

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5474831号
(P5474831)

(45) 発行日 平成26年4月16日 (2014.4.16)

(24) 登録日 平成26年2月14日 (2014.2.14)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 L 29/00	(2006.01)	A 6 1 L 29/00	W
A 6 1 L 27/00	(2006.01)	A 6 1 L 27/00	Q
A 6 1 M 25/10	(2013.01)	A 6 1 M 25/00	4 I O H
A 6 1 M 29/00	(2006.01)	A 6 1 M 29/00	
A 6 1 F 2/82	(2013.01)	A 6 1 F 2/82	

請求項の数 33 (全 37 頁)

(21) 出願番号	特願2010-546078 (P2010-546078)	(73) 特許権者	000109543
(86) (22) 出願日	平成21年2月6日 (2009.2.6)		テルモ株式会社
(65) 公表番号	特表2011-511675 (P2011-511675A)		東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目4番1号
(43) 公表日	平成23年4月14日 (2011.4.14)	(74) 代理人	100089060
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/033482		弁理士 向山 正一
(87) 国際公開番号	W02009/100394	(72) 発明者	石井 直樹
(87) 国際公開日	平成21年8月13日 (2009.8.13)		神奈川県伊勢原市東大竹138-6
審査請求日	平成24年1月23日 (2012.1.23)	審査官	▲高▼岡 裕美
(31) 優先権主張番号	61/027, 367		
(32) 優先日	平成20年2月8日 (2008.2.8)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生理活性物質管腔内制御送達用薬剤送達装置およびその作成方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生理活性物質管腔内制御送達用薬剤送達装置であって、
前記薬剤送達装置は、
近位端と、遠位端と、内側表面と、拡張時に前記管腔内面に接触する外側表面とを有し、
かつ、前記外側表面の一部が金表面層を用いて被覆された拡張部材と、
前記生理活性物質を含みかつ、金 - 硫黄 (Au - S -) 結合により前記金表面層に共有結合された生分解性基体と、
第1の端部と第2の端部とを有し、前記第1の端部が前記金表面層に接続された第1の導線と、
前記拡張部材の拡張時に前記管腔内面に接触せず、前記管腔内の体液と接触するように設けられた対電極と、
第1の端部と第2の端部とを有し、前記第1の端部が前記対電極に接続された第2の導線とを備え、さらに、
前記生理活性物質を含む前記生分解性基体の放出は、前記対電極から前記体液を介して前記金表面層に電流が流れることによる電流還元及び前記Au - S結合の切断によって開始されるものであることを特徴とする生理活性物質管腔内制御送達用薬剤送達装置。

【請求項2】

前記薬剤送達装置は、近位端と遠位端とを有する長尺挿入部材を備え、前記拡張部材は、前記長尺挿入部材の前記遠位端に取り付けられている請求項1に記載の薬剤送達装置。

【請求項 3】

前記生理活性物質を含む前記生分解性基体の放出は、前記拡張部材が拡張し、前記管腔内面に直接接触しているときに開始されるものである請求項 1 または 2 に記載の薬剤送達装置。

【請求項 4】

前記金表面層は、前記拡張部材が拡張しているときに前記管腔内面と直接接触する前記拡張部材の部分上のみ配置され、前記対電極は、前記金表面層に接近しかつ接触しないように、さらに、前記拡張部材が拡張しているときに前記管腔内面と直接接触しない部分上に配置され、前記第 1 の導線の前記第 2 の端部は、近位側において陽極に接続され、前記第 2 の導線の前記第 2 の端部は、近位側において陰極に接続されている請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の薬剤送達装置。

10

【請求項 5】

前記対電極は、前記長尺挿入部材の遠位部分に配置されている請求項 2 ないし 4 のいずれかに記載の薬剤送達装置。

【請求項 6】

少なくとも 1 つの絶縁層が、前記長尺挿入部材の前記近位側から遠位側まで構成されて、前記第 1 の導線を前記第 2 の導線から分離させている請求項 2 ないし 5 のいずれかに記載の薬剤送達装置。

【請求項 7】

前記拡張部材上の前記金表面層の表面積 / 対電極の全表面積の比は、1 以上である請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の薬剤送達装置。

20

【請求項 8】

前記薬剤送達装置は、前記対電極を 2 つ備えている請求項 1 ないし 7 のいずれかに記載の薬剤送達装置。

【請求項 9】

前記金表面層の表面積は、管腔内面に接触する前記拡張部材の表面積の少なくとも約 20 % より大である請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の薬剤送達装置。

【請求項 10】

前記生分解性基体の表面積は、前記金表面層の前記表面積の少なくとも約 20 % より大である請求項 1 ないし 9 のいずれかに記載の薬剤送達装置。

30

【請求項 11】

前記金表面層と前記対電極との間の最短距離は、0.01 mm ~ 100 mm である請求項 1 ないし 10 のいずれかに記載の薬剤送達装置。

【請求項 12】

前記第 1 及び第 2 の導線は、絶縁層により覆われている請求項 1 ないし 11 のいずれかに記載の薬剤送達装置。

【請求項 13】

前記金表面層は、0.05 ミクロン ~ 50 ミクロンの厚さを有する請求項 1 ないし 12 のいずれかに記載の薬剤送達装置。

【請求項 14】

硫黄原子を含む前記生分解性基体は、疎水性フラグメント及び親水性フラグメントに共有結合され、前記疎水性フラグメントは生理活性物質を含むか、又は、硫黄原子を含む前記生分解性基体は、親水性フラグメントに結合される疎水性フラグメントに共有結合され、前記親水性フラグメントはさらに疎水性フラグメントに結合され、前記疎水性フラグメントは生理活性物質を含む請求項 1 ないし 13 のいずれかに記載の薬剤送達装置。

40

【請求項 15】

前記疎水性フラグメントは、 $-C_{5-18}$ アルキレニル - であり、リンカーは、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(S)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NR^1C(O)O-$ 、 $-SC(O)O-$ 、 $-SC(O)S-$ 、 $-NR^1C(NR^1)O-$ 及び $-NR^1C(O)NR^1-$ によって構成されるグループから選択され、各 R^1 は

50

、独立してH又はC₁₋₃アルキルである請求項14に記載の薬剤送達装置。

【請求項16】

前記親水性フラグメントは、PAE、PCL、PLLA、PLA、PLGA、PHB、POE、ポリケタール、ポリアンヒドリド、ポリペプチド及びPAEによって構成されるグループから選択される生分解性高分子を含み、末端基は、-OH、-NH₂、-C(O)OH、-NCO、-SH及びビオチンとこれらのブロック共重合複合体とによって構成されるグループから選択される請求項14または15に記載の薬剤送達装置。

【請求項17】

前記親水性フラグメントは、生理活性物質を封入するナノ粒子、ナノ粒子状粒子、微粒子又は微粒子状粒子を形成する生分解性高分子を含む請求項14ないし16のいずれかに記載の薬剤送達装置。

10

【請求項18】

前記疎水性フラグメント及び前記親水性フラグメントは、 $-[-(C_{5-18}$ アルキレニル)_m-L-(CH₂CH₂O)_n-]_p-であり、Lは、-C(O)O-、-C(O)NH-、-OC(O)O-、-OC(S)O-、-OC(O)NH-、-NR¹C(O)O-、-SC(O)O-、-SC(O)S-、-NR¹C(NR¹)O-及び-NR¹C(O)NR¹-によって構成されるグループから選択されるリンカーであり、各R¹は、独立してH又はC₁₋₃アルキルであり、mは、1、2又は3であり、nは、1~90であり、pは、1~10である請求項14ないし17のいずれかに記載の薬剤送達装置。

【請求項19】

20

前記生理活性物質は、制がん剤、免疫抑制剤、抗高脂血症薬、ACE阻害薬、カルシウム拮抗薬、インテグリン阻害薬、抗アレルギー薬、抗酸化薬、GPIIb/IIIa拮抗薬、レチノイド、フラボノイド、カロテノイド、脂質改善薬、DNA合成阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、抗血小板薬、血管平滑筋抗増殖薬、抗炎症薬、生物材料、インターフェロン及びNO産生促進剤によって構成されるグループから選択される請求項1ないし18のいずれかに記載の薬剤送達装置。

【請求項20】

前記拡張部材は、冠動脈スキャフォールド又はバルーンである請求項1ないし19のいずれかに記載の薬剤送達装置。

【請求項21】

30

前記バルーン上の前記対電極の本体は、前記バルーンが拡張されているときに前記管腔内面に直接接触しない前記バルーンの近位側コーン部上に配置されている請求項20に記載の薬剤送達装置。

【請求項22】

前記バルーンの前記金表面層及び前記対電極に接続される前記導線の接合部は、前記長尺挿入部材の外側軸材料又は前記外側軸材料と混和性の材料により覆われている請求項20または21に記載の薬剤送達装置。

【請求項23】

前記拡張部材は、バルーンであり、前記金表面層のいかなる部分も前記バルーンの折畳み線上には存在しない請求項20ないし22のいずれかに記載の薬剤送達装置。

40

【請求項24】

前記拡張部材は、バルーンであり、前記金表面層は、断続的な矩形形状の金属からなる請求項20ないし23のいずれかに記載の薬剤送達装置。

【請求項25】

前記拡張部材は、バルーンであり、前記金表面層は、断続的な波形の金属からなる請求項20ないし24のいずれかに記載の薬剤送達装置。

【請求項26】

前記冠動脈スキャフォールドは、ステンレス鋼、プラチナ、チタン、タンタル、ニッケル-チタン、コバルト-クロム及びこれらの合金によって構成されるグループから選択される金属により製作されるか、又は、銅-亜鉛-アルミ-ニッケル、銅-アルミ-マンガ

50

ン、銅 - アルミ - ニッケル及びニッケル - チタン合金によって構成されるグループから選択される形状記憶合金又は超弾性合金により製作される請求項 20 に記載の薬剤送達装置。

【請求項 27】

前記拡張部材は、自己拡張式スキャフォールド又は形状記憶スキャフォールドである請求項 20 または 26 に記載の薬剤送達装置。

【請求項 28】

前記拡張部材には、連続的な金属が設けられている請求項 27 に記載の薬剤送達装置。

【請求項 29】

前記拡張部材には、連続的な金属が部分的に設けられている請求項 27 に記載の薬剤送達装置。

10

【請求項 30】

請求項 1 ないし 29 のいずれかに記載の生理活性物質管腔内制御送達用薬剤送達装置の作成方法であって、

前記作成方法は、拡張状態にある前記拡張部材の外側表面を金の層を用いて被覆する工程と、前記金の層を官能基及びチオール基からなる疎水性化合物と十分な時間にわたって接触させて前記疎水性化合物と前記金の層との間において金 - 硫黄 (Au - S) 結合を形成させる工程と、前記疎水性化合物の前記官能基を活性化基と十分な時間にわたって接触させて活性化された疎水性化合物を形成させる工程と、前記活性化された疎水性化合物を生理活性物質とアミン基とを含む親水性高分子と接触させて前記基体を形成させる工程と

20

【請求項 31】

前記拡張部材の前記外側表面の前記被覆は、塗布、ピペッティング、インクジェット成膜又は化学蒸着によって行なわれる請求項 30 に記載の薬剤送達装置の作成方法。

【請求項 32】

前記生理活性物質を含む前記親水性高分子は、ナノ粒子、微粒子、ナノ粒子又は微粒子を形成している請求項 30 または 31 に記載の薬剤送達装置の作成方法。

【請求項 33】

前記活性化された疎水性化合物と前記基体とは、自己組織化単分子層 (SAM) を形成する請求項 30 ないし 32 のいずれかに記載の薬剤送達装置の作成方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置に関し、特に管腔内、例えば血管を介して体内に挿入されて、治療のために生物学的生理活性物質を局所的に放出する装置に関する。

【背景技術】

【0002】

薬剤溶出ステントは、血管狭窄等の治療に広く用いられている。薬剤溶出ステントは、血管の狭窄部を拡張するとともに、さらにまた再狭窄を予防する微量の薬剤を放出し、この目的のためにステントは薬剤により被覆された表面を有する。しかしながら、薬剤溶出ステントは遅発性血栓症を引き起こすことが知られており、このようなステントを埋め込まれた患者は、二剤を併用しての抗血小板療法を長期間にわたって受けなければならない。また、最近では、より軽度の非狭窄性血管に形成されるバルネラブルプラークが、突然死及び血管の完全閉塞の原因として注目を集めている。バルネラブルプラークは、狭窄性ではないため、ステントを用いる治療は適切ではなく、カテーテルによる局所的な治療薬の投与が研究されてきたが、薬剤放出期間が短いこと、薬剤が血流中に失われてしまうこと、カテーテルを患者の体内に導入していくときの外傷とにより、所望の効果が得られないという点で問題がある。この処理では薬剤を患者の体内に放出する際、その薬剤が血流中に失われてしまうことになる。

40

50

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】「生体分子及びナノ粒子の電気化学的計画性放出 (Electrochemically Programmed Release of Biomolecules and Nanoparticles)」、ナノレターズ (Nano Letters)、ACS、第6巻、第6号、pp. 1250 ~ 1252 (2006年)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本出願のひとつの実施形態によれば、管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置であって、管腔に挿入するために長尺化された挿入部材と；該挿入部材の遠位部分に形成されるとともに半径方向に拡張可能である拡張部材と；該拡張部材の外側表面の少なくとも一部分上の極度に薄い金 (Au) からなる層とからなり、該外側表面の少なくとも一部分に、生物学的生理活性物質からなる物質がSH基とAu層との共有結合 (Au-S-) を介して結合され、該層に電氣的に接続される電極と、該電極に接続されて挿入部材の近位側に延在する電線とを更に有し、拡張部材が拡張され、かつ管腔内表面に密着した状態での電線への通電によるAu-S共有結合の切断の結果として、共有結合により結合された物質が放出される管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

1つの実施形態において、管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置であって、管腔に挿入するために長尺化された挿入部材と；該挿入部材の遠位側に形成されるとともに半径方向に拡張可能である拡張部材と；該拡張部材の外側表面の少なくとも一部分上の極度に薄い金 (Au) からなる層と、該外側表面の少なくとも一部分にSH基とAu層との共有結合 (Au-S-) を介して結合される生物学的生理活性物質からなる物質と；該層に電氣的に接続される電極と；該電極に接続されて挿入部材の近位側に延在する電線とからなり、拡張部材が拡張され、かつ管腔内表面に密着した状態での電線への通電によるAu-S共有結合の切断の結果として、共有結合により結合された物質が放出される管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置を提供するものである。また他の実施形態において、生物学的生理活性物質は、薬剤と細胞と遺伝子とたんぱく質との少なくとも1つである、上記の実施形態に従った管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置を提供する。1つの形態において、生物学的生理活性物質が、拡張部材の該表面上において生分解性材料と共にナノ粒子又は微粒子状態で存在する、上記に従った管腔局所生物学的生理活性物質輸送装置を提供する。1つの形態においては、生物学的生理活性物質が、拡張部材の外側表面上において非生分解性材料と共に微粒子状態で存在する、上記に従った管腔局所生物学的生理活性物質輸送装置。また他の形態において、拡張部材がバルーンである、上記の実施形態に従った管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置を提供する。また他の形態において、拡張部材は、形状記憶合金からなる、上記の実施形態に従った管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置。また他の形態において、拡張部材は、生物学的生理活性物質の放出後に収縮可能であり、かつ生物学的生理活性物質の放出後に収縮可能かつ体内から取り出されうる、上記の実施形態に従った管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置。

【0006】

1つの実施形態において、生理活性物質管腔内制御送達用薬剤送達装置において、近位端及び遠位端と内側表面及び外側表面とを含む拡張部材であって、拡張部材の外側表面の一部が金表面層を用いて被覆された拡張部材と；生理活性物質を含む生分解性基体であって、金表面層に金-硫黄 (Au-S-) 結合により共有結合される生分解性基体と；第1の端部と第2の端部とを有する導線であって、第1の端部は金表面層に接続され、金表面層に電流を通すように構成される導線とからなり；生理活性物質を含む基体の制御送達及び放出は、電流還元及びAu-S結合の切断によって開始される管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置を提供する。ある一定の形態において、基体は、非生分解性である。

