

(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2010-505591

(P2010-505591A)

(43) 公表日 平成22年2月25日(2010.2.25)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61M 37/00</b> (2006.01)	A 61 M 37/00	4 C 081
<b>A61F 2/24</b> (2006.01)	A 61 F 2/24	4 C 097
<b>A61M 1/10</b> (2006.01)	A 61 F 2/22	4 C 167
<b>A61M 25/00</b> (2006.01)	A 61 M 25/00 300	
<b>A61M 25/01</b> (2006.01)	A 61 M 25/00 410	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く

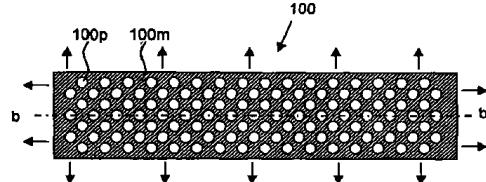
(21) 出願番号	特願2009-532357 (P2009-532357)	(71) 出願人	500332814 ボストン サイエンティフィック リミテッド
(86) (22) 出願日	平成19年10月1日 (2007.10.1)	パルバドス国 クライスト チャーチ ヘイステイングス シーストン ハウス ピー. オー. ボックス 1317	
(85) 翻訳文提出日	平成21年5月29日 (2009.5.29)	(74) 代理人	100078282
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/021055	弁理士	山本 秀策
(87) 國際公開番号	W02008/045228	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(87) 國際公開日	平成20年4月17日 (2008.4.17)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	11/545,439		
(32) 優先日	平成18年10月10日 (2006.10.10)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 制御された治療薬の曝露または放出のための多孔質領域を有する医療デバイス

## (57) 【要約】

本発明の一側面によれば、(a) 細孔を備える1つ以上の多孔質領域と、(b) (i) 多孔質領域内に含有される、(ii) 多孔質領域の下に配置される、または(iii) その両方である、1つ以上の治療薬とを含有する、埋込型または挿入型医療デバイスが提供される。さらに、多孔質領域は、多孔質領域を活性化刺激に曝したときに細孔が構成の変化を受けるように、構成を変化させることが可能である。本発明の利点は、種の医療デバイスへの輸送、医療デバイスからの輸送、またはその両方が厳密に制御され、治療薬の放出が潜在的に0次放出動力学を示す医療デバイスを提供し得ることである。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

(a) 細孔を備える多孔質領域と、(b) 該多孔質領域の中、その下、またはその中および下の両方に配置される治療薬と、を備える埋込型または挿入型医療デバイスであって、該多孔質領域は、該多孔質領域を活性化刺激に曝したときに該細孔が構成の変化を受けるように、構成を変化させることが可能である、埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 2】**

前記多孔質領域は、金属多孔質領域である、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 3】**

前記多孔質領域は、ニッケルおよびチタンを含む合金を備える、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 4】**

前記細孔は、前記活性化刺激に曝されたときに幅が減少または増加する、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 5】**

前記多孔質領域は、ポリマー領域である、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 6】**

前記多孔質領域は、ブロック共重合体または共有結合的に架橋されたポリマーネットワークを備える、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 7】**

前記多孔質領域は、tert-ブチルアクリレートおよびエポキシを含むポリマーネットワークを備える、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 8】**

前記多孔質領域は、固体材料から形成される、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 9】**

前記多孔質領域は、粒子から形成される、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 10】**

前記多孔質領域は、纖維から形成される、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 11】**

前記多孔質領域は、ナノ多孔質領域である、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 12】**

前記多孔質領域は、平行した細孔を備える、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 13】**

前記多孔質領域は、相互接続した細孔を備える、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 14】**

前記細孔は、前記刺激に曝されたときに幅が減少する、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 15】**

前記細孔は、前記刺激に曝されたときに幅が増加する、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 16】**

前記刺激は、温度変化である、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

10

20

30

40

50

**【請求項 17】**

前記刺激は、熱、電流、pH変化、圧力変化、光、およびそれらの組み合わせから選択される、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 18】**

前記多孔質領域は、基材上に配置される、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 19】**

前記基材は、複数の治療薬含有陥凹部を備える、請求項18に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 20】**

前記基材は、金属基材である、請求項18に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

10

**【請求項 21】**

前記基材は、ポリマー基材である、請求項18に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 22】**

前記基材は、セラミック基材である、請求項18に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 23】**

前記デバイスは、カテーテル、ガイドワイヤ、バルーン、フィルタ、ステント、グラフト、ステントグラフト、血管アクセスポート、塞栓形成デバイス、心筋プラグ、パッチ、ペースメーカー、ペースメカリード、左心室補助デバイス、完全人工心臓、心臓弁、血管弁、吻合クリップおよびリング、ならびに組織工学スキヤフォールドから選択される、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

20

**【請求項 24】**

前記医療デバイスは、冠血管系、末梢血管系、食道、気管、結腸、胆道、泌尿生殖器系、または脳への埋め込みまたは挿入に適合される、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 25】**

前記基材は、金属、セラミック、またはポリマーステント本体である、請求項18に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

30

**【請求項 26】**

前記治療薬は、前記デバイス内に保持される、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 27】**

前記治療薬は、前記デバイスから放出される、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 28】**

前記放出は、0次放出、1次放出、2次放出、段階的放出、バースト放出、およびそれらの組み合わせから選択される、請求項27に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

40

**【請求項 29】**

前記治療薬は、抗血栓薬、抗増殖薬、抗炎症薬、抗遊走薬、細胞外基質産生および組織化に影響する薬剤、抗腫瘍薬、分裂抑制薬、麻酔薬、抗凝固薬、血管細胞成長促進物質、血管細胞成長阻害剤、コレステロール降下薬、血管拡張薬、TGF- $\beta$ 上昇薬、および内因性血管作用機序に干渉する薬剤から成る群のうちの1つ以上から選択される、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【請求項 30】**

付加的な治療薬をさらに備える、請求項1に記載の埋込型または挿入型医療デバイス。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

50

本発明は、治療薬含有医療デバイスに関し、より具体的には、治療薬曝露および／または放出を制御する多孔質コーティングを有する医療デバイスに関する。

【背景技術】

【0002】

患者の体内における治療薬の原位置送達 (in-situ delivery) は、現代の医療活動において一般的である。治療薬の原位置送達は、体内的標的部位に一時的に、または永久に設置され得る医療デバイスを用いて実践されることが多い。これらの医療デバイスは、その標的部位に治療薬を送達するために、必要に応じて、短期間または長期間、標的部位に維持することができる。

【0003】

多孔質材料中の細孔のサイズおよび形状は、その材料からの薬剤の放出速度、および該材料への体液のアクセスに関連することが知られている。原則として、特定の材料において一度細孔が形成されると、細孔のサイズおよび形状は固定される。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明の一側面によれば、(a) 細孔を備える1つ以上の多孔質領域と、(b) (i) 該多孔質領域の中に含有されるか、(ii) 該多孔質領域の下に配置されるか、または(iii) その両方である1つ以上の治療薬とを備える、埋込型または挿入型医療デバイスが提供される。さらに、多孔質領域は、該多孔質領域を活性化刺激に曝したときに細孔が構成の変化を受けるように、構成を変化させることができる。

【0005】

本発明の利点は、種の医療デバイスへの輸送、医療デバイスからの輸送、またはその両方が厳密に制御され、治療薬の放出が潜在的に0次放出動力学を示す医療デバイスを提供し得ることである。

【0006】

本発明の他の利点は、その細孔が治療薬（例えば、再狭窄処置、血栓防止、感染防止、創傷治癒等のための治療薬）の装填を促進するために拡張し、その後治療薬放出を最適化するために収縮することができる幅を有する多孔質領域を有する、埋込型または挿入型医療デバイスを提供し得ることである。

【0007】

本発明の他の利点は、まずデバイスの埋め込みまたは挿入時に、デバイス内の固定化治療薬（例えば、酵素薬、生物活性薬等）への生物学的アクセスを促進するために最初は拡張状態であり、その後該細孔が生体内で収縮することにより、治療薬へのアクセスを低下させる、埋込型または挿入型医療デバイスを提供し得ることである。

【0008】

本発明のさらに他の利点は、まずデバイスの埋め込みまたは挿入時に、デバイス内の固定化治療薬への生物学的アクセスを制限するために最初は収縮状態であり、その後該細孔が生体内で拡張することにより、治療薬へのアクセスを促進する、埋込型または挿入型医療デバイスを提供し得ることである。

【0009】

本発明のこれらの側面および他の側面、実施形態、および利点は、後述の発明を実施するための形態および特許請求の範囲を検討すれば、当業者に即時に明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1Aは、本発明の実施形態による、永久的形状の多孔質形状記憶領域の概略平面図である。図1Bは、図1Aの多孔質形状記憶領域の、線b-bに沿った断面図である。

【図2】図2Aは、本発明の実施形態による、一時的形状に変形した後の、図1Aの多孔質形状記憶領域の概略平面図である。図2Bは、図2Aの多孔質形状記憶領域の、線b-

10

20

30

40

50

bに沿った断面図である。

【図3】図3Aは、本発明の実施形態による、治療薬が装填された後の、図2Aの多孔質形状記憶領域の概略平面図である。図3Bは、図3Aの多孔質形状記憶領域の、線b-bに沿った断面図である。

【図4】図4Aは、本発明の実施形態による、多孔質形状記憶領域がその永久的形状に変わった後の、図3Aの装填後多孔質形状記憶領域の概略平面図である。図4Bは、図4Aの多孔質形状記憶領域の、線b-bに沿った断面図である。

【図5】図5Aは、本発明の実施形態による、多孔質形状記憶領域の概略平面図である。図5Bは、図5Aの多孔質形状記憶領域の、線b-bに沿った断面図である。

【図6】図6A-6Cは、本発明のある特定の実施形態による、種々の細孔構成の概略断面図である。

10

【図7】図7Aは、実質的に平面の（例えば、シート状）多孔質領域の概略平面図である。図7Bは、処理後の図7Aの多孔質領域の概略平面図である。

【図8】本発明の実施形態による、治療薬充填陥凹部を含有する基材上に配置された多孔質形状記憶領域を含む医療デバイス領域の概略断面図である。

【図9】本発明の実施形態による、複数の治療薬充填陥凹部を含有する基材上に配置された多孔質形状記憶領域を含む医療デバイス領域の概略断面図である。

【図10】本発明の実施形態による、複数の治療薬充填陥凹部を含有する基材上に配置された複数の多孔質形状記憶領域を含む医療デバイス領域の概略断面図である。

20

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0011】

###### 詳細な説明

本発明の一側面によれば、(a)細孔を備える1つ以上の多孔質領域と、(b)(i)該多孔質領域の中に含有されるか、(ii)該多孔質領域の下に配置されるか、または(iii)その両方である1つ以上の治療薬とを含有する、埋込型または挿入型医療デバイスが提供される。さらに、多孔質領域は、該多孔質領域を活性化刺激に曝したときに細孔が構成の変化を受けるように、構成を変化させることができる。例えば、多孔質領域は、好適な形状記憶活性化刺激に曝されたときに細孔が幅を減少または増加させるように、形状記憶を有してもよい。

