

(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2009-502345

(P2009-502345A)

(43) 公表日 平成21年1月29日(2009.1.29)

(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 Z 4 C 0 8 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 27 頁)

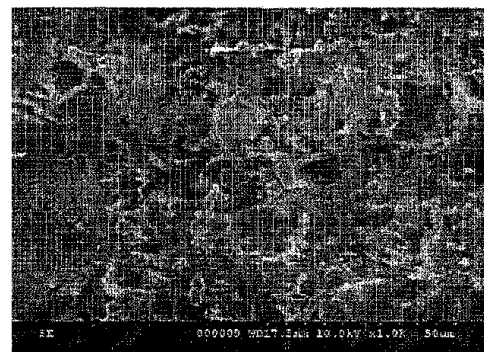
(21) 出願番号	特願2008-524119 (P2008-524119)	(71) 出願人	505003528
(86) (22) 出願日	平成18年7月26日 (2006. 7. 26)		カーディアック・ペースメーカーズ・イン
(85) 翻訳文提出日	平成20年1月10日 (2008. 1. 10)		コーポレーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/029067		アメリカ合衆国・5 5 1 1 2・ミネソタ州
(87) 国際公開番号	W02007/016182		・セントポール・ハムライン アベニュー・
(87) 国際公開日	平成19年2月8日 (2007. 2. 8)		ノース・4 1 0 0
(31) 優先権主張番号	11/191, 868	(74) 代理人	100064621
(32) 優先日	平成17年7月28日 (2005. 7. 28)		弁理士 山川 政樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100098394
			弁理士 山川 茂樹
		(72) 発明者	バヴァロ, ヴィンセント・ピー
			アメリカ合衆国・9 2 5 9 2・カリフォル
			ニア州・テマクラ・ヴィア アラマ・4 2
			9 5 2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 潤滑な溶出ポリマーブレンド及びそれから作られるコーティング

(57) 【要約】

本発明は、薬剤溶出ポリマーブレンドに関する。より詳しくは、本発明は、薬剤溶出速度が、ポリマーブレンドを架橋することによって制御される、内部に組み込まれる薬剤溶出ポリマーブレンドを有する医療機器に関する。一旦形成されると、ポリマーブレンドは、それ自体によって、又は他の材料と組み合わせて、医療機器を作成するために使用できる。薬剤又は他の生物活性物質は、医療機器形成前、形成中又は形成後に作用剤を含む溶液中にポリマーブレンドを浸すことによって、ブレンドに付加できる。あるいは、薬剤又は作用剤は、ブレンド形成前又はブレンド形成中に、ポリマーブレンドのポリマーの1つに付加できる。同様に、ポリマーブレンドは、選択された薬剤又は生物活性物質を付加する前又は後に、架橋できる。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ガイドワイヤ本体と、

前記ガイドワイヤ本体の少なくとも一部にわたり配置されたコーティングとを含む、薬剤溶出コーティングを有するガイドワイヤであって、

コーティングが、約 100,000 ~ 約 8,000,000 の分子量を有するポリエチレンオキシドと、ポリウレタンとのブレンドであり、ブレンドが、60 重量%までのポリエチレンオキシドを含み、コーティングが、ブレンドに付加された生物活性物質を更に含むガイドワイヤ。

【請求項 2】

ブレンドは、生物物質が付加される前に架橋される電子ビームである請求項 1 に記載のガイドワイヤ。

【請求項 3】

ブレンドが、約 40% のポリエチレンオキシドを含む請求項 1 に記載のガイドワイヤ。

【請求項 4】

ポリエチレンオキシドが、約 1,000,000 の分子量を有する請求項 1 に記載のガイドワイヤ。

【請求項 5】

生物活性物質が、ステロイドである請求項 1 に記載のガイドワイヤ。

【請求項 6】

前記ガイドワイヤ本体の少なくとも一部にわたり配置された第 2 コーティングを更に含み、コーティングが、約 100,000 ~ 約 8,000,000 の分子量を有するポリエチレンオキシドと、ポリエーテルポリウレタンとのブレンドであり、ブレンドが、60 重量%までのポリエチレンオキシドを含み、コーティングが、ブレンドに付加された生物活性物質を更に含む請求項 1 に記載のガイドワイヤ。

【請求項 7】

分子量が約 100,000 ~ 約 8,000,000 であるポリエチレンオキシドと、ポリウレタンとが細かく分散され、かつ実質的に均一のポリマーブレンドであって、60 重量%までのポリエチレンオキシドを含むブレンドを調製することと、

少なくとも一部が、ポリマーブレンドを含む医療機器を形成することと、

ブレンドに生物活性物質を付加することとを含む所望の期間にわたって生物活性物質を放出する医療機器を形成する方法。

【請求項 8】

ポリマーブレンドを調製することが、約 200,000 ~ 7,000,000 の分子量のポリエチレンオキシドを使用してポリマーブレンドを調製することを含む請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

生物活性物質を付加することが、

生物活性物質を含む溶液に医療機器を曝し、それにより溶液がポリマーブレンドと接触することと、

所望量の生物活性物質が、ポリマーブレンドに保持されるように医療機器を乾燥させることを更に含む請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

生物活性物質を付加する前又は後にポリマーブレンドを架橋することを更に含む請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

ポリマーブレンドを調製することが、約 40% のポリエチレンオキシドを含むポリマーブレンドを調製することを含む請求項 7 に記載の方法。

【請求項 12】

ポリマーブレンドを調製することが、約 1,000,000 の分子量のポリエチレンオ

10

20

30

40

50

キシドを使用してポリマーブレンドを調製することを含む請求項 7 に記載の方法。

【請求項 13】

分子量が約 100,000 ~ 約 8,000,000 であるポリエチレンオキシドと、ポリウレタンとが微細に分散し、かつ実質的に均一な第 2 ポリマーブレンドであって、60 重量%までのポリエチレンオキシドを含むブレンドを調製することと、

第 2 ポリマーブレンドを医療機器に組み込むこととを更に含む請求項 7 に記載の方法。

【請求項 14】

約 100,000 ~ 約 8,000,000 の分子量を有するポリエチレンオキシドと、ポリウレタンとが細かく分散されたブレンドを含み、ブレンドが、約 60 重量%までのポリエチレンオキシドを含み、ブレンドが、生物活性物質を含み、溶媒に曝されると生物活性物質が放出される薬剤溶出ポリマー。

10

【請求項 15】

ブレンドが、架橋された電子ビームである請求項 14 に記載の薬剤溶出ポリマー。

【請求項 16】

ポリマーブレンドが、約 40%のポリエチレンオキシドを含む請求項 14 に記載の薬剤溶出ポリマー。

【請求項 17】

ポリエチレンオキシドが、約 500,000 ~ 2,000,000 の分子量を有する請求項 14 に記載の薬剤溶出ポリマー。

【請求項 18】

ポリマーブレンドが、2つ以上の機能部位を有する架橋剤を更に含む請求項 14 に記載の薬剤溶出ポリマー。

20

【請求項 19】

潤滑なポリマーが、医療機器に組み込まれる請求項 14 に記載の薬剤溶出ポリマー。

【請求項 20】

約 100,000 ~ 約 8,000,000 の分子量を有するポリエチレンオキシドと、ポリエーテルブロックアミドとが細かく分散されたブレンドを含み、ブレンドが、約 60 重量%までのポリエチレンオキシドを含み、ブレンドが、生物活性物質を含み、溶媒に曝されると、生物活性物質が放出される薬剤溶出ポリマー。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬剤溶出ポリマーに関する。より詳しくは、本発明は、内部に組み込んだ薬剤溶出ポリマーブレンドを有する医療機器に関する。その薬剤溶出速度は、ポリマーブレンドを架橋することと、ポリマーブレンドの成分の比を制御することとの組み合わせによって制御される。

