

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5139060号
(P5139060)

(45) 発行日 平成25年2月6日 (2013.2.6)

(24) 登録日 平成24年11月22日 (2012.11.22)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 L 29/00 (2006.01)

A 6 1 M 25/10 (2013.01)

A 6 1 L 29/00 W

A 6 1 M 25/00 4 1 O B

A 6 1 L 29/00 Z

請求項の数 12 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2007-527298 (P2007-527298)	(73) 特許権者	500332814
(86) (22) 出願日	平成17年5月12日 (2005.5.12)		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2007-537827 (P2007-537827A)		バルバドス国 クライスト チャーチ ヘイスティンクス ココナッツヒル #6
(43) 公表日	平成19年12月27日 (2007.12.27)		ビー. オー. ボックス 1317
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/016542	(74) 代理人	100082005
(87) 国際公開番号	W02005/115496		弁理士 熊倉 禎男
(87) 国際公開日	平成17年12月8日 (2005.12.8)	(74) 代理人	100084009
審査請求日	平成20年5月7日 (2008.5.7)		弁理士 小川 信夫
(31) 優先権主張番号	10/849,742	(74) 代理人	100084663
(32) 優先日	平成16年5月20日 (2004.5.20)		弁理士 箱田 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多層を有する医療用デバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多層領域を含む医療用デバイスであって、前記医療用デバイスは拡張可能な医療用バルーンであり、前記多層領域は

(a) 荷電ナノ粒子を含む荷電ナノ粒子層と、
(b) 荷電高分子電解質種を含む複数の荷電高分子電解質層とを含み、
前記拡張可能な医療用バルーンは処置対象に挿入するために構成された、医療用デバイス。

【請求項 2】

前記多層領域が、複数の荷電ナノ粒子層を含む、請求項 1 記載の医療用デバイス。

10

【請求項 3】

前記多層領域が、カーボンナノ粒子、ケイ酸塩ナノ粒子、及びセラミックナノ粒子から選択されるナノ粒子を含む複数の荷電ナノ粒子層を含む、請求項 1 記載の医療用デバイス。

【請求項 4】

前記多層領域が、ナノチューブ、及びナノ繊維から選択されるナノ粒子を含む複数の荷電ナノ粒子層を含む、請求項 1 記載の医療用デバイス。

【請求項 5】

前記多層領域が、カーボンナノチューブを含む複数の荷電ナノ粒子層を含む、請求項 1 記載の医療用デバイス。

20

【請求項 6】

前記多層領域が、ポリアリルアミン、ポリエチレンイミン、ポリ（塩化ジメチルジアリルアンモニウム）、硫酸プロタミン、キトサン、ゼラチン、スベルミジン、及びアルブミンから選択されるポリカチオンを含む複数の荷電高分子電解質層と、ポリ（スチレンスルホン酸）、ポリ（アニリンスルホン酸）、ポリアクリル酸、アルギン酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸塩、ユードラギット、ゼラチン、ヒアルロン酸、カラギーナン、コンドロイチン硫酸、カルボキシメチルセルロースから選択されるポリアニオンを含む複数の荷電高分子電解質層とを含む、請求項 1 記載の医療用デバイス。

【請求項 7】

前記多層領域が、10～200の荷電層を含む、請求項 1 記載の医療用デバイス。

10

【請求項 8】

1つ以上の補強部材が、前記多層領域に隣接して、又は前記多層領域内に設けられる、請求項 1 記載の医療用デバイス。

【請求項 9】

処置対象の身体の管腔に挿入されて該管腔内で膨張されるように構成されたバルーンを含んでおり、前記バルーンが、（a）荷電カーボンナノチューブを含む少なくとも5層の荷電ナノ粒子層と、（b）荷電高分子電解質種を含む少なくとも5層の荷電高分子電解質層とをさらに含む多層領域を含む、請求項 1 記載の医療用デバイス。

【請求項 10】

（i）バルーンの形の基材を成型する又はバルーンを基材として準備する工程、
（ii）前記基材上に多層領域を配置する工程であって、
第1の表面電荷を有する第1の荷電高分子電解質層を前記基質上に適用し、続いてその上に各々直前に堆積した層とは反対の表面電荷を有する、交互に並ぶ一連の正又は負に荷電した荷電ナノ粒子又は荷電高分子電解質層を適用し多層領域を形成する工程
を含む請求項1に記載の医療機器の製造方法。

20

【請求項 11】

前記多層領域がポリウレタン製の基材上に設置された請求項 1 記載の医療用デバイス。

【請求項 12】

前記多層領域がポリエーテル-ブロック-アミド製の基材上に設置された請求項 1 記載の医療用デバイス。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（発明の分野）

本発明は、埋込み可能／挿入可能な医療用デバイスのための、多層領域のレイヤーバイレイヤー堆積に関し、より詳細には、かかるデバイスのための、複数のナノ粒子層を含んだ多層領域の形成に関する。

【背景技術】

【0002】

（発明の背景）

40

処置対象に埋め込む若しくは挿入するために構成された、様々な医療用デバイスが知られている。したがって、これらのデバイスは、そうしたものとして、付随した機械的要件を有する。

【0003】

例えば、カテーテルの遠位端に据え付けられたバルーンが、医療処置で広く使用される。バルーンを使用して、例えば、カテーテルが挿入される管を広げ、又は閉塞した管を強制開放することができる。バルーンの強度及びサイズについての要件は、バルーンの目的用途並びにカテーテルが挿入される管のサイズによって大きく異なる。おそらく、そのようなバルーンについて最も要求の厳しい用途は、カテーテルが長い距離にわたって極めて小さい管へと挿入され、バルーンの膨張によって血管の狭窄を開放するために使用される

50

、バルーン血管形成術（例えば、経皮経管的冠動脈形成術（percutaneous transluminal coronary angioplasty）若しくは「PCTA」）における用途である。これらの用途は、予測可能な膨張特性を有する、極めて壁の薄い高強度バルーンを必要とする。バルーンの壁厚がカテーテルの遠位端の最小直径を制限し、したがって血管系内での該カテーテルの易通過性を決定し、且つ処置可能な管のサイズを制限するので、薄壁が必要である。バルーンが狭窄を押し開くために使用され、且つバルーンの薄壁がこの仕事を達成するために必要な高い内部圧力（例えば、10～25気圧）下で破裂してはならないので、高強度が必要である。バルーンの弾性は、比較的低いものとすべきであり（すなわち、バルーンを実質的にノンコンプライアントとすべきであり）、その結果、直径が容易に制御可能となる（すなわち、バルーンが膨張された後には、圧力の小さな変動が直径の大きな変動を引き起こすべきではない）。

10

【0004】

他の例として、管腔内ステント又はステントグラフトが、一般に身体の管腔内に挿入され、若しくは埋め込まれる。一般的な埋込み方式の1つでは、ステントは、膨張可能なバルーンを覆ったコンパクトな状態で提供される。この集成装置は、次いで、身体の管腔内の所望の部位へと進められ、そこでバルーンが膨張され、ステント又はステントグラフトが拡張されて血管壁を支持する。このプロセスでは、ステント又はステントグラフトは、相当な力にさらされるので、機械的に頑丈でなければならない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0005】

（発明の要旨）

前述及び他の課題を、本発明によって対処する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の一態様によれば、処置対象に埋め込む若しくは挿入するために構成された医療用デバイスが提供される。該医療用デバイスは、（a）1つ以上の荷電ナノ粒子層と、（b）1つ以上の荷電高分子電解質層とを含んだ、1つ以上の多層領域を含む。

【0007】

本発明の他の態様によれば、そのような医療用デバイスの製造方法が提供される。これらの方法は、基材を覆って一連の荷電層を適用するステップを含む。その一連の層では、各連続層は、直前に適用された層に対して反対の電荷である。さらに、基材を覆って適用される一連の荷電層は、（a）1つ以上の荷電ナノ粒子層と、（b）1つ以上の荷電高分子電解質層とを含む。

30

【0008】

本発明の利点は、非常に薄く、可撓性があり、非常に高い強度を有し、且つ実質的にノンコンプライアントである、多層の医療用デバイス及び医療用デバイスコンポーネントを提供できることである。

【0009】

本発明の前述及び他の態様、実施態様、並びに利点は、以下の開示を読めば当業者にはすぐに明らかとなる。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

（発明の詳細な説明）

本発明の一態様によれば、処置対象に埋め込む若しくは挿入するために適合された、1つ以上の多層領域を含む医療用デバイスが提供される。該多層領域は、（a）それぞれ荷電ナノ粒子を含んだ、1つ以上の（通常は複数の）荷電ナノ粒子層と、（b）それぞれ1つ以上の荷電高分子電解質種を含んだ、1つ以上の（通常は複数の）荷電高分子電解質層とを含む、交互に並ぶ反対に荷電した複数の層を含む。ナノ粒子層及び高分子電解質層は、隣接層の電荷とは反対の電荷を有する。

50

【0011】

本発明を実施するための医療用デバイスの例には、埋込み可能若しくは挿入可能な医療用デバイス、例えば、カテーテル（例えば、バルーンカテーテルなどの腎カテーテル若しくは血管カテーテル）、ガイドワイヤ、バルーン、フィルタ（例えば、大静脈フィルタ）、ステント（冠血管ステント、大脳、尿道、尿管、胆管、気管、胃腸、及び食道ステントを含める）、ステントグラフト、脳動脈瘤フィラーコイル（Guglilmi着脱式コイル及び金属コイルを含める）、血管グラフト、心筋プラグ、パッチ、ペースメーカ及びペースメーカリード、心臓弁、血管弁、生検デバイス、無傷の皮膚及び傷付いた皮膚（創傷を含める）に治療剤を送達するためのパッチ；軟骨、骨、皮膚、及び他のインビボ組織再生のための組織工学用の足場、並びに、体内に埋め込まれる若しくは挿入される任意の被コーティング基材（例えば、ガラス、金属、ポリマー、セラミック、及びそれらの組合せを含むことができる）が含まれる。

10

【0012】

本発明の医療用デバイスには、任意の哺乳類組織若しくは臓器の診断、全身的処置、又は局所的処置に使用される医療用デバイスが含まれる。その例には、腫瘍；心臓、冠血管系と末梢血管系（総合的に「血管系」と呼ぶ）、肺、気管、食道、脳、肝臓、腎臓、膀胱、尿道と尿管、目、腸、胃、脾臓、卵巣、及び前立腺を含めた臓器；骨格筋；平滑筋；乳房；皮膚組織；軟骨；並びに骨が含まれる。

本明細書で使用する「処置」は、疾病若しくは状態の予防、疾病若しくは状態に伴った症状の軽減若しくは排除、又は疾病若しくは状態の実質的若しくは完全な排除を指す。典型的な処置対象は、哺乳類の処置対象であり、より典型的にはヒトの処置対象である。

