

(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2008-544820

(P2008-544820A)

(43) 公表日 平成20年12月11日 (2008. 12. 11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 29/00 (2006. 01)	A 6 1 L 29/00 Z	4 C 0 5 3
A 6 1 F 2/82 (2006. 01)	A 6 1 M 29/02	4 C 0 8 1
A 6 1 F 2/06 (2006. 01)	A 6 1 F 2/06	4 C 0 8 6
A 6 1 N 1/05 (2006. 01)	A 6 1 N 1/05	4 C 0 9 7
A 6 1 L 31/00 (2006. 01)	A 6 1 L 31/00 Z	4 C 1 6 7
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-519714 (P2008-519714)
 (86) (22) 出願日 平成18年6月30日 (2006. 6. 30)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年2月27日 (2008. 2. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/026101
 (87) 国際公開番号 W02007/005910
 (87) 国際公開日 平成19年1月11日 (2007. 1. 11)
 (31) 優先権主張番号 60/695, 267
 (32) 優先日 平成17年6月30日 (2005. 6. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 508002759
 エムシー 3, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ミシガン 48103,
 アン アーバー, ウェスト リバティ
 ー 3550, スイート 3
 (71) 出願人 597015922
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
 ティ オブ ミシガン
 The Regents of the
 University of Michi
 gan
 アメリカ合衆国 ミシガン 48109-
 1280 アン アーバー, サウス ス
 テート ストリート 3003

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療デバイスのための一酸化窒素コーティング

(57) 【要約】

本開示内容は、有機溶媒を実質的に含まず、患者への挿入に好適であり、金属層及び厚さ約20nm～約2,000nmのコーティングを含み、コーティングが、一酸化窒素生成化合物に共有結合する少なくとも1つの残基を含む生体適合性ポリマーを含む、デバイス及びコーティングに関する。幾つかの実施形態において、開示された医療デバイスは、金属イオン結合部分である一酸化窒素生成化合物、例えば、 N_x 供与リガンド (式中、 x は2、3、4、5、6、7、8若しくは9である)、又は S_y 供与リガンド (式中、 y は2、3、4、5、6、7、8若しくは9である) を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬学的有効量の一酸化窒素を生成することができる有機溶媒を実質的に含まず、哺乳動物への挿入に好適な医療デバイスであって、

金属層；

該金属層上の厚さ約 10 nm ~ 約 2,000 nm を有するコーティングを含み；該コーティングが一酸化窒素生成化合物に共有結合する少なくとも 1 つの残基を含む生体適合性ポリマーを含む、デバイス。

【請求項 2】

前記一酸化窒素生成化合物が金属イオン結合部分である、請求項 1 に記載の医療デバイス。 10

【請求項 3】

前記一酸化窒素生成化合物が N_x 供与リガンドであり、式中、 x が 2、3、4、5、6、7、8 又は 9 である、請求項 1 に記載の医療デバイス。

【請求項 4】

前記一酸化窒素生成化合物が S_y 供与リガンドであり、式中、 y が 2、3、4、5、6、7、8 又は 9 である、請求項 1 に記載の医療デバイス。

【請求項 5】

前記ポリマーが (N_x 供与リガンド - アルキル) - 光活性残基を含み、式中、前記アルキルが C_{1-8} アルキルである、請求項 2 に記載の医療デバイス。 20

【請求項 6】

前記ポリマーが (サイクレン - アルキル) メチルアクリレート残基を含む、請求項 5 に記載の医療デバイス。

【請求項 7】

前記一酸化窒素生成化合物が、ジベンゾ [e, k] - 2, 3, 8, 9 - テトラフェニル - 1, 4, 7, 10 - テトラアザ - シクロドデカ - 1, 3, 7, 9 - テトラエン；ジベンゾ [e, k] - 2, 3, 8, 9 - テトラメチル - 1, 4, 7, 10 - テトラアザ - シクロドデカ - 1, 3, 7, 9 - テトラエン；ジベンゾ [e, k] - 2, 3, 8, 9 - テトラエチル - 1, 4, 7, 10 - テトラアザ - シクロドデカ - 1, 3, 7, 9 - テトラエン、及び / 又はそれらの塩である、請求項 1 に記載の医療デバイス。 30

【請求項 8】

更に金属イオンを含む、請求項 2 に記載の医療デバイス。

【請求項 9】

更に金属イオンを含む、請求項 7 に記載の医療デバイス。

【請求項 10】

前記金属イオンが、Cu、Co、Zn、Ca、Mg、Pt、Sn、Se 又は Mn のうちの 1 つ以上のイオンから選択される、請求項 9 に記載の医療デバイス。

【請求項 11】

前記金属イオンが Cu (II) である、請求項 10 に記載の医療デバイス。

【請求項 12】

前記ポリマーが重合 [2, 2] パラシクロファンを含む、請求項 1 に記載の医療デバイス。 40

【請求項 13】

前記金属層がステンレス鋼、チタン、銅、金、ニッケル又はそれらの合金のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 に記載の医療デバイス。

【請求項 14】

前記医療デバイスがカテーテル、ステント、グラフト又はペースメーカーのリード線である、請求項 1 に記載の医療デバイス。

【請求項 15】

前記コーティングが厚さ約 20 nm ~ 約 200 nm である、請求項 1 に記載の医療デバ 50

イス。

【請求項 16】

別の薬学的に有効な薬剤を更に含む、請求項 1 に記載の医療デバイス。

【請求項 17】

患者における望ましくない炎症反応を予防する方法であって、
有効量の一酸化窒素生成化合物を請求項 1 に記載の医療デバイスのコーティングに提供し
；及び
該医療デバイスを必要とする患者にこれを植え込む
手順を含む、方法。

【請求項 18】

前記望ましくない炎症反応が亜急性血栓症である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

患者への植込みに好適な医療デバイスであって、
金属層；
該金属層に厚さ約 20 nm ~ 約 2,000 nm の一酸化窒素生成コーティングを含み；
前記コーティングが、一酸化窒素生成化合物に共有結合する少なくとも 1 つの残基を含む
ポリマーを含み；該医療デバイスが、一酸化窒素生成化合物を含まないコーティングを有
する医療デバイスを植え込むことにより得られる炎症反応に比べて、炎症反応を実質的に
予防する、デバイス。

【請求項 20】

前記一酸化窒素生成コーティングが有機溶媒を実質的に含有しない、請求項 19 に記載
の医療デバイス。

【請求項 21】

植込み型医療デバイスを必要とする患者における望ましくない炎症反応を実質的に予防
又は処置する方法であって、

患者に医療デバイスを植え込み、それによって該患者に薬学的有効量の一酸化窒素を提
供する手順を含み、該医療デバイスが、

金属層；

該金属層に厚さ約 20 nm ~ 約 2,000 nm のコーティングを含み；該コーティング
がポリマー及び一酸化窒素生成化合物を含む、方法。

【請求項 22】

前記炎症反応が亜急性血栓症である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記コーティングが有機溶媒を実質的に含有しない、請求項 21 に記載の方法

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、全体が参考として本明細書で援用されている、2005 年 6 月 30 日出願の
米国特許出願第 60 / 695,267 号の優先権を請求する。

【背景技術】

【0002】

循環器疾患は、西欧諸国における主要な死因である。心血管疾患は、多くの場合、主に
男性及び高齢者が罹患すると考えられているが、これは性別特異的でないことが判明して
おり、最盛期の人々に重度の影響を及ぼす。心血管疾患による死亡者は、毎年全体の半数
以上を女性が占めている。心血管疾患と診断された患者の内、毎年 40 万人以上が、冠動
脈ステント留置術により心血管介入を行っている。冠動脈ステント留置術後の一般的な問
題の 1 つに、望ましくない炎症反応の発生がある。例えば、亜急性及び急性血栓症及び過
敏症は、ステント術後の最初の 30 日以内に通常発症する事象であり、FDA によれば、
何れかのステント、地金又は薬物溶出ステントと共に発症する可能性があるとのことであ

10

20

30

40

50

る。薬物溶出ステントの場合、このような望ましくない炎症反応は、ステントをコーティングするのに必要な有機溶媒が少なくとも部分的に原因となっている場合もある。

【0003】

現在、血液接触型及び組織植込み型医療デバイス、例えば、血管グラフト、血管内カテーテル、冠動脈及び血管ステント、ペースメーカー及び除細動器の電気リード線用の絶縁材料、体外バイパス回路、及び人工肺等の製造には、多くの材料が使用されている。これらの材料とヒトの血液及び組織との不適合性により、患者に重度の合併症を誘発し、最終的にはデバイスの機能的な欠陥を生じる可能性がある。血管へのデバイスの植込みは、植込み部位全体にわたって内皮層の損傷及びほぼ即時の炎症反応を引き起こす。例えば、血管ステントの留置術は、動脈硬化性の閉塞動脈を広げるだけでなく、内皮の破壊、内板の破壊及び病変血管の媒質の解離を生じる可能性がある。損傷後3～7日以内に、異物を破壊しようとして、癒着、並びに好中球、単球及びリンパ球の動員及び活性化等のプロセスが幾つか発生する。

10

【0004】

ステント、シャント及びその他の長期生物医学的インプラントでのNO放出性コーティングの使用は、ポリマー材料のコーティング内に充填することができるNO付加体（例えば、ジアゼニウムジオレート）の貯蔵が少ないことにより限定される場合があるが、同時にコーティングを目立たない状態に維持することができる。血管ステント等の幾つかのデバイスでは、極めて薄い外側コーティングを機能させることが求められる場合がある。

20

【0005】

従って、NO生成材料の極めて薄い層を固定することが可能であり、且つコーティングプロセスの結果として存在することが多い汚染物質を実質的に含まない、有効且つ安全な生体材料コーティング技術の開発が必要とされている。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、一酸化窒素生成生物医学的コーティングを提供することを、少なくとも部分的に目的とする。

【0007】

本明細書では、薬学的有効量の一酸化窒素を生成することができる有機溶媒を実質的に含まず、哺乳動物への挿入に好適な医療デバイスであって、金属層；及び前記金属層に厚さ約10nm～約2,000nmのコーティングを含み；コーティングが一酸化窒素生成化合物に共有結合する少なくとも1つの残基を含む生体適合性ポリマーを含む、デバイスが開示される。コーティングは、厚さ約20nm～約200nmである場合がある。

30

【0008】

幾つかの実施形態において、開示された医療デバイスは、金属イオン結合部分である一酸化窒素生成化合物、例えば、 N_x 供与リガンド（式中、 x は2、3、4、5、6、7、8若しくは9である）、又は S_y 供与リガンド（式中、 y は2、3、4、5、6、7、8若しくは9である）を含む。本医療デバイスは、1つ以上のCu、Co、Zn、Ca、Mg、Pt、Sn、Se又はMnのイオンから選択される金属イオンを更に含む場合がある。

40

【0009】

幾つかの実施形態において、医療デバイスは、重合[2.2]パラシクロファン、及び/又は少なくとも1つのステンレス鋼、チタン、銅、金、ニッケル又はそれらの合金を含む金属層を含む。

【0010】

開示した医療デバイスには、カテーテル、ステント、グラフト又はペースメーカーのリード線等のデバイスが含まれる。

【0011】

本明細書では又、患者における望ましくない炎症反応を予防する方法であって、有効量

50

の一酸化窒素生成化合物を本明細書に開示した医療デバイスのコーティングに提供し；及び医療デバイスを必要とする患者にこれを植え込む手順を含む方法も提供される。幾つかの実施形態において、望ましくない炎症反応は、亜急性の血栓症である。

【0012】

別の実施形態は、患者への植込みに好適な医療デバイスであって、金属層；及び前記金属層に厚さ約20nm～約2,000nmの一酸化窒素生成コーティングを含み；前記コーティングが、一酸化窒素生成化合物に共有結合する少なくとも1つの残基を含むポリマーを含み；前記医療デバイスが、一酸化窒素生成化合物を含まないコーティングを有する医療デバイスを植え込むことにより得られる炎症反応に比べて、炎症反応を実質的に予防する、医療デバイスに関する。幾つかの実施形態において、開示したコーティング及び/又は医療デバイスは、有機溶媒を実質的に含まない。

10

【0013】

本明細書では又、植込み型医療デバイスを必要とする患者における望ましくない炎症反応を実質的に予防又は処置する方法であって、患者に医療デバイスを植え込み、それによって前記患者に薬学的有効量の一酸化窒素を提供する手順を含み、前記医療デバイスが金属層；及び前記金属層に厚さ約20nm～約2,000nmのコーティングを含み；コーティングがポリマー及び一酸化窒素生成化合物を含む、方法も開示される。

【0014】

又、一酸化窒素生成コーティングを調製する方法であって、サイクレン部分を含む第1部分を提供し；光活性可能な残基を含む第2部分を提供し；及び第1部分及び第2部分を放射又は加熱する手順を含む方法が提供される。別の実施形態においては、一酸化窒素生成コーティングを調製する方法であって、光活性可能なモノマーに共有結合するサイクレン部分を含む第1部分を提供し；ポリ(キシリレン)を含む第2部分を提供し；及び第1部分及び第2部分を同時に放射又は加熱する手順を含む方法が提供される。更に別の実施形態においては、一酸化窒素生成コーティングを調製する方法であって、光活性可能な残基を含むポリマーに共有結合するサイクレン部分を含む第1部分を提供し；ポリ(キシリレン)を含む第2部分を提供し；及び第1部分及び第2部分を同時に放射又は加熱する手順を含む方法が提供される。