##### 【0012】

治療薬は、例えば、医療デバイス内に放出可能に配置されても固定されてもよい。いずれの場合においても、多孔質領域は、種（例えば、治療薬、デバイスを包囲する体内環境からの種、そのような体内種の触媒生成物等）の輸送がデバイスの内側および／または外側内で生じることを可能とし得る。生じる構成変化に依存して、多孔質領域は、輸送に対するより大きな障壁（細孔の幅が減少する場合等）となることも、または輸送に対するより小さな障壁（細孔の幅が増加する場合等）となることもできる。

30

##### 【0013】

例えば、多孔質領域の中および／または下の治療薬は、生体内で放出されるように、デバイスから周囲環境へ輸送され得る。そのような放出は、例えば、低減（例えば、生体外または生体内で刺激され得る細孔の幅が減少する場合等）または増加（例えば、生体外または生体内で刺激され得る細孔の幅が増加する場合）し得る。

40

##### 【0014】

他の実施例において、生体内種は、周囲環境からデバイスに輸送され、そこで多孔質領域の中および／または下に配置された治療薬に結合することができるか、または治療薬と反応して他の種（例えば、より有害の少ない、またはより有益な種）を形成することができ、それがデバイスから体内に輸送されることが可能である。治療薬への（または治療薬へのおよび治療薬からの）そのような輸送は、例えば、生体内または生体外での好適な刺激時に減少（細孔の幅が減少する場合等）または増加（細孔の幅が増加する場合等）され得る。

##### 【0015】

50

本発明による医療デバイスは変化に富み、数々の埋込型または挿入型医療デバイス、例えば、とりわけ、ステント（冠血管ステント、末梢血管ステント、脳、尿道、尿管、胆管、気管、胃腸、および食道ステントを含む）、ステントグラフト、カテーテル（例えば、バルーンカテーテルおよび種々の中心静脈カテーテル等の腎臓または血管カテーテル）、ガイドワイヤ、バルーン、フィルタ（例えば、大静脈フィルタ）、血管グラフト、血管アクセスポート、脳動脈瘤フィルタコイル（Guglielmi着脱型コイルおよび金属コイルを含む）を含む塞栓形成デバイス、心筋プラグ、パッチ、ペースメーカーおよびペースメーリード、左心室補助心臓およびポンプ、完全人工心臓、心臓弁、血管弁、吻合クリップおよびリング、ならびに、軟骨、骨、皮膚、およびその他の生体内組織再生のための組織工学スキヤフォールドを含む他の人工器官を含む。

10

## 【0016】

本発明の埋込型または挿入型医療デバイスは、例えば、とりわけ薬物送達、機械的、電気的、および/または磁気的機能を含む、1つ以上の機能を実行することができる。

## 【0017】

本発明の医療デバイスは、腫瘍、ならびに、心臓、冠血管系および末梢血管系（総合して「血管系」と称される）、肺、気管、脳、肝臓、腎臓、泌尿生殖器系（膀胱、子宮、卵巣、前立腺、膀胱、尿道および尿管を含む）、目、耳、脊椎、神経系、食道、腸、胃および脾臓、骨格筋、平滑筋、胸部、軟骨、ならびに骨を含むがこれらに限定されない器官および器官系を含む、対象の種々の組織または器官に埋め込むまたは挿入することができる。好ましい対象（「患者」とも称される）は、脊椎動物対象、より好ましくは、哺乳動物対象、より好ましくは、ヒト対象である。

20

## 【0018】

本発明の医療デバイスにおいて、種の輸送は、少なくとも部分的に、多孔質領域により調整される。多孔質領域の細孔は、例えば、互いに平行であるか、相互接続しているか、またはその両方となり得る。それらの構造は、規則的（例えば、円筒形等）であっても不規則であってもよい。

## 【0019】

本明細書で使用される場合、「ミクロ孔質」領域は、細孔の大部分がミクロ孔であるものである。本明細書で使用される場合、「ミクロ孔」は、最大表面寸法（例えば、円筒状細孔の直径、矩形またはリボン形状細孔の幅等）が $100\text{ nm}$ から $100\text{ }\mu\text{m}$ の間の長さにある細孔である。本明細書で使用される場合、「ナノ孔質」領域は、細孔の大部分がナノ孔であるものである。本明細書で使用される場合、「ナノ孔」は、最大表面寸法が $100\text{ nm}$ の長さを超えない細孔である。ミクロ孔質領域は、ミクロ孔ではない細孔をさらに含んでもよく、ナノ孔質領域は、ナノ孔ではない細孔をさらに含んでもよい。

30

## 【0020】

細孔サイズに依存して、平行または略平行した細孔構造を有するナノ孔質領域は、0次動力学に従い治療薬等の種を放出することができることが知られている。他のより構造化されていない放出制御領域においては、種は、相互接続した細孔のネットワークを通じて移動し得る。いくつかの場合において、相互接続した細孔の横方向の寸法（半径等）は、輸送されている種の横方向の寸法（水和半径等）に近付く。その結果、種は、（より小さな半径を有する細孔により捕捉されている場合とは対照的に）それらの半径の細孔内を移動し、また最終的にはそこから放出され得る。そのような場合には、種とナノ孔壁との間の相互作用が、観察される輸送に著しい効果を有し得る。確かに、輸送されている種の直径に細孔の直径が近付くと、表面相互作用が輸送を支配し始める。例えば、シリコーンナノ膜を介したインスリン放出を記載している、Tejal A. Desai, Derek Hansford and Mauro Ferrari, "Characterization of micromachined silicon membranes for immunoisolation and bioseparation applications J. Membrane Science," 159 (1999) 221-231を参照されたい。平行した細孔構造と同様に、相互接続した

40

50

細孔構造は、極めて制御された様式で種を輸送することができ、輸送されている種のサイズに細孔直径が近付く場合の0次輸送動力学に近付く可能性を有する。また、輸送速度は、相互接続した多孔質ネットワーク内の細孔の深度および曲折度に影響され得る。

#### 【0021】

当然ながら、多孔質領域により、とりわけ、1次、2次、段階的およびバースト放出動力学から選択される好適な動力学を含む、他の放出動力学も達成され得る。

#### 【0022】

細孔はまた、細胞接着を促進する。例えば、陽極酸化ナノ孔質アルミナ膜における表面トポロジーに対する骨芽細胞の応答を記載している、E. E. L. Swan, K. C. Popat, C.A. Grimes, T.A. Desai, "Fabrication and evaluation of nanoporous alumina membranes for osteoblast culture," Journal of Biomedical Materials Research Part A, Volume 72A, Issue 3, Pages 288-295, Published Online: 14 Jan 2005を参照されたい。  
10

#### 【0023】

ミクロ孔質領域およびナノ孔質領域を含む多孔質領域形成に使用可能な技術の種々の例を、以下に要約する。

#### 【0024】

既知のように、形状記憶材料は、熱、電気、溶剤、pH、圧力、または光刺激、または他のいかなる好適な刺激等、外部刺激が加えられるとその形状を変化させることができる、刺激応答性材料である。温度変化によりもたらされる形状変化は、熱誘起形状記憶効果と呼ばれる。  
20

#### 【0025】

本発明は、例えば、他の効果の中でも、埋込型または挿入型医療デバイスへの、またはそこからの種々の種（例えば、治療薬、デバイスを包囲する体内環境からの種、そのような体内種の触媒生成物等）の輸送を調節するために、そのような材料から形成される多孔質領域を利用する。

#### 【0026】

例えば、治療薬の装填は、多孔質領域が、該領域中の細孔の幅が拡張した一時的変形形状にある間に行うことができ、したがって、多孔質領域への、および／または多孔質領域を通した治療薬の輸送が促される。しかしながら、好適な刺激が加えられると、多孔質領域（該領域中の細孔を含む）は元の「記憶された」形状に戻り、それにより該領域からの種の輸送が低減される。  
30

#### 【0027】

放出されている薬剤のサイズに近付くように（例えば、多孔質領域全体にわたる、または、主として外表面における細孔の頸部もしくは外側開口部における）細孔幅を収縮させる能力は、放出特性の厳密な制御を可能とし、例えば、濃度勾配とは無関係であり、薬剤と細孔との間の相互作用により制御される0次特性が達成され得る。

#### 【0028】

他の例として、医療デバイスは患者に埋め込まれるか挿入されることが可能、該デバイスは、固定化治療薬（例えば、酵素薬、生物活性薬等）、例えば、一時的な変形した多孔質領域の中に固定化された、多孔質領域の下に固定化された、またはその両方の治療薬を含有する。多孔質領域をその元の形状に戻すために、生体内で好適な刺激を加える（これは要望に応じて細孔を縮小または拡大し得る）と、デバイスへの、およびデバイスからの種（例えば、デバイスを包囲する体内環境からの種、そのような体内種の触媒生成物等）の輸送は増加され得る（生体内または生体外での細孔幅の拡大時）か、または減少され得る（生体内または生体外での細孔幅の縮小時）。

#### 【0029】

本発明における使用のための多孔質領域は、いかなる特定の形状記憶材料に限定されな  
50

い。本明細書では、種々の形状記憶ポリマーおよび金属を含むいくつかの例を述べる。

### 【0030】

形状記憶ポリマーに関して、形状のプログラミングおよび回復のプロセスは概して以下の通りである。(a)まず、従来的に、ポリマーがその元の形状、すなわち永久的形状を得るように処理され、(b)次いで、典型的には、転移温度を超える温度へのサンプルの加熱、変形、および変形状態での転移温度未満への冷却からなるプログラミングと呼ばれるプロセスにおいて、ポリマーが変形され、意図される一時的形状が固定される。これで、永久的形状が記録され、一方でサンプルは一時的形状を示す。後に、形状記憶ポリマーの転移温度を超える温度に加熱することにより、記録された永久的形状が回復する。典型的には、ポリマーの冷却時には一時的形状の回復は観察されない。この効果は、一方向形状記憶効果として知られる。形状記憶ポリマー内の寸法変化は、例えば、100～1000%のオーダーとなり得る。例えば、日本国名古屋市にある三菱重工が開発したセグメント化ポリウレタンは、約200%の寸法変化を有することが報告されている。他の例として、“Biodegradable Shape-Memory Polymer Developed,” European Medical Manufacturer, September 2002は、ある場合には最高1000%の回復可能な変形を達成し得る、Andreas LendleinおよびRobert Langerが開発した生分解性ポリマーを記載している。

