

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-500430

(P2008-500430A)

(43) 公表日 平成20年1月10日(2008.1.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C08G 69/44 (2006.01)	C08G 69/44	4C081
A61L 31/00 (2006.01)	A61L 31/00	4C086
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4J001
A61P 7/02 (2006.01)	A61P 7/02	
A61P 39/06 (2006.01)	A61P 39/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 67 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-515193 (P2007-515193)
 (86) (22) 出願日 平成17年5月18日 (2005.5.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年1月22日 (2007.1.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/017690
 (87) 国際公開番号 W02005/118681
 (87) 国際公開日 平成17年12月15日 (2005.12.15)
 (31) 優先権主張番号 10/855,294
 (32) 優先日 平成16年5月26日 (2004.5.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504183388
 アドヴァンスト カーディオヴァスキュラ
 ー システムズ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
 5054-2807, サンタ クララ,
 3200 レイクサイド ドライヴ
 (74) 代理人 100090033
 弁理士 荒船 博司
 (74) 代理人 100093045
 弁理士 荒船 良男
 (72) 発明者 パセッティ, スティーブン, ディー.
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
 5130, サン ノゼ, 4578 マ
 ドック ウェイ

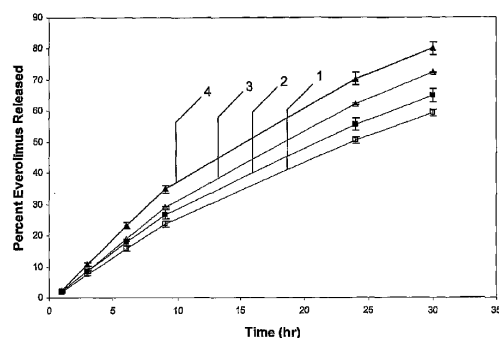
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療用製品に用いるポリ (エステルアミド) と薬剤を含有するポリマー及びその製造方法

(57) 【要約】

医療用製品に用いるポリ (エステルアミド) 及び薬剤を含有するポリマー並びに当該ポリマーを製造する方法を開示する。一般的に、当該医療用製品はコーティングを有する埋め込み型基材を含み、当該コーティングは、ポリオール、ポリカルボン酸、アミノ酸及び薬剤を含む反応のポリマー生成物を含むポリマーを有する。

【選択図】 図3

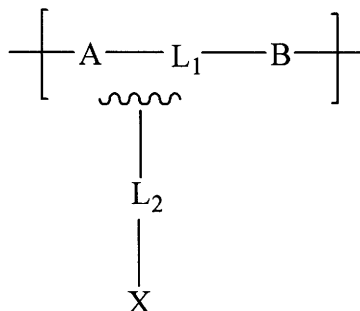


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式：

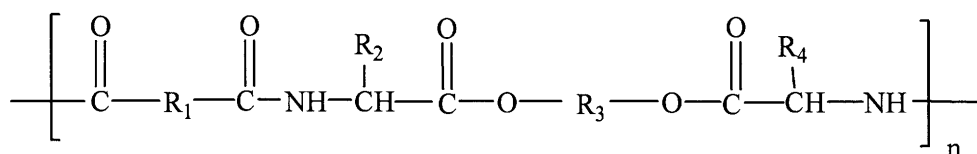
【化 1】



10

(式中、Aが、

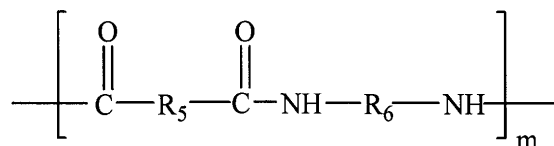
【化 2】



20

を含み、Bが、

【化 3】



を含み、式中、

R₁ 及び R₅ が任意であり、置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

30

R₃ が置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より選択され、

R₂ 及び R₄ が水素；置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

R₆ が置換、非置換、ヘテロ -、直鎖及び分岐脂肪族ラジカルからなる群より選択され、

L₁ が前記 A と前記 B を結合する任意のリンケージであり、

X が任意で薬剤であり、

40

L₂ が任意で X と前記ポリマーを結合するリンケージであり、

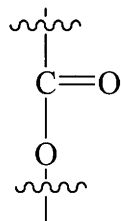
n 及び m が 0 に等しくない整数であり、

但し、(i) 前記 R₁、R₃ 及び R₅ が独立して選択される、2 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルであり、(ii) 前記 R₂ 及び R₄ が独立して選択される、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの不飽和炭素 - 炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6 ~ 10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(iii) 前記 R₆ がペンチレンラジカルであり、(iv) 前記 X が 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐

50

飽和脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6～10個の炭素原子及び少なくとも1つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(v)前記m及びnが0に等しくない整数である場合、前記L₂が、

【化4】

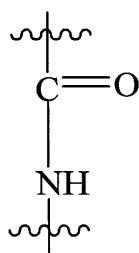


10

とはなり得ず、この場合、前記L₂の炭素はペンチレンラジカルR₆のC₁又はC₅に結合し、

但し、更に、(i)前記R₁及びR₅が非置換直鎖オクチレンラジカルであり、(ii)前記R₃が非置換直鎖ブチレンラジカルであり、(iii)前記R₂及びR₄が非置換t-ブチルラジカルであり、(iv)前記R₆がペンチレンラジカルであり、(v)前記XがTEMPOである場合、前記L₂が、

【化5】

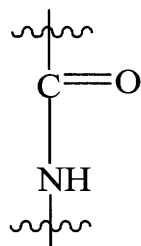


20

とはなり得ず、この場合、前記L₂の炭素はペンチレンラジカルR₆のC₁又はC₅に結合し、前記L₂の窒素はTEMPOのC₁に結合し、

但し、更に、(i)前記R₁及びR₅が直鎖ブチル又は直鎖ヘキシルラジカルであり、(ii)前記R₃が2～20個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルであり、(iii)前記R₂及びR₄が独立して選択される、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、2～6個の炭素原子及び少なくとも1つの不飽和炭素-炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、2～6個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6～10個の炭素原子及び少なくとも1つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(iv)前記R₆がペンチレンラジカルであり、(v)前記XがTEMPOであり、L₂が、

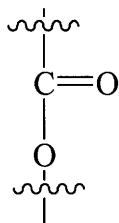
【化6】



40

であり、或いは前記Xがラパマイシンであり、前記L₂が、

【化 7】



である場合、前記 R_1 及び R_5 がエポキシ基に置換され得ない)で表されるポリマー。

10

【請求項 2】

前記 X が、ポリ(アルキレングリコール)、ポリ(N-ビニル-ピロリドン)、ポリ(アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸)、ポリ(スチレンスルホネート)、スルホン化デキストラン; ポリホスファゼン、ポリ(オルソエステル)、ポリ(チロシンカーボネート)、ヒアルロン酸、ヘパリン並びにこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー及び組合せからなる群より選択される生体有益性剤である、請求項 1 に記載のポリマー。

【請求項 3】

前記生体有益性剤が、ヒアルロン酸、ヘパリン、ポリ(エチレングリコール)又はこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー若しくは組合せである、請求項 1 に記載のポリマー。

20

【請求項 4】

前記 X が、フリーラジカル捕捉剤、一酸化窒素供与体、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス、バクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、クロベタゾール、イドキシフェン、タザロテン並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される生物活性剤である、請求項 1 に記載のポリマー。

【請求項 5】

前記フリーラジカル捕捉剤が、2, 2', 6, 6'-テトラメチル-1-ピペリニルオキシ、フリーラジカル; 4-アミノ-2, 2', 6, 6'-テトラメチル-1-ピペリニルオキシ、フリーラジカル; 4-ヒドロキシ-2, 2', 6, 6'-テトラメチル-ピペリデン-1-オキシ、フリーラジカル; 2, 2', 3, 4, 5, 5'-ヘキサメチル-3-イミダゾリニウム-1-イロキシメチルサルフェート、フリーラジカル; 16-ドキシル-ステアリン酸、フリーラジカル; スーパーオキシドジスムターゼ模倣体; 並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項 4 に記載のポリマー。

30

【請求項 6】

前記フリーラジカル捕捉剤が TEMPO 又はこの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項 4 に記載のポリマー。

【請求項 7】

前記一酸化窒素供与体が、S-ニトロソチオール、亜硝酸、N-オキソ-N-ニトロソアミン、一酸化窒素シンターゼの基質、ジアゼニウムジオレート並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項 4 に記載のポリマー。

40

【請求項 8】

前記生物活性剤が、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス又はこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項 4 に記載のポリマー。

【請求項 9】

前記 L_2 が、無水物、ケタール、アセタール、オルソエステル及び全芳香族炭酸エステル

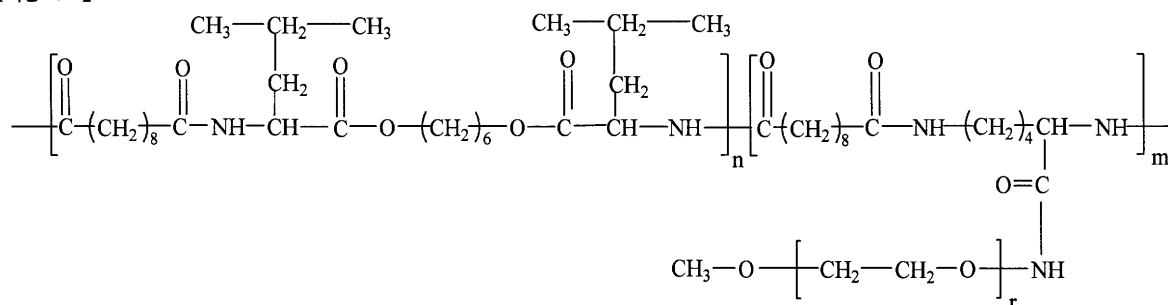
50

ルからなる群より選択される、請求項 1 に記載のポリマー。

【請求項 10】

前記ポリマーが化学式：

【化 8】



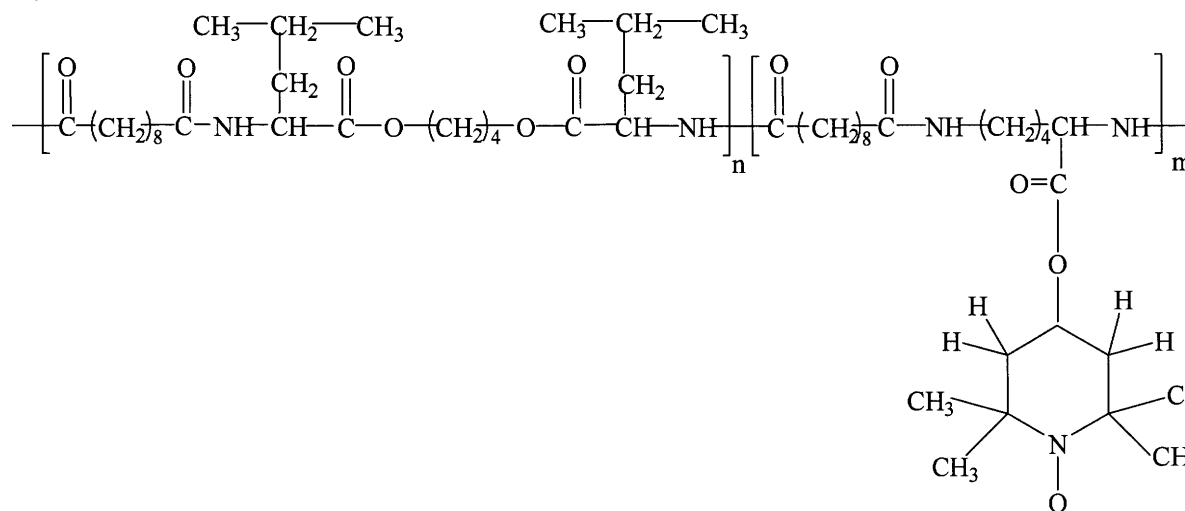
10

(式中、n、m及びrが0に等しくない整数である)で表される、請求項 1 に記載のポリマー。

【請求項 11】

前記ポリマーが化学式：

【化 9】



20

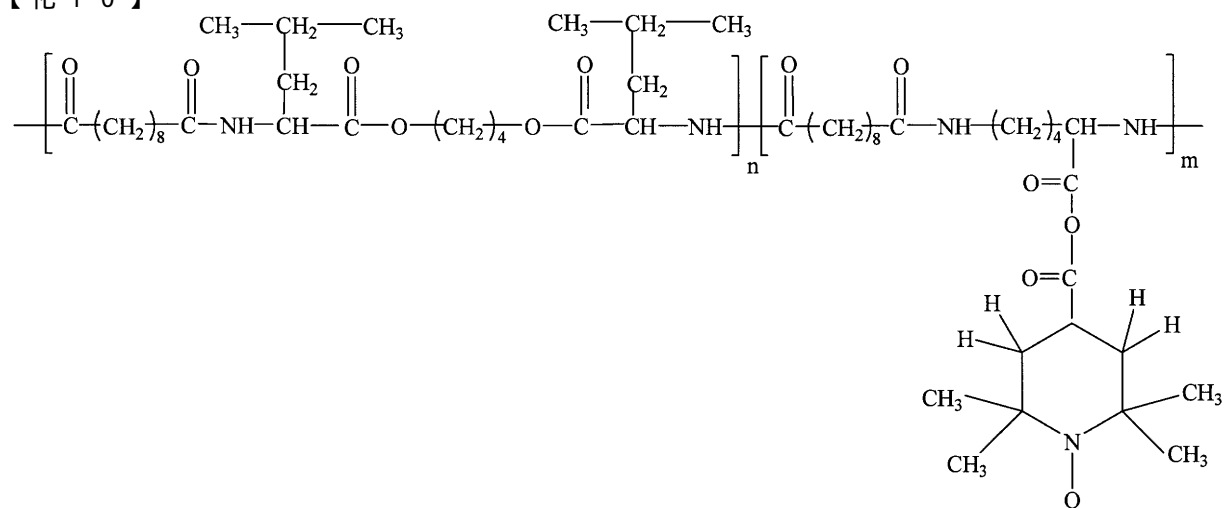
30

(式中、n及びmが0に等しくない整数である)で表される、請求項 1 に記載のポリマー。

【請求項 12】

前記ポリマーが化学式：

【化 1 0】



10

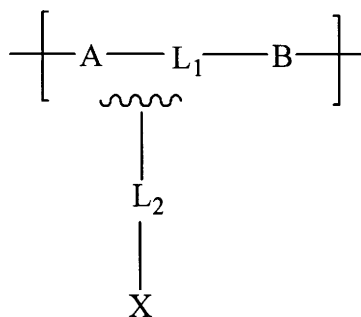
(式中、m及びnが0に等しくない整数である)で表される、請求項1に記載のポリマー。

【請求項 1 3】

化学式：

【化 1 1】

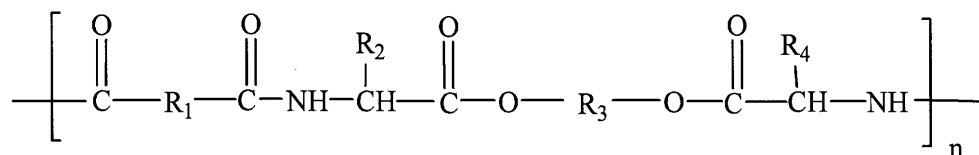
20



30

(式中、Aが、

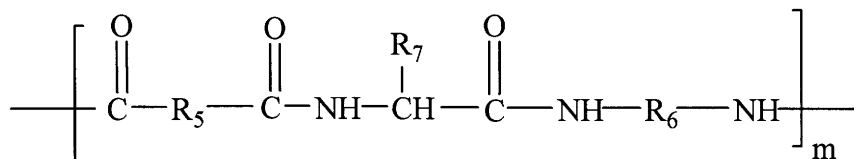
【化 1 2】



を含み、Bが、

【化 1 3】

40



を含み、式中、

R₁及びR₅が任意であり、置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

50

R₃ が置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より選択され、

R₂ , R₄ 及び R₇ が水素；置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

R₆ が置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖及び分岐脂肪族ラジカルからなる群より選択され、

L₁ が前記 A と前記 B を結合する任意のリンケージであり、

X が任意で薬剤であり、

L₂ が任意で X と前記ポリマーを結合するリンケージであり、

n 及び m が 0 に等しくない整数である) で表されるポリマー。

10

【請求項 14】

前記 X が、ポリ (アルキレングリコール) 、ポリ (N - ビニル - ピロリドン) 、ポリ (アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸) 、ポリ (スチレンスルホネート) 、スルホン化デキストラン；ポリホスファゼン、ポリ (オルソエステル) 、ポリ (チロシンカーボネート) 、ヒアルロン酸、ヘパリン並びにこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー及び組合せからなる群より選択される生体有益性剤である、請求項 13 に記載のポリマー。

【請求項 15】

前記生体有益性剤が、ヒアルロン酸、ヘパリン、ポリ (エチレングリコール) 又はこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー若しくは組合せである、請求項 14 に記載のポリマー。

20

【請求項 16】

前記 X が、フリーラジカル捕捉剤、一酸化窒素供与体、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス、バクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、クロベタゾール、イドキシフェン、タザロテン並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される生物活性剤である、請求項 13 に記載のポリマー。

【請求項 17】

前記フリーラジカル捕捉剤が、2, 2', 6, 6' - テトラメチル - 1 - ピペリニルオキシ、フリーラジカル；4 - アミノ - 2, 2', 6, 6' - テトラメチル - 1 - ピペリニルオキシ、フリーラジカル；4 - ヒドロキシ - 2, 2', 6, 6' - テトラメチル - ピペリデン - 1 - オキシ、フリーラジカル；2, 2', 3, 4, 5, 5' - ヘキサメチル - 3 - イミダゾリニウム - 1 - イロキシメチルサルフェート、フリーラジカル；16 - ドキシル - ステアリン酸、フリーラジカル；スーパーオキシドジスムターゼ模倣体；並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項 16 に記載のポリマー。

30

【請求項 18】

前記フリーラジカル捕捉剤が TEMPO 又はこの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項 16 に記載のポリマー。

【請求項 19】

前記一酸化窒素供与体が、S - ニトロソチオール、亜硝酸、N - オキソ - N - ニトロソアミン、一酸化窒素シンターゼの基質、ジアゼニウムジオレート並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項 16 に記載のポリマー。

40

【請求項 20】

前記生物活性剤が、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス又はこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項 16 に記載のポリマー。

【請求項 21】

前記 L₂ が、アミド、エステル、無水物、ケタール、アセタール、オルソエステル及び

50

【請求項 22】

【化 1 4】



【請求項 23】

【化 1 5】



【化 1 6】



【化 1 7】



R₂、R₄、R₇ 及び R₉ が水素；置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及

び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

L_1 が前記 A と前記 B を結合する任意のリンケージであり、

X が任意で薬剤であり、

L_2 が任意で X と前記ポリマーを結合するリンケージであり、

n 及び m が 0 に等しくない整数である）で表されるポリマー。

【請求項 24】

前記 X が、ポリ（アルキレングリコール）、ポリ（N - ビニル - ピロリドン）、ポリ（アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸）、ポリ（スチレンスルホネート）、スルホン化デキストラン；ポリホスファゼン、ポリ（オルソエステル）、ポリ（チロシンカーボネート）、ヒアルロン酸、ヘパリン並びにこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー及び組合せからなる群より選択される生体有益性剤である、請求項 23 に記載のポリマー。

10

【請求項 25】

前記生体有益性剤が、ヒアルロン酸、ヘパリン、ポリ（エチレングリコール）又はこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー若しくは組合せである、請求項 24 に記載のポリマー。

【請求項 26】

前記 X が、フリーラジカル捕捉剤、一酸化窒素供与体、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス、パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、クロベタゾール、イドキシフェン、タザロテン並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される生物活性剤である、請求項 23 に記載のポリマー。

20

【請求項 27】

前記フリーラジカル捕捉剤が、2, 2', 6, 6' - テトラメチル - 1 - ピペリニルオキシ、フリーラジカル；4 - アミノ - 2, 2', 6, 6' - テトラメチル - 1 - ピペリニルオキシ、フリーラジカル；4 - ヒドロキシ - 2, 2', 6, 6' - テトラメチル - ピペリデン - 1 - オキシ、フリーラジカル；2, 2', 3, 4, 5, 5' - ヘキサメチル - 3 - イミダゾリニウム - 1 - イロキシメチルサルフェート、フリーラジカル；16 - ドキシル - ステアリン酸、フリーラジカル；スーパーオキシドジスムターゼ模倣体；並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項 26 に記載のポリマー。

30

【請求項 28】

前記フリーラジカル捕捉剤が TEMP O 又はこの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項 26 に記載のポリマー。

【請求項 29】

前記一酸化窒素供与体が、S - ニトロソチオール、亜硝酸、N - オキソ - N - ニトロソアミン、一酸化窒素シンターゼの基質、ジアゼニウムジオレート並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項 26 に記載のポリマー。

40

【請求項 30】

前記生物活性剤が、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス又はこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項 26 に記載のポリマー。

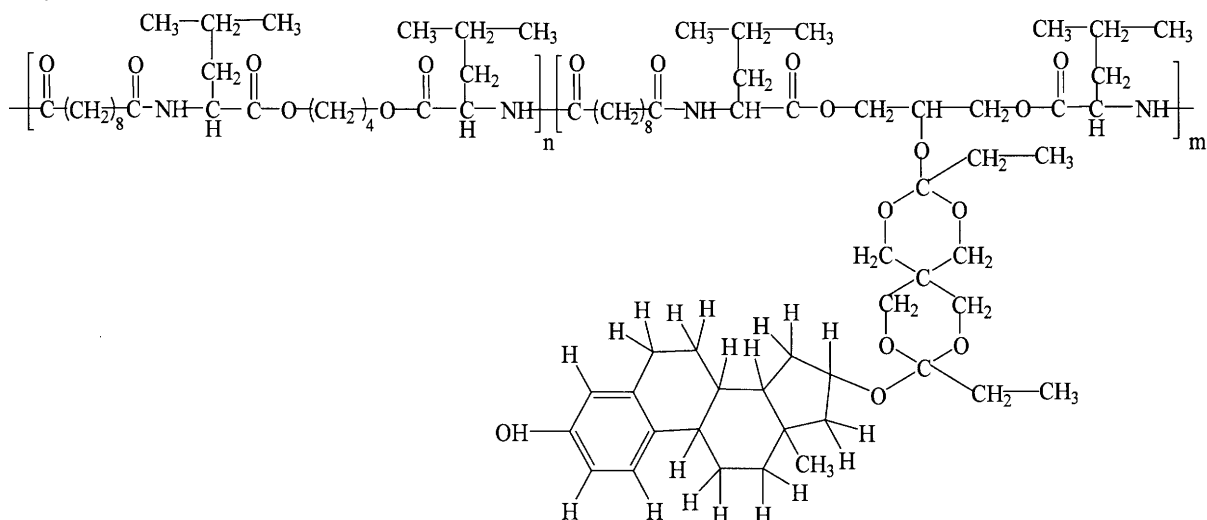
【請求項 31】

前記 L_2 が、アミド、エステル、無水物、ケタール、アセタール、オルソエステル及び全芳香族炭酸エステルからなる群より選択される、請求項 23 に記載のポリマー。

【請求項 32】

前記ポリマーが化学式：

【化 1 8】



10

(式中、 n 及び m が 0 に等しくない整数である) で表される、請求項 2 3 に記載のポリマー。

【請求項 3 3】

コーティングを含む埋め込み型基材を含む医療用製品であって、前記コーティングが、少なくとも 1 つのブロックのポリ(エステルアミド)と少なくとも 1 つのブロックのポリマー剤を含むブロックコポリマーを含む医療用製品。

