

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4846980号
(P4846980)

(45) 発行日 平成23年12月28日(2011.12.28)

(24) 登録日 平成23年10月21日(2011.10.21)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 U
A 6 1 M 25/00 (2006.01)	A 6 1 M 25/00 3 O 4
A 6 1 F 2/82 (2006.01)	A 6 1 M 25/00 3 O 6 Z
	A 6 1 M 29/02

請求項の数 19 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2003-565541 (P2003-565541)	(73) 特許権者	500332814
(86) (22) 出願日	平成15年2月7日(2003.2.7)		ボストン サイエントフィック リミテッド
(65) 公表番号	特表2005-534350 (P2005-534350A)		バルバドス国 クライスト チャーチ ヘイスティングス ココナツ ウォーク #6 ビー. オー. ボックス 1317
(43) 公表日	平成17年11月17日(2005.11.17)	(74) 代理人	100068755
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/003624		弁理士 恩田 博宣
(87) 国際公開番号	W02003/066119	(74) 代理人	100105957
(87) 国際公開日	平成15年8月14日(2003.8.14)		弁理士 恩田 誠
審査請求日	平成18年2月2日(2006.2.2)	(74) 代理人	100142907
(31) 優先権主張番号	10/071,840		弁理士 本田 淳
(32) 優先日	平成14年2月8日(2002.2.8)	(74) 代理人	100149641
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 池上 美穂
前置審査			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 微生物増殖及びバイオフィーム形成を抑制する移植又は挿入可能な医療器具の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 少なくとも1つの生体適合性を有するマトリックスポリマ領域と、(b) (i) トリクロサン、クロルヘキシジン、ニトロフラゾン、塩化ベンザルコニウム、銀塩、抗生物質、及びこれらの混合物からなるグループから選択される抗微生物剤であって、該抗生物質は、リファンピンや、ゲンタマイシンやミノサイクリンからなるグループから選択される抗微生物剤、及び(i i) N S A I D S、キレート剤及びこれらの混合物からなるグループから選択される微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤であって、該 N S A I D S は、サリチル酸、又はサリチル酸ナトリウム及びサリチル酸カリウムからなるグループから選択されるサリチル酸塩若しくはこれらの誘導体からなるグループから選択され、該キレート剤は、E D T A、E G T A 及びこれらの混合物からなるグループから選択される微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤を含む生物活性剤との組合せを準備する工程と、

上記生体適合性を有するマトリックスポリマの表面への上記生物活性剤の選択的な局在化を防ぎ、及び上記生物活性剤の化学修飾を防ぐ条件下で、上記組み合わせを加工する工程と、

同加工を行う工程は、上記生体適合性を有する1つ以上のマトリックスポリマを上記1つ以上の生物活性剤に混合し、上記1つ以上のマトリックスポリマ及び上記1つ以上の生物活性剤の均質な混合物を生成する工程を有することと、

上記均質な混合物は、両方の生物活性剤を含むことと、

上記均質な混合物を移植又は挿入可能な医療器具のマトリックスポリマ領域に成形する

工程とを有する移植又は挿入可能な医療器具を製造する医療器具の製造方法。

【請求項 2】

上記加工の間、温度と水分含量のいずれか一方又は両方を制御する工程をさらに有することを特徴とする請求項 1 記載の医療器具の製造方法。

【請求項 3】

上記混合を行う工程は、単一スクリュウ押出機、二軸スクリュウ押出機、バンバリーミキサ、高速度混合器、ロケットルからなるグループから選択される装置によって、上記 1 つ以上の生体適合性を有するマトリックスポリマ及び上記 1 つ以上の生物活性剤を機械的に剪断する工程を有することを特徴とする請求項 1 記載の医療器具の製造方法。

【請求項 4】

上記混合を行う工程は、上記 1 つ以上の生物活性剤及び上記 1 つ以上の生体適合性を有するマトリックスポリマの溶液又は分散液を生成する工程を有することを特徴とする請求項 1 記載の医療器具の製造方法。

【請求項 5】

上記成形は、モールドイング、カレンダーリング、鋳造及び溶剤コーティングからなるグループから選択される処理を含むことを特徴とする請求項 1 記載の医療器具の製造方法。

【請求項 6】

上記成形は、押出加工を含むことを特徴とする請求項 1 記載の医療器具の製造方法。

【請求項 7】

上記押出加工は、少なくとも 1 つの環状のマトリックスポリマ領域の形成を含むことを特徴とする請求項 6 記載の医療器具の製造方法。

【請求項 8】

上記環状のマトリックスポリマ領域の表面を少なくとも部分的に覆う少なくとも 1 つのポリマバリア層を形成する工程をさらに有することを特徴とする請求項 7 記載の医療器具の製造方法。

【請求項 9】

上記環状のマトリックスポリマ領域に上記ポリマバリア層を押出コーティングする工程又は上記環状のマトリックスポリマ領域にポリマバリア層を溶剤コーティングする工程を有することを特徴とする請求項 8 記載の医療器具の製造方法。

【請求項 10】

上記ポリマバリア層により上記環状のマトリックスポリマ領域の表面を少なくとも部分的に覆う工程は、上記ポリマバリア層及び上記環状のマトリックスポリマ領域を共押出加工する工程を含むことを特徴とする請求項 8 記載の医療器具の製造方法。

【請求項 11】

上記環状のマトリックスポリマ領域の内表面を少なくとも部分的に覆う第 1 のポリマバリア層を形成する工程と、上記環状のマトリックスポリマ領域の外表面を少なくとも部分的に覆う第 2 のポリマバリア層を形成する工程とをさらに有することを特徴とする請求項 8 記載の医療器具の製造方法。

【請求項 12】

上記ポリマバリア層を形成する工程は、上記ポリマバリア層及び上記環状のマトリックスポリマ領域を共押出加工する工程を含むことを特徴とする請求項 11 記載の医療器具の製造方法。

【請求項 13】

上記加工を行う工程は、第 1 及び第 2 の生体適合性を有するマトリックスポリマと上記 1 つ以上の生物活性剤との均質な第 1 及び第 2 の混合物を生成する工程と、任意に、第 3 の生体適合性を有するマトリックスポリマと上記 1 つ以上の生物活性剤との均質な第 3 の混合物を生成する工程とを有することを特徴とする請求項 1 記載の医療器具の製造方法。

【請求項 14】

上記均質の第 1 及び第 2 の混合物を共押出加工し、第 1 及び第 2 の環状のマトリックスポリマ領域を形成する工程と、任意に、上記共押出加工に上記均質な第 3 の混合物を加え、

10

20

30

40

50

第3の環状のマトリックスポリマ領域を形成する工程とを有することを特徴とする請求項13記載の医療器具の製造方法。

【請求項15】

上記第1の環状のマトリックスポリマ領域の内表面及び外表面を少なくとも部分的に覆う少なくとも第1及び第2のポリマバリア層を形成する工程と、上記第2の環状のマトリックスポリマ領域の外表面を少なくとも部分的に覆う第3のポリマバリア層を形成する工程と、任意の第3の環状のマトリックスポリマ領域の内表面を少なくとも部分的に覆う第4のポリマバリア層を形成する工程とを有することを特徴とする請求項14記載の医療器具の製造方法。

【請求項16】

上記ポリマバリア層を形成する工程は、上記第1及び第2の環状のマトリックスポリマ領域を上記第1、第2及び第3のポリマバリア層とともに共押出加工する工程と、任意に、上記共押出加工に上記第4のポリマバリア層と上記第3の環状のマトリックスポリマ領域を加える工程とを有することを特徴とする請求項15記載の医療器具の製造方法。

【請求項17】

上記環状のマトリックスポリマ領域及び上記第1及び第2のバリア層は、エチレンビニルアセテートコポリマ、アクリル酸又はメタクリル酸を含むエチレンのコポリマ、エラストマポリウレタン及びポリウレタンコポリマ、メタロセン触媒を用いたポリエチレン、イオノマ、並びにビニル芳香族コポリマ、シリコン及びこれらの混合物からなるグループから選択される材料を含むことを特徴とする請求項12記載の医療器具の製造方法。

【請求項18】

上記環状のマトリックスポリマ領域は、19%乃至28%のビニルアセテート含量を有するエチレンビニルアセテートコポリマを含み、上記第1及び第2のポリマバリア層は、メタロセン触媒を用いたポリエチレン、ポリエチレンコポリマ又はイオノマを含むことを特徴とする請求項17記載の医療器具の製造方法。

【請求項19】

上記環状のマトリックスポリマ領域は、上記微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤としてのサリチル酸又はサリチル酸塩と、上記抗微生物剤としてのトリクロサンと、造影剤としての次炭酸ビスマスとを含み、上記共押出は、上記第1の環状のマトリックスポリマ領域の表面に又は上記第1及び第2のポリマバリア層の表面に上記サリチル酸又はサリチル酸塩が選択的に局在化しない条件下で行われることを特徴とする請求項18記載の医療器具の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、器具上及び器具環境内における微生物増殖を抑制し、及び器具表面への微生物付着及びバイオフィーム形成を抑制する移植又は挿入可能な医療器具に関する。他の側面として、本発明は、このような移植又は挿入可能な医療器具を製造する方法に関する。詳しくは、マトリックスポリマ領域、微生物増殖を抑制する抗微生物剤、及び医療器具表面への微生物の付着とバイオフィームの形成及び蓄積とを阻害する微生物付着/生物膜合成阻害剤のうちの少なくとも1つを備える医療器具を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

金属材料、ポリマ材料又は金属及びポリマの合成材料から形成されたステント等の移植又は挿入可能な医療器具は、微生物のコロニー形成及び付着のために閉塞してしまうことが多い。この問題は、比較的長期間、すなわち約30日から約12ヶ月、或いはそれ以上の期間に亘って移植されたまま残される医療器具において特に顕著である。バクテリア等の微生物は、器具上及び器具周辺にコロニーを形成し、或いは装置の表面に付着して、通常、多糖等の細胞外のポリマ物質からなる複合体マトリックス内で増殖し、集合体 (aggregates) を形成する。付着した微生物及び関連する細胞外のポリマ物質の塊は、一般的に

10

20

30

40

50

、バイオフィルムやスライム等と呼ばれる。抗微生物剤は、バイオフィルムを透過することが困難であり、したがって、バイオフィルム内の微生物を殺滅し及び/又は微生物の増殖を抑制することが困難である。器具上及び器具周辺への微生物のコロニー形成と、バイオフィルムバリアの形成の結果、器具が覆われ、閉塞し、正常に動作しなくなる。

【0003】

このような問題を回避する従来手法としては、移植可能な医療器具において、テフロン(商標)等の表面エネルギーが低い材料を用いる手法や、このような医療器具を表面被覆する手法等がある。表面被覆は、多くの場合単一の抗微生物質又は1~2個の抗生物質を含んでいる。

【0004】

例えば、米国特許第5,853,745号には、抗微生物性コーティング層の上に耐久性のある保護コーティング層を設けた移植可能な医療器具が開示されている。コーティング層は、医療器具の表面の少なくとも一部に抗微生物性コーティング層を形成し、抗微生物性コーティング層上に耐久性のあるコーティング層を形成し、耐久性のあるコーティング層上に弾性を有するコーティング層を形成することによって形成される。