【背景技術】

【0002】

丸剤と注射が必ずしも薬剤投与のための最良の投与方法とは限らないと、認識されている。一定の薬物投与を得るためには、丸剤と注射では時に困難なことがある。その上、患者が指示を遵守しないことも、問題である。従って、薬剤被覆スtentや、ポートを通して薬剤を投与するように設計されたリードと電極のような、他の薬物投与方法が実現されている。

40

【0003】

薬剤を本来の位置で直接投与するための機器及び材料を開示した特許には、例えば Leong に交付された特許文献 1 や、Di Domenico 他に交付された特許文献 2 を含み、両件は、その教示及び開示事項全体が、本明細書に参考として組み込まれる。Leong において、ポリ(ホスホエステル-ウレタン)組成物は、ポリマーの生分解により薬剤を放出する。Leong の他の特許には、特許文献 3 と 4 を含み、両件は、その教示及び開示事項全体が、本明細書に参考として組み込まれる。Di Domenico にお

50

いて、薬剤は、固体材料を形成するために硬化される前にポリマーマトリックスに固定される。次に薬剤は、体内に挿入されると、ポリマーから放出される。薬物投与機器を開示する他の特許には、S t o k e sの特許文献5を含み、その教示及び開示事項全体が、参考として組み込まれる。S t o k e sにおいて、ステロイドが、電極の表面を通して延びている、遠位に対向する1つ以上のポートを通して投与される。

【0004】

この性質の薬物投与機器の使用における重要な検討材料は、選択された薬剤又は生物活性物質の放出速度である。有効治療量の薬剤が、所望の期間、コーティングから放出されることが望ましい。体内への挿入直後の高い放出速度である、バースト放出は、多くの状況において望ましくなく、かつ持続的な問題となるであろう。バースト放出は、望ましくない量の薬剤を短い時間フレームにわたって放出することにより薬剤を「浪費する」ことになる。教示及び開示事項全体に関して、本明細書に参考として組み込まれるY a n g他の特許文献6は、異なる放出速度によって2つのポリマーを混合し、かつそれらを単層に組み込むことによってこの問題を取扱っている。しかしながら、各成分は、薬剤を吸収し、かつその後には薬剤を放出するために個別に相溶性でなければならなかった。

10

【0005】

ポリマー材料からの薬剤の放出メカニズムは、組み込まれるポリマー材料と薬剤の性質によって決まる。薬剤は、ポリマーを通してポリマーと流体の界面に、そして次に流体に拡散する。体内への放出は、ポリマー材料が薬剤で腐食され、ポリマー材料が劣化することによって起きる。

20

【0006】

【特許文献1】米国特許第5,176,907号明細書

【特許文献2】米国特許第4,972,848号明細書

【特許文献3】米国特許第5,194,581号明細書

【特許文献4】米国特許第5,256,765号明細書

【特許文献5】米国特許第4,711,251号明細書

【特許文献6】米国特許第6,258,121号明細書

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0007】

30

本発明は、ガイドワイヤ本体と、前記ガイドワイヤ本体の少なくとも一部にわたり配置されたコーティングとを含む、薬剤溶出コーティングを有するガイドワイヤであって、コーティングが、約100,000~約8,000,000の分子量を有するポリエチレンオキシドと、ポリエーテルブロックアミドとのブレンドであり、そのブレンドは、60重量%までのポリエチレンオキシドを含み、コーティングが、ブレンドに付加された生物活性物質を更に含むガイドワイヤを含む。

【0008】

所望の期間にわたって生物活性物質を放出する医療機器を形成する本発明の方法のもう1つの実施態様は、分子量が約100,000~約8,000,000であるポリエチレンオキシドと、ポリエーテルブロックアミドとが細かく分散されたブレンド、実質的に均一のポリマーブレンドであって、60重量%までのポリエチレンオキシドを含むブレンドを調製することを含み、少なくとも一部がポリマーブレンドを含み、ブレンドに生物活性物質を付加することを含む。

40

【0009】

薬剤溶出ポリマーのもう1つの実施態様は、約100,000~約8,000,000の分子量を有するポリエチレンオキシドとポリウレタンとが細かく分散されたブレンドを含み、ブレンドが、約60重量%までのポリエチレンオキシドを含み、ブレンドが、生物活性物質を含み、それにより生物活性物質が溶媒に曝露されよう放出される。

【0010】

複数の実施態様が開示されているが、本発明の更に他の実施態様は、本発明の例証とな

50

る実施態様を示し、かつ記載する以下の詳細な説明から当業者にとって明らかになる。本発明は、全てが本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、種々の明白な態様で修正が可能である。従って、図面及び詳細な説明は、性質が例証的であるとみなされるべきであり、限定的であるとみなされるべきでない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明は、潤滑な親水性薬剤溶出ポリマーブレンドの配合及び製造方法、及びそれを組み込んだ医療機器である。潤滑な親水性薬剤溶出ポリマーブレンドは、「ポリブレンド」「親水性薬剤溶出ポリブレンド」又は「潤滑な薬剤溶出ポリマー」と呼ばれることがある。その上、ポリブレンドは、架橋及び適切な水性溶媒に曝された後、ヒドロゲルと呼ばれることがある。ヒドロゲルは、粒子が水性溶媒中で分散するが、ゲルが溶液にその構造を少しだけ失うか、少しも失わないコロイドゲルである。

10

【0012】

ポリブレンドは、薬剤吸収及び薬剤溶出特性を有する潤滑な水溶性ポリマーと、不溶性ポリマーとの組合せを含む。2つのポリマーは、微細に分散したポリブレンドを形成するために、溶融混合され、かつ凝固する。本発明のポリブレンドは、押出、同時押出、射出成形又はダイフォーミングによって形成された医療機器にコーティングを提供するために使用できるか、又は更なる実施形態において、ポリブレンドは、浸漬被覆によって医療機器に直接被覆できる。本発明のポリブレンドを使用して形成されたコーティングの実施形態は、以前に教示されたコーティングと比較して強固であり、かつ優れた性能が可能である。認識できるように、潤滑な親水性薬剤溶出ポリブレンドは、あらゆるタイプの下層構造品又はフレームワークによって形成され、又はその上に形成される。

20

【0013】

医療機器は、例えばガイドワイヤ、カテーテル、カテーテル先端部、シース、管、リードジャケットとリング、成形品等のような物品を含む。薬剤溶出ポリブレンドの潤滑性質が、摩擦力減少に影響を及ぼすので、本発明のポリブレンドの組み込みが、挿入の間、身体への損傷を減少することに役立つ。その上、コーティングの薬剤溶出性は、薬剤や他の生物活性物質を投与するための部位に特異的な機器と方法を提供する。かかる医療機器は、同様に血液凝固を減少させることに役立つ。ポリブレンドは、潤滑な薬剤溶出ポリマーが、構造（又はマトリックス）ポリマー中に捕獲されるので、使用中放出又は摩耗しない。