20

【請求項 3 4】

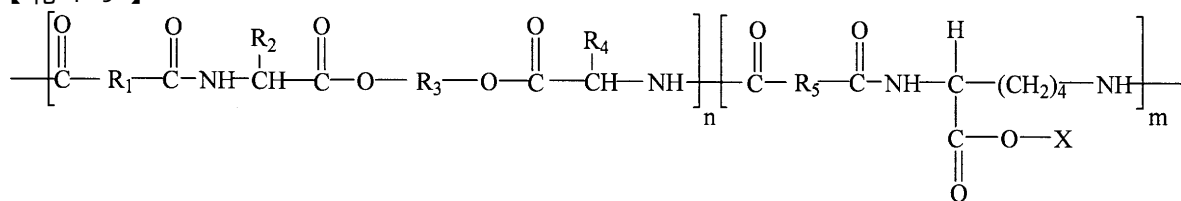
前記ポリマー剤が、ヘパリン、ヒアルロン酸、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(L-リシン)とポリ(エチレングリコール)のグラフトコポリマー並びにこれらのコポリマー及び組合せからなる群より選択される生体有益性剤である、請求項 3 3 に記載の医療用製品。

【請求項 3 5】

ポリオール、ポリカルボン酸、アミノ酸及び薬剤(X)を含む反応のポリマー生成物であるポリ(エステルアミド)を含むポリマーであって、

30

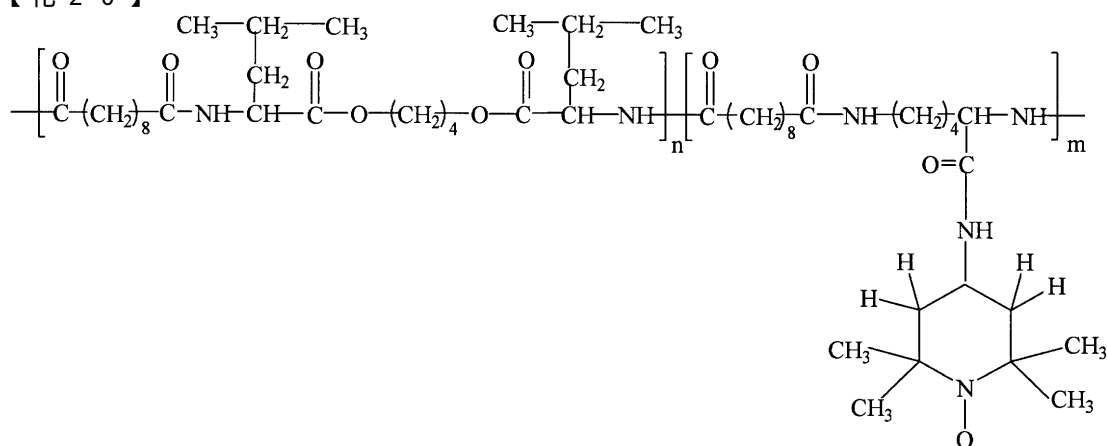
【化 1 9】



(式中、(i) R_1 , R_3 及び R_5 が独立して選択される、2 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルであり、(ii) R_2 及び R_4 が独立して選択される、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの不飽和炭素 - 炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6 ~ 10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(iii) X が 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6 ~ 10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(iv) m 及び n が 0 に等しくない整数)ではなく、但し、更に、前記ポリマー生成物が、

40

【化 2 0】



10

(式中、n 及び m が 0 に等しくない整数であり、

但し、更に、前記ポリカルボン酸が 2, 3 - エポキシコハク酸、3, 4 - エポキシアジピン酸又はジエポキシアジピン酸ではなく、式中、前記 X と結合するように選択されるアミノ酸はリシンであり、前記 X が 4 - アミノ - T E M P O 又はラパマイシンである)ではないポリマー。

20

【請求項 3 6】

前記 X が、ポリ(アルキレングリコール)、ポリ(N - ビニル - ピロリドン)、ポリ(アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸)、ポリ(スチレンスルホネート)、スルホン化デキストラン; ポリホスファゼン、ポリ(オルソエステル)、ポリ(チロシンカーボネート)、ヒアルロン酸、ヘパリン並びにこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー及び組合せからなる群より選択される生体有益性剤である、請求項 3 5 に記載のポリマー。

【請求項 3 7】

前記生体有益性剤が、ヒアルロン酸、ヘパリン、ポリ(エチレングリコール)又はこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー若しくは組合せである、請求項 3 6 に記載のポリマー。

30

【請求項 3 8】

前記 X が、フリーラジカル捕捉剤、一酸化窒素供与体、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス、パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、クロベタゾール、イドキシフェン、タザロテン並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される生物活性剤である、請求項 3 5 に記載のポリマー。

【請求項 3 9】

前記フリーラジカル捕捉剤が、2, 2', 6, 6' - テトラメチル - 1 - ピペリニルオキシ、フリーラジカル; 4 - アミノ - 2, 2', 6, 6' - テトラメチル - 1 - ピペリニルオキシ、フリーラジカル; 4 - ヒドロキシ - 2, 2', 6, 6' - テトラメチル - ピペリデン - 1 - オキシ、フリーラジカル; 2, 2', 3, 4, 5, 5' - ヘキサメチル - 3 - イミダゾリニウム - 1 - イロキシメチルサルフェート、フリーラジカル; 16 - ドキシル - ステアリン酸、フリーラジカル; スーパーオキシドジスムターゼ模倣体; 並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項 3 8 に記載のポリマー。

40

【請求項 4 0】

前記フリーラジカル捕捉剤が T E M P O 又はこの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項 3 8 に記載のポリマー。

【請求項 4 1】

前記一酸化窒素供与体が、S - ニトロソチオール、亜硝酸、N - オキシ - N - ニトロソ

50

アミン、一酸化窒素シンターゼの基質、ジアゼニウムジオレート並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項 38 に記載のポリマー。

【請求項 42】

前記生物活性剤が、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス又はこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項 38 に記載のポリマー。

【請求項 43】

請求項 1 に記載のポリマーを含む医療用製品用のコーティング。

【請求項 44】

請求項 13 に記載のポリマーを含む医療用製品用のコーティング。

【請求項 45】

請求項 23 に記載のポリマーを含む医療用製品用のコーティング。

【請求項 46】

請求項 35 に記載のポリマーを含む医療用製品用のコーティング。

【請求項 47】

請求項 1 に記載のポリマーを含む医療用製品。

【請求項 48】

請求項 13 に記載のポリマーを含む医療用製品。

【請求項 49】

請求項 23 に記載のポリマーを含む医療用製品。

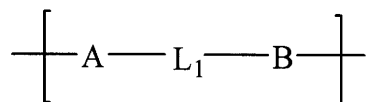
【請求項 50】

請求項 35 に記載のポリマーを含む医療用製品。

【請求項 51】

コーティングを含むステントであって、前記コーティングが化学式：

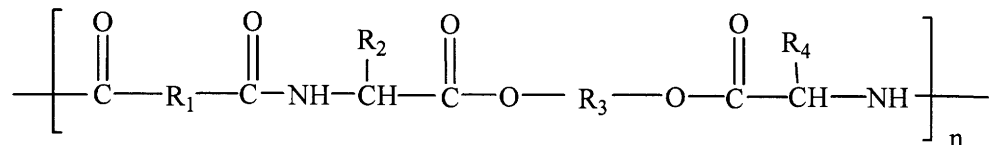
【化 21】



30

(式中、A が、

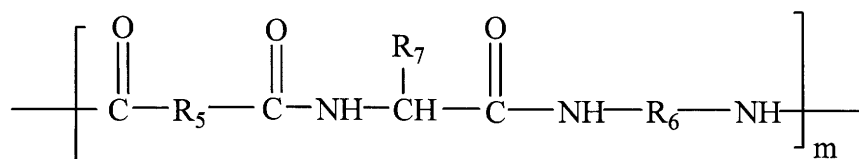
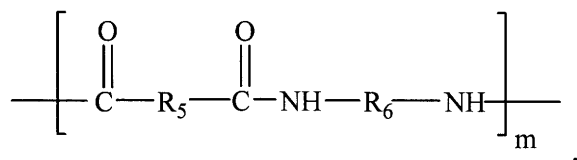
【化 22】



を含み、B が、

40

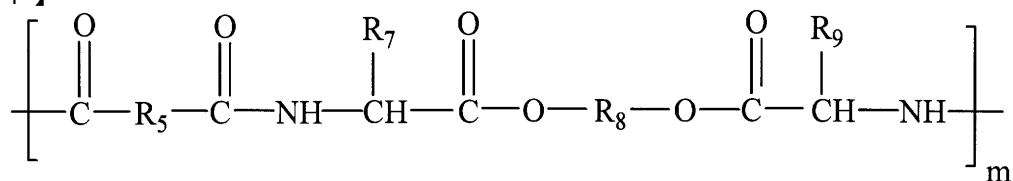
【化 2 3】



10

及び

【化 2 4】



20

からなる群から選択され、式中、

R_1 及び R_5 が任意であり、置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

R_3 及び R_8 が置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

R_2 , R_4 , R_7 及び R_9 が水素；置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

30

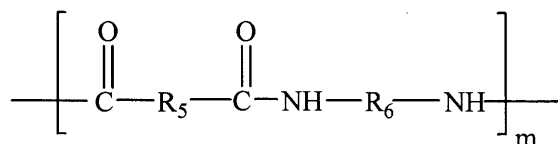
R_6 が置換、非置換、ヘテロ -、直鎖及び分岐脂肪族ラジカルからなる群より選択され、

L_1 が前記 A と前記 B を結合する任意のリンケージであり、

n 及び m が 0 に等しくない整数であり、

但し、B が、

【化 2 5】



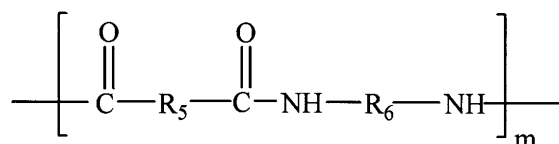
40

ではなく、式中、(i) 前記 R_1 , R_3 及び R_5 が独立して選択される、2 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルであり、(ii) 前記 R_2 及び R_4 が独立して選択される、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの不飽和炭素 - 炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6 ~ 10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(iii) 前記 R_6 がカルボキシル基置換ペンチレンラジカルであり、

50

但し、更に、Bが、

【化26】



ではなく、式中、(i)前記 R_1 及び R_5 がエポキシ基置換直鎖ブチル又は直鎖ヘキシルラジカルであり、(ii)前記 R_3 が2～20個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルであり、(iii)前記 R_2 及び R_4 が独立して選択される、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、2～6個の炭素原子及び少なくとも1つの不飽和炭素-炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、2～6個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6～10個の炭素原子及び少なくとも1つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(iv)前記 R_6 がカルボキシ基置換ペンチレンラジカルである)で表されるポリマーを含むステント。

10

【請求項52】

前記コーティングが、前記コーティングとブレンド或いは結合され得る薬剤を更に含む、請求項51に記載のステント。

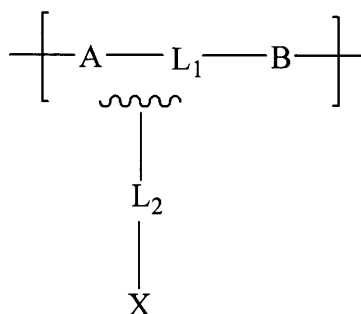
20

【請求項53】

埋め込み型基材を含む医療用製品を製造する方法であって、前記方法が、

(a)化学式：

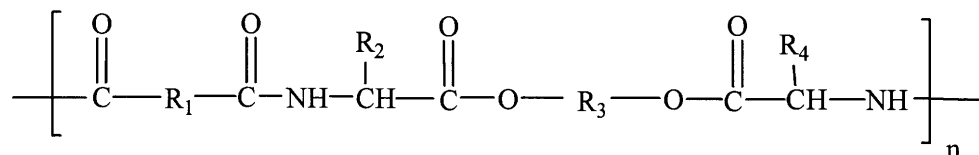
【化27】



30

(式中、Aが、

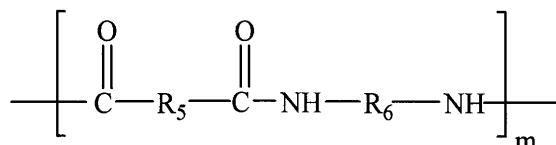
【化28】



40

を含み、Bが、

【化29】



50

を含み、式中、

R_1 及び R_5 が任意であり、置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

R_3 が置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より選択され、

R_2 及び R_4 が水素；置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

R_6 が置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖及び分岐脂肪族ラジカルからなる群より選択され、 10

L_1 が前記 A と前記 B を結合する任意のリンケージであり、

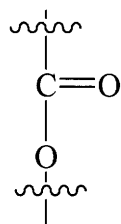
X が任意で薬剤であり、

L_2 が任意で X と前記ポリマーを結合するリンケージであり、

n 及び m が 0 に等しくない整数であり、

但し、(i) 前記 R_1 , R_3 及び R_5 が独立して選択される、2 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルであり、(i i) 前記 R_2 及び R_4 が独立して選択される、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの不飽和炭素 - 炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6 ~ 10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(i i i) 前記 R_6 がペンチレンラジカルであり、(i v) 前記 X が 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6 ~ 10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(v) 前記 m 及び n が 0 に等しくない整数である場合、前記 L_2 が、 20

【化 3 0】

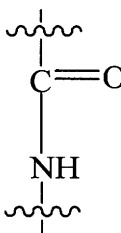


30

とはなり得ず、この場合、前記 L_2 の炭素はペンチレンラジカル R_6 の C_1 又は C_5 に結合し、

但し、更に、(i) 前記 R_1 及び R_5 が非置換直鎖オクチレンラジカルであり、(i i) 前記 R_3 が非置換直鎖ブチレンラジカルであり、(i i i) 前記 R_2 及び R_4 が非置換 t - ブチルラジカルであり、(i v) 前記 R_6 がペンチレンラジカルであり、(v) 前記 X が TEMPO である場合、前記 L_2 が、 40

【化 3 1】

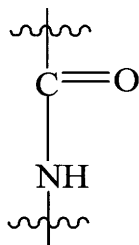


とはなり得ず、式中、前記 L_2 の炭素はペンチレンラジカル R_6 の C_1 又は C_5 に結合し 50

、前記 L_2 の窒素は TEMPO の C_1 に結合し、
 但し、更に、(i) 前記 R_1 及び R_5 が直鎖ブチル又は直鎖ヘキシルラジカルであり、(i i) 前記 R_3 が 2 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルであり、(i i i) 前記 R_2 及び R_4 が独立して選択される、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの不飽和炭素 - 炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6 ~ 10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(i v) 前記 R_6 がベンチレンラジカルであり、(v) 前記 X が TEMPO であり、 L_2 が、

10

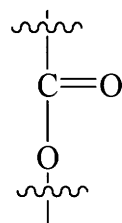
【化 3 2】



であり、式中、前記 L_2 の炭素はベンチレンラジカル R_6 の C_1 又は C_5 に結合し、前記 L_2 の窒素は TEMPO の C_1 に結合し、
 或いは前記 X がラパマイシンであり、前記 L_2 が、

20

【化 3 3】



30

であり、このとき、前記 L_2 の炭素がベンチレンラジカル R_6 の C_1 又は C_5 に結合する場合、前記 R_1 及び R_5 がエポキシ基に置換され得ない) で表されるポリマーを調製するステップと、

(b) 埋め込み型基材の少なくとも一部分にポリマーを含むコーティングを形成するステップと

を含む方法。

【請求項 5 4】

前記医療用製品がステントである、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記 X が、ポリ(アルキレングリコール)、ポリ(N - ビニル - ピロリドン)、ポリ(アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸)、ポリ(スチレンスルホネート)、スルホン化デキストラン；ポリホスファゼン、ポリ(オルソエステル)、ポリ(チロシンカーボネート)、ヒアルロン酸、ヘパリン並びにこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー及び組合せからなる群より選択される生体有益性剤である、請求項 5 3 に記載の方法。

40

【請求項 5 6】

前記生体有益性剤が、ヒアルロン酸、ヘパリン、ポリ(エチレングリコール)又はこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー若しくは組合せである、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

50

前記 X が、フリーラジカル捕捉剤、一酸化窒素供与体、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス、バクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、クロベタゾール、イドキシフェン、タザロテン並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される生物活性剤である、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 58】

前記フリーラジカル捕捉剤が、2, 2', 6, 6' - テトラメチル - 1 - ピペリニルオキシ、フリーラジカル；4 - アミノ - 2, 2', 6, 6' - テトラメチル - 1 - ピペリニルオキシ、フリーラジカル；4 - ヒドロキシ - 2, 2', 6, 6' - テトラメチル - ピペリデン - 1 - オキシ、フリーラジカル；2, 2', 3, 4, 5, 5' - ヘキサメチル - 3 - イミダゾリニウム - 1 - イロキシメチルサルフェート、フリーラジカル；16 - ドキシル - ステアリン酸、フリーラジカル；スーパーオキシドジスムターゼ模倣体；並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項 57 に記載の方法。

10

【請求項 59】

前記フリーラジカル捕捉剤が TEMPO 又はこの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 60】

前記一酸化窒素供与体が、S - ニトロソチオール、亜硝酸、N - オキシ - N - ニトロソアミン、一酸化窒素シンターゼの基質、ジアゼニウムジオレート並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項 57 に記載の方法。

20

【請求項 61】

前記生物活性剤が、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス又はこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 62】

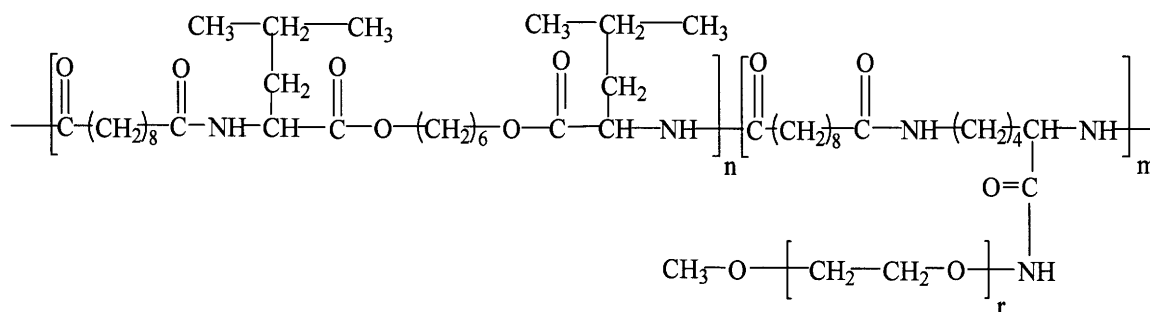
前記 L₂ が、アミド、エステル、無水物、ケタール、アセタール、オルソエステル及び全芳香族炭酸エステルからなる群より選択される、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 63】

前記ポリマーが化学式：

30

【化 34】



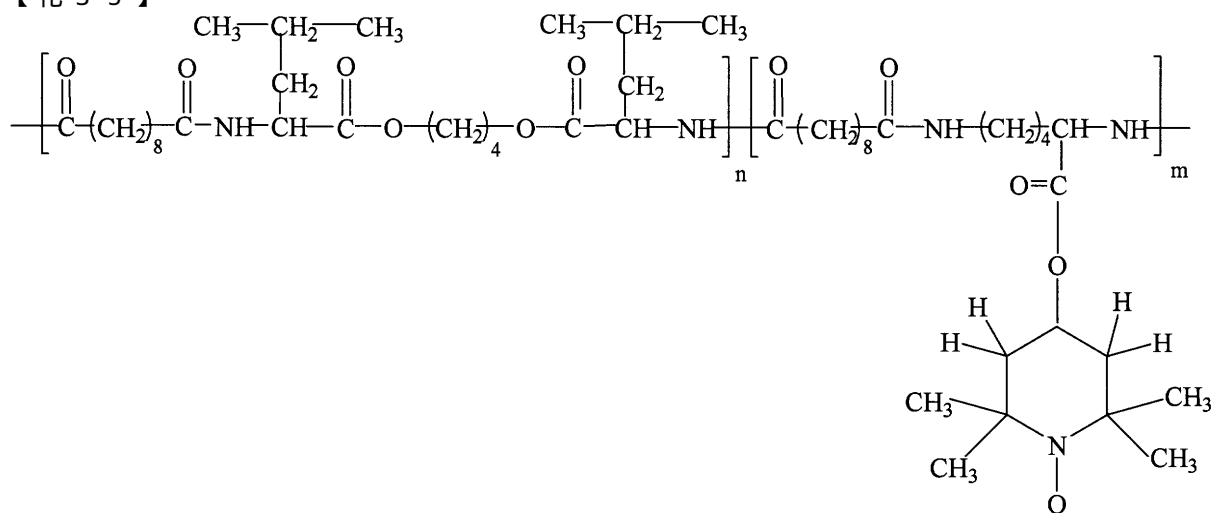
40

(式中、n, m 及び r が 0 に等しくない整数である) で表される、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 64】

前記ポリマーが化学式：

【化 3 5】



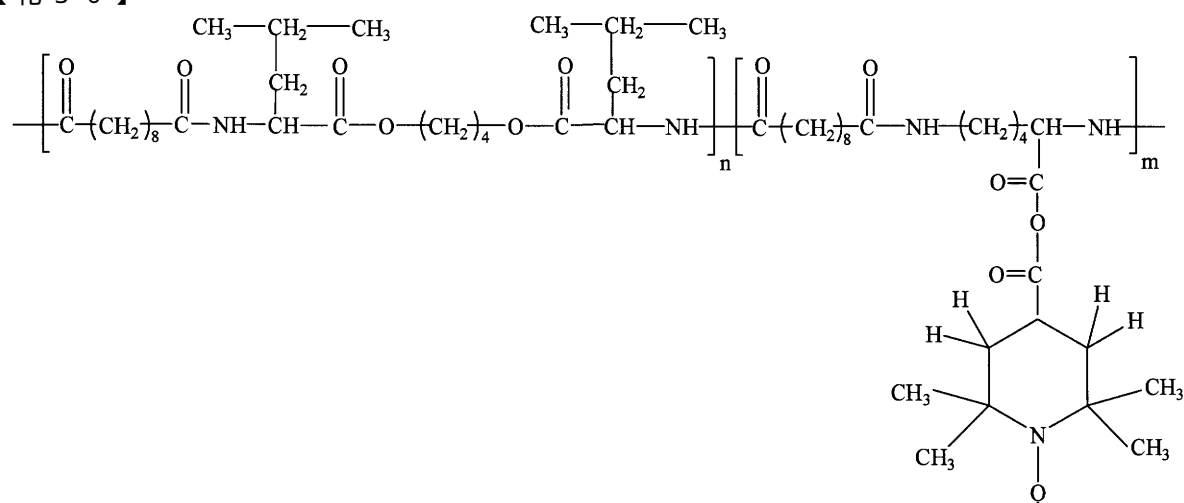
10

(式中、n 及び m が 0 に等しくない整数である) で表される、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記ポリマーが化学式：

【化 3 6】



20

30

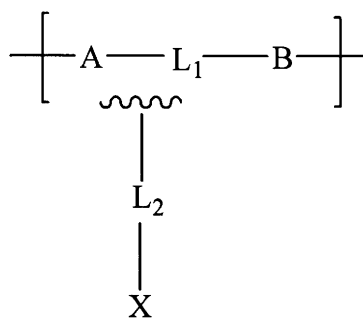
(式中、n 及び m が 0 に等しくない整数である) で表される、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 6 6】

