(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2012-183441
(P2012-183441A)
(43)公開日　平成24年9月27日(2012.9.27)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61L 15/00	***(2006.01)***	A61L	15/00	4C081
A61L 31/00	***(2006.01)***	A61L	31/00	
A61L 29/00	***(2006.01)***	A61L	29/00	
A61L 27/00	***(2006.01)***	A61L	27/00	

審査請求 有　請求項の数 52　ＯＬ　（全 55 頁）

(21)出願番号　特願2012-151964 (P2012-151964)
(22)出願日　平成24年7月6日 (2012.7.6)
(62)分割の表示　特願2008-521633 (P2008-521633)の分割
原出願日　平成18年7月14日 (2006.7.14)
(31)優先権主張番号　60/699,650
(32)優先日　平成17年7月15日 (2005.7.15)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/752,338
(32)優先日　平成17年12月20日 (2005.12.20)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/771,066
(32)優先日　平成18年2月7日 (2006.2.7)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　508013641
ミセル　テクノロジーズ、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　２７７１３－４３８４　ノースカロライナ，ダーハム，キャピトラ　ドライブ　８０１
(74)代理人　100066692
弁理士　浅村　皓
(74)代理人　100072040
弁理士　浅村　肇
(74)代理人　100102897
弁理士　池田　幸弘
(74)代理人　100088926
弁理士　長沼　暉夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】制御されたモルホロジーの薬剤粉末を含むポリマーコーティング

(57)【要約】
【課題】
不活性ポリマーと医薬又は生物学的製剤とを基材に付着させるための効率の良い方法であって、捕集プロセスは効率的であり、生じるコーティングは表面に沿い（ｃｏｎｆｏｒｍａｌ）、実質的に欠点がなく均一であり、コーティングの組成は規制することができ、医薬又は生物学的製剤のモルホロジー及び／又は２次構造は制御可能な方法の提供。
【解決手段】
治療上望ましいモルホロジーにある乾燥粉末状の少なくとも１種の医薬を、第１オリフィスを通して吐出するステップ；乾燥粉末状の少なくとも１種のポリマーを、第２オリフィスを通して吐出するステップ；ポリマー及び／又は医薬粒子を前記基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、医薬及び／又はポリマーの粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び前記医薬のモルホロジーを実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップを含む、ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
基材をコーティングする方法であって、該コーティングは、
少なくとも１種のポリマー；及び
治療上望ましいモルホロジーにある少なくとも１種の医薬及び／又は少なくとも１種の活性生物学的製剤
を含み、
乾燥粉末状の該少なくとも１種の医薬及び／又は少なくとも１種の活性生物学的製剤を、第１オリフィスを通して吐出するステップ；
乾燥粉末状の少なくとも１種のポリマーを、第２オリフィスを通して吐出するステップ；
ポリマー並びに医薬及び／又は活性生物学的製剤の粒子を該基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、ポリマー並びに医薬及び／又は活性生物学的製剤の粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該医薬のモルホロジー及び／又は該生物学的製剤の活性を実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結するステップ
を含む、上記方法。
【請求項２】
基材をコーティングする方法であって、該コーティングは、
少なくとも１種のポリマー；及び
治療上望ましいモルホロジーにある少なくとも１種の医薬及び／又は少なくとも１種の活性生物学的製剤
を含み、
乾燥粉末状の該少なくとも１種の医薬及び／又は少なくとも１種の活性生物学的製剤を、第１オリフィスを通して吐出するステップ；
少なくとも１種の超臨界流体溶媒及び少なくとも１種のポリマーを含む超臨界又は臨界点近傍流体溶液を生成させ、該超臨界又は臨界点近傍流体溶液を、該ポリマーの固体粒子を生成させるのに十分な条件下で、第２オリフィスを通して吐出するステップ；
ポリマー並びに医薬及び／又は活性生物学的製剤の粒子を前記基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、ポリマー並びに医薬及び／又は活性生物学的製剤の粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該医薬のモルホロジー及び／又は該生物学的製剤の活性を実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む、上記方法。
【請求項３】
基材にコーティングを付着させるための方法であって、該コーティングが、
少なくとも１種のポリマー；及び
乾燥粉末状で治療上望ましいモルホロジーにある少なくとも１種の医薬及び／又は少なくとも１種の活性生物学的製剤
を含み、
該少なくとも１種の医薬及び／又は少なくとも１種の活性生物学的製剤を、第１オリフィスを通して吐出するステップ；
少なくとも１種の溶媒及び少なくとも１種のポリマーを含むポリマー溶液の第１の流れを形成するステップ；
少なくとも１種の超臨界流体を含む超臨界又は臨界点近傍流体の第２の流れを形成するステップ；
該第１及び第２の流れを接触させるステップ（ここで、該超臨界又は臨界点近傍流体は該ポリマーの粒子を生成させるのに十分な条件下で該溶液の希釈剤として働く）；
ポリマー並びに医薬及び／又は活性生物学的製剤の粒子を該基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、ポリマー並びに医薬及び／又は活性生物学的製剤の粒子と

の間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該医薬のモルホロジー及び／又は該生物学的製剤の活性を実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結するステップ
を含む、上記方法。
【請求項４】
基材；及び
該基材に付着された実質的に均一な厚さを有するコーティング
を備え、該コーティングが、少なくとも１種のポリマーと、治療上望ましいモルホロジーにある少なくとも１種の医薬及び／又は活性な２次、３次又は４次構造を備える少なくとも１種の活性生物学的製剤とを含む、コーティングされた植え込み可能なメディカルデバイス。
【請求項５】
前記コーティングが少なくとも２種の医薬及び／又は活性生物学的製剤を含む、請求項４に記載のメディカルデバイス。
【請求項６】
請求項１、２又は３に記載の方法によって形成されたコーティングを備える基材。
【請求項７】
請求項１、２又は３に記載の方法によって形成されたコーティングを備えるバイオメディカルインプラント。
【請求項８】
前記コーティングに最上層を付着させることをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
前記最上層がポリマーフィルムである、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記第１及び第２オリフィスが単一のオリフィスとして供用される、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
乾燥粉末状で治療上望ましいモルホロジーにある第２の医薬及び／又は活性生物学的製剤を含む第３の乾燥粉末を吐出するステップをさらに含み、少なくとも２種の異なる医薬及び／又は活性生物学的製剤を含むコーティングが前記基材に付着される、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
基材が静電荷電される、請求項１に記載の方法。
【請求項１３】
前記基材がバイメディカルインプラントである、請求項１に記載の方法。
【請求項１４】
前記バイオメディカルインプラントが、ステント、ジョイント、ねじ、棒、ピン、プレート、ステープル、シャント、クランプ、クリップ、縫合糸、スーチャーアンカー、電極、カテーテル、リード線、グラフト、被覆材、ペースメーカー、ペースメーカーハウジング、カーディオバーター、カーディオバーターハウジング、除細動器、除細動器ハウジング、プロテーゼ、耳排液管、眼科用インプラント、整形外科用デバイス、椎間板、代用骨、吻合デバイス、周辺血管ラップ、人工肛門用バック取付けデバイス、止血バリア、血管インプラント、血管支持具、組織接着剤、組織シーラント、組織の足場材及び管腔内デバイスからなる群から選択される、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記医薬の治療上望ましいモルホロジーが結晶又は半結晶である、請求項１に記載の方法。
【請求項１６】
粉末状の前記医薬の少なくとも５０％が結晶又は半結晶である、請求項１に記載の方法。

【請求項１７】
前記医薬が少なくとも１種の薬剤を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１８】
前記焼結が、ポリマー並びに医薬及び／又は生物学的製剤のいずれにとっても非溶媒である圧縮ガス、圧縮液体又は超臨界流体によって、前記コーティングされた基材を処理することを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１９】
前記の圧縮ガス、圧縮液体又は超臨界流体が、二酸化炭素、イソブチレン又はこれらの混合物を含む、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
少なくとも１種のポリマーが２種以上のポリマーを含み、第１ポリマーが水性媒体中で膨潤し、第２ポリマーが水性媒体中で実質的に膨潤しない、請求項１に記載の方法。
【請求項２１】
水性媒体中で前記医薬及び／又は活性生物学的製剤が、前記第１ポリマーから溶出し、第２ポリマーから実質的に溶出しない、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法であって、
該少なくとも１種の医薬を含む、第１超臨界又は臨界点近傍流体混合物を生成させるステップ；
少なくとも１種のポリマーを含む第２超臨界又は臨界点近傍流体混合物を生成させるステップ；
医薬の固体粒子を生成するのに十分な条件下で第１オリフィスを通して第１超臨界又は臨界点近傍流体混合物を吐出するステップ；
ポリマーの固体粒子を生成するのに十分な条件下で該第１オリフィスを通して又は第２オリフィスを通して第２超臨界又は臨界点近傍流体混合物を吐出するステップ；
固体医薬の粒子及び／又はポリマーの粒子を該基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、医薬及び／又はポリマーの粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該固体医薬の粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む、上記方法。
【請求項２３】
第１及び／又は第２超臨界又は臨界点近傍混合物がＲＥＳＳ条件下で吐出される、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
基材が血管ステントである、請求項２２に記載の方法。
【請求項２５】
前記少なくとも１種の医薬が、パクリタキセル、シロリムス、エベロリムス、ゾタロリムス、デキサメタゾン、タクロリムス、バイオリムス、レフルノミド、Ｍ－プレドニゾロン、シクロスポリン、ミコフェノール酸、ミゾリビン、トラニラスト、アンギオペプチン、メトトレキサート、アクチノマイシン、アボットＡＢＴ－５７８、ＲｅｓｔｅｎＡＳＥ、２－クロロ－デオキシアデノシン、タキソール及びタキソール誘導体、シロリムス及び誘導体、リツキサン、アバスチン、ハーセプチン、アクティベース（Ａｃｔｉｖａｓｅ）、Ｃａｆｌｏアクティベース、ＴＮＫａｓｅ、ジクロフェナク、インドメタシン、イブプロフェン、スリンダク、アブシキシマブ、ヘパリン及び誘導体（例えば、エノキサパリン、ダルテパリン、ナドロパリン、チンザパリン）及びヒルジン、ヒロログ（Ｈｉｒｏｌｏｇ）、ワルファリン及び誘導体から選択される、請求項２２に記載の方法。
【請求項２６】
第２医薬を含む第３超臨界又は臨界点近傍混合物を吐出することをさらに含み、少なくとも２種の異なる医薬を含むコーティングが前記デバイスに付着される、請求項２２に記

載の方法。
【請求項２７】
ポリマー及び／又は医薬が荷電されたノズルを通して吐出され、基材が電気的に接地される、請求項２２に記載の方法。
【請求項２８】
ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法であって、
少なくとも１種のポリマー及び少なくとも１種の医薬を含む、超臨界又は臨界点近傍流体混合物を生成させること；
１種又は複数の超臨界流体溶媒を実質的に含まない医薬粒子及びポリマー粒子を生成させるのに十分な条件下で、狭窄部を通して超臨界又は臨界点近傍流体混合物のスプレーを吐出すること（狭窄部は絶縁材料を含む）；
固体の医薬粒子及び／又はポリマー粒子が狭窄部を出た後、第１電位にそれらを荷電させる電場を生成でき、狭窄部に対して固定された第１電極を提供すること；
荷電した固体の医薬粒子及びポリマー粒子を、該基材上にコーティングを形成するように付着させること；及び
該固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結すること
を含む、上記方法。
【請求項２９】
ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法であって、
第１溶媒及び少なくとも１種のポリマーを含むポリマー溶液の第１の流れを形成するステップ；
超臨界又は臨界点近傍流体混合物の第２の流れを形成するステップ；
第１及び第２の流れを接触させるステップ（ここで、該超臨界又は臨界点近傍流体はポリマーの粒子を生成するのに十分な条件下で該第１溶媒の希釈剤として働く）；
第２溶媒及び少なくとも１種の医薬を含む溶液の第３流れを形成するステップ；
超臨界又は臨界点近傍流体混合物の第４の流れを形成するステップ；
該第３及び第４の流れを接触させるステップ（ここで、該超臨界又は臨界点近傍流体は医薬の粒子を生成するのに十分な条件下で該第２溶媒の希釈剤として働く）；
ポリマー及び／又は医薬の粒子を前記基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、医薬及び／又はポリマーの粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結するステップ
を含む、上記方法。
【請求項３０】
ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法であって、基材は１種又は複数のポリマーにより予めコーティングされており、
溶媒及び少なくとも１種の医薬を含む溶液の第１の流れを形成するステップ；
超臨界又は臨界点近傍流体混合物の第２の流れを形成するステップ；
該第１及び第２の流れを接触させるステップ（ここで、該超臨界又は臨界点近傍流体は医薬の粒子を生成するのに十分な条件下で該溶媒の希釈剤として働く）；
医薬粒子を該基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と医薬粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結するステップ
を含む方法。
【請求項３１】
ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法であって、基材は１種又は複数の医薬により予めコーティングされており、

溶媒及び少なくとも１種のポリマーを含む溶液の第１の流れを形成するステップ；
超臨界又は臨界点近傍流体混合物の第２の流れを形成するステップ；
該第１及び第２の流れを接触させるステップ（ここで、該超臨界又は臨界点近傍流体はポリマーの粒子を生成するのに十分な条件下で該溶媒の希釈剤として働く）；
ポリマー粒子を該基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材とポリマー粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結するステップ
を含む、上記方法。
【請求項３２】
ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法であって、
共軸円柱スプレー管に、超臨界又は臨界点近傍流体混合物である反溶媒流体混合物と、反溶媒流体混合物に可溶であるか若しくは実質的に可溶であるビヒクル中の少なくとも１種の医薬の溶液又は懸濁液とを共に導入し；反溶媒流体を少なくとも１種の医薬の該溶液又は懸濁液に接触させて、超臨界又は臨界点近傍流体混合物、ビヒクル及び医薬を含む合流を形成するステップ；
合流を、該管のオリフィスを通して容器にスプレーするステップ（ここで、該ビヒクルは溶液又は懸濁液から抽出され、実質的にビヒクルを含まない医薬の粒子が、該基材への該医薬粒子の付着の前に生成する）；
少なくとも１種のポリマーの粒子により予めコーティングされ、該容器に配置された基材上に医薬粒子を付着させるステップ（ここで、電位が、基材とポリマー粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結するステップ
を含む、上記方法。
【請求項３３】
ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法であって、
共軸円柱スプレー管に、超臨界又は臨界点近傍流体混合物である反溶媒流体混合物と、反溶媒流体混合物に可溶であるか若しくは実質的に可溶であるビヒクル中の少なくとも１種のポリマーの溶液又は懸濁液とを共に導入し；反溶媒流体を少なくとも１種のポリマーの該溶液又は懸濁液に接触させて、超臨界又は臨界点近傍流体混合物、ビヒクル及びポリマーを含む合流を形成するステップ；
合流を、該管のオリフィスを通して容器にスプレーするステップ（ここで、該ビヒクルは溶液又は懸濁液から抽出され、実質的にビヒクルを含まないポリマーの粒子が、該基材への該ポリマー粒子の付着の前に生成する）；
少なくとも１種の医薬の粒子により予めコーティングされ、該容器に配置された基材上にポリマー粒子を付着させるステップ（ここで、電位が、基材とポリマー粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結するステップ
を含む、上記方法。
【請求項３４】
ポリマー及び生物学的製剤を含むコーティングを基材に付着させるための方法であって、
第１溶媒及び少なくとも１種のポリマーを含むポリマー溶液の第１の流れを形成するステップ；
超臨界又は臨界点近傍流体混合物の第２の流れを形成するステップ；
第１及び第２の流れを接触させるステップ（ここで、該超臨界又は臨界点近傍流体はポリマーの粒子を生成するのに十分な条件下で該第１溶媒の希釈剤として働く）；
第２溶媒及び少なくとも１種の生物学的製剤を含む溶液の第３流れを形成するステップ

；
超臨界又は臨界点近傍流体混合物の第４の流れを形成するステップ；
該第３及び第４の流れを接触させるステップ（ここで、該超臨界又は臨界点近傍流体は医薬の粒子を生成するのに十分な条件下で該第２溶媒の希釈剤として働く）；
ポリマー及び／又は生物学的製剤の粒子を該基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、生物学的製剤及び／又はポリマーの粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該生物学的製剤粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結するステップ
を含む、上記方法。
【請求項３５】
ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法であって、
溶媒及び少なくとも１種の医薬を含む溶液の第１の流れを形成するステップ；
該流れを、該基材及び超臨界又は臨界点近傍流体混合物を含む容器に吐出するステップ（ここで、該超臨界又は臨界点近傍流体は医薬の粒子を生成するのに十分な条件下で該溶媒の希釈剤として働く）；
溶媒及び少なくとも１種のポリマーを含む溶液の第２の流れを形成するステップ；
該第２の流れを該容器に吐出するステップ（ここで、該超臨界又は臨界点近傍流体はポリマーの粒子を生成するのに十分な条件下で該溶媒の希釈剤として働く）；
医薬及び／又はポリマーの粒子を該基材に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、医薬及び／又はポリマーの粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結するステップ
を含む、上記方法。
【請求項３６】
ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法であって、
少なくとも１種のポリマーにより予めコーティングされた基材を準備するステップ；
溶媒及び少なくとも１種の医薬を含む溶液の流れを形成するステップ；
該流れを、該基材及び超臨界又は臨界点近傍流体混合物を含む容器に吐出するステップ（ここで、該超臨界又は臨界点近傍流体は医薬の粒子を生成するのに十分な条件下で該溶媒の希釈剤として働く）；
医薬粒子を該基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と医薬粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結するステップ
を含む、上記方法。
【請求項３７】
ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法であって、
少なくとも１種の医薬の固体粒子により予めコーティングされた基材を準備するステップ；
溶媒と少なくとも１種のポリマーを含む溶液の流れを形成するステップ；
該流れを、該基材及び超臨界又は臨界点近傍流体混合物を含む容器に吐出するステップ（ここで、該超臨界又は臨界点近傍流体は、ポリマーの粒子を生成するのに十分な条件下で該溶媒の希釈剤として働く）；
該基材上にポリマー粒子を付着させるステップ（ここで、電位が、基材とポリマー粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結するステップ
を含む、上記方法。

【請求項３８】
ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法であって、
超臨界又は臨界点近傍流体混合物である反溶媒流体混合物と、反溶媒流体混合物に可溶であるか若しくは実質的に可溶であるビヒクル中の少なくとも１種の医薬の溶液又は懸濁液とを接触させて、超臨界又は臨界点近傍流体混合物、ビヒクル及び医薬を含む合流を形成するステップ；
合流を容器にスプレーするステップ（ここで、該ビヒクルは溶液又は懸濁液から抽出され、実質的にビヒクルを含まない医薬の粒子が、少なくとも１種のポリマーの粒子により予めコーティングされた基材への該医薬粒子の付着の前に生成する）；
該容器に配置された該基材上に医薬粒子を付着させるステップ（ここで、電位が、基材と医薬粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結するステップ
を含む方法。
【請求項３９】
ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法であって、
超臨界又は臨界点近傍流体混合物である反溶媒流体混合物と、反溶媒流体混合物に可溶であるか若しくは実質的に可溶であるビヒクル中の少なくとも１種の医薬の溶液又は懸濁液とを接触させて、超臨界又は臨界点近傍流体混合物、ビヒクル及び医薬を含む合流を形成するステップ；
合流を容器にスプレーするステップ（ここで、該ビヒクルは溶液又は懸濁液から抽出され、実質的にビヒクルを含まない医薬の粒子が、少なくとも１種のポリマーの粒子により予めコーティングされた基材への該医薬粒子の付着の前に生成し；該反溶媒混合物、及び少なくとも１種の医薬の該溶液又は懸濁液は、それぞれ、第１及び第２の管によって供給され；該第１及び第２の管はある角度で配置される）；
該容器に配置された該基材上に医薬粒子を付着させるステップ（ここで、電位が、基材とポリマー粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結するステップ
を含む、上記方法。
【請求項４０】
ポリマー及び少なくとも２種の医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法であって、
超臨界又は臨界点近傍流体混合物である反溶媒流体混合物、反溶媒流体混合物に可溶であるか若しくは実質的に可溶である第１ビヒクル中の第１医薬の溶液又は懸濁液、並びに、第１ビヒクルと同じであるか又は反溶媒流体混合物に可溶であるか若しくは実質的に可溶である別のビヒクルである第２ビヒクル中の第２医薬の溶液又は懸濁液を接触させて、超臨界又は臨界点近傍流体混合物、１種又は複数のビヒクル並びに第１及び第２医薬を含む合流を形成するステップ；
合流を容器にスプレーするステップ（ここで、該ビヒクルは溶液又は懸濁液から抽出され、実質的に１種又は複数のビヒクルを含まない第１及び第２医薬の粒子が、少なくとも１種のポリマーの粒子により予めコーティングされた基材への前記複数の医薬粒子の付着の前に生成し；該反溶媒混合物、該第１医薬の該溶液又は懸濁液、並びに該第２医薬の該溶液又は懸濁液は、それぞれ、第１、第２及び第３の管によって供給され；該第２及び第３の管は、該第１の管からある角度でそれぞれ配置される）；
該容器に配置された該基材上に複数の医薬粒子を付着させるステップ（ここで、電位が、基材とポリマー粒子との間に保たれるので、該コーティングが形成される）；及び
該固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で該コーティングを焼結するステップ
を含む、上記方法。

【請求項４１】
基材；及び
基材上に配置され、実質的に均一な厚さを有する、医薬－ポリマーのコーティング
を備え、コーティングが少なくとも１種の医薬を含み、コーティング中の１種又は複数の医薬の全てがポリマーコーティング内に実質的に均一に分散している、コーティングされた植え込み可能なメディカルデバイス。
【請求項４２】
前記コーティングが残留溶媒を実質的に含まない、請求項４１に記載のメディカルデバイス。
【請求項４３】
前記基材が、ステント（例えば、血管ステント）、電極、カテーテル、リード線、植え込み型のペースメーカー、カーディオバーター又は除細動器のハウジング、ジョイント、ねじ、棒、眼科用インプラント、大腿骨ピン、ボーンプレート、グラフト、吻合デバイス、周辺血管ラップ、縫合糸、ステープル、水頭症のためのシャント、透析グラフト、人工肛門用バック取付けデバイス、耳排液管、ペースメーカー並びに植え込み型のカーディオバーター及び除細動器のためのリード線、椎間板、ボーンピン、スーチャーアンカー、止血バリア、クランプ、ねじ、プレート、クリップ、血管インプラント、組織の接着剤及びシーラント、組織の足場材、様々なタイプの被覆材（例えば、創傷被覆材）、代用骨、管腔内デバイス、及び血管支持具からなる群から選択されるバイメディカルインプラントである、請求項４１に記載のメディカルデバイス。
【請求項４４】
前記基材が前記コーティング上に配置された最上層をさらに備え、前記最上層がポリマーフィルムである、請求項４１に記載のメディカルデバイス。
【請求項４５】
前記ポリマーフィルムが０．５から１０ミクロンの厚さを有する、請求項４４に記載のメディカルデバイス。
【請求項４６】
基材が血管ステントである、請求項４１に記載のメディカルデバイス。
【請求項４７】
医薬が、以下からなる群から選択される、請求項４１に記載のメディカルデバイス：抗再狭窄薬、抗糖尿病薬、鎮痛薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬、抗低血圧薬、抗高血圧薬、精神活性剤、精神安定剤、制吐剤、筋弛緩薬、グルココルチコイド、潰瘍性大腸炎又はクローン病を治療するための製剤、抗アレルギー薬、抗生物質、抗てんかん薬、抗凝固薬、抗真菌薬、鎮咳薬、動脈硬化治療薬、利尿薬、タンパク質、ペプチド、酵素、酵素阻害薬、通風治療薬、ホルモン及びホルモン阻害薬、強心配糖体、免疫療法剤及びサイトカイン、下剤、脂質降下薬、偏頭痛治療薬、ミネラル製品、耳用の薬、抗パーキンソン剤、甲状腺治療薬、鎮痙薬、血小板擬集抑制剤、ビタミン、細胞増殖抑制剤及び転移抑制剤、植物薬、化学療法剤及びアミノ酸（適切な活性成分の例は以下である：アカルボース、アンチゲン、ベーター受容体遮断薬、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、強心配糖体、アセチルサリチル酸、ウイルス増殖抑制剤、アクラルビシン、アシクロビル、シスプラチン、アクチノマイシン、アルファ－及びベーター交感神経様作用薬、メプラゾール、アロプリノール、アルプロスタジル、プロスタグランジン、アマンタジン、アンブロキソール、アムロジピン、メトトレキサート、Ｓ－アミノサリチル酸、アミトリプチリン、アモキシシリン、アナストロゾール、アテノロール、アザチオプリン、バルサラジド、ベクロメタゾン、ベタヒスチン、ベザフィブラート、ビカルタミド、ジアゼパム及びジアゼパム誘導体、ブデソニド、ブフェキサマク、ブプレノルフィン、メタドン、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カンデサルタン、カルバマゼピン、カプトプリル、セファロスポリン、セチリジン、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、テオフィリン及びテオフィリン誘導体、トリプシン、シメチジン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クリンダマイシン、クロブチノール、クロニジン、コトリモクサゾール、コデイン、カフェイ

