

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4987232号  
(P4987232)

(45) 発行日 平成24年7月25日(2012.7.25)

(24) 登録日 平成24年5月11日(2012.5.11)

(51) Int.Cl. F 1  
**A 6 1 L 31/00 (2006.01)** A 6 1 L 31/00 Z

請求項の数 8 (全 95 頁)

(21) 出願番号	特願2004-553918 (P2004-553918)	(73) 特許権者	504303344
(86) (22) 出願日	平成15年11月18日(2003.11.18)		ラットガーズ, ザ・ステート・ユニバーシ ティ・オブ・ニュージャージー
(65) 公表番号	特表2006-506191 (P2006-506191A)		アメリカ合衆国ニュージャージー州089 03, ニュー・ブランズウィック, サマー セット・アンド・ジョージ・ストリート, オールド・クィーンズ・ビルディング
(43) 公表日	平成18年2月23日(2006.2.23)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/036925	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開番号	W02004/045549		弁理士 小野 新次郎
(87) 国際公開日	平成16年6月3日(2004.6.3)	(74) 代理人	100075270
審査請求日	平成18年11月20日(2006.11.20)		弁理士 小林 泰
(31) 優先権主張番号	60/427, 476	(74) 代理人	100096013
(32) 優先日	平成14年11月18日(2002.11.18)		弁理士 富田 博行
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100092967
前置審査			弁理士 星野 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規のポリマーを用いた医療用デバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも1つの表面を有するステントであって、  
 該ステントは該表面の全部または部分に第一のポリマーを含み、  
 該第一のポリマーは

a) 該第一のポリマーの主鎖に取り込まれており、かつ加水分解で該第一のポリマーから  
 解離する第一の活性物質、ここで該第一の活性物質はサリチル酸、ジフルニサルおよびメ  
 トトレキセートからなる群より選択される；及び

b) 加水分解で該第一のポリマーから解離される第二の活性物質、ここで該第二の活性物  
 質は、パクリタキセルおよびラパマイシンからなる群より選択される

を含む、該ステント。

【請求項 2】

2 またはそれより多い表面を含む、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 3】

該 2 またはそれより多い表面の全部または部分は、該第一のポリマーで覆われている、請  
 求項 2 に記載のステント。

【請求項 4】

該第一のポリマーが分解されると該第二の活性物質が放出されるように、該第一のポリマ  
 ーのポリマーマトリックス内に該第二の活性物質が分散されている、請求項 1 に記載のス  
 テント。

## 【請求項 5】

該第一のポリマーは、該表面の全部または部分を厚さ 100 nm ~ 1 cm で覆っている、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のステント。

## 【請求項 6】

該第一のポリマーは、該表面の全部または部分を厚さ 0.5 μm ~ 2.0 mm で覆っている、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のステント。

## 【請求項 7】

該第一の活性物質がサリチル酸である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のステント。

## 【請求項 8】

該第一の活性物質がジフルニサルである、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のステント。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 発明の背景

多くの医療および獣医学的な用途において、標的化した治療剤の運搬が極めて望ましい。治療剤を、安全かつ有効に特定の場所に運搬することができれば、治療剤を治療部位に直接投与し、同時に薬物を全身へ運搬することに関連して起こり得るあらゆる副作用を最小化することができる考えられる。

## 【0002】

治療剤の部位特異的な運搬は、多くの様々な状態、例えばガン；心臓血管疾患；血管の状態；整形外科疾患；歯の疾患；創傷；自己免疫疾患、例えばリウマチ様関節炎；胃腸疾患の治療に望ましく、さらにタンパク質および核酸配列の標的化した運搬にも望ましい。その上、医療および獣医学用デバイスとしては、ステント、例えば冠状血管ステントおよび末梢血管ステント；血管グラフト；整形外科用インプラント、例えば股関節およびひざ用インプラント；外科的用途および創傷治療で用いられるデバイス、例えば縫合材、外科用メッシュ、包帯、およびその他の機械的に創傷を閉じるための製品；および、ヒトおよび動物の体にインプラントされるその他のタイプの医療および獣医学用デバイスが挙げられるが、これらは、レシピエントにおいて、隣接する組織の炎症、膨張、感染、過剰な増殖、インプラント周辺における嚢または肉芽腫または線維腫の形成（または、異物反応としても知られている）および/または痛みを頻繁に誘導させたり、または、それらと関連を有する。インプラントされた医療用または獣医学用デバイスの有効性と安全性を高めるために、これらの病理学的な反応、およびその他の病理学的な反応を減少させるデバイスおよび方法が望まれている。

20

30

## 【0003】

薬物運搬の一つの形態は、ポリマーの使用を伴う。薬物運搬のためのポリマーの使用は、1960年代に制御放出された経口製剤から始まっており、このような製剤は、薬物のタブレット、粒子または分子を非治療剤の生分解性ポリマー材でコーティングすることを伴い、分解してコーティングされた薬物を放出する。このときから、治療剤が混合されたポリマー、または治療剤がポリマー主鎖に結合したポリマーが開発されている。混合方法においては、治療剤は、ポリマーを硬化またはゲル化する前にポリマーとを混合される。結合方法においては、治療剤は、例えば酵素的な結合、化学結合、共有結合または静電結合のような結合を用いてポリマー主鎖に結合させる。残念ながら、このようなタイプの生分解性ポリマーによる薬物運搬システムは、運搬部位における炎症および/または宿主反応の誘発、低い有効性および/または予測できない有効性、予測できない崩壊産物、ゼロ次ではない放出速度、およびパースト作用、すなわち薬物運搬の初期スパイクのような特徴を有するために望ましくない。

40

## 【0004】

医療および獣医学用デバイスの場合において、デバイスを生体適合性ポリマーコーティング、またはその他の表面技術でコーティングして、隣接する組織の炎症、膨張、感染、過剰な増殖、異物反応および/または痛みを減少させることが望ましい。これまで、上述

50

の生分解性ポリマーコーティングは極めて炎症性であり、その性質は不明確であることから、このようなコーティングおよび表面技術は典型的には非生分解性であった。非生分解性コーティングでコーティングされたデバイスは、ポリマーが時間経過によって疲労し、離層する可能性があるため不都合であり、それにより、例えば、冠状動脈における多数回の心拍によってステントが循環するために離層現象を起こしたコーティングステントの場合などのある種の状況において、ひどい結果を起こす可能性がある。それゆえに、分解して剥き出しのデバイスが残るようなコーティングでコーティングされたデバイス、例えば生分解性ポリマーでコーティングされたステント（前記コーティングが侵食されて剥き出しの金属ステントが残る）が望ましいことは明らかである。生体適合性ポリマーコーティングおよび表面技術に関連するその他の有害な副作用としては、例えば、曲げられないこと、複雑さ、充填容量および運搬の持続期間が挙げられる。

10

#### 【0005】

従って、当業界において、上述の不利益を回避する生分解性ポリマーを含む、医療用デバイス、医薬組成物および治療方法が必要であることは明らかである。

#### 【0006】

##### 発明の要約

本発明は、生理学的環境で崩壊して、生理学的条件下で活性物質を形成することができるポリマーを含む医療用デバイス、医薬組成物および治療方法（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）に関する。

#### 【0007】

本発明は、生理学的環境で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、生理学的条件下で活性物質を形成することができるポリマーを含む医療用デバイスに関する。一実施形態において、本発明は、デバイスの表面の全部または部分に少なくとも1つのポリマーを含む医療用デバイスに関する。一実施形態において、ポリマーは、少なくとも1種の活性物質を含み、前記活性物質は、ポリマー主鎖に取り込まれている。一実施形態において、上記ポリマーは、ポリマー主鎖に取り込まれた少なくとも1種の活性物質を含み、ポリマー主鎖に取り込まれていない少なくとも1種の活性物質をさらに含む。前記活性物質は、同一でも異なってもよい。

20

#### 【0008】

一実施形態において、本医療用デバイスはもっぱら、崩壊して（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、生理学的条件下で活性物質を形成することができるポリマーを含む。

30

#### 【0009】

本発明はまた、生理学的条件下で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、活性物質を形成することができるポリマーを含む医薬組成物および治療方法に関する。

#### 【0010】

本発明のより完璧な理解とその他の目的とした利点は、以下の、本発明の原理と目下本発明の実施において考えられる最良の形態を開示した本発明の実施形態の詳細な説明と請求項を参照することによって容易に達成することができる。

40

#### 【0011】

##### 図面の簡単な説明

添付の図面に関して考察する際に、以下の詳細な説明を参照すれば本発明のその他の利点をよりよく理解することができるため、本発明のその他の利点を容易に認識することができる。

#### 【0012】

図1は、サザンリサーチ(Southern Research)の連続的なマイクロカプセル化プロセスを示す図説であり、本プロセスによって、薬物、ポリマーおよびポリマー溶媒分散液を、機械的に攪拌した水/界面活性剤混合物に加え、微小液滴のエマルジョンを形成し、次に、水で抽出し、溶媒を除去し、硬化したマイクロカプセルまたはマイ

50

クロスフェアを形成し、遠心分離、ろ過などによって回収することができる。

【 0 0 1 3 】

図 2 は、本発明で用いるための、数種の中空の注射針型のキャリアー 1 2 の説明である。

【 0 0 1 4 】

図 3 は、生物学的に侵食可能な注射針型のキャリアーの中空のキャビティーまたはチャンパーの内部における、本発明のペレット、「バイオビュレット ( b i o b u l l e t ) 」またはシード 1 0 の配置の説明である。

【 0 0 1 5 】

図 4 は、コーティングの層の考えられる構築の説明であり、これらの層のうち 1 またはそれ以上は、インプラント可能な医療および獣医学用デバイスのための重合化薬物を含む。( a ) 単層コーティング、( b ) 多層コーティング、これらの層は、組成と物理特性 ( 例えば厚さ ) が異なってもよく、トップ層は、重合化薬物を含まず、ボトム層は、重合化薬物を含む。( c ) 二層コーティング、トップ層およびボトム層は、組成が異なる重合化薬物で構成される。

10

【 0 0 1 6 】

図 5 は、鉛筆硬度に関する A S T M 試験測定された、ステンレス鋼上への重合化サリチル酸のコーティングの硬度を示すチャートである。

【 0 0 1 7 】

図 6 は、円錐型マンドレルを用いて A S T M 試験で測定された、ステンレス鋼上への重合化サリチル酸のコーティングの柔軟性を示すチャートである。

20

【 0 0 1 8 】

図 7 は、接着に関して A S T M 試験で測定された、重合化サリチル酸のコーティングと、ステンレス鋼との接着を示すチャートである。

【 0 0 1 9 】

図 8 A は、重合化サリチル酸のコーティングの生物学的な侵食による、サリチル酸の生成速度を示すグラフである。

【 0 0 2 0 】

図 8 B は、重合化サリチル酸のコーティングの生物学的な侵食によって生成したサリチル酸の累積質量を示すグラフである。

30

【 0 0 2 1 】

図 9 A は、重合化サリチル酸 ( P X 5 1 0 ) のコーティングの生物学的な侵食によるサリチル酸の同時生成、および、そのコーティングからのパクリタキセルの放出から得られる、浸した P B S 溶液中の累積質量を示すグラフである。

【 0 0 2 2 】

図 9 B は、重合化サリチル酸 ( P X 7 4 9 ) のコーティングの生物学的な侵食によるサリチル酸の同時生成、および、そのコーティングからのパクリタキセルの放出から得られる、浸した P B S 溶液中の累積質量を示すグラフである。

【 0 0 2 3 】

図 1 0 は、重合化サリチル酸のガラス転移温度、引張り係数、降伏強度、および、破損点伸びを示すチャートである。

40

【 0 0 2 4 】

図 1 1 は、重合化サリチル酸のコーティングの生物学的な侵食によるサリチル酸の同時生成、および、そのコーティングからのシロリムスの放出から得られる、浸した P B S 溶液 ( 2 5 % エタノールを含む ) 中の累積質量を示すグラフである。

【 0 0 2 5 】

図 1 2 は、類似の未処理のコーティングと比較した、E ビームまたはガンマ照射で処理された、ステンレス鋼上の重合化サリチル酸のコーティングに関する、分子量、硬度、柔軟性および接着における変化を示すチャートである。

【 0 0 2 6 】

50

図13Aは、未処理の、および、Eビームで処理した重合化サリチル酸のコーティングの生物学的な侵食による、サリチル酸の生成速度を示すグラフである。

【0027】

図13Bは、未処理の、および、Eビームで処理した重合化サリチル酸のコーティングの生物学的な侵食によって生成したサリチル酸の累積質量を示すグラフである。

【0028】

図14は、長期にわたる(数日)、ポリジフルニサル無水ポリマー(PX24220-53)と、ジフルニサルの溶出を $\mu\text{g}$ で示すグラフである。ひし形および四角は、ポリジフルニサルコーティングされた切り取り試片の2つの複製を示す。

【0029】

図15は、長期にわたる(数日)、ポリジフルニサル無水ポリマー(PX24220-53)と、ジフルニサルの溶出をジフルニサルのパーセントで示すグラフである。ひし形および四角は、ポリジフルニサルコーティングされた切り取り試片の2つの複製を示す。

【0030】

図16は、ポリサリチル酸無水ポリマー(ポリアスピリンI)、および、ポリジフルニサル無水ポリマー(ポリアスピリンII)の侵食を、長期にわたり生成した累積パーセントで示すグラフである。

【0031】

図17は、ポリサリチル酸無水ポリマー(ポリアスピリンI)に関する侵食プロファイルを示すグラフである。

【0032】

図18は、ポリジフルニサル無水ポリマー(ポリアスピリンII)に関する侵食プロファイルを示すグラフである。

【0033】

図19は、長期にわたり生成した累積ジフルニサルにおける、様々な分子量のポリジフルニサル無水ポリマー(ポリアスピリンII)の侵食に対する分子量の作用を示すグラフである。

【0034】

図20は、「リンカー中の炭素原子数(Number of Carbon Atoms in Linker)」にわたって、ポリサリチル酸無水ポリマー(ポリアスピリンI)、および、ポリジフルニサル無水ポリマー(ポリアスピリンII)の同調的な機械的特性を、Tg( )で示すグラフである。

【0035】

図21は、Tg、極限応力、極限伸びおよび靱性などの、ポリサリチル酸無水ポリマー(ポリアスピリンI)、および、ポリジフルニサル無水ポリマー(ポリアスピリンII)の熱分析を示すチャートである。

【0036】

図22は、ポリサリチル酸無水ポリマー(ポリアスピリンI)、および、ポリジフルニサル無水ポリマー(ポリアスピリンII)の硬度、柔軟性および接着特性を示すチャートである。

【0037】

図23は、ポリジフルニサル無水ポリマー(ポリアスピリンII)、および、パクリタキセルと混合されたポリジフルニサル無水ポリマーの硬度、柔軟性および接着特性を示すチャートである。

【0038】

図24は、ポリジフルニサル無水ポリマー(ポリアスピリンII)、および、パクリタキセルと混合されたポリジフルニサル無水ポリマーの侵食を、長期にわたり生成したジフルニサルの累積パーセント、および、長期にわたり生成したパクリタキセルの累積パーセントで示すグラフである。

【0039】

10

20

30

40

50

図25は、未処理または滅菌したポリジフルニサル無水ポリマー（ポリアスピリンII）の侵食を、長期にわたり生成した累積パーセントで示すグラフである。

【0040】

図26は、ガンマ照射を用いた、ポリサリチル酸無水ポリマー（ポリアスピリンI）、および、ポリジフルニサル無水ポリマー（ポリアスピリンII）の硬度、柔軟性および接着特性を示すチャートである。

【0041】

図27は、Eビーム滅菌後の、ポリサリチル酸無水ポリマー（ポリアスピリンI）、および、ポリジフルニサル無水ポリマー（ポリアスピリンII）の硬度、柔軟性および接着特性を示すチャートである。

【0042】

図28は、ポリアスピリンI（I）、ポリアスピリンII（II）、および、ポリアスピリンIII（III）に関するNSAID生成の動力学を説明するグラフである。

【0043】

図29は、プロテオグリカンと共に平滑筋細胞の成長で構成される新生内膜の同軸成長を伴う、2P315LADのうまく配置されたステントの光学顕微鏡写真を示す。

【0044】

図30は、2P315LCxの配置されたステントの光学顕微鏡写真を示す；本ステント支柱の広範囲にわたり、下層に存在する壊死を伴うマラポジション(malapposition)を観察することができる；末端部分はさらに不良である。ステント支柱の周辺に、炎症および出血を伴う中度から重度の血小板/フィブリン沈着がある。

【0045】

図31は、平滑筋細胞、コラーゲンおよびプロテオグリカンで構成される新生内膜の同軸成長を伴う、2P315RCAのうまく配置されたステントの光学顕微鏡写真を示す。

【0046】

図32は、2P316LADステントの光学顕微鏡写真を示し、ステント支柱の周辺に、肉芽腫を伴う新生内膜の同軸成長を示す。軽度から中度のフィブリン蓄積を観察することができる。

【0047】

図33は、重度の付着不良を伴う、2P316RCAのうまく配置されていないステントの光学顕微鏡写真を示す；出血を伴う、中度から重度のフィブリン沈着を伴う医学上の壊死を観察することができる。

【0048】

図34は、付着不良を示し、新生内膜成長が最小の、2P339LADステントの光学顕微鏡写真を示す；中央部分は、分岐した血管にまたがって配置され、本ステント支柱の周辺に、広範囲にわたるフィブリン、出血および巨大細胞反応を伴う壊死がある。

【0049】

図35は、よく拡張した2P339LCxステントの光学顕微鏡写真を示す；平滑筋およびプロテオグリカンの新生内膜の同軸成長を観察することができる。ステント支柱は、中度から重度のフィブリン沈着を示すが、炎症は最小である。

【0050】

図36は、うまく配置されており、平滑筋細胞およびプロテオグリカンで構成される新生内膜の同軸成長を示す、2P339RCAステントの光学顕微鏡写真を示す。

【0051】

図37は、7日目に回収されたコントロールの裸のステントの光学顕微鏡写真を示す；支柱はよく拡張しており、内腔は広く開存している。右側のハイパワービューは、大部分はフィブリンからなる内膜（矢印）と、数個の平滑筋および炎症性細胞を示す。

【0052】

図38は、ポリアスピリンI（薄いコーティング）でコーティングされたウサギの腸骨動脈ステントの光学顕微鏡写真を示す。支柱はよく拡張しており、内腔は広く開存してい

10

20

30

40

50

る。右側のハイパワービューは、フィブリンで構成される内膜（矢印）、数個の平滑細胞およびプロテオグリカンを示す。

【0053】

図39は、ポリアスピリンI（厚いコーティング）でコーティングされたウサギの腸骨動脈ステントの光学顕微鏡写真を示す。支柱はよく拡張しており、内腔は広く開存している。ハイパワービューは、フィブリン、平滑筋細胞、プロテオグリカン、ならびに、急性および慢性炎症性細胞で構成される内膜を示す。

【0054】

図40は、ポリアスピリンIIでコーティングされたウサギの腸骨動脈ステントの光学顕微鏡写真を示す。支柱はよく拡張しており、内腔は広く開存している。薄い内膜はステント支柱をかるうじて覆っており、支柱の外側に数個の炎症性細胞および平滑筋細胞を観察することができる。

10

【0055】

図41は、ウサギの腸骨動脈に28日目配置されたコントロールの剥き出しの鋼製ステントの光学顕微鏡写真を示す。支柱はよく拡張しており、内腔は広く開存している。新生内膜の応答はわずかであり、癒着はほぼ完璧である。ハイパワービューは、大部分が平滑筋細胞およびプロテオグリカンで構成された厚くなった内膜を示す。

【0056】

図42は、ウサギの腸骨動脈に28日目配置された、ポリアスピリンIでコートされたステンレス鋼製ステントの光学顕微鏡写真を示す。支柱はよく拡張しており、内腔は広く開存している。新生内膜の応答はわずかであり、癒着はほぼ完璧である。ハイパワービューは、大部分が平滑筋細胞およびプロテオグリカンで構成された厚くなった内膜を示す。

20

【0057】

図43は、ウサギの腸骨動脈に28日目配置された、ポリアスピリンIIでコーティングされたステンレス鋼製ステントの光学顕微鏡写真を示す。支柱はよく拡張しており、内腔は広く開存している。灰色がかかった着色がなされたポリマーのフラグメントを含む巨大細胞の堆積は泡沫状の外観を有し、ポリマーフラグメントは、ステント支柱周辺で観察される。内膜は、よく癒着しており、大部分が平滑筋細胞およびプロテオグリカンで構成されている。

【0058】

図44(a~b)は、本発明に係るポリマー(PX184-55-80)でコーティングされたステントの走査電子(SEM)顕微鏡写真である。

30

【0059】

図45(a~b)は、本発明に係るポリマー(PX990-63-57)でコーティングされたステントの走査電子(SEM)顕微鏡写真である。

【0060】

図46(a~b)は、本発明に係るポリマー(PX727-63-25)でコーティングされたステントの走査電子(SEM)顕微鏡写真である。

【0061】

#### 発明の詳細な説明

40

本発明は、生理学的条件下で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、活性物質を形成することができるポリマーを含む医療用デバイス、医薬組成物および治療方法に関する。

【0062】

本発明は、生理学的条件下で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、活性物質を形成することができるポリマーを含む医療用デバイスに関する。一実施形態において、本医療用デバイスは、少なくとも1種の活性物質を含むポリマーを含み、前記活性物質は、ポリマー主鎖に取り込まれている。一実施形態において、上記ポリマーは、ポリマー主鎖に取り込まれた少なくとも1種の活性物質を含み、ポリマー主鎖に取り込まれていない少なくとも1種の活性物質をさらに含む。前記活性物質は、同一でも異なる

50

ってもよい。

【0063】

一実施形態において、本発明は、デバイスの表面の全部または部分に少なくとも1つのポリマーを含む医療用デバイスに関する。このような医療用デバイスを用いて、例えば、デバイスの使用に関連する有害な生理学的条件を減少または除去させ得る活性物質のような活性物質をデバイスの部位に運搬することができる。一実施形態において、本医療用デバイスはもっぱら、生理学的条件下で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、活性物質を形成することができるポリマーを含む。

【0064】

本発明はまた、生理学的条件下で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、活性物質を形成することができるポリマーを含む医薬組成物および治療方法に関する。一実施形態において、ポリマーは、少なくとも1種の活性物質を含み、前記活性物質は、ポリマー主鎖に取り込まれている。一実施形態において、上記ポリマーは、ポリマー主鎖に取り込まれた少なくとも1種の活性物質を含み、ポリマー主鎖に取り込まれていない少なくとも1種の活性物質をさらに含む。前記活性物質は、同一でも異なってもよい。

10

【0065】

本発明は、少なくとも1つの表面を有する医療用デバイスであって、前記表面の全部または部分に第一のポリマーを含み、第一のポリマーは、崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、生理学的条件下で第一の活性物質を形成することができる医療用デバイスを提供する。崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、生理学的条件下で2種以上の活性物質を形成することができるポリマーを含むデバイスも提供される。

20

【0066】

本発明はさらに、少なくとも1つの表面を有する医療用デバイスであって、前記表面の全部または部分に第一のポリマーを含み、第一のポリマーは、少なくとも1種の活性物質を含み、前記活性物質は、ポリマー主鎖に取り込まれている医療用デバイスを提供する。

【0067】

本発明はまた、少なくとも1つの表面を有する医療用デバイスであって、前記表面の全部または部分に第一のポリマーおよび第二のポリマーを含む医療用デバイスを提供する。第一のポリマーは、生理学的環境で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、第一の活性物質を形成することができ、第二のポリマーは、生理学的環境で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、第二の活性物質を形成することができる。

30

【0068】

本発明はさらに、少なくとも1つの表面を有する医療用デバイスであって、前記表面の全部または部分に第一のポリマーおよび第二のポリマーを含む医療用デバイスを提供する。第一のポリマーは、生理学的環境で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、第一の活性物質を形成することができ、第二のポリマーは、生理学的環境で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、第二の活性物質を形成することができ、第一および第二の活性物質はインビボで化合して第三の活性物質を形成することができる。

40

【0069】

本発明はまた、少なくとも1つの表面を有するステントであって、前記表面の全部または部分に第一のポリマーを含み、第一のポリマーは、生理学的条件下で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、第一の活性物質を形成することができるステントを提供する。一実施形態において、本ステントは、少なくとも1種の活性物質を含むポリマーを含み、前記活性物質はポリマー主鎖に取り込まれている。

【0070】

また、静脈または動脈の内部表面に活性物質を運搬する方法も提供される。

50

## 【0071】

本発明において提供されるポリマー、医療用デバイス、医薬組成物および治療方法は、以下のような利点を示すように設計することができる：例えば、必要に応じて、高い有効性を有する、または高濃度（重量で）の薬物を運搬する能力；必要に応じて、短期間または長期間にわたる、ほぼ「ゼロ次」の薬物放出；コーティング、ファイバー、マイクロスフェア、ペレットなどへの製作の簡易性；薬物の「バースト作用」または初期スパイクがわずかであるか、または起こらない；予想可能な崩壊産物；複数の投与経路；および、有効性改善と副作用減少のための局所化した運搬。その上、本発明において提供されるポリマー、医療用デバイス、医薬組成物および治療方法は、宿主に投与される、または、宿主内にインプラントされる場合、炎症性反応を誘発しないように設計することができる。

10

## 【0072】

本発明の利点は、本発明は、医療用デバイスまたは治療方法の部位における有害な生理学的条件の発症および進行を制御するのに用いることができることである。薬理的治療の的を絞った適用により、必要な治療剤の全身への（すなわち「全身」または経口）投与の必要性が回避される。従って、このような的を絞った治療剤の適用は、より迅速な、より標的化した、有害な状態の軽減を提供し、同時に治療剤投与の副作用を最小化する。

## 【0073】

本発明は、多くの様々な形態で具体化され得るが、ここでは、本発明の開示を本発明の原理の単なる例証とみなし、説明された実施形態に本発明が限定されないという了解の下で数種の特定の実施形態を述べる。

20

## 【0074】

定義

特に他の説明がない限り、以下の定義を用いる：

本発明で用いられる冠詞「a」および「an」は、冠詞の文法上の対象とする語が、1つ、または2つ以上（すなわち少なくとも1つ）であることを意味する。例として、「an element」は、1つの要素、または、2以上の要素を意味する。

## 【0075】

本発明で用いられる「活性物質」は、生きている系に存在する際に生理学的な作用を有する物体を意味する。「生理学的な作用」は、例えば、生物の機能に対するあらゆる作用、例えば正常な機能の変更、異常な機能の変更、および/または、正常な機能への回復であり得る。生理学的な作用としては、これらに限定されないが、生体分子（すなわち、DNA、タンパク質、炭水化物、脂質など）への結合、酵素活性の阻害、および、小さい分子の補因子（すなわち金属イオン、アミノ酸など）の捕捉が挙げられる。活性物質は、薬物または治療剤、例えば、特定の病気または医学的な状態を治療するのに用いられる化合物またはその前駆体であり得る。

30

## 【0076】

本発明で用いられる「部位の近辺に活性物質を投与すること」は、活性物質により、望ましい、または指定された治療作用（例えば、その部位での骨吸収を減少させること）が生じるように、その部位の近位に活性物質を適用することを意味する。

## 【0077】

アルキル、アルコキシ等は、直鎖状および分岐状の基の両方を意味し；ただし、「プロピル」のような個々のラジカルを言う場合は、単に直鎖のラジカルのみを包含し、「イソプロピル」のような分岐鎖の異性体は、特別に表現される。

40

## 【0078】

用語「アミノ酸」は、以下の残基を含む：D型またはL型の天然アミノ酸（例えばAla、Arg、Asn、Asp、Cys、Glu、Gln、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、TyrおよびVal）、同様に、非天然アミノ酸（例えばホスホセリン、ホスホスレオニン、ホスホチロシン、ヒドロキシプロリン、ガンマ-カルボキシグルタメート；馬尿酸、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、スタチン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カル

50

ボン酸、ペニシラミン、オルニチン、シトルリン、 $\alpha$ -メチル-アラニン、パラ-ベンゾイルフェニルアラニン、フェニルグリシン、プロパルギルグリシン、サルコシン、および、tert-ブチルグリシン)。またこの用語は、従来のアミノ保護基(例えばアセチルまたはベンジルオキシカルボニル)を有する天然および非天然アミノ酸、同様に、カルボキシ末端が保護された天然および非天然アミノ酸(例えば(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、フェニルまたはベンジルエステル、または、アミド;または、 $\alpha$ -メチルベンジルアミドとして)も含む。その他の適切なアミノおよびカルボキシ保護基は、当業者既知である(例えば、Greene, T. W.; Wutz, P. G. M. "Protecting Groups In Organic Synthesis" 第二版, 1991年, ニューヨーク, ジョン・ワイリー&サンズ社、および、そこで引用された文献を参照)。

10

## 【0079】

本発明で用いられるように、物質が、ポリマーに側鎖または側基として結合するが、そのポリマー主鎖の一部ではない場合、その物質は、ポリマーに「付加されている」。好ましくは、本発明の方法に従ってポリマーが投与される場合に、その物質を放出するのに適した結合によって、その物質はポリマーに結合する。例えば、活性物質は、加水分解可能な結合(例えば無水またはエステル結合)によって、ポリマーと都合よく連結することができる。

## 【0080】

アリールは、フェニルラジカル、または、約9~10個の環原子を有するオルソ位で融合した二環式の炭素環ラジカル(少なくとも1つの環は芳香族である)を意味する。

20

## 【0081】

本発明で用いられるように、物質または官能基がポリマーと「結合している」ということは、ポリマー主鎖に直接、直鎖状に(すなわち化学結合して)統合すること、側鎖または側基として(ただしポリマー主鎖構造の一部としてとしてではなく)ポリマー主鎖に化学結合すること、ポリマー主鎖に静電結合すること、ポリマー主鎖への連結基、ペンダント(すなわち、ポリマー主鎖の側枝であって、オリゴマー性でもポリマー性でもない)の付加によってポリマー主鎖へ連結すること、または、ポリマー鎖の一方または両方の末端への結合によってなされる。用いられた結合は、官能基の機能的な特徴(例えば、反応性基の数およびタイプ)に依存する。

## 【0082】

物体は、生きている系と適合性であるという特性を有する場合に「生体適合性」であると言われ、生きている系に対して非毒性であり、生きている系で免疫学的反応を引き起こさない。

30

## 【0083】

物体は、物体が生きている系に存在する場合において、物体が、そのもとのサイズおよび構造より小さい成分に崩壊することができる場合、「生分解性」と言われる。

## 【0084】

本発明で用いられる用語「ポリマーマトリックス内に分散されている」は、体内で治療剤が制御された様式で放出されるように、ポリマーマトリックス内に治療剤が存在することを意味する。好ましくは、ポリマーマトリックスは、生分解性ポリマーを含む。

40

## 【0085】

本発明で用いられる用語「解離する」は、物体が、より小さい要素に崩壊することを示す。もとの解離していない全体物からのより小さい解離した要素は、解離していない全体物と化学的に同一であるか、または、上記要素は、解離していない全体物と化学的に類似していなくてもよい。化学的に類似していない解離産物は、化学特性とサイズのいずれか、またはその両方に関して、不均質でもよいし、均質でもよい。また、解離産物は、再結合してもとの解離していない全体物を形成する特性も有するが、解離産物は、永久的に解離していてもよい。解離は、解離していない全体物の固有の特性として自発的に起こってもよいし、または、解離は、解離していない全体物の加水分解のような物理的または化学的なプロセスの結果として起こってもよい。

50

## 【0086】

用語「エステル結合」は、 $-OC(=O)-$ 、または、 $-C(=O)O-$ を意味し；用語「チオエステル結合」は、 $-SC(=O)-$ 、または、 $-C(=O)S-$ ；および、用語「アミド結合」は、 $-N(R)C(=O)-$ 、または、 $-C(=O)N(R)-$ を意味し、式中、Rはそれぞれ、適切な有機ラジカルであり、例えば、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または、ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルが挙げられる。用語「ウレタン」または「カルバメート結合」は、 $-OC(=O)N(R)-$ 、または、 $-N(R)C(=O)O-$ を意味し、式中、Rはそれぞれ、適切な有機ラジカルであり、例えば、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または、ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルが挙げられ、用語「炭酸結合」は、 $-OC(=O)O-$ を意味する。

10

## 【0087】

用語「～に形成される」とは、その意味の範囲内に、本発明のポリマー、化合物および/または組成物が、物理的に様々な形状、幾何学的配置、構造および立体配置に形成されることを含み、例えば、これらに限定されないが、フィルム、ファイバー、ロッド、コイル、コークスクリュー、フック、コーン、ベレット、タブレット、チューブ（平滑または溝付き）、ディスク、メンブレン、微粒子、ナノ粒子、「バイオビュレット」（すなわち丸剤型）、シード（すなわち丸剤型または標的化されたシード）などに形成されることを含む。

20

## 【0088】

本発明において用いられる「官能基」とは、ポリマーの加水分解によって、または、ポリマーへの酵素作用によって（例えば、1種またはそれ以上のエステラーゼの作用によって）治療剤が生じるようにポリマーに（例えば、ポリマーのエステル、チオエステル、ウレタン、カルバメート、カーボネートまたはアミド結合に）取り込ませることができる化学的な成分である（以下で詳細に考察される）。これらの基は、独立して、ヒドロキシ基 $(-OH)$ 、メルカプト基 $(-SW)$ 、アミン基 $(-NHR)$ 、または、カルボン酸 $(-COOH)$ であり得る。

30

## 【0089】

ハロは、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードである。

## 【0090】

本発明で用いられる用語「治癒」は、欠陥のある、または正常ではない状態または状況の修復を意味する。治癒は、正常な健康状態への回復、または、健康へ戻るプロセスであり得る。

## 【0091】

ヘテロアリールは、5または6個の環原子からなる単環式芳香環の環の炭素を介して結合したラジカル[前記単環式芳香環は、炭素、および、1～4個のヘテロ原子からなり、前記ヘテロ原子は、それぞれ過酸化物ではない酸素、硫黄および $N(X)$ からなる群より選択され、式中Xは、非存在であるか、または、 $H$ 、 $O$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、フェニルまたはベンジルである]、同様に、それらから誘導された約8～10個の環原子のオルソ位で融合した二環式複素環のラジカル、特にベンズ誘導体、または、プロピレン、トリメチレンまたはテトラメチレンラジカルをそれらに融合させることによって誘導されたラジカルを包含する。

40

## 【0092】

本発明で用いられる用語「硬組織」としては、鉱物化した組織、例えば骨、軟骨、またはその両方が挙げられる。

## 【0093】

用語「宿主」としては、動物および植物、例えばヒトなどの哺乳動物が挙げられる。ま

50

た、宿主は「患者」でもよい。

【0094】

本発明の目的において、「低分子量の薬物」とは、薬理活性および分子量約1000ダルトンまたはそれ未満であることがすでに示されている、1つのカルボン酸基、および、少なくとも1つのアミン、チオール、アルコールまたはフェノール基をその構造内に有するあらゆる化合物を意味する。

【0095】

「医療用デバイス」とは、治療用デバイスであり、例えば、特に医学的に関連する目的で用いられる「医療用インプラント」である。例えば、ボーンスクリューは、医療用デバイスおよび医療用インプラントの両方である。

10

【0096】

用語「ペプチド」は、2～35個のアミノ酸からなる配列（例えば上記で定義された）、または、ペプチジル残基を意味する。その配列は、直線状でもよいし、環状でもよい。例えば、環状ペプチドは、製造してもよいし、または、配列中の2つのシステイン残基間でジスルフィド架橋を形成することにより得てもよい。好ましくは、ペプチドは、3～20個、または、5～15個のアミノ酸を含む。ペプチド誘導体は、米国特許第4,612,302号；4,853,371号；および、4,684,620号で開示されたように、または、以下に記載の実施例で説明されているように製造可能である。本発明において特に列挙されたペプチド配列は、アミノ末端を左に、カルボキシ末端を右にして記載される。

20

【0097】

本発明で用いられる「生理学的条件」は、例えば哺乳動物（例えばヒト）の体内のような、生理学的な系または環境における条件である。このような生理学的条件としては、正常な健康な患者で見出される条件のような「正常な生理学的条件」、または、不健康な病気の患者、または、傷を有する患者で見出される条件のような「異常な生理学的条件」が挙げられる。生理学的条件は、例えば、哺乳動物の体内、または、哺乳動物の表面上、例えば例えば哺乳動物の皮膚または毛髪上で見出すことができる。

【0098】

本発明で用いられる「スリーブ」は、物体が、別個の物体（例えば医療用または治療用デバイス）の外側に隣接して置かれ、その周辺にフィットするような物体の物理的な形成である。例えば、金属ロッドを取り囲むプラスチックコーティングは、その金属ロッドの周辺のスリーブとみなすことができる。本発明の目的において、スリーブはまた、別個の物体の外部表面を完全に取り囲まないで、別個の物体に隣接して置かれてもよい。本発明において、スリーブを用いて、例えば、部分的または完全に別個の物体（例えば医療用デバイス）を取り囲む、コーティング、フィルム、さや、ラップ、チューブ、カフ、または、形成されたゲルに形成される物体を説明することもできる。

30

【0099】

本発明で用いられるように、物体は、三次元であり固体の特性を有する、すなわち液体または気体ではない場合に、固体と言われる。この用語の本発明における使用によれば、例えば1片の紙、金属ロッドおよび鋼製の注射針は全て、固体とみなされる。本発明で用いられるように、物体は、固体の特性を有するが液体の特性もいくつか有する場合、「半固体」であり、すなわち、物理的または化学的作用によって容易に変形可能である。本発明における用語の使用によれば、例えば、ゲルおよびクレイは半固体である。

40

【0100】

「治療剤」は、生きている系における望ましくない発症または状態の予防または治療を補助する「活性物質」である。

【0101】

本発明において「治療用デバイス」は、生きている系における望ましくない発症または状態の予防または治療を補助するあらゆるデバイスと定義される。治療用デバイスは、部分的または完全のいずれかで生きている系の内部に、一時的または永久的のいずれかで設

50

置されるものであり、「治療用インプラント」これまた、とも呼ばれる。本発明で用いられるように、機能的な治療用デバイスは、2種以上の治療用デバイスから製造されてもよい。

【0102】

本発明で用いられるように、物質を「組織に、または、組織の近辺に」を投与することとは、組織と直接的に接触するように物質を投与すること、または、物質が望ましい、または指定された治療作用を生じるように、組織の近位の場所に物質を投与することを意味する。

【0103】

「獣医学用デバイス」は、特に、動物において医学的に関連する目的で用いられる治療用デバイスである。

【0104】

ポリマー

本発明のポリマーは、活性物質を患者に運搬するのに適したあらゆるポリマーが可能であり、例えば、生理学的条件下で、ポリマーの分解および/または加水分解によって少なくとも1種の活性物質を放出することができる、生体適合性ポリマーおよび生分解性ポリマーである。

【0105】

適切なポリマーとしては、例えば、活性物質をポリマー薬物運搬システムに連結させたポリマー主鎖を有するポリマーが挙げられる。このようなポリマーは、独自に、ポリマー主鎖の繰り返し構成成分として活性物質が取り込まれており、これらは、ラジカルまたは脂肪族の結合とは異なり、加水分解可能な結合（例えばエステル、チオエステル、アミド、ウレタン、カルバメートおよびカーボネート結合）を用いて開発される。例えば哺乳動物（例えばヒト）のような宿主の体内に設置されると、長期にわたりポリマーが崩壊し、活性物質が放出される。一実施形態において、適切なポリマーは、制御された期間にわたり分解するので、活性物質の比較的高い局所化したレベルが生じ、薬物の全身への運搬に比べて副作用を最小化しながら治療作用を高めることができる。

【0106】

一実施形態において、適切なポリマーは、生体適合性の生分解性であり、好ましい溶解性および加工性、同様に、所望の使用に適した分解特性を示す。本発明の一実施形態において、生理学的条件下でポリマーが加水分解するにつれて活性物質が長期にわたり放出され、徐放期間中、治療用物体のばらつきのない源を提供する徐放性製剤を提供することができる。

【0107】

本発明で用いるための適切なポリマーとしては、例えば、ポリエステル、例えば、ポリ(エステル-エステル)、および、ポリ(エステル-カーボネート)；ポリアミド；および、ポリ無水物、例えばポリ(無水エステル)、および、ポリ(アゾ無水)が挙げられ、これらは、以下で説明されている：例えば、米国特許第6,328,988号；6,365,146号；6,468,519号；6,486,214号；6,497,895号；6,602,915号；6,613,807号；4,916,204号；および、4,868,265号；米国公開特許出願2002/0071822A1；2002/0106345A1；2003/0035787A1；2003/0059469A1；2003/0104614A1；2003/0170202A1；米国特許出願番号09/508,217；10/368,288；10/622,072；10/646,336；10/647,701；および、国際特許出願WO99/12990；WO01/28492；WO01/41753；WO01/58502；WO02/09767；WO02/09768；WO02/09769；WO03/005959；WO03/046034；WO03/065928；および、WO03/072020；および、Erdmann, L., Ulrich, K.E., Biomaterials, 21:1941~1946 (2000年) (これらは、参照により本発明の開示に含まれる)。本発明のポリマーと