20

【0015】

本明細書では又、医療デバイスで使用するポリマーに結合したサイクレンの使用も提供される。

30

【0016】

本発明は、本組成物を製造する方法を幾つか提供する。このような方法の例には、以下の実施例に記載のものが含まれる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

概要

本開示内容は、一酸化窒素を生成することができる生体適合性ポリマー、組成物、デバイス及びコーティングを、少なくとも部分的に対象とする。

【0018】

定義

便宜上、本発明の詳細な説明の前に、本明細書、実施例及び添付の特許請求の範囲で使用する特定の用語をここにまとめる。これらの定義は、本開示内容の以降の内容に照らして読み、当業者により理解されるはずである。又、本明細書で使用される「含む(including)」(及びその変形)、「等」、「例えば」という用語は、非限定的な用語であり、単に例示を目的としたものである。

40

【0019】

本明細書において“a”及び“an”という冠詞は、冠詞の文法上の目的語が1つ以上(即ち、少なくとも1つ)存在することを指すものとして使用される。一例として、“an element(元素)”とは、1つ以上の元素を意味する。

50

【 0 0 2 0 】

ポリマーに関連して使用する場合の「生体適合性ポリマー」及び「生体適合性」という用語は、当技術分野で認知されている。例えば、生体適合性ポリマーには、それ自体が宿主（例えば、動物又はヒト）に対して毒性がなく、且つ宿主においてモノマー若しくはオリゴマーサブユニット又はその他の副産物を毒性濃度で生成するような速度で分解（分解する場合）しないポリマーが含まれる。本発明の特定の実施形態において、生分解は一般的に、生体においてポリマーが例えばモノマーサブユニット（これは事実上非毒性であることが知られている場合がある）へ分解することを伴う。しかし、このような分解から得られた中間オリゴマー産物は、種々の毒性特性を有する場合もあれば、或いは生分解が、ポリマーのモノマーサブユニット以外の分子を生成する酸化又はその他の生化学反応を伴う場合もある。従って、特定の実施形態において、*in vivo*での使用、例えば患者への植込み又は注入を目的とする生分解性ポリマーの毒性は、1つ以上の毒性分析後に測定される場合がある。本発明の組成物の何れも100%の純度を生体適合と見なす必要はなく、実際のところ、本発明の組成物は上述のように生体適合性を有することが必要とされる。故に、本発明の組成物は、例えば、本明細書に記載のポリマー及びその他の材料並びに賦形剤を含めた、99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%又はそれ以下の生体適合性ポリマーを含むポリマーを含み、それでも尚生体適合性を有する場合がある。

10

【 0 0 2 1 】

ポリマー及びその他の材料が生体適合性を有するかを判定するには、毒性分析を実施することが必要な場合がある。このような試験は、当技術分野で周知である。このような試験の一例は、生存癌細胞、例えば、G T 3 T K B 腫瘍細胞を使用して以下の様式で実施される場合がある。即ち、完全な分解が認められるまで、試料を37℃にて1MのNaOH中で分解させる。次いで、得られた溶液を1MのHClで中和させる。種々の濃度の分解した試料産物約200µLを96ウェル組織培養プレートに入れ、104個/ウェルの密度でヒト胃癌細胞（G T 3 T K B）と共に播種した。分解した試料産物を48時間かけてG T 3 T K B細胞と共にインキュベートした。試験結果は、組織培養ウェルにおいて分解した試料の相対成長率及び濃度を軸としてプロットされる場合がある。更に、本発明のポリマー及び配合物は、周知の*in vivo*試験により評価される場合があり、例えば、ラットの皮下植込み試験では、皮下植込み部位において有意な水準の刺激又は炎症が生じていないことが確認される。

20

30

【 0 0 2 2 】

「薬学的に許容される」という語句は、当技術分野で認知されている。特定の実施形態において、この用語には、健全な医学的判断の範囲において、合理的なベネフィット・リスク比に相応する過度の毒性、刺激、アレルギー反応又はその他の問題或いは合併症がなく、ヒト及び動物の組織に接触して使用することに好適である、組成物、ポリマー及びその他の材料及び/又は剤形が含まれる。

【 0 0 2 3 】

「薬学的に許容される担体」という語句は、当技術分野で認知されており、これには、例えば、薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクル、例えば、一器官若しくは身体の一部から別の器官若しくは身体の一部に本発明の組成物の何れかを搬送又は輸送することに関わる、液体若しくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒若しくは封入材料が含まれる。各担体は、本発明の組成物の他の成分との適合性において「許容され」、患者に無害でなければならない。特定の実施形態において、薬学的に許容される担体は、非発熱性である。薬学的に許容される担体の役割を果たす場合がある材料の一部の例には、（1）糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース；（2）デンプン、例えば、コーンスターチ及びジャガイモデンプン；（3）セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース；（4）トラガカント粉末；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）賦形剤、例えば、ココアバター及び座薬ワックス；（9）油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油

40

50

、オリーブ油、コーン油及び大豆油；（１０）グリコール、例えば、プロピレングリコール；（１１）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール；（１２）エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；（１３）寒天；（１４）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；（１５）アルギン酸；（１６）パイロジェンフリー水；（１７）等張生理食塩水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；及び（２１）薬学的配合物で使用するその他の非毒性適合物質が含まれる。

【００２４】

「薬学的に許容される塩」という用語は、当技術分野で認知されており、これには、一酸化窒素生成剤、賦形剤及びその他の材料等を含むがこれらに限定されない、本発明の組成物の比較的非毒性の、無機及び有機酸付加塩が含まれる。薬学的に許容される塩の例には、鉱酸由来のもの、例えば、塩化水素酸及び硫酸、並びに有機酸由来のもの、例えば、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等が含まれる。塩の配合物に好適な無機塩基の例には、アンモニア、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛等の水酸化物、炭酸塩及び重炭酸塩が含まれる。塩は又、好適な有機塩基と共に形成される場合があり、これらの塩基には、このような塩を形成できるほどに非毒性且つ強力であるものが含まれる。説明の上で、このような有機塩基のクラスには、モノ、ジ又はトリアルキルアミン、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン及びトリエチルアミン；モノ、ジ又はトリヒドロキシアルキルアミン、例えば、モノ、ジ又はトリエタノールアミン；アミノ酸、例えば、アルギニン及びリジン；グアニジン；N - メチルグルコサミン；N - メチルグルカミン；L - グルタミン；N - メチルピペラジン；モルホリン；エチレンジアミン；N - ベンジルフェネチルアミン；（トリヒドロキシメチル）アミノエタン等が含まれる場合がある。例えば、J . Pharm . Sci . , 66 : 1 - 19 (1977) を参照されたい。

【００２５】

本方法により処置される「患者」、「対象」又は「宿主」とは、ヒト又は非ヒト動物の何れか、例えば、霊長類、哺乳動物及び脊椎動物を意味する場合がある。

【００２６】

「生体適合性可塑剤」という用語は、当技術分野で認知されており、これには、本発明の組成物に溶解又は分散可能であり、ポリマーマトリクスの柔軟性を向上させ、使用する量において生体適合性を有する材料が含まれる。好適な可塑剤は、当技術分野で周知であり、これには、米国特許第 2 , 784 , 127 号及び第 4 , 444 , 933 号に開示されるものが含まれる。一例として、具体的な可塑剤には、アセチルトリ - n - ブチルシトレート（約 20 重量％以下）、アセチルトリヘキシルシトレート（約 20 重量％以下）、ブチルベンジルフタレート、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート、n - ブチルトリ - n - ヘキシルシトレート、ジエチレングリコールジベンゾエート（約 20 重量％以下）等が含まれる。

【００２７】

本明細書で使用する「一酸化窒素」という用語には、非荷電一酸化窒素及び荷電一酸化窒素種が包含され、例えば、ニトロソニウムイオン及びニトロキシルイオンが含まれる。

【００２８】

「金属リガンド錯体」という用語は、少なくとも 1 つの中心金属イオンと配位結合することができる少なくとも 1 つのリガンドを有する化学種を指す。

【００２９】

「脂肪族」という用語は、当技術分野で認知されており、これには、直鎖、分岐鎖及び環状アルカン、アルケン又はアルキンが含まれる。特定の実施形態において、本発明の脂肪族基は、直鎖又は分岐鎖であり、1 個～約 20 個の炭素原子を有する。

【００３０】

「アルキル」という用語は、当技術分野で認知されており、これには、飽和脂肪族基、

10

20

30

40

50

例えば、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基が含まれる。特定の実施形態において、直鎖及び分岐鎖アルキルは、骨格に約30個以下の炭素原子（例えば、直鎖の場合はC1 - C30、分岐鎖の場合はC3 - C30）、或いは約20個以下の炭素原子を有する。同様に、シクロアルキルは、環骨格に約3個～約10個の炭素原子を有するか、或いは環骨格に約5個、6個又は7個の炭素を有する。

【0031】

更に、「アルキル」（又は「低級アルキル」という用語には、「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方が含まれ、後者は、炭化水素骨格の1つ以上の炭素において水素を置換する置換基を有するアルキル部分を指す。このような置換基には、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル又はアシル）、チオカルボニル（例えば、チオエステル、チオアセテート又はチオフォルメート）、アルコキシル、ホスホリル、ホスホン酸、ホスフィン酸、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、硫酸、スルホン酸、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、又は芳香族若しくは複素環式芳香族部分が含まれる場合がある。炭化水素鎖の置換部分は、適宜それ自体が置換される場合があることを、当業者は理解するであろう。例えば、置換アルキルの置換基には、置換及び非置換形態のアミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホン酸及びホスフィン酸等）、スルホニル（硫酸、スルホンアミド、スルファモイル及びスルホン酸等）及びシリル基、並びにエステル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボン酸及びエステル等）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等が含まれる場合がある。置換アルキルの例は、以下に記載する。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等で更に置換される場合がある。

10

20

【0032】

「アラルキル」という用語は、当技術分野で認知されており、これには、アリール基と置換されるアルキル基（例えば、芳香族又は複素環式芳香族基）が含まれる。

【0033】

「アルケニル」及び「アルキニル」という用語は、当技術分野で認知されており、これには、長さが類似しており、上記のアルキルへの置換が可能であるが、それぞれ少なくとも1つの二重又は三重結合を含有する、不飽和の脂肪族基が含まれる。

30

【0034】

炭素数が特に明記されていない限り、「低級アルキル」とは、上に定義した通りであるが、但し骨格構造内に1個～10個の炭素、或いは1個～約6個の炭素原子を有するアルキル基を指す。同様に、「低級アルケニル」及び「低級アルキニル」は、同様の鎖長を有する。

【0035】

「ヘテロ原子」という用語は、当技術分野で認知されており、これには、炭素又は水素以外の何れかの元素の原子が含まれる。ヘテロ原子の例には、ホウ素、窒素、酸素、リン、硫黄及びセレン、或いは酸素、窒素又は硫黄が含まれる。

40

【0036】

「アリール」という用語は、当技術分野で認知されており、これには、0個～4個のヘテロ原子を含む場合がある5員、6員及び7員単一環芳香族基、例えば、ベンゼン、ピロール、フラン、チオフエン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジン等が含まれる。環構造にヘテロ原子を有するこれらのアリール基は又、「アリール複素環」又は「複素環式芳香族」と呼ばれる場合もある。芳香族環は、1つ以上の環位にて上述のような置換基、例えば、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホン酸、ホスフィン酸、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、

50

スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族若しくは複素環式芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等と置換される場合がある。「アリール」という用語には又、2つ以上の環状環を有する多環式環系であって、2個以上の炭素が2つの隣接する環と共通しており（これらの環が「縮合環」であり）、少なくとも1つの環が芳香族であり、例えば、他方の環式環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール及び/又はヘテロシクリルである場合がある、多環式環系が含まれる。

【0037】

「オルソ」、「メタ」及び「パラ」とは、当技術分野で認知されており、それぞれ、1, 2-, 1, 3-及び1, 4-二基置換ベンゼンに適用する。例えば、「1, 2-ジメチルベンゼン」と「オルソジメチルベンゼン」は、同義語である。

10

【0038】

「ヘテロシクリル」及び「複素環基」という用語は、当技術分野で認知されており、これには、3員～約10員環構造、例えば、環構造に1個～4個のヘテロ原子が含まれる3員～約7員環が含まれる。複素環は又、多環である場合もある。ヘテロシクリル基には、例えば、チオフエン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサテン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキサラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム（例えば、アゼチジノン及びピロリジノン）、スルタム、スルトン等が含まれる。複素環式環は、1つ以上の位置にて上述のような置換基、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホン酸、ホスフィン酸、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族若しくは複素環式芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等で置換される場合がある。

20

30

【0039】

「ポリシクリル」及び「多環基」という用語は、当技術分野で認知されており、2つ以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール及び/又はヘテロシクリル）を有する構造であって、2個以上の炭素が2つの隣接する環と共通している（例えば、これらの環が「縮合環」である）構造を含む。隣接していない原子を介して結合する（例えば、3個以上の原子が2個の原子と共通している）環は、「架橋」環と呼ばれる。多環式の各環は、上述のような置換基、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホン酸、ホスフィン酸、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族若しくは複素環式芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等で置換される場合がある。

