

(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2014-523790

(P2014-523790A)

(43) 公表日 平成26年9月18日(2014.9.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 25/10 (2013.01)	A 6 1 M 25/00 4 1 O H	4 C 0 8 1
A 6 1 L 29/00 (2006.01)	A 6 1 L 29/00 W	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/165 (2006.01)	A 6 1 K 31/165	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/727 (2006.01)	A 6 1 K 31/727	4 C 1 6 7
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-522838 (P2014-522838)
 (86) (22) 出願日 平成24年6月28日 (2012. 6. 28)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年1月29日 (2014. 1. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/044722
 (87) 国際公開番号 W02013/015941
 (87) 国際公開日 平成25年1月31日 (2013. 1. 31)
 (31) 優先権主張番号 13/190, 667
 (32) 優先日 平成23年7月26日 (2011. 7. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 502129357
 メドトロニック ヴァスキュラー インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95403 サンタ ローザ アノーカル ブレイス 3576
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103609
 弁理士 井野 砂里

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テクスチャ加工膨張バルーンおよび方法

(57) 【要約】

本開示は、近位端と、遠位端と、非膨張状態のバルーン本体内の少なくとも1つの陥凹(20)とを有するバルーン本体を含む、テクスチャ加工膨張バルーンを提供し、バルーン本体は、少なくとも1つの陥凹内に配置された少なくとも1つの治療剤を有する外面を有する、連続的なポリマー管を備える。

【選択図】 図1

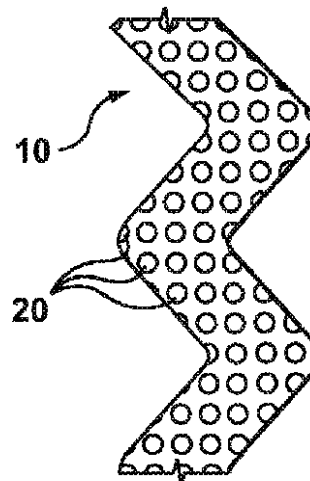


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

テクスチャ加工膨張バルーンであって、
近位端と、遠位端と、非膨張状態のバルーン本体内の少なくとも 1 つの陥凹とを備える非柔軟性または半柔軟性のバルーン本体を備え、

前記バルーン本体が、使用前に前記少なくとも 1 つの陥凹内に配置された少なくとも 1 つの治療剤を含む外面を有する、連続的なポリマー管を備える、テクスチャ加工膨張バルーン。

【請求項 2】

前記バルーン本体の前記連続的な管の前記外面が、その上に配置された少なくとも 1 つの有機ポリマーを更に含む、請求項 1 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

10

【請求項 3】

前記有機ポリマーが、親水性有機ポリマーである、請求項 2 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

【請求項 4】

前記有機ポリマーが、生分解性有機ポリマーである、請求項 2 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

【請求項 5】

前記生分解性有機ポリマーが、ポリエーテル、ポリエステル、ポリ(オルト)エステル、ポリケタール、ポリアミノ酸、ヒドロゲル、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 4 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

20

【請求項 6】

前記生分解性有機ポリマーが、ヒアルロン酸、ヒアルロン誘導体、デキストラン、デキストラン誘導体、キチン、キトサン、アルブミン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 4 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

【請求項 7】

前記少なくとも 1 つの治療剤が、前記少なくとも 1 つの陥凹内に位置し、前記少なくとも 1 つの有機ポリマーが、前記少なくとも 1 つの治療剤上に配置される、請求項 2 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 つの治療剤が、前記少なくとも 1 つの有機ポリマーと混合されて、前記少なくとも 1 つの陥凹内に配置される混合物を形成する、請求項 2 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

30

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの治療剤が、少なくとも 1 つの賦形剤と混合されて、前記少なくとも 1 つの陥凹内に配置される混合物を形成する、請求項 1 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

【請求項 10】

前記賦形剤が、ポリエチレングリコールの脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールポリエステルブロックコポリマー、グリセリンの脂肪酸モノエステルもしくはジエステル、トリメチロールエタンもしくはトリメチロールプロパンもしくはペンタエリスリトールの脂肪酸モノエステル、ジエステル、もしくはポリエステル、糖、水溶性ポリオール、シクロデキストリン、クラスレート、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 9 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

40

【請求項 11】

前記少なくとも 1 つの治療剤が、前記少なくとも 1 つの陥凹内にのみ配置される、請求項 1 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

【請求項 12】

前記バルーン本体が、近位端と、遠位端と、非膨張状態の前記バルーン本体内の複数の陥凹とを備える、請求項 1 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

50

【請求項 13】

前記複数の陥凹が、前記バルーン本体の前記連続的な管の前記外面上に対称的に分散される、請求項 12 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

【請求項 14】

前記少なくとも 1 つの陥凹が、逆ピラミッド、逆角錐ピラミッド、窪み、溝、およびそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

【請求項 15】

前記バルーン本体が、近位端と、遠位端と、非膨張状態の前記バルーン本体内の 1 つの連続的な陥凹とを備える、請求項 1 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

【請求項 16】

前記バルーン本体の前記連続的なポリマー管が、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、ポリアミド、ポリエーテルブロックアミド、ポリアミドを含むポリブレンド、ポリエチレンテレフタレートを含むポリブレンド、ポリブチレンテレフタレートを含むポリブレンド、ポリアミド層を備える多層構造物、ポリエチレンテレフタレート層を備える多層構造物、またはポリブチレンテレフタレート層を備える多層構造物を含む、請求項 1 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

10

【請求項 17】

前記治療剤が、血管新生阻害薬、抗再狭窄薬、抗凝固薬、抗エンドセリン薬、抗分裂促進因子、抗酸化薬、抗血小板薬、抗生物質、抗炎症薬、抗増殖薬、mT o r 阻害薬、抗悪性腫瘍薬、アンチセンスオリゴヌクレオチド、抗血栓性薬、遺伝子治療剤、カルシウムチャンネル遮断薬、血餅溶解酵素、増殖因子、増殖因子阻害薬、一酸化窒素放出薬、血管拡張薬、ウイルス媒介遺伝子導入薬、微小管発達に作用する化合物、細胞周期阻害薬、平滑筋増殖阻害薬、内皮細胞増殖因子、コレステロール逆転送作動薬、コレステロール逆転送拮抗薬、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

20

【請求項 18】

前記治療剤が、アブシキシマブ、アンギオペプチン、コルヒチン、エプチフィバチド、ヘパリン、ヒルジン、ロバスタチン、メトトレキサート、ストレプトキナーゼ、パクリタキセル、ラパマイシン、エベロリムス、デフォロリムス、チクロピジン、組織プラスミノゲン活性化因子、トラピジル、ウロキナーゼ、および増殖因子 V E G F、T G F ベータ、I G F、P D G F、F G F、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 17 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

30

【請求項 19】

少なくとも 1 つの治療剤を患者の標的部位に送達する方法であって、

請求項 1 に記載のテクスチャ加工非柔軟性または半柔軟性膨張バルーンを備えるバルーンカテーテルを提供することと、

前記テクスチャ加工膨張バルーンを備える前記バルーンカテーテルを前記患者の前記標的部位に挿入することと、

前記治療剤の少なくとも一部を前記標的部位に送達するために効果的な条件下で、前記標的部位において前記テクスチャ加工バルーンを膨張させることと、を含む、方法。

40

【請求項 20】

少なくとも 1 つの治療剤を患者の標的部位に送達する方法であって、

近位端と、遠位端と、非膨張状態のバルーン本体内の少なくとも 1 つの陥凹とを有するバルーン本体を備える、バルーンカテーテルを備え、

前記バルーン本体が、使用前に前記少なくとも 1 つの陥凹内に配置された少なくとも 1 つの治療剤を有する外面を有する、連続的なポリマー管を備える、

テクスチャ加工非柔軟性または半柔軟性膨張バルーンを提供することと、

前記テクスチャ加工膨張バルーンを備える前記バルーンカテーテルを、前記患者の前記標的部位に挿入することと、

前記治療剤の少なくとも一部を前記標的部位に送達するために効果的な条件下で、前記

50

標的部位において前記テクスチャ加工バルーンを膨張させることと、を含む、方法。

【請求項 2 1】

テクスチャ加工膨張バルーンを作製する方法であって、
ポリマー材料を含む管状パリソンを提供することと、
前記バルーン表面の所望のテクスチャに対応する 1 つまたは複数の突出部を内面上に有する、鋳型を提供することと、

前記管状パリソンを拡張させ、前記鋳型内に拡張されたパリソン形成し、1 つまたは複数の陥凹を備えるバルーン本体を形成することと、

1 つまたは複数の治療剤を前記 1 つまたは複数の陥凹内に適用することと、を含む、方法。

10

【請求項 2 2】

前記バルーンが、非柔軟性または半柔軟性バルーンである、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

拡張されたパリソンを形成するように前記管状パリソンを拡張させることが、前記ポリマー材料の Tg を超える温度および高膨張圧力で、前記管状パリソンを軸方向に伸長させ、かつ半径方向に拡張させることを含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

バルーンを利用する外科手技およびそれらのバルーンを組み込む医療装置（すなわちバルーンカテーテル）は、より一般的かつ日常的になってきている。血管形成術手技等のこれらの手技は、体内の血管および他の経路の狭窄または閉塞した開口部を拡張させ、または開いて、閉塞した区域を通る流れを増大させることが必要となるときに実行される。例えば、血管形成術手技において、脈管内の硬化した狭窄症または蓄積の存在のために部分的に制限もしくは閉塞された、塞がれた血管を拡大または開くために、膨張バルーンカテーテルが使用される。この手技は、バルーンが膨張されたときに、閉塞または狭窄症の部位を拡大させ、したがって閉塞または狭窄症が最小限化され、それによって脈管を通る増大した血流をもたらすように、バルーンカテーテルが患者の体内に挿入され、脈管内に位置付けられることを必要とする。

20

30

【0002】

バルーンは、血管狭窄部に一度配置されると、多数回、反復的に膨張され、収縮される。脈管（例えば動脈）内のバルーンの膨張は、後の収縮とともに脈管管腔閉塞の程度を低減し、狭窄症を患う心臓区域内の好適な血流を回復する。いくつかの場合に、バルーンは、ステントを送達するように機能する。

【0003】

いずれの場合においても、数か月後、何人かの患者は介入点で脈管壁の新しい狭窄を発症する。そのような狭窄は、再狭窄の名称で知られ、新しい動脈硬化巣の形成ではなく、細胞、特に血管平滑筋細胞の過剰増殖過程のゆえであり、おそらくは異物、ステント、またはバルーンによって作動された拡大作用のゆえである。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

再狭窄は、例えば、抗増殖作用を有する薬剤を有するステントまたはバルーンでコーティングすることによって処置され得ることが認められている。そのようなステントは、多くの場合、「薬剤溶出ステント」（DES）と呼ばれ、そのようなバルーンは、「薬剤溶出バルーン」（DEB）と呼ばれる。様々な理由のために、薬剤溶出バルーンの使用は、薬剤溶出ステントの使用よりも好ましい。しかし、例えば、バルーンからの送達の制御は、即時的であれ、時間を経るものであれ、困難である。

【課題を解決するための手段】

50

【0005】

本開示は、テクスチャ加工膨張バルーン、作製方法、および使用方法を提供する。テクスチャ加工バルーンは、非柔軟性または半柔軟性であることが好ましい。

【0006】

一実施形態において、非柔軟性または半柔軟性のテクスチャ加工膨張バルーンは、近位端と、遠位端と、非膨張状態のバルーン本体内の少なくとも1つの陥凹とを有するバルーン本体を含み、バルーン本体は、使用前に少なくとも1つの陥凹内に配置された少なくとも1つの治療剤を有する外面を有する、連続的なポリマー管を含む。