10

20

30

40

50

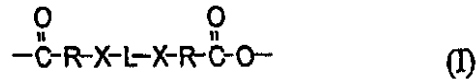
しては、ポリ無水物が可能である。好ましくは、ポリ無水物主鎖は、ポリマーの加水分解または酵素分解で活性化化合物を提供し得る 1 またはそれ以上の基を有する。

【0108】

一実施形態において、本ポリマーは、主鎖中に、式(1)で示されるユニットの 1 またはそれ以上を含む：

【0109】

【化1】



10

【0110】

式中、Rはそれぞれ、ポリマーの加水分解によって治療上活性化化合物を提供し得る基であり；Xは、それぞれ独立して、アミド結合、チオエステル結合またはエステル結合であり；および、Lは、連結基である。上記ポリマー can は、1 またはそれ以上の L 種を含む。

【0111】

式 I のポリ無水物は、これらの低い分子量の薬物を含むポリマー薬物運搬システムのポリマー主鎖として役立つ。このようなポリマー薬物運搬システムは、制御された様式で動物または植物のような宿主のあらゆる部位に薬物を運搬するための有効な手段を提供する。

20

【0112】

一実施形態において、式 I のポリ無水物は、低い分子量の薬物の分子（それらの構造中に、1つのカルボン酸基、および、少なくとも1つのアミン、チオール、アルコールまたはフェノール基を含む）と連結する。

【0113】

本発明の一実施形態において、本ポリマーは、式 I の構造を有する繰り返し単位を有する芳香族ポリ無水物（式中、各 R および X は、独立して、加水分解してサリチル酸またはサリチル酸誘導体を形成する芳香族ポリ無水物を提供するように選択される）である。適切なサリチレートの例としては、これらに限定されないが、ジフルニサル、ダイフルカン、チモート酸 (thymotic acid)、4,4-スルフィニルジアニン、4-スルファニルアミドサリチル酸、スルファニル酸、スルファニルベンジルアミン、スルファロキシ酸 (sulfaloxic acid)、スクシスルホン、サリチルスルリック酸 (salicylsulfuric acid)、サルサレート、サリチル酸アルコール、サリチル酸、オルトカイン、メサラミン、ゲンチシン酸、エンフェナム酸、クレソチン酸、アミノサリチル酸、アミノフェニル酢酸、アセチルサリチル酸などが挙げられる。加水分解してこのような治療上有用なサリチレートを形成する芳香族ポリ無水物を提供する、R および X 成分の同定は、当業者であれば、必要以上の実験を行わないでも容易に決定することができる。

30

【0114】

一実施形態において、活性物質はサリチル酸である。

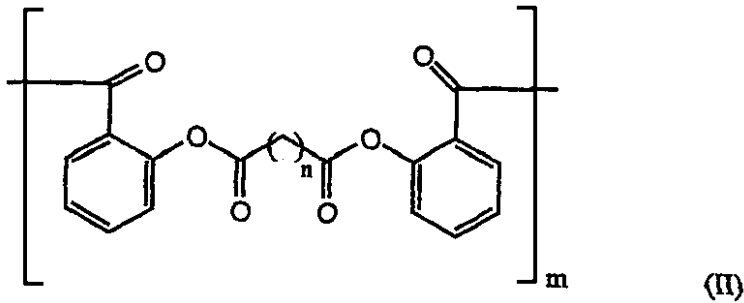
40

【0115】

一実施形態において、本ポリマーは、式(II)の構造を有する繰り返し単位を含む：

【0116】

## 【化2】



## 【0117】

$n$  は、炭素原子のあらゆる適切な数が可能であり、例えば同数の炭素原子数である。一実施形態において、活性物質はサリチル酸であり、 $L$  は、同数の炭素原子数を有するジカルボン酸炭化水素鎖である。適切な同数の炭素原子数としては、機能的なポリマーを生じ得るあらゆる同数の炭素原子数が挙げられ、例えば、約2～約20個の炭素原子、約2～約18個の炭素原子、約4～約16個の炭素原子、約4～約14個の炭素原子、約6～16個の炭素原子、約8～12個の炭素原子、または、約6～約10個の炭素原子である。

## 【0118】

さらに、本発明のポリマーが、選択された治療用途において許容できる機械的特性および解離の動力学を有する限り、本発明のポリマーにおける連結基 $L$ の性質は重要ではない。連結基 $L$ は、典型的には、分子量が約25ダルトン～約400ダルトンの2価の有機ラジカルである。より好ましくは、 $L$ の分子量は、約40ダルトン～約200ダルトンである。

## 【0119】

連結基 $L$ は、典型的には、標準的な結合距離および角度で、長さが約5～約100である。より好ましくは、連結基 $L$ は、長さが約10～約50である。

## 【0120】

連結基は、生物学的に不活性でもよいし、または、それ自体が生物学的活性を有していてもよい。連結基はまた、上記ポリマーの特性を改変する（例えば、分岐、架橋、上記ポリマーへのその他の分子（例えばその他の生物学的に活性な化合物）の付加、ポリマーの溶解性の変更、または、ポリマーの生体内分布への作用に関して改変する）のに用いることができるその他の官能基（例えば、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミン基、カルボン酸など）も含み得る。

## 【0121】

連結基は、その他の加水分解によって生分解する基を取り込んでいてもよく、このような基としては、例えば、 $\alpha$ -エステル（ラクテート、グリコレート）、 $\epsilon$ -カプロラクトン、オルト-エステル、または、酵素的に生分解する基、例えばアミノ酸が挙げられる。また、連結基は、水溶性、非生分解性のセグメント、例えばポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールまたはポリビニルピロリドンも可能である。

## 【0122】

連結基は、水不溶性で、非生分解性のセグメント、例えばポリプロピレングリコール、ポリエーテルウレタン、または、ポリ( $n$ -アルキルエーテル)が可能である。また、連結基は、非晶質または半晶質の生分解性ポリマーも可能であり、このような基としては、例えばポリ( $d, l$ -ラクチド)、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリ(ジオキサノン)、ポリ無水物ポリ(オルトエステル)ポリ(グリコリド)、ポリ( $l$ -ラクチド)ポリ( $\epsilon$ -カプロラクトン)、および、 $\epsilon$ -カプロラクトン、グリコリド、トリメチレンカーボネート、ジオキサノン、 $d, l$ -ラクチド、 $l$ -ラクチドおよび $d$ -ラクチドのコポリマーが挙げられる。

## 【0123】

連結基は、界面活性特性を有していてもよく、例えば、ポリエチレングリコールブロックと、ポリプロピレングリコールブロックとのプルロニック(Pluronic)ブロッ

10

20

30

40

50

クコポリマーが挙げられる。連結基は、極性または電荷を有する成分を有していてもよく、例えば、ポリ(アクリル酸)、および、ポリ(アルギネート)からのカルボン酸基、ポリ(2-アクリルアミド-2-メチル-プロパンスルホン酸)(AMPS)からのスルホン酸基、ポリ(ビニルアルコール)、多糖類およびポリ(アルギネート)からのヒドロキシ基、および、ポリ(L-リシン)、ポリ(2,2-ジメチルアミノエチルメタクリレート)、および、ポリ(アミノ酸)からのアミノ基が挙げられる。

【0124】

連結基は、熱可逆性のゲル化を受けるセグメントが可能であり、例えばプルロニックF127、および、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)が挙げられる。連結基は、構造的に強化するセグメントを取り込んでいてもよく、例えばポリエーテルウレタン、ポリエステルウレタンなどが挙げられる。

10

【0125】

連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1~25個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)が、場合により、(-O-)または(-NR-)によって置き換えられ、前記鎖の炭素は、場合により、1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)の、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、および、ヘテロアリールオキシからなる群より選択される置換基で置換される。

20

【0126】

連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1~25個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記鎖の炭素は、場合により、1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)の、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、および、ヘテロアリールオキシからなる群より選択される置換基で置換される。

【0127】

連結基は、ペプチドまたはアミノ酸であり得る。連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1~25個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)が、場合により、(-O-)または(-NR-)によって置き換えられる；または、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の、3~15個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)が、場合により、(-O-)または(-NR-)によって置き換えられ、前記鎖の炭素は、場合により、1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)の、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、および、ヘテロアリールオキシからなる群より選択される置換基で置換される。

30

40

【0128】

連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の、3~15個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)が、場合により、(-O-)または(-NR-)によって置き換えられる；または、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の、3~15個の炭素原子を有する炭化水素鎖；または、2価の、分岐または非分岐の、6~10個の炭素原子を有する炭化水素鎖；または、2価の、7、8または9個の炭素原子を有する炭化水素鎖；または、

50

2価の、8個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能である。

【0129】

mは、繰り返し単位数であり、あらゆる適切な数が可能であり、例えば、分子量が、約1,500ダルトン～約1,000,000ダルトン；約1500ダルトン～約85,000ダルトン、約1500ダルトン～約75,000ダルトン、約1500ダルトン～約60,000ダルトン、約1500ダルトン～約50,000ダルトン、約1500ダルトン～約35,000ダルトン、約1500ダルトン～約20,000ダルトン、約1500ダルトン～約15,000ダルトン、または、約1500ダルトン～約10,000ダルトンであるポリマーを生じるような繰り返し単位数であり、これは、ゲル透過クロマトグラフィー(GPC)によって、分子量範囲が狭いポリスチレン標準と比較して計算される。

10

【0130】

さらに、本発明のポリマーの平均分子量は、約1500ダルトン～約1,000,000ダルトンであってもよい。上記ポリマー構造に含まれるR基を形成する化合物は、1つのカルボン酸基、および、少なくとも1つのアミン、チオール、アルコールまたはフェノール基を有していてもよい。従って、Rが、治療剤(薬物)の残基である場合、これらのポリマーは、ポリマー分解に応じて制御された様式で薬物を宿主のあらゆる部位に運搬するための有効な手段を提供する薬物運搬システムとして機能することができる。

【0131】

ポリ無水物材料は、広範囲にわたって研究されている；例えば、米国特許第4,757,128号、4,997,904号、4,888,176号、4,857,311号、および、5,264,540号、同様に、国際特許出願公報番号WO99/12990、WO02/09769、および、WO02/09767を参照。出願人は、高い平均分子量を有する無水ポリマーは、より低い平均分子量を有するポリマーにはない予想外の有利な特性を有することを発見した。例えば、より高い分子量のポリ無水物は、典型的には、より大きい機械的強度とより高い安定性を有する。さらに、より高い分子量のポリ無水物を、より硬く、より厚いコーティングに製造することができる。従って、本発明は、ポリマーの平均分子量が少なくとも約120,000ダルトンである、複数の無水結合を有する主鎖を含むポリマーを提供する。

20

【0132】

好ましくは、本発明のポリマーの平均分子量は、少なくとも約130,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約140,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約150,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約175,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約200,000ダルトンである。さらにより好ましくは、ポリマーの平均分子量は、少なくとも約300,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約500,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約600,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約750,000ダルトンである。

30

40

【0133】

一実施形態において、図IIの構造を有する繰り返し単位を含むポリマーであり、図28で示されるように、ポリマーが比較的迅速に(例えば数日で)サリチル酸に崩壊する。

【0134】

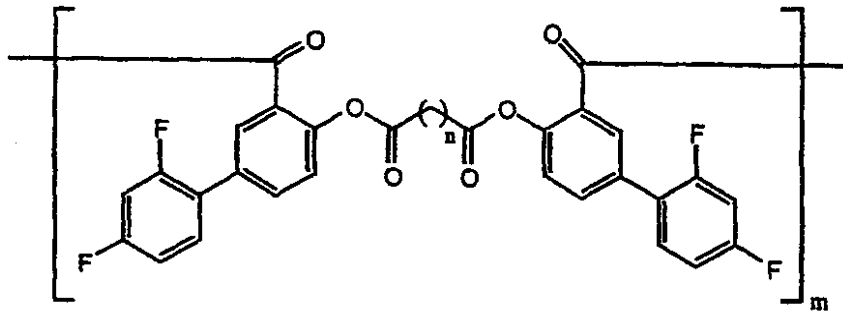
一実施形態において、活性物質はジフルニサルである。

【0135】

一実施形態において、本ポリマーは、式(III)の構造を有する繰り返し単位を含む：

【0136】

## 【化3】



(III)

10

## 【0137】

$n$ は、炭素原子のあらゆる適切な数が可能であり、例えば同数の炭素原子数である。一実施形態において、活性物質はジフルニサルであり、 $L$ は、炭素原子数が同数のジカルボン酸炭化水素鎖である。適切な同数の炭素原子数としては、機能的なポリマーを生じ得るあらゆる同数の炭素原子数が挙げられ、例えば、約2～約20個の炭素原子、約2～約18個の炭素原子、約4～約16個の炭素原子、約4～約14個の炭素原子、約6～16個の炭素原子、約8～12個の炭素原子、または、約6～約10個の炭素原子である。

## 【0138】

さらに、本発明のポリマーが、選択された治療用途において許容できる機械的特性および解離の動力学を有する限り、本発明のポリマーにおける連結基 $L$ の性質は重要ではない。連結基 $L$ は、典型的には、分子量が約25ダルトン～約400ダルトンの2価の有機ラジカルである。より好ましくは、 $L$ の分子量は、約40ダルトン～約200ダルトンである。

20

## 【0139】

連結基 $L$ は、典型的には、標準的な結合距離および角度で、長さが約5～約100である。より好ましくは、連結基 $L$ は、長さが約10～約50である。

## 【0140】

連結基は、生物学的に不活性でもよいし、または、それ自体が生物学的活性を有していてもよい。連結基はまた、上記ポリマーの特性を改変する（例えば、分岐、架橋、上記ポリマーへのその他の分子（例えばその他の生物学的に活性な化合物）の付加、ポリマーの溶解性の変更、または、ポリマーの生体内分布への作用に関して改変する）のに用いることができるその他の官能基（例えば、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミン基、カルボン酸など）も含み得る。

30

## 【0141】

連結基は、その他の加水分解によって生分解する基を取り込んでいてもよく、このような基としては、例えば、 $\alpha$ -エステル（ラクテート、グリコレート）、 $\epsilon$ -カプロラクトン、オルト-エステル、または、酵素的に生分解する基、例えばアミノ酸が挙げられる。また、連結基は、水溶性、非生分解性のセグメント、例えばポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールまたはポリビニルピロリドンも可能である。

## 【0142】

連結基は、水不溶性で、非生分解性のセグメント、例えばポリプロピレングリコール、ポリエーテルウレタン、または、ポリ( $n$ -アルキルエーテル)が可能である。また、連結基は、非晶質または半晶質の生分解性ポリマーも可能であり、このような基としては、例えばポリ( $d, l$ -ラクチド)、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリ(ジオキサノン)、ポリ無水物ポリ(オルトエステル)ポリ(グリコリド)、ポリ( $l$ -ラクチド)ポリ( $\epsilon$ -カプロラクトン)、および、 $\epsilon$ -カプロラクトン、グリコリド、トリメチレンカーボネート、ジオキサノン、 $d, l$ -ラクチド、 $l$ -ラクチドおよび $d$ -ラクチドのコポリマー。

40

## 【0143】

連結基は、界面活性特性を有していてもよく、例えば、ポリエチレングリコールブロッ

50

くと、ポリプロピレングリコールブロックとのプルロニック (Pluronic) ブロックコポリマーが挙げられる。連結基は、極性または電荷を有する成分を有していてもよく、例えば、ポリ(アクリル酸)、および、ポリ(アルギネート)からのカルボン酸基、ポリ(2-アクリルアミド-2-メチル-プロパンスルホン酸)(AMPS)からのスルホン酸基、ポリ(ビニルアルコール)、多糖類およびポリ(アルギネート)からのヒドロキシ基、および、ポリ(L-リシン)、ポリ(2,2-ジメチルアミノエチルメタクリレート)、および、ポリ(アミノ酸)からのアミノ基が挙げられる。

【0144】

連結基は、熱可逆性のゲル化を受けるセグメントが可能であり、例えばプルロニック F127、および、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)が挙げられる。連結基は、構造的に強化するセグメントを取り込んでいてもよく、例えばポリエーテルウレタン、ポリエステルウレタンなどが挙げられる。

10

【0145】

連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1~25個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)が、場合により(-O-)または(-NR-)で置き換えられ、前記炭化水素鎖は、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)の、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、および、ヘテロアリールオキシからなる群より選択される置換基で置換される。

20

【0146】

連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1~25個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記鎖の炭素は、場合により、1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)の、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、および、ヘテロアリールオキシからなる群より選択される置換基で置換される。

30

【0147】

連結基は、ペプチドまたはアミノ酸であり得る。連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1~25個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)が、場合により、(-O-)または(-NR-)によって置き換えられる；または、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の、3~15個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)が、場合により、(-O-)または(-NR-)によって置き換えられ、前記鎖の炭素は、場合により、1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)の、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、および、ヘテロアリールオキシからなる群より選択される置換基で置換される。

40

【0148】

連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の、3~15個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)が、場合により、(-O-)または(-NR-)によって置き換えられる；または、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の、3~15個の炭素原子を有する炭化水素鎖；または、2価の、分岐または非分岐の、6~10個の炭素原子を有する炭

50

化水素鎖；または、2個の、7、8または9個の炭素原子を有する炭化水素炭化水素鎖；または、2個の、8個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能である。

【0149】

mは、繰り返し単位数であり、あらゆる適切な数が可能であり、例えば、分子量が、約1,500ダルトン～約1,000,000ダルトン；約1500ダルトン～約85,000ダルトン、約1500ダルトン～約75,000ダルトン、約1500ダルトン～約60,000ダルトン、約1500ダルトン～約50,000ダルトン、約1500ダルトン～約35,000ダルトン、約1500ダルトン～約20,000ダルトン、約1500ダルトン～約15,000ダルトン、または、約1500ダルトン～約10,000ダルトンのポリマーを生じるような繰り返し単位数であり、これは、ゲル透過クロマトグラフィー（GPC）によって、分子量範囲が狭いポリスチレン標準と比較して計算される。

10

【0150】

さらに、本発明のポリマーの平均分子量は、約1500ダルトン～約1,000,000ダルトンであってもよい。上記ポリマー構造に含まれるR基を形成する化合物は、1つのカルボン酸基、および、少なくとも1つのアミン、チオール、アルコールまたはフェノール基を有していてもよい。従って、Rが、治療剤（薬物）の残基である場合、これらのポリマーは、ポリマー分解に応じて制御された様式で薬物を宿主のあらゆる部位に運搬するための有効な手段を提供する薬物運搬システムとして機能することができる。

【0151】

ポリ無水物材料は、広範囲にわたって研究されている；例えば、米国特許第4,757,128号、4,997,904号、4,888,176号、4,857,311号、および、5,264,540号、同様に、国際特許出願公報番号WO99/12990、WO02/09769、および、WO02/09767を参照。出願人は、高い平均分子量を有する無水ポリマーは、より低い平均分子量を有するポリマーにはない予想外の有利な特性を有することを発見した。例えば、より高い分子量のポリ無水物は、典型的には、より大きい機械的強度とより高い安定性を有する。さらに、より高い分子量のポリ無水物を、より硬く、より厚いコーティングに製造することができる。従って、本発明は、ポリマーの平均分子量が少なくとも約120,000ダルトンである、複数の無水結合を有する主鎖を含むポリマーを提供する。

20

30

【0152】

好ましくは、本発明のポリマーの平均分子量は、少なくとも約130,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約140,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約150,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約175,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約200,000ダルトンである。さらに好ましくは、ポリマーの平均分子量は、少なくとも約300,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約500,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約600,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約750,000

40

【0153】

一実施形態において、図IIIの構造を有する繰り返し単位を含むポリマーであり、図28で示されるように、上記ポリマーは、数週間にわたってジフルニサルに崩壊する。

【0154】

本ポリマーは、ポリエステルまたはポリアミドが可能である。一実施形態において、本ポリマーは、カルボン酸基またはビス（アシル）塩化物と共重合する反応に利用可能な、少なくとも2つの遊離アルコールまたはフェノール基、または、少なくとも2つの遊離アミン基を含む化合物で構成される。

【0155】

50

例えば、本発明のポリマーは、式(IV)： $-R_1-A-L-A-$ で示されるユニットの1またはそれ以上を含んでもよく、式中、 $R_1$ は、ポリマーの加水分解または酵素分解で活性化化合物を提供する基である；Aは、それぞれ独立して、アミド結合、チオエステル結合またはエステル結合であり；および、Lは、連結基である。

【0156】

また、本発明のポリマーは、主鎖中に、式(V)： $-R_2-A-L-A-R_3-A-L-A-$ で示されるユニットの1またはそれ以上を含むポリマーも可能であり、式中、 $R_2$ および $R_3$ は、それぞれ独立して、ポリマーの加水分解または酵素分解で活性化化合物を生じる基であり；Aは、それぞれ独立して、アミド、チオエステル、または、エステル結合であり；および、各Lは、独立して、連結基である。このようなポリマー(式中、 $R_2$ および $R_3$ が、ポリマーの加水分解または酵素分解で異なる活性化化合物を生じる基である)は、2種の治療剤の組み合わせを動物に投与するのに特に有用である。

10

【0157】

本発明のその他の典型的なポリマーは、主鎖中に、式(VI)： $-R-A-L_2-A-R-A-L_3-A-$ で示されるユニットの1またはそれ以上を含むコポリマーであり、式中、 $L_2$ および $L_3$ は、それぞれ独立して、連結基であり；Aは、それぞれ独立して、アミド、チオエステル、または、エステル結合であり；および、Rは、それぞれ独立して、ポリマーの加水分解または酵素分解で活性化化合物を生じる基である。このようなポリマー(式中、 $L_2$ および $L_3$ は、ポリマーへ異なる物理特性を付与する連結基である)は、上記ポリマーの物理的な特徴を特定の適用にカスタマイズするのに特に有用である。

20

【0158】

一実施形態において、活性物質は、サリチル酸である。

【0159】

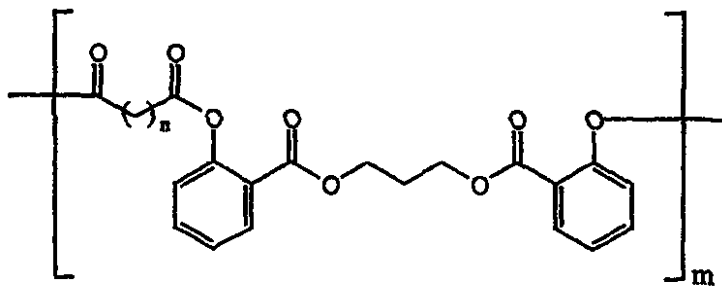
一実施形態において、本ポリマーは、ポリ(エステル-エステル)である。

【0160】

一実施形態において、本ポリマーは、式(VII)の構造を有する繰り返し単位を含む：

【0161】

【化4】



30

【0162】

nは、炭素原子のあらゆる適切な数が可能であり、例えば同数の炭素原子数である。適切な同数の炭素原子数としては、機能的なポリマーを生じ得るあらゆる同数の炭素原子数が挙げられ、例えば、約2~約20個の炭素原子、約2~約18個の炭素原子、約4~約16個の炭素原子、約4~約14個の炭素原子、約6~16個の炭素原子、約8~12個の炭素原子、または、約6~約10個の炭素原子である。

40

【0163】

さらに、本発明のポリマーが、選択された治療用途において許容できる機械的特性および解離の動力学を有する限り、本発明のポリマーにおける連結基Lの性質は重要ではない。連結基Lは、典型的には、分子量が約25ダルトン~約400ダルトンの2価の有機ラジカルである。より好ましくは、Lの分子量は、約40ダルトン~約200ダルトンである。

50

## 【0164】

連結基Lは、典型的には、標準的な結合距離および角度で、長さが約5 ~ 約100である。より好ましくは、連結基Lは、長さが約10 ~ 約50である。

## 【0165】

連結基は、生物学的に不活性でもよいし、または、それ自体が生物学的活性を有していてもよい。連結基はまた、上記ポリマーの特性を（例えば分岐、架橋、その他の分子（例えばその他の生物学的に活性な化合物）のポリマーへの付加、ポリマーの溶解性の変更、または、ポリマーの生体内分布への作用に関して）改変するのに用いることができるその他の官能基（例えば、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミン基、カルボン酸など）も含み得る。

10

## 【0166】

連結基は、その他の加水分解によって生分解する基を取り込んでいてもよく、このような基としては、例えば - エステル（ラクテート、グリコレート）、 $\epsilon$ -カプロラクトン、オルト-エステル、または、酵素的に生分解する基、例えばアミノ酸が挙げられる。また、連結基は、水溶性、非生分解性のセグメント、例えばポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールまたはポリビニルピロリドンも可能である。

## 【0167】

連結基は、水不溶性で、非生分解性のセグメント、例えばポリプロピレングリコール、ポリエーテルウレタン、または、ポリ(n-アルキルエーテル)が可能である。また、連結基は、非晶質または半晶質の生分解性ポリマーも可能であり、このような基としては、

20

## 【0168】

連結基は、界面活性特性を有していてもよく、例えば、ポリエチレングリコールブロックと、ポリプロピレングリコールブロックとのプルロニックブロックコポリマーが挙げられる。連結基は、極性または電荷を有する成分を有していてもよく、例えば、が挙げられるポリ(アクリル酸)、および、ポリ(アルギネート)からのカルボン酸基、ポリ(2-

30

## 【0169】

連結基は、熱可逆性のゲル化を受けるセグメントが可能であり、例えばプルロニックF127、および、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)が挙げられる。連結基は、構造的に強化するセグメントを取り込んでいてもよく、例えばポリエーテルウレタン、ポリエステルウレタンなどが挙げられる。

## 【0170】

連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1~25個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上（例えば1、2、3または4個）が、場合により、(-O-)または(-NR-)によって置き換えられ、前記炭化水素鎖は、場合により、炭素上で、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、および、ヘテロアリールオキシからなる群より選択される1個またはそれ以上（例えば1、2、3または4個）の置換基で置換される。

40

## 【0171】

50

連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1~25個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭化水素鎖は、場合により、炭素上で、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、アリーール、アリーールオキシ、ヘテロアリーール、および、ヘテロアリーールオキシからなる群より選択される1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)の置換基で置換される。

【0172】

連結基は、ペプチドまたはアミノ酸が可能である。連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1~25個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)が、場合により、(-O-)または(-NR-)によって置き換えられる；または、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の、3~15個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)が、場合により(-O-)または(-NR-)で置き換えられ、前記炭化水素鎖は、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)の、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、アリーール、アリーールオキシ、ヘテロアリーール、および、ヘテロアリーールオキシからなる群より選択される置換基で置換される。

【0173】

連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の、3~15個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)が、場合により、(-O-)または(-NR-)によって置き換えられる；または、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の、3~15個の炭素原子を有する炭化水素鎖；または、2価の、分岐または非分岐の、6~10個の炭素原子を有する炭化水素鎖；または、2価の、7、8または9個の炭素原子を有する炭化水素鎖；または、2価の、8個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能である。

【0174】

mは、繰り返し単位数であり、あらゆる適切な数が可能であり、例えば、分子量が、約1,500ダルトン~約1,000,000ダルトン；約1500ダルトン~約85,000ダルトン、約1500ダルトン~約75,000ダルトン、約1500ダルトン~約60,000ダルトン、約1500ダルトン~約50,000ダルトン、約1500ダルトン~約35,000ダルトン、約1500ダルトン~約20,000ダルトン、約1500ダルトン~約15,000ダルトン、または、約1500ダルトン~約10,000ダルトンであるポリマーを生じるような繰り返し単位数であり、これは、ゲル透過クロマトグラフィー(GPC)によって、分子量範囲が狭いポリスチレン標準と比較して計算される。

【0175】

さらに、本発明のポリマーの平均分子量は、約1500ダルトン~約1,000,000ダルトンであってもよい。上記ポリマー構造に含まれるR基を形成する化合物は、1つのカルボン酸基、および、少なくとも1つのアミン、チオール、アルコールまたはフェノール基を有していてもよい。従って、Rが、治療剤(薬物)の残基である場合、これらのポリマーは、ポリマー分解に応じて制御された様式で薬物を宿主のあらゆる部位に運搬するための有効な手段を提供する薬物運搬システムとして機能することができる。

【0176】

ポリ無水物材料は、広範囲にわたって研究されている；例えば、米国特許第4,757,128号、4,997,904号、4,888,176号、4,857,311号、お

10

20

30

40

50

よび、5, 264, 540号、同様に、国際特許出願公報番号WO99/12990、WO02/09769、および、WO02/09767を参照。出願人は、高い平均分子量を有する無水ポリマーは、より低い平均分子量を有するポリマーにはない予想外の有利な特性を有することを発見した。例えば、より高い分子量のポリ無水物は、典型的には、より大きい機械的強度とより高い安定性を有する。さらに、より高い分子量のポリ無水物を、より硬く、より厚いコーティングに製造することができる。従って、本発明は、ポリマーの平均分子量が少なくとも約120,000ダルトンである、複数の無水結合を有する主鎖を含むポリマーを提供する。

【0177】

好ましくは、本発明のポリマーの平均分子量は、少なくとも約130,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約140,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約150,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約175,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約200,000ダルトンである。さらに好ましくは、ポリマーの平均分子量は、少なくとも約300,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約500,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約600,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約750,000ダルトンである。

【0178】

一実施形態において、図VIIの構造を有する繰り返し単位を含むポリマーであり、図28で示されるように、上記ポリマーは、数ヶ月にわたってサリチル酸に崩壊する。

【0179】

本発明のその他の典型的なポリマーは、主鎖中に、式(IX)：-R-A-L-A-R-A-(IX)で示されるユニットの1またはそれ以上を含むコポリマーであり、式中、Lは、連結基であり；Aは、それぞれ独立して、アミド、チオエステル、カーボネート、カルバメート、ウレタンまたはエステル結合であり；および、Rは、それぞれ独立して、ポリマーの加水分解または酵素分解で活性化化合物を生じる基である。

【0180】

一実施形態において、活性物質は、サリチル酸である。

【0181】

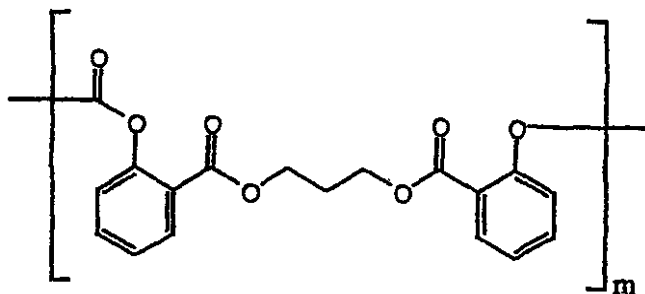
一実施形態において、本ポリマーは、ポリ(エステル-カーボネート)である。

【0182】

一実施形態において、本ポリマーは、式(X)の構造を有する繰り返し単位を含む：

【0183】

【化5】



(X)

【0184】

nは、炭素原子のあらゆる適切な数が可能であり、例えば同数の炭素原子数である。適切な同数の炭素原子数としては、機能的なポリマーを生じ得るあらゆる同数の炭素原子数が挙げられ、例えば、約2~約20個の炭素原子、約2~約18個の炭素原子、約4~約

10

20

30

40

50

16個の炭素原子、約4～約14個の炭素原子、約6～16個の炭素原子、約8～12個の炭素原子、または、約6～約10個の炭素原子である。

【0185】

さらに、本発明のポリマーが、選択された治療用途において許容できる機械的特性および解離の動力学を有する限り、本発明のポリマーにおける連結基Lの性質は重要ではない。連結基Lは、典型的には、分子量が約25ダルトン～約400ダルトンの2価の有機ラジカルである。より好ましくは、Lの分子量は、約40ダルトン～約200ダルトンである。

【0186】

連結基Lは、典型的には、標準的な結合距離および角度で、長さが約5～約100 10  
である。より好ましくは、連結基Lは、長さが約10～約50 である。

【0187】

連結基は、生物学的に不活性でもよいし、または、それ自体が生物学的活性を有していてもよい。連結基はまた、上記ポリマーの特性を改変する（例えば、分岐、架橋、上記ポリマーへのその他の分子（例えばその他の生物学的に活性な化合物）の付加、ポリマーの溶解性の変更、または、ポリマーの生体内分布への作用に関して改変する）のに用いることができるその他の官能基（例えば、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミン基、カルボン酸など）も含み得る。

【0188】

連結基は、その他の加水分解によって生分解する基を取り込んでいてもよく、このような基としては、例えば、エステル（ラクテート、グリコレート）、ε-カプロラクトン、オルト-エステル、または、酵素的に生分解する基、例えばアミノ酸が挙げられる。また、連結基は、水溶性、非生分解性のセグメント、例えばポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールまたはポリビニルピロリドンも可能である。 20

【0189】

連結基は、水不溶性で、非生分解性のセグメント、例えばポリプロピレングリコール、ポリエーテルウレタン、または、ポリ(n-アルキルエーテル)が可能である。また、連結基は、非晶質または半晶質の生分解性ポリマーも可能であり、このような基としては、例えばポリ(d, l-ラクチド)、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリ(ジオキサノン)、ポリ無水物ポリ(オルトエステル)ポリ(グリコリド)、ポリ(l-ラクチド) 30  
ポリ(ε-カプロラクトン)、および、ε-カプロラクトン、グリコリド、トリメチレンカーボネート、ジオキサノン、d, l-ラクチド、l-ラクチドおよびd-ラクチドのコポリマー。

【0190】

連結基は、界面活性特性を有していてもよく、例えば、ポリエチレングリコールブロックと、ポリプロピレングリコールブロックとのプルロニックブロックコポリマーが挙げられる。連結基は、極性または電荷を有する成分を有していてもよく、例えば、ポリ(アクリル酸)、および、ポリ(アルギネート)からのカルボン酸基、ポリ(2-アクリルアミド-2-メチル-プロパンスルホン酸)(AMPS)からのスルホン酸基、ポリ(ビニルアルコール)、多糖類およびポリ(アルギネート)からのヒドロキシ基、および、ポリ(L-リシン)、ポリ(2,2-ジメチルアミノエチルメタクリレート)、および、ポリ(アミノ酸)からのアミノ基が挙げられる。 40

【0191】

連結基は、熱可逆性のゲル化を受けるセグメントが可能であり、例えばプルロニックF127、および、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)が挙げられる。連結基は、構造的に強化するセグメントを取り込んでいてもよく、例えばポリエーテルウレタン、ポリエステルウレタンなどが挙げられる。

【0192】

連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1～25個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上（例えば1、2、3 50

または4個)が、場合により、(-O-)または(-NR-)によって置き換えられ、前記鎖の炭素は、場合により、1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)の、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、および、ヘテロアリールオキシからなる群より選択される置換基で置換される。

【0193】

連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1~25個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記鎖の炭素は、場合により、1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)の、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、および、ヘテロアリールオキシからなる群より選択される置換基で置換される。

【0194】

連結基は、ペプチドまたはアミノ酸であり得る。連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1~25個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)が、場合により、(-O-)または(-NR-)によって置き換えられる；または、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の、3~15個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)が、場合により(-O-)または(-NR-)で置き換えられ、前記炭化水素鎖は、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)の、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、および、ヘテロアリールオキシからなる群より選択される置換基で置換される。

【0195】

連結基は、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の、3~15個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上(例えば1、2、3または4個)が、場合により、(-O-)または(-NR-)によって置き換えられる；または、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の、3~15個の炭素原子を有する炭化水素鎖；または、2価の、分岐または非分岐の、6~10個の炭素原子を有する炭化水素鎖；または、2価の、7、8または9個の炭素原子を有する炭化水素鎖；または、2価の、8個の炭素原子を有する炭化水素鎖が可能である。

【0196】

mは、繰り返し単位数であり、あらゆる適切な数が可能であり、例えば、分子量が、約1,500ダルトン~約1,000,000ダルトン；約1500ダルトン~約85,000ダルトン、約1500ダルトン~約75,000ダルトン、約1500ダルトン~約60,000ダルトン、約1500ダルトン~約50,000ダルトン、約1500ダルトン~約35,000ダルトン、約1500ダルトン~約20,000ダルトン、約1500ダルトン~約15,000ダルトン、または、約1500ダルトン~約10,000ダルトンであるポリマーを生じるような繰り返し単位数であり、これは、ゲル透過クロマトグラフィー(GPC)によって、分子量範囲が狭いポリスチレン標準と比較して計算される。

【0197】

さらに、本発明のポリマーの平均分子量は、約1500ダルトン~約1,000,000

10

20

30

40

50

0ダルトンであってもよい。上記ポリマー構造に含まれるR基を形成する化合物は、1つのカルボン酸基、および、少なくとも1つのアミン、チオール、アルコールまたはフェノール基を有していてもよい。従って、Rが、治療剤(薬物)の残基である場合、これらのポリマーは、ポリマー分解に応じて制御された様式で薬物を宿主のあらゆる部位に運搬するための有効な手段を提供する薬物運搬システムとして機能することができる。

【0198】

ポリ無水物材料は、広範囲にわたって研究されている；例えば、米国特許第4,757,128号、4,997,904号、4,888,176号、4,857,311号、および、5,264,540号、同様に、国際特許出願公報番号WO99/12990、WO02/09769、および、WO02/09767を参照。出願人は、高い平均分子量を有する無水ポリマーは、より低い平均分子量を有するポリマーにはない予想外の有利な特性を有することを発見した。例えば、より高い分子量のポリ無水物は、典型的には、より大きい機械的強度とより高い安定性を有する。さらに、より高い分子量のポリ無水物を、より硬く、より厚いコーティングに製造することができる。従って、本発明は、ポリマーの平均分子量が少なくとも約120,000ダルトンである、複数の無水結合を有する主鎖を含むポリマーを提供する。

10

【0199】

好ましくは、本発明のポリマーの平均分子量は、少なくとも約130,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約140,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約150,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約175,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約200,000ダルトンである。さらに好ましくは、ポリマーの平均分子量は、少なくとも約300,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約500,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約600,000ダルトンである。その他の特定のポリマーの平均分子量は、少なくとも約750,000ダルトンである。

20

【0200】

一実施形態において、本ポリマーは、図Xの構造を有する繰り返し単位を含み、図28で示されるように、上記ポリマーは、数ヶ月にわたってサリチル酸に崩壊する。

30

【0201】

本ポリマーは、ポリアゾであり得る。

【0202】

一実施形態において、本ポリマーは、式(XI)： $-A-R^1-N=N-R^1-(A-L)_n-(XI)$ で示されるモノマー単位の1またはそれ以上を含み、従って本ポリマーは、式(XII)： $-(A-R^1-N=N-R^1-(A-L)_n)_x-(XII)$ を有し、式中、各 $R^1-N$ はそれぞれ、ポリマーの加水分解によって生物学的に活性な化合物を提供する基であり；Aはそれぞれ、無水結合、アミド結合、チオエステル結合またはエステル結合であり；および、Lは、連結基であり；式中、nは、0または1であり、xは、繰り返し基の数を示す(例えばxは、2~約100の整数が可能であり、好ましくは2~約50、より好ましくは5~50である)。適切なモノマーは、重合して、ポリアゾ化合物を提供することができる。

40

【0203】

一実施形態において、ポリアゾ化合物は、アゾ基を形成する少なくとも1つの遊離アミン基、および、カルボン酸基またはビス(アシル)塩化物と自己重合または共重合する反応に利用可能な少なくとも1つの遊離カルボン酸基、アルコール基またはアミン基を含む化合物である。

【0204】

一実施形態において、本ポリマーは、ポリ(アゾ無水物)に取り込まれた活性物質を含む。

50

## 【 0 2 0 5 】

一実施形態において、本ポリマーは、ポリ（アゾ無水物）を含む薬物の経口運搬のためのポリマー薬物運搬システムを含み、ここで薬物は5 - A S Aまたは4 - A S Aである。

## 【 0 2 0 6 】

一実施形態において、本ポリマーは、2または3または3超の異なるR基を有し、それぞれポリマーの加水分解によって異なる活性物質を提供する。このようなポリマーは、2またはそれ以上の活性物質の組み合わせを宿主（例えば動物または植物）に投与するのに特に有用である。

## 【 0 2 0 7 】

一実施形態において、本ポリマーは、ホモポリマーである。他の実施形態において、本ポリマーは、コポリマーとして製造される。

10

## 【 0 2 0 8 】

一実施形態において、本ポリマーは、例えばサリチル酸および/またはジフルニサルのような、非ステロイド性抗炎症性剤（N S A I D）を含む。このようなポリマーとしては、例えば、式I I、式I I I、式V I Iおよび/または式Xで示される繰り返し単位を含むポリマーが挙げられる。N S A I Dは、炎症に関連する熱、膨張、発赤および痛みをブロックすると考えられている。

## 【 0 2 0 9 】

一実施形態において、本ポリマーと、活性物質とが化合している。活性物質は、あらゆる適切な様式で、例えば、活性物質をポリマーマトリックスに物理的に混合すること、埋め込みまたは分散することによって、本ポリマーと化合させることができる。一実施形態において、活性物質は、主鎖に直接的に結合する、主鎖とリンカーまたはスペーサー分子を介して化学的に連結する、ポリマー主鎖に結合した化学的な基と直接的または間接的に化学結合する、または、ポリマー主鎖にポリマーおよび/または静電結合する。一実施形態において、活性物質は、本発明のポリマーの繰り返し単位に、A r環またはR有機成分に連結する共有結合によって結合し、活性物質の持続放出を提供することができる。または、活性物質は、単に、ポリマーに存在する未占有のスペースに配置されてもよい。他の実施形態において、活性物質は、ポリマーまたはポリマー主鎖と塩を形成する。一実施形態において、活性物質は、ポリマーに存在する未占有のスペースに配置され、同質性の官能基として存在するか、または、塩、ミセル、リポソームまたは異質性の集合体に取り込