40

【0040】

「カルボ環式」という用語は、当技術分野で認知されており、これには、環の各原子が炭素である芳香族又は非芳香族環が含まれる。当技術分野で認知されている以下の用語は、それぞれ以下の意味を有する：即ち、「ニトロ」という用語は $-NO_2$ を意味し；「ハロゲン」という用語は $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ を意味し；「スルフヒドリル」という用語は $-SH$ を意味し；「ヒドロキシル」という用語は $-OH$ を意味し；「スルホニル」という用語は SO_2- を意味する。

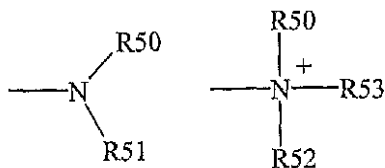
【0041】

50

「アミン」及び「アミノ」という用語は、当技術分野で認知されており、これには、非置換及び置換アミン、例えば、以下の一般式により表される場合がある部分が含まれ：

【 0 0 4 2 】

【 化 1 】



10

式中、R 5 0、R 5 1 及び R 5 2 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、
- (C H 2) m - R 6 1 を表すか、又は R 5 0 及び R 5 1 は、それらが結合する窒素原子
と一緒に、環構造内に 4 個 ~ 8 個の原子を有する複素環を完全なものし； R 6 1 は
、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環又は多環を表し； m は 0 又は 1
~ 8 の整数である。特定の実施形態において、R 5 0 又は R 5 1 の一方のみがカルボニル
である場合があり、例えば、R 5 0、R 5 1 及び窒素と一緒に、イミドを形成しない。
他の実施形態において、R 5 0 及び R 5 1 (及び場合により R 5 2) は、それぞれ独
立して、水素、アルキル、アルケニル、又は - (C H 2) m - R 6 1 を表す。従って、「
アルキルアミン」という用語には、上に定義したような、共に結合した置換又は非置換アル
キルを有するアミン基が含まれ、即ち、R 5 0 及び R 5 1 の少なくとも一方がアルキル
基である。

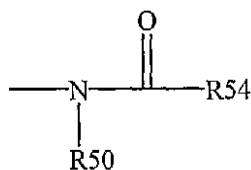
20

【 0 0 4 3 】

「アシルアミノ」という用語は、当技術分野で認知されており、これには、以下の一般式により表される場合がある部分が含まれ：

【 0 0 4 4 】

【 化 2 】



30

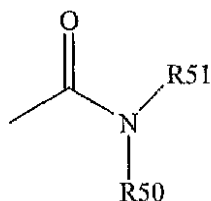
式中、R 5 0 は、上に定義した通りであり、R 5 4 は、水素、アルキル、アルケニル、又は
- (C H 2) m - R 6 1 (式中、m 及び R 6 1 は、上に定義した通りである) を表す。

【 0 0 4 5 】

「アミド」という用語は、アミノ置換カルボニルとして当技術分野で認知されており、
これには、以下の一般式により表される場合がある部分が含まれ：

【 0 0 4 6 】

【 化 3 】



40

式中、R 5 0 及び R 5 1 は、上に定義した通りである。本発明の特定の実施形態のアミド
は、不安定な場合があるイミドを含まない。

50

【0047】

「アルコキシル」又は「アルコキシ」という用語は、当技術分野で認知されており、これには、上に定義したような、共に結合した酸素遊離基を有するアルキル基が含まれる。代表的なアルコキシル基には、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブトキシ等が含まれる。「エーテル」とは、酸素により共有結合した2個の炭化水素である。従って、アルキルをエーテルにするアルキルの置換基は、アルコキシルであるか、アルコキシルと類似しており、例えば、-O-アルキル、-O-アルケニル、-O-アルキニル、-O-(CH₂)_m-R₆₁(式中、m及びR₆₁は、上に記載の通りである)の1つにより表される場合がある。

【0048】

何れかの構造内で複数回生じる場合の各発現、例えば、アルキル、m、n等の定義は、特に明示的に又は文脈において指示がない限り、同じ構造内のその他の箇所の定義から独立しているものとして意図される。

【0049】

Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts及びMsの略語は、当技術分野で認知されており、それぞれ、メチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、p-トルエンスルホニル及びメタンスルホニルを表す。当業界の有機化学者が使用する略語のより包括的な一覧は、Journal of Organic Chemistryの各巻の最初の号に掲載されており、この一覧は一般的に、Standard List of Abbreviationsと題した表に表示されている。

【0050】

本発明の特定のモノマーサブユニットは、特に幾何学的又は立体異性の形態で存在する場合がある。更に、本発明のポリマー及びその他の組成物は又、光活性を有する場合もある。本発明は、cis及びtrans異性体、R型及びS型鏡像異性体、ジアステレオマー、D型異性体、L型異性体、それらのラセミ混合物、及びそれらのその他の混合物を含めた、本発明の適用範囲内に含まれるような化合物全てを考慮する。更なる不斉炭素原子は、アルキル基等の置換基に存在する場合がある。このような異性体全て、並びにそれらの混合物が、本発明に含まれるものとして意図される。

【0051】

例えば、本発明の化合物の特定の鏡像異性体を所望する場合は、不斉合成又はキラル補助基の誘導により調製される場合があり、この場合、得られたジアステレオマー混合物を単離し、補助基を開裂して純粋な所望の鏡像異性体を得る。或いは、分子が塩基性官能基(例えば、アミノ)又は酸性官能基(例えばカルボキシル)を含有する場合は、適切な光活性酸又は塩基でジアステレオマー塩を形成した後、このようにして形成したジアステレオマーを、当該技術分野で周知の部分結晶化又はクロマトグラフィー手段により分解して、その後純粋な鏡像異性体を回収する。

【0052】

「置換」又は「置換される」という用語は、このような置換が、置換される原子及び置換基の許容される価数に基づいて行われ、この置換によって、安定した化合物、例えば、再配列、環化、脱離又はその他の反応等による形質転換が自然には起こらない化合物が生じるという暗示的な条件を含むことが理解されるであろう。

【0053】

「置換される」という用語は又、有機化合物の許容される置換基全てを含むものとして考慮される。広義の態様において、許容される置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分岐型及び非分岐型、カルボ環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。置換基の例には、例えば、本明細書において上に記載したものが含まれる。許容される置換基は、適切な有機化合物の場合に、1つである場合もあれば、複数である場合もあり、又同じである場合もあれば、異なる場合もある。本発明において、窒素等のヘテロ原子は、ヘテロ原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物の水素置換基及び/又は許容される置換基を有する場合がある。本発明は、有機化合物の許容される置換基により何らか

10

20

30

40

50

の方法で限定されるとは意図されない。

【0054】

本発明において、化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87の表紙裏にあるPeriodic Table of the Elements, CAS versionに基づき同定する。「炭化水素」という用語は、当技術分野で認知されており、これには、少なくとも1個の水素及び1個の炭素原子を有する許容される化合物全てが含まれる。例えば、許容される炭化水素には、置換される場合もあれば置換されない場合もある、非環式及び環式、分岐型及び非分岐型、カルボ環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族の有機化合物が含まれる。

10

【0055】

「保護基」という語句は、当技術分野で認知されており、これには、潜在的な反応性を有する官能基を不要な化学的形質転換から保護する一時的な置換基が含まれる。このような保護基の例には、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、アルデヒド及びケトンのアセタール及びケタールがそれぞれ含まれる。保護基化学の分野については、既に概説がある(Grenne, et al., Protective Groups in Organic Synthesis 2nd ed., Wiley, New York, (1991))。

【0056】

「ヒドロキシル保護基」という語句は、当技術分野で認知されており、これには、合成手順においてヒドロキシル基を不要な反応から保護することを目的とした基が含まれ、例えば、ベンジル、又は当該技術分野で既知のその他好適なエステル若しくはエーテル基が含まれる。

20

【0057】

「電子吸引基」という用語は、当技術分野で認知されており、置換基が隣接する原子から価電子を引きつける傾向がある、即ち、置換基が隣接する原子に対して陰性であることを表す。電子吸引能のレベルの定量化は、ハメットシグマ()定数により得られる。この周知の定数は、多くの参考文献、例えば、March, Advanced Organic Chemistry 251-59, McGraw Hill Book Company, New York, (1977)に記載されている。ハメット定値は、一般的に電子供与基に対して陰性であり(NH₂の場合、(P) = -0.66)、電子吸引基に対して陽性である(ニトロ基の場合、(P) = 0.78)((P)はパラ置換を示す)。電子吸引基の例には、ニトロ、アシル、ホルミル、スルホニル、トリフルオロメチル、シアノ、クロリド等が含まれる。電子供与基の例には、アミノ、メトキシ等が含まれる。

30

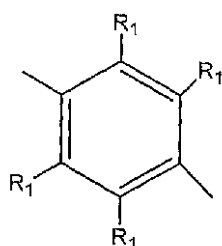
【0058】

「キシレン」という用語は、例えば以下のような、それぞれ3つの延伸キシレンに由来する3つの構造異性遊離基の何れか1つを指す：

【0059】

【化4】

40



このようなキシレンは、場合により、他の部分と置換されてもよく、例えば、R₁は、それぞれ独立してH、Cl、Br、F、I、NH₂、アルキル、アルコキシ、アルケニル、

50

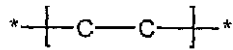
アラルキル、アルキニル、又はSO₂であってよい。ポリ（キシレン）は、少なくとも1つのキシリレン遊離基又は残基を含む。

【0060】

「ポリ（ビニル）」又はビニルポリマーは、ビニルモノマーから調製されるポリマーに関するものであり、これには、何れかの誘導体、置換又は非置換ビニルを含む何れかの残基又はモノマーが含まれる。ビニルポリマーの例には、残基

【0061】

【化5】



10

が含まれる。

【0062】

上述のポリマー、サブユニット及びその他の組成物の考慮される等価物には、これらと別様で対応し、これらの一般的特性（例えば、生体適合性、一酸化窒素生成）が同じである材料であって、所期の目的を達成するこのような分子の有効性に悪影響を及ぼさないような、置換基の簡単な変更が1つ以上行われる材料が含まれる。一般的に、本発明の化合物は、例えば以下に記載するような一般的な反応図式に示した方法、又はそれらの変法により、簡単に入手できる出発材料、試薬及び従来の合成手順を使用して調製される場合がある。これらの反応においては、それ自体既知であるが、ここでは述べられていない変形例を使用することも可能である。

20

【0063】

3. 一酸化窒素生成剤の例

本発明では、種々の一酸化窒素生成剤が考慮される。当技術分野の実施者であれば、種々の一酸化窒素剤が生体適合性コーティングの使用に適切となる環境を容易に理解するであらう。

30

【0064】

本明細書において、一酸化窒素生成剤は、一酸化窒素放出部分と共有結合していない物質を指すものとして定義されているが、むしろ、一酸化窒素生成剤は、血液等の体液及び組織中に認められるもののようなニトロソチオールと接触した場合に一酸化窒素を生成することができる。

【0065】

例えば、一酸化窒素生成剤には、金属リガンド錯体が含まれる。例えば、金属リガンド錯体には、高い金属結合親和性を有する中性担体型リガンドを有する錯体が含まれる。幾つかの実施形態において、このようなリガンドは、銅に対して高い結合親和性を有する。金属リガンド錯体は、錯体の金属中央部への電子源の接近に対する立体障害を最少量にして、金属イオンを容易に減少させることができるような、平面正方形形状を有する場合がある。このような金属リガンド錯体の非限定的な例には、窒素又は硫黄供与化合物、例えば、サイクレン、サイクム及びそれらの誘導体等のN_x供与大環状リガンド（x = 2、3、4、5、6、7、8）、並びにクラウンエーテル及びS_y供与大環状リガンド（y = 2、3、4、5、6、7、8）が含まれる。一実施形態において、金属リガンド大環状は、N₄大環状である。

40

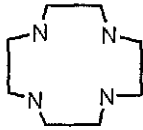
【0066】

これらの金属錯体を含んでもよいサイクレン錯体の例には、例えば、

【0067】

50

【化 6】



等の構造、及びこのようなサイクレンリガンドの誘導体が含まれる。

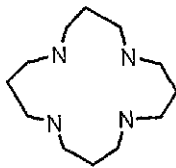
10

【0068】

金属サイクム構造には、例えば、

【0069】

【化 7】



20

等の構造が含まれる。例えば、リガンドは、1,8ビス(ピリジルメチル)サイクム、1,11-ビス(ピリジルメチル)サイクム及びジオオキソサイクムリガンド並びにそれらの構造的異性体を含むサイクム構造を含んでよい。これらは、芳香族であってもよければ脂肪族であってもよい多アミン基質を含む。

【0070】

リガンドの例には、ジベンゾ[e,k]-2,3,8,9-テトラフェニル-1,4,7,10-テトラアザ-シクロドデカ-1,3,7,9-テトラエン;ジベンゾ[e,k]-2,3,8,9-テトラメチル-1,4,7,10-テトラアザ-シクロドデカ-1,3,7,9-テトラエン;ジベンゾ[e,k]-2,3,8,9-テトラエチル-1,4,7,10-テトラアザ-シクロドデカ-1,3,7,9-テトラエン;及び/又はそれらの塩が含まれる。このようなリガンドは、ハロゲン原子を含むように変更してもよい。

