び水の懸濁液を、ＰＬＧＡで封入されたラパマイシン粒子を形成するために噴霧乾燥した。

【０４７９】

ラパマイシンの粒径は噴霧のパラメーター（例えば圧力、温度）及びノズルの構造（例えば、サイズ、渦流室、ロータリーディスク）を調節することにより制御することができる。本実施例において、噴霧のパラメーター及びノズルの構造は５から１５０ｎｍ、より好ましくは１０から１００ｎｍの平均粒径を有するラパマイシン粒子を製造するために調節される。その他の実施例において、噴霧のパラメーター及びノズルの構造は１から１０ミクロン、より好ましくは１から５ミクロンの平均粒径を有するラパマイシン粒子を製造するために調節される。

【０４８０】

＜実施例１１：流動床被膜によるＰＬＧＡのラパマイシンへの被膜＞

本実施例において、ラパマイシン粒子（好ましくは結晶質のもの、例えば２５％から９５％の結晶化度）を微粒化し、空気層（ｂｅｄ　ｏｆ　ａｉｒ）上で懸濁し、ここでＰＬＧＡ溶液（例えば、ＴＨＦ中の１０－５０重量％）を懸濁されたラパマイシン粒子上に噴霧した。他の極性非プロトン性溶媒を使用しても良い。粒子はその後乾燥室に運ばれ、ここでＰＬＧＡで封入されたラパマイシン粒子を形成するために溶媒を蒸発させた。必要であれば、ＰＬＧＡで封入されたラパマイシン粒子の被膜の厚さが望ましい水準、例えば2から２０ミクロン又は約１０ミクロンに達するまで封入された粒子を再懸濁し、ＰＬＧＡ溶液を噴霧し、乾燥させた。

【０４８１】

＜実施例１２：パンコーティングによるＰＬＧＡのラパマイシンへの被膜＞

本実施例において、ＰＬＧＡに封入されたラパマイシン粒子を形成するために、回転器（ｔｕｍｂｌｉｎｇ　ｖｅｓｓｅｌ）においてＰＬＧＡペレットのようなＰＬＧＡ粒子をラパマイシン粒子に加えた。例えば、ＰＬＧＡをボールミル、ジェットミル又は冷却破砕機（ｃｒｙｏｇｅｎｉｃ　ｇｒｉｎｄｉｎｇ）を通じて適切な粒径（例えば約３０ミクロン）になるように挽いても良い。封入されたラパマイシンの粒径及びＰＬＧＡ層の厚さはＰＬＧＡペレットの供給速度によって制御することができる。本実施例において、ＰＬＧＡペレットは１分間に１００から１０００μｇ、好ましくは１分間に３００から５００μｇの速度で回転器に供給される。

【０４８２】

実施例１０、１１及び１２はラパマイシンをＰＬＧＡ中に封入する機械的又は物理的な方法を提供している一方、これらは現在の開示の範囲を制限するものと解釈されるべきではない。封入されたラパマイシンを形成するために、コアシェルエマルジョンを調製する複合コアセルベーション又はインサイチュ重合のような封入の化学的な方法を用いても良い。

【０４８３】

本明細書中の記載の多くは、記載の容易さ及び簡潔さのためにバルーン及び動脈又は血管である処置部位に関することを提供する。それでもなお、本明細書中に記載される方法、説明、デバイス及び被膜は代替的なデバイス及び処置位置に適用することができる。

【０４８４】

特に明記しない限り、本明細書中の「約」という用語は特定の実施形態に依存して、０．１％、０．５％、１％、２％、３％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、４０％及び／又は５０％の変動を意味する。記載された要素自体がパーセントで表わされている場合、その変動はパーセントの割合を意味するものではなく、正確なパーセントの変動を意味する。即ち、「約５％」と表わされる要素はその実施形態に依存して、実際は５％＋／－１％、又は４％から６％までである。当業者にとって合理的な変動のみが本明細書中で意図される。例えば、要素自体が小さい割合として表わされている場合、当業者は要素が０より低くなるのは合理的ではないと理解しており、意図される変動は０より低くならない（即ち約５％は５％＋／－５％又は０－１０％を意味しても良いが、当業者にとって記載された要素に対して妥当でないため５％＋／－１０％又は－５％から１５％を意味することはできない）。

【０４８５】

前述のものは本発明の例証となり、本発明について制限するものとして解釈することはできない。本発明の実施形態が本明細書中で示され、記載されている一方で、このような実施形態がほんの一例として提供されていることは当業者にとって明らかであろう。本発明から逸脱することなく、当業者は多くの変更、変化及び置換を思いつくだろう。当然のことながら、本明細書に記載される発明の実施形態に対する様々な代替物が本発明を実行するために用いられても良い。特許請求の範囲は本発明の範囲を定義するものであり、この特許請求の範囲とその均等物の範囲内の方法及び構造がそれによって包含されるものであるということが意図されている。

