

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-534389

(P2007-534389A)

(43) 公表日 平成19年11月29日(2007.11.29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 2/84 (2006.01)	A 6 1 M 29/02	4 C 0 6 0
A 6 1 B 17/00 (2006.01)	A 6 1 B 17/00 3 2 0	4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

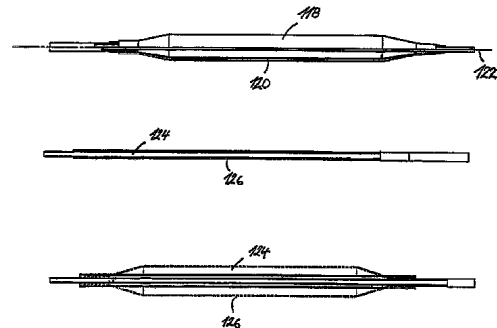
(21) 出願番号	特願2007-509878 (P2007-509878)	(71) 出願人	504096158
(86) (22) 出願日	平成17年4月28日 (2005. 4. 28)		キューブ・メディカル・アクティーゼルス
(85) 翻訳文提出日	平成18年12月26日 (2006.12.26)		カブ
(86) 国際出願番号	PCT/DK2005/000289		CUBE MEDICAL A/S
(87) 国際公開番号	W02005/105171		デンマーク、デーコー4000ロスキレ
(87) 国際公開日	平成17年11月10日 (2005.11.10)		、ランゲビェアウ2番
(31) 優先権主張番号	PA200400671	(74) 代理人	100084146
(32) 優先日	平成16年4月29日 (2004. 4. 29)		弁理士 山崎 宏
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)	(74) 代理人	100081422
(31) 優先権主張番号	60/566, 087		弁理士 田中 光雄
(32) 優先日	平成16年4月29日 (2004. 4. 29)	(74) 代理人	100118625
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 大島 康
		(74) 代理人	100065259
			弁理士 大森 忠孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管形成に用いるバルーン

(57) 【要約】

血管形成方法に使用する拡張型バルーンであって、外表面層を有するバルーンを備えており、外表面層が、電気紡糸されたナノ繊維でできており、且つ、少なくとも1つの酸化窒素 (NO) のような医薬活性物質を組み込まれている。外表面層は、別の可撓性管部材又はソックスの上に形成してもよく、それは、バルーン上を滑る。生物の管構造の細胞疾患の治療方法であって、コーティングされたバルーンを管構造内の治療部位に配置するステップと、バルーンを治療部位で拡張させるステップと、医薬活性物質を治療部位で放出するステップと、を備えている。任意に、ステントを、バルーンの挿入前にバルーンに圧着して生物の管構造内に送り込んでよい。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血管形成方法に使用する拡張型バルーンであって、外表面層を有するバルーンを備えており、外表面層が、ナノ繊維できており、且つ、少なくとも1つの医薬活性物質を組み込んでいることを特徴とするバルーン。

【請求項 2】

バルーンと外表面層との間に形成された中間層を、更に備えており、中間層が、ディップコーティングによって形成されている、請求項 1 記載のバルーン。

【請求項 3】

外表面層が別の可撓性チューブ上に形成されており、外表面層がバルーンの上を滑らされる、請求項 1 又は 2 に記載のバルーン。

10

【請求項 4】

可撓性チューブが折り畳まれており、その結果、可撓性チューブが、断面で見た場合に、スポークアンドハブ構造を構成している、請求項 3 記載のバルーン。

【請求項 5】

医薬活性物質が酸化窒素を含んでおり、外表面層が酸性試薬を任意に更に含んでいる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載のバルーン。

【請求項 6】

外表面層が、基本的にはポリマーマトリックスできており、少なくとも1つの医薬活性物質を放出できる分子を含んでいる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載のバルーン。

20

【請求項 7】

外表面層が、基本的には、ポリマー性の線状ポリ(エチレンイミン)ジアゾニウムジオレートできている、請求項 6 記載のバルーン。

【請求項 8】

医薬活性物質が、ナノ繊維の間に分配された生分解性ビーズの形態で設けられている、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載のバルーン。

【請求項 9】

外表面層が、電気紡糸されたナノ繊維のような紡糸されたナノ繊維で形成されている、上記請求項のいずれか 1 つに記載のバルーン。

【請求項 10】

ステントと、ステントを拡張するための上記請求項のいずれか 1 つに記載のコーティングされたバルーンと、を備えているキット。

30

【請求項 11】

生物の管構造の治療部位にステントを案内するためのガイドワイヤーを、更に備えている、請求項 10 記載のキット。

【請求項 12】

ガイドワイヤーがコーティングを備えている、請求項 11 記載のキット。

【請求項 13】

血管形成に使用するバルーンの製造方法であって、その方法が、バルーンの外表面層をナノ繊維によって形成するステップを備えており、外表面層が、少なくとも1つの医薬活性物質を含んでいることを特徴とする方法。

40

【請求項 14】

外表面層が電気紡糸のような紡糸によって形成されている、請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

外表面層が、バルーンが拡張していない状態で適用される、請求項 14 又は 15 に記載の方法。

【請求項 16】

外表面層を形成するステップの前に、中間層を形成するためにバルーンをディップコーティングするステップを、更に備えている、請求項 13 ~ 15 のいずれか 1 つに記載の方法。

50

【請求項 17】

別の可撓性チューブ上に外表面層を形成することと、
可撓性チューブをバルーン上で滑らせることと、を備えている請求項 13 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 18】

外表面層を可撓性チューブ上に形成するステップが、
少なくとも 1 つのコア部材を提供することと、
コア部材の外表面上にナノ繊維を電気紡糸することによって、外表面層を備えた可撓性チューブを形成することと、を備えている、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