ン、ビタミンＤ及びビタミンＤ誘導体、コレスチラミン、クロモグリク酸、クマリン及びクマリン誘導体、システイン、シタラビン、シクロホスファミド、シクロスポリン、シプロテロン、シタバリン、ダピプラゾール、デソゲストレル、デソニド、ジヒドララジン、ジルチアゼム、麦角アルカロイド、ジメンヒドリナート、ジメチルスルホキシド、ジメチコン、ドンペリドン及びドンペリドン誘導体、ドーパミン、ドキサゾシン、ドキソルビジン、ドキシラミン、ダピプラゾール、ベンゾジアゼピン類、ジクロフェナク、配糖体抗生物質、デシプラミン、エコナゾール、ＡＣＥ阻害薬、エナラプリル、エフェドリン、エピネフリン、エポエチン及びエポエチン誘導体、モルフィナン類、カルシウムアンタゴニスト、イリノテカン、モダフィニル、オルリスタット、ペプチド抗体、フェニトイン、リルゾール類、リセドロネート、シルデナフィル、トピラマート、マクロライド抗菌薬、エストロゲン及びエストロゲン誘導体、プロゲストーゲン及びプロゲストーゲン誘導体、テストステロン及びテストステロン誘導体、アンドロゲン及びアンドロゲン誘導体、エテンザミド、エトフェナマート、エトフィブラート、フェノフィブラート、エトフィリン、エトポシド、ファムシクロビル、ファモチジン、フェロジピン、フェノフィブラート、フェンタニル、フェンチコナゾール、ジャイレース阻害薬、フルコナゾール、フルダラビン、フルアリジン、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、フルタミド、フルバスタチン、フォリトロピン、ホルモテロール、ホスホマイシン、フロセミド、フシジン酸、ガロパミル、ガンシクロビル、ゲムフィブロジル、ゲンタマイシン、ギンコ、セントジョーンズワート、グリベンクラミド、経口抗糖尿病薬のような尿素誘導体、グルカゴン、グルコサミン及びグルコサミン誘導体、グルタチオン、グルセロール及びグリセロール誘導体、視床下部ホルモン、ゴセレリン、ジャイレース阻害薬、グアネチジン、ハロファントリン、ハロペリドール、ヘパリン及び誘導体、ヒアルロン酸、ヒドララジン、ヒドロクロロチアジド及びヒドロクロロチアジド誘導体、サリシレート、ヒドロキシジン、イダルビシン、イホスファミド、イミプラミン、インドメタシン、インドラミン、インスリン、インターフェロン、ヨウ素及びヨウ素誘導体、イソコナゾール、イソプレナリン、グルシトール及びグルシトール誘導体、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトチフェン、ラシジピン、ランソプラゾール、レボドパ、レボメサドン、甲状腺ホルモン、リポ酸及びリポ酸誘導体、リシノプリル、リスリド、ロフェプラミン、ロムスチン、ロペラミド、ロラタジン、マプロチリン、メベンダゾール、メベベリン、メクロジン、メフェナム酸、メフロキン、メロキシカム、メピンドロール、メプロバメート、メロペネム、メサラジン、メスキシミド、メタミゾール、メトホルミン、メトトレキサート、メチルフェニデート、メチルプレドニゾロン、メチキセン、メトクロプラミド、メトプロロール、メトロニダゾール、ミアンセリン、ミコナゾール、ミノサイクリン、ミノキシジル、ミソプロストール、マイトマイシン、ミゾラスチン、モエキシプリル、モルフィン及びモルフィン誘導体、イブニングプリムローズ、ナルブフィン、ナロキソン、チリジン、ナプロキセン、ナルコチン、ナタマイシン、ネオスチグミン、ニセルゴリン、ニセタミド、ニフェジピン、ニフルミン酸、ニモジピン、ニモラゾール、ニムスチン、ニソルジピン、アドレナリン及びアデレナリン誘導体、ノルフロキサシン、ノバミンスルホン、ノスカピン、ナイスタチン、オフロキサシン、オランザピン、オサラジン、オメプラゾール、オモコナゾール、オンダンセトロン、オキサセプロール、オキサシリン、オキシコナゾール、オキシメタゾリン、パントプラゾール、パラセタモール、パロキセチン、ペンシクロビル、経口ペニシリン、ペンタゾシン、ペンチフィリン、ペントキシフィリン、ペルフェナジン、ペチジン、植物抽出物、フェナゾン、フェニラミン、バルビツール酸誘導体、フェニルブタゾン、フェニトイン、ピモジド、ピンドロール、ピペラジン、ピラセタム、ピレンゼピン、ピリベジル、ピロキシカム、プラミペキソール、プラバスタチン、プラゾシン、プロカイン、プロマジン、プロピベリン、プロプラノロール、プロピフェナゾン、プロスタグランジン、プロチオナミド、プロキシフィリン、クエチアピン、キナプリル、キナプリラト、ラミプリル、ラニチジン、レプロテロール、レセルピン、リバビリン、リファンピシン、リスペリドン、リトナビル、ロピニロール、ロキサチジン、ロキシスロマイシン、ルスコゲニン、ルトシド及びルトシド誘導体、サバジラ、サルブタモ

ール、サルメテロール、スコポラミン、セレギリン、セルタコナゾール、セルチンドール、セルトラリオン、シルケート、シルデナフィル、シンバスタチン、シトステロール、ソタロール、スパグルム酸、スパルフロキサシン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、スピラプリル、スピロノラクトン、スタブジン、ストレプトマイシン、スクラルファート、スフェンタニル、スルバクタム、スルホンアミド、スルファサラジン、スルピリド、スルタミシリン、スルチアム、スマトリプタン、塩化スキサメトニウム、タクリン、タクロリムス、タリオロール、タモキシフェン、タウロリジン、タザロテン、テマゼパム、テニポシド、テノキシカム、テラゾシン、テルビナフィン、テルブタリン、テルフェナジン、テルリプレシン、テルタトロール、テトラサイクリン、テリゾリン、テオブロミン、テオフィリン、ブチジン、チアマゾール、フェノチアジン類、チオテパ、チアガビン、チアプリド、プロピオン酸誘導体、チクロピジン、チモロール、チニダゾール、チオコナゾール、チオグアニン、チオキソロン、チロプラミド、チザニジン、トラゾリン、トルブタミド、トルカポン、トルナフタート、トルペリゾン、トポテカン、トラセミド、抗エストロゲン剤、トラマドール、トラマゾリン、トランドラプリル、トラニルシプロミン、トラピジル、トラゾドン、トリアムシノロン及びトリアムシノロン誘導体、トリアムテレン、トリフルペリドール、トリフルリジン、トリメトプリム、トリミプラミン、トリペレナミン、トリプロリジン、トリホスファミド、トロマンタジン、トロメタモール、トロパルピン、トロキセルチン、ツロブテロール、チラミン、チロトリシン、ウラピジル、ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、バラシクロビル、バルプロ酸、バンコマイシン、塩化ベクロニウム、バイアグラ、ベンラファキシン、ベラパミル、ビダラビン、ビガバトリン、ビロアジン、ビンブラスチン、ビンカミン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ビンポセチン、ビキジル、ワルファリン、ニコチン酸キサンチノール、キシパミド、ザフィルルカスト、ザルシタビン、ジドブジン、ゾルミトリプタン、ゾルピデム、ゾプリコン、ゾチピンなど）。

【請求項４８】

前記ポリマーが、ポリ（メチルメタクリレート）及びポリ（ブチルメタクリレート）（ＰＢＭＡ）のようなポリ（アルキルメタクリレート）、ポリエチレン－コ－酢酸ビニル（ＰＥＶＡ）、ポリエチレン、ポリブチレン及びポリブチレンコポリマー、ポリウレタン、ポリアンヒドリド、脂肪族ポリカーボネート、ポリ（３－ヒドロキシブチレート）及び他のポリ（ヒドロキシアルカノエート）、ポリ（ジメチルシロキサン）（ＰＤＭＡ）のようなポリ（アルキルシロキサン）及び他のシリコーンポリマー、脂肪族ポリエステル、ポリグリコール酸（ＰＧＡ）、ポリ乳酸（ＰＬＡ）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）、ポリ（ε－カプロラクトン）（ＰＣＬ）、ポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）及びＰＴＦＥコポリマー、ポリスチレン及びポリスチレンコポリマー、並びにポリ（ホスファゾン類）から選択される、請求項４１に記載のメディカルデバイス。

【請求項４９】

前記ポリマーが、ポリ（ブチルメタクリレート）（ＰＢＭＡ）、ポリエチレン－コ－酢酸ビニル（ＰＥＶＡ）又はこれらの混合物である、請求項４１に記載のメディカルデバイス。

【請求項５０】

前記基材が整形外科用デバイスである、請求項４１に記載のメディカルデバイス。

【請求項５１】

前記コーティングが、実質的に均一な厚さを有し、前記基材の実質的に全表面を覆う、請求項４１に記載のメディカルデバイス。

【請求項５２】

前記コーティングが少なくとも２種の医薬を含む、請求項４１に記載のメディカルデバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、２００５年７月１５日に出願された米国特許仮出願第６０／６９９６５０号、２００５年１２月２０日に出願された米国特許仮出願第６０／７５２３３８号、２００６年２月７日に出願された米国特許仮出願第６０／７７１０６６号、２００６年２月７日に出願された米国特許仮出願第６０／７７１７２５号、２００６年４月２６日に出願された米国特許仮出願第６０／７４５７３１号、及び２００６年４月２６日に出願された米国特許仮出願第６０／７４５７３３号の特典を主張し、これらの出願は参照を通じて全体として本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本発明は、粉末状のポリマー及び医薬又は生物学的製剤を含むコーティングを基材上に付着させるための方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

基材上にコーティングして、このような基材の表面に所望の性質又は効果をもたせることは、しばしば有益である。

【０００４】

例えば、治療又は予防のために、医薬又は生物学的製剤を局所的にデリバリーして体内の特定の部位を標的にするように、バイオメディカルインプラントをコーティングすることは有益である。特に関心を持たれる１つの分野は、最近ＯｎｇとＳｅｒｒｕｙｓ（Ｎａｔ，Ｃｌｉｎ．Ｐｒａｃｔ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｍｅｄ．，（Ｄｅｃ　２００５），Ｖｏｌ　２，Ｎｏ　１２，６４７）により報告された薬剤溶出ステント（ＤＥＳ）である。通常、このような医薬又は生物学的製剤は、ポリマーと共に付着される。これらの製剤のこのような局所デリバリーにより、身体の他の部分への望ましくない作用を伴い得る全身投与の問題が避けられる、或いは、さいなまれている身体部分への投与は、全身投与によっては達成できないかもしれない高濃度の医薬又は生物学的を必要とするために、全身投与の問題が避けられる。コーティングは、医薬又は生物学的製剤の長期又は持続放出を含めて、医薬又は生物学的製剤の放出を制御し得る。さらに、バイオメディカルインプラントは、向上した生体適合性又は滑らかさのような、有益な表面特性をもたせる材料によりコーティングされ得る。

【０００５】

従来、コーティングは、ディッピング法、スプレー法、気相成長（ｖａｐｏｒ　ｄｅｐｏｓｉｔｉｏｎ）、プラズマ重合、及び電着によって付着させられてきた。これらの方法は満足すべきコーティングを生じさせるために使用されてきたが、これらに付随する欠点がある。例えば、均一な厚さのコーティングを実現し、欠陥（例えば、むき出しの箇所）の発生を防ぐことは、しばしば困難である。また、多くの方法において、複数のコーティングステップがしばしば必要であり、コーティングステップの間、又は後で、通常、乾燥を必要とする。

【０００６】

従来の方法の大多数の別の不都合は、一旦基材に付着された後、医薬又は生物学的製剤の多くが、製剤のモルホロジー及び／又は２次構造の制御の悪さに起因することが多い、低い生物学的利用率、短い保存寿命、ｉｎ　ｖｉｖｏでの低い安定性、或いは、制御不能な溶出速度により損なわれることである。既存のスプレーコーティング法（この方法は通常、基材上にスプレーされる医薬を含む溶液を含む）を用いると、医薬のモルホロジー制御はかなりの難題である。溶液が蒸発すると、製剤は通常アモルファス状態で残される。スプレーコーティングされた製剤の結晶性の欠如又は結晶度の低さにより、保存寿命が短くなり、薬剤の溶出は速すぎるようになり得る。生物学的製剤は通常、それらの活性のために、少なくとも部分的に、２次、３次及び／又は４次構造に頼っている。従来の溶媒に基づくスプレーコーティング法を使用すると、生物学的製剤は基材に成功裏に付着し得るが、しばしば、製剤の２次、３次及び／又は４次構造の少なくともいくらかを失うことになり、したがってまた活性をそれに応じて失うであろう。例えば、多くのタンパク質は、担体マトリックスに配合された時、処理方法の結果として活性を失う。

【０００７】
従来の溶媒に基づくスプレーコーティング法には、また、基材上へのコーティング成分の捕集及び最終コーティングの一貫性に関する不十分さの障害がある。基材の寸法が小さくなるにつれて、また機械的複雑さが増すにつれて、基材の全表面を均一にコーティングすることは益々難しくなる。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００８】
求められているのは、不活性ポリマーと医薬又は生物学的製剤とを基材に付着させるための資本効率の良い方法であり、この方法では、捕集プロセスは効率的であり、生じるコーティングは表面に沿い（ｃｏｎｆｏｒｍａｌ）、実質的に欠点がなく均一であり、コーティングの組成は規制することができ、医薬又は生物学的製剤のモルホロジー及び／又は２次構造は制御可能である。こうして、この方法により、コーティングプロセスの間に付着される製剤の構造及びモルホロジーの維持が可能になるであろう。
【発明を実施するための形態】
【０００９】
一態様において、本発明は、ステント骨格、及びラパマイシン－ポリマーのコーティングを備え、ラパマイシンの少なくとも一部が結晶状である、コーティングされた冠動脈ステントを提供する。
【００１０】
別の態様において、本発明は、ステント骨格、及びマクロライド免疫抑制薬剤（ｌｉｍｕｓ系薬剤）－ポリマーのコーティングを備え、この薬剤の少なくとも一部が結晶状であるコーティングされた冠動脈ステントを提供する。一実施形態において、マクロライド免疫抑制薬剤には次の１種又は複数が含まれる：ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）ラパマイシン（エベロリムス）、４０－Ｏ－ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（４’－ヒドロキシメチル）ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［４’－（１，２－ジヒドロキシエチル）］ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－アリル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［３’－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４（Ｓ）－イル）－プロパ－２’－エン－１’－イル］－ラパマイシン、（２’：Ｅ，４’Ｓ）－４０－Ｏ－（４’，５’－ジヒドロキシペンタ－２’－エン－１’－イル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エトキシカルボニルメチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（６－ヒドロキシ）ヘキシル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキシ）エトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（３Ｓ）－２，２－ジメチルジオキソラン－３－イル］メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロパ－１－イル］－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチノイルオキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－モルホリノ）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－Ｎ－イミダゾリルアセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－メチル－Ｎ’－ピペラジニル）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、３９－Ｏ－デスメチル－３９，４０－Ｏ，Ｏ－エチレン－ラパマイシン、（２６Ｒ）－２６－ジヒドロ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン、２８－Ｏ－メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－（Ｎ－メチル－イミダゾ－２’－イルカルボエトキシアミド）エチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－エトキシカルボニルアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－トリルスルホンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（４’，５’－ジカルボエトキシ－１’，２’，３’－トリアゾール－１’－イル）－エチル］－ラパマイシン、４２－エピ－（テトラゾリル）ラパマイシン（タクロリムス）、及び４２－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロパノエート］ラパマイシン（テムシロリムス）。

【００１１】
さらに別の態様において、本発明は基材をコーティングする方法を提供し、前記コーティングは、
少なくとも１種のポリマー；及び
治療上望ましいモルホロジーにある少なくとも１種の医薬及び／又は少なくとも１種の活性生物学的製剤
を含み、
前記方法は、
乾燥粉末状の少なくとも１種の医薬及び／又は少なくとも１種の活性生物学的製剤を、第１オリフィスを通して吐出するステップ；
乾燥粉末状の少なくとも１種のポリマーを、第２オリフィスを通して吐出するステップ；
ポリマー並びに医薬及び／又は活性生物学的製剤の粒子を、前記基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、ポリマー並びに医薬及び／又は活性生物学的製剤の粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び
前記医薬のモルホロジー及び／又は前記生物学的製剤の活性を実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む。
【００１２】
さらなる態様において、本発明は基材をコーティングする方法を提供し、前記コーティングは、
少なくとも１種のポリマー；及び
治療上望ましいモルホロジーにある少なくとも１種の医薬及び／又は少なくとも１種の活性生物学的製剤
を含み、
前記方法は、
乾燥粉末状の前記少なくとも１種の医薬及び／又は少なくとも１種の活性生物学的製剤を、第１オリフィスを通して吐出するステップ；
少なくとも１種の超臨界流体溶媒及び少なくとも１種のポリマーを含む超臨界又は臨界点近傍流体溶液を生成させ、前記超臨界又は臨界点近傍流体溶液を、前記ポリマーの固体粒子を生成させるのに十分な条件下で、第２オリフィスを通して吐出するステップ；
ポリマー並びに医薬及び／又は活性生物学的製剤の粒子を前記基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、ポリマー並びに医薬及び／又は活性生物学的製剤の粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び
前記医薬のモルホロジー及び／又は前記生物学的製剤の活性を実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む。
【００１３】
本発明のさらなる態様は基材にコーティングを付着させるための方法を提供し、前記コーティングは、
少なくとも１種のポリマー；及び
乾燥粉末状で治療上望ましいモルホロジーにある少なくとも１種の医薬及び／又は少なくとも１種の活性生物学的製剤
を含み、
前記方法は、
前記少なくとも１種の医薬及び／又は少なくとも１種の活性生物学的製剤を、第１オリフィスを通して吐出するステップ；
少なくとも１種の溶媒及び少なくとも１種のポリマーを含むポリマー溶液の第１の流れを形成するステップ；
少なくとも１種の超臨界流体を含む超臨界又は臨界点近傍流体の第２の流れを形成する

ステップ；
前記第１及び第２の流れを接触させるステップ（ここで、前記超臨界又は臨界点近傍流体は前記ポリマーの粒子を生成させるのに十分な条件下で前記溶液の希釈剤として働く）；
ポリマー並びに医薬及び／又は活性生物学的製剤の粒子を前記基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、ポリマー並びに医薬及び／又は活性生物学的製剤の粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び
前記医薬のモルホロジー及び／又は前記生物学的製剤の活性を実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む。

【００１４】
本発明のさらに別の態様は、
基材；及び
前記基材に付着された実質的に均一な厚さを有するコーティング
を備え、前記コーティングが、少なくとも１種のポリマーと、治療上望ましいモルホロジーにある少なくとも１種の医薬及び／又は活性な２次、３次又は４次構造を備える活性な少なくとも１種の生物学的製剤とを含む、コーティングされた植え込み可能なメディカルデバイスを提供する。

【００１５】
一実施形態において、前記デバイスは、ステント、ジョイント、ねじ、棒、ピン、プレート、ステープル、シャント、クランプ、クリップ、縫合糸（ｓｕｔｕｒｅ）、スーチャーアンカー、電極、カテーテル、リード線（ｌｅａｄ）、グラフト、被覆材（ｄｒｅｓｓｉｎｇ）、ペースメーカー、ペースメーカーハウジング、カーディオバーター、カーディオバーターハウジング、除細動器、除細動器ハウジンング、プロテーゼ、耳排液管、眼科用（ｏｐｈｔｈａｌｍｉｃ）インプラント、整形外科用デバイス、椎間板、代用骨、吻合デバイス、周辺血管ラップ（ｐｅｒｉｖａｓｃｕｌａｒ　ｗｒａｐ）、人工肛門用バック取付けデバイス、止血バリア、血管インプラント、血管支持具、組織接着剤、組織シーラント、組織の足場材（ｓｃａｆｆｏｌｄ）及び管腔内デバイスからなる群から選択される。

【００１６】
本発明のさらなる態様は、ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法を提供し、この方法は、
前記少なくとも１種の医薬を含む、超臨界又は臨界点近傍の第１流体混合物を生成させるステップ；
少なくとも１種のポリマーを含む、超臨界又は臨界点近傍の第２流体混合物を生成させるステップ；
医薬の固体粒子を生成するのに十分な条件下で第１オリフィスを通して超臨界又は臨界点近傍の第１流体混合物を吐出するステップ；
ポリマーの固体粒子を生成するのに十分な条件下で前記第１オリフィスを通して又は第２オリフィスを通して超臨界又は臨界点近傍の第２流体混合物を吐出するステップ；
固体医薬の粒子及び／又はポリマーの粒子を前記基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、医薬及び／又はポリマーの粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び
前記固体医薬の粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む。

【００１７】
別の態様は、ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法を提供し、この方法は、
第１溶媒及び少なくとも１種のポリマーを含むポリマー溶液の第１の流れを形成するス

テップ；
超臨界又は臨界点近傍流体混合物の第２の流れを形成するステップ；
第１及び第２の流れを接触させるステップ（ここで、前記の超臨界又は臨界点近傍流体はポリマーの粒子を生成するのに十分な条件下で前記第１溶媒の希釈剤として働く）；
第２溶媒及び少なくとも１種の医薬を含む溶液の第３流れを形成するステップ；
超臨界又は臨界点近傍流体混合物の第４の流れを形成するステップ；
前記の第３及び第４の流れを接触させるステップ（ここで、前記の超臨界又は臨界点近傍流体は医薬の粒子を生成するのに十分な条件下で前記第２溶媒の希釈剤として働く）；
ポリマー及び／又は医薬の粒子を前記基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、医薬及び／又はポリマーの粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び
前記固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む。

【００１８】
本発明のさらに別の態様は、ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法を提供し、この基材は１種又は複数のポリマーにより予めコーティングされており、この方法は、
溶媒及び少なくとも１種の医薬を含む溶液の第１の流れを形成するステップ；
超臨界又は臨界点近傍流体混合物の第２の流れを形成するステップ；
前記第１及び第２の流れを接触させるステップ（ここで、前記の超臨界又は臨界点近傍流体は医薬の粒子を生成するのに十分な条件下で前記溶媒の希釈剤として働く）；
医薬粒子を前記基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と医薬粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び
前記固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む。

【００１９】
さらなる態様は、ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法を提供し、この基材は１種又は複数の医薬により予めコーティングされており、この方法は、
溶媒及び少なくとも１種のポリマーを含む溶液の第１の流れを形成するステップ；
超臨界又は臨界点近傍流体混合物の第２の流れを形成するステップ；
前記第１及び第２の流れを接触させるステップ（ここで、前記の超臨界又は臨界点近傍流体はポリマーの粒子を生成するのに十分な条件下で前記溶媒の希釈剤として働く）；
ポリマー粒子を前記基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材とポリマー粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び
前記固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む。

【００２０】
本発明のさらに別の態様は、ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法を提供し、この方法は、
共軸円柱スプレー管に、超臨界又は臨界点近傍流体混合物である反溶媒（ａｎｔｉ－ｓｏｌｖｅｎｔ）流体混合物と、反溶媒流体混合物に可溶であるか若しくは実質的に可溶であるビヒクル中の少なくとも１種の医薬の溶液又は懸濁液とを共に導入し；反溶媒流体を少なくとも１種の医薬の前記溶液又は懸濁液に接触させて、超臨界又は臨界点近傍流体混合物、ビヒクル及び医薬を含む合流を形成するステップ；
合流を、前記管のオリフィスを通して容器にスプレーするステップ（ここで、前記ビヒクルは溶液又は懸濁液から抽出され、実質的にビヒクルを含まない医薬の粒子が、前記基