20

【0013】

本発明の多層領域は、レイヤーバイレイヤー技術を使用して組み立てることができる。レイヤーバイレイヤー技術は、荷電材料を使用して静電的自己集合によって多種多様な基材をコーティングするために使用することができる。レイヤーバイレイヤー技術では、第1の表面電荷を有する第1の層が、通常、その下にある基材上に堆積され、続いて、第1の層の表面電荷とは符号が反対の第2の表面電荷を有する第2の層が堆積されるなどする。外側の層上の電荷は、各連続層が堆積されるたびに反転する。

【0014】

本発明を実施するための基材には、完成医療用デバイスに組み込まれる基材、並びに、単にレイヤーバイレイヤー技術のためのテンプレートとしての役割を果たすにすぎず、完成デバイスには見られない基材（ただし、特定の実施態様では基材の残留物が残されたままになる）が含まれる。基材は、一般に、安定且つ崩壊可能な材料を含め、セラミック、金属、ポリマー、及び他の高分子量材料から形成される。

30

【0015】

セラミック基材は、例えば、次の1つ以上を含有する基材から選択することができる：酸化アルミニウム及び遷移金属酸化物（例えば、チタン、ジルコニウム、ハフニウム、タンタル、モリブデン、タングステン、レニウム、及びイリジウムの酸化物）を含めた金属酸化物；窒化ケイ素、炭化ケイ素、及び酸化ケイ素を含有するようなケイ素系セラミック（ガラスセラミックとも呼ばれる）；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）；並びに窒化炭素などの炭素系セラミック様材料。

40

【0016】

金属基材は、例えば、次の1つ以上を含有する基材から選択することができる：コバルトクロム合金、ニッケルチタン合金（例えば、ニチノール）、コバルトクロム鉄合金（例えば、エルジロイ合金）、ニッケルクロム合金（例えば、インコネル合金）、鉄クロム合金（例えば、少なくとも50%の鉄と少なくとも11.5%のクロムとを含有するステンレス鋼）などの金属合金、並びに、銀、金、白金、パラジウム、イリジウム、オスミウム、ロジウム、チタン、タングステン、ルテニウムなどの貴金属。

【0017】

ポリマー及び他の高分子量材料を含有する基材は、例えば、次の1つ以上を含有する基

50

材から選択することができる：ポリアクリル酸を含めたポリカルボン酸ポリマー及びコポリマー；アセタールポリマー及びコポリマー；アクリル酸及びメタクリル酸ポリマー並びにコポリマー（例えば、メタクリル酸 *n*-ブチル）；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、セロハン、レーヨン、三酢酸レーヨン、及びカルボキシメチルセルロースやヒドロキシアルキルセルロースなどのセルロースエーテルを含めた、セルロースポリマー及びコポリマー；ポリオキシメチレンポリマー及びコポリマー；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、ポリエーテルイミドなどのポリイミドポリマー及びコポリマー；ポリアリールスルホン及びポリエーテルスルホンを含めた、ポリスルホンポリマー及びコポリマー；ナイロン 6, 6、ナイロン 12、ポリエーテルブロックアミド共重合体（例えば、Pebax（登録商標）樹脂）、ポリカプロラクタム、及びポリアクリルアミドを含めた、ポリアミドポリマー及びコポリマー；アルキド樹脂、フェノール樹脂、ユリア樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、アリル樹脂、及びエポキシド樹脂を含めた、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（架橋したもの、その他）；ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニルなどのポリハロゲン化ビニル、エチレン-酢酸ビニルコポリマー（EVA）、ポリ塩化ビニリデン、ポリビニルメチルエーテルなどのポリビニルエーテル、ポリスチレンなどのビニル芳香族ポリマー及びコポリマー、スチレン-無水マレイン酸コポリマー、スチレン-ブタジエンコポリマー、スチレン-エチレン-ブチレンコポリマー（例えば、Kraton（登録商標）Gシリーズポリマーとして市販されている、ポリスチレン-ポリエチレン/ブチレン-ポリスチレン（SEBS）コポリマー）、スチレン-イソプレンコポリマー（例えば、ポリスチレン-ポリイソプレン-ポリスチレン）、アクリロニトリル-スチレンコポリマー、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレンコポリマー、スチレン-ブタジエンコポリマー、及びスチレン-イソブチレンコポリマー（例えば、SIBSなどのポリイソブチレン-ポリスチレンブロックコポリマー）を含める、ビニル芳香族-炭化水素コポリマー、ポリビニルケトン、ポリビニルカルバゾール、並びにポリ酢酸ビニルなどのポリビニルエステルを含めたビニルモノマーのポリマー及びコポリマー；ポリベンゾイミダゾール；イオノマー；ポリエチレンオキシド（PEO）を含めたポリアルキルオキシドポリマー及びコポリマー；を含むポリエステル；ラクチド（乳酸並びに *d*-ラクチド、*l*-ラクチド、及びメソ-ラクチドを含める）、 ϵ -カプロラクトン、グリコリド（グリコール酸を含める）、ヒドロキシ酪酸エステル、ヒドロキシ吉草酸エステル（hydroxyvalerate）、パラジオキサノン、炭酸トリメチレン（及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、及び 6, 6-ジメチル-1, 4-ジオキサン-2-オンのポリマー及びコポリマーなど、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、及び脂肪族ポリエステルを含めた、ポリエステル（ポリ乳酸とポリカプロラクトンとのコポリマーが一具体例である）；ポリフェニレンエーテルなど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めた、ポリエーテルポリマー及びコポリマー；ポリフェニレンスルフィド；ポリイソシアナート；ポリプロピレン、ポリエチレン（低密度及び高密度、低分子量及び高分子量）、ポリブチレン（ポリブト-1-エン、ポリイソブチレンなど）、ポリオレフィンエラストマー（例えば、サントプレーン（santoprene））、エチレンプロピレンジエンモノマー（EPDM）ゴム、ポリ-4-メチルペン-1-エン、エチレン- α オレフィンコポリマー、エチレン-メタクリル酸メチルコポリマー、エチレン-酢酸ビニルコポリマーなど、ポリアルキレンを含めた、ポリオレフィンポリマー及びコポリマー；ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、ポリ（テトラフルオロエチレン-コーヘキサフルオロプロペンコポリマー）（FEP）、変性エチレン-テトラフルオロエチレンコポリマー（ETFE）、及びポリフッ化ビニリデン（PVDF）を含めた、フッ素化ポリマー及びコポリマー；シリコンポリマー及びコポリマー；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-ポリ乳酸コポリマーなどのコポリ（エーテル-エステル）；ポリホスファジン；シュウ酸ポリアルキレン；ポリオキサアミド（polyoxaamides）及びポリオキサエステル（polyoxaesters）（アミン及び／又はアミド基

10

20

30

40

50

を含有するものを含める) ; 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、デンプン、ヒアルロン酸などのグリコサミノグリカンを含めた、ポリペプチド、タンパク質、多糖類、及び脂肪酸（並びにそれらのエステル）などのバイオポリマー、歯科工学（例えば、いわゆる「ロストワックス」法）に使用される低融点ワックスを含めた様々なワックス; 並びに、これらのブレンド及び他のコポリマー。

【0018】

ある種の基材は、もともと荷電しており、したがってすぐにレイヤーバイレイヤー堆積に役立つ。

【0019】

基材が固有の正味表面電荷をもたなくても、それでも表面電荷を与えることができる。例えば、コーティングされるべき基材が伝導性である場合、該基材に電位を印加することによって表面電荷を与えることができる。この方法で第1の高分子電解質層が確立されたら、第1の高分子電解質層の表面電荷とは符号が反対の第2の表面電荷を有する第2の高分子電解質層を、容易に適用するなどすることができる。

【0020】

他の例として、当該技術分野で周知の方法を使用して、正電荷を有する官能基（例えば、アミン基、イミン基、若しくは他の塩基性基）、又は負電荷を有する官能基（例えば、カルボン酸基、ホスホン酸基、リン酸基、硫酸基、スルホン酸基、若しくは他の酸性基）を共有結合させることによって、基材に正電荷を与えることもできる。

【0021】

他の例として、基材を荷電した両親媒性物質にさらすことによって、該基材上に表面電荷を与えることもできる。両親媒性物質には、親水基と疎水基とを有する任意の物質が含まれる。両親媒性物質は、使用される場合、基材表面に正味電荷を与えるために、電荷を帯びた少なくとも1つの基を有するべきである。したがって、本明細書で使用される両親媒性物質は、また、イオン性両親媒性物質とも呼ぶことができる。

【0022】

両親媒性の高分子電解質は、一部の実施態様では、イオン性両親媒性物質として使用される。例えば、ポリエチレンイミン（PEI）やポリ（スチレンスルホン酸）（PSS）など、荷電基（親水性である）も疎水基も含む高分子電解質を使用することができる。一部の実施態様では、また、カチオン性及びアニオン性界面活性剤が、両親媒性物質として使用される。カチオン性界面活性剤には、第4級アンモニウム塩（ $R_4N^+X^-$ ）であって、式中、Rが有機ラジカルで、 X^- が対アニオン、例えば、ハロゲン化物であるもの、例えば、臭化ジドデシルジメチルアンモニウム（DDDA B）や、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム（HDTAB）、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム（DTMAB）、臭化ミリスチルトリメチルアンモニウム（MTMAB）、臭化パルミチルトリメチルアンモニウムなどの臭化アルキルトリメチルアンモニウム、若しくはN-アルキルピリジニウム塩、又は第3級アミン（ $R_3NH^+X^-$ ）、例えば、コレステリル-3 β -N-（ジメチル-アミノエチル）-カルバメート、或いはそれらの混合物が含まれる。アニオン性界面活性剤には、アルキル若しくはオレフィン硫酸塩（ $R-O-SO_3M$ ）、例えば、ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）などのドデシル硫酸塩、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）などのラウリル硫酸塩、又はアルキル若しくはオレフィンスルホン酸塩（ $R-SO_3M$ ）、例えば、n-ドデシル-ベンゼンスルホン酸ナトリウム、又は脂肪酸（ $R-COOM$ ）、例えば、ドデカン酸ナトリウム塩、又はリン酸若しくはコール酸、又はフッ素有機物（fluoro-organics）、例えば、3-[2-(ペルフルオロアルキル)エチルチオ]プロピオン酸リチウム、或いはそれらの混合物が含まれ、式中、Rは、有機ラジカルであり、Mは、対カチオンである。