30

【0014】

潤滑な薬剤溶出水溶性ポリマーの選択は、多数の要因に依存する。潤滑な薬剤溶出ポリマーは、構造ポリマー中で部分的に混和性であるが、完全に混和性でない。潤滑なポリマーが、完全に混和性であるよりもむしろ部分的にのみ混和性である時、最終ポリブレンドは、ポリブレンド全体に分散された水溶性物質のポケットを維持する。水溶性ポリマーは、構造ポリマーよりも低い融点を有し、かつそれ故に所与の温度で低い粘度を有する。低い粘度の水溶性ポリマーは、ポリブレンドの外面向かって移動する可能性が高い。その上、水溶性親水性物質は、水中でそれ自体の重量の何倍もを吸収することができる。

40

【0015】

分子量は、最終化合物の潤滑性及び／又は薬剤吸収性と溶出性に影響を与えることがあり、そのためポリマー選択の要因である。押出用樹脂は、より高い分子量であっても良く、かつそれ故により高い溶融強度を有し、かつより容易に加工される溶融流動性を有するであろう。

【0016】

潤滑な親水性薬剤溶出ポリマーには、ポリエチレンオキシド（PEO）を含む。ポリプロピレンオキシド（PPO）、ポリエチルオキサゾロン、ポリエチルビニルアルコール（EVOH）、ポリエチルビニルアセテート（EVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、セルロースポリマーのような他の潤滑性材料が組み込まれても良く、かつ当業者に公知の他の潤滑な水溶性ポリマーが組み込まれても良い。

50

【 0 0 1 7 】

構造ポリマーには、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステル、オレフィン由来コポリマー、ポリエチレン、高密度ポリエチレン (H D P E)、天然及び合成ゴム、スチレニクス(styrenics)、熱可塑性エラストマー、その他の特殊ポリマーを含むことができる。ポリアミドには、N y l o n (登録商標) 1 2 及び 1 1、P e b a x (登録商標)、V e s t a m i d (登録商標) 樹脂のようなホモポリマーやコポリマーを含む。N y l o n (登録商標) 1 1 及び N y l o n (登録商標) 1 2 コポリマーは、ショア硬度が約 8 0 D ~ 2 0 D の範囲である。P e b a x は、A r k e m a、P h i l a d e l p h i a、P a . に
10
よって製造されるポリエーテルブロックアミドであり、かつ種々のジュロメータで利用できる。ポリウレタンには、P e l l e t h a n e (登録商標) 又は T e x i n のようなポリエステルウレタンやポリエーテルウレタンを含む。1つの構造ポリマーは、約 7 5 D ~ 9 0 A のショア硬度を有するポリエーテルウレタンを含む。ポリエステルは、H y t r e l (登録商標) 及び A r n i t e l (登録商標) のような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、コポリエステルを含む。ゴムは、シリコーン又は S a n t o p r e n e (登録商標) を含む。熱可塑性エラストマーは、K r a t o n (登録商標) のような市販の材料を含む。

【 0 0 1 8 】

ポリブレンド中の異なるポリマーの比は、膨張や水和速度を制御するのに役立つ。更に、所定量でポリブレンドを架橋することは、水和速度とポリブレンドの膨張を制御する。
20
架橋は、P E O とそれ自体の間、P e b a x とそれ自体及び / 又は P e b a x にグラフトする P E O の間であっても良い。更なる実施形態において、例えば I r g a n o x B 2 2 5 又は 1 0 9 8 のような安定剤がポリマーブレンドに含まれてもよい。ポリマーブレンドは、追加の安定剤、薬剤、混合助剤、流動助剤、可塑剤、熱安定剤、抗菌剤等のような他の好適な材料を含むように配合できる。更なる実施形態において、他の酸化防止剤、又は他のタイプの添加剤も、利用できる。

【 0 0 1 9 】

本発明の 1 つのポリブレンドは、約 3 0 ~ 約 6 0 重量 % の P E O を含むことができる。ポリブレンドは、更に 3 5 ~ 5 0 %、4 0 ~ 5 0 % の P E O、又は特に約 4 0 % の P E O を含むことができる。好ましくは P E O は、1 0 0 , 0 0 0 分子量よりも大きい。P E O は、約 2 0 0 , 0 0 0 ~ 約 8 , 0 0 0 , 0 0 0、特には約 5 0 0 , 0 0 0 ~ 2 , 0 0 0 , 0 0 0、又は特には約 1 , 0 0 0 , 0 0 0 の分子量を含むことができる。なおも更なる実施形態において、ポリブレンドは、押出中に、又は低い重量 % の親水性ポリマーを有する材料を形成するための他の医療機器形成工程中に希釈できる。
30

【 実施例 】

【 0 0 2 0 】

(実施例 1)

7 , 0 0 0 , 0 0 0 の分子量を有する P E O (D o w W S R 3 0 3) が、親水性ポリマーとして選択され、かつ P e b a x 7 2 D が、構造ポリマーとして選択された。最終親水性ポリマーブレンドは、P E O を 4 0 重量 % 含んだ。

【表 1】

ステップ	設定
樹脂乾燥工程	
乾燥温度	170° F (Pebax) / 60°C (PEO)
乾燥時間	4時間
フィーダパラメータ	
PEO (分子量7百万)	70グラム/分
Pebax 72D	93グラム/分
押出機パラメータ	
ゾーン#1	320° F
ゾーン#2	355° F
ゾーン#3	375° F
ゾーン#4	375° F
ダイゾーン (#5)	375° F
スクリー速度	200回転/分
押出機応答	
駆動トルク	72%
押出機出力	22ポンド/時
ダイ圧力	350 psi
溶融温度	373° F
加工水温	
ロール温度	45° F
冷却器温度	45° F
ペレット化工程	
ベレタイザ速度	210回転/分

10

20

【0021】

ポリエーテルブロックアミドは、最初に 170° F (約 76.7) で 4 時間乾燥させた。PEO は、60 、真空炉 (< 25 ミリバール) 内で 4 時間乾燥させた。本実施例及び以下の実施例全体における乾燥時間は、おおよその記載された時間かそれ以上である。ポリマー材料は次に、配合押出機に加えるために、フィーダ制御機器によって制御される 2 つのフィーダに別個に付加された。配合押出機は、Werner and Pfliederer ZSK 30 共回転二軸スクリー押出機であった。押出機は、一方が分散的であり、かつ一方が分配的である、各々が 6 つの要素を有する 2 つの混合ゾーンを含む低剪断 / 低エネルギースクリーを備えた。選択されたスクリーのアスペクト比は、30 : 1 の長さ : 直径であり、かつモジュール搬送及び混合要素を含む。