10

20

30

40

50

また他の実施形態において、生理活性物質管腔内制御送達用薬剤送達装置において：近位端と遠位端とを有する長尺挿入部材と；近位端及び遠位端と内側表面及び外側表面とを含む拡張部材であって、長尺挿入部材の遠位端に取り付けられ、拡張部材の外側表面の一部分が金表面層を用いて被覆された拡張部材と；生理活性物質を含む生分解性基体であって、金表面層に金 - 硫黄 (Au - S -) 結合により共有結合された生分解性基体と；第 1 の端部と第 2 の端部とを有する導線であって、第 1 の端部は金表面層に接続され、金表面層に電流を通すように構成される導線とからなり；生理活性物質を含む基体の制御送達及び放出は、電流還元及び Au - S 結合の切断によって開始される管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置を提供する。

【 0 0 0 7 】

また他の実施形態において、管腔内表面への生理活性物質管腔内制御送達用薬剤送達装置において：近位端と遠位端とを有する長尺挿入部材と；近位端及び遠位端と内側表面及び外側表面とを含む拡張部材であって、長尺挿入部材の遠位端に取り付けられ、拡張部材の外側表面の一部分が金表面層を用いて被覆された拡張部材と；生理活性物質を含む生分解性基体であって、金表面層に金 - 硫黄 (Au - S -) 結合により共有結合された生分解性基体と；第 1 の端部と第 2 の端部とを有する第 1 の導線であって、第 1 の端部は金表面層に接続され、金表面層に電流を通すように構成される第 1 の導線と；第 1 の端部と第 2 の端部とを有する第 2 の導線であって、第 1 の端部は対電極に接続され、対電極に電流を通すように構成される第 2 の導線と；生理活性物質を含む基体の制御送達及び放出は、拡張部材が管腔内表面に直接接触しているときに開始されるとともに、電流還元及び Au - S 結合の切断によって開始される管腔内表面への管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置を提供する。1つの形態において、金表面層は、拡張部材が拡張されているときに管腔内表面に直接接触する拡張部材部分上のみ配置され；対電極の少なくとも一部分は、拡張部材が拡張されているときに管腔内表面と直接接触しない部分上に配置され；第 1 の導線の第 2 の端部は近位側において陽極に接続され；第 2 の電極の第 2 の端部は近位側において陰極に接続され、生理活性物質を含む基体の制御送達及び放出は、拡張部材が管腔内表面に直接接触しているときに開始されるとともに、装置の近位側からの電流還元及び Au - S 結合の切断によって開始される。

上記の装置のまた他の形態において、拡張部材は、冠動脈スキャフォールド又はバルーンである。また他の形態において、冠動脈スキャフォールド又はバルーンの外側表面は、金表面層を用いて被覆される。また他の形態において、バルーン上の対電極本体は、バルーンが拡張されているときに管腔内表面に直接接触しないバルーンの近位側コーン部に配置される。また他の形態において、バルーン上の金表面層及び対電極に接続される導線の接合部は、長尺挿入部材の外側軸材料又は外側軸材料と混和性の材料により覆われる。また他の形態において、対電極は、長尺挿入部材の遠位部分に配置される。さらに他の形態において、少なくとも1つの絶縁層が、長尺挿入部材の近位側から遠位側まで形成されて、第 1 の導線を第 2 の導線から分離させる。上記の装置のまた他の形態において、拡張部材上の金表面層の表面積 / 対電極の全表面積の比は、1未満である。上記の装置の特定の形態において、拡張部材は、冠動脈スキャフォールド又はバルーンである。また他の形態において、冠動脈スキャフォールド又はバルーンの外側表面は、金表面層を用いて被覆される。さらに他の形態において、拡張部材はバルーンであり、金表面層のいかなる部分もバルーンの折畳み線上に存在しない。装置のまた他の形態において、金表面層の表面積は、管腔内表面に接触する拡張部材の表面積の少なくとも約 20% よりも大きい。上記の特定の形態において、生分解性基体の表面積は、金表面層の表面積の少なくとも約 20% よりも大きい。装置のさらに他の形態において、装置は、さらに、第 1 の端部と第 2 の端部とを有する第 2 の導線であって、第 1 の端部が対電極に接続される第 2 の導線を含む。さらに別の形態において、対電極の一部分は、体液に直接接触する。装置のさらに他の形態において、金表面層と対電極との間における最短距離は、0.01mm ~ 100mm である。また他の形態において、第 1 及び第 2 の導線は、絶縁層により覆われる。特定の形態において、冠動脈スキャフォールドは、ステンレス鋼、プラチナ、チタン、タンタル、ニッ

10

20

30

40

50

ケル - チタン、コバルト - クロム及びこれらの合金によって構成されるグループから選択される金属により製作されるか、又は銅 - 亜鉛 - アルミ - ニッケル、銅 - アルミ - マンガン、銅 - アルミ - ニッケル及びニッケル - チタン合金によって構成されるグループから選択される形状記憶合金又は超弾性合金により製作される。さらに他の形態において、金表面層は、0.05ミクロン～0.50ミクロンの厚さを有する。また他の形態において、金表面層は、約0.05ミクロン又は約50ミクロン又は0.1～20ミクロン又は0.1～10ミクロンである。

【0008】

上記の装置のまた他の形態において、硫黄原子を含む生分解性基体は、疎水性フラグメント及び親水性フラグメントに共有結合され、疎水性フラグメントは、生理活性物質を含むか；又は、硫黄原子を含む生分解性基体は、親水性フラグメントに結合される疎水性フラグメントに共有結合され、親水性フラグメントはさらに生理活性物質を含む疎水性フラグメントに結合される。上記の1つの形態において、疎水性フラグメントは、 $-C_{5-18}$ アルキレニル-であり、リンカーは、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(S)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NR^1C(O)O-$ 、 $-SC(O)O-$ 、 $-SC(O)S-$ 、 $-NR^1C(NR^1)O-$ 及び $-NR^1C(O)NR^1-$ によって構成されるグループから選択され、各 R^1 は、独立してH又は C_{1-3} アルキルである。また他の形態において、親水性フラグメントは、PAE、PCL、PLLA、PLA、PLGA、PHB、POE、ポリケタール、ポリアンヒドリド、ポリペプチド及びPAEによって構成されるグループから選択される生分解性高分子を含み、末端基は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NCO$ 、 $-SH$ 及びビオチンとこれらのブロック共重合複合体とによって構成されるグループから選択される。1つの形態において、用いられうる特定の高分子は、PAE（ポリアミドエステル）、PCL（ポリ（ ϵ -カプロラクトン））、PLLA（ポリ（L-ラクチド））、PGA（ポリグリコール酸又はポリグリコリド）、PLA（ポリ（D、L-乳酸）及びポリ乳酸）、PHB（ポリヒドロキシ酪酸）、POE（ポリオルトエステル）、ポリケタール、ポリアンヒドリド、ポリペプチド及びPAE（ポリ（ α -アミノエステル））とこれらの複合体とを含む。上記の1つの形態において、親水性フラグメントは、生理活性物質を封入するナノ粒子、ナノ顆粒状粒子、微粒子又は微顆粒状粒子を形成する生分解性高分子を含む。1つの形態において、生理活性物質は、高分子中に吸収、包埋及び/又は封入されうる。また他の形態において、生理活性物質は、共有結合、非共有結合、生分解性結合、水素結合、ファンデルワールス相互作用又は静電相互作用により、高分子に固定化される。

【0009】

上記の特定の形態において、疎水性フラグメント及び親水性フラグメントは、 $-[- (C_{5-18}$ アルキレニル) $_m - L - (CH_2CH_2O)_n -]_p -$ であり、Lは、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(S)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NR^1C(O)O-$ 、 $-SC(O)O-$ 、 $-SC(O)S-$ 、 $-NR^1C(NR^1)O-$ 及び $-NR^1C(O)NR^1-$ によって構成されるグループから選択されるリンカーであり、各 R^1 は、独立してH又は C_{1-3} アルキルであり、mは、1、2又は3であり、nは、1～90であり、pは、1～10である。上記の装置の特定の形態において、生理活性物質は、制がん剤、免疫抑制剤、抗高脂血症薬、ACE阻害薬、カルシウム拮抗薬、インテグリン阻害薬、抗アレルギー薬、抗酸化薬、GPIIb/IIIa拮抗薬、レチノイド、フラボノイド、カロテノイド、脂質改善薬、DNA合成阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、抗血小板薬、血管平滑筋抗増殖薬、抗炎症薬、生物材料、インターフェロン及びNO産生促進剤によって構成されるグループから選択される。1つの形態において、生理活性物質は、実質的に水溶性物質又は水溶性薬物である。生理活性物質は、抗血栓薬、抗増殖薬、抗炎症剤、平滑筋細胞遊走抑制剤及び再狭窄抑制剤を含みうる。特定の生理活性物質は、パクリタキセル、シロリムス、シンバスタチン及びラバマイシンを含む。ある特定の形態において、生理活性物質の全負荷量は、1,000 μ g、1～250 μ g、1～100 μ g、1～50 μ g、1～25 μ g、1～10 μ g又は約5 μ gであってよく

10

20

30

40

50

、その投与量は、薬剤の性質と生理活性とによる。用量の計算は、当業者にはすでに周知である。上記の装置のまた他の形態において、拡張部材は、自己膨張可能なスキャフォールド又は形状記憶スキャフォールドである。1つの形態において、拡張部材は、連続的な金属を周方向に設けられる。また他の形態において、拡張部材は、連続的な金属を部分的に設けられる。上記の装置の特定の形態において、拡張部材は、バルーンであり、金表面層は、断続的な矩形形状の金属からなる。さらに他の形態において、拡張部材は、バルーンであり、金表面層は、断続的な波形の金属からなる。

【0010】

また他の実施形態において、生理活性物質を管腔内表面に薬剤送達装置を用いて制御送達する方法であって、装置は、近位端と遠位端とを有する長尺挿入部材と；近位端及び遠位端と内側表面及び外側表面とを含む拡張部材であって、拡張部材の近位端が長尺挿入部材の遠位端に取り付けられ、拡張部材の表面の一部が金表面層を用いて被覆された拡張部材と；生理活性物質を含む生分解性基体であって、金表面層に金-硫黄(Au-S)結合により共有結合された生分解性基体と；第1の端部と第2の端部とを有する導線であって、第1の端部は金表面層に接続され、金表面層に電流を通すように構成される導線とからなり、生理活性物質を含む基体の制御送達及び放出は、電流還元及びAu-S結合の切断によって開始されるものであり、前記方法は、装置を管腔内に挿入するとともに、拡張部材が管腔内表面の所望の領域に位置するまで装置を前進させる工程と；拡張部材を膨張させて、拡張部材の外側表面を血管壁に接触させる工程と；Au-S結合の電流還元及び切断に十分な電流を導線に通すとともに、生理活性物質を含む生分解性基体を制御期間にわたって放出する工程とからなる方法を提供する。1つの形態において、制御期間は、0.1~120秒又は5~30秒、10~20秒又は1~10秒、1~20秒、1~30秒又は30~60秒、40~60秒又は50~60秒である。1つの形態において、生理活性物質を含む基体の装置からの放出は、低電流で行なわれうる。電流は、生物学的に安全なレベルで生じうる。基体の放出は、所望のレベル、量で薬剤が放出されるように電気化学的にプログラムされた方法を用いて行なわれうる。基体の放出は、生理活性物質を所望の濃度で供給するようにプログラムされうる。金属からの基体の計画的放出は、所望の時間量にわたって約-1.5V(対Ag/AgCl)のバイアスをかけられうる。その内容全体を本明細書に引用したものとする「生体分子及びナノ粒子の電気化学的計画的放出(Electrochemically Programmed Release of Biomolecules and Nanoparticles)」、ナノレターズ(Nano Letters)、ACS、第6巻、第6号、pp.1250~1252(2006年)を参照されたい。上記の方法の特定の形態において、その方法は、さらに、拡張部材を収縮させるとともに、装置を管腔から抜去する工程を含む。1つの形態において、拡張部材は、冠動脈スキャフォールド又はバルーンである。また他の形態において、管腔の領域は、バルネラブルプラークからなる。また他の形態において、硫黄原子を含む生分解性基体は、疎水性フラグメント及び親水性フラグメントに共有結合され、疎水性フラグメントは、生理活性物質を含むか、又は、硫黄原子を含む生分解性基体は、親水性フラグメントに結合される疎水性フラグメントに共有結合され、親水性フラグメントは、さらに、生理活性物質を含む疎水性フラグメントに結合される。上記の方法の特定の形態において、疎水性フラグメントは、-C₅₋₁₈アルキレニル-であり、リンカーは、-C(O)O-、-C(O)NH-、-OC(O)O-、-OC(S)O-、-OC(O)NH-、-NR¹C(O)O-、-SC(O)O-、-SC(O)S-、-NR¹C(NR¹)O-及び-NR¹C(O)NR¹-によって構成されるグループから選択され、各R¹は、独立してH又はC₁₋₃アルキルである。また他の形態において、親水性フラグメントは、PAE、PCL、PLLA、PLA、PLGA、PHB、POE、ポリケタール、ポリアンヒドリド、ポリペプチド及びPAEによって構成されるグループから選択される生分解性高分子を含み、末端基は、-OH、-NH₂、-C(O)OH、-NCO、-SH及びビオチンとこれらのブロック共重合複合体とによって構成されるグループから選択される。用いられうる特定の高分子は、PAE(ポリアミドエステル)、PCL(ポリ(ε-カプロラクトン))、PLLA(ポリ(L-ラクチド))、PGA(ポリグリコー

10

20

30

40

50

ル酸又はポリグリコリド)、PLA(ポリ(D、L-乳酸)及びポリ乳酸)、PHB(ポリヒドロキシ酪酸)、POE(ポリオルトエステル)、ポリケタール、ポリアンヒドリド、ポリペプチド及びPAE(ポリ(-アミノエステル))とこれらの複合体とを含む。上記の方法のまた他の形態において、親水性フラグメントは、生理活性物質を封入するナノ粒子、ナノ顆粒状粒子、微粒子又は微顆粒状粒子を形成する生分解性高分子を含む。特定の形態において、疎水性フラグメント及び親水性フラグメントは、 $-[-(C_{5-18}$ アルキレニル) $_m-L-(CH_2CH_2O)_n-]_p-$ であり、Lは、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(S)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NR^1C(O)O-$ 、 $-SC(O)O-$ 、 $-SC(O)S-$ 、 $-NR^1C(NR^1)O-$ 及び $-NR^1C(O)NR^1-$ によって構成されるグループから選択されるリンカーであり、各 R^1 は、独立してH又は C_{1-3} アルキルであり、mは、1、2又は3であり、nは、1~100であり、pは、1~10である。ある特定の形態において、nは1~10か、1~20か、10~30か、20~50である。ある特定の形態において、PEGは、約Mw60~5,400の分子量を有する。上記のまた他の形態において、生理活性物質は、制がん剤、免疫抑制剤、抗高脂血症薬、ACE阻害薬、カルシウム拮抗薬、インテグリン阻害薬、抗アレルギー薬、抗酸化薬、GPIIb/IIIa拮抗薬、レチノイド、フラボノイド、カロテノイド、脂質改善薬、DNA合成阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、抗血小板薬、血管平滑筋抗増殖薬、抗炎症薬、生物材料、インターフェロン及びNO産生促進剤によって構成されるグループから選択される。