材への前記医薬粒子の付着の前に生成する）；
少なくとも１種のポリマーの粒子により予めコーティングされ、前記容器に配置された基材上に医薬粒子を付着させるステップ（ここで、電位が、基材とポリマー粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び
前記固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む。
【００２１】
本発明のさらに別の態様は、ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法を提供し、この方法は、
共軸円柱スプレー管に、超臨界又は臨界点近傍流体混合物である反溶媒流体混合物と、反溶媒流体混合物に可溶であるか若しくは実質的に可溶であるビヒクル中の少なくとも１種のポリマーの溶液又は懸濁液とを共に導入し；反溶媒流体を少なくとも１種のポリマーの前記溶液又は懸濁液に接触させて、超臨界又は臨界点近傍流体混合物、ビヒクル及びポリマーを含む合流を形成するステップ；
合流を、前記管のオリフィスを通して容器にスプレーするステップ（ここで、前記ビヒクルは溶液又は懸濁液から抽出され、実質的にビヒクルを含まないポリマーの粒子が、前記基材への前記ポリマー粒子の付着の前に生成する）；
少なくとも１種の医薬の粒子により予めコーティングされ、前記容器に配置された基材上にポリマー粒子を付着させるステップ（ここで、電位が、基材とポリマー粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び
前記固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む。
【００２２】
本発明のさらに別の態様は、ポリマー及び生物学的製剤を含むコーティングを基材に付着させるための方法を提供し、この方法は、
第１溶媒及び少なくとも１種のポリマーを含むポリマー溶液の第１の流れを形成するステップ；
超臨界又は臨界点近傍流体混合物の第２の流れを形成するステップ；
第１及び第２の流れを接触させるステップ（ここで、前記の超臨界又は臨界点近傍流体はポリマーの粒子を生成するのに十分な条件下で前記第１溶媒の希釈剤として働く）；
第２溶媒及び少なくとも１種の生物学的製剤を含む溶液の第３流れを形成するステップ；
超臨界又は臨界点近傍流体混合物の第４の流れを形成するステップ；
前記の第３及び第４の流れを接触させるステップ（ここで、前記の超臨界又は臨界点近傍流体は医薬の粒子を生成するのに十分な条件下で前記第２溶媒の希釈剤として働く）；
ポリマー及び／又は生物学的製剤の粒子を前記基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、生物学的製剤及び／又はポリマーの粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び
前記生物学的製剤粒子の構造を実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む。
【００２３】
さらに別の態様は、ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法を提供し、この方法は、
溶媒及び少なくとも１種の医薬を含む溶液の第１の流れを形成するステップ；
前記流れを、前記基材及び超臨界又は臨界点近傍流体混合物を含む容器に吐出するステップ（ここで、前記の超臨界又は臨界点近傍流体は医薬の粒子を生成するのに十分な条件下で前記溶媒の希釈剤として働く）；

溶媒及び少なくとも１種のポリマーを含む溶液の第２の流れを形成するステップ；
前記第２の流れを前記容器に吐出するステップ（ここで、前記の超臨界又は臨界点近傍流体はポリマーの粒子を生成するのに十分な条件下で前記溶媒の希釈剤として働く）；
医薬及び／又はポリマーの粒子を前記基材に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と、医薬及び／又はポリマーの粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び
前記固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む。

【００２４】
さらに別の態様は、ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法を提供し、この方法は、
少なくとも１種のポリマーにより予めコーティングされた基材を準備するステップ；
溶媒及び少なくとも１種の医薬を含む溶液の流れを形成するステップ；
前記流れを、前記基材及び超臨界又は臨界点近傍流体混合物を含む容器に吐出するステップ（ここで、前記の超臨界又は臨界点近傍流体は医薬の粒子を生成するのに十分な条件下で前記溶媒の希釈剤として働く）；
医薬粒子を前記基材上に付着させるステップ（ここで、電位が、基材と医薬粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び
前記固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む。

【００２５】
別の態様は、ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法を提供し、この方法は、
少なくとも１種の医薬の固体粒子により予めコーティングされた基材を準備するステップ；
溶媒と少なくとも１種のポリマーを含む溶液の流れを形成するステップ；
前記流れを、前記基材及び超臨界又は臨界点近傍流体混合物を含む容器に吐出するステップ（ここで、前記超臨界又は臨界点近傍流体は、ポリマーの粒子を生成するのに十分な条件下で前記溶媒の希釈剤として働く）；
前記基材上にポリマー粒子を付着させるステップ（ここで、電位が、基材とポリマー粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び
前記固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ
を含む。

【００２６】
さらに別の態様は、ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法を提供し、この方法は、
超臨界又は臨界点近傍流体混合物である反溶媒流体混合物と、反溶媒流体混合物に可溶であるか若しくは実質的に可溶であるビヒクル中の少なくとも１種の医薬の溶液又は懸濁液とを接触させて、超臨界又は臨界点近傍流体混合物、ビヒクル及び医薬を含む合流を形成するステップ；
合流を容器にスプレーするステップ（ここで、前記ビヒクルは溶液又は懸濁液から抽出され、実質的にビヒクルを含まない医薬の粒子が、少なくとも１種のポリマーの粒子により予めコーティングされた基材への前記医薬粒子の付着の前に生成する）；
前記容器に配置された前記基材上に医薬粒子を付着させるステップ（ここで、電位が、基材と医薬粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び
前記固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ

を含む。

【００２７】

本発明のさらなる態様は、ポリマー及び医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法を提供し、この方法は、

超臨界又は臨界点近傍流体混合物である反溶媒流体混合物と、反溶媒流体混合物に可溶であるか若しくは実質的に可溶であるビヒクル中の少なくとも１種の医薬の溶液又は懸濁液とを接触させて、超臨界又は臨界点近傍流体混合物、ビヒクル及び医薬を含む合流を形成するステップ；

合流を容器にスプレーするステップ（ここで、前記ビヒクルは溶液又は懸濁液から抽出され、実質的にビヒクルを含まない医薬の粒子が、少なくとも１種のポリマーの粒子により予めコーティングされた基材への前記医薬粒子の付着の前に生成し；前記反溶媒混合物、及び少なくとも１種の医薬の前記溶液又は懸濁液は、それぞれ、第１及び第２の管によって供給され；前記第１及び第２の管はある角度で配置される）；

前記容器に配置された前記基材上に医薬粒子を付着させるステップ（ここで、電位が、基材とポリマー粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び

前記固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ

を含む。

【００２８】

本発明のさらなる態様は、ポリマー及び少なくとも２種の医薬を含むコーティングを基材に付着させるための方法を提供し、この方法は、

超臨界又は臨界点近傍流体混合物である反溶媒流体混合物、反溶媒流体混合物に可溶であるか若しくは実質的に可溶である第１ビヒクル中の第１医薬の溶液又は懸濁液、並びに、第１ビヒクルと同じであるか又は反溶媒流体混合物に可溶であるか若しくは実質的に可溶である別のビヒクルである第２ビヒクル中の第２医薬の溶液又は懸濁液を接触させて、超臨界又は臨界点近傍流体混合物、１種のビヒクル若しくは複数のビヒクル並びに第１及び第２医薬を含む合流を形成するステップ；

合流を容器にスプレーするステップ（ここで、前記ビヒクルは溶液又は懸濁液から抽出され、実質的に１種又は複数のビヒクルを含まない第１及び第２医薬の粒子が、少なくとも１種のポリマーの粒子により予めコーティングされた基材への前記複数の医薬粒子の付着の前に生成し；前記反溶媒混合物、前記第１医薬の前記溶液又は懸濁液、並びに前記第２医薬の前記溶液又は懸濁液は、それぞれ、第１、第２及び第３の管によって供給され；前記第２及び第３の管は、前記第１の管からある角度でそれぞれ配置される）；

前記容器に配置された前記基材上に複数の医薬粒子を付着させるステップ（ここで、電位が、基材とポリマー粒子との間に保たれるので、前記コーティングが形成される）；及び

前記固体医薬粒子のモルホロジーを実質的に変えない条件下で前記コーティングを焼結するステップ

を含む。

【００２９】

さらに別の態様は、

基材；及び

基材上に配置され、実質的に均一な厚さを有する、医薬－ポリマーのコーティング

を備え、コーティングが少なくとも１種の医薬を含み、コーティング中の１種又は複数の医薬の全てがポリマーコーティング内に実質的に均一に分散している、コーティングされた植え込み可能なメディカルデバイスを提供する。

【００３０】

本明細書において挙げられている出版物及び特許の全ては、それぞれの個々の出版物又は特許出願が参照を通じて組み込まれると、明確に、また個別に言われているのと同じ程度に、参照を通じて本明細書に組み込まれる。

【００３１】
本発明の新規な特徴は添付の特許請求の範囲に綿密に記載されている。本発明の特徴及び利点のより良い理解は、本発明の原理が用いられている例示的実施形態を説明する以下の詳細な記述及び添付図を参照することによって得られるであろう。
【００３２】
本発明が以下に詳細に説明される。この説明は、本発明が実施され得る全ての異なるやり方、又は本発明に付加され得る全ての特徴の詳細な目録であろうとするものではない。例えば、一実施形態に関連して例示される特徴は、他の実施形態に組み入れられてもよく、特定の実施形態に関連して例示される特徴はその実施形態から除かれ得る。さらに、本明細書において提案されている様々な実施形態に対する、本発明から逸脱しない多数の変形形態及び付加が、本開示に照らして当業者には明らかであろう。したがって、以下の明細は、本発明のいくつかの特定の実施形態を例示しようとするものであり、それらの変更、組合せ及び変形形態の全てを漏れなく特定しようとするものではない。
【００３３】
出願人等は、本明細書において引用されている全ての米国特許文献が参照を通じて全体として本明細書に組み込まれることを明確に意図する。
【００３４】
本発明は、不活性な１種のポリマー又は複数のポリマーと１種の医薬若しくは生物学的製剤又は複数の医薬若しくは生物学的製剤との組合せを、基材の複数の部分又は全ての表面上に付着させて、予め決められた所望の厚さで、表面に沿い、実質的に欠陥がなく、均一であるコーティングを形成する費用効率の高い、効率的な方法を提供し、このコーティングの組成は調節できる。特に、本発明は、コーティングプロセスの間に付着される製剤の構造及びモルホロジーの維持ができない既存のコーティング法の問題に取り組む。本発明の一態様は、基材に粉末粒子を引き付けるために静電気による捕捉を用いる、乾燥粉末としての医薬又は生物学的製剤の付着を伴う。乾燥粉末のスプレーは当技術分野においてよく知られており、静電気により捕捉と組み合わせた乾燥粉末のスプレーは、例えば、米国特許第５４７０６０３号、米国特許第６３１９５４１号、又は米国特許第６３７２２４６号に記載されている。ポリマーのモルホロジーは、それが所望の性質（例えば、厚さ、表面に忠実に沿う性質、欠陥のないこと、均一性など）を有するコーティングをもたらす限り、重要性が低いので、ポリマーの付着は多くの標準的な手法で実施できる。ポリマーの役割は、主に、コーティングの活性成分のための不活性担体マトリックスの役割である。
【００３５】
一態様において、本発明のコーティング法は、医薬又は生物学的製剤とポリマーとによりコーティングされた基材を得ること、及び医薬及び生物学的製剤の構造及びモルホロジーの良好な状態（ｉｎｔｅｇｒｉｔｙ）にそれ程影響を与えない良い条件下で実施される焼結プロセスにそれらを従わせること、を含む。本発明において用いられる焼結プロセスとは、それによってマトリックスの一部又はポリマーマトリックスの全体が連続になる（例えば、連続ポリマーフィルムの生成）プロセスを表す。下で記載されるように、焼結プロセスは、完全に表面に沿う連続マトリックスを生じるように（完全焼結）、或いは、連続コーティングの部分又はドメインを生じると同時に、マトリックスにボイド（不連続部分）を生じるように、制御される。また、焼結プロセスは、何らかの相分離が異なるポリマー（例えば、ポリマーＡ及びＢ）の間で生じるように、及び／又は、別個のポリマー粒子の間で相分離を生じるように、制御される。焼結プロセスはまた、ポリマーコーティングの接着性を改善する。焼結プロセスは、圧縮ガス、圧縮液体、又は超臨界流体が、ポリマー、医薬及び生物学的製剤にとって貧溶媒（ｐｏｏｒ　ｓｏｌｖｅｎｔ）又はいくつかの場合には非溶媒（ｎｏｎ－ｓｏｌｖｅｎｔ）でありながら、ポリマーの連続コーティングの生成は引き起こす条件（例えば、温度及び圧力）で、圧縮ガス、圧縮液体、又は超臨界流体によりコーティングされた基材を処理することを含む。焼結プロセスは、ある条件（例えば、温和な温度）の下で、医薬及び／又は生物学的製剤の構造及びモルホロジーの

良好な状態にそれ程影響を与えない良い流体（例えば、圧縮ガス、又は超臨界流体、このガス又は流体は、例えば、二酸化炭素、イソブチレン又はこれらの混合物を含み得る）を用いて実施される。いくつかの事情の下では、超臨界又は臨界点近傍流体を用いることによって、より良好な焼結結果が得られることがあるが、本発明による多くの実施形態において、圧縮ガスによる処理により所望の焼結ポリマーコーティングが得られることを記しておく。当業者には、本発明の実施において、超臨界流体、臨界点近傍流体又は圧縮ガスを選択するのに困難はないであろう。焼結条件は、焼結プロセスが完全には達成されないように調節され得る。すなわち、この焼結では完全に連続的なポリマーマトリックスは生成しない。不完全な焼結が本発明に従って実施される場合、ポリマーマトリックスのいくつかのドメインは連続であり得るが、同時に、他のドメインは、薬物がポリマーマトリックス内に包み込まれるか又は封鎖され得るボイド、キャビティ、ポア、チャネル又は裂け目を画定する。このようなポリマーマトリックスでは、ポリマーマトリックスの微視的又は巨視的なボイドが原因で、密度はポリマーのバルク密度より小さいであろう。代わりに、このようなポリマーマトリックスは、ポリマードメインの相分離を、或いは、複数のポリマーが用いられる場合には、異なる種類のポリマーの間の相分離を保有できるであろう。ほとんどの実施形態において、焼結プロセスが完全であっても不完全であっても、焼結条件は、基材へのコーティングの良好な接着を生じるように選択される。ステントでは、適切な接着特性により、一般に、使用中の操作の間のステントからのコーティングのフレーキング（ｆｌａｋｉｎｇ）又は脱離が減少するか、又は防止される。

【００３６】

本発明の一態様は、乾燥粉末、ＲＥＳＳ及びＳＥＤＳスプレー法の２つ以上の組合せである。

【００３７】

本発明の別の態様は、好ましい粒径及びモルホロジーの医薬の乾燥粉末を、やはり乾燥粉末スプレーされるポリマーと同じ捕捉容器へ、スプレーすることを含み、ここで、製剤及びポリマーのスプレーは逐次的であるか又は同時である。

【００３８】

本発明の別の特定の態様は、好ましい粒径で特定の活性を有する活性生物学的製剤の乾燥粉末を、やはり乾燥粉末スプレーされるポリマーと同じ捕捉容器へ、スプレーすることを含み、ここで、製剤及びポリマーのスプレーは逐次的であるか又は同時である。

【００３９】

本発明のさらに別の態様は、好ましい粒径及びモルホロジーの医薬の乾燥粉末を、ＲＥＳＳスプレー法によって逐次的に又は同時にスプレーされるポリマーと同じ捕捉容器へ、スプレーすることを含む。

【００４０】

本発明のさらに別の態様は、好ましい粒径で特定の活性を有する活性生物学的製剤の乾燥粉末を、ＲＥＳＳスプレー法によって逐次的に又は同時にスプレーされるポリマーと同じ捕捉容器へ、スプレーすることを含む。

【００４１】

本発明のさらに別の態様は、好ましい粒径及びモルホロジーの医薬の乾燥粉末を、ＳＥＤＳスプレー法によって逐次的に又は同時にスプレーされるポリマーと同じ捕捉容器へ、スプレーすることを含む。

【００４２】

本発明のさらに別の態様は、好ましい粒径で特定の活性を有する活性生物学的製剤の乾燥粉末を、ＳＥＤＳスプレー法によって逐次的に又は同時にスプレーされるポリマーと同じ捕捉容器へ、スプレーすることを含む。

【００４３】

上の６つの方法の任意の組合せは本発明のこの態様によって想定されている。

【００４４】

本発明のさらなる態様において、上の実施形態において記載されたように、医薬又は生

物学的製剤及びポリマーによりコーティングされた基材が、次に、焼結プロセスに従う。焼結プロセスは、良い条件（この条件は、医薬及び生物学的製剤の構造及びモルホロジーの良好な状態に影響を及ぼさない）の下で実施され、共に付着された医薬又は生物学的製剤－ポリマーマトリックスが連続になり、基材に接着しているようになるプロセスを指している。これは、圧縮ガス、圧縮液体又は超臨界流体が、ポリマーの貧溶媒、ポリマーの弱溶媒（ｗｅａｋ　ｓｏｌｖｅｎｔ）、又は、ポリマー、医薬及び生物学的製剤に対する非溶媒でありながら、連続ポリマーコーティングを形成するためにポリマー粒子を処理するのに適する作用剤である条件で、コーティングされた基材を、圧縮ガス、圧縮液体又は超臨界流体により処理することによって達成される。焼結プロセスは、ある条件（例えば、温和な温度）の下で、医薬及び生物学的製剤の構造及びモルホロジーの良好な状態に影響を与えない良い流体（例えば、超臨界二酸化炭素）を用いて実施される。医薬及び生物学的製剤の構造及びモルホロジーの良好な状態に影響を与えない他の焼結プロセスもまた、本発明により想定され得る。

【００４５】

本発明のさらなる態様において、所望の溶出媒体に置かれた時に、活性物質の放出が予め決められた溶出プロファイルにより起こるようにコーティングを作り出すことが望ましい。望ましい溶出プロファイルをもたせるために、コーティングの性質は様々なやり方で変更され得る。

【００４６】

ポリマーの化学組成は、活性物質の溶出を許す、又は制限するポリマーの量を増やすか、又は減らすように変えることができる。例えば、意図される溶出媒体が水を含む場合、水中で膨潤するポリマーの含量を高めると、活性物質はより速く放出されるであろう。逆に、水性媒体中で膨潤しないポリマーの含量を高めると、結果的に溶出速度はより遅くなるであろう。

【００４７】

コーティングの性質はまた、交互ポリマー層によっても制御できる。異なる性質のポリマー層が順番に基材に付着される。各層に付着されるポリマーの特質を変える（例えば、異なるポリマーの層を付着させる）ことによって、コーティングの溶出プロファイルは変えられる。層の数と付着の順序により、制御された溶出プロファイルを有するコーティングの設計のさらなる手段が得られる。

【００４８】

コーティングの性質はまた、ポリマーコーティングのマクロ及び／又はミクロ構造（拡散経路）の制御によっても変えることができる。これは、（複数の）コーティングプロセスを変えることによって、或いは、異なる焼結条件を用いることによって達成され得る。

【００４９】

本発明は、１種の薬剤又は複数の薬剤の溶出を制御するためのいくつかの手法を提供する。例えば、一実施形態において、制御された溶出は異なるポリマー（例えば、ＰＥＶＡ／ＰＢＭＡ）の分離（ｓｅｇｒｅｇａｔｉｏｎ）によって達成される。別の実施形態において、溶出の制御は、ポリマーマトリックスの制御された不完全焼結が実現されるように焼結プロセスの間の条件を制御することによって達成され、この場合、コーティングは、付着したままのポリマー粒子の粒子状構造のいくらかを保持するであろう。不完全な焼結はコーティングにポア／ボイドを生じ、（複数の）ポリマーを通しての溶出に代わる又はそれに加えられる（複数の）ポリマーの回りの薬剤溶出を含めて、薬剤溶出のさらなる経路を与えるであろう。ポリマーマトリックスの不完全な焼結により得られるポア又はボイドの大きさは、いくつかの方法により得ることができる。例えば、焼結プロセスが実施される容器の減圧速度は、ポア径を制御するための１つの手段を提供する。コーティングのキャビティ又はポアの大きさは、添加剤としてポロゲン（ｐｏｒｏｇｅｎ）を用い、続いて、例えばそのポロゲンの溶媒による処理により、ポロゲンの少なくとも一部を除去することによって制御できる。好ましくは、ポロゲンの溶媒は高密度ガス（例えば、炭素）を含む。いくつかの実施形態において、ポロゲンはＳＯＡ又は他のこのような疎水性に誘導

体化された炭水化物である。ポロゲンの少なくとも一部の除去は、好ましくは、焼結プロセスの間に実施される。

【００５０】

本発明のいくつかの態様において、活性物質の溶出プロファイルは、ポリマーの粒径を変えることによって制御できる。こうして、ポリマー粒子が基材に付着される方法は、所望の溶出速度をもたせるために変えられる。例えば、同じノズルを通して同時に放出されるポリマーでは、超臨界溶液からのＲＥＳＳによる放出は、通常、小さなポリマー粒子を生じるであろう。圧縮ガスとの混合物からのＲＥＳＳに似た放出は、通常、より大きなポリマー粒子を生成する。ＳＥＤＳ法を用いると、用いられる特定のＳＥＤＳ条件に応じて様々なポリマー粒径を得ることができる。

【００５１】

本発明のさらなる態様において、活性物質の溶出プロファイルは、ポリマー粒子の形状を変えることによって制御できる。ポリマー粒子の形状を様々にする１つのやり方は、ポリマーの初期濃度を変えることである。低い初期濃度では、ポリマーは小さな粒子として付着される。濃度が高くなると、より大きな粒子が生成する。さらに高い濃度では、生成する粒子は細長くなり、終には、高濃度で、細長い姿が繊維状になり、最終的には、連続繊維になる。

【００５２】

本発明のさらに別の態様において、活性物質の溶出プロファイルは、化学的に異なるポリマーの離散的ドメインを作り出すことによって制御できる。前記のように、化学的に異なるポリマーは、異なる溶出媒体において、活性物質の溶出を許すか、又は制限する。コーティング内の離散的な巨視的ドメインにおけるこのようなポリマーの位置を変えることによって、溶出プロファイルは調節できるであろう。例えば、２種の異なるポリマーが同じノズルを通して逐次的に放出されるプロセスの間に、いずれかのポリマーの粒子が、例えば、基材上のコーティングの外側、内側又は中間により近く、それらを配置するように付着され得るであろう。別の実施形態では、２種のポリマーが、２つの異なるノズルを通して同時に、異なる付着速度で、及び／又は互い違いになる付着速度で放出されて、同様の効果を生じ得る。さらなる実施形態では、溶出性及び非溶出性のポリマーの付着が交互に行われて、変動型の放出が得られる。さらに別の実施形態では、活性物質がパルス状に放出されるように、ポリマーが付着される。薬剤の拡散に違いを生じるドメインを提供する（複数の）ポリマーの分離は、例えば、同じノズルを通してのポリマーの逐次スプレーによって、或いは、複数のノズルを用いることによって、達成される。また、前記のように、活性物質の溶出制御は、コーティングの深さ方向での異なるポリマーの層状化によって達成され得る。ドメイン、分離及び深さ方向での層状化の組合せもまた、制御された溶出特性を有するコーティングの設計のために想定されている。

【００５３】

これらのプロセスのいずれかの間の活性物質の付着は、コーティングの全体を通して分布が一様となるように一定であるか、或いは、コーティング内の異なるポリマードメインにおける活性物質の量が異なっているように、活性物質のスプレー量は変えられてもよい。

【００５４】

本発明のさらなる態様において、活性物質の溶出プロファイルは、コーティングの焼結条件を変えることによって制御できる。例えば、不完全な焼結は、開けたスペースを、又はポリマー粒子間の隙間のスペースにポアを生じ、これらはコーティングからの活性物質のより速い溶出を可能にするであろう。溶出制御のために焼結条件を利用する別のやり方は、焼結プロセスの間の発泡によって、乱れたコーティングを故意に作り出すことであろう。CO_2又はイソブチレンを含浸させたポリマーフィルムの急速な圧力開放は、発泡したポリマーの生成を引き起こし、この発泡したポリマーは、多孔度が増大したコーティングを生成し、拡散／溶出に対して非常に「開かれている」と思われる。このように、溶出プロファイルは、ポアの密度及び大きさを制御することになる発泡条件を操作することに

よって制御できるであろう。

【００５５】

定義

本明細書において用いられる場合、以下の用語及び句は、それらが用いられている文脈によりそうではないことが示される範囲を除いて、一般に、以下に記載される意味を有するものとする。

【００５６】

本明細書では、「基材」は、ポリマー及び医薬又は生物学的製剤を含むコーティングをその上に付着させることが望ましい任意の表面を表し、ここで、コーティングプロセスは医薬のモルホロジー又は生物学的製剤の活性を実質的に変えないものとする。バイオメディカルインプラントは、本発明にとって特に関心のある基材である。しかし、本発明は、この部類の基材に限定されようとするものではない。当業者は、本明細書に記載されているコーティング方法が有益であり得る別の基材、例えば、医薬錠剤コア、アッセイ装置、又は診断キットの構成要素（例えば、試験片）を認めるであろう。

【００５７】

本明細書では、「バイオメディカルインプラント」は、ヒト又は動物の対象の身体に挿入される任意のインプラントを表し、これらに限らないが、ステント（例えば、血管ステント）、電極、カテーテル、リード線、植え込み型のペースメーカー、カーディオバーター又は除細動器のハウジング、ジョイント、ねじ、棒、眼科用インプラント、大腿骨ピン、ボーンプレート（ｂｏｎｅ　ｐｌａｔｅ）、グラフト、吻合デバイス、周辺血管ラップ、縫合糸、ステープル、水頭症のためのシャント、透析グラフト、人工肛門用バック取付けデバイス、耳排液管、ペースメーカー並びに植え込み型のカーディオバーター及び除細動器のためのリード線、椎間板、ボーンピン（ｂｏｎｅ　ｐｉｎ）、スーチャーアンカー、止血バリア、クランプ、ねじ、プレート、クリップ、血管インプラント、組織の接着剤及びシーラント、組織の足場材、様々なタイプの被覆材（例えば、創傷被覆材）、代用骨、管腔内デバイス、血管支持具などが含まれる。