【0005】

米国特許第5,902,283号には、抗微生物性組成物が器具の材料を透過する条件下で抗微生物性組成物が付加された、抗菌加工された非金属の移植可能な医療器具が開示されている。

【0006】

米国特許第5,772,640号には、クロルヘキシジン及びトリクロサンを含有する疎水性又は親水性ポリマの溶液に医療器具を浸漬又は含浸させることによって、クロルヘキシジン及びトリクロサンによって含浸及び/又はコーティングされたポリマ製の医療器具が開示されている。

【0007】

国際出願公開番号WO99/47595号には、5~50%ゴム状のコポリマと殺菌性化合物とを含むアクリルポリマを含み、特定の医療用途に用いることができるプラスチック材料が開示されている。この文献には、液体注出システム(liquid injection system)によって溶解されたポリマに抗微生物剤を加える手法が開示されている。

【0008】

米国特許第5,679,399号には、殺生物剤等の物質を含む1以上の透過性又は半透性の層を有する膜が開示されている。これらの層は、環境の流体の内部への透過及び殺生物剤の外部への分散を可能にする。また、これらの膜は、内部の殺生物剤等の薬剤を遮蔽するシーリングやコーティングを備えていてもよい。

【0009】

従来手法のうち、コーティングは、バクテリアの環境に近接し、したがって、バクテリアのコロニー形成及び付着を効果的に防ぐためには最も有効な手法である。しかしながら、コーティング法では、単一の狭いスペクトル範囲の活性薬のみにしか菌耐性を示さず、また、このようなコーティングに組み入れることができる活性薬の量は通常少なく、さらに外周面をコーティングされた管状の器具は、管の内部ではなく、器具の外部環境に活性薬を放出する等の理由により、この手法は不十分であると考えられる。

【0010】

従来技術における上述及びこの他の問題を解決するために、本件発明者らは、器具上及び器具周辺の微生物増殖及び器具上のバイオフィルム形成を抑制し、長期に亘る移植に適した移植又は挿入可能な医療器具及びこのような医療器具の製造方法を開発した。したがって、本発明の医療器具は、上述したコーティングの使用に関する問題を解決し、生物汚染の危険性、及びこの結果、器具が覆われ、閉塞し、正常に動作しなくなる危険性を低減する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

10

20

30

40

50

【0011】

本発明は、一側面として、少なくとも1つの生体適合性を有するマトリックスポリマ領域と、抗微生物剤及び微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤を含む生物活性剤とを備える移植可能な医療器具を提供する。幾つかの好適な実施例において、医療器具は、複数の独立したマトリックスポリマ領域を備える。また、本発明の好適な実施例においては、マトリックスポリマ領域を少なくとも部分的に覆う1つ以上のバリア層を設けてもよい。好ましい抗微生物剤としては、トリクロサン又はクロルヘキシジン及びこれらの塩又は組合せが含まれる。他の抗微生物剤としては、以下に限定されるものではないが、ニトロフラゾン、塩化ベンザルコニウム、銀塩、及びリファンピンや、ゲンタマイシンやミノサイクリン等の抗生物質が含まれる。好ましい微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤としては、サリチル酸、サリチル酸塩及びこれらの誘導体が含まれる。マトリックスポリマ領域は、造影剤を含んでいてもよく、また、1つ以上の治療薬を含んでいてもよい。マトリックスポリマ及びバリア層は、生分解性材料を含んでいてもよく、エチレンビニルアセテートコポリマ、アクリル酸又はメタクリル酸を含むエチレンのコポリマ、メタロセン触媒を用いたポリエチレン、ポリエチレンコポリマ、イオノマ、エラストマーポリウレタン等のエラストマ材料、ポリウレタンコポリマ、シリコン及びこれらの混合物等の実質的に非生分解性の材料を含んでいてもよい。本発明に基づく医療器具は、胆管用ステント、尿管用ステント、膵臓用ステント、ステントカバー、カテーテル、静脈アクセス装置、体内の2つの無菌領域の間を連結し又は排液を流通させる医療器具、及び体内の無菌領域と非無菌領域との間を連結し又は排液を流通させる医療器具のいずれかであってもよい。好ましい医療器具としては、膵臓用ステント内に緩衝剤を放出する膵臓用ステントがある。

10

20

【0012】

また、他の側面として、本発明は、少なくとも1つの生体適合性を有するマトリックスポリマ領域と、抗微生物剤及び微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤を含む生物活性剤との組合せを準備する工程と、生体適合性を有するマトリックスポリマの表面への生物活性剤の選択的な局在化を実質的に防ぎ、及び生物活性剤の化学修飾を実質的に防ぐ条件下で、この組合せを加工する工程とを有する移植又は挿入可能な医療器具を製造する医療器具の製造方法を提供する。この加工は、好ましくは、マトリックスポリマと、生物活性剤と、任意の造影剤及び/又は治療薬の均質な混合物を形成する工程と、この均質な混合物を移植又は挿入可能な医療器具の少なくとも一部として成形する工程とを含む。好ましい成形加工としては、押出加工及び多層構造を形成するための共押出加工がある。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明は、一側面として、少なくとも1つの生体適合性を有するマトリックスポリマ領域と、抗微生物剤及び微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤を含む複数の生物活性成分とを含む移植又は挿入可能な医療器具を提供する。

【0014】

ここで用いる「生体適合性を有する」という用語は、実質的に、人体に対する毒性を示さず、また生体組織において炎症又はその他の不利な反応を顕著に生じさせることがない性質を指すものとする。

40

【0015】

また、ここで用いる「マトリックスポリマ」という用語は、本発明に基づく移植又は挿入可能な医療器具の少なくとも一部又は一領域を構成するポリマ材料を指すものとする。マトリックスポリマとしては、生体適合性を有し、及び移植又は挿入可能な医療器具の機能及び動作に適合する機械的特性を有するポリマが選択される。また、マトリックスポリマは、抗微生物剤と微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤との少なくとも一方、好ましくは両方が分散又は溶解されている貯蔵部 (repository) としても機能する。また、マトリックスポリマは、任意の成分として、造影剤及び/又は1つ以上の治療薬を含んでいてもよい。

【0016】

50

また、ここで用いる「抗微生物剤」という用語は、微生物、特にバクテリア、糸状菌及び酵母の増殖及び／又は成長を殺滅及び／又は抑制する物質を意味する。したがって、抗微生物剤は、殺生物剤及び生安定剤と共に、殺生物性及び生安定性の両方の性質を有する薬物を含む。本発明の文脈においては、抗微生物剤は、移植された医療器具の表面及びその周囲の微生物の増殖及び／又は成長を殺滅及び／又は抑制する。

【0017】

また、ここで用いる「微生物付着／バイオフィーム形成阻害剤」という用語は、微生物が表面に付着することを阻害し、及び／又は微生物がバイオフィームを形成及び／又は蓄積することを阻害する物質を指すものとする。本発明の文脈では、このような表面は、医療器具の表面におけるバイオフィームの形成及び蓄積に寄与する生理液等の生理的な環境に晒される移植可能な医療器具の表面を含む。また、微生物付着／バイオフィーム形成阻害剤は、後述するように、実質的な抗菌力を有していてもよい。また、同様に、抗微生物剤は、微生物の付着／バイオフィーム形成を抑制する実質的な能力を有していてもよい。

10

【0018】

また、「バイオフィーム」は、医療器具の表面等に付着した微生物の塊、及び表面に付着した1つ以上の微生物によって形成される関連する細胞外物質を指す。細胞外物質は、通常、ポリマ物質であり、多くの場合、複合多糖体、タンパク様の物質及び糖ペプチドのマトリックスを含む。また、このマトリックス又はバイオフィームは、一般的に「糖衣 (glycocalyx)」とも呼ばれる。

【0019】

例えば、約30日から12ヶ月、或いはこれ以上の長期に亘って移植される、移植又は挿入可能な医療器具の表面にバイオフィームが形成されると、最終的に、器具が覆われ、正常に動作しなくなる虞がある。さらに、バイオフィーム内における微生物の増殖は、局所感染の原因となると共に、全身性感染の治療が困難となる。バイオフィームマトリックスを含む細胞外物質は、抗体や貪食細胞等の正常な免疫防御機構、或いは界面活性剤、殺生物剤及び抗生物質を含む抗微生物剤からバイオフィーム内に収容された微生物を保護及び隔離するバリアとして機能する。また、バイオフィームは、バイオフィーム内に収容された微生物の成長及び増殖を促進する。

20

【0020】

本発明は、長期に亘る移植を目的とした医療器具の表面にバイオフィームが蓄積される危険を実質的に減少させ、及びこのようなバイオフィームによる被覆及び閉塞に起因する器具の動作不良の可能性を低減する。本発明の幾つかの好適な実施例では、医療器具は、約30日から約12ヶ月、或いはこれ以上の比較的長期間、移植されたまま残される。但し、医療器具が移植される期間は、30日以下であってもよい。

30

【0021】

本発明に基づく、生体適合性を有するマトリックスポリマは、抗微生物剤と微生物付着／バイオフィーム形成阻害剤の少なくとも一方、好ましくは両方が分散又は溶解されている貯蔵部 (repository) としても機能する。本発明に基づく医療器具は、好ましくは、医療器具における少なくとも1つの弁別可能な部分又は領域を構成する少なくとも1つのマトリックスポリマを含む。医療器具に単一の独立したマトリックスポリマ領域を形成する場合、マトリックスポリマは、抗微生物剤と微生物付着／バイオフィーム形成阻害剤の両方を含むことが望ましい。なお、他の実施例においては、医療器具は、2つ以上の独立したマトリックスポリマ領域を備える。2つ以上の独立したマトリックスポリマ領域が医療器具に存在している場合、このような複数のマトリックスポリマ領域のうちの単一の領域に抗微生物剤と微生物付着／バイオフィーム形成阻害剤との両方を含ませる必要はない。すなわち、抗微生物剤は、第1のマトリックスポリマ領域に含ませ、微生物付着／バイオフィーム形成阻害剤は、第1のマトリックスポリマ領域とは異なる第2のマトリックスポリマ領域に含ませることができる。但し、1又は複数の任意の独立したマトリックスポリマ領域に、両方の生物活性剤を含ませてもよい。さらに、以下でより詳細に説明するように、複数の独立したマトリックスポリマ領域が存在している場合、マトリックスポリマ領

40

50

域の表面を少なくとも部分的に覆うバリア層で領域を分離してもよい。

【0022】

マトリックスポリマ内に存在する抗微生物剤の量は、移植された医療器具上及びその周辺における微生物を殺滅し、及び/又は微生物の成長を抑制するのに有効な量であることが望ましい。マトリックスポリマ内に存在する抗微生物剤の量は、マトリックスポリマの重量の約0.5%~約25%の範囲であることが好ましい。この量は、マトリックスポリマの重量に対して約10%~約25%の量であることが特に好ましい。