【0023】

したがって、一部の実施態様では、第1の荷電層として基材の表面にカチオン（例えば、数ある中でも特に、硫酸プロタミン、ポリアリルアミン、ポリジアリルジメチルアンモ

10

20

30

40

50

ニウム種、ポリエチレンイミン、キトサン、ゼラチン、スペルミジン、アルブミン)を吸着することによって、又はアニオン(例えば、数ある中でも特に、ポリアクリル酸、アルギン酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸塩、ユードラギット(eudragit)、ゼラチン[ゼラチンは、両親媒性ポリマーであり、したがってどのように調製されたかに応じて両方のカテゴリに当てはまる]、ヒアルロン酸、カラギーナン、コンドロイチン硫酸、カルボキシメチルセルロース)を吸着することによって、表面電荷が基材上に与えられる。第1の層については完全被覆率が得られないことがあるが、いくつかの層が堆積されれば、最終的には完全被覆率が得られるはずであり、基材の影響は、無視できる程度になると予想される。このプロセスの実現可能性は、荷電ポリマー(高分子電解質)材料を使用してガラス基材上で実証されている。例えば、「固体平面基材上の多層」(Multi-layer thin films, sequential assembly of nanocomposite materials, Wiley-VCH ISBN 3-527-30440-1, Chapter 14)、及びHau, Winky L. W.らの論文「マイクロ流体工学のための表面化学技術」(J. Micromech. Microeng. 13(2003) 272-278)を参照されたい。

10

【0024】

表面電荷を確立させる種は、様々な技術によって基材に適用することができる。これらの技術には、例えば、スプレー噴霧技術、ディッピング技術、ロール/ブラシコーティング技術、エアサスペンションなどの機械式サスペンションによるコーティングに関する技術、インクジェット技術、スピンコーティング技術、ウェブコーティング技術、及びこれらのプロセスの組合せが含まれる。技術の選択は、目下の要件に左右される。例えば、ディッピング及びスプレー噴霧技術(マスキングなし)は、例えば、かかる種を基材全体に適用することが望ましい場合に使用することができる。他方、ロールコーティング、ブラシコーティング、及びインクジェット印刷は、例えば、かかる種を基材の特定の部分だけに(例えばパターンの形態で)適用することが望ましい場合に使用することができる。

20

【0025】

十分な電荷が基材上に与えられたら、該基材を、反対に荷電した物質の層で容易にコーティングすることができる。多層領域は、反対に荷電した材料で交互に繰り返し処理することによって、すなわち、正の表面電荷を提供する材料と負の表面電荷を提供する材料とで交互に処理することによって形成される。層は、静電的レイヤーバイレイヤー堆積によって自己集合し、それによって、基材を覆う多層状の領域を形成する。

前述のように、本発明の多層領域は、通常、(a)荷電ナノ粒子を含んだ複数の荷電ナノ粒子層と、(b)1つ以上の荷電高分子電解質種を含んだ複数の荷電高分子電解質層とを含む。

30

【0026】

本発明の荷電ナノ粒子層で使用するためのナノ粒子は、サイズに大きなばらつきのあるものとして行うことができるが、通常、1000nm未満、より典型的には100nm未満の少なくとも1つの寸法(例えば、ナノプレートでは厚さ、ナノスフィア、ナノシリンダ、及びナノチューブでは直径など)を有する。したがって、例えば、ナノプレートは、通常、1000nm未満の少なくとも1つの寸法を有し、ナノ繊維は、通常、1000nm未満の少なくとも2つの直交寸法(例えば、円筒状のナノ繊維では直径)を有し、他のナノ粒子は、通常、1000nm未満の3つの直交寸法(例えば、ナノスフィアでは直径)を有する。

40

【0027】

例えば、ナノプレート、ナノチューブ、及びナノスフィア、並びに他のナノ粒子を含めた、炭素、セラミック、及び金属のナノ粒子を含め、多種多様なナノ粒子が、本発明の荷電ナノ粒子層で使用するために利用可能である。ナノプレートの具体例には、モンモリロナイト、ヘクトライト、ヒドロタルサイト、バーミキュライト、ラボナイトなど、粘土及び雲母(任意で、挿入且つ/若しくは剥離できる)を含めた、合成又は天然フィロケイ酸塩が含まれる。ナノチューブ及びナノ繊維の具体例には、フラーレンナノチューブ、気相成長炭素繊維、アルミナナノ繊維、酸化チタンナノ繊維、酸化タンゲステンナノ繊維、酸化タンタルナノ繊維、酸化ジルコニウムナノ繊維、及びケイ酸アルミニウムナノ繊維など

50

のケイ酸塩ナノ繊維など、単層、いわゆる「少層 (few-wall)」ナノチューブ、及び多層カーボンナノチューブが含まれる。他のナノ粒子 (例えば、1000 nm未満の3つの直交寸法を有するナノ粒子) の具体例には、フラーレン (例えば、「バッキーボール (Bucky balls)」、「シリカナノ粒子、酸化アルミニウムナノ粒子、酸化チタンナノ粒子、酸化タングステンナノ粒子、酸化 tantalum ナノ粒子、酸化ジルコニウムナノ粒子、デンドリマー、並びに様々な官能化 POSS 及び重合 POSS を含めたかご型シルセスキオキサン (POSS: polyhedral oligomeric silsesquioxanes) などのモノマーケイ酸塩が含まれる。

【0028】

本発明を実施するためのナノ粒子の好ましい一群は、0.5 nm~200 nmにわたる直径を有するカーボンナノチューブ及びカーボンナノ繊維である。

【0029】

この点に関して、カーボンナノチューブ、特に単層カーボンナノチューブ (SWNT) は、注目に値する機械的特性を有し、ポリマー複合材など、複合材の強度を向上させる見込みが大きい。SWNTポリマー複合材は、一般に、ポリマーのブレンドによって、又は現場重合技術によって調製される。残念なことに、SWNTを表面修飾したとしても、構成成分の分子運動性が大きく異なるので、相分離には、問題がある。SWNTとポリマーとの間の相分離の問題を克服するために、SWNTの層とポリマー材料の層とが交互に堆積されたレイヤーバイレイヤー堆積が使用されてきた。Arif A. Mamedovらの論文「強い単層カーボンナノチューブ/高分子電解質多層複合材の分子設計」(Nature Material, Vol.1, No.3, 2002, 191-194頁)を参照されたい。なお、その開示全体を参照により本願に援用する。

【0030】

基材の場合と同様に、もともと荷電していないナノ粒子上に電荷を与えるには、様々な技術が利用可能である。例えば、ナノ粒子上に、正味の正電荷若しくは負電荷を有する種、例えば、両親媒性高分子電解質などの荷電した両親媒性物質並びにカチオン性及びアニオン性界面活性剤 (上記参照) を吸着させる、又は他の何らかの形で付着させることによって、表面電荷を与えることができる。さらに、ナノ粒子が十分に安定な場合、強酸性条件に曝露することによって表面電荷を確立できることがある。例えば、カーボンナノチューブなどのカーボンナノ粒子を、強酸中に還流させてナノ粒子上にカルボン酸基 (イオン化して負に荷電したカルボキシル基になる) を形成することによって、部分的に酸化できることが知られている。ナノ粒子上に表面電荷を確立することは、また、少なくとも1つには静電的安定化効果によって、ナノ粒子の比較的安定した一様な懸濁液が一般的に達成されるという点でも有利である。

【0031】

高分子電解質種に関して、多種多様なこれらの材料は、また、本発明による荷電高分子電解質層を形成する際に使用するにも利用可能である。高分子電解質は、荷電した (例えば、イオン解離性の) 基を有するポリマーである。通常、高分子電解質中のこれらの基の数が非常に多いので、ポリマーは、イオン解離した形態 (ポリイオンとも呼ばれる) のときには、極性溶媒 (水を含める) に溶解する。解離性の基のタイプに応じて、高分子電解質は、通常、ポリ酸及びポリ塩基として分類される。ポリ酸は、解離されると、陽子が切り離されてポリアニオンを形成する。ポリ酸には、無機ポリマー、有機ポリマー、及びバイオポリマーが含まれる。ポリ酸の例は、ポリリン酸、ポリビニル硫酸、ポリビニルスルホン酸、ポリビニルホスホン酸、及びポリアクリル酸である。ポリソルト (polysalts) とも呼ばれる、対応する塩の例は、ポリリン酸塩、ポリビニル硫酸塩、ポリビニルスルホン酸塩、ポリビニルホスホン酸塩、及びポリアクリル酸塩である。ポリ塩基は、例えば、塩が形成される酸との反応、形成される塩との反応によって、陽子を受容可能な基を含む。主鎖及び/又は側基内に解離性の基を有するポリ塩基の例は、ポリアリルアミン、ポリエチルイミン、ポリビニルアミン、及びポリビニルピリジンである。陽子を受容することによって、ポリ塩基は、ポリカチオンを形成する。一部の高分子電解質は、アニオン性基

もカチオン性基も有するが、それでも正味の正電荷又は負電荷を有する。

【0032】

本発明に従って使用するのに適した高分子電解質には、バイオポリマー、例えば、アルギン酸、アラビアガム、核酸、ペクチン、及びタンパク質、カルボキシメチルセルロースやリグニンスルホン酸塩などの化学修飾されたバイオポリマー、並びに、ポリメタクリル酸、ポリビニルスルホン酸、ポリビニルホスホン酸、ポリエチレンイミンなどの合成ポリマーをベースとするものが含まれる。一部の実施態様では、線状又は分岐高分子電解質を使用することができる。分岐高分子電解質を使用すると、より高い壁多孔度を有する、あまりコンパクトとはいえない高分子電解質多層をもたらしことがある。一部の実施態様では、例えば安定性を高めるために、例えばアミノ基をアルデヒドで架橋することによって、個々の層内及び／又は個々の層間で高分子電解質を架橋することができる。さらに、一部の実施態様では、両親媒性高分子電解質、例えば、部分的な高分子電解質特徴を有する両親媒性のブロックコポリマー又はランダムコポリマーを使用して、小さい極性分子に対する浸透性に影響を与えることができる。

10

【0033】

適切な高分子電解質には、低分子量の高分子電解質（例えば、数百ダルトンの分子量を有する高分子電解質）から、巨大分子の高分子電解質（例えば、一般に数百万ダルトンの分子量を有する、合成物若しくは生体起源の高分子電解質）までが含まれる。

