

(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2007-525254**(P2007-525254A)**

(43) 公表日 平成19年9月6日(2007.9.6)

(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 B	4 C 0 8 1
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L 31/00 Z	4 C 0 9 7
A 6 1 M 25/00 (2006.01)	A 6 1 M 25/00 3 0 6 Z	4 C 1 6 7
A 6 1 F 2/84 (2006.01)	A 6 1 M 29/02	
A 6 1 F 2/06 (2006.01)	A 6 1 F 2/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 15 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-538075 (P2006-538075)	(71) 出願人	500332814
(86) (22) 出願日	平成16年10月18日 (2004.10.18)		ボストン サイエントフィック リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月19日 (2006.6.19)		バルバドス国 クライスト チャーチ ヘイスティングス シーストン ハウス ピー. オー. ボックス 1 3 1 7
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/034351		
(87) 国際公開番号	W02005/046749	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成17年5月26日 (2005.5.26)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	10/699,694	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成15年11月4日 (2003.11.4)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 体内医療装置のためのナノチューブ処理

(57) 【要約】

体内医療装置のためのナノチューブ処理が本発明において提供される。これは、患者に挿入するための大きさの医療器具を含むことができ、ここで医療器具はその表面の1つに関連した多数のナノチューブを有する。本発明は、患者の体内に多数のナノチューブを挿入すること、患者の体内の標的部位に多数のナノチューブを置くこと、多数のナノチューブを標的部位を会合させること、標的部位から多数のナノチューブを取り除くこと、及び多数のナノチューブが標的部位から取り除かれた後にそれら进行分析することを含んで成る診断方法も含むことができる。本発明は、体内に挿入するための大きさの医療装置を製造するための方法も含むことができる。この方法は、医療装置を提供すること及び医療装置と多数のナノチューブを会合させることを含んで成る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医療器具であって：

患者に挿入するための大きさの医療装置、第一の表面、及び第二の表面を有する医療装置；及び、

前記医療装置の前記第一の表面に関連 (a s s o c i a t e) した多数のナノチューブ

を含んで成る医療器具。

【請求項 2】

前記医療装置の前記第二の表面に関連した多数のナノチューブをさらに含んで成る、請求項 1 に記載の医療器具。 10

【請求項 3】

前記医療装置の前記第一の表面に関連した前記多数のナノチューブが単層のナノチューブを含んで成る、請求項 1 に記載の医療器具。

【請求項 4】

治療薬が前記多数のナノチューブに関連している、請求項 1 に記載の医療器具。

【請求項 5】

前記治療薬が前記多数のナノチューブのナノチューブ内に運ばれる、請求項 4 に記載の医療器具。

【請求項 6】

前記治療薬の分子の一部が前記多数のナノチューブからの第一のナノチューブ内に運ばれ、且つ前記分子の残余が前記多数のナノチューブからの前記第一のナノチューブの外に置かれる、請求項 4 に記載の医療器具。 20

【請求項 7】

前記多数のナノチューブがコーティング内に置かれる、請求項 1 に記載の医療器具。

【請求項 8】

前記治療薬及びナノチューブがコーティング内に置かれる、請求項 4 に記載の医療器具。

【請求項 9】

前記第二の表面と関連した前記多数のナノチューブが複数の層のナノチューブを含んで成る、請求項 2 に記載の医療器具。 30

【請求項 10】

前記医療装置がステント又はカテーテルのいずれかである、請求項 1 に記載の医療器具。

【請求項 11】

患者に挿入するための大きさの医療装置を処理する方法であって：

前記医療装置と会合 (i n t e r f a c e) させるための多数のナノチューブを調製すること；及び

多数のナノチューブを前記医療装置に会合させること、
を含んで成る方法。 40

【請求項 12】

請求項 11 に記載の方法であって：

前記多数のナノチューブと治療薬を会合させること、
をさらに含んで成る方法。

【請求項 13】

前記多数のナノチューブが前記医療装置上で単一のナノチューブの層を形成する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

前記多数ナノチューブが担体内に存在し、且つ前記多数のナノチューブが少なくとも 1 つの治療薬と関連する、請求項 11 に記載の方法。 50

【請求項 15】

標的部位を処理する方法であって：

治療薬の少なくとも1つの分子と関連したナノチューブを標的部位へ運搬すること；及び

前記治療薬の1又は複数の分子を放出させるために前記ナノチューブを壊すこと、
を含んで成る方法。

【請求項 16】

前記ナノチューブを壊すことが前記ナノチューブと関連した医療装置を拡張することを含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