10

### 【0031】

形状記憶ポリマーの特定の例には、ブロック共重合体および共有結合ポリマーネットワークが含まれる。これらのポリマーは、分子スイッチの種類としてポリマー鎖を使用することにより形状記憶機能を示すことができる。スイッチ機能のための1つの可能性は、特定の用途の対象温度範囲(例えば、室温と体温の間等)における、鎖の熱転移である。熱転移温度( $T_{trans}$ )を超える温度では、鎖セグメントはより柔軟となり、一方、この熱転移を下回る鎖の柔軟性は、少なくとも部分的に制限される。

20

### 【0032】

一般には線形ブロック共重合体である相分離したマルチブロック共重合体は、少なくとも2つの分離した層を示すことが知られている。最高熱転移 $T_{perm}$ を示す相(硬質相と称される場合もある)は、物理的な架橋を(「物理的ネットポイント」と称される場合もある)を提供し、材料の永久的形状に関与する。(この温度を超えると、ポリマーは一般に溶融し、押出し、射出成形、溶融紡糸等の従来の処理技術により処理され得る。)ブロック共重合体の硬質相を形成する部分は、硬質セグメントと称される場合がある。第2の相(すなわちスイッチング相)は、一時的形状の固定を可能にする。ブロック共重合体のスイッチング相を形成する部分は、スイッチングセグメントと称される場合がある。スイッチング相の固定のための転移温度( $T_{trans}$ )は、典型的には、ガラス転移温度( $T_g$ )または融点( $T_m$ )のいずれかである。融点の場合、ほとんどの場合において比較的明瞭な転移が観察され、一方ガラス転移は、典型的には、広い温度範囲にわたり延在する。 $T_{trans}$ より高く $T_{perm}$ より低い温度で材料を変形するのに十分な力を加えた後、一時的形状が達成され、これは、変形力を加え続けたまま $T_{trans}$ より低い温度にポリマーを冷却することにより固定することができる。その後、変形力を除去することができる。後に、 $T_{trans}$ より高く材料を加熱すると、材料はその永久的形状に戻る。

30

### 【0033】

$T_{trans} = T_{melt}$ である既知のマルチブロック共重合体の具体例は、(a)ポリ(-カブロラクトン)スイッチング相を有するポリウレタンのマルチブロック共重合体、例えば、メチレンビス(4-フェニルイソシアネート)(MDI)および1,4-ブタンジオールに基づく硬質相セグメント、ならびに1600から8000の間の数平均分子量( $M_n$ )を有するポリ(-カブロラクトン)に基づくスイッチング相セグメントを有するもの等のポリエステルウレタン(形状記憶効果のためのスイッチング温度は、スイッチングセグメントの重量分率およびスイッチングセグメントの分子量に依存して、例え

40

50

ば、44から55の間で変動し得る)、(b)ポリエチレンテレフタラート(PET)に基づく硬質相セグメントおよびポリエチレンオキシド(PEO)に基づくスイッチング相セグメントを有するプロック共重合体(熱誘起形状記憶効果は、PEO結晶子の融点が引き金となり、PEOプロックの分子量およびPET含有量に依存して、例えば、40から60の間で変動し得る)、(c)ポリスチレンに基づく硬質相セグメントおよびポリ(1,4-ブタジエン)に基づくスイッチング相セグメントを有するプロック共重合体(熱誘起形状記憶効果は、ポリ(1,4-ブタジエン)の融点が引き金となり、例えば、45から65の間で変動し得る)、(d)4100から18800の間の数平均分子量を有する中心のポリ(テトラヒドロフラン)プロック(Bプロック)、および1500の分子量を有する末端のポリ(2-メチル-2-オキサゾリン)プロック(Aプロック)を有する、ABAトリプロック共重合体(Aプロックは約80のガラス転移温度を示し、硬質相セグメントであり、熱誘起形状記憶効果は、Bプロックの融点が引き金となり、例えば、20から40の間で変動し得る)、ならびに(e)ポリ(p-ジオキサン)等の少なくとも1つの硬質相セグメントおよび-カブロラクトン等の少なくとも1つの非晶質スイッチング相セグメントを有する、生分解性プロック共重合体( $T_m = 46 \sim 64$ )を含む。

#### 【0034】

$T_{trans} = T_g$ であるマルチプロック共重合体の具体例は、(a)ポリエーテルスイッチング相セグメントを有するポリウレタン、例えば、メチレンビス(4-フェニルイソシアネート)(MDI)および1,4-ブタンジオールから形成される硬質相セグメント、ならびにテトラヒドロフランから形成されるスイッチング相セグメント( $M_n = 250 \sim 2900$ )を有するもの等のポリエーテルウレタン(熱誘起形状記憶効果は、例えば、-56から54の間で変動し得る)、(b)ポリエステルスイッチング相セグメントを有するポリウレタン、例えば、MDIおよび1,4-ブタンジオールから合成される硬質相セグメント、ならびにポリ(エチレンアジペート)から形成されるスイッチング相を有するもの等のポリエステルウレタン(300、600、および1000の重量平均分子量を有するスイッチングセグメントで得られるガラス転移温度は、一定の硬質相含有量75mol%において、ポリ(エチレンアジペート)セグメントの分子量の増加とともに48から-5に低下し、600の重量平均分子量を有するスイッチング相セグメントで得られるガラス転移温度は、硬質セグメント含有量が75mol%から90mol%に増加すると、13から35に増加する)、(c)三菱重工に対する米国特許第5,128,197号に記載の、-45から48の範囲のガラス転移温度を有し得る一連のプロック共重合体、ならびに、(d)ポリ(p-ジオキサン)等の少なくとも1つの硬質セグメントおよびポリ(1-ラクチド)-コ-グリコリド等の少なくとも1つの非晶質スイッチングセグメントを有する、生分解性プロック共重合体( $T_g = 35 \sim 50$ )を含む。

#### 【0035】

形状記憶ポリマーの他の例は、(a)約3百万の分子量を有し、約70mol%から80mol%のトランス型連結ノルボルネン単位を有し、35から45の間のガラス転移温度を有する、Cdf Chemie/Nipponにより開発された線形非晶質ポリノルボルネンNORSOREX等のポリノルボルネン(ガラス転移温度 $T_g$ を超えると材料は突如軟化し、この状態で鎖が急速に引き伸ばされ、材料が再び急冷されると、材料中に誘発された弾性応力を凍結することが可能である)、および(b)ナイロン-6でグラフトされたポリエチレン(ナイロン-6硬質セグメント含有量は約5重量%から20重量%の間であり、残りのポリエチレンセグメントは、PE結晶子の融点120に対応する熱誘起形状記憶効果を提供する)を含む。

#### 【0036】

上記共重合体の物理的架橋とは異なり、形状記憶ポリマーネットワークの永久的形状は、共有結合架橋を介して固定される。架橋の他に、そのようなネットワークはまた、一般に非晶質鎖の形態での可撓性成分を含有する。作動温度がこれらの鎖の $T_{trans}$ を超

える場合、ネットワークは弾性となる。形状記憶ブロック共重合体と同様に、一時的形状の固定のために選択される  $T_{trans}$  熱転移は、融点またはガラス転移温度となり得る。 $T_{trans}$  を超える温度で材料を変形した後、一時的変形形状は、ポリマーを  $T_{trans}$  より低い温度に冷却することにより固定され得る。後に、 $T_{trans}$  より高く材料を加熱すると、材料はその永久的形状に戻る。

#### 【0037】

メチレンビスアクリルアミドで架橋された、共重合体化されたアクリル酸およびステアリルアクリレートから形成されるあるヒドロゲルは、強力な形状記憶効果を示すことが知られている。約 25 未満の温度では、これらのポリマーは堅いポリマー様の挙動を示し、約 50 を超える温度での軟化により、材料は変形力により著しく引き伸ばされ得る。引き伸ばされた形状は、冷却プロセスの間変形力を加え続けることにより維持することができる。材料が再び転移温度より高く加熱されると、一方向形状記憶効果が生じ、最初に材料が生成された外部形状が回復する。永久的形状は、共有結合ポリマーネットワークにより予め決定される。

10

#### 【0038】

形状記憶ポリマー、例えば、形状記憶ゲル、ブロック共重合体、および、生分解性共有結合架橋形状ポリマーネットワークを含む共有結合架橋形状ポリマーネットワークに関するさらなる情報は、例えば、A. Lendlein and S. Kelch, "Shape Memory Polymers" Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2034 - 2057 および該文献内で引用される参考文献に見出すことができる。

20

#### 【0039】

種々の形状記憶金属および合金のうち、「NiTi」をして知られるニッケル-チタン合金がおそらく最もよく知られている。NiTi 形状記憶合金は、マルテンサイト（低温相）およびオーステナイト（高温相または母相 / 永久相）と呼ばれる 2 つの異なる温度依存性結晶構造（相）として存在することができる。マルテンサイト NiTi が加熱されると、オーステナイトに変化し始める。この現象が開始する温度は、オーステナイト開始温度 ( $A_s$ ) と呼ばれる。この現象が完了する温度は、オーステナイト終了温度 ( $A_f$ ) と呼ばれる。一方、オーステナイト NiTi が冷却されると、マルテンサイトに変化し始める。この現象が開始する温度は、マルテンサイト開始温度 ( $M_s$ ) と呼ばれる。マルテンサイトが完全に戻る温度は、マルテンサイト終了温度 ( $M_f$ ) と呼ばれる。組成および冶金処理がこれらの温度に影響し得る。

30

#### 【0040】

NiTi は、その形状記憶および超弾性（または擬弾性）特性でよく知られている。マルテンサイト形態にあるとき、材料は軟性および延性であり、容易に変形することができるが、超弾性 NiTi は極めて弾性（ゴム様）であり、オーステナイト NiTi は極めて強靭で硬い（チタンに類似）。NiTi 材料はこれらの特性のすべてを有し、その特異的な発現は、それが使用される温度環境に依存する。