【図２】

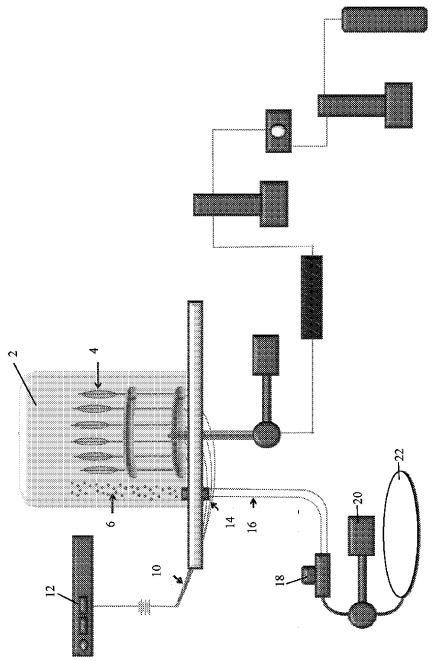


FIGURE 2

【図３】

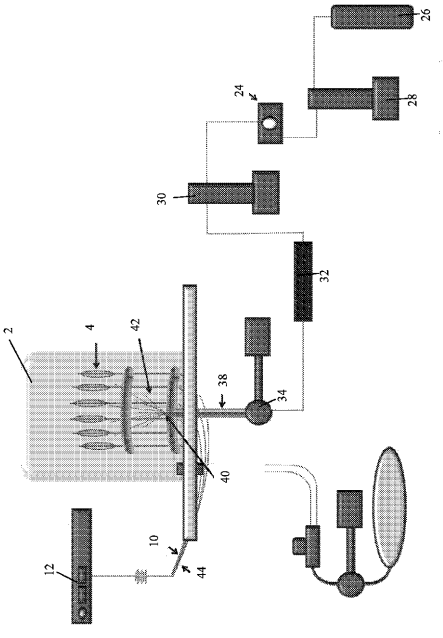
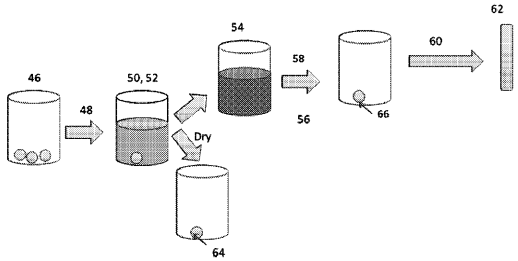