医療診断の方法であって：

患者の体内に多数のナノチューブを挿入すること；

前記多数のナノチューブを患者の体内の標的部位に置くこと；

前記多数のナノチューブを前記標的部位と会合させること；

前記多数のナノチューブを前記標的部位から取り除くこと；及び

前記多数のナノチューブを前記標的部位から取り除いた後にそれらを分析すること、
を含んで成る方法。

【請求項 18】

前記多数のナノチューブを会合させることが、前記標的部位に対して前記ナノチューブを押し付けること、及び前記ナノチューブを運ぶ医療装置を拡張することを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記多数のナノチューブを分析することが、前記ナノチューブの物理的配向を分析すること、及び前記標的部位から取り除かれた材料を分析することを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

体内に挿入するための大きさである医療装置を製造するための方法であって：

医療装置を調製すること；及び

医療装置と多数のナノチューブを会合させること、
を含んで成る方法。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の方法であって：

前記医療装置をナノチューブの溶液を含む容器に浸すこと、
をさらに含んで成る方法。

【請求項 22】

請求項 20 に記載の方法であって：

医療装置を前記多数のナノチューブと会合させるのと同時にそれを回転させること、
をさらに含んで成る方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、患者の体内で利用できる医療装置に対するコーティング又は表面処理としてナノチューブを使用することを対象とする。より具体的には、本発明は、医療装置の性能、診断能力又は有用性を強化するために、医療装置の少なくとも1つの表面にナノチューブを置き又は設置することを対象とする。いくつかの実施態様において、このナノチューブは、治療分子 (t h e r a p e u t i c)、何らかの担体又はその両方を用いて前処理されるか又は会合 (i n t e r f a c e) されることができる。

【背景技術】

【0002】

ナノチューブは、チューブ様の単層又は多層構造であり、ほとんどの場合炭素からなる

10

20

30

40

50

。ナノチューブは、典型的には、2，3ナノメートルの幅及び数ナノメートル又はたとえあっても数センチメートルの長さである。炭素から生成される場合、それらは金属又は半導体のように振る舞うことができ、それは銅よりも良く電気を伝導することができ、またダイヤモンドよりも良く熱を伝導することができ、そして既知の最も頑丈な金属に並ぶことができる。

【0003】

侵襲的医療処置とは、患者を診断又は治療するために医師が患者の体に物理的に侵襲する医療処置である。これらの処置は、心臓切開手術などの高い侵襲的処理から、バルーン血管形成又は内視鏡手術などの最小の侵襲的処置まで多岐に渡る。これらの各処置においては、その処置を実施するために、医師は一時的に又は永続的に医療装置を患者の体内に挿入し又は設置するだろう。これらの医療装置は、体内で物理的変化をするために、そして更なる診断又は分析を目的として体内の標的領域をサンプリングするために使用することができる。これらの目的で使用される典型的な医療装置としては、デリバリーカテーテル、吸引カテーテル、及びステントなどの医療用インプラントが挙げられる。

10

【発明の開示】

【0004】

発明の概要

体内医療装置のためのナノチューブ処理は、本発明の様々な実施態様において提供される。1つの実施態様において、医療器具が提供される。この器具は、患者への挿入のための大きさであることができ、そしてその表面の1つに連関(associate)された多数のナノチューブを有することができる。別の実施態様において、診断方法が提供される。この方法は、患者の体内に多数のナノチューブを挿入すること、患者の体内の標的部位に多数のナノチューブを置くこと、多数のナノチューブをその標的部位に会合させること、その標的部位から多数のナノチューブを取り除くこと、そしてそれらをその標的部位から取り除いた後に多数のナノチューブを分析することを含むことができる。別の実施態様において、体内に挿入するための大きさの医療装置を製造する方法を提供することができる。この方法は、医療装置を提供すること、そして多数のナノチューブを医療装置に会合させることを含むことができる。

20

【0005】

発明の詳細な説明

本発明は、様々な装置、システム、及び医療処置におけるナノチューブの使用を対象とする。図1は、本発明の実施態様に対するフローチャートである。図1のフローチャートにより描かれるプロセスにおいては、医療処置を実施するために、単層又は多層ナノチューブを会合させた医療装置が使用される。この実施態様においては、段階10で示されるように、単層又は多層のナノチューブの溶液が調製されるべきである。好ましい実施態様において、これらのナノチューブはカーボンナノチューブであるだろうが、他の材料も使用できる。これらの他の材料としては、ヌクレオチド、グアミン(guamine)及びシストシン(sytosine)を挙げることができる。いったん調製されると、段階11で示されるように、ナノチューブは事前選択された治療分子と会合することができる。次に、ポリマー担体が増えられると、ナノチューブ及び治療分子は担体と会合することができる。これは段階15において示される。いくつかの例において、ナノチューブ及び治療分子は、それらを担体に会合させる前に溶液から取り出す必要があるかもしれない、一方、他の例においては、これは必要ないかもしれない。反対に、もし担体を使用されないなら、段階15は飛ばされる。次に、段階16において、治療分子及びナノチューブを(そして、いくつかの例においては、担体も同様に)適用することができ、又は別の方法で医療装置と会合させることができる。その際、ナノチューブの層を装置の表面に形成させることができる。