【0023】

また、マトリックスポリマ内に存在する微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤の量は、移植された医療器具の表面への微生物の付着、並びに微生物の付着によるバイオフィームの形成及び/又は蓄積を阻害するのに有効な十分な量であることが望ましい。マトリックスポリマ内に存在する抗微生物剤の量は、マトリックスポリマの重量の約0.5%~約25%の範囲であることが好ましい。この量は、マトリックスポリマの重量に対して約10%~約25%の量であることが特に好ましい。

【0024】

マトリックスポリマ内に存在する抗微生物剤及び/又は微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤の量は、特に、使用される生物活性剤の効力、医療器具が移植されたまま残される予定の期間の長さ、及びマトリックスポリマ又はバリア層が移植された医療器具の環境に生物活性剤を放出する速度に基づいて決定される。すなわち、医療器具が移植されたまま残される期間が長い程、抗微生物剤及び/又は微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤の割合を高くする必要がある。マトリックスポリマが生物活性剤を放出する速度が速い程、生物活性剤の量を多くする必要がある。もちろん、マトリックスポリマにおける生物活性剤の量は、このような生物活性剤が好ましくない局所性又は全身性毒性反応を引き起こす可能性及び医療器具が適切に動作するために必要な機械的特性に悪影響を与える可能性によって制限される。

【0025】

多くの具体例において、マトリックスポリマが生理液を吸収するか又は生理液と接触するメカニズムによって、非生分解性のマトリックスポリマ領域から生物活性剤が少なくとも部分的に放出されると考えられる。生理液は、マトリックス内に含まれている生物活性剤を溶解又は分散し、溶解又は分散された生物活性剤は、外側に、すなわち、マトリックスポリマから器具が移植されている生理的な環境に拡散する。マトリックスポリマは、生物活性剤を放出するために、生理液等の水性流体に対し透過性を有する必要はない。水性流体に対する透過性が低いマトリックスポリマは、ポリマの表面において、このような体液を吸収できる。このようなマトリックスポリマでは、ポリマの表面において、濃度勾配が生じ、生物活性剤は、液相又は水溶液相における溶解性に対する固体ポリマにおける溶解性に基づいて、拡散によって放出されると考えられる。また、マトリックスポリマが生分解性を有している場合も、同様の拡散が起こる場合がある。生分解性のマトリックスポリマは、器具が移植されている生理的な環境と接触することによって、生物活性剤を含む生分解性のマトリックスポリマが生分解するので、生物活性剤を放出できる。このように、生分解性ポリマは、拡散及びポリママトリックスの生分解によって、生物活性剤を放出

【0026】

マトリックスポリマ内に含まれる抗微生物剤は、薬理的に許容できる如何なる抗微生物剤であってもよい。ここで用いる「薬理的に許容できる」という用語は、移植又は挿入可能な医療器具内に又は移植又は挿入可能な医療器具の表面に適用して、人間又は動物における使用に安全且つ有効であることを合衆国食品医薬品局又は農務省が承認している、又は承認することができる薬物を意味する。好適な抗微生物剤としては、以下に限定されるものではないが、トリクロサン、クロルヘキシジン、ニトロフラゾン、塩化ベンザルコニウム、銀塩、リファンピンや、ゲンタマイシンやミノサイクリン等の抗生物質、及びこれらの組み合わせ等が含まれる。

10

20

30

40

50

【0027】

微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤は、移植又は挿入可能な医療器具の表面への微生物の付着を阻害し及び/又はバイオフィームの蓄積を阻害する作用を有する薬理的に許容できる如何なる薬剤であってもよい。好適な微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤としては、以下に限定されるものではないが、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、EDTA(エチレンジアミン四酢酸)、EGTA(O, O'-ビス(2-アミノエチル)エチレングリコール-N, N, N', N'-四酢酸)及びこれらの混合物等のキレート剤等が含まれる。好適なNSAIDとしては、サリチル酸、サリチル酸塩及びこれらの誘導体が含まれる。サリチル酸の好適な塩としては、以下に限定されるものではないが、サリチル酸ナトリウム及びサリチル酸カリウムが含まれる。サリチル酸ナトリウムは、微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤に特に好適に用いられる塩である。サリチル酸は、微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤として特に好適である。

10

【0028】

本発明に基づく医療器具内に含まれる抗微生物剤と微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤の幾つかの好適な組み合わせには、例えば、トリクロサン及び/又はクロルヘキシジンと、サリチル酸又は、サリチル酸ナトリウム等のサリチル酸塩との組み合わせが含まれる。トリクロサンと、そのサリチル酸又はサリチル酸塩の組み合わせが特に好ましい。

【0029】

本発明に基づく医療器具に抗微生物剤と微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤との両方を適用することにより、例えば、抗微生物剤だけを用いる場合に比べて明らかな利益が得られる。微生物のコロニー形成及び付着を防ぐためにこのような二重のメカニズムを用いることにより、相乗効果が得られると考えられる。この相乗作用は、それぞれの生物活性剤の異なる作用のメカニズムに関連して生じる。抗微生物剤は、器具の表面に近づく微生物の大部分を殺滅するのみならず、微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤が作用すべき微生物の負担を軽減する。さらに、表面に付着した微生物は、付着の後に保護的なバイオフィームバリアを形成する。このバイオフィームバリアは、微生物に達するので、抗微生物剤が微生物に及ぼす作用を妨害又は減少させる。この結果、抗微生物剤は、バイオフィームバリアの形成によって、実質的に効果が損なわれる。したがって、微生物の付着を防止すれば、バイオフィームの形成が抑制され、抗微生物剤の作用がより効果的になる。

20

【0030】

本発明に基づく移植又は挿入可能な医療器具に適用されるマトリックスポリマは、移植又は挿入可能な医療器具に好適に用いられる如何なる生体適合ポリマであってもよい。マトリックスポリマは、実質的に非生分解性であっても生分解性であってもよい。

30

【0031】

実質的に非生分解性の好ましいポリマには、様々な熱可塑性及びエラストマポリマ材料が含まれる。メタロセン触媒を用いたポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブチレン等のポリオレフィン並びにこれらのコポリマ、ポリスチレン等のビニル芳香族ポリマ、スチロールイソブチレンコポリマやブタジエンスチレンコポリマ等のビニル芳香族コポリマ、酸性基の幾つかが亜鉛又はナトリウムイオンのいずれかによって中和された(一般的にイオノマとして知られている)エチレンビニルアセテート(EVA)や、エチレンメタクリル酸やエチレンアクリル酸コポリマ等のエチレンコポリマ、ポリアセタール、ポリ塩化ビニル(PVC)等のクロロポリマ、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)等のフッ化ポリマ、ポリエチレンテレフタレート(PET)等のポリエステル、ポリエステル-エーテル、ナイロン6及びナイロン6,6等のポリアミド、ポリアミドエーテル、ポリエーテル、弾性ポリウレタン及びポリウレタンコポリマ等のエラストマ、シリコーン、ポリカーボネート、並びにこれらの材料の混合物、これらのブロック又は任意のコポリマは、本発明に基づく医療器具の製造に用いることができる生体適合性を有するポリマの非制限的な具体例である。

40

【0032】

より好適な非生分解性のポリマ材料としては、ポリオレフィン、エチレンビニルアセテ

50

ート(EVA)コポリマ及びエチレンとアクリル酸又はメタクリル酸とのコポリマを含むエチレンコポリマ、エラストマポリウレタン及びポリウレタンコポリマ、メタロセン触媒を用いたポリエチレン(mPE)、mPEコポリマ、イオノマ、及びこれらの混合物及びコポリマ、並びにビニル芳香族ポリマ及びコポリマがある。好ましいビニル芳香族コポリマとしては、ポリイソブチレンと、ポリスチレン又はポリメチルスチレンとのコポリマ、より好ましくは、ポリスチレン-ポリイソブチレン-ポリスチレン三元コポリマがある。これらのポリマは、例えば、それぞれが引用により本願に援用される米国特許第5,741,331号、米国特許第4,946,899号及び米国特許出願第09/734,639に開示されている。約19%~約28%のビニルアセテート含量を有するエチレンビニルアセテートは、特に好適な非生分解性材料である。また、約3%~約15%のより低いビニルアセテート含量を有するEVAコポリマや、約40%の高いビニルアセテート含量を有するEVAコポリマも本発明の特定の実施例において有用である場合がある。これらのビニルアセテート含量が比較的高いコポリマは、共押出バリア層(coextruded barrier layer)の剛性を調整する場合に有効である。好適なエラストマポリウレタンとしては、ポリエーテル、ポリエステル、ポリカーボネート、脂肪族、芳香族及びこれらの混合物に基づくブロックコポリマ及びランダムコポリマがある。市販されているポリウレタンコポリマとしては、以下に限定されるものではないが、Carbothane(商標)、Tecoflex(商標)、Tecothane(商標)、Tecophilic(商標)、Tecoplast(商標)、Pelletthane(商標)、Chronothane(商標)、Chronoflex(商標)等がある。他の好適なエラストマとしては、ポリエステル-エーテル、ポリアミド-エーテル及びシリコン等がある。

【0033】

好適な生分解性のマトリックスポリマとしては、以下に限定されるものではないが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(L-ラクチド)(PLLA)やポリ(D,L-ラクチド)(PLA)等のこれらのコポリマ及び混合物、ポリグリコール酸[ポリグリコリド(PGA)]、ポリ(L-ラクチド-コ-D,L-ラクチド)(PLLA/PLA)、ポリ(L-ラクチド-コ-グリコリド)(PLLA/PGA)、ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)(PLA/PGA)、ポリ(グリコリド-コ-トリメチレンカーボネート)(PGA/PTMC)、ポリ(D,L-ラクチド-コ-カプロラクトン)(PLA/PCL)、ポリ(グリコリド-コ-カプロラクトン)(PGA/PCL)、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリジオキサノン(PDS)、ポリプロピレンフマレート、ポリ(エチルグルタメート-コ-グルタミン酸)、ポリ(tert-ブチロキシ-カルボニルメチルグルタメート)、ポリカプロラクトン(PCL)、ポリカプロラクトン-コ-ブチルアクリレート、ポリヒドロキシブチレート(PHBT)及びポリヒドロキシブチレートのコポリマ、ポリ(ホスファゼン)、ポリ(リン酸エステル)、ポリ(アミノ酸)及びポリ(ヒドロキシ酪酸)、ポリデブシペプチド、マレイン酸無水物コポリマ、ポリホスファゼン、ポリイミノカーボネート、ポリ(97.5%ジメチル-トリメチレンカーボネート)-コ-(2.5%トリメチレンカーボネート)、シアノアクリレート、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒアルロン酸等の多糖、キトサン及び再生セルロース、ゼラチンやコラーゲン等のタンパク質、及びこれらの混合物及びこれらのコポリマ等がある。

【0034】

特に好適な生分解性ポリマは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、及びこれらのコポリマ及び混合物である。

【0035】

また、本発明に基づく医療器具は、構造中に造影剤を含んでいてもよい。例えば、造影剤は、マトリックスポリマ領域内又はマトリックスポリマ領域上、若しくは、マトリックスポリマ領域を少なくとも部分的に覆う任意のバリア層内又はバリア層上に設けてもよい。バリア層については後でより詳細に説明する。造影剤は、医療器具の挿入時に、及び医療器具を移植している間の任意の時点で、医療器具を見易くする作用を有する。造影剤は