【００５８】

インプラントは適切な任意の材料から形作られていてよく、これらに限らないが、有機ポリマー（安定な又は不活性なポリマー及び生分解性ポリマーが含まれる）、金属、シリコンのような無機材料、及びこれらのコンポジット（１つの材料のコアと別の材料の１つ又は複数のコーティングを有する層状構造が含まれる）が含まれる。しかし、本発明は、導電性が低いか又は非導電性の基材を用いて静電気による捕捉を用いることを想定している。導電性材料からなる基材は静電気による捕捉を容易にする。非導電性基材が用いられる場合に、静電気による捕捉を向上させるために、基材近傍に強い電場を維持しながら、基材は処理される。

【００５９】

本発明のバイオメディカルインプラントが適用又は挿入され得る対象には、ヒトの対象（男性及び女性の対象、並びに幼児、少年少女、思春期の若人、成人及び老人の対象が含まれる）、さらには獣医が扱う動物の対象（これらに限らないが、イヌ、ネコ、ウマ、モンキーなどが含まれる）の両方が含まれる。

【００６０】

好ましい実施形態において、バイオメディカルインプラントは、Ｐａｌｍａｚ　Ｓｈａｚの米国特許第４７３３６６５号に記載されているような、カテーテルと結び付いた、血管の管腔を広げ膨張させるための血管形成術バルーンによって血管内で膨張できる血管管腔内膨張性グラフト又はステント（例えば、ワイヤメッシュチューブを備える）である。

【００６１】

本明細書では、「医薬」は、疾患を予防又は治療する（疾患を予防すること、すなわち、疾患の臨床症状が発生しないようにすること；疾患を抑制すること、すなわち、臨床症状の進展を阻むこと；及び／又は、疾患を和らげること、すなわち、臨床症状を軽減すること；を含めて、哺乳動物における疾患の何らかの治療を意味する）ための活性剤として

使用できる様々な任意の薬剤又は医薬化合物を表す。本発明での医薬はまた、２種以上の薬剤又は医薬化合物を含むことも可能である。医薬には、これらに限らないが、以下が含まれる：抗再狭窄薬、抗糖尿病薬、鎮痛薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬、抗低血圧薬、抗高血圧薬、精神活性剤、精神安定剤、制吐剤、筋弛緩薬、グルココルチコイド、潰瘍性大腸炎又はクローン病を治療するための製剤、抗アレルギー薬、抗生物質、抗てんかん薬、抗凝固薬、抗真菌薬、鎮咳薬、動脈硬化治療薬、利尿薬、タンパク質、ペプチド、酵素、酵素阻害薬、通風治療薬、ホルモン及びホルモン阻害薬、強心配糖体、免疫療法剤及びサイトカイン、下剤、脂質降下薬、偏頭痛治療薬、ミネラル製品、耳用の薬、抗パーキンソン剤、甲状腺治療薬、鎮痙薬、血小板擬集抑制剤、ビタミン、細胞増殖抑制剤及び転移抑制剤、植物薬、化学寮法剤及びアミノ酸。適切な活性成分の例は以下である：アカルボース、アンチゲン、ベーター受容体遮断薬、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、強心配糖体、アセチルサリチル酸、ウイルス増殖抑制剤、アクラルビシン、アシクロビル、シスプラチン、アクチノマイシン、アルファー及びベーター交感神経様作用薬、メプラゾール（ｄｍｅｐｒａｚｏｌｅ）、アロプリノール、アルプロスタジル、プロスタグランジン、アマンタジン、アンブロキソール、アムロジピン、メトトレキサート、Ｓ－アミノサリチル酸、アミトリプチリン、アモキシシリン、アナストロゾール、アテノロール、アザチオプリン、バルサラジド、ベクロメタゾン、ベタヒスチン、ベザフィブラート、ビカルタミド、ジアゼパム及びジアゼパム誘導体、ブデソニド、ブフェキサマク、ブプレノルフィン、メタドン、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カンデサルタン、カルバマゼピン、カプトプリル、セファロスポリン、セチリジン、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、テオフィリン及びテオフィリン誘導体、トリプシン、シメチジン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クリンダマイシン、クロブチノール、クロニジン、コトリモクサゾール、コデイン、カフェイン、ビタミンＤ及びビタミンＤ誘導体、コレスチラミン、クロモグリク酸、クマリン及びクマリン誘導体、システイン、シタラビン、シクロホスファミド、シクロスポリン、シプロテロン、シタバリン（ｃｙｔａｂａｒｉｎｅ）、ダピプラゾール、デソゲストレル、デソニド、ジヒドララジン、ジルチアゼム、麦角アルカロイド、ジメンヒドリナート、ジメチルスルホキシド、ジメチコン、ドンペリドン及びドンペリドン誘導体、ドーパミン、ドキサゾシン、ドキソルビジン、ドキシラミン、ダピプラゾール、ベンゾジアゼピン類、ジクロフェナク、配糖体抗生物質、デシプラミン、エコナゾール、ＡＣＥ阻害薬、エナラプリル、エフェドリン、エピネフリン、エポエチン及びエポエチン誘導体、モルフィナン類、カルシウムアンタゴニスト、イリノテカン、モダフィニル、オルリスタット、ペプチド抗体、フェニトイン、リルゾール類、リセドロネート、シルデナフィル、トピラマート、マクロライド抗菌薬、エストロゲン及びエストロゲン誘導体、プロゲストーゲン及びプロゲストーゲン誘導体、テストステロン及びテストステロン誘導体、アンドロゲン及びアンドロゲン誘導体、エテンザミド、エトフェナマート、エトフィブラート、フェノフィブラート、エトフィリン、エトポシド、ファムシクロビル、ファモチジン、フェロジピン、フェノフィブラート、フェンタニル、フェンチコナゾール、ジャイレース阻害薬、フルコナゾール、フルダラビン、フルアリジン（ｆｌｕａｒｉｚｉｎｅ）、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、フルタミド、フルバスタチン、フォリトロピン、ホルモテロール、ホスホマイシン、フロセミド、フシジン酸、ガロパミル、ガンシクロビル、ゲムフィブロジル、ゲンタマイシン、ギンコ、セントジョーンズワート、グリベンクラミド、経口抗糖尿病薬のような尿素誘導体、グルカゴン、グルコサミン及びグルコサミン誘導体、グルタチオン、グルセロール及びグリセロール誘導体、視床下部ホルモン、ゴセレリン、ジャイレース阻害薬、グアネチジン、ハロファントリン、ハロペリドール、ヘパリン及び誘導体、ヒアルロン酸、ヒドララジン、ヒドロクロロチアジド及びヒドロクロロチアジド誘導体、サリシレート、ヒドロキシジン、イダルビシン、イホスファミド、イミプラミン、インドメタシン、インドラミン、インスリン、インターフェロン、ヨウ素及びヨウ素誘導体、イソコナゾール、イソプレナリン、グルシトール及びグルシトール誘導体、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトチフェン、ラシジピン、ランソプラゾール、レボドパ、レボ

メサドン（ｌｅｖｏｍｅｔｈａｄｏｎｅ）、甲状腺ホルモン、リポ酸及びリポ酸誘導体、リシノプリル、リスリド、ロフェプラミン、ロムスチン、ロペラミド、ロラタジン、マプロチリン、メベンダゾール、メベベリン、メクロジン、メフェナム酸、メフロキン、メロキシカム、メピンドロール、メプロバメート、メロペネム、メサラジン、メスキシミド、メタミゾール、メトホルミン、メトトレキサート、メチルフェニデート、メチルプレドニゾロン、メチキセン、メトクロプラミド、メトプロロール、メトロニダゾール、ミアンセリン、ミコナゾール、ミノサイクリン、ミノキシジル、ミソプロストール、マイトマイシン、ミゾラスチン、モエキシプリル、モルフィン及びモルフィン誘導体、イブニングプリムローズ、ナルブフィン、ナロキソン、チリジン、ナプロキセン、ナルコチン、ナタマイシン、ネオスチグミン、ニセルゴリン、ニセタミド（ｎｉｃｅｔｈａｍｉｄｅ）、ニフェジピン、ニフルミン酸、ニモジピン、ニモラゾール、ニムスチン、ニソルジピン、アドレナリン及びアデレナリン誘導体、ノルフロキサシン、ノバミンスルホン（ｎｏｖａｍｉｎｅ　ｓｕｌｆｏｎｅ）、ノスカピン、ナイスタチン、オフロキサシン、オランザピン、オサラジン、オメプラゾール、オモコナゾール、オンダンセトロン、オキサセプロール、オキサシリン、オキシコナゾール、オキシメタゾリン、パントプラゾール、パラセタモール、パロキセチン、ペンシクロビル、経口ペニシリン、ペンタゾシン、ペンチフィリン、ペントキシフィリン、ペルフェナジン、ペチジン、植物抽出物、フェナゾン、フェニラミン、バルビツール酸誘導体、フェニルブタゾン、フェニトイン、ピモジド、ピンドロール、ピペラジン、ピラセタム、ピレンゼピン、ピリベジル、ピロキシカム、プラミペキソール、プラバスタチン、プラゾシン、プロカイン、プロマジン、プロピベリン、プロプラノロール、プロピフェナゾン、プロスタグランジン、プロチオナミド、プロキシフィリン、クエチアピン、キナプリル、キナプリラト、ラミプリル、ラニチジン、レプロテロール、レセルピン、リバビリン、リファンピシン、リスペリドン、リトナビル、ロピニロール、ロキサチジン、ロキシスロマイシン、ルスコゲニン、ルトシド及びルトシド誘導体、サバジラ、サルブタモール、サルメテロール、スコポラミン、セレギリン、セルタコナゾール、セルチンドール、セルトラリオン（ｓｅｒｔｒａｌｉｏｎ）、シルケート、シルデナフィル、シンバスタチン、シトステロール、ソタロール、スパグルム酸、スパルフロキサシン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、スピラプリル、スピロノラクトン、スタブジン、ストレプトマイシン、スクラルファート、スフェンタニル、スルバクタム、スルホンアミド、スルファサラジン、スルピリド、スルタミシリン、スルチアム、スマトリプタン、塩化スキサメトニウム、タクリン、タクロリムス、タリオロール（ｔａｌｉｏｌｏｌ）、タモキシフェン、タウロリジン、タザロテン、テマゼパム、テニポシド、テノキシカム、テラゾシン、テルビナフィン、テルブタリン、テルフェナジン、テルリプレシン、テルタトロール、テトラサイクリン、テリゾリン（ｔｅｒｙｚｏｌｉｎｅ）、テオブロミン、テオフィリン、ブチジン（ｂｕｔｉｚｉｎｅ）、チアマゾール、フェノチアジン類、チオテパ、チアガビン、チアプリド、プロピオン酸誘導体、チクロピジン、チモロール、チニダゾール、チオコナゾール、チオグアニン、チオキソロン、チロプラミド、チザニジン、トラゾリン、トルブタミド、トルカポン、トルナフタート、トルペリゾン、トポテカン、トラセミド、抗エストロゲン剤、トラマドール、トラマゾリン、トランドラプリル、トラニルシプロミン、トラピジル、トラゾドン、トリアムシノロン及びトリアムシノロン誘導体、トリアムテレン、トリフルペリドール、トリフルリジン、トリメトプリム、トリミプラミン、トリペレナミン、トリプロリジン、トリホスファミド（ｔｒｉｆｏｓｕｆａｍｉｄｅ）、トロマンタジン、トロメタモール、トロパルピン（ｔｒｏｐａｌｐｉｎ）、トロキセルチン、ツロブテロール、チラミン、チロトリシン、ウラピジル、ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、バラシクロビル、バルプロ酸、バンコマイシン、塩化ベクロニウム、バイアグラ、ベンラファキシン、ベラパミル、ビダラビン、ビガバトリン、ビロアジン（ｖｉｌｏａｚｉｎｅ）、ビンブラスチン、ビンカミン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ビンポセチン、ビキジル、ワルファリン、ニコチン酸キサンチノール、キシパミド、ザフィルルカスト（ｚａｆｉｒｌｕｋａｓｔ）、ザルシタビン、ジドブジン、ゾルミトリプタン、ゾルピデム、ゾプリコン（ｚｏｐｌｉｃｏｎｅ）、ゾチピン

（ｚｏｔｉｐｉｎ）など。例えば、米国特許第６８９７２０５号を参照。また、米国特許第６８３８５２８号、米国特許第６４９７７２９号も参照。

【００６２】

本発明に関連させて用いられる治療薬の例には、以下が含まれる：ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）ラパマイシン（エベロリムス）、４０－Ｏ－ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（４’－ヒドロキシメチル）ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［４’－（１，２－ジヒドロキシエチル）］ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－アリル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［３’－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４（Ｓ）－イル）－プロパ－２’－エン－１’－イル］－ラパマイシン、（２’：Ｅ，４’Ｓ）－４０－Ｏ－（４’，５’－ジヒドロキシペンタ－２’－エン－１’－イル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エトキシカルボニルメチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（６－ヒドロキシ）ヘキシル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキシ）エトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（３Ｓ）－２，２－ジメチルジオキソラン－３－イル］メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロパ－１－イル］－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチノイルオキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－モルホリノ）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－Ｎ－イミダゾリルアセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－メチル－Ｎ’－ピペラジニル）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、３９－Ｏ－デスメチル－３９，４０－Ｏ，Ｏ－エチレン－ラパマイシン、（２６Ｒ）－２６－ジヒドロ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン、２８－Ｏ－メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－（Ｎ－メチル－イミダゾ－２’－イルカルボエトキシアミド）エチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－エトキシカルボニルアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－トリルスルホンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（４’，５’－ジカルボエトキシ－１’，２’，３’－トリアゾール－１’－イル）－エチル］－ラパマイシン、４２－エピ－（テトラゾリル）ラパマイシン（タクロリムス）、及び４２－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロパノエート］ラパマイシン（テムシロリムス）。

【００６３】

活性成分は、望まれる場合、薬学的に許容される塩又は誘導体（生物学的な有効性及び本発明での化合物の特性を保持し、生物学的に又は別の点で望ましくなくはない塩を意味する）の形で用いられてもよく、またキラルな活性成分の場合には、両方の光学活性異性体及びラセミ体又はジアステレオマー混合物を用いることが可能である。

【００６４】

本明細書では、「安定性」は、最終的な製品の形態において、基材に付着されたポリマーコーティング中の薬剤の安定性（例えば、コーティングされたステントにおける薬剤の安定性）を表す。安定性という用語は、最終の製品形態における医薬の劣化を５％以下に限るであろう。

【００６５】

本明細書では、「活性生物学的製剤」は、疾患を予防又は治療する（疾患を予防すること、すなわち、疾患の臨床症状が発生しないようにすること；疾患を抑制すること、すなわち、臨床症状の進展を阻むこと；及び／又は、疾患を和らげること、すなわち、臨床症状を軽減すること；を含めて、哺乳動物における疾患の何らかの治療を意味する）ために使用できる、元々は生物によって産出された物質を表す。本発明での活性生物学的製剤はまた、２種以上の活性生物学的製剤を、或いは、医薬、安定剤又は化学的若しくは生物学的物質（ｅｎｔｉｔｙ）と組み合わせた１種の活性生物学的製剤を含むこともあり得る。活性生物学的製剤は、元々は生物によって産出されたかもしれないが、本発明でのこれらは、合成によって調製されていても、或いは、生物学的分離と合成による修飾とを組み合

わせた方法によっていてもよい。非限定的例として、核酸は、生物原料から単離された形であるか、或いは、核酸合成の当業者に知られている通常の技法によって調製され得る。さらに、核酸は天然には生じない部分を含むようにさらに修飾されていてもよい。活性生物学的製剤の非限定的例には、ペプチド、タンパク質、酵素、糖タンパク質、核酸（１本又は２本鎖のいずれかの形態にあるデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドのポリマーが含まれ、特に断らなければ、天然に産するヌクレオチドに類似の仕方で核酸とハイブリッド形成する天然のヌクレオチドの知られているアナローグが包含される）、アンチセンス核酸、脂肪酸、抗菌剤、ビタミン、ホルモン、ステロイド、脂質、多糖、炭水化物などが含まれる。活性生物学的製剤には、さらに、これらに限らないが、抗再狭窄薬、抗糖尿病薬、鎮痛薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬、抗低血圧薬、抗高血圧薬、精神活性剤、精神安定剤、制吐剤、筋弛緩薬、グルココルチコイド、潰瘍性大腸炎又はクローン病を治療するための製剤、抗アレルギー薬、抗生物質、抗てんかん薬、抗凝固薬、抗真菌薬、鎮咳薬、動脈硬化治療薬、利尿薬、タンパク質、ペプチド、酵素、酵素阻害薬、通風治療薬、ホルモン及びホルモン阻害薬、強心配糖体、免疫療法剤及びサイトカイン、下剤、脂質降下薬、偏頭痛治療薬、ミネラル製品、耳用の薬、抗パーキンソン剤、甲状腺治療薬、鎮痙薬、血小板擬集抑制剤、ビタミン、細胞増殖抑制剤及び転移抑制剤、植物薬、化学療法剤及びアミノ酸が含まれる。好ましくは、活性生物学的製剤はペプチド、タンパク質又は酵素であり、天然のペプチド、タンパク質又は酵素の誘導体及びアナローグも含まれる。

【００６６】

本明細書では、「活性」は、疾患を予防又は治療する（疾患を予防すること、すなわち、疾患の臨床症状が発生しないようにすること；疾患を抑制すること、すなわち、臨床症状の進展を阻むこと；及び／又は、疾患を和らげること、すなわち、臨床症状を軽減すること；を含めて、哺乳動物における疾患の何らかの治療を意味する）、医薬又は活性生物学的製剤の能力を表す。したがって、医薬又は活性生物学的製剤の活性は、治療上又は予防上の価値のあるものでなければならない。

【００６７】

本明細書では、「２次、３次及び４次構造」は、次の様に定義される。本発明での活性生物学的製剤は、通常、いくらかの程度の２次、３次及び／又は４次構造（これらに製剤の活性は依存する）を有するであろう。例示的で非限定的な例として、タンパク質は２次、３次及び４次構造を有する。２次構造は、１次配列において互いに近いアミノ酸残基の空間配置を表す。α－ヘリックス及びβ－ストランドは２次構造の要素である。３次構造は、１次配列において遠く離れたアミノ酸残基の空間配置及びジスルフィド結合のパターンを表す。２つ以上ペプチド鎖を含むタンパク質は、さらなる段階の構造組織化を示す。このようなタンパク質における各ペプチド鎖はサブユニットと呼ばれる。４次構造は、サブユニットの空間配置及びサブユニットの接触の特質を表す。例えば、ヘモグロビンは２つのα鎖及び２つのβ鎖からなる。タンパク質の機能は、そのコンフォメーション又は原子の３次元配置から生じることがよく知られている（伸びたペプチド鎖は活性をもっていない）。こうして、本発明の一態様は、治療上の活性を失わないように活性生物学的製剤のコンフォメーションを保持するように注意しながら、活性生物学的製剤を扱うことである。

【００６８】

本明細書では、「ポリマー」は、架橋しているか又は重合している一続きの繰返しモノマー単位を表す。本発明を実施するために適切な任意のポリマーを用いることができる。本発明でのポリマーはまた、２種、３種、４種又はそれ以上の異なるポリマーを含むことも可能である。本発明のいくつかの実施形態において、１種のみのポリマーが用いられる。いくつかの好ましい実施形態において、２種のポリマーの組合せが用いられる。ポリマーの組合せは、様々な性質を有するコーティングを得るために、様々な比率であり得る。ポリマー化学の当業者は、ポリマーコンパウンドの様々な性質に通じているであろう。本発明において使用され得るポリマーの例には、これらに限らないが、ポリカルボン酸、セルロース系ポリマー、タンパク質、ポリペプチド、ポリビニルピロリドン、無水マレイン

酸ポリマー類、ポリアミド、ポリビニルアルコール類、ポリエチレンオキシド類、グリコサミノグリカン、多糖、ポリエステル、ポリウレタン、ポリスチレン類、コポリマー、シリコーン、ポリオルトエステル、ポリアンヒドリド、ビニルモノマーのコポリマー、ポリカルボネート類、ポリエチレン類、ポリプロピレン類、ポリ乳酸類、ポリグリコール酸類、ポリカプロラクトン類、ポリヒドロキシブチレート－バレレート類、ポリアクリルアミド、ポリエーテル、ポリウレタン分散体、ポリアクリレート、アクリルラテックス分散体、ポリアクリル酸、これらの混合物及びコポリマーが含まれる。本発明でのポリマーは、天然又は合成由来であってよく、ゼラチン、キトサン、デキストリン、シクロデキストリン、ポリ（ウレタン）、ポリ（シロキサン）又はシリコーン、ポリ（アクリレート）（例えば、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（ブチルメタクリレート）、及びポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート））、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（オレフィン）（例えば、ポリ（エチレン）、ポリ（イソプレン））、ハロゲン化ポリマー（例えば、ポリ（テトラフルオロエチレン）－並びに、Ｔｅｆｌｏｎ（登録商標）製品として広く販売されているもののような誘導体及びコポリマー、ポリ（フッ化ビニリデン））、ポリ（酢酸ビニル）、ポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（アクリル酸）、ポリアクリルアミド、ポリ（エチレン－コ－酢酸ビニル）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（プロピレングリコール）、ポリ（メタクリル酸）、などが含まれる。適切なポリマーにはまた吸収性及び／又は再吸収性のポリマーが含まれ、以下のもの、以下のものの組合せ、コポリマー及び誘導体が含まれる：ポリ乳酸（ＰＬＡ）、ポリグリコール酸（ＰＧＡ）、ポリ（乳酸－コ－グルコール酸）（ＰＬＧＡ）ポリアンヒドリド、ポリオルトエステル、ポリ（Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド）、ポリ（ｌ－アスパルトアミド）など。

【００６９】

本明細書では、「治療上望ましいモルホロジー」は、ｅｘ　ｖｉｖｏでの保管、ｉｎ　ｖｉｖｏでの維持及び／又はｉｎ　ｖｉｖｏでの放出についての最適な条件にあるように、基材にすでに付着された医薬の塊としての（ｇｒｏｓｓ）形態及び構造を表す。このような最適な条件には、これらに限らないが、増加した貯蔵寿命、増大したｉｎ　ｖｉｖｏ安定性、良好な生体適合性、良好な生物学的利用率、又は調節された放出速度が含まれ得る。通常、本発明では、医薬に望まれるモルホロジーは、結晶性若しくは半結晶性又はアモルファスであろうが、これは、多くの要因（これらに限らないが、医薬の特質、治療／予防される疾患、使用前の基材の想定される保管条件、又は任意のバイオメディカルインプラントの身体内での位置が含まれる）に依存して広く変わり得る。好ましくは、医薬の少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又は１００％が、結晶性又は半結晶性の状態にある。

【００７０】

本明細書では、「安定剤」は、生物学的製剤の安定性を保つ、又は増大させる任意の物質を表す。理想的には、これらの安定剤は、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）によって、一般に安全と認められる（Ｇｅｎｅｒａｌｌｙ　Ｒｅｇａｒｄｅｄ　Ａｓ　Ｓａｆｅ、ＧＲＡＳ）として分類される。安定剤の例には、これらに限らないが、輸送タンパク質（例えば、アルブミン）、ゼラチン、金属又は無機塩が含まれる。存在し得る薬学的に許容される添加剤は、さらに、関連文献に、例えば、医薬添加剤ハンドブック：商品名、化学、機能、及び製造者による６０００を超える製品に対する国際指針（Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ａｄｄｉｔｉｖｅｓ：Ａｎ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｇｕｉｄｅ　ｔｏ　Ｍｏｒｅ　Ｔｈａｎ　６０００　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ　ｂｙ　Ｔｒａｄｅ　Ｎａｍｅ，Ｃｈｅｍｉｃａｌ，Ｆｕｎｃｔｉｏｎ，ａｎｄ　Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｅｒ）（Ｍｉｃｈａｅｌ　ａｎｄ　Ｉｒｅｎｅ　Ａｓｈ（Ｅｄｓ．）；Ｇｏｗｅｒ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ．Ｌｔｄ．；Ａｌｄｅｒｓｈｏｔ，Ｈａｍｐｓｈｉｒｅ，Ｅｎｇｌａｎｄ；１９９５）に見出すことができる。