10

【0011】

20

また他の実施形態において、基体を有する拡張部材を含む薬剤送達装置の作成方法において、拡張状態にある拡張部材の外側表面を金の層を用いて被覆する工程と；金の層を官能基とチオール基とからなる疎水性化合物と十分な時間にわたって接触させて疎水性化合物と金の層との間において金-硫黄(Au-S)結合を形成させる工程と；疎水性化合物の官能基を活性化基と十分な時間にわたって接触させて活性化された疎水性化合物を形成させる工程と；活性化された疎水性化合物を生理活性物質とアミン基とからなる親水性高分子と接触させて基体を形成させる工程とからなる、基体を有する拡張部材を含む薬剤送達装置の作成方法を提供する。この方法の1つの形態において、拡張部材は、カテーテルに固定された冠動脈スキャフォールド又は冠動脈バルーンである。また他の形態において、拡張部材の外側表面の被覆は、塗布、ピペッティング、インクジェット成膜又は化学蒸着によって行なわれる。さらに他の形態において、生理活性物質を含む親水性高分子は、ナノ顆粒、微顆粒、ナノ粒子又は微粒子を形成する。上記の方法の特定の形態において、活性化された疎水性化合物と基体とは、自己組織化単分子層(SAM)を形成する。

30

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1aないし図1dは、第1の電極設計を有するバルーンカテーテルの実施形態の一例を示す図である。

【図2】図2aないし図2dは、第2の電極設計を有するバルーンカテーテルの実施形態の一例を示す図である。

【図3】図3aないし図3cは、第3の電極設計を有するバルーンカテーテルの一例を示す図である。

40

【図4】図4aないし図4dは、第4の電極設計を有するバルーンカテーテルの一例を示す図である。

【図5】図5aないし図5dは、第1のバルーン及び導線が外側軸内に埋設される外側軸構成に従ったバルーンカテーテルの実施形態の一例を示す図である。

【図6】図6aないし図6dは、第1のバルーン及び導線が外側軸の外側に沿って延在する外側軸構成に従ったバルーンカテーテルの実施形態の一例を示す図である。

【図7】図7aおよび図7bは、第2のバルーン及び導線が外側軸内に埋設される外側軸構成に従ったバルーンカテーテルの実施形態の一例を示す側面斜視断面図である。

【図8】図8aおよび図8bは、第2のバルーン及び導線が内側軸の外側に沿って螺旋形

50

態をとる外側軸構成に従ったバルーンカテーテルの実施形態の一例を示す側面斜視断面図である。

【図9】図9 aないし図9 fは、バルーンカテーテルの実施形態のさまざまな例に従って導線を金及び対電極に融着させうる方法の例を示す図である。

【図10】図10 aないし図10 dは、第1の自己膨張式スキャフォールド設計に従ったオーバー・ザ・ワイヤー式のステント送達カテーテルの一例を示す図である。

【図11】図11 aないし図11 dは、第1の自己膨張式スキャフォールド設計に従ったラピッドエクステンジ式のステント送達カテーテルの一例を示す図である。

【図12】図12 aないし図12 dは、第2の自己膨張式スキャフォールド設計に従ったオーバー・ザ・ワイヤー式のステント送達カテーテルの一例を示す図である。

【図13】図13 aおよび図13 bは、ステント送達カテーテルの実施形態の一例を示す側面斜視図である。

【図14】図14 aないし図14 cは、ステント送達カテーテルの実施形態に用いられる形状記憶スキャフォールドの図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本明細書において用いられる場合、「生物学的生理活性物質」又は「生理活性物質」は、薬剤と細胞と遺伝子とたんぱく質とを含みうる。特に、非限定的な生理活性物質は、再狭窄を治療又は防止する治療薬を含みうるとともに、抗血小板剤、抗凝固剤、抗フィブリン剤、抗炎症剤、抗血栓剤及び抗増殖薬を含みうる。その他の非限定的な生理活性物質として、増殖因子、スタチン、毒素、抗菌剤、鎮痛剤、代謝拮抗剤、血管作用薬、血管拡張剤、プロスタグランジン、ホルモン、トロンビン抑制物質、酵素、オリゴヌクレオチド、核酸、アンチセンス、たんぱく質、抗体、抗原、ビタミン、免疫グロブリン、サイトカイン、心血管治療薬、内皮細胞、抗生剤、化学療法剤、抗酸化剤、リン脂質、コルチコステロイド、ヘパリン、ヘパリン類似物質、アルブミン、グロブリン、パクリタキセル及びヒアルロン酸とこれらのあらゆる複合体、が挙げられる。

【0014】

本明細書において用いられる場合、「リンカー」は、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(S)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NR^1C(O)O-$ 、 $-SC(O)O-$ 、 $-SC(O)S-$ 、 $-NR^1C(NR^1)O-$ 及び $-NR^1C(O)NR^1-$ によって構成されるグループから選択されうるL基を指し、各 R^1 は、独立してH又は C_{1-3} アルキルであるか、又は本明細書に記載のとおりである。リンカーは、疎水性フラグメント又は疎水性フラグメントと親水性フラグメントとを連結又は接続するカルボニル系官能基(すなわち $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)NR^1-$ 等)である。従って、疎水基及び/又は親水基の末端にあるとともに、リンカーに接続する特定の原子(すなわちO、N又はS)によって、上記のリンカー基の一部をなすものとして明確に示される酸素、窒素又は硫黄原子は、存在することも又は存在しないこともある。すなわち、リンカーは、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(S)-$ 及び $-C(O)NR^1-$ とも表されうる。

【0015】

本明細書において用いられる場合、「ステント」又は「スキャフォールド」(本明細書において互換的に用いられる)は、拡張部材であってよく、スキャフォールドは、薬剤溶出型バルーンを用いるPTCA術又はバルーン血管形成術と同様の形態で用いられうる。スキャフォールドを用いるPTCA術は、バルーンが先端に設けられたカテーテル等の細管を鼠径部の動脈から心臓の動脈の所定の位置まで通すことによって行なわれる。次に、スキャフォールドが拡張又は膨張されて、プラークを圧迫するとともに、狭窄した冠動脈を拡張(拡幅)して、血液がより容易に流れうるようにする。本明細書に開示のように、生理活性物質の制御送達は、この手順を用いて行なわれうる。スキャフォールドは、形状記憶合金により製作されうる。一旦手順が完了すると、スキャフォールドは、カテーテルと一緒に動脈から抜去されうる。スキャフォールドは、部分的に金属材料により製作され

10

20

30

40

50

うる。このような金属材料の非限定的な例は、ステンレス鋼、プラチナ、チタン、タンタル、ニッケル - チタン、コバルト - クロム及びこれらの合金を含む。

【 0 0 1 6 】

「基体」は、金表面に結合して硫黄 - 金 (S - A u) 結合を形成するチオール基からなる化合物を指す。基体は、さらに、 P E G 基又はポリペプチド重合体等の親水性成分に連結又は結合される C_{5 - 18} アルキル基等の疎水性リンカー又は疎水鎖を含みうる。基体は、さらに、 S - A u 結合の切断時における金表面からの基体の制御放出中に送達される生理活性物質を含みうる。

【 0 0 1 7 】

(カテーテル装置)

本発明は、カテーテル及びステント又はその他の薬剤送達装置システムに適用されうる。これらの図の大部分に示されるカテーテルは、バルーン又はステント送達カテーテルである。しかし、カテーテルは、多数の異なる種類の血管内又は非血管内カテーテルのいずれか1つであってよいことが理解されうる。当業者は、多数の実施形態に適する異なる種類のカテーテルを熟知していよう。

【 0 0 1 8 】

本発明の実施形態において、バルーン 1 1 0 と、内側軸 1 3 0 と、外側軸 1 4 0 と、金電極導線 1 5 6 を有する金電極 1 5 0 と、対電極導線 1 6 6 を有する対電極 1 6 0 と、放射線不透過性マーカーバンド 1 6 5 とからなるバルーンカテーテル 1 0 0 は、上記の薬剤送達システムと一緒に用いられる。

【 0 0 1 9 】

さまざまな電極設計がバルーンカテーテル 1 0 0 において用いられうるが、4種類について説明する。図 1 ~ 4 の以下の全ての電極設計において、バルーン 1 1 0 は、外側軸 1 4 0 の外側において広げられて示されている。バルーン 1 1 0 は、近位側テーパー部分と非テーパー中間部分と遠位側テーパー部分とを有する。電流は、カテーテルの近位端付近の電流源から対電極導線 1 6 6 を介して、一部分がバルーン 1 1 0 上に配置される対電極 1 6 0 へと流れる。好ましくは、対電極 1 6 0 が容易に血液又は体液に接触しうることが保証されるように対電極 1 6 0 は、バルーン 1 1 0 の近位側テーパー部分上に配置される。以下に示される電極設計では、2つの対電極 1 6 0 が、バルーン 1 1 0 の外側表面に向かい合った状態が示されるが、より多くの対電極 1 6 0 (又はただ一つの対電極 1 6 0) が用いられてもよいことを理解されたい。次に、電流は、対電極 1 6 0 から血液又は体液を介してバルーン 1 1 0 上に配置される金電極 1 5 0 へと流れる。電流が人体内に流れ込むことを避けるために、対電極 1 6 0 は、対電極 1 6 0 と金電極 1 5 0 とを互いに実際に接触させることなく金電極 1 5 0 に可能な限り接近して配置されるべきである。好ましくは、対電極 1 6 0 と金電極 1 5 0 との互いに最も接近した部分間における距離は、0.01 mm ~ 1.00 mm である。金電極 1 5 0 は、実質的に金により製作されるか、又は少なくとも金薄膜を積層された導電板からなる。金電極 1 5 0 は、バルーン 1 1 0 の外側面上に周方向に配置される。金電極 1 5 0 は、上記の生理活性物質を含む。対電極 1 6 0 は、金電極 1 5 0 に対して正の電荷を持つ。金電極導線 1 5 6 を用いて、カテーテルの近位端において回路が完成される。導線 1 5 6 及び 1 6 6 は、漏電を防ぐために、絶縁体により可能な限り十分に覆われるべきである。放射線不透過性マーカーバンド 1 6 5 は、バルーン 1 1 0 の遠位側の外側に配置されて示されている。

【 0 0 2 0 】

図 1 a 及び 1 b に、第 1 の電極設計を有するバルーンカテーテル 1 0 0 の遠位側の 2 つの平面斜視図が示されている。バルーンカテーテル 1 0 0 の 2 つの平面斜視図は、垂直な角度から取られている。これらの平面斜視図の点線 I - I の右側の部分は、バルーンカテーテル 1 0 0 の長手に延在する導線 1 5 6 及び 1 6 6 を示す、外側軸 1 4 0 の断面図である。図 1 a は、バルーンカテーテル 1 0 0 の金電極 1 5 0 の構成に重点を置いた平面斜視図である。金電極 1 5 0 は、バルーン 1 1 0 のまわりにおいて周方向に配置されるとともに、矩形の棒形状を有する。金電極 1 5 0 により覆われるバルーン 1 1 0 の外側の表面積

10

20

30

40

50

が大きければ大きいほど、周囲の管腔内面への薬剤分布範囲は大きくなる。電極 156 は、概してバルーン 110 の全周のまわりにおいて断続的であるが均等に配置される。導線 156 は、これらの金電極 150 に、好ましくははんだにより接続されるとともに、外側軸 140 の中に埋設されて、バルーンカテーテル 100 の近位及び遠位端間において延在する。図 1 b は、バルーン 110 の外側に沿って周方向に配置される金電極 150 を対電極 160 との関係で示す図である。対電極 160 は、バルーン 110 の近位端上にある。対電極導線 166 は、外側軸内に埋設されるとともに、対電極 160 からバルーンカテーテル 100 の近位端の方へと延在して示されている。図 1 c は、図 1 a 及び 1 b の点線 I - I に沿ったカテーテル全体の例証的な断面図である。金電極 150 は、バルーン 110 の外側に沿って配置されて示されている。導線 156 は、外側軸 140 内に埋設されて示されている。2 つの対電極 160 は、バルーン 110 の外側表面の対向する側に配置されて示されている。バルーン 110 の外側の近位端上の対電極の部分は、バルーン 110 の外側の金電極の方へと延在するが、実際に金電極 150 に接触するわけではない。図 1 d は、バルーン 110 がバルーンカテーテル 100 の内側において折り畳まれるときのバルーン 110 の 2 つの選択可能な折り畳みパターンを示す断面図である。一方の図は、3 つの部分に折り畳まれたバルーン 110 を示す。他方の図は、4 つの部分に折り畳まれたバルーン 110 を示す。好ましくは、上記の薬剤送達システムを設けられる金電極 150 は、短絡を防ぐために、折り畳まれたバルーン 110 の折り目上には配置されない。

【 0 0 2 1 】

図 2 a ~ 2 d は、本発明のバルーンカテーテル 100 の実施形態の遠位端における電極設計のまた他の例を示す図である。図 2 a 及び 2 b に、第 2 の電極設計を有するバルーンカテーテル 100 の 2 つの平面斜視図が示されている。バルーンカテーテル 100 のこれらの 2 つの平面斜視図は、垂直な角度から取られている。これらの平面斜視図の点線 I I - I I の右側の部分は、バルーンカテーテル 100 の長手に延在する導線 156 及び 166 を示す、外側軸 140 の断面図である。バルーン 110 上において周方向に配置される全ての金電極 150 が外側軸 140 内に延在する部分を有する代わりに、1 つの金電極 150 のみが、このような延在部分を有する。この部分は、金電極導線 156 に電氣的に接続される。全ての金電極 150 は、互いに直列に接続される。図 2 c は、図 2 a 及び 2 b の点線 I I - I I におけるバルーンカテーテル 100 全体の断面図である。図 2 d は、バルーン 110 がバルーンカテーテル 100 の内側において折り畳まれるときのバルーン 110 の 2 つの選択可能な折り畳みパターンを示す断面図である。

【 0 0 2 2 】

図 3 a ~ 3 c は、本発明のバルーンカテーテル 100 の実施形態の近位端における電極設計のまた他の例を示す図である。図 3 a 及び 3 b に、第 3 の電極設計を有するバルーンカテーテル 100 の 2 つの平面斜視図が示されている。バルーンカテーテル 100 のこれらの 2 つの平面斜視図は、垂直な角度から取られている。これらの平面斜視図の点線 I I I - I I I の右側の部分は、バルーンカテーテル 100 の長手に延在する導線 156 及び 166 を示す、外側軸 140 の断面図である。本例の導線システムは、図 1 a ~ 1 d の例と同様である。ただし、バルーン 110 の外側に沿って周方向に配置される金電極 150 の形状は異なる。矩形の棒形状の代わりに、金電極 150 は、波線形状を有する。これらの波線形状の電極は、バルーン表面がより高い可撓性を有することを可能にするとともに、バルーンがより滑らかに血管を介して移動することを可能にする。図 3 c は、バルーン 110 がバルーンカテーテル 100 の内側において折り畳まれるときのバルーン 110 の 2 つの選択可能な折り畳みパターンを示す断面図である。

【 0 0 2 3 】

図 4 a ~ 4 d は、本発明のバルーンカテーテル 100 の実施形態の遠位端における電極設計のまた他の例を示す図である。図 4 a 及び 4 b に、第 4 の電極設計を有するバルーンカテーテル 100 の 2 つの平面斜視図が示されている。これらの平面斜視図の点線 I V - I V の右側の部分は、バルーンカテーテル 100 の長手に延在する導線 156 及び 166 を示す、外側軸 140 の断面図である。バルーンカテーテル 100 のこれらの 2 つの平面

10

20

30

40

50

斜視図は、垂直な角度から取られている。本例の導線システムは、図 1 a ~ 1 d の例と同様である。矩形の棒形状の金電極 150 は、図 1 において用いられたものより幅狭であり、それにより多数の金電極がバルーン 110 のまわりにおいて周方向に配置される。その結果として、より多数の導線が金電極 150 から外側軸 140 の壁を介して延在する。図 4 c は、図 4 a 及び 4 b の点線 I V - I V におけるカテーテル全体の断面図である。より多数の金電極 150 がはっきりと示されている。図 4 d は、バルーン 110 がバルーンカテーテル 100 の内側において折り畳まれるときのバルーン 110 の 2 つの選択可能な折り畳みパターンを示す断面図である。