40

#### 【0041】

一般に、形状記憶効果により、合金は、(a) 比較的高温のオーステナイト相で第 1 の形状で提供され、(b) 転移温度範囲未満、例えば、 $M_s$  から  $M_f$  以下まで冷却され、その時点でオーステナイトが部分的 ( $M_s$  と  $M_f$  の間) から完全に ( $M_f$  以下で) 比較的低温のマルテンサイト相に変態し、(c) マルテンサイト相で第 2 の構成に変形し、(d) オーステナイト転移温度範囲、具体的には  $A_s$  から  $A_f$  以上に再び加熱され、合金が部分的 ( $A_s$  と  $A_f$  の間) から完全に ( $A_f$  以上で)、第 2 の構成から再び第 1 の構成に変態することができる。これは、一方向形状記憶と呼ばれる。

50

#### 【0042】

超弾性は、実質的な変形後に負荷を取り除いた時点で NiTi が元の形状に戻ることができる能力を指す。これは、応力誘起マルテンサイト形成に基づく。オーステナイトサンプルへの外部応力の付加が、 $M_s$  より高い温度でのマルテンサイト形成をもたらす

。巨視的変形は、マルテンサイトの形成により説明される。応力が解放されると、マルテンサイトは再びオーステナイトに変態し、検体はその元の形状に戻る。マルテンサイトがそれ以上応力誘起され得ない最高温度は、 $M_d$ と呼ばれる。超弾性は、典型的には、 $A_f$ 付近から $M_d$ までの温度範囲で現れる。したがって、この温度範囲にあるNiTiNo1は、回復可能な変形が必要とされる用途に好適である。例えば、従来の擬弾性NiTiNo1は、8%以上までの回復可能な歪みが必要とされる用途に有用である。さらなる情報は、DiCarloらに対する米国特許第6,540,849号および該文献に引用される参考文献を参照されたい。

#### 【0043】

ここで、図1A-4Bを参照して本発明の特定の実施形態を説明する。図1Aは、複数の細孔100pがその中に形成されるように処理された、形状記憶ポリマーまたは形状記憶金属等の形状記憶材料100mからなる多孔質領域100の概略平面図である。図1Bは、図1Aの多孔質領域の、線b-bに沿った断面図である。これは、材料の永久的または「記憶された」形状である。

10

#### 【0044】

例えば、材料が形状記憶ポリマーである場合、図1A-1Bの多孔質構造を生成するために材料はまずその転移温度未満で処理される。次いで、材料は、典型的には、その転移温度より高く加熱され、例えば、図1Aの矢印で示されるように、多孔質領域をその周縁部に沿って外側に引き伸ばすことにより変形される。これは、図2Aに示されるように、平面図で見ると細孔100pの拡大と多孔質領域100の面積の増加をもたらし、一方で、図2Bに示されるように、断面図で見ると材料の厚さの低下ももたらす。次いで、材料を転移温度より低く冷却することにより、この一時的形状が固定され、この時点で変形力を除去することができる。

20

#### 【0045】

そのような形状記憶ポリマー材料の具体例は、CRG Industries, LLC(Cornerstone Research Groupの子会社、どちらも米国オハイオ州デイトン)から入手可能な、架橋された2液型スチレン系熱硬化性樹脂であるVeriflex(商標)形状記憶ポリマー樹脂系である。2成分型樹脂は、混合して硬化すると硬質ポリマーとなるが、その活性化温度である85(185°F)より高く加熱すると弾性となり、再成形し引き伸ばして200パーセントまで伸張することができる。冷却されると、その変形形状を維持するが、再加熱されるとその元の形状に戻る。このサイクルは何度も繰り返すことができる。ポリマーはまた、Veritex(商標)のブランド名で、織物との複合形態として入手可能である。そのような材料の他の例は、米国コロラド州ラファイエットのComposite Technology Development(CTD)Inc.から入手可能である。特に、この会社のTembo(商標)Elastic Memory Composite材料は、エポキシおよびシアン酸エステルに基づいており、40%の装填量での炭素纖維または他の纖維による強化に耐えると報告されている。他の市販の形状記憶ポリマーのファミリーは、米国カリフォルニア州バークレーのThe Polymer Technology Groupから入手可能な、Calo-MER(商標)ポリウレタン系形状記憶熱可塑性樹脂である。形状記憶熱可塑性樹脂としての使用に適したブロックおよびセグメント共重合体は、とりわけ、ポリエーテルまたはポリエステル軟質セグメントを有する、ポリエーテルウレタン、ポリエステルウレタン、ポリエーテルポリエステル、ポリエーテルポリアミドを含む。ポリエチレンテレフタラートおよびナイロン6に基づくさらなる形状記憶ポリマーが報告されている。P.A.Toenensmeier, "Shape Memory Polymers Reshape Product Design," Plastics Engineering, March 2005, 10-11を参照されたい。

30

#### 【0046】

材料がNiTiNo1等の形状記憶金属である代替の場合において、図1A-1Bの多孔質材料100は、その永久的な相またはオーステナイト相である材料であってもよい。

40

50

多孔質材料 100 は、マルテンサイト相変態開始温度  $M_s$  より低い温度に冷却される（例えば、NiTiNo1 材料は、例えば、 $M_s = -50$ 、 $A_s = 25$ 、および  $A_f = 33$  であり得る）。実用的な場合には、多孔質材料 100 は、マルテンサイト相変態終了温度  $M_f$  まで低下されてもよい。この温度において、および、この温度を超えるがオーステナイト相変態開始温度  $A_s$  を下回る任意の温度において、多孔質領域 100 は比較的軟質となり、したがって比較的容易に変形し、例えば、図 2A - 2B に示されるように細孔が変形するまで上述の線に沿って引き伸ばされることが可能である。

#### 【0047】

市販の多孔質 NiTiNo1 材料の具体例は、Actipore（商標）という商標名で、カナダケベック州プランビルのBiorthex, Inc. から入手可能な材料である。これは、空隙率が約 65% で、理想平均細孔サイズが 215 ミクロンである、相互接続した通路で形成される多孔質構造を有する。

10

#### 【0048】

形状記憶材料にかかわらず、ここで細孔 110p は表面ではより広く（特に、図 2A および図 2B に示される実施形態の場合よりも直径が大きい）、したがって、治療薬をそこに装填することがより容易となる。例えば、それぞれ図 3A および図 3B の平面概略図および断面概略図に示されるように、多孔質領域 100 の細孔 100p は、少なくとも部分的に治療薬 110 で満たすことができる。

#### 【0049】

多孔質領域の細孔に装填するために、種々の方法が利用可能である。例えば、他の技術の中でも、例えば、ディッピング、スプレー、塗布器によるコーティング（例えば、ローラまたは筆による）、スピンドルコーティング、ウェブコーティング、空気バネを含む機械的懸架を介したコーティングに関連した技術、インクジェット技術、およびこれらのプロセスの組み合わせにより、溶解または分散した治療薬（および、要望に応じて、好適な補足材料）を含有する液体を多孔質領域 100 に接触させてもよい。水、有機溶剤、亜臨界流体、臨界点流体、超臨界流体等を、治療薬のキャリアとして使用することができる。超臨界溶媒装填に関するさらなる情報は、2004年12月9日出願の第 11/007,866 号、名称「Use of Supercritical Fluids to Incorporate Biologically Active Agents into Nanoporous Medical Articles」に見出すことができる。

20

#### 【0050】

図 3A - 3B の治療薬含有多孔質領域 100 は、次いで、例えば、生体外または生体内のいずれかで（例えば、体温が著しく高い場合、または、例えば、加熱素子を有するカテーテルを使用して、または MRI を使用して材料を加熱することにより多孔質領域が生体内で加熱される場合）刺激（例えば、加熱）される。図 3A - 3B における材料 100m の形状記憶特性により、材料 100m は、その中に形成された細孔（ここでは、治療薬 110 が装填されている）とともに、それぞれ図 4A および図 4B の平面概略図および断面概略図に示されるような以前の寸法に戻る。

30

#### 【0051】

上述のように、形状記憶ポリマーの場合、材料は、典型的には、転移温度より高い温度に加熱され、これが記録された永久的形状の回復につながる。形状記憶金属の場合、多孔質材料 100 は、典型的には、合金がマルテンサイト相から再びオーステナイト相に変態して記録された永久的形状を回復するように、オーステナイト相まで（例えば、 $A_s$  以上、好ましくは、 $A_f$  以上まで）加熱される。

40

#### 【0052】

例えば、治療薬が多孔質領域内で固定される場合、デバイスを包囲する体内環境からデバイスへの種の輸送は（そのような体内種の生成物、例えば、触媒生成物等の、デバイスからの輸送と同様に）低速となる。一方、治療薬が多孔質領域内で放出可能に配置される場合、デバイスを包囲する体内環境へのデバイスからの治療薬の輸送は低速となる。

50

## 【0053】

図1A-4Bにおける細孔は円筒型であるが、それぞれ図5Aおよび図5Bの平面概略図および断面概略図に示される部分的に円錐型の特徴を有する細孔等、種々の非円筒型細孔形状を用いることができる。さらなる例には、三角形側面（例えば、図6Aを参照）および五角形側面（例えば、図6Bを参照）断面を含む多角形断面、半円および半楕円断面（例えば、図6Cを参照）、ならびに他の規則的および不規則断面を有する他の細孔が含まれる。

## 【0054】

ここで、種々の形状記憶材料内での、ミクロ孔質領域およびナノ孔質領域を含む多孔質領域の形成に使用可能な技術の種々の例を説明する。

10

## 【0055】

一部の実施形態においては、型に多くの突起が設けられ、形状記憶材料を型に鋳込んだ時に細孔を形成する成形技術を用いることができる。

## 【0056】

一部の実施形態においては、固体前駆体領域が形成され、これが後に多孔質領域に変換される。これらの方は、とりわけ、(a)直接書き込み技術、例えば、(i)完成バイトとの接触を通して細孔が形成される技術、例えば、高精度フライス盤および旋盤等の高精度デバイスを使用したマイクロドリリング、マイクロマシニング等の技術、および、(ii)完成バイトを必要とせずに細孔を形成する技術、例えば、レーザ、電子、およびイオンビーム等の指向性エネルギー・ビームに基づくもの、ならびに(c)マスクに基づく技術、例えば、(i)開口が形成された不透明マスク、グレースケールマスク等の半透明マスク等のように、マスキング材料は機械加工される層と接触しないが、掘削エネルギーの指向性源と機械加工される材料との間に提供される技術、および(ii)既知のリソグラフィー技術を使用して形成されたマスク等のように、マスキング材料は処理される基材と接触する技術、を含む。