30

40

【0006】

これらの実施態様で使用するのことができる医療装置は、ステント、大動脈フィルター、動脈瘤コイル、カテーテル、及び注射器具を含む。ナノチューブ及び治療分子を医療装置

50

に適用又は他の方法で会合させることは、医療装置をナノチューブ及び治療分子の容器に沈めること、ナノチューブ及び治療分子を医療装置に噴霧すること、又はいくつかの他の適用方法を使用することを含むことができる。さらに、これらの実施態様において、ナノチューブは装置全体又は装置のほんの一部分を覆うことができる。いったん医療装置が処理されると、段階 17 で示されているように、医療処置を実施するためにそれを使用することができる。

【0007】

図 2 は、本発明の別の実施態様の処理された挿入可能な医療装置の側断面図である。この実施態様における処理された挿入可能な医療装置 20 は、外側表面 25、内側表面 24、内部チャネル 26、及び壁又は支柱 23 を含む。この実施態様において、装置 20 の壁 23 の外側表面 25 を、ナノチューブ及び治療分子の単層で覆い、一方、壁 23 の内部表面 24 をナノチューブ及び治療分子の複数の層で処理した。この実施態様においては、ナノチューブと治療分子は、担体の利益無しに互いに会合している。従って、ナノチューブは、他の実施態様のように、ポリマー又は他の担体の中にはない。

10

【0008】

図 2 の医療装置 20 の外側表面 25 はナノチューブ及び治療分子の単層を有しているが、一方で、別の実施態様においては、この表面は全く処理されず、又はナノチューブ及び治療分子の多数の層若しくはナノチューブの層及びコーティングの層を有しているかもしれない。同様に、他の別の実施態様において、ナノチューブ及び治療分子の多数の層で示されている内側表面は、代わりにナノチューブ及び治療分子の単層だけや、ナノチューブの層及びコーティングの層を含むことができ、又は全くの全く処理されていないかもしれない。上記で示されるように、ここでの医療装置及び他の実施態様は、ステント、大動脈フィルター、動脈瘤コイル、カテーテル、及び注射器具を含むことができる。

20

【0009】

図 3 は、本発明の別の実施態様の処理された挿入可能な医療装置 30 の側面図である。この実施態様においては、装置 30 は外側表面 32 と壁又は支柱 33 を有し、ここで壁 33 は、ステント又はカテーテルで見られるように、内部チャネル又は内腔 35 を規定するのを助ける。この実施態様においては、ナノチューブ及び治療分子を装置の外側表面 32 の上だけに置く。さらに、手順の実施態様で説明されているように、ナノチューブ及び治療分子は、単に互いに単独で会合しているというよりはむしろポリマー担体内に含まれている。この実施態様におけるポリマー担体は、ナノチューブ及び治療分子の多数の層を含むことができ、そしてこれらのナノチューブ及び治療分子は、ポリマー担体の全体にわたって均一或いはランダムに置くことができる。

30

【0010】

図 4 は、本発明の別の実施態様の単層ナノチューブ運搬系の側面図である。図 4 においては、ナノチューブ運搬系 40 はナノチューブケージ 41 及びナノチューブケージ 41 内に含まれる治療分子 42 からなる。この実施態様においては、ナノチューブケージ 41 は、治療分子 42 を全て含むような大きさにされた。次に、この分子はナノチューブケージ 41 により運ばれ、そしていったんナノチューブが運搬され標的部位の付近に置かれると、この分子は標的部位で放出されうる。

40

【0011】

図 1 の実施態様で説明されるように、ナノチューブ及び治療分子が互いに会合すると、図 4 のナノチューブ運搬系 40 が作り出されうる。いったん作り出されると、体内に設置される医療装置を覆い又は包むために、このナノチューブ運搬系を使用することができる。いったん体内に入ると、治療分子 42 はナノチューブ運搬系 40 から周辺領域に放出されうる。或いは、ナノチューブが溶解され又は他の方法で壊され若しくはバラバラにされるまで、治療分子はナノチューブ 41 内に保持されうる。

【0012】

図 5 は、本発明の別の実施態様のナノチューブ運搬系の側面図である。図 5 においては、図 4 のように、ナノチューブ 51 内に治療分子 52 が全て含まれるというよりは、治療