30

【0071】

リガンドと会合する金属は、金属及び/又は金属イオン、例えば、カルシウム、マグネシウム、コバルト、銅、マンガン、鉄、モリブデン、タングステン、バナジウム、アルミニウム、クロム、亜鉛、ニッケル、白金、スズ、それらのイオン及び/又はそれらの混合物を含む。例えば、金属リガンド錯体は、上述のリガンドを有するCu(II)を含んでもよい。幾つかの実施形態において、金属リガンド錯体中の金属実体は、リガンド内又はリガンド外のリガンドと会合する場合がある。金属リガンド錯体は、最初に形成してもよければ、リガンドを、金属含有組織又は血液等の体液に入れた段階で形成してもよい。

40

【0072】

理論に制限されるわけではないが、組成物内の一酸化窒素生成剤は、硝酸、亜硝酸又はニトロソチオールの内因性又は外因性供給源に、場合により環元剤の存在下で暴露した場合に、組成物内又は組成物の表面にNOを生成する。硝酸、亜硝酸、ニトロソチオールの供給源及び環元剤が体組織又は血液等の体液に由来する場合もあれば、組成物内、デバイス内に存在する場合もあり、及び/又は対象となる体液に静脈内注射される場合もあれば、別様で添加又は投与される場合もあることが理解されるであろう。

【0073】

50

本明細書で考慮される一酸化窒素生成剤は、検体センサーを製造する一般的な加工温度よりも高温にて、及び／又は一酸化窒素放出剤よりも高温にて分解する場合がある。例えば、一酸化窒素生成剤は、約 100 以上又は更に約 125 以上にて分解する場合がある。一実施形態において、本開示内容で考慮される一酸化窒素生成剤は、熱安定性を有する。

【0074】

4. ポリマー

本明細書に記載のポリマーは全て、コポリマー又はターポリマーとして提供又は調製される場合がある。

【0075】

10

特定の実施形態において、ポリマーは、完全に同じではないが、ほぼ完全に同じサブユニットからなる。或いは、他の実施形態において、ポリマーは、種々のサブユニット及び／又はその他のモノマー単位がポリマーに組み込まれているコポリマーである場合もある。特定の例において、ポリマーは、種々のサブユニット及び／又はその他のモノマー単位がポリマー鎖の全体にランダムに分散しているランダムコポリマーである。

【0076】

他の実施形態において、種々のタイプのモノマー単位は、本発明の化学式により示される 1 つ以上のサブユニット又はその他のモノマー単位である場合に、鎖全体にランダムに分散する。部分的に、「ランダム」とは、複数のタイプのモノマー単位を有するポリマー中におけるモノマー単位の特定の分散又は取込みが、合成プロトコルにより直接導かれず又は制御されないが、その代わりに、例えば反応性、サブユニット量といった、ポリマー系に固有の特徴、並びに合成反応又はその他の製造、加工若しくは処理方法のその他の特徴により生じるような状況を指すものとして意図される。

20

【0077】

特定の実施形態において、本発明のポリマーは架橋する場合がある。例えば、ポリマー鎖の置換基は、(水素結合又は塩架橋の形成等の)共有又は静電により、例えば、適切に置換される有機残基を使用することにより、更なる鎖内架橋が行われるように選択される場合がある。

【0078】

30

上述のような何れかのポリマー中の種々のサブユニットの割合は、変化する場合がある。例えば、特定の実施形態において、ポリマーは、完全ではないが、ほぼ完全に単一のモノマー要素から構成される場合がある。或いは、他の例において、ポリマーは、事実上 2 つの異なるサブユニットからなり、各サブユニットの割合は、1 : 99 未満 ~ 99 : 1 超、或いは 10 : 90、15 : 85、25 : 75、40 : 60、50 : 50、60 : 40、75 : 25、85 : 15、90 : 10 等に変化する場合がある。3 つ以上の異なるモノマー単位が存在する他の実施形態において、本発明は、2 成分系において教示したような種々の混合物を考慮する。

【0079】

40

特定の実施形態において、例えば、本発明の化学式の何れかに示した反復要素を含むような、本発明の組成物のポリマー鎖は、約 2,000 以下 ~ 約 10,000,000 以上の平均分子量を有する。数平均分子量 (M_n) も又、大きく異なる場合があるが、一般的には約 1,000 ~ 約 10,000,000 の範囲内に含まれる。本発明のポリマーの所与の試料内では、広範な分子量が存在する場合がある。例えば、試料内の分子は、2 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍、100 倍異なるか、又は平均分子量と 2 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍、100 倍異なる分子量を有する場合がある。

【0080】

分子量を測定する 1 つの方法には、ゲル浸透クロマトグラフィー (「GPC」)、例えば、混合床カラム、CH₂Cl₂ 溶媒、光散乱検出器及びオフライン dn/dc による方法がある。その他の方法は当技術分野で知られている。

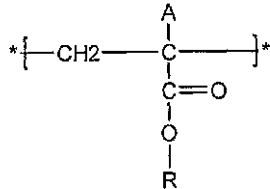
【0081】

50

開示されたコーティングで使用するものとして考慮されるポリマー及びポリマーの残基には、ビニルポリマー（例えば、N - ビニルピロリドン、ポリプロピレン、ポリスチレン、シナミル、ポリ（ビニル）クロリド）、並びにアクリレート（例えば、ポリ（メタクリレート）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（アクリル）アミド及びポリ（アクリロニトリル））が含まれる。ポリ（アクリレート）は、アクリレートの少なくとも1つの残基、例えば、

【0082】

【化8】



10

（式中、Rは、例えば、アルキル（例えば、メチル）、H、ハロゲン、NH₂又はCNである場合がある）を含む。「A」は、例えば、H、又はアルキル（例えば、メチル）等の何れかの置換基である場合がある。一実施形態において、アクリレートはメタクリレートである場合がある。

20

【0083】

5. コーティング

一酸化窒素コーティングは、金属イオンに結合することができる共有結合部分を含むポリマーを含む場合がある。このような部分は、例えば、上述のような金属イオンを更に含む場合がある。共有結合部分は、本明細書に記載の通り、金属リガンド錯体を含む場合がある。

【0084】

例えば、一酸化窒素を生成する生物医学的コーティングは、図1に図示したように1つ以上の手順を使用して製造される場合がある。このようなコーティングは、1つ以上の一酸化窒素生成分子モチーフを基質表面に接着させることができる基層を含む場合がある。このようなコーティングは又、持続時間にわたり耐久性及び機能性を示す場合もある。基層は、そのまま又は副結合層と共に使用する蒸着したフィルムから構成される場合がある。幾つかの実施形態において、一酸化窒素生成分子モチーフは、蒸着した基層に共有結合する場合がある。このような付随的分子モチーフは、人体の一過性又は恒久的構成要素と相互作用し、局所的に一酸化窒素の濃度を上昇させる。例えば、一酸化窒素を生成する生物医学的コーティングは、体内又は体外の生体材料を含む生物医学的デバイスの表面に塗布される場合がある。これらの生体材料は、単一材料型、例えば、金属、合金、セラミック又はポリマー或いはそれらのハイブリッド構造を含む場合がある。

30

【0085】

一酸化窒素生成分子モチーフの基層への結合又は会合は、種々の設定で蒸着系コーティングを使用することにより達成される場合がある。本発明において、好適な方法には、（1）CVDコーティングにおけるモノマーの光重合；（2）感光性CVDコーティングを使用した、CVD接着層へのNO生成マトリクスの光化学架橋；（3）CVDコーティングの表面からのNO生成マトリクスの化学グラフト；及び（4）直接金属イオン結合ポリ-p-キシリレンが含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。手法（3）は、接着層に化学的に相互連結される場合があるCu（II）錯体部位を有するヒドロゲルコーティングの形成を伴う場合がある。このようなCVD方法は、有機溶媒を実質的に含まない場合があるコーティングを生成する。図1には、CVD技術に基づく4種の方法を図示する。感光性CVDコーティングは、ポリ-p-キシリレン（PPX）を含む。

40

【0086】

50

例えば、感光性ポリ - p - キシリレンは、重合ノ架橋により、銅結合モノマー及びヒドロキシルメチルメタクリレート (HEMA) でその後修飾される場合がある。これは、関連する忠実度、安定性及び柔軟性特性を有する蒸着ポリマーである場合がある。

【0087】

このような蒸着ポリマーでは、光化学的固定化学が利用される場合がある。金属結合モノマー及びポリマー又は残基、例えば、光活性残基又はモノマー、例えばメタクリレート及びHEMA等のアクリレート；シナミル又はシナモイル；ベンゾフェノン及び遊離基及びそれらの誘導体、並びにペルフルオロフェニルアジドの濃度及び割合を調整することで、種々の金属イオンリガンド荷重でコーティングを設計することができる。如何なる理論にも拘束されるわけではないが、このような蒸着モノマー及びポリマーは、このようなコーティングから一酸化窒素を生成するのに実質的に最適な場合があるコーティング領域に対する一酸化窒素生成剤の割合を算出することができる。

10

【0088】

或いは、予め形成した金属含有ポリメタクリレートが、光誘起CH抽出を利用して、基礎となるCVD表面につながれる場合もある。表面荷重は、ポリマーの種々の結合部位密度及び分子量に基づき、体系的に変化させる場合がある。例えば、付随的金属錯体を有する線形又は軽度の架橋ポリメタクリレートは、図3の化学に基づき設計される場合がある。

【0089】

幾つかの実施形態において、ポリマーは、光固定の前に、溶媒、例えば水又はアルコールに溶解される場合がある。

20

【0090】

次いで、例えばステンレス鋼デバイス又はディスクで、ディップ若しくはスプレーコーティング法を使用して、ポリマーの溶液を、層、例えばベンゾイルPPX層に塗布して、例えばコーティングを作成することができる。

【0091】

一実施形態において、その後表面に365nmの光線を照射することで、図3に示す通り、ポリメタクリレート/銅(II)サイクレンポリマーから自然にCHが抽出され、それにより予め作製したポリマーとCVD表面の間に安定した結合が生成される場合がある。

30

【0092】

ポリ - p - キシリレンのようなポリマーは、「表面からグラフトする」技法を介して修飾される場合がある。この技法では、金属イオンキレートメタクリレートモノマー及びHEMAを利用して、表面からポリマー鎖を成長させる場合がある(例えば、ブラシ様構造)。この方法は、非架橋コーティング構造を形成する場合がある表面開始重合を含む。パリレンコーティングは、例えば紫外線放射又はオゾンによる活性後に界面として使用され、グラフト共重合の開始剤部位の役割を果たすことで、表面CVD層から始まる付随的金属イオン結合部位を有するポリメタクリレートの直鎖を生成する場合がある。この手法において、ポリメタクリレート/Cu(II)サイクレン構造は、線状ポリマー鎖としてCVD表面から成長される。図6は、得られた最少の鎖間架橋を有する「ブラシ様」構造を示す。ポリマーは、表面から直接成長する場合がある。金属イオン部位は、種々の空間距離にて付随する場合がある。この距離は、反応に使用するモノマーの割合を関数として変化する場合がある。

40

【0093】

別の実施形態において、ポリ - p - キシリレン等の金属イオン結合ポリレンの合成では、CVD重合を使用して金属結合ポリ - p - キシリレンを蒸着する場合がある。例えば、図7に示すようなCu(II)結合[2,2]パラシクロファン種は、CVDプロセスを介してin situで合成後、重合される場合がある。この手法では、金属イオンリガンドコーティングの形成に何れかの更なるポリマー類似体の修飾が必要となる場合がある。

50

【 0 0 9 4 】

例えば、ポリ(4-ベンゾイル-p-キシリレン-co-p-キシリレン)(ベンゾイル-PPX)は、CVD接着層として使用される場合がある。次いで、Cu(II)結合リガンドを含有するヒドロゲルを、ステンレス鋼等の金属の表面に結合することができる。サイクレンモノマーを含有する溶液は、2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)及びポリエチレングリコールジメタクリレート(PEG-dMA)の存在下において光重合される。次いで、コーティングしたディスクをUV放射に露光し、CVDポリマーを光重合して、図2及び3に示す通りCVDポリマーに結合する架橋ヒドロゲルを付随して生成することができる。

【 0 0 9 5 】

本開示内容のコーティングは、例えば医療デバイスで、及び幾つかの実施形態では医療デバイスの金属表面又は層で使用することができる。このような医療デバイスには、例えば、血管カテーテル等の血管内医療又は送達デバイス(例えば、バルーンカテーテル、注射カテーテル及び輸液カテーテル)、ステント、ステントグラフト、血管グラフト、ガイドワイヤー、バルーン、フィルター(例えば、大静脈フィルター)、動脈瘤充填剤(例えばGuglielmi着脱式コイルを含む)、管腔内舗装システム(intraluminal paving systems)、尿カテーテル、弁、ステット(stents)、シャント、ペースメーカーのリード線、植込み型除細動器、外膜ラップ、又は遠位保護デバイスが含まれる。

【 0 0 9 6 】

幾つかの実施形態において、本明細書で考慮されるコーティングは、約10nm~約2,000nm、約20nm~200nm、又は約20nm~約100nmである場合がある。