20

30

## 【 0 2 1 0 】

一実施形態において、ポリマーは、第一に、ポリマーの加水分解または酵素分解で活性化化合物を提供する1またはそれ以上の基を含むポリマー主鎖を含み、第二に、活性物質はまた、ポリマーマトリックスに、物理的に混合されるか、埋め込みまたは分散される。

## 【 0 2 1 1 】

一実施形態において、ポリマーは、第一に、式（I I I）の構造を有する繰り返し単位を含み、第二に、ジフルニサルはまた、ポリマーマトリックスに、物理的に混合されるか、埋め込みまた分散される。

## 【 0 2 1 2 】

本発明のポリマーの平均分子量は、好ましくは、約1,500ダルトン～約100,000ダルトンであり、これは、ゲル透過クロマトグラフィー（GPC）によって、分子量範囲が狭いポリスチレン標準と比較して計算される。一実施形態において、本ポリマーの平均分子量は、約1500ダルトン～約35,000ダルトン、または、約1500ダルトン～約50,000ダルトンであり、ゲル透過クロマトグラフィー（GPC）によって、分子量範囲が狭いポリスチレン標準と比較して計算される。

40

## 【 0 2 1 3 】

本発明のポリマーは、当業界既知のあらゆる適切な方法によって製造可能であり、例えば、国際特許出願W O 9 9 / 1 2 9 9 0 ; 米国特許出願番号 0 9 / 9 1 7 , 2 3 1 ; 0 9 / 9 1 7 , 1 9 4 ; 0 9 / 5 0 8 , 2 1 7 ; 0 9 / 4 2 2 , 2 9 4 ; 0 9 / 7 3 2 , 5 1

50

6 ; 6 0 / 2 2 0 , 7 0 7 ; 6 0 / 2 6 1 , 3 3 7 ; 6 0 / 0 5 8 , 3 2 8 ; および、6 0 / 2 2 0 , 9 9 8 ; および、Conix, Macromol. Synth., 2, 95 ~ 99 (1966年) に説明されている方法で製造可能である。

#### 【0214】

一実施形態において、本ポリマーは、本発明の方法に従って投与されると徐放期間にわたり放出されるように製剤化される。例えば、本ポリマーは、少なくとも約2、約5、約7、約10、約20、約40、約60、約80、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約220、約240、約260、約280、約300、約320、約340、または、約360日間にわたり放出されるように、都合よく製剤化することができる。一実施形態において、本ポリマーは、少なくとも約5または約10日間にわたり放出されるように製剤化される。他の実施形態において、本ポリマーは、少なくとも約3ヶ月、約6ヶ月または約12ヶ月にわたり放出されるように製剤化される。本ポリマーはまた、約30～約90日間の期間にわたり放出されるように製剤化することもできる。硬組織の治療のためには、一実施形態において、本ポリマーは、約30～約90日間の期間にわたり放出されるように製剤化される。軟組織の治療のためには、一実施形態において、本ポリマーは、約1～約30日間、より好ましくは約2～約25日間の期間にわたり放出されるように製剤化される。他の実施形態において、本ポリマーは、約1～2年間にわたり放出されるように製剤化される。

10

#### 【0215】

一実施形態において、適切なポリマーは、例えば、治療における治療剤の必要条件に適合する特性を有し、このような必要条件としては、例えば、運搬される薬物の投与量、薬物動態学、生成、溶出または放出速度、および、薬物の放出、溶出または生成の持続期間、薬物の溶解性および薬物のその他の生物学的分子および成分への結合、ならびに、全身または局所投与される薬物とその他の薬物との相互作用が挙げられる。一実施形態において、適切なポリマーはまた、コーティングと、医療用または獣医学用デバイスそれ自体の表面およびバルクとのマッチングのための物理的、化学的および生物学的な必要条件に適合する特性を有し、このような必要条件としては、例えば、コーティングがインプラントされた医療用デバイスの表面へ接着する能力（プロセス/コーティング中、同様に、インプランテーション中）、デバイス上のコーティングの安定性、コーティングが再生可能に、かつ確かにデバイスの表面に塗布される、平面ではない、多孔質の、および表面模様付きの幾何学的配置をコーティングする能力、活性物質の貯蔵庫として設計されたデバイスにおいて空隙を充填する能力、および、コーティングのプロセスおよび塗布の際に、同様に、インプラントされた医療用または獣医学用デバイスの使用、インプランテーション、それに続く組織応答の際に生成する機械的（例えば、引張り、圧縮、ねじれおよび剪断）力および摩擦力に耐えるのコーティングの能力が挙げられる。

20

30

#### 【0216】

##### 連結基(L)

一実施形態において、本発明のポリマーは、連結基を含む。一実施形態において、本発明のポリマーは、活性化合物および連結基(L)が、エステル結合、チオエステル結合、アミド結合、ウレタン結合、カルバメート結合、炭酸結合など、またはそれらの組合わせによって一緒に結合した主鎖を含む。これらの結合は、体の組織または流体と接触して設置されると、加水分解し、タンパク質分解プロセスによって崩壊するか、または、その他の生物学的または生化学プロセスによって崩壊し、活性化合物を提供することができる生分解性の結合を形成する。

40

#### 【0217】

一実施形態において、連結基は、ポリマーに、1またはそれ以上の望ましい物理的、化学および/または生物学的特性を付与するように選択される。望ましい特性としては、これらに限定されないが、以下が挙げられる：取り扱い、インプランテーション、および、インプランテーション後に体の組織および/または流体に晒すことに耐え得るコーティングの形成が可能になるような、インプラント可能な医療および獣医学用デバイス上におけ

50

る金属性、ポリマー性、セラミックまたはガラス質の表面への接着性；十分な機械的強度、柔軟性、および、欠陥を起こすことなく機械的応力の適用に耐える能力；ヒトまたは動物の体内への医療用または獣医学用デバイスの運搬またはインプラントーションに用いられる媒体への接着を最小化するための、結果生じたコーティング表面への最小の粘着性；および、ガンマ照射、電子ビーム（Eビーム）、エチレンオキサイドでの処理、または、その他の化学的または物理的処理を適用して滅菌を提供することによって、コーティングおよびそれに付随する医療用または獣医学用デバイスを滅菌する能力。適切な連結基は、例えば、米国特許第6,613,807号；6,328,988号；6,365,146号；6,468,519号；6,486,214号；6,497,895号；6,602,915号；6,613,807号；米国公開特許出願2002/0071822A1；2002/0106345A1；2003/0035787A1；2003/0059469A1；2003/0104614A1；2003/0170202A1；米国特許出願番号09/508,217；10/368,288；10/622,072；10/646,336；10/647,701；および、国際特許出願WO99/12990；WO01/28492；WO01/41753；WO01/58502；WO02/09767；WO02/09768；WO02/09769；WO03/005959；WO03/046034；WO03/065928；および、WO03/072020に説明されている。

10

## 【0218】

本発明のポリマーにおける連結基（L）の性質は、1またはそれ以上の望ましい物理、化学および/または生物学的特性を有する本発明のポリマーが提供されるように操作することができ、このような特性としては、例えば、機械特性および熱的特性；接着力；湿潤性；硬度；薬物の生成と解離の動力学、および、薬物の溶解性；および、選択された治療用途への組織適合性および応答が挙げられる。連結基Lは、典型的には、分子量が約25ダルトン～約400ダルトンの2価の有機ラジカルである。一実施形態において、Lの分子量は、約40ダルトン～約200ダルトンである。

20

## 【0219】

1またはそれ以上の活性化化合物を含むポリマーの機械および分解特性（例えば加水分解特性）は、ポリマー主鎖に連結基（L）を取り込む、および/または改変することによって制御することができる。一実施形態において、連結基の分子量および化学組成の選択は、ガラス転移温度に、従って体温における治療用ポリマーおよび治療用ポリマーのコーティングの機械的特性に影響を与え得る。分子量が高くなれば、弾性および引裂き強度に関する材料の靱性はより大きくなる。

30

## 【0220】

連結基Lは、典型的には、標準的な結合距離および角度で、長さが約5～約100である。より好ましくは、連結基Lは、長さが約10～約50である。

## 【0221】

連結基は、生物学的に不活性でもよいし、または、それ自体が生物学的活性を有していてもよい。連結基はまた、その他の分子（例えばその他の活性化化合物）をポリマーへの付加、ポリマーの溶解性の変更、または、ポリマーの生体内分布への作用に関して、上記ポリマーの特性を（例えば分岐、架橋に関して）改変するのに用いることができるその他の官能基（例えば、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミン基、カルボン酸など）も含み得る。

40

## 【0222】

一実施形態において、リンカーは、2またはそれ以上の官能基を有する。これらの基は、独立して、ヒドロキシ基（-OH）、メルカプト基（-SH）、アミン基（-NHR）、および、カルボン酸（-COOH）、同様に、その他の基が可能である。これらの官能性が、重合しようとする薬物（体の組織または流体と接触して設置されると、加水分解して、タンパク質分解プロセスによって崩壊する、または、その他の生物学的または生化学プロセスによって崩壊することができる）との生分解性の結合を形成する。

50

## 【 0 2 2 3 】

一実施形態において、Lは、アミノ酸またはペプチドである。

## 【 0 2 2 4 】

一実施形態において、Lは、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の、約3～約15個の炭素原子；約6～約12個の炭素原子；または、約7、約8、約9、または、約10個の炭素原子を有する炭化水素鎖である。

## 【 0 2 2 5 】

一実施形態において、Lは、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1～25個の炭素原子を有する炭化水素鎖であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上（例えば1, 2, 3または4）が、場合により（-O-）または（-NR-）で置き換えられる。

10

## 【 0 2 2 6 】

一実施形態において、Lは、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の3～15個の炭素原子を有する炭化水素鎖であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上（例えば1, 2, 3または4個）が、場合により（-O-）または（-NR-）で置き換えられる。

## 【 0 2 2 7 】

一実施形態において、Lは、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1～25個の炭素原子を有する炭化水素鎖であり、前記炭化水素鎖は、場合により、炭素上で、1またはそれ以上の（例えば1, 2, 3または4）個の、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルコキシ、（C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>）シクロアルキル、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルカノイル、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルカノイルオキシ、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルコキシカルボニル、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、および、ヘテロアリールオキシからなる群より選択される置換基で置換される。

20

## 【 0 2 2 8 】

一実施形態において、Lは、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の1～25個の炭素原子を有する炭化水素鎖であり、前記炭素原子の1またはそれ以上（例えば1, 2, 3または4）が、場合により（-O-）または（-NR-）で置き換えられ、前記炭化水素鎖は、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上（例えば1, 2, 3または4個）の、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルコキシ、（C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>）シクロアルキル、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルカノイル、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルカノイルオキシ、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルコキシカルボニル、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ（=O）、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、および、ヘテロアリールオキシからなる群より選択される置換基で置換される。

30

## 【 0 2 2 9 】

一実施形態において、Lは、2価の、分岐または非分岐の、飽和または不飽和の、3～15個の炭素原子を有する炭化水素鎖であり、前記炭素原子の1個またはそれ以上（例えば1, 2, 3または4個）が、場合により（-O-）または（-NR-）で置き換えられ、前記炭化水素鎖は、場合により、炭素上で、1個またはそれ以上（例えば1, 2, 3または4個）の、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルコキシ、（C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>）シクロアルキル、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルカノイル、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルカノイルオキシ、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルコキシカルボニル、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、および、ヘテロアリールオキシからなる群より選択される置換基で置換される。

40

## 【 0 2 3 0 】

一実施形態において、Lは、炭素原子数が同数のジカルボン酸炭化水素鎖である。本ポリマーは、1またはそれ以上のL種を含んでもよい。より好ましくは、Lは、4～14個の炭素原子、より好ましくは6～10個の炭素原子を有するジカルボン酸炭化水素鎖である。このようなリンカーは、例えばサリチル酸または誘導体のようなあらゆる適切な活性物質と共に用いることができる。

50

## 【0231】

一実施形態において、Lは、炭素原子数が同数のジカルボン酸炭化水素鎖である。本ポリマーは、1またはそれ以上のL種を含んでもよい。より好ましくは、特定のLの値は、6～16個の炭素原子、より好ましくは8～12個の炭素原子を有するジカルボン酸炭化水素鎖である。このようなリンカーは、本発明で列挙される活性物質（例えばジフルニサル）のような、あらゆる適切な活性物質と共に用いるのに適している。

## 【0232】

活性物質

本発明のポリマーにおいて、あらゆる適切な活性物質を用いることができる。一実施形態において、本発明のポリマーに取り込ませることができる活性物質は、ポリマーの加水分解または酵素分解で、活性物質が得られるように、ポリマーのエステル、チオエステル、ウレタン、カルバメート、カーボネートまたはアミド結合にそれぞれ取り込ませることができる少なくとも2つの官能基を有する。

## 【0233】

一実施形態において、官能基は、独立して、ヒドロキシ基（-OH）、メルカプト基（-SH）、アミン基（-NHR）、または、カルボン酸（-COOH）が可能である。これらの官能性が、重合しようとする薬物（体の組織または流体と接触して設置されると、加水分解して、タンパク質分解プロセスによって崩壊する、または、その他の生物学的または生化学プロセスによって崩壊することができる）との生分解性の結合を形成する。

## 【0234】

活性物質はまた、上記ポリマーの特性を（例えば分岐、架橋、ポリマーへのその他の分子（例えばその他の活性化化合物）の付加、ポリマーの溶解性の変更、または、ポリマーの生体内分布への作用に関して）改変するのに用いることができるその他の官能基（例えば、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミン基、および、カルボン酸など）を含んでもよい。当業者であれば、これら列挙したものから、本発明のポリマーへ取り込ませるための必要な官能基を有する活性物質を容易に選択することができる。

## 【0235】

活性物質は、治療剤が可能である。本発明のポリマーに取り込ませることができる治療剤としては、例えば、以下が挙げられる：適切に機能化した鎮痛剤、麻酔剤、抗アクネ剤、抗生物質、抗コリン作用薬、凝固防止剤、抗痙攣薬、抗糖尿病剤、抗運動異常薬、抗線維化剤、抗真菌剤、抗緑内障薬、抗感染薬、抗炎症性化合物、抗菌化合物、抗腫瘍薬、抗パーキンソン病薬、抗骨粗鬆症薬、消毒剤、アンチスポラティクス（antisporetics）、抗血栓薬、抗ウイルス性化合物、静菌性化合物、骨吸収阻害剤、カルシウム調節因子、心臓保護剤、心血管作動薬、中枢神経興奮薬、コリンエステラーゼ阻害剤、避妊薬、消臭剤、殺菌剤、ドーパミン受容体アゴニスト、勃起障害薬、不妊治療剤、胃腸薬、痛風治療薬、ホルモン、催眠薬、免疫調節薬、免疫抑制剤、角質溶解剤、片頭痛治療薬、乗物酔い薬、筋弛緩剤、ヌクレオシド類似体、肥満症治療剤、眼の治療剤、骨粗鬆症治療剤、副交感神経遮断薬、副交感神経興奮薬、プロスタグランジン、精神治療薬、呼吸治療薬、皮膚硬化薬、鎮静剤、皮膚および粘膜の治療剤、禁煙薬、交感神経遮断薬、紫外線スクリーン剤、尿路治療剤、膣治療剤、および、血管拡張剤（Physicians' Desk Reference, 第55版, 2001年, メディカルエコノミック社（Medical Economics Company, Inc.）, モントベール, ニュージャージー州, pages 201~202を参照）。適切な活性物質は、例えば、以下で見出すことができる：Physician's Desk Reference, 第55版, 2001年, メディカルエコノミック社, モントベール, ニュージャージー州; USPN Dictionary of USAN and International Drug Names, 2000年, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., ロックビル, メリーランド州; および, The Merck Index, 第12版, 1996年, メルク社（Merck & Co., Inc.）, ホワイトハウスステーション, ニュージャージー州。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 3 6 】

適切な活性物質の例としては、例えば、以下が挙げられる：2 - p - スルファニルアニリノエタノール；3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ酪酸；4 , 4 ' - スルフィニルジアニリン；4 - スルファニルアミドサリチル酸；6 - アザウリジン；6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン；6 - メルカプトプリン；アセクロフェナク；アセジアスルホン；アセトスルホン；アクラシノマイシン；アクリフラビン；アシクロビル；アルブテロール；アレンドロネート；アルミノプロフェン；アンフェナク；アミカルビリド (amicarbide)；アミカシン；アミノキノリド (aminoquinuride)；アミプリロース (amiprilose)；アモキシリン；アンホテリシン B；アンピシリン；アンシタピン；アンストラマイシン；アパラシリン；アピシクリン (apicycline)；アブラマイシン；アルベカシン；アルガトロバン；アルスフェナミン；アスポキシシリン；アトルバスタチン；アザシタジン (azacitadine)；アザセリン；アジダムフェニコール (azidamfenicol)；アジスロマイシン；アズトレオナム；バシトラシン；バンパーマイシン；ベナゼプリル；ピアラミコール；ピアペナム；プレオマイシン；プロデモプリム；プロムフェナク；プロモサリゲニン；プシラミン；ブデソニド；ブマジゾン；ブプレノルフィン；ブテタミン；ブチロシン (butirosin)；ブトルファンール；カンジシジン；カベシタピン；カブレオマイシン；カプトプリル；カルベニシリン；カルボマイシン；カプトプリル；カルプロフェン；カルピシン (carbacin)；カルモナム；カルチノフィリン A；セファクロル；セファドロキシル；セファマンドール；セファトリジン；セフペラゾン；セフクリジン；セフジニル；セフジトレン；セフェピム；セフェタメト；セフィキシム；セフメノキシム；セフミノクス；セフォジジム；セフォニシド；セフォペラゾン；セフォラニド；セフォタキシム；セフォテタン；セフォチアム；セフォゾプラン；セフピミゾール；セフピラミド；セフピロム；セフプロジル；セフロキサジン；セフタジジム；セフテラム；セフチブテン；セフトリアキソン；セフゾナム；セファレキシン；セファログリシン；セファロスפורリン C；セフラジン；クロラムフェニコール；クロロアゾジン (chloroazodin)；クロロアゾジン (chloroazodin)；クロロゾトシン (chlorozotocin)；クロルフェネシン；クロルテトラサイクリン；クロモマイシン；シラスタチン；シプロフロキサシン；クラドリピン；クラリスロマイシン；クリナフロキサシン；クリンダマイシン；クロモサイクリン (clomocycline)；コリスチン；クメタロール；シクラシリン；シクロスポリン；シタラビン；ダブソン；ダウノルピシン；デメクロサイクリン；デノプテリン (denopterin)；デルモスタチン (dermostatin)；ジアチモスルホン；ジベカシン；ジクロフェナク；ジクマロール；ジフルニサル；ジヒドロストレプトマイシン；ジリスロマイシン；ジタゾール (ditzazol)；ドセタキセル；ドーパミン；ドキシフルリジン；ドキシソルピシン；ドキシサイクリン；エダトレキセート；エフロールニチン；エリプチニウム (elliptinium)；エナラプリル；エンフェナム酸；エノシタピン；エノキサシン；エンピオマイシン；エピシリン (epicillin)；エビルピシン；エリスロマイシン；ビスクマセタートエチル；エチリデン；エトドラク；エトフェナメート；エトボシド；ファモチジン；フェナルコミン；フェンドサル (fendosal)；フェブラジノール (fepradinol)；フィリピン；フロモキセフ；フロクシウリジン；リン酸フルダラビン；フルフェナム酸；フルバスタチン；フォーチミシン；フンギクロミン；ゲムシタピン；ゲンタマイシン；ゲンチシン酸；グルカメタシン (glucamethacin)；グルコスルホン；サリチル酸グリコール；グラミシジン S；グラミシジン；グレパフロキサシン；グアメサイクリン (guamecycline)；グスペリムス；ヘタシリン；ヒドロキシテトラカイン；イダルピシン；イロプロスト；イミペナム；インジナビル；イセパマイシン；ジョサマイシン；カナマイシン；ラミフィバン；ラミブジン；ロイコマイシン；ロイプロリド；リンコマイシン；リシノプリル；リシンプリル (lisinpril)；ロメフロキサシン；ルセンソマイシン (lucensomycin)；ライムサイクリン；マンノムスチン；メクロサイクリン (meclocycline)；メクロフェナミン酸；メフェナム酸；

10

20

30

40

50

メルファラン；メノガリル；メパルトリシン；メロペネム；メサラミン；メトフォルミン；メタサイクリン；メトトレキセート；メタサラミン（methsalamine）；メトプロロール；マイクロマイシン；ミデカマイシン；ミノサイクリン；ミトブロニトール；ミトラクトール；マイトマイシンC；ミトキサントロン；モピダモール（mopidamol）；モルヒネ；モクサラクタム；ムピロシン；マイコフェノール酸；ナジフロキサシン；ナエパイン（naepaine）；ナルブフィン；ナタマイシン；ネオマイシン；ネチルマイシン；ニフルム酸；ニザチジン；ノガラマイシン；ノルフロキサシン；ナイスチン；オレアンドマイシン；オリゴマイシン；オリボマイシン；オルサラジン；オルトカイン；オキサセプロール（oxaceprol）；オキシモルホン；オキシテトラサイクリン；バクリタキセル；パニペネム；パロモマイシン；バズフロキサシン；ペニシリンN；ペントスタチン；ペプロマイシン；ペリマイシン（perimycin）A；フェナミジン（phenamidine）；ピパサイクリン（pipacycline）；ピペミド酸；ピラルピシン；ピリドカイン；ピリトレキシム（piritrexim）；プリカマイシン；ポドフィリン酸（podophyllinic acid）2-エチルヒドラジン；ポリミキシン；プラバスタチン；プレドニムスチン（prednimustine）；プライマイシン（primycin）；プロカルバジン；プロコダゾール（procodazole）；p-スルファニリルベンジルアミン；プテロプテリン；ピューロマイシン；キナシリン（quinacillin）；キナプリル；ラニムスチン；ラニチジン；リボスタマイシン；リファミド（rifamide）；リファンピン；リファマイシンSV；リファネチン；リファキシミン；リストセチン；リチペネム；ロキタマイシン；ロリテトラサイクリン；ロムルチド；ロサラマイシン（rosaramycin）；ロキシスロマイシン；S-アデノシルメチオニン；サラゾスルファジミジン；サリチルアルコール；サリチル酸；サルメテロール；サルサレート；サンシクリン；シロリムス（ラパマイシン）；シソマイシン；ソラスルホン；スパルフロキサシン；スペクチノマイシン；スピラマイシン；ストレプトマイシン；ストレプトニグリン（streptonigrin）；ストレプトゾシン；スクシスルホン；スルファクリゾイジン；スルファロキシ酸（sulfaloxic acid）；スルファミドクリゾイジン；スルファニル酸；スルファサラジン；スルホキソン；タクロリムス；タプロステン；テイコプラニン；テマフロキサシン；テモシリン；テニポシド；テトラサイクリン；テトロキソプリム；チアミプリン（thiamiprine）；チアンフェニコール；チアゾールスルホン；チオグアニン；チオストレプトン；チカルシリン；チゲモナム（tigemonam）；チオクロマロール（tioclomarol）；チロフィバン；トブラマイシン；トルフェナム酸；トミュデックス（Tomudex）7（N-[[5-[[（1,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソ-6-キナゾリニル）メチル]メチルアミノ]3-2-チエニル]カルボニル]-L-グルタミン酸]、トポテカン；トスフロキサシン；トリメトプリム；トリメトトレキセート；トロスペクトマイシン（trospectomycin）；トロバフロキサシン；ツベラクチノマイシン；ツベルシジン（tubercidin）；ウベニメクス；パンコマイシン；ピンブラスチン；ピンクリスチン；ピンデシン；ピノレルピン；キシナホ酸塩；ジドブジン；ゾルピシン（zorubicin）；および、あらゆる鏡像異性体、誘導体、塩基、塩またはそれらの混合物。

【0237】

－実施形態において、活性物質は、非ステロイド性抗炎症薬であり、例えば、米国特許出願番号09/732,516（2000年12月7日付で出願）で説明されているような非ステロイド性抗炎症薬、3-アミノ-4-ヒドロキシ酪酸、アセクロフェナク、アルミノプロフェン、アンフェナク、ブロムフェナク、プロモサリゲニン、ブマジゾン、カルプロフェン、ジクロフェナク、ジフルニサル、ジタゾール（ditzol）、エンフェナム酸、エトドラク、エトフェナメート、フェンドサル（fendosal）、フェブラジノール（fepradinol）、フルフェナム酸、ゲンチシン酸、グルカメタシン（glucamethacin）、サリチル酸グリコール、メクロフェナミン酸、メフェナム酸、メサラミン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール（oxacepro

10

20

30

40

50

1)、S-アデノシルメチオニン、サリチル酸、サルサレート、スルファサラジン、トルフェナム酸などである。

【0238】

一実施形態において、活性物質は、抗菌剤であり、例えば、以下が挙げられる：2-p-スルファニルアニリノエタノール、4,4'-スルフィニルdianiline, 4-スルファニルアミドサリチル酸、アセジアスルホン、アセトスルホン、アミカシン、アモキシリン、アンホテリシンB、アンピシリン、アパラシリン、アピシクリン(apicycline)、アプラマイシン、アルベカシン、アスポキシシリン、アジダムフェニコール(azidamfenicol)、アジスロマイシン、アズトレオナム、パシトラシン、バンパーマイシン、ピアペネム、プロデモプリム、ブチロシン(butirosin)、カプレオマイシン、カルベニシリン、カルボマイシン、カルモナム、セファドロキシル、セファマンドール、セファトリジン、セフペラゾン、セフクリジン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフェタメト、セフィキシム、セフメノキシム、セフミノクス、セフォジジム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォラニド、セフォタキシム、セフォテタン、セフォチアム、セフォゾプラン、セフピミゾール、セフピラミド、セフピロム、セフプロジル、セフロキサジン、セフトジジム、セフテラム、セフチブテン、セフトリアキソン、セフゾナム、セファレキシン、セファログリシン、セファロスポリンC、セフラジン、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クリナフロキサシン、クリンダマイシン、クロモサイクリン(clomocycline)、コリスチン、シクラシリン、ダブソン、デメクロサイクリン、ジアチモスルホン、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、ジリスロマイシン、ドキシサイクリン、エノキサシン、エンピオマイシン、エピシリン(epicillin)、エリスロマイシン、フロモキセフ、フォーチミシン、ゲンタマイシン、グルコスルホン、ソラスルホン、グラミシジンS、グラミシジン、グレバフロキサシン、グアメサイクリン(guamecycline)、ヘタシリン、イミペネム、イセパマイシン、ジョサマイシン、カナマイシン、ロイコマイシン、リンコマイシン、ロメフロキサシン、ルセンソマイシン(lucensomycin)、ライムサイクリン、メクロサイクリン(meclocycline)、メロペネム、メタサイクリン、ミクロノマイシン、ミデカマイシン、ミノサイクリン、モクサラクタム、ムピロシン、ナジフロキサシン、ナタマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ノルフロキサシン、オレアンドマイシン、オキシテトラサイクリン、p-スルファニルベンジルアミン、パニペネム、パロモマイシン、バズフロキサシン、ペニシリンN、ピパサイクリン(pipacycline)、ピペミド酸、ポリミキシン、プリマイシン(primycin)、キナシリン(quinacillin)、リボスタマイシン、リファミド(rifamide)、リファンピン、リファマイシンSV、リファネチン、リファキシミン、リストセチン、リチペネム、ロキタマイシン、ロリテトラサイクリン、ロサラマイシン(rosaramycin)、ロキシスロマイシン、サラゾスルファジミジン、サンシクリン、シソマイシン、スパルフロキサシン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、ストレプトマイシン、スクシスルホン、スルファクリソイジン、スルファロキシ酸(sulfaloxic acid)、スルファミドクリソイジン、スルファニル酸、スルホキソン、テイコプラニン、テマフロキサシン、テモシリン、テトラサイクリン、テトロキソプリム、チアンフェニコール、チアゾールスルホン、チオストレプトン、チカルシリン、チゲモナム(tigemonam)、トブラマイシン、トスフロキサシン、トリメトプリム、トロスペクトマイシン(trospectomycin)、トロバフロキサシン、ツベラクチノマイシン、バンコマイシンなど。

【0239】

一実施形態において、活性物質は、抗真菌剤であり、例えば、以下が挙げられる：アンホテリシンB、アザセリン、カンジシジン、クロルフエネシン、デルモスタチン(dermostatin)、フィリピン、フンギクロミン、ルセンソマイシン(lucensomycin)、メパルトリシン、ナタマイシン、ナイスタチン、オリゴマイシン、ペリマイシン(perimycin)A、ツベルシジン(tubercidin)など。

10

20

30

40

50

## 【0240】

一実施形態において、活性物質は、抗ガン（例えば、癌腫，肉腫，白血病、および、神経系細胞から誘導されたガン）剤であり、例えば、抗腫瘍薬であり、例えば6 - アザウリジン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、6 - メルカプトプリン、アクラシノマイシン、アンシタピン、アンスラマイシン、アザシタジン (azacitadine)、アザセリン、プレオマイシン、カペシタピン、カルビシン (carubicin)、カルチノフィリンA、クロロゾトシン (chlorozotocin)、クロモマイシン、クラドリピン、シタラピン、ダウノルピシン、デノプテリン (denopterin)、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、エダトレキセート、エフロールニチン、エリプチニウム (elliptinium)、エノシタピン、エピルピシン、エトボシド、フロクシウリジン、フルダラピン、ゲムシタピン、イダルピシン、マンノムスチン、メルファラン、メノガリル、メトトレキセート、ミトブロニトール、ミトラクトール、マイトマイシンC、ミトキサントロン、モピダモール (mopidamol)、マイコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、パクリタキセル、ペントスタチン、ペプロマイシン、ピラルピシン、ピリトレキシム (piritrexim)、プリカマイシン、ポドフィリン酸 (podophyllinic acid) 2 - エチルヒドラジン、プレドニムスチン (prednimustine)、プロカルバジン、プテロプテリン、ピューロマイシン、ラニムスチン、ストレプトニグリン (streptonigrin)、ストレプトゾシン、テニボシド、チアミプリン (thiamiprine)、チオグアニン、トミュデックス (Tomudex) 7 (N - [ [ 5 - [ [ ( 1 , 4 - ジヒドロ - 2 - 20  
メチル - 4 - オキソ - 6 - キナゾリニル ) メチル ] メチルアミノ ] - 2 - チエニル ] カルボニル ] - L - グルタミン酸)、トプテカン (topotecan)、トリメトレキセート、ツベルシジン (tubercidin)、ウベニメクス、ピンブラスチン、ピンデシン、ピノレルピン、ゾルピシン (zorubicin) など。

## 【0241】

一実施形態において、活性物質は、抗血栓薬であり、例えば、以下が挙げられる：アルガトロバン、クメタロール、ジクマロール、ビスクマセタートエチル、エチリデンジクマロール、イロプロスト、ラミフィバン、タプロステン、チオクロマロール (tioclo 30  
marol)、チロフィバンなど。

## 【0242】

一実施形態において、活性物質は、免疫抑制剤であり、例えば、以下が挙げられる：6 - メルカプトプリン、アミプリロース (amiprilose)、プシラミン、グスペリムス、マイコフェノール酸、プロコダゾール (procodazole)、ロムルチド、シロリムス (ラパマイシン)、タクロリムス、ウベニメクスなど。

## 【0243】

一実施形態において、活性物質は、全身または局所麻酔剤であり、例えば、以下が挙げられる：プタミン、フェナルコミン、ヒドロキシテトラカイン、ナエパイン (naep 40  
aine)、オルトカイン、ピリドカイン、サリチルアルコールなど。

## 【0244】

一実施形態において、活性物質は、ポリ無水物を介して分解可能なコポリマーに結合するのに適した低い分子量の薬物である。このような低い分子量の薬物は、典型的には、約 1 , 0 0 0 ダルトンまたはそれ未満の比較的低い分子量を有する。このような薬物はまた、その分子構造内に、1つのカルボン酸基、および、少なくとも1つのカルボン酸 (- C O O H)、アミン (- N H R)、チオール (- S H)、アルコール (- O H)、または、フェノール (- P h - O H) 基も含む。必要な官能基をそれらの構造中に有する、適切な低い分子量の薬物の例は、ほとんど全ての薬物クラスで見出すことができ、例えば、これらに限定されないが、以下が挙げられる：鎮痛剤、麻酔剤、抗アクネ剤、抗生物質、合成 50  
抗菌剤、抗コリン作用薬、凝固防止剤、抗運動異常薬、抗線維化剤、抗真菌剤、抗緑内障薬、抗炎症剤、抗腫瘍薬、抗骨粗鬆症薬、抗ページェット病薬 (antipagetics)、抗パーキンソン病薬、アンチスポラティクス (antispomatics)、解

熱剤、消毒剤／殺菌剤、抗血栓薬、骨吸収阻害剤、カルシウム調節因子、角質溶解剤、皮膚硬化薬および紫外線スクリーン剤。

【0245】

医療用デバイス、組成物および治療方法

本発明の生体適合性の生分解性ポリマーは、活性物質の運搬が望まれる多種多様な所への適用において有用である。

【0246】

全ての出版物、特許および特許出願文書は、この参照によりそれらの全体が本発明の開示に含まれ、個々に参照により含まれていると同様とする。本発明は、様々な特定の、好ましい実施形態および技術を参照して説明されている。しかしながら、本発明の本質と範囲内である限り、多くの変更および改変が可能であることが理解されるべきである。

[本発明の態様]

[1]

少なくとも1つの表面を有する医療用デバイスであって、前記表面の全部または部分に第一のポリマーを含み、第一のポリマーは、ポリマー主鎖に取り込まれた少なくとも1種の活性物質を含み、第一の活性物質は、加水分解で第一のポリマーから解離する、前記デバイス。

[2]

少なくとも2またはそれ以上の表面を含む、1に記載の医療用デバイス。

[3]

前記2またはそれ以上の表面の全部または部分は、前記上記ポリマーで覆われている、2に記載の医療用デバイス。

[4]

第一の活性物質は、鎮痛剤、麻酔剤、抗アクネ剤、抗生物質、抗コリン作用薬、凝固防止剤、抗痙攣薬、抗糖尿病剤、抗運動異常薬、抗線維化剤、抗真菌剤、抗緑内障薬、抗感染薬、抗炎症性化合物、抗菌化合物、抗腫瘍薬、抗パーキンソン病薬、抗骨粗鬆症薬、消毒剤、アンチスポラティクス(antispорatics)、抗血栓薬、抗ウイルス性化合物、静菌性化合物、骨吸収阻害剤、カルシウム調節因子、心臓保護剤、心血管作動薬、中枢神経興奮薬、コリンエステラーゼ阻害剤、避妊薬、消臭剤、殺菌剤、ドーパミン受容体アゴニスト、勃起障害薬、不妊治療剤、胃腸薬、痛風治療薬、ホルモン、催眠薬、免疫調節薬、免疫抑制剤、角質溶解剤、片頭痛治療薬、乗物酔い薬、筋弛緩剤、ヌクレオシド類似体、肥満症治療剤、眼の治療剤、骨粗鬆症治療剤、副交感神経遮断薬、副交感神経興奮薬、プロスタグランジン、精神治療薬、呼吸治療薬、皮膚硬化薬、鎮静剤、皮膚および粘膜の治療剤、禁煙薬、交感神経遮断薬、紫外線スクリーン剤、尿路治療剤、膣治療剤、および、血管拡張剤からなる群より選択される、1に記載の医療用デバイス。

[5]

第一の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択される、4に記載の医療用デバイス。

[6]

第二の活性物質は、加水分解で第一のポリマーから解離される、1に記載の医療用デバイス。

[7]

第一および第二の活性物質は同一である、6に記載の医療用デバイス。

[8]

第一および第二の活性物質はジフルニサルである、7に記載の医療用デバイス。

[9]

第一の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択され、第二の活性物質は、パクリタキセルおよびラパマイシンからなる群より選択される、6に記載の医療用デバイス。

[10]

10

20

30

40

50

第一のポリマーが分解されると第二の活性物質が放出されるように、第一のポリマーのポリマーマトリックス内に第二の活性物質が分散されている、1に記載の医療用デバイス。

[ 1 1 ]

第一および第二の活性物質は同一である、10に記載の医療用デバイス。

[ 1 2 ]

前記活性物質はジフルニサルである、11に記載の医療用デバイス。

[ 1 3 ]

第一の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択され、第二の活性物質は、パクリタキセルおよびラパマイシンからなる群より選択される、10に記載の医療用デバイス。

10

[ 1 4 ]

生理学的条件下で第二の活性物質が放出されるように、第二の活性物質が第一のポリマーに付加されている、1に記載の医療用デバイス。

[ 1 5 ]

第一および第二の活性物質は同一である、14に記載の医療用デバイス。

[ 1 6 ]

前記活性物質はジフルニサルである、15に記載の医療用デバイス。

[ 1 7 ]

第一の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択され、第二の活性物質は、パクリタキセルおよびラパマイシンからなる群より選択される、14に記載の医療用デバイス。

20

[ 1 8 ]

ステントである、1に記載の医療用デバイス。

[ 1 9 ]

第一のポリマーは、前記表面の全部または部分を厚さ約100nm~1cmで覆っている、1に記載の医療用デバイス。

[ 2 0 ]

第一のポリマーは、前記表面の全部または部分を厚さ約0.5μm~約2.0mmで覆っている、1に記載の医療用デバイス。

[ 2 1 ]

前記活性物質は、約2日~約2年の期間にわたり第一のポリマーから解離する、1に記載の医療用デバイス。

30

[ 2 2 ]

少なくとも1つの表面を有する医療用デバイスであって、前記表面の全部または部分に第一のポリマーおよび第二のポリマーを含み、第一のポリマーは、生理学的環境で崩壊し、第一の活性物質を形成することができ、第二のポリマーは、生理学的環境で崩壊し、第二の活性物質を形成することができる、前記デバイス。

[ 2 3 ]

第一および第二のポリマーは同じタイプのポリマーである、22に記載の医療用デバイス。

40

[ 2 4 ]

少なくとも2またはそれ以上の表面を含む、22に記載の医療用デバイス。

[ 2 5 ]

前記2またはそれ以上の表面の全部または部分は、前記上記ポリマーで覆われている、24に記載の医療用デバイス。

[ 2 6 ]

第一の活性物質は、鎮痛剤、麻酔剤、抗アクネ剤、抗生物質、抗コリン作用薬、凝固防止剤、抗痙攣薬、抗糖尿病剤、抗運動異常薬、抗線維化剤、抗真菌剤、抗緑内障薬、抗感染薬、抗炎症性化合物、抗菌化合物、抗腫瘍薬、抗パーキンソン病薬、抗骨粗鬆症薬、消毒剤、アンチスポラティクス(antisporetics)、抗血栓薬、抗ウイルス性化

50

合物、静菌性化合物、骨吸収阻害剤、カルシウム調節因子、心臓保護剤、心血管作動薬、中枢神経興奮薬、コリンエステラーゼ阻害剤、避妊薬、消臭剤、殺菌剤、ドーパミン受容体アゴニスト、勃起障害薬、不妊治療剤、胃腸薬、痛風治療薬、ホルモン、催眠薬、免疫調節薬、免疫抑制剤、角質溶解剤、片頭痛治療薬、乗物酔い薬、筋弛緩剤、ヌクレオシド類似体、肥満症治療剤、眼の治療剤、骨粗鬆症治療剤、副交感神経遮断薬、副交感神経興奮薬、プロスタグランジン、精神治療薬、呼吸治療薬、皮膚硬化薬、鎮静剤、皮膚および粘膜の治療剤、禁煙薬、交感神経遮断薬、紫外線スクリーン剤、尿路治療剤、膣治療剤、および、血管拡張剤からなる群より選択される、22に記載の医療用デバイス。

[ 27 ]

第一および第二の活性物質は同一である、22に記載の医療用デバイス。

10

[ 28 ]

前記活性物質はジフルニサルである、27に記載の医療用デバイス。

[ 29 ]

第一の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択される、22に記載の医療用デバイス。

[ 30 ]

第一のポリマーが分解されると第三の活性物質が放出されるように、第一のポリマーのポリマーマトリックス内に第三の活性物質が分散されている、22に記載の医療用デバイス。

。

[ 31 ]

第一または第二の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択され、第三の活性物質は、パクリタキセルおよびラパマイシンからなる群より選択される、22に記載の医療用デバイス。

20

[ 32 ]

生理学的条件下で第三の活性物質が放出されるように、第三の活性物質が第一のポリマーに付加されている、22に記載の医療用デバイス。

[ 33 ]

第一のおよび/または第二の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択され、第三の活性物質は、パクリタキセルおよびラパマイシンからなる群より選択される、32に記載の医療用デバイス。

30

[ 34 ]

ステントである、22に記載の医療用デバイス。

[ 35 ]

第一および第二のポリマーは、前記表面の全部または部分を厚さ約100nm~1cmで覆っている、22に記載の医療用デバイス。

[ 36 ]