10

20

30

40

50

、通常、X線を拡散することによって機能する。エックス線を拡散させる医療器具が存在する領域は、レントゲン写真で検出することができる。本発明に基づく医療器具において用いることができる造影剤の例としては、次炭酸ビスマス、オキシ塩化ビスマス、三酸化ビスマス、硫酸バリウム、タンゲステン及びこれらの混合物がある。造影剤を用いる場合、造影剤は、マトリックスポリマの約0.5～約90重量%、好ましくは、約10～約90重量%とするとよい。特に好ましい造影剤の量は、マトリックスポリマの約10～約40重量%である。

【0036】

また、本発明に基づく医療器具は、構造中に1つ以上の治療薬を含んでいてもよい。例えば、治療薬は、マトリックスポリマ領域内又はマトリックスポリマ領域上、若しくは、マトリックスポリマ領域を少なくとも部分的に覆う任意のバリア層内又はバリア層上に設けてもよい。治療薬は、薬理的に許容できる如何なる薬物であってもよい。治療薬には、遺伝子治療薬、非遺伝子治療薬及び細胞も含まれる。

【0037】

非遺伝子治療薬としては、以下の薬剤が含まれる。(a)ヘパリン、ヘパリン誘導体、ウロキナーゼ、P P a c k (デキストロフェニルアラニンプロリン・アルギニン・クロロメチルケトン)等の抗血栓薬、(b)デキサメタゾン、プレドニゾン、コルチコステロン、ヒドロコルチゾン及びブデソニドエストロゲン、スルファサラジン及びメサラミン、サリチル酸、サリチル酸塩及びこれらの誘導体、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、ジクロフェナク、ピロキシカム、ケトプロフェン、ジフルニサル、ナブメトン、エトドラク、オキサプロジン及びインドメタシン等のステロイド性及び非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、(c)パクリタキセル、5フルオロウラシルである、シスプラチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、エポチロン、エンドスタチン、アンジオスタチン、ドキシソルピシン、メトトレキサート、アンジオペプチン、平滑筋細胞増殖を抑制するモノクローナル抗体、チミジンキナーゼ阻害薬等を含む抗新生/抗増殖/抗縮腫薬等の化学療法薬、(d)リドカイン、ピバカイン、ロピバカイン等の麻酔薬(e)D-Phe-Pro-Argクロロメチルケトン、RGDペプチド含有化合物、ヘパリン、ヒルジン、抗トロンピン化合物、血小板受容体拮抗薬、抗トロンピン抗体、抗血小板受容体抗体、アスピリン、プロスタグランジン阻害薬、血小板阻害薬、ダニ由来抗血小板ペプチド等の抗凝血薬、(f)増殖因子、転写アクチベータ、転写プロモータ等の血管細胞増殖促進薬、(g)増殖因子阻害薬、増殖因子受容体拮抗薬、転写リプレッサ、翻訳リプレッサ、複製阻害薬、抑制抗体、増殖因子に対する抗体、増殖因子と細胞毒素とからなる二官能基を有する分子、抗体と細胞毒素とからなる二官能基を有する分子等の血管細胞増殖阻害薬、(h)プロテインキナーゼ及びチロシンキナーゼ(例えば、チロホスチン、ゲニステイン、キノキサリン)、(i)プロスタサイクリン及びこれに類似する物質、(j)コレステロール低減薬、(k)アンジオポエチン、(l)トリクロサン、セファロsporin、-ラクタム、アミノグリコシド、ニトロフラントイン等の抗菌剤、(m)細胞障害性薬物、細胞分裂抑制薬、細胞増殖作動薬等の化学療法薬、(n)血管拡張薬、(o)内因性血管作用メカニズムを阻害する薬剤。

【0038】

遺伝子治療薬としては、アンチセンスDNA及びアンチセンスRNA、及び以下をコードするDNAが含まれる。(a)アンチセンスRNA、(b)欠陥又は欠失がある内因性分子を置換するtRNA又はrRNA、(c)酸性及び塩基性線維芽細胞増殖因子、血管内皮細胞増殖因子、上皮成長因子、トランスフォーミング増殖因子及び、血小板由来内皮細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、腫瘍壊死因子、肝細胞増殖因子、インシュリン様増殖因子等の増殖因子を含む血管新生因子、(d)CD阻害薬を含む細胞周期阻害因子、(e)チミジンキナーゼ(TK)及び細胞増殖を阻害する他の薬剤。さらに、BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6(Vgr-1)、BMP-7(OP-1)、BMP-8、BMP-9、BMP-10、BMP-11、BMP-12、BMP-13、BMP-14、BMP-15、BMP-16を含む骨形成タンパク質(bone

10

20

30

40

50

morphogenic protein: BMP) をコードする DNA も用いることができる。現在、好ましい BMP は、BMP - 2、BMP - 3、BMP - 4、BMP - 5、BMP - 6、BMP - 7 のいずれかである。これらの二量体タンパク質は、ホモ二量体であってもよく、ヘテロ二量体であってもよく、これらの組み合わせであってもよく、単独で提供しても、他の分子とともに提供してもよい。これに代えて、又はこれに加えて、BMP の上流又は下流効果を誘導する分子を加えてもよい。このような分子は、あらゆる「ヘッジホッグ」タンパク質、又はこれらをコードする DNA を含む。

【0039】

遺伝子治療薬の送達用として注目されている以下のベクタを用いてもよい。(a) プラスミド、(b) アデノウイルス(AV)、アデノ随伴ウイルス(AAV)、レンチウイルス等のウイルスベクタ、(c) 脂質、リポソーム、カチオン性脂質等の非ウイルスベクタ

10

【0040】

細胞には、幹細胞を含むヒト由来(自己由来又は同種異系)の細胞、又は必要に応じて、所望のタンパク質を送達するために遺伝子工学的に用いられる動物由来(異種)の細胞を含む細胞が含まれる。

【0041】

本発明に基づく医療器具に任意に含ませることができる好適な治療薬としては、以下に限定されるものではないが、ステロイド性及び非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、新生/抗増殖/抗縮腫薬、細胞障害性薬物、細胞分裂抑制薬、細胞増殖作動薬等の化学療法薬等が含まれる。化学療法薬の具体例としては、シスプラチン、メトトレキサート、ドキソルビシン、パクリタキセル及びドセタキセル等がある。ステロイド性抗炎症薬の具体例としては、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン及びプレドニゾン等がある。

20

【0042】

治療薬は、医療器具又はその一部(例えば、マトリックスポリマ領域又は任意のバリア層)に治療薬の溶液又は懸濁液を接触させることによって、詳しくは、例えば、治療薬の溶液又は懸濁液を噴霧又は含浸した後に、溶媒又はキャリヤ液を蒸発させることによって、医療器具又はその一部の表面又は内部に付加することができる。また、薬物は、本発明に基づく医療器具を形成するために用いられるマトリックスポリマ及び/又は任意のポリマバリア層の加工及び/又は成形の間にここに組み込んでよい。但し、薬物は、このよ

30

【0043】

治療薬の量は、治療的に有効な量とする。抗微生物剤及び微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤の場合と同様に、医療器具に付加される治療薬の量も、特に、治療薬の種類、医療器具が移植されたまま残される予定の期間の長さ、及び治療薬がマトリックスポリマ及び/又はバリア層から放出される速度に基づいて決定される。また、治療薬の量は、その治療薬が好ましくない局所性又は全身性毒性反応を引き起こす可能性及び医療器具が適切に動作するために必要な機械的特性に悪影響を与える可能性によって制限される。

【0044】

本発明に基づく医療器具は、後に詳細に説明する共押出加工(coextrusion)によって形成された約2~約50、より好ましくは約2~約20個の個別の層を含む多層構造を有していてもよい。好適な多層構造は、約2~約7個の個別の層を含む。特に好適な多層構造は、約3~約7個の層を含み、最も好適な層の数は3個である。上述のように、医療器具は、1つ以上のマトリックスポリマ領域を備える。また、医療器具は、1つ以上のバリア領域を備えていてもよい。したがって、多層構造においては、個別の1つ以上の層は、少なくとも1つ以上のマトリックスポリマ層を部分的に覆うバリア層であってもよい。このように、本発明に基づく医療器具は、1つ以上の独立したマトリックスポリマ層と、必要であれば、1つ以上のバリア層を含む1つ以上の層を備えることができる。

40

【0045】

50

本発明に基づく多層構造はバリア層を含む必要はない。例えば、本発明に基づく医療器具は、生物活性剤と造影剤を含む第1のマトリックスポリマ層と、第1のマトリックスポリマ層の外側表面に配設された、潤滑性の実現を目的とする第2の層とを含む2層構造を有していてもよい。例えば、このような潤滑層は、医療器具の挿入と移植を容易にするために望まれる。

【0046】

本発明に基づく医療器具は、多層構造に限定されるわけではなく、実際には、マトリックスポリマ、抗微生物剤、微生物付着/バイオフィルム形成阻害剤及び任意の造影剤を含む環状のチューブ等の単層構造も本発明の範囲内にある。

【0047】

但し、多層構造を有する本発明に基づく医療器具は、単層構造の医療器具に比べて、幾つかの利点を提供できる。例えば、マトリックスポリマ層等の隣接している層からの生物活性物質又は治療薬の放出の速度を制御するためにバリア層を提供できる。また、後により詳細に説明するバリア層は、加工の間にマトリックスポリマ層の表面における生物活性剤の局在化を実質的に低減するという点でも有利である。また、個別のマトリックスポリマ層等の複数の層は、それぞれが異なる生物活性剤及び/又は生物活性剤、造影剤及び治療薬の組合せのための貯蔵部としても機能できる複数の層を用いることにより、異なる生物活性剤及び/又は治療薬の異なる放出プロファイルを提供できるという利点がある。例えば、特定の生物活性剤及び/又は治療薬の放出特性は、その生物活性剤及び/又は治療薬が特定のマトリックスポリマから拡散する性能に依存する。したがって、マトリックスポリマと生物活性剤及び/又は治療薬の構成に応じて、異なる放出特性を実現できる。例えば、幾つかの構成では、放出を比較的早くし、他の構成では、比較的遅い放出プロファイルを実現できる。生物活性剤及び/又は治療薬を含むマトリックスポリマの独立した層を適切に選択及び構成することにより、特定の用途に応じて、医療器具から各生物活性剤及び/又は治療薬が放出される放出プロファイルを最適化できる。

【0048】

例えば、生物活性と任意の治療薬の放出を制御する本発明の一実施例においては、生体適合性を有するマトリックスポリマ、抗微生物剤、微生物付着/バイオフィルム形成阻害剤及び任意の治療薬を含む第1の環状層を有する多層構造を設ける。第1の環状層の外表面及び内表面には、それぞれ第1及び第2のバリア層（これらも環状の形状を有している）を設ける。第1の環状層を挟み込む第1及び第2のバリア層は、生体適合性を有するマトリックスポリマより透過性が低い材料によって形成され、これにより、医療器具から外部環境への生物活性剤及び任意の治療薬の拡散速度が制御される。