【００７１】

本明細書では、「圧縮流体」は、標準温度及び圧力で気体である、かなりの程度の密度（例えば、＞０．２ｇ／ｃｃ）の流体を表す。本明細書では、「超臨界流体」、「臨界点

近傍流体」、「超臨界点近傍流体」、「臨界流体」「高密度流体」又は「高密度ガス」は、温度が流体の臨界温度の少なくとも８０％であり、圧力が流体の臨界圧力の少なくとも５０％である条件下の圧縮流体を表す。

【００７２】

本発明に適する、超臨界又は臨界点近傍の挙動を示す物質の例には、これらに限らないが、二酸化炭素、イソブチレン、アンモニア、水、メタノール、エタノール、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ジメチルエーテル、キセノン、六フッ化硫黄、ハロゲン化及び部分ハロゲン化物質、例えば、クロロフルオロカーボン、ハイドロクロロフルオロカーボン、ハイドロフルオロカーボン、パーフルオロカーボン（例えば、パーフルオロメタン及びパーフルオロプロパン）、クロロホルム、トリクロロ－フルオロメタン、ジクロロ－ジフルオロメタン、ジクロロ－テトラフルオロエタン）並びにこれらの混合物が含まれる。

【００７３】

本明細書では、「焼結」は、マトリックスの一部又はポリマーマトリックスの全体が連続になること（例えば、連続ポリマーフィルムの生成）を表す。下に記載されるように、焼結プロセスは、完全に表面に沿う連続マトリックスを生じるように（完全焼結）、又は、連続コーティングの部分又はドメインを生じると同時に、マトリックスにボイド（不連続部分）を生じるように、制御される。また、焼結プロセスは、何らかの相分離が、異なるポリマー（例えば、ポリマーＡ及びＢ）の間で生じるように、及び／又は、別個のポリマー粒子の間で相分離を生じるように、制御される。焼結プロセスを通して、コーティングの接着性が向上して、使用する操作の間の基材からのコーティングのフレーキング又は脱離を減らす。下に記載されるように、いくつかの実施形態において、焼結プロセスは、ポリマーマトリックスの不完全焼結を生じるように制御される。不完全焼結を含む実施形態においては、連続ドメインと、制御された条件下で放出される治療薬を封鎖するためのスペースを提供するボイド、ギャップ、キャビティ、ポア、チャネル又は裂け目とを有するポリマーマトリックスが生成される。ポリマーの特質に応じて、ポリマー粒子の大きさ及び／又は他のポリマーの性質、圧縮ガス、高密度ガス、臨界点近傍流体又は超臨界流体が用いられ得る。１つの例において、二酸化炭素が、乾燥粉末及びＲＥＳＳ静電コーティング法を用いて、ポリマー及び薬剤によりコーティングされた基材を処理するために用いられる。別の例において、イソブチレンが焼結プロセスにおいて用いられる。他の例において、二酸化炭素及びイソブチレンの混合物が用いられる。

【００７４】

アモルファス材料がそのガラス転移温度を超える温度に加熱されるか、又は、結晶性材料が相転移温度を超える温度に加熱されると、材料を構成する分子はより動きやすく、別の面から見ると、これは、分子がより活性であるために酸化のような反応をしがちであることを意味する。しかし、アモルファス材料がそのガラス転移温度未満の温度に保たれると、その分子は実質的に固定化されているので、より反応しにくい。同様に、結晶性材料がその相転移温度未満に保たれると、その分子は実質的に固定化されているので、より反応しにくい。したがって、温和な条件（例えば、本明細書に記載されている付着及び焼結条件）で薬剤成分を処理することにより、薬剤成分の交差反応及び劣化は最少化される。本発明の方法によって最少化される反応の１つのタイプは通常の溶媒を回避できることに関連し、別の面から見れば、このことにより、アモルファス、半結晶、又は結晶の状態にあるかどうかに関係なく、フリーラジカル、残留溶媒及び自動酸化開始剤への薬剤の暴露を減らすことによって薬剤の自動酸化が最少化される。

【００７５】

本明細書では、「超臨界溶液の急速膨張（Ｒａｐｉｄ　Ｅｘｐａｎｓｉｏｎ　ｏｆ　Ｓｕｐｅｒｃｒｉｔｉｃａｌ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ）」すなわち「ＲＥＳＳ」は、圧縮流体（典型的には超臨界流体）へのポリマーの溶解と、それに続く、低圧（典型的には大気圧近傍）のチャンバへの急速膨張を含む。密度の減少を伴う、小さな開口部を通しての超臨界流体溶液の急速膨張は、流体の溶解容量を低下させ、結果としてポリマー粒子の核生成

及び成長が起こる。チャンバの雰囲気は、チャンバ内に絶縁性のガス「雲（ｃｌｏｕｄ）」を維持することによって、電気的に中性に保たれる。基材から周囲の環境に電荷が移されることを防ぐために、二酸化炭素又は他の適当なガスが用いられる。

【００７６】

本発明の方法によって向上され得る、医薬又は生物学的製剤を含むコーティングの「バルクの性質」には、例えば、接着性、平滑性、表面に沿う性質、厚さ、及び組成混合が含まれる。

【００７７】

本明細書では、「Ｓｏｌｕｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｄ Ｄｉｓｐｅｒｓｉｏｎ ｏｆ Ｓｕｐｅｒｃｒｉｔｉｃａｌ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ」又は「ＳＥＤＳ」は、ポリマー粒子生成のためのスプレー法を含み、ポリマー粒子は、ポリマーが溶けているビヒクル（ポリマー及び圧縮流体の両方を溶かすことができるもの）に対する希釈剤として圧縮流体（例えば、超臨界流体、好ましくは超臨界CO_2）が用いられた時に、形成される。圧縮流体希釈剤とポリマー含有溶液との混合は、例えば、１つの共軸スプレーノズル内で、或いは複数のスプレーノズルの使用によって、又は混合ゾーンに一緒に入る複数の流体の流れの使用によって、ポリマー溶液を含む第１の流れと圧縮流体希釈剤を含む第２の流れとが出会うことによって達成され得る。ポリマー溶液の溶媒は１つの化合物であっても、２種以上の成分の混合物であってもよく、アルコール（ジオール、トリオールなども含まれる）、エーテル、アミン、ケトン、炭酸エステル、又はアルカン、又は炭化水素（脂肪族若しくは芳香族）であっても、これらを含んでいてもよく、或いは、化合物の混合物、例えば、アルカンの混合物、又は、１種若しくは複数のアルカンを１種若しくは複数のアルコール（例えば、０又は０．１から５％のC_1からC_{15}のアルコール（ジオール、トリオールなども含まれる））のようなさらなる化合物と組み合わせた混合物であってもよい。例えば、米国特許第６６６９７８５号を参照。溶媒は、例えば米国特許第６６６９７８５号にやはり記載されているように、界面活性剤を任意選択で含んでいてもよい。

【００７８】

ＳＥＤＳ法の一実施形態において、共通溶媒に溶解したポリマーを含む第１の流体の流れが、圧縮流体の第２の流れと共にスプレーされる。ポリマー粒子は、第２の流れが、第１の流れのポリマー溶液の溶媒を弱める希釈剤として働くにつれて生成される。今や一緒になった流体の流れは、ポリマー粒子と共に、捕集容器へと流れる。ＳＥＤＳ法の別の実施形態において、共通溶媒に溶解した薬剤を含む第１の流体の流れが、圧縮流体の第２の流れと共にスプレーされる。薬剤粒子は、第２の流れが、第１の流れの薬剤溶液の溶媒を弱める希釈剤として働くにつれて生成される。今や一緒になった流体の流れは、薬剤粒子と共に、捕集容器へと流れ出る。粒径、粒径分布、及びモルホロジーの制御は、次のプロセス変数を目的に合わせることによって達成される：温度、圧力、第１の流れの溶媒組成、第１の流れの流量、第２の流れの流量、第２の流れの溶媒組成（この場合、可溶性添加剤が圧縮ガスに添加され得る）、及び捕捉容器の状態。通常、捕捉容器は、大気圧の少なくとも５から１０倍（５～１０倍）である流体相を含む。

【００７９】

本明細書では、「静電荷電による」又は「電位による」又は「静電気による捕捉」は、スプレーされた粒子とは異なる静電位を有する基材への、スプレーにより生成した粒子の捕集を表す。このように、基材は、出て行く粒子に対して引き付ける電位にあるので、結果的に基材への粒子の捕捉が起こる、すなわち、基材及び粒子は反対に荷電しており、捕捉容器の流体媒体を通しての基材表面への粒子の輸送は、静電気による引力により増大する。これは、粒子を荷電させ、基材を接地することによって、又は、逆に、基材を荷電させ、粒子を接地することによって、或いは他の何らかの方法によって達成することができ、これらは静電気による捕捉の当業者には容易に思い描けるであろう。

【００８０】

本明細書では、「開放容器」は、外気に対して開いており、したがって外気と実質的に同じ温度及び圧力にある容器を表す。

【００８１】
本明細書では、「閉鎖容器」は、外気から密封され、したがって外気とはかなり異なる温度及び圧力にあり得る容器を表す。
【実施例】
【００８２】
以下の実施例は、当業者が本発明をより明瞭に理解でき、実施できるようにするために記載される。これらは、本発明の範囲の限定でなく、本発明の例示及び代表的なものであると見なされるべきである。
【００８３】
（実施例１）
プロセス装置
本研究において使用されるＲＥＳＳ法の装置は、図１に示されている。これは、ＲＥＳＳ装置の一般的なデザインである（Ｃ．Ｄｏｍｉｎｇｏ ｅｔ ａｌ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｓｕｐｅｒｃｒｉｔｉｃａｌ Ｆｌｕｉｄｓ １０，３９－５５（１９９７））を参照）。本研究において使用されるＳＥＤＳ装置は図２及び１０に示されている。図２は一般的なＳＥＤＳ装置を示し、図１０は、スプレーされた粒子を静電気により捕捉する、２ノズルデザインを用いる装置を示す。ノズルのオリフィスの大きさは粒径を制御するために用いることができる。図３は、図２及び１０に示されているＳＥＤＳ装置のノズルデザインを示す。図４は、代表的な医用治療薬低分子、２種のポリマー及びこれらの成分の混合物のＦＴＩＲを示す。各分子に特有のＩＲ伸縮が同定され標識されている。図５は、様々な条件下に医薬及びポリマーによりコーティングされた植え込み可能なメディカルデバイスを示す。図６は焼結前後の３成分コーティングの赤外スペクトルを示す。このスペクトルは、焼結後のスペクトルに新しい伸縮が全く現れていないので、焼結プロセスがコーティングに悪影響を及ぼさないことを例示している。図７はスプレーされたラパマイシンの広視野（左枠）及び狭視野（右枠）画像を示す。結晶及びアモルファスラパマイシンの両方が画像に見られる。図８は、真正のラパマイシン試料、ＲＥＳＳによりスプレーされたラパマイシン、及びＳＥＤＳによりスプレーされたラパマイシンについて取られたＸＲＤデータを示す。ＲＥＳＳによりスプレーされたラパマイシンは、ＸＲＤに回折ピークがないことによって示されるように、如何なる結晶性もない。ＳＥＤＳによりスプレーされたラパマイシンは、真正の試料と同じ回折ピークを有し、２つの物質が同じであることを示している。図９は、ＳＥＤＳ法を用いる粒径制御を例示する。上左には、２５００ｐｓｉに保たれた、基材（窓の底の部分の水平線）を含む観察室（ｖｉｅｗ ｃｅｌｌ）の光学写真がある。下左の画像にＳＥＭ顕微鏡写真があり、平均で約３５ｎｍの大きさの凝集した粒子を示している。図９の上右の枠は、１２００ｐｓｉに加圧された観察室の光学写真を示す。粒子は、画像において基材の上方の粒子の雲によって明瞭であるように、光を散乱するのに十分なだけ大きい。図９の下右の枠は、粒径がほぼ２０ミクロンであることを示す。図１０は、２ノズルデザイン、及びＳＥＤＳによりスプレーされた粒子の静電気による捕捉のために用いられる新規高圧電源を有するＳＥＤＳスプレー装置を示す。最低イオン化ポテンシャルを有する成分より低い電圧で運転することによって、ＳＥＤＳによりスプレーされた粒子の静電捕捉は実現できる。
【００８４】
（実施例２）
一般的なスプレーコーティング１
溶媒に飽和したか、又は溶媒に過飽和になった治療化合物を含む溶液を、大気圧を超えて加圧されメディカルデバイス基材を含む既知容積のチャンバへの流れを実現するのに十分な流量でスプレーする。装置の温度は、溶液又は混合物又はその個々の成分のいずれかの相図における多数の点を、液体、ガス又は超臨界CO_2状態を構成する、圧力－温度、容積－圧力又は圧力－容積の空間において辿ることができるように、一定に保つか、又は、変えられる。何らかの単一相又は相の組合せのCO_2が、５ｇ／ｍｉｎからこの流量の何倍かまでの質量流量でチャンバを通して流れる。数秒から数分又は数時間の範囲の時間

が経った後、治療化合物と選ばれた１種又は複数の溶質に適する溶媒との溶液である、溶質及び溶媒の流れは止まるが、CO_2の流れはさらなる時間の間続き、この時間の間、圧力を一定に保つ。この時間の後、圧力を大気圧まで下げる。スプレーコーティングプロセスの間、５０００Ｖを超えるが、混合物中の最もイオン化されやすい成分のイオン化ポテンシャルよりは低い電圧を加えることにより、スプレーされる粒子の電荷とは反対に基材を荷電させることによって、粒子は医用基材に引き付けられる。粒子はまた、場が標的に粒子を誘導するように用いられる電磁場を横切ってもよい。

【００８５】

（実施例３）

スプレーコーティング２

治療化合物を含む、１種の溶媒と別の混和性溶媒との等部数の溶液を、その化合物が飽和しないように調製する。この溶液を、１ｍＬ／ｍｉｎから１００ｍＬ／ｍｉｎの範囲の既知流量で、容積既知で大気圧を超えて加圧されたチャンバにスプレーする。装置の温度は、溶液又は混合物又はその個々の成分のいずれかの相図における多数の点を、圧力－温度、容積－圧力又は圧力－容積の空間において辿ることができるように、一定レベルに保つか、又は変えられる。CO_2がチャンバを通して、既知の流量で流れる。スプレーはある時間の後に止めるが、CO_2の流れは、チャンバ容積がCO_2により置き換えられたか、又は如何なる残留溶媒若しくは共溶媒もチャンバから除去されるのに十分な回数置換されたことが保証されるのに十分なさらなる時間の間続き、その後、圧力を大気圧まで下げる。上の実施例におけるように、スプレー法において生成する粒子は、それらが生成するにつれて静電気により医用基材に捕集される。

【００８６】

（実施例４）

スプレーコーティング３

乾燥結晶粉末状の治療化合物を、ステントに向けて、乾燥粉末コーティング法を用いてノズルを通してスプレーする。別個のノズルから、ポリマー及び共溶媒を含むCO_2溶液、又はジメチルエーテルのような適切な溶媒に調製したポリマー溶液を、ステントに向けてスプレーする。CO_2の流量は変えられる。ステント及び治療化合物の温度は、熱に弱い治療化合物の劣化を防ぐために室温又は室温未満に保たれるが、ポリマー溶液の温度は、超臨界溶液又は臨界点近傍溶液が存在するように、溶媒の臨界温度及び圧力より上に保たれる。粒子は、前の実施例に記載したように、生成中に、或いは、それらが乾燥粉末スプレーノズルを出て行くにつれて静電気により捕集される。

【００８７】

（実施例５）

均一な表面コーティング

超臨界溶液の急速膨張（ＲＥＳＳ）の一連の実験において、静電気による捕捉を用い、組成及び厚さを制御して動脈ステントを均一にコーティングする能力が実証された。この技法は、本明細書に記載されているスプレーコーティング及び捕集技法を用い、ラパマイシンのような治療化合物とＰＢＭＡ及びＰＥＶＡのようなポリマーとの等部数混合物をスプレーすることを含む。コーティングの組成を求めるために、赤外分光法を用いて、動脈ステントと同時にコーティングしたシリコンウェハーチップのスペクトルを取った（図４）。混合物成分の各々に対する特有の吸収バンドを同定し、バンドの面積を、コーティングにおける各成分の組入れを求める計量として用いた。

【００８８】

組成分析のために用いた特有のバンドは、各成分を別々にスプレーコーティングしたＳｉウェハーチップよって求めた。コーティングの厚さは、重量測定によって求め、材料の密度から計算した。層は完全に密であると仮定した。厚さは、スプレー時間を変えることによって調節できる。スプレーされただけの状態では、コーティングは基材への強い接着性をもっていない。コーティングした基材を焼結すると（図５参照）、コーティングの接着性は劇的に向上し、同時に、図６に示す赤外スペクトルが裏づけるように、成分は変化

しないままであった。コーティングは、超臨界二酸化炭素環境中で焼結し、８０℃未満の温度での温和な焼結条件を用いることができる。

【００８９】

（実施例６）

結晶ラパマイシンのスプレーコーティング

ラパマイシンを結晶状にスプレーにより付着させるために、二酸化炭素に基づくいくつかのスプレーコーティング法を、ラパマイシンのモルホロジーの制御に成功しないＲＥＳＳを含めて、試みた。ＳＥＤＳコーティング法の１つは、図７及び８に示すように、結晶ラパマイシンをスプレーコーティングするのに成功した。ラパマイシンで飽和した１０部のヘキサン及び９部のＴＨＦの溶液を、０．５ｍＬ／ｍｉｎで、二酸化炭素で８２ｂａｒに加圧した２５ｍＬのチャンバにスプレーした。装置の温度は、液体CO_2の条件を構成する２５℃で一定に保つ。CO_2は、加圧チャンバを通して５ｇ／ｍｉｎの質量流量で流れる。５分経過した後、薬剤及びポリマーのスプレーを止めるが、CO_2はさらに２０分間さらに流し続け、この時間の間、一定圧力を保つ。この時間の後、圧力を大気圧に下げる。粒子は、５０００Ｖを超えるが、混合物の最もイオン化されやすい成分のイオン化ポテンシャルより低い電圧を加えることによって粒子の電荷と反対に基材を荷電させることにより、基材に引き付けられる。

【００９０】

ＳＥＭ画像が図７に示すように、結晶ラパマイシンが基材に付着し、結晶の大きさはその主軸に沿って約２ミクロンで（図の右の枠）、大きな結晶凝集体が基材の表面にわたって分布している（左の枠）。

【００９１】

図８に示すＸＲＤの回折ピークは、スプレーによるラパマイシン（最も下のスペクトル）は受け取ったままのラパマイシン（中間のスペクトル）とピーク毎に符合しているので、ラパマイシンとしての結晶の同一性を裏づける。結晶ラパマイシンをスプレーする別の失敗した試みについてのＸＲＤの結果（上側のスペクトル）は、比較の目的で含めてある。図８の一番上の軌跡データとして示されるアモルファス回折パターンはＲＥＳＳによりスプレーした試料から得たものであり、また、極性溶媒だけ又は非極性溶媒だけを用いるＳＥＤＳに基づく手法を用い、結晶ラパマイシンをスプレーしようとする失敗した試みの代表的なものでもある。この一連の実験の目標は、ラパマイシンを結晶状にスプレーできる二酸化炭素による手法を例示することであった。結晶の大きさ、被覆の均一性、又は凝集を制御するために如何なる試みも行わなかった。

【００９２】

（実施例７）

粒径制御

図９は、異なる圧力条件下のＳＥＤＳスプレー法についての光学及び電子顕微鏡による比較を示す。図９（ａ）は、CO_2が１２００ｐｓｉ、２５℃で存在する観察室を撮った光学写真を示す。ノズルが、ほぼ１１時の位置に、観察室の左から始まる、角度をなす直線として見える。基板は観察室の底部に水平線として見える。図９（ｃ）は、９（ａ）の観察室から取り出した基板に付着した粒子の走査電子顕微鏡写真である。走査電子顕微鏡写真のスケールにより粒径がわかる。

【００９３】

図９（ｂ）は、CO_2が２５００ｐｓｉ、２５℃で存在する観察室を撮った光学写真を示す。ノズルが、ほぼ１１時の位置に、観察室の左から始まる、角度をなす直線として見える。基板は観察室の底部に水平線として見える。図９（ｄ）は、９（ｂ）の観察室から取り出した基板に付着した粒子の走査電子顕微鏡写真である。走査電子顕微鏡写真のスケールにより粒径がわかる。これらの画像は、粒径及びモルホロジーを制御できることを実際に示している。これらの２つの特徴は、溶出速度がこれら２つのパラメータによって影響され得るので、重要である。

【００９４】

（実施例８）
さらなるプロセス装置
さらなる装置を図１０に示す。この装置は、静電気による捕捉と共にＳＥＤＳ法を用い、ラパマイシンを結晶状にスプレーするのに用いられる。この装置の独特の特徴は、デュアルノズルデザイン、及びスプレーされた粒子の静電気による捕捉を可能にする高電圧経路である。他の点では、このデザインは他のＳＥＤＳ装置に似ている。デュアルノズルは、ポリマー及び薬剤のスプレーを互いに分け、このことは、別の成分と一緒にスプレーされたポリマーは、非ポリマー成分が所望のモルホロジーで粒子を生成できるかどうかに影響し得ることが示されたので、重要である。しかし、両方の成分は同じチャンバにスプレーされるので、粒子は１点で捕集できる。高電圧経路は、スプレーされた成分が所望の基材上に静電気により捕捉されることを可能にする。

【００９５】
（実施例９）
イソブチレン中にポリエチレン－コ－酢酸ビニル（ｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅ－ｃｏ－ｖｉｎｙｌ　ａｃｅｔａｔｅ，ＰＥＶＡ）及びポリブチルメタクリレート（ＰＢＭＡ）を含む超臨界溶液の調製
７５ｍｇのＰＥＶＡ及び７５ｍｇのＰＢＭＡを、２５ｍＬの観察室に入れる。観察室を１５０℃に加熱する。イソブチレンを３０００ｐｓｉｇの圧力になるまで加える。これらの条件下に、透明溶液が生じた。

【００９６】
（実施例１０）
イソブチレン中にポリエチレン－コ－酢酸ビニル（ＰＥＶＡ）及びポリブチルメタクリレート（ＰＢＭＡ）を含む超臨界溶液の調製
１５０ｍｇのＰＥＶＡ及び１５０ｍｇのＰＢＭＡを、２５ｍＬの観察室に入れる。観察室を１５０℃に加熱する。イソブチレンを４０００ｐｓｉｇの圧力になるまで加える。これらの条件下に、透明溶液が生じた。

【００９７】
（実施例１１）
イソブチレン及びCO_2中にポリエチレン－コ－酢酸ビニル（ＰＥＶＡ）及びポリブチルメタクリレート（ＰＢＭＡ）を含む超臨界溶液の調製
７５ｍｇのＰＥＶＡ及び７５ｍｇのＰＢＭＡを、２５ｍＬの観察室に入れ、観察室を１５０℃に加熱する。イソブチレンを４０００ｐｓｉｇの圧力になるまで加えると透明な溶液を生じる。１０（ｖ／ｖ％）のCO_2を加える。この体積パーセントのCO_2の添加は、溶解したポリマーを析出させない。

【００９８】
（実施例１２）
イソブチレン及びCO_2中にポリエチレン－コ－酢酸ビニル（ＰＥＶＡ）及びポリブチルメタクリレート（ＰＢＭＡ）を含む超臨界溶液の調製
１５０ｍｇのＰＥＶＡ及び１５０ｍｇのＰＢＭＡを、２５ｍＬの観察室に入れ、観察室を１５０℃に加熱する。イソブチレンを４０００ｐｓｉｇの圧力になるまで加えると透明な溶液を生じる。１０（ｖ／ｖ％）のCO_2を加える。この体積パーセントのCO_2の添加は、溶解したポリマーを析出させない。しかし、より大きな体積分率でCO_2を加えると、これらの条件下では、ポリマーが析出する。

【００９９】
（実施例１３）
荷電した３１６ステンレス鋼試片への乾燥粉末ラパマイシンのコーティング
ラパマイシンコーティングの標的基材としての役目を果たす１ｃｍ×２ｃｍのステンレス鋼金属試片を、容器に入れ、高電圧電極に結び付けた。容積が約１５００cm^3の容器（Ｖ）は、ラパマイシン又はポリマーを容器に選択的に導入できる２つの別個のノズルを装備していた。どちらのノズルも接地した。さらに、容器（Ｖ）は、容器をパージングに