第一および第二のポリマーは、前記表面の全部または部分を厚さ約0.5μm~約2.0mmで覆っている、22に記載の医療用デバイス。

[ 37 ]

第一および第二の活性物質は、第一および第二のポリマーから約2日~約2年の期間にわたり解離する、22に記載の医療用デバイス。

40

[ 38 ]

少なくとも1つの表面を有する医療用デバイスであって、前記表面の全部または部分に第一のポリマーおよび第二のポリマー、前記表面の全部または部分に第一のポリマーおよび第二のポリマーを含み、第一のポリマーは、生理学的環境で崩壊し、第一の活性物質を形成することができ、第二のポリマーは、加水分解して第二の活性物質を形成することができ、第一および第二の活性物質はインピボで化合して第三の活性物質を形成する、前記デバイス。

[ 39 ]

少なくとも1つの表面を有するステントであって、前記表面の全部または部分に第一のポ

50

リマーを含み、第一の活性物質は、加水分解で前記ポリマーから解離する、前記ステント

[ 4 0 ]

少なくとも2またはそれ以上の表面を含む、39に記載のステント。

[ 4 1 ]

前記2またはそれ以上の表面の全部または部分は、前記上記ポリマーで覆われている、40に記載のステント。

[ 4 2 ]

第一の活性物質は、鎮痛剤、麻酔剤、抗生物質、抗コリン作用薬、凝固防止剤、抗痙攣薬、抗運動異常薬、抗線維化剤、抗真菌剤、抗感染薬、抗炎症性化合物、抗菌化合物、抗腫瘍薬、消毒剤、アンチスポラティクス ( a n t i s p o r a t i c s )、抗血栓薬、抗ウイルス性化合物、静菌性化合物、カルシウム調節因子、心臓保護剤、心血管作動薬、中枢神経興奮薬、コリンエステラーゼ阻害剤、殺菌剤、ホルモン、免疫調節薬、免疫抑制剤、角質溶解剤、筋弛緩剤、ヌクレオシド類似体、副交感神経遮断薬、副交感神経興奮薬、プロスタグランジン、皮膚硬化薬、鎮静剤、交感神経遮断薬、紫外線スクリーン剤、および、血管拡張剤からなる群より選択される、39に記載のステント。

10

[ 4 3 ]

第一の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択される、39に記載のステント。

[ 4 4 ]

第二の活性物質は、加水分解で第一のポリマーから解離される、39に記載のステント。

20

[ 4 5 ]

第一および第二の活性物質は同一である、44に記載のステント。

[ 4 6 ]

前記活性物質はジフルニサルである、45に記載のステント。

[ 4 7 ]

第一の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択され、第二の活性物質は、パクリタキセルおよびラパマイシンからなる群より選択される、44に記載のステント。

[ 4 8 ]

第一のポリマーが分解されると第二の活性物質が放出されるように、第一のポリマーのポリマーマトリックス内に第二の活性物質が分散されている、39に記載のステント。

30

[ 4 9 ]

第一および第二の活性物質は同一である、48に記載のステント。

[ 5 0 ]

前記活性物質はジフルニサルである、49に記載のステント。

[ 5 1 ]

第一の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択され、第二の活性物質は、パクリタキセルおよびラパマイシンからなる群より選択される、48に記載のステント。

40

[ 5 2 ]

生理学的条件下で第二の活性物質が放出されるように、第二の活性物質が第一のポリマーに付加されている、39に記載のステント。

[ 5 3 ]

第一および第二の活性物質は同一である、52に記載のステント。

[ 5 4 ]

前記活性物質はジフルニサルである、53に記載のステント。

[ 5 5 ]

第一の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択され、第二の活性物質は、パクリタキセルおよびラパマイシンからなる群より選択され

50

る、52に記載のステント。

[56]

第一のポリマーは、前記表面の全部または部分を厚さ約100nm~1cmで覆っている、39に記載のステント。

[57]

第一のポリマーは、前記表面の全部または部分を厚さ約0.5μm~約2.0mmで覆っている、39に記載のステント。

[58]

前記活性物質は、約2日~約2年の期間にわたり第一のポリマーから解離する、39に記載のステント。

10

[59]

静脈または動脈の内部表面に活性物質を運搬する方法であって：  
少なくとも1つの表面を有する医療用デバイスを提供すること（前記表面の全部または部分に第一のポリマーを含み、加水分解で第一のポリマーから第一の活性物質が解離する）  
；および、  
静脈または動脈の内部表面に、またはその近辺に、前記医療用デバイスを設置すること；  
を含み、第一の活性物質は、加水分解で第一のポリマーから解離し、静脈または動脈の内部表面に運搬される、前記方法。

[60]

前記医療用デバイスはステントである、59に記載の方法。

20

[61]

前記ステントは、少なくとも2またはそれ以上の表面を含む、60に記載の方法。

[62]

前記2またはそれ以上の表面の全部または部分は、前記上記ポリマーで覆われている、61に記載の方法。

[63]

第一の活性物質は、鎮痛剤、麻酔剤、抗生物質、抗コリン作用薬、凝固防止剤、抗痙攣薬、抗運動異常薬、抗線維化剤、抗真菌剤、抗感染薬、抗炎症性化合物、抗菌化合物、抗腫瘍薬、消毒剤、アンチスポラティクス(antispорatics)、抗血栓薬、抗ウイルス性化合物、静菌性化合物、カルシウム調節因子、心臓保護剤、心血管作動薬、中枢神経興奮薬、コリンエステラーゼ阻害剤、殺菌剤、ホルモン、免疫調節薬、免疫抑制剤、角質溶解剤、筋弛緩剤、ヌクレオシド類似体、副交感神経遮断薬、副交感神経興奮薬、プロスタグランジン、皮膚硬化薬、鎮静剤、交感神経遮断薬、紫外線スクリーン剤、および、血管拡張剤からなる群より選択される、59に記載の方法。

30

[64]

第一の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択される、59に記載の方法。

[65]

第二の活性物質は、加水分解で第一のポリマーから解離される、59に記載の方法。

[66]

第一および第二の活性物質は同一である、65に記載の方法。

40

[67]

前記活性物質はジフルニサルである、66に記載の方法。

[68]

第一の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択され、第二の活性物質は、パクリタキセルおよびラパマイシンからなる群より選択される、65に記載の方法。

[69]

第一のポリマーが分解されると第二の活性物質が放出されるように、第一のポリマーのポリマーマトリックス内に第二の活性物質が分散されている、59に記載の方法。

50

[ 7 0 ]

第一および第二の活性物質は同一である、69に記載の方法。

[ 7 1 ]

前記活性物質はジフルニサルである、70に記載の方法。

[ 7 2 ]

第一の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択され、第二の活性物質は、パクリタキセルおよびラパマイシンからなる群より選択される、69に記載の方法。

[ 7 3 ]

生理学的条件下で第二の活性物質が放出されるように、第二の活性物質が第一のポリマーに付加されている、59に記載の方法。

10

[ 7 4 ]

第一および第二の活性物質は同一である、73に記載の方法。

[ 7 5 ]

前記活性物質はジフルニサルである、74に記載の方法。

[ 7 6 ]

第一の活性物質は、サリチル酸、ジフルニサルおよびメトトレキセートからなる群より選択され、第二の活性物質は、パクリタキセルおよびラパマイシンからなる群より選択される、73に記載の方法。

[ 7 7 ]

第一のポリマーは、前記表面の全部または部分を厚さ約100nm~1cmで覆っている、59に記載の方法。

20

[ 7 8 ]

第一のポリマーは、前記表面の全部または部分を厚さ約0.5μm~約2.0mmで覆っている、59に記載の方法。

[ 7 9 ]

前記活性物質は、約2日~約2年の期間にわたり第一のポリマーから解離する、59に記載の方法。

**【 0 2 4 7 】**

本発明の医療用デバイスは、あらゆる適切な医療用デバイスが可能であり、例えば、患者にインプラントされる医療用デバイスである。本発明の一実施形態において、本発明のポリマーを用いて、成形された物品、例えば血管グラフトおよびステント、骨プレート、縫合材、創傷を閉じるステーブル、外科用メッシュ、歯科用インプラント、インプラント可能なセンサー、インプラント可能な薬物運搬デバイス、組織再生のためのステント、および、患者へのインプラントに適したその他の物品を形成する、または、コートすることができる。

30

**【 0 2 4 8 】**

適切な医療用デバイスとしては、例えば、以下が挙げられる：ステント、例えば、冠状血管ステント、末梢血管ステント、尿道ステント、胆管ステント、その他の解剖学的なチューブの内腔を支持するのに用いられるステント、および、その他の医療的処置に用いられるステント；カテーテル、例えば、外科用カテーテルおよび尿道カテーテル；グラフト；および、整形外科用インプラント、例えば、股関節、ひざおよび肩用インプラント、内固定および外固定デバイスおよび脊椎ケージ。

40

**【 0 2 4 9 】**

本発明のカバーリングを用いることで有用な医療用デバイスとしては、これらに限定されないが、以下が挙げられる：固定デバイス、カテーテル、ドレーンチューブ、静脈チューブ、タンポンアプリケーション、脱気チューブ、内視鏡、関節鏡、注射針、コンドーム、バリアデバイス、診断用デバイス（例えば検鏡）、歯科用器械、および、外科用器械。上記で特定された、活性物質または化合物または薬物分子を含む本発明のポリマー、化合物および/または組成物は、医療用インプラント（例えば、医療用、歯科用、および、外科

50

用インプラント)に形成することができ、または、医療用インプラントに塗布またはコーティングすることができる。例えば、上述のインプラントに加えて、血管、心臓血管、冠状、末梢血管、整形外科用、歯科用、口の上顎骨、胃腸、泌尿器、眼、婦人科系、肺、外科用、生理学的、代謝、神経系、診断および治療用途のためのインプラントを、上記で特定されたポリマー、化合物および/または組成物から形成することができ、または、上記で特定されたポリマー、化合物および/または組成物で塗布することができ、または、上記で特定されたポリマー、化合物および/または組成物でコーティングすることができる。このようなインプラントとしては、これらに限定されないが、以下が挙げられる：ステント、カテーテル、バルーン、ガイドワイヤー、グラフト、縫合材、メッシュ、関節プロテーゼ、乳房プロテーゼ、骨折治療デバイス、薬物投与デバイス、ペースメーカー、機械式ポンプ、歯科用インプラント(例えば、歯科用、口の上顎骨および歯槽用)、除細動器、および、フィルター。また、適切な医療用インプラントとしては、これらに限定されないが、以下も挙げられる：

以下のボストン・サイエンティフィック(Boston Scientific Corporation, ナティック, マサチューセッツ州)製品：Polaris(TM), NIR(R) Elite OTWステントシステム、NIR(R) Elite Monorail(TM)ステントシステム、Magic WALLSTENT(R)ステントシステム、Radius(R)自己拡張ステント、NIR(R)胆管ステントシステム、NIROYAL(TM)胆管ステントシステム、WALLGRAFT(R)内部人工器官、WALLSTENT(R)内部プロテーゼ、RXプラスチック胆管ステント、Uromax Ultra(TM)高圧バルーンカテーテル、Passport(TM)バルーン(ワイヤーカテーテル上)、Excelsior(TM)1018(TM)マイクロカテーテル、Spinnaker(R) Elite(TM)フロー-ディレクテッドマイクロカテーテル、Guider Softip(TM)XFガイドカテーテル、Sentry(TM)バルーンカテーテル、Flexima(TM)APD(TM)ドレナージカテーテル(Twist Loc(TM)ハブを備えた)、Vaxcel(TM)慢性透析カテーテル、PASV(R)PICC末梢挿入セントラルカテーテル、Chilli(R)冷却切除(Cooled Ablation)カテーテル、および、Constellation(R)カテーテル；

以下のコルディス(Cordis, ジョンソン&ジョンソン社(a Johnson & Johnson Company), ピスカタウェイ, ニュージャージー州)製品：BX Velocity(TM)冠状ステント、Ninja FX(TM)バルーンカテーテル、Raptor(TM)バルーンカテーテル、NC Raptor(TM)バルーンカテーテル、Predator(TM)バルーンカテーテル、Titan Mega(TM)バルーンカテーテル、Checkmate(TM)ブラキー治療カテーテル、Infiniti(TM)診断用カテーテル、Cinemayre(TM)診断用カテーテル、SuperTorque Plus(TM)診断用カテーテル、および、High Flow(TM)診断用カテーテル；

以下のメドトロニクス(Medtronic, Inc., ミネアポリス, ミネソタ州)製品：Aneurxステントグラフト、S7冠状ステント、S670冠状ステント、S660冠状ステント、Bestent2冠状ステント、D1バルーンカテーテル、および、D2バルーンカテーテル；

以下のアバンテック・バスキュラー(Avantec Vascular, サンノゼ, カリフォルニア州)製品：Duraflex(TM)冠状ステントシステム、および、Apollo(TM)冠状拡張カテーテル；

以下のB.ブラウン(B. Braun Medical Ltd., シェフィールド, イギリス)製品：Coroflex(TM)冠状ステント、Cystofix(TM)泌尿器カテーテル、および、Urecath(TM)泌尿器カテーテル；

以下のクック(Cook Group Inc., ブルーミントン, インディアナ州)製品：V-Flex Plus(TM)冠状ステント、および、CRII(R)冠状ス

10

20

30

40

50

テント；

以下のガイダント（Guidant Corporation，インディアナポリス，インディアナ州）製品：Multilink Penta（TM）冠状ステント、Multilink Pixel（TM）冠状ステント、Multilink Ultra（TM）冠状ステント、Multilink Tetra（TM）冠状ステント、Multilink Tristar（TM）冠状ステント、ARC.WS（TM）ステントグラフト、DynaLink（TM）胆管ステント、Rx HercuLink（TM）胆管ステント、OmniLink（TM）胆管ステント、MegaLink（TM）胆管ステント、Rx Crosssail（TM）バルーン拡張カテーテル、Rx Pauersail（TM）バルーン拡張カテーテル、OTW Opensail（TM）バルーン拡張カテーテル、OTW Highsail（TM）バルーン拡張カテーテル、Rx Esprit（TM）バルーン拡張カテーテル、Rx Viatrac（TM）末梢カテーテル、および、OTW Viatrac（TM）末梢カテーテル；

10

以下のエチコン（Ethicon，ジョンソン&ジョンソン社，ピスカタウェイ，ニュージャージー州）製品：Vicryl<sup>TM</sup>（吸収性，編組状，コーティングされている）、Pronova<sup>TM</sup>、および、Panacryl<sup>TM</sup>；

以下のUSS/DG Sutures（U.S.Surgical，a division of Tyco Healthcare Group LP，ノーウオーク，コネチカット州）製品：Decon II<sup>TM</sup>（コーティングされた，編組合成，吸収性）、PoIySorb<sup>TM</sup>（コーティングされた，編組合成，吸収性）、Dexon S<sup>TM</sup>（コーティングされていない，編組合成，吸収性）、Gut縫合材（吸収性）、Biosyn<sup>TM</sup>（合成モノフィラメント，吸収性）、Maxon<sup>TM</sup>（合成モノフィラメント，吸収性）、Surgilon<sup>TM</sup>（編組ナイロン，非吸収性）、Ti-Cron<sup>TM</sup>（コーティングされた，編組ポリエステル，非吸収性）、Surgidac<sup>TM</sup>（コーティングされた，編組ポリエステル，非吸収性）、SoftSilk<sup>TM</sup>（コーティングされた，編組シルク，非吸収性）、Dermalon<sup>TM</sup>（ナイロンモノフィラメント，非吸収性）、Monosof<sup>TM</sup>（ナイロンモノフィラメント，非吸収性）、Novafil<sup>TM</sup>（ポリブタエステルモノフィラメント，非吸収性）、Vascufil<sup>TM</sup>（コーティングされたポリブタエステルモノフィラメント，非吸収性）、Surgilene<sup>TM</sup>（ポリプロピレンモノフィラメント，非吸収性）、Surgipro<sup>TM</sup>（ポリプロピレンモノフィラメント，非吸収性）、Flexon<sup>TM</sup>（ステンレス鋼モノフィラメント，非吸収性）、SURG合金<sup>TM</sup>注射針、および、SURG合金<sup>TM</sup>Optivis<sup>TM</sup>注射針；

20

30

以下のサージカル・ダイナミクス（Surgical Dynamics，Inc.，ノースヘブン，コネチカット州）製品：S\* D\* Sorb<sup>TM</sup>（縫合材アンカー）、AnchorSew<sup>TM</sup>（縫合材アンカー）、S\* D\* Sorb E-Z Tac<sup>TM</sup>（生物学的に吸収性のインプラントw/o縫合材）、S\* D\* Sorb Meniscal Staplar<sup>TM</sup>（生物学的に吸収性のリベアインプラントを運搬）、Ray Threaded Fusion Cage<sup>TM</sup>（針）、Aline<sup>TM</sup>（子宮頸部平板固定システム）、SecureStrand<sup>TM</sup>（脊髄再生ケーブル）、および、Spiral Radius 90D<sup>TM</sup>（脊髄ロッドシステム）；

40

以下のジンマー（Zimmer，ワルソー，インディアナ州）製品：VerSys<sup>TM</sup>接合システム（股関節用システム）、VerSys Heritage<sup>TM</sup>股関節接合システム（股関節用システム）、VerSys<sup>TM</sup>LD/Fx接合システム（股関節用システム）、CPT<sup>TM</sup>股関節接合システム（股関節用システム）、VerSys<sup>TM</sup>接合修正/突起（Calcar）接合システム（股関節用システム）、Mayo<sup>TM</sup>股関節多孔質ステム（股関節用システム）、VerSys<sup>TM</sup>ピース状ミッドコート多孔質ステム（股関節用システム）、VerSys<sup>TM</sup>ピース状フルコート+多孔質ステム（股関節用システム）、VerSys<sup>TM</sup>繊維金属ミッドコート多孔質ステム（股関節用システム）、および、VerSys<sup>TM</sup>繊維金属テーバー多孔質ステム（股関節用システム）、VerSys<sup>TM</sup>

50

LD / p x プレスフィット ( 股関節用システム )、Ver Sys<sup>T M</sup> 接合修正 / 突起修正システム ( 股関節用システム )、ZMR<sup>T M</sup> 股関節修正システム ( 股関節用システム )、Trilogy<sup>T M</sup> カップ股臼 ( カップ股関節用システム )、ZCA<sup>T M</sup> カップ股臼 ( カップ股関節用システム )、Longevity<sup>T M</sup> ポリエチレン ( 股関節用システム )、Calcicoat<sup>T M</sup> コーティング ( 股関節用システム )、NexGen<sup>T M</sup> インプラント ( ひざ用システム )、NexGen<sup>T M</sup> インストゥルメンツ ( ひざ用システム )、NexGen<sup>T M</sup> 修正インストゥルメンツ ( ひざ用システム )、IM<sup>T M</sup> インストゥルメンツ ( ひざ用システム )、MICRO - MILL<sup>T M</sup> 5 - イン - I インストゥルメンツ ( ひざ用システム )、Multi - Reference<sup>T M</sup> 4 - イン - 1 ( ひざ用システム )、V - STAT<sup>T M</sup> インストゥルメンツ ( ひざ用システム )、Coonrad / Morrey<sup>T M</sup> ( ひじ

10

)、Bigliani / Flatow<sup>T M</sup> 肩、Cable Ready<sup>T M</sup> ケーブル ( グリップ用システム )、Colla Graft<sup>T M</sup> 骨グラフトマトリックス、Herbert<sup>T M</sup> ボーンスクリュー、M / DN<sup>T M</sup> 骨髄内固定、Mini Magna - Fix<sup>T M</sup> スクリュー固定、Magna - Fix<sup>T M</sup> スクリュー固定、Periarticular<sup>T M</sup> 平板固定システム、Versa - Fix<sup>T M</sup> ( 大腿固定システム )、Versa - Fix II<sup>T M</sup> ( 大腿固定システム )、および、Trabecular<sup>T M</sup> メタル ; および、

20

以下のアルザ・テクノロジーズ ( ALZA Corporation, マウンテンビュー, カリフォルニア州 ) 製品 : DUROS ( R ) インプラント、OROS<sup>T M</sup> 浸透性、D - TRANS<sup>T M</sup> 経皮、STEALTH<sup>T M</sup> リポゾーム性、E - TRANS<sup>T M</sup> 電気輸送、Macroflux<sup>T M</sup>、および、ALZAMER デポ ;

同様に、以下で説明されているもの : Stuart, M., " Technology Strategies, Stent and Deliver, " Start - Up, Windhover's Review of Emerging Medical Ventures, 34 ~ 38 頁, 2000 年 6 月 ) ; van der Giessen, Willem J. 等, " Marked Inflammatory Sequelae to Implantation of Biodegradable and Non biodegradable Polymers in Porcine Coronary Arteries, " Circulation. 第 94 巻, 7 号, 1690 ~ 1697 頁 ( 1996 年 10 月 1 日 ) ; Gunn, J. 等, " Stent Coatings and local drug delivery, " European Heart Journal, 20, 1693 ~ 1700 頁 ( 1999 年 ) ;

30

欧州特許出願 : 01301671、00127666、99302918、95308988、95306529、95302858、94115691、99933575、94922724、97933150、95308988、91309923、91906591、および、112119841 ;

PCT 公報 : WO00 / 187372、WO00 / 170295、WO00 / 145862、WO00 / 143743、WO00 / 044357、WO00 / 009672、WO99 / 03517、WO99 / 00071、WO98 / 58680、WO98 / 34669、WO98 / 23244、および、WO97 / 49434 ;

米国特許出願番号 061568、346263、346975、325198、797743、815104、538301、430028、306785、および、429459 ; および、

40

米国特許番号 6,325,825、6,325,790、6,322,534、6,315,708、6,293,959、6,289,568、6,273,913、6,270,525、6,270,521、6,267,783、6,267,777、6,264,687、6,258,116、6,254,612、6,245,100、6,241,746、6,238,409、6,214,036、6,210,407、6,210,406、6,210,362、6,203,507、6,198,974、6,190,403、6,190,393、6,171,277、6,171,275、6,165,164、6,162,243、6,140,127、6,134,463、6,1

50

2 6 , 6 5 0、 6 , 1 2 3 , 6 9 9、 6 , 1 2 0 , 4 7 6、 6 , 1 2 0 , 4 5 7、 6 , 1  
 0 2 , 8 9 1、 6 , 0 9 6 , 0 1 2、 6 , 0 9 0 , 1 0 4、 6 , 0 6 8 , 6 4 4、 6 , 0  
 6 6 , 1 2 5、 6 , 0 6 4 , 9 0 5、 6 , 0 6 3 , 1 1 1、 6 , 0 6 3 , 0 8 0、 6 , 0  
 3 9 , 7 2 1、 6 , 0 3 9 , 6 9 9、 6 , 0 3 6 , 6 7 0、 6 , 0 3 3 , 3 9 3、 6 , 0  
 3 3 , 3 8 0、 6 , 0 2 7 , 4 7 3、 6 , 0 1 9 , 7 7 8、 6 , 0 1 7 , 3 6 3、 6 , 0  
 0 1 , 0 7 8、 5 , 9 9 7 , 5 7 0、 5 , 9 8 0 , 5 5 3、 5 , 9 7 1 , 9 5 5、 5 , 9  
 6 8 , 0 7 0、 5 , 9 6 4 , 7 5 7、 5 , 9 4 8 , 4 8 9、 5 , 9 4 8 , 1 9 1、 5 , 9  
 4 4 , 7 3 5、 5 , 9 4 4 , 6 9 1、 5 , 9 3 8 , 6 8 2、 5 , 9 3 8 , 6 0 3、 5 , 9  
 2 8 , 1 8 6、 5 , 9 2 5 , 3 0 1、 5 , 9 1 6 , 1 5 8、 5 , 9 1 1 , 7 3 2、 5 , 9  
 0 8 , 4 0 3、 5 , 9 0 2 , 2 8 2、 5 , 8 9 7 , 5 3 6、 5 , 8 9 7 , 5 2 9、 5 , 8  
 9 7 , 4 9 7、 5 , 8 9 5 , 4 0 6、 5 , 8 9 3 , 8 8 5、 5 , 8 9 1 , 1 0 8、 5 , 8  
 9 1 , 0 8 2、 5 , 8 8 2 , 3 4 7、 5 , 8 8 2 , 3 3 5、 5 , 8 7 9 , 2 8 2、 RE 3  
 6 , 1 0 4、 5 , 8 6 3 , 2 8 5、 5 , 8 5 3 , 3 9 3、 5 , 8 5 3 , 3 8 9、 5 , 8 5  
 1 , 4 6 4、 5 , 8 4 6 , 2 4 6、 5 , 8 4 6 , 1 9 9、 5 , 8 4 3 , 3 5 6、 5 , 8 4  
 3 , 0 7 6、 5 , 8 3 6 , 9 5 2、 5 , 8 3 6 , 8 7 5、 5 , 8 3 3 , 6 5 9、 5 , 8 3  
 0 , 1 8 9、 5 , 8 2 7 , 2 7 8、 5 , 8 2 4 , 1 7 3、 5 , 8 2 3 , 9 9 6、 5 , 8 2  
 0 , 6 1 3、 5 , 8 2 0 , 5 9 4、 5 , 8 1 1 , 8 1 4、 5 , 8 1 0 , 8 7 4、 5 , 8 1  
 0 , 7 8 5、 5 , 8 0 7 , 3 9 1、 5 , 8 0 7 , 3 5 0、 5 , 8 0 7 , 3 3 1、 5 , 8 0  
 3 , 0 8 3、 5 , 8 0 0 , 3 9 9、 5 , 7 9 7 , 9 4 8、 5 , 7 9 7 , 8 6 8、 5 , 7 9  
 5 , 3 2 2、 5 , 7 9 2 , 4 1 5、 5 , 7 9 2 , 3 0 0、 5 , 7 8 5 , 6 7 8、 5 , 7 8  
 3 , 2 2 7、 5 , 7 8 2 , 8 1 7、 5 , 7 8 2 , 2 3 9、 5 , 7 7 9 , 7 3 1、 5 , 7 7  
 9 , 7 3 0、 5 , 7 7 6 , 1 4 0、 5 , 7 7 2 , 5 9 0、 5 , 7 6 9 , 8 2 9、 5 , 7 5  
 9 , 1 7 9、 5 , 7 5 9 , 1 7 2、 5 , 7 4 6 , 7 6 4、 5 , 7 4 1 , 3 2 6、 5 , 7 4  
 1 , 3 2 4、 5 , 7 3 8 , 6 6 7、 5 , 7 3 6 , 0 9 4、 5 , 7 3 6 , 0 8 5、 5 , 7 3  
 5 , 8 3 1、 5 , 7 3 3 , 4 0 0、 5 , 7 3 3 , 2 9 9、 5 , 7 2 8 , 1 0 4、 5 , 7 2  
 8 , 0 7 9、 5 , 7 2 8 , 0 6 8、 5 , 7 2 0 , 7 7 5、 5 , 7 1 6 , 5 7 2、 5 , 7 1  
 3 , 8 7 6、 5 , 7 1 3 , 8 5 1、 5 , 7 1 3 , 8 4 9、 5 , 7 1 1 , 9 0 9、 5 , 7 0  
 9 , 6 5 3、 5 , 7 0 2 , 4 1 0、 5 , 7 0 0 , 2 4 2、 5 , 6 9 3 , 0 2 1、 5 , 6 9  
 0 , 6 4 5、 5 , 6 8 8 , 2 4 9、 5 , 6 8 3 , 3 6 8、 5 , 6 8 1 , 3 4 3、 5 , 6 7  
 4 , 1 9 8、 5 , 6 7 4 , 1 9 7、 5 , 6 6 9 , 8 8 0、 5 , 6 6 2 , 6 2 2、 5 , 6 5  
 8 , 2 6 3、 5 , 6 5 8 , 2 6 2、 5 , 6 5 3 , 7 3 6、 5 , 6 4 5 , 5 6 2、 5 , 6 4  
 3 , 2 7 9、 5 , 6 3 4 , 9 0 2、 5 , 6 3 2 , 7 6 3、 5 , 6 3 2 , 7 6 0、 5 , 6 2  
 8 , 3 1 3、 5 , 6 2 6 , 6 0 4、 5 , 6 2 6 , 1 3 6、 5 , 6 2 4 , 4 5 0、 5 , 6 2  
 0 , 6 4 9、 5 , 6 1 3 , 9 7 9、 5 , 6 1 3 , 9 4 8、 5 , 6 1 1 , 8 1 2、 5 , 6 0  
 7 , 4 2 2、 5 , 6 0 7 , 4 0 6、 5 , 6 0 1 , 5 3 9、 5 , 5 9 9 , 3 1 9、 5 , 5 9  
 9 , 3 1 0、 5 , 5 9 8 , 8 4 4、 5 , 5 9 3 , 4 1 2、 5 , 5 9 1 , 1 4 2、 5 , 5 8  
 8 , 9 6 1、 5 , 5 7 1 , 0 7 3、 5 , 5 6 9 , 2 2 0、 5 , 5 6 9 , 2 0 2、 5 , 5 6  
 9 , 1 9 9、 5 , 5 6 2 , 6 3 2、 5 , 5 6 2 , 6 3 1、 5 , 5 4 9 , 5 8 0、 5 , 5 4  
 9 , 1 1 9、 5 , 5 4 2 , 9 3 8、 5 , 5 3 8 , 5 1 0、 5 , 5 3 8 , 5 0 5、 5 , 5 3  
 3 , 9 6 9、 5 , 5 3 1 , 6 9 0、 5 , 5 2 0 , 6 5 5、 5 , 5 1 4 , 2 3 6、 5 , 5 1  
 4 , 1 0 8、 5 , 5 0 7 , 7 3 1、 5 , 5 0 7 , 7 2 6、 5 , 5 0 5 , 7 0 0、 5 , 5 0  
 1 , 3 4 1、 5 , 4 9 7 , 7 8 5、 5 , 4 9 7 , 6 0 1、 5 , 4 9 0 , 8 3 8、 5 , 4 8  
 9 , 2 7 0、 5 , 4 8 7 , 7 2 9、 5 , 4 8 0 , 3 9 2、 6 , 3 2 5 , 8 0 0、 6 , 3 1  
 2 , 4 0 4、 6 , 2 6 4 , 6 2 4、 6 , 2 3 8 , 4 0 2、 6 , 1 7 4 , 3 2 8、 6 , 1 6  
 5 , 1 2 7、 6 , 1 5 2 , 9 1 0、 6 , 1 4 6 , 3 8 9、 6 , 1 3 6 , 0 0 6、 6 , 1 2  
 0 , 4 5 4、 6 , 1 1 0 , 1 9 2、 6 , 0 9 6 , 0 0 9、 6 , 0 8 3 , 2 2 2、 6 , 0 7  
 1 , 3 0 8、 6 , 0 4 8 , 3 5 6、 6 , 0 4 2 , 5 7 7、 6 , 0 3 3 , 3 8 1、 6 , 0 3  
 2 , 0 6 1、 6 , 0 1 3 , 0 5 5、 6 , 0 1 0 , 4 8 0、 6 , 0 0 7 , 5 2 2、 5 , 9 6  
 8 , 0 9 2、 5 , 9 6 7 , 9 8 4、 5 , 9 5 7 , 9 4 1、 5 , 9 5 7 , 8 6 3、 5 , 9 5  
 4 , 7 4 0、 5 , 9 5 4 , 6 9 3、 5 , 9 3 8 , 6 4 5、 5 , 9 3 1 , 8 1 2、 5 , 9 2

10

20

30

40

50

8 , 2 4 7、 5 , 9 2 8 , 2 0 8、 5 , 9 2 1 , 9 7 1、 5 , 9 2 1 , 9 5 2、 5 , 9 1  
 9 , 1 6 4、 5 , 9 1 9 , 1 4 5、 5 , 8 6 8 , 7 1 9、 5 , 8 6 5 , 8 0 0、 5 , 8 6  
 0 , 9 7 4、 5 , 8 5 7 , 9 9 8、 5 , 8 4 3 , 0 8 9、 5 , 8 4 2 , 9 9 4、 5 , 8 3  
 6 , 9 5 1、 5 , 8 3 3 , 6 8 8、 5 , 8 2 7 , 3 1 3、 5 , 8 2 7 , 2 2 9、 5 , 8 0  
 0 , 3 9 1、 5 , 7 9 2 , 1 0 5、 5 , 7 6 6 , 2 3 7、 5 , 7 6 6 , 2 0 1、 5 , 7 5  
 9 , 1 7 5、 5 , 7 5 5 , 7 2 2、 5 , 7 5 5 , 6 8 5、 5 , 7 4 6 , 7 4 5、 5 , 7 1  
 5 , 8 3 2、 5 , 7 1 5 , 8 2 5、 5 , 7 0 4 , 9 1 3、 5 , 7 0 2 , 4 1 8、 5 , 6 9  
 7 , 9 0 6、 5 , 6 9 3 , 0 8 6、 5 , 6 9 3 , 0 1 4、 5 , 6 8 5 , 8 4 7、 5 , 6 8  
 3 , 4 4 8、 5 , 6 8 1 , 2 7 4、 5 , 6 6 5 , 1 1 5、 5 , 6 5 6 , 0 3 0、 5 , 6 3  
 7 , 0 8 6、 5 , 6 0 7 , 3 9 4、 5 , 5 9 9 , 3 2 4、 5 , 5 9 9 , 2 9 8、 5 , 5 9 10  
 7 , 3 7 7、 5 , 5 7 8 , 0 1 8、 5 , 5 6 2 , 6 1 9、 5 , 5 4 5 , 1 3 5、 5 , 5 4  
 4 , 6 6 0、 5 , 5 1 4 , 1 1 2、 5 , 5 1 2 , 0 5 1、 5 , 5 0 1 , 6 6 8、 5 , 4 8  
 9 , 2 7 1、 6 , 3 1 9 , 2 8 7、 6 , 2 8 7 , 2 7 8、 6 , 2 2 1 , 0 6 4、 6 , 1 1  
 3 , 6 1 3、 5 , 9 8 4 , 9 0 3、 5 , 9 1 0 , 1 3 2、 5 , 8 0 0 , 5 1 5、 5 , 7 9  
 7 , 8 7 8、 5 , 7 6 9 , 7 8 6、 5 , 6 3 0 , 8 0 2、 5 , 4 9 2 , 5 3 2、 5 , 3 2  
 2 , 5 1 8、 5 , 2 7 9 , 5 6 3、 5 , 2 1 3 , 1 1 5、 5 , 1 5 6 , 5 9 7、 5 , 1 3  
 5 , 5 2 5、 5 , 0 0 7 , 9 0 2、 4 , 9 9 4 , 0 3 6、 4 , 9 8 1 , 4 7 5、 4 , 9 5  
 1 , 6 8 6、 4 , 9 2 9 , 2 4 3、 4 , 9 1 7 , 6 6 8、 4 , 8 7 1 , 3 5 6、 6 , 3 2  
 2 , 5 8 2、 6 , 3 1 9 , 4 4 5、 6 , 3 0 9 , 2 0 2、 6 , 2 9 3 , 9 6 1、 6 , 2 5  
 4 , 6 1 6、 6 , 2 0 6 , 6 7 7、 6 , 2 0 5 , 7 4 8、 6 , 1 7 8 , 6 2 2、 6 , 1 5 20  
 6 , 0 5 6、 6 , 1 2 8 , 8 1 6、 6 , 1 2 0 , 5 2 7、 6 , 1 0 5 , 3 3 9、 6 , 0 8  
 1 , 9 8 1、 6 , 0 7 6 , 6 5 9、 6 , 0 5 8 , 8 2 1、 6 , 0 4 5 , 5 7 3、 6 , 0 3  
 5 , 9 1 6、 6 , 0 3 5 , 7 5 1、 6 , 0 2 9 , 8 0 5、 6 , 0 2 4 , 7 5 7、 6 , 0 2  
 2 , 3 6 0、 6 , 0 1 9 , 7 6 8、 6 , 0 1 5 , 0 4 2、 6 , 0 0 1 , 1 2 1、 5 , 9 8  
 7 , 8 5 5、 5 , 9 7 5 , 8 7 6、 5 , 9 7 0 , 6 8 6、 5 , 9 5 6 , 9 2 7、 5 , 9 5  
 1 , 5 8 7、 R E 3 6 , 2 8 9、 5 , 9 2 4 , 5 6 1、 5 , 9 0 6 , 2 7 3、 5 , 8 9 4  
 , 9 2 1、 5 , 8 9 1 , 1 6 6、 5 , 8 8 7 , 7 0 6、 5 , 8 7 1 , 5 0 2、 5 , 8 7 1  
 , 4 9 0、 5 , 8 5 5 , 1 5 6、 5 , 8 5 3 , 4 2 3、 5 , 8 4 3 , 5 7 4、 5 , 8 4 3  
 , 0 8 7、 5 , 8 3 3 , 0 5 5、 5 , 8 1 4 , 0 6 9、 5 , 8 1 3 , 3 0 3、 5 , 7 9 2  
 , 1 8 1、 5 , 7 8 8 , 0 6 3、 5 , 7 8 8 , 0 6 2、 5 , 7 7 6 , 1 5 0、 5 , 7 4 9 30  
 , 8 9 8、 5 , 7 3 2 , 8 1 6、 5 , 7 2 8 , 1 3 5、 5 , 7 0 9 , 0 6 7、 5 , 7 0 4  
 , 4 6 9、 5 , 6 9 5 , 1 3 8、 5 , 6 9 2 , 6 0 2、 5 , 6 8 3 , 4 1 6、 5 , 6 8 1  
 , 3 5 1、 5 , 6 7 5 , 9 6 1、 5 , 6 6 9 , 9 3 5、 5 , 6 6 7 , 1 5 5、 5 , 6 5 5  
 , 6 5 2、 5 , 6 2 8 , 3 9 5、 5 , 6 2 3 , 8 1 0、 5 , 6 0 1 , 1 8 5、 5 , 5 7 1  
 , 4 6 9、 5 , 5 5 5 , 9 7 6、 5 , 5 4 5 , 1 8 0、 5 , 5 2 9 , 1 7 5、 5 , 5 0 0  
 , 9 9 1、 5 , 4 9 5 , 4 2 0、 5 , 4 9 1 , 9 5 5、 5 , 4 9 1 , 9 5 4、 5 , 4 8 7  
 , 2 1 6、 5 , 4 8 7 , 2 1 2、 5 , 4 8 6 , 1 9 7、 5 , 4 8 5 , 6 6 8、 5 , 4 7 7  
 , 6 0 9、 5 , 4 7 3 , 8 1 0、 5 , 4 0 9 , 4 9 9、 5 , 3 6 4 , 4 1 0、 5 , 3 5 8  
 , 6 2 4、 5 , 3 4 4 , 0 0 5、 5 , 3 4 1 , 9 2 2、 5 , 3 0 6 , 2 8 0、 5 , 2 8 4  
 , 2 4 0、 5 , 2 7 1 , 4 9 5、 5 , 2 5 4 , 1 2 6、 5 , 2 4 2 , 4 5 8、 5 , 2 3 6 40  
 , 0 8 3、 5 , 2 3 4 , 4 4 9、 5 , 2 3 0 , 4 2 4、 5 , 2 2 6 , 5 3 5、 5 , 2 2 4  
 , 9 4 8、 5 , 2 1 3 , 2 1 0、 5 , 1 9 9 , 5 6 1、 5 , 1 8 8 , 6 3 6、 5 , 1 7 9  
 , 8 1 8、 5 , 1 7 8 , 6 2 9、 5 , 1 7 1 , 2 5 1、 5 , 1 6 5 , 2 1 7、 5 , 1 6 0  
 , 3 3 9、 5 , 1 4 7 , 3 8 3、 5 , 1 0 2 , 4 2 0、 5 , 1 0 0 , 4 3 3、 5 , 0 9 9  
 , 9 9 4、 5 , 0 8 9 , 0 1 3、 5 , 0 8 9 , 0 1 2、 5 , 0 8 0 , 6 6 7、 5 , 0 5 6  
 , 6 5 8、 5 , 0 5 2 , 5 5 1、 5 , 0 0 7 , 9 2 2、 4 , 9 9 4 , 0 7 4、 4 , 9 6 7  
 , 9 0 2、 4 , 9 6 1 , 4 9 8、 4 , 8 9 6 , 7 6 7、 4 , 5 7 2 , 3 6 3、 4 , 5 5 5  
 , 0 1 6、 4 , 5 4 9 , 6 4 9、 4 , 5 3 3 , 0 4 1、 4 , 4 9 1 , 2 1 8、 4 , 4 8 3  
 , 4 3 7、 4 , 4 2 4 , 8 9 8、 4 , 4 1 2 , 6 1 4、 D 2 6 0 , 9 5 5、 4 , 2 5 3 ,  
 5 6 3、 4 , 2 4 9 , 6 5 6、 4 , 1 2 7 , 1 3 3、 D 2 4 5 , 0 6 9、 3 , 9 7 2 , 4 50