医療用製品を製造する方法であって、

(a) 化学式：

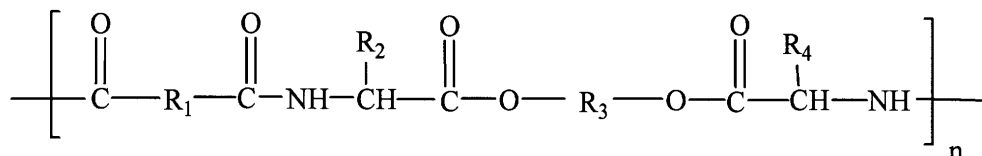
【化 3 7】



40

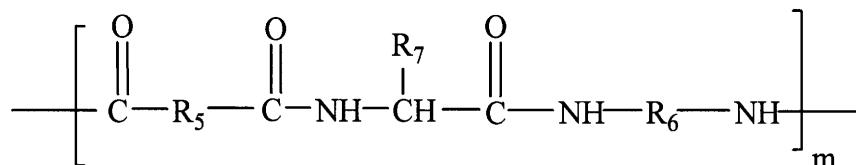
(式中、A が、

【化 3 8】



を含み、Bが、

【化 3 9】



10

を含み、式中、

R₁ 及び R₅ が任意であり、置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

R₃ が置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より選択され、

20

R₂ , R₄ 及び R₇ が水素；置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

R₆ が置換、非置換、ヘテロ -、直鎖及び分岐脂肪族ラジカルからなる群より選択され、

L₁ が前記 A と前記 B を結合する任意のリンケージであり、

X が任意で薬剤であり、

L₂ が任意で X と前記ポリマーを結合するリンケージであり、

n 及び m が 0 に等しくない整数である）で表されるポリマーを調製するステップと、

(b) 埋め込み型基材の少なくとも一部分にポリマーを含むコーティングを形成するステップと

30

を含む方法。

【請求項 6 7】

前記医療用製品がステントである、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記 X が、ポリ（アルキレングリコール）、ポリ（N - ビニル - ピロリドン）、ポリ（アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸）、ポリ（スチレンスルホネート）、スルホン化デキストラン；ポリホスファゼン、ポリ（オルソエステル）、ポリ（チロシンカーボネート）、ヒアルロン酸、ヘパリン並びにこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー及び組合せからなる群より選択される生体有益性剤である、請求項 6 6

40

【請求項 6 9】

前記生体有益性剤が、ヒアルロン酸、ヘパリン、ポリ（エチレングリコール）又はこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー若しくは組合せである、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記 X が、フリーラジカル捕捉剤、一酸化窒素供与体、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス、パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、クロベタゾール、イドキシフェン、タザロテン並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される生物活性剤である、請求項

50

66に記載の方法。

【請求項71】

前記フリーラジカル捕捉剤が、2, 2', 6, 6' - テトラメチル - 1 - ピペリニルオキシ、フリーラジカル；4 - アミノ - 2, 2', 6, 6' - テトラメチル - 1 - ピペリニルオキシ、フリーラジカル；4 - ヒドロキシ - 2, 2', 6, 6' - テトラメチル - ピペリデン - 1 - オキシ、フリーラジカル；2, 2', 3, 4, 5, 5' - ヘキサメチル - 3 - イミダゾリニウム - 1 - イロキシメチルサルフェート、フリーラジカル；16 - ドキシル - ステアリン酸、フリーラジカル；スーパーオキシドジスムターゼ模倣体；並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項70に記載の方法。

10

【請求項72】

前記フリーラジカル捕捉剤がTEMPO又はこの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項70に記載の方法。

【請求項73】

前記一酸化窒素供与体が、S - ニトロソチオール、亜硝酸、N - オキシ - N - ニトロソアミン、一酸化窒素シンターゼの基質、ジアゼニウムジオレート並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項70に記載の方法。

【請求項74】

前記生物活性剤が、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス又はこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項70に記載の方法。

20

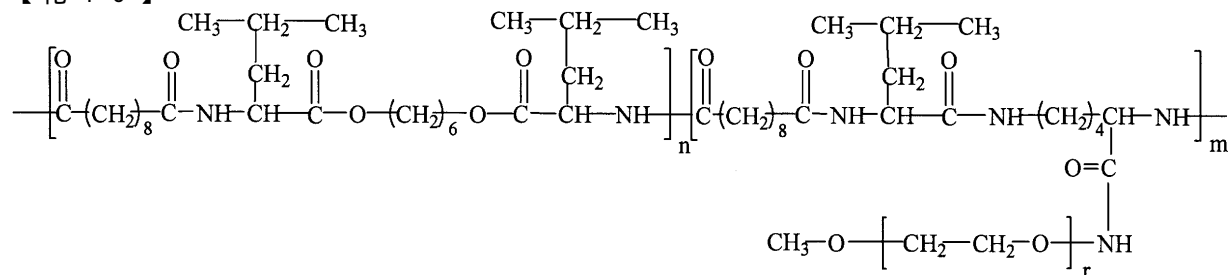
【請求項75】

前記L₂が、アミド、エステル、無水物、ケタール、アセタール、オルソエステル及び全芳香族炭酸エステルからなる群より選択される、請求項66に記載の方法。

【請求項76】

前記ポリマーが化学式：

【化40】



30

(式中、n, m及びrが0に等しくない整数である)で表される、請求項66に記載の方法。

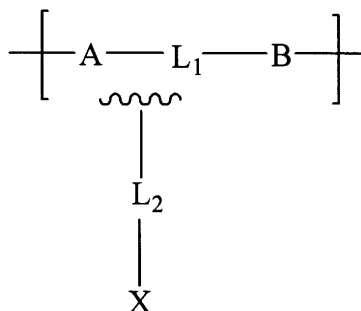
【請求項77】

医療用製品を製造する方法であって、

40

(a) 化学式：

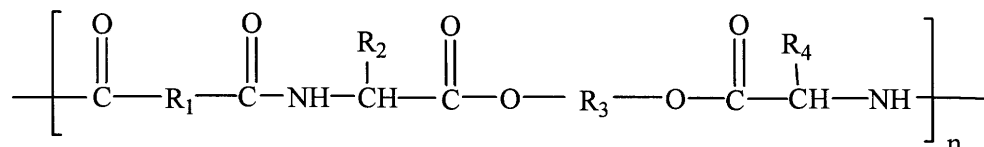
【化 4 1】



10

(式中、 A が、

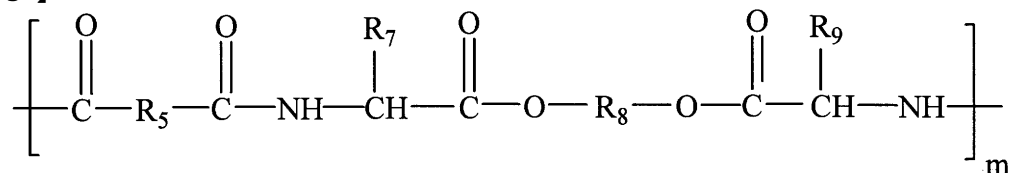
【化 4 2】



を含み、 B が、

20

【化 4 3】



を含み、式中、

R₁ 及び R₅ が任意であり、置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

30

R₃ 及び R₈ が置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より選択され、

R₂ , R₄ , R₇ 及び R₉ が水素；置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

L₁ が前記 A と前記 B を結合する任意のリンケージであり、

X が任意で薬剤であり、

L₂ が任意で X と前記ポリマーを結合するリンケージであり、

n 及び m が 0 に等しくない整数である）で表されるポリマーを調製するステップと、

40

(b) 埋め込み型基材の少なくとも一部分にポリマーを含むコーティングを形成するステップと

を含む方法。

【請求項 7 8】

前記医療用製品がステントである、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記 X が、ポリ（アルキレングリコール）、ポリ（N - ビニル - ピロリドン）、ポリ（アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸）、ポリ（スチレンスルホネート）、スルホン化デキストラン；ポリホスファゼン、ポリ（オルソエステル）、ポリ（チロシンカーボネート）、ヒアルロン酸、ヘパリン並びにこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体

50

、塩、コポリマー及び組合せからなる群より選択される生体有益性剤である、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 80】

前記生体有益性剤が、ヒアルロン酸、ヘパリン、ポリ(エチレングリコール)又はこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー若しくは組合せである、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 81】

前記 X が、フリーラジカル捕捉剤、一酸化窒素供与体、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス、パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、クロベタゾール、イドキシフェン、タザロテン並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される生物活性剤である、請求項 77 に記載の方法。

10

【請求項 82】

前記フリーラジカル捕捉剤が、2, 2', 6, 6' - テトラメチル - 1 - ピペリニルオキシ、フリーラジカル；4 - アミノ - 2, 2', 6, 6' - テトラメチル - 1 - ピペリニルオキシ、フリーラジカル；4 - ヒドロキシ - 2, 2', 6, 6' - テトラメチル - ピペリデン - 1 - オキシ、フリーラジカル；2, 2', 3, 4, 5, 5' - ヘキサメチル - 3 - イミダゾリニウム - 1 - イロキシメチルサルフェート、フリーラジカル；16 - ドキシル - ステアリン酸、フリーラジカル；スーパーオキシドジスムターゼ模倣体；並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項 81 に記載の方法。

20

【請求項 83】

前記フリーラジカル捕捉剤が TEMP O 又はこの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項 81 に記載の方法。

【請求項 84】

前記一酸化窒素供与体が、S - ニトロソチオール、亜硝酸、N - オキソ - N - ニトロソアミン、一酸化窒素シンターゼの基質、ジアゼニウムジオレート並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項 81 に記載の方法。

【請求項 85】

前記生物活性剤が、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス又はこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項 81 に記載の方法。

30

【請求項 86】

前記 L₂ が、アミド、エステル、無水物、ケタール、アセタール、オルソエステル及び全芳香族炭酸エステルからなる群より選択される、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 87】

前記ポリマーが化学式：

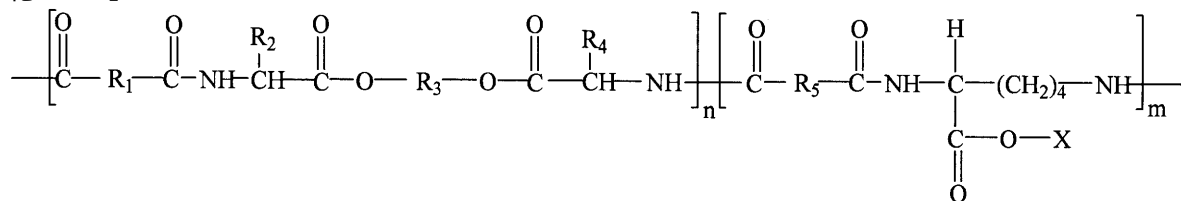
$$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{O}=\text{C}-(\text{CH}_2)_8-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}=\text{O}-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}=\text{O}-\text{CH}-\text{NH} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} \right]_n \left[\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{O}=\text{C}-(\text{CH}_2)_8-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}=\text{O}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}=\text{O}-\text{CH}-\text{NH} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} \right]_m$$

20

【請求項 88】

(a) ポリオール、ポリカルボン酸、アミノ酸及び薬剤(X)を組み合わせるステップを含む、ポリ(エステルアミド)を含むポリマーを調製するステップであって、

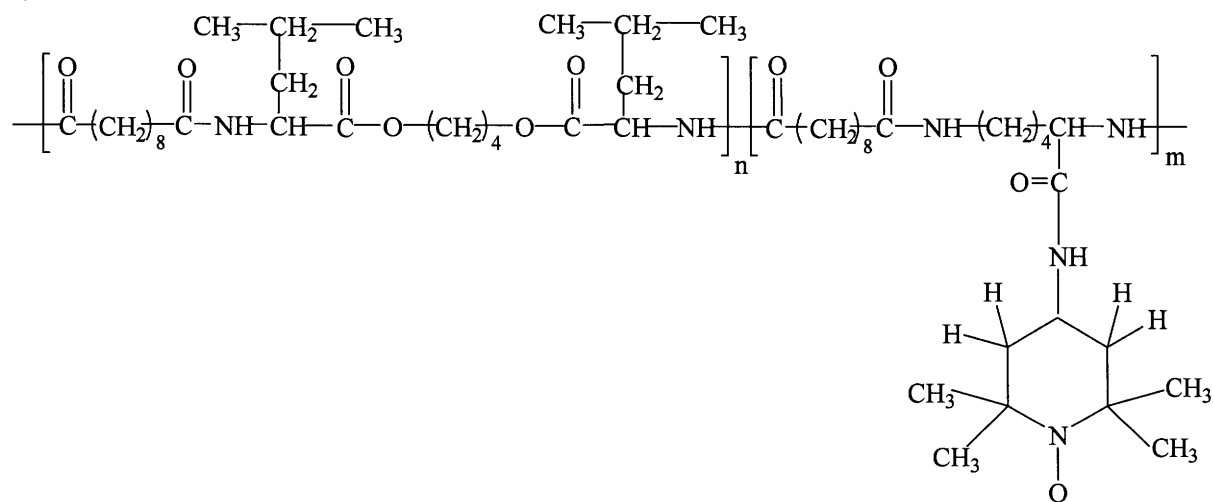
【化 4 5】



40

(式中、(i) R_1 、 R_3 及び R_5 が独立して選択される、2 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルであり、(ii) R_2 及び R_4 が独立して選択される、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの不飽和炭素 - 炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6 ~ 10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(iii) X が 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6 ~ 10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(iv) m 及び n が 0 に等しくない整数である)ではなく、但し、更に、前記ポリマーが、

【化 4 6】



10

(式中、 n 及び m が 0 に等しくない整数であり、

但し、更に、前記ポリカルボン酸が 2, 3 - エポキシコハク酸、3, 4 - エポキシアジピン酸又はジエポキシアジピン酸ではなく、式中、前記 X と結合するように選択されるアミノ酸はリシンであり、前記 X が 4 - アミノ - T E M P O 又はラパマイシンである)ではないステップと、

20

(b) 埋め込み型基材の少なくとも一部分にポリマーを含むコーティングを形成するステップと

を含む方法。

【請求項 8 9】

前記調製するステップが、前記薬剤に結合させるための全アミノ末端基を有するポリ(エステルアミド)を生成するステップを更に含む、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記調製するステップが、前記薬剤に結合させるための全カルボキシル末端基を有するポリ(エステルアミド)を生成するステップを更に含む、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 1】

30

前記医療用製品がステントである、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記 X が、ポリ(アルキレングリコール)、ポリ(N - ビニル - ピロリドン)、ポリ(アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸)、ポリ(スチレンスルホネート)、スルホン化デキストラン; ポリホスファゼン、ポリ(オルソエステル)、ポリ(チロシンカーボネート)、ヒアルロン酸、ヘパリン並びにこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー及び組合せからなる群より選択される生体有益性剤である、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記生体有益性剤が、ヒアルロン酸、ヘパリン、ポリ(エチレングリコール)又はこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー若しくは組合せである、請求項 9 2 に記載の方法。

40

【請求項 9 4】

前記 X が、フリーラジカル捕捉剤、一酸化窒素供与体、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス、バクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、クロベタゾール、イドキシフェン、タザロテン並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される生物活性剤である、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記フリーラジカル捕捉剤が、2, 2', 6, 6' - テトラメチル - 1 - ピペリニルオ

50

キシ、フリーラジカル；4 - アミノ - 2 , 2 ' , 6 , 6 ' - テトラメチル - 1 - ピペリニルオキシ、フリーラジカル；4 - ヒドロキシ - 2 , 2 ' , 6 , 6 ' - テトラメチル - ピペリデン - 1 - オキシ、フリーラジカル；2 , 2 ' , 3 , 4 , 5 , 5 ' - ヘキサメチル - 3 - イミダゾリニウム - 1 - イロキシメチルサルフェート、フリーラジカル；16 - ドキシル - ステアリン酸、フリーラジカル；スーパーオキシドジスムターゼ模倣体；並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項 9 4 に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記フリーラジカル捕捉剤が T E M P O 又はこの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項 9 4 に記載の方法。

10

【請求項 9 7】

前記一酸化窒素供与体が、S - ニトロソチオール、亜硝酸、N - オキシ - N - ニトロソアミン、一酸化窒素シンターゼの基質、ジアゼニウムジオレート並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項 9 4 に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記生物活性剤が、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス又はこれらの任意のブロッドラッグ、代謝産物、類似体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項 9 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、医療用製品に用いるポリマーに関し、より詳細にはポリ（エステルアミド）及び薬剤を含有するポリマーに関する。

【背景技術】

【0002】

生体材料における現在のパラダイムはインプラント表面への蛋白質吸着の制御である。インプラント表面への無制御蛋白質吸着は現在の生体材料インプラントに関する問題であり、インプラント表面への部分的に変性した蛋白質の混合層を生ずる。この部分的に変性した蛋白質の混合層は、例えば、フィブリノーゲン及び免疫グロブリン G のような吸着血漿蛋白質から細胞結合部位を供することにより疾患を生ずる。血小板や、例えば単球、マクロファージ及び好中球のような炎症細胞は細胞結合部位に付着する。広範な炎症誘発因子及び増殖因子が分泌され、疾患状態を生じ得る。従って、この部分的に変性した蛋白質の混合層に汚染されず、或いはあまり汚染されない表面である非汚染性表面が望ましい。

30

【0003】

ステントは非汚染性表面の利益を享受し得るインプラントの一例である。ステントは薬学的に活性な薬剤を送達するための媒体として使用可能な機械的介入手段である。機械的介入手段として、ステントは哺乳動物内の経路を物理的に開通状態にし、所望であれば拡張することができる。通常、ステントは圧縮され、カテーテルを通じて小血管に挿入され、次に、適正部位に留置されると同時により大きな径に膨張され得る。ステントを開示している特許の例には米国特許第 4 , 7 3 3 , 6 6 5 号、第 4 , 8 0 0 , 8 8 2 号及び第 4 , 8 8 6 , 0 6 2 号が含まれる。

40

【0004】

ステントは、例えば、心疾患を処置するのに用いられる経皮経管冠動脈形成術（P T C A）のような様々な医療処置において重要な役割を果たす。P T C A ではバルーンカテーテルが上腕動脈又は大腿動脈を通じて挿入され、冠動脈閉塞部にわたって留置され、膨張されてアテローム斑を圧迫し、冠動脈の内腔を開通させ、収縮され、そして抜去される。P T C A に関する問題には内膜フラップ又は断裂動脈内層の形成が含まれ、これは両方とも冠動脈の内腔に別の閉塞部を生じ得る。更に、処置数カ月後に血栓及び再狭窄が生じ、更なる動脈形成術又はバイパス手術を行う必要が生じ得る。一般的に、ステントは閉塞を

50

低減し、血栓及び再狭窄を抑制し、冠動脈内腔のような血管内腔内の開存を維持するために埋め込まれる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

薬剤の全身送達より薬剤の局所送達のほうが好ましいことが多く、特に、哺乳動物内の特定部位において効果を得るために高用量全身投与が必要な場合がそうであり、それは薬剤の高用量全身投与は哺乳動物内に有害作用を生じ得ることが多いためである。提案された局所送達の一方法は、医療用製品の表面にポリマー担体をコーティングし、当該ポリマー担体に薬剤を付着させることを含む。現在所望されているポリマー材料の一部は生分解性であるが、残念なことにこれらのポリマーは多くの医療用途に対して十分な機械特性を有さない。例えば、現在得られるポリ(エステルアミド)の強度は多くのステント適用には不十分であることが見出されている。従って、より良好な機械特性を有する生分解性ポリマー材料が必要である。

10

【0006】

別の問題は哺乳動物内の生分解性コーティングからの薬剤の放出に関連する規制上の懸念に関わる。この問題はポリマー担体由来の分子がコーティングの分解と同時に薬剤に付着し得るということである。これらの付加的分子は薬剤の当初の規制認可においては考慮されなかったため、薬剤の生物活性の変化の可能性に関する規制上の懸念があり得る。従って、ポリマー担体に由来するの付加的分子を実質的に含まない薬剤を放出するコーティングが必要である。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

概して、本発明の実施形態はポリ(エステルアミド)と治療剤、予防剤又は他の薬剤のような薬剤を含有する、医療用製品に用いるポリマーを包含する。これらのポリマーを製造する方法も本発明に包含される。一部の実施形態において、概して、当該ポリマーはポリオール、ポリカルボン酸、アミノ酸及び薬剤間の反応のポリマー生成物であるポリ(エステルアミド)を含む。

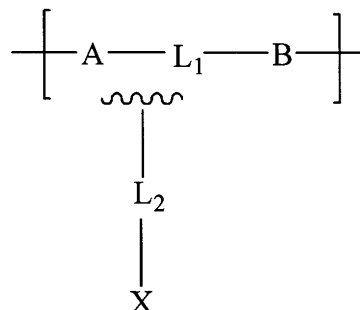
【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

一部の実施形態において、本発明は次の化学式で表されるポリマーを含むことができる。

30

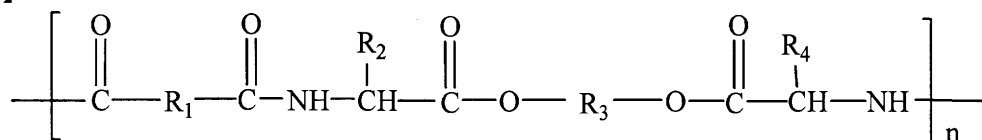
【化1】



40

式中、Aは、

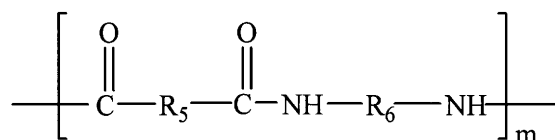
【化2】



50

を含み、Bは、

【化3】

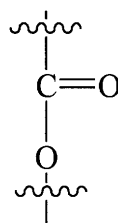


を含む。

【0009】

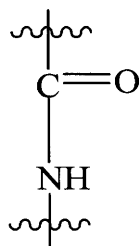
R₁及びR₅基は任意であり、置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルから独立して選択され得る。R₃基は置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルから選択され得る。R₂及びR₄基は水素；置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルから独立して選択され得る。R₆基は置換、非置換、ヘテロ -、直鎖及び分岐脂肪族ラジカルから選択され得る。L₁基はAとBを結合する任意のリンケージであり得て、X基は任意で薬剤となり得る。L₂基は任意でXとポリマーを結合するリンケージであり得て、n及びmは0に等しくない整数である。しかし、(i) R₁、R₃及びR₅が独立して選択される、2～20個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルであり；(ii) R₂及びR₄が独立して選択される、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、2～6個の炭素原子及び少なくとも1つの不飽和炭素 - 炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、2～6個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6～10個の炭素原子及び少なくとも1つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり；(iii) R₆がペンチレンラジカルであり；(iv) Xが1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6～10個の炭素原子及び少なくとも1つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり；(v) m及びnが0に等しくない整数である場合、L₂は、

【化4】



とはなり得ず、この場合、L₂の炭素はペンチレンラジカルR₆のC₁又はC₅に結合する。更に、(i) R₁及びR₅が非置換直鎖オクチレンラジカルであり；(ii) R₃が非置換直鎖ブチレンラジカルであり；(iii) R₂及びR₄が非置換t - ブチルラジカルであり；(iv) R₆がペンチレンラジカルであり；(v) XがTEMPOである場合、L₂は、

【化 5】

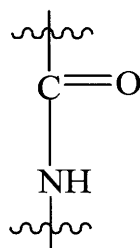


とはなり得ず、この場合、 L_2 の炭素はペンチレンラジカル R_6 の C_1 又は C_5 に結合し、 L_2 の窒素はTEMPOの C_1 に結合する。更に、(i) R_1 及び R_5 が直鎖ブチル又は直鎖ヘキシルラジカルであり；(ii) R_3 が2～20個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルであり；(iii) R_2 及び R_4 が独立して選択される、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、2～6個の炭素原子及び少なくとも1つの不飽和炭素-炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、2～6個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6～10個の炭素原子及び少なくとも1つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり；(iv) R_6 がペンチレンラジカルであり；(v) X がTEMPOであり、 L_2 が、