50

分子 5 2 はナノチューブ 5 1 内にほんの部分的に保持される。従って、図に示すように、治療分子 5 2 の一部分がナノチューブ 5 1 内に存在し、同時に、治療分子 5 2 の比較的大部分はナノチューブ 5 1 の外側に存在する。

【 0 0 1 3 】

或いは、別の実施態様においては、治療分子の全てがナノチューブの外側に存在することができる。この実施態様においては、化学物質又は他の力をナノチューブを治療分子に関連させ又は付着させるために使用することができる。次に、いったんナノチューブが運搬部位に到達すると、治療分子が標的部位へ運搬された時にナノチューブを治療分子に関連させる化学物質又は他の力は壊されうる。

【 0 0 1 4 】

図 6 は、本発明の別の実施態様のナノチューブ運搬系 6 0 の側面図である。この実施態様においては、内部に治療分子 6 3 を含むナノチューブが壊され、半分の 6 1 及び 6 2 に分裂した。矢印 6 4 はナノチューブが切り裂かれた方向を示す。矢印 6 5 で示されるように、いったん分裂すると、ナノチューブ内の治療分子 6 3 がナノチューブから出て行く。従って、この実施態様において、ナノチューブは、治療分子との関連で、ケージとして作用しそしてその中に治療分子を保持するような大きさである。次に、ナノチューブにかけられた力がその構造耐用性を越えるとき、ナノチューブが壊れそしてその中の治療分子が周辺領域に放出される。

【 0 0 1 5 】

図 7 は、本発明の別の実施態様である。図 7 においては、診断方法が提供される。この実施態様においては、ナノチューブ診断器 (d i a g n o s t i c) 7 4 は標的領域 7 5 の付近に置かれ (矢印番号 7 1 により示されるように)、次にナノチューブ診断器 7 4 は標的領域 7 5 に追い立てられる (矢印 7 2 で示されるように)。次に、いったんナノチューブ診断器 7 4 が標的領域 7 5 に曝されると、それは試験及び分析のために標的領域 7 5 の周辺から離脱する。その際、ナノチューブ診断器 7 4 は、それが標的領域の輪郭をサンプリングし、吸収し、又は擬態することができるように、標的領域に曝される。標的領域に曝された後、標的領域の状態、組成又は形状を診断するために、ナノチューブ診断器はサンプリングされ、分析され又は調査されうる。

【 0 0 1 6 】

1 つの実施態様においては、ナノチューブ診断器 7 4 は、単層カーボンナノチューブで覆われたバルーンカテーテルの遠位末端であることができる。次に、これらのナノチューブは標的領域 7 5 (それは、疑わしい癌性の腫瘍又は他の異常でありうる) に向かって又は標的領域 7 5 の中に押し付けられることができ、ナノチューブが腫瘍付近に存在するか又は腫瘍と接触すると、それらは腫瘍の一部分を吸収し、つかみ、又は攻撃することができる。次に、腫瘍の一部分がそれに結合すると、バルーンカテーテルは取り除かれ、そして、標的領域をより良く理解し診断するために、ナノチューブ及びサンプルを含むその標的遠位末端を分析及び調査することができる。同様に、標的領域をより良く理解し診断するために、得られたプロファイルを分析できるように、ナノチューブは標的領域に順応することができる。さらに、標的領域のサンプルはナノチューブに付着することができ、そして分析される標的領域から取り除かれることができる。

【 0 0 1 7 】

図 8 は、本発明の別の実施態様のナノチューブで処理されたカテーテルの側面図である。この実施態様においては、カテーテル 8 1 の外部表面 8 3 はナノチューブ 8 2 で処理されそして覆われた。ナノチューブのこの層は、カテーテルの外側部分全て又はカテーテルのほんの一部分を覆うことができる。このナノチューブは単層の厚さであることができ、又は数層の厚さであることができる。さらに、ナノチューブは、カーボン又は他の材料であることができ、そして単層及び多層ナノチューブの両方であることができる。カテーテルの潤滑性又はカテーテルの水に対する親和性を含む他の外部特性のいくつかを改善するために、ナノチューブ 8 2 のこの層をカテーテル 8 1 の外部表面 8 3 の上に調製することができる。

10

20

30

40

50

【0018】

本発明と併せて使用する好ましい医療装置としては、カテーテル、血管カテーテル、バルーンカテーテル、ガイドワイヤー、バルーン、フィルター（例えば、大動脈フィルター）、血管ステント（例えば、P T E E（ポルテトラフルオロエチレン）被覆ステントなどの被覆ステントを含む）、ステントグラフト、脳ステント、脳動脈瘤フィルターコイル（G D C（G u g l i l m i 取り外し可能コイル）及び金属コイルを含む）、血管グラフト、心筋プラグ、ペースメーカー、ペースメーカーリード、心臓弁、並びに血管内舗装（p a v i n g）系、フィルターワイヤー、静脈弁、分岐部ステント、大動脈ステント及び本質的に血管系に使用することができる全ての装置が挙げられる。