【0034】

高分子電解質カチオン（ポリカチオン）の具体例には、硫酸プロタミンポリカチオン、ポリ（アリアルミン）ポリカチオン（例えば、ポリ（アリアルミン塩酸塩）（PAH））、ポリジアリルジメチルアンモニウムポリカチオン、ポリエチレンイミンポリカチオン、キトサンポリカチオン、ゼラチンポリカチオン、スペルミジンポリカチオン、及びアルブミンポリカチオンが含まれる。高分子電解質アニオン（ポリアニオン）の具体例には、ポリ（スチレンスルホン酸）ポリアニオン（例えば、ポリ（スチレンスルホン酸ナトリウム）（PSS））、ポリアクリル酸ポリアニオン、アルギン酸ナトリウムポリアニオン、ユードラギットポリアニオン、ゼラチンポリアニオン、ヒアルロン酸ポリアニオン、カラギーナンポリアニオン、コンドロイチン硫酸ポリアニオン、及びカルボキシメチルセルロースポリアニオンが含まれる。

20

【0035】

一部の実施態様では、生体崩壊性の高分子電解質が使用される。例えば、多層領域の外表面の近くで生体崩壊性の高分子電解質を用いると、該高分子電解質層の崩壊速度に応じた速度で治療剤を処置対象へと放出することができる。本明細書で使用する「生体崩壊性材料」は、デバイスが患者の中にあるように設計された期間にわたって、溶解、分解、再吸収、及び／又は他の崩壊プロセスを経る材料である。反対に、一部の実施態様では、生体安定性の高分子電解質が使用される。本明細書で使用する「生体安定性材料」は、デバイスが患者の中にあるように設計された期間にわたって、実質的な溶解、分解、再吸収、及び／又は他の崩壊プロセスを経ない材料である。

30

【0036】

生体崩壊性及び生体安定性高分子電解質の例には、数ある中でも特に、ポリグリコール酸（PGA）、ポリ乳酸（PLA）、ポリアミド、ポリ－2－ヒドロキシブチレート（PHB）、ポリカプロラクトン（PCL）、ポリ（乳酸－コグリコール酸）（PLGA）、硫酸プロタミン、ポリアリアルミン、ポリジアリルジメチルアンモニウム種、ポリエチレンイミン、キトサン、ユードラギット、ゼラチン、スペルミジン、アルブミン、ポリアクリル酸、アルギン酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸塩、ヒアルロン酸、カラギーナン、コンドロイチン硫酸、カルボキシメチルセルロース、ヘパリン、他のポリペプチド及びタンパク質、並びにDNAが含まれる。

40

【0037】

本発明の一部の実施態様では、少なくとも1つの治療剤が、本発明の医療用デバイスの高分子電解質多層領域上又は該多層領域内に配置される。治療剤を多層領域内に固定（es

50

tablish) するには、いくつかの技術が利用可能である。

【0038】

一部の実施態様では、例えば、治療剤自体が荷電分子であるので、又は治療剤が荷電分子と密接に結び付いているので、該治療剤は、荷電している。荷電治療剤の例には、イオン解離性の基を含む小分子及びポリマー治療剤、例えば、カルボン酸基、ホスホン酸基、リン酸基、硫酸基、スルホン酸基、若しくは他の酸基を含む治療剤、又はアミン、イミン、若しくは他の塩基性基を含む治療剤が含まれる。前述のように、酸性基は、一般に、水溶液中で陽子を供与することによってアニオン性基になり、塩基性基は、一般に、陽子を受容することによってカチオンになる。場合によっては、治療剤は、酸性基も塩基性基も含むが、それでも正味の（全体的な）電荷を有する。荷電治療剤の例には、数ある中でも特に、ポリヌクレオチド（例えば、DNA及びRNA）、ポリペプチド（例えば、全体的な正味電荷がそれぞれの等電点に基づいてpHによって変化するタンパク質）、及び様々な小分子薬が含まれる。例えば、インスリンは、中性のpHでは負に荷電した分子であり、他方、プロタミンは、正に荷電している。他の例には、ヘパリン、ヒアルロナン、免疫グロブリンなどが含まれる。

10

【0039】

治療剤が1つ以上の荷電基をもたない場合でも、例えば荷電種との非共有結合的な会合を通じて、該治療剤に電荷を与えることができる。非共有結合的な会合の例には、水素結合、親水性／親油性相互作用などが含まれる。例えば、治療剤を、前述のようなイオン性両親媒性物質と会合させることができる。

20

【0040】

荷電治療剤が使用される特定の実施態様では、荷電治療剤の1つ以上の層は、多層領域を組み立てる過程で堆積される。例えば、ある場合には、治療剤自体が高分子電解質であり（例えば、治療剤がポリペプチド若しくはポリヌクレオチドである場合）、したがって、該治療剤は、多層領域内に1つ若しくは複数の高分子電解質層を作り出すために使用される。他の場合には、荷電治療剤は、高分子電解質ではない（例えば、荷電した小分子薬とすることができる）。それでも、該荷電治療剤の1つ以上の層を、多層組立てプロセス中に同一の電荷（すなわち、正又は負）の1つ以上の層の代わりに用いることができる。以上の各事例では、治療剤は、多層領域上及び／又は多層領域内に配置される。

【0041】

他の実施態様では、治療剤は、例えば、本明細書並びに同一出願人による名称「薬物搭載ナノカプセルを使用する局所的薬物送達」の米国特許出願第10/768,388号に記載のようなレイヤーバイレイヤー技術を使用して形成された、荷電ナノカプセル内で提供される。なお、その特許出願の開示全体を参照により本願に援用する。これらの実施態様では、荷電ナノカプセルの1つ以上の層を、多層領域を組み立てる過程で堆積させることができる。

30

他の実施態様では、多層領域の形成後、該多層領域に治療剤がローディングされる。この点に関し、予め形成された極微の高分子電解質多層カプセルに治療剤を組み込むための様々な技術が報告されており、これらの技術は、本発明の多層コーティング構造に等しく適用可能である。

40

【0042】

例えば、高分子電解質多層の技術分野では、高分子電解質多層構造の多孔度、したがって浸透性を高める技術が知られている。例えば、pHを変化させることによって、高分子電解質多層カプセルに様々な材料を導入する技術が報告されている。具体的には、より高いpHでは事実上閉じる、高分子電解質多層構造（例えば、PSS-PAH多層構造）が知られている。しかし、より酸性のpH（例えば、pH6以下）では、該多層構造は、開いて、巨大分子を自由にカプセルに浸透させる（例えば、FITC標識デキストラン、MW約75,000及びMW約2,000,000、並びにFITC標識アルブミンが実証されている）。例えば、Antipov, A. A.らの論文「高分子電解質多層カプセルの浸透性制御」（Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 198-200(

50

2002) pp.535-541) を参照されたい。

【0043】

本発明では、荷電ナノ粒子と、荷電高分子電解質と、任意で荷電治療剤とを含んだ溶液若しくは懸濁液を含め、交互の正味電荷の種を含んだ溶液若しくは懸濁液に選択された荷電基材を曝露することによって、レイヤーバイレイヤー堆積が実施されることが好ましい。これらの溶液及び懸濁液内の荷電物質の濃度は、大きく異なることがあるが、一般的には0.01～10mg/ml、より一般的には0.1～1mg/mlの範囲にある。さらに、これらの懸濁液及び溶液のpHは、ナノ粒子、高分子電解質、及び任意の治療剤がそれらの望ましい電荷を維持するようなpHである。必要ならば、この目的で緩衝系を使用できるが、選択される荷電物質は、一般に、中性のpH（例えば、pH6～8）で、又はデバイスが挿入若しくは埋め込まれるべき身体の場所のpHでイオン化される。

10

【0044】

荷電種を含んだ溶液及び懸濁液（例えば、高分子電解質、荷電ナノ粒子、若しくは荷電治療剤などの他の任意の荷電種の溶液／懸濁液）は、例えば、スプレー噴霧技術、ディッピング技術、ロール／ブラシコーティング技術、エアサスペンションなどの機械式サスペンションによるコーティングに関する技術、インクジェット技術、スピンコーティング技術、ウェブコーティング技術、及びこれらのプロセスの組合せを含め、様々な技術を使用して荷電基材表面に適用することができる。具体例として、荷電種を含んだ溶液若しくは懸濁液に基材全体を浸漬させることによって、又は、基材の半分を溶液若しくは懸濁液に浸漬させ、該基材をひっくり返し、該基材の残り半部分を該溶液若しくは懸濁液に浸漬させてコーティングを完了することによって、層を、その下にある基材を覆って適用することができる。一部の実施態様では、基材は、各荷電種層の適用後に、例えば、確実に外側の層の電荷が維持されるpHを有する洗浄溶液を使用してリンスされる。

20

【0045】

前述及び他の技術を使用すると、1つ以上の（通常は複数の）荷電ナノ粒子層の適用、及び1つ以上の（通常は複数の）荷電高分子電解質層の適用を含め、交互の電荷をもつ多数の層が、その下にある基材を覆って適用される。例えば、一部の実施態様では、10～200層、より典型的には30～100層が、基材を覆って適用される。堆積される多層領域の全厚は、通常、例えば、10ナノメートル～40マイクロメートル（ミクロン）、より典型的には100ナノメートル～10ミクロンにわたる。

30

【0046】

多くの有益な実施態様では、多層領域は、交互に並ぶ一連の、負に荷電したナノ粒子層と正に荷電した高分子電解質層とを含む。他の有益な実施態様では、多層領域は、交互に並ぶ一連の、正に荷電したナノ粒子層と負に荷電した高分子電解質層とを含む。他の有益な実施態様では、多層領域は、交互に並ぶ一連の、正に荷電したナノ粒子層と負に荷電したナノ粒子層とを含む。正に荷電した形態にも負に荷電した形態にもなるナノ粒子の1つのクラスは、デンドリマーである。

【0047】

本発明による荷電高分子電解質層を形成する際に使用するのに好ましい1つの材料は、ポリエチレンイミン（PEI）であり、これは、前述のように、両親媒性の高分子電解質であり、したがって基材上に最初の荷電層を確立するのに有用であり、またさらに、後続の高分子電解質層を提供するために使用することもできる。正に荷電しているので、PEIは、負に荷電した種を含む隣接層、例えば、カルボキシル官能化カーボンナノチューブと組み合わせると有用である。分子量約70,000のPEIは、Sigma Aldrichから容易に入手可能である。例えば、多層スタックを形成するために、基材をPEIの溶液にディッピングし、続いてカーボンナノチューブの懸濁液にディッピングするなどすることができ、最終的に確立される交互の層の数が、例えば、最終的な多層領域の所望の厚さ及び強度によって決まる。

40

【0048】

PEI層の後に、また、ポリアクリル酸（PAA）などの負に荷電した高分子電解質の

50

層を続けることもできる。負に荷電した高分子電解質は、正に荷電したナノ粒子、例えば、デンドリマー及び官能化された金ナノ粒子など、正に荷電した種を含む隣接層、又は追加の P E I 層（例えば、ナノ粒子層の下、ナノ粒子層の間、又はナノ粒子層の上に多数の高分子電解質層を確立することが望ましい場合）と組み合わせると有用である。