30

【0022】

PEO フィーダは、70 グラム / 分に設定され、かつ Pebax フィーダは、93 グラム / 分に設定された。混合パレルは 4 つの加熱ゾーンを含む。種々の加熱ゾーン及びスクリーのタイプと速度は、材料が、ダイを通過する前に混合され、均質化されることを可能にした。パレルの温度ゾーンは、320 ~ 375° F (約 160 ~ 190) の範囲である。押出機応答は、72 % の駆動トルクを有し、かつ押出機出力は、毎時 22 ポンドであった。ダイ温度は、375° F (約 190) に設定され、かつダイ圧力応答は、350 psi に設定された。ダイ温度ゾーンと圧力は、所望のストランド粘度を確保するように制御される。材料がダイを通過する時の材料の伸長粘度 (すなわち溶融強度) は、生成されたポリブレンドストランドが、適切に冷却されるまでその形状を維持するように、調節された。

40

【0023】

本実施形態において、直径 0.180 " インチ (約 4.6 mm) の 4 つの孔を有するダイが、ポリブレンドを 4 つの同時発生ストランドに形成するために使用された。押出されたポリブレンドストランドは、次に引き伸ばされ、かつ冷却ローラ上で冷却された。各ス

50

トランドは、ペレット化される前に 0.100" (約 2.54 mm) に引き伸ばされた。冷却水 / グリコール溶液 (1 : 1) が、各ローラを冷却したが、本実施形態において、水は、冷却工程中に親水性ポリブレンドに触れなかった。利用した冷却ロールは、Davis Standard 実験室用 3 ロールスタックシート押出ローラであった。ペレタイザは、Gala ストランドペレタイザであった。

【0024】

一旦溶融ストランドが凝固すると、ポリマーブレンドは、210 回転 / 分に設定されたペレタイザによってペレットに細断 / 切断された。

【0025】

(実施例 2)

7,000,000 の分子量を有する PEO が、親水性ポリマーとして利用され、かつ Pebax 72D が、構造ポリマーとして選択された。最終親水性ポリマーブレンドは、PEO を 40 重量 % 含んだ。

【表 2】

ステップ	設定
樹脂乾燥工程	
乾燥温度	PEO - 真空により 50℃ Pebax - 乾燥剤強制空気により 160° F
乾燥時間	12 時間
フィーダパラメータ	
PEO (分子量 7 百万)	50 グラム / 分
Pebax 72D	75 グラム / 分
押出機パラメータ	
ゾーン #1	320° F
ゾーン #2	355° F
ゾーン #3	370° F
ゾーン #4	360° F
ダイゾーン (#5)	360° F
スクリー速度	152 回転 / 分
押出機応答	
駆動トルク	79%
押出機出力	16.5 ポンド / 時
ダイ圧力	500 psi
加工水温	
ロール温度	32° F
冷却器温度	32° F
ペレット化工程	
ペレタイザ速度	160 回転 / 分

【0026】

(実施例 3)

次の実施例は、7,000,000 の分子量を有する PEO と、Pebax 72D を利用した。最終親水性ポリマーブレンドは、PEO を 60 重量 % 含んだ。

【表 3】

ステップ	設定
樹脂乾燥工程	
乾燥温度	PEO - 真空により50℃ Pebax - 乾燥剤強制空気により160° F
乾燥時間	24時間/24時間
フィーダパラメータ	
PEO(分子量7百万)	75.0グラム/分
Pebax 72D	50.0グラム/分
押出機パラメータ	
ゾーン#1	320° F
ゾーン#2	355° F
ゾーン#3	370° F
ゾーン#4	360° F
ダイゾーン(#5)	360° F
スクリュウ速度	175回転/分
押出機応答	
駆動トルク	81%
押出機出力	16.5ポンド/時
ダイ圧力	680 psi
加工水温	
ロール温度	32° F
冷却器温度	32° F
ペレット化工程	
ペレタイザ速度	130回転/分

10

20

【0027】

(実施例4)

1,000,000の分子量を有するPEO(Dow WSR N12K)が、親水性ポリマーとして利用され、かつPebax 72Dが、構造ポリマーであった。最終親水性ポリマーブレンドは、PEOを40重量%含んだ。

30

【表 4】

ステップ	設定
樹脂乾燥工程	
乾燥温度	PEO - 真空により50℃ Pebax - 乾燥剤強制空気により160° F
乾燥時間	12時間
フィーダパラメータ	
PEO(分子量1,000,000)	50グラム/分
Pebax 72D	75グラム/分
押出機パラメータ	
ゾーン#1	320° F
ゾーン#2	355° F
ゾーン#3	370° F
ゾーン#4	360° F
ダイゾーン(#5)	360° F
スクリュウ速度	175回転/分
押出機応答	
駆動トルク	65%
押出機出力	16.5ポンド/時
ダイ圧力	420 psi
加工水温	
ロール温度	32° F
冷却器温度	32° F
ペレット化工程	
ペレタイザ速度	120回転/分

10

20

【0028】

(実施例5)

200,000の分子量を有するPEO(Dow WSR N80)が、Pebax 72Dと混合された。最終親水性ポリマーブレンドは、PEOを40重量%含んだ。

【表 5】

ステップ	設定
樹脂乾燥工程	
乾燥温度	PEO - 真空により50℃ Pebax - 乾燥剤強制空気により160° F
乾燥時間	24時間/24時間
フィーダパラメータ	
PEO(分子量200,000)	50.0グラム/分
Pebax 72D	75.0グラム/分
押出機パラメータ	
ゾーン#1	320° F
ゾーン#2	355° F
ゾーン#3	370° F
ゾーン#4	360° F
ダイゾーン(#5)	360° F
スクリー速度	173回転/分
押出機応答	
駆動トルク	58%
押出機出力	16.5ポンド/時
ダイ圧力	250 psi
熔融温度	352° F
加工水温	
ロール温度	32° F
冷却器温度	33° F
ペレット化工程	
・ペレタイザ速度	125回転/分

10

20

【 0 0 2 9 】

(実施例 6)

親水性ポリマーは、1,000,000の分子量を有するPEOであり、かつ構造ポリマーは、Pebax 72Dであった。最終親水性ポリマーブレンドは、PEOを40重量%含んだ。

30

【表 6】

ステップ	設定
樹脂乾燥工程	
乾燥温度	PEO - 真空により50℃ Pebax - 乾燥剤強制空気により160° F
乾燥時間	36時間/24時間
フィーダパラメータ	
PEO (分子量1,000,000)	50.0グラム/分
Pebax 72D	75.0グラム/分
押出機パラメータ	
ゾーン#1	320° F
ゾーン#2	355° F
ゾーン#3	370° F
ゾーン#4	360° F
ダイゾーン(#5)	360° F
スクリー速度	170回転/分
押出機応答	
駆動トルク	70%
押出機出力	16.5ポンド/時
ダイ圧力	520 psi
熔融温度	341° F
加工水温	
ロール温度	32° F
冷却器温度	33° F
ペレット化工程	
ペレタイザ速度	125回転/分

10

20

【0030】

(実施例7)

7,000,000の分子量を有するPEOは、構造ポリマーとしてHDPEと混合された。HDPEは、Quantum HDPE 6007(0.6MFI)(フィリップススラリー法)であった。最終親水性ポリマーブレンドは、PEOを35重量%含んだ。HDPEは、疎水性なので、PEOのみが乾燥された。PEOは、水分約0.03重量%まで真空下で乾燥された。