可撓性チューブをバルーン上で滑らせるステップに続いて、更に、可撓性チューブを折り畳むことを備えており、その結果、可撓性チューブが、断面で見た場合に、スポークアンドハブ構造を構成している、請求項 17 又は 18 に記載の方法。

10

【請求項 20】

医薬活性物質が酸化窒素を含んでいる、請求項 13 ~ 19 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 21】

外表面層が更に酸性試薬を含んでいる、請求項 20 記載の方法。

【請求項 22】

外表面層が、基本的にはポリマーマトリックスでできており、少なくとも 1 つの医薬活性物質を放出できる分子を含んでいる、請求項 13 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【請求項 23】

外表面層が、基本的には、ポリマー性の線状ポリ(エチレンイミン)ジアゾニウムジオレート成分でできている、請求項 22 記載の方法。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 9 のいずれかのバルーンにおいて、酸化窒素を放出するための触媒としての酸性試薬の使用。

【請求項 25】

生物の管構造の細胞疾患の治療方法であって、
請求項 1 ~ 9 のいずれかのバルーンを管構造内の治療部位に配置するステップと、
バルーンを治療部位で拡張させるステップと、
医薬活性物質を治療部位で放出するステップと、を備えていることを特徴とする方法。

30

【請求項 26】

放出するステップが、外表面層内に含まれている pH 制御物質の存在によって制御される、請求項 25 記載の方法。

【請求項 27】

バルーンを配置するステップの前に、拡張していないステントをバルーン上に配置することと、ステントをバルーンと共に治療部位へ配置することと、その後、バルーンが拡張されているときにステントを治療部位で拡張させることと、その後、バルーンを収縮させて、バルーンを管構造から取り除くが、ステントは治療部位に残ることと、を更に備えている、請求項 24 又は 25 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血管形成に用いるバルーン及びその製造方法に関するものである。バルーンは、生物の脈管系内に挿入して、例えば、血管内ステントを拡張するのに適している。

【背景技術】

【0002】

血管形成バルーンは、種々の診断方法及び治療法において、しばしば使用される。例えば、バルーンは、狭窄が現れている血管を治療するために、体管の内腔内における移植用

50

のステントを拡張するのに、使用される。ステントは、細胞増殖のような副作用を避けるために、移植後に周囲組織へ溶出する薬を含んでいる。拡張型ステントは、血管形成バルーンカテーテル上にしばしば配置され、そのカテーテルは、一旦配置されると、ステントを拡張させるために膨張する。あるいは、ステントは、超弾性合金、例えばニチノール (Nitinol) のような回復能力を有する材料でできており、それ故、ステントは、一旦配置されると、自動的に拡張する。そのような自己拡張するステントは、伸縮チューブ装置によって、しばしば送達される。その装置では、外部材が、例えば内部材の上を強制的にスライドさせられることによって、取り除かれる。内部材には、ステントが、拡張する前に取り付けられている。

【0003】

生物の脈管系内に挿入するための医療装置は、いくつかの物理的条件を満足させることが、一般に望まれている。例えば、ステントの表面は、親水性であり、且つ、挿入を容易にするために低い表面摩擦を有している。ステント表面は、酸化窒素 (NO) のような医薬品でコーティングされている。その酸化窒素放出マトリックスは、医療装置が配置された時の動脈攣縮を緩和したり阻止したりできる。酸化窒素は、更に、血小板の凝集を抑制したり、平滑筋増殖を低減したりすることが、知られており、また、再狭窄を低減することが知られている。酸化窒素が特定部位に直接送達されると、医療関係者が異質な物や装置を導入していた患者内の部位における炎症が、阻止されたり低減されたりすることが、見られていた。

【0004】

国際特許出願 WO2004/006976 は、脂溶性生体活性材料の単層を示している。その生体活性材料は、他のステントが先に導入された後に血管壁に直接塗布されるために、バルーン基材に置かれたり塗布されたりしている。その文献の開示によれば、バルーンは、ステントを使用することなく血管形成方法に使用できる。生体活性材料の層は、ディッピング、ソーキング、又はスプレーによって、バルーン上に置くことができる。

【0005】

種々の酸化窒素 (NO) ドナー化合物、そのような酸化窒素ドナー化合物を含む医薬組成物、及び、酸化窒素を放出できるポリマー組成物が、従来技術において提案されている。例えば、米国特許番号 6,737,447 に対応するヨーロッパ特許番号 1220694 は、少なくとも1本のナノ繊維を備えた医療装置を開示している。そのナノ繊維は、装置の上にコーティング層を形成する線状のポリ(エチレンイミン)ジアゾニウムジオレートから成っている。このポリマーは、医療装置を囲んでいる組織へ酸化窒素を供給するのに有効である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の好ましい実施形態の目的は、体管の内腔内への良好な薬物送達を可能とするバルーンを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の第一態様は、血管形成方法に使用する拡張型バルーンである。それは、外表面層を有するバルーンを備えている。外表面層は、例えば電気紡糸されたナノ繊維である紡糸ナノ繊維のようなナノ繊維からできており、少なくとも1つの医薬活性物質を組み入れている。本発明の第二態様は、血管形成に用いるバルーンを生産する方法である。その方法は、ナノ繊維によってバルーンの外表面層を形成するステップを備えている。ナノ繊維は、ナノ繊維の紡糸、例えば、ナノ繊維の電気紡糸によって作られる。また、外表面層は、少なくとも1つの医薬活性物質を含んでいる。本体部分及び外表面層は、例えば、拡張型のコーティングされた血管形成バルーンを構成している。そのようなバルーンとしては、例えば、PTA (経皮経管的血管形成) バルーン、PTCA (経皮経管的冠動脈形成) バルーン、又はPTNA (経皮経管的神経血管形成カテーテル) がある。好ましくは、外