【0007】

ある実施形態において、テクスチャ加工膨張バルーンは、複数の陥凹（すなわち、凹部）を含む。そのような1つまたは複数の陥凹は、多様な形状、寸法、および/または体積であり得る。例えば、それらは、円形の陥凹、例えば窪み、溝、逆ピラミッド、逆正方形ピラミッド等の形状、または任意の1つのバルーンにおけるそれらの組み合わせであり得る。あるいは、バルーン本体は、1つの連続的な陥凹、例えば、連続的なチャンネルを含み得る。

10

【0008】

1つまたは複数の陥凹の形状（複数可）、寸法（複数可）、および/または体積（複数可）、ならびに陥凹の数および位置の制御は、標的部位（例えば、脈管壁）への送達のために中に配置された治療剤の体積の制御に役立つ。意義深いことに、本開示のバルーンは、標的部位へのバルーンの挿入中の治療剤のより少ない損失、および標的部位でのより非特異的でない放出を提供し得る。

20

【0009】

ある実施形態において、バルーン本体の連続的な管の外面は、その上に配置された少なくとも1つの有機ポリマーを更に含む。ある実施形態において、少なくとも1つの治療剤は、少なくとも1つの陥凹内に位置付けられ、少なくとも1つの有機ポリマーは、少なくとも1つの治療剤上に配置される（例えば、キャップコートとして）。ある実施形態において、少なくとも1つの治療剤は、少なくとも1つの有機ポリマーと混合され、少なくとも1つの陥凹内に配置される混合物を形成する。ある実施形態において、少なくとも1つの治療剤は、少なくとも1つの賦形剤と混合され、少なくとも1つの陥凹内に配置される混合物を形成する。

30

【0010】

ある好ましい実施形態において、少なくとも1つの治療剤は、任意選択で有機ポリマーおよび/または賦形剤と混合され、少なくとも1つの陥凹内にのみ配置される。

【0011】

本開示は、本開示の膨張バルーンを使用する方法も提供する。一実施形態において、少なくとも1つの治療剤を患者の標的部位に送達する方法が提供される。本方法は、バルーン本体が、少なくとも1つの陥凹内に配置された少なくとも1つの治療剤を有する外面を有する、連続的なポリマー管を備える、近位端と、遠位端と、非膨張状態のバルーン本体内の少なくとも1つの陥凹とを有するバルーン本体を備えるもの等、本明細書に記載されるテクスチャ加工非柔軟性または半柔軟性膨張バルーンを提供することと、テクスチャ加工膨張バルーンを備えるバルーンカテーテルを患者の標的部位に挿入することと、少なくとも1つの陥凹を平板化するために効果的な条件下で、標的部位においてテクスチャ加工バルーンを膨張させ、治療剤（複数可）の少なくとも一部を標的部位に送達することと、を含む。

40

【0012】

好ましくは、「治療上効果的な量」が、標的部位（例えば、脈管壁）に送達される。これによつては、患者の処置される脈管組織の再狭窄に対する治療的または予防的効果を誘発することができる量を意味される。

【0013】

別の実施形態において、本開示は、膨張バルーンを作製する方法を提供する。本方法は

50

、典型的に、吹込み成型工程を含む。一実施形態において、方法は、ポリマー材料を含む管状パリソンを提供することと、バルーン表面の所望のテクスチャに対応する内部表面上に1つまたは複数の突出部を有する鋳型を提供することと、管状パリソンを拡張させ、鋳型内に拡張させられたパリソンを形成し、1つまたは複数の陥凹を備えるバルーン本体を形成することと、1つまたは複数の治療剤を1つまたは複数の陥凹に適用することと、を含む。好ましくは、バルーンは、非柔軟性または半柔軟性バルーンである。ある好ましい実施形態において、拡張されたパリソンを形成するために管状パリソンを拡張させることは、ポリマー材料のTgを超える温度および高膨張圧力で管状パリソンを軸方向に伸長させ、かつ半径方向に拡張させることを含む。

【0014】

本明細書において、用語「遠位の」および「近位の」は、処置している臨床医に対する位置または方向に関して使用される。「遠位の」および「遠位に」は、臨床医から遠い、または臨床医から離れた方向の位置である。「近位の」または「近位に」は、臨床医に近くの、または臨床医に向かう方向の位置である。

【0015】

本明細書において、「非膨張状態のバルーン本体内の陥凹」は、個別の寸法のバルーン表面の予め設計された表面空洞を意味する。陥凹は、標的部位に近位または遠位の2つの別個のバルーンからは生じない。陥凹を有するそのようなバルーンは、ウィーピングバルーンではない。そのような陥凹は、バルーン折り畳みの結果としての窪みではない。1つまたは複数の陥凹は、実際には、バルーンを形成する材料である。それらは、孔（例えば、拡張することができる孔）ではない。それらは、バルーン上の外側層またはスリーブを形成する、多孔質マトリックス、シート、または繊維束等の多孔質保持材料ではなく、米国特許出願公開第2008/0140002号に記載される、バルーン表面に直接形成された孔ではない。

【0016】

本明細書において、「使用前」は、バルーンが患者の標的部位に挿入される前のバルーンの状態を指す。

【0017】

「完全に膨張された」は、陥凹が平板化され、その中に含まれる材料（任意選択により、有機ポリマーおよび/または賦形剤と混合された1つまたは複数の治療剤）が標的部位（例えば、脈管組織）に露出され、そこに移される状態に、バルーンが膨張されることを意味する。

【0018】

用語「備える」およびその変形は、これらの用語が明細書および特許請求の範囲に登場する場合に、限定的意味を有しない。

【0019】

単語「好ましい」および「好ましくは」は、ある条件下である利益を供与し得る、本開示の実施形態を指す。しかし、同じまたは他の条件下で、他の実施形態も好ましい場合がある。更に、1つまたは複数の好ましい実施形態の列挙は、他の実施形態が有用でないことを包含せず、他の実施形態を本開示の範囲から排除することを意図されない。

【0020】

本明細書で使用されるように「a」、「an」、「the」、「少なくとも1つ」、および「1つまたは複数」は、互換的に使用される。

【0021】

本明細書で使用されるように、用語「または」は、文脈が別途、明確に指示しない限り、「および/または」を含む意味で概ね使用される。用語「および/または」は、列挙された要素、または列挙された要素のうちのいずれかの組み合わせの1つもしくは全てを意味する。

【0022】

また、本明細書において、全ての数は、用語「約」によって、また、好ましくは用語「

10

20

30

40

50

正確には」によって修正されることを想定される。測定された数量に関して本明細書で使用されるように、用語「約」は、測定を行い、測定の目的および使用される測定機器の精度に相応しい水準の注意を払う当業者によって期待される、測定数量のその変動を指す。

【0023】

終点による数値範囲の列挙は、その範囲内に包摂される全ての数、ならびに終点を含む（例えば、1～5は、1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5を含む等）。

【0024】

本開示の上の要約は、それぞれの開示された実施形態または本開示の全ての実装形態を記載することを意図されない。後続する説明は、例示の実施形態をより詳細に例証する。本出願を通していくつかの箇所で、実施例の列挙によって、どの実施例が様々な組み合わせにおいて使用され得るかの指針が提供される。それぞれの例において、列挙された一覧は、代表的な群としてのみ機能し、排他的一覧として解釈されるべきではない。

10

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】 陥凹を示す本開示のバルーン区分の詳細な区間を示す。

【図2】 陥凹を示す、非膨張状態のバルーンを伴うバルーンカテーテルを示す。

【図3】 1つの陥凹を示す、非膨張状態のバルーンを伴うバルーンカテーテルの遠位区間（100）を示す。

【図4】 非膨張状態のバルーンカテーテルを示す。

【図5】 非膨張状態のバルーンを伴うバルーンカテーテルの遠位区間を示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0026】

本開示は、テクスチャ加工膨張バルーン、作製方法、および使用方法を提供する。一実施形態において、テクスチャ加工膨張バルーンは、近位端と、遠位端と、非膨張状態のバルーン本体内の少なくとも1つの陥凹とを有するバルーン本体を含み、バルーン本体は、使用前に、少なくとも1つの陥凹内に配置された少なくとも1つの治療剤を有する外面を有する、連続的なポリマー管を含む。

【0027】

ある実施形態において、テクスチャ加工膨張バルーンは、非膨張状態にあるときに、窪み等の複数の陥凹（すなわち凹部、空洞、またはクレーター）を含む。あるいは、バルーン本体は、非膨張状態にあるときに、1つの連続的な陥凹、例えば、連続的なチャンネルまたはトラフを含み得る。1つまたは複数の陥凹の形状、寸法、および/または体積、ならびに陥凹の数および位置の制御は、脈管壁への送達のために中に配置された治療剤の体積の制御に役立つ。

30

【0028】

図1を参照すると、非膨張バルーン区分（10）がバルーン本体表面に円形陥凹（20）（例えば、窪み）を有する、例示的な実施形態が示される。輸送中、バルーンが非膨張または収縮状態にあるとき、陥凹へのアクセスを提供するバルーン表面の開口部は閉じられ、それによって、バルーンの表面上に1つまたは複数の治療剤を保持するためのリザーバーを作製し得る。バルーンの膨張の際に、陥凹へのアクセスを提供するバルーン表面の開口部が開かれる。すなわち、バルーンの膨張（すなわち、拡張された）状態が半径方向に行使する力が陥凹を開いてそれらを平板化させ、治療剤（複数可）を標的部位に放出する。陥凹は、膨張の際に、本質的に排除される。これは、標的部位への1つまたは複数の治療剤の特定量の送達のより良好な制御を提供する。

40

【0029】

1つまたは複数の陥凹は、多様な形状、寸法、および/または体積であり得る。例えば、円形陥凹の形態、例えば、窪み、溝、逆ピラミッド、逆正方形ピラミッド、逆円錐形、ウェル等、またはいずれか1つのバルーンにおけるそれらの組み合わせであり得る。複数の陥凹は、バルーン表面上に、均一または不均一に、対称的または非対称的に、離間配置され得る。

50

【0030】

または、バルーン本体は、1つの連続的な陥凹、例えば、連続的なチャンネルまたはトラフを含み得る。1つまたは複数の陥凹の形状（複数可）、寸法（複数可）および/または体積（複数可）、ならびに陥凹の数および位置の制御は、標的部位、例えば脈管壁への送達のために中に配置された治療剤（複数可）の体積の制御に役立つ。

【0031】

バルーンの膨張および標的部位、例えば脈管壁での組織との接触の際に、1つまたは複数の治療剤の少なくとも一部（好ましくは、治療上効果的な量）が組織に移動される。陥凹（複数可）は、バルーン表面の異なる領域内に異なる治療剤を含み得る。あるいは、またはこれに加えて、陥凹（複数可）は、異なる濃度の同じ治療剤を含み得る。あるいは、またはこれに加えて、陥凹（複数可）は、階層化された構成での異なる治療剤を含み得る。このようにして、例えば第1の薬剤は、バルーンが第1の直径に到達するときを送達されてもよく、第2の薬剤は、更なる膨張の際に送達されてもよく、第3の薬剤は、なお更なる膨張の際に送達されてもよい。

