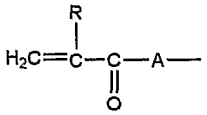
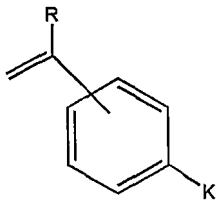
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第１部門第２区分
【発行日】平成17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2004-529674(P2004-529674A)
【公表日】平成16年9月30日(2004.9.30)
【年通号数】公開・登録公報2004-038
【出願番号】特願2002-555854(P2002-555854)
【国際特許分類第７版】
　Ａ６１Ｌ　31/00
　Ａ６１Ｍ　29/02
【ＦＩ】
　Ａ６１Ｌ　31/00　　Ｚ
　Ａ６１Ｍ　29/02

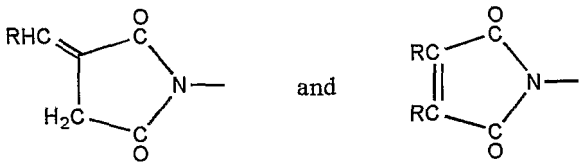
【手続補正書】
【提出日】平成16年8月30日(2004.8.30)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
ポリマーを含むコーティングと、１つのステント当たり少なくとも２０μｇの再狭窄抑制剤と、を有する金属本体を含む血管内ステントであって、前記再狭窄抑制剤は低水溶性薬物であり、前記コーティング中の前記ポリマーは、ピレンを含有する水で膨潤させた場合に、ピレン蛍光を観察すると強度比Ｉ３：Ｉ１が少なくとも０．８となる疎水性ドメインを有する架橋した両親媒性ポリマーである血管内ステント。
【請求項２】
前記ステントの少なくとも外壁の上で、前記薬物が吸収された前記両親媒性ポリマーの層を前記コーティングが含む、請求項１に記載のステント。
【請求項３】
ピレンを含有する水で膨潤させた場合に、前記コーティング中のポリマーに観察される疎水性ドメインのＩ３：Ｉ１の比が約１である、請求項１又は２に記載のステント。
【請求項４】
前記両親媒性ポリマーが、親水性を付与する基として両性イオン性基を有する、先行する請求項のいずれか一項に記載のステント。
【請求項５】
前記両親媒性ポリマーが、疎水性を付与する基として、$C_{4\sim24}$－アルキル基、$C_{4\sim24}$－アルケニル基、および$C_{4\sim24}$－アルキニル基（これはいずれも１つ以上のフッ素原子で置換されてもよい）、アリール基、$C_{7\sim24}$アラルキル基、オリゴ（$C_{3\sim4}$アルコキシ）アルキル基、およびシロキサン基から選択されるペンダント疎水性基を含む、先行する請求項のいずれかに記載のステント。
【請求項６】
前記ポリマーが、両性イオン性モノマー、および前記疎水性基を有する疎水性モノマーを含むエチレン系不飽和モノマーから生成される、請求項４または５に記載のステント。
【請求項７】
前記エチレン系不飽和モノマーが、分子間架橋を形成可能なペンダント反応性基を有する１種類以上の反応性モノマーを含む、請求項６に記載のステント。

【請求項８】
前記両性イオン性モノマーが一般式Ｉ：
ＹＢＸ　　Ｉ
（式中、
Ｂは、場合によっては１つ以上のフッ素原子を有し最大で過フッ素化鎖を含む直鎖または分岐アルキレン（アルカンジイル）鎖、アルキレンオキサアルキレン鎖、またはアルキレンオリゴ－オキサアルキレン鎖であるか、あるいはＸまたはＹが、Ｂと結合する末端炭素原子を有する場合には、Ｂは原子価結合であり、
Ｘは、両性イオン性基であり、
Ｙは、
【化１】



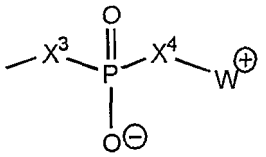


CH_2＝Ｃ（Ｒ）CH_2O－、CH_2＝Ｃ（Ｒ）CH_2OC（Ｏ）－、CH_2＝Ｃ（Ｒ）ＯＣ（Ｏ）－、CH_2＝Ｃ（Ｒ）Ｏ－、CH_2＝Ｃ（Ｒ）CH_2OC（Ｏ）Ｎ（R^1）－、R^2ＯＯＣＣＲ＝ＣＲＣ（Ｏ）Ｏ－、ＲＣＨ＝ＣＨＣ（Ｏ）Ｏ－、ＲＣＨ＝Ｃ（ＣＯＯR^2）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｏ－、
【化２】