利用できる別個のポートを装備していた。１つのノズル（Ｄ）の上流に、入口及び出口として用いる３つのポートを有し、容積が約５ｃｍ^{3}の小さな圧力容器（ＰＶ）があった。各ポートは、開閉動作のできるバルブを装備していた。入口として用いる１つのポート（ポート（１））は、乾燥粉末ラパマイシン用の添加ポートであった。やはり入口であるポート（２）は、加圧ガス、液体、又は超臨界流体をＰＶに供給するために用いた。出口として用いたポート（３）は、圧力容器（ＰＶ）と、標的試片を有する主容器（Ｖ）に含まれるノズル（Ｄ）とを連結するために用いた。約３ミクロンの平均粒径にミル加工した５０ｍｇの主に結晶固体状の乾燥粉末ラパマイシン（ＬＣ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから入手）を、ポート（１）を通して（ＰＶ）に入れ、次いでポート（１）を閉の位置に動かした。次に、二酸化炭素ガスを、２０℃で、４００から６００ｐｓｉｇの圧力まで、ポート（２）を通して加え、次いで、ポート（２）をガスに供給源に対して閉じた。次に、Ｇｌａｓｓｍａｎ　Ｓｅｒｉｅｓ　ＥＬ高圧電源を用いて、金属試片に４０ｋＶの電圧を加えた。次いで、ポート（３）を動かして開き、試片に電圧を加えたままで、加圧した二酸化炭素及びラパマイシン粉末が容器（Ｖ）に広がれるようにした。約６０秒後に、電圧を解除し、試片を取り出した。光学顕微鏡を用いて試片を見て調べて、電圧リード線によって遮蔽された小さな部分以外の試片表面全体が、比較的一様に分布した粉末材料により覆われていることを確認した。Ｘ線回折（ＸＲＤ）により、粉末材料は、金属試片に付着した状態で、大部分結晶性であることを確認した。ＵＶ－Ｖｉｓ及びＦＴＩＲ分光法により、試片に付着した材料がラパマイシンであることを確認した。

【０１００】

（実施例１４）

電気を用いない、３１６ステンレス鋼試片への乾燥粉末ラパマイシンのコーティング

試片を実施例１３に記載したものと同じやり方でコーティングした。しかし、粉末コーティング実験の全体を通して試片に電位は全く加えなかった。二酸化炭素及び粉末ラパマイシンが容器（Ｖ）に広がった後、約６０秒後に、試片を取り出し、評価した。光学顕微鏡を用いて試片を分析し、試片の表面の多くに、いくらかの乾燥粉末材料が示された。しかし、薬剤による表面の被覆は実施例１よりずっと少なく、試片表面の異なる位置で被覆に、著しく多くの変動があった。粉末コーティングの全量は実施例１において結晶ラパマイシンであると認められた量の約１／３であると見積もられた。

【０１０１】

（実施例１５）

液化ガスからの急速膨張を用いる、荷電した３１６ステンレス鋼試片へのポリマーコーティング

上の実施例１３に記載したコーティング装置をこの実施例において用いた。この実施例では、第２ノズル（ノズル（Ｐ））を用いて、３１６ステンレス鋼試片をコーティングするために容器（Ｖ）に、析出したポリマー粒子を供給した。ノズル（Ｐ）に、液化ガスの膨張による熱損失を最少化するために、ヒーター及び制御装置を装備した。ノズル（Ｐ）の上流に、約２５ｃｍ^{3}の内容積の圧力容器（ＰＶ２）があった。圧力容器（ＰＶ２）は、入口、出口、熱電対、及び圧力変換器として使用される複数のポートを装備していた。さらに、（ＰＶ２）に、ヒーター及び温度制御装置を装備した。各ポートは、圧力容器（ＰＶ２）への、またそこからの材料の適切な制御を保証するための、適切なバルブ、計量バルブ、圧力調節器、又はプラグに連結した。（ＰＶ２）からの１つの出口は、定格耐圧管を通して計量バルブに連結し、次いで、定格耐圧管を容器（Ｖ）に位置するノズル（Ｐ）に連結した。実験では、７５ｍｇのポリエチレン－コ－酢酸ビニル（ＰＥＶＡ）（約３３重量パーセントが酢酸ビニル、Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙから入手）及び７５ｍｇのポリ（ブチルメタクリレート）（ＰＢＭＡ）（やはり、Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙから入手）を、圧力容器（ＰＶ２）に入れた。ジクロロフルオロメタン（２０．０グラム）を、バルブ及び入口を通して、圧力容器（ＰＶ２）に加えた。次いで、圧力容器（ＰＶ２）を４０℃に加熱し、切り離された容器の内部の圧力を約４０ｐｓｉｇに高めた。ノズル（Ｐ）は１２０℃に加熱した。（ＰＶ２）

内部の液化ガスに２種のポリマーを溶かすのに十分な時間の後、ヘリウム源タンク及び２段階圧力調節器を用いて、容器（ＰＶ２）をヘリウムにより約２００ｐｓｉｇに過剰加圧した。ヘリウム置換技術の説明については米国特許第６９０５５５５号を参照。１ｃｍ×２ｃｍの３１６ステンレス鋼試片を、容器（Ｖ）に入れ、電気リード線を取り付けた。ノズル（Ｐ）は接地した。Ｇｌａｓｓｍａｎ高圧電源を用いて、試片に４０ｋＶの電圧を加え、この時点で、（ＰＶ２）と圧力容器（ＰＶ）のノズル（Ｐ）との間の計量バルブを開いた。液化ガスに溶け、ヘリウムにより２００ｐｓｉｇまで過剰加圧されたポリマーを、２００ｐｓｉｇの一定圧力で、ノズル（Ｐ）を通して、約３．０ｃｍ^3／ｍｉｎの流量で、大気圧に保たれた容器（Ｖ）に供給した。約５秒後に、計量バルブを閉じ、ポリマー－溶媒の供給を止めた。容器（Ｖ）をCO_2ガスで３０秒間パージして、クロロフルオロカーボンを置換した。ほぼ３０秒後に、約５秒間計量バルブを再び開き、次いで、閉じた。このサイクルを約４回繰り返した。さらなる１分間の後に、試片に加えた電圧を切り、試片を圧力容器（Ｖ）から取り出した。光学顕微鏡で見て調べると、ポリマーコーティングは、試片の遮蔽されていない表面全体に一様に分布していることが明らかであった。試片の表面からのポリマー混合物の溶解と、それ続く、標準化された定量的ＦＴ－ＩＲ法を用いる定量により、試片ではＰＥＶＡとＰＢＭＡがほぼ１：１の組成であることを確認した。

【０１０２】

（実施例１６）

結晶ラパマイシン、及びポリエチレン－コ－酢酸ビニル（ＰＥＶＡ）とポリ（ブチルメタクリレート）（ＰＢＭＡ）の１：１の混合物による金属試片のデュアルコーティング

実施例１３において記載し、さらに実施例１５において記載した装置を、この実施例において用いた。コーティング実験のための準備として、２５ｍｇの粉末結晶ラパマイシン（平均粒径３ミクロン）を、ポート（１）を通して（ＰＶ）に入れ、次いで、ポート（１）を閉じた。次に、（ＰＶ）を、２０℃で、ポート（２）を通して二酸化炭素ガスにより４００～６００ｐｓｉｇまで加圧し、その後、ポート（２）を閉じた。次に、７５ｍｇのポリエチレン－コ－酢酸ビニル（ＰＥＶＡ）（酢酸ビニルは約３３重量パーセント）と７５ｍｇのポリ（ブチルメタクリレート）（ＰＢＭＡ）とを圧力容器（ＰＶ２）に入れた。ジクロロフルオロメタン（２０．０グラム）を、バルブ及び入口を通して圧力容器（ＰＶ２）に加えた。次いで、圧力容器（ＰＶ２）を４０℃に加熱し、切り離された容器の内部の圧力をほぼ４０ｐｓｉｇに高めた。ノズル（Ｐ）は１２０℃に加熱した。２種のポリマーを液化ガスに溶かすのに十分な時間の後、ヘリウム源タンク及び２段階圧力調節器を用いて、容器をヘリウムにより約２００ｐｓｉｇに過剰加圧した。１ｃｍ×２ｃｍの３１６ステンレス鋼試片を容器（Ｖ）に入れ、高圧電源リード線に連結した。ノズル（Ｄ）及び（Ｐ）の両方を接地した。始めに、試片に４０ｋＶの電圧を加え、その後、ラパマイシンを含む（ＰＶ）をノズル（Ｄ）に連結するポート（３）を開き、大気圧に保たれた容器（Ｖ）に二酸化炭素を膨張させ、ラパマイシンを噴出させた。ポート（３）を閉じて約６０秒後に、容器（Ｖ）内のノズル（Ｐ）に（ＰＶ２）を連結する計量バルブを開き、容器（Ｖ）に液化ガスを膨張させて気相にし、析出したポリマー粒子を導入し、この間、容器（Ｖ）は大気圧に保った。約３ｃｍ^3／ｍｉｎの供給速度で約５秒後に、計量バルブを閉じ、試片は電圧を加えたままにした。次いで、ポート（１）を開き、さらに２５ｍｇの粉末結晶ラパマイシンを（ＰＶ）に入れ、次に、ポート（１）を閉じた。次に、圧力容器（ＰＶ）を、ポート（２）を通して、液体二酸化炭素により４００～６００ｐｓｉｇまで加圧し、その後、ポート（２）を再び閉じた。試片を４０ｋＶの印加電圧に保ったまま、ポート（３）をノズル（Ｄ）に向けて再び開き、二酸化炭素を膨張させてガスにし、粉末結晶薬剤を容器（Ｖ）に噴出させた。その後さらに６０秒後、（ＰＶ２）とノズル（Ｐ）との間の計量バルブを再び開き、容器（Ｖ）に液化溶媒を膨張させてガスにし、また容器（Ｖ）においてポリマー粒子を析出させた。前記の薬剤とその後のポリマー又はポリマーとその後の薬剤の逐次的な添加を全部で４サイクル繰り返し、その後、印加電圧を試片から取り除き、試片を容器から取り出した。次いで、試片を、光学顕微鏡を用いて調べた。試片

が電気リード線によって遮蔽された場所を除いて、試片の全表面に、むらのないコーティングを見ることができた。コーティングは表面に沿っているが、不透明で、高倍率ではいくらか粒状であった。

【０１０３】

（実施例１７）

結晶ラパマイシン、及びポリエチレン－コ－酢酸ビニル（ＰＥＶＡ）とポリ（ブチルメタクリレート）（ＰＢＭＡ）の１：１の混合物による金属試片のデュアルコーティング、その後の超臨界二酸化炭素によるアニーリング又は二酸化炭素ガスによるアニーリング

実施例１６において作り出した試片を調べた後、コーティングした試片を圧力容器内に注意深く入れ、６０℃の温度で、４５００ｐｓｉｇの圧力まで二酸化炭素により加圧した。このCO_2による焼結プロセスは、試片上のフィルムの物理的性質を向上させるために行った。これらの条件下で、約３時間、試片を容器にとどめ、その後、超臨界CO_2を圧力容器からゆっくりと排出し、試片を取り出し、光学顕微鏡の下で再び調べた。コーティングは表面に沿っていて、むらのないことが観察され、高密度二酸化炭素による処理をしない実施例１６において観察し報告した不透明コーティングとは対照的に半透明であった。次いで、コーティングした試片をＸ線回折（ＸＲＤ）により分析し、ポリマーマトリックスに結晶ラパマイシンの存在を確認した。

【０１０４】

（実施例１８）

結晶ラパマイシン、及びポリエチレン－コ－酢酸ビニル（ＰＥＶＡ）とポリ（ブチルメタクリレート）（ＰＢＭＡ）の１：１混合物による心臓血管金属ステントのデュアルコーティング

上の実施例１３、１５、及び１６に記載した装置をこの実施例において用いた。使用した金属ステントは、公称寸法が３ｍｍ×１３ｍｍのＴｒｉｓｔａｒ（商標）冠動脈ステントであった。このステントを、上の実施例１６に記載した試片と同じやり方でコーティングした。ステントは、薬剤の第１コーティング層の次にポリマーの薄い層がくるように交互にコーティングした。これらの２ステップ（薬剤／ポリマーのサイクルと呼ぶ）を３回繰り返し、最後に付着させたコーティング層はポリマーであった。コーティングステップが完了した後、ステントを容器（Ｖ）から取り出し、小さな圧力容器に入れ、そこでステントを、実施例１６において上で記載したように、超臨界CO_2に曝した。この低温アニーリングステップの後、ステントを取り出し、光学顕微鏡を用いて調べた。次いで、コーティングしたステントの断面を分析するために、高速イオン衝撃（ｆａｓｔ　ｉｏｎ　ｂｏｍｂａｒｄｉｎｇ、ＦＩＢ）装置を備える走査電子顕微鏡（ＳＥＭ）を用いてステントを分析した。ステントの複数箇所のＳＥＭ顕微鏡写真により、厚さが６と１５ミクロンの間の共に完全に表面に沿うコーティングが示された。ラパマイシンのクリスタリットの証拠もまた、顕微鏡写真において明らかであった。

【０１０５】

（実施例１９）

薬剤溶出特性を制御するための層状化抗再狭窄治療薬及びポリマーによる心臓血管ステントの層状コーティング

心臓血管ステントを、上の実施例１７及び１８に記載した方法を用いてコーティングする。ステントは、薬剤及びポリマーが複数の層に交互に存在するような仕方でコーティングする。無処ステントに最初に付着させるのは、厚さ約２ミクロンの非再吸収性ポリマーの薄い層である。第２層は抗再狭窄を示す治療薬である。この第２層に約３５マイクログラムを添加する。第３層のポリマーを厚さ約２ミクロンで付加し、次に、約２５マイクログラムの抗再狭窄薬からなる第４層が続く。第５層のポリマー（厚さ約１ミクロン）をステントに付加し、その後、約１５マイクログラムの治療薬を含む第６層が続く。最後に、最後のポリマー層を約２ミクロンの厚さまで付加する。コーティング処理の後、上の実施例１６に記載したように、二酸化炭素を用いてステントのアニーリングを行う。この実施例では、薬剤溶出ステント（ＤＥＳ）は、通常の溶媒に基づくコーティング法では不可能

な「封鎖薬剤層状化（ｓｅｑｕｅｓｔｅｒｅｄ　ｄｒｕｇ　ｌａｙｅｒｉｎｇ）」法によって、初期薬剤低「バースト（ｂｕｒｓｔ）」性を有すると表現される。さらに、ステント「中間層」の薬剤の高濃度のおかげで、溶出プロファイルは、長期間にわたる治療薬の持続放出を達成すると期待される。

【０１０６】

（実施例２０）

ポリマーマトリックスと抗再狭窄治療薬及び抗血栓治療薬による心臓血管ステントの層状コーティング

心臓血管ステントを、上の実施例１９に記載のようにコーティングする。この実施例では、厚さ約２ミクロンの第１ポリマー層の後、抗血栓性を示す薬剤を厚さ２ミクロン未満の層として付加する。非再吸収性ポリマーからなる第３層を、約４ミクロンの厚さまで付加する。次に、別の薬剤（抗再狭窄性を示す別の治療薬）層を付加する。この層は約１００マイクログラムの抗再狭窄薬を含む。最後に、厚さ約２ミクロンのポリマー層をステントに付加する。コーティングした後、実施例１６に記載したように、二酸化炭素を用いてコーティングをアニーリングするためにステントを処理する。

【０１０７】

（実施例２２）

ラパマイシン、ポリエチレン－コ－酢酸ビニル（ＰＥＶＡ）及びポリブチルメタクリレート（ＰＢＭＡ）によるステントのコーティング

微粉化したラパマイシンを、ＬＣ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから購入した。ＰＢＭＡ（Ｍｗ＝約２３７ｋ）及びＰＥＶＡ（酢酸ビニル含量３３％）をＡｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌから購入した。２種類のステント：３ｍｍのＴｒｉＳｔａｒ（登録商標）（Ｇｕｉｄａｎｔ）、及び６セル×８ｍｍのＢＸ　Ｖｅｌｏｃｉｔｙ（登録商標）（Ｃｏｒｄｉｓ）を用いた。これらのステントを、３ステント／１回のコーティング実験、及び３回の実験／１組のデータを用いて、乾式静電捕捉によってコーティングし、その後、超臨界流体焼結した。コーティング装置は図１２に示す。コーティングしたステントの分析は、ステントと関連するコントロール実験による試片との両方について、複数の技法によって実施した。

【０１０８】

この実施例では、１：１の比のＰＥＶＡとＰＢＭＡを、化学品「フレオン」の部類であることが知られている圧縮ガス溶媒であるジクロロフルオロメタン（CCl_2FH）に溶かす。この特定のフレオンの物理的性質は次の通りである。

ＢＰ＝８．９℃

Ｔｃ＝１７８．３３℃

Ｐｃ＝７５１．４７ｐｓｉｇ

Ｄｃ＝０．５２６０１４ｇ／ｃｃ

【０１０９】

溶液は、１グラムのジクロロフルオロメタン当たり、合わせたポリマー３０ｍｇを混合することによって作った。次いで、溶液を、スプレーの準備が整うまで、６０℃、蒸気圧（約２８ｐｓｉｇ）で保った。次に、溶液を、容器の上部に非混和性ガス（通常、ヘリウム）を加えることによって加圧した。ヘリウムを加えて、フレオン＋ポリマーの溶液を７００（＋／－５０ｐｓｉｇ）まで加圧することによって、圧縮流体を得た。次いで、このポリマー＋フレオンの溶液を、容器にヘリウムを連続的に付加することによって、０．００５インチの内径を有するノズルを通して押し出した。溶媒（ジクロロフルオロメタン）は、その沸点が室温よりかなり低いので、ノズル（１２０℃に加熱する）から出てきて、直ちに気化する。薬剤は乾式粉末スプレーコーティングによって付着させる。１０～３０ｍｇの間の薬剤を、管の小さな容積に入れ、次いで、管をCO_2ガスにより４００ｐｓｉｇまで加圧する。この混合物は、０．１８７インチの内径を有するノズルを通して、ステントが保持されているコーティング容器に流れる。静電気による付着の間、ステントを荷電し、ノズルは接地する。図１２及び１３は、コーティング及び焼結プロセスに用いた装

置を示す。

【０１１０】

（実施例２３）

ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭをコーティングしたステントの光学顕微鏡による分析

実施例２２において作製したステントを、光学顕微鏡によって、バック及びサイド照明を用いて４０倍で調べた。この方法は、コーティングの均一性についてのおおまかな定性的表現を得るために、また低温CO_2によるアニーリングステップの有用性を一般的に実証するために用いた。図１４に示す得られた写真は、４０℃で高密度二酸化炭素中でのアニーリング前（ａ）及び後（ｂ）の外観の違いを例示している。図１５（ａ）（焼結前）には、外側、端部及び内側の表面の写真が示されており、これらは、ステント表面の全体に等しく付着したナノ粒子を明瞭に示しており、１５（ｂ）（焼結後）では、滑らかで光学的に透明なポリマーを示すフィルムがある。図１６は、ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭＡでコーティングしたステントの４０倍のさらなる画像を示し、焼結前（ａ）の外側及び内側の表面を示し、ステント表面の全体に等しく付着したナノ粒子をさらに例示しており、焼結後（ｂ）は、滑らかで光学的に透明なポリマーフィルムを示している。図１７は、ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭＡでコーティングしたステントの１００倍の画像を示し、薬剤結晶が非常に均一なポリマーコーティング内に埋め込まれているのを明瞭に見ることができる。

【０１１１】

（実施例２４）

ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭをコーティングしたステントの走査電子顕微鏡による分析

実施例２１において作製したステントを、走査電子顕微鏡によって調べ、得られた画像を、（ａ）倍率３０倍、（ｂ）倍率２５０倍、（ｃ）倍率１０００倍及び（ｄ）倍率３０００倍で図１８に示した。明らかに、ナノ粒子が一様で表面に沿うフィルムに焼結されており、このフィルムは５ミクロン未満の表面トポロジーを有し、埋め込まれた結晶ラパマイシンの明瞭な証拠を例示している。断面（ＦＩＢ）画像もまた得られ、図１９（ａ）に倍率７０００倍で、（ｂ）に２００００倍の倍率で示す。むらのない厚さの一様なコーティングが見られる。４箇所の断面の厚さを測定した。（１）１０．３５５μＭ、（２）１０．４１２μＭ、（３）１０．０４３μＭ、及び（４）１０．１５７μＭで、１０．２４２μＭの平均厚さが得られ、相違はたった２％（±０．２μＭ）である。

【０１１２】

（実施例２５）

ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭをコーティングしたステントの示差走査熱量分析（ＤＳＣ）

実施例２１において作製したステントを示差走査熱量分析（ＤＳＣ）により調べた。ＰＥＶＡだけ、ＰＢＭＡだけ及びラパマイシンだけのコントロールの分析を、それぞれ、図２０（ａ）、（ｂ）及び（ｃ）に示す。ラパマイシン、ＰＥＶＡ及びＰＢＭＡをコーティングしたステントのＤＳＣは、図２０（ｄ）に示す。ラパマイシン結晶の融解は１８５～２００℃に明瞭に見られ、ポリマーのものと識別できる。

【０１１３】

（実施例２６）

ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭをコーティングしたステントのＸ線回折（ＸＲＤ）

実施例２１において作製したステントをＸ線回折（ＸＲＤ）により調べた。微粉化したラパマイシン粉末のコントロールスペクトルを図２１（ａ）に示す。ラパマイシン、ＰＥＶＡ及びＰＢＭＡによりコーティングし、焼結したステントのＸＲＤは、図２１（ｂ）に示し、ラパマイシンがコーティング及び焼結プロセスを通して結晶（約６４％）のままであることを示している。

【０１１４】

（実施例２７）

ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭをコーティングしたステントの共焦点ラマン分析

実施例２１において作製したステントを共焦点ラマン分析により調べて、コーティング表面から下の金属ステントまでの深さ方向分布（ｄｅｐｔｈ　ｐｒｏｆｉｌｉｎｇ）を得た。図２２（ａ）は、外周の外側でのラパマイシンの深さ方向分布を示し（１６２０のラパマイシンのピーク）、２２（ｂ）は、外周の外側でのポリマーの深さ方向分布を示し、薬剤がポリマーでコーティングしたステントの全体にわたって分布していることを示している。最大の薬剤含量は、ポリマーコーティングの中央（空気側表面から約４μＭ）に見られ、この位置は、用いられるコーティング及び焼結の条件により制御できる。本発明の特定の実施形態において、薬剤はコーティングの空気側表面に近いであろう。別の実施形態において、薬剤は、金属ステントにより近いであろう。他の実施形態において、２種以上の薬剤がコーティングに付着され、１種の薬剤は空気側表面により近く、他の薬剤は金属表面により近いであろう。さらに別の実施形態において、複数の薬剤はコーティングの全体を通して共に分布しているであろう。

【０１１５】

（実施例２８）

コーティング成分の定量のための、ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭをコーティングしたステントのＵＶ－Ｖｉｓ及びＦＴ－ＩＲ分析

ＵＶ－ＶＩＳ法を発展させ、ポリ（エチレン－コ－酢酸ビニル）（ＰＥＶＡ）及びポリ（ブチルメタクリレート）（ＰＢＭＡ）と共にステント上にコーティングしたラパマイシンの質量を定量的に求めるために用いた。ラパマイシンのＵＶ－Ｖｉｓスペクトルを図２３（ａ）に示し、ラパマイシンの検量線を、図２３（ｂ）に示すように、エタノール中、２７７ｎｍのλで得た。コーティングしたステントからラパマイシンをエタノールに溶かし、薬剤の濃度及び質量を計算した。平均質量７４±１１μｇのラパマイシンがステントに担持されていた。図２４（ａ）の結果は、ばらつきのない薬剤コーティングを示している：ステントの間の相違（＋／－）１５％、実験の間の相違（＋／－）１２％（平均濃度（各３ステント；４セル×８ｍｍ　パリレンコーティング付き）。

【０１１６】

ＦＴ－ＩＲ法を、ラパマイシンと共にステント上にコーティングしたＰＥＶＡ及びＰＢＭＡの質量を定量的に求めるために開発し、用いた。ＰＥＶＡ及びＰＢＭＡのＦＴ－ＩＲスペクトルを図２３（ｃ）に示し、検量線は、図２３（ｄ）及び（ｅ）に示すように、ＰＥＶＡでは約１０５０ｃｍ$^{-1}$のλで、ＰＢＭＡでは約１２８５ｃｍ$^{-1}$のλで、それぞれ、ベールの法則を用いて得た。ポリマーをコーティングしたステントから塩化メチレンに溶かし、ポリマー濃度及び質量を計算した。平均質量１０６０±１９０μｇのＰＥＶＡ及び１１００±１９８μｇのＰＢＭＡがステントに担持されていた。図２４（ｂ）及び（ｃ）の結果は、ばらつきのないポリマーコーティングを示している：ステントの間の相違（＋／－）１８％、運転の間の相違（＋／－）１５％（平均濃度（各３ステント）；４セル×８ｍｍ　パリレンコーティング付き）。