10

【0032】

ある実施形態において、少なくとも1つの陥凹の二次元（表面）開口部の全区域は、非膨張状態のバルーン本体の連続的な管の外面の表面区域の少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、または少なくとも60%である。これによって、「全区域」が全ての陥凹の二次元（表面）開口部の区域の合計であることが意味される。ある実施形態において、少なくとも1つの陥凹の二次元（表面）開口部の全区域は、非膨張状態のバルーン本体の連続的な管の外面の表面区域の90%以下、80%以下、70%以下、60%以下、50%以下である。

20

【0033】

本開示のバルーンは、連続的なポリマー管を含むバルーン本体を有する。ある実施形態において、バルーン本体は、複数の陥凹を含む。陥凹の離間配置および配列は、いずれの所望の離間配置または配列でもあり得る。例えば、陥凹（すなわち、連続的なポリマー管）の間のバルーン本体（非膨張状態での）の長さは、少なくとも6mmの長さになり得る。ある実施形態において、陥凹の間のバルーン本体の長さは、30mm以下の長さになり得る。陥凹は、バルーン本体の連続的な管の外面上に、対称的または非対称的に配列され、典型的には対称的に配列され得る。所望される場合、陥凹は、バルーン本体の連続的な管の外面全体に渡って均一に分散され得る。

30

【0034】

本開示のバルーンの寸法は、冠状動脈、末梢、または弁形成バルーンのために典型的に使用されるものであり得る。

【0035】

それぞれの陥凹におけるバルーン本体（非膨張状態での）の直径は、同じ、または異なる場合がある。例えば、陥凹におけるバルーン本体の直径は、陥凹の間のバルーン本体の直径よりも、直径で少なくとも0.4mm小さく、より好ましくは直径で0.5mm以下小さい。

【0036】

好ましくは、本開示のバルーンは、0.0003インチ~0.003インチの範囲である壁厚を有する。本開示のバルーンは、収縮状態（すなわち、非膨張状態）での陥凹のものと典型的には同じである壁厚を有する連続的なポリマー管を含む、陥凹の間のバルーン本体を有する。ある実施形態において、窪んでいない（例えば、陥凹の間の）領域内のバルーン本体（収縮状態）の壁厚は、少なくとも0.012mmである。ある実施形態において、窪んでいない（例えば、陥凹の間の）領域内のバルーン本体（収縮状態）の壁厚は、0.025mm以下である。呼び圧力に膨張されると、陥凹は消滅する。

40

【0037】

本開示のバルーンは、好ましくは、非柔軟性または半柔軟性である。この分類は、個々のバルーンの作動特性に基づき、これは、同様にバルーンを形成する際に使用される工程

50

、ならびにバルーン形成工程で使用される材料に依存する。全ての種類のバルーンは、有利な質を提供する。「非柔軟性」として分類されるバルーンは、バルーンが評価または公称直径を超えて感知可能なまでに成長または拡張することができないことによって特徴づけられる。非柔軟性バルーンは、最小限の伸展性を有するものとして言及される。当技術分野において現在既知のバルーン（例えば、ポリエチレンテレフタレート）において、この最小限の伸展性は、ベースポリマーを構成する分子鎖の強度および剛性、ならびにバルーン形成工程から生じるこれらの鎖の配向および構造から生じる。

【0038】

「柔軟性」であるものとして言及されるバルーンは、バルーンが公称または評価直径を超えて成長または拡張することができることによって特徴づけられる。当技術分野において現在既知のバルーン（例えば、ポリエチレン、ポリ塩化ビニル）において、バルーンの柔軟性の性質または伸展性は、バルーン形成において使用されるポリマー材料の化学的構造、ならびにバルーン形成工程から生じる。後の膨張の際の柔軟性バルーンは、バルーンの初期的膨張の進行中の所与の圧力で最初に得られた直径を超える、直径に到達するであろう。

10

【0039】

「半柔軟性」であるものとして言及されるバルーンは、張力の印加の際の適度な伸長の低い柔軟性によって特徴づけられる。典型的に、半柔軟性バルーンは、0.045ミリメートル/気圧（mm/atm）未満の柔軟性を有するが、一方で柔軟性バルーンは、0.045 mm/atmを超える柔軟性を有し、非柔軟性バルーンは、0.025 mm/atm以下の柔軟性を有する。そのような半柔軟性バルーン材料の例としては、ナイロン12および Pebax 7033 が挙げられる。

20

【0040】

本開示の好ましいバルーンは、高い弾性および高い弾性回復性を有する。好ましくは、バルーンは、初期的膨張前のほぼ同じプロファイルに戻る。

【0041】

本開示と関連して使用される、用語「弾性」は、応力の複数の印加の際に同じ応力歪み曲線を辿る、材料の能力のみを指す。しかし、弾性は、材料がどのくらい膨張性であるかの関数では必ずしもない。弾性、非膨張性の材料または非弾性、膨張性の材料を有することは可能である。

30

【0042】

初期的膨張前および収縮時、本開示のバルーンは、巻き付けられた従来のバルーンよりも遥かに低いプロファイルを有し、本質的に、管状の予備形成物と同じ寸法を有し得ることが好ましい。膨張されると、本開示のバルーンは、低いプロファイルの管から近位端および遠位端で陥凹を有するバルーンへと移行する。収縮されると、複数回の膨張後、または複数の損傷が拡大された後でも、初期の管状形状に戻ることを好ましい。本開示のバルーンは、少なくとも30%の公称歪みで弾性を有し得る。あるいは、本開示のバルーンは、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%以上の公称歪みからの弾性回復性を有し得、ただし、公称歪みは、 $[(\text{呼び圧力でのバルーン } o.d. - \text{予備形成物 } o.d.) / \text{予備形成物 } o.d.] \times 100$ であり、式中、「 $o.d.$ 」は外径である。ゆえに、本開示の好ましいバルーンは、一次的性能を損なうことなく、複数の損傷を拡大させるために使用されてもよい。

40

【0043】

本開示のバルーンにおいて使用される材料は、主として、熱可塑性物質または熱可塑性エラストマーである。それらは、ブロックコポリマー、グラフトコポリマー、エラストマーおよび熱可塑性物質の配合物等であってもよい。そのようなポリマーは、架橋されても、架橋されなくてもよいが、架橋されていることが好ましい。ポリマーの様々な組み合わせは、本開示のバルーンを作製する際に使用されてもよい。例えば、本明細書に記載されるバルーンにおいて、バルーン本体の連続的なポリマー管は、ポリエステルホモポリマー、ポリエステルコポリマー、ポリアミドホモポリマー、ポリアミドコポリマー、ポリエチ

50

レンホモポリマー、ポリエチレンコポリマー、ポリウレタン、ポリウレタンコポリマー、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される1つまたは複数の材料を含み得る。典型的に、かつ好ましくは、そのようなポリマーはブロックコポリマーである。ポリマー混合物の例としては、ナイロンおよびポリアミドブロックコポリマー、ならびにポリエチレンテレフタレートおよびポリエステルブロックコポリマーの混合物が挙げられる。

【0044】

例えば、ポリマーは、ポリエチレンテレフタレートポリマーおよびポリブチレンテレフタレートポリマーを含んでもよい。他の有用な材料としては、米国特許第5,290,306号(Trottara)に記載されるもの等のポリエステルエーテルおよびポリエーテルエステルアミドコポリマー、米国特許第6,171,278号(Wangら)に記載されるもの等のポリエーテルポリアミドコポリマー、米国特許第6,210,364B1号、第6,283,939B1号、および第5,500,180号(全て、Andersonらへの)に記載されるもの等のポリウレタンブロックコポリマーが挙げられる。好適なポリマーは、米国特許出願公開第2005/0118370号に記載される窪みゼロのバルーンのマルチブロックコポリマー等の材料も含む。

10

【0045】

特に好ましい非柔軟性および半柔軟性バルーンは、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、ポリアミド、ポリエーテルブロックアミド、ポリアミドを含むポリブレンド、ポリエチレンテレフタレートを含むポリブレンド、ポリブチレンテレフタレートを含むポリブレンド、ポリアミド層を備える多層構造物、ポリエチレンテレフタレート層を備える多層構造物、またはポリブチレンテレフタレート層を備える多層構造物を含む(バルーン本体の連続的なポリマー管は、これらを含む)。

20

【0046】

本開示において、少なくとも1つの治療剤は、非膨張状態のバルーン本体内の少なくとも1つの陥凹内に配置される。ある実施形態において、少なくとも1つの治療剤は、少なくとも1つの陥凹に隣接する外面上で対向するものとして、少なくとも1つの陥凹内にのみ配置される(例えば、陥凹の間の外面上で対向するものとして)。

【0047】

本明細書において使用するための好適な治療剤は、炎症、冠状動脈再狭窄、心血管系再狭窄、血管造影再狭窄、動脈硬化症、肥厚化、および他の疾患、ならびに状態を含む、1つまたは複数の状態に対して利益のある効果を生成することができるものである。例えば、治療剤は、脈管再狭窄、人体の管腔の直径の狭窄または収縮に対応する状態を抑制または防止するために選択され得る。

30

【0048】

本明細書において使用するための好適な治療剤は、炎症、脈管狭窄症、血管形成術再狭窄、ステント再狭窄、動脈硬化症、粥状硬化、動脈炎、任意の種類脈管傷害にまたは予防において関連付けられた脈管損傷発達、不安定プラークの治療、および他の疾患または状態を含む、1つまたは複数の状態に対して利益のある効果を生成することができるものである。例えば、治療剤は、脈管再狭窄、バルーン血管形成術が行われ、またはステントが定置された脈管管腔の直径の狭窄または収縮に対応する状態を抑制または防止するために選択され得る。加えて、そのような治療剤は、粥状硬化または損傷部位のバルーン拡大に関連する他の脈管疾患によって引き起こされた脈管狭窄症を処置するために使用されるであろう。

40

【0049】

治療剤の例としては、血管新生阻害薬、抗再狭窄薬、抗凝固薬、抗エンドセリン薬、抗分裂促進因子、抗酸化薬、抗血小板薬、抗生物質、抗炎症薬、抗増殖薬、mT o r阻害薬、抗悪性腫瘍薬、アンチセンスオリゴヌクレオチド、抗血栓性薬、遺伝子治療剤、カルシウムチャンネル遮断薬、血餅溶解酵素、増殖因子、増殖因子阻害薬、一酸化窒素放出薬、血管拡張薬、ウイルス媒介遺伝子導入薬、微小管発達に影響する化合物、細胞周期阻害薬、平滑筋増殖の阻害薬、内皮細胞増殖因子、コレステロール逆転送作動薬、コレステロール

50

逆転送拮抗薬、および上記の組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。

【0050】

治療剤の具体的な例としては、アブシキシマブ、アンジオペプチン、コルヒチン、エプチフィバチド、ヘパリン、ヒルジン、ロバスタチン、メトトレキサート、ストレプトキナーゼ、パクリタキセル、ラパマイシン、エベロリムス、デフォロリムス、ゾタロリムス、チクロピジン、組織プラスミノゲン活性化因子、トラピジル、ウロキナーゼ、MCP-1拮抗薬、TNFアルファ阻害薬、デキサメタゾン、フルオシノロン、ピンプラスチン、ならびにVEGF、TGFベータ、IGF、PDGF、FGFのための増殖因子および増殖因子阻害薬、ならびにそれらの組み合わせが挙げられる。