【0049】

この本発明の実施例を概略的に図1に示す。本発明のこの実施例における移植又は挿入可能な医療器具100は、環状の第1のマトリックスポリマ領域101と、第1のマトリックスポリマ領域101の内表面を少なくとも部分的に覆っている環状の第1のポリマバリア層111と、第1のマトリックスポリマ領域101の外表面を少なくとも部分的に覆っている環状の第2のポリマバリア層112とを備える。環状の第1及び第2のポリマバリア層111、112は、それぞれ同じ構成を有していても、異なる構成を有していてもよい。

【0050】

バリア層は、好ましくは、ポリマ材料を含む。ここで、マトリックスポリマと関連して上述した非生分解性及び生分解性ポリマのいずれかを用いてバリア層を形成してもよい。バリア層の材料として好適なポリマは、以下に限定されるものではないが、エチレンビニルアセテート等のエチレンコポリマ、アクリル又はメタクリル酸を含むエチレンのコポリマ、エラストマポリウレタンを含むエラストマ、及びそのブロックコポリマとランダムコポリマ、メタロセン触媒を用いたポリエチレン(mPE)、mPEコポリマ、イオノマ、シリコン及びこれらの混合物等がある。メタロセン触媒を用いたポリエチレン(mPE)、オクテンを含むエチレンのコポリマ等のmPEコポリマ及びイオノマは、加工の間に

10

20

30

40

50

マトリックスポリマ層の表面における例えばサリチル酸やサリチル酸ナトリウム等の生物活性剤の局在化を制御し、マトリックスポリマからの生物活性剤の放出を制御するための特に好ましいポリマバリア層の材料である。

【 0 0 5 1 】

バリア層と、これに接触する任意のマトリックスポリマ層又は領域とは、好ましくは、異なるポリマ材料を含む。通常、ポリマ材料が異なれば、生物活性剤の拡散速度又は放出速度が異なる。透過性が低いバリア層を設けることにより、生物活性剤の拡散について透過性が高い、接触するマトリックスポリマ領域からの生物活性剤の放出の速度を制御できる。例えば、約 1 9 % ~ 約 2 8 % のビニルアセテート含量を有する E V A コポリマをマトリックスポリマとして用いる場合、約 3 % ~ 約 1 5 % のより少ないビニルアセテート含量を有する E V A コポリマを用いて接触するバリア層を形成するとよい。ビニルアセテート含量がより低い E V A コポリマは、透過性が低く、したがって、ビニルアセテート含量がより高いコポリマより生物活性剤を放出する速度が遅いため、バリア層として有用である。このようなビニルアセテート含量が低いバリア層の相対的な剛性又は硬さは、ビニルアセテート含量がより高いマトリックスポリマ層又は領域を用いることによってある程度相殺される。

10

【 0 0 5 2 】

図 1 に示す医療器具 1 0 0 は、2 個のバリア層を備えているが、本発明に基づく医療器具は、バリア層を有さない環状のマトリックスポリマ領域を備えていてもよく、環状のマトリックスポリマ領域の外表面又は内表面の少なくとも一部を覆う単一のバリア層を備えていてもよい。本発明の幾つかの実施例では、環状のマトリックスポリマ領域と環状のバリア層を設けることが好ましいが、マトリックスポリマ領域及びバリア層は、必ずしも環状の形状を有する必要はない。

20

【 0 0 5 3 】

本発明に基づく、図 1 に示す医療器具及び上述したその変形例において、第 1 のマトリックスポリマ領域は、好ましくは、先に説明したような生体適合性を有するマトリックスポリマと、抗微生物剤と、微生物付着 / バイオフィルム形成阻害剤と、1 以上の任意の成分としての造影剤と、治療薬とを含む。

【 0 0 5 4 】

以下、多層構造を含む本発明の他の実施例について説明する。この実施例に示す医療器具では、第 2 のマトリックスポリマ構成体からの生物活性剤及び / 又は治療薬の放出に比べて、第 1 のマトリックスポリマ構成体からの生物活性剤及び / 又は治療薬の放出がより遅くなるように設計されている。この実施例では、第 2 のマトリックスポリマ構成体の独立した環状層の間に第 1 のマトリックスポリマ構成体の環状層を設ける。このような多層構成では、バリア層がなければ外部環境に露出される第 2 のマトリックスポリマ構成体の各表面にバリア層を設ける。同様に、第 1 のマトリックスポリマ構成体の環状層と第 2 のマトリックスポリマ構成体の環状層の間にバリア層を設ける。この結果、最終的な構造は 7 個の層を含み、このうち 3 個の層は、独立したマトリックスポリマ領域を形成し、4 個の層は、それぞれマトリックスポリマ領域の 1 つ以上の表面の少なくとも一部を覆うバリア層を形成する。この構成では、第 1 のマトリックスポリマ構成体を含む環状層からの生物活性剤及び / 又は治療薬は、外部環境に達する前にそれ自身のバリア層を介して、第 2 のマトリックスポリマ構成体を含む環状層に、及びこの環状層から別のバリア層を介して拡散する必要がある。したがって、この多層構成では、第 2 のマトリックスポリマ構成体の環状層からの生物活性剤及び / 又は治療薬の放出速度に比べて、第 1 のマトリックスポリマ構成体の環状層からの生物活性剤及び / 又は治療薬の放出速度がより遅くなる。

30

40

【 0 0 5 5 】

この本発明の実施例を概略的に図 2 に示す。本発明のこの実施例における移植又は挿入可能な医療器具 2 0 0 は、環状の第 1 のマトリックスポリマ領域 2 0 1 と、第 1 のマトリックスポリマ領域 2 0 1 の内表面を少なくとも部分的に覆う環状の第 1 のポリマバリア層 2 1 1 と、第 1 のマトリックスポリマ領域 2 0 1 の外表面を少なくとも部分的に覆う環状

50

の第2のポリマバリア層212と、環状の第2のポリマバリア層212の外表面を少なくとも部分的に覆う環状の第2のマトリックスポリマ領域202と、環状の第2のマトリックスポリマ領域202の外表面を少なくとも部分的に覆う環状の第3のポリマバリア層213と、環状の第1のポリマバリア層211の内表面に配設された環状の第3のマトリックスポリマ領域203と、環状の第3のマトリックスポリマ領域203の内表面を少なくとも部分的に覆う環状の第4のポリマバリア層214とを備える。

【0056】

環状の第1、第2、第3のマトリックスポリマ領域201、202、203は、それぞれ同じ構成を有していても異なる構成を有していてもよい。好適な実施例では、環状の第2及び第3のマトリックスポリマ領域202、203は、それぞれ同じ構成を有し、環状の第1のマトリックスポリマ領域201は、これとは異なる構成を有する。この好適な実施例では、さらに、環状の第1及び第2のポリマバリア層211、212は、それぞれ同じ構成を有し、環状の第3の第4のポリマバリア層213、214は、それぞれ同じ構成を有することが望ましい。また、この実施例では、環状の第1及び第2のポリマバリア層211、212は、環状の第3の第4のポリマバリア層213、214の構成とは異なる構成を有することが特に望ましい。但し、より広義には、環状の第1、第2、第3、第4のポリマバリア層211、212、213、214は、それぞれ同じ構成を有していてもよく、異なる構成を有していてもよい。同様に環状の第1、第2、第3のマトリックスポリマ領域201、202、203は、それぞれ同じ構成を有していてもよく、異なる構成を有していてもよい。

【0057】

次に、図2を用いて本発明の他の実施例を説明する。この実施例では、医療器具は、2つのマトリックスポリマ領域と3つのポリマバリア層を備える。本発明のこの実施例は、図2に示す医療器具から環状の第3のマトリックスポリマ領域203及び環状の第4のポリマバリア層214を省略したものとみなすことができ、これにより、2つの独立したマトリックスポリマ領域(201、202)と、独立したマトリックスポリマ領域の1つ以上の表面を少なくとも部分的に覆う3つのポリマバリア層(211、212、213)とからなる5層構造体が構成される。

【0058】

なお、バリア層とマトリックスポリマ領域の他の構成も本発明の範囲内にある。例えば、再び図2を参照して説明すると、本発明に基づく5層構造体は、それぞれ環状の第3及び第4のポリマバリア層213、214を省略することによっても構成することができる。この実施例では、5層構造は、環状の第1のマトリックスポリマ領域201の内表面及び外表面に配置された2つのバリア層(211、212)によって互いに分離された3つの独立したマトリックスポリマ領域(201、202、203)を備える。

【0059】

本発明に基づく、図2に示す医療器具及び上述したその変形例において、第1、第2及び任意の第3のマトリックスポリマ領域は、好ましくは、先に説明したような生体適合性を有するマトリックスポリマと、抗微生物剤及び微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤の一方又は両方と、任意の成分としての1以上の造影剤と、治療薬とを含む。

【0060】

本発明は、図1及び図2に概略的に示した、単純化された実施例によって制限されるものではない。すなわち、本発明に基づく医療器具は、単層構造を有していても、多層構造を有していてもよく、1又は複数のマトリックスポリマ領域を備えていてもよく、及び1又は複数のバリア層を備えていてもよい。さらに、マトリックスポリマ領域及びバリア層は、必ずしも図1及び図2に示すような環状の形状を有する必要はない。さらに、マトリックスポリマ層に加えてバリア層又は他の層を設ける場合、生物活性剤、造影剤及び治療薬のいずれを付加してもよい。

【0061】

生分解性及び実質的に非生分解性を有する複数の層を含む多層構造を構成することによ

10

20

30

40

50

って、放出プロファイルをさらに最適化することができる。例えば、生分解速度が異なるマトリックスポリマ層を用いることにより、生物活性剤及び/又は治療薬の放出プロファイルを変更できる。このような生分解性の層を適切に選択及び配設することにより、このような生物活性剤及び/又は治療薬の放出のために必要な時間依存要件に基づいて、放出プロファイルを最適化できる。

【0062】

また、分離しなければ適合性を有さないようなポリマ、生物活性剤、治療薬及び造影剤を少なくとも一時的に分離するためのバリア層として機能する複数の層を設けてもよい。例えば、このような材料又は薬物は、医療器具を製造するための加工条件において、他の材料又は薬剤に対して適合性を有していない場合がある。特定の具体例として、クロルヘキシジン等の抗微生物剤は、一定の条件下で、二軸スクルー押出機 (twin screw extruder) 内でEVAコポリマに混合されると、サリチル酸等の微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤と反応する可能性がある。これにより、化学修飾された化合物は、本来の目的の効力を失う可能性がある。他の具体例として、特定のマトリックスポリマに必要なある加工条件の下で次炭酸ビスマス等の造影剤は、サリチル酸等の抗微生物剤と反応する可能性がある。

【0063】

また、加工の間の又は加工に続く、マトリックスポリマ層の表面における生物活性剤の選択的な局在化を実質的に低減又は防止するという点でも、バリア層は有益である。例えば、サリチル酸等の微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤は、医療器具の形成における幾つかの工程の間又はその後、EVAコポリマ等のマトリックスポリマ層の表面に、選択的に局在化する。この選択的な局在化は、「ブルーミング (blooming)」とも呼ばれる。特に加工後の冷却時等に、生物活性剤の溶解性がポリマ中で制限される場合、少なくとも部分的にブルーミングが生じると考えられる。また、マトリックスポリマ内より水中で高い溶解性を示す生物活性剤は、マトリックスポリマと生物活性剤の加工中によりブルーミングを生じやすい。したがって、生物活性剤とマトリックスポリマの加工の間、生物活性剤のブルーミングを防ぐために含水量を制御することが望ましい場合もある。いずれの場合も、ブルーミングにより、加工後の数時間以内に、器具の表面にサリチル酸等の生物活性剤の結晶が形成されることがある。