10

20

30

40

50

表面層は、バルーンの状態に適合するものである。すなわち、外表面層は、バルーンが膨張するとバルーンと共に拡張し、バルーンが収縮すると縮小するものである。外表面層は、好ましくは、以下により詳細に説明するポリマーからできている。

【0008】

一般に、ナノ繊維の直径は、2 ~ 4000 nm、好ましくは2 ~ 3000 nm、又は2000 nm未満又は1000 nm未満、例えば500 nm未満又は200 nm未満、100 nm未満又は50 nm未満、例えば20 nm未満又は10 nm未満の範囲である。したがって、多数のナノ繊維が、バルーンの外表面上に存在する。バルーンの外表面上のナノ繊維は、大きな集積面積を構成する。その面積は、多くの他の非ナノ繊維又は非紡糸表面によって達成され得るものよりも、バルーンの種類に対して、より大きいものである。したがって、表面は、コーティングされたバルーンの種類に比べて、医療活性物質のための比較的大きな貯留部を構成する。ナノ繊維は、単分子の大きさに近い0.5 nmの直径に均一に製造できる。

10

【0009】

例えば、紡糸によるナノ繊維の製造は、ポリマーをコアに向けてスプレーするだけによる方法よりも、多くの場合、より容易に又は正確に、制御される。これは、医療装置を、小さな寸法で、例えば今までよりも小さな直径で、作ることができるという、更なる利点を与えるものである。本発明は、比較的小さな直径を有するバルーンの種類を可能とするものであり、大きな直径を有する装置に比較して、生物の脈管系への挿入を容易にし、また、バルーンが挿入された結果として起こる副作用を低減する。ナノ繊維の紡糸は、統合型複合装置の種類を可能とし、その装置では、2種類以上の材料が、十分な機械的安定性を維持しながら、小さな寸法で、分子スケールで、結合されている。紡糸材料の約2 ~ 5個分子の寸法と同じくらい小さい断面寸法を、達成できる。分子の大きさは、使用される原材料に明らかに依存し、ポリウレタン分子の大きさは、通常3000 nm未満の範囲である。

20

【0010】

ナノ繊維を製造する一つの適用可能な方法は、電気紡糸によって繊維を形成することである。電気紡糸という用語は、ある好ましくは一定の電位、好ましくは負電位に、維持されている、基本要素に、粒子を塗布するプロセスを備えている。粒子は、他の、好ましくは正電位から、現れる。正電位及び負電位は、周囲環境すなわちプロセスが実行されている部屋の電位に対して、釣り合っている。周囲環境の電位に対する基本要素の電位は、好ましくは-5 kVと-30 kVの間であり、周囲環境の電位に対する供給源の正電位は、好ましくは+5 kVと+30 kVとの間であり、その結果、供給源と基本要素との間の電位差は、10 kVと60 kVとの間である。

30

【0011】

ナノ繊維を製造する技術は、近年非常に発展してきている。米国特許番号6,382,526は、ここでは参照することにより組み入れられているが、ナノ繊維の製造のためのプロセス及び装置を開示している。そのプロセス及び装置は、本発明の方法において有用である。また、米国特許番号6,520,425は、ここでは参照することにより組み入れられているが、ナノ繊維を形成するためのノズルを開示している。上記米国特許のプロセス及び装置は、本発明の方法に適用可能であるが、本発明の保護範囲は、それらのプロセス及び装置に限定されない。繊維は、例えば、バルーンを連続して回転させながらバルーン上に紡糸して、バルーンの外表面層において周方向的に及び/又は縦方向に伸びたナノ繊維の撚糸を形成する。

40

【0012】

本発明により製造できるバルーンは、その長さに沿って多数のセクションを構成してもよい。例えば、それらのセクションは、異なる特性、例えば異なる硬度を有している。そのような異なる特性は、異なるセクション毎に異なる繊維形成材料を使用することによって、及び/又は、製造パラメータを変更することによって、得ることができる。製造パラメータとしては、例えば、電気紡糸方法における電極の電圧、高電圧電極と低電圧電

50

極との間の距離、装置（その回りに装置が製造されるコアワイヤー）の回転速度、電解強度、コロナ放電開始電圧又はコロナ放電電流、がある。

【0013】

バルーンの本体部は、ポリアミド材料、例えばナイロン-12又は登録商標「Ticoflex」、又はそれらの組み合わせから、製造できる。例えば、バルーン本体は、登録商標「Ticoflex」のコーティングを備えたナイロン-12から作ることができ、その上には、外表面層が、電気紡糸されたナノ繊維によって形成されている。あるいは、登録商標「Ticoflex」は、ナノ繊維を形成するのに使用されるポリマーとして直接に使用できる。

【0014】

本発明の方法の好ましい実施形態により製造されたバルーンは、低い表面摩擦を有していることが、知られている。本発明の実施形態では、低い表面摩擦は、繊維形成プロセス用の、例えば電気紡糸プロセス用の、繊維形成材料として、吸湿性材料を塗布することによって、得られる。したがって、吸湿性材料は、脈管系内に導入されると、体液を吸収し、親水性の低摩擦表面をもたらす。吸湿性表面は、例えば、ポリウレタン又はポリアクリル酸材料によって得られる。