【0051】

1つまたは複数の治療剤の選択を含むバルーン構造は、1つまたは複数の治療剤が血管形成術手技中に利用可能な非常に短い接触時間、例えば、数秒～1分でバルーンから脈管壁へと放出されるように、選択される。一度1つまたは複数の治療剤が放出されると、少なくとも一部は、血流が洗浄する前に細胞壁によって吸収される。ゆえに、理想的には、1つまたは複数の治療剤の吸収が、バルーンからのその放出に対して同時に行われることが所望である。しかし、1つまたは複数の治療剤が、いずれの場合でも、バルーンが処置部位に到達する前に、生産ステップおよび血管形成術手技の準備および実行の両方の間に、服属させられる全ての取扱い操作に耐えるために十分な様式で、バルーン表面によって保持されることが全く同様に必要である。

【0052】

1つまたは複数の治療剤は、ポリエチレングリコールの脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールポリエステルブロックコポリマー、グリセリンの脂肪酸モノエステルまたはジエステル、トリメチロールエタンもしくはトリメチロールプロパンまたはペンタエリスリトールの脂肪酸モノエステル、ジエステル、もしくはポリエステル、糖、水溶性ポリオールを含む、低(10,000g/モル未満)～中間(10,000～25,000g/モル)重量の平均分子量の賦形剤と混合され得る。また、尿素、クラウンエーテル、デオキシコール酸、およびクリプタンド等、スパーサー分子と呼ばれる場合がある、シクロデキストリン、クラスレート(かご状化合物)が、用語「賦形剤」内に含まれる。これらの様々な組み合わせは、所望されるときに使用され得る。ある実施形態において、少なくとも1つの治療剤は、少なくとも1つの賦形剤と混合され、少なくとも1つの陥凹内に配置される混合物を形成する。

【0053】

1つまたは複数の治療剤の保持および放出の制御に更に役立つために、ある実施形態において、バルーン本体の連続的な管の外面は、その上に配置された少なくとも1つの有機ポリマーを更に含み得る。ある実施形態において、少なくとも1つの治療剤は、少なくとも1つの陥凹内に位置付けられ、少なくとも1つの有機ポリマーは、少なくとも1つの治療剤上に配置される(例えば、キャップコートとして)。ある実施形態において、少なくとも1つの治療剤は、少なくとも1つの有機ポリマーと配合され、少なくとも1つの陥凹内に配置される混合物を形成する。

【0054】

1つまたは複数の治療剤は、例えば、1つまたは複数の合成有機ポリマー、天然有機ポリマー、またはこれらの組み合わせ(例えば、コポリマー、混合物、配合物、層、複合物等)から作製され得る、治療剤運搬体と混合され、その中に組み込まれ、その中に包まれ、または封入され得る。ポリマーは、生分解性または非生分解性であってもよい。親水性または疎水性であってもよい。ある実施形態において、ポリマーは、好ましくは、親水性である。ある実施形態において、ポリマーは、好ましくは、生分解性である。

【0055】

治療剤の保護は、1つまたは複数の治療剤へのアクセスを防止する不活性分子(例えば、1つまたは複数の治療剤上へのキャップまたはオーバーコーティングで)の使用によっても行われ得る。例えば、1つまたは複数の治療剤のコーティングは、酵素で容易にオー

10

20

30

40

50

バーコーティングされ、これは、治療剤の放出を引き起こし、または治療剤を活性化し得る。

【0056】

いくつかの実施形態において、治療剤/運搬体制剤（例えば、オーバーコーティングする有機ポリマーキャップコートを伴う治療剤、またはそれを伴う治療剤/有機ポリマー混合物）は、生互換性等の身体的特性の組み合わせ、そしていくつかの実施形態においては、生分解性および生体吸収性を示すように適合されることが好ましいが、一方で1つまたは複数の治療剤の放出のための送達溶媒を提供する。例えば、製剤は、移植、分解、または吸収されるときに炎症または刺激の誘発をもたらさないように、生互換性であることが好ましい。

10

【0057】

生分解性材料としては、ポリエステル、ポリエーテル、ポリ酸無水物、ポリ（オルト）エステル、ポリケタール、ポリアミノ酸、ポリ（ブチル酸）、チロシン系ポリカーボネート、1,4-ブタンジオール、アジピン酸、および1,6-アミノヘキサン酸に基づく等のポリ（エステルアミド）、ポリ（エステルウレタン）、ポリ（エステル無水物）、チロシン-ポリ（アルキレンオキシド）由来のポリ（エーテルカーボネート）等のポリ（エステルカーボネート）、ポリホスファゼン、ポリアミノ酸に基づくもの等のポリウレタン、チロシン由来のポリアリレート等のポリアリレート、ポリ（イブシロン-カプロラクトン）-ブロック-ポリ（エチレングリコール）-ブロックコポリマー等のポリ（エーテルエステル）、およびポリ（エチレンオキシド）-ブロック-ポリ（ヒドロキシブチラート）-ブロックコポリマー等の、合成ポリマーが挙げられる。

20

【0058】

生分解性ポリエステルとしては、例えば、ポリ（グリコール酸）（PGA）、ポリ（乳酸）（PLA）、ポリ（グリコール-co-乳酸）（PGA）、ポリ（1,4-ジオキサノン）、ポリ（カプロラクトン）（PCL）、ポリ（3-ヒドロキシブチラート）（PHB）、ポリ（3-ヒドロキシ吉草酸）（PHV）、ポリ（ヒドロキシブチラート-co-ヒドロキシ吉草酸）、ポリ（ラクチド-co-カプロラクトン）（PCLL）、ポリ（バレロラクトン）（PVL）、ポリ（タルトロン酸）、ポリ（ベータ-マロン酸）、ポリ（プロピレンフマラート）（PPF）（好ましくは光架橋可能な）、ポリ（エチレングリコール）/ポリ（乳酸）（PELA）-ブロックコポリマー、ポリ（L-乳酸-イブシロン-カプロラクトン）コポリマー、ポリ（トリメチレンカーボネート）、ポリ（ブチレンコハク酸）、およびポリ（ブチレンアジピン酸）が挙げられる。

30

【0059】

生分解性ポリ酸無水物としては、例えば、ポリ[1,6-ビス（カルボキシフェノキシ）ヘキサン]、ポリ（フマル-co-セバシン）酸もしくはP（FA:SA）、ならびにポリ[トリメリチルイミドグリシン-co-ビス（カルボキシフェノキシ）ヘキサン]、ポリ[ピロメリチルイミドアラニン-co-1,6-ビス（カルボキシフェノキシ）ヘキサン]、ポリ[セバシン酸-co-1,6-ビス（p-カルボキシフェノキシ）ヘキサン]もしくはP（SA:CPH）、ポリ[セバシン酸-co-1,3-ビス（p-カルボキシフェノキシ）プロパン]もしくはP（SA:CPP）、およびポリ（アジピン酸無水物）等のポリイミドまたはポリ（無水物-co-イミド）とのコポリマーの形態で使用されるポリ酸無水物が挙げられる。

40

【0060】

生分解性材料としては、アルブミン、アルジネート、カゼイン、キチン、キトサン、コラーゲン、デキストラン、エラスチン、プロテオグリカン、ゼラチンおよび他の親水性タンパク質、グルチン、ゼインおよび他のプロラミンならびに疎水性タンパク質、セルロースおよびその誘導体（メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースプロピオナート、セルロースアセテート-ブチラート、セルロースアセテート-フタレート、セルロースアセテート-コ

50

ハク酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルローストリアセテート、セルロース硫酸等)を含むスターチおよび他の多糖類、ポリ 1 リジン、ポリエチレンイミン、ポリ(アシルアミン)、ポリヒアルロン酸、アルギン酸、キチン、キトサン、コンドロイチン、デキストリン、またはデキストラン)、およびタンパク質(アルブミン、カゼイン、コラーゲン、ゼラチン、フィブリン、フィブリノゲン、ヘモグロビン等)等の、天然ポリマーおよびそれらに由来するポリマーが挙げられる。

【0061】

ある実施形態において、好ましい生分解性ポリマーとしては、ポリエーテル、ポリエステル、ポリ(オルト)エステル、ポリケタール、ポリアミノ酸、およびヒドロゲルが挙げられる。配合等、これらの様々な組み合わせが、所望であるとき、使用され得る。

10

【0062】

ある実施形態において、好ましい生分解性ポリマーとしては、ヒアルロン酸およびその誘導体、デキストランおよびその誘導体、キチン、キトサン、アルブミンが挙げられる。配合等、これらの様々な組み合わせが、所望であるとき、使用され得る(例えば、多種多様な比率でのキチン、キトサン、およびアルブミンの配合)。

【0063】

非分解性(すなわち、生体安定性)ポリマーとしては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン等のポリオレフィン、ポリテトラフルオロエチレン等のフッ化ポリオレフィン、ポリ(ビニルクロリド)等の塩化ポリオレフィン、ポリアミド、ポリ(メチルメタクリレート)等のアクリレートポリマー、ポリ(N イソプロピルアクリルアミド)等のアクリルアミド、ポリ(N ビニルピロリドン)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルアセテート)、およびポリ(エチレン co ビニルアセテート)等のビニルポリマー、ポリアセタール、ポリカーボネート、ポリ(オキシエチレン)およびポリ(オキシプロピレン)単位に基づく等のポリエーテル、ポリ(エチレンテレフタレート)およびポリ(プロピレンテレフタレート)等の芳香族ポリエステル、ポリ(エーテルエーテルケトン)、ポリスルホン、シリコーンゴム、エポキシ、およびポリ(エステルイミド)が挙げられる。

20

【0064】

好ましい生分解性ポリマーとしては、ラクチド、カプロラクトン、グリコリド、トリメチレンカーボネート、p ジオキサノン、ガンマ ブチロラクトンのポリマー、またはランダムもしくはブロックコポリマーの形態でのそれらの組み合わせが挙げられる。好ましい非生分解性ポリマーとしては、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエーテル、ビニルポリマー、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

30

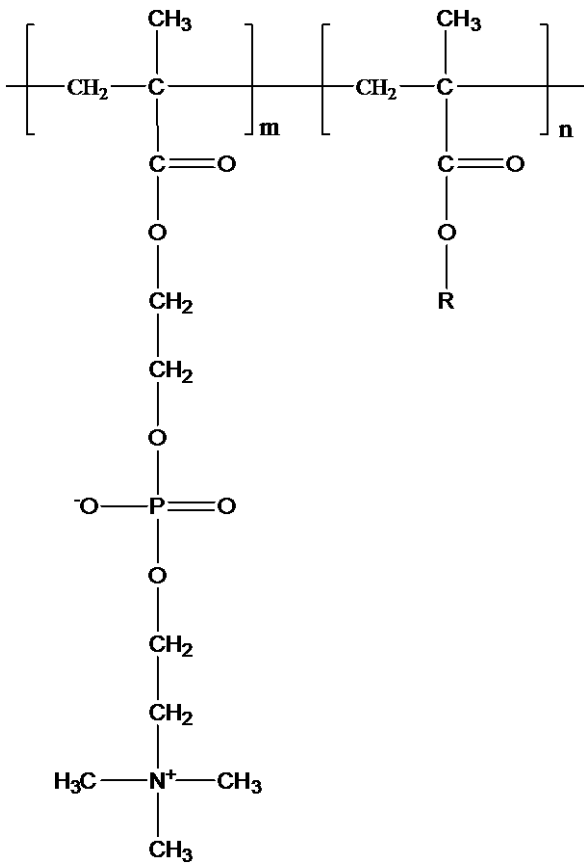
【0065】

ある実施形態において、例えば、キャップコートとして、またはそれと混合された治療剤と使用するための他のポリマーとしては、式Iのコモノマーを有するメタクリレートコポリマーを含むが、これに限定されない、イオン性相互作用を促進するためのホスホリルコリン官能性を有するポリマー、式IIに示されるものを含むが、これに限定されない、治療剤との水素結合相互作用を促進する複数のヒドロキシル基を有するポリマー、式IIIおよびIVに示されるものを含むが、それらに限定されない、治療剤との酸-塩基相互作用を促進する酸性または塩基性基を有するポリマーが挙げられる。