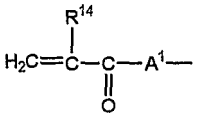
から選択されるエチレン系不飽和重合性基であり、
式中、
Ｒは、水素または$C_{1\sim4}$アルキル基であり、
R^1は水素またはC_1～C_4アルキル基であるか、あるいはR^1は－Ｂ－Ｘ（式中、ＢおよびＸは前出の定義の通りである）であり、
R^2は、水素または$C_{1\sim4}$アルキル基であり、
Ａは、－Ｏ－または－ＮR^1－であり、
Ｋは、－（CH_2）$_p$ＯＣ（Ｏ）－基、－（CH_2）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、－（CH_2）$_p$ＯＣ（Ｏ）Ｏ－基、－（CH_2）$_p$ＮR^3－基、－（CH_2）$_p$ＮR^3Ｃ（Ｏ）－基、－（CH_2）$_p$Ｃ（Ｏ）ＮR^3－基、－（CH_2）$_p$ＮR^3Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、－（CH_2）$_p$ＯＣ（Ｏ）ＮR^3－基、－（CH_2）$_p$ＮR^3Ｃ（Ｏ）ＮR^3－基（式中のR^3は同種または異種である）、－（CH_2）$_p$－Ｏ－基、－（CH_2）$_p$$SO_3$－基であるか、または場合によってはＢと組み合わせたものが原子価結合を表し、
ｐは１から１２であり、
R^3は、水素またはC_1～C_4アルキル基である）を有する、請求項６または７に記載のステント。
【請求項９】
Ｘ中の陽イオン性基がアミンである、請求項８に記載のステント。

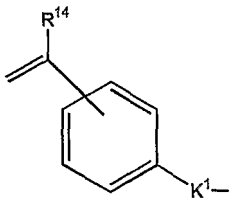
【請求項１０】
陽イオン性基が第４級アミンである、請求項９に記載のステント。
【請求項１１】
Ｘ中の陰イオン性基が、サルフェート、スルホネート、ホスフェート、ホスホネート、およびカルボキシレートから選択され、好ましくはリン酸ジエステルである、請求項８から１０のいずれか一項に記載のステント。
【請求項１２】
Ｘが、一般式Ｖ：
【化３】



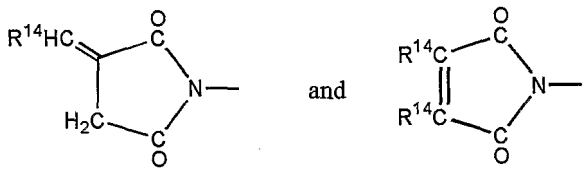
Ｖ

（式中、部分X^3およびX^4は、同種または異種であり、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、または原子価結合であり、好ましくは－Ｏ－であり、W^+は、アンモニウム陽イオン性基、ホスホニウム陽イオン性基、またはスルホニウム陽イオン性基を含む基であり、さらに陰イオン部分と陽イオン部分とを結合させる基（好ましくは$C_{1\sim12}$アルカンジイル基である）である）
からなる群より選択される、請求項１１に記載のステント。
【請求項１３】
前記疎水性モノマーが一般式ＶＩＩ
Y^1R^{13}　　ＶＩＩ
（式中、Y^1は、
【化４】





$CH_2=C(R^{14})CH_2O-$、$CH_2=C(R^{14})CH_2OC(O)-$、$CH_2=C(R^{14})OC(O)-$、$CH_2=C(R^{14})O-$、$CH_2=C(R^{14})CH_2OC(O)N(R^{15})-$、$R^{16}OOCCR^{14}=CR^{14}C(O)O-$、$R^{14}CH=CHC(O)O-$、$R^{14}CH=C(COOR^{16})CH_2C(O)-O-$、
【化５】



であり、
式中、
R^{14}は、水素または$C_1\sim C_4$アルキル基であり、

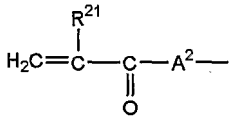
R^{15}は水素またはC_1～C_4アルキル基であるか、あるいはR^{15}はR^{13}であり、
R^{16}は、水素または$C_{1～4}$アルキル基であり、
A^1は、－Ｏ－または－NR^{15}－であり、
K^1は、－$(CH_2)_p$ＯＣ（Ｏ）－基、－$(CH_2)_p$Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、$(CH_2)_p$ＯＣ（Ｏ）Ｏ－基、－$(CH_2)_p$$NR^{17}$－基、－$(CH_2)_p$$NR^{17}$Ｃ（Ｏ）－基、－$(CH_2)_p$Ｃ（Ｏ）$NR^{17}$－基、－$(CH_2)_p$$NR^{17}$Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、－$(CH_2)_p$ＯＣ（Ｏ）$NR^{17}$－基、－$(CH_2)_p$$NR^{17}$Ｃ（Ｏ）$NR^{17}$－基（式中の$R^{17}$は同種または異種である）、－$(CH_2)_p$－Ｏ－基、－$(CH_2)_p$ＳＯ$_3$－基であるか、または原子価結合であり、
ｐは１から１２であり、
R^{17}は、水素またはC_1～C_4アルキル基であり、
R^{13}は疎水性基である）を有する、請求項７から１２のいずれか一項に記載のステント。