【0019】

上記の実施態様に加えて、治療分子は、ナノチューブが時間をかけて分解し、ナノチューブから持続的に放出されることで、標的部位にある処理された医療装置において標的まで直接的に運搬されることができる。

【0020】

使用することができる治療分子は多く、薬剤活性成分、脂質、コンパクト化剤（ヒストンなど）、ウイルス（アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルス、レンチウイルス及び - ウイルスなど）、ポリマー、ヒアルロン酸、タンパク質、細胞などのキャリアベクターを有する及び有しない核酸であって標的配列を有し又は有しないものが挙げられる。

【0021】

本発明と併せて使用される治療剤の他の例としては、例えば、薬剤活性成分、タンパク質、細胞、オリゴヌクレオチド、リボザイム、アンチセンスオリゴヌクレオチド、DNAコンパクト化剤、遺伝子ベクター系（すなわち、核酸の取り込みと発現を可能にする任意の媒体）、核酸（例えば、組み換え核酸；裸のDNA、cDNA、RNA；ペプチド標的配列にさらに付着する、非感染性ベクター又はウイルスベクター中のゲノムDNA、cDNA又はRNA；アンチセンス核酸（RNA又はDNA）；及び膜輸送配列（「MTS」）及び単純ヘルペスウイルス-1（「VP22」）などのフェリータンパク質をコードする遺伝子配列を含むDNAキメラを含む）、並びに所望の適用に依存する多くの型から選択される、ウイルス、リボソーム及び陽イオン性ポリマー及び陰イオン性ポリマー及び中性ポリマーが挙げられる。

【0022】

ウイルスベクター又はウイルス源から得られるベクターの非制限的な例としては、アデノウイルスベクター、ヘルペス単純ベクター、パピロマベクター、アデノ随伴ベクター、レトロウイルスベクターなどが挙げられる。

【0023】

生物活性溶液の非制限的な例としては、ヘパリン、ヘパリン誘導体、ウロキナーゼ、及び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）などの抗血栓薬；プロブコール及びレチノイン酸などの抗酸化物質；血管形成剤、抗血管形成剤、血管形成因子及び抗血管形成因子；エノキサプリン（enoxaprin）、アンギオペプチン、ラバマイシン、アンギオペプチン、平滑筋細胞の増殖の障害が可能なモノクローナル抗体、ヒルジン、及びアセチルサリチル酸などの抗増殖剤；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、アセチルサリチル酸、及びメサラミンなどの抗炎症剤；ベラパミル、ジルチアゼム及びニフェジピンなどのカルシウム流入阻害剤；パクリタキセル、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、ドキソルビシン、ダウノルビシン、シクロスポリン、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、アンギオスタチン及びチミジンキナーゼ阻害剤などの抗腫瘍/抗増殖/抗有糸分裂剤；トリクロサン、セファロスポリン、アミノグリコシド、及びニトロフラントインなどの抗菌剤；リドカイン、ブピバカイン、及びロピバカインなどの麻酔薬；リンシドミン、モルシドミン、L-アルギニン、NO-タンパク質付加化合物、NO-炭水化物付加化合物、ポリマー又はオリゴマーNO付

10

20

30

40

50

加化合物などの酸化窒素 (NO) ドナー; 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、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、エノキサプリン、ヒルジン、ワルファリンナトリウム、ジクマロール、アルピリン、プロスタグランジン阻害剤、血小板阻害剤及びダニ (t i c k) 抗血小板因子などの抗凝固剤; 成長因子、成長因子受容体アンタゴニスト、転写活性剤、及び転写促進剤などの血管細胞成長促進剤; 成長因子阻害剤、成長因子受容体アンタゴニスト、転写抑制剤、翻訳抑制剤、複製阻害剤、阻害抗体、成長因子に対する抗体、成長因子及び細胞毒素から成る二機能分子、抗体及び細胞毒素からなる二機能分子などの血管細胞成長阻害剤; コレステロール低下剤; 血管拡張剤; 内因性血管作用メカニズムを妨げる物質; 抗アポトーシス B c l - 2 ファミリー因子及び A k t キナーゼなどの細胞死から防御する生存 (s u r v i v a l) 遺伝子; 並びにそれらの組み合わせが挙げられる。細胞はヒト由来 (自己の又は同種の) 又は動物源 (異種の) からのものであることができ、着目のタンパク質を挿入部位に運搬することが望まれる場合は、遺伝子操作が行われる。