10

【化 6】

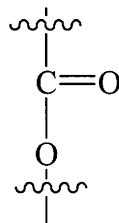
20



であり、或いは X がラパマイシンであり、 L_2 が、

【化 7】

30



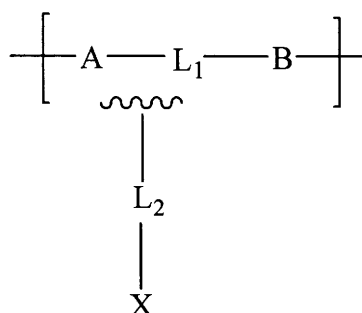
である場合、 R_1 及び R_5 はエポキシ基に置換され得ない。

【0010】

他の実施形態において、本発明は化学式、

40

【化 8】

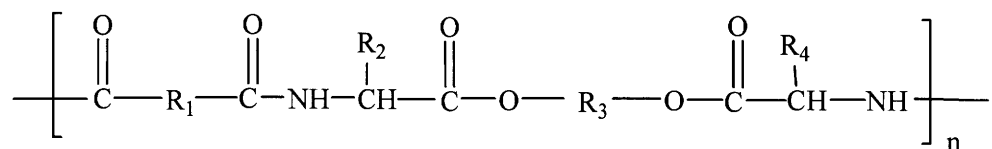


50

により示されるポリマーを含むこともできる。

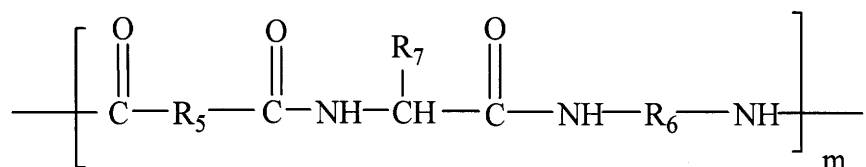
式中、Aは、

【化9】



を含み、Bは、

【化10】



10

を含む。

【0011】

R₁及びR₅基は任意であり、置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルから独立して選択され得る。R₃基は置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルから選択され得る。R₂，R₄及びR₇基は水素；置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルから独立して選択され得る。R₆基は置換、非置換、ヘテロ -、直鎖及び分岐脂肪族ラジカルから選択され得る。L₁基はAとBを結合する任意のリンケージであり得て、X基は任意で薬剤となり得る。L₂基は任意でXとポリマーを結合するリンケージであり得て、n及びmは0に等しくない整数である。

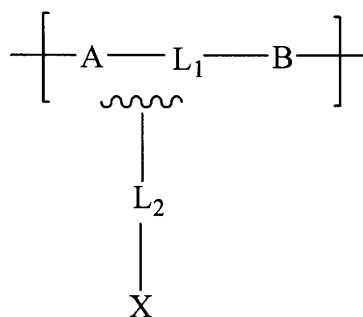
20

【0012】

他の実施形態において、本発明は化学式、

30

【化11】

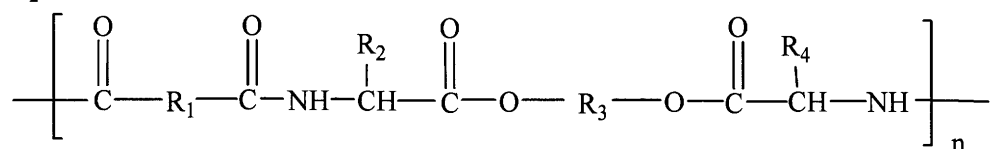


40

により示されるポリマーを含むこともできる。

式中、Aは、

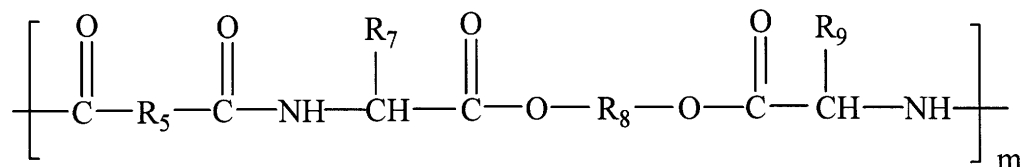
【化12】



を含み、Bは、

50

【化 1 3】



を含む。

【0013】

R₁ 及び R₅ 基は任意であり、置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルから独立して選択され得る。R₃ 基は置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルから選択され得る。R₂ , R₄ , R₇ 及び R₉ 基は水素；置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ - 芳香族ラジカルから独立して選択され得る。R₈ 基は置換、非置換、ヘテロ -、直鎖及び分岐脂肪族ラジカルから選択され得る。L₁ 基は A と B を結合する任意のリンケージであり得て、X 基は任意で薬剤となり得る。L₂ 基は任意で X とポリマーを結合するリンケージであり得て、n 及び m は 0 に等しくない整数である。

10

【0014】

20

他の実施形態において、本発明は、生体有益性、生物活性、診断的であり得る特性を有する薬剤を含む、ポリ（エステルアミド）コーティング及びコーティングされた医療用製品も提供する。一部の実施形態において、当該医療用製品は薬剤の局所送達を供するステントを含み得る。

【0015】

以下により詳細に述べるように、通常、本発明の実施形態は、医療用製品に用いるポリ（エステルアミド）と治療薬、予防薬、診断薬又は他の薬剤のような薬剤を含む組成物並びに当該組成物を製造する方法を包含する。当該組成物はポリオール、ポリカルボン酸、アミノ酸及び任意で薬剤の間の反応のポリマー生成物であり得る。当該医療用製品は任意の医療デバイスを含み、これはステントのような埋め込み型医療デバイスであり得る。一部の実施形態において、当該組成物は埋め込み型基材上のコーティングとして用いられ得る。別の実施形態において、ステントのような医療デバイスは全体的に、或いは部分的に当該組成物から作製される。

30

【0016】

「薬剤」は生物活性、生体有益性、診断的であり、或いはこれらの特性の組合せを有し得る部分となり得る。「部分」は少なくとも 2 個の原子からなる官能基、高分子における結合残基、コポリマーにおける個々のユニット又はポリマーブロック全体となり得る。「生物活性剤」はポリマーに結合可能な部分であり、治療効果、予防効果、治療及び予防の両方の効果或いは他の生物活性効果を付与する。また、「生物活性剤」はポリマーと組み合わせられ、混合され、或いはブレンドされ得る。本発明の生物活性剤はポリマーの部分に結合された状態にされ、或いはポリマーから放出され得る。「生体有益性薬剤」は必ずしもポリマーから放出されずに哺乳動物内に生物学的利益を付与する、ポリマーに結合した薬剤である。また、「生体有益性薬剤」はポリマーと組み合わせられ、混合され、或いはブレンドされ得る。

40

【0017】

本明細書に記載する教示を通じて改善可能な医療用製品はいずれも本発明の範囲内にあると理解する必要がある。医療デバイスの例には、これらに限定されるわけではないが、ステントグラフト、人工心臓弁、脳脊髄液シャント、ペースメーカー電極、ガイドワイヤ、心室補助装置、心肺バイパス回路、血液酸素付加装置、冠動脈シャント（A X I U S（商標）、Guidant Corp.）及び心臓内リード線（FINE LINE（登録商

50

標)及びENDOTAK(登録商標)、Guidant Corp.)が含まれる。

【0018】

医療デバイスは金属又は合金からなり得て、ELASTINITE(登録商標)(Guidant Corp.)、NITINOL(登録商標)(Nitinol Devices and Components社)、ステンレス鋼、タンタル、タンタルベースの合金、ニッケル-チタン合金、白金、例えば白金-イリジウム合金のような白金ベースの合金、イリジウム、金、マグネシウム、チタン、チタンベースの合金、ジルコニウムベースの合金、コバルト及びクロムを含む合金(ELGILOY(登録商標)、Elgiloy Specialty Metals, Inc.; MP35N及びMP20N、SPS Technologies社)或いはこれらの組合せを含むが、これらに限定されるわけではない。商品名“MP35N”及び“MP20N”はコバルト、ニッケル、クロム及びモリブデンの合金を示す。“MP35N”は35%コバルト、35%ニッケル、20%クロム及び10%モリブデンからなる。“MP20N”は50%コバルト、20%ニッケル、20%クロム及び10%モリブデンからなる。生体吸収性ポリマー又は生体安定性ポリマーからなる構成成分を有する医療デバイスも本発明の範囲内に含まれる。

10

【0019】

(ポリマーの調製)

一実施形態において、組成物を調製するのに用いられるポリマーはPEAであり、これはエステル基の不安定性のためにPEA構造を生分解性にする。PEAは少なくとも1つのアミド基及び少なくとも1つのエステル基を含み、その結果、多彩な分子構造を有し得る。このようなポリマーは、例えば、ステントコーティングの適用に対する十分な機械強度と、哺乳動物により分解、吸収、再吸収及び除去される能力を示すことができる。本発明を目的として、ポリマー又はコーティングは、インビボの環境又はインビボの環境に実質的に類似した物理的、化学的、若しくは生物学的特性を有するインビトロの環境に曝露されたときに完全に、或いは実質的に分解或いは浸蝕可能である場合に「生分解性」である。ポリマー又はコーティングは、例えば、哺乳動物内の加水分解、酵素分解、代謝過程、バルク又は表面の浸蝕などにより、分解若しくは徐々に分解され得る場合には浸蝕、再吸収、吸収及び/又は除去可能である。生分解後、ポリマーの極微量又は残渣がデバイス上に残存し得ることを理解する必要がある。この用途において「生体吸収性」及び「生分解性」という用語は互換的に用いられる。

20

30

【0020】

本発明において用いられるポリマーは生分解性でよく、縮合コポリマーを含み得るが、これに限定されない。しかし、生分解性ポリマーの100%未満がPEAである場合、PEA以外のポリマーが組成物の残余を構成することを理解する必要がある。加えて、これら他のポリマーは、例えば、イソシアネート又はジイソシアネートを用いてPEAとブレンド或いは架橋もされ得る。これら他のポリマーも生分解性である場合、その組入れ量は、生分解性ポリマーから形成される生成物の必要とされる性能パラメータに対するその作用により制限する必要がある。このような性能パラメータには、例えば、コーティングの機械強度又は生分解速度及び哺乳動物からのコーティングの除去が含まれ得る。他のポリマーが非生分解性である場合、生分解の間に生成されるポリマー断片は哺乳動物からの当該断片の除去を確実にするサイズの分子量を有する必要がある。一部の実施形態において、ポリマー断片の分子量は約40,000ダルトン以下又はその任意の範囲内である必要がある。他の実施形態において、当該断片の分子量は約300ダルトン~約40,000ダルトン、約8,000ダルトン~約30,000ダルトン、約10,000ダルトン~約20,000ダルトン又はその任意の範囲内である。

40

【0021】

PEAと組み合わせることができるポリマーの例には、これらに限定されないが、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリ(エチルメタクリレート)及びポリ(エチルメタクリレート-co-ブチルメタクリレート)のようなポリアクリレート;ポリ(ビニリデンフルオリド)及びポリ(ビニリデンフルオリド-co-ヘキサフルオロプロペン)のようなフ

50

ッ素化ポリマー；ポリ（N - ビニルピロリドン）；ポリ（ヒドロキシバレレート）；ポリ（L - 乳酸）；ポリカプロラクトン；ポリ（ラクチド - co - グリコリド）；ポリ（ヒドロキシブチレート）；ポリ（ヒドロキシブチレート - co - バレレート）；ポリジオキサノン；ポリオルソエステル；ポリ無水物；ポリ（グリコール酸）；ポリ（D, L - 乳酸）；ポリ（グリコール酸 - co - トリメチレンカーボネート）；ポリホスホエステル；ポリホスホエステルウレタン；ポリ（アミノ酸）；シアノアクリレート；ポリ（トリメチレンカーボネート）；ポリ（イミノカーボネート）；コポリ（エーテル - エステル）；ポリアルキレンオキサレート；ポリホスファゼン；生体分子、例えばフィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、テンブン、コラーゲン及びヒアルロン酸；ポリウレタン；シリコーン；ポリエステル；ポリオレフィン；ポリイソブチレン及びエチレン - アルファオレフィンコポリマー；ポリビニルクロリドのようなビニルハリドポリマー及びコポリマー；ポリビニルメチルエーテルのようなポリビニルエーテル；ポリビニリデンクロリド；ポリアクリロニトリル；ポリビニルケトン；ポリスチレンのようなポリビニル芳香族；ポリビニルアセテートのようなポリビニルエステル；ビニルモノマー同士及びオレフィンとのコポリマー、例えばポリ（エチレン - co - ビニルアルコール）（EVAL）、エチレン - メチルメタクリレートコポリマー、アクリロニトリル - スチレンコポリマー、ABS樹脂及びエチレン - ビニルアセレートコポリマー）；ナイロン66及びポリカプロラクタムのようなポリアミド；アルキド樹脂；ポリカーボネート；ポリオキシメチレン；ポリイミド；ポリエーテル；エポキシ樹脂；ポリウレタン；レーヨン；レーヨン - トリアセテート；セルロース；セルロースアセテート；セルロースブチレート；セルロースアセテートブチレート；セロファン；セルロースニトレート；セルロースプロピオネート；セルロースエーテル；並びにカルボキシメチルセルロースが含まれる。

10

20

【0022】

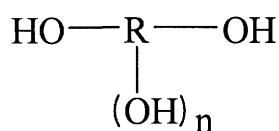
一部の実施形態において、組成物はポリマー及び薬剤を含む。一実施形態において、組成物はポリオール、ポリカルボン酸、アミノ酸及び任意で薬剤の反応生成物となり得る。

【0023】

本発明において用いられるポリオールは2つ以上のヒドロキシル基を有する有機化合物となり得る。一部の実施形態において、ポリオールは、これらに限定されないが、シクロヘキサンジメタノール、グリセロール、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール及び化学式（I）により表される化合物を含む。

30

【化14】



(I)

式中、Rは置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；或いは置換、非置換又はヘテロ - 芳香族ラジカルとなり得て、nは整数である。一部の実施形態において、ポリオールはジオールである。使用可能なジオールの例には、エチレングリコール、1, 2 - プロパンジオール、1, 3 - プロパンジオール、1, 4 - ブタンジオール、1, 5 - ペタンジオール、1, 6 - ヘキサンジオール、1, 7 - ヘプタンジオール、1, 8 - オクタンジオール、1, 9 - ノナンジオール、1, 10 - デカンジオール、1, 11 - ウンデカンジオール、1, 12 - ドデカンジオール、ジヒドロキシアセトン及び、例えば1, 4 - シス - シクロヘキサンジメタノールのようなシクロヘキサンジメタノールが含まれる。他の実施形態において、Rは置換又は非置換ポリ（アルキレングリコール）とすることができ、これにはポリ（エチレングリコール）（PEG）、メトキシポリ（エチレングリコール）（mPEG）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（プロピレングリコール）（PPG）、ポリ（テトラメチレングリコール）、ポリ（エチレンオキシ

40

50

ド - c o - プロピレンオキシド) 或いはこれらのコポリマー及び組合せが含まれるが、これらに限定されるわけではない。一実施形態において、ポリ(アルキレングリコール)は P E G である。別の実施形態において、ポリ(アルキレングリコール)は m P E G のような P E G 誘導体である。別の実施形態において、R は P E G のコポリマー又は m P E G のような P E G 誘導体のコポリマーとすることができる。本発明の全実施形態における P E G は、約 1 0 0 ダルトン ~ 約 4 0 0 0 ダルトン、約 2 0 0 ダルトン ~ 約 2 0 0 0 ダルトン、約 3 0 0 ダルトン ~ 約 1 0 0 0 ダルトン、約 4 0 0 ダルトン ~ 約 9 0 0 ダルトン、約 5 0 0 ダルトン ~ 約 8 0 0 ダルトン又はその任意の範囲内の分子量を有することができる。本発明の一部の実施形態において一部の基、サブグループ及び個々のポリオールが用いられ得ないということを当業者は認識する必要があると理解すべきである。

10

【0024】

本明細書で用いる化学表記法に関し、各官能基 R は置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；或いは置換、非置換又はヘテロ - 芳香族ラジカルから独立して選択され得る。例えば、R 基は H；アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基のような脂肪族炭化水素基；アリール基、アラルキル基、アラルケニル基及びアラルキニル基のような芳香族基；並びに以下に明示するような他の基から選択され得る。本発明の一部の実施形態において、脂肪族ラジカルは約 1 ~ 約 5 0 個の炭素原子、約 2 ~ 約 4 0 個の炭素原子、約 3 ~ 約 3 0 個の炭素原子、約 4 ~ 約 2 0 個の炭素原子、約 5 ~ 約 1 5 個の炭素原子、約 6 ~ 約 1 0 個の炭素原子及びその任意の範囲内の炭素原子を有する。一部の実施形態において、芳香族ラジカルは約 6 ~ 約 1 8 0 個の炭素原子、約 1 2 ~ 約 1 5 0 個の炭素原子、約 1 8 ~ 約 1 2 0 個の炭素原子、約 2 4 ~ 約 9 0 個の炭素原子、約 3 0 ~ 約 6 0 個の炭素原子及びその任意の範囲内の炭素原子を有する。

20

【0025】

「アルキル」という用語は直鎖又は分岐炭化水素鎖を指す。アルキル基の例には、低級アルキル基、例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、t - ブチル又はイソ - ヘキシル；高級アルキル基、例えば n - ヘプチル、n - オクチル、イソ - オクチル、ノニル、デシルなど；低級アルキレン、例えばエチレン、プロピレン、プロピレン、プロピリン、ブチレン、ブタジエン、ペンテン、n - ヘキセン及びイソ - ヘキセン；並びに高級アルキレン、例えば n - ヘプテン、n - オクテン、イソ - オクテン、ノネン、デセンなどが含まれる。当業者は多くの直鎖及び分岐アルキル基に精通しており、これらは本発明の範囲内にある。加えて、このようなアルキル基は様々な置換基も含み得て、1 個以上の水素原子が官能基又は鎖中官能基に置換される。「直鎖又は分岐」という用語は、アルカン、アルケン及びアルキンを含むがこれらに限定されない任意の置換又は非置換非環状炭素含有化合物を含む。

30

【0026】

「アルケニル」という用語は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素結合が炭素 - 炭素二重結合である直鎖又は分岐炭化水素鎖を指す。「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素結合が炭素 - 炭素三重結合である直鎖又は分岐炭化水素鎖を指す。「アリール」という用語は、少なくとも 6 個の (パイ) 電子を含むことが多い共役二重結合系を有する炭化水素環を指す。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、アニシル、トルイル、キシレニルなどが含まれるがこれらに限定されない。「アラルキル」という用語は少なくとも 1 つのアリール基に置換されたアルキル基を指す。「アラルケニル」という用語は少なくとも 1 つのアリール基に置換されたアルケニル基を指す。

40

【0027】

ラジカルは 0 . 1 モルパーセント未満の 1 個以上の炭素原子を有する側鎖を有する場合、「直鎖」である。一部の実施形態において、ラジカルは 0 . 0 1 モルパーセント未満のこのような側鎖を有する場合、直鎖である。他の実施形態において、ラジカルは 0 . 0 0 1 モルパーセント未満のこのような側鎖を有する場合、直鎖である。ラジカルは 0 . 1 モルパーセント超の 1 個以上の炭素原子を有する側鎖を有する場合、「分岐」である。一部の実施形態において、ラジカルは 0 . 0 1 モルパーセント超のこのような側鎖を有する場

50

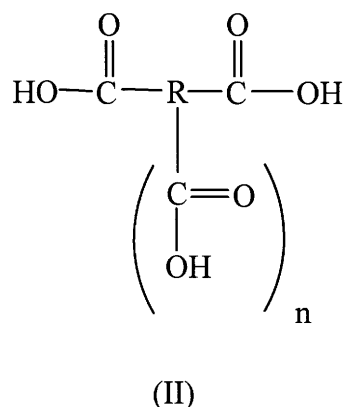
合、分岐である。他の実施形態において、ラジカルは 0.001 モルパーセント超のこのような側鎖を有する場合、分岐である。「ラジカル」、「基」、「官能基」及び「置換基」という用語は一部の文脈において互換的に用いることができ、同時に用いて化学構造を更に説明することができる。例えば、「官能基」という用語は、化学構造に対して鎖中、側鎖及び／又は末端である化学構造の可変要素である化学「基」又は「ラジカル」を指すことができる。このような官能基は置換され得る。置換されたラジカルにおける置換基の例には、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、アミド、イミド及びこれらの組合せが含まれるがこれらに限定されない。また、このような官能基は、例えば、ヘテロ原子を有することもできる。ヘテロ - ラジカル of ヘテロ原子の例には、硫黄、リン、酸素、窒素及びこれらの組合せが含まれるがこれらに限定されない。

10

【0028】

本発明において用いられるポリカルボン酸は、2 つ以上のカルボキシル基を有する有機酸となり得る。一部の実施形態において、ポリカルボン酸はジカルボン酸及びトリカルボン酸を含み、脂肪族又は芳香族構造となり得る。一実施形態において、ポリカルボン酸は化学式 (II) により次のように表される。

【化 15】



20

式中、R は任意であり、置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；或いは置換又は非置換芳香族ラジカルとなり得て、n は整数である。ポリカルボン酸の例には、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、セバシン酸、アゼライン酸、テレフタル酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸及びこれらの組合せが含まれるがこれらに限定されない。本発明の一部の実施形態において一部の基、サブグループ及び個々のポリカルボン酸が用いられ得ないということを当業者は認識する必要があると理解すべきである。

30

【0029】

一部の実施形態において、R はメチレン [(CH₂)_y] 又はフェニレン基 [C₆H₄] であり、式中、y は 0 ~ 16 の整数である。他の実施形態において、R は置換され、或いは置換されないポリ(アルキレングリコール)であり、これは PEG、mPEG のような PEG 誘導体、ポリ(エチレンオキシド)、PPG、ポリ(テトラメチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド-co-プロピレンオキシド) 或いはこれらのコポリマー及び組合せが含まれるが、これらに限定されるわけではない。一実施形態において、ポリ(アルキレングリコール)は PEG である。別の実施形態において、ポリ(アルキレングリコール)は mPEG のような PEG 誘導体である。別の実施形態において、R は PEG のコポリマー又は mPEG のような PEG 誘導体のコポリマーとすることができる。他の実施形態において、R はアリールとすることができる。他の実施形態において、R はエポキシ基に置換され得ない。他の実施形態において、R は PEG を含み得ない。

40

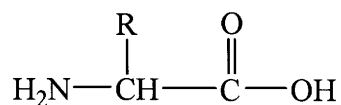
【0030】

本発明において用いられるアミノ酸はアミノ基及びカルボキシル基を含む有機化合物であり得て、アミノ基は一級又は二級となり得る。アミノ酸の例には、グリシン、アラニン

50

、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リシン、アルギニン、セリン、スレオニン、システイン、アスパラギン、プロリン、トリプトファン、ヒスチジン及びこれらの組合せが含まれるがこれらに限定されない。一部の実施形態において、アミノ酸は化学式 (I I I) により次のように表される。

【化 1 6】



(III)

10

式中、R は水素；置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；或いは置換、非置換又はヘテロ - 芳香族ラジカルとなり得る。一部の実施形態において、R は置換、非置換又はヘテロ - 形態のメチル、イソ - プロピル、s e c - ブチル、イソ - ブチル、ベンジル又はこれらの組合せとすることができる。

【0 0 3 1】

R が置換される実施形態において、置換基の例には、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基、イミノ基及びこれらの組合せが含まれるが、これらに限定されるわけではない。R がヘテロ脂肪族である実施形態において、ヘテロ原子の例には、硫黄、リン、酸素、窒素及びこれらの組合せが含まれるが、これらに限定されるわけではない。他の実施形態において、R は置換され、或いは置換されないポリ (アルキレングリコール) を含むことができ、これは P E G、m P E G のような P E G 誘導体、ポリ (エチレンオキシド)、P P G、ポリ (テトラメチレングリコール)、ポリ (エチレンオキシド - c o - プロピレンオキシド) 或いはこれらのコポリマー及び組合せが含まれるが、これらに限定されるわけではない。一実施形態において、ポリ (アルキレングリコール) は P E G である。別の実施形態において、ポリ (アルキレングリコール) は m P E G のような P E G 誘導体を含み得る。別の実施形態において、R は P E G のコポリマー又は m P E G のような P E G 誘導体のコポリマー含むことができる。

20

【0 0 3 2】

一部の実施形態において、アミノ酸は二官能性アミノ酸に限定され得る。一部の実施形態において、アミノ酸は三官能性アミノ酸に限定され得る。一部の実施形態において、アミノ酸はジアミンに限定され得る。一部の実施形態において、アミノ酸はトリアミンに限定され得る。一部の実施形態において、アミノ酸はモノカルボン酸に限定され得る。一部の実施形態において、アミノ酸はジカルボン酸に限定され得る。一部の実施形態において、アミノ酸は脂肪族に限定され得る。一部の実施形態において、アミノ酸は芳香族に限定され得る。一部の実施形態において、アミノ酸はアミドに限定され得る。一部の実施形態において、アミノ酸はリシンを含有し得ない。本発明の一部の実施形態において一部の基、サブグループ及び個々のアミノ酸が用いられ得ないということを当業者は認識する必要があると理解すべきである。

30

【0 0 3 3】

(生体有益性・生物活性剤)

