

(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2010-527700

(P2010-527700A)

(43) 公表日 平成22年8月19日 (2010.8.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 29/00 (2006.01)	A 6 1 L 29/00 W	4 C 0 8 1
A 6 1 M 25/00 (2006.01)	A 6 1 M 25/00 4 1 O B	4 C 1 6 7
	A 6 1 L 29/00 C	
	A 6 1 L 29/00 T	
	A 6 1 L 29/00 S	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-509461 (P2010-509461)
 (86) (22) 出願日 平成20年5月16日 (2008.5.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年12月15日 (2009.12.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/063816
 (87) 国際公開番号 W02009/014793
 (87) 国際公開日 平成21年1月29日 (2009.1.29)
 (31) 優先権主張番号 11/804,654
 (32) 優先日 平成19年5月18日 (2007.5.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506192652
 ボストン サイエントフィック サイム
 ド, インコーポレイテッド
 BOSTON SCIENTIFIC S
 CIMED, INC.
 アメリカ合衆国 55311-1566
 ミネソタ州 メープル グローブ ワン
 シメッド プレイス (番地なし)
 (74) 代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣
 (74) 代理人 100105957
 弁理士 恩田 誠
 (74) 代理人 100142907
 弁理士 本田 淳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療用バルーンおよびその製造方法

(57) 【要約】

より薄い壁、増大した引張強度および/または導電率の
 ような高められた特性を有する医療用バルーンが提供さ
 れる。方法もまた開示される。

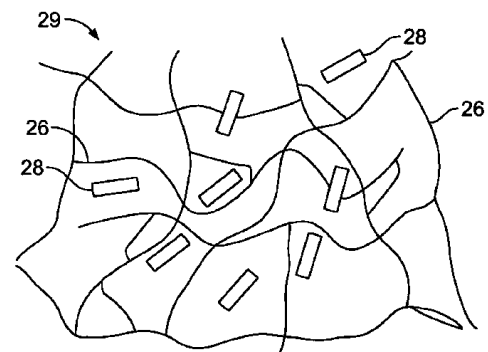


FIG. 2

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ポリマー材料と、
前記ポリマー材料内に存在する充填材と
を含有する複合材料を含むバルーン壁を備えた医療用バルーンであって、
前記ポリマー材料は、複数のカルボン酸基を有する第 1 ポリマー鎖を備えた第 1 ポリマー材料と、複数のアミノ基、ヒドロキシ基、チオール基、またはこれらの基の混合物を有する第 2 ポリマー鎖を備えた第 2 ポリマー材料との反応生成物を含有する、医療用バルーン。

【請求項 2】

第 1 ポリマー材料は、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリ（エチレン - c o - アクリル酸、ポリ（2 - エチルアクリル酸）、ポリ（2 - プロピルアクリル酸）およびそれらの混合物のうちから選択される、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 3】

第 2 ポリマー材料は、キトサン、ポリ〔ジメチルシロキサン - c o - （3 - アミノプロピル）メチルシロキサン〕、ポリビニルアルコール、ポリ（ビニルアルコール - c o - ビニルアセテート）、ポリ（スチレン - c o - アリルアルコール）およびそれらの混合物のうちから選択される、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 4】

第 1 ポリマー鎖は、各々、約 6 ～ 約 10,000 個のカルボン酸基を有する、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 5】

第 2 ポリマー鎖の各々の上に結合した第一級アミノ基、ヒドロキシ基および / またはチオール基の総個数は、約 6 ～ 約 10,000 個である、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 6】

第 1 ポリマー材料の数平均分子量は、ポリエチレングリコール標準物質と比較した測定において、約 2,500 ～ 350,000 である。請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 7】

第 2 ポリマー材料の数平均分子量は、ポリエチレングリコール標準物質と比較した測定において、約 2,500 ～ 350,000 である、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 8】

前記充填材は、炭素の同素体、水素結合基で官能化された炭素の同素体、金属、金属酸化物、半金属酸化物、粘土、セラミックスおよびそれらの混合物のうちから選択される、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 9】

前記充填材は、ポリマー材料の全体にわたってほぼ均一に分散されている、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 10】

前記充填材は、複合材料の厚さにわたって、別個の長手方向の層をなすように配列されている、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 11】

前記反応生成物は、第 1 ポリマー材料と第 2 ポリマー材料との間のイオン性複合体を含む、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 12】

前記反応生成物は、第 1 ポリマー材料と第 2 ポリマー材料との酸塩基複合体を含む、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 13】

前記反応生成物は、アミド結合、エステル結合および / またはチオエステル結合によって、反応した第 2 鎖に共有結合された反応した第 1 鎖を含む、請求項 1 に記載の医療用バ

10

20

30

40

50

ルーン。

【請求項 1 4】

反応した第 1 ポリマー鎖は、複合材料の厚さにわたって、反応した第 2 ポリマー鎖と混じり合っている、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 1 5】

前記複合材料は、反応した第 1 ポリマー材料を含む第 1 層と、内部に分散した充填材を有する反応した第 2 ポリマー材料を含む第 2 層とを備える、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 1 6】

第 1 層もまた内部に分散した充填材を有する、請求項 1 5 に記載の医療用バルーン。

10

【請求項 1 7】

第 1 層は、ほぼ未反応の第 1 ポリマー材料を含むバルク第 1 ポリマー材料部分と、前記バルク第 1 ポリマー部分から延びる反応した第 1 ポリマー部分とを含み、第 2 層は、ほぼ未反応の第 2 ポリマー材料を含むバルク第 2 ポリマー材料部分と、前記バルク第 2 ポリマー部分から延びる反応した第 2 ポリマー部分とを含む、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 1 8】

前記複合材料は 40 MPa を超える引張強度を有する、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

【請求項 1 9】

前記複合材料は 50 S / cm を超える導電率を有する、請求項 1 に記載の医療用バルーン。

20

【請求項 2 0】

ポリマー材料と、
前記ポリマー材料内に存在する充填材と
を含有する複合材料を含むバルーン壁を備えた医療用バルーンであって、
前記複合ポリマー材料は 40 S / cm を超える導電率を有する、医療用バルーン。

【請求項 2 1】

前記ポリマー材料は、複数の離間したカルボン酸基を有する第 1 ポリマー鎖を備えた第 1 ポリマー材料と、複数の離間した第 1 級アミノ基、ヒドロキシル基、チオール基、またはこれらの基の混合物を有する第 2 ポリマー鎖を備えた第 2 ポリマー材料との反応生成物を含有する、請求項 2 0 に記載の医療用バルーン。

30

【請求項 2 2】

ポリマー材料と、
前記ポリマー材料内に存在する充填材と
を含有する複合材料を含むバルーン壁を備えた医療用バルーンであって、
前記複合ポリマー材料は 40 MPa を超える引張強度を有する、医療用バルーン。

【請求項 2 3】

前記引張強度が 75 MPa を超える、請求項 2 2 に記載の医療用バルーン。

【請求項 2 4】

前記ポリマー材料は、複数の離間したカルボン酸基を有する第 1 ポリマー鎖を備えた第 1 ポリマー材料と、複数の離間した第 1 級アミノ基、ヒドロキシル基、チオール基、またはこれらの基の混合物を有する第 2 ポリマー鎖を備えた第 2 ポリマー材料との反応生成物を含有する、請求項 2 2 に記載の医療用バルーン。

40

【請求項 2 5】

基材を提供する工程と、
前記基材上に第 1 ポリマー材料および第 2 ポリマー材料、ならびに / または第 1 ポリマー材料および第 2 ポリマー材料の反応生成物を堆積させる工程と
を含む医療用バルーンの製造方法であって、

第 1 ポリマー材料は、複数のカルボン酸基を有する第 1 ポリマー鎖を含み、第 2 ポリマ

50

ー材料は、複数のアミノ基、ヒドロキシル基、チオール基、またはこれらの基の混合物を有する第2ポリマー鎖を含む、方法。

【請求項26】

第1ポリマー材料および第2ポリマー材料は、同時に堆積される、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

第1ポリマー材料または第2ポリマー材料は、他方のポリマー材料の前に堆積される、請求項25に記載の方法。

【請求項28】

第1ポリマー材料および第2ポリマー材料は、それぞれのポリマーの溶液または分散物から、それぞれのポリマーを前記基材上に噴霧することにより堆積される、請求項25に記載の方法。

10

【請求項29】

前記基材を除去する工程をさらに含む、請求項25に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は医療用バルーンおよびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

20

身体は、動脈、他の血管および他の体内管腔のような様々な通路を備える。これらの通路は、時として、例えば腫瘍によって閉塞したり、またはブランクによって狭窄したりすることがある。閉塞した体内管を広げるために、例えば血管形成術において、バルーンカテーテルを用いることができる。

【0003】

バルーンカテーテルは、長く細いカテーテル本体上に担持された膨張可能かつ収縮可能なバルーンを備えることができる。バルーンは、体内への挿入を容易にするために、バルーンカテーテルの径方向の外形を縮小すべく、最初はカテーテル本体のまわりに折り畳まれている。

【0004】

30

使用時においては、折り畳まれたバルーンは、血管内に配置されたガイドワイヤ上をバルーンカテーテルに伝わせることによって、血管内の標的位置、例えばブランクによって閉塞した部位に送達され得る。次に、バルーンは、例えばバルーンの内部に流体を導入することによって、膨張させられる。バルーンを膨張させることにより血管を径方向に拡張することができるため、その血管は、より多量の血液が流れることを許容することができる。使用後、バルーンは収縮させられて、身体から抜去される。