【０１１７】

（実施例２９）

パクリタキセル／ＰＥＶＡ／ＰＭＢＡによるステントのコーティング

Ｇｕｉｄａｎｔの３ｍｍのＴｒｉｓｔａｒ（登録商標）ステントを、本明細書に記載されている本発明の方法によって、パクリタキセル／ＰＥＶＡ／ＰＭＢＡの複合体によりコーティングした。コーティングしたステントを光学顕微鏡によって調べ、ステントの外側表面の写真（（ａ）焼結前、（ｂ）焼結後）を図２５に示す。図２６（ａ）は、前記の実施例２８の方法を用いてパクリタキセルのために作り出した、エタノール中、２２８ｎｍのλでのＵＶ－Ｖｉｓ検量線を示す。コーティングしたステントからラパマイシンをエタノールに溶かし、薬剤の濃度及び質量を計算して、図２６（ｂ）に示すように、担持されていたラパマイシンについて平均質量１４８±１４μｇを得た。

【０１１８】

（実施例３０）

コーティング成分の定量のための、ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭをコーティングしたステントのＵＶ－Ｖｉｓ及びＦＴ－ＩＲによる分析

本明細書に記載されている本発明の方法によって、ラパマイシン、ＰＥＶＡ及びＰＢＭＡをコーティングしたステントから、実施例２８に記載したＵＶ－Ｖｉｓ及びＦＴ－ＩＲ法を用いて、ラパマイシン、ＰＥＶＡ及びＰＢＭＡの量をそれぞれ求めた。成分の定量を図２７に示す。（ａ）平均質量８１±３μｇのラパマイシンがステントに担持されていたこと、（ｂ）平均質量３９１±６９μｇのＰＥＶＡがステントに担持されていたこと、及び（ｃ）平均質量２６８±６４μｇのＰＢＭＡがステントに担持されていたこと、が計算される。

【０１１９】

（実施例３１）

ラパマイシン又はパクリタキセル、ポリエチレン－コ－酢酸ビニル（ＰＥＶＡ）及びポリブチルメタクリレート（ＰＢＭＡ）によるステントのコーティング

２５ｍＬのステンレス鋼容器に、１５０．０±０．１ｍｇのポリ（エチレン－コ－酢酸ビニル）（ＰＥＶＡ）及び１５０．０±０．１ｍｇのポリ（ブチルメタクリレート）（ＰＢＭＡ）を入れ、この容器に２０．０±０．３グラムのジクロロフルオロメタンを移す。容器内の圧力は約２８ｐｓｉｇまで上昇する。容器にジクロロフルオロメタンを移した後、容器は６０℃に加熱する。次いで、容器を、圧力が７００±３０ｐｓｉｇに達するまでヘリウムにより加圧する。ヘリウムはジクロロフルオロメタン－ポリマーの溶液を押し出すピストンとして働く。適切なバルブ操作によって容器を系から切り離す。１５±１ｍＬの容積を有する第２のステンレス鋼容器に、１３ｍｇの薬剤化合物（ラパマイシン又はパクリタキセル）を入れる。この容器を、二酸化炭素ガスにより４００±５ｐｓｉｇまで加圧する。この薬剤容器の温度は室温である。適切なバルブ操作によって容器を系から切り離す。ポリマーのスプレーとポリマーのスプレーの間にポリマーノズルをフラッシングできるように、第３の容器に、溶剤であるテトラヒドロフラン又はジクロロメタンを入れる。この容器もまたヘリウムにより７００ｐｓｉｇまで加圧され、適切なバルブ操作によって系から切り離される。ポリマースプレーノズルを１２０±２℃に加熱し、薬剤スプレーノズルは室温のままである。複数のステントをステント固定具に装着し、わに口クランプにより高圧電源に結び付ける。わに口クランプは、電気的に絶縁された経路を通してコーティングチャンバに入る。二酸化炭素ガスを、８ｐｓｉｇで５分間、第３のガスフラッシングノズルからコーティング容器に流して、ノズルと高電位に保たれる構成部分との間のアーク発生をなくすために空気及び湿気を除去する。二酸化炭素ガスによるコーティングチャンバのフラッシングの後、高電圧発生装置により３５ｋＶの電位をステントに印加する。この電位は、ポリマー及び薬剤のそれぞれのコーティングステップの間は保持する。この電位は、ポリマースプレーノズルをテトラヒドロフラン又はジクロロメタンによりフラッシングする時は取り除く。ポリマー溶液を、ポリマー溶液の容器からコーティングチャンバに７秒間スプレーする。印加電位を切り、ポリマーノズルをコーティングチャンバから取り外し、溶媒で２分間フラッシングを行い、次いで、ヘリウムガスにより、全ての溶媒がノズルから除去されるまで約１分間、フラッシングを行う。ノズルを溶媒でフラッシングしている間、ジクロロフルオロメタンガスをフラッシングして追い出すために、コーティングチャンバを二酸化炭素ガスによりフラッシングする。ポリマースプレーノズルをコーティングチャンバの元の場所に戻し、二酸化炭素ガスによるフラッシングを止める。３５ｋＶの電位をステントに印加し、適切なバルブ操作により、薬剤化合物をコーティングチャンバに迅速にスプレーする。１分間の静置時間の後、次の７秒間のポリマースプレーを開始する。このプロセスは多数回繰り返すことができる。

【０１２０】

コーティングしたステントを調べるために発展させた様々な分析方法、及びこれらの方法により得た結果を下の表に要約する。

【表１】

分析方法	得られるもの	結果
光学顕微鏡	ステントの目に見える画像 コーティングの均一性についての観察による調査	ステントの全表面に一様に付着した ナノ粒子 焼結による表面に沿うフィルム （結晶薬剤の目に見える証拠がある）
SEM	様々な倍率での全体的画像及び断面画像 （電子顕微鏡写真） コーティングの均一性及び厚さについての 全体的評価	非常に滑らかで表面に沿うフィルム （高倍率で） 断面分析による10．2±0．3μmの よく焼結されたフィルム
X線回折（XRD）	代用基材上のコーティングフィルムにおける 薬剤モルホロジーの定量的目安	代用試料上の＋65％結晶ラパマイシン
示差走査熱量分析 （DSC）	代用基材からの結晶ラパマイシンの定性的証拠 （結晶融解）	ラパマイシンの結晶融解が示された （185～200℃）
共焦点ラマン	コーティングしたステント上のフィルムの様々な深さ（すなわち、表面、２μmの深さ、 ４μmの深さなど）での組成データ （薬剤、ポリマーA、ポリマーB）	薬剤はポリマーコーティングステントの 全体に分布
UV－Vis分光法	コーティングした「犠牲（sacrificial）」 ステント上に担持された薬剤の定量的組成情報、 BL法	ステント上に74±11μgの薬剤が 担持されていた、実験間の相違は 12％の偏差内に制御される
FT－IR分光法	コーティングした「犠牲」ステント上に担持 された2種のポリマーの定量的組成情報、BL法	ステント上に1060±190μgのPEVA ステント上に1110±198μgのPBMA

【０１２１】

（実施例３２）

（図２９及び３０）静的条件下に溶出プロファイルを得るために、溶出媒体を決定した。ｐＨ７．０のリン酸緩衝液中１％（ｖ／ｖ）のＳＤＳ界面活性剤を、この媒体により生成する溶出プロファイルと所望の溶出プロファイルとの比較に基づいて、溶出媒体として選んだ。実験は、溶出実験の間サーモスタットで制御し３７±１℃に保った浴において、３０時間にわたる溶出プロファイルを生じることが可能であるを示した（図２９参照）。用いた試料は、エチレンオキシド法を用いて滅菌した。さらなる溶出実験を、溶出方法を発展させるために実施した。用いた材料は、Ａｌｄｒｉｃｈ（ポリマー）及びＬＣ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（ラパマイシン）により供給された。溶出プロファイルを図３０に示す。別の１組のステントを分析した。この組は薬剤をコーティングした６つのステント及び２つのプラセボステントを含んでいた。この組のステントは溶出を全く示さなかった。しかし、プラセボステントは、薬剤をコーティングしたステントと同時に焼結した。分析により、このプラセボはいくらかのラパマイシンを示した。これらのステントに、薬剤が存在するのに単に溶出しないのかどうかを判断するために、ストリッピング分析を行った。薬剤は全く見出せなかった。

【０１２２】

（実施例３３）

コーティングした例示的ステントの機械的安定性（図３１）

バルーンの拡張：ステントを、「オーバーザワイヤ」移動によりバルーン拡張カテーテ

ル上に移した。スタイレットをカテーテルの管腔に挿入した。ステントを滅菌針により持ち上げ、スタイレット上に移した。ステントをバルーンの中央に持っていき、アセンブリー全体を顕微鏡の下に置いた。縮める装置（ｃｒｉｍｐｉｎｇ　ｅｑｕｉｐｍｅｎｔ）がないので、拡張及びバルーンの膨張の間にステントが急に動くことを防ぐために、バルーン上に置いた小さな血管鉗子の使用によってステントをその場所から動かないようにした。

【０１２３】

拡張／（ゆっくりとした拡張）

空気圧力計（ゲージ圧）を有するインデフレーター（ｉｎｄｅｆｌａｔｏｒ）を用いて、バルーンを膨らませ、介入の間にバルーン／ステントが拡張されると思われるような仕方で膨張させ（急速膨張）、ステントを「手順」完了時に観察した。バルーンをある時間１気圧にした。ステント／バルーンの境界を膨張毎に顕微鏡で調べた。微粒子があれば捕らえるために、バルーン－ステントを清浄な顕微鏡スライドの上に置いた。全膨張プロセスの間、どのステントにも、微粒子／脱離／フレーキングの何れの証拠も全くなかった。管腔外側（ａｂｌｕｍｉｎａｌ）部分の上及び周辺の材料は、バルーンの膨張によって変形し、伸ばされていることが分かった。ステントストラットが露出しかかっていることが分かった。ストラットからストラットへと跨っているか又は飛び移っている材料のいずれも、材料への膨張の影響を考えて特に調べた。これらの実験では、ストラットに跨っている材料は、膨張の間に伸びるのでなく、破断したと思われ、そして決して本体からは離れなかった。

【０１２４】

過剰膨張

調査のために、ステントの各々をその公称の膨張の大きさに膨張させ、次いで、バルーンが破裂するまでステントをさらに膨張させた（多くの場合、大きさは７５％増大した）。膨張する能力を与える、ステントストラットの角度をなす箇所の内側及び外側部分に特に注意を払った。公称の膨張時の角度が２０～２５度の程度の偏位であり得る場合、これらの角度が４５度以上である所までステントを持っていった。過度の膨張のどれも、コーティングのくずれ又はフレーキング又は脱離を全く生じなかった。

【０１２５】

材料は良好な接着性を示した。材料は過剰な膨張によってさえ如何なる接着性の欠如も示さなかった。バルーンの膨張の間に、ステントの曲がり／変形する主な部分において、脱離は全く見られなかった。輸送用バイアルには如何なる微粒子も明白には示されない。ある程度のストラットからストラットへの「クロストーク（ｃｒｏｓｓ　ｔａｌｋ）」が見られたが、それは主に環境による汚染の結果としてであった。これは、例えば、クリーンルーム及び層流フード及び／又はフィルターを通したガスの使用によってなくせるか、又は低減できる。このポリマー及び薬剤の組合せは、優れた伸びの性質を有するように思える。

【０１２６】

要約として、特定の実施形態において、本発明は薬剤溶出ステントのコーティング方法を提供する。（複数の）ポリマー及び（複数の）薬剤が、低温で無溶剤の制御された方法で付着される。一実施形態において、ラパマイシン、ＰＢＭＡ及びＰＥＶＡが、ＰＢＭＡ：ＰＥＶＡの１：１混合物として、目標とするラパマイシン担持量で、残留溶媒を全く含まずに、約１０μＭの厚さで、表面に沿い、むらのないコーティングとなるように付着される。ラパマイシンは、結晶モルホロジー（＋５０％）で付着される。このラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭＡのフィルムは、ステントが液体状態の溶媒に曝されないような方法を用いて付着され、薬剤及びポリマーの含量は、高度に制御可能で、様々な薬剤、様々な（再吸収性及び永続性）ポリマー、１つのステント上への複数の薬剤に対して容易に適合させることができ、ステント間のばらつきが非常に少ない。付着の間に、従来の液対溶媒にステントを曝さないので、フィルムの様々な深さで薬剤含量が制御できる。

【０１２７】

前記は本発明の例示であり、本発明を限定するとは解釈されない。本発明の実施形態が本明細書において示され説明されたが、このような実施形態は例としてのみ記載されていることが当業者には明白であろう。多くの変形形態、変更、置換が、本発明から逸脱することなく、当業者には直ちに思い浮かぶであろう。本明細書に記載された本発明の実施形態に対する様々な代替が本発明の実施において用いられ得ることが理解されるべきである。特許請求の範囲が本発明の範囲を定め、これらの特許請求の範囲内の方法及び構成並びにそれらの均等物は、本発明に包含されるものとする。

【図面の簡単な説明】

【０１２８】

【図１】超臨界溶液の急速膨張（ＲＥＳＳ）法の装置を示す。Ｃ．Ｄｏｍｉｎｇｏ ｅｔ ａｌ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｓｕｐｅｒｃｒｉｔｉｃａｌ Ｆｌｕｉｄｓ １０，３９－５５（１９９７）を参照。

【図２】Ｓｏｌｕｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｄ Ｄｉｓｐｅｒｓｉｏｎ ｏｆ Ｓｕｐｅｒｃｒｉｔｉｃａｌ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（ＳＥＤＳ）法の装置を示す。

【図３】ＳＥＤＳノズルデザインを示す。

【図４】個々の各成分及びスプレーコーティング混合物のＦＴＩＲスペクトルを示す。各成分に特有のピークが標識されている。

【図５】ラパマイシン、ＰＥＶＡ及びＰＢＭＡ（約１：１：１）によりコーティングされ（（ａ）、（ｂ））、様々な条件下で焼結された（（ｃ）、（ｄ））ステントを示す。ステント全表面がコーティングされている。

【図６】ラパマイシン、ＰＥＶＡ及びＰＢＭＡによりコーティングされたＳｉウェハーチップの焼結の前及び後のＩＲスペクトルを示す。２つのスペクトルの間には全く違いが認められない。焼結前スペクトルにおける大きな波数でのベースラインのシフトは、大きな粒径により生じる光散乱による。

【図７】本発明の方法を用いて結晶状にスプレーコーティングされたラパマイシンを示す。

【図８】真正のラパマイシンと比較して、２つのモルホロジーにスプレーされたラパマイシンのＸＲＤスペクトルを示す。

【図９】粒径の制御を示す。

【図１０】本発明でのさらなる装置を示す。

【図１１】実施例９、１０、１１及び１２において記載される、ポリエチレン－コ－酢酸ビニル（ＰＥＶＡ）とポリ（ブチルメタクリレート）（ＰＭＢＡ）の混合物の曇点等温線を示す。

【図１２】実施例９において記載される、コーティング及び焼結プロセスの装置の概略図を示す。

【図１３】実施例９において記載される、コーティング及び焼結プロセスの装置の詳細な画像を示す。

【図１４】薬剤－ポリマーをコーティングした冠動脈ステントの付着直後（ａ）、４０℃の高密度二酸化炭素環境におけるアニーリングの後（ｂ）を示す。写真は実施例１０に記載される実験に対応する。

【図１５】バック及びサイド照明を用いて光学顕微鏡により得られた４０倍の倍率の、ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭＡをコーティングしたステントの画像で、焼結の前（ａ）及び後（ｂ）の外側、端部及び内側表面を示す（実施例１０に記載される）。

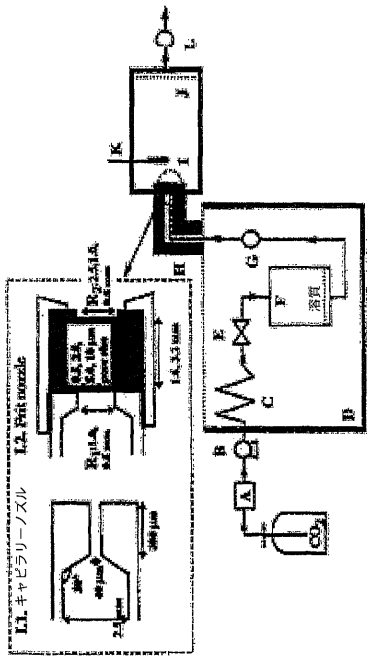
【図１６】バック及びサイド照明を用いて光学顕微鏡により得られた４０倍の倍率の、ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭＡをコーティングしたステントの画像で、焼結の前（ａ）及び後（ｂ）の外側及び内側表面を示す（実施例１０に記載される）。

【図１７】ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭＡをコーティングしたステントの、光学顕微鏡により得られた１００倍の倍率の画像を示す。薬剤結晶が非常に均一なポリマーコーティング内に埋め込まれているのをはっきりと見ることができる（実施例１０に記載される）。

【図１８】ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭＡをコーティングしたステントの、（ａ）３０倍の倍率、（ｂ）２５０倍の倍率、（ｃ）１０００倍の倍率、及び（ｄ）３０００倍の倍率での走査電子顕微鏡写真画像を示す（実施例１１に記載される）。
【図１９】ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭＡをコーティングしたステントの断面の、（ａ）７０００倍の倍率、（ｂ）２００００倍の倍率での走査電子顕微鏡画像を示す。測定した４箇所の断面の厚さ：（１）１０．３５５μＭ、（２）１０．４１２μＭ、（３）１０．０４３μＭ及び（４）１０．１５７μＭにより、１０．２４２μＭ±２％の平均厚さが得られる（やはり実施例１１に記載される）。
【図２０】（ａ）ＰＥＶＡコントロール、（ｂ）ＰＢＭＡコントロール、（ｃ）ラパマイシンコントロール、及び（ｄ）コーティングされたラパマイシン、ＰＥＶＡ、ＰＢＭＡ混合物の示差走査熱量分析（ＤＳＣ）を示す。１８５～２００℃のラパマイシンの結晶の融解は（ｃ）及び（ｄ）に示されている（実施例１２に記載される）。
【図２１】（ａ）微粉化ラパマイシン粉末（コントロール）及び（ｂ）コーティングし焼結したラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭＡステントのＸ線回折を示す（実施例１３に記載される）。
【図２２】ラパマイシン／ＰＥＶＡ／ＰＢＭＡをコーティングしたステントの共焦点ラマン分析（すなわち、コーティング表面から金属ステントまでの深さ方向分布）を示し、（ａ）外周の外側でのラパマイシンの深さ方向分布、及び（ｂ）外周の外側でのポリマーの深さ方向分布が特に示されている（実施例１４に記載される）。
【図２３】（ａ）ラパマイシンのＵＶ－Ｖｉｓスペクトルと（ｂ）２７７ｎｍでの検量線、（ｃ）ＰＥＶＡ／ＰＢＭＡのＦＴ－ＩＲスペクトル、（ｄ）１０５０ｎｍでのＰＥＶＡ検量線、及び（ｅ）１２８５ｎｍでのＰＢＭＡの検量線を示す。
【図２４】コーティング成分の定量（平均濃度（各３ステント）；４セル×８ｍｍ、パリレンコーティング付き）で、（ａ）ラパマイシンの定量（７４±１１μｇ）、ＵＶ－Ｖｉｓ法を使用；（ｂ）ＰＥＶＡの定量（１０６０±１９０μｇ）；及び（ｃ）ＰＢＭＡの定量（１１１０±１９８μｇ）、ＦＴ－ＩＲ法を使用；を示す（実施例１５に記載される）。
【図２５】パクリタキセル－ポリマー複合体によりコーティングされた３ｍｍのＧｕｉｄａｎｔ　ＴｒｉＳｔａｒ（登録商標）ステントの外側表面を示す光学顕微鏡画像を示す（実施例１６に記載される）。
【図２６】３ｍｍのＧｕｉｄａｎｔ　ＴｒｉＳｔａｒ（登録商標）ステントをパクリタキセルＰＥＶＡ／ＰＭＢＡ複合体によりコーティングした後のパクリタキセルの定量で、（ａ）エタノール中２２８ｎｍでの検量線、ＵＶ－Ｖｉｓの標準的方法を使用、及び（ｂ）ＵＶ－Ｖｉｓ法を用いた定量（１４８±１４μｇ）を示す（実施例１６に記載される）。
【図２７】コーティング成分の定量（平均濃度（各３ステント）；６セル×８ｍｍ、パリレンコーティング付き）で、（ａ）ラパマイシンの定量（８１±３μｇ）、ＵＶ－Ｖｉｓ法を使用；（ｂ）ＰＥＶＡの定量（３９１±６９μｇ）；及び（ｃ）ＰＢＭＡの定量（２６８±６４μｇ）、ＦＴ－ＩＲ法を使用；を示す（実施例１７に記載される）。
【図２８】本発明の実施形態による焼結実験において用いられた条件の図による要約を示す。
【図２９】本発明の実施形態によりコーティングされたステントの溶出プロファイルを例示する。
【図３０】本発明の実施形態によりコーティングされたステントの溶出プロファイルを例示する。
【図３１】本発明の実施形態によりコーティングされたステントの機械的安定性を例示する。

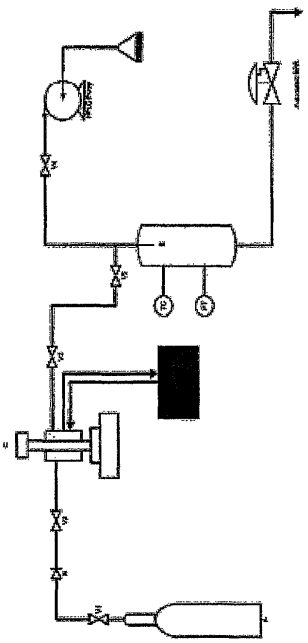
【図１】

超臨界溶液の急速膨張 (RESS) 法の装置



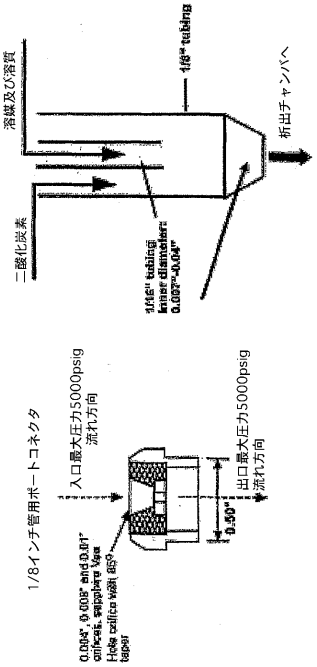
【図２】

Solution Enhanced Dispersion of Supercritical Solutions (SEDS) 法の装置



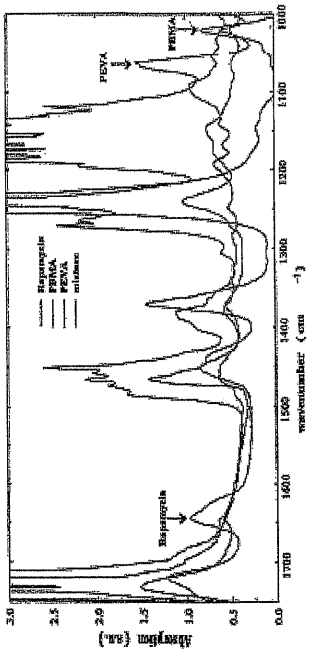
【図３】

SEDSノズルデザイン



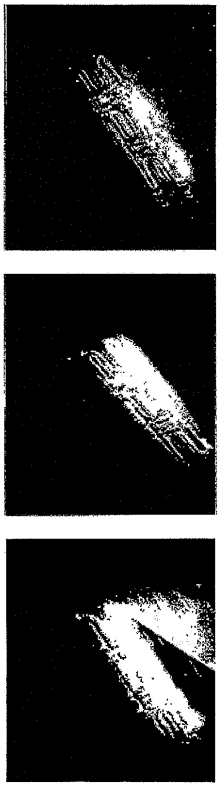
【図４】

各成分及びスプレーコーティング混合物の FTIRスペクトル



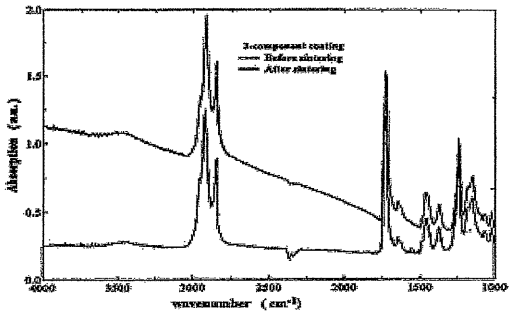
【図５】

ラパマイシン、PEVA及びPBMA（約1:1:1）によりコーティングされたステントモルホロジーを制御する試みは全くなされなかった



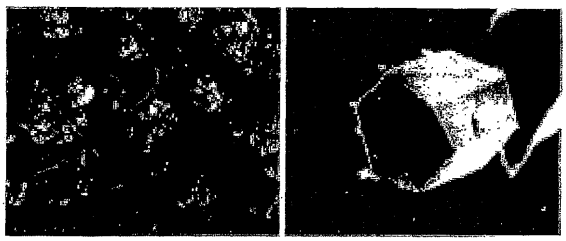
【図６】

ラパマイシン、PEVA及びPBMAによりコーティングされたSiウェハーチップのIRスペクトル



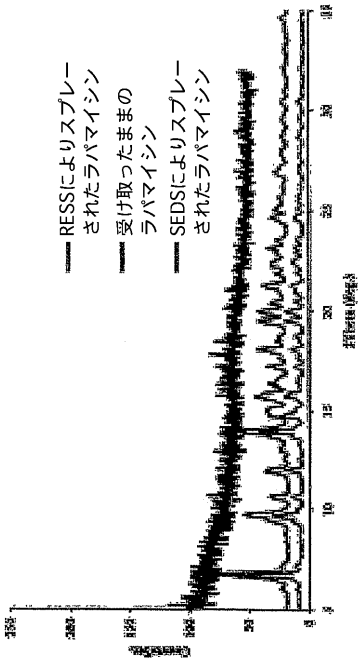
【図７】

結晶状にスプレーコーティングされたラパマイシン



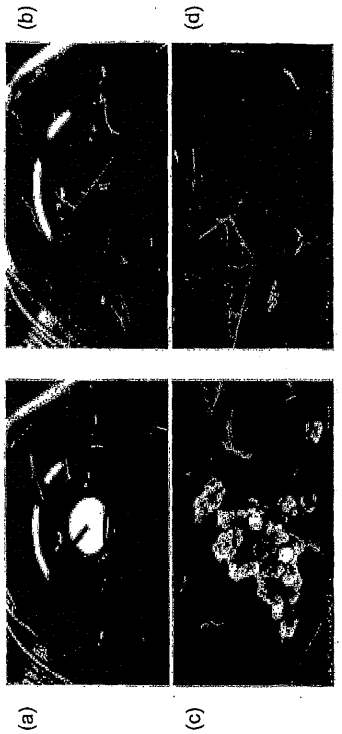
【図８】

様々なモルホロジーのラパマイシンのXRDスペクトル



【図９】

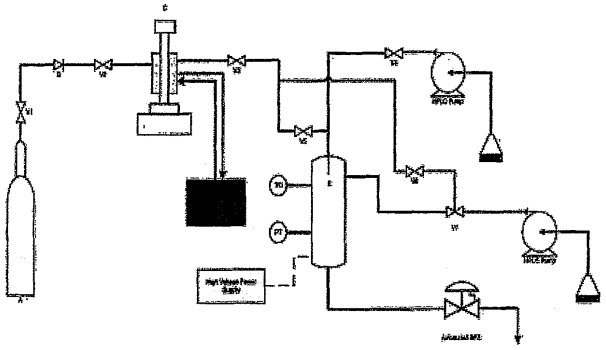
異なる圧力条件下におけるSEDSスプレー法の光学及び電子顕微鏡による比較



(a) 観察室の光学画像。1200psiのCO_2、25℃
(b) 観察室の光学画像。2500psiのCO_2、25℃
(c) (a)における観察室からの基材のSEM画像
(d) (b)における観察室からの基材のSEM画像