30

【表 7】

ステップ	設定
樹脂乾燥工程	
乾燥温度	真空 (PEO)
乾燥時間	
フィーダパラメータ	
PEO (分子量7,000,000)	56グラム/分
HDPE	104グラム/分
押出機パラメータ	
ゾーン#1	375° F
ゾーン#2	430° F
ゾーン#3	450° F
ゾーン#4	450° F
ダイ (#5)	450° F
スクリー速度	134回転/分
押出機応答	
ダイ圧力	490 psi
トルク	45%
出力	20ポンド/時
熔融温度	456° F
加工水温	
冷却器温度	60° F
流体温度	50° F
ペレット化工程	
カッタ速度	190 (回転/分)

10

20

【0031】

(実施例8)

7,000,000の分子量を有するPEOは、Pebax 72Dと混合された。最終親水性ポリマーブレンドは、PEOを35重量%含んだ。両方の材料は、水分約0.03重量%まで真空下で乾燥された。

30

【表 8】

ステップ	設定
樹脂乾燥工程	
乾燥温度	真空
乾燥時間	
フィーダパラメータ	
PEO(分子量7,000,000)	84グラム/分
Pebax	157グラム/分
押出機パラメータ	
ゾーン#1	320° F
ゾーン#2	335° F
ゾーン#3	385° F
ゾーン#4	360° F
ダイ(#5)	360° F
スクリュウ速度	175回転/分
押出機応答	
ダイ圧力	510 psi
トルク	87%
出力	30ポンド/時
熔融温度	360° F
加工水温	
ロール温度	50° F
冷却器温度	74° F
ペレット化工程	
カッタ速度	290(回転/分)

10

20

【0032】

(実施例9)

9番目の実施例において、7,000,000の分子量を有するPEOは、親水性ポリマーとして利用され、かつHDPEが、構造ポリマーであった。最終親水性ポリマーブレンドは、PEOを40重量%含んだ。PEOは、水分約0.03重量%まで真空下で乾燥された。生成されたストランドは、ストランドをほぼ室温で水浴に通すことを含む従来の手段によって冷却され、かつ次にペレット化された。

30

【表 9】

ステップ	設定
樹脂乾燥工程	
乾燥温度	真空
乾燥時間	
フィーダパラメータ	
PEO(分子量7,000,000)	7.4グラム/分
HDPE	4.8グラム/分
押出機パラメータ	
ゾーン#1	375° F
ゾーン#2	422° F
ゾーン#3	431° F
ゾーン#4	401° F
ダイ(#5)	400° F
スクリー速度	175回転/分
押出機応答	
ダイ圧力	530 psi
トルク(%)	80%
出力(#/時)	12ポンド/時
水浴温度	室温浴

10

20

【0033】

(実施例10)

7,000,000の分子量を有するPEOは、親水性ポリマーとして利用され、かつ Pebax 72Dが、構造ポリマーであった。最終親水性ポリマーブレンドは、PEOを40重量%含んだ。生成されたストランドは、空気調整機によって冷却されたコンベヤベルト上で動かすことによって冷却され、かつ次にペレット化された。

【表 10】

ステップ	設定
樹脂乾燥工程	
乾燥温度	Pebaxに関して200° /PEOに関して真空
乾燥時間	12時間/12時間
フィーダパラメータ	
PEO	6グラム/分
Pebax	4.0グラム/分
押出機パラメータ	
ゾーン#1	350° F
ゾーン#2	400° F
ゾーン#3	400° F
ゾーン#4	380° F
ダイ(#5)	380° F
搬送設定	
スクリー速度	200
押出機応答	
ダイ圧力	390 psi
トルク	90%
出力	9.99ポンド/時
ベルト温度	空気調和機冷却 - 強制空気

30

40

【0034】

(実施例11)

親水性ポリブレンドが、7,000,000の分子量を有する、20重量%のPEOを

50

、80重量%のPellethane 90Aと共に利用して形成された。2つのポリマーは、約2重量%のトリアリールトリアジントリオン(Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、WI)及び約0.2重量%のIrganox 1098と混合された。トリアリールトリアジントリオンは、架橋促進剤である。

【0035】

本実施形態において、材料は、Pellethane 90A及びトリアリールトリアジントリオンを15分間タンブリングし、Irganox 1098を添加し、かつ追加の15分間タンブリングし、かつ次にPEOを添加し、かつ追加の30分間、タンブリングすることによって混合された。混合された材料は、次に1つのフィーダを通して全部が押出機に添加された。

【表11】

ステップ	設定
樹脂乾燥工程	
乾燥温度	PEO - 真空により78° F Pellethane 強制空気乾燥剤により150° F
フィーダパラメータ	
全材料	60グラム/分
押出機パラメータ	
ゾーン#1	335° F
ゾーン#2	355° F
ゾーン#3	365° F
ゾーン#4	365° F
ダイ(#5)	380° F
搬送設定	
スクリー速度	94回転/分
押出機応答	
ダイ圧力	141 psi
トルク	15.8%
加工温度	空気調和機によって冷却されたベルト
ペレット化工程	
カット速度	167(回転/分)

【0036】

(比較例)

Pebax中のPEO対Pebax中のPVPの混和特性が比較された。0.2pphr(樹脂100に対する部数)のIrganox B225を有する、40%のPEO(WSRN12K、分子量1,000,000)/60%のPebax 72Dのポリブレンドが、0.2pphrのIrganox B225を有する、40%のPVP(K-90、分子量900,000~1,700,000)/60%のPebax 72Dのポリブレンドと比較するために配合された。各ポリブレンドの作成後、材料は、シリンダに押出され、かつ断面を作った。試料は、親水性相を溶解するために、水中に室温で8時間、置かれた。各試料は、次に8時間、真空炉内で脱水され、かつ走査型電子顕微鏡で見るために、金めっきされた。図1は、PEOポリブレンドの走査型電子顕微鏡写真を示す。PEOは、構造材料中で一貫し、かつ均一の分散を示した。示したようにPEO及びPebaxは、実質的に均一な微細に分散したブレンドを形成する。図2は、PVPポリブレンドを示す。PVPポリブレンドの画像から、PVP小滴が、均一寸法でなく、より大きく、かつ僅かに分散していることが明らかである。PVP材料の塊は、更に肉眼で見えた。従ってPEOは、より微細に分散したポリブレンド材料を作成する。従って、PVPポリブレンドは、ポリエーテルブロックアミド構造ポリマー中で混和性が低く、かつより均でない潤滑な表面を示す。その上、表面上の大きい不規則なPVP堆積物は、ポリブレンドを脆くし、かつそれ故に使用中に容易に折れ、かつ体内に汚染物質として放出される恐

れがある。

【 0 0 3 7 】

同時押出 P E O と P V P ポリブレンドの各々は、医療機器中での適合性に関してもテストされた。P V P ポリブレンドは、脆い特性を示し、かつ 5 % 未満しか延びなかった。化合物の脆性は、化合物を医療機器用途に許容不可能にした。更に、37 の水中で水和すると、同時押出 P V P は、手に穏やかにのみ潤沢性になった。

【 0 0 3 8 】

比較すると、P E O ポリブレンドは、高い強度を有する韌性混合物になった。P E O ポリブレンドは、テストされ、かつ 80 % より大きな延長値を示した。P E O ポリブレンドの韌性はまた、P E O ポリブレンドを医療機器用途に有用にした。更に、37 の水中で水和すると、P E O ポリブレンドは、手に非常に潤沢性になった。従って P E O ポリブレンドは、医療機器潤滑な用途に関して P V P ポリブレンドよりも優れている。