20

## 【0057】

例えば、光、紫外線、遠紫外線、電子ビーム、およびX線リソグラフィー等の既知のリソグラフィー技術を用いて、マイクロスケールまたはナノスケールの開口を有するマスクを前駆体領域上に形成することができる。次いで、材料を湿式または乾式（プラズマ）エッチング等のさらなる処理に供し、マイクロ孔質またはナノ孔質領域を生成することができる。（上述のように、例えば、0次放出特性に近づけるまたは達成することが望まれる場合には、ナノ孔質領域が望ましい可能性がある。）例えば、等方性または部分的に等方性のエッチングプロセスを用いて、アンダーカット構造を有する細孔を生成することができ（例えば、図6Cの断面図を参照）、一方、異方性エッチングプロセスを用いて、より直線的な（例えば、垂直の）側壁を有する細孔を生成することができる。

30

## 【0058】

この点に関し、半導体産業において、穴（例えば、ピア）、溝、および他の陥凹部を、金属およびポリマー材料を含む種々の材料にエッチングするための膨大な量の利用可能なノウハウが存在することに留意されたい。

40

## 【0059】

一部の実施形態においては、第1および第2の材料を含む前駆体領域が形成される。その後、前駆体領域は、第1の材料の体積が低減されるか、または前駆体領域から排除される条件に供される。前駆体領域内に第1の材料のマイクロドメインまたはナノドメインを提供することにより、マイクロ孔質またはナノ孔質領域を形成することができる。そのような除去可能またはサイズ縮小可能なドメインを形成するための材料には、とりわけ、(a)加熱するとガス状態に変換される材料、例えば、昇華する材料、溶融してから蒸発する材料、および可燃材料等のガス状反応生成物を形成する材料等、(b)その対応する金属に還元されて体積の低下をもたらし得る金属酸化物、(c)溶液として溶解するか、他の手法で除去される材料が含まれる。

## 【0060】

50

例えば、Ni-Tiは、第3の除去可能な（例えば、より貴でない）材料を備え、（例えば、硝酸等の適切な酸との接触、好適な電解質内への含浸中の十分な大きさおよびバイアスの電圧の印加、酸素の存在下での加熱後の得られた酸化物の溶解等により）該第3の材料のドメインが後に酸化されて除去される。このプロセスは、脱合金と称される場合がある。多孔質形状記憶ポリマーを形成するためのプロセスの例として、分解性ブロック、中間Tgブロックおよび高Tgブロックを有するブロック共重合体を使用して前駆体領域を形成し、その後に分解性ブロックを除去することができる。

#### 【0061】

多孔質形状記憶材料の形成に、さらなる方法が使用され得る。例えば、イオン注入によりNiTi<sub>n</sub>olを形成することができる。N. Shevchenko et al., "Porous surface of NiTi alloy produced by plasma ion implantation," E-MRS 2005 Spring Meeting, May 31 - June 3, 2005, Strasbourg, Franceを参照されたい。他の例として、NiTi<sub>n</sub>ol粉末のスパークプラズマ焼結を使用して、多孔質NiTi<sub>n</sub>olを製造することができる。例えば、S. Nemat-Nasser et al., "Experimental characterization and micromechanical modeling of superelastic response of a porous NiTi shape-memory alloy," Journal of the Mechanics and Physics of Solids, 53 (2005) 2320 - 2346を参照されたい。多孔質形状記憶ポリマーを形成するさらなる方法の例は、処理中に気体が型に導入されるポリマー処理技術（Styrofoam（登録商標）の形成に使用されるようなプロセスと同様）および処理中に超臨界流体がポリマーに導入されるポリマー処理技術を含む。

10

20

30

#### 【0062】

一部の実施形態においては、本発明による多孔質領域は、マイクロファイバまたはナノファイバから形成される。本明細書で使用される場合、「マイクロファイバ」は、最大軸方向断面寸法（例えば、円筒状纖維の直径、リボン形状纖維の幅等）が100nmから100μmの間の長さにある纖維である。本明細書で使用される場合、「ナノファイバ」は、最大軸方向断面寸法が100nmの長さを超えない纖維である。そのような纖維は、織物技術または非織物技術を使用して多孔質領域に形成することができる。

#### 【0063】

例えば、図7Aは、非織物の塊として提供される形状記憶ポリマーまたは形状記憶金属等の形状記憶材料100mの纖維からなり、また不規則なサイズおよび形状の多数の細孔100pを含有する、実質的に平面の（例えば、シート状）多孔質領域100の概略平面図である。

#### 【0064】

例えば、ポリマー形状記憶材料の場合、溶融紡糸または乾紡プロセスを使用して纖維を押し出すことができる。溶融紡糸では、ポリマーは、押出前に溶融温度まで加熱される。冷却パラメータを制御することにより、押し出された纖維は、纖維が交差する、またはその他の様式で互いに接触する種々の場所で、重なった纖維が互いに接着するように、著しい粘着性を保持することができる。代替として（またはさらなるプロセステップとして）、多孔質領域100は、該領域を形成する纖維をさらに強化するために、加熱され、任意選択で圧縮されてもよい。一方溶剤紡糸では、押出前にポリマーを溶剤に溶解する。溶融紡糸に類似して、溶剤除去パラメータ（例えば、乾燥環境、溶液濃度等）を制御することにより、纖維が交差する、またはその他の様式で互いに接触する種々の場所で、重なった纖維が互いに接着するように、纖維中に十分な溶剤が残留し得る。代替として（または、さらなるプロセステップとして）、多孔質領域を形成する纖維をさらに強化するために、形成後の構造に溶剤を塗布し（例えば、構造が溶解しないようにスプレーまたは速やかにディッピングすることにより）、多孔質領域100を任意選択で圧縮してもよい。

40

50

## 【0065】

溶融紡糸、溶剤防糸、またはその他の方法で形成されるかにかかわらず、多孔質領域100は、次いで形状記憶ポリマーの転移温度より高く加熱され、引き伸ばされ（例えば、図7Aの矢印により示されるように）、次いで引き伸ばす力を加え続けたまま転移温度より低く冷却されて、図7Bに概略的に示される構造を生成し得る。

## 【0066】

形状記憶材料100mが金属形状記憶材料である場合、図7Aに示されるような多孔質領域100は、例えば、NiTi<sub>n</sub>o<sub>1</sub>纖維から形成され得る。多孔質領域100は、該領域を形成する纖維をさらに強化するために、加熱され、任意選択で圧縮されてもよい。これらの実施形態において、図7Aの多孔質材料100は、その永久的な相またはオーステナイト相の材料100mに対応する。多孔質材料100は、次いで少なくともマルテンサイト相変態開始温度M<sub>s</sub>より低く（および、実用的な場合は、マルテンサイト相変態終了温度M<sub>f</sub>にまで）冷却される。この温度において、および、この温度を超えるがオーステナイト相変態開始温度A<sub>s</sub>を下回る任意の温度において、多孔質領域100は比較的軟質となり、したがって比較的容易に変形し、例えば、図7Bに示されるように細孔が拡大されるまで上述の線に沿って引き伸ばしが可能である。10

## 【0067】

形状記憶ポリマーまたは材料が使用されるかにかかわらず、得られる図7Bの多孔質領域100は、図7Aと比較して面積が増加し（平面図で見た場合）、纖維状材料100mが細くなり、さらに細孔100pが広くなる。さらに、図7Aの構造等の実質的に平面の纖維状構造が図7Aの矢印で示されるように引き伸ばされる場合、構造内の纖維は、該構造内で互いに幾分整列する傾向がある。（これに関して、図7Bは極めて理想化された構造であり、実際の構造における纖維の配置は、図示されるものよりもランダムに配される。）20

上述の図3A-3Bの実施形態に類似して、多孔質領域100の細孔100pは、次いで少なくとも部分的に治療薬で充填される。さらに、上述の図4A-4Bに類似して、適切な刺激を加えると、纖維100mはその後の形状記憶構成を再び達成することができ、この場合治療薬を含有しながら、図7Aに示されるような、より短く、より厚く、またよりランダムな配置となり、それにより細孔幅が狭められ放出が抑制される。30

## 【0068】

ある実施形態においては、例えば、上述の医療デバイス（他の多くのデバイスのうち、ステントおよびバルーン等）の1つに対応する基材等、その下の基材の一部またはすべてにわたり多孔質形状記憶層を提供することが望ましい可能性がある。例えば、基材上に多孔質形状記憶材料層を形成することが望ましい可能性もあり、または、まず多孔質形状記憶材料層を形成した後、それを例えば、好適な接着剤を使用して基材に取り付けることが望ましい可能性もある。40

## 【0069】

まず複数の多孔質形状記憶材料層を形成し、次いで、それらを基材に取り付けることにより、例えば、第1の治療薬が装填された1つ以上の第一の多孔質形状記憶材料層と、第1の治療薬とは異なる第2の治療薬が充填された1つ以上の第2の多孔質形状記憶材料層とを提供することが可能となり得る。40

## 【0070】

そのような目的において、（a）ポリマー材料等の有機材料（例えば、50重量%以上の有機種を含有する材料）、ならびに（b）金属材料（例えば、金属および金属合金）および非金属材料（例えば、炭素、半導体、ガラス、ならびに、とりわけ、各種金属および非金属酸化物、各種金属および非金属窒化物、各種金属および非金属炭化物、各種金属および非金属ホウ化物、各種金属および非金属リン酸塩、各種金属および非金属硫化物を含有するセラミックを含む）等の無機材料（例えば、50重量%以上の無機種を含有する材料）を含む、広範な基材材料を提供することができる。

## 【0071】

10

20

30

40

50

非金属無機材料の具体例は、例えば、酸化アルミニウムおよび遷移金属酸化物（例えば、チタン、ジルコニアム、ハフニウム、タンタル、モリブデン、タングステン、ルテニウム、鉄、ニオブ、およびイリジウムの酸化物等）を含む金属酸化物；シリコン；シリコン系セラミック、例えば、窒化シリコン、炭化シリコン、および酸化シリコン（ガラスセラミックと称される場合がある）；リン酸カルシウムセラミック（例えば、ヒドロキシアパタイト）；炭素；ならびに炭素系セラミック様材料、例えば、窒化炭素等から選択され得る。