【 0 0 9 7 】

一酸化窒素生成剤に加えて、本発明のコーティングは、他の治療剤を含むか、又はこれにペンドント結合する場合がある。本発明の組成物中の何れかの治療剤は、組成物の目的により大きく異なる場合がある。治療剤という用語には、医薬品；ビタミン；ミネラル補給剤；疾患若しくは疾病の処置、予防、診断、治療若しくは緩和に使用される物質；又は人体の構造若しくは機能に影響を及ぼす物質；或いはプロドラッグが含まれるが、これらに限定されず、これらは、所定の生理学的環境に置かれると、生物学的活性又はより一層の活性を有するようになる。本開示内容により考慮される組成物は、1種以上の一酸化窒素放出剤を単独で、又は1種以上の一酸化窒素生成剤と組み合わせて含んでもよい。

【 0 0 9 8 】

本明細書に開示したコーティング及びデバイスに有用な好適な治療剤には、以下が含まれるが、これらに限定されない：即ち、抗血栓剤(例えば、ヘパリン、共有ヘパリン、ヒルジン、ヒルログ、クマジン、プロタミン、アルガトロバン、D-フェニルアラニル-L-ポリ-L-アルギニルクロロメチルケトン等)；血栓溶解剤(例えば、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノゲン活性剤等)；線維素溶解剤；血管痙攣抑制剤；カリウムチャネル活性剤(例えば、ニコランジル、ピナシジル、クロマカリム、ミノキシジル、アプリルカリム(aprilkalim)、ロブラゾラム等)；カルシウムチャネル遮断薬；降圧剤；抗ウイルス剤、抗菌剤及び抗真菌剤、抗菌剤若しくは抗生物質(例えば、アドリアマイシン等)等の抗感染剤；抗血小板剤(例えば、アスピリン、チクロピジン、糖タンパク質IIb/IIIa阻害剤、表面糖タンパク質受容体等)；抗有糸分裂薬、抗増殖剤又は微小管阻害剤(例えば、タキサン、コルチシン、メトトレキサート、アザチオプリン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、サイトカラシン、フルオロウラシル、アドリアマイシン、ムタマイシン、ツベルシジン、エポチロンA若しくはB、ディスコデルモライド等)；抗分泌剤(例えば、レチノイド等)；リモデリング抑制剤；アンチセンスヌクレオチド(例えば、デオキシリボ核酸等)；抗癌剤(例えば、クエン酸タモキシフェン、アシピシン、ピゼレシン、ダウノルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン等)；ステロイド(例えば、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、酢酸デキサ

10

20

30

40

50

メタゾン、 エストラジオール等)；非ステロイド抗炎症剤 (NSAID)；COX-2 阻害剤；5-リボキシゲナーゼ (5-LO) 阻害剤；ロイコトリエンA4 (LTA4) ヒドラーゼ抑制剤；5-HT作動薬；HMG-CoA阻害剤；抗新生物薬；トロンボキサン阻害剤；充血除去剤；利尿薬；鎮静剤又は非鎮静抗ヒスタミン；誘発性一酸化窒素シンターゼ抑制剤；オピオイド、鎮痛剤；ヘリコバクターピロリ阻害剤；プロトンポンプ阻害剤；イソプロスタノール抑制剤；血管作用薬；作動薬；抗コリン作用薬；肥満細胞安定化薬；免疫抑制剤 (例えば、シクロスポリン、ラパマイシン、エベロリムス、アクチノマイシンD等)；成長因子拮抗薬又は抗体 (例えば、トラピダル (trapidial) (PDGF拮抗薬)、アングリオペプチン (成長ホルモン拮抗薬)、アングリオゲニン等)；ドーパミン作動薬 (例えば、アポモルヒネ、プロモクリプチン、テストステロン、コカイン、ストリキニン等)；放射線治療剤；X線不透過剤として機能する重金属 (例えば、ヨウ素含有化合物、バリウム含有化合物、金、チタン、白金、タンゲステン等)；生物製剤 (例えば、ペプチド、タンパク質、酵素、細胞外マトリクス構成要素、細胞構成要素等)；アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤；アンジオテンシンII受容体拮抗薬；レニン阻害剤；フリーラジカルスカベンジャー、鉄キレート剤若しくは抗酸化剤 (例えば、アスコルビン酸、トコフェロール、スーパーオキシドジスムターゼ、デフェロキサミン、21-アミノステロイド等)；性ホルモン (例えば、エストロゲン等)；抗ポリメラーゼ (例えば、AZT等)；抗ウイルス剤；光線力学的療法薬 (例えば、5-アミノレブリン酸、メタ-テトラヒドロキシフェニルクロリン、ヘキサデカフルオロ亜鉛フタロシアニン、テトラメチルヘマトポルフィリン、ローダミン123等)；抗体標的治療薬 (例えば、Pseudomonas aeruginosa 外毒素Aに対抗し、且つA431類表皮癌細胞と反応するIgG2 Kappa抗体、サボリンに抱合したノルアドレナリン酵素ドーパミン-ヒドロキシラーゼに対するモノクローナル抗体等)；並びに遺伝子治療剤。治療剤には更に、例えばタキサン等の抗増殖剤；例えば、デキサメタゾン、エストラジオール等のステロイド；例えば、ラパマイシン、エベロリムス、アクチノマイシンD等の免疫抑制剤；例えば、アセトアミノフェン、アスピリン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン等のNSAID等が含まれる場合もある。

10

20

30

40

50

【0099】

6. 望ましくない炎症反応を処置する方法の例

本明細書に開示するデバイスは、患者に植え込まれると、患者に望ましくない炎症反応を予防又は緩和する場合がある。本発明で考慮される通り、コーティングに結合した一酸化窒素生成剤は、予防的又は治療的処置の一部として治療有効量の一酸化窒素を患者に送達するのに十分な量の一酸化窒素を生成する。又、本明細書で考慮される通り、存在するデバイス上のコーティングは、一酸化窒素生成剤を補充することなく、治療有効量の一酸化窒素の発生を維持又は延長するよう配合され、十分に薄いコーティングでも望ましくない炎症反応を適切に処置するのに十分となる場合がある。望ましくない炎症反応には、急性及び亜急性血栓症等の再狭窄及び血栓症が含まれる。

【0100】

本発明のデバイス及び/又はコーティングによる処置の効果は、幾つかの方法で判定される場合がある。例えば、種々のデバイス又はコーティングの比較は、コーティング又はデバイスの効果に基づく場合がありことができ、本発明のコーティングが、一酸化窒素生成剤を使用しない、一酸化窒素供与剤を使用する、及び/又は種々のコーティングプロセスを使用する別の方法に比べて、実質的に優れているか、又は50%、100%、150%、200%、300%有効である場合がある。

【実施例】

【0101】

7. 実施例

以上において本発明を概説してきたが、以下の実施例を参照することで本発明が更に容易に理解されるであろう。以下の実施例は、本発明の特定の態様及び実施形態を単に例示することを目的としており、如何なる方法でも本発明を限定することを目的としていない

。

【0102】

試薬及び溶媒は全て、Aldrich又はFisher Chemical Co.から購入した。特に記載がない限り、これらは更に精製することなく使用した。

【0103】

(実施例1) ポリ(Cu(II)-サイクレン-N-3-プロピルメタクリレート-co-2-ヒドロキシエチルメタクリレート)ヒドロゲル(9)の合成

図2に示す通り、3Boc-サイクレン2は、市販のサイクレン1により調製及び精製する。化合物2及び3-プロモプロパノールの混合物を、アセトニトリル中の炭酸ナトリウムの存在下において一晚80℃に加熱し、3Boc-サイクレン-N-3-プロパノール3(シリカゲルクロマトグラフィーによる精製後、2手順にわたり67%)を得る。化合物3に重合性基を導入するため、塩化メタクリロイルを乾燥THF中の化合物3及びトリエチルアミン溶液に-20℃にて緩徐に添加する。1時間後、混合物を室温に加温させる。3Boc-サイクレン-N-3-プロピルメタクリレートモノマー4は、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー後に得られる(収率59%)。トリフルオロ酢酸(TFA)による化合物4の脱保護後、7.6mol%の粗製固体化合物5を、メタノール中の0.4重量%の2,2'-アソビシソブチロニトリル(AIBN)の存在下において、ガラススライド上で2-ヒドロキシエチルメタクリレート(6、HEMA、使用前に蒸留にて精製)及び2重量%のエチレングリコールジメタクリレート(7、EGDM)により65℃にて一晚重合する。反応しない出発材料及び低分子量化合物の除去は、ガラスからフィルムを取り外し、エタノール中で3~4時間80~90℃に加熱することにより達成される。室温に冷却後、得られたヒドロゲルを濾過し、エタノールで洗浄後、攪拌し、少量の希釈NH₄OHで洗浄する。更に脱イオン水及びエタノールで洗浄し、ポリ(サイクレン-N-3-プロピルメタクリレート-co-2-ヒドロキシエチルメタクリレート)ヒドロゲル(8)を得る。ヒドロゲル8をエタノール中に水和したCuCl₂で還流することで、Cu(II)イオンをヒドロゲルに取り込むことができる。再度、エタノール及び脱イオン水で十分に洗浄して、ポリマー骨格に物理的に又は弱く結合した遊離銅イオンを除去した後、ポリ(Cu(II)-サイクレン-N-3-プロピルメタクリレート-co-2-ヒドロキシエチルメタクリレート)ヒドロゲル9を得る。乾燥ヒドロゲル9の銅含有量は、ICP-MS(誘発結合プラズマ発光質量分析法)により測定した場合、2.2%(理論値2.8%)である。ヒドロゲルの膨張率は、膨張状態の重量と乾燥状態の重量の比率qにより測定した場合、2.0である。

10

20

30

【0104】

(実施例2) ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)ヒドロゲル11の合成

ブランクヒドロゲルであるポリ(2-ヒドロキシメタクリレート)ヒドロゲル11を、0.8重量%のAIBN、4重量%のEGDM、及びHEMAにより合成し、銅イオンの取込み及び精製するは、ヒドロゲル9の調製に使用した同じ方法を使用する。

【0105】

(実施例3) ブランクヒドロゲル8及び11のS-ニトロソグルタチオン(GSNO)及びグルタチオン(GSH)からの一酸化窒素生成

40

NO生成は、ポリマー骨格に吸収されたイオンではなく、サイクレンによりキレート化した銅イオンからのみ誘発されることを確かめるため、2つのブランクヒドロゲル8及び11を、GSNO及び還元等価物、強力な銅キレート剤の存在下のGSH、脱酸素化PBS緩衝剤(pH=7.4)中のEDTAからの触媒NO生成について検討した。実験前にヒドロゲル8及び11を別々に1時間PBS緩衝液(pH=7.4)に浸漬し、窒素ガスで30分間気泡させる。ヒドロゲル8は、全くNOを生成せず、銅イオンがNO生成に必要なことを示す。ヒドロゲル11の反応溶液への最初の浸潤では、わずかなNOフラックスを示したが、自然に基準値まで減少する。それゆえ、同じポリマーの2回目の試験では、NOを全く発生しない。ポリマーマトリクス自体は、サイクレン部分なしでわずかな量の銅イオンを取り込み、1回目の試験時においてわずかにNOを生成するが、ポリマー骨

50

格に物理的又は弱く結合した銅イオンがあまりに少量であるため、逐次的に触媒NO生成を産成することができない。

【0106】

(実施例4) ヒドロゲル9のGSNO及びGSHからの触媒NO生成(図1に図示(B、C及びD))

ヒドロゲル9は、ブランクヒドロゲル8及び11に使用するような同じ反応条件下において触媒でNOを生成する。ヒドロゲル9の予備実験処理は、ヒドロゲル8及び11の同じように行う。ヒドロゲル9を反応溶液に添加する場合、かなり多くのNOが生成された後、減少し、最終的に定常状態のフラックスに達する。ヒドロゲル9を反応セルから除去する場合、NOフラックスが、急速に基準値まで減少する。同じヒドロゲル9のその後の浸潤/除去サイクルにより、ヒドロゲルが可逆的に定常状態NOフラックスに達することができることを示す。新しい反応溶液中の同じヒドロゲル9も又、一過性のフラックスなしでほぼ同じ定常状態のNOを生成する。実際、PBSに3及び6日間浸漬した同じヒドロゲル9は、それぞれの幾つかの実験中のNOフラックスとほぼ同一のパターンを呈し、ヒドロゲル9が安定した触媒活性を有し、生理学的pHのGSNO及びGSHからNOを生成することを示す。

10

【0107】

(実施例5) ヒドロゲル9の亜硝酸及びアスコルビン酸からの触媒NO生成

ヒドロゲル9は又、生理学的pHの還元剤、アスコルビン酸及びEDTAの存在下において無機亜硝酸(NaNO_2)からNOを触媒生成する。しかし、亜硝酸及びアスコルビン酸溶液の場合に認められるNO生成の挙動は明らかに異なる。極めて高濃度の亜硝酸(1mM)及びアスコルビン酸(100 μM)が同様な定常状態のNOフラックスに達するには20分以上もかかり、これに比べて、GSNO(10 μM)及びGSH(30 μM)溶液の場合およそ5分である。更に、GSNO使用時に認められた通り、1回目のサイクル中に一過性のNO生成は生じない。ヒドロゲル9は、EDTA濃度が異なる(10及び100 μM)にもかかわらず、ほぼ同じ濃度のNOフラックスを生成することに注目すべきであるが、ヒト血漿中のEDTA濃度は、極めてわずかであることが知られている(0.05 μM 未満)。