18、3、963、031、3、951、261、3、949、756、3、943、9  
 33、3、942、532、3、939、969、6、270、518、6、213、9  
 40、6、203、564、6、191、236、6、138、440、6、135、3  
 85、6、074、409、6、053、086、6、016、905、6、015、4  
 27、6、011、121、5、988、367、5、961、538、5、954、7  
 48、5、948、001、5、948、000、5、944、739、5、944、7  
 24、5、939、191、5、925、065、5、910、148、5、906、6  
 24、5、904、704、5、904、692、5、903、966、5、891、2  
 47、5、891、167、5、889、075、5、865、836、5、860、5  
 17、5、851、219、5、814、051、5、810、852、5、800、4  
 47、5、782、864、5、755、729、5、746、311、5、741、2  
 78、5、725、557、5、722、991、5、709、694、5、709、6  
 92、5、707、391、5、701、664、5、695、879、5、683、4  
 18、5、669、490、5、667、528、5、662、682、5、662、6  
 63、5、649、962、5、645、553、5、643、628、5、639、5  
 06、5、615、766、5、608、962、5、584、860、5、584、8  
 57、5、573、542、5、569、302、5、568、746、5、566、8  
 22、5、566、821、5、562、685、5、560、477、5、554、1  
 71、5、549、907、5、540、717、5、531、763、5、527、3  
 23、5、520、702、5、520、084、5、514、159、5、507、7  
 9  
 8、5、507、777、5、503、266、5、494、620、5、480、41  
 1、5、480、403、5、462、558、5、462、543、5、460、26  
 3、5、456、697、5、456、696、5、442、896、5、435、43  
 8、5、425、746、5、425、445、5、423、859、5、417、03  
 6、5、411、523、5、405、358、5、403、345、5、403、33  
 1、5、394、971、5、391、176、5、386、908、5、383、90  
 5、5、383、902、5、383、387、5、376、101、D353、672  
 、5、368、599、D353、002、5、359、831、5、358、511、  
 5、354、298、5、353、922、5、350、373、5、349、044、  
 5、335、783、5、335、775、5、330、442、5、325、975、  
 5、318、577、5、318、575、5、314、433、5、312、437、  
 5、310、348、5、306、290、5、306、289、5、306、288、  
 5、294、389、5、282、832、5、282、533、5、280、674、  
 5、279、783、5、275、618、5、269、807、5、261、886、  
 5、261、210、5、259、846、5、259、845、5、249、672、  
 5、246、104、5、226、912、5、225、485、5、217、772、  
 5、217、486、5、217、485、5、207、679、D334、860、5  
 、197、597、5、192、303、D333、401、D333、400、5、1  
 81、923、5、178、277、5、174、087、5、168、619、5、1  
 63、946、5、156、615、5、154、283、5、139、514、5、1  
 33、738、5、133、723、5、131、534、5、131、131、5、1  
 29、511、5、123、911、5、121、836、5、116、358、5、1  
 02、418、5、099、676、5、092、455、5、089、011、5、0  
 89、010、5、087、263、5、084、063、5、084、058、5、0  
 78、730、5、067、959、5、059、213、5、059、212、5、0  
 51、107、5、046、513、5、046、350、5、037、429、5、0  
 24、322、5、019、093、5、002、550、4、984、941、4、9  
 68、315、4、946、468、4、932、963、4、899、743、および  
 、4、898、156；

10

20

30

40

50

これらはそれぞれ、参照によりその全体が開示に含まれる。

【0250】

本発明のポリマーを含むポリマー薬物運搬システムは、様々な医療用デバイスの設計に基づき異なる幾何学的形状を有するフィルム、コーティング、マイクロスフェアおよびファイバーを得るために、ペーストまたは溶液キャストに容易に加工することができ、また、圧縮成形および押し出しによって加工することもできる。一実施形態において、例えば本ポリマーでカバーリングを成形することによって、ポリマーを、医療用デバイス上にコーティングまたは塗布することができる。他の実施形態において、本ポリマーを、例えばインプラントのような医療用デバイスに成形することができる。

【0251】

本発明の一実施形態において、官能基または活性物質を含むポリマーを用いて、カバーリングを形成してもよく、このようなカバーリングは、例えば、医療用デバイスを部分的または完全に覆っている、および/または取り囲むコーティングまたはさやである。このようなカバーリングは、本医療用デバイスの一部のみを被覆してもよいし、または、医療用デバイスを完全に被覆してもよい。カバーリングは、別個の部分に分割されていてもよいし、または、数種のより小さいカバーリングが本医療用デバイス上に存在してもよい。

【0252】

本発明の一実施形態において、ポリマーが、本医療用デバイスまたはそれらの部分を取り囲んでいてもよく、コーティング、層、フィルムの形状、およびそれらを組み合わせた形状を有していてもよい。本ポリマーは、固体状または半固体（例えばゲル）状であってもよい。

【0253】

一実施形態において、本ポリマーは、本医療用デバイスの全部または部分を覆うさや、ラップ、チューブまたはカフの形状であってもよい。

【0254】

本ポリマーは、硬質、半硬質または非硬質であってもよい。

【0255】

一実施形態において、ポリマーのコーティング厚さは、約100nm～約1cm、例えば約1μm～約1mmである。しかしながら、ある種の完全に多孔質なインプラントでは、体内に配置した際に、骨またはその他の組織の近位のそれら表面においてより長期にわたる作用が得られるために有利である場合もあり、この作用は、デバイスの隙間を（ある種の場合においては薄いコーティングで）完全に充填するコーティングによって可能になる。

【0256】

一実施形態において、ポリマーコーティングは、マイクロスフェアで構成される。ある種の場合において、マイクロスフェア製剤の直径が、ポリマーコーティングにより典型的には（ただし必ずではない）10ミクロン未満にすることが好ましい場合があり、このようなコーティングは、体内に配置する前に医療用デバイスの表面に塗布することができる。滅菌した液体を用いてデバイスをコーティングし、このようなマイクロスフェアを数分～数週間接着させてもよく、コーティングされていない医療用デバイスに、コーティングされたデバイスと同じ、または類似した治療上の利点を持たせることができる。

【0257】

本発明のポリマー、化合物および/または組成物は、当業界既知のあらゆる手段によって医療用インプラントに塗布またはコーティングすることができ、このような手段としては、これらに限定されないが、以下が挙げられる：溶媒方法、例えば浸漬およびスプレー乾燥、および、非溶媒方法、例えば化学蒸着法、押し出しコーティング、共有結合グラフト化、または、本発明の溶融ポリマー、化合物および/または組成物への浸漬。製造方法は、ポリマー、化合物および組成物、ならびに/または、医療用インプラントに応じて様々である。医療用インプラントは、同一または異なる本発明のポリマー、化合物および/または組成物からなる1またはそれ以上の層から形成してもよいし、または、同一または

10

20

30

40

50

異なる本発明のポリマー、化合物および/または組成物からなる1またはそれ以上の層でコーティングされてもよい。

【0258】

その他の例において、末梢神経系への傷害またはダメージの治療に用いるためのメンブレンまたはチューブ状の医療用インプラント上に、または、神経の成長または骨の成長を促進するようにドリルで穴を開けられた、またはあるいは形成された経路を含む固体組成物または発泡組成物のブロック状の医療用インプラント上に、本発明のポリマー、化合物および/または組成物をコーティングすることができる。上記の例において、ディスク、メンブレン、チューブまたはブロックの生物学的な侵食により、ポリマーまたは組成物内で誘導された活性物質が生じる、または、ポリマーまたは組成物内で誘導された活性物質

10

【0259】

一実施形態において、本ポリマーは、デバイスに形成される。本発明のポリマー、化合物および/または組成物は、当業界既知のあらゆる手段によって医療用デバイスに形成することができる。このような手段としては、これらに限定されないが、成形（例えば圧縮またはブロー成形）、および、押し出しが挙げられる。本医療用デバイスは、同一または異なる本発明のポリマー、化合物および/または組成物の1種またはそれ以上から形成することができる。

【0260】

本発明のポリマー、化合物および/または組成物を成形することができる、すなわち様々な形状、幾何学的配置、構造および立体配置に物理的に成形することができる、このような形状、幾何学的配置、構造および立体配置としては、これらに限定されないが、フィルム、ファイバー、ロッド、コイル、コークスクリュー、フック、コーン、ペレット、タブレット、チューブ（平滑または溝付き）、ディスク、メンブレン、微粒子、ナノ粒子、「バイオピュレット」（すなわち丸剤型）、シード（すなわち丸剤型 または標的化したシード）、同様に上記で特定された製品、特許および論文で説明されたものが挙げられ、この場合において、ある種の場合において、上記で特定された製品、特許および論文で説明されている医療用デバイスの機能的特徴と、同じ、類似した、またはまったく異なる機能的特徴を有する医療用インプラントを成形することを含む。上述の形状、幾何学的配置、構造および立体配置は、所望の用途または使用をさらに増やすような追加の特徴を含んでもよい。例えば、ロッド、コイルまたはコーン状の本発明のポリマー、化合物および/または組成物は、かえし（barb）を有していてもよく、それによって、注射針またはカニューレから挿入された際、または、体温まで温められた場合にかえしが跳ね起き、動き

20

30

【0261】

医療用インプラントのようなデバイスの形状、幾何学的配置、構造または立体配置は、デバイスの使用に応じて様々である。例えば、脊髄傷害または脳への震動の治療のために、本発明のポリマー、化合物および/または組成物を、硬膜または脳硬膜下に配置するためのディスク状の医療用インプラントに形成することができる。その他の例において、本発明のポリマー、化合物および/または組成物を、末梢神経系への傷害またはダメージの治療に用いるためのメンブレンまたはチューブ状の医療用インプラントに形成することができ、または、神経の成長または骨の成長を促進するようにドリルで穴を開けられた、またはあるいは成形された経路を含む、固体または発泡組成物のブロック状の医療用インプラントに形成することができる。その他の例において、ガン治療において、本発明のポリマー、化合物および/または組成物を、腫瘍切除部位へ挿入するため、または、腫瘍内に挿入するために、ペレット、マイクロスフェア、ロッド、メンブレン、ディスク、丸剤、フック、ロッドまたはコーン状の医療用インプラントに形成することができる（かえし有り、または無し）。上記の場合において、医療用インプラントの生物学的な侵食により、活性物質生じ得る、または生成し得る。

40

【0262】

50

本発明はまた、本発明の医療用インプラントの形状、幾何学的配置、構造または立体配置は、運搬または投与様式に応じて変化してもよく、医療用インプラントの治療作用を高めることができることも考慮する。例えば、本発明の医療用デバイスは、注射針に挿入して保存する場合は直線状ロッド状だが、医療用インプラントは套管針によって注射針から押し出される際に、コイル様になってもよいし、または、多様なコイルまたはコークスクリュウの形状に成形されてもよい。医療用インプラントの形状、幾何学的配置、構造または立体配置が変化するために、液圧または体の動きによる腫瘍または腫瘍切除部位からの排除を防ぐことができ、活性成分の全体量が多い場合は、それに依りて可能な限り小さい直径の注射針を用いることによって狭い領域に運搬することができる。

**【0263】**

本発明のポリマーは、形状記憶ポリマーの形状をとってもよく、この形状記憶ポリマーは、外部からの刺激に依りてその形状を変化させることができる刺激依り性材料である。これは通常、温度に依りる作用である。形状記憶は、材料の形態学に依りて、様々なプロセスパラメーターと組み合わせて様々である。従って、広範囲な様々なポリマー化学的性質を有する多くの材料が、形状記憶の依りを示し得る。例えば、A L e n d l e i n a n d S K e l c h , " S h a p e M e m o r y P o l y m e r s " , E n c y c l o p e d i a o f P o l y m e r S c i e n c e a n d T e c h n o l o g y , E d I I I ( 出版 : ジョーン・ワイリー & サンズ , ニューヨーク州 , 2003年 ) を参照。

**【0264】**

まず、通常、サンプルを高い転位温度で変形させ、この一時的な状態にサンプルが維持されるように、変形した形状に冷却することによって、材料をプログラミングすることができる。材料は長期間その状態のままであるが、プログラムされた転位温度より高温に再加熱されると、そのもとの未変形状態に依り戻りする。形状記憶材料はいずれもエラストマーである。それらは、物理的または化学的架橋プロセスのいずれかによって特定のネットワークポイントに依り結したネットワークに依り構成される分子構造を有する。このようなエラストマーは、相が不混和性の2タイプのポリマーブロックを含み、異なる $T_m$ または $T_g$ 値を有する。

**【0265】**

形状記憶作用は通常、転位範囲に依りわたる加熱チャンバーでの引張り試験と、どの程度寸法が依り変するかを依り観察することによって依り認識される。上限は、最も高い $T_m$ ブロックの融点である。周期的な実験によって、ポリマーが依りどれだけうまくそのもとの形状に依り復活するかが依り示される。

**【0266】**

形状記憶ポリマーの依り例としては、ハードおよびソフトセグメントを有するポリエステル-ウレタンが依り挙げられる。典型的なハードスイッチングセグメントは、ブタン-1,4-ジオールと、低い $T_g$ を有するMDI (結晶性のポリカプロラクトンブロックを除く) から依り製造される。ハード4G-MDIブロックの $T_m$ が依り上限温度である。その他のセグメント化したポリエーテル-ウレタンは、MDIを含むポリTHPおよびブタンジオールの依り一種である。ここで、ソフトポリ(THF)セグメントの分子量が依り重要であり、分子量が高すぎる依り場合、再生が依り困難になる依り可能性がある。メタクリレート基に依りキャップされており、低い $T_g$ の非晶質ビニル成分 (例えばポリブチルアクリレート) と依り共重合したポリカプロラクトンジオールベースの依り生依り分解性の形状記憶ポリマーが依り可能である。

**【0267】**

その他の依り組成物としては、ハードセグメント (例えばポリラクチド、グリコリド) と、ソフトセグメント (例えばポリTHFジオールまたはカプロラクトン-ジオール) を依り含むブロック依りコ依りポリエステル-エーテルが依り挙げられる。依りポリ無水物の依り結合が依り取り込まれて依りいても依りよいし、依りポリ無水物を依り作依り製するに依りホスゲン依り経路が依り用いられた依り場合、依り適切な依りアミン依り前依り駆依り体から依りカルバモイル依り塩依り化物と依りウレタン依り結合が依り同時に依り生成依りし依り得る。

**【0268】**

10

20

30

40

50

本発明の医療用デバイスの運搬または投与様式は、所望の適用に応じて様々なものが可能であり、当業界既知の様式、同様に、本発明で記載された様式が挙げられる。

【0269】

医療用インプラントそれ自体、または、医療用インプラントに塗布またはコーティングされる場合いずれかの、本ポリマー、化合物および/または組成物の厚さは、1またはそれ以上のファクター、例えば、ポリマー、化合物および/または組成物の物理的なおよび/または化学的特徴、医療用インプラントおよび/またはそれらの適用または使用に応じて様々である。

【0270】

例えば、冠状動脈ステントは、本発明のポリマー、化合物および/または組成物から形成してもよいし、または、本発明のポリマー、化合物および/または組成物を塗布してもよいし、または、本発明のポリマー、化合物および/または組成物で厚さ約30~50 $\mu$ m以下にコーティングしてもよく、一方、血管ステントは、本発明のポリマー、化合物および/または組成物を塗布してもよいし、または、本発明のポリマー、化合物および/または組成物で厚さ約100 $\mu$ m以下にコーティングしてもよく、薬物運搬デバイスは、本発明のポリマー、化合物および/または組成物を塗布してもよいし、または、本発明のポリマー、化合物および/または組成物で厚さ約5mm以下にコーティングしてもよい。その他の例において、バツカル(舌下)投与(例えば、頬の裏側、舌の下への配置)のための丸型フィルム/メンブレンは、直径~約10mm(1cm)、厚さ約0.5~2.0mmであり得る。

【0271】

本発明において、カバーリングは、数種の方法で医療用デバイスに貼り付けることができる。一実施形態において、本医療用デバイスの外側にカバーリングを設置し、ポリマーの本質的な特性(すなわち粘着性または接着力)によってデバイスに接着させてもよい。一実施形態において、カバーリングを本医療用デバイスに貼り付けるための接着剤が必要ないように、本医療用デバイス周辺に、きちんと、ぴったりと、または、ゆるくカバーリングをフィットさせることができる。他の実施形態において、生体適合性の接着剤によって本発明のカバーリングを本医療用デバイスに貼り付けてもよく、このような接着剤の特徴は当業者によって理解されている。

【0272】

本発明の他の実施形態において、カバーリングと医療用デバイスの両方の外部のデバイスによって、カバーリングを医療用デバイスに貼り付けてもよい。例えば、外部のクランプ、合せピンまたはその他の当業界で一般的に知られているデバイスによって、カバーリングを本医療用デバイスに貼り付けてもよい。また、カバーリングを医療用デバイスに貼り付けるのに用いられる外部の止めデバイスは、カバーリングの形状を保持するのに用いてもよい。外部の止めデバイスを、カバーリングの外側、カバーリングの内部(すなわちカバーリングと本医療用デバイスとの間)、または、カバーリングの外側と内部の両方を組み合わせて設置させることによって、本医療用デバイスに隣接するカバーリングを保持することができる。さらに他の実施形態において、ファスナーによって、カバーリングを本医療用デバイスに貼り付けてもよい。

【0273】

本発明のカバーリングのための外部固定デバイスを作製するのに用いることができる材料の非限定的な例としては、外科用鋼、ナイロン、ポリエチレン、および、それらの組み合わせが挙げられる。

【0274】

本発明の非限定的な例として、医療用デバイスは、ポリマーのさや状の第一のカバーリングで覆うことができ、これは順に、半硬質または硬質スリーブ状の外部の止めデバイスで覆うことができる。このような外部の止めデバイスは、金属、プラスチック、ポリマー状物体、または、それらの組み合わせで製造されてもよい。また、このような外部の止めデバイスは、ここで説明されている本発明に係るポリマーで形成してもよいし、本発明に

10

20

30

40

50

係るポリマーで覆ってもよいし、または、本発明に係るポリマーで含浸させてもよく、または、本発明に係る第一の治療用デバイスに存在する活性物質と同じ、またはそれとは異なる活性物質で覆ってもよいし、または、そのような活性物質で含浸させてもよい。また、外部の止めデバイスは、上述したような官能基を含むポリマーを含んでもよい。本発明の他の実施形態において、本発明に係るポリマーから形成される外部の止めデバイスは、第一のカバーリングについて上述したような形態のいずれかで、少なくとも1つの官能基および/または活性物質を含み得る。

【0275】

一実施形態において、例えば抗炎症剤、抗感染薬、消毒剤または増殖抑制剤のような活性物質を生成するポリマーを含むカフまたはスリーブが提供される。このようなカフは、もっぱら本ポリマーで製造してもよいし、または、本ポリマーでコーティングされている不活性物体で製造してもよい。このようなカフは、組織層に隣接していてもよいし、または、感染が最も起こりやすい部位へ確実に運搬するために組織層を貫通していてもよい。最も簡単な実施形態の型としては、本ポリマーで適切なデバイスの表面をコーティングし、それにより湿度および酵素が豊富な体の組織の環境内で、その期間中に遅い活性物質放出を可能にすることが挙げられる。

【0276】

好ましい実施形態において、本医療用デバイスは、活性物質を含むポリマー組成物でコーティングされており、このような活性物質としては、これらに限定されないが、以下が挙げられる：抗炎症剤、抗感染薬、消毒剤、および、増殖抑制剤または薬物。当業者であれば、特定の物理特性を有するポリマーおよびそれらの組成物を本発明において示されたガイドスを用いて開発することができる。いくつかの好ましい実施形態において、血管用医療用デバイスは、潤滑性特性を有するポリマーでさらにコーティングしてもよい。

【0277】

本発明のポリマー、化合物および/または組成物は、医療用デバイスに形成されるか、または医療用デバイスにコーティングされる前もしくはその間に、または、医療用デバイスのための特定のコーティングに形成される前に、もしくはその間に、その他の成分と化合または混合させてもよい。適切な添加剤の例としては、これらに限定されないが、以下が挙げられる：安定剤、機械的な安定剤、可塑剤、硬化剤、乳化剤、その他のポリマー、例えばその他の生体適合性で生分解性のポリマー（例えば、米国特許出願番号09/917,231およびPCT出願番号US/01/23740に記載の生体適合性で生分解性のポリ無水物、米国特許出願番号09/917,595およびPCT出願番号US/01/23748に記載の生体適合性で生分解性のポリアゾ化合物、米国特許出願番号09/917,194およびPCT出願番号US/01/23747に記載の生体適合性で生分解性のポリエステル、ポリチオエステルおよびポリアミド、これらはそれぞれ参照によりその全体が開示に含まれる）、放射線不透過性および/または放射線同位体材料（例えばホウ素、ヨウ素など）、坐剤、およびその他の診断薬または治療剤または薬物。

【0278】

加えられた成分は、本ポリマー、化合物および/または組成物そのもの、医療用インプラントそのもの安定性を高めることができ、および/または、診断または治療作用を高めることができる、および/または、診断活性を高めることができ、または、診断を可能にする。例えば、加えられた成分が診断薬または治療剤または薬物である場合、本ポリマーの生物学的な侵食により、活性物質が生成するだけでなく、診断薬または治療剤を放出させることができる。その他の例において、放射線不透過性材料を加えることによって、医療用インプラント（例えば、血管形成術、歯科用のアプリケーション、関節注射などでの）の挿入中および/またはその後、標的化された領域（例えば腫瘍部位、腫瘍）と、医療用インプラント（例えばカテーテル）の両方の可視化が可能になる。その他の例において、放射線不透過性材料はまた、中性子の捕獲によって生じる熱の生成によって、医療用インプラントの生物学的な侵食をコントロールおよび/または増強して、活性物質の生成をコントロールおよび/または増強することに用いてもよい。

## 【0279】

また、加えられた成分は、医療用インプラント（例えば炭素繊維）の機械的安定性を全体的に高めることもできる。用いられる添加剤のタイプは、様々なものが可能であり、望ましい特性および適用による。

## 【0280】

一実施形態において、医療用デバイスは、それぞれ独立して様々なリンカー基を有する、2種以上のモノマーまたはそれ以上のモノマーからなる治療的なコポリマーでコーティングされている。その他の好ましい実施形態において、本医療用デバイスは、少なくとも2種の治療用ポリマー（重合後に混合される）で構成される治療用ポリマー組成物でコーティングされている。

10

## 【0281】

一実施形態において、少なくとも1つの表面を有し、前記表面の全部または部分に第一のポリマーを含む医療用デバイスが提供され、このような医療用デバイスにおいて、本ポリマーは、生理学的条件下で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、1またはそれ以上の活性物質（例えば第一の活性物質および第二の活性物質）を形成することができる。第一および第二の活性物質は、同一でも異なってもよい。一実施形態において、第一および第二の活性物質は、ポリマー主鎖に取り込まれていてもよいし、または、例えばリンカーまたはスペーサー分子を介して、または、ポリマー主鎖に結合した化学基への直接的または間接的な化学結合によって主鎖に直接的に結合していてもよい；または、第二の活性物質は、ポリマーのポリマーマトリックス内に分散されていてもよいし、または、ポリマーに付加されていてもよく、一方、第一の活性物質は、ポリマー主鎖に取り込まれているか、または、例えばリンカーまたはスペーサー分子を介して、または、ポリマー主鎖に結合した化学基への直接的または間接的な化学結合によって主鎖に直接的に結合される；または、第一および第二の活性物質は、ポリマーのポリマーマトリックス内に分散されていてもよいし、または、ポリマーに付加されていてもよい。本ポリマーはまた、追加の活性物質（例えば第三の活性物質、第四の活性物質、第五の活性物質など）を含んでもよく、この場合、追加の活性物質は、本発明で説明されているように加水分解によってポリマーから放出される。例えば、追加の活性物質は、ポリマー主鎖に取り込ませてもよいし、または、例えばリンカーまたはスペーサー分子を介して主鎖に直接的に結合させてもよいし、また、ポリマー主鎖に結合した化学基への直接的または間接的な化学結合によって主鎖に結合させてもよい；または、ポリマーのポリマーマトリックス内に分散されていてもよいし、または、本発明で説明されているようにポリマーに付加されていてもよいし、または、その他の方法でポリマーに付加または連結させてもよく、このようにして、加水分解によって追加の活性物質をポリマーから解離させることができる。

20

30

## 【0282】

一実施形態において、少なくとも1つの表面を有する医療用デバイスが提供され、前記デバイスは、表面の全部または部分に2種以上のポリマー、例えば第一のポリマーおよび第二のポリマー（これらは同一でも異なってもよい）を含む。第一のポリマーは、生理学的環境で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、第一の活性物質を形成することができ、第二のポリマーは、生理学的環境で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、第二の活性物質を形成することができる。一実施形態において、本医療用デバイスは、少なくとも1種の活性物質を含むポリマーを含み、前記活性物質は、ポリマー主鎖に取り込まれている。第一および第二のポリマーはまた、1またはそれ以上の追加の活性物質を含んでもよく、このような追加の活性物質は、例えば、本発明で説明されているように、ポリマーに取り込まれている、結合している、付加されている、もしくは、ポリマー内に分散されているか、または、その他の方法でポリマーに付加または連結されており、このようにして、加水分解によって追加の活性物質をポリマーから解離させることができる。

40

## 【0283】

一実施形態において、本医療用デバイスは、表面の全部または部分に、2種以上のポリ

50

マー（例えば第一のポリマーおよび第二のポリマー）を含む少なくとも1つの表面を有する。これらポリマーは、同一でも異なってもよい。第一のポリマーは、生理学的環境で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、第一の活性物質を形成することができ、第二のポリマーは、生理学的環境で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、第二の活性物質を形成することができ、第一および第二の活性物質はインピボで化合して第三の活性物質を形成する。一実施形態において、本医療用デバイスは、少なくとも1種の活性物質を含むポリマーを含み、前記活性物質は、ポリマー主鎖に取り込まれている。第一および第二のポリマーは、1またはそれ以上の追加の活性物質を含んでもよく、このような追加の活性物質は、例えば、本発明で説明されているように、ポリマーに取り込まれている、結合している、付加されている、もしくは、ポリマー内に分散されているか、または、その他の方法でポリマーに付加または連結されており、このようにして、加水分解によって追加の活性物質をポリマーから解離させることができる。

10

## 【0284】

例えば、一実施形態において、本ポリマーは、適用または使用時に拡張、収縮または捩れを受けるステントのようなデバイスのためのコーティングとして用いられる。血管ステントの場合において、このようなポリマーコーティングの使用によって、炎症の発生率、および、その結果生じた、血管の閉塞（再狭窄）を起こす細胞の過剰な増殖を減少させることができる。一実施形態において、連結基は、8個の炭素原子を有するジカルボン酸炭化水素鎖である。

20

## 【0285】

一実施形態において、本医療用デバイスはステントである。本ステントは、本発明で説明されているステントのようなあらゆる適切なステントが可能である。適切なステントとしては、例えば、以下が挙げられる：冠状血管ステント、末梢血管ステント、尿道ステント、胆管ステント、その他の解剖学的なチューブの内腔を支持するのに用いられるステント、および、その他の医療および獣医学における治療に用いられるステント。

## 【0286】

一実施形態において、本デバイスは、少なくとも1つの表面を有するステントであり、前記表面の全部または部分に第一のポリマーを含み、本ポリマーは、生理学的条件下で、崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、活性物質を形成することができる。一実施形態において、本医療用デバイスは、少なくとも1種の活性物質を含むポリマーを含み、前記活性物質は、ポリマー主鎖に取り込まれている。本ステントは、本発明での使用に適したあらゆるステントが可能である。本ステントは、追加のポリマーおよび/または追加の活性物質（例えば第二の活性物質、第三の活性物質など）を含んでもよく、この場合、追加の活性物質は、例えば、本発明で説明されているように、ポリマーに取り込まれている、結合している、付加されている、もしくは、ポリマー内に分散されているか、または、その他の方法でポリマーに付加または連結されており、このようにして、加水分解によって追加の活性物質をポリマーから解離させることができる。本ステントは、インピボで化合して、新規の活性物質を形成する活性物質を含んでもよい。

30

## 【0287】

好ましい実施形態において、インプラント可能なステントは、治療用ポリマーでコーティングされている。インプラント可能なステントは、当業者周知の多くの材料で製造することができ、このような材料としては、これらに限定されないが、電解研磨された316Lステンレス鋼およびその他の金属性の合金、同様に、ポリマー材が挙げられる。好ましい実施形態において、ポリマーコーティングは、以下を示す：1)適切な湿潤性、および、コーティングしようとするステント表面への接着力、2)バルーンカテーテル上にクリンプされ、操作して体内に配置させ、次に、その位置で拡張させる際の、適切な柔軟性、3)コーティングまたはそれらの部分の早期の除去、または、ステントのインプラント中およびその後の（例えば、取り扱い、血液またはその他の体液の流れ、または、臓器またはレシピエントの体の動きによる）コーティングのくぼみまたはその他のダメー

40

50

ジを回避することができる適切な硬度、および、4)局所的または全身性の毒性を引き起こすことなく治療薬物レベルを予想可能な期間維持することができる、適切な分解速度。このような冠状、腎臓または胆管ステントとして用いられるデバイスについて、本ステントに塗布される好ましいコーティング、または、一連のコーティングの厚さは、好ましくは約100nm~約100μm、最も好ましくは約1μm~約30μmである。その他の医療用または獣医学的な用途で用いられるステントについて、コーティングまたは一連のコーティングの厚さは、好ましくは約100μm未満である。

【0288】

他の実施形態において、本治療用ポリマーは、インプラント可能な整形外科用デバイス（例えば股関節、ひざ、肩またはひじの置換、固定デバイス、または、その他の整形外科用途のためのデバイスなど）のためのコーティングとして用いられている。整形外科用および歯科用インプラントの場合において、このようなコーティングを、骨の強度を維持する、または、デバイスの骨への貫入を誘導するのに用いることができ、それにより、デバイスを安定化させる、および/または、痛みおよび炎症を減少させる、および/または、感染を減少させることができる。一実施形態において、連結基は、好ましくは、4、6、8または10個の炭素原子を有するジカルボン酸炭化水素鎖である。

10

【0289】

一実施形態において、本医療用デバイスは、整形外科用インプラント、例えば股関節、ひざおよび肩用インプラント、ならびに、内固定および外固定デバイス、ならびに、脊髄インプラントである。これらの整形外科用デバイスは、当業者周知の多種多様な材料で製造することができ、このような材料としては、これらに限定されないが、以下が挙げられる：電解研磨された316Lステンレス鋼、および、その他の金属合金、無機セラミック、例えばリン酸カルシウムおよびヒドロキシアパタイト、ヒトおよびその他の動物の死体の骨、骨の天然に存在する類似体および合成の類似体、生分解性ポリマーおよび非分解性ポリマー（例えばグリコール酸、乳酸およびカプロラク톤のポリマー、ならびに、それらのコポリマー）、および、上記の材料のブレンド。一実施形態において、整形外科用インプラントは、本発明の治療用ポリマーでコーティングされており、このようなポリマーコーティングは以下を示す：1)コーティングが湿潤し、多孔質スペースに浸透し、デバイスの露出表面にしみ渡るような、コーティングされるインプラントの表面への適切な湿潤性およびへの接着力、2)臨床医によって操作されて体内に配置され、体内の組織と接触させた際の適切な柔軟性、3)インプラントーション中およびその後の（例えば、取り扱い、血液またはその他の体液の流れ、または、臓器またはレシピエントの体の動きによる）コーティングまたはそれらの部分の早期の除去、または、コーティングのくぼみまたはその他のダメージを回避することができる適切な硬度、および、4)局所的または全身性の毒性を引き起こすことなく治療薬物レベルを予想可能な期間維持することができる、適切な分解速度。

20

30

【0290】

ポリマーを含む組成物を、骨折の固定のための整形外科用デバイス（例えばピンまたはスクリュー）をコーティングするのに用いることができ、それによってこれらのデバイスに関連する局所的な炎症および骨吸収を減少させることができる。芳香族ポリ無水物を含むフィルムもまた、整形外科用デバイスとして有用であり、骨折の治癒プロセスを高めることができると考えられている。

40

【0291】

一実施形態において、ポリマーは、縫合材、ステープルおよびその他の関連デバイス上にコーティングまたは塗布されるか、または、それらに形成される。縫合材、ステープルおよびその他のデバイスの場合において、このようなコーティングは、縫合材またはステープルの付近での感染、痛みおよび/または炎症を減少させるのに用いることができる。

【0292】

一実施形態において、縫合材料として有用なファイバーもポリマーで構成することがで

50

きる。例えば、口腔内の外科処置において、ポリマーファイバーが口蓋を縫合するのに頻繁に用いられている。活性物質（例えば治療用サリチレート）に分解するポリマーの使用により、縫合材を用いた組織の再生を高め、同時に分解産物による外科処置に関連する痛みおよび炎症を減少させることができる。

【0293】

また、本ポリマーを含むフィルム、メンブレン、ペースト、ゲル、チップおよびマイクロスフェアも、歯の痛みを減少さ、歯内、髓腔および根管内の治癒を促進するのに用いることができる。

【0294】

また、ポリマーを含むフィルムまたはメンブレンも、誘導された骨または組織再生に用いることができる。

10

【0295】

一実施形態において、本発明のポリマー、化合物および/または組成物は、超微粉碎された粒子または微粒子（例えばマイクロスフェア、ナノスフェアおよび/またはマイクロカプセル）に形成することができる。本発明のポリマー、化合物および/または組成物の微粒子は、当業界既知のあらゆる手段によって製造可能であり、同一または異なる本発明のポリマー、化合物および/または組成物の1種またはそれ以上を含んでもよい。例えば、このような微粒子は、水中油型エマルジョン方法を用いて製造可能であり、それによって本発明のポリマーを有機溶媒に溶解させる。次に、ポリマー溶液を水とPVA（ポリビニルアルコール、微粒子を安定化する）の攪拌溶液に加え、所望の微粒子の沈殿が起こる。場合により、ホモジナイザーを用いることができる。次に、この溶液を静置し、溶媒をデカントで除去し、次に、溶液と微粒子を乾燥させる。微粒子（例えばマイクロスフェア）は、体内に配置する前に医療用デバイスの表面に塗布することができる。本デバイスをコーティングするのに滅菌液を用いてもよく、このようなマイクロスフェアを分間～週間接着させ、コーティングされていない医療用デバイスにおいて、コーティングされたデバイスと同じ、または類似した治療上の利点を得ることが可能である。一実施形態において、このようなマイクロスフェアの直径は、典型的には（ただし必ずではない）10ミクロン未満である。

20

【0296】

その他の水中油型エマルジョン方法において、本ポリマー溶液を水と界面活性剤（例えばPVA）の溶液に加え、例えばホモジナイザーまたは分散器具（dispersator）で高い切断速度迅速に攪拌する。本ポリマー溶液を加えた後、攪拌を継続しながら溶媒を蒸発させる。得られた微粒子をデカンテーション、ろ過または遠心分離によって回収し、乾燥させる。

30

【0297】

また、本発明の微粒子は、米国特許第5,407,609号（参照によりその全体は本発明の開示に含まれ、それに添付の図1で説明されている）に記載のサザン・リサーチ・インスティテュートの（Southern Research Institute, バーミングハム, アラバマ州）連続的なマイクロカプセル化プロセスによって製造することもできる。

40

【0298】

図1で説明されているサザン・リサーチ・インスティテュートの連続的なマイクロカプセル化プロセスによれば、タンパク質、ペプチド、小さい分子、水溶性薬物、疎水性薬物、および、ラクチド/グリコリドポリマーにカプセル封入された薬物は、ポリマー溶媒への接触を最小にし、高いカプセル化効率と優れた収率で、約1~250 $\mu$ m、好ましくは<100 $\mu$ m、より好ましくは<10 $\mu$ mのサイズにマイクロカプセル化することができる。図1に示すように、薬物、ポリマーおよびポリマー溶媒分散液を機械的に攪拌された水/界面活性剤混合物に加えて、微小液滴のエマルジョンを形成し、次に、これを水で抽出し、溶媒を除去し、遠心分離、ろ過などによって回収するための硬化したマイクロカプセルまたはマイクロスフェアを生産する。

50

## 【0299】

本発明の微粒子は、様々な形状および幾何学的配置（例えば、球体、および、規則的または不規則な球状）に形成してもよいし、同様に、様々な製剤または組成物（例えば、ゼラチンカプセル、液状製剤、噴霧乾燥製剤、乾燥粉末またはエアロゾル吸入器で使用するための製剤、圧縮タブレット、局所用ゲル、局所用軟膏、局所用粉末）に取り込まれていてもよい。

## 【0300】

当業者には当然であるが、本発明の微粒子の望ましいサイズは、望ましい適用および運搬様式に依存するものである。本発明の微粒子の投与または運搬様式としては、本発明で記載されたものが挙げられ、例えば、経口による、吸入法による、注射による、および、局所的な投与または運搬様式である。本発明において、分解または生物学的な侵食によって、標的化された臓器の有効な治療のためのより小さい粒子および/または活性物質を生じるような本発明の微粒子の投与が考慮される。また、本発明において、全て同じサイズの、または、2またはそれ以上の異なるサイズが混在した、1種またはそれ以上の同一または異なる本発明の微粒子の投与も考慮される。微粒子のサイズを変えることによって、生物学的な侵食の速度、および/または、活性薬物の生成速度、および/または、活性薬物生成の位置を制御することができる。その結果として、活性薬物の時間を定められた（例えば、遅延式および/または持続的な）生成を達成することができる。

## 【0301】

例えば、炎症を起こした結腸壁の治療（例えば、炎症性の腸の病気、感染などの治療）は、活性物質として抗炎症薬を含む本発明の微粒子の経口投与によって達成することができる。このようなサイズが約1~10 $\mu\text{m}$ の微粒子は、小腸の回腸領域に到達したら、微粒子サイズが約0.1~1.0 $\mu\text{m}$ になり、結腸に到達したらサイズが約0.01~0.1 $\mu\text{m}$ になるように投与してもよい。例えば、A. Lamprecht等、Abstracts / Journal of Controlled Release, 第72巻, 235~237頁(2001年)を参照。腸に到達すれば、このような微粒子は、腸壁の絨毛および/または微絨毛によって、および/または、腸壁の粘膜の内側によって物理的に閉じ込められていてもよく、それによって、ポリマーの生物学的な侵食によって腸壁に近接した状態で、排除を阻止し、胃腸での滞在時間を延長させ、ポリマーの生物学的な侵食によって腸壁に近接して活性物質の時間を定められた持続的な生成を可能にする。

## 【0302】

同様に、生物学的な侵食によって、活性物質の周辺組織での滯留を可能にする微粒子の血中濃度が達成されるように、約0.1~100 $\mu\text{m}$ 、好ましくは約0.1~10 $\mu\text{m}$ 、より好ましくは約0.1~1 $\mu\text{m}$ の本発明の微粒子を経口投与してもよい。さらにその他の例において、約#0.6 $\mu\text{m}$ 、好ましくは約#0.3 $\mu\text{m}$ 、より好ましくは約0.1 $\mu\text{m}$ の本発明の微粒子の経口投与を用いて、腸を介して、最終的にはリンパ系を介して肝臓へ活性薬物を運搬してもよい。例えば、P. Jani等、Pharm. Pharmacol., 第42巻; 821~826頁(1990); M. Desai等、Pharmaceutical Research, 第13巻, 12号, 1838~1845頁(1996年)を参照。

## 【0303】

約1~50 $\mu\text{m}$ の本発明の微粒子を、局所的に、または眼に適用してもよい。好ましくは、本微粒子は、約5~20 $\mu\text{m}$ である。

## 【0304】

皮下または筋肉内注射には、約1~70 $\mu\text{m}$ の本発明の微粒子を用いてもよい。好ましい実施形態において、皮下または筋肉内注射には、約10~70 $\mu\text{m}$ の本発明の微粒子が用いられる。その他の好ましい実施形態において、ヒトの皮膚に塗布されるとスムーズだと感じるような製品を作製するためには、10 $\mu\text{m}$ 以下の本発明の微粒子が用いられる。その他の好ましい実施形態において、皮膚へ貫入させるには、約1~3 $\mu\text{m}$ の本発明の微粒子が用いられる。しかしながら、様々な微粒子サイズが使用可能であり、例えば、微

10

20

30

40

50

粒子のサイズよりも、形状と強度により依存すると思われる組織（例えば皮膚、粘膜）への貫入用途において、パウダージェット製のスマートパーティクル（Smart Particle）<sup>T M</sup>（パウダージェット・ファーマシューティカルズ（Powder Jet Pharmaceuticals）、イングランド、イギリス、米国特許第6,328,714号、6,053,889号および6,013,050号に説明されているものを含む）が挙げられる。

【0305】

また、本発明の微粒子は、吸入による肺（肺の深部または肺動脈領域など）への運搬（例えば、所定の速度での直接的な吸入法、または、エアロゾルスプレーによる）に用いてもよい。例えば、約0.5~10 μm、好ましくは約1~5 μm、より好ましくは約1~3 μm、さらにより好ましくは約1~2 μmの本発明の微粒子をエアロゾルに製剤化してもよい。直接的な吸入法には、約0.5~6 μm、より好ましくは約1~3 μmの微粒子を用いてもよい。例えば、以下を参照：ARADIGM（アラジン社（Aradigm Corporation）、ハイワード、カリフォルニア州）のAERx（R）システム、同様に、米国特許第6,263,872号、6,131,570号、6,012,450号、5,957,124号、5,934,272号、5,910,301号、5,735,263号、5,694,919号、5,522,385号、5,509,404号、および、5,507,277号に説明されているもの、および、マイクロドーズ（マイクロドーズ・テクノロジーズ社（MicroDose Technologies Inc.）、モンマウスジャンクション、ニュージャージー州）のマイクロドーズDPI吸入器、同様に、米国特許第6,152,130号、6,142,146号、6,026,809号、および、5,960,609号に説明されているもの。