【0049】

官能化された金ナノ粒子に関して、これらの粒子が放射線不透過性の層を作り出すのに役立つ場合があることが知られている。金ナノ粒子は、該粒子にリシンの外層を適用することによって、正に荷電させることができる。例えば、Murali Sastrya及びAshavani Kumarの論文「単純なドロップコーティング手順による、DNAを介した線形配列への金ナノ粒子の静電的堆積」（Applied Physics Letters, Vol.78, No.19, 7 May 2001）を参照されたい。

10

【0050】

基材と P E I との間の結合は、例えば、負に荷電した基を基材に与えることによって強化することができる。例えば、P e b a x（登録商標）バルーンの表面を、カルボキシレート基など、負に荷電した官能基を該バルーンに与えることによって、負電荷をもつように修飾することができる。

【0051】

前述のように、一部の実施態様では、多層領域は、完成医療用デバイスに組み込まれる、その下にある基材上に形成される。一具体例として、本発明による補強特性を備えた多層領域を、P e b a x（登録商標）バルーンなど、既存のバルーン上に造り出すことができる。

20

他方、一部の実施態様では、下にある基材は、単にレイヤーバイレイヤー技術を適用するためのテンプレートとして（例えば、モールド（mold）として）の役割を果たすにすぎない。多層領域は、場合によっては除去可能な基材の内側に適用され、また、場合によっては除去可能な基材の外側に適用される。

【0052】

場合によっては、除去可能な基材は、例えば、基材の上に薄い（溶解可能な）第1の静電層を形成することによって、多層領域に解放可能に係合される。他の例として、メラミンホルムアルデヒド若しくは炭酸マンガンのコアの周りに一連の高分子電解質多層を形成し、続いて溶解によってコア材料を除去することによって、中空のカプセルが形成されている。Sukhorukovらの論文「メラミンホルムアルデヒド及び炭酸塩コア上にテンプレートされた中空／充填高分子電解質マイクロカプセルの比較分析」（Macromol. Chem. Phys., 205, 2004, 530-535頁）を参照されたい。類似手順を使用すると、メラミンホルムアルデヒド又は炭酸マンガンの層が、除去可能な基材上に形成される。基材上に所望の高分子電解質層を形成した後、メラミンホルムアルデヒド又は炭酸マンガンの層が溶解されて、基材を解放する。基材は、例えば、当該技術分野で公知のように、再使用可能な1部品又は多部品（例えば、2部品）モールドの形態とすることができる。

30

【0053】

他の場合には、基材は、多層領域を解放するために、該基材を破壊することによって、例えば、融解、昇華、燃焼、溶解、又は他のプロセスによって、除去される。例えば、一部の実施態様では、いわゆる「ロストコア」モールドが使用される。これらのモールドは、例えば、適度に高い温度（例えば、60℃）で融解する材料、例えば、米国ワシントン州シアトルのMDL Dental Products, Inc.から市販されているような歯科用ワックスから作製することができる。破壊可能なモールドの形成に使用できる材料の他の例は、本質的に冷水には溶解しないが、熱水には溶解する材料である。ポリビニルアルコール（P V O H）は、そのような材料の一例である。

40

【0054】

多層領域が基材を覆って設けられる場合、該多層領域は、基材全体又は基材のごく一部分にわたって延びることができる。例えば、多層領域を、その下にある基材の多数の表面部分を覆って設けることができ、任意の形状若しくはパターンで（例えば、一連の長方形

50

、縞模様、又は他のいずれかの連続若しくは不連続パターンの形態で）設けることができる。パターン多層領域を設けることのできる技術は、前述されており、インクジェット技術、ロールコーティング技術などがそれに含まれる。例えば、一部の実施態様では、医療用デバイス全体にわたって強度若しくは機能性の差をもたらすために、パターン多層領域が作り出される。

【0055】

一部の実施態様では、1つ以上の補強部材が、本発明の多層領域に隣接して、又は該多層領域内に設けられる。例えば、ある場合には、1つ以上の補強部材が、その下にある基材に適用され、続いて一連の高分子電解質層及びナノ粒子層が適用される。他の例として、ある場合には、第1の一連の高分子電解質層、又は第1の一連の高分子電解質層及びナノ粒子層が与えられ、続いて1つ以上の補強部材が適用され、続いて、第2の一連の高分子電解質層、又は第2の一連の高分子電解質層及びナノ粒子層が適用される。

10

【0056】

補強部材の例には、金属繊維メッシュ、金属繊維ブレード、金属繊維巻線、インターミングル繊維（例えば、金属繊維、炭素繊維、高密度ポリエチレン繊維、液体ポリマー結晶）など、繊維性の補強部材が含まれる。この目的に使用できる金属には、例えば、金属基材を形成する際に使用するための、以上に列挙した様々な金属が含まれる。例えば、補強部材として使用するために、非常に細い鋼線がBekaert（ベルギー）から入手可能である。望むなら、多層領域上又は多層領域内への補強部材の組込みを向上させるために、補強部材に表面電荷を与えることができる。例えば、本明細書に記載したようなレイヤーバイレイヤー技術を使用して、補強部材を封入し、それによって該補強部材に荷電した外層を与え、補強部材と反対電荷の隣接層（例えば、高分子電解質層又はナノ粒子層）との相互作用を高めることができる。

20

【0057】

本発明の多層領域には、様々な最外層を設けることができる。例えば、一部の実施態様では、最外層は、荷電ナノ粒子層、荷電高分子電解質層、荷電治療剤層などである。具体例として、最外層をカーボンナノ粒子層（例えば、荷電カーボンナノチューブであるC60「バッキーボール」などの層）とすることができる。

他の実施態様では、多層領域の外表面を保護し、且つ万一多層領域が損傷した場合（例えば、万一バルーンが破裂した場合）に破片を封じ込めるために、外側のポリマー層が多層領域を覆って（例えば、従来の熱可塑性物質若しくは溶媒処理技術を使用して）設けられる。そのようなポリマー層は、基材と併せて使用するために前述した様々なポリマー材料から選択することができる。

30

【0058】

前述したように、本発明の一部の実施態様では、1つ以上の治療剤が多層領域上又は多層領域内に組み込まれて、例えば、埋め込まれたときに薬物を放出する機能を医療用デバイスに与える。

治療剤は、本発明の医療用デバイスにおいて、単独で、又は組み合わせて使用することができる。「薬物」、「治療剤」、「薬学的に活性な剤」、「薬学的に活性な物質」、及び他の関連用語は、本明細書では交換可能に使用されることがある。これらの用語には、遺伝子治療剤、非遺伝子治療剤、及び細胞が含まれる。

40

【0059】

本発明と併せて使用するための例示的な非遺伝子治療剤には、（a）ヘパリン、ヘパリン誘導体、ウロキナーゼ、PPack（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）などの抗血栓剤、（b）デキサメタゾン、プレドニゾロン、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、メサラミンなどの抗炎症剤、（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、ビンクリスチン、エポチロン、エンドスタチン、アンギオスタチン、アンギオペプチン、平滑筋細胞増殖を阻止できるモノクローナル抗体、チミジンキナーゼ阻害剤などの抗悪性腫瘍剤／抗増殖剤／アンチマイオチック剤（anti-miotic agents）、（d）リドカイン、ブピ

50

バカイン、ロピバカインなどの麻酔剤、(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、血小板受容体拮抗剤、抗トロンビン抗体、抗血小板薬受容体抗体、アスピリン、プロスタグランジン阻害剤、血小板阻害剤、マダニ抗血小板ペプチド (tick antiplatelet peptides) などの抗凝固剤、(f) 成長因子、転写活性化因子、翻訳促進因子などの血管細胞成長促進因子、(g) 成長因子阻害剤、成長因子受容体拮抗剤、転写抑制因子、翻訳抑制因子、複製阻害剤、阻害抗体、成長因子に対する抗体、内皮前駆細胞上の受容体を認識する抗体、CD9 β -1 及び β -3 インテグリン、CD63、CD81、Fc gamma RI I などのテトラスパニンファミリーのタンパク質、成長因子と細胞毒素とから成る 2 機能性分子、抗体と細胞毒素とから成る 2 機能性分子などの血管細胞成長阻害剤、(h) プロテインキナーゼ及びチロシinkinase 阻害剤 (例えば、チロホスチン (tyrphostins)、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剤、(k) アンジオポエチン、(l) トリクロサン、セファロスポリン、アミノグリコシド、ニトロフラントインなどの抗菌剤、(m) 細胞毒性剤、細胞増殖抑制剤 (cytostatic agents)、及び細胞増殖作用因子、(n) 血管拡張剤、(o) 内在性血管作動性機構に干渉する剤、(p) モノクローナル抗体など、白血球動員の阻害剤、(q) サイトカイン、並びに (r) ホルモンが含まれる。

【0060】

好ましい非遺伝子治療剤には、パクリタキセル、シロリムス、エベロリムス、タクロリムス、デキサメタゾン、エストラジオール、ABT-578 (Abbott Laboratories)、トラピジル、リプロスチン (liprostin)、Actinomycin D、Resten-NG、Apo-17、アブシキシマブ、クロピドグレル、及び Rido grel が含まれる。

【0061】

本発明と併せて使用するための例示的な遺伝子治療剤には、様々なタンパク質をコードするアンチセンス DNA 及び RNA 並びに DNA (並びにそれらタンパク質自体)、すなわち：(a) アンチセンス RNA、(b) 欠損若しくは不足内在性分子を置き換えるための tRNA 又は rRNA、(c) 酸性及び塩基性線維芽細胞成長因子、血管内皮成長因子、内皮分裂促進成長因子、上皮成長因子、トランスフォーミング成長因子 α 及び β 、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 α 、肝細胞成長因子、インスリン様成長因子などの成長因子を含めた血管新生因子及び他の因子、(d) CD 阻害剤を含めた細胞周期阻害剤、並びに (e) 細胞増殖に干渉するのに有用なチミジンキナーゼ (「TK」) 及び他の剤が含まれる。やはり関心があるのは、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、及び BMP-16 を含めた骨形成タンパク質 (「BMP: bone morphogenic proteins」) ファミリーをエンコードする DNA である。現時点で好ましい BMP は、BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、及び BMP-7 のいずれかである。これらの二量体タンパク質は、ホモ二量体、ヘテロ二量体、若しくはそれらの組合せとして、単独で、又は他の分子とともに提供することができる。代替的に、又は追加的に、BMP の上流若しくは下流効果を誘発可能な分子を提供することもできる。そのような分子には、「ヘッジホッグ (hedgehog)」タンパク質又はそれらをエンコードする DNA のいずれかが含まれる。