20

【0108】

(実施例6)

一酸化窒素生成コーティングを調製するため、Cu(II)含有ヒドロゲルをCu(II)リガンド含有モノマー及び光開始剤の存在下の光活性によりCVDポリマーに共有結合する。これらは、表面で重合し、付随してCVD層に固着する。重合フィルムを作製後、Cu(II)イオンを、フィルムと塩化銅(II)を反応させることにより負荷する。CVD接着層としてポリ(4-ベンゾイル-p-キシレン-co-p-キシレン)(ベンゾイル-PPX)を使用して、Cu(II)結合リガンド含有ヒドロゲル(例えば、サイクレン)を(ステント表面の最初の試験として)ステンレス鋼ディスクの表面に結合する。サイクレンモノマー含有溶液を、2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)及びポリエチレングリコールジメタクリレート(PEG-dMA)の存在下において光重合する。コーティングしたディスクをUV放射に露光し、CVDポリマーを光活性し、付随して図1の方法1に示す通りCVDポリマーに結合させた架橋ヒドロゲルを作製する。ディスクをDI水で繰り返し洗浄し、余分なモノマー溶液を除去し、赤外線分光法(FT-IR/ATR)を使用して特徴付け、ヒドロゲル層のモノマーの相対的組成物を決定する。Cu(II)部位を取り込むために、ポリマーコーティングしたディスクを3時間まで塩化銅(II)含有溶液に暴露する。この暴露後、表面を完全に洗浄後XPS又は(強酸中に所与の質量のポリマーフィルムを溶解後)原子吸着法を使用して銅含有量を分析し、結合したCu(II)濃度が反応混合物中に使用するサイクレンモノマー量と相関することを確認する。このような修飾表面のNO生成能を、標準化学発光検出を使用して決定する。

30

40

【0109】

50

(実施例 7) ステンレス鋼上に蒸着したベンゾイル - P P X C V D 層の表面上におけるポリメタクリレート / C u (I I) - サイクレンヒドロゲルの作製

まず、光活性 C V D 接着層を昇華帯域、熱分解帯域及び蒸着チャンバーからなる C V D 装置を使用して前駆物質であるベンゾイル - P P X の C V D 重合により得た。前駆物質を昇華帯域内に入れ、ステンレス鋼ディスクを 1 0 にて試料容器に入れる。前駆物質を 1 0 0 、 5 0 μ b a r の低圧にて緩徐に昇華させる。次いで、担体の気体 - アルゴン (流速 2 0 s c c m) により前駆物質を 6 7 0 の熱分解帯域に運ぶ。次に、サイクレン誘導した 3 1 . 5 重量 % のメタクリレート、 6 6 重量 % の H E M A 、及び 2 . 5 重量 % のポリエチレングリコールジメタクリレート (P E G - d M A) を含有する溶液をベンゾイル - P P X C V D ポリマーでコーティングしたステンレス鋼ディスクに塗布する。次いで、これらのディスクを 3 0 分間 U V 放射に露光し、ポリマーを光活性し、C V D ポリマー上に架橋ヒドロゲルを作製する。

10

【 0 1 1 0 】

図 4 には、C V D ポリマーの赤外線 (I R) スペクトル及びステンレス鋼基質上の C V D コーティングのポリメタクリレート / C u (I I) - サイクレンを示す。I R 分光法により (B) の 1 , 7 1 2 c m - 1 の強い信号により示されるように、メタクリレートの特徴であるカルボニル基の存在を確認する。3 , 3 9 7 c m - 1 に見られる広いピークは、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート (H E M A) に存在し、ポリマーに存在しないヒドロキシル基を示し、従って、このピークは (A) に認められない。図 5 には、生理学的 S - ニトロソグルタチオン及びグルタチオンから化学発光法により測定した時のコーティングの N O 生成能を示す。3 つの個別の導入において、C V D / ポリメタクリレート / C u (I I) - サイクレンコーティングは、生理学的条件 (3 7 、 p H 7 . 4) 下において S - ニトロソグルタチオンを N O に変換することができた。

20

【 0 1 1 1 】

又、H E M A を種々の分子量のポリエチレングリコールメタクリレート (P E G M A) に置換することが可能である。更にヒドロゲル層の疎水性 / 親水性は、反応プロセスの H E M A 又は P E G M A をイソデシルメタクリレートに置換することにより変更することができる。

【 0 1 1 2 】

(実施例 8)

この方法において、予備作製した線形又は軽度の架橋ポリメタクリレートを、図 2 及び 3 の化学において付随的 C u (I I) - 錯体で調製した。ポリマーを、光固定の前に水又はアルコールに溶解する。ポリマー溶液をディップ又は噴霧コーティング法を使用してステンレス鋼ディスク上のベンゾイル - P P X 層に塗布する。続く約 3 6 5 n m 光線の表面への放射は、ポリメタクリレート / 銅 (I I) - サイクレンポリマーから自然に C H を抽出し、それにより予備作製したポリマー及び C V D 表面間に安定して結合する。本発明のこの態様については、図 1 の方法 2 に概略を示す。得られたコーティングを F T I R / A T R 、 X P S により、及び N O 生成に関して特徴付ける。最初の予備作製したポリメタクリレート / 銅 (I I) - サイクレンポリマーを、モノマー比を調整することにより最初の銅含有量及びゲル浸透クロマトグラフィー (G P C) により測定時の予備作製したポリマーの分子量により変更する。

30

40

【 0 1 1 3 】

(実施例 9)

ポリメタクリレート / C u (I I) サイクレン構造を線状ポリマー鎖として C V D 表面から成長させる。これは、図 6 に概略を示す。表面グラフトするために、遊離基をポリ - p - キシレン - コーティング上に作製し、続いて C V D 重合する。このようなメタ - 安定遊離基を (a) 低温度プラズマ処理又は (b) U V / オゾン処理によりポリマー表面に形成する。メタ - 安定遊離基を熱により誘発したメタクリレートの遊離基重合に表面結合開始剤部位として使用する。図 1 及び図 6 に図示する通り、この設計は、表面から直接成長するポリマー、種々の空間距離で付随した C u (I I) 部位を有する「ブラシ様」構造を

50

生成し、反応中に使用するモノマー比により決定する。

【0114】

(実施例10)

一酸化窒素生成コーティングを、5分間リアクターを減圧することにより反応系から最初に酸素を除去し、続いて更に5分間アルゴンガスを流すことにより作製する。次いで、HEMA並びにDI水及びエタノールを4:1の比率で含有する脱ガス溶液を反応管に添加し、攪拌する。このグラフト溶液を65℃まで加熱する。この間に、ステンレス鋼ディスクをJelight 342 UV Ozon Cleanerの荷重トレイに入れる。ディスクを、活性側がUVランプ5mm下になり、UVオゾンへの暴露が最大になるよう配置する。ディスクを20分間活性し、次いで、リアクターに入れる。グラフト溶液を80℃の反応温度に加熱する。グラフトを3時間実施する。反応が終了すると、熱源を切り、溶液を30分間冷却させる。ディスクを反応管から取り出し、DI水で15分間超音波処理する。アルゴンガスをディスクに吹き付け乾燥させる。同じメタクリレート化誘導体のサイクレンを使用することにより(図2の化合物5)、グラフト手順に使用するモノマー比を調整することにより種々の量のCu(II)部位を含む線形コポリマーを調製することが可能となる。その他のモノマーを使用して、PEGMA及びイソデシルメタクリレート等の付随的ポリマー/銅(II)サイクレン構造の表面特性(例えば、湿潤性、タンパク質の汚れ耐性、安定性等)を最適化することができる。

10

【0115】

(実施例11) 銅をキレート化することができる副基を有する官能性[2,2]パラシクロファン¹の調製

20

CVD重合は、主に実施例6に記載の方法に従う。CVD重合の間、固体パラシクロファン(二量体)を、最初に約150℃、0.2mbarの減圧下にて蒸発させ、次いで、得られたガスを600~800℃に加熱し、モノマーパラキシリレンを産生する。最後の手順において、約300℃にて基質上に重合すると、モノマーガスが吸着される。そしてこの手法の潜在的候補物質を確立する、一定範囲の[2,2]パラシクロファンが存在する。好ましい候補物質構造には、ジアミノ[2,2]パラシクロファンが含まれる。その他の構造には、ジチオール[2,2]パラシクロファン及びジ(アミノメチル)[2,2]パラシクロファンが含まれる。

30

【0116】

(実施例12) Cu(II)をキレート化することができる基へ変換することができる副基を有する官能性[2,2]パラシクロファン¹の調製

CVD重合は、主に実施例6に記載の方法に従う。しかし、PPXコーティングを引き継いだCu(II)-リガンドの結合は、2段階の手順により得られ、この場合、最初に官能性PPXを調製し、官能基を使用して調製した銅キレート基を結合する。

【0117】

(実施例13)

CVDコーティングの物理的及び化学特性をコーティングステンレス鋼ホイルから決定する。CVDコーティング表面の化学及び物理的特性の一般的な特徴付けには、元素分析、X線光電子分光法、赤外線分光法及び走査電子顕微鏡(SEM)が含まれる。最大10nmの組成物を明らかにするXPSの結果を、元素分析によりバルク分析と比較する。並行して、XPSにより深さ特性を評価する。実験結果を[2,2]パラシクロファン及びポリマーの組成物が同一であることを推定し、計算された理論値と比較する。

40

【0118】

(実施例14)

フィルムに蒸着した場合、CVDコーティングを当該基質材料の接着特性に関して評価する。基質へのコーティングの接着は、スコッチテープ1cm²をポリマーコーティングに押圧することにより試験する。テープを剥離後、試料を光学顕微鏡及び赤外線分光法により試験する。CVD重合は、フィルムが機械的及び化学的に無傷であることを確かめるのに最適である。更にポリマーコーティングを、蒸留水又はエタノールに4週間浸漬させ

50

る安定性試験を行う。原子吸着分光法を利用して、B C Cの銅 (I I) 結合能を決定し、動物血液において電子化学測定を行い、内因性 R S N O 種からの触媒銅 (I I) 反応により一酸化窒素の生成を評価する。

【 0 1 1 9 】

(実施例 1 5)

安定性試験は、ステントデバイスにより実施する。図 8 には、このような剛性プロトコルのポリマーコーティングへの効果を例示する S E M 画像を示す。機械的特性の不一致を最小限にし、層間剥離を予防するため、200nm以下のフィルムを利用する。S E Mは、この種の不完全性を検査するのに有力な方法である。ポリマーコーティングの安定性、固着に使用する官能基及びC u (I I) 錯体の完全性を干渉する可能性がある更なる因子は、滅菌プロセスである。滅菌は、機能的損失を生じる可能性がある荒い処理を伴う。2つの確立した方法であるE T O滅菌及びイオンビーム滅菌を利用することにより、ステントに蒸着し、薬物を充填しない機能性コーティングに対する影響について検討する。形態学的及び化学組成の変化が最少限である滅菌法を使用して、生物触媒銅コーティングを滅菌する。

10

【 0 1 2 0 】

(実施例 1 6) 細胞毒性試験

調製し、評価する生物触媒銅コーティング及び一酸化窒素生成能が最も高く、銅の浸出が最も少ない候補物質を、細胞毒性及び予備的なi n v i v o生体適合性について更に試験する。ステンレス鋼基質小片のコーティング又はステンレス鋼管を試験動物に挿入し、最終的に調製される実際の層状のステント構造を模倣させる。最初に、小動物試験における種々のC V D系銅 (I I) コーティングの植込み癒合に対する全身毒性、刺激感作及び炎症 / 線維性反応についての規格I S O - 1 0 9 9 3 i n v i v o試験プロトコルを実施する。i n v i v o試験は、種々の生物触媒コーティング候補物質に対する細胞毒性、全身毒性、感作及び炎症 / 線維性反応を扱う。

20

【 0 1 2 1 】

(実施例 1 7) 細胞毒性試験

潜在的生物触媒コーティングを、ヒト臍帯内皮静脈細胞 (H U V E C) 及び臍帯動脈平滑筋細胞 (U A S M C) における細胞毒性反応について評価し、このとき、刊行されているI S O 1 0 9 9 3 - 5の溶出及び寒天拡散法の試験手順並びに細胞増殖及び移動をモニターするための分析を利用する。細胞移動を、既に確立されている損傷細胞単層移動試験を使用して、コーティングステンレス鋼ディスク上で分析する。細胞増殖は、A B S O L U T E - S S B I P細胞増殖試験 (分子プローブ) 及びフローサイトメトリーを使用して分析する。