【0005】

別の技術において、バルーンカテーテルはまた、ステントまたはステントグラフトのような医療器具を配置するために、かつ/または、閉塞した通路を開存させるために、かつ/または閉塞した通路を補強するために用いることができる。例えば、ステントは、ステントが標的部位に運ばれるときにステントを圧縮されたまたは大きさが縮小された形態で支持するバルーンカテーテルによって、体内に送達され得る。前記部位に到達すると、拡張したステントを変形させて管腔壁に接触した状態で所定位置に固定するように、バルーンを膨張させることができる。次いでバルーンが収縮させられて、カテーテルが抜去される。ステント送達については、ヒース(Heath)の特許文献1においてさらに説明されている。

40

【0006】

一般的なバルーンカテーテルの一設計は、外側管に包囲された内側管からなる同軸配置を有する。内側管は、一般的には、ガイドワイヤ上において器具を送達するために用いることができる管腔を備える。膨張流体は、内側管と外側管との間を通過する。この設計の

50

一例が、アーネイ (Arney) らの特許文献 2 に記載されている。

【 0 0 0 7 】

別の一般的な設計において、カテーテルは、並列配置されたガイドワイヤ管腔および膨張管腔を画定する本体を備える。この構成の例は、ワン (Wang) らの特許文献 3 に記載されている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 6 , 2 9 0 , 7 2 1 号明細書

【 特許文献 2 】 米国特許第 5 , 0 4 7 , 0 4 5 号明細書

【 特許文献 3 】 米国特許第 5 , 1 9 5 , 9 6 9 号明細書

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

概して、ポリマー材料と該ポリマー材料内に存在する充填材とを含有する複合材料を含むバルーン壁を備えた医療用バルーンが開示される。前記ポリマー材料は、複数の離間した第 1 基を有する第 1 ポリマー鎖を備えた第 1 ポリマー材料と、第 1 基と反応する複数の離間した第 2 基を有する第 2 ポリマー鎖を備えた第 2 ポリマー材料との反応生成物を含有する。例えば、第 1 基および第 2 基は、共有結合、イオン結合、またはそのような結合の混合物を形成することによって、反応することができる。第 1 基および第 2 基はまた、水素結合を形成することによって反応することができる。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

一態様において、本開示は、ポリマー材料と該ポリマー材料内に存在する充填材とを含有する複合材料を含むバルーン壁を備えた医療用バルーンを特徴とする。前記ポリマー材料は、複数の離間したカルボン酸基を有する第 1 ポリマー鎖を備えた第 1 ポリマー材料と、複数の離間した第一級アミノ基、ヒドロキシル基、チオール基、またはこれらの基の混合物を有する第 2 ポリマー鎖を備えた第 2 ポリマー材料との反応生成物を含有する。例えば、アミノ基、ヒドロキシル基、およびチオール基は、カルボン酸基と反応して、それぞれ、アミド基、エステル基およびチオエステル基を形成することができる。

【 0 0 1 1 】

別の態様では、本開示は、ポリマー材料と該ポリマー材料内に存在する充填材とを含有する複合材料を含むバルーン壁を備えた医療用バルーンを特徴とする。前記複合ポリマー材料は、40 S / c m を超える導電率を有する。例えば、そのようなバルーンは、電流によって、または電流の結果として、管腔を治療するために、治療に用いられ得る。

【 0 0 1 2 】

別の態様では、本開示は、ポリマー材料と該ポリマー材料内に存在する充填材とを含有する複合材料を含むバルーン壁を備えた医療用バルーンを特徴とする。複合ポリマー材料は 40 M P a を超える引張強度を有する。例えば、高い引張強度は、薄断面、および極薄断面を可能にし得る。

【 0 0 1 3 】

別の態様では、本開示は、キトサン、および / または、キトサンと別のポリマー (例えばカルボン酸基を有するポリマー、またはイソシアネート基のような別の求電子基を有するポリマー) との反応生成物を含む医療用バルーンを特徴とする。

【 0 0 1 4 】

前記医療用バルーンの実施形態は以下の特徴のうちの 1 つ以上を有することができる。第 1 ポリマー材料は、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリ (エチレン - c o - アクリル酸)、ポリ (2 - エチルアクリル酸)、ポリ (2 - プロピルアクリル酸)、これらのうちのいずれかの溶融ブレンド、もしくはこれらのうちのいずれかのコポリマーであるか、またはそれらの物質を含有する。第 1 ポリマー材料はポリアクリル酸であるか、または

ポリアクリル酸を含有する。第2ポリマー材料は、キトサン、ポリ[ジメチルシロキサン - c o - (3 - アミノプロピル) メチルシロキサン]、ポリビニルアルコール、ポリ(ビニルアルコール - c o - ビニルアセテート)、ポリ(スチレン - c o - アリルアルコール)、これらのうちのいずれかの溶融ブレンドもしくはこれらのうちのいずれかのコポリマーであるか、またはそれらの物質を含有する。第2ポリマー材料は、キトサンであるか、またはキトサンを含有する。第1ポリマー鎖は、各々、約6 ~ 約10, 000個のカルボン酸基を有する。第2ポリマー鎖の各々の上に結合した第一級アミノ基、ヒドロキシル基および/またはチオール基の総個数は、約6 ~ 約10, 000個である。第1ポリマー材料の数平均分子量は、テトラヒドロフラン、クロロホルムまたはクロロベンゼン中でのポリエチレングリコール標準物質と比較した測定において、約2, 500 ~ 350, 000である。第2ポリマー材料の数平均分子量は、テトラヒドロフラン、クロロホルムまたはクロロベンゼン中でのポリエチレングリコール標準物質と比較した測定において、約2, 500 ~ 350, 000である。前記充填材は、1000nm未満の最大寸法を有する。前記充填材は、炭素の同素体、水素結合基(例えば水素結合受容体および/または供与体)によって官能化された炭素の同素体、金属、金属酸化物、半金属酸化物、粘土、セラミックスまたはこれらの任意の混合物であるか、またはそれらの物質を含有する。前記充填材は、実質的に炭素からなる管状構造であるか、または同構造を含む。前記管状構造は、各々、単一壁を有する。前記充填材は、各構造の外側部分から延びる水素結合基(例えば受容体および/または供与体)を有する構造であるか、または同構造を含む。各構造は95重量パーセントを超える炭素である。前記充填材は、ポリマー材料の全体にわたってほぼ均一に分散されている。前記充填材は、複合材料の厚さを通じて、別個の長手方向の層をなすように配列されている。前記充填材は、1000nm未満の直径をそれぞれ有する、ほぼ球形の構造であるか、または同構造を含む。前記充填材は、第1ポリマー材料もしくは第2ポリマー材料または前記反応生成物とは異なるポリマー充填材であるか、あるいは同物質を含有する。前記反応生成物は、第1ポリマー材料と第2ポリマー材料との間のイオン性複合体(ionic complex)であるか、または同複合体を含む。前記反応生成物は、第1ポリマー材料と第2ポリマー材料との酸塩基複合体であるか、同複合体を含む。反応生成物は、アミド結合、エステル結合またはチオエステル結合によって、反応した第2鎖に共有結合された反応した第1鎖であるか、同反応した第1鎖を含む。反応した第1ポリマー鎖は、複合材料の厚さにわたって、反応した第2ポリマー鎖と混じり合っている。複合材料は、反応した第1ポリマー材料を含む第1層と、内部に分散した充填材を有する反応した第2ポリマー材料を含む第2層とであるか、またはそれらの層を備える。第1層もまた内部に分散した充填材を有する。複合材料は、反応した第2ポリマー材料であるか同材料を含む第3層をさらに備える。第3層もまた内部に分散した充填材を有する。第1層は、ほぼ未反応の第1ポリマー材料であるか、もしくは同材料を含むバルク第1ポリマー材料部分と、前記バルク第1ポリマー部分から延びる反応した第1ポリマー部分とであるか、またはそれらの部分を含む。第2層は、ほぼ未反応の第2ポリマー材料であるか、もしくは同材料を含むバルク第2ポリマー材料部分と、前記バルク第2ポリマー部分から延びる反応した第2ポリマー部分とであるか、またはそれらの部分を含む。複合材料は40MPaを超える引張強度を有する。複合材料は50S/cmを超える導電率を有する。複合材料は内部に空隙を有する。複合材料は75パーセントを超える空隙率を有する。複合材料は、治療薬を含有する材料で被覆されているか、または治療薬をその中に含有する。複合材料は、薬剤を放出可能な薬剤コンジュゲートをさらに含有する。バルーンは、治療薬をその中および/または上に含む材料で被覆されている。

【0015】

別の態様において、本開示は、基材を提供することと、前記基材上に第1ポリマー材料および第2ポリマー材料、および/または第1ポリマー材料と第2ポリマー材料との反応生成物を堆積させることとを含む、医療用バルーンの製造方法の特徴とする。第1ポリマー材料は、複数の離間したカルボン酸基を有する第1ポリマー鎖を含み、かつ、第2ポリマー材料は、複数の離間した第一級アミノ基、ヒドロキシル基、チオール基またはこれら

の基の混合物を有する第 2 ポリマー鎖を含む。

【0016】

前記方法の実施形態は以下の特徴のうちの 1 つ以上を有し得る。第 1 ポリマー材料および第 2 ポリマー材料は同時に堆積される。第 1 ポリマー材料または第 2 ポリマー材料は、他方のポリマー材料の前に堆積される。第 1 ポリマー材料および第 2 ポリマー材料は、前記基材上にそれぞれのポリマーを、それぞれのポリマーの溶液または分散物から噴霧することにより堆積される。第 1 ポリマー材料および / または第 2 ポリマー材料の溶液または分散物は、1000 nm 未満の最大寸法を有する充填材を含有する。前記方法は、前記基材を除去することをさらに含む。前記基材の除去は、基材を融解させることを含む。前記基材は氷であるか、または氷を含む。前記基材の除去は、基材を溶解することを含む。