40

【0066】

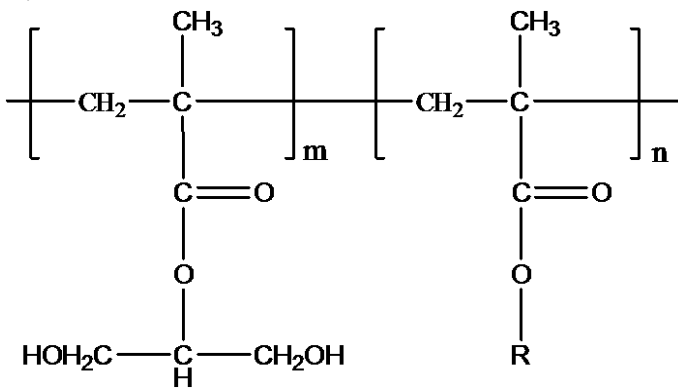
式I



10

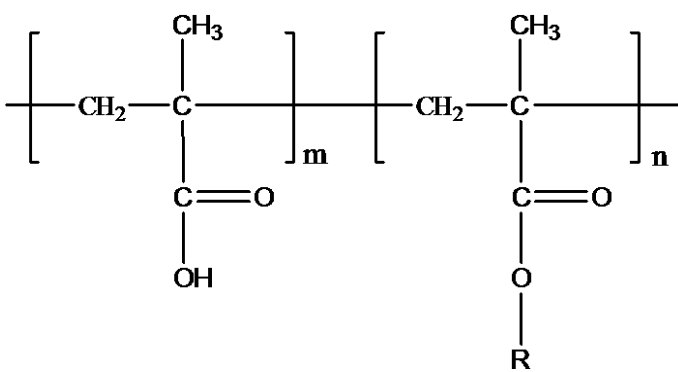
20

式 I I



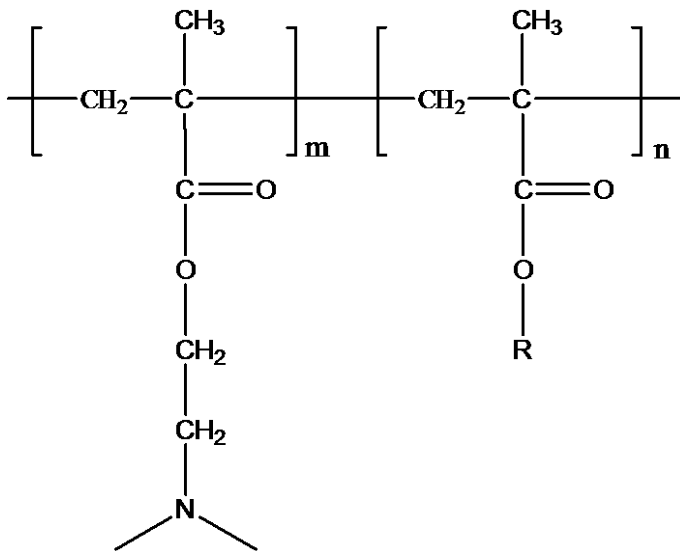
30

式 I I I



40

式 I V



10

【0067】

上記の式(I~IV)において、R基は、独立して、C1~C20直鎖アルキル、C3~C8シクロアルキル、C2~C20アルケニル、C2~C20アルキニル、C2~C14ヘテロ原子置換アルキル、C2~C14ヘテロ原子置換シクロアルキル、C4~C10置換アリール、またはC4~C10置換ヘテロ原子置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、mおよびnは、個々に、1~20,000の整数である。ある実施形態において、mは、10~20,000、50~15,000、100~10,000、200~5,000、500~4,000、700~3,000、または1000~2000の範囲の整数である。ある実施形態において、mは、10~20,000、50~15,000、100~10,000、200~5,000、500~4,000、700~3,000、または1000~2000の範囲の整数である。

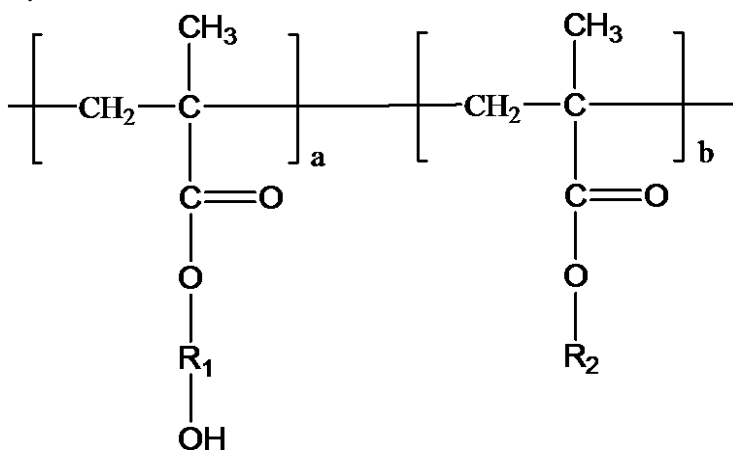
20

【0068】

例えば、キャップコートとして、またはそれと混合された治療剤と使用するための他のポリマーは、下記に、式VおよびVIにおいて示される。

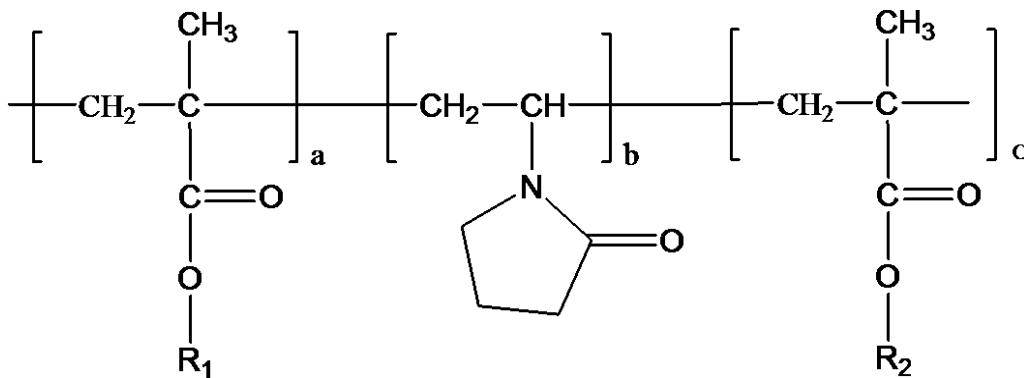
【0069】

式V



40

式VI



10

【0070】

上記の式Vにおいて、R1基は、独立して、C1～C20直鎖アルキレン、C3～C8シクロアルキレン、C2～C20アルケニレン、C2～C20アルキニレン、C2～C14ヘテロ原子置換アルキレン、C2～C14ヘテロ原子置換シクロアルキレン、C4～C10置換アリーレン、またはC4～C10置換ヘテロ原子置換ヘテロアリーレンである。上記の式Vにおいて、R2基は、独立して、C1～C20直鎖アルキル、C3～C8シクロアルキル、C2～C20アルケニル、C2～C20アルキニル、C2～C14ヘテロ原子置換アルキル、C2～C14ヘテロ原子置換シクロアルキル、C4～C10置換アリール、またはC4～C10置換ヘテロ原子置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、aは、10～20, 000, 50～15, 000, 100～10, 000, 200～5, 000, 500～4, 000, 700～3, 000, または1000～2000の範囲の整数である。ある実施形態において、bは、10～20, 000, 50～15, 000, 100～10, 000, 200～5, 000, 500～4, 000, 700～3, 000, または1000～2000の範囲の整数である。

20

【0071】

上記の式VIにおいて、R1およびR2基は、独立して、C1～C20直鎖アルキル、C3～C8シクロアルキル、C2～C20アルケニル、C2～C20アルキニル、C2～C14ヘテロ原子置換アルキル、C2～C14ヘテロ原子置換シクロアルキル、C4～C10置換アリール、またはC4～C10置換ヘテロ原子置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、aは、10～20, 000, 50～15, 000, 100～10, 000, 200～5, 000, 500～4, 000, 700～3, 000, または1000～2000の範囲の整数である。ある実施形態において、bは、10～20, 000, 50～15, 000, 100～10, 000, 200～5, 000, 500～4, 000, 700～3, 000, または1000～2000の範囲の整数である。ある実施形態において、cは、10～20, 000, 50～15, 000, 100～10, 000, 200～5, 000, 500～4, 000, 700～3, 000, または1000～2000の範囲の整数である。

30

【0072】

本明細書に記載される1つまたは複数の治療剤を送達する際に使用され得る、多くのポリマー系が存在する。好適な実施例は、例えば、米国特許出願公開第2006/0275340号および第2005/0084515号に記載される。ポリマー系の他の例は、米国特許第5,648,442号(Bowersら)に記載されるホスホリルコリン材料を含む。米国特許出願公開第2006/0275340号および第2005/0084515号は、混和性ポリマー配合の膨潤性が、特定の治療剤のためのポリマーの組み合わせを決定する際の要素として使用される、混和性ポリマー配合を記載する。

40

【0073】

米国特許出願公開第2002/0037358号および第2008/0021385号は、治療剤が、ポリマーが水性の体液によって徐々に溶解されるときに、それから放出される、バルーンの少なくとも一部のポリマーコーティングに組み込まれた治療剤を記載する。米国特許出願公開第2009/0226502号、第2009/0227948号、

50

および第2009/0227949号は、バルーン壁またはバルーン上に配置されたコーティングを形成する、治療剤を組み込む溶媒膨潤性ポリマーを開示する。米国特許出願公開第2007/0298069号は、ポリマー運搬体領域がコーティング層であるが、装置構成要素、または装置全体にもなり得る、ポリマー、治療剤、および可溶化剤（溶媒）を含むポリマー運搬体領域を備える、医療装置を開示する。

【0074】

使用されるポリマー（複数可）は、当業者に既知の様々な化学製品会社から入手され得る。しかし、未反応モノマー、低分子量のオリゴマー、触媒、および他の不純物の存在のために、使用されるポリマーの純度を増大させることは所望である場合がある（そして、使用される材料に応じて、必要である場合がある）。純化工程は、より既知の、より純粋な組成のポリマーをもたらし、ゆえに、コーティングの機械的特性の予測性および性能の両方を増大させる。純化工程は、ポリマーまたは選択されるポリマーに依存するであろう。一般的に、純化工程において、ポリマーは、好適な溶媒中に溶解される。好適な溶媒としては、塩化メチレン、酢酸エチル、クロロホルム、およびテトラヒドロフランが挙げられる（が、これらに限定されない）。通常、ポリマー溶液は、その後、溶媒と混和性であるが、ポリマーが溶解可能でない第2の材料と混合され、したがって、ポリマー（しかし、認識可能な数量ではない不純物または未反応モノマー）が溶液から沈殿する。例えば、ポリマーの塩化メチレン溶液がヘプタンと混合され、ポリマーを溶液から落としてもよい。その後、溶媒混合物は、従来技術を使用してコポリマー沈殿物から除去される。