30

【 0 1 2 2 】

(実施例 1 8) 全身毒性試験

細胞毒性試験に続いて、可能性のある生物触媒コーティングの合計数を接触部位から離れた器官及び組織における潜在的毒性効果について評価する。試験は、I S O 1 0 9 9 3 - 1 1に記載の規格に準拠して実施する。即ち、生物触媒コーティング及びその構成要素を生理食塩水及び植物油に37℃にて24時間平衡化する。全身毒性は、条件当たり1群5匹のマウスにこれらの溶液製剤を静脈 (I V) 又は腹腔内 (I P) 注射することにより試験する。対照マウスに生理食塩水及び植物油のどちらかのみを注射する。その後マウスを3日間、痙攣又は衰弱等の副作用についてモニターする。全身細胞毒性試験に合格しない生物触媒コーティングは除外する。

40

【 0 1 2 3 】

(実施例 1 9) 感作試験

生物触媒コーティングに対する免疫感作をI S O 1 0 9 9 3 - 1 0規格に準拠し実施する。生物触媒コーティング及びその構成要素それぞれの液体抽出物を生理食塩水及び植物油に37℃にて24時間調製する。免疫反応を誘発するよう設計した各抽出物及びアジュバントを条件当たり各群3匹のモルモットに注射する。対照モルモットは、アジュバン

50

トに生理食塩水又は植物油のどちらかを加えたものを注射する。注射後、2週間のインキュベーションし、インキュベーション前に感作した抽出物を各モルモットに新しく投与した時の反応が鈍いことを認める。抽出物の試料を体毛が少ない皮膚領域に局所的に塗布する。各塗布部位を紅斑及び腫脹等の副作用についてモニターする。コーティングを炎症及び線維性反応について試験する。

【0124】

(実施例20) 植込みに対する炎症及び線維性反応

短期間(1、4及び28週間)の植込みに対する局所的炎症及び線維性反応をISO 10993-6規格に準拠し白色ウサギの筋内植込みにより評価する。金属ディスク又はストリップのどちらかに接着した生物触媒コーティング物を15~19ゲージ針を使用して、3ヶ所別々の部位にて背側部の一側面のパラ腰部(paralumbare)筋組織に植え込む。3種の対照物質を背側部の反対側面の筋組織に植え込む。動物の屠殺終了の各時点において、組織を外移植し、線維性被膜形成を肉眼により試験を行う。この試験後、外移植した組織を走査電子顕微鏡(SEM)又は組織学的光学顕微鏡により加工する。

【0125】

(実施例21) 合成

化合物5を合成し、NMR及び質量-スペクトルにより確認する。このモノマーは、2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)(モル比が変化)及び架橋剤(EGDM)と(熱)共重合する。次いで、サイクレン構造のBoc保護基を除去し、得られたポリマーをpH10~11のNaOH溶液で洗浄し、次いで水及びEtOHで洗浄後、EtOHの存在下においてCuCl₂と反応後、加熱し該Cu(II)錯体を生成する。Cu(II)量を原子吸着法により測定し、初めに使用したサイクレンモノマーと関連させる。水で十分に洗浄後、ポリマー材料の1小片(3.8mol%で作成したポリマー4.6mg)を2μMのGSNO、5μMのGSH及び10μMのEDTAを含有するPBS緩衝液2mlに入れる。図13に示した通り、即時型NO生成が認められる。図12には、ヒツジ血漿中の触媒ポリマーフィルムの小片を3日間までの種々の時間に浸漬した後でもNO生成が維持されることを更に示す。この後者の実験では、フィルムを溶液中に残し、GSNO(2μM)全てを、時間をかけて(90分)、NOに変換する。

【0126】

(実施例22) 浸出

EDTA及びGSNO(2μM)並びにGSH(6μM)含有PBS緩衝液に長期暴露後のポリ(HEMA)材料からのCu(II)イオンの浸出を評価する。EDTA及びGSHが存在する時でも、2週間後、このようなポリ(HEMA)-サイクレン材料で調製したポリマーフィルム内の銅濃度は、最初の濃度の70%である(図13、37で毎日新しい緩衝液により繰り返し平衡化する)。EDTAがCu(II)に結合する極めて強力な結合係数は、10²³M⁻¹である。

【0127】

(実施例23) センサー

動物の血管内に酸素検出カテーテルを入れることにより、その動物の新しい血液のNO生成能を評価することができる。この分析作業を実施することができる電子化学センサーを図11に示す。このRSNO電流測定センサーを使用して、反応性RSNO種(例えばCyNO、GSNO等)の濃度の可変性を精査する。このセンサーは、μM濃度以下のCyNO、GSNO及び他のニトロソチオールに対して完全に可逆的な電流応答を呈する。

(実施例24) ブタ試験

鋼製ステントを光反応性CVDポリマーからPPX-COPhプロセスを使用して、均一にコーティングする。ステントは、サイクレンメタクリレート(30重量%)、HEMA(66%)及びジメタクリレート(2%)を含有する溶液に浸漬する。メタノールは全体で10%である。次いで、このステントを乾燥させ、30分間UV放射に露光した。ステントを3時間、37のCuCl₂溶液(水1mM)にインキュベートした。ステントをDI水で繰り返し洗浄した。対照として、サイクレンを含まず、銅暴露しないCVDポ

リマーでステントをコーティングした。次いで、ステントを生存するブタに植え込んだ。2時間の急性血小板沈着試験を図14A、B、Cに示す。図14Aには、植込み2時間後の地金ステントを示し、急性血小板沈着形成を示す。図14Bには、ポリマーコーティングのみを有するステントを示し、更に急性血小板沈着形成を示す。図14Cには、サイクレンと共有結合するCVDポリマーを有する本発明のステントを示し、銅が急性血小板沈着の適応が最も少ないことを示す。

(実施例25) FACS分析

3日後、ブタ試験において植え込まれたステントを、蛍光活性化細胞分類法を使用して分析した。一酸化窒素生成剤含有のCVDポリマーでコーティングしたステントをCVDポリマーのみでコーティングしたステントと比較した。

10

【0128】

【化9】

	PCNA (増殖細胞核抗原)	CD31	造粒
一酸化窒素生成剤 + ポリマーステント	29%	20%	81%
ポリマーステントのみ	40%	16%	64%

20

8. 等価物

本発明は、とりわけ化合物、組成物、ポリマー及び方法を提供する。以上において本発明の具体的な実施形態を考察してきたが、上述の明細書は例示的なものであって、限定的なものではない。当業者であれば、本明細書を詳細に検討すれば、本発明の多くの変形が明らかになるであろう。本発明の全範囲は、特許請求の範囲及びこれらの等価物の全範囲、並びに本明細書及びこのような変形を参照して決定しなければならない。

【0129】

以下に列挙する文献を含む、本明細書に記載の刊行物及び特許は全て、各刊行物又は特許が具体的に及び個別に参考として援用されることが示されているかのように、全体が参考として本明細書で援用されている。矛盾がある場合は、本明細書の任意の定義を含めた本出願が優先される。本特許出願が優先権を請求する如何なる米国暫定特許出願が別の米国暫定特許出願を参考として援用する場合、このような他の米国暫定特許出願は、本特許出願がこのような他の米国暫定特許出願を参考として明示的に援用するか、又はこの優先権を請求しない限り、参考として本明細書で援用されない。

30

【0130】

又、参考として援用したものは、以下の通りである

特許及び特許出願

第US200230044546号；第US20020115559-A1号

参考文献

40

【0131】

【化 1 0】

R. Virmani, F. D. Kolodgie, A. Farb, A. Lafont, Drug eluting stents: are human and animal studies comparable?, Heart 2003, 89 (2), 133-138; P. Libby, Inflammation in atherosclerosis, Nature 2002, 420 (6917), 868-874; c) M.R. Bennett, M. O'Sullivan, Mechanisms of angioplasty and stent restenosis: implications for design of rational therapy, Pharmacology & Therapeutics, 2001, 91(2), 149-166; B. J. Rensing, W. R. Hermans, B. H. Strauss, P. W. Serruys, Regional differences in elastic recoil after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a quantitative angiographic study, Journal of the American college of cardiology, 1991, 17, 34B-38B;C; Yutani, M. Imakita, H. Ishibashi-Ueda, Y. Tsukamoto, N. Nishida and Y. Ikeda, Coronary atherosclerosis and interventions: Pathological sequences and restenosis, Pathology International 1999; 49: 273-290; J. C. Palmaz, G. M. Richter, G. Noeldge, et al. Intraluminal stents in atherosclerotic iliacartery stenosis: preliminary report of a multicenter study. Radiology, 1988, 168,727-731; F. G. P. Welt, C. Rogers, Inflammation and restenosis in the stent era, Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology 2002, 22(11), 1769-1776; S. J. Patel, D. Perera, S. R. Redwood, Stents and restenosis: the development of drug eluting stents, Journal of renovascular disease 2003, 2, 17-33; M. E. Collison, M. E. Meyerhoff, "Chemical Sensors for Bedside Monitoring of Critically Ill Patients." Anal. Chem. 1990, 62, 425A-437A;Espadas-Torre, C.; Telting-Diaz, M.; Meyerhoff M.E. "Electrochemical Sensors for the Continuous Monitoring of Blood Gases." Interface 1994, Winter, 41-46; Turner, A.P.F. "Electrochemical Sensors for Continuous Monitoring During Surgery and Intensive Care." Acta Anaesth. Scand. 1995, 39, 15-19.

10

20

【図面の簡単な説明】

【 0 1 3 2】

【図 1】図 1 は、Cu (II) リガンドコーティングを製造する例示的な合成手法を図示する。

30

【図 2】図 2 は、ペンダント Cu (II) - サイクレン錯体を含む単離した架橋ポリメタクリレートポリマーの合成を示す。Boc = t - ブトキシカルボニル保護基。

【図 3】図 3 は、ペンダント Cu (II) - サイクレン錯体を含む架橋メタクリレートポリマーを CVD P P X ポリマーに結合させる経路を示す。

【図 4】図 4 は、ステンレス鋼基質上の CVD コーティング (上部) とポリメタクリレート / Cu (II) サイクレン CVD コーティング (下部) とを比較する赤外線スペクトルを示す。

【図 5】図 5 は、10 μm の G S N O 及び 30 μm の G S H の存在下における、ステンレス鋼上の CVD / ポリメタクリレート / Cu (II) - サイクレンコーティングの NO 生成曲線を示す。

40

【図 6】図 6 は、表面上の Cu (II) リガンドの「ブラシ様」鎖の調製に使用することができる表面化学を示す図である。

【図 7】図 7 は、種々の官能化ポリ - p - キシレンの CVD 重合を図示する。

【図 8】図 8 は、カテーテルセットから充填及び放出した後の CVD コーティングステントの SEM 画像を示す。コーティングは手順の中で部分的に損傷させた。矢印は、ステント拡大による伸長パターンを示す。

【図 9】図 9 は、銅含有量の異なる Cu - サイクレン - p H E M A ヒドロゲルを示す。

【図 10】図 10 は、内因性基質からの一酸化窒素の生成量を示す。

【図 11】図 11 は、NO / R S N O 電流測定センサー方式を示す。

【図 12】図 12 は、原子吸光スペクトルにより測定した、キレート結合銅の安定性試験

50

を示す。

【図 1 3】図 1 3 は、種々の時間にわたってプラズマ / 全血に浸漬させた後のポリ (H E M A) - C u (I I) - サイクレンポリマーフィルムにおける、G S N O (2 m m) からの N O の触媒生成を示す。

【図 1 4 A】図 1 4 A、B 及び C は、ブタモデルに 2 時間で埋め込んだステントの急性血小板沈着試験の結果を示す。A は、地金ステントであり、B は、C V D ポリマーコーティングを有するステントであり、C は、一酸化窒素生成化合物を使用した C V D ポリマーコーティングを有するステントである。

【図 1 4 B】図 1 4 A、B 及び C は、ブタモデルに 2 時間で埋め込んだステントの急性血小板沈着試験の結果を示す。A は、地金ステントであり、B は、C V D ポリマーコーティングを有するステントであり、C は、一酸化窒素生成化合物を使用した C V D ポリマーコーティングを有するステントである。

【図 1 4 C】図 1 4 A、B 及び C は、ブタモデルに 2 時間で埋め込んだステントの急性血小板沈着試験の結果を示す。A は、地金ステントであり、B は、C V D ポリマーコーティングを有するステントであり、C は、一酸化窒素生成化合物を使用した C V D ポリマーコーティングを有するステントである。