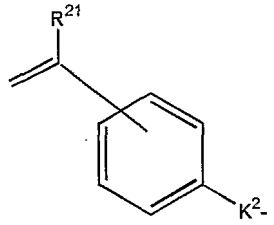
【請求項１４】
R^{13}が、
ａ）$C_{4～18}$アルキル基、
ｂ）アリールおよびアラルキル基、および
ｃ）シロキサン基－$(CR^{18}_2)_{qq}$（SiR^{19}_2）（$OSiR^{19}_2$）$_{pp}R^{19}$（式中、各基R^{18}は、同種または異種であり、水素または１個から４個の炭素原子を含有するアルキル、あるいはアラルキル（例えばベンジルまたはフェネチル）であり、各基R^{19}は１個から４個の炭素原子を含有するアルキルであり、ｑｑは１から６であり、ｐｐは０から４９である）から選択される、請求項１３に記載のステント。

【請求項１５】
前記反応性モノマーのそれぞれが、一般式ＶＩＩＩ：

$$Y^2B^2R^{20} \qquad \text{ＶＩＩＩ}$$

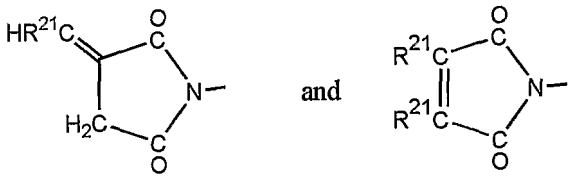
（式中、
B^2は、場合によっては１つ以上のフッ素原子を有し最大で過フッ素化鎖を含む直鎖または分岐アルキレン鎖、オキサアルキレン鎖、またはオリゴ－オキサアルキレン鎖であるか、あるいはB^2は原子価結合であり、
Y^2は、
【化６】





CH_2＝Ｃ（R^{21}）CH_2－Ｏ－、CH_2＝Ｃ（R^{21}）CH_2ＯＣ（Ｏ）－、CH_2＝Ｃ（R^{21}）ＯＣ（Ｏ）－、CH_2＝Ｃ（R^{21}）Ｏ－、CH_2＝Ｃ（R^{21}）CH_2ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{22}）－、R^{23}ＯＯＣＣR^{21}＝ＣR^{21}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、R^{21}Ｈ＝ＣＨＣ（Ｏ）Ｏ－、R^{21}Ｈ＝Ｃ（ＣＯＯR^{23}）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｏ－、