## 【0072】

金属無機材料の具体例は、例えば、金属（例えば、金、鉄、ニオブ、白金、パラジウム、イリジウム、オスミウム、ロジウム、チタン、タンタル、タングステン、ルテニウム、およびマグネシウム等の金属）、鉄およびクロムを含む金属合金（例えば、白金強化放射線不透過性ステンレススチールを含むステンレススチール）、ニッケルおよびチタンを含む合金（例えば、NiTi n o l）、コバルト、クロムおよび鉄を含む合金（例えば、エルジロイ合金）、ニッケル、コバルトおよびクロムを含む合金（例えば、MP35N）ならびにコバルト、クロム、タングステンおよびニッケルを含む合金（例えば、L605）を含む、コバルトおよびクロムを含む合金、ニッケルおよびクロムを含む合金（例えば、インコネル合金）、ならびにマグネシウムおよび鉄の合金（例えば、Ce、Ca、Zn、ZrおよびLiと組み合わせたそれらの合金）から選択され得る。

## 【0073】

有機材料の具体例は、ポリマー（生物学的安定性または生分解性）および他の高分子量有機材料を含み、例えば、ポリアクリル酸を含むポリカルボン酸ポリマーおよび共重合体；アセタールポリマーおよび共重合体；アクリレートおよびメタクリレートポリマーおよび共重合体（例えば、n-ブチルメタクリレート）；酢酸セルロース、硝酸セルロース、プロピオン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、セロファン、レーヨン、レーヨントリアセテート、ならびに、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシアルキルセルロース等のセルロースエーテルを含む、セルロースポリマーおよび共重合体；ポリオキシメチレンポリマーおよび共重合体；ポリエーテルブロックイミド、ポリアミドイミド、ポリエステルイミド、およびポリエーテルイミド等のポリイミドポリマーおよび共重合体；ポリアリールスルホンおよびポリエーテルスルホンを含むポリスルホンポリマーおよび共重合体；ナイロン6,6、ナイロン12、ポリエーテル-ブロックコ-ポリアミドポリマー（例えば、Pebax（登録商標）樹脂）、ポリカプロラクタムおよびポリアクリルアミドを含む、ポリアミドポリマーおよび共重合体；アルキド樹脂、フェノール樹脂、尿素樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、アリル樹脂およびエポキシド樹脂を含む樹脂；ポリカーボネート；ポリアクリロニトリル；ポリビニルピロリドン（架橋またはその他）；ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル等のポリビニルハライド、エチレン酢酸ビニル共重合体（EVA）、塩化ポリビニリデン、ポリビニルメチルエーテル等のポリビニルエーテル、ビニル芳香族ポリマーおよび共重合体、例えば、ポリスチレン、スチレン-無水マレイン酸共重合体、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-エチレン-ブチレン共重合体（例えば、ポリスチレン-ポリエチレン/ブチレン-ポリスチレン（SEBS）共重合体、Kraton（登録商標）Gシリーズポリマーとして入手可能）、スチレン-イソブレン共重合体（例えば、ポリスチレン-ポリイソブレン-ポリスチレン）、アクリロニトリル-スチレン共重合体、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体、スチレン-ブタジエン共重合体およびスチレン-イソブチレン共重合体（例えば、SIBS等のポリイソブチレン-ポリスチレンブロック共重合体）を含む、ビニル芳香族-炭化水素共重合体、ポリビニルケトン、ポリビニルカルバゾール、ならびにポリ酢酸ビニル等のポリビニルエステルを含む、ビニルモノマーのポリマーおよび共重合体；ポリベンズイミダゾール；アイオノマー；ポリエチレンオキシド（PEO）を含むポリアルキルオキシドポリマーおよび共重合体；ポリエチレンテレフタラート、ポリブチレンテレフタラートおよび脂肪族ポリエステル、例えば、ラクチドのポリマーおよび共重合体（乳酸およびd-、1-およびメソラクチドを含む）、-カプロラクトン、グリコリド（グリコール酸を含む）、ヒド

10

20

30

40

50

ロキシブチレート、ヒドロキシ吉草酸、パラ - ジオキサンノン、トリメチレンカーボネート（およびそのアルキル誘導体）、1，4 - ジオキセパン - 2 - オン、1，5 - ジオキセパン - 2 - オン、および6，6 - ジメチル - 1，4 - ジオキサン - 2 - オン（ポリ乳酸およびポリカプロラクトンの共重合体が1つの具体例である）を含むポリエステル；ポリフェニレンエーテル等のポリアリールエーテル、ポリエーテルケトン、ポリエーテルエーテルケトンを含むポリエーテルポリマーおよび共重合体；ポリフェニレンサルファイド；ポリイソシアネート；ポリプロピレン、ポリエチレン（低密度および高密度、低分子量および高分子量）、ポリブチレン（例えば、ポリブト - 1 - エンおよびポリイソブチレン）等のポリアルキレン、ポリオレフィンエラストマー（例えば、サントブレン）、エチレンプロピレンジエンモノマー（E P D M）ゴム、ポリ - 4 - メチル - ペン - 1 - エン、エチレン - - オレフィン共重合体、エチレン - メチルメタクリレート共重合体ならびにエチレン - 酢酸ビニル共重合体を含む、ポリオレフィンポリマーおよび共重合体；ポリテトラフルオロエチレン（P T F E）、ポリ（テトラフルオロエチレン - コ - ヘキサフルオロプロペン）（F E P）、変性エチレン - テトラフルオロエチレン共重合体（E T F E）、およびフッ化ポリビニリデン（P V D F）を含む、フッ素化ポリマーおよび共重合体；シリコーンポリマーおよび共重合体；ポリウレタン；p - キシリレンポリマー；ポリイミノカーボネート；ポリエチレンオキシド - ポリ乳酸共重合体等のコポリ（エーテル - エステル）；ポリホスファジン；ポリアルキレンオキサレート；ポリオキサアミドおよびポリオキサエステル（アミンおよび / またはアミド基を含有するものを含む）；ポリオルトエステル；フィブリン、フィブリノゲン、コラーゲン、エラスチン、キトサン、ゼラチン、澱粉、ヒアルロン酸等のグリコサミノグリカンを含む、ポリペプチド、タンパク質、多糖類および脂肪酸（およびそのエステル）等のバイオポリマー；ならびに、上記のブレンドおよびさらなる共重合体、のうちの1つ以上を含有する好適な材料から選択され得る。

10

20

30

40

50

## 【0074】

一部の実施形態においては、多孔質形状記憶層は、多孔質形状記憶層の形成（または取り付け）時に治療薬を含んでいても、含んでいなくてもよい、基材内の1つ以上の陥凹部の上に形成する（またはまず形成してから取り付ける）ことができる。陥凹部は、種々の形状およびサイズであってもよく、部分的または完全に基材を通して延在してもよい。一般に、陥凹部は、1 mm (1 0 0 0 μ m) 未満、例えば、1 0 0 0 μ m から 5 0 0 μ m まで、2 5 0 μ m まで、1 0 0 μ m まで、5 0 μ m まで、1 0 μ m まで、5 μ m まで、2 . 5 μ m まで、1 μ m まで、またはそれ以下の範囲の最小横方向寸法（例えば、円筒状陥凹部の直径、溝等の細長い陥凹部の幅等）を有することができる。

## 【0075】

図8は、本発明の実施形態による、治療薬充填陥凹部120を含有する基材110上に配置された細孔100pを有する形状記憶領域100mを含む、医療デバイス領域100の概略断面図である。当然ながら、以下に詳述するように、複数の陥凹部120が設けられてもよい。このようにして、例えば、医療デバイスの異なる場所に異なる治療薬を提供することが可能となり得る。例えば、第1の治療薬（例えば、ステントの内部の管腔表面における抗血栓薬等）が充填された1つ以上の第1の陥凹部と、第1の治療薬とは異なる第2の治療薬（例えば、管腔外表面における抗増殖薬等）が充填された1つ以上の第2の陥凹部とを提供することができる。

## 【0076】

これに関して、例えば、本発明の実施形態による、複数の治療薬充填陥凹部120a、120bを含有する基材110上に配置された細孔100pを有する形状記憶領域100mを含む、医療デバイス領域100の概略断面図を示す図9を参照されたい。陥凹部120a、120bは、例えば、同じまたは異なる治療薬を含有してもよく、同じまたは異なる形状であってもよく、同じまたは異なるサイズであってもよい。

## 【0077】

上に示した実施例と類似して、陥凹部を覆う多孔質形状記憶層は、例えば、好適な刺激が加えられたときに輸送を増加または減少させる等、治療薬含有陥凹部と外部環境との間

の種の輸送を調整するように機能する。

【0078】

さらに、形状記憶層内の細孔サイズは、治療薬に合わせて設計され得る。例えば、異なる治療薬が医療デバイス上の異なる場所に提供される場合、細孔サイズは、要望に応じて、短期間、中期間、または長期間の放出を提供するように選択され得る。

【0079】

ここで図10に戻ると、本発明の実施形態による、複数の治療薬充填陥凹部120a、120bを含有する基材110上に配置された細孔100p1を有する第1の形状記憶領域100m1と細孔100p2（これは細孔100p1とは異なるサイズである）を有する第2の形状記憶領域100m2とを含む、医療デバイス領域100の概略断面図が示されている。陥凹部120a、120bは、例えば、同じまたは異なる治療薬を含有してもよく、同じまたは異なる形状であってもよく、同じまたは異なるサイズであってもよい。

10

【0080】

本発明における使用のための陥凹部（例えば、止まり穴、貫通穴、スロット、溝等）を形成するための技術の例は、例えば、上述のような成形技術、直接書き込み技術、およびマスクベース技術を含む。

【0081】

「治療薬」、「生物活性薬」、「薬剤」、「薬学的活性薬」、「薬学的活性材料」、および他の関連した用語は、本明細書において交換可能に使用することができ、遺伝子治療薬、非遺伝子治療薬および細胞を含む。本発明と併せて広範な治療薬を使用することができる。ここに多数の治療薬を記載する。