一部の実施形態において、薬剤はポリマーに結合され、生体有益性、生物活性、診断的であり、或いはこれらの特性の組合せを有し得る。生体有益性剤はポリマーに結合され得る部分であり、ポリマーから放出されずに生物学的利益、例えば蛋白質吸着の制御を付与することができる。一部の実施形態において、生体有益性剤はポリマーから放出或いは分離可能である。他の実施形態において、生体有益性剤は薬剤をポリマーに結合するのに用いることができる反応基を有する必要がある。反応基の例には、ヒドロキシル基、カルボキシル基及びアミノ基が含まれるが、これらに限定されるわけではない。一部の実施形態において、薬剤の分子量は哺乳動物からの薬剤の除去を確実にするため、約 4 0 , 0 0 0

40

50

ダルトン以下又はその任意の範囲内である必要がある。一実施形態において、薬剤の分子量は約300ダルトン～約40,000ダルトン、約8,000ダルトン～約30,000ダルトン、約10,000ダルトン～約20,000ダルトン又はその任意の範囲内である。本発明の一部の実施形態において一部の基、サブグループ及び個々の生体有益性剤が用いられ得ないということを当業者は認識する必要があると理解すべきである。

【0034】

生体有益性剤の例には、ポリ(アルキレングリコール)、ポリ(N-ビニル-ピロリドン)、ポリ(アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸)、ポリ(スチレンスルホネート)、スルホン化デキストラン、ポリホスファゼン、ポリ(オルソエステル)、ポリ(チロシンカーボネート)、ヒアルロン酸、ヘパリン並びにこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー及び組合せが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

10

【0035】

ヘパリン誘導体の例には、ヘパリンの土類金属塩、例えばヘパリンナトリウム、ヘパリンカリウム、ヘパリンリチウム、ヘパリンカルシウム、ヘパリンマグネシウム及び低分子量ヘパリンが含まれるが、これらに限定されない。ヘパリン誘導体の他の例には、ヘパリン硫酸、ヘパリノイド、ヘパリンベースの化合物、疎水性物質で誘導体化されたヘパリンが含まれるが、これらに限定されない。

【0036】

ポリ(アルキレングリコール)はPEG、mPEG、ポリ(エチレンオキシド)、PPG、ポリ(テトラメチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド-co-プロピレンオキシド)並びにこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー及び組合せを含むが、これらに限定されない。一実施形態において、ポリ(アルキレングリコール)はmPEGである。

20

【0037】

生体有益性剤として用いられ得るコポリマーは、前述例の生体有益性剤の任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー及び組合せを含むが、これらに限定されない。本発明において生体有益性剤として用いられ得るコポリマーの例には、PEGとヒアルロン酸のコポリマー；PEGとヘパリンのコポリマー；ポリ(L-リシン)とPEGのコポリマー；及びこれらのコポリマーの任意の誘導体、類似体、同族体、塩若しくは組合せが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態において、生体有益性剤として用いられ得るコポリマーはPEGとヒアルロン酸のコポリマー又はこの任意の誘導体、類似体、同族体、塩、コポリマー若しくは組合せである。

30

【0038】

生物活性剤は哺乳動物における治療効果、予防効果、治療及び予防の両方の効果或いは他の生物活性効果に寄与することが可能な任意の部分とすることができる。当該薬剤は診断特性も有し得る。生物活性剤は低分子、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、アミノ酸、オリゴペプチド、ポリペプチド及び蛋白質を含むが、これらに限定されない。一例において、生物活性剤は血管平滑筋細胞の活性を抑制する。別の例において、生物活性剤は平滑筋細胞の移動及び増殖を制御して再狭窄を抑制する。

40

【0039】

生物活性剤は抗増殖剤、抗腫瘍剤、抗有糸分裂剤、抗炎症剤、抗血小板剤、抗凝固剤、抗フィブリン剤、抗トロンビン剤、抗有糸分裂剤、抗生物質、抗アレルギー剤、抗酸化物質並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せを含むが、これらに限定されない。本発明の一部の実施形態において一部の基、サブグループ及び個々の生物活性剤が用いられ得ないということを当業者は認識する必要があると理解すべきである。

【0040】

抗増殖剤は、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンIV、アクチノマイシンI₁、アクチノマイシンX₁、アクチノマイシンC₁及びダクチノマイシン(COSME

50

GEN (登録商標)、Merck & Co., Inc.) を含む。抗腫瘍剤又は抗有糸分裂剤は、例えば、パクリタキセル (例えば、TAXOL (登録商標)、Bristol-Myers Squibb Co.)、ドセタキセル (タキソテル (登録商標)、Aventis S.A.)、メソトレキセート、アザチオプリン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、フルオロウラシル、ドキソルビシン塩酸塩 (アドリアマイシン (登録商標)、Pfizer, Inc.) 及びマイトマイシン (MUTAMYCIN (登録商標)、Bristol-Myers Squibb Co.) 並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せを含む。抗血小板剤、抗凝固剤、抗フィブリン剤及び抗トロンビン剤は、例えば、ヘパリンナトリウム、低分子量ヘパリン、ヘパリノイド、ヒルジン、アルガトロバン、フォルスコリン、バピプロスト、プロスタサイクリンとプロスタサイクリン類似体、デキストラン、D-phe-pro-arg-クロロメチルケトン (合成抗トロンビン剤)、ジピリダモール、糖蛋白質 IIb / IIIa 血小板膜受容体アンタゴニスト抗体、組換えヒルジン及びトロンビン阻害剤 (ANGIOMAX (登録商標)、Biogen, Inc.) 並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せを含む。細胞増殖抑制剤又は抗増殖剤は、例えば、アンジオペプチン、カプトプリル (カポテン (登録商標) 及び CAPOZIDE (登録商標)、Bristol-Myers Squibb Co.)、シラザプリル又はリシノプリル (プリニビル (登録商標) 及びプリンザイド (登録商標)、Merck & Co., Inc.) のようなアンジオテンシン変換酵素阻害剤；ニフェジピンのようなカルシウムチャネル遮断薬；コルヒチン；線維芽細胞増殖因子 (FGF) アンタゴニスト、魚油 (オメガ3 脂肪酸)；ヒスタミン拮抗薬；ロバスタチン (メバコール (登録商標)、Merck & Co., Inc.)；血小板由来増殖因子 (PDGF) 受容体に特異的な抗体を含むがこれに限定されないモノクローナル抗体；ニトロブルスド；ホスホジエステラーゼ阻害剤；プロスタグランジン阻害剤；スラミン；セロトニン遮断薬；ステロイド；チオプロテアーゼ阻害剤；トリアゾロピリミジンを含むがこれに限定されない PDGF アンタゴニスト；及び酸化窒素並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せを含む。抗アレルギー剤はペミロラストカリウム (ALAMAST (登録商標)、Santen, Inc.) 並びにこの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せを含む。

10

20

30

【0041】

本発明において有用な他の生物活性剤は、フリーラジカル捕捉剤；一酸化窒素供与体；ラパマイシン；エベロリムス；タクロリムス；40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン；40-O-(3-ヒドロキシ)プロピル-ラパマイシン；40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシン；米国特許第6,329,386号に記載されているようなテトラゾール含有ラパマイシン類似体；クロベタゾール；イドキシフェン；タザロテン；アルファ-インターフェロン；上皮細胞のような宿主細胞；遺伝子処理した上皮細胞；デキサメサゾン；並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せを含むが、これらに限定されない。

40

【0042】

フリーラジカル捕捉剤は、2,2',6,6'-テトラメチル-1-ピペリニルオキシ (piperinyloxy)、フリーラジカル (TEMPO)；4-アミノ-2,2',6,6'-テトラメチル-1-ピペリニルオキシ (piperinyloxy)、フリーラジカル (4-アミノ-TEMPO)；4-ヒドロキシ-2,2',6,6'-テトラメチル-ピペリデン (piperidine) -1-オキシ、フリーラジカル (TEMPO L)、2,2',3,4,5,5'-ヘキサメチル-3-イミダゾリニウム-1-イロキシメチルサルフェート、フリーラジカル；16-ドキシル-ステアリン酸、フリーラジカル；スーパーオキシドジスムターゼ模倣体 (SODm) 並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せを含むが、これらに限定されない。一酸化窒素供与体は、S-ニトロソチオール、亜硝酸、N-オキシ-N-ニトロソアミン、一酸化窒素シンターゼの基質、スベルミンジアゼニ

50

ウム (diazonium) ジオレートのようなジアゼニウム (diazonium) ジオレート並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 4 3 】

本発明の薬剤は生体有益性及び生物活性の特性の両方を有することができ、薬剤を生体有益性剤と分類することは当該薬剤を生物活性剤として使用することを除外しないということを理解する必要がある。同様に、薬剤を生物活性剤と分類することは当該薬剤を生体有益性剤として使用することを除外しない。前述の薬剤はいずれも被覆医療デバイスの形態のように P E A と混合され、或いはブレンドされ得るということも理解する必要がある。例として、本発明の実施形態の P E A をコーティングされたステントはパクリタキセル、ドセタキセル、ラパマイシン又はエベロリムスを含むことができる。

10

【 0 0 4 4 】

(P E A - 薬剤の組合せ)

本発明の薬剤は側基又は鎖中基として P E A に結合することができる。薬剤は側基又は鎖中基として P E A に結合可能なポリマー剤とすることができるということを理解する必要がある。

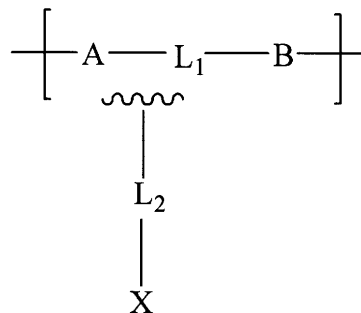
【 0 0 4 5 】

(I . 側基としての薬剤)

本発明のポリマーは、A 部分 (A)、B 部分 (B) 及び A と B を結合する任意のリンケージ (L₁) を有するポリマー担体を含むことができる。ポリマーの他の部分は薬剤 (X) 及び X とポリマーを結合するリンケージ (L₂) を含む。一般的に、この P E A - 薬剤の組合せは化学式 (I V) により表すことができる。

20

【 化 1 7 】



(IV)

30

【 0 0 4 6 】

化学式 (I V) において、A 及び B は独立して選択可能であり、ポリマーが少なくとも 1 つのエステル基及び 1 つのアミド基を有するようにしてモノマーの任意の組合せを含む。一部の実施形態において、エステルとアミドは隣接している。任意で、A と B は L₁ により結合可能であり、これは置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換又は非置換芳香族ラジカルとすることができる。一部の実施形態において、L₁ は約 0 ~ 約 50 個の炭素原子、約 2 ~ 約 40 個の炭素原子、約 3 ~ 約 30 個の炭素原子、約 4 ~ 約 20 個の炭素原子、約 5 ~ 約 10 個の炭素原子及びその任意の範囲内の炭素原子を含むことができる。他の実施形態において、L₁ は非炭素種、例えばジスルフィドを代替的に含むことができる。他の実施形態において、他の実施形態において、L₁ は置換又は非置換ポリ (アルキレングリコール) を含むことができ、これは P E G、P E G 誘導体、ポリ (エチレンオキシド)、P P G、ポリ (テトラメチレングリコール)、ポリ (エチレンオキシド - c o - プロピレンオキシド) 或いはこれらのコポリマー及び組合せを含むが、これらに限定されない。一実施形態において、ポリ (アルキレングリコール) は P E G である。別の実施形態において、ポリ (アルキレングリコール)

40

50

は P E G 誘導体を含み得る。別の実施形態において、 L_1 は P E G のコポリマー又は P E G 誘導体のコポリマーを含むことができる。

【 0 0 4 7 】

一部の実施形態において、 X も任意とすることができ、 L_2 によりポリマーに結合することができ、これは任意のユニット間結合、例えば、エステル、無水物、アセタール、アミド、ウレタン、尿素、グリコシド、ジスルフィド及びシロキサン結合とすることができ。本発明の一部の実施形態においてこれらのリンケージの一部が用いられ得ないということを当業者は認識する必要があると理解すべきである。

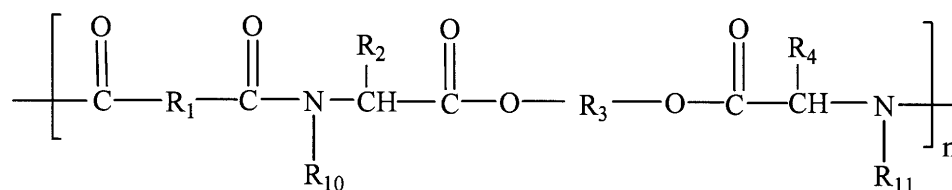
【 0 0 4 8 】

L_2 の選択により、ポリマー担体内の結合の強度又は安定性に比し、 X とポリマー担体の間の結合の相対強度又は安定性の制御が可能になる。この相対強度又は安定性に関わる制御により、ポリマー担体からの実質的に結合分子を含まない生物活性剤の放出が可能になる。薬剤 X は生体有益性、生物活性、診断的であり、或いはこれらの特性の組合せを有し得る。

【 0 0 4 9 】

一部の実施形態において、 A は化学式 (V) により表すことができる。

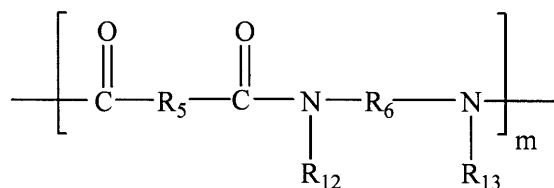
【 化 1 8 】



(V)

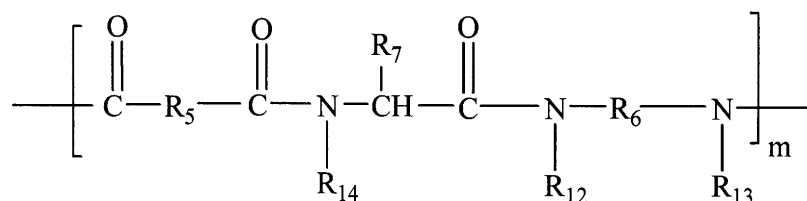
また、他の実施形態において、 B は任意の化学式 (V I ~ V I I I) により表すことができる。

【 化 1 9 】



(VI)

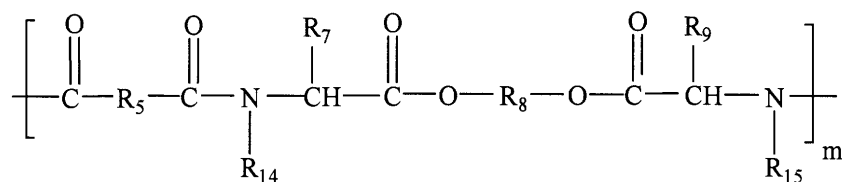
【 化 2 0 】



(VII).

及び

【化 2 1】



(VIII)

式中、 R_1 及び R_5 は任意であり得て、また、置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；或いは置換、非置換又はヘテロ - 芳香族ラジカルから独立して選択され得る； R_3 及び R_8 は置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；或いは置換、非置換又はヘテロ - 芳香族ラジカルから選択され得る； R_2 及び R_4 は水素；置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；或いは置換、非置換又はヘテロ - 芳香族ラジカルから独立して選択され得る； R_6 は置換、非置換、ヘテロ -、直鎖又は分岐脂肪族ラジカルから選択され得る； R_7 及び R_9 は水素；置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換又は非置換芳香族ラジカルから独立して選択され得る； $R_{10} \sim R_{15}$ は水素；置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；或いは置換、非置換又はヘテロ - 芳香族ラジカルから独立して選択され得る； m は約 4 ～ 約 1400、約 10 ～ 約 800、約 20 ～ 約 400 又はその任意の範囲内とすることができる； n は約 3 ～ 約 1400、約 10 ～ 約 800、約 20 ～ 約 400 又はその任意の範囲内とすることができる；そして m と n の合計は約 30 ～ 約 1600、約 50 ～ 約 1200、約 75 ～ 約 900、約 100 ～ 約 600 又はその任意の範囲内とすることができる。一部の実施形態において、 R_{10} 基 ～ R_{15} 基は水素に限定される。一部の実施形態において、 R_1 は R_5 と同等ではない。

【0050】

一般的に、本発明のポリマーは次のようにして調製することができる。即ち、アミノ酸とジオールを結合してポリエステル型部分を調製する。一部の実施形態において、アミノ酸は二官能性アミノ酸である。ポリエステル型部分は多官能性アミノ酸、二塩基酸若しくは二塩基酸の誘導体及び薬剤と結合することができる。ペプチド型部分を所望する場合の実施形態では、2つのアミノ酸を独立して選択し、結合することができ、例えば、一方のアミノ酸は二官能性であり、他方は多官能性である。多官能性アミノ酸の一例は三官能性アミノ酸である。三官能性アミノ酸の例には、リシン、チロシン、アルギニン又はグルタミン酸が含まれるが、これらに限定されない。二塩基酸の例には、前述のジカルボン酸が含まれるが、これに限定されない。二塩基酸の誘導体の例には、塩化二酸、二無水物又はジ - p - ニトロフェニルエステルが含まれるが、これらに限定されない。ジカルボン酸を用いる場合、ジメチルホルムアミド (DMF) 又はテトラヒドロフラン (THF) のような溶媒中、1 - エチル - 3 (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC) 又は 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) の存在下で反応を生じさせ得る。塩化二酸又はジ - p - ニトロフェニルエステルを用いる場合、過剰のピリジン又はトリエチルアミンが存在する必要がある。使用し得る他の溶媒の例には、ジメチルアセトアミド (DMAC)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトン及びジオキサンが含まれるが、これらに限定されない。

【0051】

反応条件は無水にする必要があり、アミノ酸のカルボキシル基のエステル化が好ましい。一部の実施形態において、反応溶媒はトルエン及びベンゼンを含み、蒸留させて水を除去する必要がある。反応は強酸又は強塩基、例えば p - トルエンスルホン酸 (TsOH) により触媒され得る。一部の実施形態において、反応温度は約 25 ～ 約 150、約 3

10

20

30

40

50

5 ~ 約 100 、 約 50 ~ 約 80 又はその任意の範囲内である。一部の実施形態において、反応時間は約 1 時間 ~ 約 24 時間、約 6 時間 ~ 約 18 時間、約 10 時間 ~ 約 14 時間又はその任意の範囲内である。前述の任意の薬剤を用いることができる。

【0052】

三官能性アミノは、後で除去される保護基で第三の官能基を保護することにより、ポリマーに組み込むことができる。保護基の例は、リシンのカルボキシル基に対するベンジルエステル又はアミノ基、例えばグルタミン酸のアミノ基に対する *t*-ブトキシカルボニルである。一部の実施形態において、薬剤と結合するために選択されるアミノ酸はリシンではない。

【0053】

ベンジルエステル保護基は、触媒、例えば炭素担持パラジウム又は白金上での水素ガスによる水素添加分解によりリシンのカルボキシル基から除去され得る。好適な溶媒の例には、エタノール、メタノール、イソプロパノール及び THF が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態において、反応は 1 気圧の水素下で約 6 時間 ~ 24 時間、約 8 時間 ~ 約 16 時間、約 10 時間 ~ 約 14 時間又はその任意の範囲内で行われ得る。保護基の除去後、アミノ、ヒドロキシル、チオール又はこれらの組合せを含む薬剤はカルボキシル基に結合される。薬剤を結合するために用いられるカップリング剤は EDC 及び DCC を含むが、これらに限定されない。酸塩化物誘導体を調製する低選択性過程には塩化チオニル又は五塩化リンを用い得る。

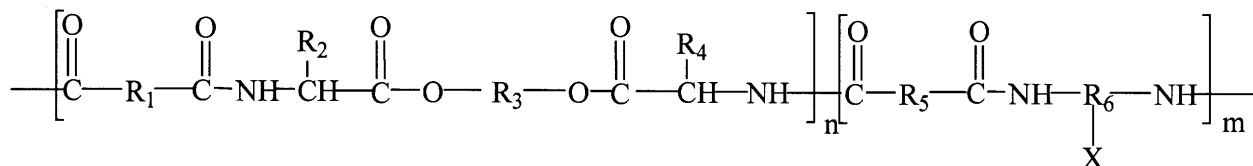
【0054】

例えば 4 - アミノ - TEMPO のようなアミン官能性化合物は、まず、カルボキシルを活性化させ、攪拌下にて溶媒中でアミンを結合することにより、例えばリシン由来のカルボキシルのような遊離カルボキシルを含有するポリマーに結合され得る。カルボキシルは、例えば THF 又はクロロホルムのような溶媒中で、例えば N - ヒドロキシスクシンイミド (NHS) 及び DCC により活性化し得て、これにより N - ヒドロキシスクシンイミジルエステルが生成される。アミンをカルボキシルに結合するために用いられ得る溶媒の例には THF 及び DMF が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態において、反応は約 5 ~ 約 50 、約 15 ~ 約 35 、約 20 ~ 約 30 又はその任意の範囲内の温度で生じる。一部の実施形態において、反応時間は約 0.5 時間 ~ 約 24 時間、約 1 時間 ~ 約 18 時間、約 4 時間 ~ 約 16 時間、約 6 時間 ~ 約 12 時間又はその任意の範囲内である。

【0055】

一部の実施形態において、PEA のファミリーは、ジオール、二塩基酸、独立して選択された 2 つのアミノ酸及び薬剤を反応させることにより調製することができる。生じる生成物は化学式 (IX) により表される PEA である。

【化 22】



(IX)

式中、 R_1 及び R_5 基は任意であり得て、また、独立して選択される置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；或いは置換又は非置換芳香族ラジカルであり得る。 R_3 基は置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；或いは置換、非置換又はヘテロ - 芳香族ラジカルであり得る。 R_2 及び R_4 基は独立して選択される水素；置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽

10

20

30

40

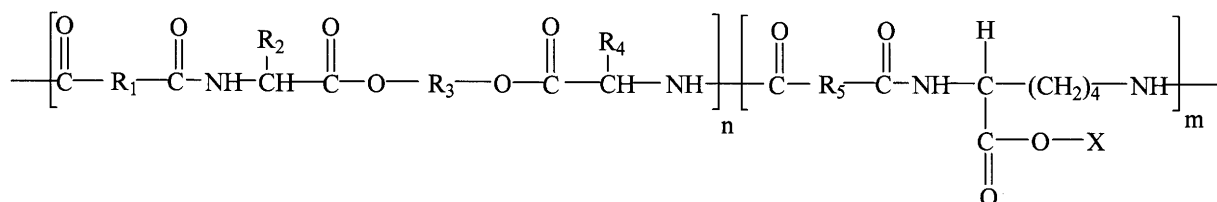
50

和又は不飽和脂肪族ラジカル；或いは置換又は非置換芳香族ラジカルであり得る。R₆基は置換、非置換、ヘテロ -、直鎖又は分岐脂肪族ラジカルであり得る。X基は薬剤とすることができ、n及びmは0に等しくない整数である。

【0056】

しかし、本発明のポリマーは一部の実施形態において、化学式(X)により表されるように、次の組合せであるA部分、B部分、L₂及びXを含まないことに留意されたい。

【化23】



10

(X)

【0057】

化学式(X)において、R₁、R₃及びR₅は独立して選択される、2～20個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルである。R₂及びR₄は独立して選択される、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル；2～6個の炭素原子及び少なくとも1つの不飽和炭素 - 炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル；2～6個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル；フェニルラジカル；6～10個の炭素原子及び少なくとも1つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル；或いは水素である。Xは1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル；フェニルラジカル；6～10個の炭素原子及び少なくとも1つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル；或いは水素である。下付き文字m及びnは0に等しくない整数である。