【0306】

例えば関節炎の治療において、約10 μm以下の本発明の微粒子を、関節内注射に用いてもよい。

【0307】

約0.1~100 μm、好ましくは約0.1~10 μm、より好ましくは約0.1~1 μmの本発明の微粒子は、坐剤（例えばグリセリン坐剤）と混合してもよい。

【0308】

また、本発明のポリマー、化合物および/または組成物は、インプラント可能な、および/または注射用の、生物学的に侵食可能な中空のキャリアー12（例えば注射外筒、丸剤、カプセル、シリンジまたは注射針）に封入するために、ペレット、「バイオピュレット」（すなわち丸剤型）またはシード（例えば、丸剤型のシード）に形成してもよく、これは例えば、図2および3に示されている。動物およびヒトへの適用の両方が考慮される。図2は、本発明で用いるための、数種の中空の注射針型のキャリアー12を説明する。一実施形態において、中空のキャリアー12の直径は、約0.5~10 mmの範囲である。

【0309】

図3は、本発明のペレット、「バイオピュレット」またはシード10の、生物学的に侵食可能な注射針型のキャリアーの中空のキャビティーまたはチャンバー内部への配置を説明する。本発明によれば、1種またはそれ以上の同一または異なる本発明のペレット、「バイオピュレット」またはシード10は、中空のキャリアー12または運搬デバイスの内部に置いてよい。ペレット、「バイオピュレット」またはシード10は、中空のキャリアー12内部への配置が可能になるあらゆるサイズであり得る。

【0310】

本発明によれば、ペレット、「バイオピュレット」またはシード10の生物学的な侵食によって、活性物質が生成する。

【0311】

本発明はまた、中空のキャリアー12はまた、中空のキャリアー12の生物学的な侵食によって、活性物質が、放出される、および/または、その内容物（例えば、本発明のペ

10

20

30

40

50

レット、「バイオピュレット」またはシード)が放出されるように、本発明のポリマー、化合物および/または組成物から形成してもよいということも考慮する。

【0312】

好ましい一実施形態において、排卵を刺激するために、ホルモンを定められた時間(～約96時間)放出運搬させるために、ペレット、「バイオピュレット」またはシード10は、胞刺激ホルモン(F.S.H.)および/または黄体形成ホルモン(L.H.)と混合されたサリチル酸を含む本発明のポリマーで製造され、次に、これは、生物学的に侵食可能な中空のキャリアー12の中空のキャビティーまたはチャンバーに置かれるか、または、デポ製剤(例えば、ルプロン・デポ(Lupron Depot)(R))の一部としてキャビティーまたはチャンバーに置かれる。

10

【0313】

本発明によれば、本発明のペレット、「バイオピュレット」またはシード10、および/または、本発明のペレット、「バイオピュレット」またはシード10を含む1またはそれ以上の中空のキャリアー12は、運搬デバイス(例えば、インジェクター、ガス作動式アプリケーション)に置くこともできる。運搬デバイスは、軸方向にスライド可能なスリーブ(例えばプランジャー)、適用の際の運搬デバイスの動きを予防するための突起(例えば面取りされた突起)、および、ハンドグリップをさらに備えていてもよい。適切なキャリアーおよび/または運搬デバイスの例としては、これらに限定されないが、以下で説明されているものが挙げられる:米国特許第6,001,385号、5,989,214号、5,549,560号;WO96/13300、WO96/09070、WO93/23110、および、EP068053(これらはそれぞれ、その全体を参照により本発明の開示に含める)。

20

【0314】

例えば、米国特許第5,989,214号およびWO96/13300は、ヒトまたは動物の体に医薬製剤を注射するための機器を説明しており、このような製剤は、硬質キャリアー内に配置されており、このような機器としては、キャリアーを輸送することができるチャンバー;および、キャリアーを体に輸送するためのチャンバーに連結されたチャンネル(注射外筒の軸と直角の方向へのチャンネルの動きを予防するために、チャンネルの末端を、注射される体の皮膚に対して固定するための固定手段を含む)が挙げられ、一実施形態によれば、このような固定手段は、体の皮膚との接触のために改造した部分に形成された面取りされた突起によって形成されており、実質的にチャンネルの軸の方向に伸長している。米国特許第5,549,560号、WO93/23110、および、EP068053は、ヒトおよび動物に医薬製剤を注射するためのデバイスを説明しており、前記製剤は、硬質キャリアー内に保持され、このキャリアーは、ガス圧によって皮膚を通過して体に運搬され、硬質キャリアーがガス圧によって体に運搬される間、キャリアーを体に運搬するためのデバイスは体外に保持される。また、米国特許第5,549,560号、WO93/23110、および、EP068053は、動物またはヒトに医薬製剤を注射するためのデバイスも説明しており、このデバイスは、医薬製剤を含むキャリアーを置くことができるチャンバー、このチャンバーに連結された注射外筒、および、注射するためにガス圧によって注射外筒から体にキャリアーを運搬する手段を有し、この場合、体に対してデバイスに圧力がかからない場合はデバイスの使用をブロックするための手段を有する。米国特許第6,001,385号およびWO96/09070は、活性物質を経皮様式でヒトまたは動物の体に導入するための媒体として適切な、少なくとも一部分が実質的に完全に分解されたスターチで製造されている「丸剤」、特にインプラントを説明している。

30

40

【0315】

本発明はまた、活性物質の運搬が望まれるあらゆる用途において、ポリマー主鎖を介して連結された少なくとも1種の活性物質を含む組成物を用いる方法に関する。運搬経路は、投与される薬物と治療条件に従って選択される。一実施形態において、本ポリマーは無害に分解し、同時に、所定時間中、インプラント部位に選択された低い分子量の

50

薬物が運搬される。

【0316】

本発明のその他の形態は、部位特異的な、または全身への薬物運搬方法を提供し、本方法は、本発明のポリマーと組み合わせて、治療上有効量の生物学的活性化合物または医薬活性化合物を含むインプラント可能な薬物運搬デバイスを、それらが必要な患者の体内にインプラントすることによる。

【0317】

一実施形態において、本発明のポリマーは特に、活性物質の制御放出源として、または、活性物質の選択された部位への局所的な運搬のための媒体としてに有用であり得る。例えば、本発明のポリマーを、ヒト患者の体内の選択された部位（すなわち腫瘍内またはその近辺）に局所的に治療剤を運搬するのに用いることができ、ここで、本ポリマーが分解されることによって治療剤の局所的な制放出が提供される。

10

【0318】

一実施形態において、活性物質を患者に運搬する方法が提供される。本方法は、少なくとも1つの表面を有する医療用デバイスを提供すること（前記表面の全部または部分に第一のポリマーを含み、第一のポリマーは、生理学的環境で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、第一の活性物質を形成することができる）、第一の活性物質が患者に運搬されるように前記デバイスを患者に投与することを含む。本デバイスは、追加のポリマーおよび/または追加の活性物質を含んでもよく（例えば第二の活性物質、第三の活性物質など）、この場合、追加の活性物質は、例えば、本発明で説明されているように、ポリマーに取り込まれている、ポリマーと結合している、ポリマーに付加されている、または、ポリマー内に分散されている、または、その他の方法でポリマーに付加または連結させてもよく、このようにして、加水分解によって追加の活性物質をポリマーから解離させ、患者に運搬することができる。本デバイスは、インピボで化合して、患者に運搬される新規の活性物質を形成する活性物質を含んでもよい。このような活性物質は、患者のあらゆる適切な部位に運搬することができ、このような部位としては、例えば、循環系（例えば静脈または動脈）、組織、臓器（例えば、肺、肝臓、脾臓、腎臓、脳、眼、心臓、筋肉など）、骨、軟骨、結合組織、上皮、内皮、神経、腫瘍、または活性物質の運搬に適したその他のあらゆる部位が挙げられる。

20

【0319】

適切な部位とは、典型的には、活性物質での治療が必要な、またはその可能性がある部位であり、例えば、傷害を受けた部位、または、例えば病気や医学的な状態のために傷害を受ける可能性のある部位、もしくは、例えばバルーン血管形成術および/または医療用デバイスのインプラントのような医学的手段を施している最中またはその後に傷害を受ける可能性のある部位である。

30

【0320】

一実施形態において、静脈または動脈の内部表面に活性物質を運搬する方法が提供される。本方法は、少なくとも1つの表面を有する医療用デバイスを提供すること（前記表面の全部または部分に第一のポリマーを含み、第一のポリマーは、生理学的環境で崩壊し（例えば、これらに限定されないが、加水分解により）、第一の活性物質を形成することができる）、第一の活性物質が加水分解によって解離し静脈または動脈の内部表面に運搬されるように、静脈または動脈の内部表面に、またはその近辺に前記医療用デバイスを設置することを含む。本デバイスは、追加のポリマーおよび/または追加の活性物質を含んでもよく（例えば第二の活性物質、第三の活性物質など）、この場合、追加の活性物質は、例えば、本発明で説明されているように、ポリマーに取り込まれている、結合している、付加されている、もしくは、ポリマー内に分散されているか、または、その他の方法でポリマーに付加または連結されており、このようにして、加水分解によって追加の活性物質をポリマーから解離させ、静脈または動脈の内部表面に運搬することができる。本デバイスは、インピボで化合して、静脈または動脈の内部表面に運搬される新規の活性物質を形成する活性物質を含んでもよい。

40

50

## 【0321】

一実施形態において、本方法は、血管における再狭窄の発生を予防する、血管における再狭窄の発生を減少させる、および/または、血管における再狭窄の発生を阻害する。再狭窄は、例えば、あらゆる障害物を血管から除去した後、および、本デバイスを血管に配置した後に、血管の直径が約80%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、約10%またはそれ未満に狭くなることと定義することができる。

## 【0322】

本発明の組成物、デバイスおよび方法は、例えば本発明において以下で、および/またはは他で説明されているような様々な病気および状態を治療するのに有用である。

## 【0323】

心臓病学において、このような組成物、デバイスおよび方法は、例えば、ステント、縫合材およびペースメーカー、または心臓病学において用いられる本発明で別の方法で参照されたようなその他のデバイスのためのコーティングを開発するのに用いることができる。

## 【0324】

眼科学において、このような組成物、デバイスおよび方法は、例えば、半透明ポリマーを用いた白内障のため；抗炎症性療法のデポ製剤を提供するための、マイクロスフェアの眼への直接的な注射のため；または、緑内障治療のためのレンズ置換を開発するのに用いることができる。

## 【0325】

耳鼻咽喉科学において、このような組成物、デバイスおよび方法は、例えば、耳への投与のための抗生物質（例えばアモキシリンマイクロスフェア）を開発するため；再建外科処置（例えば骨の再構築）のため；直接的な注射による結節状の下顎関節（TMJ）の痛みの治療として；マイクロスフェアの注射による慢性副鼻腔炎の治療として；または、吸入器によって運搬される組成物（例えば、乾燥粉末、または、非CFC噴射剤と混合された）のために用いることができる。

## 【0326】

骨および整形外科用途において、このような組成物、デバイスおよび方法は、例えば、本発明の組成物の整形外科における注射を開発するため；骨インプラントのため；骨の侵食の予防のため；破骨細胞を阻害し、偽の骨の成長を予防することによる創傷治癒のため；骨パテとして；脊椎ケージの骨ピン（例えば、本発明のポリマーと、ヒドロキシアパタイト充填剤およびその他の充填剤との混合物）のため；痛み、炎症、骨の侵食および感染を減少させるための、整形外科用インプラントのためのコーティングとして；骨髄への直接的な注射によって骨髄炎またはその他の骨の感染を治療するための、ポリNSAIDsとポリ抗生物質との組み合わせとして；増殖抑制剤を用いた骨ガンの治療のため；外傷の治療のため；プロテアーゼデバイスとして、それゆえにコーティングとして用いることができ、または、本発明において別な方法で参照されているような骨および整形外科用途で用いられるその他のデバイスも用いることができる。

## 【0327】

神経学において、このような組成物、デバイスおよび方法は、例えば、脳脊髄液へ注射するためのマイクロスフェア注射を開発するのに用いることができる。

## 【0328】

腫瘍学において、このような組成物、デバイスおよび方法は、例えば、あらゆる適切なガン（例えば、肝臓ガン、卵巣ガン、前立腺ガン、および、乳ガン）を治療するため；ガンを除去する、および、全てのガン細胞が除去されていないという心配があるあらゆる外科的な部位への運搬のため；または、ゆっくり侵食し、初期の転移が集中するリンパ液を循環するように腹膜に散布されるポリ増殖抑制剤組成物を開発するために用いることができる。

## 【0329】

歯科学において、このような組成物、デバイスおよび方法は、例えば、歯槽ブリッジ、

10

20

30

40

50

歯のインプラント、長期間の痛みを治療するためのパッチ、ドライソケットを治療または予防するためのマイクロスフェア、チップおよびウェハー、チューインガム、歯科用フロスおよび歯ブラシへのマイクロスフェアコーティングの開発；および、骨の侵食の予防のために用いることができる。

【0330】

胃腸病学において、このような組成物、デバイスおよび方法は、例えば、潰瘍、胸やけおよびその他の酸関連病を治療するための制酸薬と併用した本発明のポリマーの経口投与；特定の粒子サイズを有する本発明の組成物を用いた過敏性腸症候群の治療のため；または、結腸フィステル形成術の洞における炎症を予防または治療するための、組成物（例えばポリNSAID）の使用のために用いることができる。

10

【0331】

産婦人科学において、このような組成物、デバイスおよび方法は、例えば、タンポンの繊維に本発明の組成物を用いることによって毒素ショック症候群を予防するため；酵母感染の治療のため；クラミジア感染治療のため；坐剤として；痙攣または月経前症候群を治療または予防するための子宮頸部用のリングとして；および、ヘルニアを治療するための外科用メッシュおよびコーティングとして用いることができる。

【0332】

このような組成物、デバイスおよび方法の外科的用途としては、例えば、以下が挙げられる：膀胱カテーテルのコーティングとして；留置カテーテルのためのコーティングとして；癒着および肉芽腫を予防するため、および、シグナルの干渉を回避し電池寿命を長くするための、バイオセンサー（特にリード）のためのコーティングとして；外科用接着剤としての組成物として；癒着を予防するための、あらゆる外科的分野へ散布されるマイクロスフェアとして；および、膨張および炎症を予防するための、硬膜下バリアまたはフィルムのため。

20

【0333】

本組成物、デバイスおよび方法はまた、創傷治療用途に用いることもでき、例えば、縫合材、外科用メッシュ、包帯、およびその他の機械的な創傷縫合製品、またはそれらのコーティングが挙げられる。本組成物はまた、罹患した領域に局所塗布される（例えば散布）粉末またはペレットのような微粒子（例えば、マイクロスフェア、マイクロプレートレットまたはその他のマイクロ構造）の形状でもよい。

30

【0334】

皮膚病学において、このような組成物、デバイスおよび方法は、例えば、日焼け止め；虫除け（混合化合物または重合した化合物、例えばDEET；メルク（Merck）IR3535；シトロネラソウ）；包帯を開発するため；活性薬物を全身に運搬するためのパッチに含まれるマイクロスフェアとして；乾癬の治療のため（ポリメトトレキセート、場合により、ポリNSAIDと化合される）；脂漏症治療のため；および、ふけの治療のために用いることができる。

【0335】

本発明のポリマーはまた、経口製剤、および、例えば、皮膚用モイスチャライザー、クレンザー、パッド、ギプス、ローション、クリーム、ゲル、軟膏、溶液、シャンプー、タンニング製品および局所塗布のためのリップスティックのような製品に取り込ませることができる。

40

【0336】

製剤

本発明のポリマーは、選択された投与経路（すなわち経口、全身または非経口、静脈内、筋肉内、腹腔内、脊髄内、頭蓋内、局所、眼内、肺または皮下経路）に適合させた多種多様な形状で医薬組成物として製剤化され、哺乳動物宿主（例えばヒト患者）へに投与することができる。いくつかの投与経路については、本ポリマーは、超微粉碎された粒子としてうまく製剤化することができる。

【0337】

50

従って、本発明の化合物は、製薬上許容できる媒体（例えば不活性な希釈剤または消化可能な食用キャリアー）と組み合わせて、例えば経口により全身投与してもよい。それらは、ハードまたはソフトシェルゼラチンカプセルに封入されていてもよいし、タブレットに圧縮去れていてもよいし、または、患者の食事の食物中に直接的に取り込まれていてもよい。経口治療剤の投与については、活性化合物と1またはそれ以上の添加剤とを化合させ、経口摂取可能なタブレット、バツカルタブレット、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウェハースなどの形態で用いることもできる。このような組成物および製剤は、好ましくは、少なくとも0.1重量%のポリマーを含む。もちろん、本組成物および製剤のパーセンテージは様々であってよく、所定の1回投与形態において、約2~約80重量%、好ましくは2~約60重量%の範囲の都合のよい値でよい。このような治療上有用な組成物におけるポリマーの量は、有効な投与量レベルが得ることができるような量である。

10

**【0338】**

また、タブレット、トローチ、ピル、カプセルなどは、結合剤、例えばトラガカントゴム、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン；添加剤、例えばニリン酸カルシウム；崩壊剤、例えばコーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸など；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム；および、甘味剤、例えばスクロース、フルクトース、ラクトースまたはアスパルテーム、または、矯味矯臭薬剤、例えばペパーミント、ウインターグリーン油も含み、または、サクランボ矯味矯臭薬剤を加えてもよい。1回投与形態がカプセルの場合、カプセルは、上記のタイプの材料に加えて、液体キャリアー、例えば植物油またはポリエチレングリコールを含んでもよい。コーティングとして、または、固形の1回投与形態の物理的な形態をその他の方法で改変するために、様々なその他の材料が存在してもよい。例えば、タブレット、ピルまたはカプセルは、ゼラチン、ワックス、セラックまたは糖などでコーティングされていてもよい。シロップまたはエリキシルは、活性化合物、甘味剤としてスクロースまたはフルクトース、保存剤としてメチルおよびプロピルパラベン、色素および矯味矯臭薬剤、例えばサクランボまたはオレンジフレーバーを含んでもよい。もちろん、あらゆる1回投与形態の製造に用いられるあらゆる材料は、製薬上許容でき、用いられる量において実質的に非毒性であるとする。加えて、活性化合物は、持続放出製剤およびデバイスに取り込ませてもよい。

20

**【0339】**

本ポリマーはまた、点滴または注射によって、皮下、筋肉内、静脈内、脊髄内、頭蓋内、脊髄内、頭蓋内または腹腔内投与することもできる。本ポリマーの溶液は、適切な溶媒（例えばアルコール）を用いて製造可能であり、場合により、非毒性界面活性剤と混合される。また、グリセロール、液状ポリエチレングリコール、トリアセチン、およびそれらの混合物中で、および、油中で分散液を製造することもできる。通常の貯蔵および使用条件下で、これらの製剤は、微生物の成長を予防するための保存剤を含む。

30

**【0340】**

注射または点滴に適した医薬投与形態としては、滅菌注射溶液または点滴溶液または分散液の即時調合製剤用に製造されており、場合によりリポソームにカプセル封入された、活性成分を含むポリマーを含む滅菌溶液または分散液または滅菌粉末が挙げられる。いずれの場合においても、最終的な投与形態は、滅菌された流体であり、製造および貯蔵条件下で安定であるとする。液体キャリアーまたは媒体としては、例えばエタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液状ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性グリセリルエステル、およびそれらの適切な混合物を含む、溶媒または液状分散媒体が可能である。適切な流動状態は、例えば、リポソーム形成によって、分散液の場合は必要な粒子サイズを維持することによって、または、界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによって行うことができる。多くの場合において、等張剤、例えば糖、緩衝液または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の長期の吸収は、組成物に、吸収遅延剤（例えば、

40

50

モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン)を使用することによって行うことができる。

【0341】

滅菌注射溶液は、上記で列挙された様々なその他の成分と共に、必要量のポリマーを適切な溶媒にを取り込ませ、続いて必要に応じて過滅菌することによって製造される。滅菌注射溶液製剤のための滅菌粉末の場合においては、好ましい製造方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、それにより、あらかじめ滅菌した溶液に含まれる活性成分とあらゆる追加の所望の成分の粉末が得られる。

【0342】

局所投与には、本発明のポリマーをそのままの状態ですることができる。しかしながら、皮膚用に許容できるキャリアーと組み合わせた組成物 または製剤(固体でも液体でもよい)として、それらを全身投与することも望ましい。本発明のポリマーを皮膚に運搬するのに用いることができる有用な皮膚用組成物の例は、当業界既知である;例えば、J a c q u e t等(米国特許第4,608,392号)、G e r i a(米国特許第4,992,478号)、S m i t h等(米国特許第4,559,157号)、および、W o r t z m a n(米国特許第4,820,508号)を参照。

【0343】

有用な固体キャリアーとしては、細粒化した固体が挙げられ、例えばタルク、クレイ、微結晶性セルロース、シリカ、アルミナなどである。有用な液体キャリアーとしては、アルコール、または、グリコール、または、アルコール/グリコールブレンドが挙げられ、この場合、本発明の化合物は、有効なレベルに、溶解させたり、または、場合により非毒性の界面活性剤を用いて分散させることができる。所定の使用のための特性を最適化するために、香料および追加の抗菌剤のようなアジュバントを加えてもよい。得られた液体組成物は、吸収性パッドから塗布してもよいし、含浸包帯およびその他の包帯剤に用いてもよいし、または、ポンプタイプ噴霧器またはエアロゾル噴霧器を用いて罹患した領域にスプレーしてもよい。

【0344】

また、例えば合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸の塩およびエステル、脂肪アルコール、改変されたセルロースまたは改変された無機塩類材料のような増粘剤を液体キャリアーと共に用いてもよく、使用者の皮膚に直接的に塗布するための塗布可能なペースト、ゲル、軟膏、石鹸などを形成することができる。

【0345】

用量

本ポリマーの有用な用量は、当業界既知の技術を用いて決定することができ、例えば、それらのインビトロ活性を、動物モデルにおける治療剤のインビボ活性と比較することによってなされる。マウスおよびその他の動物における有効な用量からヒトの用量に推測する方法は当業界既知である;例えば、米国特許第4,938,949号を参照。加えて、有用な用量は、様々な生理学的条件下での所定のポリマーに関する加水分解または酵素分解の速度を測定することによって決定することができる。治療での使用に必要なポリマー量は、選択される特定のポリマーだけでなく、投与経路、治療される状態、年齢および患者の状態の性質に応じて様々であり、最終的には担当の医師または臨床医の裁量であり、当業者であれば容易に決定可能である。

【0346】

当業者であれば、必要以上の実験を行わないでも、選択された使用に有効な、宿主に投与されるポリマー薬物の量を容易に決定することができる。その量は、実質的に、選択された使用に関して有効な治療がなされることがわかっている薬物量に化学量論的に相当する。

【0347】

望ましい用量は、1回用量に都合よく含まれていてもよいし、または、分割された用量として、適切なインターバルで、例えば1日あたり2、3、4またはそれ以上の分割用量

10

20

30

40

50

で投与されてもよい。分割用量そのものをさらに分割してもよく、例えば、数回の、それぞれ期間が離れた投与に分割してもよい。

【0348】

放出される活性物質の総量は、特定の活性物質およびそれに伴う治療プロトコールに応じて様々であり、当業者であれば容易によって決定される。放出される活性物質の量は、典型的には、約0.1 μg ~ 約10 g、好ましくは約1 μg ~ 約100 mg、より好ましくは約10 μg ~ 約10 mg、より好ましくは約50 μg ~ 約1 mgである。

【0349】

好ましくは、少なくとも約2、約5、約10、約20、または、約40日間にわたる有効量の活性物質または物質の局所的放出を提供するように本ポリマーを製剤化することができる。また、本組成物は、好ましくは、約3ヶ月、約6ヶ月、約1年間、または、約2年間にわたり、有効量の物質の局所的放出が提供されるように製剤化することができる。

【0350】

活性物質の患者への適切な運搬に適したあらゆる速度で、活性物質をポリマーから放出させることができる。一実施形態において、活性物質を、約0.01 μg / 日 ~ 約100 mg / 日、約1 μg / 日 ~ 約10 mg / 日、または、約10 μg / 日 ~ 約1 mg / 日の速度で放出させることができる。

【0351】

当然ながら、投与される製品に必要なスペース、製品の見込み価格、製品の製造の簡易性、および、医療用インプラントのその他の望ましいの特性に対する起こり得る影響に関して、コーティングの有効性が高ければ、これらをより最小化することができる。

【0352】

本発明のポリマーは、当業界既知の技術によって特徴付けすることができる。本発明のポリマー薬物運搬システムの分解および薬物放出プロファイルはまた、慣習的に決定することができる。

【0353】

治療上有効な投与量の範囲、すなわち、望ましい結果を達成するのに必要な本発明の微粒子の投与量レベルは、投与経路、治療剤目的、および、患者の状態の影響を受ける。そのようなものとして、必要な投与量に応じて、1回の1日用量、1日数回、1日おき、週1回等で、本発明のポリマーを投与してもよい。最適な必要投与量を同定するのに個々の決定がなされることが必要となり得る。

【0354】

コポリマーおよびポリマーブレンド

本治療用ポリマーおよびそれらの組成物は、いくつかの用途、例えばステントおよび整形外科用インプラントなどのインプラント可能な医療および獣医学用デバイスをコーティングするために用いられるが、これらポリマーおよびそれらの組成物がデバイス上でそのままの状態を保つために、臨床医または外科医がデバイスを取扱ったり操作したりする際に、または、患者の体内において、例えば本デバイスと周辺組織または流体または管腔壁と、または、ステントの場合では血管内壁（血流の拍動する性質と、関連する平滑筋による血管壁収縮のために、血管およびステントが拍動性の運動を受ける）と（例えば機械的および化学的に）相互作用する場合、十分な硬度と接着力を保持しつつ、より大きい位弾性または柔軟性を必要とすることもある。機械的強度、弾性率および破損のない伸びなどの望ましい物理特性を提供するために、2種またはそれ以上のモノマーのコポリマーで構成されるコーティングを作製することができ、このようなコポリマーは、物理特性およびその他の性能特性を有し、それらの特性および望ましい特徴を一まとめにした2種またはそれ以上のポリマーを作製するのに用いられる。

【0355】

一実施形態において、2つの利用可能なリンカーの間の状態になるようにポリマーの物理特性を「微調整する」ために、サイズを類似させた、または、「連続的な」リンカー、すなわちアジピン酸（6炭素）およびスベリン酸（8炭素）のコポリマーが作製される。

10

20

30

40

50

しかしながら、「非連続的な」コポリマーも考慮され、例えばアジピン酸(6C)とセバシン酸(10C)リンカーを含むコポリマーである。加えて、3種またはそれ以上のリンカー基成分を含むコポリマーも考慮される。

【0356】

一実施形態において、このようなコポリマーは、サリチル酸モノマーとアジピン酸モノマー、および、サリチル酸モノマーとスベリン酸モノマーから形成され、コポリマーのうち約50モル%またはそれ以上が、サリチル酸モノマーおよびアジピン酸モノマーである。

【0357】

1種またはそれ以上の上述のコポリマーの代わりに、または、それと組み合わせて、2種またはそれ以上のポリマーまたはコポリマーの物理的なブレンドを作製することが可能であり、このようなブレンドにおいて、それぞれブレンドされた、個々のポリマーまたはコポリマーは、特定のインプラント可能な医療用または獣医学用デバイスのためのコーティングおよびその塗布の必要条件にみあった、またはそれを越える一連の物理特性および性能特性を有するが、ブレンドによって提供された特性および特徴の組み合わせが、本デバイスとその適用に必要な特性および特徴にみあった、またはそれを越えるには、上記デバイスおよびその用途にとって不十分な物理特性および性能特性が1またはそれ以上あってもよい。

【0358】

これらのブレンドは、互いに混和性または不混和性のポリマーで構成されていてもよい。例えば、コポリマー中の1種のモノマー、または、ブレンド中の1種のポリマーまたはコポリマーが、本デバイスのためのコーティングおよびその塗布に関する必要条件を越える硬度を有するが柔軟性が不十分であり、一方、コポリマー中のその他のモノマー、または、そのブレンド中の他のポリマーまたはコポリマーが、本デバイスおよびその塗布に関して十分な柔軟性を有するが硬度が不十分であるような、コポリマー、または、ポリマーまたはコポリマーのブレンドを作製することが可能である。コポリマーの物理特性および性能特性は、望ましい一連の物理特性および性能特性に近い物理特性および性能特性を有するコーティングを生成する、モノマーまたはポリマーもしくはコポリマーの組み合わせを目指して、コポリマー中の各モノマーのパーセンテージ、または、ブレンド中の各ポリマーまたはコポリマーのパーセンテージを選択することによってさらに微調整することができる。

【0359】

代表的な実施形態において、サリチル酸またはサリチル酸誘導体(例えばジフルニサル)、および、ジカルボン酸のリンカーを含み、二酸中の一対のカルボン酸が直線状アルキル鎖によって分離されているポリマーが、適用または使用時に拡張、収縮または擦れを受けるステントまたはその他のデバイスにコーティングされる。6個の炭素原子を含むアルキル鎖からなる(アジピン酸として知られている)ポリマーを含むコーティングは、寸法の変化(例えばステント拡張)の際にクラックを生じるか、または割れる可能性があるが、8個の炭素原子を含むアルキル鎖(スベリン酸として知られている)からなるポリマーを含むコーティングは、粘着性が高すぎるか、またはあるいは、取り扱いおよびインプラントーションの際に用いられる材料(例えばステント拡張に用いられるバルーン)へ接着してしまう。このような用途に関して、薬物、または、予想通りに繰り返し可能な方法で混合された物理特性および性能特性を変えるその他の添加剤が存在しない場合において、適切なコーティングは、例えば、サリチル酸およびスベリン酸のポリマー、または、サリチル酸モノマーおよびジカルボン酸モノマーのコポリマー、または、サリチル酸およびジカルボン酸のポリマーまたはコポリマーの物理的なブレンドを含んでもよく、それにより、差し引きで、スベリン酸のリンカーを用いて作製されたポリマーの物理特性および性能特性(例えば硬度、粘着性および柔軟性)に近づけることができる。

【0360】

その他の代表的な実施形態において、サリチル酸またはサリチル酸誘導体(例えばジフ

10

20

30

40

50

ルニサル)、および、直線状のアルキル鎖を有するジカルボン酸のリンカーを含むポリマーが、股関節、ひざ、肩、ひじの置換として使用するための整形外科用インプラント、固定デバイス、または、その他の整形外科用途にコーティングされる。混合された薬物、または、予想通りに繰り返し可能な方法で物理特性および性能特性を変えるその他の添加剤が存在しない場合において、適切なコーティングは、例えば、サリチル酸、および、直線状アルキル鎖に4、6、8または10個の炭素原子を含むジカルボン酸リンカー(それぞれコハク酸およびアジピン酸として知られている)のポリマー、または、サリチル酸およびジカルボン酸のモノマーのコポリマー、または、サリチル酸およびジカルボン酸のポリマーまたはコポリマーの物理的なブレンドを含んでもよく、それにより、差し引きで、コハク酸またはアジピン酸のリンカーを用いて作製されたポリマーの物理特性および性能特性(例えば硬度、粘着性および柔軟性)に近づけることができる。

10

#### 【0361】

##### 併用療法

本発明のポリマーはまた、治療剤の組み合わせを動物に投与することにも有用である。このような併用療法は、以下の方法で行うことができる：1) 第二の治療剤は、本発明のポリマーのポリマーマトリックス内に分散されていてもよく、ポリマー分解の際に放出され得る；2) 第二の治療剤は、生理学的条件下で加水分解して第二の治療剤を放出するような結合で、本発明のポリマーに付加されていてもよい(すなわちポリマー主鎖に含まれない)；3) 本発明のポリマーが、2種の治療剤をポリマー主鎖に取り込んでいてもよい；または、4) 本発明の2種のポリマー(それぞれ異なる治療剤を含む)を一緒に(または短時間内に)投与してもよい。もちろん、上記の場合いずれにおいても、2種以上の治療剤を用いることができる。

20

#### 【0362】

従って、本発明はまた、加水分解して、本発明のポリマーのポリマーマトリックス内に分散されている第一の活性物質および第二の活性物質を形成するポリマーを含む医療用デバイスを提供する。本発明はまた、加水分解して第一の活性物質を形成するポリマーを含む医療用デバイスであって、第二の活性物質はポリマーに付加されている(例えば、加水分解し、生理学的条件下で第二の治療剤を放出することができる結合で)前記医療用デバイスを提供する。

#### 【0363】

本発明のポリマーはまた、所定の状態を治療するのに有効なその他の活性物質と組み合わせ投与し、併用療法を提供することもできる。従って、本発明はまた、有効量の本発明のポリマーおよびその他の治療剤の組み合わせを投与することを含む、哺乳動物において病気を治療する方法を提供する。本発明はまた、本発明のポリマー、その他の治療剤、および、製薬上許容できるキャリアーを含む医薬組成物を提供する。

30

#### 【0364】

本発明のポリマーまたは組成物へ取り込ませるのに適切な薬物の組み合わせとしては、例えば、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)と分類され、第二の活性物質と化合している第一の活性物質、例えばサリチル酸またはジフルニサルが挙げられ、第二の活性物質は、抗ガン剤および/または抗腫瘍薬(例えば、パクリタキセルまたはメトトレキセート)、または、免疫抑制剤(例えばラパマイシン)と分類される。

40

#### 【0365】

本発明のポリマーまたは組成物へ取り込ませるための好ましい薬物の組み合わせとしては、アモキシリン/クラブラン酸；および、イミペネム/シラスタチンが挙げられる。

#### 【0366】

##### 混合される成分材料

2またはそれ以上の材料からなる複合成分の形成により、新規の材料を含む個々の成分材料のどれとも実質的に異なる物理特性および性能特性を有し得る新規の材料が得られる。ポリマーの場合において、これらの変化した物理特性としては、増加または減少した、ガラス転移温度、引張りまたは剪断係数、有効な粘度、降伏強度および伸び、破損点伸び

50

、粘着性または接着力、硬度、色、熱または生物学的崩壊の速度、きめ、または、水またはその他の流体による湿潤性が挙げられる。例えば、骨、無機リン酸カルシウムおよび有機コラーゲン分子の複合成分の機械的特性は、リン酸カルシウムまたはコラーゲンのいずれか単独の機械的特性とは異なる。

#### 【0367】

一実施形態において、本発明のポリマーは、増殖抑制剤、例えばシロリムス、エベロリムスまたはパクリタキセル、または、その他の材料または作用物質、例えば特定のRNAおよびDNA配列およびそれらの化学的なミミックまたは誘導體、リン酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、抗生物質、免疫抑制剤、または、その他の作用物質と混合される。これらの加えられた化合物は、ポリマーの機械的特性を変えることができる（例えば、分解速度、引張り係数、降伏強度、および/または、材料の破損が起こる時点の伸びを改変することによって）。また、本治療用ポリマーで製造されたコーティングも変化した機械的特性を示す。

10

#### 【0368】

1またはそれ以上の薬物またはその他の治療剤の混合物がそのコーティングの物理特性および性能特性を変化させる程度は、薬物または治療剤それぞれの量または濃度に依存し、薬物または治療剤の量または濃度が増加すると、なんらかの変化が生じる場合、1またはそれ以上のこれらの特性または特徴の全てを増加させ得る傾向を有する。実際には、混合された薬物または治療剤を20パーセントまたはそれ以上含むコーティングは、コーティングの前に混合された化合物をポリマーにブレンドすることによって、または、まずポリマーをコーティングとして塗布し、コーティングに混合しようとする化合物を吸収させる（コーティングをその化合物を含む溶液に晒すことによって）によって達成することができる。

20

#### 【0369】

代表的な実施形態において、拡張可能なステントに塗布される、混合された薬物を含むポリマーのコーティングは、直線状アルキル鎖に6個超の炭素原子を含むジカルボン酸、または、直線状アルキル鎖に6個超の炭素原子を含むリンカーを含むポリマーの物理特性および性能特性に近いコポリマーまたはポリマーもしくはコポリマーの物理的なブレンドを含み、これらのポリマーを、スベリン酸（8C）のリンカーを有するポリマーの物理特性および性能特性に近づけることができる。

30

#### 【0370】

その他の代表的な実施形態において、整形外科用インプラントに塗布される、混合された薬物を含むポリマーのコーティングは、直線状アルキル鎖に4個超の炭素原子を含むジカルボン酸、または、直線状アルキル鎖に4個超の炭素原子を含むリンカーを含むポリマーの物理特性および性能特性に近いコポリマーまたはポリマーもしくはコポリマーの物理的なブレンドを含み、これらのポリマーを、コハク酸（4C）またはアジピン酸（6C）のリンカーを有するポリマーの物理特性および性能特性に近づけることができる。

#### 【0371】

数種の実施形態において、ポリマーを含む組成物は、化合物をポリマーにブレンドすることによって得られた、水および/または酵素のポリマーマトリックスへの浸透速度を減少または増加させる最適な物理特性および化学特性を有していてもよく、それによって、ポリマーの崩壊速度を減少または増加させ、ポリマー主鎖成分からの薬物の生成の持続期間、および/または、混合された薬物または治療剤の放出を調節することができる。加えて、貯蔵寿命のような性質（例えば、上昇する温度、湿度または電磁気照射の存在下での安定性）、脱重合速度（例えば、加水分解またはタンパク質分解活性による）、または、酸化、および、水化速度は、抗酸化剤または親油性分子を加えて、ポリマーブレンドの酸化または水化をそれぞれ減少させることによって様々であり得る。ある種の場合において、混合された薬物または治療剤の性質は、貯蔵寿命、滅菌方法への耐性、または、最終産物の分解速度などの物理特性または化学特性に影響を与え得る。例えば、混合された薬物または治療剤は、貯蔵寿命を延長し、材料のその他の特性を変化させたり、または、最終

40

50

産物の分解速度を減少または増加させたりすることなく適用することができる滅菌剤のタイプおよび/または投与量を増加させることもできる。

【0372】

ポリマーのコーティングの層化

本発明のポリマーは、本発明のその他のポリマー、または、その他のポリマーを用いてデバイス上に層化し、一般的に、望ましい特性を有するコーティングを形成することができる。本治療用ポリマーは、1またはそれ以上の追加のコーティングを用いてコーティングとして構築および/または層化することができ、このようなコーティングは、生分解性の（すなわち、体の組織または流体中に置かれる、またはそれらに晒されると、加水分解または酵素/タンパク質分解活性によって分解可能な）であってもよいし、生分解性でなくともよい。追加のコーティングは、同じ重合した活性化化合物、異なる重合した活性化化合物、重合した活性化化合物非含有、または、1またはそれ以上の混合された薬物または治療剤を含んでもよい。この構築は、インプラント後、このコーティングが上記重合した活性化化合物と、体の組織および/または流体との間に存在するような、本治療用ポリマーのコーティングの晒された表面上のコーティング層の形態であってもよい。あるいは、第二のポリマーまたはより小さい分子量の種を、異なる化学組成および/または物理的（例えば機械）特性を有する治療用ポリマー、および、治療用ポリマー組成物の一連の層化したコーティングと物理的にブレンドしてもよい。いくつかの（ただし全てではない）考えられる層構築を、図1に示す。

【0373】

いくつかの本発明の実施形態において、層化により、長期にわたる活性物質の生成、放出または溶出の速度または持続期間の改良が可能になり、このような改良としては、例えば、より高いまたはより低い浸透性を有する1またはそれ以上の外部コーティングを含ませることによって、1またはそれ以上の内部コーティングの崩壊を調節することができ、それによって特定の期間にわたり活性物質のより一定した放出を起こす可能性が挙げられる。1またはそれ以上の外部コーティングが生分解性である実施形態において、これらの外部コーティングの崩壊と、その結果生じる浸透性の増加は、生成速度を補うことができる（ポリマーの崩壊によって）、または、時間に伴い変化する活性物質の放出を埋め合わせる補うことができ、これは、内部コーティングからの、外部コーティングを介した活性物質の浸透速度が増加することによる。このような実施形態を用いて、デバイス上のコーティングからの薬物の運搬速度を作製することができ、このような運搬速度は、様々であり（一時的ではなく、すなわち、よりいっそうゼロ次に近づく）、好ましい形状、それゆえにコーティングとして侵食が生じるデバイスの表面領域、および、表面領域における変化に基づいて調節することができる。

【0374】

崩壊によって不活性および活性製品を生成、溶出または放出する複数層のポリマーを、特定の用途のために設計してもよく、このような用途としては、物質クラスのうちある1つのクラスまたはメンバーがコーティングから生成、溶出または放出され、その後、第一の物質クラスの第二のクラスまたは第二のメンバーがコーティングから生成、溶出または放出されるような用途が挙げられる。このような、図1cで示されるような層化したコーティングの例は、実質的にコーティング10から増殖抑制剤が生成、溶出または放出される前に、抗炎症性剤（例えばNSAIDクラスからの）がコーティング30から生成、溶出または放出されるようなコーティングである。このようなタイプの層化したコーティング40は、長期にわたるコーティングからの薬物の生成、溶出または放出の速度の調整を可能にし、それによって、ほぼ一定して、徐々に増加しながら、徐々に減少しながら、またはそれらを組み合わせで、デバイス付近の組織の治療に最も適切な薬物の量をこれらの組織に運搬することができる。