10

【0017】

実施形態および / または態様は、以下の利点の 1 つ以上を備え得る。添加物および微粒子（例えばカーボン微粒子）を含有するポリマー材料から形成されたバルーンが提供され得る。前記添加物および微粒子は、均等に分散され、過度に凝集していないため、バルーン特性は均一であり、かつ再現可能である。バルーンを形成するための技術は、2 つのポリマー、すなわち分散性ポリマーとバルーンポリマーとを、それらのポリマーをプリフォームに適用することによって、組み合わせることを含む。前記ポリマーは、例えば、2 つの別々の溶液から同時に、または一連の工程、例えば 2、3 もしくは 5 工程で、適用される。所与の用途のために耐穿刺性、耐スクラッチ性、破裂強度、引張強度、空隙率、薬物放出、および導電率および熱伝導率のような特性が高められているバルーンを提供することができる。充填材（例えばカーボンナノチューブ）で高度に充填されている複合材料から全体が形成されているか、同複合材料を構造の一部として含むバルーンを提供することができる。そのような複合材料において、前記充填材は、複合材料の全体にわたって均等に分散させることができるため、そのような複合材料から形成された、またはそのような複合材料を含むバルーンの特性に均一性を与える。多孔性のバルーンを提供することができる。そのような多孔性は薬剤溶出バルーンを製造するために用いることができる。高い導電率および / または熱伝導率を有するバルーンを提供することができる。例えば、50 S / cm を超える、例えば 60、70、80、90、100、175、200、250 S / cm、または 300 S / cm さえ超える導電率を有する複合材料から全体が形成されているか、同複合材料を構造の一部として含むバルーンを提供することができる。また、例えば、薄壁、または極薄壁バルーンを可能にする、100 MPa を超える、例えば 150、250、または 300 MPa さえ超える高い引張強度を有する複合材料から全体が形成されているか、同複合材料を構造の一部として含むバルーンを提供することができる。

20

30

【0018】

本願において言及するすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、それらが含むすべてが、参照によって余すところなく本明細書の一部を構成する。

本開示の 1 つ以上の実施形態の詳細は、添付の図面に示され、以下の記載に述べられる。他の特徴および利点は、詳細な説明、図面、および特許請求の範囲から明白になるであろう。

【図面の簡単な説明】

40

【0019】

【図 1 A】収束状態にあるステントの送達を示す部分縦断面図。

【図 1 B】ステントの拡張を示す部分縦断面図。

【図 1 C】体内管腔内におけるステントの展開を示す部分縦断面図。

【図 2】ポリマー材料および充填材を含有する複合材料を示す図 1 B の指示領域の拡大概略図。

【図 3】図 2 のポリマー材料の形成を概略的に示す図。

【図 4 A】第 1 ポリマー材料の特定の実施例の構造を示す図。

【図 4 B】第 1 ポリマー材料の特定の実施例の構造を示す図。

【図 4 C】第 1 ポリマー材料の特定の実施例の構造を示す図。

50

- 【図 4 D】第 1 ポリマー材料の特定の実施例の構造を示す図。
- 【図 4 E】第 1 ポリマー材料の特定の実施例の構造を示す図。
- 【図 5 A】第 2 ポリマー材料の特定の実施例の構造を示す図。
- 【図 5 B】第 2 ポリマー材料の特定の実施例の構造を示す図。
- 【図 6 A】第 2 ポリマー材料の特定の実施例の構造を示す図。
- 【図 6 B】第 2 ポリマー材料の特定の実施例の構造を示す図。
- 【図 7】第 2 ポリマー材料の特定の実施例の構造を示す図。
- 【図 8 A】第 2 ポリマー材料の特定の実施例の構造を示す図。
- 【図 8 B】第 2 ポリマー材料の特定の実施例の構造を示す図。
- 【図 8 C】第 2 ポリマー材料の特定の実施例の構造を示す図。
- 【図 8 D】第 2 ポリマー材料の特定の実施例の構造を示す図。
- 【図 9 A】管状構造（例えばカーボンナノチューブ）の概略構造を示す図。
- 【図 9 B】官能化された管状構造（例えばカルボン酸基で官能化されたカーボンナノチューブ）の概略構造を示す図。
- 【図 10】交互に配置された層を有する複合材料から形成された壁を備えたバルーンを形成する一方法をまとめて示す一連の概略断面図。
- 【図 11】ポリアクリル酸と内部に分散した充填材を有するキトサンとの間の酸 / 塩基反応によって形成された複合材料を示す、図 10 の指示領域の概略図。
- 【図 12】反応したポリアクリル酸部分とキトサン部分との間のアミド結合を示す、熱処理後の同一の複合材料を示す、図 10 の指示領域の概略図。
- 【図 13】反応したポリアクリル酸鎖が複合材料の厚さにわたって反応したキトサン鎖と混じり合っている複合材料から形成された壁を備えるバルーンを形成する方法をまとめて示す一連の概略断面図。
- 【図 14】ポリアクリル酸と内部に分散した充填材を有するキトサンとの混ざり合った鎖の間における酸 / 塩基反応を示す、図 13 の指示領域の概略図。
- 【図 15】反応したポリアクリル酸部分とキトサン部分との間のアミド結合を示す、熱処理後の同一の複合材料を示す、図 13 の指示領域の概略図。
- 【発明を実施するための形態】
- 【0020】
- 図 1 A ~ 図 1 C を参照すると、カテーテル 14 の先端付近に担持されたバルーン 12 上には、非拡張状態のステント 10 が配置されており、非拡張状態のステント 10 は、管腔 16 内、例えば冠状動脈のような血管内を通して、前記バルーンおよびステントを担持する部分が閉塞 18 領域に到達するまで案内される（図 1 A）。次に、バルーン 12 を膨張させることによって、ステントが径方向に拡張されて、管壁に押し付けられる。その結果、閉塞 18 が圧迫され、それを包囲する管壁は径方向の拡張を受ける（図 1 B）。次に、バルーンから圧力が解放され、管腔内に拡張したステント 10 ' を残して、前記カテーテルは血管から抜去される（図 1 C）。
- 【0021】
- 同様にここで図 2 および図 3 を参照すると、バルーン 12 は、ポリマー材料 26 と、該ポリマー材料内に一様に分散された充填材 28 とを含む複合材料 29 から形成されたバルーン壁 20 を備える。特に図 3 を参照すると、充填材および / または添加物、特にナノチューブのような炭素添加物が一様に分散されている。前記バルーンは、良好な分散性を備えたポリマーを、バルーンに特に有益である特性を有するバルーンポリマーと組み合わせることで形成することができる。分散性ポリマーは、例えば、アミノ基（例えば第一級アミノ基、第二級アミノ基、または第三級アミノ基）、ヒドロキシル基および / またはチオール基を有するポリマーのような求核性ポリマーであり得る。例としては、キトサンおよび DNA のような生物学的に誘導されたポリマーが挙げられる。バルーンポリマーは例えば、分散性ポリマーと、例えばイオンのまたは共有結合的に反応する求電子基（例えばカルボン酸基）を含むポリマーのような求電子性ポリマーであり得る。例としては、ポリアクリル酸、およびカルボン酸官能化ポリエチレンテレフタレートのようなポリエチレンテ

レフタレートが挙げられる。以下で検討するように、前記ポリマーはプリフォーム基材上に適用して組み合わせることができる。前記ポリマー材料 2 6 は、複数の離間したカルボン酸基 3 6 を有する第 1 ポリマー鎖 3 4 を備えた第 1 バルーンポリマー材料 3 2 と、アミノ基（例えば第一級アミノ基）、ヒドロキシル基、チオール基またはこれらの基の混合物のような、カルボン酸基と反応することができる複数の離間した基 4 4 (X) を有する第 2 ポリマー鎖 4 2 を備えた第 2 分散性ポリマー材料 4 0 との反応生成物を含有する。

【0022】

バルーンポリマー材料は、好適なバルーン特性、例えば引張強度のような機械的性質を有し、かつ分散性ポリマーと反応する材料である。例えば（かつ図 4 A ~ 図 4 E を参照すると）、第 1 ポリマー材料は、ポリアクリル酸ホモポリマー（図 4 A の 5 0）、ポリメタ
10 クリル酸ホモポリマー（図 4 B の 5 2）、ポリ（エチレン - c o - アクリル酸（図 4 C の 5 4）、ポリ（2 - エチルアクリル酸）ホモポリマー（図 4 D の 5 6）、ポリ（2 - プロピルアクリル酸）ホモポリマー（図 4 E の 6 0）またはこれらのポリマーのうちのいずれかのブレンドであるか、またはそれらの物質を含むことができる。実施形態において、a、b、c、d、e および f は、約 5 ~ 約 6、5 0 0、例えば約 1 5 ~ 約 3、5 0 0、または約 5 0 ~ 約 3、0 0 0 である。実施形態において、d に対する c の比率は、約 1 / 1 0 ~ 約 7 / 1 0、例えば約 2 / 1 0 ~ 約 5 / 1 0 である。実施形態において、a、b、c、
20 d、e および f は、第 1 ポリマー材料の数平均分子量が、テトラヒドロフラン、クロロホルムまたはクロロベンゼン中での単分散ポリエチレングリコール標準物質と比較した測定において、約 2、5 0 0 ~ 3 5 0、0 0 0 となるように選択される。実施形態において、第 1 ポリマー鎖は、各々、約 6 ~ 約 1 0、0 0 0 個のカルボン酸基、例えば約 1 0 ~ 約 7、5 0 0 個、または約 2 5 ~ 約 5、0 0 0 個のカルボン酸基を有する。