20

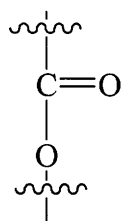
【0058】

本発明の一部の実施形態において、エポキシ基を含む二塩基酸はPEAを生成するのに用いられ得ない。他の実施形態において、Xと結合するように選択されたアミノ酸がリシンであり、また、Xが4 - アミノ - TEMP O又はラパマイシンである場合、エポキシ基を含む二塩基酸はPEAを生成するのに用いられ得ない。他の実施形態において、R₁及びR₅が直鎖ブチレン又は直鎖ヘキシレンラジカルである場合、R₁及びR₅はエポキシ基に置換され得ない。他の実施形態において、R₁及びR₅が直鎖ブチレン又は直鎖ヘキシレンラジカルであって、XがTEMP O又はラパマイシンである場合、R₁及びR₅はエポキシ基に置換され得ない。他の実施形態において、R₁及びR₅が直鎖ブチレン又は直鎖ヘキシレンラジカルであって、Xが4 - アミノ - TEMP O又はラパマイシンであって、L₂がXをL₂に結合する前に次のエステル結合である場合、R₁及びR₅はエポキシ基に置換され得ない。

30

40

【化24】

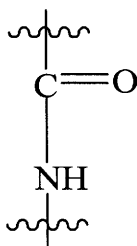


【0059】

50

他の実施形態において、 R_1 及び R_5 が直鎖ブチレン又は直鎖ヘキシレンラジカルであって、(i) X が $TEMPO$ であり、 L_2 が、

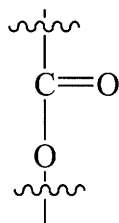
【化 2 5】



10

であって、或いは (ii) X がラパマイシンであり、 L_2 が、

【化 2 6】



20

である場合、 R_1 及び R_5 はエポキシ基に置換され得ない。

【0060】

他の実施形態において、 X と結合するように選択されたアミノ酸がリシンであって、 X が 4 - アミノ - $TEMPO$ 又はラパマイシンである場合、 PEA は、2, 3 - エポキシコハク酸、3, 4 - エポキシアジピン酸又はジエポキシアジピン酸であるポリカルボン酸から生成され得ない。他の実施形態において、 R_1 は R_5 と同一ではない。

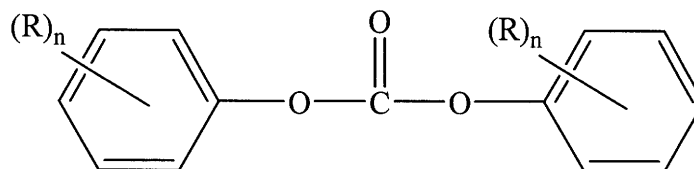
【0061】

化学式 (X) において、 L_2 はエステルであり、これは一部の実施形態において望ましくないことがある。後述して示すように、 L_2 を慎重に選択することにより、ポリマーの生分解中における X の誘導体の生成から生じ得る規制上の問題を軽減するのに役立ち得る。 L_2 の例には、アミド、エステル、無水物、ケタール、アセタール、オルソエステル及び全芳香族炭酸エステルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態において、 L_2 はエステル、無水物、ケタール、アセタール、オルソエステル又は全芳香族炭酸エステルとすることができる。一部の実施形態において、 L_2 は無水物、ケタール、アセタール、オルソエステル又は全芳香族炭酸エステルとすることができる。一部の実施形態において、 L_2 はケタール、アセタール、オルソエステル又は全芳香族炭酸エステルとすることができる。一部の実施形態において、 L_2 はアセタール、オルソエステル又は全芳香族炭酸エステルとすることができる。一部の実施形態において、 L_2 はオルソエステル又は全芳香族炭酸エステルとすることができ、これは化学式 (XI) により表される部分を含むリンケージを含む。

30

40

【化 2 7】



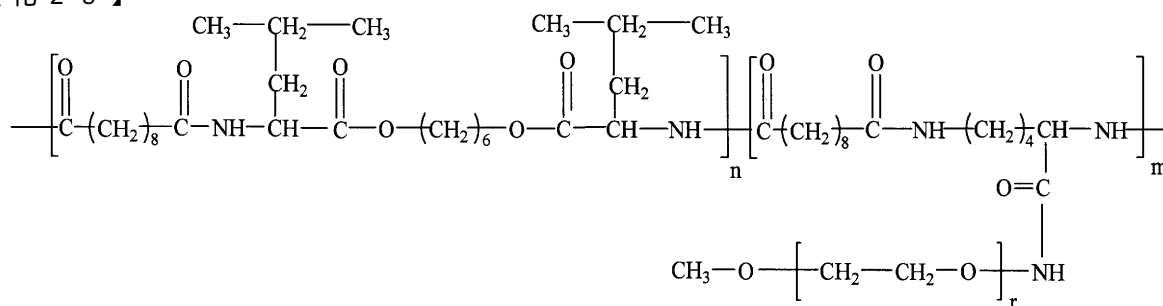
(XI)

式中、Rは任意であり、例えば、置換、非置換、ヘテロ -、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；置換及び非置換芳香族ラジカル；並びにこれらの組合せから独立して選択することができる。下付き文字 n は 0 に等しくない整数である。

【0062】

一部の実施形態において、PEAは化学式(XII)により表される。

【化 2 8】



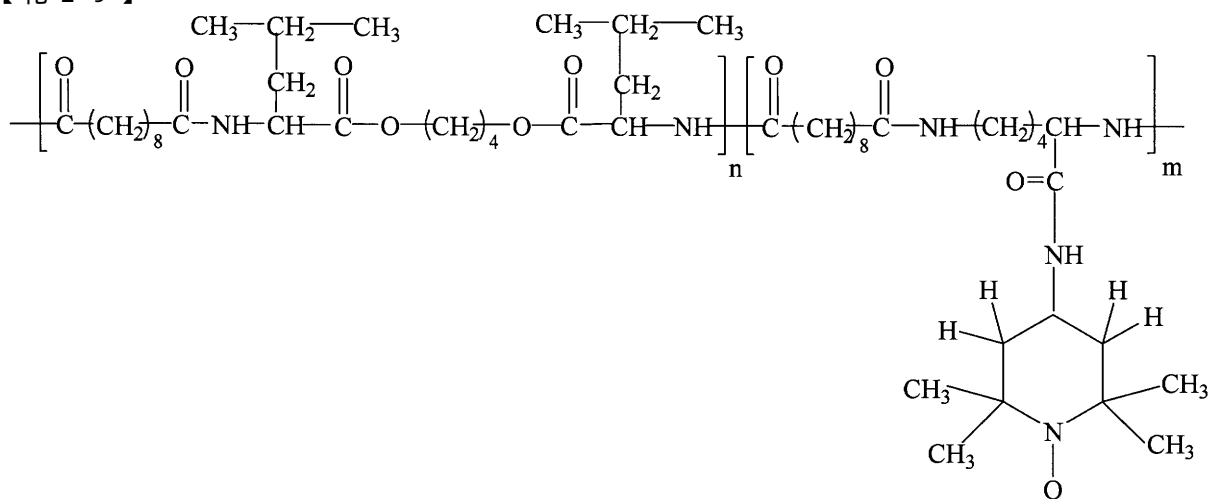
(XII)

式中、n、m及びrは0に等しくない整数である。化学式(XII)において、ジオールはヘキサン - 1, 6 - ジオールであり、二塩基酸はセバシン酸であり、一方のアミノ酸はロイシンであって他方のアミノ酸はリシンであり、薬剤はmPEGである。mPEGはアミド結合を通じてB部分に結合され、これはポリマーの他の部分の安定性に対して安定したリンケージである。

【0063】

化学式(XII)はアミド結合を有するポリマーを表す。しかし、一部の実施形態において、化学式(XII)により表されるPEAは本発明の範囲内にないことに留意されたい。

【化 2 9】



10

(XIII)

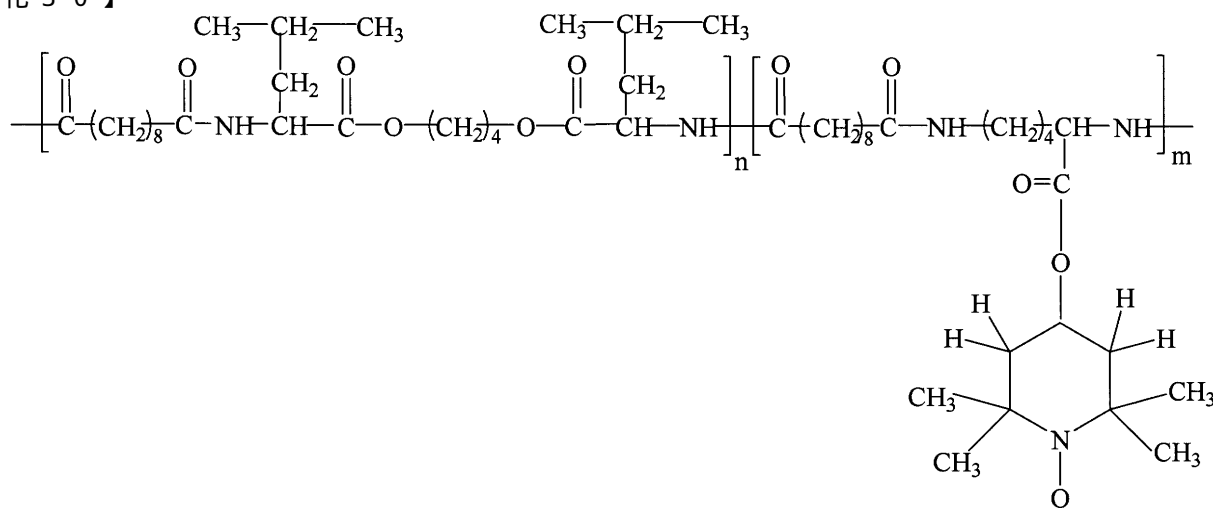
式中、 n 及び m は 0 に等しくない整数である。化学式 (XIII) において、ジオールはブタン - 1, 6 - ジオールであり、二塩基酸はセバシン酸であり、一方のアミノ酸はロイシンであって他方のアミノ酸はリシンであり、薬剤は TEMPO である。TEMPO はアミド結合を通じて B 部分に結合され、これはポリマーの生分解中に無傷の状態であり得て、エステル結合におけるポリマーの分解に由来する付加的分子の TEMPO への付着が生じる。その結果、このように放出される薬剤は TEMPO というより TEMPO の誘導体となり、規制上の懸念が生じ得る。

20

【0064】

一部の実施形態において、PEA は化学式 (XIV) により表される。

【化 3 0】



30

40

(XIV)

式中、 n 及び m は 0 に等しくない整数である。化学式 (XIV) において、ジオールはブタン - 1, 6 - ジオールであり、二塩基酸はセバシン酸であり、一方のアミノ酸はロイシンであって他方のアミノ酸はリシンであり、薬剤は TEMPO である。TEMPO はエステル結合を通じて B 部分に結合され、これはアミド結合より不安定であり、ポリマーからの薬剤の放出を可能にする。L₂ エステルの開裂は PEA エステルの開裂と競合し、エステル結合におけるポリマーの分解に由来する付加的分子の TEMPO への付着を生じ得る

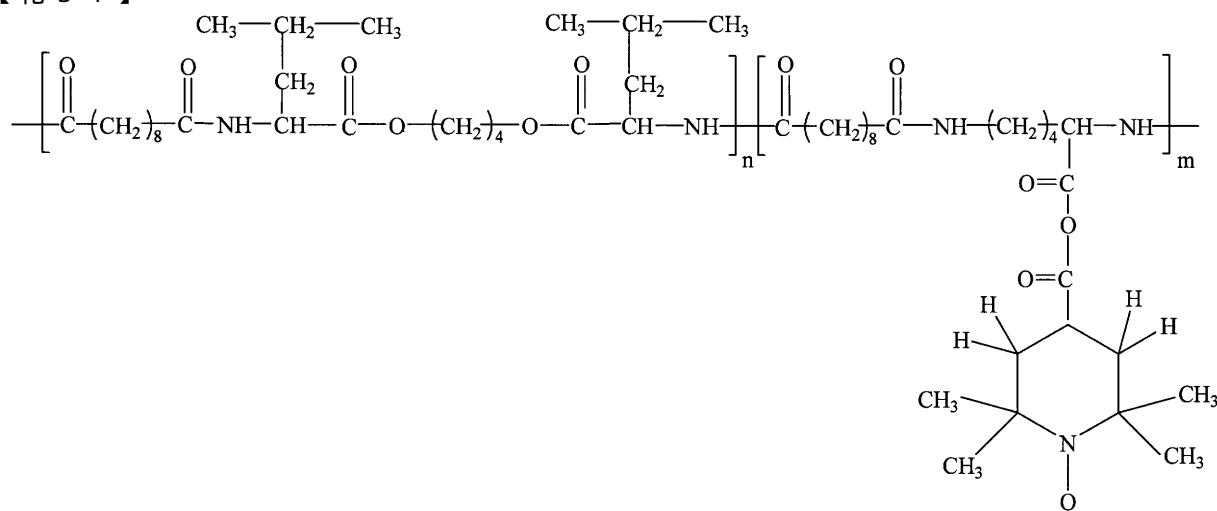
50

○

【 0 0 6 5 】

一部の実施形態において、PEAは化学式(XV)により表される。

【化 3 1】



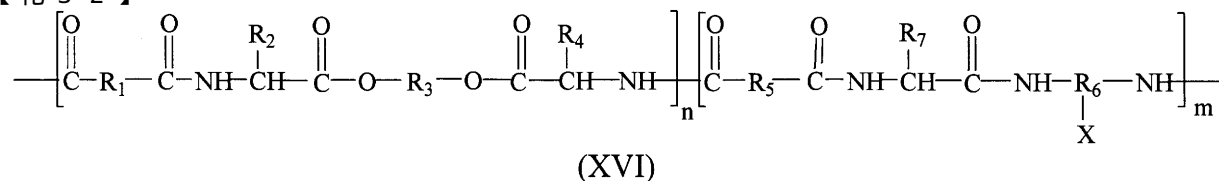
(XV)

式中、n 及び m は 0 に等しくない整数である。化学式 (XV) において、ジオールはブタン-1, 6-ジオールであり、二塩基酸はセバシン酸であり、一方のアミノ酸はロイシンであって他方のアミノ酸はリシンであり、薬剤は TEMPO である。TEMPO は無水結合を通じて B 部分に結合され、これはエステル結合より不安定であり、従って、エステル結合におけるポリマーの分解に由来する付加的分子の付着なしに、薬剤の放出を可能にする。

【 0 0 6 6 】

別の実施形態において、ジペプチド断片を含む P E A のファミリーは、ジオール、二塩基酸、2つの異なるアミノ酸及び薬剤を反応させることにより調製することができる。生じる生成物は化学式 (X V I) により表される P E A である。

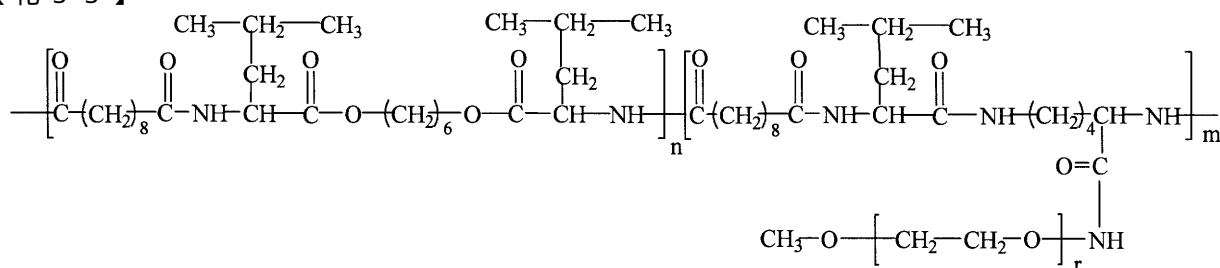
【化 3 2】



式中、 R_1 及び R_5 は任意であり得て、また、置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；或いは置換、非置換又はヘテロ - 芳香族ラジカルから独立して選択され得る； R_3 は置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；或いは置換、非置換又はヘテロ - 芳香族ラジカルから独立して選択され得る； R_2 、 R_4 及び R_7 は水素；置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和脂肪族ラジカル；或いは置換、非置換又はヘテロ - 芳香族ラジカルから独立して選択され得る； R_6 は置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖又は分岐脂肪族ラジカルから選択され得る； X は薬剤とすることができる； m は約 4 ~ 約 1400 の範囲となり得る； n は約 3 ~ 約 1400 の範囲となり得る；そして m と n の合計は約 30 ~ 約 1600 の範囲となり得る。

【 0 0 6 7 】

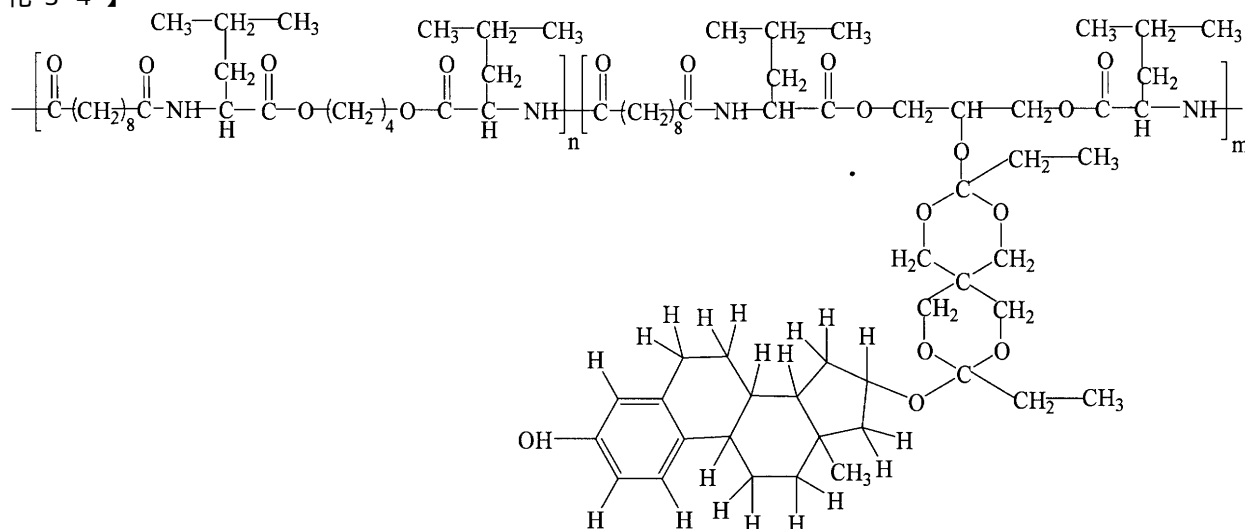
【化 3 3】



(XVII)

【 0 0 6 8 】

【化 3 4】



30

(XVIII)

40

【 0 0 6 9 】

50

ンデカン (DETO SU) と結合され、エストラジオール - DETO SU 部分を形成することができる。ヒドロキシ官能性 PEA をエストラジオール - DETO SU 部分と反応させ、PEA - 薬剤結合を形成することができる。

【0070】

例えばヘパリンのようなポリマー剤はグラフトコポリマーとして PEA に結合することができる。ポリマー骨格に側鎖アミノ基を有する PEA は、例えば DMF 又は THF のような好適な溶媒中、ジ - p - ニトロフェニルセバケート及び - カルボベンゾキシ - L - リシンでビス - (L - ロイシン) - 1, 6 - ヘキシレンジエステルを重合させるステップを含む方法により生成され得る。反応温度は約 25 ~ 約 150、約 50 ~ 約 125、約 80 ~ 約 100 又はその任意の範囲内である。反応は約 1 時間 ~ 約 24 時間、約 6 時間 ~ 約 18 時間、約 10 時間 ~ 約 14 時間又はその任意の範囲内の時間で生じる。カルボベンゾキシ保護基は、前述の方法を用いて炭素担持パラジウム触媒上の水素添加分解により除去することができる。アルデヒド末端ヘパリンはシアノホウ化水素ナトリウム (NaCNBH₃) を用いて還元アミノ化により結合させることができる。

10

【0071】

(II. ポリマーブロックとしての薬剤)

ポリマー剤はブロックコポリマーとして PEA に結合させることができる。ポリマーブロックとして PEA に組み込み可能な薬剤の例には、ヘパリン、ヒアルロン酸及びポリ(エチレングリコール) (PEG) が含まれるが、これらに限定されない。

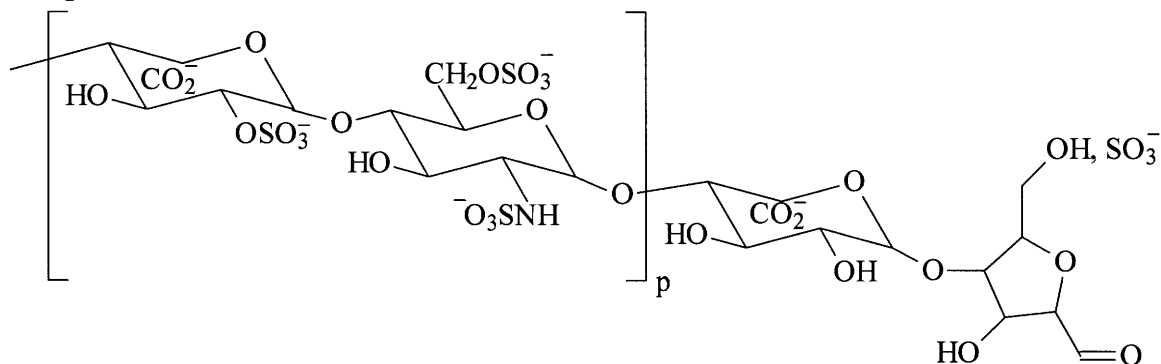
【0072】

20

(1. ヘパリン又はヒアルロン酸ブロックを含む PEA)

PEA とヘパリンのブロックコポリマーは、アミノ末端 PEA をアルデヒド末端ヘパリンと結合することにより調製することができる。アルデヒド末端ヘパリンの一例は化学式 (XIX) により表される。

【化35】



30

(XIX)

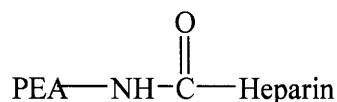
式中、p は 0 に等しくない整数である。

【0073】

40

アルデヒド末端ヘパリンは DMF / 水溶媒中でアミノ末端 PEA と結合され、次に、NaCNBH₃ で還元され、化学式 (XX) により表される次の PEA - ヘパリンコポリマー構造体を生成することができる。

【化36】



(XX)

50

【 0 0 7 4 】

アミノ末端 P E A を調製する方法は、アミノ末端サブユニットの合計と二塩基酸又は二塩基酸誘導体との相関的な化学量から逸脱するステップを含む。最大分子量を得るため、二塩基酸又は二塩基酸誘導体の化学量はアミノ末端サブユニットの合計と相関関係に維持される。いずれかの成分が過剰であると低分子量を有するアミノ末端 P E A が生じるためである。

【 0 0 7 5 】

アミノ末端 P E A を調製する別の方法は、アミノ末端サブユニットと二塩基酸又は二塩基酸誘導体との相関的な化学量を維持するステップを含み、重合は所定時間、進行させる。重合は、例えば 1, 4 - ブタンジアミンのような反応性ジアミンを過剰に導入することにより終了する。カルボキシル末端基はすべて終止し、未反応の二塩基酸又は二塩基酸誘導体はいずれも消費される。低分子量の物質はいずれも、当業者に既知の好適な溶媒中にポリマーを沈殿させることにより、ポリマーから分離することができる。

10

【 0 0 7 6 】

上記に示した P E A - ヘパリンコポリマーは A B ブロックコポリマーである。A B 型コポリマーは、2つのポリマーが単一の活性末端のみを有する場合に生じる。本発明の方法は、薬剤ポリマー及び P E A ポリマーの一端又は両端を活性化することにより、A B コポリマー、A B A コポリマー又は A B A B A B ... 多重ブロックコポリマーを生成するように設計することができる。A B A 型のコポリマーは、一方のポリマーが1つの活性末端を有し、他方のポリマーが2つの活性末端を有する場合に生じる。A B A B A B ... 型のコポリマーは、両方のポリマーが2つの活性末端を有する場合に生じる。

20

【 0 0 7 7 】

P E A とヘパリンのブロックコポリマーは、カルボキシル末端 P E A をアルデヒド末端ヘパリンと結合することにより調製することができる。まず、ヘパリンは、例えば E D C 又は D C C により活性化され、次に、大過剰のアジピン酸ジヒドラジドと結合され、アミノ官能基化ヘパリンを調製する。或いは、例えばホウ化水素ナトリウム (NaBH_4)、ホウ化水素カリウム (KBH_4) 又は NaCNBH_3 のような還元剤の存在下、アルデヒド末端ヘパリンをアンモニア又は n - プチルアミンで処理することができる。カルボキシル末端 P E A は、例えば E D C 又は D C C により活性化され、アミノ官能性ヘパリンと結合される。