【化７】



から選択されるエチレン系不飽和重合性基であり、
式中、
R^{21}は、水素またはC_1～C_4アルキル基であり、
R^{23}は、水素または$C_{1～4}$アルキル基であり、
A^2は、－Ｏ－または－NR^{22}－であり、
R^{22}は水素またはC_1～C_4アルキル基であるか、あるいはR^{22}は基B^2R^{20}であり、
K^2は、－（CH_2）$_k$ＯＣ（Ｏ）－基、－（ＣＨ）$_k$Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、－（CH_2）$_k$ＯＣ（Ｏ）Ｏ－基、－（CH_2）$_k$$NR^{22}$－基、－（$CH_2$）$_k$$NR^{22}$Ｃ（Ｏ）－基、－（$CH_2$）$_k$ＯＣ（Ｏ）Ｏ－基、－（$CH_2$）$_k$$NR^{22}$－基、－（$CH_2$）$_k$$NR^{22}$Ｃ（Ｏ）－基、－（$CH_2$）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR^{22}$基、－（$CH_2$）$_k$$NR^{22}$Ｃ（Ｏ）Ｏ－基、－（$CH_2$）$_k$ＯＣ（Ｏ）$NR^{22}$基、－（$CH_2$）$_k$$NR^{22}$Ｃ（Ｏ）$NR^{22}$－基（式中の$R^{22}$は同種または異種である）、－（$CH_2$）$_k$－Ｏ－基、－（$CH_2$）$_k$$SO_3$－基、または原子価結合であり、ｋは１から１２であり、
R^{20}は架橋性基である）を有する、請求項１２に記載のステント。
【請求項１６】
R^{20}が、エチレン系およびアセチレン系不飽和基を含有する基、アルデヒド基、ハロゲン原子および$C_{1～4}$－アルコキシ基から選択される１つ以上の置換基を有するシラン基およびシロキサン基、ヒドロキシル、アミノ、カルボキシル、エポキシ、－ＣＨＯＨＣH_2Ｈａｌ（式中、Ｈａｌは、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子から選択される）、スクシンイミド、トシレート、トリフレート、イミダゾールカルボニルアミノ、場合によっては置換されたトリアジン基、アセトキシ、メシレート、カルボニルジ（シクロ）アルキルカルボジイミドイル、イソシアネート、アセトアセトキシ、およびオキシイミノからなる群より選択され、好ましくはR^{20}は、ハロゲン原子および$C_{1～4}$－アルコキシ基から選択される少なくとも１つ、好ましくは３つの置換基を有するシラン基を含み、より好ましくは３つのメトキシ基を有するシラン基を含む、請求項１５に記載のステント。
【請求項１７】
前記再狭窄抑制剤のｌｏｇＰ（式中、Ｐはオクタノールと水の間の分配係数である）が１．２から４．５の範囲であり、好ましくは１．４から４の範囲である、先行する請求項のいずれか一項に記載のステント。
【請求項１８】
前記再狭窄抑制剤が、ステロイド、好ましくはエストロゲン、例えば１７β－エストラジオール、あるいはコルチコステロイド、例えば６α－メチルプレドニゾロン、またはデキサメタゾンである、先行する請求項のいずれか一項に記載のステント。
【請求項１９】
前記再狭窄抑制剤が、１つのステント当たりで、２０μｇから１０００μｇの範囲の量で存在し、好ましくは５０μｇから５００μｍの範囲の量で存在し、より好ましくは１００μｇを超える量で存在する、先行する請求項のいずれか一項に記載のステント。
【請求項２０】
ａ）金属製ステント本体の外壁および内壁を架橋性両親媒性ポリマーでコーティングする工程と、

ｂ）前記架橋性ポリマーを架橋が生じる条件下におくことによって、ピレンを含有する水で膨潤させた場合に、ピレン蛍光を観察すると強度比Ｉ３：Ｉ１が少なくとも０．８となる疎水性ドメインを有するポリマーでコーティングされたステントを作製する工程と、
ｃ）低水溶性再狭窄抑制剤と、前記薬物を少なくとも部分的に溶解させ、前記コーティングの架橋したポリマーを膨潤させることができる有機溶媒とを含む液体薬物組成物を、前記外壁上の前記ポリマーコーティングを膨潤させるのに十分な時間のあいだ、前記ポリマーでコーティングされたステントの少なくともコーティングされた外壁に接触させて、１つのステント当たりで少なくとも２０μｇの量の前記薬物が存在する、湿潤状態の薬物でコーティングされたステントを作製する工程と、
ｄ）前記湿潤状態のステントから有機溶媒を蒸発させて、乾燥状態の薬物でコーティングされたステントを作製する工程と、
を含む、薬物でコーティングされた血管内ステントの製造方法。
【請求項２１】
工程ｃ）において、前記薬物が、前記ポリマーの内部に吸収され、さらに前記ポリマーコーティングの表面にも吸着され、それによって、工程ｄ）における前記溶媒の蒸発によって、前記乾燥状態の薬物でコーティングされたステントの表面に付着した薬物の結晶が形成される、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
工程ｃ）において、前記ポリマーでコーティングされたステントを前記液体組成物に、場合によっては繰り返して、浸漬することで前記接触が実施される、請求項２０または２１に記載の方法。
【請求項２３】
工程ｃ）において、前記接触が、前記ステント上に前記液体組成物を流し込む、噴霧する、または滴下することを含み、その直後に前記湿潤状態のステントから溶媒を蒸発させる、請求項２０から２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
工程ｂ）とｃ）の間で、前記ステントがステント送達セクションの送達カテーテル上に取り付けられ、それによって前記ステント送達セクションが前記液体薬物組成物とも接触する、請求項２０から２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記送達カテーテルがバルーンカテーテルであり、前記バルーンがポリアミド製であり、前記液体薬物組成物中の前記有機溶媒がジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、$C_{1\sim4}$アルコール、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
請求項４から１９のいずれか一項に記載の特徴をさらに有する、請求項２０から２５のいずれか一項に記載の方法。