【0015】

好ましくは、バルーンの外表面層は、薬物の為の貯留部を構成する。それらのナノ繊維部分は、薬物を保持するための貯留部を構成したり、マトリックスポリマー供給源を構成したりし、ここでは、薬物は分子鎖内に閉鎖されるか、分子鎖に接着し又は分子鎖を取り囲んだりする。ここに開示されたバルーンは、適切な薬物、例えば、酸化窒素組成物に限らず、ヘパリンや化学療法剤を、担持できる。

【0016】

拡張型バルーンの外表面層は、少なくとも1つの医薬活性物質を組み入れたナノ繊維から作ることができる。繊維は、1種以上のポリマーから成るポリマーマトリックスを形成できる。繊維から作られた外表面層、すなわちポリマーマトリックスは、バルーンの最外層である必要はなく、例えば親水性ポリマー（例えばポリアクリル酸（及びコポリマー）、ポリエチレンオキシド、ポリ（N-ビニルラクタン、例えばポリビニルピロリドン等）の層を外表面層（ポリマーマトリックス）上のコーティングとして、当然に提供できる。あるいは、拡張型バルーンが配置されるまで、ポリマーマトリックスと血液との間の接触が遅れるのを保証するために、バリアー層を外表面層（ポリマーマトリックス）上のコーティングとして提供してもよい。バリアー層は、溶解又は分解する生分解性ポリマーから形成でき、又は、バリアー層は、バルーンの膨張の際に分解できる。

【0017】

「ポリマーマトリックス」という用語は、電気紡糸によって形成された3次元構造を意味している。ポリマーマトリックスは、非常に高い接触可能表面積によって特徴づけられ、それは、医薬活性物質の素早い解放を可能とする。ポリマーマトリックスのポリマーは、種々のポリマーベース材料及びそれらの複合マトリックスで作ることができ、ポリマー溶液及びポリマー溶融物を含んでいる。適用可能なポリマーは、例えば、ナイロンを含んでいるポリアミド、ポリウレタン、フッ素ポリマー、ポリオレフィン、ポリイミド、ポリイミン、（メタ）アクリルポリマー、及びポリエステル、更には、適切なコポリマーがある。更に、カーボンが繊維形成材料として使用できる。

【0018】

ポリマーマトリックスは、1種以上のポリマーから形成され、医薬活性物質に加えて他の成分を組み入れたり備えたりできる。他の成分としては、塩、緩衝成分、微粒子等がある。

【0019】

「少なくとも1つの医薬活性物質を組み入れる」とは、医薬活性物質が、ポリマーマトリックス内に別の分子として存在していること、あるいは、共有結合又はイオン相互作用によってマトリックスのポリマーと結合していること、を意味している。上記2つの場合の後者においては、医薬活性物質は、一般に、生物学的効果が発揮される前にポリマー分

子から解放される必要がある。解放は、加水分解、イオン交換等によって、生理液（例えば血液）と接触する際にしばしば起こる。

【0020】

一つの好ましい実施形態では、医薬活性物質はポリマー分子に共有結合している。

【0021】

医薬活性物質は、液体物質と混合できる。その液体物質からは、外表面層が製造される。

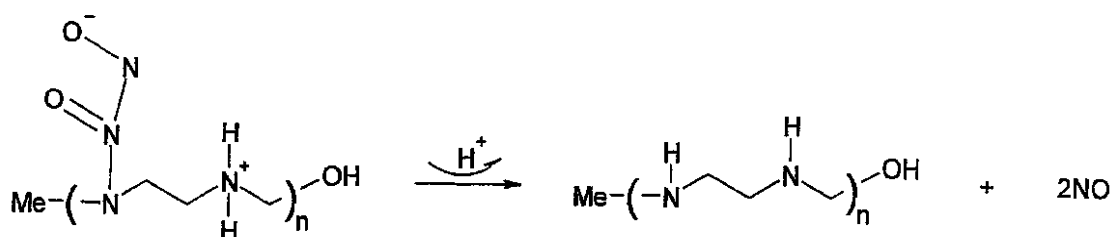
【0022】

一つの興味深い実施形態では、医薬活性物質は酸化窒素ドナーである。ある種の治療法にとっては、治療部位にバルーンが配置されて直ぐに、又は、その配置から最大5分以内に、酸化窒素が気相で体組織内に放出されることが、望まれる。酸化窒素が気相で放出されるとき、NOドナーの残留物は、組織内に全く又は殆ど堆積しない。

10

【0023】

本発明の好ましい実施形態では、NONO'ateが酸化窒素ドナーとして適用される。NONO'ateは、下記の図に従って酸触媒方法で元のアミンとNOガスとに分解する。参照：米国特許番号6147068, Larry K. Keefer: Methods Enzymol, (1996) 268,281-293, 及び Naunyn-Schmeideberg's Arch Pharmacol (1998) 358, 113-122.



20

線状 NONO-PEI

線状 PEI

【0024】

この実施形態では、電気紡糸のような紡糸によって形成されたポリマーマトリックス内でNOが放出される。マトリックスが多孔性であるので、水がマトリックス内に入る。NO分子は、多くの方法及びそれらの組み合わせによって、マトリックスの外へ、及び、組織の中へ、運ばれる。以下に記載された幾つかのシナリオにおいては、NOは、マトリックス内で水に溶解して、拡散によって又は水流によって、マトリックスの外へ運ばれる；NOは、ガスの形態でマトリックスの外へ拡散し、マトリックスの外側で水に溶解する；NOは、水から組織内へ拡散する；NOは、ガスの形態でマトリックスから組織内へ幅広く拡散する。

30

【0025】

上記の図に示されるように、NOの解放速度は、媒体のpHに大きく依存する。したがって、マトリックスに種々の量の酸を添加することによって、NOの解放速度を制御できる。例えば、pH 5.0におけるNO解放の半減期は、約20分であるが、pH 7.4では約10時間である。例えばアスコルビン酸は、NOの放出を増進するための酸性試薬として使用できる。