【0023】

分散性ポリマーは、添加物の分散を高め、かつ凝集を低減する。例えば（図 5 A および図 5 B、図 6 A および図 6 B、図 7 および図 8 A ~ 8 D を参照すると）、第 2 ポリマー材料は、キトサンホモポリマー（図 5 A の 6 2）、ポリ〔ジメチルシロキサン - c o - (3 - アミノプロピル)メチルシロキサン〕（図 5 B の 6 4）、ポリビニルアルコール（図 6 A の 6 6）、例えば 9 9 パーセント加水分解ポリビニルアルコール、ポリ（ビニルアルコール - c o - ビニルアセテート）、例えば、4 0 モルパーセントのアリルアルコールを有するポリ（スチレン - c o - アリルアルコール）（図 6 B の 6 8）、スタムラー(Stamler)
30 らによって米国特許第 6、8 7 5、8 4 0 号に記載されているもののような炭水化物および炭水化物誘導体（図 7 の 6 9）、サン(Son)ら、Journal of Controlled Release, 91, 135-145 (2003) によって記載されているもののようなドキシソルビシンをコンジュゲートしたグリコール - キトサンポリマー(doxorubicin conjugated glycol-chitosan polymers)（図 8 A の 7 1）、ガラクトシル化キトサン（図 8 B の 7 3）およびパーク(Park)ら、Journal of Controlled Release, 69, 97-108 (2000) によって記載されているもののような、ガラクトシル化キトサン - グラフト - デキストラン（図 8 C の 7 5）、マオ(Mao)ら、Biomaterials, 26, 6343-6356 (2005) によって記載されているもののような、ポリ（エチレングリコール） - グラフト - トリメチルキトサンコポリマー（図 8 D の 7 7）、も
40 しくはこれらのポリマーの任意のブレンドであるか、またはそれらの物質を含み得る。実施形態において、g、h、i、j、k、l、m、o、p、q、r、s、t、u、v、w および n₁ は、約 5 ~ 約 6、5 0 0、例えば約 1 5 ~ 約 3、5 0 0、または約 5 0 ~ 約 3、0 0 0 である。実施形態において、i に対する h の比率または l に対する k の比率は、約 1 / 1 0 ~ 約 7 / 1 0、例えば約 1 / 1 0 ~ 約 5 / 1 0 である。実施形態において、q に対する p の比率、(r + s + u) に対する t の比率、または、w に対する v の比率は、例えば、約 1 0 / 1 ~ 約 1 0 / 5、例えば約 1 0 / 1 ~ 約 1 0 / 4 の間である。実施形態において、g、h、i、j、k、l、m、o、p、q、r、s、t、u、v、w および n₁ は、第 2 ポリマー材料の数平均分子量が、テトラヒドロフラン、クロロホルムまたはクロロベンゼン中での単分散ポリエチレングリコール標準物質と比較した測定において、約 2、5 0 0 ~ 約 3 5 0、0 0 0 となるように選択される。実施形態において、第 2 ポリマー
50

鎖の各々の上に結合した第一級アミノ基、ヒドロキシル基および/またはチオール基の総個数は、約6～約10,000個であり、例えば、約10～約7,500個、または約25～約5,000個である。いくつかの場合において、第2ポリマー材料を治療薬コンジュゲートにするか、または第2ポリマー材料に治療薬コンジュゲートを含ませることは、ステントのような医療器具の展開中および/または管腔内におけるバルーンの拡張中に治療薬を送達する上で有益であり得る。特にここで図8Aを参照すると、ドキシソルピシンをコンジュゲートしたグリコール-キトサンポリマー(71)は、インビボでアミド結合72において加水分解してドキシソルピシン(71')を放出することができる。他の適当な分散性ポリマーとしてはDNAが挙げられる。分散性は、例えば、光散乱を用いることによって、または例えば、ホアン(Huang)、Physical Review B 73, 125422 (2006)に記載されているような流動学的手段によって、定量化および/または監視することができる。

10

【0024】

前記充填材は、例えば、炭素の同素体(例えばダイヤモンド、グラファイト、C60、C70、C540、単層または多層カーボンチューブ、またはアモルファス炭素)、炭素の官能化同素体(例えば、水素結合受容体および/または供与体のような水素結合基で官能化されたもの)、金属、金属酸化物(例えば二酸化チタン)、半金属酸化物(例えば二酸化ケイ素)、粘土(例えばカオリン)、セラミックス(例えば炭化ケイ素または窒化チタン)、第1ポリマー材料もしくは第2ポリマー材料または第1ポリマー材料と第2ポリマー材料との反応生成物とは異なるポリマー材料、またはこれらの充填材の任意の混合物であり得る。所望により、前記カーボンナノチューブは、例えば放射線不透過性を高める、金属のような炭素以外の原子を包封することができる。

20

【0025】

実施形態において、複合材料は、例えば、約10重量パーセント～約70重量パーセントの充填材、例えば約20パーセント～約60パーセント、または約30パーセント～約58重量パーセントの充填材を含有する。可撓性が望ましい特質である場合、充填材量を約20重量パーセント未満に維持することが望ましい場合が多い。

【0026】

実施形態において、充填材粒子のうちの一部は、約1000nm以下、例えば、約750nm以下、600nm以下、500nm以下、400nm以下、250nm以下、150nm以下、または約100nm以下の最大寸法を有する。実施形態において、各充填材粒子は、約100nm～約1000nm、例えば約150nm～約800nm、または約200nm～600nmの最大寸法を有する。

30

【0027】

実施形態において、充填材は、各構造の外側部分から延びる水素結合基、例えばカルボン酸基、アミド基、ヒドロキシル基、シリノール基を有する構造を備える。これらの基は、複合材料の調製中に、溶液中における粒子の分散を支援することができる。

【0028】

ここで、図9A～9Bを参照すると、実施形態において、充填材粒子(図9の70)の一部または全部は、管状形であり、例えば、90重量パーセントを超える炭素、例えば91パーセントを超える、93パーセントを超える、95パーセントを超える、97パーセントを超える、または99パーセントさえ超える炭素を含有する。実施形態において、各充填材粒子は、管状形であり、かつ各管状構造の境界において結合した水素のみを有する炭素から実質的に形成されている。実施形態において、充填材料は、カルボン酸基のような水素結合基のような基(f)によって官能化されている外側部分を有する、カーボンナノチューブのような管状構造(図9Bの72)を含む。

40

【0029】

実施形態において、充填材料は、官能化された、かつ、例えば、約3nm～約25nm、例えば約4nm～約10nmの全径を有する、カーボンナノチューブを含む。実施形態において、カーボンナノチューブは、約300nm～約1600nm、例えば約500nm～約1000nmの長さを有し得る。

50

【0030】

カーボンナノチューブ、および溶媒中における分散性を含むカーボンナノチューブの特性のうちのいくつかは、モールトン(Moulton)ら、Carbon, 43, 1879-1884 (2005)、ジャン(Jiang)ら、Electrochemistry Communications, 7, 597-601 (2005)、およびシム(Shim)ら、Langmuir, 21(21), 9381-9385 (2005)によってより詳細に記載されている。

【0031】

所望により、充填材料は、それぞれ約1000nm未満、例えば約750nm未満、600nm未満、500nm未満、350nm未満、200nm未満、125nm未満、または75nm未満の径を有する、ほぼ球形の構造を備え得る。実施形態において、充填材料は、各々、約50nm~約900nm、例えば、約100nm~約750nm、または約250nm~約600nmの径を有する構造を備えることができる。実施形態によっては、管状構造と球状構造とのブレンドのような充填材料のブレンドが用いられる。

10

【0032】

実施形態において、前記反応生成物は、第1ポリマー材料と第2ポリマー材料との酸/塩基付加物のような、第1ポリマー材料と第2ポリマー材料との間のイオン性複合体を特徴とする。イオン性複合体は、ワン(Wang)ら、Journal Applied Polymer Science, 65, 1445-1450 (1997)、およびパロマ(Palloma)ら、Biomaterials, 24, 1459-1468 (2003)によって記載されている。他の実施形態において、前記反応生成物は、アミド結合、エステル結合および/またはチオエステル結合によって、反応した第2鎖に共有結合されている反応した第1鎖を特徴とする。さらに別の実施形態では、前記反応生成物は、生来イオン性である部分と、反応した第2鎖に共有結合された反応した第1鎖を含む部分とを備える。イオン性複合体部分と共有結合部分との双方を備える反応生成物は、バーガー(Berger)ら、European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 57, 19-34 (2004)によって記載されている。

20

【0033】

複合材料の反応した第1ポリマー鎖および第2ポリマー鎖は、様々な形態および構造を呈することができる。例えば、反応した第1ポリマー鎖は、複合材料の厚さにわたって、反応した第2ポリマー鎖と混じり合ってもよいし、または、反応した第1ポリマー材料および第2ポリマー材料は別個の層、例えば、複合材料の厚さにわたって交互に配置される層を形成してもよい。特定の例では、複合材料は、反応した第1ポリマー材料を含む第1層と、内部に分散した充填材を有する反応した第2ポリマー材料を含む第2層とを備える。所望により、例えば、機械的性質を増強するために、第1層も内部に分散した充填材を有することもできる。また、所望により、複合材料は、必要に応じて、内部に分散した充填材を有する第2ポリマー材料を含む第3層をさらに備えることができる。

30

【0034】

複合材料は高い引張強度を有することができ、例えば、引張強度は約40MPaを超える、例えば約50MPa、75MPa、100MPaを超えるか、または約150MPaさえも超え得る。さらに、複合材料は、例えば、約50S/cmを超える、例えば約60S/cm、75S/cm、100S/cm、150S/cm、200S/cmを超える、または約300S/cmさえも超える高い導電率を有することができる。