30

【 0 0 7 8 】

本発明の一部の実施形態において、薬剤は P E A ポリマーの生体適合性又は非汚染性特性を亢進することができる任意の生体有益性剤であり得ることを理解する必要がある。例えば、ヒアルロン酸は P E A - ヒアルロン酸コポリマーを形成するために用いられるポリマー剤とすることができる。ヒアルロン酸は遊離カルボキシル基を有し、そのため、例えば、亜硝酸又は過ヨウ素酸でヒアルロン酸を酸化することにより、アルデヒド末端ヒアルロン酸を作製することができる。次に、アルデヒド末端ヒアルロン酸は前述のように P E A と結合させることができる。

【 0 0 7 9 】

カルボキシル末端及びアミノ末端である P E A を標準的な分析手法を用いて分析し、カルボキシル基とアミノ基の比率を求めることができる。この比率を知ることにより、当業者はポリマー剤を P E A のアミノ末端又は P E A のカルボキシル末端のいずれに結合すべきかを判定することができる。カルボキシル末端 P E A をアルデヒド末端ヘパリンに結合する際、当業者は P E A におけるアミノ基を、例えば無水酢酸で保護し、望ましくない側鎖結合を低減することができる。

40

【 0 0 8 0 】

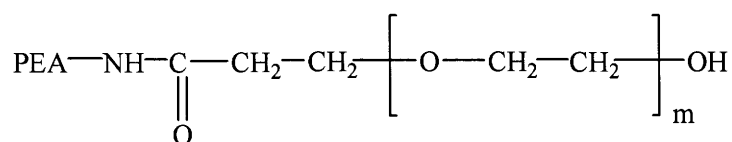
(2 . ポリ (エチレングリコール) ブロック含有 P E A)

P E A と P E G のブロックコポリマーは様々な手法を用いて調製することができる。一実施形態において、例えば E D C 又は D C C の存在下、アミノ末端 P E A をカルボキシル末端 P E G (N e k t a r C o r p .) と結合させ、化学式 (X X I) により表される

50

次の構造体を形成することができる。

【化 37】



(XXI)

式中、 m は0に等しくない整数である。

【0081】

別の実施形態において、 m PEG (Nektar Corp.) スクシンイミジル誘導体又はイソシアネート末端 m PEG (Nektar Corp.) を、当業者には既知の条件にてアミノ末端 PEA と反応させることができる。別の実施形態において、カルボキシル末端 PEA のカルボキシル基を、例えば EDC 又は DCC で活性化させ、アミノ末端 m PEG (Nektar Corp.) と結合させることができる。別の実施形態において、高分子量 PEA におけるエステル基のアミノ化を通じて酸又は塩基触媒の存在下、アミノ末端 m PEG を高分子量 PEA と結合させることができる。別の実施形態において、熱性又は光分解性のフリーラジカルの分解を受けることが可能なイニシエータの存在下、アミノ末端 PEA をメタクリレート末端 m PEG (Nektar Corp.) と結合させることができる。好適なイニシエータの例には、ベンジル-N, N-ジエチルジチオカルバメート又は p -キシレン-N, N-ジエチルジチオカルバメートが含まれる。別の実施形態において、アミノ末端 PEA をエチレンオキシドとリビング重合反応にて結合させることができ、これは賦活状態におかれた終端のないアニオン重合であり、純粋系を維持することにより制御される。リビング重合反応は重合停止剤、例えば水の添加を通じて停止させることができる。

【0082】

(コーティングの形成)

本発明の一部の実施形態において、組成物は、例えばバルーン拡張式ステント又は自己拡張式ステントのような医療デバイス用のコーティングの形態をとる。本発明の範囲内において多くのコーティング構成があり、各構成は任意の数及び組合せの層を含むことができる。一部の実施形態において、本発明のコーティングは次の4種類の層の1つ又は組合せを含むことができる。

(a) ポリマーと薬剤或いはポリマーを含まない薬剤を含み得る薬剤層、

(b) 埋め込み型基材又は先に形成された層への後続層の接着を向上し得る任意のプライマ層、

(c) 薬剤の放出速度を制御する方法として機能し得る任意のトップコート層、及び

(d) コーティングの生体適合性を改善し得る任意の生体適合性仕上層。

【0083】

一実施形態において、少なくとも1つの生物活性剤のリザーバとして機能するように、薬剤層を純粋な薬剤として埋め込み型基材の少なくとも一部に直接塗布することができる。別の実施形態において、薬剤をマトリックスとしての生分解性ポリマーと組み合わせることができ、薬剤はポリマーに結合される場合も結合されない場合もある。別の実施形態において、埋め込み型基材と薬剤層の間に任意のプライマ層を塗布し、薬剤層の埋め込み型基材への接着性を向上させることができ、また、プライマ層は任意で薬剤を含むことができる。別の実施形態において、純粋な薬剤層を、生分解性ポリマーを含む層の間に挟むことができる。別の実施形態において、任意のトップコート層を薬剤層の少なくとも一部上に塗布し、生物活性剤の放出速度を制御する膜として機能させることができ、また、トップコート層は任意で薬剤を含むことができる。別の実施形態において、生体適合性仕上

10

20

30

40

50

層も、例えば重度の血液適合性を高めることにより、コーティングの生体適合性を高めるために塗布することができ、また、薬剤を含むこともできる。本発明の組成物はこれらの層の1つ又は任意の組合せに用いることができる。加えて、一部の実施形態において、前述のポリマーのような他のポリマー（例えば、ポリ（ブチルメタクリレート）など）を当該層の1つとして用いることができ、或いはPEAの実施形態とブレンド又は架橋することができる。

【0084】

各層を任意の方法により埋め込み型基材に塗布することができ、その方法には浸漬、噴霧、注入、刷毛塗り、スピンコーティング、ローラーコーティング、メニスカス塗布、粉末コーティング、インクジェット式塗布又はこれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。一例において、1つ以上の生分解性ポリマーを任意で非生分解性ポリマーとともに1つ以上の溶媒に溶解し、(i)この溶液をステントに噴霧し、或いは(ii)ステントをこの溶液に浸漬することにより、各層をステント上に形成することができる。この例において、溶媒が蒸発する際、生分解性ポリマーのドライコーティングがステント上に形成され得る。コーティングを形成する工程は追加の工程ステップ、例えば、熱、電磁波照射、電子ビーム、イオン又は荷電粒子ビーム、中性原子ビーム並びに化学的エネルギーのようなエネルギーの使用を含むことができることを理解する必要がある。

10

【0085】

各層の形成には流延溶媒の使用を含み得る。流延溶媒は、その中でポリマーが可溶化され、基材上の当該ポリマーを含む層を形成する液媒体である。流延溶媒は、下層のプライマ層又はベアステント構築体のような下層材料に悪影響を及ぼすことを回避するように選択する必要がある。一例において、プライマ層を形成するために用いられる材料は高極性流延溶媒には可溶性であるが、低極性流延溶媒には適度に不溶性である。生じる製品の性能に有意に影響を及ぼす程度に材料が可溶化しない、つまり、製品をその対象目的に未だ使用可能である場合、その材料は溶媒に「適度に不溶性」である。この例において、プライマ層の構造を破壊せずに低極性流延溶媒に可溶性である上層の薬剤層を下層のプライマ層に塗布することができる。

20

【0086】

流延溶媒は幾つかの基準、例えばその極性、分子サイズ、生体適合性、反応性及び純度を含む基準に基づき選択され得る。流延溶媒の他の物理特性も考慮され得て、これには流延溶媒へのポリマーの溶解性の限度、流延溶媒中の酸素及び他の気体の存在、組み合わせた流延溶媒とポリマーの粘度及び蒸気圧、流延溶媒の下層材料を通じて拡散する能力並びに流延溶媒の熱安定性が含まれる。当業者は広範なポリマーの溶解度に関する科学文献及びデータにアクセスすることができる。更に、流延溶媒の選択は、利用可能な熱力学的データを用いて溶解のGibbs自由エネルギーを計算することにより経験的に開始され得るということを当業者は理解するであろう。このような計算により、実験室において試験する可能性のある溶媒の事前選択が可能になる。工程条件が下層の材料の化学構造に影響を及ぼし、故に、流延溶媒における溶解度に影響を与え得ることが認識される。例えば、下層の材料の緩徐な溶解は、製品が比較的迅速に生産される場合、製品の性能特性に影響を及ぼし得ないため、流延溶媒を選択する際に溶解速度論は考慮すべき因子であるということも認識される。

30

40

【0087】

本発明において使用される典型的な流延溶媒は、DMAC、DMF、THF、シクロヘキサノン、キシレン、トルエン、アセトン、i-プロパノール、メチルエチルケトン、プロピレングリコールモノメチルエーテル、メチルブチルケトン、エチルアセテート、n-ブチルアセテート及びジオキサンを含むが、これらに限定されない。溶媒混合物も用いることができる。当該混合物の典型例には、DMAC及びメタノール(50:50 w/w)；水、i-プロパノール及びDMAC(10:3:87 w/w)；i-プロパノール及びDMAC(80:20, 50:50又は20:80 w/w)；アセトン及びシクロヘキサノン(80:20, 50:50又は20:80 w/w)；アセトン及びキシレン

50

(50:50 w/w); アセトン、キシレン及び FLUX REMOVER AMS (登録商標) (93.7% 3,3-ジクロロ-1,1,1,2,2-ペンタフルオロプロパン及び1,3-ジクロロ-1,1,2,2,3-ペンタフルオロプロパン、バランスは微量のニトロメタンを有するメタノールである; Tech Spray, Inc.) (10:40:50 w/w); 並びに1,1,2-トリクロロエタン及びクロロホルム (80:20 w/w) が含まれるが、これらに限定されない。

【0088】

本発明の実施形態を更に例示するために次の実施例を示す。

【実施例1】

【0089】

化学式 (XVII) の PEA は次の手順により調製することができる。

【0090】

(L-ロイシン - L-リシンベンジルエステル - 2 TosOH の調製方法)

L-ロイシン - L-リシン HCL (New England Peptide, Inc.) (73.86 gm, 0.25 モル)、p-トルエンスルホン酸 (152.15 gm, 0.80 モル)、ベンジルアルコール (100.9 ml, 0.97 モル) 及びベンゼン 200 ml を、機械的攪拌器、Dean Stark トラップ、温度計及びアルゴン取入口を具備した1リットル反応フラスコに加える。この混合物を80 で8時間加熱し、凝縮物を Dean Stark トラップに回収する。当該混合物を2リットルフラスコに移し替え、エチルアセテート1リットルを攪拌しながら当該混合物に加える。当該混合物を4 で一晩保存し、濾過して L-ロイシン - L-リシンベンジルエステル - 2 TosOH を単離する。

【0091】

(コポリ - { [N, N' - セバコイル - ビス - (L-ロイシン) - 1, 6 - ヘキシレンジエステル] - [N, N' - セバコイル - L-ロイシン - L-リシン mPEG アミド] } の調製方法)

乾燥 DMAC (110 ml) 中、ビス - (L-ロイシン) - 1, 6 - ヘキシレンジエステルのジ - p-トルエンスルホン酸塩 (120.4 gm, 0.18 モル)、L-ロイシン - L-リシンベンジルエステルのジ - p-トルエンスルホン酸塩 (13.863 gm, 0.02 モル) 及びジ - p-ニトロフェニルセバシネート (sebacinat) (88.88 gm, 0.2 モル) の混合物に、乾燥トリエチルアミン (61.6 ml, 0.44 モル) を加える。この混合物を攪拌し、80 で12時間加熱する。次に、当該混合物を室温まで冷却し、エタノール (300 ml) で希釈し、1リットル水に注入する。ポリマーを分離し、水で洗浄し、真空乾燥する。パラジウム触媒上の水素添加分解により遊離カルボキシル基を生成する。エタノール (1200 ml) 及びポリマー (100 mg) を、炭素担持パラジウム触媒 (5 gm) (Aldrich) を含む2リットルフラスコに加える。水素を気泡化し、当該混合物を通じて24時間攪拌し、遠心分離により炭素担持パラジウム触媒を分離して単離された溶液が残る。

【0092】

単離した溶液をヘキサン/エチルアセテート (50/50 混合物 10 リットル) に攪拌しながら加え、コポリ - { [N, N' - セバコイル - ビス - (L-ロイシン) - 1, 6 - ヘキシレンジエステル] - [N, N' - セバコイル - L-ロイシン - L-リシン] } を沈殿させる。ポリマーを濾過し、攪拌及びアルゴンパージにより2リットルフラスコ中に THF (1500 ml) 溶解し (50 mg)、次に、N-ヒドロキシスクシンイミド (1.32 gm, 0.0115 モル) 及びジシクロヘキシルカルボジイミド (2.37 gm, 0.0115 モル) と混合する。この混合物を室温で24時間攪拌し、濾過して1, 3-ジシクロヘキシルウレアを除去する。濾過した溶液を2リットルフラスコ中アミノ末端 mPEG (MW 5000, 46 gm, 0.0092 モル) (Nektar Corp.) と混合し、アルゴン下で6時間攪拌する。攪拌しながらヘキサン/エチルアセテート (50/50) 中に溶液を緩徐に加えることにより、コポリ - { [N, N' - セバコイル - ビス

- (L-ロイシン) - 1, 6 - ヘキシレンジエステル] - [N, N' - セバコイル - L - ロイシン - L - リシン m P E G アミド] } が沈殿する。如何なる作用の理論及び機序に制約される意図はないが、本発明の実施形態による化学式 (X V I I) のポリ (エステルアミド) (P E A) を調製するための提案反応機構を図 1 に示す。

【実施例 2】

【0093】

化学式 (X I I) により表されるコポリマーは、化学式 (X V I I) により表されるコポリマーを調製するために用いられる方法に類似した方法で、L-ロイシン - L - リシン H C L を L - リシン H C L に置換することにより調製することができる。

如何なる作用の理論及び機序に制約される意図はないが、本発明の実施形態による化学式 (X I I) の P E A を調製するための提案反応機構を図 2 に示す。 10

【実施例 3】

【0094】

化学式 (X V) の P E A は次の手順により調製することができる。

【0095】

(コポリ - { [N, N' - セバコイル - ビス - (L-ロイシン) - 1, 4 - ブチレンジエステル] - [N, N' - セバコイル - L - リシン - 4 - カルボキシ - T E M P O 無水物] } の調製方法)

乾燥 D M A C (1 1 0 m l) 中、ビス - (L-ロイシン) - 1, 4 - ブチレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (1 1 8 . 8 2 g m , 0 . 1 8 モル)、L - リシンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (1 1 . 6 0 3 g m , 0 . 0 2 モル) 及びジ - p - ニトロフェニルセバシネート (sebacinat) (8 8 . 8 8 g m , 0 . 2 モル) の混合物に、乾燥トリエチルアミン (6 1 . 6 m l , 0 . 4 4 モル) を加える。この混合物を攪拌し、80 で 1 2 時間加熱し、室温まで冷却し、エタノール (3 0 0 m l) で希釈し、水 (1 リットル) に注入する。ポリマーを分離し、水で洗浄し、真空下で乾燥する。パラジウム触媒上の水素添加分解により遊離カルボキシル基を生成することができる。2 リットルフラスコ (A l d r i c h) 中、エタノール (1 2 0 0 m l) をポリマー (1 0 0 m g) 及び炭素担持パラジウム触媒と混合する。水素を気泡化し、当該混合物を通じて 2 4 時間攪拌する。炭素担持パラジウムを遠心分離により分離し、単離された溶液が残る。単離した溶液をヘキサン / エチルアセテート (1 0 リットル、5 0 / 5 0) に攪拌しながら緩徐に加え、コポリ - { [N, N' - セバコイル - ビス - (L-ロイシン) - 1, 6 - ヘキシレンジエステル] - [N, N' - セバコイル - L - リシン] } を沈殿させる。ポリマー (5 0 m g) を濾過し、2 リットルフラスコ中乾燥 1, 1, 2 - トリクロロエタン (1 6 0 0 m l) に溶解して攪拌し、無水酢酸 (2 . 2 4 g m , 0 . 0 2 2 モル) 及び 4 - カルボキシル - T E M P O (4 . 0 1 g m , 0 . 0 2 モル) を 2 リットルフラスコに加える。この混合物を真空下で蒸留して 8 0 で D M F を除去し、十分な量の熱を加えて約 5 m l / 分の蒸留速度を得ることができる。この溶液を 2 時間攪拌し、室温まで冷却し、攪拌しながらヘキサン / エチルアセテート (4 リットル、5 0 / 5 0) に緩徐に加えることにより、コポリ - { [N, N' - セバコイル - ビス - (L-ロイシン) - 1, 4 - ブチレンジエステル] - [N, N' - セバコイル - L - リシン - 4 - カルボキシ - T E M P O 無水物] } が沈殿する。 20 30 40

【実施例 4】

【0096】

化学式 (X V I I I) の P E A は次の手順により調製することができる。

【0097】

(エストラジオールと 3, 9 - ジエチリデン - 2, 4, 8, 10 - テトラオキサスピロ - [5, 5] - ウンデカン (D E T O S U) の結合体の調製方法)

1 0 0 m l フラスコ中、乾燥 T H F (4 0 m l) を D E T O S U (5 g m , 0 . 0 2 3 6 モル) 及び T H F 中 1 % p - トルエンスルホン酸 6 滴と混合する。T H F (2 0 m l) 中エストラジオール (6 . 4 2 g m . 0 . 0 2 3 6 モル) の溶液を 1 時間以上攪拌しながら 50

ら緩徐に加える。回転蒸発によりエストラジオール - D E T O S U 結合体を単離する。

【 0 0 9 8 】

(ビス - (L - ロイシン) - 1 , 3 - プロピレンジエステル - 2 - オンを調製する方法)
L - ロイシン (3 2 . 8 0 g m , 0 . 2 5 モル)、p - トルエンスルホン酸 (1 0 4 . 6 g m , 0 . 5 5 モル)、1 , 3 - ジヒドロキシアセトンダイマー (2 2 . 5 3 g m , 0 . 1 2 5 モル) 及びベンゼン 2 0 0 m l を 1 リットルフラスコに加える。この溶液を 8 0 で 8 時間加熱し、凝縮物を D e a n S t a r k トラップに回収する。固形物を回転蒸発により溶媒から分離し、水 (2 , 1 リットル分) を用いてブフナー漏斗で洗浄し、真空オーブン中で乾燥した。

【 0 0 9 9 】

(コポリ - { [N , N ' - セバコイル - ビス - (L - ロイシン) - 1 , 4 - ブチレンジエステル] - [N , N ' - セバコイル - ビス - (L - ロイシン) - 1 , 3 - プロピレンジエステル - 2 - オン] } の調製方法)

乾燥 D M A C (1 1 0 m l) 中、ビス - (L - ロイシン) - 1 , 4 - ブチレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (1 1 8 . 8 2 g m , 0 . 1 8 モル)、ビス - (L - ロイシン) - 1 , 3 - プロピレンジエステル - 2 - オンのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (1 3 . 2 0 g m , 0 . 0 2 モル) 及びジ - p - ニトロフェニルセバシネート (sebacinate) (8 8 . 8 8 g m , 0 . 2 モル) の混合物に、乾燥トリエチルアミン (6 1 . 6 m l , 0 . 4 4 モル) を加える。この混合物を攪拌し、8 0 で 1 2 時間加熱し、室温まで冷却し、エタノール (3 0 0 m l) で希釈し、水 (1 リットル) に注入する。ポリマーを分離し、水で洗浄し、真空下で乾燥する。ポリマー (8 0 . 3 5 m g)、乾燥 T H F (2 5 0 m l)、シアノホウ化水素ナトリウム (1 0 . 4 9 g m , 0 . 1 6 7 モル) 及び T H F 中 p - トルエンスルホン酸 (1 % 溶液の 6 滴) を 5 0 0 m l フラスコに加える。この混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、クロロホルム (5 0 0 m l) に注入し、重炭酸ナトリウム水溶液 (2 5 0 m l , 1 M 分) の 3 部分で抽出する。回転蒸発によりクロロホルムを除去し、周囲温度で真空オーブン内にて一晩乾燥させて残留溶媒を除去する。ポリマー (6 0 m g)、乾燥 T H F (2 5 0 m l) 及びエストラジオール - D E T O S U 結合体 (6 . 6 4 g m , 0 . 0 1 3 7 モル) を 5 0 0 m l フラスコに加え、室温で 2 時間攪拌する。攪拌しながら溶液をヘキサン / エチルアセテート (2 リットル、5 0 / 5 0) に緩徐に加えることによりポリマーが沈殿する。

【 実施例 5 】

【 0 1 0 0 】

(アミノ末端 P E A 又はカルボキシル末端 P E A を調製する方法)

P E A の調製に用いられるモノマーは、重合の間はどの時点においてもおよそ 5 0 / 5 0 のアミノ末端鎖と活性化カルボキシル末端鎖の分布を付与する。重合の終止におけるアミノ基を有するすべての鎖を停止するように大過剰に加えられる、生体適合性の低分子量連鎖停止剤、1 , 4 - ジアミノブタン (プトレシン) を用いて、或いは重合が所望の分子量に達したときに、アミノ末端 P E A を調製することができる。カルボキシル末端 P E A は幾つかの方法により調製することができる。一方法において、例えばジ - p - ニトロフェニルセバシネートのようなジカルボン酸化合物を過剰に P E A と結合させることができる。この実施形態は簡便であるが、ポリマーの最終分子量を低下させる欠点を潜在的に有する。別の方法では、5 0 / 5 0 のアミノ末端鎖と活性化カルボキシル末端鎖の分布を有する P E A を、例えば無水コハク酸のような試薬と反応させることにより更に誘導体化し、アミノ基をカルボキシル基に変換する。

【 0 1 0 1 】

(アミノ末端コポリ - { [N , N ' - セバコイル - ビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステル] - [N , N ' - セバコイル - L - リシンベンジルエステル] } を調製する方法)

乾燥 D M A C (1 1 0 m l) 中、ビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (1 2 3 . 8 6 g m , 0 . 1 8 モル)、L - リシン

10

20

30

40

50

ベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (11 . 603 gm , 0 . 02 モル) 及びジ - p - ニトロフェニルセバシネート (sebacinate) (88 . 88 gm , 0 . 2 モル) の混合物に、乾燥トリエチルアミン (61 . 6 ml , 0 . 44 モル) を加える。この混合物を攪拌し、80 で4時間加熱し、この時点で1 , 4 - ジアミノブタン (15 gm , 0 . 17 モル) を加え、この混合物を80 で更に1時間攪拌する。この溶液を室温まで冷却し、エタノール (300 ml) で希釈し、リン酸緩衝液 (2 リットル、0 . 1 M , pH 7) に注入する。ポリマーを濾過により回収し、クロロホルム (1 リットル) 中に沈殿し、リン酸緩衝液 (0 . 1 M , pH 7 , 1 リットル分) の3部分で抽出する。回転蒸発によりクロロホルムを除去し、アミノ末端コポリ - { [N , N ' - セバコイル - ビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステル] - [N , N ' - セバコイル - L - リシンベンジルエステル] } を周囲温度で真空オープン内にて一晩乾燥させる。

10

【0102】

(カルボキシ末端コポリ - { [N , N ' - セバコイル - ビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステル] - [N , N ' - セバコイル - L - リシンベンジルエステル] } を調製する方法)