【0075】

治療剤は、ポリマーコーティングのマトリックスで吸蔵によって結合され、コーティングへの共有結合によって束ねられ、またはバルーンの1つまたは複数の陥凹内に配置され、それ自体、生分解性である、マイクロカプセル（例えば、米国特許第5,893,840号に記載される）内にカプセル化されてもよい。

【0076】

本開示の1つまたは複数の治療剤は、本明細書に記載されるように、バルーンの1つまたは複数の陥凹に、そして任意選択でバルーンの表面全体に塗布され得る、多様な「ペースト」またはゲルの形態でも準備されてもよい。例えば、本開示の一実施形態において、1つの温度（例えば、40、45、50、55または60等の37を超える温度）で液体であり、別の温度（例えば、周囲の体温、または37より低い任意の温度）で固体または半固体である、治療コーティングが提供される。そのような「サーモペースト」は、多様な技術を利用して作製されてもよい。他のペーストは、ペーストの水溶性構成要素の溶解のために、生体内で凝固する液体として塗布されてもよい。

【0077】

陥凹および陥凹の間のバルーンの表面に1つまたは複数の治療剤を配置することが所望であるとき、スプレーまたはディップコーティング等の様々なコーティング技術が使用され得る。陥凹内にのみ1つまたは複数の治療剤を配置することが所望であるとき、インクジェット印刷または他のパターンコーティング技術が使用され得る。好ましくは、本開示のバルーンは、分配された治療剤の量のより大きな制御のために、陥凹内にのみ配置された1つまたは複数の治療剤を有する。

【0078】

本開示によれば、管は、従来技術のポリマー押出工程を使用して、所望のバルーン材料から形成され得る。その後、押し出された管は、圧力および温度の様々な工程変数を用いて、鋳型を使用するテクスチャ加工バルーンへと吹込成形され得る。鋳型は、1つまたは複数の金属または剛性ポリマー等の多様な材料から作製されてもよい。鋳型は、内面上に突出部（先端）を有し、これは、バルーン表面上の所望のテクスチャパターン（谷）に対応するであろう。これは、例えば、ステントを鋳型内に定置することによって達成され得る。

【0079】

好ましい実施形態において、例えば、鋳型は、ポリマー材料製の管状パリソンを受容する。パリソンの端部は鋳型から外部に延在し、端部のうちの一方は封入されるが、他方の

10

20

30

40

50

端部は、圧力下で膨張流体の源、典型的には窒素ガスに付される。クランプまたは「グリップパー」がパリソンの両端に取り付けられ、したがって、パリソンはパリソンを軸方向に伸長するために軸方向に引き離され得るが、一方で同時に、そのパリソンは、膨張流体で半径方向に拡張され、または「吹き込まれる」ことができる。半径方向の拡張および軸方向の伸長ステップ（複数可）は、同時に、またはパリソンが作製されるポリマー材料に応じ、どのような順序がバルーンを形成するために必要とされるかに従って、実行されてもよい。バルーン形成工程中、パリソンを軸方向に伸長することができないことは、不均一な壁厚を有し、パリソンが半径方向に拡張され、かつ軸方向に伸長されるときに、得られる抗張力よりも低い壁抗張力を示す、バルーンをもたらすであろう。

【0080】

本開示において使用されるポリマーパリソンは、鑄型内で、軸方向に引き出され、かつ同時に半径方向に拡張されることが好ましい。形成されるバルーンの全体的特性を改善するために、パリソンが軸方向に伸長され、使用されるポリマー材料のガラス転移温度（ T_g ）を超える温度で吹き込まれることが所望である。通常、この拡張は、工程で使用されるポリマー材料に応じて、80 ~ 150 の温度で生じる。

【0081】

本開示によれば、使用されるポリマー材料に基づいて、パリソンは、バルーンの意図される最終構成に関して寸法決めされる。パリソンが比較的薄い壁を有することが、特に重要である。壁厚は、0.6未満、好ましくは0.57 ~ 0.09、または更に低い壁厚と内径との比率を有するパリソンの内径に対して考慮される。そのように薄い壁を有するパリソンの使用は、内径表面から外径表面への壁を介するより少ない応力勾配が存在するため、より大きく、かつより均一な程度で、パリソンが半径方向に伸長されることを可能にする。薄い壁を有するパリソンを使用することによって、管状パリソンの内面および外面が伸長される程度におけるより少ない差が存在する。

【0082】

パリソンは、開始長さ L_1 から引き出し長さ L_2 へと引き出されることが好ましく、これは、好ましくは初期的長さ L_1 の約 1.10 ~ 約 6 倍である。管状パリソンは、初期的内径 ID_1 および外径 OD_1 を有し、圧力下で放射される膨張流体によって、パリソンに対して内径 ID_2 まで拡張され、これは、好ましくは初期的内径 ID_1 の 6 ~ 8 倍であり、外径 OD_2 は、初期的外径 OD_1 にほぼ等しく、または好ましくは、それより約 3 倍大きい。パリソンは、好ましくは、1 ~ 5 サイクルにさらされ、その間にパリソンは、高膨張圧（すなわち、バルーンを膨張させるために十分な圧力）、好ましくは、少なくとも 100 psi の高圧、そしてより好ましくは 500 psi までを用いて軸方向に伸長させられ、かつ半径方向に拡張される。窒素ガスが、半径方向の拡張ステップのための好ましい膨張流体である。

【0083】

初期的拡張ステップに従って、拡張されるパリソンは、「加熱セット」ステップにさらされ、好ましくは一方で少なくとも 100 psi、そしてより好ましくは 500 psi までの高膨張圧を維持する。「加熱セット」ステップのために選択される温度は、結晶化を誘発し、パリソンを軸方向に伸長し、かつ半径方向に拡張させることから生じたポリマー鎖の配向を「凍結」または「ロック」するものである。ゆえに、この加熱セットステップにおいて使用され得る温度は、パリソンを形成するために使用される特定のポリマー材料およびバルーン生成物において所望の最終的特性（例えば、伸展性、強度、および柔軟性）に依存する。この「加熱セット」ステップのために選択される温度は、より通常には、初期的拡張ステップ中に使用される温度を超えるが、パリソンが形成されるポリマー材料の融解温度の融解温度未満であろう。加熱セットステップは、拡張されたパリソンおよびもたらされるバルーンが温度および寸法の安定性を有することを確実にする。

【0084】

このように形成されたバルーンは、鑄型から除去され、カテーテルに付されてもよい。バルーン形成後、およびカテーテルに装着される前に、バルーンの1つのテーパ/円錐形

10

20

30

40

50

領域は、バルーン（遠位バルーン領域）から完全に刈り込まれるが、他方のテーパ/円錐形領域は、一方でそのままであり、結合領域の1つを形成する。バルーンの他方の結合領域は、バルーン本体の一部である。

【0085】

好ましくは、1つまたは複数の治療剤は、インクジェット印刷技術を使用することによって、または治療剤リザーバーに接続された分配ノズルを使用することによって、バルーン表面上の谷に精確に充填されるであろう。1つまたは複数の治療剤で充填されたバルーンは、送達カテーテルに取り付ける前または後に、所望のように乾燥され、ひだ付けされ、折られ、巻き付けられるであろう。

【0086】

ここで図2～3を参照すると、本開示に従うバルーンカテーテル100の実施形態が、陥凹207を示す、非膨張状態で示される。バルーンカテーテル100は、近位部102、遠位部104、および遠位部104に位置付けられたバルーン108を含む。カテーテル100は、1つまたは複数の治療剤の局在化された送達を伴う血管形成術手技のために使用されてもよい。

【0087】

カテーテル100は、バルーン膨張を提供するために近位端110から、またはその付近から遠位端112、またはその付近へと延在する、少なくとも1つの連続的な管腔214を含む、外側カテーテルシャフト106を含む。バルーン108は、シャフト106の遠位端112に、またはその付近に位置付けられ、ハブ116は、シャフト106の近位端110に、またはその付近に位置付けられる。ハブ116は、バルーン108が膨張され得るように、膨張管腔214とバルーン108との間の流体連通を可能にするためのバルーン膨張部118を含む。ハブ116は、従来の様式で機能し、カテーテル100を従来の血管形成術活性装置等のバルーン膨張源に接続するためにルアーまたは他の取り付け具を提供するであろう。

【0088】

バルーン108は、近位端120および遠位ネック端122ならびに陥凹207を含む。接合移行区域124で、バルーン108の近位端120は、図3に示されるように、外側カテーテルシャフト106の遠位端112内に定置され、かつこれに結合される。バルーン108は、レーザ溶接、接着剤、熱定着、超音波溶接、またはその他の機械的方法等の任意の従来の様式で、外側カテーテルシャフト106に接合されてもよい。バルーンカテーテル100のプロファイルは、そのような構成が接合移行区域124でのより小さい外径を可能にするため、バルーン108の近位端120を外側カテーテルシャフト106内に定置することによって低減される。

【0089】

図3は、図2の線B-Bに沿った位置での拡大断面図であり、カテーテル100の接合移行区域124を例示する。先に言及されたように、典型的には、血管形成術バルーンは、近位バルーンネックをカテーテルシャフトの外側に定置することによって、外側カテーテルシャフトに溶接され、または別途機械的に取り付けられる。シャフト接合部に対してバルーンによって生成された「縁部」が脈管壁に対して押されないが、一方でバルーンが患者の蛇行性解剖学的構造部位を介して追跡されるため、近位バルーンネックをカテーテルシャフトの外側に定置することによって、カテーテルは、おそらくは、処置部位へのバルーンを追跡するためのより滑らかなプロファイルを有する。しかし、外側カテーテルシャフト106の内側に定置される、バルーン108の近位端120によって生成された縁部426は、カテーテル100の通過性および追跡性を妨げず、一方でバルーン108は、患者の蛇行性解剖学的構造部位を通して追跡されることが理解される。むしろ、バルーン108の近位端120を外側カテーテルシャフト内に定置させることは、接合移行区域124でのより小さい外径を可能にし、したがって、改善された通過性、追跡性、および堅さを有する低減されたカテーテルプロファイルを提供する。

【0090】

10

20

30

40

50

加えて、縁部 4 2 6 は、先細の縁部 4 2 7 を生成するために変更されてもよい。先細の縁部 4 2 7 は、図 3 で点線として例示される。先細の縁部 4 2 7 は、より滑らかな接合移行区域 1 2 4 を生成し、カテーテルシャフトの遠位縁が脈管壁に対して押されず、一方で患者の蛇行性解剖学的構造部位を介して追跡されることを確実にする。縁部 4 2 6 は、また、より滑らかな接合移行区域 1 2 4 を生成するためのネッキングまたは細線化作業によって等、丸みを付けられ、または別途変更されてもよい。

【 0 0 9 1 】

ここで図 4 ~ 5 を参照すると、本開示の別の態様は、外側カテーテルシャフト 5 0 6 に結合されたバルーン 4 0 8 を含むカテーテル 5 0 0 に関し、バルーンは収縮状態で示される。図 4 は、遠位部 5 0 4 に位置付けられた膨張可能なバルーン 4 0 8 を伴う近位部 5 0 2 および遠位部 5 0 4 を有する、バルーンカテーテル 5 0 0 を例示する。図 5 に最も良く示されるように、バルーン 4 0 8 は、長さ 5 5 2 を有する。