40

【0026】

酸化窒素を放出できる、種々の酸化窒素(NO)ドナー化合物及びポリマー組成物は、例えば、米国特許5,691,423、同5,962,520、同5,958,427、同6,147,068、及び同6,737,447(ヨーロッパ特許1220694に対応)等にあるように、従来から提案されており、これらの全ては参照することによってここに組み入れられる。

【0027】

好ましい実施形態では、ナノ繊維は、酸化窒素ドナー(例えばジアゾニウムジオレート

50

成分)が共有結合されているポリマーから作られる。

【0028】

ポリイミンは、ジアゾニウムジオレート成分が共有結合されているポリマーの別のグループの代表例である。ポリイミンは、ポリ(エチレンイミン)のようなポリ(アルキレンイミン)を含んでいる。例えば、ポリマーは、参照することによってここに組み入れられる米国特許6,737,447に開示されているような、線状のポリ(エチレンイミン)ジアゾニウムジオレート(NONO-PEI)である。線状ポリ(エチレンイミン)(PEI)上への酸化窒素ドナーのローディングは、PEIのアミン基の5~80%、例えば10~50%、具体的には33%がジアゾニウムジオレート成分を担持するように、変化させることができる。適用条件に応じて、線状NONO-PEIは、放出可能な酸化窒素の総量の種々のフラクションを解放できる。

10

【0029】

ジアゾニウムジオレート成分(特にポリ(エチレンイミン)ジアゾニウムジオレート)を備えたポリアミンは、電気紡糸のような紡糸によるナノ繊維形成プロセスのためのポリマーとして有利に使用できる。何故なら、そのようなポリマーは一般に適切な親水性を有しており、また、ジアゾニウムジオレート成分のロード(及びそれによる潜在NO分子のロード)は、NONO-PEIに関する上記実施例に示すように広い範囲に渡って変更可能だからである。

【0030】

別の実施形態では、医薬活性物質が、別の分子として、ポリマーマトリックス内に存在している。

20

【0031】

この実施形態では、医薬活性物質は、マイクロスフェアやマイクロカプセルのようなマイクロ粒子に含まれている。そのようなマイクロ粒子は、特に、癌の治療に有用である。マイクロ粒子は、生分解性であり、生分解性ポリマーから作ることができる。生分解性ポリマーとしては、例えば、多糖類、ポリアミノ酸、ポリ(リン酸エステル)生分解性ポリマー、グリコール酸及び乳酸のポリマー又はコポリマー、ポリ(ジオキサノン)、ポリ(トリメチレンカーボネート)コポリマー、又は、ポリ(-カプロラクトン)ホモポリマー又はコポリマーがある。

【0032】

あるいは、マイクロ粒子は、非晶質シリカ、カーボン、セラミック材料、金属、又は非生分解性ポリマーのような、非生分解性でもよい。

30

【0033】

マイクロ粒子は、化学療法剤のような医薬活性物質をカプセル化するマイクロスフェアの形態でもよい。医薬活性物質の放出は、好ましくは、投与後に開始する。

【0034】

カプセル化しているマイクロスフェアは、電磁気又は超音波衝撃波を用いて、医薬活性成分に漏れやすさを与えることができる。

【0035】

大抵は曲がりくねっている通路に沿ってバルーンを治療部位へ通過させるのを容易にするために、親水性層が、外表面層に好ましくは設けられている。親水性層は、別の材料の層として提供される。あるいは、外表面層は、それ自身が親水性特性を示してもよい。

40

【0036】

外表面層は、乳酸やビタミンCのような酸性試薬を有利に含んでもよく、それは、医薬活性物質例えば酸化窒素を、放出するための触媒として、機能する。酸性試薬は、治療部位でのpH値を変更でき、治療部位での酸化窒素の放出速度は、近くのpH値に応じて変化する。したがって、ビタミンCの存在は、酸化窒素の放出を促進でき、すなわち酸化窒素のショック様放出を提供できる。

【0037】

一般に、酸化窒素の放出は、Prevention of intimal hyperplasia after angioplasty

50

and/or stent insertion. 又は、How to mend a broken heart by Jan Harnek MD, Heart Radiology, University of Lund, Sweden, 2003.に記載されている。

【0038】

医薬活性物質は、ナノ繊維の間に分散された生分解性ビーズの形態で提供できる。ビーズは、医薬活性物質を放出することができ、生分解性ビーズの場合には、次の放出を低下させる。そのようなビーズは、WO2005/018600において、より詳細に記載されており、参照することによりその全てがここに組み入れられるが、治療部位での組織内に浸透することができ、また、医薬活性物質をそこに放出できる。あるいは、それらは、小さいために例えば血液の流れによって治療部位から運び去られてしまうような、大きさを、有している。

10

【0039】

外表面層は、バルーン上を滑らされる別の可撓性チューブ又は「ソックス」の上に形成できる。したがって、種々の特性を有し又は種々の医薬活性物質を組み入れている種々の可撓性チューブを、安価に製造でき、従来の大量に製造されたバルーン上を滑らすことができる。可撓性チューブは、マンドレルのようなコア要素を用いることによって形成できる。マンドレル上には、マンドレルを連続して回転させながら電気紡糸のような紡糸によって、ナノ繊維が堆積される。