10

【図 1】

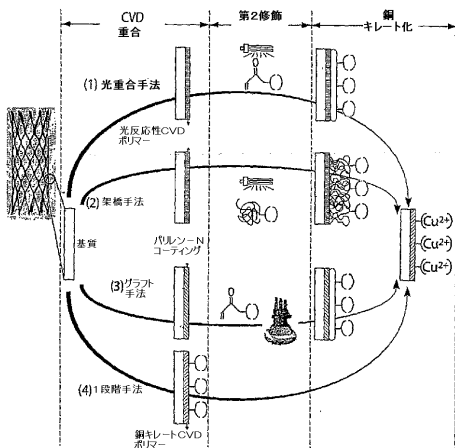


Fig. 1

【図 2】

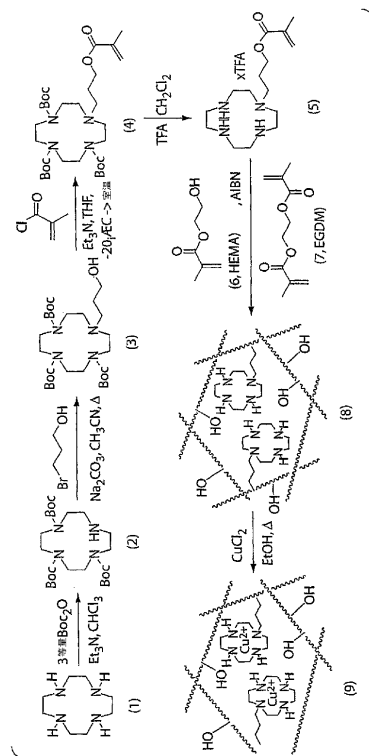
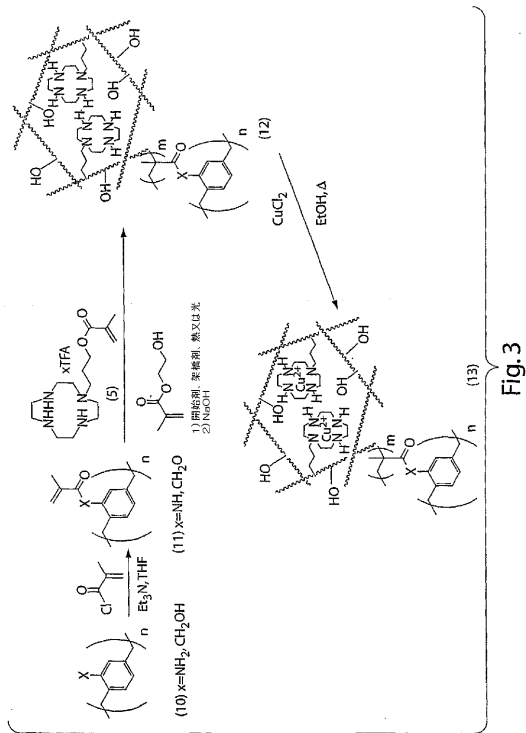


Fig. 2

【図 3】



【図 4】

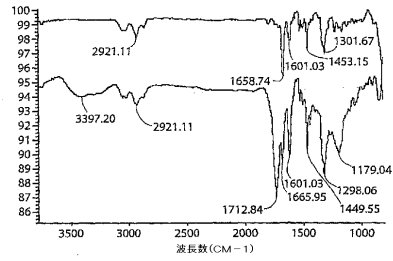


Fig. 4

【図 5】

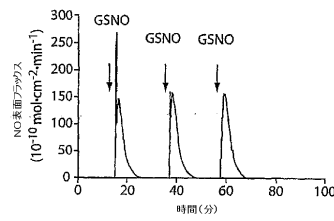


Fig. 5

【図 6】

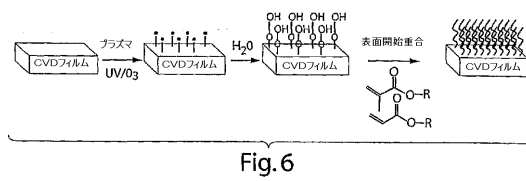


Fig. 6

【図 7】

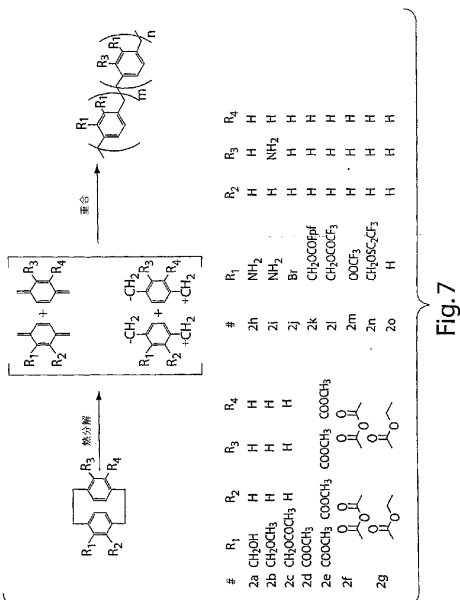


Fig. 7

【図 8】

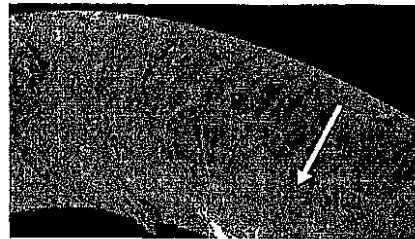


Fig. 8

【図 9】

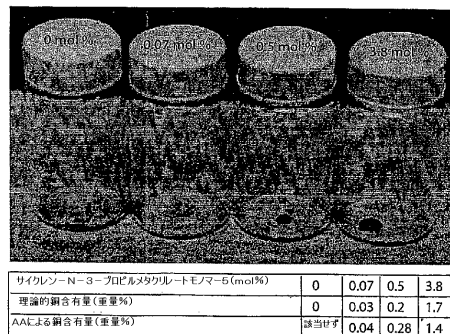


Fig. 9

【図 10】

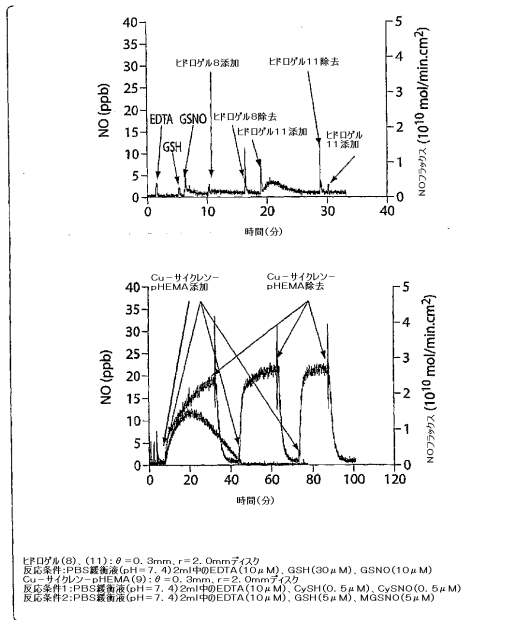


Fig. 10

【図 11】

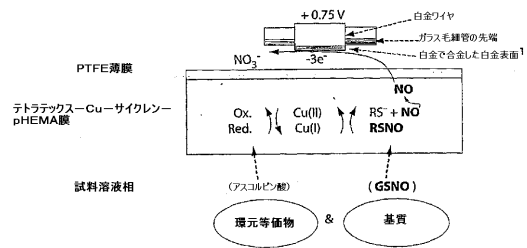


Fig.11

【図 12】

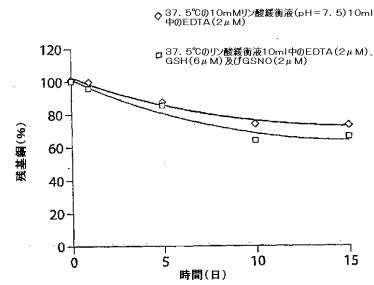


Fig.12

【図 13】

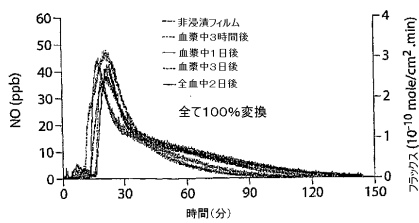


Fig. 13

【図 14 A】

プタ ステンコート2時間, SEM
 LAD= 地金金属、組織およびステン

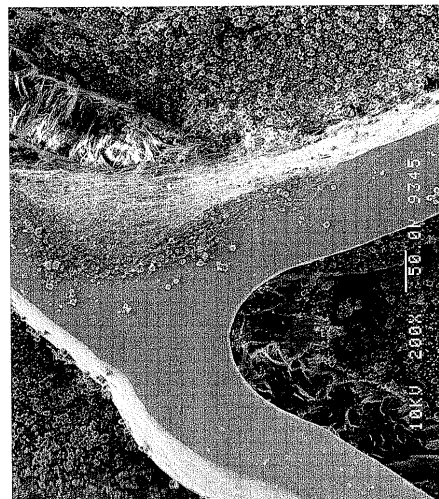


Figure 14A

【図 14 B】

プラ ステンター2時間, SEM
RCA = ポリマーのみ、ステンター

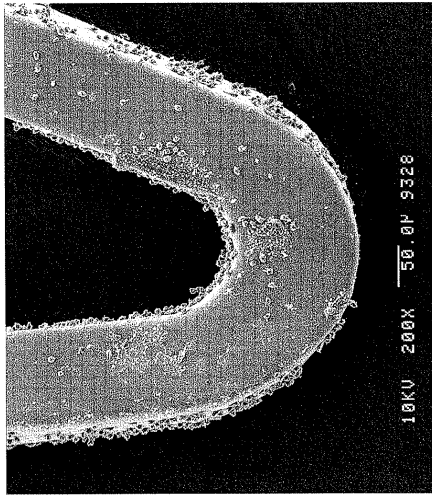


Figure 14B

【図 14 C】

プラ ステンター2時間, SEM
RCA = ポリマー+Cuサイクレン、組織およびステンター

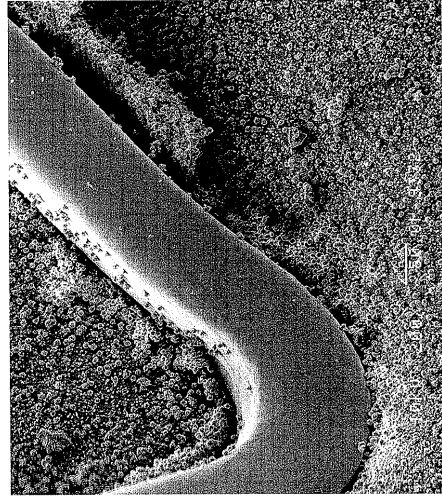


Figure 14C

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/026101

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L29/16 A61L31/16 A61L31/10 A61L29/08		
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) A61L A61K 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, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/85227 A (MEDTRONIC AVE [US]) 15 November 2001 (2001-11-15) claims	1-23
X	WO 2004/012874 A (US GOVERNMENT [US]; FITZHUGH ANTHONY L [US]; CHENG PEIWEN [US]) 12 February 2004 (2004-02-12) paragraph [0039] - paragraph [0047] claims	1-23
X	US 2002/115559 A1 (BATCHELOR MELISSA M [US] ET AL) 22 August 2002 (2002-08-22) paragraphs [0016], [0017], [0020] - [0022] figures claims	1-23
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier 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		Date of mailing of the international search report
27 June 2007		04/07/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Thornton, Steven

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/026101

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/26702 A (UNIV AKRON [US]) 19 April 2001 (2001-04-19) claims	1-23
X	WO 01/10344 A (BARD INC C R [US]) 15 February 2001 (2001-02-15) example 1 claims	1-23
P,X	WO 2006/037105 A (US GOVERNMENT [US]; HRABIE JOSEPH A [US]; CITRO MICHAEL L [US]; DEROSA) 6 April 2006 (2006-04-06) examples claims	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/026101**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 17,18,21-23 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 composition.
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/US2006/026101

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0185227	A	15-11-2001	AT 313347 T	15-01-2006
			AU 5946401 A	20-11-2001
			DE 60116082 T2	24-08-2006
			EP 1280567 A2	05-02-2003
			JP 2004500921 T	15-01-2004
			US 6270779 B1	07-08-2001
			US 2001041184 A1	15-11-2001
WO 2004012874	A	12-02-2004	AU 2003281815 A1	23-02-2004
			EP 1545798 A1	29-06-2005
			JP 2005534485 T	17-11-2005
US 2002115559	A1	22-08-2002	US 2007014829 A1	18-01-2007
			US 2004224868 A1	11-11-2004
WO 0126702	A	19-04-2001	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
			US 6737447 B1	18-05-2004
			US 2004131753 A1	08-07-2004
WO 0110344	A	15-02-2001	EP 1207811 A1	29-05-2002
			JP 2003506142 T	18-02-2003
WO 2006037105	A	06-04-2006	AU 2005289414 A1	06-04-2006
			CA 2581939 A1	06-04-2006
			EP 1794195 A2	13-06-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 33/00 (2006.01)		A 6 1 K 33/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)		A 6 1 P 7/02	

(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,LV,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,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 メルツ, スコット アイ.

アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 3, アン アーバー, アバディーン ドライブ 4 8 6 3

(72)発明者 レイノルズ, メリッサ

アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 8, アン アーバー, ラリアット ループ 1 1 2 6, アpartment 1 0 6

(72)発明者 マイヤーホフ, マーク イー.

アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 3, アン アーバー, シェフチェンコ 1 3 1 2

(72)発明者 ラハーン, イエルク

アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 5, アン アーバー, ジョージタウン ブールバード 2 1 5 5

(72)発明者 ナンディバダ, ヒマビンドゥ

アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 5, アン アーバー, ウィンドウッド ドライブ 2 7 5 0, アpartment ナンバー 1 4 6

(72)発明者 ホワン, サンユル

アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 5, アン アーバー, ストーン ロード 2 3 7 5

F ターム(参考) 4C053 CC02

4C081 AC06 AC08 BA15 CE03 CG03 CG05 CG07 DA03 DC04

4C086 AA01 AA02 HA07 HA21 MA67 NA12 ZA54 ZB11

4C097 AA15 BB01 CC03 DD01 DD06 DD09 DD10 FF04

4C167 AA41 BB06 GG02 GG16 GG22 GG23 GG42