【0375】

いくつかの本発明の実施形態において、1またはそれ以上の不活性ポリマーコーティングは、混合された薬物またはその他の物質でのコーティングを含む、1またはそれ以上の

10

20

30

40

50

ポリマーの1またはそれ以上のコーティング上の1またはそれ以上のトップコートとして塗布してもよい。トップコーティングを塗布して、コーティングの硬度および/またはまたは滑性を増加させることができ、それによって、挿入または使用中のデバイスの硬度および/またはまたは滑性を増加させることができる。加えて、トップコーティングを塗布して、水化または酵素透過速度を変化させる（例えば増加または減少させる）ことができ、それによって、ポリマー主鎖からの薬物の生成速度、または、下層に存在するコーティングからの混合された薬物またはその他の物質の放出を変化させる（例えば増加または減少させる）ことができる。最終的に、トップコーティングを塗布して、下層に存在する治療用ポリマーコーティングへの水または酸素の透過を制限することによって最終産物の貯蔵寿命を増加させることができる。好ましい実施形態において、このようなトップコーティングは生分解性であり得る。

10

#### 【0376】

本発明の一実施形態において、好ましい薬物運搬速度は、複数層のポリマーを用いて達成することができる。ある種の場合において、同じ混合された薬物の異なる濃度を各層に用いてもよいし、または、異なる薬物生成速度を有する異なるコポリマー、および/または、混合された薬物または治療剤の放出に関して異なる崩壊速度を有するポリマーを各層に用いてもよく、それによって1またはそれ以上の生物活性物質の運搬の予想通りに繰り返し可能なタイミングを達成することができる。このような層作用は、不活性ポリマーの層、および/または、混合された薬物または治療剤を含む不活性ポリマーを含む層、および/または、治療用ポリマーと混合された薬物または治療剤を含む層、および/または、治療用ポリマーのみを含む層の組み合わせによって高めることができる。代表的な実施形態において、外部コーティングは、最初に高い用量の抗炎症性剤を提供し、続いて下層に存在する層から増殖抑制剤を放出または生成する。

20

#### 【0377】

一実施形態において、医療用デバイスは、2以上のポリマー層でコーティングされており、少なくとも1つの層は、本発明の治療用ポリマーである。このようなポリマーとしては、これらに限定されないが、崩壊しない、または非治療剤に崩壊する「不活性な」ポリマーが挙げられる。不活性または治療用ポリマーの1またはそれ以上のコーティングまたは層を用いて、本発明の治療用ポリマーに、コーティングまたはポリマー層の下層に存在する治療用ポリマーから放出された、またはそれらによって生成した活性物質の放出を調節するという利点を与えることができる。より好ましい実施形態において、活性物質は、長期にわたり予想通りに繰り返し放出される。例えば、活性物質は、どんどん増加または減少する速度で、またはほぼ一定速度で長期にわたり一連のコーティングから放出されてもよい。その他のより好ましい実施形態において、ポリマーの外部層は、治療用ポリマーの内部層への水および/または酵素の浸透を遅延または予防する。これらの実施形態は、医療用デバイスの貯蔵寿命を長くする、および/または、下層に存在する層における活性物質の放出または生成を調節するのに有用である。最も好ましい実施形態において、本医療用デバイス上の治療用ポリマーの層はさらに、ポリマー層コーティングされていてもよく、このようなポリマーは、ポリ乳酸、アミノ酸の重合型、脂肪酸代謝産物の重合型、および、これらのいずれかの誘導体および/または組み合わせである。

30

40

#### 【0378】

図16～27は、本発明のポリマーの特徴のさらなる図説を提供する。

#### 【0379】

##### 実施例

実施例1～4は、サリチル酸および様々な長さのジカルボン酸リンカー基からなるコポリマーの製造を示し、治療的なコポリマーを含む組成物で得ることができる変化した物理特性をいくつか説明する。実施例1では、1種のリンカー成分（ホモリンカーポリマー）を含むサリチル酸を含むポリマーを製造し、これと、2種のモノマー、サリチル酸およびアジピン酸、ならびに、サリチル酸およびスベリン酸の50：50モルパーセント組成で構成されるコポリマーとを比較する。図8Aおよび8Bは、コポリマーからサリチル酸が放

50

出される速度は、2種のホモリンカーポリマーの間であることを示す。

【0380】

#### 実施例 1

サリチル酸およびアジピン酸で構成される治療用ポリマー（PX510）、サリチル酸およびスベリン酸で構成される治療用ポリマー（PX261）、サリチル酸およびセバシン酸で構成される治療用ポリマー（PX749）、または、サリチル酸およびドデカン二酸で構成される治療用ポリマー（PX125）、サリチル酸およびアジピン酸で構成されるモノマー、ならびに、サリチル酸およびスベリン酸で構成されるモノマーそれぞれの50：50モルパーセント混合物を重合することによって形成されたコポリマー（PX721）、または、14%の増殖抑制剤パクリタキセルと混合されたPX510またはPX749の、30mm×20mm×~5μmの厚いコーティングを有する316Lステンレス鋼の切り取り試片に関して、データを得た。図5および6は、承認されたASTM方法を用いて得られた硬度と柔軟性それぞれに関するデータを示す。図7は、承認されたASTM方法を用いて得られた、上記重合化薬物と切り取り試片との接着に関するデータを示す。図8は、37℃に維持されたインキュベート溶液（pH7.4のリン酸緩衝塩類溶液（PBS））へのサリチル酸の生成に関するデータを示し、これらは、1日あたりの生成したサリチル酸の質量（図8a）、または、生成したサリチル酸の累積質量（図8b）のいずれかで表現される。図9は、37℃に維持されたインキュベート溶液（pH7.4のリン酸緩衝塩類溶液（PBS））への、サリチル酸の同時生成、および、パクリタキセルの放出に関するデータを示し、PX510（図9A）、および、PX749（図9B）に関しては、生成したサリチル酸の累積質量で表現される。これらのデータは、ジカルボン酸リンカーにおける炭素原子数を変化させることによって、重合化サリチル酸とジカルボン酸リンカーのコーティングの硬度を変化させることができること、生物学的な侵食によるサリチル酸の生成速度は、試験されたリンカーの範囲では炭素原子数とは実質的に独立していること、および、サリチル酸の同時生成、および、パクリタキセルの放出は、パクリタキセルをサリチル酸の重合化薬物に混合することによって達成することができることを示す。

【0381】

#### 実施例 2

サリチル酸およびアジピン酸（PX510）、スベリン酸（PX261）、セバシン酸（PX749）で構成される治療用ポリマー、または、サリチル酸およびアジピン酸およびスベリン酸それぞれで構成されるモノマーの50：50モルパーセントの混合物を重合することによって形成されたコポリマー（PX721）に関して、データを得た。図10は、ガラス転移温度（Tg）、引張り係数、降伏強度および極限伸び（または、破損点伸びとしても知られている）などの熱機械的特性に関するデータを示し、これらは、示差走査熱量測定（DSC）と、動的機械的分析（DMA）を用いて測定された。DMAに関するデータは、寸法が長さ約1cm×幅3mm×厚さ0.8mmの圧縮フィルムで、パーキン・エルマーのDMA7eを用いて得られた。これらのデータは、ジカルボン酸リンカーにおける炭素原子数を変化させることによって、重合化薬物の熱機械的特性を変化させることができることを示す。

【0382】

#### 実施例 3

1.8%の免疫抑制剤のシロリムスと混合されたサリチル酸およびアジピン酸で構成される治療用ポリマーPX510でコーティングされたワイヤーに関して、データを得た。図11は、インキュベート溶液（pH7.4のPBSであり、25%エタノールを含み、37℃に維持された）へのサリチル酸の同時生成、および、シロリムスの放出に関するデータを示し、生成したサリチル酸の累積質量で表現される。これらのデータは、サリチル酸の同時生成、および、シロリムスの放出は、サリチル酸の重合化薬物にシロリムスを混合することによって達成することができることを示す。

【0383】

10

20

30

40

50

実施例 4

未処理の、0、1または3 M R a dのEビームで治療した、または、25 - 35 K G yのガンマ照射で処理された、P X 5 1 0 , P X 2 6 1、または、P X 7 2 1の治療用ポリマーの、30 mm x 20 mm x ~ 5 μ mの厚いコーティングを有する316 Lステンレス鋼の切り取り試片に関して、データを得た。図12は、処理された重合化サリチル酸のコーティングの、類似の未処理のコーティングと比較した、分子量(ゲル透過クロマトグラフィーによって測定された)、ならびに、硬度、柔軟性および接着(実施例1で説明されているように)における変化に関するデータを示す。図13は、未処理の、および、Eビームで処理したコーティングからの、37に維持されたインキュベート溶液(pH7.4のリン酸緩衝塩類溶液(PBS))へのサリチル酸の生成に関するデータを示し、1日あたりの生成したサリチル酸の質量(図13a)、または、生成したサリチル酸の累積質量(図13b)のいずれかで表現される。これらのデータは、Eビームで処理した際の分子量の範囲では、ジカルボン酸リンカーで構成される重合化サリチル酸のコーティングからのサリチル酸生成の、物理特性または速度または持続期間において、実質的な変化がなかったことを示す。

10

【0384】

実施例 5

図14および15は、鋼の切り取り試片にコーティングされたポリジフルニサル-セバシン酸無水物の分解速度を示す。両方のポリマーが同じリンカーを有する場合、ポリサリチル酸の分解/薬物の生成速度は、ポリジフルニサルより5倍速い。ポリサリチル酸無水ポリマーは、混合された薬物のより迅速な放出、または、短時間の療法が必要な用途においてより有用であり、一方、同じリンカーを有するポリジフルニサル無水ポリマーは、より長く持続し、より有効な製品を生産し、同じ厚さのフィルムで、治療上の利点をより長く持続させることを可能にする。

20

【0385】

実施例 6 - ブタステントモデル

トータルで8個のステントを3匹の小型ブタの冠状動脈に28日目インプラントした。このステントインプラントは、長さ15 mm、未拡張の直径1.6 mmのポリメトリックス[略称MARGI]である。各ステントは、PolySAID II(ジフルニサルポリマー)1 mgからなる基準コーティングを有する。シロリムスまたはパクリタキセルを含む治療ステントは、20重量%の添加薬物を含む(ポリマー800 mgおよび薬物200 mgを意味する); コントロールステントは、ポリマーのみを有する。

30

【0386】

【表1】

光学顕微鏡分析のためのステントマトリックス (n=8)

動物#	CVパス#	動脈			到着日
		LAD	LCx	RCA	
2P315	10424	X(CTL)	X(PXL)	X(SR)	01/31/03
2P316	10425	X(SR)		X(PXL)	01/31/03
2P339	10426	X(PXL)	X(SR)	X(CTL)	01/31/03

40

CTL=コントロール, PXL=パクリタキセル, SR=シロリムス

【0387】

全てのステントを光学顕微鏡での評価のために加工した。加工前に、血管および心臓にX線照射して、ステント配置の位置確認と評価を行った。加工のために、ステントされた血管部分を一連の濃度勾配のエタノール中で脱水し、メチルメタクリレートプラスチックに埋め込んだ。重合した後、2~3 mmの切片を各ステントの近位、中間部および遠位部分から切り取った。ステントからの切片を回転式マイクロトーム上に4~5ミクロンで切り、マウントし、ヘマトキシリン、エオシンおよびエラスチカ・ワン・ギーソン染色で染色した。光学顕微鏡によって、炎症、血栓、新生内膜形成、血管壁の傷害、および、薬物

50

コーティングされたステントに関連する可能性のある局所的な毒性作用の存在に関して全ての切片を試験した。

【0388】

心筋の切片を、本ステントの末端に位置する左心室の前部の壁、側壁、後部の壁および中間の壁から、および、左心室の先端領域から採取した。本ポリマーおよび/または薬物の局所的な影響を決定するために、心筋もステント配置領域の下でサンプリングした。全ての切片を4～6ミクロンで切断し、マウントし、ヘマトキシリンとエオシンで染色し、梗塞、血栓および炎症の存在について試験した。

【0389】

血管の傷害スコアをシュヴァルツ (Schwartz) 方法に従って計算した。各切片の断面領域 (外弾性板 [EEL]、内弾性板 [IEL] および内腔) をデジタルの形態測定によって測定した。新生内膜の厚さを各ステント支柱の内部表面から内腔の境界までの距離として測定した。狭窄領域のパーセントを式  $[(\text{新生内膜領域} / \text{DEL領域}) \times 100]$  で計算した。また、本ステント支柱の周辺のフィブリン沈着および炎症および出血、および、内腔表面の内皮化パーセントに関する順序データも回収した。値は平均  $\pm$  SD で示す。データ分析のため、ANOVAを用いて、フィッシャーのポストホックコレクション (Fishers Post Hoc Correction) によって平均の変数をグループ間で比較した。P 0.05の値を、統計学的に有意とみなした。

【0390】

【表2】

表1. 薬物コーティングされたグループとコントロールグループの、断面化した血管領域と新生内膜応答の形態測定比較

治療グループ	EEL領域 mm <sup>2</sup>	IEL領域 mm <sup>2</sup>	内腔領域 mm <sup>2</sup>	内膜領域 mm <sup>2</sup>	狭窄 (%)	内膜 厚さ mm	傷害スコア
コントロール ホリ NSAID II(n=2)	5.75± 0.21	4.60± 0.12	3.03± 0.21	1.56± 0.38	33.82± 7.1	0.22± 0.05	0.31± 0.14
シロリムス (n=3)	6.07± 0.61	4.78± 0.39	3.81± 0.62	0.96± .50	20.31± 10.1	0.10±0.05	0.45± 0.69
パクリタキセル (n=3)	8.41± 2.95	6.84± 2.56	4.70±0.64	2.14± 2.10	27.2±17.11	0.05± 0.01	0.35± 0.48
P値							
C対SR	0.31	0.61	0.20	0.23	0.20	0.007	0.80
C対PXL	0.55	0.32	0.04	0.74	0.65	0.08	0.91

【0391】

値は平均  $\pm$  SE で示される。カッコ内の数の内の数はステント数に相当する。

【0392】

10

20

30

## 【表 3】

表 2. コントロールステントと比較した血管治癒への薬物作用の形態測定比較

治療グループ	%支柱 (フィブリン)	%支柱 出血	平均 炎症スコア	%下層に存在する内側の 壊死を有する支柱
コントロール ポリNSAID II (n=2)	4.16±5.89	8.33±11.79	1.5±0.71	0
シロリムス (n=3)	57.78±43.4	28.33±30.14	2.3±0.58	0.68±0.68
パクリタキセル (n=)	100	100	2.0	8.67±3.51
P値				
C対SR	0.20	0.45	0.24	0.49
C対PXL	<0.0001	0.007	0.27	0.04

## 【 0 3 9 3 】

値は平均 ± S E で示される。カッコ内の数内の数は、ステント数に相当する。

## 【 0 3 9 4 】

血管の X 線は、血管内のステントを良好に追跡していることを示す。全てのステントされた血管は、開いた内腔とステントの完全な新生内膜の取り込みを示す。コントロールステントは広く拡張され、支柱は血管壁にうまく並置されていたが、パクリタキセル溶出ステントで付着不良がみられた。新生内膜成長は、支柱上で厚さが変化しており、位置が偏心の部分と、同軸の部分の両方がみられた。コントロールステントにおいて、内膜はよく組織化され、内腔の周辺で、周辺を取り巻いて配置された平滑筋細胞からなる。それに対して、薬物溶出ステントは、様々な度合いの遅延式の治癒を示した。特に、パクリタキセル溶出ステントは、ステント支柱の周辺に、広範囲にわたりフィブリン、出血および炎症性細胞が蓄積された下層に存在する壊死を伴う付着不良を示した。全般的に、シロリムスでコーティングされたステントは、少ない新生内膜成長を示し、パクリタキセルでコーティングされたステントよりもよく癒着していた。しかしながら、しつこいフィブリン沈着、出血および炎症性細胞がみられた。さらに、ポリマーコーティングを組織学的に示す。

## 【 0 3 9 5 】

結果を図 2 9 ~ 3 6 に示す。

## 【 0 3 9 6 】

## 実施例 7 - ウサギステントモデル

雄のニュージーランド白ウサギ (n = 2 4 ) をランダム化して、4 8 個のステントを以下のように付与した：

- 1 . 裸のステント = 2 4
- 2 . ポリアスピリン I ( 薄いコーティング ) = 2
- 3 . ポリアスピリン I ( 厚いコーティング ) = 1 1
- 4 . ポリアスピリン I I = 1 1 。

## 【 0 3 9 7 】

これらステントを 7 日目および 2 8 日目に回収した。

## 【 0 3 9 8 】

10

20

30

40

【表 4】

ステムマトリックス (7日目の動物)		ステントマトリックス (28日目の動物)	
ステントのタイプ	ステム数	ステントのタイプ	ステム数
裸のステント	8	裸のステント	16
ポリアスピリンI (薄いコーティング)	2	ポリアスピリンI (薄いコーティング)	0
ポリアスピリンI (厚いコーティング)	3	ポリアスピリンI (厚いコーティング)	8
ポリアスピリンII	3	ポリアスピリンII	8

10

## 【0399】

ステント方法：

サイズ10のメス刃を用いて、1インチの正中線頸部切開を行った。非開胸食道抜去術で、気管の左側の筋膜の下にある筋肉を露出させた。それらの結合組織の接合部にそって筋肉を分離し、頸動脈を露出させた。次に、動脈を迷走神経から分離した。収縮を考慮して動脈の近位および遠位に縫合材ループを置いた。ナンバー5Fのコルディス製のさやを左の総頸動脈に挿入した。ヘパリン(150IU/kg)をさやを介して動脈内投与した。5Fクックカテーテルを、横隔膜の真下の下行大動脈(さやを介して)に置いた。次に、レノグラフィンを2秒間かけて注射し(1~2ml)、遠位の大動脈と、両方の腸骨の動脈のコントロール血管造影図を得た。クックカテーテルを除去した。

20

## 【0400】

両方の腸骨の動脈は、ステント運搬の前の内皮の露出による傷を有していた。標準的な蛍光透視法を用いてバルーンカテーテルを遠位の腸骨動脈に置き、4ATMにふくらませた。次に、このカテーテルを、近位で、ふくらませた状態で、距離約1.5~2cm引き抜いた。バルーンをすばませて、遠位の腸骨に再配置し、最初に露出した同じ血管部分で、より高圧で(6ATM)血管の露出が繰り返された。

## 【0401】

それぞれのウサギの腸骨動脈に、ポリアスピリンI(薄いコーティングまたは厚いコーティング)、または、ポリアスピリンIIでコーティングされたステント(長さ15mm)を付与し、反対側の腸骨にコントロールステンレス鋼製ステント(設計は同一)を付与した；全てのステントは、スポンサーによって提供された。到着したステントを個々の密封バイアルに封入し、-4℃で保存し、インプランテーションの前に直径3.0mmの血管形成術バルーン上で手動でクリンプした。蛍光透視法ガイダンスを用いて、ステントカテーテルをガイドワイヤーの上を通して各腸骨動脈に運搬した。ステントを6気圧に30秒間膨張させることによって配置し、プロテアーゼを血管内に安全に配置することができる。ステント配置後、ステントの開き具合を記録するために血管撮影法(上記と同じ方法)が行われる。次に、近位の左頸動脈を結紮し、筋肉および筋膜を3.0デキソン(dexon)吸収性縫合材で縫合し、頸部切開部を4.0シルク非吸収性縫合材で閉じた。安楽死術で、5Fのさやを右頸動脈、頸静脈に置き、血管造影法を繰り返し行った。ステントされた腸骨の動脈および遠位の大動脈を採取し、光学顕微鏡のために加工した。

30

40

## 【0402】

安楽死術、固定および光学顕微鏡

以前に我々の研究所によって説明されているように、安楽死術の前に、動物にプロモデオキシウリジン(BrdU)を投与して細胞増殖をモニターする(Farb A, Tang AL, Shroff S, Sweet W, Virmani R. Neointimal responses 3 months after (32) P beta-emitting stent placement. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000年10月1日; 48(3): 889~98)。上述のように動物を麻酔した(ケタミンIM, イソフルラン, フェイスマスクと100%酸素で

50

の呼吸による；イソフルランを吸入させて麻酔を維持した）。5 Fのさやを右頸動脈に置き、腸骨の動脈の安楽死術前の血管造影法を行った。5 Fのさやを頸静脈に挿入した。灌流、固定の直前に、ウサギに1000ユニットの静脈内ヘパリンを投与した。1 mlのボウタナシア（Beulhanasia）注射を強い麻酔状態下で投与することによって安楽死術が達成された。動脈ツリーを、100 mmHgで、乳酸リンゲルで、頸静脈からの灌流液が血液を含まなくなるまで灌流した。次に、動脈ツリーを、100 mmHgで、10%ホルマリンで15分間灌流した。遠位の大動脈から近位の大動脈を切り出し、血管外膜組織を除去した。ファキシトロン（Faxitron）を用いて動脈を放射線撮影した。次に、ステントをプラスチック埋め込みのために加工した（以下参照）。

#### 【0403】

##### 光学顕微鏡分析方法

光学顕微鏡のために、ステントされた血管部分を一連の濃度勾配のエタノールで脱水し、メチルメタクリレートプラスチックに埋め込んだ。重合した後、それぞれ1つのステムの近位、中間部および遠位部分から2~3 mmの切片を切り取った。ステントからの切片を回転式マイクローム上に6 μm切り、マウントし、ヘマトキシリン、エオシンおよびモバット・ペンタクロームによって染色した。全ての切片を、光学顕微鏡によって炎症、血栓および新生内膜形成ならびに血管壁の傷害の存在について試験した。

#### 【0404】

##### 組織学的分析

オリンパス顕微鏡にマウントしたソニーCCDビデオカメラを用いて、プラスチックに埋め込んだモバット・ペンタクローム染色された切片の顕微鏡をマッキントッシュ8100/80でキャプチャーした。形態測定ソフトウェア（DPラボ（DP Labs）、シグナル・アナリティクス（Signal Analytics）、Vienna, YA）を用いて、外弾性板（EEL）、内弾性板（IEL）および内腔に包含された領域を測定した。ステント支柱で、およびその間で、内膜を測定した（平均内膜厚さは、これらの2種の測定の平均である）。中膜および外膜厚さをステント支柱間で決定した。IELから内腔を、または、EELからIELをそれぞれ引き算することによって、内膜および内側の領域を得た。管腔の狭窄パーセントを、式 $[1 - (\text{内膜} / \text{IEL})] \times 100$ を用いて計算した。新生内膜の組織化と、治癒を比較するために、各ステントからの近位の切片から、ステント支柱周辺部のフィブリン沈着、肉芽種および巨大細胞反応、内側の壊死および出血などを含む順序データを回収し、各切片における支柱総数のパーセンテージとして示された。また、近位の切片に関する全ての炎症およびフィブリン値をスコア化した（値0 = 炎症/フィブリンなし ~ 値3 = 顕著な炎症/フィブリンを示す）。内皮の被覆率を半定量し、内皮で覆われた内腔の円周のパーセンテージで示した。それぞれのコーティングされたステントを、同じ動物にインプラントされた裸のコントロールステントに対して解析した。対応のないt検定を用いて、治療グループの変数の平均値間の有意差を計算した。P値 0.05を、統計学的に有意とみなした。

#### 【0405】

##### 免疫組織学的分析

メチルメタクリレート中の組織切片を、染色前に、キシレン、酢酸メチルおよびアセトン中でプラスチックから出した。抗原を回復させるために、蒸気で切片を20分間加熱した。この切片を、0.3%過酸化水素と、プロテインブロック血清フリー（Protein Block Serum-Free）（X0909、ダコ社（Dako Corp）、カリフォルニア州）と共にブレインキュベートし、平滑筋アクチン（1:1000希釈、ダコ）に対するモノクローナル抗体と共に、室温で、4℃で一晩インキュベートした。組織切片を、37℃で、2N HCl中で15分間インキュベートした後、マウスモノクローナル抗-BrdU抗体（1:400希釈、ダコ社、カーピンテリア、カリフォルニア州）を用いて、BrdU陽性核を免疫組織化学に同定した。上記物質を投与された全ての動物において腸陰窩細胞が強く染色されていたことによって、BrdUの全身の分布が確認された。SMアクチンに対するモノクローナル抗体（1:1000希釈、シグマ

10

20

30

40

50

・ケミカル社 (Sigma Chemical Co.)、および、RAM11 (1:200希釈, ダコ) を、4 で一晩用いて、平滑筋細胞およびマクロファージを同定した。ペルオキシダーゼベースのLSAB-キット (ダコ) を用いたマウスに対するビオチン化された結合抗体を用いて、一次抗体の標識を行った。3-アミノ-9-エチルカルバゾール (AEC) 基質-色原体系を用いて、陽性染色 (生じた反応生成物) を可視化した。免疫染色した後、切片をギルのヘマトキシリンで対比染色し、洗浄し、水性媒体にマウントした。

【0406】

ステントの配置

血管撮影法によってから、プレ-ステントのバルーン動脈拡張は明らかであった。ウサギにおける両側の腸骨ステント配置はうまく達成された。カテーテルはよく追跡され、腸骨の動脈に本ステントに沿って容易に設置された。インプラント後7日目、および、28日目の追跡血管撮影法によれば、全ての動脈は広く開存していた；血栓の証拠はみられなかった。さらに、Xステントの線分析によれば、良好な拡張示され、ステント支柱は動脈壁に対してうまく対向していた。

【0407】

定量的所見

7日目に回収されたステント

【0408】

【表5】

表2. ウサギ腸骨動脈に配置されたポリマーでコーティングされたステントと、コントロールステントの、7日目の断面化した血管領域および新生内膜応答の形態測定比較

グループ	ADV THK (mm)	中膜THK (mm)	内膜THK (mm)	内腔領域 (mm)	IEL領域 (mm)	EEL領域 (mm)
裸のステント (n=8)	0.036± 0.001	0.047± 0.003	0.020± 0.003	4.89± 0.09	5.34± 0.09	55.69± 0.09
ポリアスピリンI (n=2) (薄いコーティング)	0.036± 0.003	0.048± 0.008	0.013± 0.003	4.83± 0.06	5.31± 0.12	5.65± 0.15
ポリアスピリンI (n=9)	0.031± 0.004	0.051± 0.009	0.015± 0.003	4.83± 0.06	5.23± 0.10	5.54± 0.21
ポリアスピリンII (n=8)	0.033± 0.002	0.045± 0.006	0.015± 0.006	4.76± 0.36	5.19± 0.38	5.36± 0.38
P値	n s	n s	n s	n s	n s	n s

グループ	ステント領域 (mm <sup>2</sup> )	ADV領域 (mm <sup>2</sup> )	内膜領域 (mm <sup>2</sup> )	内腔領域 (mm <sup>2</sup> )	狭窄 (%)	傷害スコア
裸のステント (n=17)	5.37± 0.09	5.90± 0.89	0.34± 0.01	0.46± 0.03	8.45± 0.53	0.035± 0.01
ポリアスピリンI (n=2) (薄いコーティング)	5.32± 0.11	5.87± 0.12	0.34± 0.04	0.38± 0.05	7.15± 0.74	0.070± 0.07
ポリアスピリンI (n=9)	5.23± 0.13	5.76± 0.13	0.33± 0.04	0.39± 0.06	7.37± 1.01	0.19± 0.19
ポリアスピリンII (n=8)	5.23± 0.37	5.71± 0.38	0.34± 0.03	0.43± 0.04	8.43± 1.30	0.056± 0.03
P値	n s	n s	n s	n s	n s	n s

## 【0409】

これらの値は、各ステムからの3つの切片（近位、中間部および遠位）の平均±SEとして記載される。略語：ADV = 外膜；IEL = 内弾性板；EEL = 外弾性板。かっこ内の数は、ステント数に相当する。

## 【0410】

## 【表6】

表3. 7日目の、ウサギ腸骨の動脈に配置されたコントロールステントと比較した血管治療に対するポリマー作用の形態測定比較

グループ	フィブリンを有する支柱(%)	フィブリンスコア	内皮(%)	RBCS(%)	巨大細胞(%)	炎症スコア
裸のステント (n=8)	77.92± 12.16	1.75± 0.25	94.79± 2.19	52.92± 13.10	14.58± 4.92	1.25± 0.16
ポリラスピリンI (n=3) (厚いコーティング)	75.00± 14.43	2.00± 0.00	75.00± 16.67	47.22± 19.44	16.67± 8.33	2.68± 0.15
ポリラスピリンI (薄いコーティング) (n=2)	70.83± 20.83	2± 0.00	87.5± 4.17	50.00± 0.00	4.17± 7.17	1.00± 0.00
ポリラスピリンII (n=3)	72.22± 20.03	1.67± 0.33	86.11± 13.89	50.00± 14.43	19.44± 2.78	1.33± 0.33
P値	n s	n s	n s	n s	PII 対 PI(薄いコーティング) P=0.048	n s

10

20

## 【0411】

これらの値は、各ステントの近位の切片の平均±SEとして記載される。Inflam. = 炎症スコア。

## 【0412】

28日目に回収されたステント

## 【0413】

30

【表 7】

表 4. 28日目の、ウサギ腸骨の動脈に配置されたアスピリン-ポリマーステントの形態測定分析

グループ	ADV THK (mm)	中膜THK (mm)	内膜THK (mm)	内腔領域 (mm)	IEL領域 (mm)	EEL領域 (mm)
裸のステント (n=16)	0.040± 0.002	0.050± 0.004	0.093± 0.007	4.15± 0.15	5.17± 0.19	5.49± 0.20
ポリアスピリンI (n=9)	0.0041± 0.004	0.050± 0.005	0.103± 0.005	4.12± 0.22	5.20± 0.26	5.51± 0.28
ポリアスピリンII (n=8)	0.37± 0.001	0.044± 0.003	0.075± 0.006	4.15± 0.30	5.04± 0.03	5.34± 0.36
P値	n s	n s	PII対PI P=0.002	n s	n s	n s

10

グループ	ステント領域 (mm <sup>2</sup> )	ADV領域 (mm <sup>2</sup> )	内膜領域 (mm <sup>2</sup> )	内腔領域 (mm <sup>2</sup> )	狭窄 (%)	傷害スコア
裸のステント (n=16)	5.21± 0.19	5.70± 0.20	0.32± 0.02	1.02± 0.06	19.6± 0.84	0.108± 0.025
ポリアスピリンI (n=9)	5.23± 0.26	5.71± 0.29	0.31± 0.03	1.08± 0.08	20.8± 1.30	0.124± 0.065
ポリアスピリンII (n=8)	5.07± 0.34	5.55± 0.36	0.30± 0.02	0.89± 0.07	17.8± 0.73	0.035± 0.028
P値	n s	n s	n s	n s	PII対PI P=0.056	n s

20

## 【0414】

これらの値は、各ステントからの3つの切片（近位、中間部および遠位）の平均±SEとして記載される。略語：ADV = 外膜；IEL = 内弾性板；EEL = 外弾性板。かっこ内の数は、ステント数に相当する。

## 【0415】

【表 8】

表 5. 28日目の、ウサギ腸骨の動脈に配置されたコントロールシステムと比較した血管治癒に対するポリマー作用の形態測定比較

グループ	フィブリンを有する支柱(%)	フィブリンスコア	内皮 (%)	RBCS (%)	巨大細胞 (%)	炎症スコア
裸のステント (n=16)	13.90± 4.45	0.56± 0.13	100	4.36± 2.25	22.28± 5.45	0.56± 0.16
ポリアスピリンI (n=8)	18.75± 11.97	0.63± 0.26	92.71± 7.30	0	45.83± 7.39	1.00± 0.27
ポリアスピリンII (n=8)	22.92± 7.84	0.88± 0.23	100	5.21± 2.19	38.83± 10.15	1.38± 0.26
P値	n s	n s	n s	PI対PII P=0.032	PI対裸 P=0.019	PII対裸 P=0.01

40

## 【0416】

これらの値は、各ステントの近位の切片の平均±SEとして記載される。Inflam = 炎症スコア。

## 【0417】

## BrdUのカウント

以下の表に、7日目および28日目で評価された様々なポリマーでコーティングされたステントにおける、BrdU陽性核数をまとめる。各ステントからの中間部の切片の新生

50

内膜から、4つのハイパワーフィールドをランダムに選択した。対象の各領域内の細胞総数をカウントした；BrdU陽性細胞は、単位領域あたり（ $\text{mm}^2$ ）、または、総細胞数のパーセンテージ（すなわちBrdUインデックス）として示された。

【0418】

【表9】

表6. 7日目の、ウサギ腸骨の動脈に配置されたポリマーおよびコントロールステントにおける細胞増殖の分析

グループ	細胞総数/ $\text{mm}^2$	BrdU細胞 ( $\text{mm}^2$ )	BrdUインデックス
裸のステント (n=6)	3336± 676	1859± 459	54.5± 4.9
ポリアスピリンI (厚いコーティング) (n=3)	4220± 766	2231± 935	48.1± 14.1
ポリアスピリンI (薄いコーティング) (n=2)	4113± 984	1227± 147	16.1± 11.4
ポリアスピリンII (n=3)	2978± 1194	960± 289	40.6± 10.5
P値	n s	n s	PI(薄いコーティング)対裸 P=0.0862

【0419】

【表10】

表7. 28日目の、ウサギ腸骨の動脈に配置されたポリマーおよびコントロールステントにおける細胞増殖の分析

グループ	細胞総数/ $\text{mm}^2$	BrdU細胞 ( $\text{mm}^2$ )	BrdUインデックス
裸のステント (n=8)	5556± 1910	49±13	1.5± 0.4
ポリアスピリンI (厚いコーティング) (n=3)	5284± 2337	84± 38	1.6± 0.4
ポリアスピリンII (n=3)	3497± 433	50± 11	1.6± 0.4
P値	n s	n s	n s

【0420】

ステントされた血管からの全ての切片において、広く開存している内腔が示され、大多数において、動脈壁への良好なステント支柱の並置が示された；多少のステント支柱の付着不良が示された。ほとんどのステムは、組織化された血栓の穩かに厚くなった層で十分に覆われており、この血栓は、大部分は、フィブリン、急性および慢性炎症性細胞、血管外に漏出した赤血球、および、初期の平滑筋細胞の浸潤で構成される。血栓の炎症性細胞の浸潤は、主として、ほとんどの支柱の周辺での単核マクロファージと、複数の巨大細胞の反応からなる。内膜厚さ、または、狭窄のパーセンテージにおいて、グループ間での有意差はなかった（表2）。天然の内腔表面は、支柱間で内皮化されているが、いくつかのステント支柱には内皮がなかったことが示された。外弾性板の内側の破傷、切断または破断はみられず、同様に、内側の層においてもポリマーコーティングの作用はなかった。7日目に回収されたステントにおいて、ポリマーコーティング（ポリアスピリンIおよびII）は容易には確認できなかった。

【0421】

28日目のステントされた血管からの全ての切片において、広く開存している内腔が示され、動脈壁への良好なステント支柱の並置が示された。ほとんどのステントは、平滑筋細胞、プロテオグリカンおよびコラーゲンの厚くなった層で十分に覆われていたが、支柱の周辺に多少のフィブリン沈着が認められた。炎症性細胞の浸潤は、主として、ステント支柱の周辺での単核マクロファージ、および、複数の巨大細胞反応からなる。

【0422】

ポリアスピリンIIにおいて、全体的な内膜厚さと狭窄のパーセンテージがポリアスピリンIステントに対して顕著に低かった(表4を参照);しかしながら、コーティングされたステントと、裸のコントロールステントとを比較した場合、統計学的な差は見出されなかった。天然の内腔表面は、ほぼ完璧な内皮化を示した。外弾性板の内側の破傷、切断または破断はみられず、同様に、内側の層においてもポリマーコーティングの作用はなかった。28日目に回収されたステントにおいては、ポリマーコーティング(ポリアスピリンI)は確認されなかった。それとは異なり、ステント支柱の周辺に厚くなった灰色がかった染色がみられたことから、ポリアスピリンIIポリマーが組織学的に確認された。いくつかの切片において、マクロファージ巨大細胞は、ポリアスピリンIIポリマー(以下の顕微鏡写真を参照)を含むように見える。しかしながら、ポリアスピリンIに関連する巨大細胞の外観は、ポリアスピリンIIに関連する巨大細胞の外観よりも小さかった。28日目の炎症性浸潤の密度は7日目に比べて相当少なかったが、両方のポリマーステントとの巨大細胞反応は、裸のステントと比較すると、増加していた。

【0423】

結果を図37~43に示す。

【0424】

実施例8 - ステントコーティング

ポリマー(PX184-55-80(直線状のランダムC14ジフルニサル);PX990-63-57(80% C16ジフルニサル/20% C14ジフルニサルテトラ);および、PX727-63-25(25% C8サリチレートテトラ)のクロロホルム溶液を製造した(すなわち、クロロホルム1980mg中にポリマー20mg)。ステントを、この溶液でスプレーコーティングし、15分間空気乾燥させた。このスプレーコーティングプロセスを3回繰り返した。コーティングされたステントを30で一晚真空乾燥させた。

【0425】

コーティングされたステントを走査電子顕微鏡(SEM)で観察した(それらを図44~46に示す)。その結果は実用的であり、すなわち各ステント上に約700μgのポリマーが存在しており、これは厚さ約5ミクロンに対応する。

【0426】

全ての出版物、特許および特許出願文書は、この参照によりそれらの全体が本発明の開示に含まれ、個々に参照により含まれているのと同様とする。本発明は、様々な特定の、好ましい実施形態および技術を参照して説明されている。しかしながら、本発明の本質と範囲内である限り、多くの変更および改変が可能であることが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0427】

【図1】図1は、サザンリサーチ(Southern Research)の連続的なマイクロカプセル化プロセスを示す図説であり、本プロセスによって、薬物、ポリマーおよびポリマー溶媒分散液を、機械的に攪拌した水/界面活性剤混合物に加え、微小液滴のエマルジョンを形成し、次に、水で抽出し、溶媒を除去し、硬化したマイクロカプセルまたはマイクロスフェアを形成し、遠心分離、ろ過などによって回収することができる。

【図2】図2は、本発明で用いるための、数種の中空の注射針型のキャリアー12の説明である。

【図3】図3は、生物学的に侵食可能な注射針型のキャリアーの中空のキャビティーまたはチャンバーの内部における、本発明のペレット、「バイオブユレット(biobullet)

10

20

30

40

50

e t )」またはシード 10 の配置の説明である。

【図 4】図 4 は、コーティングの層の考えられる構築の説明であり、これらの層のうち 1 またはそれ以上は、インプラント可能な医療および獣医学用デバイスのための重合化薬物を含む。( a ) 単層コーティング、( b ) 多層コーティング、これらの層は、組成と物理特性(例えば厚さ)が異なってもよく、トップ層は、重合化薬物を含まず、ボトム層は、重合化薬物を含む。( c ) 二層コーティング、トップ層およびボトム層は、組成が異なる重合化薬物で構成される。

【図 5】図 5 は、鉛筆硬度に関する A S T M 試験測定された、ステンレス鋼上への重合化サリチル酸のコーティングの硬度を示すチャートである。

【図 6】図 6 は、円錐型マンドレルを用いて A S T M 試験で測定された、ステンレス鋼上への重合化サリチル酸のコーティングの柔軟性を示すチャートである。

【図 7】図 7 は、接着に関して A S T M 試験で測定された、重合化サリチル酸のコーティングと、ステンレス鋼との接着を示すチャートである。

【図 8 A】図 8 A は、重合化サリチル酸のコーティングの生物学的な侵食による、サリチル酸の生成速度を示すグラフである。

【図 8 B】図 8 B は、重合化サリチル酸のコーティングの生物学的な侵食によって生成したサリチル酸の累積質量を示すグラフである。

【図 9 A】図 9 A は、重合化サリチル酸( P X 5 1 0 ) のコーティングの生物学的な侵食によるサリチル酸の同時生成、および、そのコーティングからのパクリタキセルの放出から得られる、浸した P B S 溶液中の累積質量を示すグラフである。

【図 9 B】図 9 B は、重合化サリチル酸( P X 7 4 9 ) のコーティングの生物学的な侵食によるサリチル酸の同時生成、および、そのコーティングからのパクリタキセルの放出から得られる、浸した P B S 溶液中の累積質量を示すグラフである。

【図 10】図 10 は、重合化サリチル酸のガラス転移温度、引張り係数、降伏強度、および、破損点伸びを示すチャートである。

【図 11】図 11 は、重合化サリチル酸のコーティングの生物学的な侵食によるサリチル酸の同時生成、および、そのコーティングからのシロリムスの放出から得られる、浸した P B S 溶液( 2 5 % エタノールを含む ) 中の累積質量を示すグラフである。

【図 12】図 12 は、類似の未処理のコーティングと比較した、E ビームまたはガンマ照射で処理された、ステンレス鋼上の重合化サリチル酸のコーティングに関する、分子量、硬度、柔軟性および接着における変化を示すチャートである。

【図 13 A】図 13 A は、未処理の、および、E ビームで処理した重合化サリチル酸のコーティングの生物学的な侵食による、サリチル酸の生成速度を示すグラフである。