10

【0024】

本発明の実施において有用なポリヌクレオチド配列としては、細胞によって取り出した後に治療効果を有する DNA 又は RNA 配列が挙げられる。治療用ポリヌクレオチドの例としては、アンチセンス DNA 及び RNA; アンチセンス RNA をコードする DNA; 或いは tRNA をコードする DNA 又は欠陥のある若しくは不完全な内因性分子を置き換える rRNA が挙げられる。ポリヌクレオチドは治療用タンパク質又はポリペプチドをコードすることもできる。ポリペプチドは、大きさ及びグリコシル化されるか否かに関わらず、ポリヌクレオチドの任意の翻訳産物であることが理解される。治療用タンパク質及びポリペプチドの主要な例としては、動物の欠陥のある若しくは不完全な種を補うことのできるタンパク質若しくはポリペプチド、又は体から有害な細胞を制限し若しくは取り除く毒作用の役割を果たすものが挙げられる。さらに、注射することができるポリペプチド若しくはタンパク質、又はその DNA を組み込むことができるポリペプチド若しくはタンパク質としては、酸性及び塩基性線維芽細胞成長因子、血管内皮成長因子、h i f - 1、表皮成長因子、形質転換成長因子 及び 、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、肝細胞成長因子並びにインスリン様成長因子を含む、血管新生因子及び血管形成を誘導する能力のある他の分子; 成長因子; C D K 阻害剤を含む、細胞周期阻害剤; p 1 5、p 1 6、p 1 8、p 1 9、p 2 1、p 2 7、p 5 3、p 5 7、R b、n F k B 及び E 2 F のおとり (d e c o y)、チミジンキナーゼ (「T K」) 並びにそれらの組み合わせ並びに悪性腫瘍の処置のための物質を含む細胞増殖を妨げるのに有用な他の物質を含む、抗再狭窄剤; 及びそれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。ポリペプチドとして又はこれらのポリペプチドをコードする DNA として調製することができる更に他の有用な因子としては、単球走化性タンパク質 (「M C P - 1」)、及び骨形態形成タンパク質 (「M B P」) のファミリーが挙げられる。既知のタンパク質としては、B M P - 2、B M P - 3、B M P - 4、B M P - 5、B M P - 6 (V g r - 1)、B M P - 7 (O P - 1)、B M P - 8、B M P - 9、B M P - 1 0、B M P - 1 1、B M P - 1 2、B M P - 1 3、B M P - 1 4、B M P - 1 5、及び B M P - 1 6 が挙げられる。現在のところ好ましい B M P としては、B M P - 2、B M P - 3、B M P - 4、B M P - 5、B M P - 6 及び B M P - 7 のいずれもがそうである。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、又はそれらの組み合わせとして、単独又は他の分子とともに調製することができる。或いは、又はさらに、B M P の上流又は下流の作用を誘導することのできる分子を提供することができる。このような分子としては、任意の「ヘッジホッグ」タンパク質、又はそれらをコードする DNA が挙げられる。

20

30

40

【0025】

本発明とともに使用されるコーティングは、様々なポリマー材料/薬剤マトリクスを含むことができる。これらは、例えば、液体ポリマー/薬剤混合物を形成させるために、溶媒の不在下で、薬剤を液体ポリマーと混合させることにより形成させることができる。混

50

合物の硬化は、典型的には *in situ* で起こる。硬化を促進させるために、それらの適用の前に、架橋剤又は硬化剤を混合物に加えることができる。ポリマー/薬剤液体混合物への架橋剤又は硬化剤の添加は、それらの適用の前に混合物が過度に硬化することを避けるために、混合物の適用よりも過度に前過ぎてはならない。内腔表面に適用した後にポリマー/薬剤混合物を、紫外線などの放射線若しくはレーザー光、熱にさらすことによって、又は混合物を内腔表面に適用した部位において水などの代謝流動体を接触させることによって、硬化は *in situ* で起こりうる。本発明と併せて使用されるコーティング系においては、ポリマー材料は生体吸収性又は生体安定性のいずれかであることができる。液体として処方することができる本明細書中に記載の任意のポリマーは、ポリマー/薬剤混合物の形成に用いることができる。