【 0 0 2 4 】

バルーンカテーテルの実施形態において、バルーン 110 と外側軸 140 とは、2 つの選択可能な構成で互いに接続されうる。図 5 ~ 6 に示される第 1 の構成において、外側軸 140 の遠位端は、バルーン 110 の近位端内に挿入される。この構成は、カテーテル 100 がより小さい断面を有することを可能にするとともに、カテーテル 100 の遠位端において、一般により滑らかな外側表面を創出する。図 5 a ~ 5 b は、この第 1 の構成を示す、バルーンカテーテル 100 の遠位端の断面側面図である。金電極 150 及び対電極 160 から延在する導線 156 及び 166 は、外側軸 140 内に埋設されて示されている。図 5 c は、図 5 a 及び 5 b の点線 V - V における断面図である。外側軸 140 内に埋設された導線 156 及び 166 に加えて、対電極 160 と金電極 150 とが示されている。図 5 d は、外側軸 140 内に埋設される導線 156 及び 166 がどのように構成されうるかを示す 2 つの図である。導線 156 及び 166 は、直線に沿って平行に延在するか、又は、これに代わる 1 つの方法として、螺旋形態をとって延在して示されている。

【 0 0 2 5 】

図 6 a ~ 6 b は、この第 1 の構成のまた他の例を示す、バルーンカテーテル 100 の遠位端の断面図である。導線 156 及び 166 は、図 5 a ~ 5 d に示されたように外側軸 140 内に埋設される代わりに、外側軸 140 の外側に配置される。図 6 c は、図 6 a 及び 6 b の点線 V I - V I における断面図である。外側軸 140 の外側に配置される導線 156 及び 166 に加えて、対電極 160 と金電極 150 とが示されている。この第 1 の構成のいずれの例においても、導線 156 及び 166 は、カテーテルの近位側から操作可能である。

【 0 0 2 6 】

図 7 ~ 8 に示される第 2 の構成において、バルーン 110 の近位端は、外側軸 140 の遠位端内に挿入される。この構成は、カテーテルの遠位端においてより大きい断面を創出するが、それぞれの電極への導線のはんだ付けはより容易になる（以下の図 9 a ~ 9 f の説明参照）。図 7 a ~ 7 b は、導線 156 及び 166 がどのように外側軸 140 内に埋設されうるかを示す、バルーンカテーテル 100 の遠位端の断面側面図である。図 7 a は、対電極 160 用の導線 166 を図示し、一方、図 7 b は、金電極 150 用の導線 156 を図示する。

【 0 0 2 7 】

図 8 a ~ 8 b は、導線 156 及び 166 がどのように内側軸 130 のまわりにおいて螺旋形態に巻きつけられうるかを示す、バルーンカテーテル 100 の遠位端の断面側面図である。図 8 a は、バルーン 110 上の金電極 150 に接続される導線 156 を図示し、一方、図 8 b は、対電極 160 に接続される導線 166 を図示する。この第 2 の構成のいずれの例においても、導線 156 及び 166 は、カテーテルの近位側から操作可能である。

【 0 0 2 8 】

図 9 a ~ 9 d は、導線 156 及び 166 がどのようにそれぞれ金電極 150 及び対電極 160 に融着及びはんだを用いて接続されるかの例を示す図である。本例では、バルーンカテーテルの実施形態の第 1 の電極設計が用いられる（図 1 a ~ 1 d 参照）。図 9 a ~ 9 b は、外側軸 140 の遠位端がバルーン 110 の近位端内に挿入される第 1 の構成に従ったバルーンカテーテル 100 の図である。図 9 c ~ 9 d は、バルーン 110 の近位端が外側軸 140 の遠位端内に挿入される第 2 の構成に従ったバルーンカテーテル 100 の図で

ある。

【0029】

図9e~9fは、導線156及び166が融着された後に金分給器195を用いることによりどのように金電極150及び対電極160に接続されるかの例を示す図である。本例では、外側軸140の遠位端がバルーン110の近位端内に挿入される第1の構成に従ったバルーンカテーテルの実施形態の第1の電極設計が用いられる(図1a~1d参照)。

【0030】

図9aは、バルーンカテーテル100の遠位端の2つの断面側面図である。バルーンカテーテル100のこれらの側面図は、垂直な角度から取られている。第1の側面図(1)において、対電極導線166の絶縁部分は、外側軸140内に埋設されて示されている。外側軸140の遠位端がバルーン110の近位端内に挿入される位置付近の点において、導線166は、外側軸140の上面を貫通して脱出するとともに、対電極160に融着される。はんだ薄膜190と、このはんだ薄膜190の加熱と熔融とを促す熱収縮チューブ170とが融着工程において用いられる。第2の側面図(2)には、同じ融着工程が、金電極導線156と金電極150とに関して示されている。図9bは、図9aにおいて行なわれる融着及びはんだ付け工程を示す、カテーテル100の遠位端の2つの別個の一連の平面図である。第1の平面図(1)は、対電極導線166と対電極160とに関するこれらの工程を示す図である一方で、第2の平面図(2)は、金電極導線156と金電極150とに関するこれらの工程を示す図である。

【0031】

図9c~9dに示されるバルーンカテーテルの実施形態は、バルーン110の近位端が外側軸140の遠位端内に挿入される第2の構成に従っている。この第2の構成の利点は、導線156及び166と金電極150及び対電極160との結合がより容易になるところにある。その理由は、ひとつには導線156及び166を外側軸140からより容易に取り出すことができるためである。図9cは、バルーンカテーテル100の遠位端の2つの断面側面図である。バルーンカテーテル100のこれらの側面図は、垂直な角度から取られている。第1の側面図(1)は、対電極160に接続される対電極導線166を示す図であり、第2の側面図(2)は、金電極150に接続される金電極導線156を示す図である。図9dは、図9cにおいて行なわれる融着及びはんだ付け工程を示す、バルーンカテーテル100の遠位端の2つの別個の一連の平面図である。第1の平面図(1)は対電極導線166と対電極160とに対するこれらの工程を示す図であり、第2の平面図(2)は金電極導線156と金電極150とに対するこれらの工程を示す図である。

【0032】

図9e~9fにおいて、バルーンカテーテル100は、金電極150及び対電極160に融着された後の導線166及び156を図示する。いかなるはんだ膜も用いられない。その代わりに、金分給器195が金を分給して、導線をそれぞれの電極に接続するのを補助する。図9eは、バルーンカテーテル100の遠位端の2つの断面側面図である。バルーンカテーテル100のこれらの側面図は、垂直な角度から取られている。第1の側面図(1)は、金分給器195から分給される金により対電極160に接続される対電極導線166を図示し、一方、第2の側面図(2)は、同様の形態で金電極150に接続される金電極導線156を図示する。図9fは、図9eにおいて行なわれる金分給工程を示す、カテーテル100の遠位端の2つの別個の一連の平面図である。第1の平面図(1)は、対電極導線166を対電極160に接続する金分給工程を図示し、一方、第2の平面図(2)は、金電極導線156を金電極150に接続する金分給工程を図示する。

【0033】

本発明の実施形態において、ステント送達システム200は、上記の薬剤送達システムと一緒に用いられる。ステント送達システムは、自己拡張式ステントスキャフォールド210と、ステントスキャフォールド210上に設けられる金電極250と、対電極260と、シース220と、外側軸240と、ガイドワイヤー用管腔235を有する内側軸23

10

20

30

40

50

0と、ガイドワイヤー236と、放射線不透過性マーカースバンド265とからなる。

【0034】

さまざまなステント送達システム設計が薬剤送達システムと共に用いられうるが、4種類を説明する。以下の図10～13の全ての設計において、金電極250は、金からなるか、又は金薄膜層の導電板であって、スキャフォールド210の外側において周方向に配置される導電板からなる。電流は、システムの近位端付近の電流源から対電極導線266を介して対電極260へと流れる。対電極260のある部分は、外側軸240の遠位端の外面上に配置されて、対電極260が周囲の血液又は体液と容易に接触しうることが保証される。以下に示される電極設計では、2つの対電極260が外側軸240の遠位端の外面の対向する側に示されるが、より多くの対電極260（又はただ一つの対電極260）が用いられてよいことを理解されたい。対電極260は金電極250に対して正の電荷を持つ。電流は、対電極260から血液又は体液を介してスキャフォールド210上に配置される金電極250へと流れる。電流が人体内に流れ込むことを避けるために、対電極260は、対電極260と金電極250とを互いに実際に接触せずに金電極250の上記のある部分に可能な限り接近して配置されるべきである。好ましくは、対電極260と金電極250との互いに最も接近した部分間における距離は、0.01mm～100mmである。金電極250は、上記の生理活性物質を負荷される。放射線不透過性マーカースバンド265は、バルーン210の遠位端部より外側に配置されて示されている。導線256及び266は、漏電を防ぐために、絶縁体により可能な限り十分に覆われるべきである。

10

【0035】

図10a～10dにおいて、金電極250を有する自己拡張式ステントスキャフォールド210は、オーバー・ザ・ワイヤー式ステント送達システム200aにおいて用いられている。金電極250は、外側軸240の遠位端上及びスキャフォールド210の外側に配置される。金電極250は、スキャフォールド210の外側に沿って周方向に設けられるか、又は単に部分的に設けられるかのいずれであっても良い（図10d参照）。対電極260は、外側軸240の遠位端に配置されるとともに、外側軸240の遠位端の金電極250部分から絶縁材料により分離される。図10aは、スキャフォールド210を膨張させていないときの送達システム200aの遠位端の側面斜視図である。スキャフォールド210は、患部への送達中はシース220の内側において折り畳まれている。この図の点線X-Xの右側の部分は、ステント送達システム200aの長手に延在する導線256及び266を示す、外側及び内側軸の断面図である。導線256は、電極250に接続され、導線266は、対電極260に接続される。図10bは、スキャフォールド210を膨張させているときのステント送達システム200aの側面斜視図である。金電極250により覆われるスキャフォールド210は、一旦シース220が引き戻されると、自己拡張する。対電極260から通じる導線266は、外側軸240内に埋設される一方で、金電極250からの導線256は、外側軸240と内側軸230との間の部分内において延在する。このため、対電極260及び金電極250からの導線266及び256は、互いに平行に延在する。図10cは、図10a及び10bの点線X-Xにおけるステント送達システム200aの断面図である。金電極250は、ステントスキャフォールド210の外側を連続的に覆う。対電極260は図示されていない。導線256は、ステントスキャフォールド210の近位端において金電極250に接続されるとともに、外側軸240と内側軸230との間の部分内に埋設される。対電極260からの導線266は、外側軸240内に埋設される。ガイドワイヤー用管腔235が示されているが、ガイドワイヤーは図示されていない。図10dは、スキャフォールド210の断面図である。ステントスキャフォールド210は、金電極250を周方向に設けられるか、又は、これに代わる方法として、部分的に設けられて示されている。

20

30

40

【0036】

図11a～11dにおいて、電極250を有する自己拡張式ステントスキャフォールド210は、ラピッドエクスチェンジ式ステント送達システム200bにおいて用いられている。金電極250は、外側軸240の遠位端上及びスキャフォールド210の外側に配

50

置される。金電極 250 は、スキャフォールド 210 の外側に沿って周方向に設けられて示されている（図 11 d 参照）。図 11 a は、スキャフォールド 210 が拡張せず、まだシース 220 の内側にあるときのステント送達システム 200 b の側面斜視図である。スキャフォールド 210 は、患部への送達中はシース 220 の内側において折り畳まれている。この図の点線 X I - X I の右側のシース部分は、ステント送達システム 200 b の長手に延在する導線 256 及び 266 を示す、外側及び内側軸 240 及び 230 の断面図である。ガイドワイヤー 236 は、スキャフォールド 210 を超えて延在する。図 11 b は、スキャフォールド 210 を膨張させたときのステント送達システム 200 b を側面斜視図により示している。この図の点線 X I - X I の右側のシース部分は、ステント送達システム 200 b の長手に延在する導線 266 及び 256 を示す、外側及び内側軸 240 及び 230 の断面図である。金電極 250 により覆われるスキャフォールド 210 は、一旦シースが引き戻されると、自己拡張する。図 11 c は、図 11 a 及び 11 b の点線 X I - X I におけるステント送達システム 200 b の縦断面図である。金電極 250 は、ステントスキャフォールド 210 の外側を連続的に覆う。対電極 260 は図示されていない。対電極導線 266 は、外側軸内に埋設される。絶縁層 255 は、外側軸 240 と内側軸 260 との間の部分内に用いられる。金電極導線 256 は、内側軸 230 内に埋設される。芯線 253 は、内側軸の内側の部分内において延在する。図 11 d は、スキャフォールド 210 の断面図である。ステントスキャフォールド 210 は、周方向に負荷されて示されている。

10

【 0037 】

20

図 12 a ~ 12 d は、図 10 a ~ 10 d のものと同様のオーバー・ザ・ワイヤー式ステント送達システム 200 a の図である。相違点は、ステントスキャフォールド設計がクロスメッシュ設計ではなく、かわりにスキャフォールド 210 の近位及び遠位端を除いてはスキャフォールド 210 の全長にわたって連結されない平行な矩形棒体を用いているところにある。図 12 a は、スキャフォールド 210 を膨張させていないときのステント送達システム 200 a の側面斜視図である。この図の点線 X I I - X I I の右側のシース部分は、ステント送達システム 200 a の長手に延在する導線 256 及び 266 を示す、外側及び内側軸 240 及び 230 の断面図である。図 12 b は、スキャフォールドを膨張させているときのステント送達システム 200 a の側面斜視図である。この図の点線 X I I - X I I の右側のシース部分は、ステント送達システム 200 a の長手に延在する導線 256 及び 266 を示す、外側及び内側軸 240 及び 230 の断面図である。図 12 c は、図 12 a 及び 12 b の点線 X I I - X I I におけるステント送達システムの断面図である。図 12 d は、スキャフォールド 210 の断面図である。ステントスキャフォールド 210 は、金電極 250 を周方向に設けられるか、又は、これに代わる方法として、部分的に設けられて示されている。

30

【 0038 】

図 13 a ~ 13 b は、拡張可能スキャフォールドと電極とを有するステントスキャフォールド送達システム 200 c の遠位端の側面斜視図である。芯線 253 は、放射線不透過性マーカースバンド 265 部分に固定される。ステントスキャフォールド 210 は、金電極 250 を周方向に設けられるか、又は、これに代わる方法として、部分的に設けられて示されている。金電極 250 は、上記の生理活性物質を搭載される。金電極導線 256 は、金電極 250 に取り付けられるとともに、ステントスキャフォールド送達システム 200 c の近位端からステントスキャフォールド送達システム 200 c の遠位端まで外側軸の内側において延在する。対電極 260 は、ステントスキャフォールド送達システム 200 c の近位端付近に配置されるとともに、ステントスキャフォールド送達システム 200 c の遠位端からステントスキャフォールド送達システム 200 c の近位端まで延びる対電極導線（図示せず）を有する。図 13 a は、芯線 253 が抜去されていないときの送達中のステントスキャフォールド送達システムの図であり、図 13 b は、芯線 253 が抜去された後のステントスキャフォールド送達システムの図である。図 13 c は、図 13 a 及び 13 b の点線 X I I I - X I I I におけるステントスキャフォールド送達システムの断面図で

40

50

ある。

【0039】

図14a～14cは、上記の例において自己拡張式スキャフォールドの代わりに用いられる形状記憶スキャフォールド210の図である。図14a～14bは、スキャフォールドの側面斜視図である。図14aに示されるように、形状記憶スキャフォールド210は、送達時には小型の幅狭コイルである。金電極250は、形状記憶スキャフォールド210の外側において周方向に配置される。図14bにおいて、形状記憶スキャフォールドは、拡張されたバルーン（図示せず）により拡張され、より大きいコイル形状となる。放射線不透過性マーカーバンド265は、形状記憶スキャフォールド210の端部に配置される。図14cは、形状記憶スキャフォールド210の略断面図である。スキャフォールド210は、金電極250を連続的に設けられて示されている。

10

【0040】

（全般的な方法及び手順）

本出願の装置は、反応性末端基を用いた生分解性高分子の作成又は合成と；生理活性物質又は薬物を生分解性高分子と共に含むナノ粒子の作成とを含む多数の段階を踏んで製作されうる。ナノ粒子、微顆粒状粒子又は小球体からなる高分子を含む基体は、その後、装置上に固定化されうる。