【0062】

遺伝子治療剤の送達のためのベクターには、アデノウイルス、gutted アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルス、 α ウイルス (セムリキ森林 (Semliki Forest)、シンドビス (Sindbis) など)、レンチウイルス、単純疱疹ウイルス、増殖能のあるウイルス (例えば、ONYX-015)、ハイブリッドベクターなどのウイルスベクター；並びに、人工染色体及びミニ染色体、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

10

20

30

40

50

ラフトコポリマー（例えば、ポリエーテル—P E I 及びポリエチレンオキシド—P E I）、中性ポリマー P V P、S P 1 0 1 7（S U P R A T E K）、カチオン性脂質などの脂質、リポソーム、リポプレックス、ナノ粒子、マイクロ粒子などの非ウイルスベクターが含まれ、タンパク質形質導入ドメイン（P T D：protein transduction domain）などの標的配列の有無を問わない。

【0063】

本発明と併せて使用するための細胞には、全骨髄、骨髄由来の単核細胞、前駆細胞（例えば、内皮前駆細胞）、幹細胞（例えば、間葉、造血、神経）、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、若しくはマクロファージを含めたヒト由来（自己若しくは同種）の細胞、又は動物、細菌、若しくは菌源由来（異種）の細胞が含まれ、これらは、望むなら、対象のタンパク質を供給するように遺伝子操作することもできる。

【0064】

以上に列挙したものに必ずしも限定するものではないが、血管治療計画のための候補として、例えば、再狭窄を標的とする剤として、多数の治療剤が確認されている。そのような剤は、本発明を実施するのに有用であり、次の1つ若しくは複数が含まれる：（a）ジルチアゼムやクレンチアゼムなどのベンゾチアザピン（benzothiazapines）、ニフェジピン、アムロジピン、ニカルダピン（nicardapine）などのジヒドロピリジン、及びベラパミルなどのフェニルアルキルアミンを含めた、C a チャネル遮断剤、（b）ケタンセリンやナフチドロフィルなどの5-H T拮抗剤、及びフルオキセチンなどの5-H T取込み阻害剤を含めた、セロトニン経路調節因子、（c）シロスタゾールやジピリダモールなどのホスホジエステラーゼ阻害剤、フォルスコリンなどのアデニル酸／グアニル酸シクラーゼ刺激剤、及びアデノシン類似体を含めた、環状ヌクレオチド経路剤、（d）プラゾシンやブナゾシンなどの α 拮抗剤、プロプラノロールなどの β 拮抗剤、及びラベタロールやカルベジロールなどの α/β 拮抗剤を含めた、カテコールアミン調節因子、（e）エンドセリン受容体拮抗剤、（f）ニトログリセリン、二硝酸イソソルビド、亜硝酸アミルなどの有機硝酸エステル／亜硝酸エステル、ニトロプルシドナトリウムなどの無機ニトロソ化合物、モルシドミンやリンシドミンなどのシドノンイミン、ジアゼニウムジオラート（diazonium diolates）やアルカンジアミンのN O付加体などのノノエート（nonoates）、低分子量化合物（例えば、カプトプリル、グルタチオン、及びN-アセチルペニシラミンのS-ニトロソ誘導体）、及び高分子量化合物（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、及び天然ポリマー／オリゴマーのS-ニトロソ誘導体）、並びにC-ニトロソ化合物、O-ニトロソ化合物、N-ニトロソ化合物、及びL-アルギニンを含めるS-ニトロソ化合物を含めた、酸化窒素供与体／放出分子、（g）シラザプリル、フォシノプリル、エナラプリルなどのA C E阻害剤、（h）サララシンやロサルチン（losartin）などのA T I I-受容体拮抗剤、（i）アルブミンやポリエチレンオキシドなどの血小板粘着阻害剤、（j）アスピリン及びチエノピリジン（チクロピジン、クロピドグレル）を含めた血小板凝集阻害剤、並びにアブシキシマブ、エピチフィバチド（epitifibatide）、チロフィバンなどのG P I I b / I I I a阻害剤、（k）ヘパリン、低分子量ヘパリン、硫酸デキストラン、 β -シクロデキストリンテトラデカ硫酸エステル（ β -cyclodextrin tetradecasulfate）などのヘパリノイド、ヒルジン、ヒルログ、P P A C K（D-p h e-L-プロピル-L-a r g-クロロメチルケトン）、アルガトロバンなどのトロンビン阻害剤、アンチスタチン（antistatin）やT A P（マダニ抗凝固ペプチド：tick anticoagulant peptide）などのF X a阻害剤、ワルファリンなどのビタミンK阻害剤、並びに活性化プロテインCを含めた、凝固経路調節因子、（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、スルフィンピラゾンなどのシクロオキシゲナーゼ経路阻害剤、（m）デキサメタゾン、プレドニゾロン、メトプレドニゾロン（methprednisolone）、ヒドロコルチゾンなどの天然及び合成コルチコステロイド、（n）ノルジヒドログアヤレチン酸（nordihydroguaiaretic acid）やコーヒー酸などのリポキシゲナーゼ経路阻害剤、（o）ロイコトリエン受容体拮抗剤、（p）E

10

20

30

40

50

ーセレクチン及びPーセレクチンの拮抗剤、(q) VCAM-1及びICAM-1相互作用の阻害剤、(r) PGE1やPGI2などのプロスタグランジン、及びシプロステン、エポプロステノール、カルバサイクリン、イロプロスト、ベラプロストなどのプロスタサイクリン類似体を含めた、プロスタグランジン及びそれらの類似体、(s) ビスホスホネートを含めたマクロファージ活性化防止剤、(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、セリバスタチンなどのHMG-CoA還元酵素阻害剤、(u) 魚油及び ω -3脂肪酸、(v) プロブコール、ビタミンC及びE、エブセレン、トランスーレチノイン酸、SOD模倣体などのフリーラジカル捕捉剤／酸化防止剤、(w) bFGF抗体やキメラ融合タンパク質などのFGF経路剤、トラピジルなどのPDGF受容体拮抗剤、アンジオペプチンやオクレオチド(ocreotide)などのソマトスタチン類似体を含めたIGF経路剤、ポリアニオン性剤(ヘパリン、フコイジン)、デコリン、TGF- β 抗体などのTGF- β 経路剤、EGF抗体、受容体拮抗剤、及びキメラ融合タンパク質などのEGF経路剤、サリドマイドやそれらの類似体などのTNF- α 経路剤、スロトロバン、パピプロスト、ダゾキシベン、リドグレルなどのトロンボキサンA2(TXA2)経路調節因子、並びにチロホスチン、ゲニステイン、キノキサリン誘導体などのタンパク質チロシinkinase阻害剤を含めた、様々な成長因子に影響を及ぼす剤、(x) マリマスタット、イロマスタット、メタスタットなどのMMP経路阻害剤、(y) サイトカラシンBなどの細胞運動阻害剤、(z) プリン類似体(例えば、塩素化プリンヌクレオシド類似体である、6-メルカプトプリン若しくはクラドリビン)、ピリミジン類似体(例えば、シタラビン及び5-フルオロウラシル)、メトトレキセートなどの抗代謝剤、ナイトロジェンマスタード、スルホン酸アルキル、エチレンイミン、抗生物質(例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン)、ニトロソ尿素、シスプラチン、微小管動態に影響を及ぼす剤(例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、コルヒチン、パクリタキセル、及びエポチロン)、カスパーゼ活性化剤、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、及びスクアラミン)、ラパマイシン、セリバスタチン、フラボピリドール、並びにスラミンを含めた、抗増殖／抗悪性腫瘍剤、(aa) ハロフジノン若しくは他のキナゾリノン誘導体やトラニラストなどのマトリックス付着／形成経路阻害剤、(bb) VEGF及びRGDペプチドなどの内皮化促進因子、並びに(cc) ペントキシフィリンなどの血液レオロジー調節因子。

【0065】

本発明を実施するのに有用な他の多数の治療剤が、また、NeoRx Corporationに譲渡された米国特許第5733925号に開示されており、その開示全体を参照により本願に援用する。堆積

広範な治療剤ローディングを本発明の医療用デバイスと併せて使用することができ、治療効果のある量は、当業者には容易に決定されるが、最終的には、例えば、処置されるべき状態、患者の年齢、性別、状態、治療剤の性質、医療用デバイスの(1つ若しくは複数の)多層領域の性質を含めた該医療用デバイスの性質などに左右される。

【0066】

ここで、本発明の他の特定の実施態様について、諸図に即して説明する。

ここで図1A～1Cを参照して、バルーンカテーテルの構築の一実施態様について説明する。SWNTを含んだ高分子電解質多層が、220MPaの極限強さ(PETフィルムに類似)を有すると測定されているので、これらの図に記載されている本発明の実施態様は、多層領域の形成に破壊可能なモールドを使用する。他の実施態様では、言うまでもなく、2部品の解放可能なモールドなど、又はデバイスに組み込まれる既存のバルーンなど、最終的に破壊されない基材を使用してバルーンを作製することができる。

【0067】

ここで図1Aを見ると、「ロストコア」モールド140と、内側のガイドワイヤルーメン110と、外側の膨張ルーメン120とを含む集成装置が示されているが、バルーンをガイドワイヤルーメン及び膨張ルーメンとは独立して造り出せることが当業者にはすぐに理解されよう。ガイドワイヤ及びインフレーションルーメンは、当該技術分野で周知であ

10

20

30

40

50

り、一般に、ナイロン12を含めたナイロン、熱可塑性ポリエステルエラストマー（例えば、Hytrel（登録商標））、ポリエーテルブロッカミド共重合体（例えば、Pebax（登録商標））、高密度ポリエチレン、ポリウレタンなどの材料から形成される。ガイドワイヤルーメンには、一般に、それらの内表面上に、潤滑性材料、例えば、ポリテトラフルオロエチレン又は高密度ポリエチレンが与えられる。

【0068】

次のステップでは、図1Bに示したように、高分子電解質（例えば、PEI）とナノ粒子（例えば、SWNT）とが交互に並ぶ多数の層を含んだ多層コーティング130が、モールド140を覆って適用される。この実施態様では、多層コーティング130が、外側の膨張ルーメン120に係合する場所である、モールド140の近位端（左端）を越えて延び、また、内側のガイドワイヤルーメン110に係合する場所である、モールド140の遠位（右）端を越えて延びることに留意する。

10

【0069】

最後に、モールド140が除去され、それによって、図1Cに示したように、内側のガイドワイヤルーメン110と、外側の膨張ルーメン120と、多層バルーン130とを有する完成バルーンカテーテルが提供される。