40

【0035】

実施形態において、複合材料は、約60MPaを超える引張強度と、約100S/cmを超える導電率とを有するか、または約100MPaを超える引張強度と約300S/cmを超える導電率とを有する。

【0036】

所望により、複合材料は、多孔性複合体を提供する、空隙、例えば相互に接続した空隙を有することができる。例えば、前記空隙は、500nmを超える、例えば、750nm、1,000nm、1,500nmを超える、または2,500nmさえ超える最大寸法を有することができる。前記空隙は、水銀ポロシメーターを用いた測定で、例えば75パーセントを超える、例えば80パーセント、85パーセント、90パーセントを超えるか

50

、または95パーセントさえも超える空隙率を与えることができる。所望により、医療器具の展開中にバルーンから薬剤が送達され得るように、多孔性構造が治療薬で充填されていてもよい。

【0037】

ここで図10を参照すると、層構造を有する複合材料で形成された壁102を備えたバルーン100は、キトサン(62)およびポリアクリル酸(50)から調製することができる。そのようなバルーンを製造するために、キトサンは溶媒(例えば水)中に所望の濃度で溶解される。キトサンは、水中において、カーボンナノチューブ、特にカルボン酸基のような求電子基で官能化されたカーボンナノチューブに対して、良好な分散剤であることが分かっている。官能化カーボンナノチューブのような充填材を所望の充填量でキトサン溶液に添加して、キトサンと充填材との均一な分散液を形成する。その分散物を基材110上に、例えば基材上に分散物を噴霧することによって堆積させる。基材110は、例えば、ポリスチレンのような溶媒可溶性の熱可塑性物質、または氷から製造することができる。キトサン/充填材分散物を堆積した後に、堆積した分散物から溶媒を除去して、基材110のまわりにキトサン/充填材の層112を形成する。所望により、熱および/または真空を用いて溶媒の除去を支援することができる。溶媒が除去され、キトサン/充填材層が硬化した後に、例えば基材110を溶媒中で溶解させることによって、基材を除去する。基材が氷である場合には、基材は融解または凍結乾燥により除去することができる。基材を除去すると、キトサン/充填材複合材料116が提供される。次に、該複合材料116を、例えば溶媒(例えば水)中の濃度が所望濃度のポリアクリル酸溶液に浸漬することにより、または複合材料116の上に前記溶液を噴霧することにより、ポリアクリル酸で被覆する。図10に示した実施形態では、複合材料116の表面は、複合材料116の内面118および外面120を含めて、すべて被覆されており、サンドイッチ構造を与えている。ポリアクリル酸を溶解するために用いた溶媒の除去、およびそれに続く熱処理により、ポリアクリル酸に由来する内層122および外層124と、それら内層と外層との間に挟まれたキトサン/充填材に由来する中心層130とを備えた壁を有する完成したバルーン100が提供される。

【0038】

別の実施形態では、基材をキトサンで被覆し、その後、基材を除去する前にポリアクリル酸で被覆する。さらに別の実施形態では、基材を熱処理後に除去する。例えば、基材は、熱処理の間に少なくとも150に耐えることができるポリ(ビニルアルコール)から形成することができる。熱処理後、ポリビニルアルコールを溶解させて除去することができる。

【0039】

実施形態において、熱処理レジメンは150~200で6~8時間にわたって複合材料を加熱することを含む。任意で、前記熱処理を真空下で行ない、反応生成物として形成されるいかなる水も追い出すことができる。実施形態において、ポリアクリル酸溶液は、pH約2~約6、例えば約3~約5、または約3.25~約4.0に維持される。

【0040】

ここで同様に図11を参照すると、図10に関して説明した方法によって製造されたバルーン壁構造の一部がより詳細に示されている。熱処理の前には、内層および外層122'、124'は、各々、ほぼ未反応のポリアクリル酸を含むバルクポリアクリル酸部分と、そのバルク未反応部分の各々から延びる反応したポリアクリル酸部分132とを含む。内層および外層122'、124'の各々の反応したポリアクリル酸部分132は、カルボキシレート基139を含む。中心層130'は、実質的に未反応のキトサンを含むバルクキトサン/充填材部分140と、バルクキトサン部分140からそれぞれ延びてポリアクリル酸層と相接する2つの反応したキトサン部分150とを備える。反応したキトサン部分150は、カルボン酸基とキトサンのアミノ基との反応によって形成されたアンモニウム基151を含む。これらの酸/塩基反応はイオン対160を形成し、該イオン対160は複合材料の層同士を結合させることを支援する。

【0041】

実施形態において、バルーン壁は、約0.0001インチ～約0.040インチ（約2.54 μm ～約1.016 mm）、例えば約0.0002インチ～約0.010インチ（約5.08 μm ～約0.254 mm）、または約0.0005インチ～約0.005インチ（約12.7 μm ～約0.127 mm）である厚さ T' を有する。ポリアクリル酸層122', 124'は、それぞれ、約0.00003インチ～約0.028インチ（約0.762 μm ～約0.7112 mm）、例えば約0.00009インチ～約0.020インチ（約2.286 μm ～約0.508 mm）、または約0.0002インチ～約0.008インチ（約5.08 μm ～約0.2032 mm）の厚さ T_1 , T_3 を有する。 T_1' および T_3' はほぼ同一であってもよく、あるいは異なってもよい。キトサン/充填材層は、0.00001インチ～約0.028インチ（約0.254 μm ～約0.7112 mm）、約0.0001～約0.020インチ（約2.54 μm ～約0.508 mm）、または約0.0001～約0.006インチ（約2.54 μm ～約0.1524 mm）の厚さ T_2 を有する。

10

【0042】

ここで同様に図12を参照すると、熱処理後、内層および外層122, 124は、アミド結合170によって、中心層130に共有結合されている。一般に、壁の全厚 T 、および各層の厚さ T_1 、 T_2 および T_3 は、熱処理の間に実質的に変化せず、概して図11に関して上述した通りである。

【0043】

ここで図13を参照すると、反応したキトサン(62)/充填材とポリアクリル酸(50)とが混じり合った構造を有する複合材料から形成された壁202を備えるバルーン200は、キトサン/充填材およびポリアクリル酸を2つの別々の材料流として同時に堆積させることにより製造することができる。これは、キトサンを所望の濃度で溶媒中に溶解させ、その溶媒中のキトサンに充填材を所望の充填量で添加して、キトサンと充填材との均一分散液を形成することにより、キトサン充填材分散物を形成し、溶媒中で所望の濃度のポリアクリル酸溶液を形成し、次に、キトサン/充填材およびポリアクリル酸を基材204に同時に適用することによって行うことができる。キトサン/充填材およびポリアクリル酸を堆積させた後に、堆積した材料から溶媒を除去して、基材204のまわりにキトサン/充填材/ポリアクリル酸の層212を形成する。堆積した被覆物から溶媒を除去した後に、例えば、溶媒中に基材を溶解させることによって、基材を除去する。基材を除去すると、キトサン/充填材/ポリアクリル酸複合材料が提供される。熱処理により、キトサン/充填材およびポリアクリル酸の反応生成物から形成された複合材料を含む壁202を有する完成したバルーン200が提供される。

20

30

【0044】

いくつかの実施形態では、無水溶媒中キトサン溶液および/または無水溶媒中ポリアクリル酸溶液に水溶性充填材、例えば塩化ナトリウムやグルコースを含めることにより、多孔性バルーンが提供される。溶液を適用し、溶媒を除去し、熱処理した後に、例えば水浴中で超音波処理することによって形成されたバルーンから水溶性物質を除去して、多孔性構造を提供することができる。

40

【0045】

他の実施形態では、バルーンの形成中に1つ以上の切断部材をバルーンに取り付けて、切断バルーンを形成する。切断バルーンは、オ布莱イエン(O'Brien)の米国特許第7,070,576号明細書およびラディッシュ(Radisch)の米国特許第7,011,670号明細書に記載されている。

【0046】

ここで、同様に、図13に関して説明した方法によって製造されたバルーン壁構造の一部をより詳細に示した図14を参照する。熱処理前において、反応したポリアクリル酸部分はカルボキシレート基を含み、かつキトサン部分はアンモニウム基を含む。イオン対220は複合材料を結合させることを支援する。ここで、同様に図15を参照すると、熱処

50

理後、キトサンの反応鎖とポリアクリル酸の反応鎖との間にはアミド結合 2 4 0 が形成されている。

【 0 0 4 7 】

本願において記載する複合材料のいずれも、例えば約 5 0 0 n m ~ 約 2 , 5 0 0 n m の径を有する溶解可能なポリマー粒子を、複合材料の形成中に該複合材料に組み込むことにより、多孔性にすることができる。粒子の除去は、形成された複合材料から粒子を溶媒によって溶解させることによって行うことができる。