【0041】

（アミン末端生分解性高分子）

アミノ基を有する生分解性高分子（すなわちアミン末端生分解性高分子）は、商業的に入手可能な多数の異なる高分子とカルボン酸基とを出発物質として作成されうる。このような高分子は、PCL、PAE、PLLA、PLA、PLGA-COOHを含みうる。カルボン酸は、商業的に入手可能な $\text{NH}_2 - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{NH}_2$ 等のアミンと縮合させうる。例えば、PLGA-COOH（10g、0.11mmol）を含むDCM（50mL）をDCC（45.4mg、0.22mmol）及びNHS（25.3mg、0.22mmol）で室温で約12時間処理し、その結果として得られる活性化PLGA産物（PLGAスクシンアミジル誘導体）をろ過し、その後、無水ジエチルエーテルで析出させた。その結果として固形物として得られる活性化PLGAを真空下で乾燥させた。

20

【0042】

第2段階において、活性化PLGA（10gm）とヘキサメチレングリコールジアミン（750mg）とDMSO（無水、100ml）とを混合して室温で約12時間攪拌した。その結果として得られる固形物をろ過した。溶液を低温エタノール溶液中に滴加し、析出物をろ過して低温エタノール（3X1L）で洗浄し、その後、真空下で乾燥させて、PLGA-C(O)NH-(CH₂CH₂O)_n-NH₂を形成させた。基体の疎水性フラグメントは、ナノ粒子（小球体又は微顆粒状粒子）が放出されるときに基体上に再吸着されることを防ぎ、これによって粒子が組織内に浸透することを可能にする。

30

【0043】

生分解性高分子は、さらにまた、アルギニン、リシン及びヒスチジン等の縮合又は結合反応のためのアミノ基を有する異なるホモポリペプチドを基礎としうる。

【0044】

生分解性高分子は、末端官能基修飾されるか、又はビオチン等の化合物で末端修飾されうる。このような化合物の作成は、商業的に入手可能な $\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{NH}_2$ 等のPEGアミノアルコールとNHS-ビオチン（同様に商業的に入手可能）とを反応させて対応する $\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{ビオチン}$ 結合産物を形成させることを基礎とする。その後、ビオチン結合産物と、還流トルエン等の溶媒中のPLGA-COOH等の生分解性高分子とを反応させてPLGA結合産物であるPLGA-COO-(CH₂CH₂O)_n-ビオチンを得る。

40

【0045】

同様に、上記に類似した反応として、PLGA-COO-(CH₂CH₂O)_n-アビジン等の生分解性高分子を形成することで、以下にさらに説明するように、結合産物に高

50

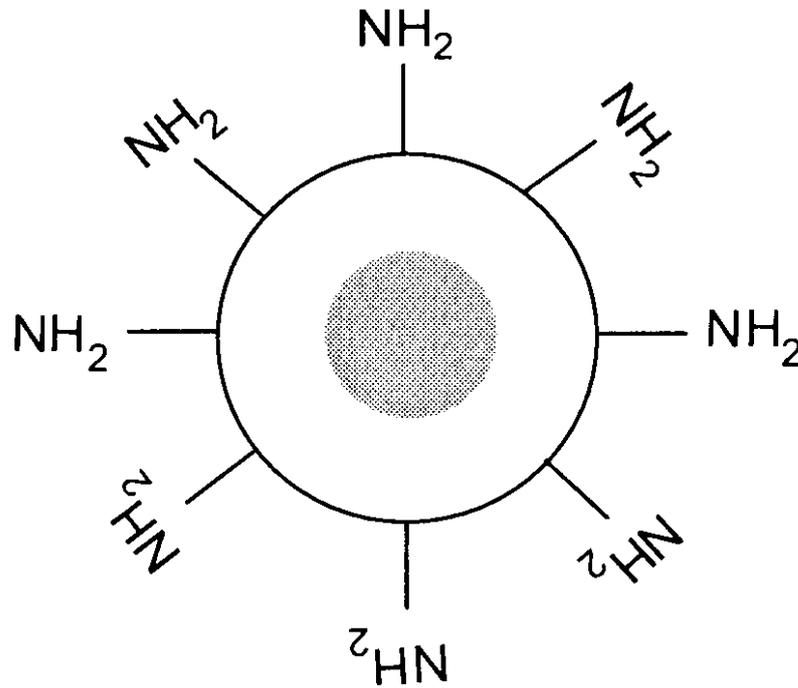
い特異性と高い親和力とを与える。

【 0 0 4 6 】

(生分解性ナノ粒子の作成)

上記の工程を用いると、以下に示すような $PLGA - CONH - (CH_2CH_2O)_n - NH_2$ 等のシェル化合物は、抗血栓薬、抗増殖薬、抗炎症剤、平滑筋細胞遊走抑制剤及び再狭窄抑制剤等の生理活性物質を有する生分解性ナノ粒子を形成しうる。このような物質は、例えば、パクリタキセル、シロリムス及びシンバスタチンを含みうる。

【 化 1 】



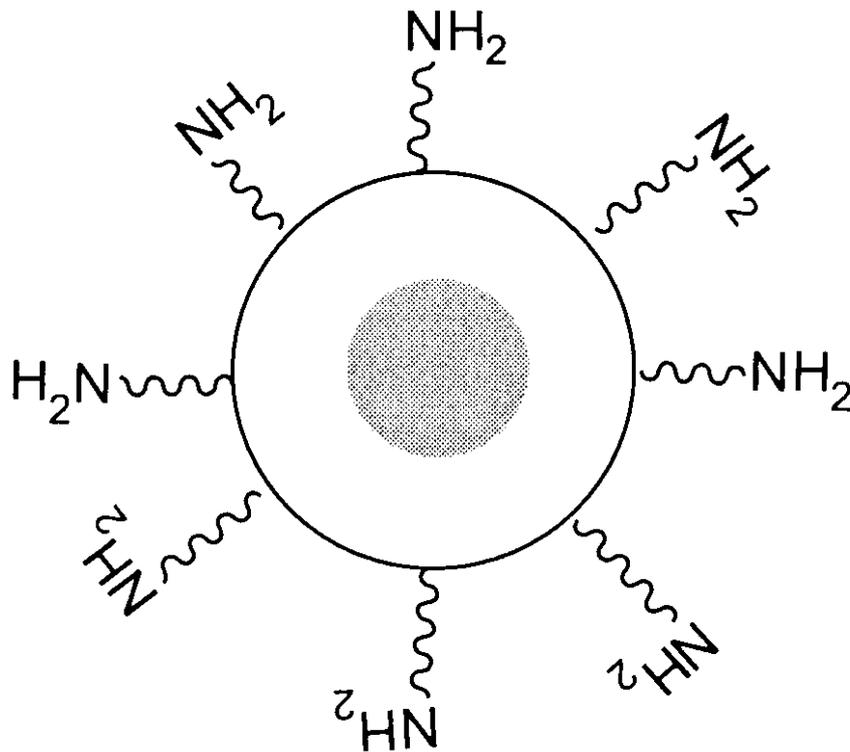
10

20

30

ナノ粒子 1 (NP - 6 - 1)

【化2】

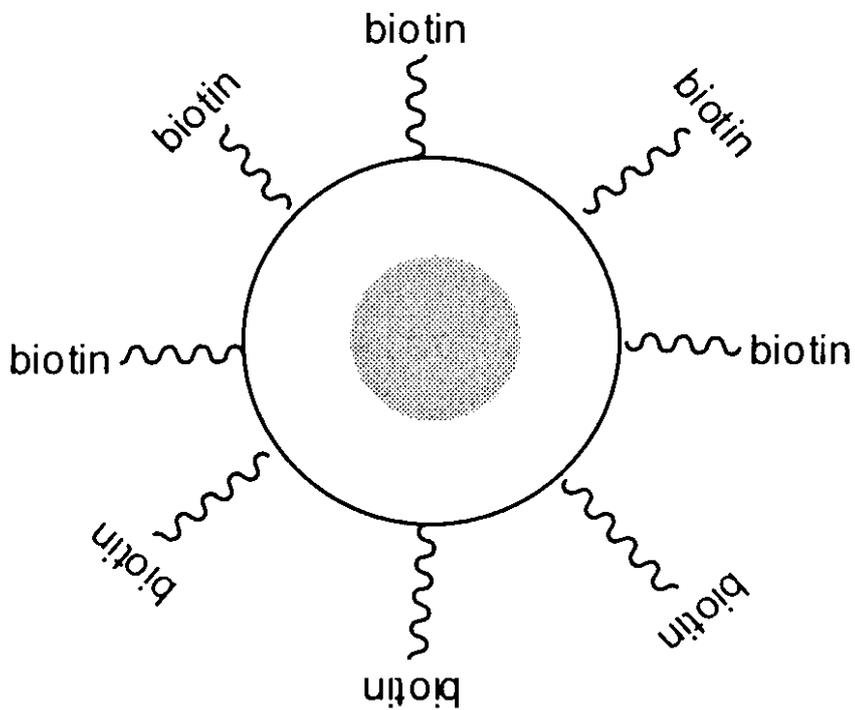


10

20

ナノ粒子2 (MP - 3000 - 1)

【化3】



30

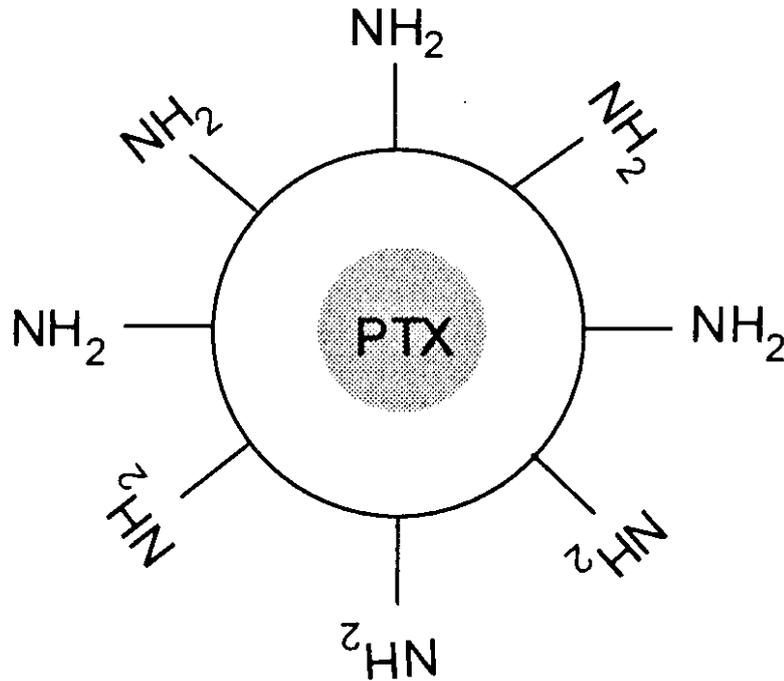
40

50

ナノ粒子 2 (NP - 3000 - ビオ)

(ナノ粒子の作成手順)

【化 4】



10

20

【0047】

例：パクリタキセル (PTX) を包含させた NP - 6 - 1 の作成

【0048】

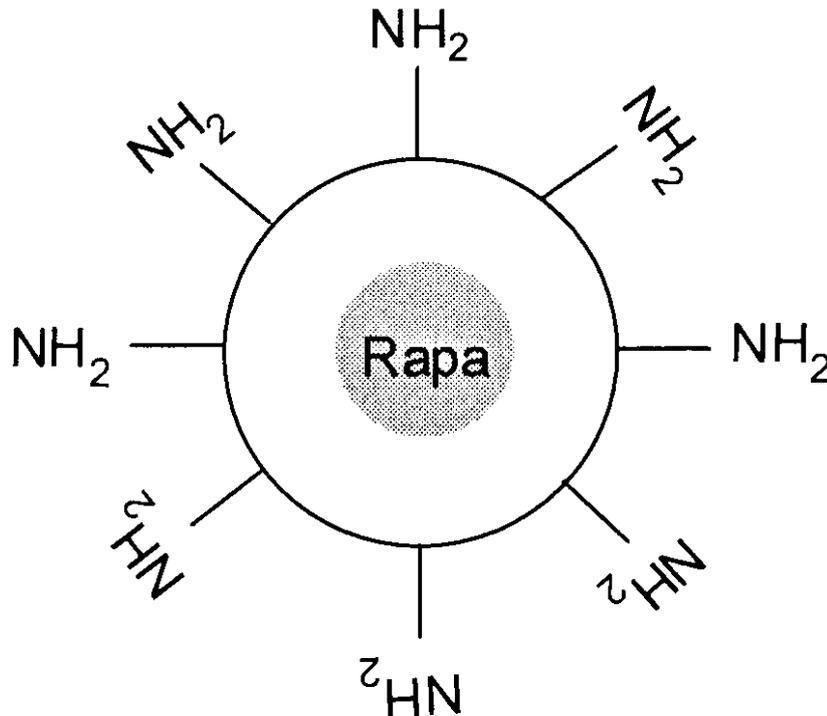
アセトン (10 ml) 中に PLGA (100 mg) とパクリタキセル (0.4 又は 1 mg) とを含む有機溶液を室温で電磁攪拌下においてポロキサマー 188 水溶液 (10 または 20 ml、0.25% w/v) に加えた。15 分間の電磁攪拌後に減圧下でアセトンを除去した。不溶薬物を除去するために、得られたナノ懸濁液をろ過 (S & S 「円形ろ紙 (Filter paper circles)」、孔径 1 μm) するとともに、61700 X g、4 で 1 時間の超遠心分離 (Ti - 70 ロータ装備ベックマン (Beckman) L - 80 超遠心分離機) を 2 回行った。遊離薬物を含む上澄みを廃棄し、ペレットを 24 時間凍結乾燥させた (ラプコンコ製凍結乾燥機 - フリーゾーン 6 リットル (Labconco Freeze Dry System -- Freezone 6 Liter)。米国ミズーリ州カンザスシティ)。

30

* 界面活性物質プルロニック (Pluronic) 使用。

40

【化5】



10

20

(ラパマイシン (Rapamycin) (「Rapa」) を包含させた NP - 3000 - 1 の作成)

【0049】

毒性に関して薬学的に容認できることからアセトン水を水混和性有機溶媒として選択した塩析法を用いてナノ粒子を作成した。一般に3重量%のPEO-PLGAとさまざまな量(0~1.2重量%)の薬物とを含有するアセトン溶液(3.5g)を機械攪拌(20, 500rpm、40秒: S25分散器付きT25ウルトラタックス(Ultraturrax)、Ikaラボテック(Ika-Labortechnik)、独国スタウフェン)下で60重量%のMgCl₂・6H₂Oを塩析剤として含有する水相(8.75g)で乳化させた(直径3.5cm; 高さ6.6cmのガラス製ビーカー内)。機械攪拌(20, 500rpm)下で純水(7.5g)を迅速に添加(5秒)してアセトンを水相中に拡散させて、ナノ粒子を形成させ、攪拌を継続した(20, 500rpm; 20秒)。ナノ粒子を水ですすぐことにより清浄化させた。最初に、ナノ粒子を超遠心分離(65, 000xgで30分間; セントリコン(Centrifuge) T-2180、コントロン・インストラメンツ(Kontron Instruments)、英国ウォトフォード)により分離し、上澄みを除去した。ナノ粒子を水中に再分散させて遠心分離し、上澄みを除去した。この手順を3回繰り返した。

30

*界面活性物質使用せず

【0050】

40

例、ラパマイシンを包含させたNP - 3000 - バイオの作成

【0051】

25mg/mLの高分子とさまざまな量の薬物とを含有するジクロロメタン溶液10mLを250mLのPVA0.1%水溶液(PVA88%加水分解、ポリサイエンス社(PolyScience Inc.)、ペンシルヴェニア州ウォリントン)中に2分間均質化させる単分散エマルジョン技術を用いてナノ粒子を作成する。こうして得られた乳化物を4時間攪拌して、ジクロロメタンを蒸発させる。ナノ粒子を5,000rpmで10分間の遠心分離により回収して蒸留水で3回洗浄し、その後、凍結乾燥させる。