10

【0026】

本発明において使用されるコーティングは、親水性又は疎水性であることができ、そして、ポリカルボン酸、酢酸セルロース及び硝酸セルロースを含むセルロースポリマー、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、架橋されたポリビニルピロリドン、マレイン酸無水物ポリマーを含むポリ無水物、ポリアミド、ポリビニルアルコール、EVAなどのビニルモノマーのコポリマー、ポリビニルエーテル、ポリビニル芳香族化合物、ポリエチレンオキシド、グリコサミノグリカン；多糖類、ポリエチレンテレフタレートを含むポリエステル、ポリアクリルアミド、ポリエーテル、ポリエーテルスルホン、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ポリエチレン及び高分子量のポリエチレンを含むポリアルキレン、ポリテトラフルオロエチレンを含むハロゲン化ポリアルキレン、ポリウレタン、ポリオルトエステル、タンパク質、ポリペプチド、シリコン、シロキサンポリマー、ポリ乳酸、ポリグリコール乳酸、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸吉草酸塩並びにそれらの混合物及びコポリマー並びに他の生分解性、生体吸収性及び生体安定性ポリマー及びコポリマーから成る群から選択することができる。ポリウレタン分散物（BAYHROL（登録商標）、など）、及びアクリルラテックス分散物などのポリマー分散物からのコーティングも、本発明の範囲内である。ポリマーは、例えば、タンパク質、ポリマー、フィブリン、コラーゲン及びその誘導体、セルロース、でんぷん、デキストラン、アルギン酸などの多糖類及びこれらの多糖類の誘導体、細胞外マトリクス成分、ヒアルロン酸、又は別の生物学的物質若しくはこれらの任意の適切な混合物であることができる。本発明の1つの実施態様において、好ましいポリマーはポリアクリル酸であり、HYDROPLUS（登録商標）（Boston Scientific Corporation、マサチューセッツ州、ネイティック）として入手可能であり、そしてこれは米国特許第5,091,205号で説明されている。米国特許第5,091,205号は、1又は複数のポリイソシアン酸塩で覆われた医療装置を説明しており、その装置は体液に曝露されるとすぐに滑らかになる。本発明の別の好ましい実施態様においては、ポリマーはポリ乳酸及びポリカプロラクトンのコポリマーである。

20

30

【0027】

本発明の様々な実施態様が説明されてきたが、他の実施態様も有望である。例えば、インプラントに刻み目を入れ又は溝を彫ることで、ナノチューブ処理をそこに設置することができる。次に、これらの溝又は刻み目を覆い、それによりナノチューブ処理の個々のバット又はチャンネルを作り出すことができる。

40

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】図1は、本発明の実施態様で使用方法のフローチャートである。