【 0 0 4 8 】

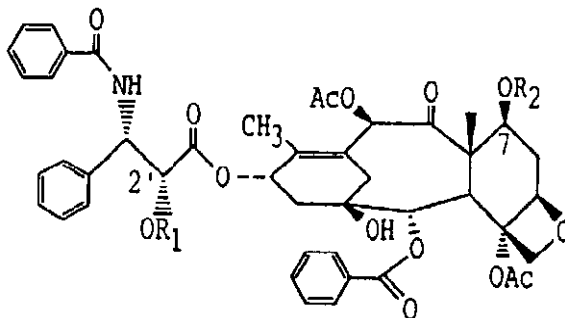
いずれのバルーンのいずれの構成要素も、その中におよび / またはその上に治療薬を含むことができる。また、いずれのバルーンも、中および / または上に治療薬を含む材料で被覆されていてもよい。治療薬の送達を助けるためにエレクトロポレーションおよびイオントフォレーションを用いることができる。例えば、治療薬が導電性複合材料に用いられる場合、治療薬の送達は、導電性複合材料に対して、例えば約 5 V / c m ~ 約 2 . 5 k V / c m、約 2 5 V / c m ~ 約 1 . 5 k V / c m、または約 5 0 k V / c m ~ 約 1 k V / c m の電界を印加することにより支援することができる。いくつかの実施形態では、前記電界はパルス状に印加される。例えば、パルス長は、約 5 0 μ s ~ 約 3 0 m s、約 1 0 0 μ s ~ 約 2 5 m s、または約 1 5 0 μ s ~ 約 2 0 m s とすることができる。概して、エレクトロポレーションは、ダヴァロス(Davalos)ら、Microscale Thermophysical Engineering, 4:147-159 (2000) によって記載されている。エレクトロポレーション用パルス電源のための電源は、グルニエ(Grenier)の、カナダ国オンタリオ所在のワートルロー大学に提出された「Design of a MOSFET-Based Pulsed Power Supply for Electroporation」と題された論文(2006年)によって記載されている。

【 0 0 4 9 】

一般に、前記治療薬は、遺伝子治療薬、非遺伝子治療薬または細胞とすることができる。治療薬は、単独でまたは組み合わせて用いることができる。治療薬は、例えば非イオン性であってもよいし、または治療薬はアニオン性および / またはカチオン性であってもよい。血管に適用するための治療薬の一つは、再狭窄を抑制するものである。再狭窄を抑制するそのような治療薬の特定の例は、パクリタキセル、または例えばドセタキセルのようなパクリタキセル誘導体である。可溶性パクリタキセル誘導体は、 $-C(=O)CH_2CH_2C(=O)NHCH_2CH_2(OCH_2)_nOCH_3$ (n は例えば 1 ~ 約 1 0 0、またはそれ以上) のような可溶化部分をパクリタキセルの 2' ヒドロキシル基から離して連結することによって製造することができる。リー(Li)ら、米国特許第 6, 7 3 0, 6 9 9 号明細書には、パクリタキセルの水溶性誘導体のさらなる例が記載されている。

【 0 0 5 0 】

【 化 1 】



パクリタキセル : R 1 = R 2 = H

非遺伝子治療薬としては、(a) ヘパリン、ヘパリン誘導体、ウロキナーゼおよび 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クロロメチルケトン) およびチロシンのような抗血栓剤 ; (b) デキサメタゾン、プレドニゾン、コルチコステロン、ブデソニド、エストロゲン、スルファサラジンおよびメサラミンのような、非ステロイド性抗炎症剤 (N S A I D) を含む抗炎症剤 ; (c) パクリタキセル、5 - フルオロウラシ

ル、シスプラチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、エボチロン、エンドスタチン、アンギオスタチン、アンギオペプチン、ラパマイシン(シロリムス)、バイオリムス、タクロリムス、エベロリムス、平滑筋細胞増殖阻害能を有するモノクローナル抗体、およびチミジンキナーゼ阻害剤のような抗腫瘍薬/抗増殖剤/抗有糸分裂薬(anti-miotic agents); (d) リドカイン、ブピカインおよびロピバカインのような麻酔剤; (e) D - P h e - P r o - A r g クロロメチルケトン、R G D ペプチド含有化合物、ヘパリン、ヒルジン、抗トロンビン化合物、血小板受容体アンタゴニスト、抗トロンビン抗体、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剤、抗血小板薬およびダニ由来抗血小板ペプチドのような抗凝血剤; (f) 増殖因子、転写活性化因子および翻訳促進因子のような血管細胞増殖促進剤; (g) 増殖因子阻害剤、増殖因子受容体アンタゴニスト、転写抑制因子、翻訳抑制因子、複製阻害剤、阻害抗体、増殖因子に対する抗体、増殖因子および細胞毒素から成る二官能分子、並びに抗体および細胞毒素から成る二官能分子のような血管細胞増殖阻害剤; (h) プロテインキナーゼおよびチロシンキナーゼ阻害剤(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アナログ; (j) コレステロール降下剤、(k) アンギオポエチン; (l) トリクロサン、セファロsporin、アミノグリコシドおよびニトロフランチンのような抗菌剤; (m) 細胞毒性薬、細胞増殖抑制剤および細胞増殖影響因子(cell proliferation affectors); (n) 血管拡張剤; (o) 内因性血管作用機構に干渉する薬剤、(p) モノクローナル抗体のような白血球動員阻害剤; (q) サイトカイン、(r) ホルモン; (s) アリベンドール、アンプセタミド、アミノプロマジン、アポアトロピン、ベボニウムメチルサルフェート、ピエタミベリン、ブタベリン、臭化ブトロピウム、n - ブチルスコボラミン臭化物、カロベリン、臭化シメトロピウム、シンナメドリン、クレボプリド、臭化水素酸コニイン、塩酸コニイン、ヨウ化シクロニウム、ジフェメリン、ジイソプロミン、ジオキサフェチルブチラート、臭化ジボニウム、ドロフェニン、臭化エメプロニウム、エタベリン、フェクレミン、フェナラミド、フェノベリン、フェンピبران、臭化フェンピベリニウム(fenpiverinium bromide)、臭化フェントニウム(fentonium bromide)、フラボキサート、フロプロピオン、グルコン酸、グアイアクタミン、ヒドラミトラジン、ヒメクロモン、レイオピロール、メベベリン、モキサベリン、ナフィベリン、オクタミルアミン、オクタベリン、塩化オキシブチニン、ペンタピペリド、塩酸フェナマシド(phenamacide hydrochloride)、フロログルシノール、臭化ピナベリウム、ピペリラート(piperilate)、ピボキシラン塩酸塩(pipoxolan hydrochloride)、プラミベリン、臭化プリフィニウム、プロペリジン、プロピバン(propivane)、プロピロマジン、プロザピン、ラセフェミン、ロシベリン、スパスモリトール(spasmolytol)、ヨウ化スチロニウム、スルトロポニウム(sultroponium)、ヨウ化チエモニウム、臭化チキジウム、チロブラミド、トレピブトン、トリクロミル(tricromyl)、トリホリウム(trifolium)、トリメブチン、トロペンジル(tropenzile)、塩化トロスピウム、臭化キセニトロピウム(xenytropium bromide)、ケトロラックのような鎮痙薬、およびそれらの医薬として許容される塩が挙げられる。

【0051】

典型的な遺伝子治療薬としては、アンチセンスDNAおよびRNA、並びに、以下をコードするDNA、すなわち、(a) アンチセンスRNA、(b) 欠陥があるまたは不完全な内在性分子(endogenous molecules)を交換するtRNAまたはrRNA、(c) 酸性および塩基性線維芽細胞増殖因子、血管内皮細胞増殖因子、表皮増殖因子、形質転換増殖因子および、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、肝細胞増殖因子およびインスリン様増殖因子のような増殖因子を含む血管新生因子、(d) CD阻害剤を含む細胞周期阻害剤、(e) チミジンキナーゼ(「TK」)および細胞増殖を妨げるのに有用な他の薬剤をコードするDNAが挙げられる。また、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およびBMP - 16を含む骨形成タンパク質(「BMP」)の群をコードするDNAも関係がある。現在のところ好ましいBMPは、BMP - 2、

BMP - 3、BMP - 4、BMP - 5、BMP - 6、およびBMP - 7のいずれかである。これらの二量体タンパク質は、ホモダイマー、ヘテロダイマーまたはそれらの組み合わせとして、単独でまたは他の分子と一緒に提供することができる。これに代えて、またはこれに加えて、BMPの上流効果および下流効果を誘発することができる分子も提供され得る。そのような分子としては、任意の「ヘッジホッグ」タンパク質、またはそれらをコードするDNAが挙げられる。

【0052】

遺伝子治療薬を送達するためのベクターとしては、アデノウィルス、ガッティド(gutted)アデノウィルス、アデノ随伴ウィルス、レトロウィルス、アルファウィルス(セムリキ森林ウィルス、シンドビスウィルスなど)、レンチウィルス、単純ヘルペスウィルス、複製能を有するウィルス(例えばONYX - 015)およびハイブリッドベクターのようなウィルス性ベクター; および人工染色体およびミニ染色体、プラスミドDNAベクター(例えばpCOR)、カチオン性ポリマー(例えばポリエチレンイミン、ポリエチレンイミン(PEI))、グラフトコポリマー(例えばポリエーテル-PEIおよびポリエチレンオキシド-PEI)、中性ポリマーPVP、SP1017(SUPRATEK)、カチオン性脂質のような脂質、リポソーム、リポプレックス(lipoplexes)、ナノ粒子またはマイクロ粒子のような非ウィルス性ベクターが挙げられ、それらはタンパク質導入ドメイン(PTD)のような配列を標的とするものも、標的としないものもある。

10

【0053】

他の実施形態

20

本発明の多数の実施形態について説明してきた。しかしながら、本開示の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更がなされ得ることが理解されるだろう。

【0054】

例えば、図11はキトサンバルク層内のみに存在する充填材を示しているが、該充填材または他の充填材が他の層のうちのいずれかまたは全ての中に存在してもよい。

図10は3層を有するバルーン壁を示しているが、バルーン壁はより多くの層を有することができる。例えば、バルーンは5層、7層、9層、11層、13層、または15層またはそれ以上の数の層、例えば21層を有することができる。

【0055】

図10は3層を有するバルーン壁を示し、図13は単一層を有するバルーンを示しているが、バルーンまた、偶数の層、例えば2層、4層、6層、8層、10層、14層、またはそれ以上の数の層、例えば20層を有することができる。