【0064】

ブルーミングを実質的に低減又は防止するよう適応化された本発明の一実施例は、生体適合性を有するマトリックスポリマ、抗微生物剤、微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤を含む第1の環状層と、第1の環状層の外表面及び内表面にそれぞれ配設された環状の第1及び第2のバリア層とを備える多層構造を有する(また、1つ以上の層に、任意の成分として造影剤及び/又は治療薬を加えてもよい)。この実施例では、医療器具の表面への生物活性剤のブルーミング又は局在化は、第1及び第2の環状のバリア層を提供することによって効果的に制御できる。ブルーミングを実質的に低減するよう適応化された3層構造を含むこの実施例における医療器具は、図1を用いて上述した構造と同様の構造を有していてもよい。

【0065】

他の側面として、本発明は、(a) 1つ以上の生体適合性を有するマトリックスポリマと、1つ以上の抗微生物剤と、1つ以上の微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤と、任意の1つ以上の造影剤及び/又は治療薬を準備する工程と、(b) 好ましくは、生体適合性を有するマトリックスポリマの表面への生物活性剤の選択的な局在化を防ぐ実質的に防止し、及び、生物活性剤の化学修飾を実質的に防止する条件下で1つ以上の生体適合性を有するマトリックスポリマと生物活性剤を加工する工程とを有する移植又は挿入可能な医療器具を製造する製造方法を提供する。

【0066】

この処理は、多くの場合、マトリックスポリマ、生物活性剤及び任意の造影剤及び/又は治療薬を混合又は化合し、均質の混合物を生成し、この均質の混合物を移植又は挿入可

10

20

30

40

50

能な医療器具のマトリックスポリマ領域に成形する工程を含む。この混合と成形の工程は、後で詳細に説明するように、このような目的のために当分野で知られているいかなる装置を用いて行ってもよい。以下の記述では、1つ以上の生物活性剤と任意の造影剤及び/又は治療薬を「添加物」又は「薬物」と総称する場合もある。

【0067】

加工の間、ポリママトリックスの材料、生物活性剤及び任意の造影剤及び/又は治療薬の1つ以上が互いに交差反応し、化学的に修飾される可能性がある。これらの望ましくない交差反応は、一般的な加工に含まれる高温処理におけるこれらの薬物の不適合性又は不安定性に起因する場合もある。また、処理の間の過度の含水量が薬物の化学修飾を促進する可能性もある。

10

【0068】

過度の含水量は、マトリックスポリマの表面への生物活性剤のブルーミングの原因となることもある。また、上述したように、他の加工条件も、加工中及び/又は加工後における、1つ以上の生物活性剤のマトリックスポリマの表面へのブルーミングの要因となることがある。

【0069】

したがって、加工は、薬物の選択的な局在化を実質的に防ぎ、及び薬物の化学修飾を実質的に防ぐ条件の下で行うことが望ましい。但し、加工時におけるある程度の局在化及び化学修飾は、不可避であると考えられる。したがって、「実質的に防ぐ」とは、加工の間にマトリックスポリマの表面に選択的に局在化する及び/又は化学修飾される生物活性剤を約25重量%以下、好ましくは約10重量%以下(マトリックスポリマ構成体の重量に基づく)とすることを意味するものとする。

20

【0070】

加工時において局在化及び/又は化学修飾の可能性を実質的に低下させるために制御される条件としては、加工装置におけるマトリックスポリマ、生物活性剤及び任意の造影剤及び/又は治療薬の混合物の温度、含水量、適用される剪断速度(shear rate)及び滞留時間等がある。

【0071】

マトリックスポリマと、生物活性剤と任意の造影剤及び/又は治療薬の1つ以上とを混合又は化合し、均質な混合物を形成する処理は、ポリマ材料に添加物を混合するために用いられる周知の如何なる装置を用いて行ってもよい。熱可塑性の材料を用いる場合、ポリマ溶融物は、様々な薬物を加熱することによって形成され、これらを混合して均質の混合物が形成される。このような手法でマトリックスポリマと添加物を混合できる装置としては、以下に限定されるものではないが、単一スクリュウ押出機、二軸スクリュウ押出機、バンバリーミキサ(banbury mixer)、高速度混合器、ロスケトル(ross kettle)等がある。

30

【0072】

また、混合は、溶媒系において、マトリックスポリマを1つ以上の生物活性剤と任意の造影剤及び/又は治療薬とともに溶解すること、又はこれらの分散液を形成することによっても行うことができる。

40

【0073】

後の加工を容易にするために、マトリックスポリマ及び/又は添加物のいずれかを予め化合又は予め個別に混合してもよい。例えば、造影剤とマトリックスポリマとを予め化合し、次に、何らかの生物活性剤を混合してもよい。これに代えて、マトリックスポリマとの混合の前に、補力バー(intensifier bar)を備えるV型ミキサ(v-mixer)等の装置によって、何らかの生物活性剤と次炭酸ビスマス等の造影剤を予め混合してもよい。

【0074】

幾つかの好適な実施例では、例えば、低剪断プロファイル設計を有する二軸スクリュウ押出機等の二軸スクリュウ押出機を用いて、マトリックスポリマと添加物の均質の混合物を生成する。また、上述した局在化と化学修飾を防ぐために、通常、バレル温度、スクリ

50

ュー回転数及びスループットが制御される。

【0075】

混合の間にマトリックスポリマと添加物の均質な混合物を実現するために必要な条件は、マトリックスポリマの種類と用いられる混合装置の種類とにある程度依存する。例えば、マトリックスポリマが異なれば、マトリックスポリマが混合しやすい溶解物になる温度も異なる。一般に、マトリックスポリマと添加物を混合する場合の好ましい温度は、約60～約140であり、より好ましい温度は、約70～約100であり、最も好ましい温度は、約80～約90である。これらの温度範囲により、局在化と化学修飾を実質的に防ぐとともに、マトリックスポリマと添加物の均質な混合物が形成できることが見出された。ここで、マトリックスポリマと添加物の幾つかの組合せでは、均質な混合を実現できると予想された温度より低い温度で加工することができた。例えば、EVAコポリマと添加物を加工するためには、70は比較的低い温度であるが、トリクロサン等の抗微生物剤は、約50前後の温度で溶解し、EVAに対する可塑剤として機能するため、この70程度の温度による加工が可能となる。可塑剤として機能する添加物を利用して、より低い温度でEVAを加工することにより、より高い温度を用いた場合に比べて、添加物が化学修飾される可能性を低減できるという利点がある。なお、均質な混合物をここに説明されるような医療器具の一部として成形する後の処理においては、より高い温度を使ってもよい。例えば、マトリックスポリマの1つ以上の表面にバリア層を設けるために用いられる共押出器具の局所的な部分では、より高い温度が必要な場合もある。但し、一般に、混合物をより高い温度に晒す時間は、できる限り短い方がよい。

10

20

【0076】

マトリックスポリマと添加物の混合物は、熱可塑性材料やエラストマ材料等のポリマ材料を成形するのに従来より用いられている何らかの加工法を用いて、本発明に基づく医療器具の少なくとも一部として成形される。このような成形加工には、以下に限定されるものではないが、共押出を含む押出加工、モールディング、カレンダーリング (calendarling)、鋳造及び溶剤コーティングが含まれる。特に好ましい成形加工は、押出及び共押出加工である。

【0077】

本発明に基づく医療器具の少なくとも一部が例えば1つ以上の独立したマトリックスポリマ領域と、マトリックスポリマ領域の表面を少なくとも部分的に覆う1つ以上のバリア層を含む多層構造を用いて形成される場合に、共押出は特に好適な成形処理である。共押出によって形成される好ましい多層構造としては、上述したような3～7個の独立した層を備える多層構造がある。共押出によって形成される特に好ましい構造は、マトリックスポリマ領域とこれに接触するバリア層とが共に環状の形状を有する構造である。例えば、ポリマバリア層がマトリックスポリマ領域の内表面及び外表面を少なくとも部分的に覆うように、環状のマトリックスポリマ領域と共に環状のポリマバリア層を共押出加工することによって3層構造を形成できる。上述した2層、5層、7層の構造も共押出によって同様に形成することができ、また、2～約50層までの如何なる多層構造も共押出によって同様に形成することができる。なお、生物活性剤、任意の造影剤及び任意の治療薬を含む環状のマトリックスポリマのみを押出加工することによっても本発明に基づく医療器具を形成できる。また、薄板注入成形 (laminar injection molding: LIM) 技術等の他の加工及び成形技術を用いて多層構造を形成してもよい。

30

40

【0078】

もちろん、マトリックスポリマと任意のバリア層を形成するために用いられる温度は、採用される特定の材料及び用いられる成形装置に依存する。成形プロセスの条件は、混合及び化合プロセス等の条件と同様に、好ましくない局在化及び/又は交差反応をもたらす可能性がある。したがって、局在化及び/又は交差反応を回避するために、温度や、湿分や、切断速度や滞留時間等のあらゆる成形プロセスの条件を制御することが望ましい。

【0079】

例えば、環状のマトリックスポリマ領域と、それぞれがマトリックスポリマ領域の内表

50

面及び外表面を覆っている2個のバリア層とを含む3層構造は、生物活性剤と、任意の造影剤及び/又は治療薬を含むマトリックスポリマを共押出加工することによって形成できる。生物活性剤の望ましくない局在化と化学修飾を防ぐために、このような共押出処理では、バレル温度及び成形ダイ温度、スクリー回転数及び圧縮比等を制御するとよい。例えば、10重量%のトリクロサンと、10重量%のサリチル酸と、30重量%の次炭酸ビスマスとが配合されたマトリックスポリマとしての19%のビニルアセテートEVAコポリマを、バリア層として機能するエチレンオクテンコポリマ等の(24%のオクテンモノマ)メタロセン触媒を用いたポリエチレン(mPE)コポリマの2つの層と共に共押出加工することができる。このような共押出加工においては、1インチの直径を有し、混合部を有さないスクリーを用いた場合、3:1圧縮比における35rpmスクリー回転数及び約110のバレル温度が交差反応と生物活性剤局在化を実質的に防ぐために十分であることがわかった。上述したように、バリア層の材料は、成形の際に、マトリックスポリマと添加物の化合のために用いられる温度より、高い成形温度を必要とする場合がある。したがって、成形の間、押出装置の一部を化合時の温度より高い温度に維持することが必要である場合もある。一実施例では、mPEコポリマバリア層の形成のために、約110のバレル温度と、約150の成形ヘッド温度とを用いる。これらの温度は、EVAマトリックスポリマと添加物の化合に用いられる温度(約70)より高いが、これらの温度における滞留時間が短いために、生物活性剤の局在化と化学修飾を概ね回避することができる。