【図2】図2は、本発明の別の実施態様の処理された医療用インプラントの側断面図である。

【図3】図3は、本発明の別の実施態様の処理された医療用インプラントの側断面図である。

【図4】図4は、本発明の別の実施態様のナノチューブの側面図である。

50

【図5】図5は、本発明の別の実施態様のナノチューブの側面図である。

【図6】図6は、本発明の別の実施態様の壊されたナノチューブの側面図である。

【図7】図7は、本発明の別の実施態様の診断手順を実施するためにとることができる段階の側面図である。

【図8】図8は、本発明の別の実施態様の処理された医療用インプラントの側面図である。

【図1】

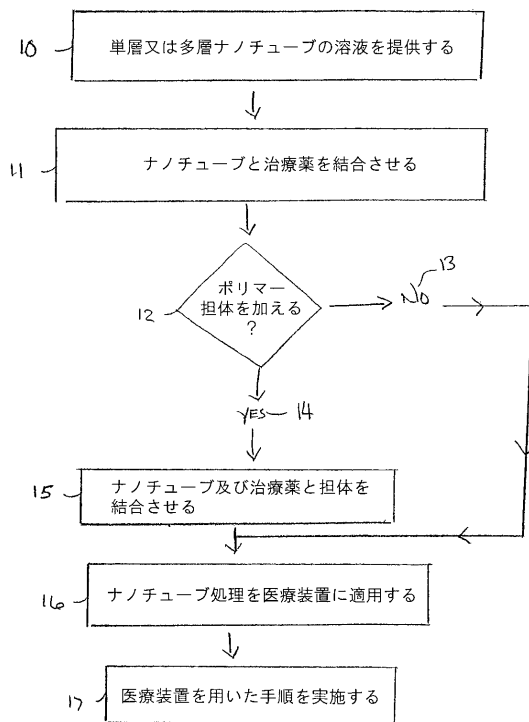


Fig. 1

【図2】

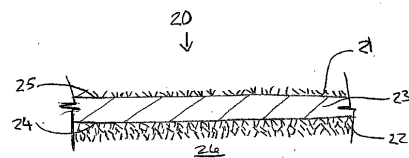


Fig. 2

【図3】

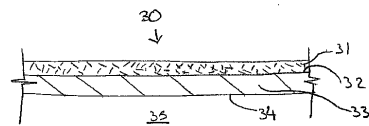


Fig. 3

【図4】

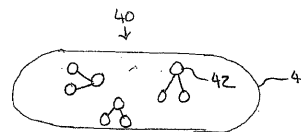


Fig. 4

【 図 5 】

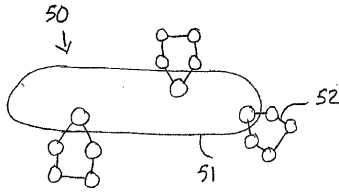


Fig. 5

【 図 8 】

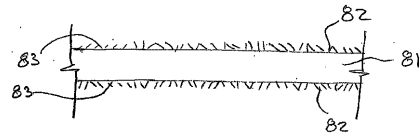


Fig. 8

【 図 6 】

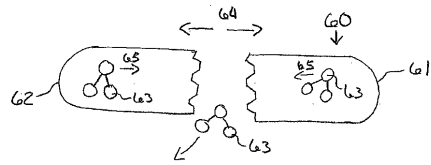


Fig. 6

【 図 7 】

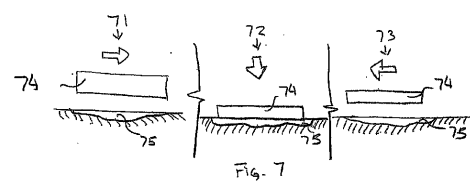


Fig. 7

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC1/US2004/034351

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61L29/10	A61L29/16 A61L31/08 A61L31/16 A61K9/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 A61L A61K		
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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, COMPENDEX, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/049495 A1 (KUTRYK MICHAEL JOHN BRADLEY ET AL) 25 April 2002 (2002-04-25) paragraphs '0023!', '0059!', '0062!'; claims 1,25,47,50	1-22
X	WO 02/080996 A (HERBST, FRANZ; KLEIN, CHRISTOPH) 17 October 2002 (2002-10-17) claims 1-3,9,10,20-22,39-41; examples I-IV	1-16, 20-22
X	US 2003/104028 A1 (HOSSAINY SYED F.A ET AL) 5 June 2003 (2003-06-05) claims 11,2,8,9; example 3	1-16, 20-22
X	WO 99/64085 A (HERBST, FRANZ; KALATCHEV, ALEXEI) 16 December 1999 (1999-12-16) claims 31-34; examples 1-3,5	1-16, 20-22
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
15 February 2005		01/03/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Laffargue-Haak, T

Form PCT/ISA 210 (continued sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In — lational Application No
PCT/US2004/034351

C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LOBENBERG R: "Smart materials: applications of nanotechnology in drug delivery and drug targeting" IEEE, 20 July 2003 (2003-07-20), pages 82-83, XP010650299 the whole document	15,16
X	JAIN K K: "NANODIAGNOSTICS: APPLICATION OF NANOTECHNOLOGY IN MOLECULAR DIAGNOSTICS" EXPERT REVIEW OF MOLECULAR DIAGNOSTICS, FUTURE DRUGS, LONDON, GB, vol. 3, no. 2, 20 July 2003 (2003-07-20), pages 153-161, XP008038849 ISSN: 1473-7159 the whole document	17-19
X	JORDAN A: "Nanotechnology - A new concept for diagnosis and therapy of malignant tumors" ONKOLOGE 2001 GERMANY, vol. 7, no. 10, 2001, pages 1073-1081, XP002317766 ISSN: 0947-8965 the whole document	17-19
P,X	WO 03/092763 A (DUKE UNIVERSITY; TOONE, ERIC J; STAMLER, JONATHAN S) 13 November 2003 (2003-11-13) claims 1-,17-21,31-38	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2004/034351

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002049495	A1	25-04-2002	US 2003229393 A1	11-12-2003
			US 2005025752 A1	03-02-2005
			AU 4573401 A	24-09-2001
			CA 2400319 A1	20-09-2001
			CN 1418115 T	14-05-2003
			EP 1263484 A1	11-12-2002
			JP 2003526477 T	09-09-2003
			WO 0168158 A1	20-09-2001
WO 02080996	A	17-10-2002	WO 02080996 A1	17-10-2002
US 2003104028	A1	05-06-2003	NONE	
WO 9964085	A	16-12-1999	AU 1877799 A	30-12-1999
			WO 9964085 A1	16-12-1999
			EP 1087799 A1	04-04-2001
			JP 2002517285 T	18-06-2002
WO 03092763	A	13-11-2003	EP 1501563 A1	02-02-2005
			WO 03092763 A1	13-11-2003

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 2/24 (2006.01)

A 6 1 F 2/24

(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, IT, LU, MC, 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100145436

弁理士 小池 慎太郎

(72)発明者 オルセン, グレグ

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 3 3 0, エルク リバー, ケント ストリート ノース ウエスト 1 8 0 0 4

Fターム(参考) 4C081 AC08 AC09 CE02 CF162 DC03 EA06

4C097 AA15 AA27 BB01 CC03 DD06 FF04 MM05

4C167 AA01 AA50 BB05 BB06 FF01 FF05 GG16 GG50