【0052】

(金(Au)表面層の固定化)

50

超薄金膜を自身上に形成又は蒸着された装置を HOOC-PEG-C_{5-18} アルキレニル-SH (又はさらにまた 11-カルボキシル-1-ウンデカンチオール) の 1 mM エタノール溶液中に 18 時間浸漬して、金表面上における自己組織化単分子層 (SAM) の形成を誘導する。金-硫黄結合 (Au-S) がチオール基 (-SH) と金表面との間に形成され、SAM の末尾は、カルボキシル基又はカルボン酸基で終端する。末端のカルボキシル基を 2 時間にわたって室温で 0.2 M EDC / 0.5 M N-ヒドロキシスクシンイミドと反応させて、カルボキシル基がスクシンイミド化されるか、又はスクシンイミジル誘導体を形成するようにする。このスクシンイミジル誘導体をさらにまた 2 時間にわたって室温でパクリタキセル又はラパマイシン (下図参照) を含むナノ粒子と反応させ、パクリタキセル (又はラパマイシン) を含有する生分解性ナノ粒子を Au 基体に共有結合により結合させる。ナノ粒子は、以下に示すように、アミノ基で終端するポリ (乳酸/グリコール酸) 共重合体 (PLGA) であってよい。

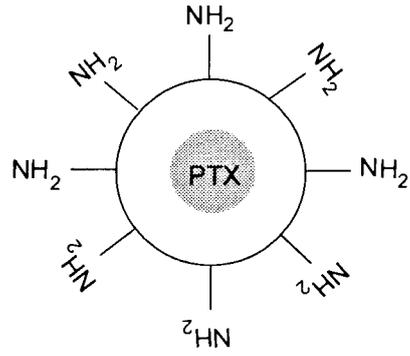
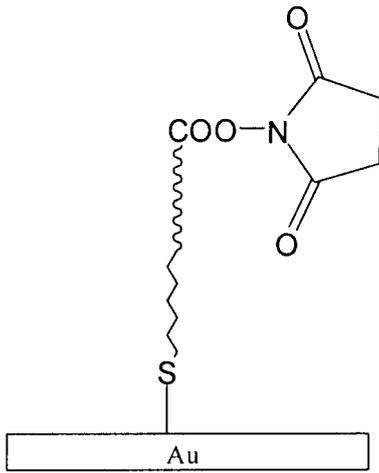
10

【0053】

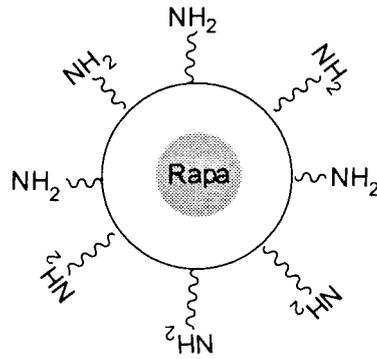
同様に、超薄金膜を自身上に形成又は蒸着された装置を HOOC-PEG-C_{5-18} アルキレニル-SH (又はさらにまた 11-カルボキシル-1-ウンデカンチオール) の 1 mM エタノール溶液中に 18 時間浸漬して、金表面上における自己組織化単分子層 (SAM) の形成を誘導する。金-硫黄結合 (Au-S) がチオール基 (-SH) と金表面との間に形成され、SAM の末尾は、カルボキシル基又はカルボン酸基で終端する。末端のカルボキシル基を 2 時間にわたって室温で 0.2 M EDC / 0.5 M N-ヒドロキシスクシンイミドと反応させて、カルボキシル基がスクシンイミド化されるか、又はスクシンイミジル誘導体を形成するようにする。このスクシンイミジル誘導体をさらにまた 2 時間にわたって室温でアビジンと反応させて、金表面上に固定化されたアビジン基体を形成させる。上記の方法に従って作成される、ビオチンに結合されたラパマイシンを封入又は包含するナノ粒子を金表面層に結合された基体上に固定化されたアビジンに添加することができ、ビオチンは、以下に示すように、分子生体認識現象による周知の強い結合親和力によりアビジンと錯形成する。

20

【化6】

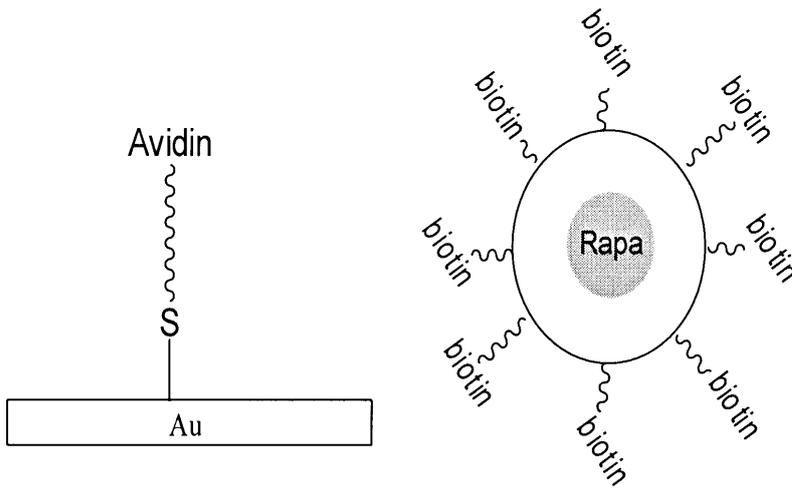


and/or



10

20



30

40

(実験方法)

【0054】

バルーンタイプ管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置の製造：

【0055】

バルーンを拡張させた状態に保ったまま、超微細インクジェット技術により均一に、又は所定のパターンでバルーンの外側表面等の表面全体又はバルーンの表面の一部のいず

50

れかに金を塗布することにより、経皮経管冠動脈形成術（PTCA）用バルーン上に電極導線として用いられる超薄金膜を形成させるか、又は塗布する。金電極は、さらにまた、当該技術分野において周知のように、光リソグラフィを用いて製作される。超薄金膜が自身上に形成されたバルーンを、疎水性アルカン鎖を有する11-カルボキシル-1-ウンデカンチオールの1 mMエタノール溶液中に18時間浸漬して、カルボキシル基で終端する自己組織化単分子層（SAM）の形成を誘導し、この化合物のチオール末端に金被覆層上において硫黄-金（S-Au）結合を形成させる。1つの形態において、有効量の生理活性物質の送達を保証するために、金表面層を形成させる面積は、バルーン又はスキャフォールドが拡張又は展開し、生理活性物質を含む基体が所望の部位において送達されるときに管腔内面と接触するバルーン又はスキャフォールド等の装置の表面積の少なくとも約20%とされる。ある一定の形態において、金表面層の形成は、管腔内面と接触するバルーン（又はスキャフォールド）の表面積の少なくとも約25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%又は少なくとも95%以上とされる。加えて、金表面層上においてSAMが形成される面積は、バルーン（又はスキャフォールド）が拡張又は展開し、生理活性物質を含む基体が所望の部位において送達されるときに管腔内面と接触する金表面層の表面積の少なくとも20%とされる。ある一定の形態において、金表面層上におけるSAMの形成は、管腔内面と接触する金表面層の表面積の少なくとも約25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%又は少なくとも95%とされる。

10

【0056】

20

次に、末端のカルボキシル基を0.2 M EDC / 0.5 M N-ヒドロキシスクシンイミドと2時間反応させて、カルボキシル基がスクシンイミド化されるか、又はスクシンイミジル誘導体を形成するようにする。このスクシンイミド化された誘導体をさらにまた、平滑筋増殖抑制能を持つシロリムスを含む粒子と2時間反応させ、このシロリムスを含有する生分解性粒子を共有結合によりバルーン表面に固定化させる。

【0057】

上記と同様の手順で、カルボキシ-PEG-C₅₋₁₈アルキル-チオール又はカルボキシ-PEG-チオールのエタノール溶液を11-カルボキシル-1-ウンデカンチオールの代わりに用いて、対応するカルボキシル基末端化合物を形成させることができ、このカルボキシル基末端化合物を対応するスクシンイミジル誘導体に誘導して、上記のようなその後の結合反応を行なわせることができる。

30

【0058】

さらにまた、上記と同様の手順で、生理活性物質を含むとともにアミノ基で終端するポリ（乳酸/グリコール酸）共重合体（PLGA）を用いて、上記のスクシンイミジル誘導体と結合させて対応するアミドを形成させることができる。これらのPLGA誘導体は、生理活性物質を封入する微粒子、微粒子状粒子又は小球体を形成する。

【0059】

形状記憶合金を用いた管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置の製造：

【0060】

形状記憶合金からなる冠動脈スキャフォールドの部分を加熱し、冠動脈スキャフォールドの部分を拡張された状態に保ったまま、冠動脈スキャフォールドの部分の表面全体に超微細インクジェット技術により均一に、又は所定のパターンで金を塗布することによって電極導線として作用する超薄金膜を冠動脈スキャフォールドの部分上に形成させる。この超薄金膜を自身上に形成された冠動脈スキャフォールドの部分を、疎水性アルカン鎖を有する11-カルボキシル-1-ウンデカンチオールの1 mMエタノール溶液中に18時間浸漬して、カルボキシル基で終端する自己組織化単分子層（SAM）の形成を誘導し、この化合物のチオール末端に金被覆層上において硫黄-金（S-Au）結合を形成させる。次に、末端のカルボキシル基を0.2 M EDC / 0.5 M N-ヒドロキシスクシンイミドと2時間反応させて、カルボキシル基がスクシンイミド化されるか、又はスクシンイミジル誘導体を形成するようにする。このスクシンイミド化された誘導体をさらにまた、

40

50

平滑筋増殖抑制能を持つシロリムスを含む粒子と2時間反応させ、このシロリムスを含有する生分解性粒子を共有結合により冠動脈スキャフォールド表面に固定化させる。

【0061】

上記と同様の手順で、カルボキシ - PEG - C₅₋₁₈アルキル - チオール又はカルボキシ - PEG - チオールのエタノール溶液を11 - カルボキシル - 1 - ウンデカンチオールの代わりに用いて、対応するカルボキシル基末端化合物を形成させることができ、このカルボキシル基末端化合物を対応するスクシンイミジル誘導体に誘導して、上記のようなその後の結合反応を行なわせることができる。

【0062】

さらにまた、上記と同様の手順で、生理活性物質を含むとともにアミノ基で終端するポリ(乳酸/グリコール酸)共重合体(PLGA)を用いて、上記のスクシンイミジル誘導体と結合させて対応するアミドを形成させることができる。これらのPLGA誘導体は、生理活性物質を封入する微粒子、微粒子状粒子又は小球体を形成する。

10

【0063】

本明細書に記載の方法の特定の形態では、バルーン又はスキャフォールド上にある対電極の少なくとも一部分は、バルーン又はスキャフォールドが展開したときに管腔内面と直接接触しない。

【0064】

超弾性合金を用いた自己拡張式収縮可能式管腔内局所生物学的生理活性物質輸送装置の製造：

20

【0065】

形状記憶合金からなる冠動脈スキャフォールドのメッシュ状部分と内側表面部分全体をマスクさせる。前述の工程を行なった後に冠動脈スキャフォールドのメッシュ状の部分加熱するとともに、拡張された状態に保ったまま、冠動脈スキャフォールドの部分表面全体に均一に化学蒸着により金を塗布することによって、電極導線として作用する超薄金膜をこのメッシュ状の部分上に形成させる。この超薄金膜が自身上に形成された冠動脈スキャフォールドの部分、疎水性アルカン鎖(例えばC₅₋₁₈アルキニル基)を有する11 - カルボキシル - 1 - ウンデカンチオールの1 mMエタノール溶液中に18時間浸漬して、カルボキシル基で終端する自己組織化単分子層(SAM)の形成を誘導し、この化合物のチオール末端に金被覆層上において硫黄 - 金(S - Au)結合を形成させる。次に、

末端のカルボキシル基を0.2 M EDC / 0.5 M N - ヒドロキシスクシンイミドと2時間反応させて、カルボキシル基がスクシンイミド化されるか、又はスクシンイミジル誘導体を形成するようにする。このスクシンイミド化された誘導体をさらにまた、バルネラブルプラークを安定させるシンバスタチンとHIV - TAT配列を有するポリアルギニンを含む粒子と2時間反応させ、これらのシンバスタチンを含有する生分解性粒子を共有結合により冠動脈スキャフォールドの外側表面部分に固定化させる。

30

【0066】

上記と同様の手順で、カルボキシ - PEG - C₅₋₁₈アルキル - チオール又はカルボキシ - PEG - チオールのエタノール溶液を11 - カルボキシル - 1 - ウンデカンチオールの代わりに用いて、対応するカルボキシル基末端化合物を形成させることができ、このカルボキシル基末端化合物を対応するスクシンイミジル誘導体に誘導して、上記のようなその後の結合反応を行なわせることができる。

40

【0067】

さらにまた、上記と同様の手順で、生理活性物質を含むとともにアミノ基で終端するポリ(乳酸/グリコール酸)共重合体(PLGA)を用いて、上記のスクシンイミジル誘導体と結合させて対応するアミドを形成させることができる。これらのPLGA誘導体は、生理活性物質を封入する微粒子、微粒子状粒子又は小球体を形成する。

【0068】

ナノ粒子の表面修飾：

ナノ粒子の形成：

50

ナノ粒子は、別の部分に記載の水中油型エマルジョン溶媒蒸発技術により調製される。簡単に言えば、PLGA (200 mg) と生理活性物質 (40 mg) とを 10 mL の塩化メチレン中に共溶解させる。音波処理 (10 分、55 W、ソニケータ (SONICATOR) (XL2020 型、マイソニック社 (Misonic, Inc.)、ニューヨーク州ファーマーリングデール) を用いて有機相をポリ (ビニルアルコール) 水溶液 (2% w/w、40 mL、第二リン酸ナトリウムにより pH 8.0 に調整) 中に乳化させて、油水エマルジョンを形成させる。このエマルジョンを一晩攪拌して、有機溶媒を蒸発させる。こうして形成されたナノ粒子をベックマン超遠心分離機 (Beckman Ultracentrifuge) (LE80 型、イリノイ州シャンバーグ) を用いて 140000 g で超遠心分離することにより回収し、水で 3 回洗浄して PVA と封入されていない生理活性物質とを除去し、48 時間凍結乾燥させる。より高い生理活性を有する物質を搭載するナノ粒子は、封入効率から計算される適正量の活性物質を用いることによって調製される。

10

【0069】

ナノ粒子の表面修飾：

ナノ粒子の 3 つの異なる表面修飾法を以下に説明する：

【0070】

化学的結合：この手順は、事前に調製されたナノ粒子をエポキシ化合物で活性化させた後に表面修飾剤と反応させるという 2 つの段階を必要とした。

【0071】

(A) 表面活性化：本明細書に記載の方法に従って調製されたナノ粒子のサンプル (40 mg) を氷浴上において 55 W で 30 秒間音波処理することにより、5 mL のホウ酸緩衝液 (50 mM、pH 5) 中に懸濁させる。テトラフルオロホウ酸亜鉛水和物 (12 mg、触媒として) をナノ粒子懸濁液に添加した後に、デナコール (Denacol) 溶液 (ホウ酸緩衝液 2 mL 中 14 mg) を加える。攪拌しながら 37 °C で 30 分反応させた後に、ナノ粒子を超遠心分離によって分離させ、水で 3 回洗浄して未反応のデナコールを除去する。エポキシ活性化ナノ粒子を以下に説明するように表面修飾剤と結合させる。

20

【0072】

(B) カップリング反応：上記のように表面活性化されたナノ粒子 (40 mg) を 20 mL のホウ酸緩衝液中に懸濁させる。ヘパリン (14 mg、活性 160 units/mg) を 4 mL のホウ酸緩衝液に溶解させた溶液をナノ粒子懸濁液に 37 °C で攪拌しながら加える。低速攪拌しながら 2 時間反応させる。定量化のために、トリチウム標識ヘパリンを用いる。未反応ヘパリンを超遠心分離により除去した後に、26 時間にわたって、又はヘパリンの浸出がなくなるまで徹底的に水に対して透析した。ナノ粒子を 48 時間凍結乾燥させた。