【図 13 B】図 13 B は、未処理の、および、E ビームで処理した重合化サリチル酸のコーティングの生物学的な侵食によって生成したサリチル酸の累積質量を示すグラフである。

【図 14】図 14 は、長期にわたる(数日)、ポリジフルニサル無水ポリマー( P X 2 4 2 2 0 - 5 3 ) と、ジフルニサルの溶出を  $\mu\text{g}$  で示すグラフである。ひし形および四角は、ポリジフルニサルコーティングされた切り取り試片の 2 つの複製を示す。

【図 15】図 15 は、長期にわたる(数日)、ポリジフルニサル無水ポリマー( P X 2 4 2 2 0 - 5 3 ) と、ジフルニサルの溶出をジフルニサルのパーセントで示すグラフである。ひし形および四角は、ポリジフルニサルコーティングされた切り取り試片の 2 つの複製を示す。

【図 16】図 16 は、ポリサリチル酸無水ポリマー(ポリアスピリン I)、および、ポリジフルニサル無水ポリマー(ポリアスピリン I I) の侵食を、長期にわたり生成した累積パーセントで示すグラフである。

【図 17】図 17 は、ポリサリチル酸無水ポリマー(ポリアスピリン I) に関する侵食プロファイルを示すグラフである。

【図 18】図 18 は、ポリジフルニサル無水ポリマー(ポリアスピリン I I) に関する侵食プロファイルを示すグラフである。

10

20

30

40

50

【図19】図19は、長期にわたり生成した累積ジフルニサルにおける、様々な分子量のポリジフルニサル無水ポリマー（ポリアスピリンII）の侵食に対する分子量の作用を示すグラフである。

【図20】図20は、「リンカー中の炭素原子数（Number of Carbon Atoms in Linker）」にわたって、ポリサリチル酸無水ポリマー（ポリアスピリンI）、および、ポリジフルニサル無水ポリマー（ポリアスピリンII）の同調的な機械的特性を、Tg（ ）で示すグラフである。

【図21】図21は、Tg、極限応力、極限伸びおよび靱性などの、ポリサリチル酸無水ポリマー（ポリアスピリンI）、および、ポリジフルニサル無水ポリマー（ポリアスピリンII）の熱分析を示すチャートである。

10

【図22】図22は、ポリサリチル酸無水ポリマー（ポリアスピリンI）、および、ポリジフルニサル無水ポリマー（ポリアスピリンII）の硬度、柔軟性および接着特性を示すチャートである。

【図23】図23は、ポリジフルニサル無水ポリマー（ポリアスピリンII）、および、パクリタキセルと混合されたポリジフルニサル無水ポリマーの硬度、柔軟性および接着特性を示すチャートである。

【図24】図24は、ポリジフルニサル無水ポリマー（ポリアスピリンII）、および、パクリタキセルと混合されたポリジフルニサル無水ポリマーの侵食を、長期にわたり生成したジフルニサルの累積パーセント、および、長期にわたり生成したパクリタキセルの累積パーセントで示すグラフである。

20

【図25】図25は、未処理または滅菌したポリジフルニサル無水ポリマー（ポリアスピリンII）の侵食を、長期にわたり生成した累積パーセントで示すグラフである。

【図26】図26は、ガンマ照射を用いた、ポリサリチル酸無水ポリマー（ポリアスピリンI）、および、ポリジフルニサル無水ポリマー（ポリアスピリンII）の硬度、柔軟性および接着特性を示すチャートである。

【図27】図27は、Eビーム滅菌後の、ポリサリチル酸無水ポリマー（ポリアスピリンI）、および、ポリジフルニサル無水ポリマー（ポリアスピリンII）の硬度、柔軟性および接着特性を示すチャートである。

【図28】図28は、ポリアスピリンI（I）、ポリアスピリンII（II）、および、ポリアスピリンIII（III）に関するNSAID生成の動力学を説明するグラフである。

30

【図29】図29は、プロテオグリカンと共に平滑筋細胞の成長で構成される新生内膜の同軸成長を伴う、2P315LADのうまく配置されたステントの光学顕微鏡写真を示す。

【図30】図30は、2P315LCxの配置されたステントの光学顕微鏡写真を示す；本ステント支柱の広範囲にわたり、下層に存在する壊死を伴うマラポジション(malapposition)を観察することができる；末端部分はさらに不良である。ステント支柱の周辺に、炎症および出血を伴う中度から重度の血小板/フィブリン沈着がある。

【図31】図31は、平滑筋細胞、コラーゲンおよびプロテオグリカンで構成される新生内膜の同軸成長を伴う、2P315RCAのうまく配置されたステントの光学顕微鏡写真を示す。

40

【図32】図32は、2P316LADステントの光学顕微鏡写真を示し、ステント支柱の周辺に、肉芽腫を伴う新生内膜の同軸成長を示す。軽度から中度のフィブリン蓄積を観察することができる。

【図33】図33は、重度の付着不良を伴う、2P316RCAのうまく配置されていないステントの光学顕微鏡写真を示す；出血を伴う、中度から重度のフィブリン沈着を伴う医学上の壊死を観察することができる。

【図34】図34は、付着不良を示し、新生内膜成長が最小の、2P339LADステントの光学顕微鏡写真を示す；中央部分は、分岐した血管にまたがって配置され、本ステント支柱の周辺に、広範囲にわたるフィブリン、出血および巨大細胞反応を伴う壊死がある

50

。【図35】図35は、よく拡張した2P339LCxステントの光学顕微鏡写真を示す；平滑筋およびプロテオグリカンの新生内膜の同軸成長を観察することができる。ステント支柱は、中度から重度のフィブリン沈着を示すが、炎症は最小である。

【図36】図36は、うまく配置されており、平滑筋細胞およびプロテオグリカンで構成される新生内膜の同軸成長を示す、2P339RCAステントの光学顕微鏡写真を示す。

【図37】図37は、7日目に回収されたコントロールの裸のステントの光学顕微鏡写真を示す；支柱はよく拡張しており、内腔は広く開存している。右側のハイパワービューは、大部分はフィブリンからなる内膜（矢印）と、数個の平滑筋および炎症性細胞を示す。

【図38】図38は、ポリアスピリンI（薄いコーティング）でコーティングされたウサギの腸骨動脈ステントの光学顕微鏡写真を示す。支柱はよく拡張しており、内腔は広く開存している。右側のハイパワービューは、フィブリンで構成される内膜（矢印）、数個の平滑細胞およびプロテオグリカンを示す。

【図39】図39は、ポリアスピリンI（厚いコーティング）でコーティングされたウサギの腸骨動脈ステントの光学顕微鏡写真を示す。支柱はよく拡張しており、内腔は広く開存している。ハイパワービューは、フィブリン、平滑筋細胞、プロテオグリカン、ならびに、急性および慢性炎症性細胞で構成される内膜を示す。

【図40】図40は、ポリアスピリンIIでコーティングされたウサギの腸骨動脈ステントの光学顕微鏡写真を示す。支柱はよく拡張しており、内腔は広く開存している。薄い内膜はステント支柱をかるうじて覆っており、支柱の外面に数個の炎症性細胞および平滑筋細胞を観察することができる。

【図41】図41は、ウサギの腸骨動脈に28日目配置されたコントロールの剥き出しの鋼製ステントの光学顕微鏡写真を示す。支柱はよく拡張しており、内腔は広く開存している。新生内膜の応答はわずかであり、癒着はほぼ完璧である。ハイパワービューは、大部分が平滑筋細胞およびプロテオグリカンで構成された厚くなった内膜を示す。

【図42】図42は、ウサギの腸骨動脈に28日目配置された、ポリアスピリンIでコートされたステンレス鋼製ステントの光学顕微鏡写真を示す。支柱はよく拡張しており、内腔は広く開存している。新生内膜の応答はわずかであり、癒着はほぼ完璧である。ハイパワービューは、大部分が平滑筋細胞およびプロテオグリカンで構成された厚くなった内膜を示す。

【図43】図43は、ウサギの腸骨動脈に28日目配置された、ポリアスピリンIIでコーティングされたステンレス鋼製ステントの光学顕微鏡写真を示す。支柱はよく拡張しており、内腔は広く開存している。灰色がかかった着色がなされたポリマーのフラグメントを含む巨大細胞の堆積は泡沫状の外観を有し、ポリマーフラグメントは、ステント支柱周辺で観察される。内膜は、よく癒着しており、大部分が平滑筋細胞およびプロテオグリカンで構成されている。

【図44】図44（a～b）は、本発明に係るポリマー（PX184-55-80）でコーティングされたステントの走査電子（SEM）顕微鏡写真である。

【図45】図45（a～b）は、本発明に係るポリマー（PX990-63-57）でコーティングされたステントの走査電子（SEM）顕微鏡写真である。

【図46】図46（a～b）は、本発明に係るポリマー（PX727-63-25）でコーティングされたステントの走査電子（SEM）顕微鏡写真である。

10

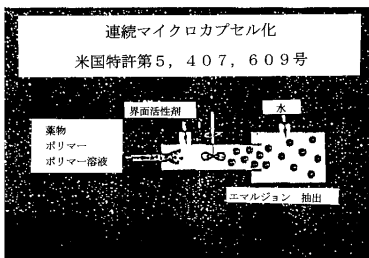
20

30

40

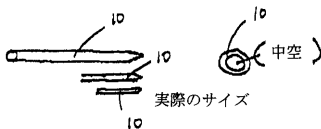
【図1】

サザンリサーチの特許化された  
マイクロカプセル化プロセス



利点	薬物のマイクロカプセル化
・1995年に米国特許付与	・タンパク質
・迅速なカプセル化時間(数秒)	・ペプチド
・ポリマー溶液への最小限の露出	・小さい分子
・高いカプセル化効率	・水溶性薬物
・高い収率	・疎水性薬物
・小さい微粒子が製造できる <100ミクロン <10ミクロン	・ラクチド/グリコリドポリマーにカプセル封入された薬物

【図2】



【図3】



【図5】

条件: 周囲

材料	PX510	PX261	PX749	PX125	PX510 + 14% パクリタキセル
硬度	F	B	3B	4B	F

条件: 5分, 3.7℃, pH 7.4 塩類緩衝液

材料	PX510	PX749	PX125	PX510 + 14% パクリタキセル
硬度	F	9B	<9B	F

硬度の評価: 2H-H-F-1B-B-2B-3B-4B-5B-6B-7B-8B-9B  
硬い ← → 軟らかい

【図4】

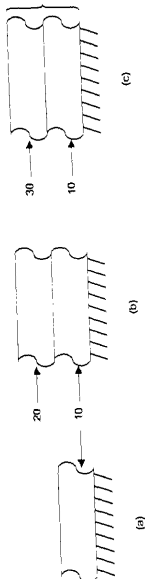


FIGURE 4

【図6】

条件: 周囲

材料	PX510	PX261	PX749	PX125	PX510 + 14% パクリタキセル
クラッキング耐性	< 3 mm	< 3 mm	< 3 mm	< 3 mm	< 3 mm

条件: 5分, 3.7℃, pH 7.4 塩類緩衝液

Material:	PX510	PX261	PX749	PX125	PX510 + 14% パクリタキセル
クラッキング耐性	< 3 mm	< 3 mm	< 3 mm	< 3 mm	< 3 mm

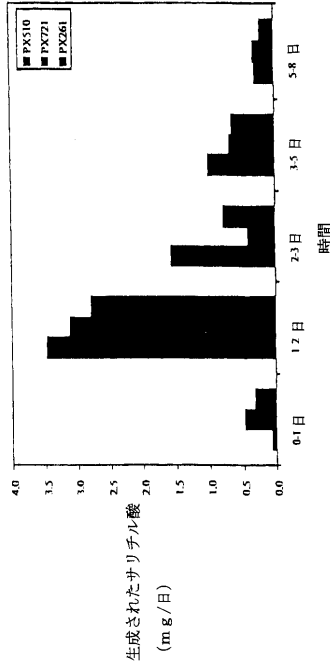
【 図 7 】

条件：周囲

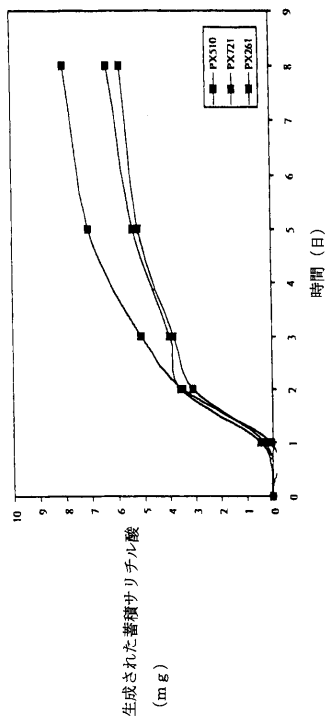
材料	PX510	PX261	PX749	PX125	PX510 + 14% Pacitaxel
クラス	5B	5B	5B	4B	5B

クラス評価：  
 5 B=コーティングの0%が基板から除去されている  
 4 B=コーティングの5%未満が基板から除去されている

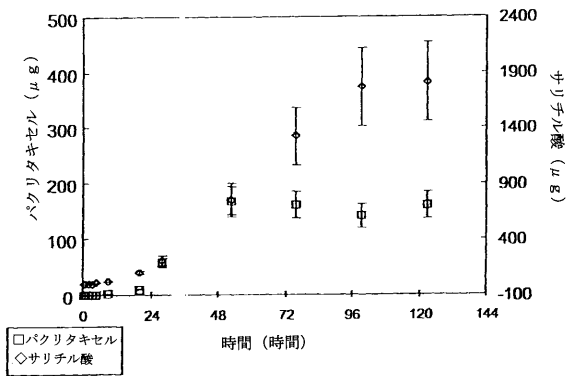
【 図 8 A 】



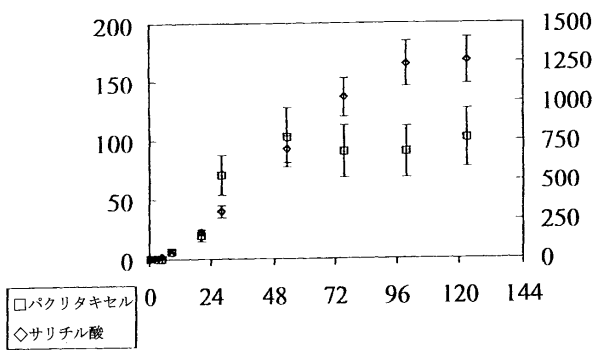
【 図 8 B 】



【 図 9 A 】



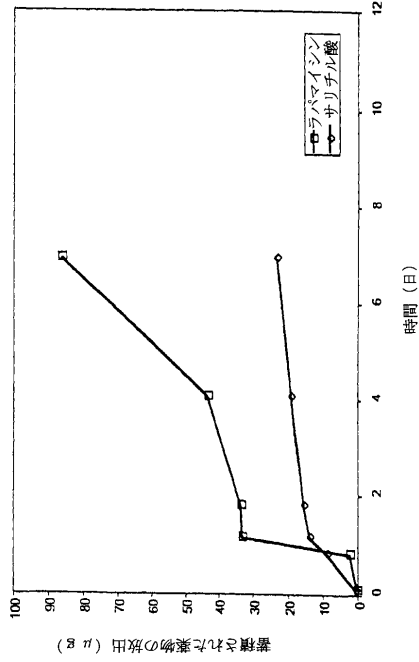
【 図 9 B 】



【 図 1 0 】

		製剤				
		PX510	PX721	PX261	PX749	
特性						
$T_g$ (C)		44	38	29	16	
引張り係数 (MPa)		2.0 (25 C)			3.0 (25 C)	
		5.1 (37 C)				
降伏強度 (MPa)		観察されず			6.0 (25 C)	
極限伸び (%)		1.5 (25 C)			500 (25 C)	
		350 (37 C)				

【 図 1 1 】

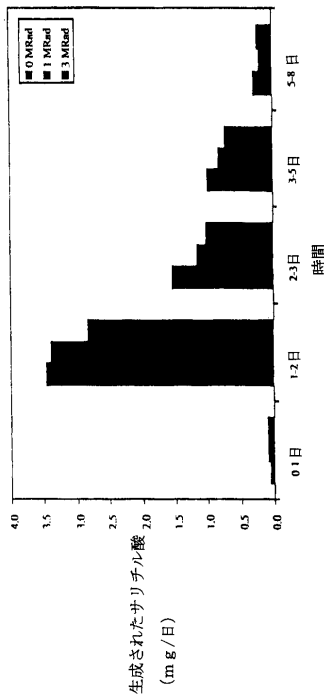


【 図 1 2 】

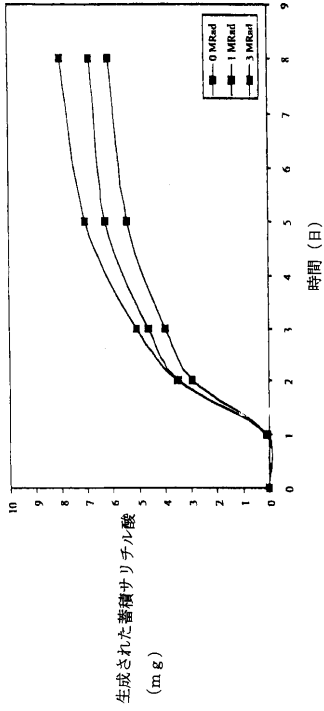
		E ビーム (3 MRad)					$\gamma$ (25-35 KGys)					
		PX510	PX721	PX261	PX510	PX721	PX261					
特性												
MW		-28%	-39%	-26%	-14%	N/C	N/C					
硬度		-2 ユニット	N/C	-1 ユニット	N/C	-3 ユニット	2 ユニット					
柔軟性		N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C					
接着性		N/C	N/C	-1 unit	N/C	N/C	N/C					

N/C: 変化なし

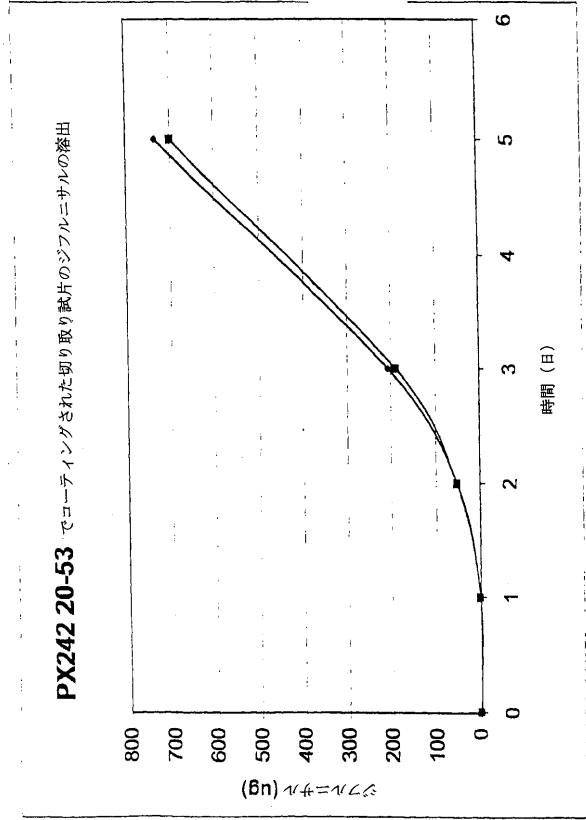
【 図 1 3 A 】



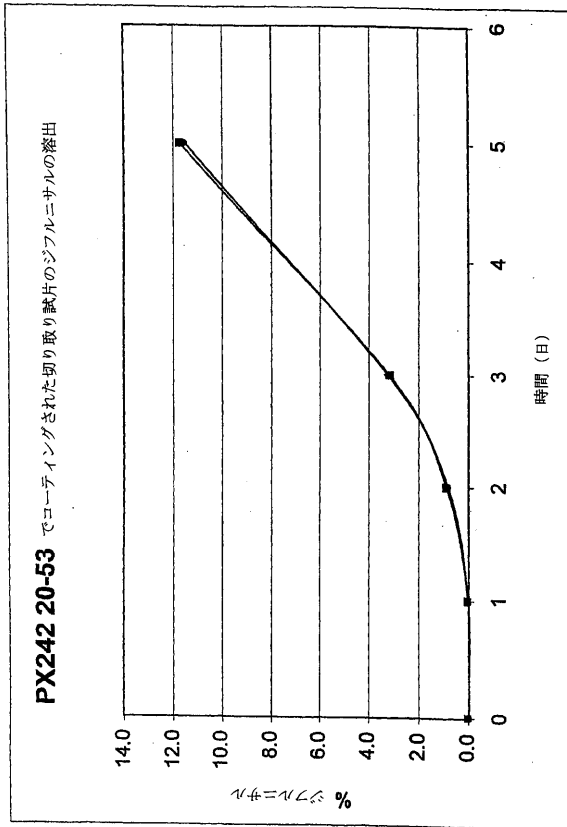
【 図 13 B 】



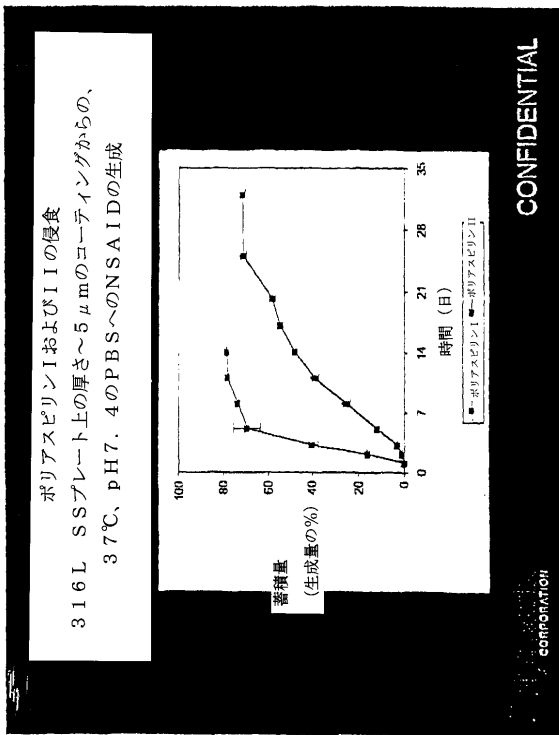
【 図 14 】



【 図 15 】



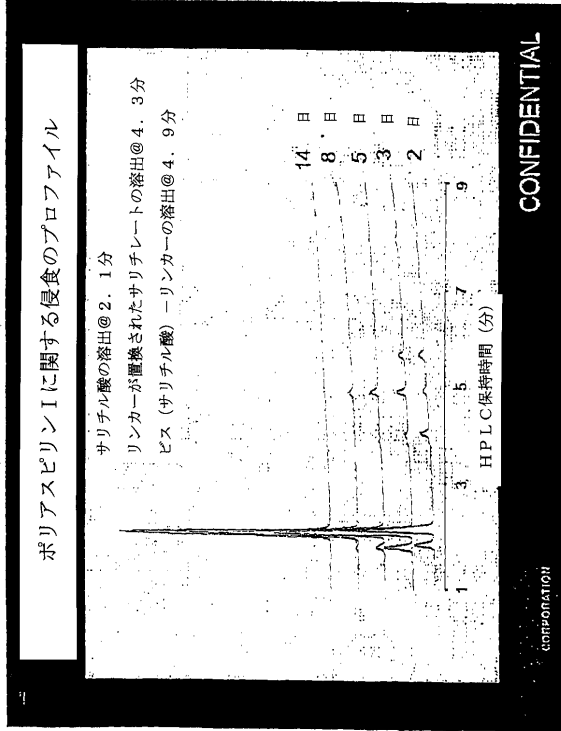
【 図 16 】



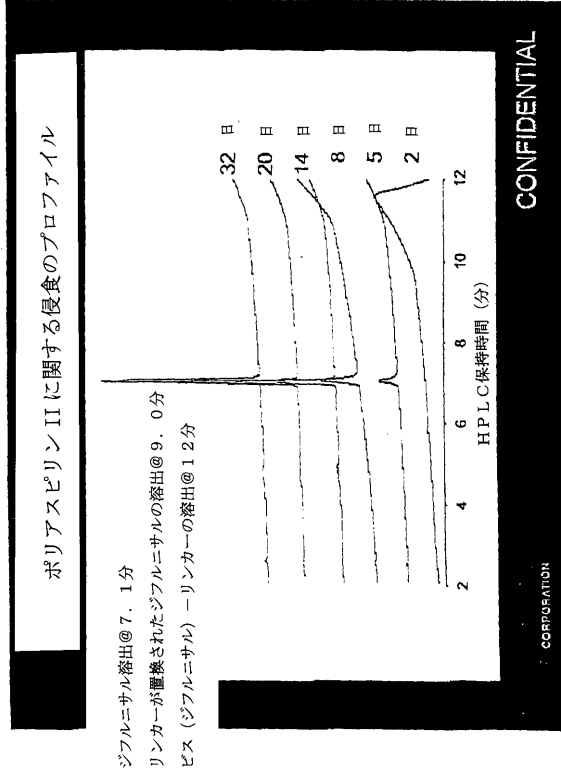
CONFIDENTIAL

CONFIDENTIAL

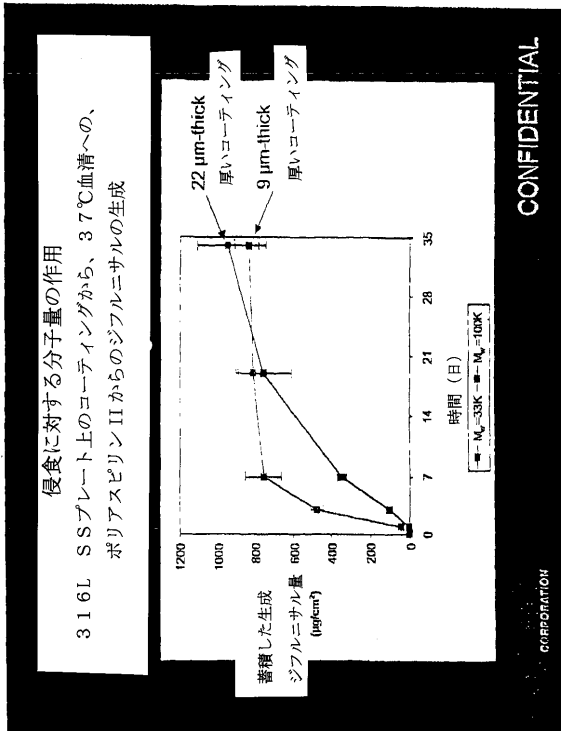
【 図 1 7 】



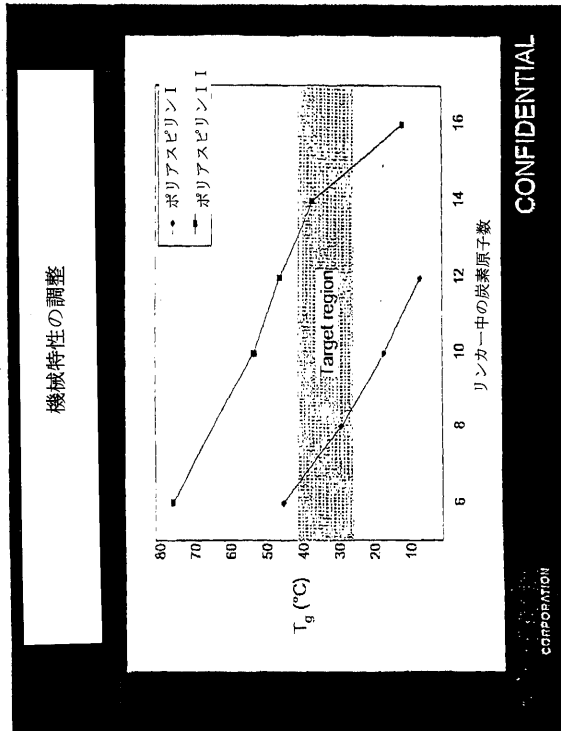
【 図 1 8 】



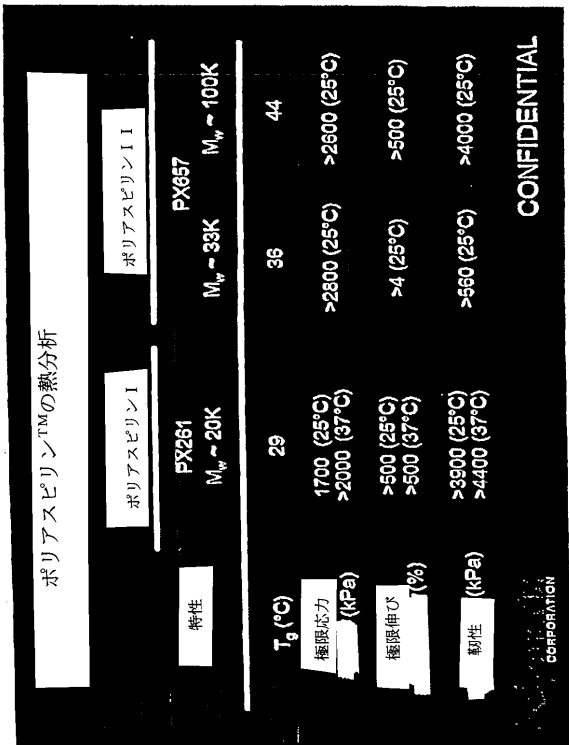
【 図 1 9 】



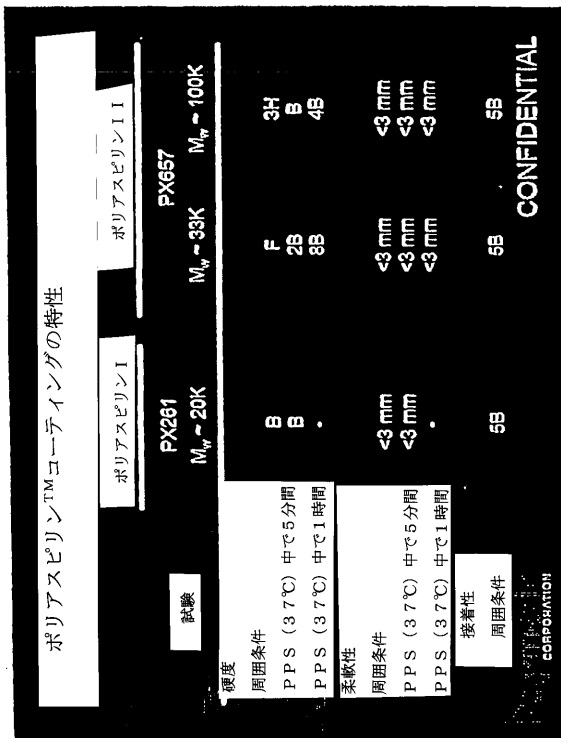
【 図 2 0 】



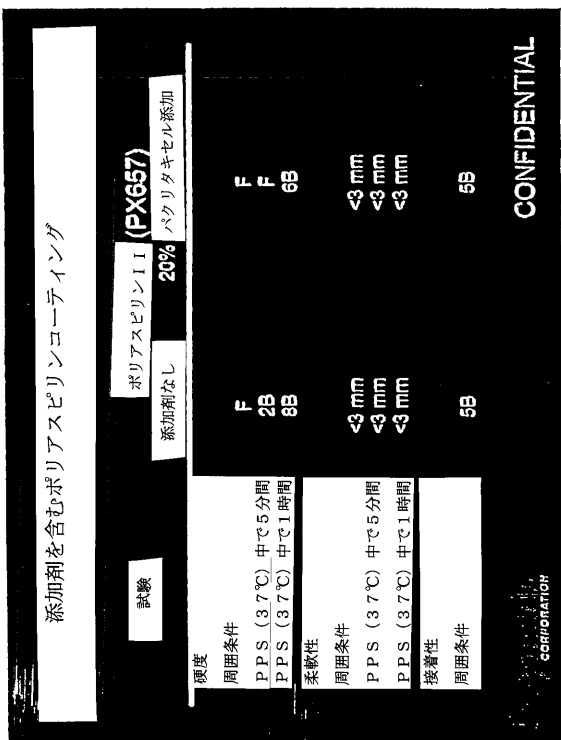
【 図 2 1 】



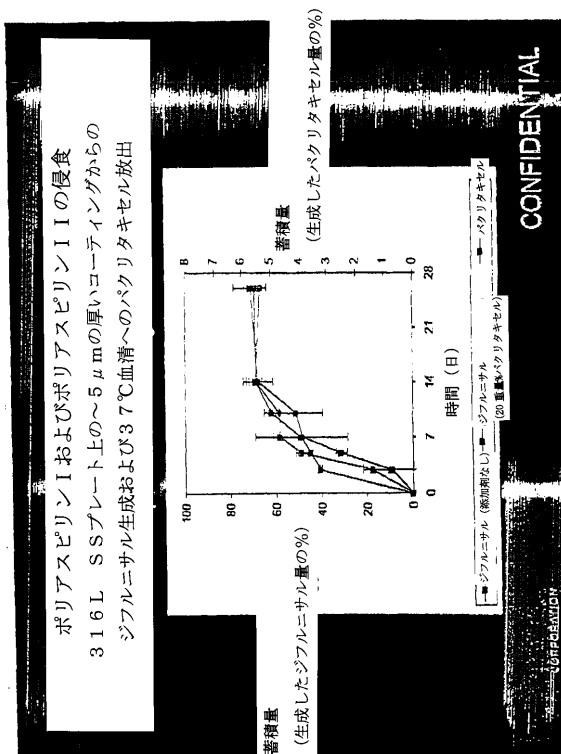
【 図 2 2 】



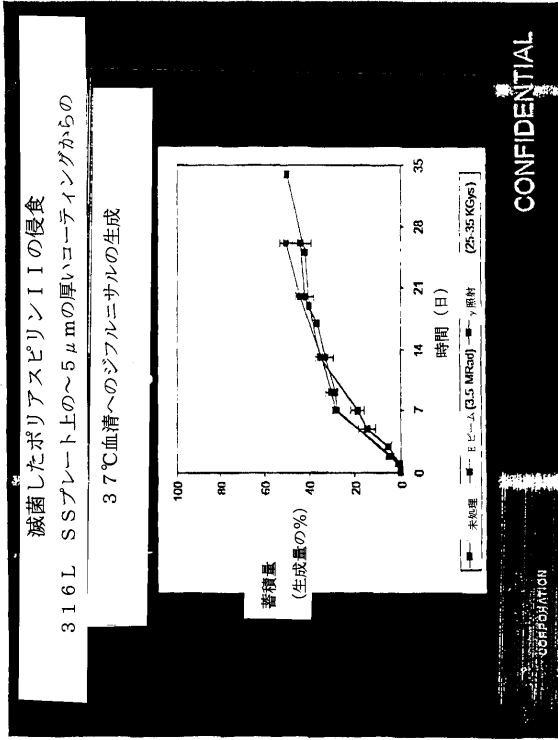
【 図 2 3 】



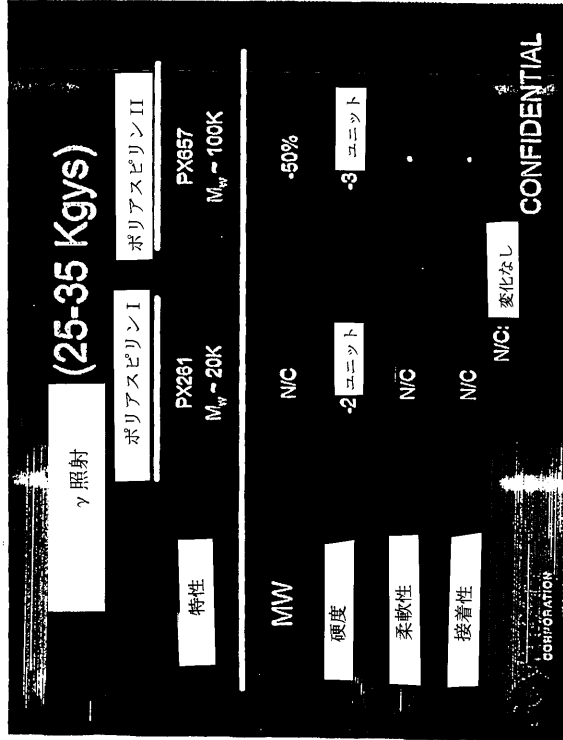
【 図 2 4 】



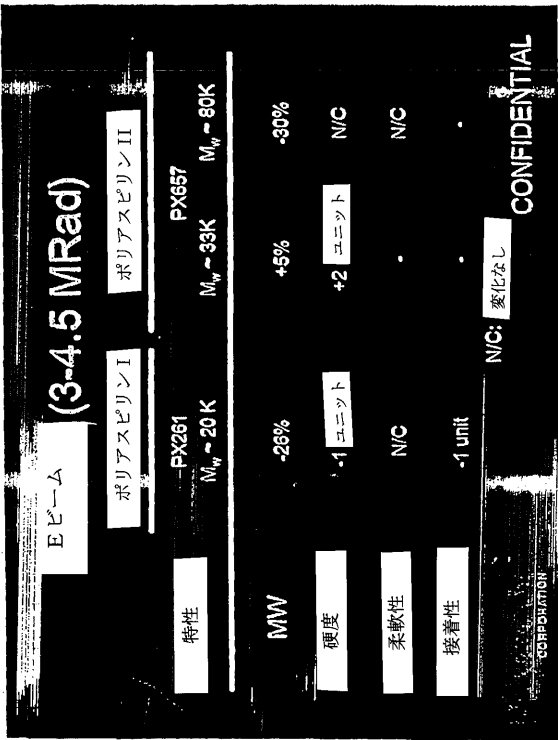
【 図 2 5 】



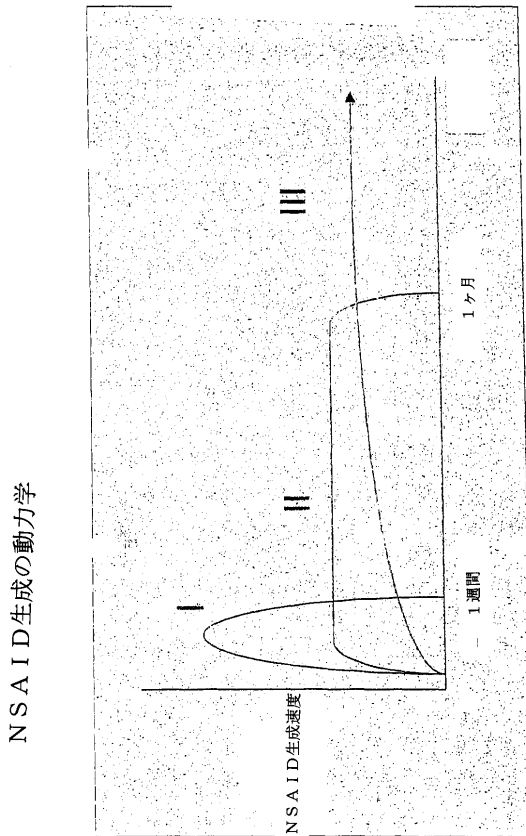
【 図 2 6 】



【 図 2 7 】



【 図 2 8 】



【図 29】



FIG. 29

【図 30】



FIG. 30

【図 31】



FIG. 31

【図 32】



FIG. 32

【図 33】



FIG. 33

【図 34】



FIG. 34

【図 39】

FIG. 39



【図 40】



FIG. 40

【図 41】



FIG. 41

【図 42】



FIG. 42

【図 35】



FIG. 35



【図 36】



FIG. 36

【図 37】



FIG. 37

【図 38】



FIG. 38

【図 43】



FIG. 43

【図 44】

クリンプなし/拡張なし



FIG. 44a



FIG. 44b

【図45】

クリップなし/拡張なし

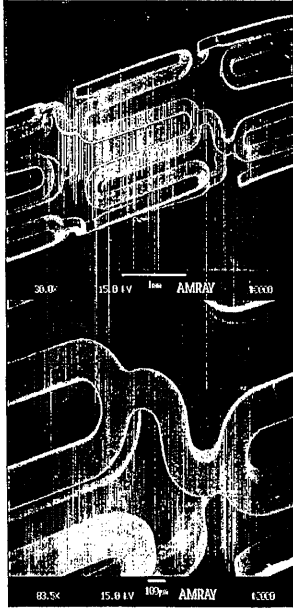


FIG. 45a

FIG. 45b

【図46】

クリップなし/拡張なし

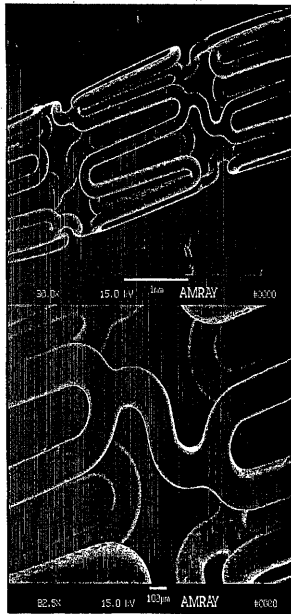


FIG. 46a

FIG. 46b

---

フロントページの続き

(74)代理人 100104374

弁理士 野矢 宏彰

(72)発明者 ジルークス, カレン・ジェイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 9 0 4 , ハイランド・パーク, ヴァレンタイン・ストリート 3 3 5

審査官 小森 潔

(56)参考文献 特開平 0 8 - 2 2 4 2 9 7 ( J P , A )

国際公開第 0 2 / 0 8 7 5 8 6 ( W O , A 1 )

特開平 0 6 - 1 7 2 4 2 6 ( J P , A )

特開平 0 7 - 0 7 0 2 3 3 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61L 31/00

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)