10

【0080】

20

上述のように、他の成形プロセスには、押出コーティング及び溶剤コーティングが含まれる。例えば、予め成形されたマトリックスポリマ領域にバリア層のポリマを押し出してもよい。この処理は、マトリックスポリマとバリア層とが実質的に同時に形成される共押出処理と区別される。これに代えてマトリックスポリマの表面にバリアポリマの溶液又は分散液を塗布し、これに続いて、例えば、蒸発によって溶媒又は分散媒を取り除くことによって、バリア層をマトリックスポリマの表面に設けてもよい。バリアポリマのこのような溶液か分散液は、例えば、マトリックスポリマの表面に溶液又は分散液を含浸又は噴霧することによって、マトリックスポリマの表面に付着させることができる。これらの成形処理は、マトリックスポリマ領域へのバリア層の塗布に限定されるものではない。すなわち、基板上にマトリックスポリマ領域を形成する際にも同様の手法を用いることができる。

30

【0081】

本発明に基づく医療器具は、特に、医療器具の表面への微生物の付着及びこのような微生物の付着によるバイオフィルムの形成を含む微生物の増殖に影響されやすい如何なる移植又は挿入可能な医療器具であってもよい、好適な移植可能な医療器具には、比較的長期的に、すなわち、約30日間から約12ヶ月以上の期間、移植されたままで残される医療器具が含まれる。但し、約30日又はこれ以下の期間、移植されたままで残されるような医療器具も、本発明の範囲内にある。

【0082】

移植可能な医療器具の具体例としては、以下に限定されるものではないが、ステント、ステントグラフト、ステントカバー、カテーテル、人工心臓弁、心臓弁スカホールド、静脈アクセス器具、大静脈フィルタ、腹膜アクセス器具及び経皮内視鏡ガストロノミーに用いられる経腸栄養器具、補綴用のジョイント、人工じん帯及び人工腱等がある。好適な医療用具は、体内の2つの無菌領域の間で又は体内の無菌と非無菌の領域との間をブリッジし、又は排液を流通させる医療器具を含む。体内の2つの無菌領域の間で又は体内の無菌領域と非無菌領域との間をブリッジし、又は排液を流通させる医療器具では、通常、非無菌領域に存在している微生物が無菌領域を汚染しやすく、したがって、微生物の増殖及び付着、並びにバイオフィルムの形成といった問題が生じやすい。体内の無菌環境内に移植され又は無菌環境をブリッジするよう意図された医療器具では、多くの場合、例えば、非無菌領域に存在している微生物の生物体(すなわち、非病原性生物体)、疾病に起因して存在している微生物の生物体(すなわち、病原菌)、及び医療器具の挿入又は移植の際に

40

50

導入された微生物の生物体による微生物の増殖及び付着、並びにバイオフィルムの形成といった問題が生じやすい。

【0083】

ステントには、胆管用ステント、尿道用ステント、尿管用ステント、気管用ステント、冠状動脈用ステント、胃腸用ステント、食道用ステント等が含まれる。特に好ましいステントは、胆管用ステント、尿管用ステント及び膵臓用ステントである。ステントは、如何なる形状及び構成を有していてもよい。ステントは、中空の管状構造を有していてもよい。これは、胆管及び尿管の内腔を介したフロー又は排泄の流通に特に有用である。また、ステントは、編成又は織成されたファイバ又はフィラメントの目の粗い網状構造（open network）として又は例えば、明確に区別されたセグメントを相互接続した目の粗い網状構造として巻回又はパターン化された構造を有していてもよい。このようなステント設計は、特に冠状動脈等の生体内腔の開通性を維持する目的に好適である。すなわち、主に排泄の流通に適するステントは、主に生体内腔を支持するために設計されたステントと異なり、好ましくは、目の粗い網状構造ではなく、連続した壁構造を有する。

10

【0084】

また、ステントカバーも本発明が好適に適用される医療器具である。例えば、ステントカバーは、ニット（knitted）、織成（woven）又は編成（braided）目の粗いメッシュ状のステント（open mesh stent）を含むステントの収納に適した薄肉の管状又は鞘状の構造を有していてもよい。好適なステントカバーは、胆管用ステントの収納に適合する。胆管のステントは、金属材料、非金属材料及び形状記憶材料を含むこのような目的に有用な如何なる材料から形成してもよい。有用な金属材料としては、以下に限定されるものではないが、ニチノール（Nitinol：商標）等の形状記憶合金や、ステンレス、タンタル、ニッケル-クロム及びコバルト-クロム、すなわちエルジロイ（Elgiloy：商標）等の金属がある。胆管用ステントは、これらのうちのいずれかの材料の単一のストランド又は複数のストランドから形成でき、自己拡張性を有していてもよい。ステントカバーは、トリクロサン等の抗微生物剤と、サリチル酸等の微生物付着/バイオフィルム形成阻害剤と、次炭酸ビスマス等の造影剤とを含む上述したようなマトリックスポリマーを含んでいてもよい。特に好適なステントカバーは、上述したようなエラストマポリウレタン又はポリウレタンコポリマーを含む。ステントカバーは、目の粗いメッシュ状のステントを介した組織の成長を抑制し、これと同時にステントの表面及びその周囲での周りで微生物増殖を抑制し、ステントへの微生物の付着を抑制し、ステントの表面におけるバイオフィルムの形成を抑制するという点で特に有益である。

20

30

【0085】

本発明の他の好適な医療器具としては、膵臓から十二指腸に排泄を流通させる膵臓用のステントがある。通常、膵臓は膵管を介して十二指腸に排泄を排出する。移植可能な膵臓用の排泄器具は、狭窄症、括約筋狭窄症、結石（obstructing stone）による問題を回避し又は断裂した管を封止するために望まれることがある。ここで、膵管が開かれた場合、又は、移植可能な医療器具が膵臓に配置された場合、膵臓炎の要因となるモルホロジ変化が生じる可能性がある。

【0086】

移植可能な医療器具の挿入に起因する膵臓におけるモルホロジ変化は、正常な膵臓と、膵臓が排泄を排出する十二指腸との間のpH差に関係すると考えられる。膵臓のpHは、十二指腸より高く、十二指腸を緩衝するために、水性の重炭酸塩を排出する。膵臓への医療器具の移植は、膵臓によるこの緩衝作用に関する能力又は有効性を実質的に低下させ、膵臓における望ましくないモルホロジ変化を生じさせる。

40

【0087】

移植された医療器具の環境における膵臓のpHレベルを調整する緩衝薬を放出する膵臓用ステントを提供することによって、膵臓の望ましくないモルホロジ変化を実質的に低減又は防止することができると考えられる。これは、膵臓用ステントが生理液に晒された際、この器具の周囲で局所的にpHを高める緩衝剤がステントから放出されるように膵臓用

50

ステントの表面に薬物を付加することによって、実現できる。緩衝剤としては、以下に限定されるものではないが、ナトリウム又は重炭酸カリウム等の重炭酸塩が含まれる。このような緩衝剤は、例えば、生物活性剤に関して上述したような手法により、マトリックスポリマ内に組み込むことができ、又はマトリックスポリマの表面にコーティングとして付加してもよく、上述したいずれかの手法により任意のバリア層内に又はバリア層にコーティングとして付加してもよい。

【0088】

以下、非制限的な実施例を参照して本発明をさらに詳細に説明する。上述の説明に対応する以下の実施例に示す態様は、本発明の範囲から逸脱することなく、様々に変更できることは、当業者にとって明らかである。

【実施例1】

【0089】

19%のビニルアセテート含量を有するエチレンビニルアセテート(EVA)コポリマと、抗微生物剤として10重量%のトリクロサンと、微生物付着/バイオフィーム形成阻害剤として10重量%のサリチル酸と、造影剤として30重量%の次炭酸ビスマスとの混合物から単層マトリックスポリマ構造を形成した。まず、次炭酸ビスマスをEVAコポリマに予め混合し(62.5%EVA/37.5%の次炭酸ビスマス)、これにトリクロサンとサリチル酸生物活性剤を加えた。これに代えて、ポリマに加える前に、補力バー(intensifier bar)を備えるv型ミキサ(v-mixer)等によって次炭酸ビスマスとトリクロサンとサリチル酸とを予め混合してもよい。約13rpmのシェル速度を有し、約120rpmのピン型補力バーを備えるv型ミキサを用いて15分間の攪拌を行うことにより、均質な粉末状混合物を生成した。低剪断プロファイルスクリュ設計の18mmのスクリュ直径を有する二軸スクリュ押出機を用いて、トリクロサン、サリチル酸及び次炭酸ビスマスをEVAコポリマと混合した。スクリュ内のバレル温度を約70とし、スクリュ回転数を約200rpmとし、スルーputを約3.5kg/時間とした。70は、EVAに関しては比較的低い成形温度であるため、トリクロサンは、配合及びこれに続く押出加工を促進するための可塑剤として機能する。混合物は、配合の後にL/Dが24:1、圧縮比が3:1、低剪断スクリュを備える標準的な1インチ径のスクリュ押出機によって管状に押出加工した。次炭酸ビスマスとサリチル酸の間の反応を防ぐために、最大バレル温度は、約100とした。剪断速度を低く保ち、粘度の過度な熱散逸を防ぐためにスクリュ回転数を、約20rpm程度と比較的低く維持した。

【実施例2】

【0090】

実施例1と同じ構成及び配合を有し、マトリックスポリマ領域の内表面及び外表面を覆うバリア層と共に共押出されたマトリックスポリマ領域を備える3層構造を形成した。バリア層は、オクタンモノマ含量が約24%であるエチレン-オクテンコポリマにより形成した。各バリア層は3層構造の総壁厚の約5%を占める。マトリックスポリマからの生物活性剤の放出速度を遅め又速めるために、バリア層をより厚く又はより薄く形成してもよい。オーバーヒート及び望ましくない交差反応、並びにこれに起因する生物活性剤及び/又は造影剤の化学修飾を回避するために、スクリュ回転数と温度を制御しながら、化合されたマトリックスポリマとバリア層を共押出加工した。共押出は、3:1の圧縮比を有し、攪拌部を備えない1インチ径のスクリュを用いて、約35rpmのスクリュ回転数で行った。約110のバレル温度により、交差反応を実質的に抑制できることがわかった。コポリマのバリア層は、押出機のヘッドの成形ダイにおいてより高い成形温度を必要とする。成形ダイにおけるヘッド圧、層品質、交差反応を適切に制御するためには、約150の成形ダイ温度が好適であることが見出された。

【実施例3】

【0091】

約2cmの長さには押出加工された様々な量のトリクロサン(TCN)、サリチル酸(SA)及び次炭酸ビスマス(BSC)を含有する19%のビニルアセテートEVAコポリマ

10

20

30

40

50

管を37℃の温度で、0日間（培養なし）、3日間、8日間及び28日間、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）で培養した。PBSにおける培養の目的は、曝露及び押出加工された管からのSAの放出後のバクテリアの付着によるSA抑制の寿命を調べるためである。PBSにおける培養の後に、37℃の温度及び100rpmの回転速度で、約4時間、約 $10^4 \sim 10^5$ cfu/mlの病原性大腸菌（e.coli）の溶液に管を晒した。この曝露の後、サンプルを生理食塩水ですすぎ、標準的なミュラー・ヒントン寒天培地上で確立されたパターンに従って「回転」させた。コロニーが形成されるよう、培地を約18～24時間培養した。コロニーをカウントし、管におけるcfu毎インチ単位で表現した。