【0040】

バルーンの内非拡張状態では、可撓性チューブは、囲むように折り畳むことができ、その結果、可撓性チューブは、断面で見た場合に、スポークアンドハブ構造を構成する。

20

【0041】

バルーン本体への外層の接着を向上させるために、バルーン本体は、外層がコーティングされる前に、登録商標「Ticoflex」のような中間ポリマー層によって、覆ってもよい。例えば、中間層は、バルーン本体をディップコーティングすることによって形成できる。あるいは、中間層は、ポリウレタンによって形成でき、又は、外表面コーティングにも使用されているポリマー、例えば米国特許6,737,447に開示されている線状ポリ(エチレンイミン)ジアゾニウムジオレートによって、形成できる。ディップコーティング自体は知られている。例えば、ディップコーティングは、ラテックス製品を製造するためのゴム産業において使用されている。また、共押し出しは、例えばファイバー光学ケーブルの製造において適用されている。ブレードが、荒い表面や折り目の写った表面を実現するために、ディップコーティングに代わるものとして、使用される。

30

【0042】

本発明の更なる態様は、生物の管構造における炎症、増殖、又は癌のような細胞疾患を治療する方法である。その方法は、

管構造内の治療部位に上述したバルーンを配置するステップと、

治療部位でバルーンを拡張させるステップと、

治療部位で医薬活性物質を放出するステップと、

を備えている。

【0043】

医薬活性物質を放出するステップは、外表面層内に組み入れられたpH制御物質、例えばビタミンC(アスコルビン酸)又は乳酸のような酸性試薬の存在によって、制御できる。

40

【0044】

バルーンを配置するステップの前に、拡張されていないステントをバルーン上に配置してもよく、そのステントは、バルーンと共に治療部位に配置される。そのような実施形態では、ステントは、バルーンが拡張されているときに治療部位で続いて拡張され、最終的には、バルーンは収縮されて管構造から取り除かれるが、ステントは治療部位に残される。これは、医薬活性物質の送達、バルーンが膨張するまでに完全には開始しないこと、及び、送達、バルーンが収縮されて取り除かれるとすぐに実質的に中断されること、という利点を与え、その結果、送達の時を正確に制御できる。しかも、ステントが生物の管

50

構造を通して治療部位へ運ばれるときの、失われる薬物の量を、低減できる。

【0045】

本発明の更なる態様は、上述したようなコーティングされたバルーンと、ステントと、ステントを治療部位へ導くための任意のガイドワイヤーと、を備えたキットである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0046】

本発明の実施形態は、図面を参照して更に以下に説明される。

図1～図6の実施形態では、ナノ繊維が、コア部材の外表面上に紡糸されている。コア部材は、コアワイヤー（又はマンドレル）100と、コアワイヤーの外表面に塗布されたPTFEの層102と、PTFE層102の外表面に塗布された熱可塑性材料からなるコーティング104と、熱可塑性コーティングからなる外表面に塗布された少なくとも1つの補強ワイヤー106と、を備えており、補強ワイヤー106は、補強ワイヤーと熱可塑性コーティングとを取り囲んでいる外層108として提供されているナノ繊維のフィラメントを備えている。ナノ繊維は、例えば米国特許6,382,526又は米国特許6,520,425で発明されているように製造することができ、また、目的とする対象物上に、例えばそれを回転させている間に、続いて紡糸することができる。ナノ繊維は、対象物を連続して回転させている間にも、電気紡糸によって同様に形成できる。親水性層110は、図6に示すように、装置の外表面に任意に塗布される。

10

【0047】

ガイドワイヤーの直径は、少なくとも0.1mmであり、例えば0.1～1.0mmの範囲又はそれ以上である。熱可塑性コーティングは、好ましくはポリウレタン（PU）のコーティングであり、好ましくは5μm～約0.05mmの厚さ、好ましくは0.01mm±20%の厚さを有している。補強ワイヤーは、好ましくは5μm～約0.05mmの直径、好ましくは0.01mm±20%の直径を有している。

20

【0048】

上述したように、PTFEの層102は、コア部材100の外表面に塗布される。PTFEの層の表面の少なくとも一部は、ナノ繊維及び/又は熱可塑性コーティングが塗布されている部分であり、PTFE層の外表面への材料の結合を向上させるために、変更することができる。好ましくは、そのような変更は、エッチングを含んでおり、それは、例えば、共有結合又は接着のためのプライム化PTFE表面を生成させる。エッチングは、PTFE層の表面にフラックス酸又はフッ酸を塗布することによって、実現できる。PTFEの層は、コアワイヤーの上を滑り且つコアワイヤーと同じ広さに広がる、ホースとして、提供できる。

30

【0049】

ポリウレタン（PU）のような熱可塑性材料のコーティング104は、コア部材100の外表面に対して、すなわち、層が提供されている場合にはPTFE層102の外表面に対して、提供できる。PTFEの層102を提供するステップ及び/又は熱可塑性コーティング104を提供するステップに続いて、1つ以上の補強ワイヤー106が、コア部材100の外表面に対して、すなわち、好ましい実施形態ではポリウレタンコーティング104の外表面に対して、適用できる。補強ワイヤーは、スチールでできた1つ以上のワイヤー及び/又は糸でできたワイヤーから成っている。糸は、例えば炭素フィラメントであり、巻くことによって適用できる。あるいは、補強ワイヤーは、上述した電気紡糸のようなナノ繊維の紡糸によって適用できる。補強ワイヤーは、カーボン又はポリマーから形成でき、ポリマー溶液及びポリマー溶解物を含んでいる。適用可能なポリマーは、ナイロン、フッ素ポリマー、ポリオレフィン、ポリイミド、及びポリエステルである。

40

【0050】

管部材を形成する間、又は、少なくとも、ナノ繊維によって、例えば電気紡糸によって、形成される、管部材の一部を形成している間、コア部材100は、コア部材の外表面の回りにナノ繊維を均等に分配させるために、好ましくは回転される。