言うまでもなく、以上の主題に関して数えきれない変形形態が可能である。

例えば、以上のステップでは、多層コーティング130は、ワックスモールド140上だけでなく、ガイドワイヤルーメン110及び外側の膨張ルーメン120の一部分も覆って形成される。その結果、バルーン130をルーメン110及び120にシールする別個のステップが回避される。他方、他の実施態様では、バルーンは、独立して形成された後で、ルーメン110、120に取り付けられる。

20

【0070】

他の例として、後で構築される層への最適な接着を保証するために、好ましくは荷電表面を有するブレードイング、巻線、若しくは繊維メッシュワークを、ワックスモールドの上に設けることができる。また、望むなら、いくつかの高分子電解質層及び／又はナノ粒子層が堆積された後で、ブレードイング、巻線、又は繊維メッシュワークを設けることもできる。

他の例として、図1Aのモールドを集成装置（図示せず）の近位側まで延ばし、それによって外側のルーメンの一部を、レイヤーバイレイヤー技術を使用して構築できるようにすることができる。実際、外側のルーメン全体をこの方式で構築することができる。また、同様に、内側のルーメンの先端を同じ方式で造り出すことも可能である。

30

【0071】

ここで図3A～3Cを参照すると、他の実施態様では、例えば、図3Aの集成装置に示したように、ワックスモールド340の内部にチューブ350を長手方向に置くことによって、完成バルーン330に長手方向の灌流路を設けることができる。図3Aからわかるように、チューブ350は、ワックスモールド340の両側から突き出る。

次いで、交互に並ぶ多数の高分子電解質層及びナノ粒子層を含んだ多層コーティング330が、図3Bに示したように集成装置を覆って適用される。

【0072】

40

最後に、ワックスモールド340が除去され、それによって、図3Cに示したように、内側のガイドワイヤルーメン310と、外側の膨張ルーメン320と、多層バルーン330とを有する完成バルーンカテーテルが提供される。チューブ350がバルーン構造に組み込まれて灌流路を形成していることに留意する。その後、チューブ350の突き出た両端が、望ましい通りに切り取られる。望むなら、また、このようなチューブ350をガイドワイヤルーメンとして使用して、構造内の内側のチューブ310を不要とすることもできることに留意する。

【0073】

本明細書で論じられるような手順によって作製されるバルーンは、可撓性があり、強く、ノンコンプライアントで、耐久性がある（例えば、良好な耐穿刺性及び耐摩耗性を有す

50

る)ように設計される。言うまでもなく、本発明は、バルーンカテーテル以外の広範な医療用デバイスに適用可能である。

【0074】

ここで図2A～2Dを参照して、ステントの封入(すなわち、ステントグラフトの形成)についてこれから説明する。前述の図1A～1C及び図3A～3Cと同様に、図2Aに示したモールドは、例えば歯科用ワックスなどの材料から作製される、除去可能なモールド240である。この実施態様のモールド240は、環の形態であり、ステント220の内側に位置決めされる。ここに示したように、ステント220のストラットの外表面は、モールド240によって被覆されずに残されている。

【0075】

次いで、図2Bに示したように、交互に並ぶ多数の高分子電解質層及びナノ粒子層を含んだ第1の多層コーティング230aが、例えば前述したような技術を使用して、モールド240及びステント220を覆って適用される。

【0076】

次いで、ワックスモールド240が除去されて、図2Cに示される構造をもたらす。言うまでもなく、モールド、又はポリマーラップなどの他の何らかの除去可能な基材をステント構造の外側に置くことによって、多層コーティングをステントの内側に設けることができる。

【0077】

一部の実施態様では、多層コーティングをステント構造の外側と内側との両方に適用することが望ましい。例えば、コーティング230aと同様に、層の構築のための基材としてステント220及び多層コーティング230aを使用して、交互に並ぶ多数の高分子電解質層及びナノ粒子層を含んだ第2の多層コーティング230bを、図2Cの構造の内側に適用することができる。これは、図2Dの封入ステント構造をもたらす。ここに示した実施態様では、多層コーティング230a、bが、ステント220の両端を越えて延びることに留意する。

【0078】

前述のバルーンの場合と同様に、以上の主題に関して数えきれない変形形態が可能である。例えば、グラフトを造り上げるためにロストワックス方法を使用する代わりに、また、本明細書に記載した技術を使用して既存のグラフトにさらなる層を追加することも可能である。

本発明に従って形成されるステントグラフトは、ステントデリバリー用の様々なバルーンカテーテルを含め、公知の様々なステントデリバリーシステムによって処置対象にデリバリーすることができる。一部の実施態様では、ステントグラフトを、やはり本発明に従って形成された多層バルーンを含むカテーテルを使用してデリバリーすることができる。

【実施例】

【0079】

(実施例1)

直径3mmのポリビニルアルコール(PVOH)のモールド、シリーズC-5(ロンドンのAdept Polymers Limitedから購入)を、190℃でインサート成形する。金属コアピンを、モールドの中心を通じて埋め込む。

【0080】

次の溶液/懸濁液を調製する：(1)ポリウレタンPelletthane70D(米国ミシガン州MidlandのDow Chemical)を、テトラヒドロフラン(THF)に溶かしたもの、濃度5%；(2)ポリエチレンイミン(PEI)(Aldrich)を水に溶かしたもの、濃度1%；(3)ポリアクリル酸(PAA)(Aldrich)を水に溶かしたもの、濃度1%；及び(4)カーボンナノチューブ(CNT)(米国ケンタッキー州LexingtonのCarboxex, Inc.)を水に溶かしたもの、濃度0.6%。硝酸中にCNTを還流させることによって、該CNTを官能化させる。

【0081】

ポリウレタンの第1の層をPVOHコアの上に（ディッピングによって）堆積させる。次いで、ポリウレタン層の上にPEIの層を堆積させる。この後、次の順序：PAA-PEI-CNT-PEI-CNT-PEI-CNT-PEI-CNT-PEI-CNT-PEIを17回繰り返すことによって、204層を堆積させる。PAA層は、静電気引力を強くするために導入される。

層の堆積後、金属コアピンをモールドから引き抜き、コアピンによって残された開口部に温度60℃の水を2時間にわたって流して、PVOHコアを溶解させる。

【0082】

（実施例2）

次の点を変更して、実施例1の手順に従う：コア及び第1のポリウレタン層の代わりに、既存のPEBAX7233単層バルーン（Boston Scientific Corp.）を除去不可能な基材として使用する。初めに、PEIの層をバルーン上に堆積させる。この後、次の順序：PAA-PEI-CNT-PEI-CNT-PEI-CNT-PEI-CNT-PEI-CNT-PEIに8回従うことによって、96層を堆積させる。前述のように、PAA層は、層間の静電気引力を強くする。

【0083】

本明細書では本発明の様々な実施態様を具体的に示し記載したが、本発明の精神及び意図される範囲から逸脱することなく、本発明の修正形態及び変形形態が以上の教示の扱う対象内にあることが理解されよう。

〔図面の簡単な説明〕

【0084】

本件出願の態様

（態様1）

（a）荷電ナノ粒子を含む荷電ナノ粒子層と、

（b）荷電高分子電解質種を含む複数の荷電高分子電解質層とを含み、

処置対象に埋め込む、又は挿入するために構成された、多層領域を含む医療用デバイス。

（態様2）

バルーンカテーテル、グラフト、ステント、及びフィルタから選択される、態様1記載の医療用デバイス。

（態様3）

前記多層領域が、複数の荷電ナノ粒子層を含む、態様1記載の医療用デバイス。

（態様4）

前記多層領域が、カーボンナノ粒子、ケイ酸塩ナノ粒子、及びセラミックナノ粒子から選択されるナノ粒子を含む複数の荷電ナノ粒子層を含む、態様1記載の医療用デバイス。

【0085】

（態様5）

前記多層領域が、カーボンナノチューブ、カーボンナノ繊維、フラーレン、セラミックナノチューブ、セラミックナノ繊維、フィロケイ酸塩、モノマーケイ酸塩、及びデンドリマーから選択されるナノ粒子を含む複数の荷電ナノ粒子層を含む、態様1記載の医療用デバイス。

（態様6）

前記多層領域が、単層カーボンナノチューブを含む複数の荷電ナノ粒子層を含む、態様1記載の医療用デバイス。

（態様7）

前記多層領域が、最小寸法0.5～100nmにわたるナノ粒子を含む複数の荷電ナノ粒子層を含む、態様1記載の医療用デバイス。

【0086】

（態様8）

前記多層領域が、ポリアリルアミン、ポリエチレンイミン、ポリ（塩化ジメチルジアリ

10

20

30

40

50

ルアンモニウム)、硫酸プロタミン、キトサン、ゼラチン、スペルミジン、及びアルブミンから選択されるポリカチオンを含む複数の荷電高分子電解質層と、ポリ(スチレンスルホン酸)、ポリ(アニリンスルホン酸)、ポリアクリル酸、アルギン酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸塩、ユードラギット、ゼラチン、ヒアルロン酸、カラギーナン、コンドロイチン硫酸、カルボキシメチルセルロースから選択されるポリアニオンを含む複数の荷電高分子電解質層とを含む、態様1記載の医療用デバイス。

(態様9)

前記多層領域が、10～200の荷電高分子電解質及びナノ粒子層を含む、態様1記載の医療用デバイス。

【0087】

(態様10)

前記多層領域が治療剤を含む、態様1記載の医療用デバイス。

(態様11)

保護ポリマーコーティング層が、前記多層領域の少なくとも一部分を覆って設けられる、態様1記載の医療用デバイス。

(態様12)

前記複数の荷電高分子電解質層が、生分解性の荷電高分子電解質層を含む、態様1記載の医療用デバイス。

(態様13)

治療剤が、前記生分解性の高分子電解質層の下、又は前記生分解性の高分子電解質層内に与えられる、態様12記載の医療用デバイス。

【0088】

(態様14)

前記医療用デバイスが前記多層領域を複数含む、態様1記載の医療用デバイス。

(態様15)

前記多層領域の少なくとも一部分が自立型である、態様1記載の医療用デバイス。

(態様16)

前記多層領域の少なくとも一部分が、その下にある構造又は上にある構造上に配置される、態様1記載の医療用デバイス。

(態様17)

前記下にある構造又は上にある構造が、前記医療用デバイスとともに埋め込まれない若しくは挿入されない一時的構造である、態様16記載の医療用デバイス。

【0089】

(態様18)

前記下にある構造又は上にある構造が、前記医療用デバイスの一部を成す永久的構造である、態様16記載の医療用デバイス。

(態様19)

前記下にある構造がバルーンである、請求項16記載の医療用デバイス。

(態様20)

前記下にある構造がカテーテルである、態様16記載の医療用デバイス。

(態様21)