10

【 0 0 3 9 】

ポリブレンドから形成された医療機器

【 0 0 4 0 】

図 3 A は、P E O ポリブレンドから形成された、内層としてポリブレンド層 1 2 と構造ポリマーで作られ、外層としてポリマー層 1 4 を有する二層管 1 0 を示す。管 1 0 は、同時押出によって形成でき、かつポリブレンド層 1 2 は、厚さ約 0 . 0 0 1 ~ 0 . 0 0 2 5 インチ (約 0 . 0 2 4 5 ~ 0 . 0 6 1 2 mm) である。更に管 1 0 は、例えばカテーテル、シース、ステント又はリード挿入機器、導入器、又は拡張器のようなあらゆる医療機器に組み込まれても良い。管 1 0 は更に、先に論じた P E O ポリブレンド材料のいずれからでも作ることができる。図 3 B に示すように、ポリブレンド層 1 2 は外層であっても良い。更なる実施形態において、2 つ以上の異なる比のポリブレンドが、管 1 0 の 2 つ以上の層を作るために利用できる。図 3 C に示すように、管 1 0 全体が、ポリブレンド層 1 2 から完全に構成されても良い。

20

【 0 0 4 1 】

ポリブレンド層 1 2 を架橋することは、ステント又は他の機器が、カテーテルの管腔を通過する時の P E O の保持率を改善する。かかる架橋は、溶媒に曝された時の潤滑表面の保持率も改善できる。

【 0 0 4 2 】

P E O ポリブレンドの架橋は、水膨潤可能な架橋ポリマーマトリックス (相互浸透架橋網) を形成できる。かかる材料は、水和された時、ヒドロゲルを形成できる。水和中、ヒドロゲルは、水溶液中で溶解せず、水膨潤し、かつ潤滑になる。P E O ポリブレンドを曝す適正量の架橋エネルギーを決定することは、水和中に溶解する遊離 P E O の量を最小限に抑えることによって決定できる。この量は、架橋、水和、乾燥後のヒドロゲルのゾル点、架橋密度又は重量減少率によって決定できる。認識されるように、種々の構造ポリマー材料は、この方法で多かれ少なかれ架橋可能であり、かつ水溶性ポリマーによってグラフトを形成できる。その上、架橋を改善し、かつ結果として生じる構造に影響を及ぼすために、他の作用剤がポリブレンドに添加できる。追加の実施形態において、P E O が、制御された速度でポリブレンドから放出されることが望ましい。

30

40

【 0 0 4 3 】

ポリブレンドからの薬剤溶出

【 0 0 4 4 】

上記ポリブレンドは、医療機器の一部として利用でき、ポリブレンドは、部位特異的に薬剤を投与するために、薬剤によって含浸 (又は付加) される。かかる医療機器には、カテーテル、ガイドワイヤ、カテーテル、カテーテル先端部、シース、管、リードジャケットとリング、成形品、又は身体に挿入される他のあらゆる医療機器をも含む。薬剤含浸ポリマーを含む医療機器のその部分が、体液に曝されると、ポリマーの結果として生じる水和によって、薬剤が身体に放出される。

【 0 0 4 5 】

50

例えば、ポリブレンドによってガイドワイヤを被覆することは、血管系に容易に挿入でき、かつ多くの他の医療機器よりも遠くまで挿入できる医療機器からの薬剤溶出を可能にする。管のような他の医療機器は、その長さのあらゆる所望の部分に薬剤を含むことができる。更に、ポリブレンドを含む医療機器からの薬剤の放出速度は、ポリブレンド自体の選択的架橋によって制御できる。ポリブレンドを選択的に架橋することにより、水和速度、及びそれ故に選択された薬剤の溶出速度が制御される。ポリブレンド中の水溶性留分の比が、水和速度と膨張速度をもたらす。更に、同じ医療機器中に異なる比のポリブレンドを含むことは、選択された薬剤の溶出速度の制御を可能にする。

【0046】

ポリブレンドは、その教示及び開示事項全体に関して、参考として組み込まれる米国特許第6,695,915号明細書に記載されたような工程を使用して医療機器を直接被覆するために、溶融され、かつ利用されても良い。ポリブレンドは、医療機器をポリブレンドの溶融プールに直接浸漬するような、当業者に公知の他の方法によっても医療機器上に被覆できる。医療機器の種々の特性が、医療機器への接着に影響を与える。更なる実施形態において、プレコーティング又は他の前処理が、ポリブレンドによる被覆の前に、医療機器に適用できる。更に、医療機器上に被覆された材料を架橋することは、膨張を減少させ、潤滑材料の保持を改善できる。

【0047】

ポリブレンドから溶出される材料は、薬剤であるか、又は他のあらゆる所望の材料、例えばポリブレンドと相溶性である生物活性物質又は治療剤であっても良い。かかる作用剤には、ステロイド、抗血栓化合物、抗凝血剤、アスピリン、抗血小板薬、コレステロール低下剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、抗拒絶剤、抗癌剤、抗体をとりわけ含むことができる。

【0048】

一実施例において、20%のPEO-80%のポリエーテルウレタン(Pell et h a n e (登録商標)90AE)ポリブレンド材料が、実施例11のように生成された。一旦材料が形成されると、0.067インチ(約1.64mm)の外径及び0.017インチ(約0.42mm)の内径を有する管の形状で押出された。管の2片は、架橋され、かつ1片は架橋されなかった。管の一方の片は、5Mradで電子ビーム架橋され、かつ他方の片は、10Mradで架橋された。一実施形態において、電子ビームは、 10^6 eVのエネルギーで作動できる。かかる電子ビームは、所望の曝露及び架橋密度を実現するために、1回、2回、又は3回以上適用できる。架橋は、当業者に公知の他の方法によっても実行できる。本実施例において、トリアリールトリアジントリオンは、架橋を促進し、かつ活性化することに役立つ。架橋程度は、種々の実施形態において、所望の薬剤溶出速度や薬剤の特性次第で、高度に架橋された程度から、全く架橋されない程度まで変えることができる。

【0049】

管の各々は次に、水中に浸漬され、かつその膨張速度を決定するために定期的に測定された。膨張速度は、水和速度と相関する。図4に示すように、マトリックスを形成するためにポリブレンドを架橋することは、管の全体的膨張速度を減少させ、かつそれ故に水和速度を減少させる役目を果たした。従って、所望の生物活性物質による含浸後、より架橋された管は、より遅く水和し、かつそれ故に含浸された作用剤をより遅く放出する。認識されるように、管が含浸前に架橋されたならば、作用剤でより架橋された管を含浸することに影響を与える。ある種の状況で、電子ビームは、選択された作用剤の化学構造にある種の変化を引き起こすことがあり、かつそのため、電子ビーム架橋が遂行でき、かつ作用剤が後に添加できる。他の状況において、作用剤は最初にポリマーに添付できる。

【0050】

第2の実施例において、20%のPEO-PU(Pell et h a n e (登録商標)90AE)ポリブレンド材料が、実施例11のように生成され、かつ8%のPEOのポリブレンドを作るために更に希釈された。一旦材料が形成されると、0.067インチ(約