乾燥DMAC (110 ml) 中、ビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (123 . 86 gm , 0 . 18 モル)、L - リシンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (11 . 603 gm , 0 . 02 モル) 及びジ - p - ニトロフェニルセバシネート (sebacinate) (88 . 88 gm , 0 . 2 モル) の混合物に、乾燥トリエチルアミン (61 . 6 ml , 0 . 44 モル) を加える。この混合物を攪拌し、80 で4時間加熱し、この時点で無水コハク酸 (17 gm , 0 . 17 モル) を加え、この混合物を80 で更に1時間攪拌する。この溶液を室温まで冷却し、エタノール (300 ml) で希釈し、リン酸緩衝液 (2 リットル、0 . 1 M , pH 7) に注入する。ポリマーを濾過により回収し、クロロホルム (1 リットル) 中に沈殿し、リン酸緩衝液 (0 . 1 M , pH 7 , 1 リットル分) の3部分で抽出する。回転蒸発によりクロロホルムを除去し、カルボキシ末端コポリ - { [N , N ' - セバコイル - ビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステル] - [N , N ' - セバコイル - L - リシンベンジルエステル] } を周囲温度で真空オープン内にて一晩乾燥させる。この調製によりすべての末端基がカルボキシルであって、一部の末端基が未だ p - ニトロフェノール基により活性化されるポリマーを生成することができる。この基は、例えば後のアミノ末端部分とのカップリングステップに妥当であり得る。すべての末端基を遊離カルボキシル末端基に変換することを所望する場合、次のステップを合成に挿入することになる。無水コハク酸を加えて1時間攪拌した後、L - ロイシン (11 . 2 gm , 0 . 085 モル) 及びトリエチルアミン (8 . 59 gm , 0 . 085 モル) を加え、更に1時間攪拌する。

20

30

【実施例6】

【0103】

(ヘパリンをアミノ末端PEAと混合することによりPEA - ヘパリン結合体を調製する方法)

アミノ末端PEAをヘパリンの酸化的切断により形成されるアルデヒド末端ヘパリンと混合することにより、PEA - ヘパリン結合体を調製することができる。DMAC / 水 (1 リットル、40 : 1) を含有する反応装置に窒素下でアミノ末端PEA (50 g) を加える。アルデヒド末端ヘパリン (7 . 5 g) 及びシアノボロヒドリド (0 . 2 g ; 3 . 2 モル) を溶液に加え、窒素下にて60 で12時間加熱し、室温まで冷却し、メタノールに滴加する。PEA - ヘパリン結合体を濾過し、3部分の水 (250 ml 分) で洗浄し、真空下で乾燥する。

40

【0104】

(DMAC / 水媒液中、ヘパリンのD - グルクロン酸 (glucuronic acid) 又はL - イズロン酸官能基のEDCカップリングによりPEA - ヘパリン結合体を調製する代替方法)

ヘパリン (20 g) をDMAC / 水溶液 (450 g) 及びN - (3 ' - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド (0 . 2 g , 1 . 0 mmol) と混合する。こ

50

の溶液を窒素下にて室温で2時間攪拌し、P E A - アミン (5 0 g) を D M A C / 水溶液 (4 0 / 1 ; 5 0 0 g) に加え、p H 4 . 7 5 にて4時間混合する。この溶液を水酸化ナトリウム (0 . 1 M) で中和してp H 7 . 5 とし、窒素下で一晩攪拌する。この溶液を T H F に加えることにより P E A - ヘパリン結合体を沈殿させ、濾過し、水で洗浄する。

【実施例7】

【0105】

(アミノ末端 P E A を有する P E A - P E G 結合体を調製する方法)

アルデヒドカップリング/イミンの還元、カルボキシル末端 P E G のカルボジイミドカップリング及び P E G - マレイミドのアミノ末端 P E A へのマレイミドカップリングにより、アミノ末端 P E A を P E G 化することができる。

10

【0106】

アルデヒドカップリング/イミンの還元によりアミノ末端 P E A を P E G に結合することができる。P E G のアミノ末端 P E A への結合状態にて P E A (5 0 g) を無水 D M A C (2 3 0 g) に溶解する。P E G - ブチルアルデヒド (M W 1 0 0 0 ~ 5 0 , 0 0 0 , 7 . 5 g) をシアノホウ化水素ナトリウム (1 . 0 g) と混合し、窒素下にて室温で一晩攪拌する。この溶液を攪拌しながらメタノールに加えることによりポリマーを沈殿させ、D M A C に再溶解し、水に再沈殿させ、真空下で乾燥する。

【0107】

D C C / N H S カップリングを用いたカルボキシル末端 P E G のカルボジイミドカップリングにより、アミノ末端 P E A を P E G に結合することができる。アミノ末端 P E A (5 0 g) を無水 T H F (1 1 6 g ; 1 ~ 3 5 % w / w) に加える。無水 T H F (1 1 6 g) 及びカルボキシル末端 P E G (1 0 k D , 7 . 0 g , 0 . 7 m m o l) 、ジシクロヘキシルカルボジイミド (0 . 1 5 g ; 7 . 1 m m o l) (D C C) を、N - ヒドロキシスクシンイミド (0 . 1 0 g / 8 m m o l) (N H S) 含有反応装置に加え、混合物を生成する。この混合物を窒素下にて室温で2時間攪拌し、当該混合物にアミノ末端 P E A 溶液を滴加するように加え、室温で一晩攪拌し、メタノールに滴加して P E A - P E G 沈澱物を生成する。この沈澱物を濾過し、真空下で乾燥する。

20

【実施例8】

【0108】

第一の組成物及び第二の組成物を調製することによりエベロリムスを含む、2層を有する医療用製品を製造し、ここで第一の組成物は P E A のマトリックス及び薬剤を含む薬剤層であり、第二の組成物は P E A トップコート層であった。約 2 % (w / w) コポリ - { [N , N ' - セバコイル - ビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステル] - [N , N ' - セバコイル - L - リシンベンジルエステル] } (「 P E A 例 」) と約 0 . 5 % (w / w) エベロリムスを無水エタノール中で混合することにより第一の組成物を調製し、12 mm V I S I O N (商標) ベアステント (G u i d a n t C o r p .) (「 ステント例 」) の表面に噴霧し、乾燥してコーティングを形成した。コーティング法の一例は、0 . 0 1 4 フアンノズル、約 0 . 2 気圧の給圧及び約 1 . 3 気圧の噴霧圧によりスプレーコーティングし；1パスあたり約 2 0 μ g のウェットコーティングを塗布し；パスの間、約 5 0 で約 1 0 秒コーティングを乾燥し；最終パス後に約 5 0 で約 1 時間コーティングを焼成して乾燥薬剤層を形成するステップを含んだ。薬剤層は約 4 2 8 μ g の P E A と約 1 0 7 μ g のエベロリムスから構成された。約 2 % (w / w) P E A 例を無水エタノール中で混合することにより第二の組成物を調製し、コーティング法の例を用いて塗布した。トップコート層は約 3 0 0 μ g の P E A 例を含有した。コーティングの総重量は約 8 3 5 μ g であった。

30

40

【実施例9】

【0109】

第一の組成物、第二の組成物及び第三の組成物を調製することによりエベロリムスを含む、3層を有する医療用製品を製造した。第一の組成物は P E A のプライマ層であった。第二の組成物は純粋な薬剤層であり、第三の組成物は P E A のトップコート層であった。

50

約 2 % (w / w) P E A 例を無水エタノール中で混合することにより第一の組成物を調製し、コーティング法の例を用いてステント例の表面に塗布して乾燥プライマ層を形成した。乾燥プライマ層は約 1 0 0 μ g の P E A 例を含有した。約 2 % (w / w) エベロリムスを無水エタノール中で混合することにより第二の組成物を調製し、コーティング法の例を用いてプライマ層に塗布して約 1 0 7 μ g のエベロリムスを含む純粋な薬剤層を形成した。約 2 % (w / w) P E A 例を無水エタノール中で混合することにより第三の組成物を調製し、コーティング法の例を用いて塗布し、約 3 0 0 μ g の P E A 例を含むトップコート層を形成した。コーティングの総重量は約 5 0 7 μ g であった。

【実施例 1 0】

【0 1 1 0】

10

生物活性剤の総回収量を調べるため、実施例 8 及び 9 において調製及び形成したコーティングの試験を行った。これはステントから抽出される生物活性剤のパーセントの測定である。滅菌の効果を求めた。総計 3 2 本のステントを実施例 8 及び 9 で述べたようにコーティングした。1 6 本のステントを実施例 8 で述べたようにコーティングし、このうち 8 本のステントを電子ビーム滅菌により滅菌し、8 本のステントを滅菌しなかった。1 6 本のステントを実施例 9 で述べたようにコーティングし、このうち 8 本のステントを、電子ビーム滅菌を用いて滅菌し、8 本のステントを滅菌しなかった。

【0 1 1 1】

コーティングしたステントを、約 0 . 0 2 % (w / w) ブチル化ヒドロキシトルエン保護剤を含むアセトニトリル (「抽出溶媒」) を有するメスフラスコに入れ、約 3 0 分超音波処理し、生物活性剤の抽出物を生成した。この抽出物を高圧液体クロマトグラフィー (分析用ポンプ、3 μ m 粒子を有する超純粋シリカベースの吸着剤を含む Y M C P r o C 1 8 分離カラム、自動サンプラー及び 9 9 6 P A D (フォトダイオードアレイ検出器を備え、約 4 0 に維持された W a t e r s 2 6 9 0 H P L C 系) で分析した。移動相は約 1 m l / 分の流量でカラムに供給され、2 0 m M 酢酸アンモニウム溶液中 7 1 % アセトニトリル (w / w) から構成された。

20

【0 1 1 2】

実施例 8 の滅菌ステントは約 9 1 % のエベロリムスを放出し、一方、実施例 8 の非滅菌ステントは約 1 0 0 % のエベロリムスを放出した。実施例 9 の滅菌ステントは約 8 9 % のエベロリムスを放出し、一方、実施例 9 の非滅菌ステントは約 9 6 % のエベロリムスを放

30

【実施例 1 1】

【0 1 1 3】

エベロリムスのインピット口での放出を調べるため、実施例 8 及び 9 において調製及び形成したコーティングの試験を行った。インピット口での条件は T R I T O N (登録商標) X - 1 0 0 及びブタ血清を含む緩衝液にてシミュレートした。

【0 1 1 4】

このシミュレーション試験は、コーティングしたステントを V a n K e l B i o - D i s 放出速度テスター (V a r i a n , I n c .) に配置し、約 3 0 の温度で 1 分あたり 4 0 ディップの速度にてステントを約 1 % (w / w) T R I T O N (登録商標) X - 1 0 0 (S i g m a - A l d r i c h C o r p .) を含む 1 0 m M リン酸緩衝生理食塩水 (p H 7 . 4) 7 m l に浸漬するステップを含んだ。約 1 , 2 , 6 , 9 , 2 4 及び 2 9 時間の所定の時間増にて試験を行い、前例の H P L C 法を用いてエベロリムスの量を測定した。各測定には新鮮緩衝液を用いた。

40

【0 1 1 5】

図 3 は本発明の実施形態に従って設計されたステントコーティングから T R I T O N (登録商標) X - 1 0 0 を含有する緩衝液に放出されたエベロリムスのパーセントを示す。曲線 1 は実施例 8 の非滅菌ステントコーティングから放出されたエベロリムスを示す。曲線 2 は実施例 8 の滅菌ステントコーティングから放出されたエベロリムスを示す。曲線 3 は実施例 9 の非滅菌ステントコーティングから放出されたエベロリムスを示す。曲線 4 は

50

実施例 9 の滅菌ステントコーティングから放出されたエベロリムスを示す。放出速度プロフィールは均一であり、実施例 8 のコーティングは実施例 9 のコーティングより遅い速度でエベロリムスを放出した。滅菌により実施例 9 のコーティングにおいて約 10 ~ 25 %、実施例 8 のコーティングにおいて約 10 ~ 15 %、放出速度が速くなった。

【0116】

ブタ血清シミュレーション試験は同じ方法を含み、TRITON（登録商標）X-100 を含む緩衝液を約 0.1 % (w/w) アジドナトリウムを含有するブタ血清 10 ml に置き換えた。使用したブタ血清を 8 時間ごとに新鮮ブタ血清と交換し、溶液の温度を約 37 °C に維持した。前例の HPLC 法を用いて 24 時間後にステント上に残留するエベロリムスの量を測定した。放出されたエベロリムスの量は、当初ステントに付着されたエベロリムスの量からステントに残留するエベロリムスの量を減ずることにより計算した。表 4 は放出速度結果の概略を示す。

10

【表 4】

実施例	滅菌 (S) 非滅菌(NS)	エベロリムスの平均インビトロ放出（ 24 時間以上、37 °C、%±標準偏差 (w/w)）	
		TRITON（登録商標）X-100 緩衝液	ブタ血清
8	S	55.63 ± 2.06	33.35 ± 1.99
8	NS	50.41 ± 1.05	31.68 ± 1.22
9	S	70.30 ± 1.98	37.95 ± 5.46
9	NS	62.34 ± 0.27	34.96 ± 1.81

20

【0117】

表 4 は、TRITON（登録商標）X-100 を含む緩衝液及びブタ血清の両方において、実施例 8 のコーティングから 24 時間以上にわたり放出されたエベロリムスの量が、実施例 9 のコーティングから放出されたエベロリムスの量よりも少なかったことを示す。両方の場合において、滅菌コーティングから放出されたエベロリムスの量は、対応する非滅菌コーティングから放出されたエベロリムスの量よりも多かった。

【0118】

本発明の具体的な実施形態を示して説明したが、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、本発明に対し変更及び改変が可能であることは当業者には明らかであろう。例えば、本明細書で多数の化学構造、ポリマー及び薬剤を列挙した。当業者はこのような一覧が単に例として示されたものであって、本発明の範囲を限定するものではないことを理解するであろう。

30

【図面の簡単な説明】

【0119】

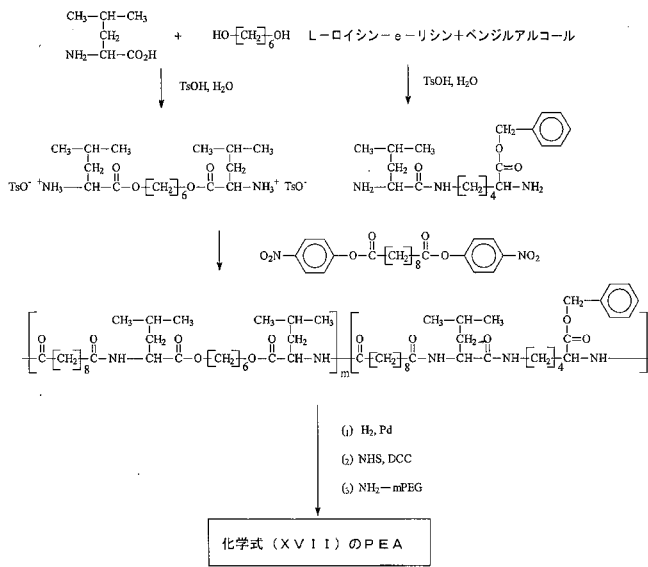
【図 1】本発明の一実施形態による化学式 (XVII) のポリ（エステルアミド）（PEA）を調製するための提案反応機構を示す模式図である。

【図 2】本発明の一実施形態による化学式 (XII) の PEA を調製するための提案反応機構を示す模式図である。

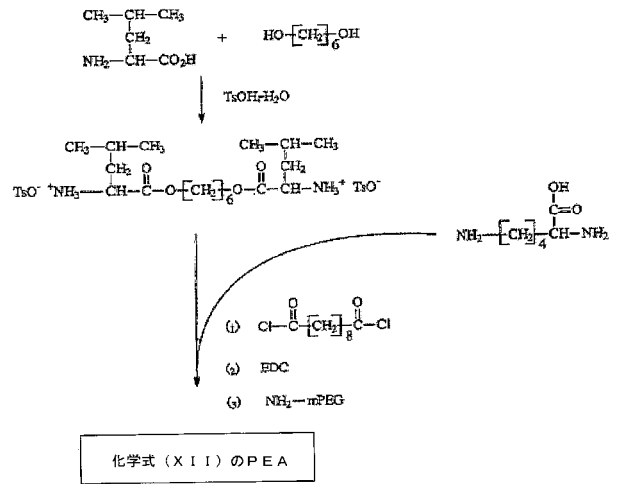
40

【図 3】本発明の実施形態に従って設計されたステントコーティングから TRITON（登録商標）X-100 を含有する溶液中に放出されたエベロリムスのパーセントを示すグラフ図である。

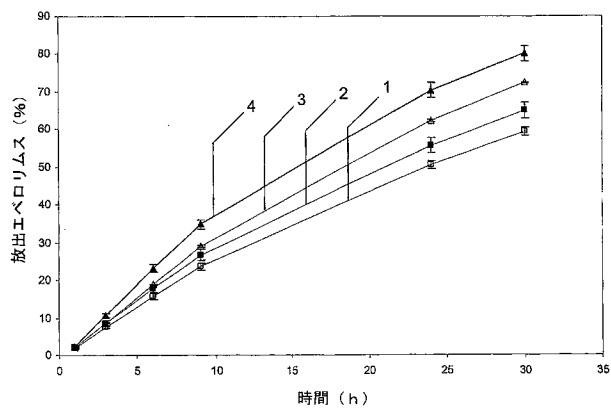
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/017690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C08G69/44 A61L31/10 A61L27/34 A61L29/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C08G A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 6 503 538 B1 (CHU CHIH-CHANG ET AL) 7 January 2003 (2003-01-07) formula (VII) in column 4 column 10, line 32 - line 33 example 1 ----- -/-	1-12, 23-32, 35-43, 45-47, 49-65, 77-98 13-22, 44, 48, 66-76
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 November 2005		Date of mailing of the international search report 01. 12. 2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Müller, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/017690**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-32, 35-98
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2005 /017690

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-12, 43, 47, 51(part), 52(part), 53-65

- (i) a polymer containing certain polyester amide blocks A and certain blocks B, the latter being composed of a diacid moiety that is linked via an amide linkage to a diamine moiety, one of the amine groups forming the amide linkage,
- (ii) a coating and medical article comprising said polymer, and
- (iii) a method of preparing said medical article.

2. claims: 13-22, 44, 48, 51(part), 52(part), 66-76

- (i) a polymer containing certain polyester amide blocks A and certain blocks B, the latter being composed of a central amino acid moiety that is linked via an amide bond, formed from its amino group, to a diacid moiety, and via a second amide bond, formed from its carboxylic moiety, with a diamine moiety,
- (ii) a coating and medical article comprising said polymer and
- (iii) a method of preparing said medical article.

3. claims: 23-32, 45, 49, 51(part), 52(part), 77-87

- (i) a polymer containing certain polyester amide blocks A and certain blocks B, the latter being composed of a diacid moiety, linked via an amide group to an amino acid moiety, the amide group being formed from the amino group of the aminocarboxylic acid, the carboxylic acid moiety of the aminocarboxylic acid being linked via an ester group to a diol moiety, the ester group being formed from the carboxylic group of the aminocarboxylic acid, the diol moiety being linked via a second ester group to the carboxylic group of a second aminocarboxylic acid moiety,
- (ii) a coating and medical article comprising said polymer, and
- (iii) a method of preparing said medical article.

4. claims: 35-42, 46, 50, 88-98

- (i) a polymer comprising a polyester amide that is the reaction product of a polyol, a polycarboxylic acid, an amino acid and an agent (X),
- (ii) a coating and medical article comprising said polymer and
- (iii) a method of preparing said medical article.

5. claims: 33, 34

International Application No. PCT/US2005 /017690

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

a medical article comprising a block copolymer comprising a polyester amide block in general and at least one block of a polymeric agent in general.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/017690

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 137 209 A (EASTMAN KODAK COMPANY) 18 December 1968 (1968-12-18)	1-12, 23-32, 35-43, 45-47, 49-65, 77-98
A	example XIX	13-22, 44, 48, 66-76
X	EP 0 583 888 A (UNILEVER PLC; UNILEVER N.V) 23 February 1994 (1994-02-23)	1-12, 23-32, 35-43, 45-47, 49-65, 77-98
A	example 2	13-22, 44, 48, 66-76
E	WO 2005/061024 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEMS, INC; PACETTI, STEPHEN, D; DESNOYER, J) 7 July 2005 (2005-07-07)	1-12, 23-32, 35-43, 45-47, 49-65, 77-98
	example 1	
X	US 4 368 090 A (MUMCU ET AL) 11 January 1983 (1983-01-11) column 4, line 10 - line 20 example 4 example 8	1-32, 35-98
X	US 6 420 045 B1 (FAULHAMMER HEIKE ET AL) 16 July 2002 (2002-07-16) example 5	1-32, 35-98
X	US 5 489 667 A (KNIPF ET AL) 6 February 1996 (1996-02-06) example 1	1-32, 35-98
X	US 4 483 975 A (DE JONG ET AL) 20 November 1984 (1984-11-20) example 1	1-32, 35-98
X	US 6 316 585 B1 (LELE BHALCHANDRA SHRIPAD ET AL) 13 November 2001 (2001-11-13)	35-42, 46, 50, 88-98
A	examples	1-32, 43-45, 47-49, 51-87
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/017690

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 644 020 A (TIMMERMANN ET AL) 1 July 1997 (1997-07-01)	35-42, 46,50, 88-98
A	column 7, line 8 - line 15 -----	1-32, 43-45, 47-49, 51-87

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/017690

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 6503538	B1	07-01-2003	AU	8701501 A	13-03-2002
			CA	2419429 A1	07-03-2002
			EP	1313794 A2	28-05-2003
			JP	2004507600 T	11-03-2004
			WO	0218477 A2	07-03-2002
GB 1137209	A	18-12-1968	NONE		
EP 0583888	A	23-02-1994	AT	143395 T	15-10-1996
			AU	4433793 A	03-02-1994
			BR	9303007 A	15-03-1994
			CA	2099625 A1	31-01-1994
			DE	69305031 D1	31-10-1996
			DE	69305031 T2	13-02-1997
			ES	2092772 T3	01-12-1996
			JP	3356497 B2	16-12-2002
			JP	6145538 A	24-05-1994
			US	5250652 A	05-10-1993
WO 2005061024	A	07-07-2005	US	2005131201 A1	16-06-2005
US 4368090	A	11-01-1983	DE	2949064 A1	11-06-1981
			EP	0030589 A2	24-06-1981
			HK	22284 A	23-03-1984
			JP	56090875 A	23-07-1981
			US	4459389 A	10-07-1984
US 6420045	B1	16-07-2002	AU	1882599 A	19-07-1999
			CA	2282675 A1	08-07-1999
			CN	1248199 A	22-03-2000
			EP	0961686 A1	08-12-1999
			WO	9933659 A1	08-07-1999
			JP	2001513719 T	04-09-2001
US 5489667	A	06-02-1996	NONE		
US 4483975	A	20-11-1984	DE	3247755 A1	28-06-1984
			JP	59120629 A	12-07-1984
US 6316585	B1	13-11-2001	NONE		
US 5644020	A	01-07-1997	NONE		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 5/30 (2006.01)	A 6 1 P 5/30	
A 6 1 K 31/727 (2006.01)	A 6 1 K 31/727	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 K 31/565 (2006.01)	A 6 1 K 31/565	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	

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

- (72) 発明者 クロード, チャールズ
アメリカ合衆国, アリゾナ州 8 6 0 0 1, フラッグスタッフ, 3 2 5 0 ダブリュ. キルティ レーン
- (72) 発明者 グラウザー, ティエリー
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 6 2, レッドウッド シティ, 4 0 8 クォーツ ストリート
- (72) 発明者 デノアイエ, ジェシカ, アール.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 5 1 2 9, サン ノゼ, 1 1 5 5 ウェーバーン レーン ナンバー 4
- (72) 発明者 ホッセイニ, シード, エフ. エー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 5 5 5, フレモント, 3 4 3 2 5 テューペロ ストリート

F ターム(参考) 4C081 AC16 BB06 BB08 CA022 CA032 CA042 CA052 CA082 CA092 CA132
CA162 CA172 CA182 CA202 CA212 CA232 CA272 CC01 CD012 CD022
CD032 CD082 CD122 CE02 CG03 CG04 CG05 CG06 CG07 DA03
DC04 EA06
4C086 AA01 AA02 BC21 CB22 DA09 EA27 MA02 MA05 MA67 NA10
NA12 NA14 NA15 ZA54 ZB26 ZC11 ZC37
4J001 DA03 DB05 DC03 DC12 EA34 EA37 EA44 EA45 ED08 EE25A
EE25C EE42A FA06 GE02 JA20