30

【0073】

(ナノ粒子中への表面修飾剤の同時取込み)

この手順では、ナノ粒子の調製プロトコル時に表面修飾剤をナノ粒子マトリックス中に同時に取り込ませる。例えば、表面修飾剤のイソブチルシアノアクリレートを含むナノ粒子を調製するためには、高分子 (PLGA、108 mg) と表面修飾剤 (36 mg) (PLGA とシアノアクリレートとの比は 4 : 1) とを 5 mL の塩化メチレン中に溶解させる。本明細書に開示の生理活性物質を前述の高分子溶液中に溶解させ、次に上記のような音波処理により PVA (25 mL、2.5%、pH 8.0) 溶液中に乳化させて、油水エマルジョンを形成させる。このエマルジョンを一晩攪拌して有機溶媒を蒸発させ、ナノ粒子を上記のように超遠心分離により回収する。脂質 (L- -ホスファチジルエタノールアミン) を表面修飾剤として含むナノ粒子も同様のプロトコルにより作成される。脂質のクロロフォルム溶液 (4 mg/mL) を高分子の塩化メチレン溶液 (20 mg/mL) (脂質と高分子との比は 1 : 3 であった) と混合し、上記のような PVA 溶液中に乳化させて、油水エマルジョンを形成させる。上記のように有機溶媒を蒸発させた後にナノ粒子を回収する。

40

【0074】

50

III. 表面吸着：この手順では、本質的に陽イオンである表面修飾剤が用いられる。ある一定の未修飾ナノ粒子は本質的に陰イオンであるため、こうした表面修飾剤をナノ粒子懸濁液と混合すると、ナノ粒子表面へのイオン結合が引き起こされうる。表面修飾剤、ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド（DMAB）（5%）、フェリチン（5%）、デキストラン（5%）又はリポフェクチン（2.5%）を10 mLの水に溶解して溶液又はコロイド分散液を形成させる。所望の重さのナノ粒子をこうした各々の溶液に加えて、表面修飾剤がナノ粒子の重量に対して所望の百分率となるようにする。例えば、5%のDMABを有するナノ粒子を得るためには、5 mgのDMABを10 mLの水に溶解し、氷浴上において55 Wのエネルギー出力で30秒間音波処理することにより、この表面修飾剤を含有する溶液中に95 mgのナノ粒子を懸濁させる。次に、ナノ粒子の懸濁液をドライアイスで凍結させて、48時間凍結乾燥させる。

10

【0075】

ナノ粒子の表面修飾に用いられるさまざまな修飾剤を表に示す：

【表 1】

修飾剤	修飾方法／原料	修飾の理由
ヘパリン (HP)	エポキシ活性化によるナノ粒子へのヘパリン (HP) の化学的結合	抗凝結作用の導入
L- α -ホスファチジルエタノールアミン(LP)	ナノ粒子中への取込み	正荷電脂質
シアノアクリラート(CN)	ナノ粒子中への取込み	生物接着性高分子
エポキシド (EP)	部分加水分解されたナノ粒子へのエポキシ反応による化学的結合	架橋剤
フィブロネクチン (FN)	ナノ粒子上への吸着	蛋白、コラーゲン特異的結合を有する天然細胞接着分子
フィブリノーゲン (FG)	ナノ粒子上への吸着	凝固因子
フェリチン (FERR)	受容体特異性蛋白	ナノ粒子上への吸着
リポフェクチン (LP)	正荷電脂質、細胞膜の高親和力	ナノ粒子上への吸着
ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド (DMAB)	カチオン性界面活性剤	ナノ粒子上への吸着、親和力の付与
DEAE-デキストラン (DEAE)	カチオン性多糖類	ナノ粒子上への吸着、親和力の付与
ペネトラチン ^a RQIKIWFQNR RMKWKK	たんぱく質由来 CPP	ナノ粒子上への吸着
Tat ^a CGRKKRRQRR RPPQC	たんぱく質由来 CPP	ナノ粒子上への吸着
Pvec ^a LLIILRRRIR KQAHAHSK-アミド	たんぱく質由来 CPP	ナノ粒子上への吸着
MAP ^a KLALKLALKALKA LKAALKLA-アミド	モデルペプチド	ナノ粒子上への吸着
(Arg) ₇ ^a RRRRRRR	モデルペプチド	ナノ粒子上への吸着
MPG ^a GALFLGFLGA AGSTMGAWSQ PKSKRKV	デザインされた CPP	ナノ粒子上への吸着
トランスポータン ^a GWTLSAGYL LGKINLKALA ALAKISIL-アミド	デザインされた CPP	ナノ粒子上への吸着

^a 被覆又はナノ粒子に吸収されうる、表面修飾に用いられうる細胞膜透過性ペプチド (CPP) の例。M. ゴルコ (M. Zorko) ら、最新薬物送達評論 (Advanced Drug Delivery Reviews)、57 (2005)、529~545 参照。CPP により表面修飾された粒子は、細胞膜を透過して細胞中に活性物質を輸送することができる。

【0076】

この結果から、ナノ粒子の表面修飾は、本開示に従って作成される装置から放出された

10

20

30

40

50

ときに、ナノ粒子の取込みを増強することにより生理活性物質の動脈血中レベルを高めることがわかった。ナノ粒子をDMA B、DEAE-デキストラン及びリポフェクチン(Lipofectin)により表面修飾した場合に、取込みの増強が最大となった。ex-vivoイヌ大腿動脈、in-vivoイヌ大腿動脈及びブタ冠動脈実験において、DMA B表面修飾ナノ粒子は、未修飾ナノ粒子と比べて7~10倍高い動脈血中生理活性物質レベルを示した。R. J. レヴィ(R. J. Levy)ら、薬学ジャーナル(J. of Pharmaceutical Sciences)、Vol. 87, No. 10, 1998参照。この参考文献と本明細書において引用された全ての参考文献の内容全体をここに組み込むものとする。

【0077】

1つの特定の方法において、この方法は、本明細書に記載の薬剤送達装置(薬剤溶出装置とも呼ぶ)を血管内に挿入する段階を含む。1つの実施形態において、装置は、バルーン又はスキャフォールド又は拡張式ステントである少なくとも1つの膨張可能部分を提供するように構成される。上記のように、バルーン又はスキャフォールドは、一般に、萎んだバルーンまたは収縮したスキャフォールドをタブ状に備える長尺の細い中空管を有する。装置は、所定の生理活性物質又は治療薬を必要とする閉塞、閉鎖部位まで心臓血管系を介して操作される。一旦バルーン又はスキャフォールドが適正な位置につくと、バルーンが膨らまされ(又はスキャフォールドが拡張され)、バルーン又はスキャフォールドの外側表面が血管の内壁及び/又は閉塞又は閉鎖部に接触する。Au-S結合の還元により、生理活性物質を含む基体が放出されて、生理活性物質が目標組織に迅速に送達されうる。ある形態では、装置が目標部位において展開されている間に薬剤を組織に可能な限り短時間で送達することが望まれる。バルーンが膨らまされ、又はスキャフォールドが拡張し、血管壁に押し付けられて接触している間に、生理活性物質は、所望の時間、通常的に約0.1~2分又は約0.1~1分で放出される。一旦所望の量の生理活性物質の所定の時間にわたる送達が完了すると、装置は、部位から抜去されうる。

当業者には理解されるように、本発明に従って例証された薬剤溶出スキャフォールド又は薬剤溶出バルーンは、いかなる種類のものであってもよい。本明細書に記載のあらゆる特定の薬剤溶出スキャフォールド又は薬剤溶出バルーンは、例示を目的とするものであり、本発明を制限することを意図するものではない。

【0078】

本発明の生理活性物質管腔内制御送達用薬剤送達装置は、以下のものである。

(1) 生理活性物質管腔内制御送達用薬剤送達装置であって、前記薬剤送達装置は、近位端と、遠位端と、内側表面と、拡張時に前記管腔内面に接触する外側表面とを有し、かつ、前記外側表面の一部が金表面層を用いて被覆された拡張部材と、前記生理活性物質を含みかつ、金-硫黄(Au-S-)結合により前記金表面層に共有結合された生分解性基体と、第1の端部と第2の端部とを有し、前記第1の端部が前記金表面層に接続された第1の導線と、前記拡張部材の拡張時に前記管腔内面に接触せず、前記管腔内の体液と接触するように設けられた対電極と、第1の端部と第2の端部とを有し、前記第1の端部が前記対電極に接続された第2の導線とを備え、さらに、前記生理活性物質を含む前記生分解性基体の放出は、前記対電極から前記体液を介して前記金表面層に電流が流れることによる電流還元及び前記Au-S結合の切断によって開始されるものである生理活性物質管腔内制御送達用薬剤送達装置。

そして、本発明の実施形態としては、以下のものであってもよい。

(2) 前記薬剤送達装置は、近位端と遠位端とを有する長尺挿入部材を備え、前記拡張部材は、前記長尺挿入部材の前記遠位端に取り付けられている上記(1)に記載の薬剤送達装置。

(3) 前記金表面層に共有結合された前記生理活性物質を含む前記生分解性基体の放出は、前記拡張部材が拡張し、前記管腔内面に直接接触しているときに開始されるものである上記(1)または(2)に記載の薬剤送達装置。

(4) 前記金表面層は、前記拡張部材が拡張しているときに前記管腔内面と直接接触する前記拡張部材の部分上にものみ配置され、前記対電極は、前記金表面層に接近しかつ接

10

20

30

40

50

触しないように、さらに、前記拡張部材が拡張しているときに前記管腔内面と直接接触しない部分上に配置され、前記第1の導線の前記第2の端部は、近位側において陽極に接続され、前記第2の導線の前記第2の端部は、近位側において陰極に接続されている上記(1)ないし(3)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(5) 前記対電極は、前記長尺挿入部材の遠位部分に配置されている上記(2)ないし(4)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(6) 少なくとも1つの絶縁層が、前記長尺挿入部材の前記近位側から遠位側まで構成されて、前記第1の導線を前記第2の導線から分離させている上記(2)ないし(5)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(7) 前記拡張部材上の前記金表面層の表面積/対電極の全表面積の比は、1以上である上記(1)ないし(6)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

10

(8) 前記薬剤送達装置は、前記対電極を2つ備えている上記(1)ないし(7)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(9) 前記金表面層の表面積は、管腔内面に接触する前記拡張部材の表面積の少なくとも約20%より大である上記(1)ないし(8)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(10) 前記生分解性基体の表面積は、前記金表面層の前記表面積の少なくとも約20%より大である上記(1)ないし(9)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(11) 前記金表面層と前記対電極との間の最短距離は、0.01mm~100mmである上記(1)ないし(10)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(12) 前記第1及び第2の導線は、絶縁層により覆われている上記(1)ないし(11)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

20

(13) 前記金表面層は、0.05ミクロン~50ミクロンの厚さを有する上記(1)ないし(12)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(14) 硫黄原子を含む前記生分解性基体は、疎水性フラグメント及び親水性フラグメントに共有結合され、前記疎水性フラグメントは生理活性物質を含むか、又は、硫黄原子を含む前記生分解性基体は、親水性フラグメントに結合される疎水性フラグメントに共有結合され、前記親水性フラグメントはさらに疎水性フラグメントに結合され、前記疎水性フラグメントは生理活性物質を含む上記(1)ないし(13)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(15) 前記疎水性フラグメントは、 $-C_{5-18}$ アルキレニル-であり、リンカーは、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(S)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NR^1C(O)O-$ 、 $-SC(O)O-$ 、 $-SC(O)S-$ 、 $-NR^1C(NR^1)O-$ 及び $-NR^1C(O)NR^1-$ によって構成されるグループから選択され、各 R^1 は、独立してH又は C_{1-3} アルキルである上記(14)に記載の薬剤送達装置。

30

(16) 前記親水性フラグメントは、PAE、PCL、PLLA、PLA、PLGA、PHB、POE、ポリケタール、ポリアンヒドリド、ポリペプチド及びPAEによって構成されるグループから選択される生分解性高分子を含み、末端基は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NCO$ 、 $-SH$ 及びビオチンとこれらのブロック共重合複合体とによって構成されるグループから選択される上記(14)または(15)に記載の薬剤送達装置。

40

(17) 前記親水性フラグメントは、生理活性物質を封入するナノ粒子、ナノ粒子状粒子、微粒子又は微粒子状粒子を形成する生分解性高分子を含む上記(14)ないし(16)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(18) 前記疎水性フラグメント及び前記親水性フラグメントは、 $-[-(C_{5-18}$ アルキレニル) $]-L-(CH_2CH_2O)_n-$ であり、Lは、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(S)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NR^1C(O)O-$ 、 $-SC(O)O-$ 、 $-SC(O)S-$ 、 $-NR^1C(NR^1)O-$ 及び $-NR^1C(O)NR^1-$ によって構成されるグループから選択されるリンカーであり、各 R^1 は、独立してH又は C_{1-3} アルキルであり、mは、1、2又は3であり、nは

50

、1～90であり、pは、1～10である上記(14)ないし(17)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(19) 前記生理活性物質は、制がん剤、免疫抑制剤、抗高脂血症薬、ACE阻害薬、カルシウム拮抗薬、インテグリン阻害薬、抗アレルギー薬、抗酸化薬、GPIIb/IIIa拮抗薬、レチノイド、フラボノイド、カロテノイド、脂質改善薬、DNA合成阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、抗血小板薬、血管平滑筋抗増殖薬、抗炎症薬、生物材料、インターフェロン及びNO産生促進剤によって構成されるグループから選択される上記(1)ないし(18)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(20) 前記拡張部材は、冠動脈スキャフォールド又はバルーンである上記(1)ないし(19)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(21) 前記バルーン上の前記対電極の本体は、前記バルーンが拡張されているときに前記管腔内面に直接接触しない前記バルーンの近位側コーン部上に配置されている上記(20)に記載の薬剤送達装置。

(22) 前記バルーンの前記金表面層及び前記対電極に接続される前記導線の接合部は、前記長尺挿入部材の外側軸材料又は前記外側軸材料と混和性の材料により覆われている上記(20)または(21)に記載の薬剤送達装置。

(23) 前記拡張部材は、バルーンであり、前記金表面層のいかなる部分も前記バルーンの折畳み線上には存在しない上記(20)ないし(22)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(24) 前記拡張部材は、バルーンであり、前記金表面層は、断続的な矩形の金層からなる上記(20)ないし(23)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(25) 前記拡張部材は、バルーンであり、前記金表面層は、断続的な波形の金層からなる上記(20)ないし(24)のいずれかに記載の薬剤送達装置。

(26) 前記冠動脈スキャフォールドは、ステンレス鋼、プラチナ、チタン、タンタル、ニッケル-チタン、コバルト-クロム及びこれらの合金によって構成されるグループから選択される金属により製作されるか、又は、銅-亜鉛-アルミ-ニッケル、銅-アルミ-マンガン、銅-アルミ-ニッケル及びニッケル-チタン合金によって構成されるグループから選択される形状記憶合金又は超弾性合金により製作される上記(20)に記載の薬剤送達装置。

(27) 前記拡張部材は、自己拡張式スキャフォールド又は形状記憶スキャフォールドである上記(20)または(26)に記載の薬剤送達装置。

(28) 前記拡張部材には、連続的な金層が設けられている上記(27)に記載の薬剤送達装置。

(29) 前記拡張部材には、連続的な金層が部分的に設けられている上記(27)に記載の薬剤送達装置。

また、本発明の生理活性物質管腔内制御送達用薬剤送達装置の作成方法は、以下のものである。

(30) 上記(1)ないし(29)のいずれかに記載の生理活性物質管腔内制御送達用薬剤送達装置の作成方法であって、前記作成方法は、拡張状態にある前記拡張部材の外側表面を金の層を用いて被覆する工程と、前記金の層を官能基及びチオール基からなる疎水性化合物と十分な時間にわたって接触させて前記疎水性化合物と前記金の層との間において金-硫黄(Au-S)結合を形成させる工程と、前記疎水性化合物の前記官能基を活性化基と十分な時間にわたって接触させて活性化された疎水性化合物を形成させる工程と、前記活性化された疎水性化合物を生理活性物質とアミン基とを含む親水性高分子と接触させて前記基体を形成させる工程とを行う生理活性物質管腔内制御送達用薬剤送達装置の作成方法。