1.64 mm) の外径及び 0.017 インチ (約 0.42 mm) の内径を有する管の形状で押出された。押出管の一方の片は、5 で電子ビーム架橋され、かつ他方の片は、10 Mrad で電子ビーム架橋された。第 3 の片は、架橋されなかった。管の各々は次に、水中に浸漬され、かつその膨張速度を決定するために定期的に測定された。8 % の PEO 材料は、20 % の材料よりも少なく膨張し、かつまた遅い速度で膨張した。

【0051】

第 3 の実施例において、60 % の PEO / Pebax ポリブレンド材料が生成された。材料は次に、0.067 インチ (約 1.64 mm) の外径及び 0.017 インチ (約 0.42 mm) の内径を有する管を形成するために押出された。管は、室温水溶液中に 24 時間、浸すことによって、Red Dye # 4 によって含浸された。管は次に、真空炉中で、60 で 24 時間乾燥された。含浸されたポリブレンド管は次に幾つかの等しい長さのストリップに切断され、かつ各管は、一定時間、室温で、水溶液を含むフラスコ中に浸された。図 5 は、管が表示された時間、再水和されたフラスコを示す。管がより長い期間浸された溶液のより暗い色は、管が水和された時に、より多くの染料が時間の経過により放出されたことを示す。

【0052】

ポリブレンド管は、あらゆる適切な溶媒を使用して、選択された生物活性物質によって含浸される。PEO の性質のために、溶媒は、好ましくは極性である。異なる期間、ポリブレンド管を浸すことは、ある最大量まで異なる量の選択された生物活性物質によって管を含浸する。更なる実施形態において、ポリブレンドは、生物活性物質を管に直接吹き付けることによって、又は他の方法によって、材料の熔融混合中に含浸できる。その上、薬剤又は作用剤は、薬剤又は作用剤が、ブレンド、ストランド又は医療機器、及び所望の場合その後の架橋ステップを作るために必要な加熱と圧力に耐えられるならば、ブレンド形成前又は形成中に、水溶性ポリマー (PEO) に付加できる。

【0053】

更なる実施形態において、ポリブレンドは、管、ガイドワイヤ、又は決められた位置に選択された作用剤を運ぶために、カテーテルから入れ子状に伸縮自在である他の医療機器の一部であっても良い。

【0054】

認識され得るように、更なる実施形態において、本発明の潤滑な薬剤溶出ポリブレンドは、薬剤溶出層の利益を受ける、当業者に公知のあらゆるタイプの医療機器によっても利用できる。

【0055】

本発明のポリブレンドが望ましい薬剤溶出性を与られる他の静脈内機器には、1) 内層として親水性化合物を使用する案内カテーテルシャフトと、2) 親水性化合物が内層であり、かつ動脈中で蓄積される凝固、コレステロール又は他の血液成分を予防するために抗凝血剤によって含浸される、ポリマーシャント又はステント搬送機器と、3) 埋め込み型機器 (リード) 外又は内層と、4) リード電極コーティングとを含むことができる。

【0056】

種々の修正及び追加が、本発明の範囲から逸脱することなく、論じられた代表的実施形態に行うことができる。従って、本発明の範囲は、請求項の範囲内に入るような、全ての代替案、修正及び応用例を、その全ての同等物と共に包含することが意図される。

【図面の簡単な説明】

【0057】

【図 1】本発明のポリマーブレンドの走査型電子顕微鏡デジタル画像を示す。

【図 2】比較ポリマーブレンドの走査型電子顕微鏡デジタル画像を示す。

【図 3 A】本発明のポリマーブレンドによって作られた二層管を示す。

【図 3 B】本発明のポリマーブレンドによって作られたもう 1 つの二層管を示す。

【図 3 C】本発明のポリマーブレンドによって作られた一層管を示す。

【図 4】本発明の一実施形態のポリマーブレンドによって作られ、かつ種々の量で架橋さ

10

20

30

40

50

れた管の水和速度を示す。

【図 5】薬剤溶出ポリマーから形成された管によって、いかに薬剤が時間の経過と共に放出されるかという例を示す説明図である。

【図 1】

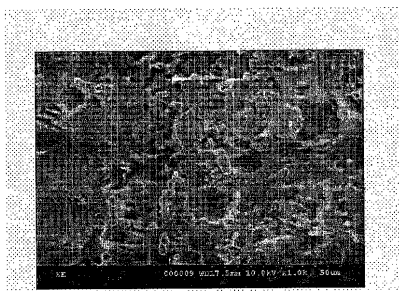


Fig. 1

【図 2】



Fig. 2

【図 3 A】

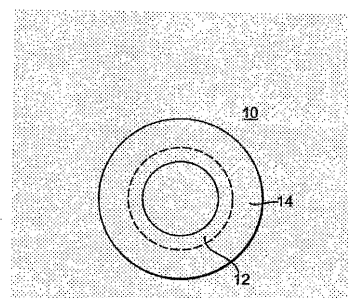


Fig. 3A

【図 3 B】

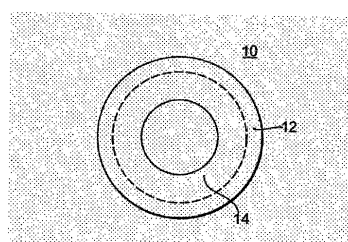


Fig. 3B

【図 3 C】

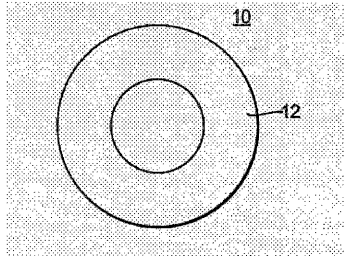


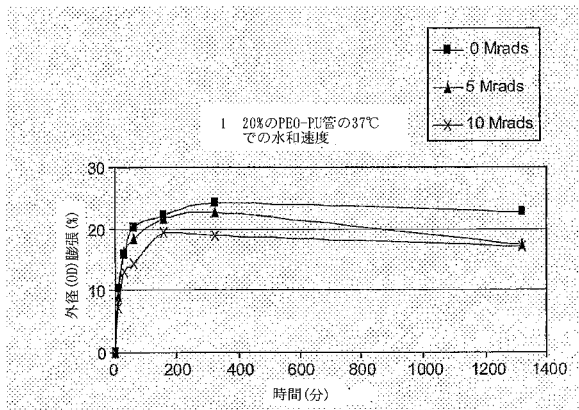
Fig. 3C

【図 5】



含浸HPB 対照 再水和5分 再水和30分 再水和120分

【図 4】



【手続補正書】

【提出日】平成19年9月11日(2007.9.11)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ガイドワイヤ本体と、

前記ガイドワイヤ本体の少なくとも一部にわたり配置されたコーティングとを含む、薬剤溶出コーティングを有するガイドワイヤであって、

コーティングが、約 1 0 0 , 0 0 0 ~ 約 8 , 0 0 0 , 0 0 0 の分子量を有するポリエチレンオキシドと、ポリウレタンとのブレンドであり、ブレンドが、6 0 重量%までのポリエチレンオキシドを含み、コーティングが、ブレンドに付加された生物活性物質を更に含み、