20

【0082】

本発明に関連した使用に好適な非遺伝子治療薬は、例えば、(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ポロリンアルギニンクロロメチルケトン）等の抗血栓薬；(b)デキサメサゾン、ブレドニゾロン、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、およびメサラミン等の抗炎症薬；(c)パクリタキセル、5-フルオロウラシル、シスプラチニン、ビンプラスチニン、ビンクリスチニン、エポチロニド、エンドスタチニン、アンジオスタチニン、アンジオペプチニン、平滑筋細胞増殖をブロックすることができるモノクローナル抗体、およびチミジンキナーゼ阻害剤等の抗腫瘍薬／抗増殖薬／抗縮瞳薬；(d)リドカイン、ブピバカイン、および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、抗トロンビン化合物、血小板受容体拮抗薬、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、血小板阻害剤、ダニ抗血小板ペプチド等の抗凝固薬；(f)成長因子、転写活性化因子、および翻訳活性化因子等の血管細胞成長促進物質；(g)成長因子阻害剤、成長因子受容体拮抗薬、転写リプレッサー、複製阻害剤、阻害抗体、成長因子に向けられた抗体、成長因子および細胞毒素からなる二官能性分子、抗体および細胞毒素からなる二官能性分子等の血管細胞成長阻害剤；(h)タンパク質キナーゼおよびチロシンキナーゼ阻害剤（例えば、チロホスチニン、ゲニステイン、キノキサリン）；(i)プロスタサイクリン類似体；(j)コレステロール降下薬；(k)アンジオポイエチン；(l)トリクロサン、セファロスボリン、マゲイニン等の抗菌ペプチド、アミノグリコシド、およびニトロフラントイソキン等の抗菌薬；(m)細胞毒性薬、細胞増殖抑制薬および細胞増殖影響因子；(n)血管拡張薬；(o)内因性血管作用機序に干渉する薬剤、(p)モノクローナル抗体等の白血球動員阻害剤；(q)サイトカイン；(r)ホルモン；(s)ゲルダナマイシンを含む、HSP90タンパク質の阻害剤（すなわち、分子シャペロンまたはハウスキーピングタンパク質であり、細胞の成長および生存に関与する他のクライアントタンパク質／信号伝達タンパク質の安定性および機能に必要とされる、熱ショックタンパク質）、(t)プロツカーニ、(u)bARKct阻害剤、(v)ホスホランバン阻害剤、(w)Serca2遺伝子／タンパク質、(x)アミノキソリン、例えば、レシキモドおよびイミキモド等のイミダゾキノリンを含む免疫反応調整因子、(y)ヒトアポリポタンパク質（例えば、A

30

30

40

40

50

I、AⅠⅠ、AⅠⅢⅢ、AⅣ、AⅤ等)、のうちの1つ以上から選択され得る。

【0083】

非遺伝子治療薬の具体例は、必ずしも上述のものを除くわけではなく、とりわけ、パクリタキセル(その粒子形状、例えば、アルブミン結合パクリタキセルナノ粒子、例えば、A B R A X A N E 等のタンパク質結合パクリタキセル粒子を含む)、シロリムス、エペロリムス、タクロリムス、E p o D、デキサメサゾン、エストラジオール、ハロフギノン、シロスタゾール、ゲルダナマイシン、A B T - 5 7 8 (Abbott Laboratories)、トラピジル、リプロスチン、Actinomycin D、Resten-N G、Ap - 17、アブシキシマブ、クロピドグレル、リドグレル、プロッカー、b A R K c t 阻害剤、ホスホランバン阻害剤、S erca 2 遺伝子/タンパク質、イミキモド、ヒトアポリポタンパク質(例えば、A I - A V )、成長因子(例えば、V E G F - 2 )、および上記物質の誘導体を含む。  
10

【0084】

本発明に関連した使用のための例示的な遺伝子治療薬は、アンチセンスDNAおよびRNA、ならびに、(a)アンチセンスRNA、(b)欠陥のある、または不完全な内因性分子と置き換わるt RNAまたはr RNA(c)酸性および塩基性線維芽細胞増殖因子、血管内皮成長因子、上皮成長因子、形質転換成長因子 および、血小板由来内皮成長因子、血小板由来成長因子、腫瘍壊死因子 、肝細胞成長因子、およびインスリン様成長因子等の成長因子を含む、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」)および細胞増殖への干渉に有用な他の物質のためのDNAコードを含む。また興味深いのは、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を含む骨形態形成タンパク質(「BMP」)のファミリーのDNAコード化である。現在、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、単独で、または他の分子とともに、ホモ二量体、ヘテロ二量体、またはそれらの組み合わせとして提供することができる。代替として、または加えて、BMPの上流または下流効果を誘引し得る分子を提供することができる。そのような分子は、「ヘッジホッグ」タンパク質、またはそれらをコード化するDNAのいずれかを含む。  
20  
30

【0085】

遺伝子治療薬送達のためのベクターは、アデノウイルス、中身のないアデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルス、ウイルス(Semliki Forest、 Sindbis等)、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルス、自律複製可能なウイルス(例えば、ONYX - 015)、およびハイブリッドベクター等のウイルスベクター；ならびに、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)、陽イオン性ポリマー(例えば、ポリエチレンイミン、ポリエチレンイミン(P EI))、グラフト共重合体(例えば、ポリエーテル-P EI およびポリエチレンオキシド-P EI)、中性ポリマー-P VP、SP1017(SUPRATEK)、陽イオン性脂質、リボソーム、リボプレックス、ナノ粒子、またはマイクロ粒子(タンパク質導入ドメイン(PTD)等の標的配列を有するおよび有さない)等の非ウイルスベクターを含む。  
40

【0086】

本発明に関連した使用のための細胞は、全骨髄、骨髄由来单核球、前駆細胞(例えば、内皮前駆細胞)、幹細胞(例えば、間充織幹細胞、造血幹細胞、神経幹細胞)、多能性幹細胞、線維芽細胞、筋芽細胞、衛星細胞、周皮細胞、心筋細胞、骨格筋細胞もしくはマクロファージを含む、ヒト起源細胞(自己細胞または同種異系細胞)、または、対象となるタンパク質を送達するために要望に応じて遺伝子操作されていてもよい、動物、細菌、もしくは心筋起源細胞を含む。

【0087】

必ずしも上記のものを除くわけではなく、多数の治療薬が、例えば、再狭窄を標的とす

る薬など、血管治療計画の候補として特定されている。そのような薬は、本発明の実践に有用であり、好適な例は、(a)ジルチアゼムおよびクレンチアゼム等のベンゾチアゼピン、ニフェジピン、アムロジピンおよびニカルジピン等のジヒドロピリジン、ならびにベラパミル等のフェニルアルキルアミンを含む、Caチャネルプロッカー、(b)ケタンセリンおよびナフチドロフリル等の5-HT拮抗薬およびフルオキセチン等の5-HT吸收阻害剤を含む、セトトニン経路調整剤、(c)シロスタゾールおよびジピリダモール等のホスホジエステラーゼ阻害剤、ホルスコリン等のアデニル酸ノグアニル酸シクラーゼ刺激物質、さらにアデノシン類似体を含む、環状ヌクレオチド経路物質(d)プラゾシンおよびブナゾシン等の拮抗薬、プロプラノロール等の拮抗薬およびラベタロールおよびカルベジロール等のα<sub>1</sub>-拮抗薬を含む、カテコールアミン調整物質(e)エンドセリン受容体拮抗薬(f)ニトログリセリン、硝酸イソソルビドおよび亜硝酸アミル等の有機硝酸塩/亜硝酸塩、ニトロprusidナトリウム等の無機ニトロソ化合物、モルシドミンおよびリンシドミン等のシドノンイミン、ジアゼニウムジオレートおよびアルカンジアミンのNO付加体等のノノエート、低分子量化合物(例えば、カブトブリル、グルタチオンおよびN-アセチルペニシラミンのS-ニトロソ誘導体)および高分子量化合物(例えば、タンパク質、ペプチド、オリゴ糖、多糖類、合成ポリマー/オリゴマーおよび天然ポリマー/オリゴマーのS-ニトロソ誘導体)を含むS-ニトロソ化合物、さらにC-ニトロソ化合物、O-ニトロソ化合物、N-ニトロソ化合物、およびL-アルギニンを含む、酸化窒素供与体/放出分子(g)シラザブリル、ホシノブリルおよびエナラブリル等のアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、(h)サララシンおよびロサルタン等のATII-受容体拮抗薬、(i)アルブミンおよびポリエチレンオキシド等の血小板付着阻害剤、(j)シロスタゾール、アスピリンおよびチエノピリジン(チクロピジン、クロピドグレル)、ならびにアブシキシマブ、エプチフィバチド、およびチロフィバン等のGP IIb/IIIa阻害剤を含む、血小板凝集阻害剤(k)ヘパリン、低分子量ヘパリン、デキストランサルフェートおよびシクロデキストリンテトラデカサルフェート等のヘパリノイド、ヒルジン、ヒルログ、PPACK(D-phe-L-プロピル-L-arg-クロロメチルケトン)およびアルガトロバン等のトロンビン阻害剤、アンチスタチンおよびTA P(ダニ抗凝固ペプチド)等のFXa阻害剤、ワルファリン等のビタミンK阻害剤、さらに活性化タンパク質Cを含む、凝固経路調整物質(l)アスピリン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシンおよびスルフィンピラゾン等のシクロオキシゲナーゼ経路阻害剤、(m)デキサメサゾン、プレドニゾロン、メタプレドニゾロンおよびヒドロコルチゾン等の天然および合成コルチコステロイド、(n)ノルジヒドログアイアレチン酸およびコーヒー酸等のリボキシゲナーゼ経路阻害剤、(o)ロイコトリエン受容体拮抗薬、(p)E-およびP-セレクチンの拮抗薬(q)VCA M-1およびICAM-1相互作用阻害剤、(r)PG E 1およびPG I 2等のプロスタグランジン、ならびにシプロステン、エボプロステノール、カルバサイクリン、イロプロストおよびベラプロスト等のプロスタサイクリン類似体を含む、プロスタグランジンおよびその類似体、(s)ビスホスホネート等のマクロファージ活性化防止薬、(t)ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチンおよびセリバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻害剤、(u)魚油およびオメガ-3-脂肪酸、(v)プロブコール、ビタミンCおよびE、エブセレン、トランス-レチノイン酸ならびにSOD模倣体等のフリーラジカルスカベンジャー/抗酸化物質、(w)bFGF抗体およびキメラ融合タンパク質等のFGF経路物質、トラピジル等のPDGF受容体拮抗薬、アンジオペプチドおよびオクレオチド等のソマトスタチン類似体を含むIGF経路物質、ポリアニオン系物質(ヘパリン、フコイジン)、デコリンおよびTGF-抗体等のTGF-経路物質、EGF抗体、受容体拮抗薬およびキメラ融合タンパク質等のEGF経路物質、サリドマイドおよびその類似体等のTNF-経路物質、スロトロバン、バビプロスト、ダゾキシベンおよびリドグレル等のトロンボキサンA2(TXA2)経路調整物質、さらに、チロホスチン、ゲニステインおよびキノキサリン誘導体等のタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤を含む、種々の成長因子に影響する物質、(x)マリマstatt、イロマstattおよびメタstatt等のMMP経路