【0092】

図3は、管の正規化された抑制反応を示している。ここでは、管中のTCN、SA及びBSCの量を%TCN/%SA/%BSC（ビニルアセテートEVAコポリマの重みに基づくwt%）として表している。すなわち、10%のTCN、0%のSA、30%のBSCを含む管は、図3では、「10/0/30」として表している。図3は、10/0/30管の抑制反応値を1として正規化された、割合が可変のTCN、SA及び30重量%のBSCを含む5個の管の抑制反応を示している。図3に示すように、10%のTCN及び可変量の（1%、3%及び10%の）SAを含む管は、TCNのみ（10/0/30）の管に比べてより効果的にバクテリアの付着を抑制し、及びTCNもSAも含んでいない（0/0/30）管に比べてより効果的にバクテリアの付着を抑制したことを示している。さらに、図3は、TCNを一定の10%に保ったままSAの量を0%から10%まで増加させると、SAの相乗効果により、管におけるバクテリアの付着の抑制がより効果的になることも示している。さらに、図3は、病原性大腸菌に晒す前に、PBSにおいて管を培養しても、バクテリアの抑制には大きな影響がないことを示しており、これは、PBSにおける拡張的な培養の後にも、押出加工された管に有効な量のTCN及びSAが残っていることを示唆し、すなわち、押出加工された管から生物活性剤が過度に又は早まって濾しなかつたことを示唆している。図4は、同様の管を病原性大腸菌に晒す前に、3日間及び8日間培養した結果（正規化していない）を示している。

【実施例4】

【0093】

約2cmの長さに押出加工された様々な量のトリクロサン（TCN）、サリチル酸（SA）及び次炭酸ビスマス（BSC）を含有する19%のビニルアセテートEVAコポリマ管を病原性大腸菌（図5）又はブドウ球菌（図6）の寒天培地に挿入した。この寒天培地の表面から上方に垂直に突出するように（バースデイキャンドルのように）管を挿入した。寒天培地で24時間培養した後、管の周りの細菌増殖抑制の領域（直径）を測定した。24時間毎に管を新鮮な寒天培地に挿入し、細菌増殖抑制の領域を毎回測定した。図5は、管を病原性大腸菌の寒天培地に挿入した実験の測定結果を示しており、図6は、管をブドウ球菌の寒天培地に挿入した実験の測定結果を示している。図5及び図6から、細菌増殖抑制の領域は、TCNを0%から最大10%まで増加するにつれて広がることわかる。TCNを含まず、可変量のSAを含む管では、細菌増殖は効果的に抑制されず、これは、細菌増殖抑制の効果は、（バクテリアの付着の抑制と対照的に）主にTCNによって提供されることを示唆している。図5及び図6は、所定の割合のTCNについて、細菌増殖抑制が測定された領域は、約40日間又はそれ以上の期間に亘って同様であることを示しており、これは、押出加工された管内のTCN成分が長期間に亘って有効な活動を維持することを示唆している。

【0094】

本発明の範囲から逸脱することなく、本発明を他の特定の形式で実現することもできる。ここに説明した実施の形態及び実施例は、全て例示的なものであり、本発明を限定するものではない。本発明の範囲は、上述の説明ではなく、添付の請求の範囲において定義される。請求の範囲の定義と同等の意味及び範囲内にある全ての変更は、本発明の範囲に含まれる。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【 0 0 9 5 】

【 図 1 】 本 発 明 に 基 づ く 移 植 又 は 挿 入 可 能 な 医 療 器 具 の 一 部 の 略 図 (斜 視 図) で あ る 。

【 図 2 】 本 発 明 に 基 づ く 移 植 又 は 挿 入 可 能 な 医 療 器 具 の 一 部 の 略 図 (斜 視 図) で あ る 。

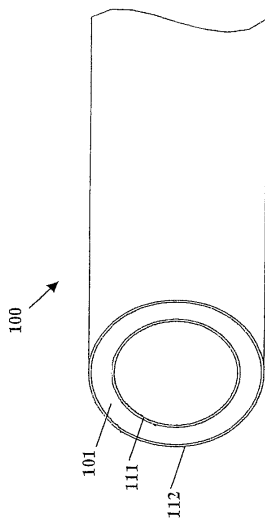
【 図 3 】 異 なる 量 の ト リ ク ロ サ ン (T C N) と サ リ チ ル 酸 (S A) を 含 む 押 出 加 工 さ れ た 管 にお け る バ ク テ リ ア の 付 着 抑 制 効 果 を 示 す グ ラ フ 図 で あ る 。

【 図 4 】 異 なる 量 の ト リ ク ロ サ ン (T C N) と サ リ チ ル 酸 (S A) を 含 む 押 出 加 工 さ れ た 管 にお け る バ ク テ リ ア の 付 着 抑 制 効 果 を 示 す グ ラ フ 図 で あ る 。

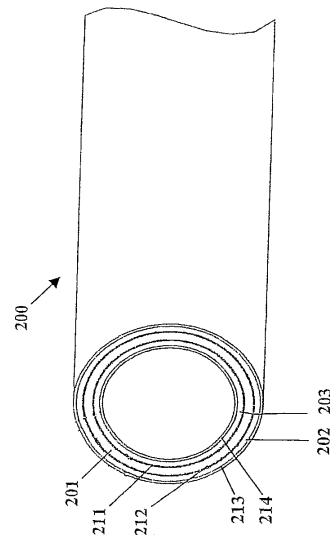
【 図 5 】 異 なる 量 の ト リ ク ロ サ ン (T C N) と サ リ チ ル 酸 (S A) を 含 む 押 出 加 工 さ れ た 管 の 周 囲 の バ ク テ リ ア (大 腸 菌 A T C C 2 5 9 2 2) の 増 殖 を 阻 害 す る 領 域 を 示 す グ ラ フ 図 で あ る 。

【 図 6 】 異 なる 量 の ト リ ク ロ サ ン と サ リ チ ル 酸 (S A) を 含 む 押 出 さ れ た 管 の 周 囲 の バ ク テ リ ア (コ ア グ ラ ー ゼ 陰 性 プ ド ウ 球 菌 # 9 9) の 増 殖 を 阻 害 の 領 域 を 示 す グ ラ フ 図 で あ る 。

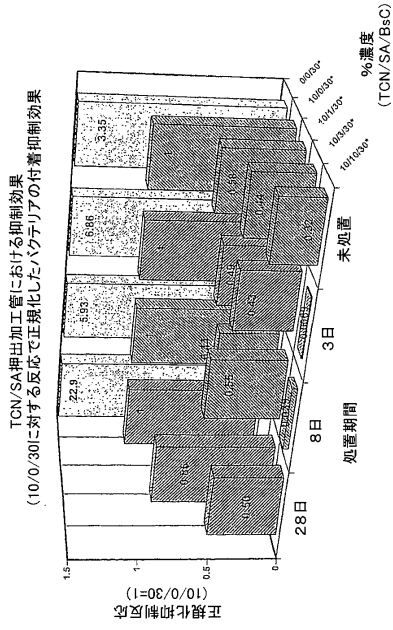
【 図 1 】



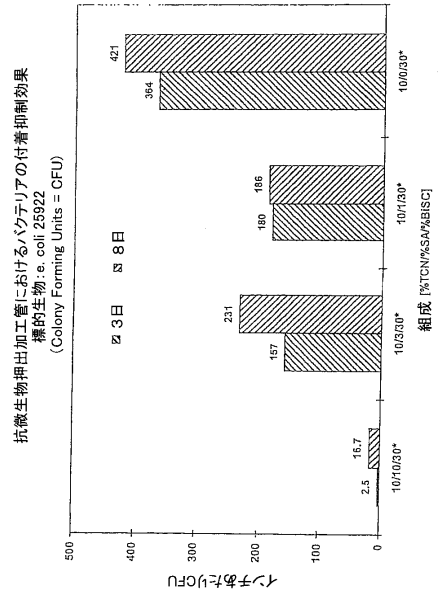
【 図 2 】



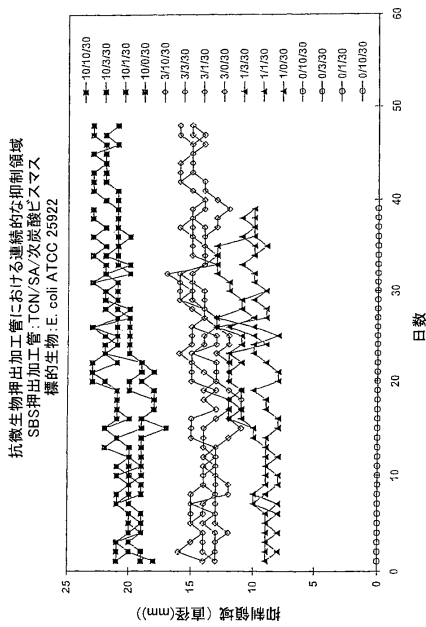
【 図 3 】



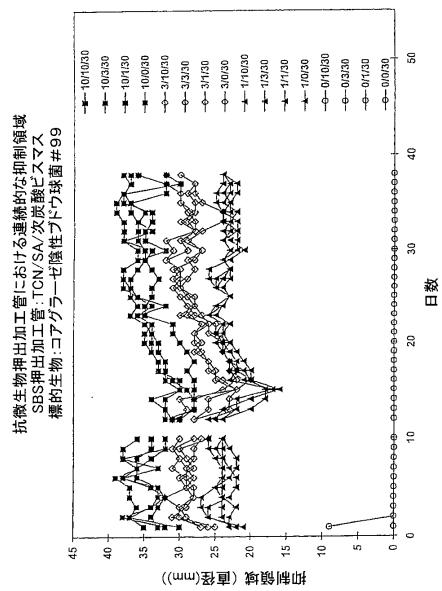
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



フロントページの続き

- (72)発明者 ミラー、キャサリン、エム。
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01545 シュルーズベリー ブルックデイル サークル 93
- (72)発明者 シドニー、グレゴリー、ティー。
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02067 シャロン ターニング ミル ロード 8
- (72)発明者 ゲイツ、カート
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01776 サッドベリー メイナード ロード 143
- (72)発明者 デイトン、ピーター、エル。
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02446 ブルックリン プレザント ストリート 125 ナンバー307
- (72)発明者 サハトジアン、ロナルド、エー。
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02420 レキシントン サドル クラブ ロード 29

審査官 小森 潔

- (56)参考文献 特開平08-117326(JP,A)
特開平08-199002(JP,A)
特開平10-024101(JP,A)
国際公開第99/055396(WO,A1)
特表2000-507842(JP,A)
特表平11-500330(JP,A)
特表平04-500469(JP,A)
特開平01-178540(JP,A)
実開平05-021960(JP,U)
特開平01-121065(JP,A)
国際公開第00/057933(WO,A1)
特表平07-505131(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 27/00-27/60
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)