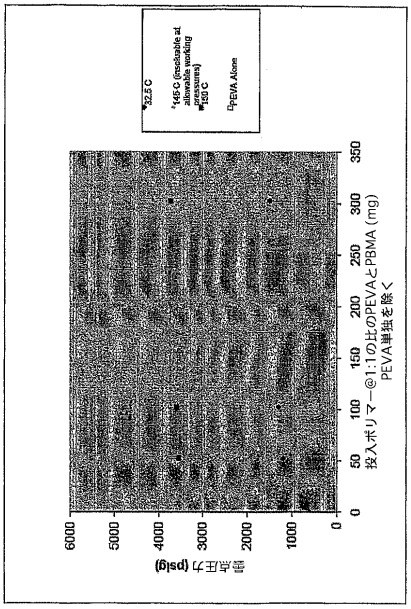
【図１０】

結晶ラパマイシンのスプレー装置



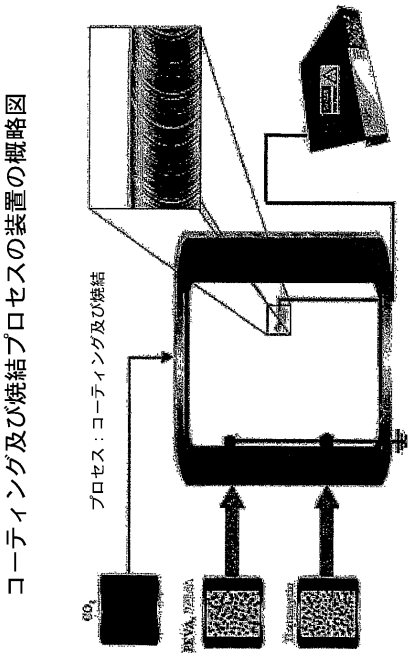
【図１１】

ポリエチレン-コ-酢酸ビニル(PEVA)とポリ(ブチルメタクリレート)(PBMA)の混合物の曇点等温線



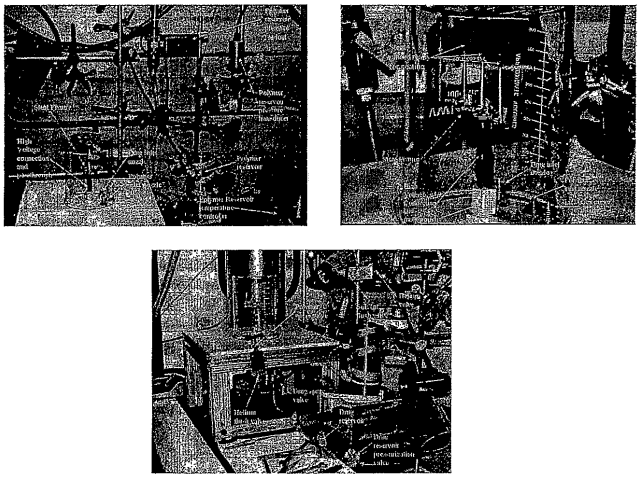
【図１２】

コーティング及び焼結プロセスの装置の概略図



【図１３】

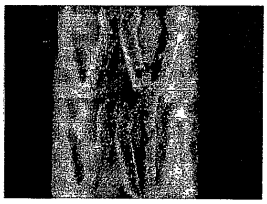
コーティング及び焼結プロセスの装置



【図１４】

薬剤 - ポリマーをコーティングした冠動脈ステント

(a) 付着直後

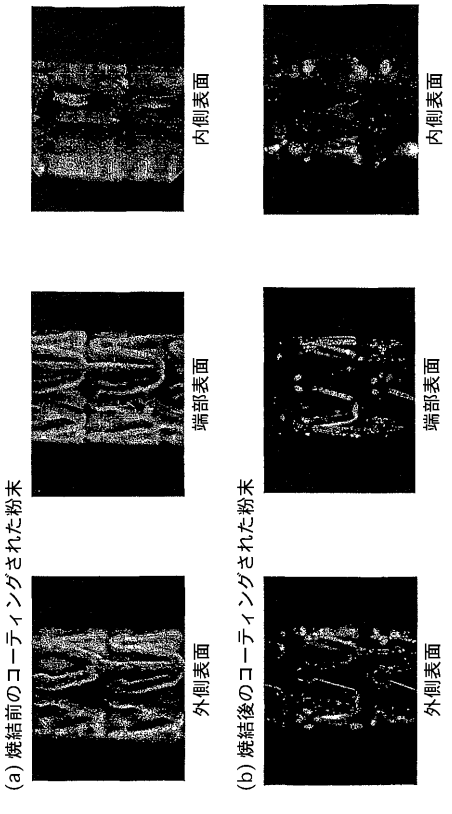


(b) 40℃、高密度二酸化炭素環境中でのアニーリング後



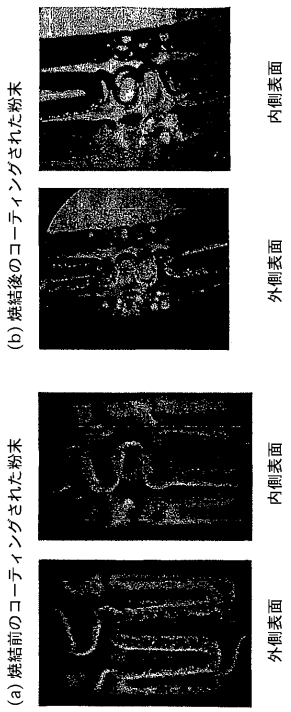
【図１５】

ラパマイシン／PEVA／PBMAをコーティングしたステントの光学顕微鏡観察



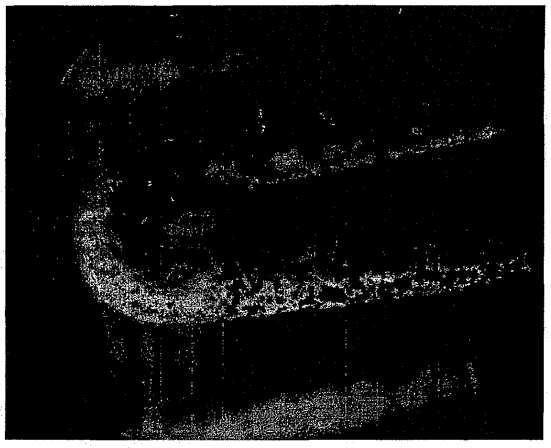
【図１６】

ラパマイシン／PEVA／PBMAをコーティングしたステントの光学顕微鏡観察



【図１７】

ラパマイシン／PEVA／PBMAをコーティングしたステントの焼結後の100倍の倍率での光学顕微鏡観察

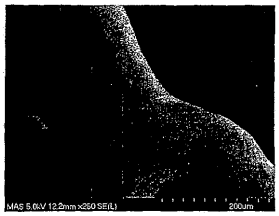


【図１８】

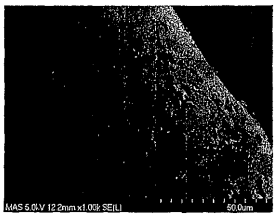
ラパマイシン／PEVA／PBMAをコーティングした
ステントの走査電子顕微鏡画像



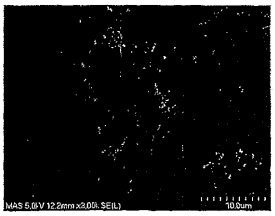
(a) 30倍の倍率



(b) 250倍の倍率



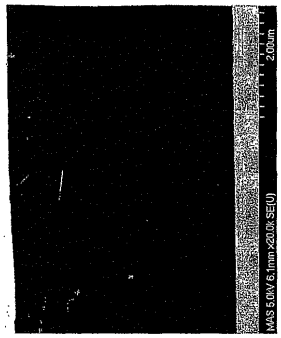
(c) 1000倍の倍率



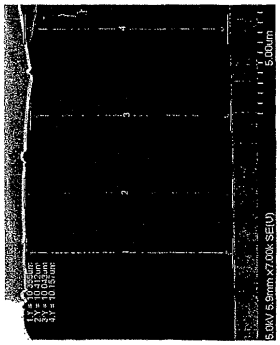
(d) 3000倍の倍率

【図１９】

ラパマイシン／PEVA／PBMAをコーティングしたステントの
走査電子顕微鏡画像（FIBによる断面）



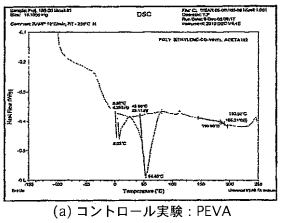
(b) 2000倍の倍率



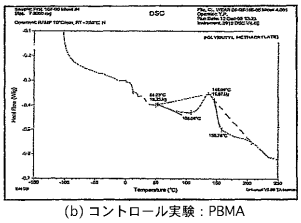
(a) 7000倍の倍率
4箇所の断面の厚さを測定：
(1) 10.355μM; (2) 10.412μM; (3) 10.043μM; (4) 10.157μM

【図２０】

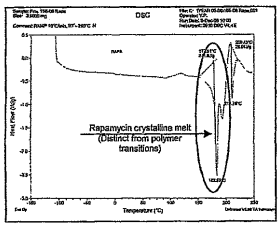
ラパマイシン／PEVA／PBMAをコーティングした
ステントの示差走査熱量分析



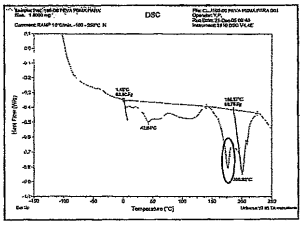
(a) コントロール実験：PEVA



(b) コントロール実験：PBMA



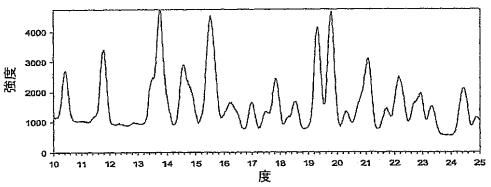
(c) コントロール実験：ラパマイシン
（ラパマイシン結晶の融解が示されている）



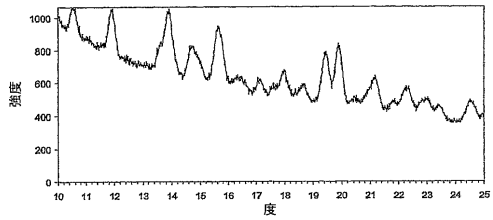
(d) コーティングしたラパマイシン. PEVA. PBMA混合体
（ラパマイシン結晶の融解が示されている）

【図２１】

ラパマイシン／PEVA／PBMAをコーティングした
ステントのX線回折分析



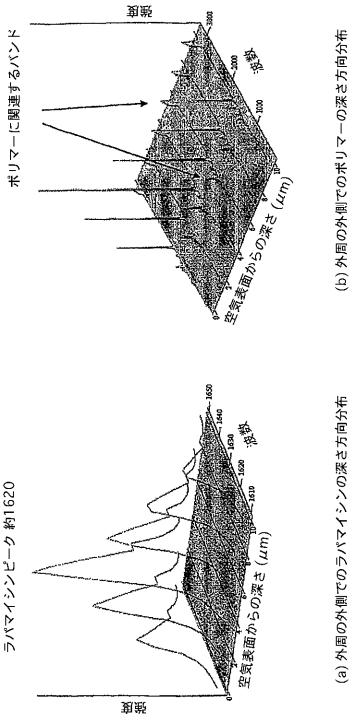
(a) AR微粉化ラパマイシン粉末（コントロール）



(b) コーティングし焼結したラパマイシン + PEVA + PBMA

【図２２】

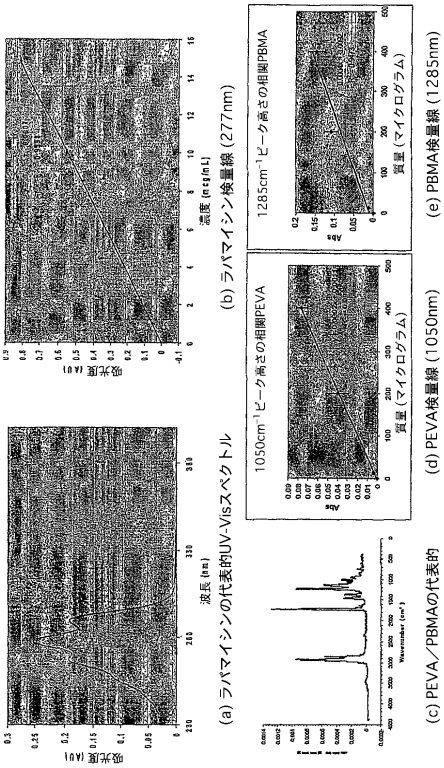
ラパマイシン／PEVA／PBMAをコーティングしたステントの
共焦点ラマン分析
（コーティング表面から金属ステントまでの深さ方向分布）



(a) 外周の外側でのラパマイシンの深さ方向分布　(b) 外周の外側でのポリマーの深さ方向分布

【図２３】

ラパマイシン及びPEVA／PBMAのFT-IR及び
UV-Visスペクトルと検量線

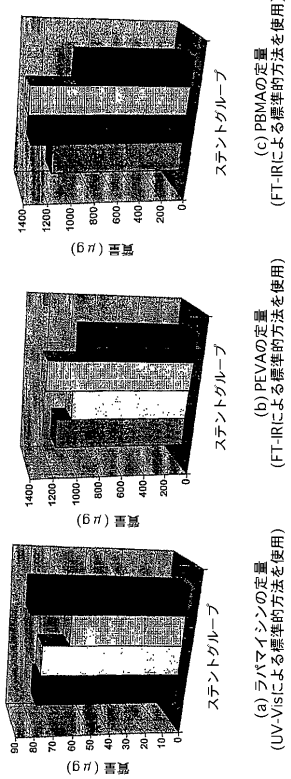


(a) ラパマイシンの代表的UV-Visスペクトル　(b) ラパマイシン検量線（277nm）

(c) PEVA／PBMAの代表的FT-IRスペクトル　(d) PEVA検量線（1050nm）　(e) PBMA検量線（1285nm）

【図２４】

コーティング成分のラパマイシン、PEVA及びPBMAのUV-Vis及び
FT-IRによる定量；
平均濃度（各3ステント）；4セル×8mmパリレンコーティング付き



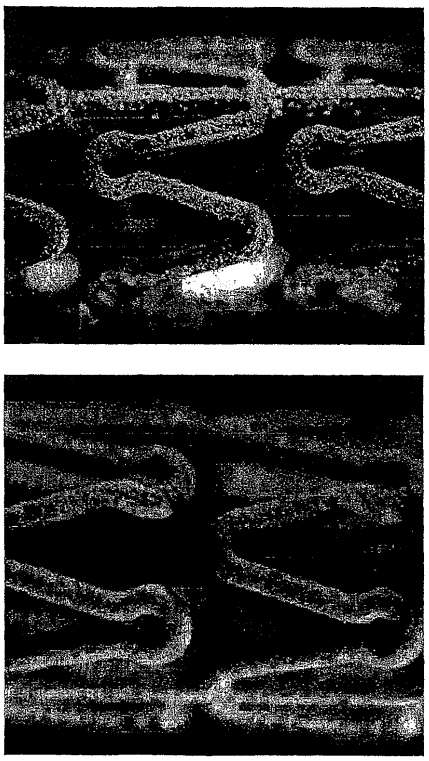
(a) ラパマイシンの定量
（UV-Visによる標準的方法を使用）

(b) PEVAの定量
（FT-IRによる標準的方法を使用）

(c) PBMAの定量
（FT-IRによる標準的方法を使用）

【図２５】

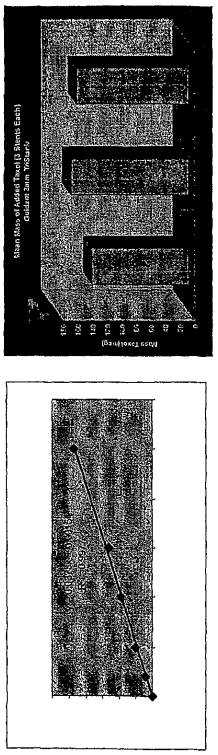
パクリタキセル - ポリマーをコーティングした3mmの
Guidant TriStar（登録商標）ステントの外側表面を示す光学顕微鏡観察



(a) 焼結前　(b) 焼結後

【図２６】

パクリタキセル - ポリマー複合体により3mmのGuidant TriStar (登録商標) ステントにコーティングした後のパクリタキセルの定量

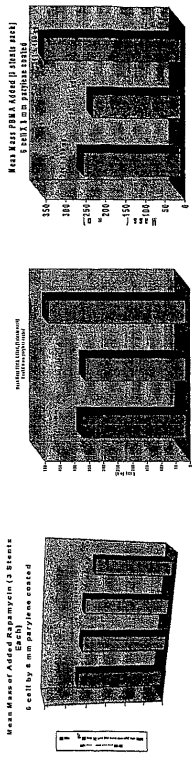


(a) パクリタキセルのUV-Vis検量線

(b) パクリタキセルの定量
(UV-Visによる標準的方法を使用)

【図２７】

コーティング成分のラパマイシン、PEVA及びPBMAのUV-Vis及び FT-IRによる定量；
平均濃度（各3ステント）；6セル×8mmパリレンコーティング付き



(a) ラパマイシンの定量
(UV-Visによる標準的方法を使用)

(b) PEVAの定量
(FT-IRによる標準的方法を使用)

(c) PBMAの定量
(FT-IRによる標準的方法を使用)

【図２８】

ステント及び試片にコーティングしたポリマー - 薬剤 - ポリマー 15mgのラパマイシン注入を伴う全PEVAとPBMA 4時間の焼結

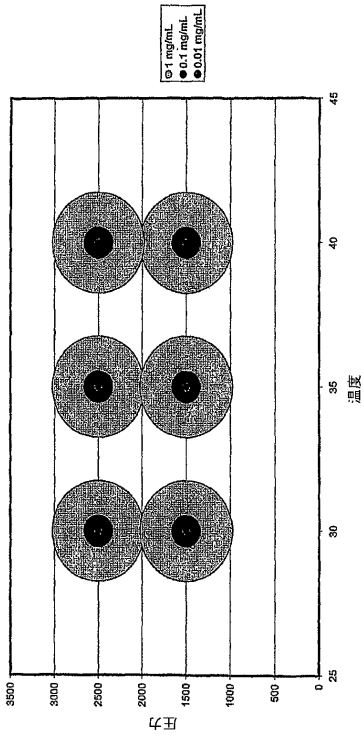
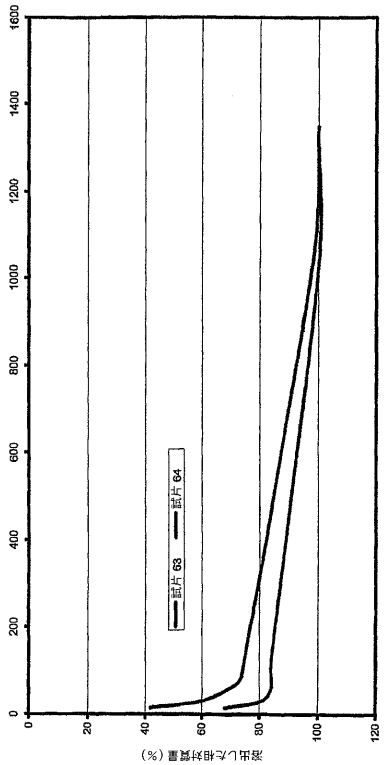


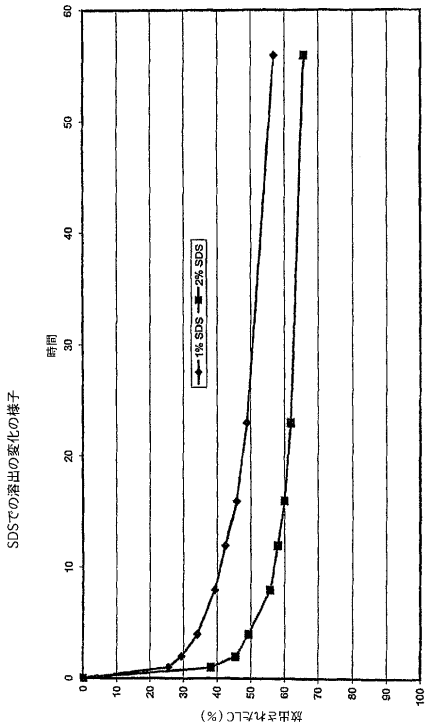
図2. 焼結実験に用いた条件のグラフによる要約

【図２９】

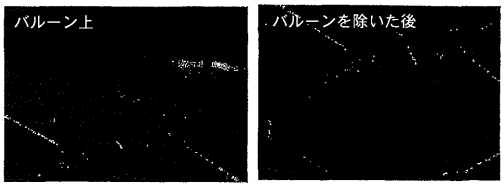
SDSでの溶出プロファイルの変化の様子 1% (V/V)



【図３０】



【図３１】



拡張後に機械的に安定したコーティングを示すステント

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/771,725
(32)優先日 平成18年2月8日(2006.2.8)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/745,733
(32)優先日 平成18年4月26日(2006.4.26)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/745,731
(32)優先日 平成18年4月26日(2006.4.26)
(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 タイラー、ダグ
アメリカ合衆国、ノースカロライナ、フランクリントン、ランドマーク ドライブ ２００８
(72)発明者 マックライン、ジム
アメリカ合衆国、ノースカロライナ、ローリー、チャドボーン コート ８００８
(72)発明者 スモーク、クリント
アメリカ合衆国、ノースカロライナ、ローリー、ビッグ サンディー ドライブ ６２３１
(72)発明者 コール、マイク
アメリカ合衆国、ノースカロライナ、ローリー、ウエストミル コート ２６０９
(72)発明者 デヤング、ジェームス
アメリカ合衆国、テキサス、ダラス、ガーランド ロード ９２１１、ナンバー６４３０ビー

Ｆターム(参考) 4C081 AA01 AB01 AB11 AC08 AC10 CA022 CA032 CA052 CA082 CA162
CA172 CA202 CA212 CA272 CE02 CE03 DA02 EA01 EA06