10

20

30

40

50

阻害剤、(y)サイトカラシンB等の細胞運動阻害剤、(z)プリン類似体(例えば、塩素化プリンスクレオシド類似体である、6-メルカプトプリンまたはクラドリビン)、ピリミジン類似体(例えば、シタラビンおよび5-フルオロウラシル)、およびメトレキサート等の代謝拮抗物質、窒素マスター、アルキルスルホネート、エチレンイミン、抗生素(例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン)、ニトロソウレア、シスプラチン、微小管動態に影響する物質(例えば、ビンプラスチン、ビンクリスチン、コルヒチン、Epo-D、パクリタキセルおよびエポチロン)、カスパーゼ活性化物質、プロテアソーム阻害剤、血管形成阻害剤(例えば、エンドスタチン、アンジオスタチン、およびスクアラミン)、ラバマイシン、フラボピリドールおよびスラミンを含む、抗増殖/抗腫瘍薬、(aa)ハロフギノンまたは他のキナゾリノン誘導体およびトラニラスト等のマトリックス蓄積/組織化経路阻害剤、(bb)V E G F およびR G Dペプチド等の内皮化促進物質、ならびに(cc)ペントキシフィリン等の血液流動学調整物質、のうちの1つ以上から選択され得る。

10

## 【0088】

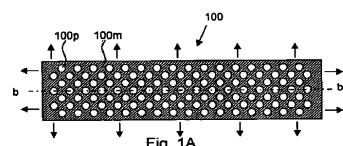
本発明の実践に有用な多数の付加的な治療薬は、参照によりその全体の開示が本明細書に組み入れられる、Neorx Corporationに譲渡された米国特許第5,733,925号にも記載されている。

20

## 【0089】

本明細書において種々の実施形態を具体的に例示し説明したが、本発明の修正および変形が上記教示に含まれ、本発明の精神および意図される範囲から逸脱することなく、添付の請求項の範囲内であることが理解される。

【図1A】



【図1B】

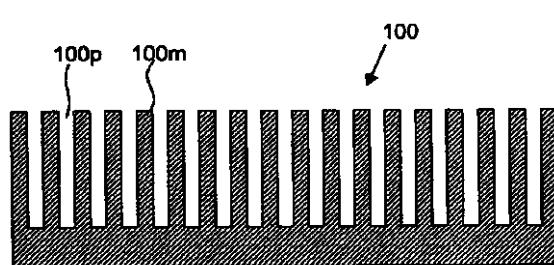
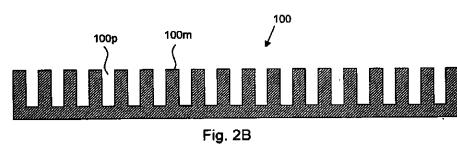
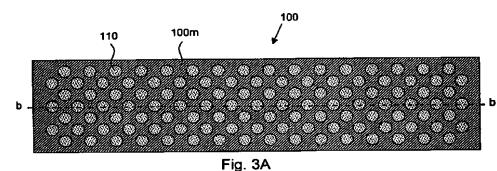


Fig. 1B

【図2B】



【図3A】



【図3B】

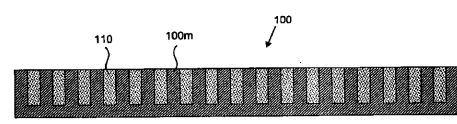


Fig. 3B

【図2A】

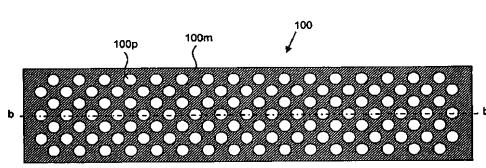


Fig. 2A

【図4A】

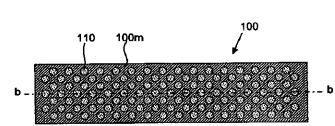


Fig. 4A

【図 4 B】

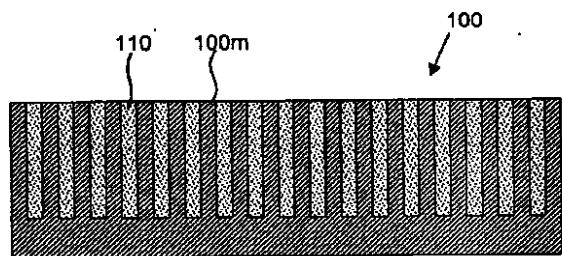


Fig. 4B

【図 6 A】

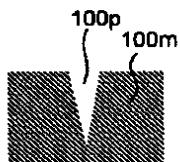


Fig. 6A

【図 5 A】

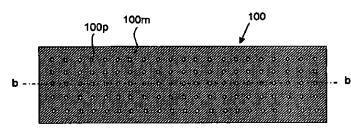


Fig. 5A

【図 6 B】

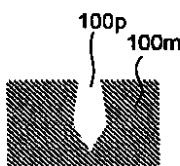


Fig. 6B

【図 5 B】

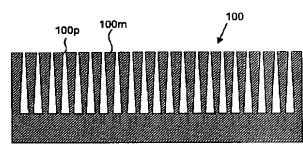


Fig. 5B

【図 6 C】

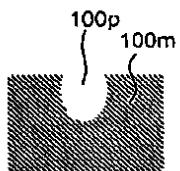


Fig. 6C

【図 7 A】

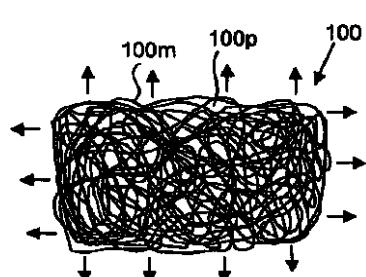


Fig. 7A

【図 8】

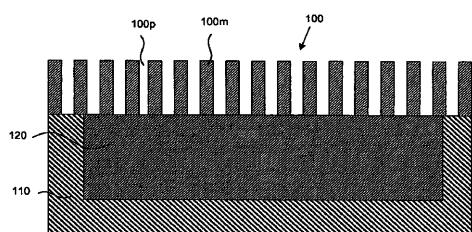


Fig. 8

【図 7 B】

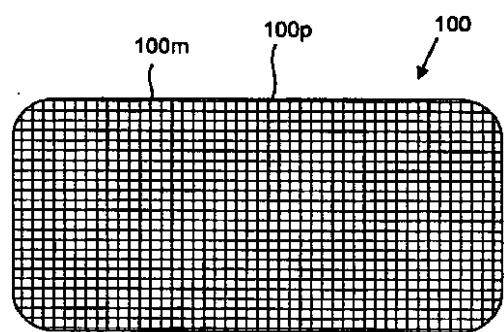


Fig. 7B

【図 9】

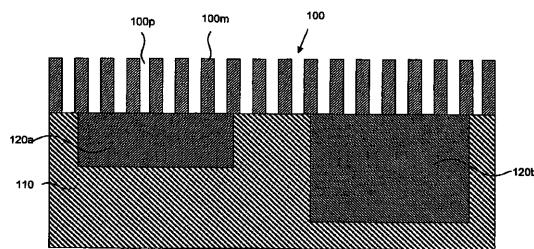


Fig. 9

【図 10】

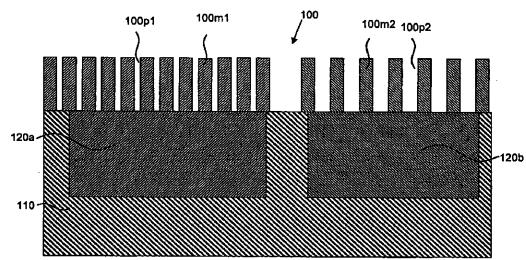


Fig. 10

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/021055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61L27/08 A61L27/56 A61L31/08 A61L31/14

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)  
A61F A61L A61M

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/013988 A1 (FU QIANG [US] ET AL) 20 January 2005 (2005-01-20) page 1, paragraph 5 – paragraph 16 examples 1,2 claims 1-20	1-30
X	US 2003/210997 A1 (LOPEZ GABRIEL P [US] ET AL LOPEZ GABRIEL [US] ET AL) 13 November 2003 (2003-11-13)  page 1, paragraph 8 – paragraph 12 page 3, paragraph 44 – paragraph 46 claims 1-52 figures 3,4	1,4,5,8, 11-14, 16-19, 21, 23-25, 27-30

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

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

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
---	--

1 December 2008

09/12/2008

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

Menidjel, Razik

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No PCT/US2007/021055
---

**C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/109824 A1 (ANDERSON KENT D [US] ET AL) 12 June 2003 (2003-06-12) page 1, paragraph 10 – paragraph 11 page 2, paragraph 15 – paragraph 16 page 3, paragraph 41 – paragraph 44 page 4, paragraph 56	1-30
A	US 2006/207495 A1 (PETRAKİŞ DENNIS N [US]) 21 September 2006 (2006-09-21) paragraph [0002] paragraph [0006] – paragraph [0007] page 10, paragraph 137 – page 11, paragraph 145 figures 1,2a,2b	1-30

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2007/021055

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005013988 A1	20-01-2005	NONE	
US 2003210997 A1	13-11-2003	NONE	
US 2003109824 A1	12-06-2003	US 2008281263 A1	13-11-2008
US 2006207495 A1	21-09-2006	NONE	

## 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 F 2/82 (2006.01)	A 6 1 M 25/00	4 5 0 B
A 6 1 L 29/00 (2006.01)	A 6 1 M 29/02	
A 6 1 L 33/00 (2006.01)	A 6 1 L 29/00	C
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L 29/00	Q
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 29/00	R
	A 6 1 L 33/00	C
	A 6 1 L 33/00	P
	A 6 1 L 31/00	C
	A 6 1 L 31/00	P
	A 6 1 L 27/00	E
	A 6 1 L 27/00	P
	A 6 1 L 27/00	Z

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,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 テニー , バロン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 3 2 , ハーバーヒル , ウエスト ロウェル アベニュー 5 3 8

(72)発明者 ヘルムス ,マイケル エヌ .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 6 0 9 , ウォーセスター , ジェームズバリー ドライブ 2

(72)発明者 スー , イーシン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 6 2 , ニュートン , グローブ ストリート 4 1 6 , アパートメント ビー - 3

F ターム(参考) 4C081 AB34 AB35 AC03 AC06 AC07 AC08 AC10 BA13 BB04 BB06  
 CA02 CA03 CA08 CA16 CA18 CA21 CA23 CC04 CE02 CF12  
 CF22 CG02 CG03 CG04 DA04 DB03 EA02  
 4C097 AA26 AA27 BB01 CC01 DD01 DD06 DD09 FF06  
 4C167 AA01 AA06 AA28 AA41 AA74 AA75 CC04 CC08 CC11 CC20  
 CC21 CC22 CC24 CC26 EE08 GG02 GG16 GG21 GG26 GG46