10

【 0 0 9 2 】

カテーテル 5 0 0 は、バルーン膨張を提供するために、近位端 5 1 0 から、またはその付近から遠位端 5 1 2、またはその付近へと延在する少なくとも 1 つの連続的な管腔 6 1 4 を含む、外側カテーテルシャフト 5 0 6 を含む。バルーン 4 0 8 は、シャフト 5 0 6 の遠位端 5 1 2 に、その付近に位置付けられ、ハブ 5 1 6 は、シャフト 5 0 6 の近位端 5 1 0 に、またはその付近に位置付けられる。ハブ 5 1 6 は、バルーン 4 0 8 が膨張され得るように、膨張管腔 6 1 4 とバルーン 4 0 8 との間の流体連通を可能にするためのバルーン膨張ポート 5 1 8 を含む。ハブ 5 1 6 は、従来の様式で機能し、カテーテル 5 0 0 を従来の血管形成術活性化装置等のバルーン膨張源に接続するためにルアーまたは他の取り付け具を提供するであろう。

20

【 0 0 9 3 】

図 5 は、図 4 の線 C - C に沿った位置での拡大断面図であり、カテーテル 5 0 0 の接合移行区域 5 2 4 を例示する。バルーン 4 0 8 は、近位端 5 2 0 および遠位端 5 2 2 を含む。接合移行区域 5 2 4 で、バルーン 4 0 8 の近位端 5 2 0 は、外側カテーテルシャフト 5 0 6 の遠位端 5 1 2 内に配置され、これに接合される。バルーン 4 0 8 は、レーザ溶接、接着剤、熱定着、超音波溶接、またはその他の機械的方法等の任意の従来の様式で、外側カテーテルシャフト 5 0 6 に接合されてもよい。バルーンカテーテル 5 0 0 のプロファイルは、そのような構成が接合移行区域 5 2 4 でのより小さい外径を可能にするため、バルーン 4 0 8 の近位端 5 2 0 を外側カテーテルシャフト 5 0 6 内に定置することによって低減される。図 5 の移行区域 5 2 4 は、また、より滑らかな移行接合を生成するためのネッキングまたは細線化作業によって等、丸みを付けられ、または別途変更されてもよい。

30

【 0 0 9 4 】

カテーテル 5 0 0 は、外側カテーテルシャフト 5 0 6 内に同軸方向に配置された内側またはガイドワイヤーシャフト 5 2 8 を含む。内側シャフト 5 2 8 は、ガイドワイヤー管腔 5 3 2 を提供するために、近位端 5 3 4 から、またはその付近から遠位端 5 3 6、またはその付近へと延在する、少なくとも 1 つの連続的な管腔 6 3 0 を含む。図 4 に例示されるように、内側シャフト 5 2 8 は、カテーテル 5 0 0 の全長に延在し、近位ガイドワイヤーポート 5 3 8 はハブ 5 1 6 内に設けられ、遠位ガイドワイヤーポート 5 4 0 はカテーテル 5 0 0 の遠位部に設けられてもよい。バルーン 4 0 8 の遠位端 5 2 2 は、接合部 6 5 0 (図 5) で内側シャフト 5 2 8 に接合される。バルーン 5 0 8 は、レーザ溶接、接着剤、熱定着、超音波溶接、またはその他の機械的方法等の任意の従来の様式で、内側シャフト 5 2 8 に接合されてもよい。

40

【 0 0 9 5 】

図 2 ~ 5 に例示される実施形態は、外側カテーテルシャフト (1 0 6 または 5 0 6) 内に配置される内側シャフト (1 2 8 または 5 2 8) を含み、内側シャフト (1 2 8 または 5 2 8) は、カテーテル (1 0 0 または 5 0 0) の全長に延在する。そのような構成は、典型的に、オーバーザワイヤ (O T W) カテーテルと呼ばれる。O T W カテーテルのガイドワイヤーシャフトは、カテーテルの全長に広がり、膨張シャフトに取り付けられ、また

50

はその内部に含まれる。したがって、OTWカテーテルの全長は、PTCA処置中、ガイドワイヤーを介して追跡される。

【0096】

当業者は、上記に記載される、本開示のカテーテル接合部へのバルーンが、どのように迅速交換式カテーテル(RX)カテーテルにも組み込まれ得るかを理解し得る。RXカテーテルは、カテーテルの遠位の大部分内のみ延在する、ガイドワイヤーシャフトを有する。したがって、PTCA処置中、RXカテーテルの遠位の大部分のみが、ガイドワイヤーを介して追跡される。

【0097】

外側カテーテルシャフト(106または506)は、任意の適切なポリマー材料で形成されてもよい。加えて、内側シャフト(128または528)は、任意の適切なポリマー材料製であってもよい。外側カテーテルシャフト(106または506)および内側シャフト(128または528)のための材料の非網羅的な例示としては、ポリエチレン、PEBA X、ナイロン、または配合され、もしくは共押出しされた、これらのいずれかの組み合わせが挙げられる。シャフト(106もしくは506、ならびに128もしくは528)のための好ましい材料は、ポリエチレン、ナイロン、PEBA X、またはこれらの材料のいずれかの共押出しである。

【0098】

任意選択で、シャフト(106もしくは506、ならびに128もしくは528)もしくはそのある部分は、強度、可撓性、および/または靱性を高めるために、ポリマー体内に組み込まれる強化材料を有する組成として形成されてもよい。好適な強化層としては、編組、ワイヤーメッシュ層、埋め込み中軸索ワイヤー、埋め込み螺旋状または外周ワイヤー等が挙げられる。例えば、外側カテーテルシャフト106の少なくとも近位部は、いくつかの例において、強化ポリマー管から形成されてもよい。更なる選択肢として、外側カテーテルシャフト(106または506)の少なくとも近位部は、いくつかの場合において、金属、高弾性、または超弾性皮下管材料から形成されてもよい。

【0099】

本明細書で示される実施形態のいずれにおいても、内側シャフト(例えば、図4の528)および外側カテーテルシャフト(例えば、図4の506)は、様々な二重管腔構成で配列されてもよい。例えば、内側シャフトおよび外側カテーテルシャフトは、同軸二重管腔構成で配列されてもよい。同軸二重管腔構成において、膨張管腔は、内側シャフトの外表面と外側カテーテルシャフトの内表面との間の間隙によって生成される。この膨張管腔は、バルーンが膨張され得るように、バルーンの内部と流体連通する。バルーンカテーテルの他の実施形態は、ガイドワイヤー管腔、D形状の膨張管腔上の円形ガイドワイヤー管腔または三日月形状の膨張管腔上の円形ガイドワイヤー管腔セット等、他の二重管腔構成の膨張管腔を有してもよい。

【0100】

例示的な実施形態

- 1) テクスチャ加工膨張バルーンであって、近位端と、遠位端と、非膨張状態のバルーン本体内の少なくとも1つの陥凹とを備える非柔軟性または半柔軟性バルーン本体を備え、バルーン本体が、使用前に少なくとも1つの陥凹内に配置された少なくとも1つの治療剤を含む外面を有する、連続的なポリマー管を備える、テクスチャ加工膨張バルーン。
- 2) バルーン本体の連続的な管の外表面が、その上に配置された少なくとも1つの有機ポリマーを更に含む、実施形態1に記載のテクスチャ加工膨張バルーン
- 3) 有機ポリマーが、親水性有機ポリマーである、実施形態2に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。
- 4) 有機ポリマーが、生分解性有機ポリマーである、実施形態2または実施形態3に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。
- 5) 生分解性有機ポリマーが、ポリエーテル、ポリエステル、ポリ(オルト)エステル、

10

20

30

40

50

ポリケタール、ポリアミノ酸、ヒドロゲル、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 4 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

6) 生分解性有機ポリマーが、ヒアルロン酸、ヒアルロン誘導体、デキストラン、デキストラン誘導体、キチン、キトサン、アルブミン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 4 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

7) 少なくとも 1 つの治療剤が、少なくとも 1 つの陥凹内に位置付けられ、少なくとも 1 つの有機ポリマーが、少なくとも 1 つの治療剤上に位置付けられる、実施形態 2 ~ 6 のいずれか一項に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

8) 少なくとも 1 つの治療剤が、少なくとも 1 つの有機ポリマーと混合され、少なくとも 1 つの陥凹内に配置される混合物を形成する、実施形態 2 ~ 6 のいずれか一項に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

9) 少なくとも 1 つの治療剤が、少なくとも 1 つの賦形剤と混合され、少なくとも 1 つの陥凹内に配置される混合物を形成する、実施形態 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

10) 賦形剤が、ポリエチレングリコールの脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールポリエステルブロックコポリマー、グリセリンの脂肪酸モノエステルまたはジエステル、トリメチロールエタンもしくはトリメチロールプロパンもしくはペンタエリスリトールの脂肪酸モノエステル、ジエステル、もしくはポリエステル、糖、水溶性ポリオール、シクロデキストリン、クラスレート、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 9 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

11) 少なくとも 1 つの治療剤が、少なくとも 1 つの陥凹内にのみ配置される、実施形態 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

12) バルーン本体が、近位端と、遠位端と、非膨張状態のバルーン本体内の複数の陥凹とを備える、実施形態 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

13) 複数の陥凹が、バルーン本体の連続的な管の外面上に対称的に分散される、実施形態 12 に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

14) 少なくとも 1 つの陥凹が、逆ピラミッド、逆角錐ピラミッド、窪み、溝、およびそれらの組み合わせを含む、実施形態 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

15) バルーン本体が、近位端と、遠位端と、非膨張状態のバルーン本体内の 1 つの連続的な陥凹とを備える、実施形態 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

16) バルーン本体の連続的なポリマー管が、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、ポリアミド、ポリエーテルブロックアミド、ポリアミドを含むポリブレンド、ポリエチレンテレフタレートを含むポリブレンド、ポリブチレンテレフタレートを含むポリブレンド、ポリアミド層を備える多層構造物、ポリエチレンテレフタレート層を備える多層構造物、またはポリブチレンテレフタレート層を備える多層構造物を含む、実施形態 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

17) 治療剤が、血管新生阻害薬、抗再狭窄薬、抗凝固薬、抗エンドセリン薬、抗分裂促進因子、抗酸化薬、抗血小板薬、抗生物質、抗炎症薬、抗増殖薬、mT o r 阻害薬、抗悪性腫瘍薬、アンチセンスオリゴヌクレオチド、抗血栓性薬、遺伝子治療剤、カルシウムチャンネル遮断薬、血餅溶解酵素、増殖因子、増殖因子阻害薬、一酸化窒素放出薬、血管拡張薬、ウイルス媒介遺伝子導入薬、微小管発達に影響する化合物、細胞周期阻害薬、平滑筋増殖の阻害薬、内皮細胞増殖因子、コレステロール逆転送作動薬、コレステロール逆転送拮抗薬、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 1 ~ 16 のいずれか一項に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

18) 治療剤が、アブシキシマブ、アンジオペプチン、コルヒチン、エプチフィバチド、ヘパリン、ヒルジン、ロバスタチン、メトトレキサート、ストレプトキナーゼ、パクリタキセル、ラパマイシン、エベロリムス、デフォロリムス、チクロピジン、組織プラスミノゲン活性化因子、トラピジル、ウロキナーゼ、および増殖因子 V E G F、T G F ベー

10

20

30

40

50

タ、IGF、PDGF、FGF、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態17に記載のテクスチャ加工膨張バルーン。