30

【0056】

図10および図13はバルーン壁全体が複合材料で形成されたバルーンを示しているが、いくつかの実施形態では、バルーン壁の一部のみが複合材料で製造されている。例えば、複合材料は、別の材料、例えば商品名PEBAX(登録商標)にて入手可能であるもののようなポリエーテルアミドに関係し得る。

【0057】

形成されたバルーンは、対応する基材の選択により、任意の所望の長手方向断面または横断面のものになり得る。例えば、前記基材は、分岐内部人工器官を搬送するために適したバルーンを提供するように選択され得る。例えば、前記基材は、1つ以上の「隆起」を有して、用いられ得る。

40

【0058】

さらなる実施形態は以下の特許請求の範囲内に存する。

【図 1 A】

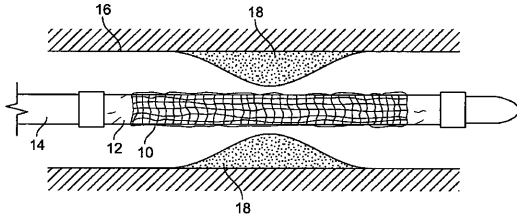


FIG. 1A

【図 1 C】

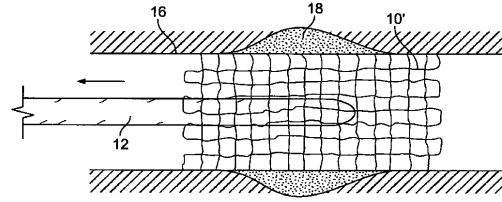
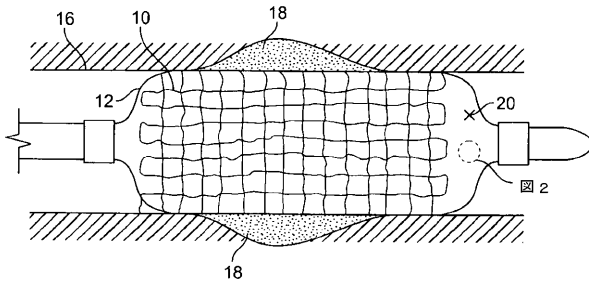


FIG. 1C

【図 1 B】



【図 2】

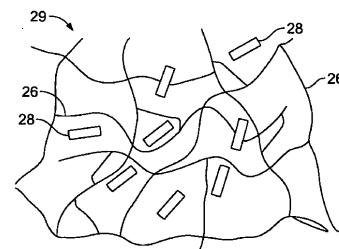
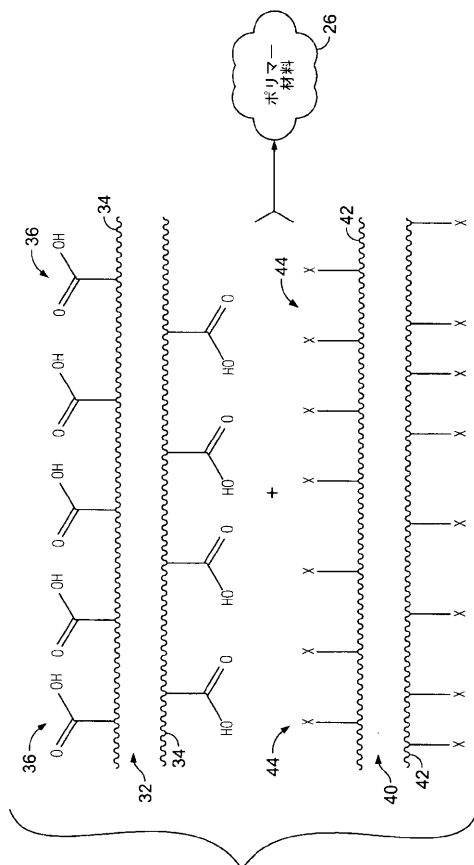


FIG. 2

【図 3】



【図 4 A】

50

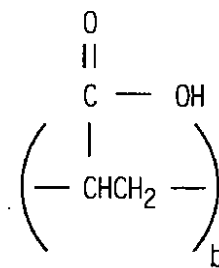


FIG. 4A

【図 4 B】

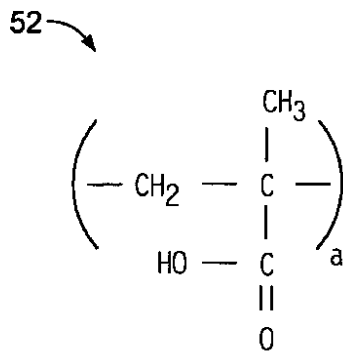


FIG. 4B

【図 4 C】

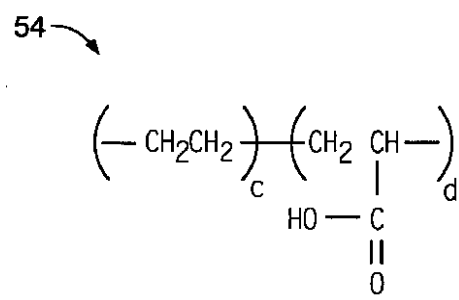


FIG. 4C

【図 4 D】

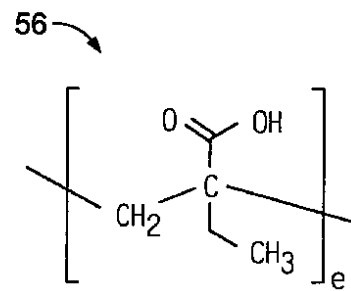


FIG. 4D

【図 4 E】

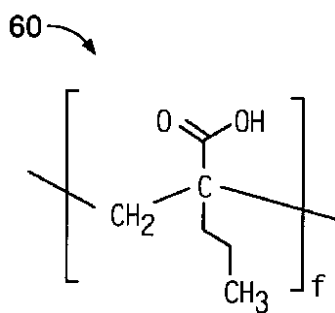
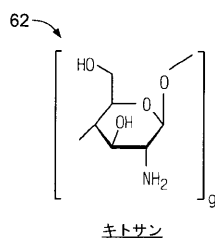


FIG. 4E

【図 5 A】



【図 5 B】

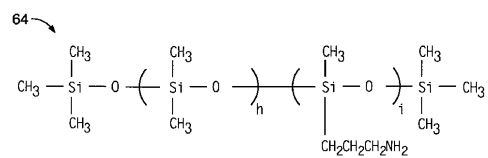


FIG. 5B

【図 6 A】

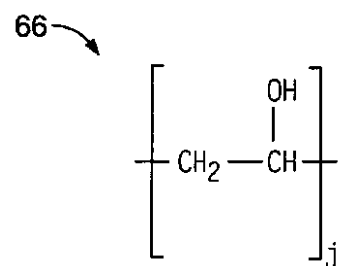


FIG. 6A

【図 6 B】

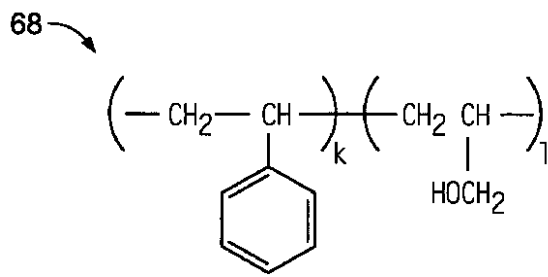


FIG. 6B

【図 7】

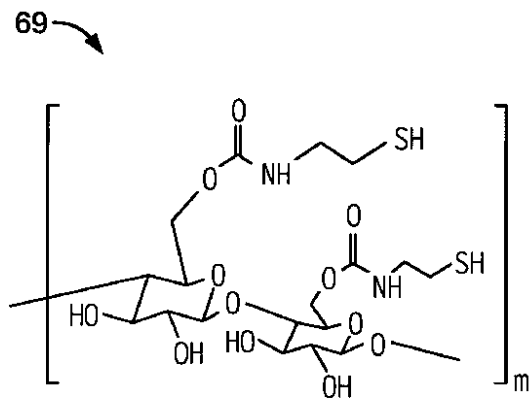
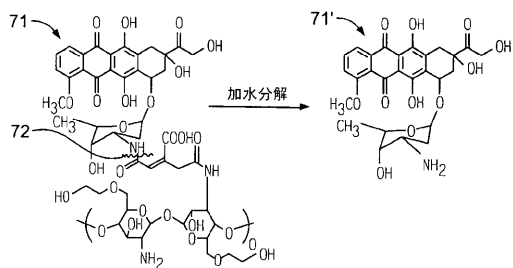


FIG. 7

【図 8 A】



【図 8 C】

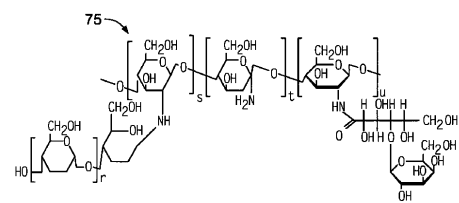


FIG. 8C

【図 8 B】

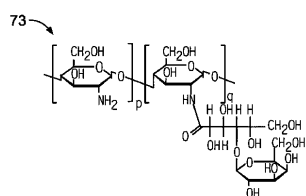
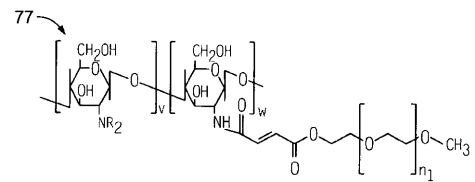