(31) 前記拡張部材の前記外側表面の前記被覆は、塗布、ピペッティング、インクジェット成膜又は化学蒸着によって行なわれる上記(30)に記載の薬剤送達装置の作成方法。

(32) 前記生理活性物質を含む前記親水性高分子は、ナノ粒子、微粒子、ナノ粒子

10

20

30

40

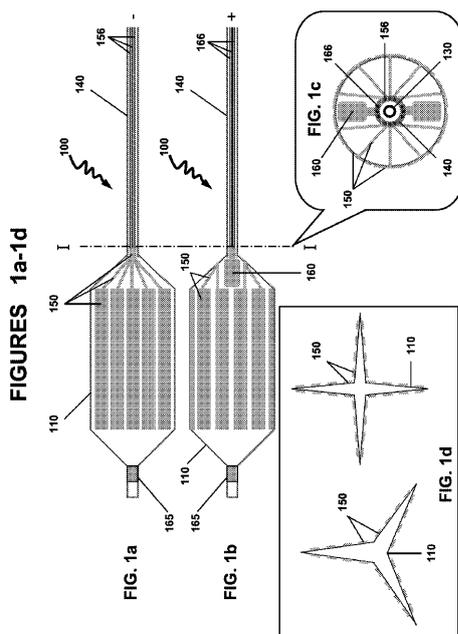
50

又は微粒子を形成している上記(30)または(31)に記載の薬剤送達装置の作成方法

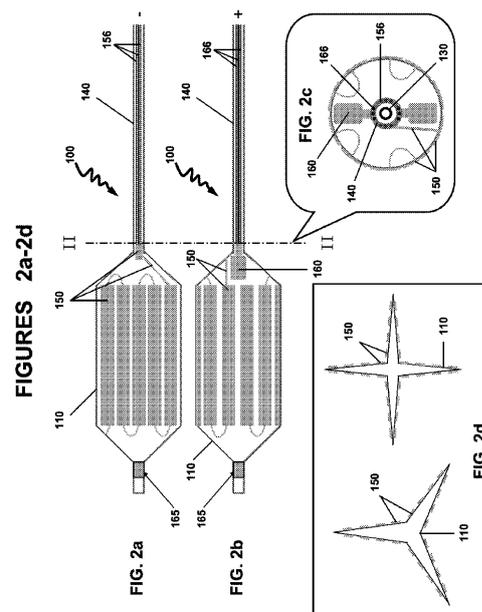
°
(33) 前記活性化された疎水性化合物と前記基体とは、自己組織化単分子層(SAM)を形成する上記(30)ないし(32)のいずれかに記載の薬剤送達装置の作成方法

°

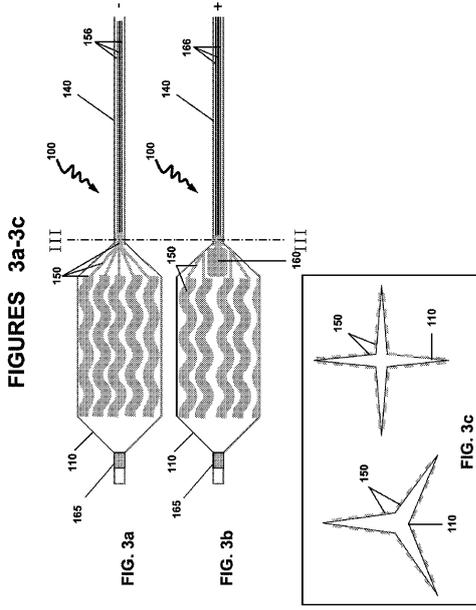
【図1a-1d】



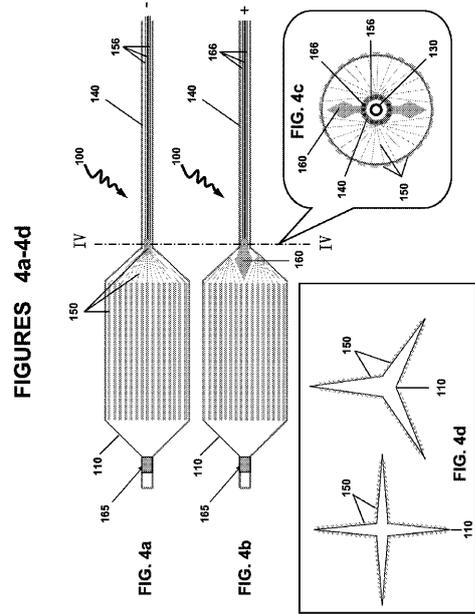
【図2a-2d】



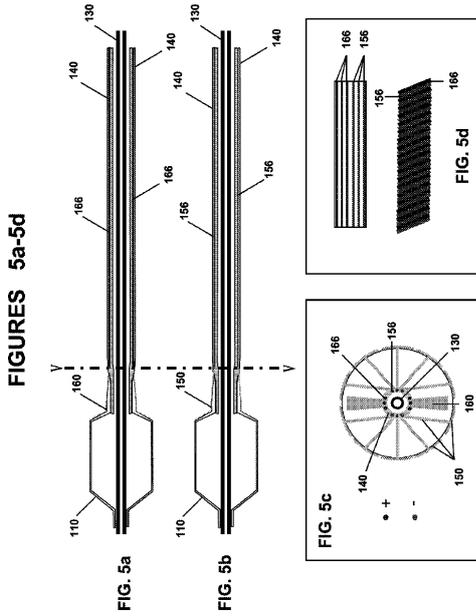
【 3 a - 3 c 】



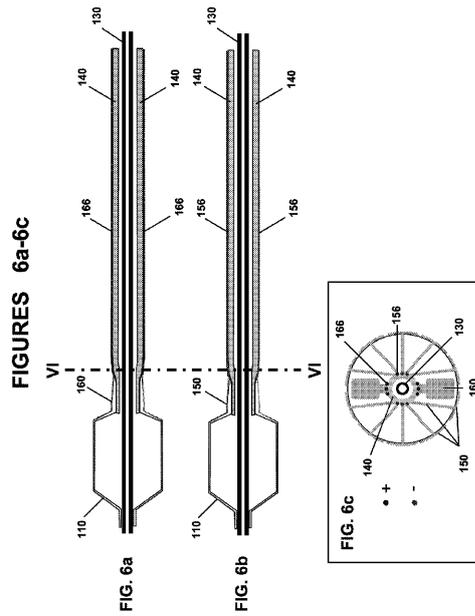
【 4 a - 4 d 】



【 5 a - 5 d 】

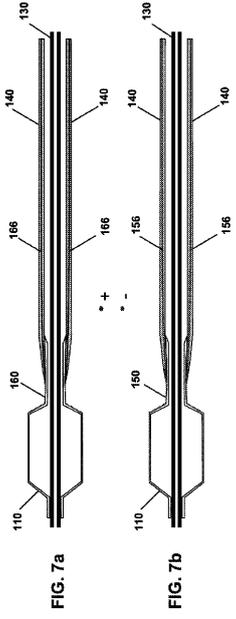


【 6 a - 6 c 】



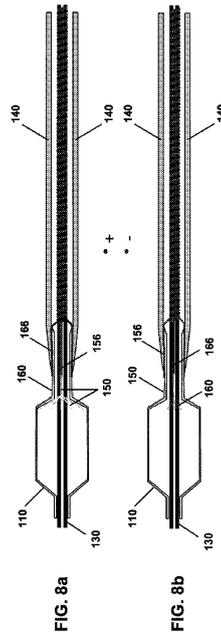
【 7 a - 7 b 】

FIGURES 7a-7b



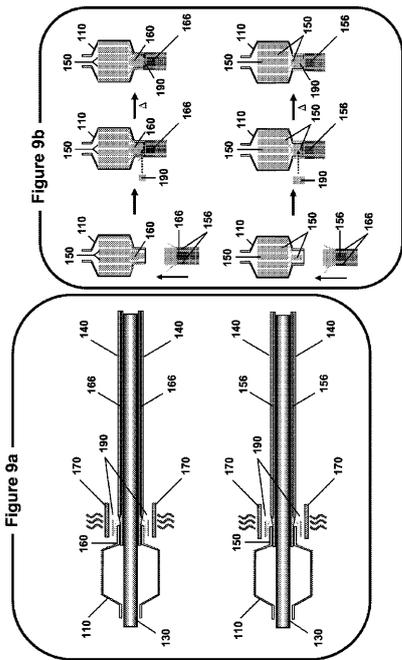
【 8 a - 8 b 】

FIGURES 8a-8b



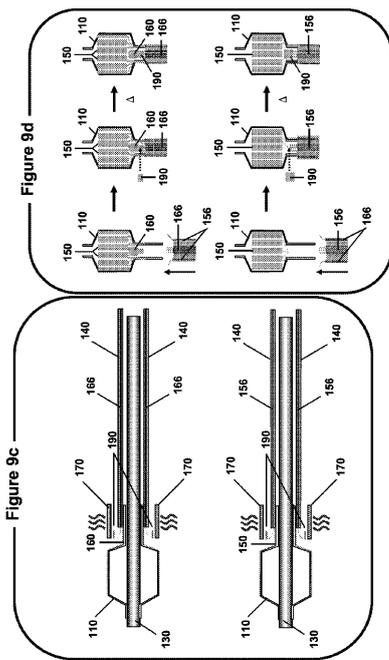
【 9 a - 9 b 】

FIGURES 9a-9b



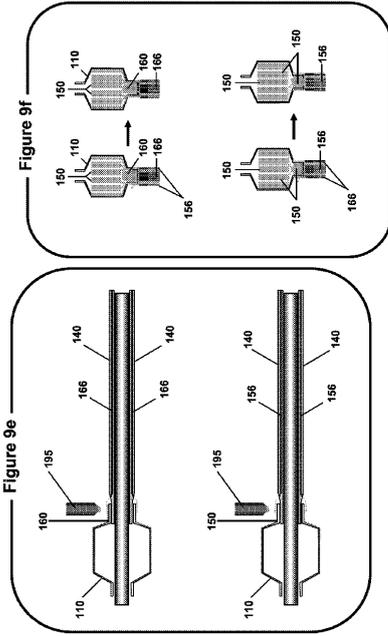
【 9 c - 9 d 】

FIGURES 9c-9d



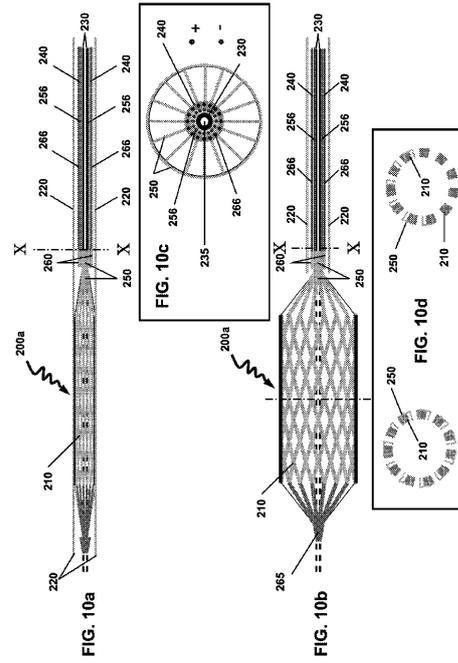
【 9 e - 9 f 】

FIGURES 9e-9f



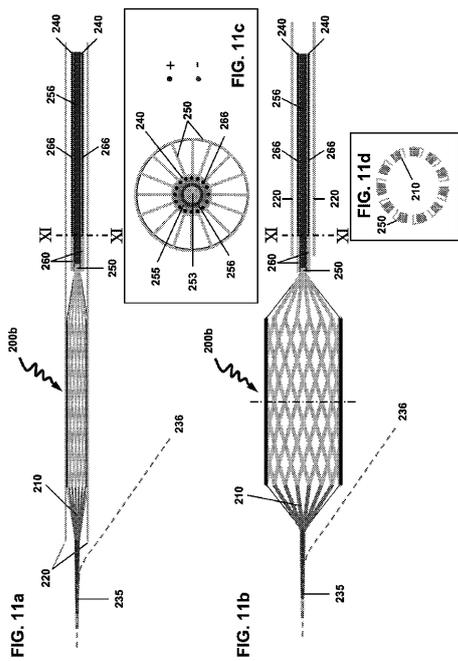
【 10 a - 10 d 】

FIGURES 10a-10d



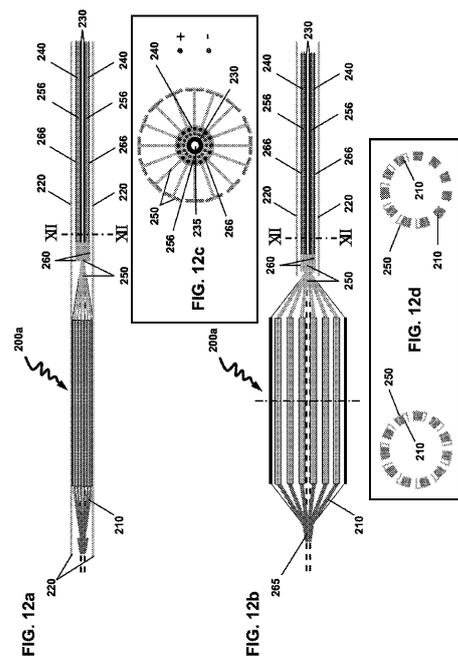
【 11 a - 11 d 】

FIGURES 11a-11d

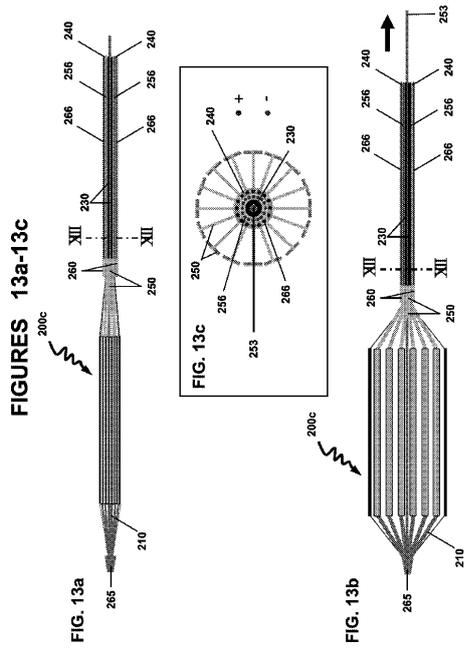


【 12 a - 12 d 】

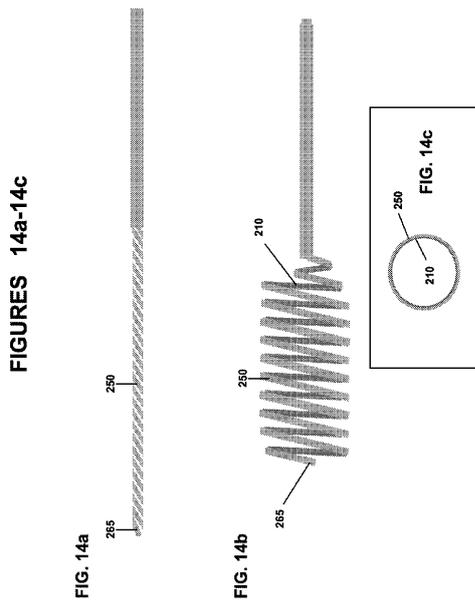
FIGURES 12a-12d



【 13 a - 13 c 】



【 14 a - 14 c 】



フロントページの続き

(56)参考文献 特開2001-309972(JP,A)

MALI et al., 'Electrochemically Programmed Release of Biomolecules and Nanoparticles'
, Nano Letters, Vol.6 No.6 (2006), Page.1250-1253

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 15/00 - 33/00

A61F 2/82

A61M 25/10

A61M 29/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)