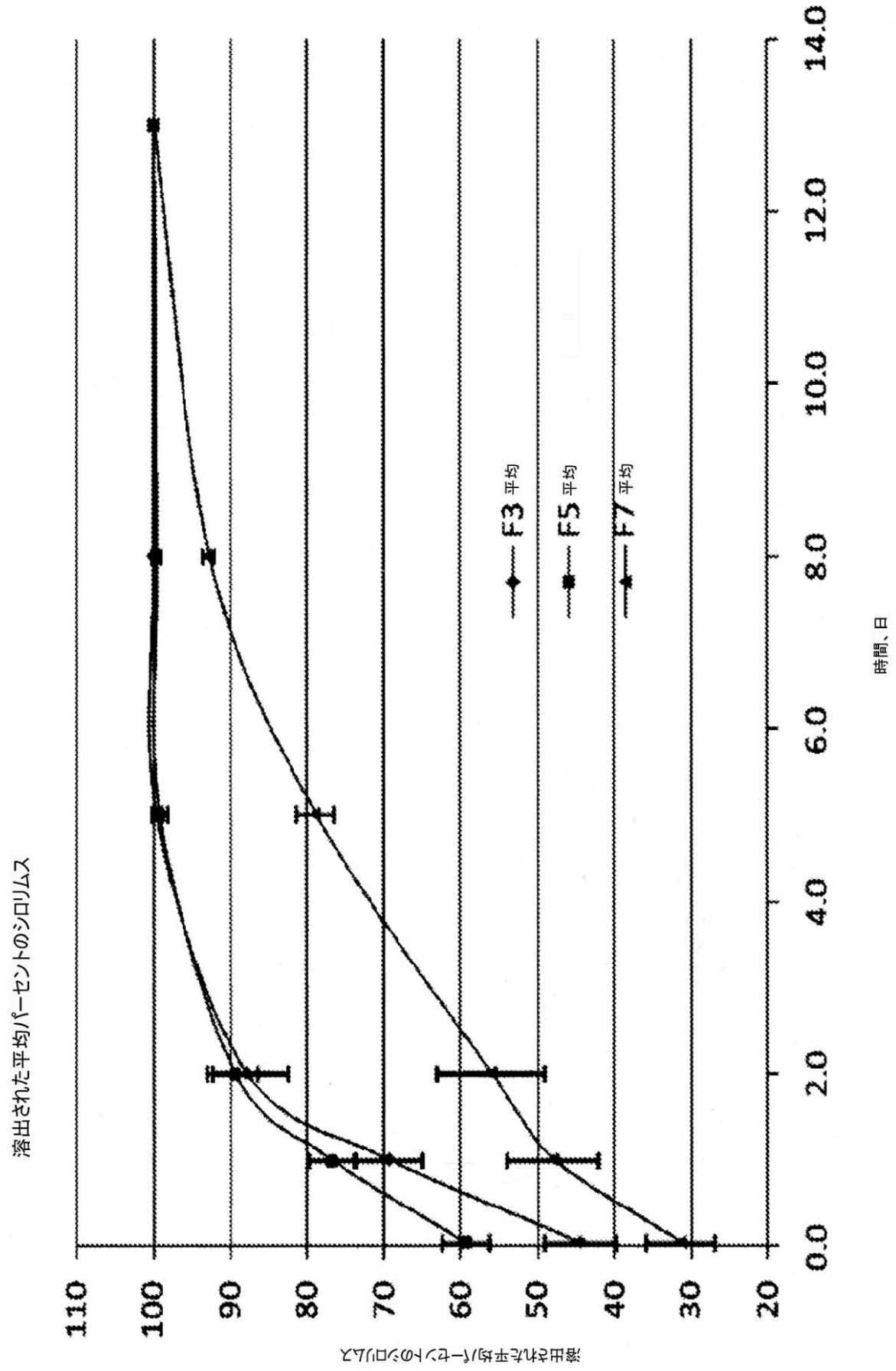
FIGURE 3

【図４】

FIGURE 4



【図１】


溶出された平均パーセントのシロリムス
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0
10.0
12.0
14.0
時間、日
F3 平均
F5 平均
F7 平均

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 12/60896

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61M 31/00 (2012.01)
USPC - 604/509
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)
IPC: A61M 31/00 (2012.01)
USPC: 604/509

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
IPC: A61M 31/00 (2012.01)
USPC: 424/423, 426; 514/291; 604/96.01, 101.01, 101.05, 506, 507, 508, 509

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST (PGPB,USPT,EPAB,JPAB), Google (Patents, Scholar); Keywords: balloon, drug, agent, pharmaceutical$4, medicine, medicament, plastic$4, polymer$6, coat$4, cover$4, encas$4, encapsulat$4, partic$6, surface, area, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, particulate, particle, nm, nanometer, nano-meter, "nano meter", polyarginine, invert$4, occlud$4, siz$

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2010/0239635 A1 (McClain et al.) 23 September 2010 (23.09.2010) para [0121], [0165], [0234], [0325], [0406], [0411], [0415], [0630], [0652], [0656], [0670], [0724], [0733]	1, 6-11, 14, 15, 19, 23, 30-40, 51-53, 66-81 --- 2-5, 12, 13, 16-18, 20-22, 24-29, 41-50, 54-65, 82-85
Y	US 2006/0045901 A1 (Weber) 02 March 2006 (02.03.2006) para [0035], [0046], [0080], [0081]; Fig. 2B	2-5, 12, 13, 16-18, 20, 21, 24, 25, 41-50, 82-85
Y	US 2009/0098178 A1 (Hofmann et al.) 16 April 2009 (16.04.2009) para [0043]	22
Y	US 2007/0154554 A1 (Burgermeister et al.) 05 July 2007 (05.07.2007) para [0059]	26-29
Y	US 2007/0038227 A1 (Massicotte et al.) 15 February 2007 (15.02.2007) para [0031], [0036]; Fig. 2, 10	54-60
Y	US 2002/0099332 A1 (Steplan et al.) 25 July 2002 (25.07.2002) claims 2, 5, 6; para [0073]; Fig. 14B	61-65

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
04 December 2012 (04.12.2012)	28 DEC 2012
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 12/60896

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

A medical device that releases a pharmaceutical agent to a target site is disclosed. The medical device includes a balloon, and a coating on at least a portion of the balloon. Each particle of the particles of the pharmaceutical agent is at least partially encapsulated in a polymer layer. The method includes the steps of providing a device including a balloon, and a coating on at least a portion of the balloon, the coating including particles of a pharmaceutical agent, and each particle of the pharmaceutical agent is at least partially encapsulated in a polymer layer; positioning the device to allow the balloon to reach the target site; and inflating the balloon of the device.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/436	
Ａ６１Ｋ	*47/42*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
			Ａ６１Ｋ	47/42	

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

Ｆターム(参考) 4C076 AA31 AA81 AA95 CC07 EE24H EE41 FF05 FF21
4C081 AC10 BA16 CA172 CA242 DA03 DC03 DC06 EA02 EA06
4C086 AA01 AA02 CB22 MA03 MA05 MA41 MA65 NA10 NA13 ZB08
4C167 AA08 BB06 BB28 BB33 CC08 EE11 GG43