前記下にある構造がステントである、態様16記載の医療用デバイス。

(態様22)

前記下にある構造がグラフトである、態様16記載の医療用デバイス。

【0090】

(態様23)

パターン多層領域が、前記下にある構造を覆って設けられる、態様16記載の医療用デバイス。

(態様24)

前記下にある構造が、セラミック、金属、又はポリマー構造である、態様16記載の医

10

20

30

40

50

療用デバイス。

(態様 2 5)

1 つ以上の補強部材が、前記多層領域に隣接して、又は前記多層領域内に設けられる、態様 1 記載の医療用デバイス。

(態様 2 6)

前記 1 つ以上の補強部材が、繊維メッシュ、繊維ブレード、又は繊維巻線の形態である、態様 1 記載の医療用デバイス。

【0091】

(態様 2 7)

前記多層領域に隣接した除去可能な基材からの残留物をさらに含む、態様 1 記載の医療用デバイス。

(態様 2 8)

複数の荷電高分子電解質封入層を含む荷電ナノカプセルが、前記多層領域に組み込まれる、態様 1 記載の医療用デバイス。

(態様 2 9)

前記荷電ナノカプセルが治療剤を含む、態様 2 8 記載の医療用デバイス。

(態様 3 0)

前記治療剤が、抗血栓剤、抗増殖剤、抗炎症剤、抗遊走剤、細胞外マトリックス産生及び形成に影響を及ぼす剤、抗悪性腫瘍剤、抗有糸分裂剤、麻酔剤、抗凝固剤、血管細胞成長促進因子、血管細胞成長阻害剤、コレステロール降下剤、血管拡張剤、並びに内在性血管作動性機構に干渉する剤から選択される、態様 1 0 記載の医療用デバイス。

【0092】

(態様 3 1)

基材を提供するステップと、前記基材を覆って一連の荷電層を適用するステップとを含み、各連続層が、直前に適用された層とは反対の電荷であり、前記一連の荷電層が、(a) 荷電ナノ粒子を含む荷電ナノ粒子層と、(b) 荷電高分子電解質種を含む複数の前記荷電高分子電解質層とを含む、態様 1 記載の医療用デバイスを提供する方法。

(態様 3 2)

前記一連の荷電層が、荷電ナノ粒子を含む複数のナノ粒子層を含む、態様 3 1 記載の方法。

(態様 3 3)

交互に並ぶ一連の、負に荷電したナノ粒子層と正に荷電した高分子電解質層とを適用するステップを含む、態様 3 2 記載の方法。

(態様 3 4)

交互に並ぶ一連の、正に荷電したナノ粒子層と負に荷電した高分子電解質層とを適用するステップを含む、態様 3 2 記載の方法。

【0093】

(態様 3 5)

基材を補強するために一連の荷電層を含む、態様 3 1 記載の方法。

(態様 3 6)

前記荷電ナノ粒子及び高分子電解質層が、スプレー噴霧によって前記基材を覆って適用される、態様 3 2 記載の方法。

(態様 3 7)

前記荷電ナノ粒子及び高分子電解質層が、ディッピングによって前記基材を覆って適用される、請求項 3 2 記載の方法。

(態様 3 8)

前記基材が完成医療用デバイスの一部となる、態様 3 2 記載の方法。

(態様 3 9)

前記基材が除去される、態様 3 2 記載の方法。

【0094】

10

20

30

40

50

(態様 4 0)

バルーンが前記基材を覆って形成される、請求項 3 9 記載の方法。

(態様 4 1)

前記基材がステントの表面を被覆するために使用される、態様 3 9 記載の方法。

(態様 4 2)

前記多層領域が前記基材の内表面を覆って堆積される、態様 3 9 記載の方法。

(態様 4 3)

前記基材がステントの外表面を被覆し、前記多層領域が前記ステントの内表面及び前記基材を覆って堆積される、態様 4 2 記載の方法。

(態様 4 4)

バルーンが前記基材の内表面を覆って形成される、態様 4 2 に記載の方法。

(態様 4 5)

前記多層領域が前記基材の外表面を覆って堆積される、態様 3 9 記載の方法。

【0 0 9 5】

(態様 4 6)

前記基材がステントの内表面を被覆し、前記多層領域が前記ステントの外表面及び前記基材を覆って堆積される、態様 4 5 記載の方法。

(態様 4 7)

バルーンが前記基材の外表面を覆って形成される、態様 4 5 記載の方法。

(態様 4 8)

前記基材が 2 部品モールドである、態様 3 9 記載の方法。

(態様 4 9)

前記基材が、可融解性、可昇華性、可燃焼性、又は可溶解性材料で形成される、態様 3 9 記載の方法。

(態様 5 0)

前記基材がワックスで形成される、請求項 3 9 記載の方法。

(態様 5 1)

前記荷電層を適用する前に、灌流チューブが前記基材内に位置決めされる、態様 4 7 記載の方法。

【0 0 9 6】

(態様 5 2)

前記荷電層を適用する前に、ガイドワイヤルーメンが前記基材内に位置決めされる、態様 4 7 記載の方法。

(態様 5 3)

処置対象の身体の管腔に挿入されて該管腔内で膨張されるように構成されたバルーンを含んでおり、前記バルーンが、(a) 荷電カーボンナノチューブを含む少なくとも 5 層の荷電ナノ粒子層と、(b) 荷電高分子電解質種を含む少なくとも 5 層の荷電高分子電解質層とをさらに含む多層領域を含む、態様 1 記載の医療用デバイス。

(態様 5 4)

前記荷電高分子電解質層が、ポリアクリル酸、ポリエチレンイミン、又はそれら両方の組合せから選択される態様 5 3 記載の医療用デバイス。

(態様 5 5)

前記多層領域の下にある膨張可能なバルーンをさらに含む、態様 5 3 記載の医療用デバイス。

(態様 5 6)

繊維性の補強部材をさらに含む、態様 5 3 記載の医療用デバイス。

【図面の簡単な説明】

【0 0 9 7】

【図 1 A】本発明の一実施態様による、バルーンカテーテルを形成するプロセスを示す略図である。

10

20

30

40

50

【図 1 B】本発明の一実施態様による、バルーンカテーテルを形成するプロセスを示す略図である。

【図 1 C】本発明の一実施態様による、バルーンカテーテルを形成するプロセスを示す略図である。

【図 2 A】本発明の他の実施態様による、ステントドラフトコーティングを形成するプロセスを示す略図である。

【図 2 B】本発明の他の実施態様による、ステントドラフトコーティングを形成するプロセスを示す略図である。

【図 2 C】本発明の他の実施態様による、ステントドラフトコーティングを形成するプロセスを示す略図である。

【図 2 D】本発明の他の実施態様による、ステントドラフトコーティングを形成するプロセスを示す略図である。

【図 3 A】本発明の他の実施態様による、灌流バルーンカテーテルを形成するプロセスを示す略図である。

【図 3 B】本発明の他の実施態様による、灌流バルーンカテーテルを形成するプロセスを示す略図である。

【図 3 C】本発明の他の実施態様による、灌流バルーンカテーテルを形成するプロセスを示す略図である。

10

【図 1 A】

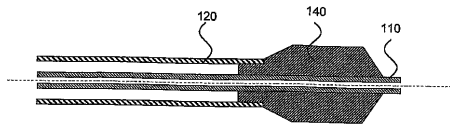


Fig. 1A

【図 1 B】

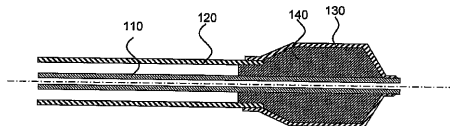


Fig. 1B

【図 1 C】

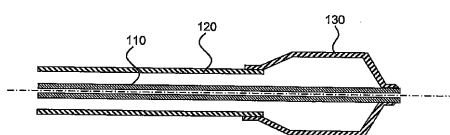


Fig. 1C

【図 2 A】

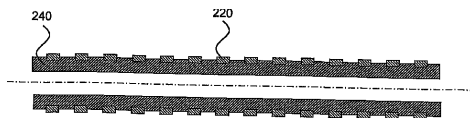


Fig. 2A

【図 2 B】

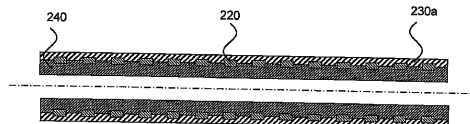


Fig. 2B

【図 2 C】

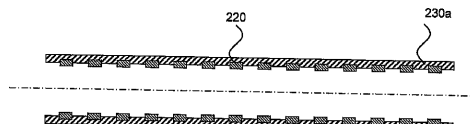


Fig. 2C

【図 2 D】

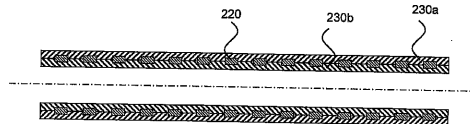


Fig. 2D

【図 3 A】

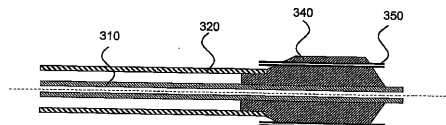


Fig. 3A

【図 3 B】

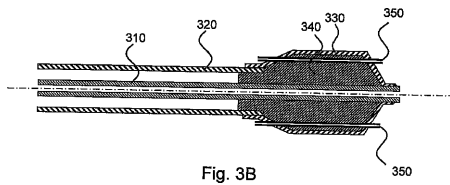


Fig. 3B

【図 3 C】

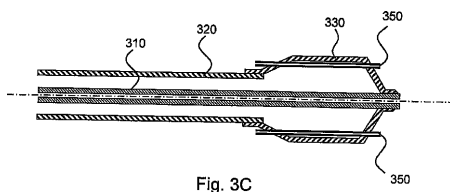


Fig. 3C

フロントページの続き

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100156982

弁理士 秋澤 慈

(72)発明者 ジョホン ジアンフア チェン

アメリカ合衆国 5 5 4 4 6 ミネソタ州 プリモウス テルラセビュウ・レーン・ノース 4 7
2 5

(72)発明者 ジャン ウェベル

アメリカ合衆国 5 5 3 1 1 ミネソタ州 メイプル・グローブ 8 9 番ブレース・ノース 1 8
1 1 2

審査官 佐々木 大輔

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 2 / 0 5 6 9 3 0 (WO, A 1)

特表2 0 0 3 - 5 3 0 9 2 6 (JP, A)

国際公開第9 9 / 0 1 3 9 2 4 (WO, A 1)

Nature materials, 2002, Vol.1, pp.190-194

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 15/00-33/00

A61M 23/00-29/02

MEDLINE/Caplus/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)