【0051】

50

本発明の好ましい実施形態では、ナノ繊維 108 は、現在のところ、コア部材の外表面に適用され、それは、補強ワイヤーによって任意に補強されている熱可塑性コーティング 104 の外表面にとって好ましい。

【0052】

テトラヒドロフラン (THF) 又はイソプロピルアルコール (IPA) のような溶媒は、コア部材の外表面に続いて塗布され、外表面は、装置のナノ繊維部分 (又は層) 108 によって構成される。それにより、熱可塑性コーティング 104 は、補強ワイヤー 106 をそれに結合させるために、少なくとも部分的に溶媒に溶解する。それにより、補強ワイヤー 106 は、熱可塑性コーティング 104 内に埋め込まれる。溶媒を提供するステップが、低い表面摩擦を備えた高密度表面を生成させることが見出されており、それは、溶媒が一旦塗布されるとすぐにナノ繊維の伸張した分子がしわくちゃになったり縮んだりすることによるものである、と信じられている。

【0053】

コアワイヤー 100 (又はマンドレル) が、溶媒を塗布するステップに続いて、又は、溶媒を塗布するステップの前であるがナノ繊維 108 のフィラメントを適用するステップの後に、装置から取り除かれる。

【0054】

結果として得られた管部材は、バルーンの上を滑ることができる可撓性チューブ又はソックスとして使用できる。

【0055】

あるいは、ナノ繊維は、電気紡糸によってバルーン上に直接に形成でき、バルーンは、その表面に対するナノ繊維の接着を向上させるために、任意にコーティング、例えばディップコーティングされたり、上述のようにブレードされたりする。

【0056】

図 7 は、本発明のバルーンを備えた血管形成バルーンカテーテルの別の実施形態を示している。図 7 の上の図では、電気紡糸されたナノ繊維でできた外表面層 120 を備えている膨張したバルーン 118 が示されている。そのバルーンは、ガイドワイヤー 122 によって支えられている。

【0057】

図 7 の真ん中の図は、膨張していないバルーン 124 を示しており、そのバルーンの上では、電気紡糸されたナノ繊維でできたチューブ又は「ソックス」126 が滑っている。図 7 の下の図では、バルーンが膨張したときのバルーン 124 及びソックス 126 の輪郭が破線で示されている。

【0058】

図 8 及び図 9 は、バルーンの拡張していない状態の概略図であり、それにおいては可撓性チューブが折り畳まれており、その結果、可撓性チューブは、断面で見た場合に、スパークアンドハブ構造を構成している。