生物活性物質がブレンドに付加される前にブレンドが架橋される
薬剤溶出コーティングを有するガイドワイヤ。

【請求項 2】

ブレンドは、電子ビームで架橋される請求項 1 に記載のガイドワイヤ。

【請求項 3】

ブレンドが、約 4 0 % のポリエチレンオキシドを含む請求項 1 に記載のガイドワイヤ。

【請求項 4】

ポリエチレンオキシドが、約 1 , 0 0 0 , 0 0 0 の分子量を有する請求項 1 に記載のガイドワイヤ。

【請求項 5】

生物活性物質が、ステロイドである請求項 1 に記載のガイドワイヤ。

【請求項 6】

前記ガイドワイヤ本体の少なくとも一部にわたり配置された第 2 コーティングを更に含み、コーティングが、約 100,000 ~ 約 8,000,000 の分子量を有するポリエチレンオキシドと、ポリエーテルポリウレタンとのブレンドであり、ブレンドが、60 重量%までのポリエチレンオキシドを含み、コーティングが、ブレンドに付加された生物活性物質を更に含む請求項 1 に記載のガイドワイヤ。

【請求項 7】

分子量が約 100,000 ~ 約 8,000,000 であるポリエチレンオキシドと、ポリウレタンとが細かく分散され、かつ実質的に均一のポリマーブレンドであって、30 ~ 60 重量%のポリエチレンオキシドを含むブレンドを調製することと、
少なくとも一部が、ポリマーブレンドを含む医療機器を形成することと、
ブレンドを架橋した後にブレンドに生物活性物質を付加することとを含む所望の期間にわたって生物活性物質を放出する医療機器を形成する方法。

【請求項 8】

ポリマーブレンドを調製することが、約 200,000 ~ 7,000,000 の分子量のポリエチレンオキシドを使用してポリマーブレンドを調製することを含む請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

生物活性物質を付加することが、
生物活性物質を含む溶液に医療機器を曝し、それにより溶液がポリマーブレンドと接触することと、
所望量の生物活性物質が、ポリマーブレンドに保持されるように医療機器を乾燥させることとを更に含む請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

ポリマーブレンドを電子ビームで架橋することを更に含む請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

ポリマーブレンドを調製することが、約 40% のポリエチレンオキシドを含むポリマーブレンドを調製することを含む請求項 7 に記載の方法。

【請求項 12】

ポリマーブレンドを調製することが、約 1,000,000 の分子量のポリエチレンオキシドを使用してポリマーブレンドを調製することを含む請求項 7 に記載の方法。

【請求項 13】

分子量が約 100,000 ~ 約 8,000,000 であるポリエチレンオキシドと、ポリウレタンとが微細に分散し、かつ実質的に均一な第 2 ポリマーブレンドであって、60 重量%までのポリエチレンオキシドを含むブレンドを調製することと、
第 2 ポリマーブレンドを医療機器に組み込むこととを更に含む請求項 7 に記載の方法。

【請求項 14】

約 100,000 ~ 約 8,000,000 の分子量を有するポリエチレンオキシドと、ポリウレタンとが細かく分散されたブレンドを含み、ブレンドが 30 ~ 60 重量%のポリエチレンオキシドを含み、ブレンドが生物活性物質を含み、溶媒に曝されると生物活性物質が放出される薬剤溶出ポリマーであって、
生物活性物質がブレンドに付加される前にブレンドが架橋された薬剤溶出ポリマー。

【請求項 15】

ブレンドが、架橋された電子ビームである請求項 14 に記載の薬剤溶出ポリマー。

【請求項 16】

ポリマーブレンドが、約 40% のポリエチレンオキシドを含む請求項 14 に記載の薬剤溶出ポリマー。

【請求項 17】

ポリエチレンオキシドが、約 5 0 0 , 0 0 0 ~ 2 , 0 0 0 , 0 0 0 の分子量を有する請求項 1 4 に記載の薬剤溶出ポリマー。

【請求項 1 8】

ポリマーブレンドが、2 つ以上の機能部位を有する架橋剤を更に含む請求項 1 4 に記載の薬剤溶出ポリマー。

【請求項 1 9】

潤滑なポリマーが、医療機器に組み込まれる請求項 1 4 に記載の薬剤溶出ポリマー。

【請求項 2 0】

約 1 0 0 , 0 0 0 ~ 約 8 , 0 0 0 , 0 0 0 の分子量を有するポリエチレンオキシドと、ポリエーテルブロックアミドとが細かく分散されたブレンドを含み、ブレンドが、3 0 ~ 6 0 重量%までのポリエチレンオキシドを含み、ブレンドが生物活性物質を含み、溶媒に曝されると生物活性物質が放出される薬剤溶出ポリマーであって、

生物活性物質がブレンドに付加される前にブレンドが架橋された薬剤溶出ポリマー。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/029067

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61L31/16 A61L31/04 A61L31/10 A61L27/54 A61L27/34
A61L27/26 A61L29/04 A61L29/16 A61L29/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61L

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 041 100 A (ROWLAND STEPHEN M [US] ET AL) 20 August 1991 (1991-08-20) column 1, line 63 - column 2, line 65 column 3, line 20; example 1	1, 3-9, 11-14, 16-20
X	WO 95/06670 A (NEPERA INC [US]) 9 March 1995 (1995-03-09) page 2, line 23 - page 3, line 6 page 5, line 35 - page 7, line 8; example 2	1-19
X	EP 0 992 252 A2 (MEDTRONIC AVE INC [US] MEDTRONIC VASCULAR INC [US]) 12 April 2000 (2000-04-12) column 4, paragraph 18 - paragraph 20 column 5, paragraph 27 column 6, paragraph 31	1, 7-9, 14
-/--		

☒ 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
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 June 2007

Date of mailing of the international search report

13/06/2007

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. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ESPINOSA, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/029067

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/018083 A (CHOSUN UNIVERSITY [KR]; INHA UNIVERSITY FOUNDATION [KR]; KOREA UNIVERS) 6 March 2003 (2003-03-06) page 4, line 20 - line 22 page 7, line 6 - line 9	1-20
A	WO 99/44668 A (BARD INC C R [US]) 10 September 1999 (1999-09-10) page 3, line 15 - line 19 page 9, line 2 - line 11 page 10, line 3 - line 7	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/029067

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5041100	A	20-08-1991	NONE
WO 9506670	A	09-03-1995	AU 7642894 A 22-03-1995
EP 0992252	A2	12-04-2000	DE 69932903 T2 08-02-2007 JP 3804038 B2 02-08-2006 JP 2000144050 A 26-05-2000 US 6299980 B1 09-10-2001 US 6218016 B1 17-04-2001
WO 03018083	A	06-03-2003	EP 1420837 A2 26-05-2004 KR 20030020476 A 10-03-2003 US 2004199247 A1 07-10-2004
WO 9944668	A	10-09-1999	DE 69922493 D1 13-01-2005 DE 69922493 T2 03-11-2005 EP 1059955 A1 20-12-2000 ES 2234243 T3 16-06-2005 JP 2002505167 T 19-02-2002

フロントページの続き

(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, 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 キレス, ナタリー

アメリカ合衆国・9 2 5 6 3・カリフォルニア州・ムリエタ・サバ コート・3 9 5 7 8

Fターム(参考) 4C081 AC07 AC08 BB06 CA19 CA23 CB01 CC02 DA03 DC03 EA02
EA12