FIG. 8B

【図 8 D】



R = H, または C₁-C₆アルキル

【図 9 A】

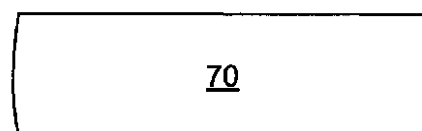


FIG. 9A

【図 9 B】

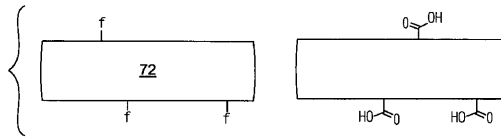
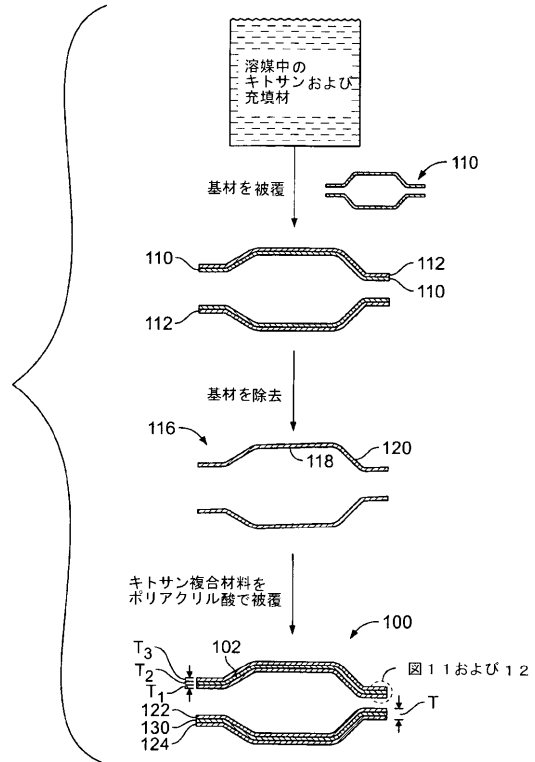
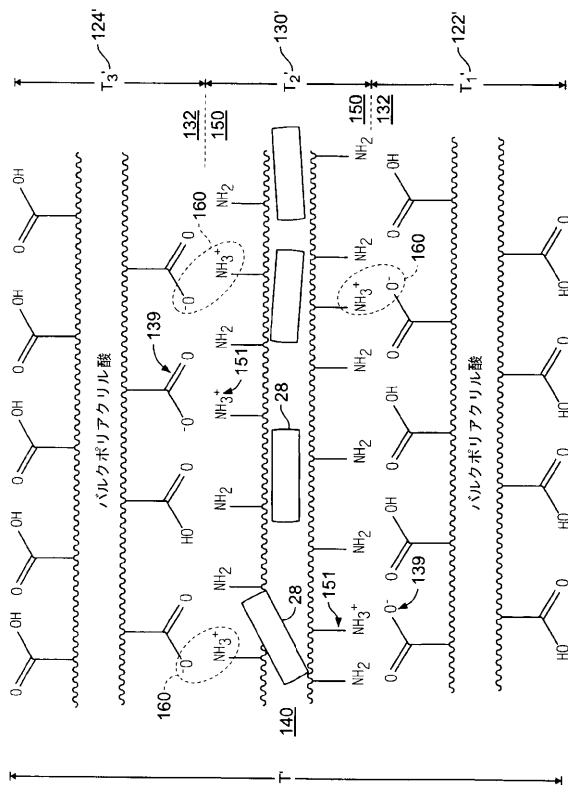


FIG. 9B

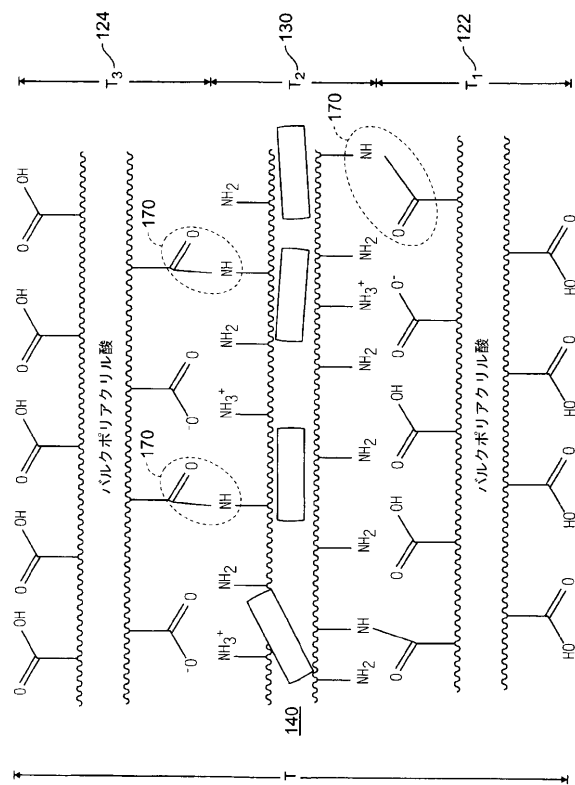
【図 10】



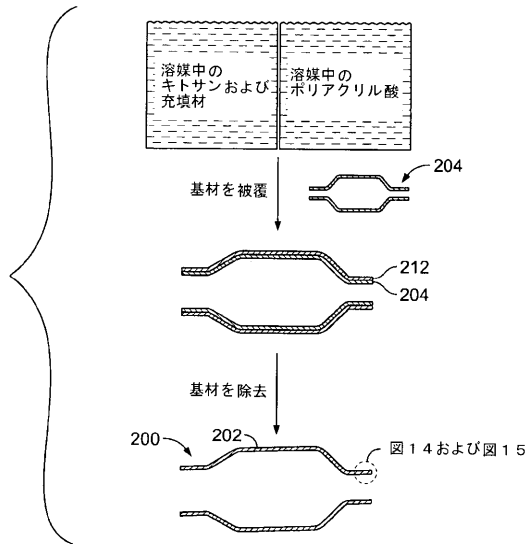
【図 11】



【図 12】



【図 13】



【図 14】

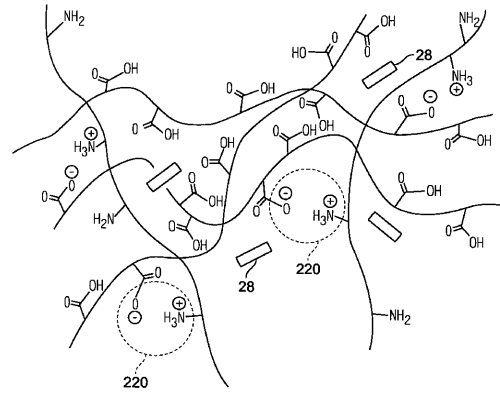


FIG. 14

【図 15】

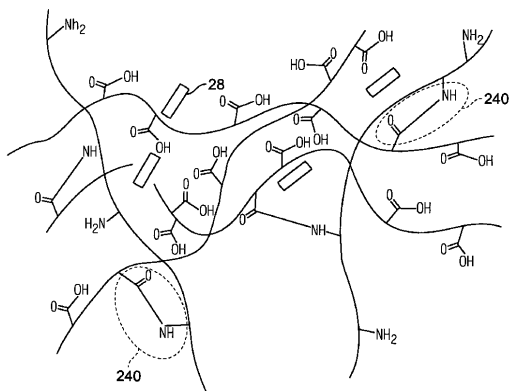


FIG. 15

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/063816

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L29/12		
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) A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US 2007/207182 A1 (WEBER JAN [US] ET AL) 6 September 2007 (2007-09-06) paragraph [0013] - paragraph [0014] paragraph [0019] paragraph [0027] - paragraph [0028] paragraph [0048] paragraph [0088]	1-29
P,X	WO 2008/024477 A (BOSTON SCIENT SCIMED INC [US]; ATANASOSKA LILIANA [US]; ZOROMSKI MICHE) 28 February 2008 (2008-02-28) paragraph [0005] - paragraph [0006] paragraph [0010] - paragraph [0011] paragraph [0015]	1-29
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
31 August 2009		07/09/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fort, Marianne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/063816

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/181014 A1 (RICHARD ROBERT E [US]) 18 August 2005 (2005-08-18) paragraph [0014] paragraph [0018] paragraph [0028] - paragraph [0030] -----	1-29
X	WO 01/34062 A (SCIMED LIFE SYSTEMS INC [US]) 17 May 2001 (2001-05-17) page 4, line 10 - page 5, line 30 -----	1-29
X	WO 2006/107359 A (BOSTON SCIENT SCIMED INC [US]) 12 October 2006 (2006-10-12) page 6, line 12 - page 8, line 5 page 16, line 27 - line 32 -----	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/063816

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007207182 A1	06-09-2007	CA 2645049 A1 EP 2010240 A2 WO 2007103356 A2	13-09-2007 07-01-2009 13-09-2007
WO 2008024477 A	28-02-2008	EP 2068961 A2 US 2008050415 A1	17-06-2009 28-02-2008
US 2005181014 A1	18-08-2005	EP 1729833 A1 WO 2005079884 A1	13-12-2006 01-09-2005
WO 0134062 A	17-05-2001	AT 337803 T CA 2386943 A1 DE 60030459 T2 EP 1223992 A2 JP 2003513702 T	15-09-2006 17-05-2001 21-12-2006 24-07-2002 15-04-2003
WO 2006107359 A	12-10-2006	CA 2602451 A1 EP 1871438 A1 JP 2008534121 T US 2006230476 A1	12-10-2006 02-01-2008 28-08-2008 12-10-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 L 29/00

E

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ウェーバー、ヤン

オランダ国 NL - 6 2 2 8 G J マーストリヒト ホルダー 4 9

(72)発明者 アタナソスカ、リリアナ

アメリカ合衆国 5 5 4 3 6 ミネソタ州 エディナ ウィンザー アベニュー 5 2 0 9

Fターム(参考) 4C081 AC10 CA021 CA031 CA051 CA081 CA271 CC01 CD091 CF162 CF22

CG01 DA02 DC12 DC13 EA05

4C167 AA06 BB13 BB28 FF10 GG02