【図面の簡単な説明】

【0059】

【図 1】医療用チューブ、例えば本発明のバルーンの実施形態に関する管部材を製造する方法の好ましい実施形態の段階的な図である。

【図 2】医療用チューブ、例えば本発明のバルーンの実施形態に関する管部材を製造する方法の好ましい実施形態の段階的な図である。

【図 3】医療用チューブ、例えば本発明のバルーンの実施形態に関する管部材を製造する方法の好ましい実施形態の段階的な図である。

【図 4】医療用チューブ、例えば本発明のバルーンの実施形態に関する管部材を製造する方法の好ましい実施形態の段階的な図である。

【図 5】医療用チューブ、例えば本発明のバルーンの実施形態に関する管部材を製造する方法の好ましい実施形態の段階的な図である。

【図 6】医療用チューブ、例えば本発明のバルーンの実施形態に関する管部材を製造する

10

20

30

40

50

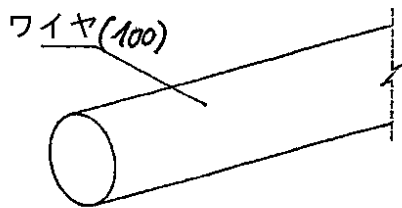
方法の好ましい実施形態の段階的な図である。

【図7】本発明のバルーンを備えている血管形成バルーンカテーテルの実施形態を示している。

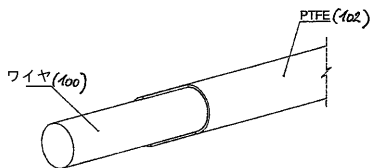
【図8】バルーンの折り畳みを示している。

【図9】バルーンの折り畳みを示している。

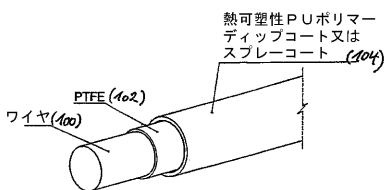
【図1】



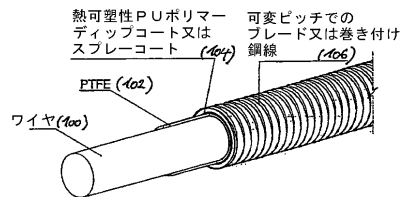
【図2】



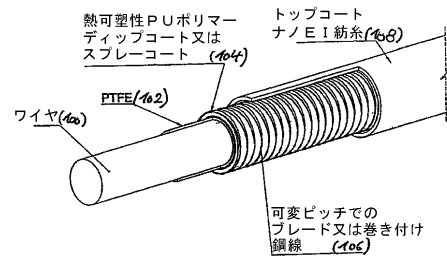
【図3】



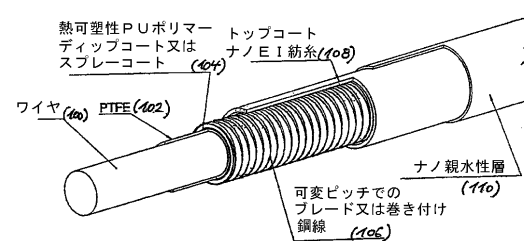
【図4】



【図5】



【図6】



【 図 7 】

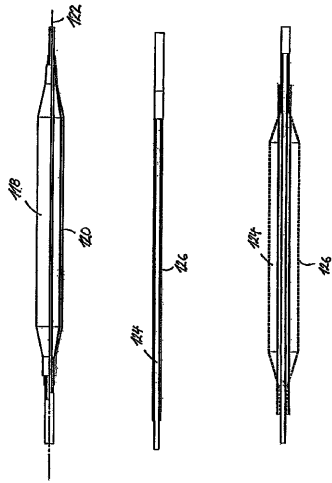


Fig. 7

【 図 8 】

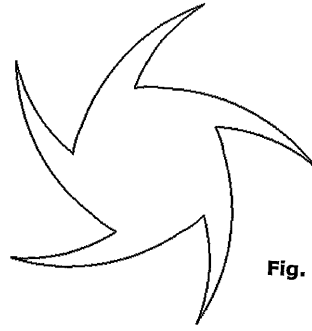


Fig. 8

【 図 9 】

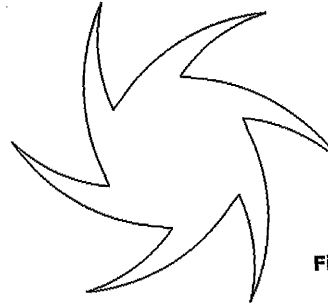


Fig. 9

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/DK2005/000289
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L29/14 A61L29/16 A61F2/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, PAJ, EMBASE, MEDLINE, COMPENDEX		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2005/037339 A (CUBE MEDICAL A/S; THE UNIVERSITY OF AKRON; ANDERSEN, ERIK; SMITH, DANI) 28 April 2005 (2005-04-28) page 7; claims 1-5	1-31
Y	WO 01/26702 A (THE UNIVERSITY OF AKRON) 19 April 2001 (2001-04-19) page 4, line 26 - line 30 page 5, line 16 - line 31	1-27
Y	WO 02/49535 A (NICAST LTD; DUBSON, ALEXANDER; BAR, ELI) 27 June 2002 (2002-06-27) example 1	1-27
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 7 September 2005		Date of mailing of the international search report 14/09/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 91 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bochelen, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/DK2005/000289

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PULFER S K ET AL: "INCORPORATION OF NITRIC OXIDE-RELEASING CROSSLINKED POLYETHYLENEIMINE MICROSPHERES INTO VASCULAR GRAFTS" JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH, WILEY, NEW YORK, NY, US, vol. 37, no. 2, November 1997 (1997-11), pages 182-189, XP000978327 ISSN: 0021-9304 page 184, column 2 - page 185, column 1	1-27
A	EP 1 300 424 A (MEDTRONIC AVE INC) 9 April 2003 (2003-04-09) the whole document	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2005/000289**Box 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 25-27 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the product.
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 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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DK2005/000289

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005037339	A	28-04-2005	WO 2005037339 A1	28-04-2005
			WO 2005039664 A2	06-05-2005
WO 0126702	A	19-04-2001	US 6737447 B1	18-05-2004
			AT 237372 T	15-05-2003
			AU 8000600 A	23-04-2001
			CA 2386765 A1	19-04-2001
			DE 60002227 D1	22-05-2003
			DE 60002227 T2	08-04-2004
			DK 1220694 T3	11-08-2003
			EP 1220694 A2	10-07-2002
			WO 0126702 A2	19-04-2001
			US 2004131753 A1	08-07-2004
			WO 0249535	A
AU 1634002 A	01-07-2002			
AU 1634202 A	01-07-2002			
AU 2249402 A	01-07-2002			
CA 2432156 A1	27-06-2002			
CA 2432159 A1	27-06-2002			
CA 2432164 A1	27-06-2002			
CN 1489513 A	14-04-2004			
CN 1599582 A	23-03-2005			
CN 1635861 A	06-07-2005			
EP 1353606 A2	22-10-2003			
EP 1355677 A2	29-10-2003			
WO 0249678 A2	27-06-2002			
WO 0249535 A2	27-06-2002			
WO 0249536 A2	27-06-2002			
JP 2004532665 T	28-10-2004			
JP 2004529673 T	30-09-2004			
JP 2005507464 T	17-03-2005			
MX PA03005551 A	24-10-2003			
MX PA03005552 A	24-10-2003			
US 2005137675 A1	23-06-2005			
US 2004053553 A1	18-03-2004			
EP 1377419 A2	07-01-2004			
EP 1377420 A2	07-01-2004			
EP 1377421 A2	07-01-2004			
WO 02074189 A2	26-09-2002			
WO 02074190 A2	26-09-2002			
WO 02074191 A2	26-09-2002			
JP 2004530054 T	30-09-2004			
JP 2004531652 T	14-10-2004			
JP 2004525272 T	19-08-2004			
US 2004096532 A1	20-05-2004			
US 2004096533 A1	20-05-2004			
US 2004094873 A1	20-05-2004			
US 2004030377 A1	12-02-2004			
US 2004054406 A1	18-03-2004			
EP 1300424	A	09-04-2003	US 2003077243 A1	24-04-2003
			EP 1300424 A1	09-04-2003
			JP 2003201313 A	18-07-2003
			US 2005079148 A1	14-04-2005

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 エリック・アナセン

デンマーク、デーコー - 4 0 0 0 ロスキレ、オステズ、レンネンス・クヴァルター 5 番

Fターム(参考) 4C060 MM24

4C167 AA07 AA55 AA56 AA58 BB06 BB09 BB12 BB13 BB16 BB28
BB30 BB39 BB40 BB52 BB70 CC09 EE03 HH17