19) 少なくとも1つの治療剤を患者の標的部位に送達する方法であって、

実施形態1~18のいずれか一項に記載のテクスチャ加工非柔軟性または半柔軟性膨張バルーンを備えるバルーンカテーテルを提供することと、

テクスチャ加工膨張バルーンを備えるバルーンカテーテルを患者の標的部位へと挿入することと、

少なくとも治療剤の一部を標的部位に送達するために効果的な条件下で、標的部位においてテクスチャ加工バルーンを膨張させることと、を含む、方法。

20) 少なくとも1つの治療剤を患者の標的部位に送達する方法であって、

近位端と、遠位端と、非膨張状態のバルーン本体内の少なくとも1つの陥凹とを有するバルーン本体を備える、バルーンカテーテルを備え、

バルーン本体が、使用前に少なくとも1つの陥凹内に配置された少なくとも1つの治療剤を有する外面を有する、連続的なポリマー管を備える、

テクスチャ加工非柔軟性または半柔軟性膨張バルーンを提供することと、

テクスチャ加工膨張バルーンを備えるバルーンカテーテルを患者の標的部位へと挿入することと、

治療剤の少なくとも一部を標的部位に送達するための効果的な条件下で、標的部位においてテクスチャ加工バルーンを膨張させることと、を含む、方法。

21) テクスチャ加工膨張バルーンを作製する方法であって、

ポリマー材料を含む管状パリソンを提供することと、

バルーン表面の所望のテクスチャに対応する内面上に1つまたは複数の突出部を有する鋳型を提供することと、

管状パリソンを拡張させ、鋳型内に拡張されたパリソンを形成し、1つまたは複数の陥凹を備えるバルーン本体を形成することと、

1つまたは複数の治療剤を1つまたは複数の陥凹に適用することと、を含む、方法。

22) バルーンが、非柔軟性または半柔軟性バルーンである、実施形態21に記載の方法。

23) 拡張されたパリソンを形成するために管状パリソンを拡張させることが、ポリマー材料のTgを超える温度および高膨張圧力で、管状パリソンを軸方向に伸長させ、かつ半径方向に拡張させることを含む、実施形態21または実施形態22に記載の方法。

【0101】

本明細において引用される特許、特許文献、および公報の完全な開示は、それぞれが個々に組み込まれるのと同様に、その全てが参照によって組み込まれる。本開示に対する様々な改変形態および変更形態は、本開示の範囲および趣旨を逸脱することなく、当業者には明らかであろう。本開示は、本明細書に記載される例示的な実施形態および実施例によって当然に限定されることを意図されるものではなく、そのような実施例および実施形態は、例示のためにのみ提示され、本開示の範囲は、以下のように本明細書に記載される特許請求の範囲によってのみ限定されることを意図されることを理解されたい。

10

20

30

【 図 1 】

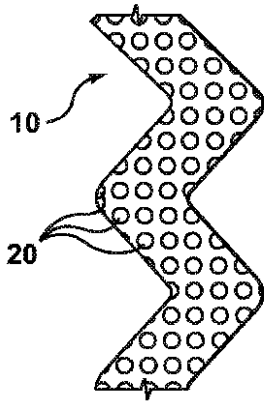


FIG. 1

【 図 2 】

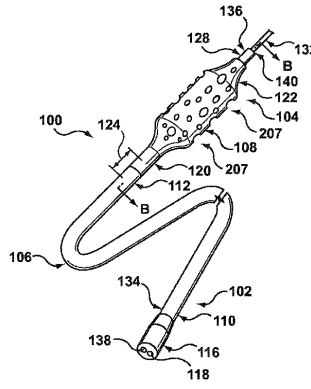


FIG. 2

【 図 3 】

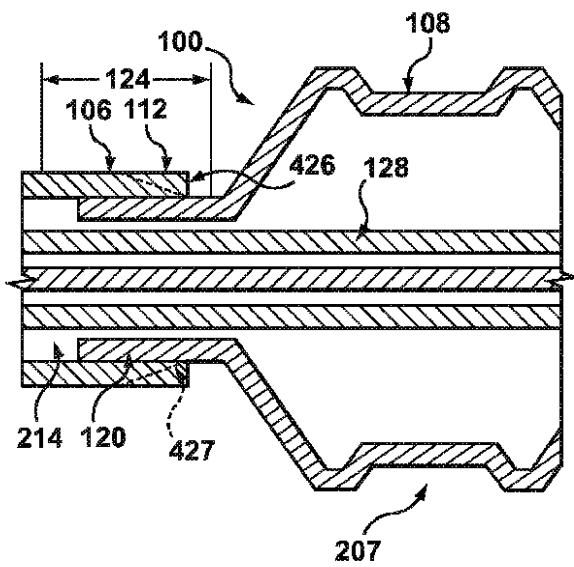


FIG. 3

【 図 4 】

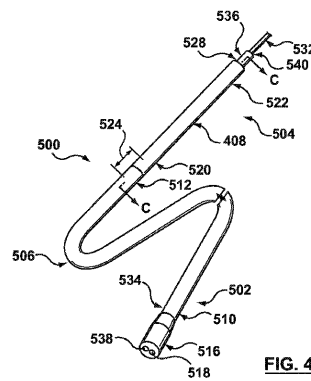


FIG. 4

【 図 5 】

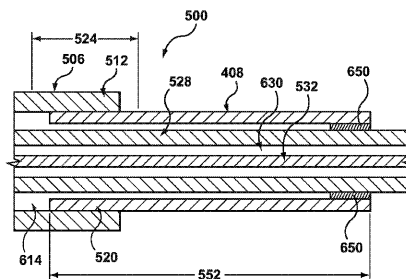


FIG. 5

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/044722

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61M25/10 A61L29/00 B29C49/00 ADD.		
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) A61M A61L B29C		
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 practicable, 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 2009/187144 A1 (JAYARAMAN SWAMINATHAN [US]) 23 July 2009 (2009-07-23)	1,2,4,7, 8,11-14, 17,18
Y	paragraph [0046] - paragraph [0067]; figures 1-11 paragraph [0081]	15,21-23
X	WO 2011/005421 A2 (BOSTON SCI SCIMED INC) 13 January 2011 (2011-01-13)	1,2,4, 7-10,12, 16-18
Y	page 4, line 1 - page 10, line 32; figures 1-5	15,21-23
X	US 2006/184112 A1 (HORN DANIEL J [US] ET AL) 17 August 2006 (2006-08-17) paragraph [0019] - paragraph [0053]; figures 2a-7	1-8, 11-14
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 13 September 2012		Date of mailing of the international search report 24/09/2012
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 Jameson, Patricia

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/044722

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94/23787 A1 (RAMMLER DAVID H [US]) 27 October 1994 (1994-10-27) page 4, line 1 - page 7, line 13 page 9, lines 13-33; figures 1-2 page 11, lines 19-29; figures 9-11 -----	1,2,4, 12,13,17
X,P	US 8 109 904 B1 (PAPP JOHN E [US]) 7 February 2012 (2012-02-07) column 1, lines 30-50 column 7, line 9 - column 11, line 27; figures 1-8e column 14, line 28 - column 16, line 67 column 12, lines 9-35 -----	1-10,12, 14,17,18
X,P	WO 2012/009412 A1 (ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS [US]; PACETTI STEPHEN D [US]; NGUYEN BIN) 19 January 2012 (2012-01-19) page 8, line 3 - page 10, line 15 page 16, line 6 - page 18, line 9 -----	1,2,9, 10,14, 16-18
Y	WO 00/57816 A1 (SCIMED LIFE SYSTEMS INC [US]) 5 October 2000 (2000-10-05) -----	15,21-23
A	page 4, line 9 - page 7, line 25; figures 1-10 -----	1,12-14
Y	US 2009/254113 A1 (NOLAN KEVIN [IE] ET AL) 8 October 2009 (2009-10-08) -----	15,21-23
A	paragraph [0041] - paragraph [0043] paragraph [0048] - paragraph [0069]; figures 1-6 -----	1-3,16
A	US 5 891 386 A (DEITERMANN MORRIS H [US] ET AL) 6 April 1999 (1999-04-06) column 3, line 65 - column 6, line 48; figures 1-6 -----	1,15,16, 21-23
A	EP 2 260 899 A1 (BARD INC C R [US]) 15 December 2010 (2010-12-15) paragraph [0015] - paragraph [0021]; figures 1a-2b -----	1,15,21

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/044722**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 19, 20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/044722

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009187144 A1	23-07-2009	US 2009187144 A1 WO 2009092015 A1	23-07-2009 23-07-2009
WO 2011005421 A2	13-01-2011	EP 2451496 A2 US 2011008260 A1 WO 2011005421 A2	16-05-2012 13-01-2011 13-01-2011
US 2006184112 A1	17-08-2006	AT 552802 T CA 2597597 A1 EP 1858441 A1 JP 2008529733 A US 2006184112 A1 US 2012046608 A1 WO 2006088989 A1	15-04-2012 24-08-2006 28-11-2007 07-08-2008 17-08-2006 23-02-2012 24-08-2006
WO 9423787 A1	27-10-1994	NONE	
US 8109904 B1	07-02-2012	US 8109904 B1 US 2012116304 A1 US 2012116305 A1	07-02-2012 10-05-2012 10-05-2012
WO 2012009412 A1	19-01-2012	NONE	
WO 0057816 A1	05-10-2000	CA 2365179 A1 EP 1164970 A1 JP 2002539889 A US 6786889 B1 US 2003004535 A1 WO 0057816 A1	05-10-2000 02-01-2002 26-11-2002 07-09-2004 02-01-2003 05-10-2000
US 2009254113 A1	08-10-2009	NONE	
US 5891386 A	06-04-1999	NONE	
EP 2260899 A1	15-12-2010	EP 1256357 A2 EP 2260899 A1 JP 4603758 B2 JP 2002360699 A JP 2010221056 A NL 1018018 C2 US 2003014070 A1 US 2011093001 A1	13-11-2002 15-12-2010 22-12-2010 17-12-2002 07-10-2010 19-11-2002 16-01-2003 21-04-2011

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 K 31/366 (2006.01)	A 6 1 K 31/366	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 K 31/4365 (2006.01)	A 6 1 K 31/4365	
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 37/24	
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 39/06 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 38/43 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 37/48	
	A 6 1 K 39/395 N	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, I D, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA

(74)代理人 100095898

弁理士 松下 満

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(72)発明者 デシュムク スシェール

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 4 0 3 サンタ ローザ アノーカル プレイス 3 5
7 6 メドトロニック ヴァスキュラー インコーポレイテッド内

(72)発明者 ウディピ キショア

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 4 0 3 サンタ ローザ アルカースト コート 3 5
7 5

(72)発明者 ウィルコックス ジョサイア (シー)

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 4 0 3 サンタ ローザ アノーカル プレイス 3 5
7 6 メドトロニック ヴァスキュラー インコーポレイテッド内

Fターム(参考) 4C081 AC10 BA16 BB06 BB07 CA162 CA182 CA242 CD012 CD082 CD092

CD112 CE02 CE03 DA03 DB07 EA03

4C084 AA02 AA13 AA17 DB52 DB54 DB55 DB58 DB61 DC05 MA65

ZA391 ZA401 ZA541 ZB111 ZB211 ZB261 ZB351 ZC211 ZC411

4C085 AA14 CC23 EE01 GG10

4C086 AA01 BA02 BA17 CB05 CB09 CB22 CB26 EA16 EA27 NA12

4C167 AA06 BB02 BB05 BB27 BB31 CC09 CC19 DD01 EE08 GG01
GG16 GG42 GG43
4C206 AA01 GA02 GA30 NA12