

(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2010-507466

(P2010-507466A)

(43) 公表日 **平成22年3月11日(2010.3.11)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 2/82 (2006.01)	A 6 1 M 29/02	4 C 0 8 1
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L 31/00	Z 4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2009-534832 (P2009-534832)	(71) 出願人	509116152
(86) (22) 出願日	平成19年10月24日 (2007.10.24)		ツァメクニク, ポール
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月23日 (2009.6.23)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/082323		2 1 0 8、ボストン、アパートメント デ
(87) 国際公開番号	W02008/063806		イー、チェスナット ストリート 1 0 1
(87) 国際公開日	平成20年5月29日 (2008.5.29)	(74) 代理人	100102842
(31) 優先権主張番号	60/862, 640		弁理士 葛和 清司
(32) 優先日	平成18年10月24日 (2006.10.24)	(72) 発明者	ツァメクニク, ポール
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
			2 1 0 8、ボストン、アパートメント デ
			イー、チェスナット ストリート 1 0 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療デバイス被覆および被覆ステント

(57) 【要約】

本発明は、A p₄ A および / または A p₄ A アナログで被覆された医療デバイスを提供する。好ましい態様において、医療デバイスは血管ステントである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

A p₄ A および / または A p₄ A アナログで被覆された医療デバイス。

【請求項 2】

血管ステントである、請求項 1 に記載の医療デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景関連出願

この出願は、2006年10月24日出願の米国仮出願第60/862,640号の利益を主張する。上記出願の全教示は、参照により本明細書に組み込む。

【0002】

発明の分野

本発明は、生物有機体への医療デバイスの導入に対する該有機体の反応を最小化するために、薬物、剤または化合物を付着させた医療デバイス、例えばステントに関する。

【背景技術】

【0003】

関連技術の概要

血管疾患の処置において用いられる多くの移植可能な医療デバイスの1つがステントである。ステントは、血管形成術によって弱くなった、または損傷を受けた血管のつぶれ(collapse)を防止するように設計されている。血管の治癒は血管形成術後数ヶ月にわたって進行するが、ステントの挿入が血管の有害なリモデリングを防止することが示された。

既知のステントデザインは、モノフィラメントワイヤーコイルステント、溶接金属ケージ(welded metal cage)、および、周囲に軸方向スロットを有する薄肉の金属円筒を含む。ステントに用いられる既知の構築材料は、ポリマー、有機ファブリックおよび生体適合性の金属、例えばステンレス鋼、銀、金、タンタル、チタンおよび形状記憶合金、例えばニチノールを含む。

【0004】

血管ステントは、典型的には経皮的に導入され、血管内の所望の位置に管内を通して(intraluminally)輸送される。次いで、ステントは血管内で、機械的に、例えばステント内でのバルーンの拡張によって、または、蓄積されたエネルギーを血管内での作動時に開放することによる自己拡張によって拡張する。

血管形成術中のステントの拡張時に血管壁内の平滑筋細胞は損傷し、血栓性および炎症性の反応を開始する。この反応の寄与因子は、細胞由来の増殖因子、例えば血小板由来増殖因子、トロンピンおよび血小板により放出される他の因子を含む。結果として生じる血管の再狭窄は、ステントの恒久的な移植により、バルーン血管形成術のみと比べて減少する。それでも、閉塞、さらにはステントのつぶれが生じ得る。

【0005】

ステントが展開されている血管の再狭窄を減らすために、多数の薬物または剤が、ステントを被覆するため、または、さもなければ、ステントによって拡散性に放出されるために利用されてきた。例えば、ステントのヘパリン被覆は、再狭窄を減少させることが示されている。増殖抑制作用を有する他の剤、例えば、パクリタキセルおよびラバマイシンなどが用いられている。これらおよび他の剤は、ステント上の被覆としての生体吸収性もしくは生分解性ポリマーに組み込まれるか、または、ディップコーティング、スプレーコーティングもしくはスピンコーティング法により、または静電的な管腔外面の被覆(electrostatic abluminal coating)によってステントの表面に適用されている。残念なことに、この目的に用いられる薬物または剤の多くは、それ自体に付随する毒性を有しており、したがって、最も好適であるとはいえない可能性がある。

【0006】

10

20

30

40

50

最近になって、医師達は、少数の患者において、薬物被覆ステントが移植されてからかなり後に、これらの中で血栓が生じることを見出した。最適には、展開したステントを、より再狭窄が生じないようにするために用いる化合物は、長期にわたって治療用量を生じるために十分な活性を有しなければならず、血管内腔における内皮細胞の再成長に有毒であってはならず、かつステント内での血栓形成を防止するために機能しなければならない。

【0007】

化合物、ジアデノシン 5', 5'', P¹, P⁴ 四リン酸 (A p₄ A) は、Moffatt, Can. J. Chem. 42: 599 (1964) によって、アデノシン三リン酸 (ATP) の化学合成のマイナーな副産物として最初に発見された。その後、Zamecnik et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 24: 91-97 (1966) により、それが、タンパク質合成の第一段階であるアミノ酸活性化の逆反応生成物として存在し、真核細胞および原核細胞の普遍的な構成要素であることが示された。Flodgaard and Klenow, Biochem. J. 208: 737 (1982) により、血小板がその濃染顆粒に高含量の A p₄ A を有していることが明らかとなった。

10

【0008】

その後の研究により、A p₄ A の臨床応用について若干の展望が示された。Louie et al., Thromb. Res. 49: 557-565 (1988) は、A p₄ A が ADP 誘導性血小板凝集の競合阻害剤のとして作用し、ウサギモデルで血栓形成を阻害したことを示した。しかしながら、A p₄ A は、ホスホジエステラーゼ活性のせいで短い *in vivo* 半減期を有することが分かっている。このため、A p₄ A のアナログが開発され、研究された。Zamecnik et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 2370-2373 (1992) は、酸素原子の代わりにハロゲン化メチレン架橋を有する A p₄ A アナログが、ヒト血小板の ADP 誘導性凝集の阻害において A p₄ A より優れており、加水分解酵素に耐性であることを教示している。Chan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 4034-4039 (1997) は、ADP および他のアゴニストによって誘導される血小板凝集の防止に有効なさらなる A p₄ A アナログを開示している。

20

【発明の概要】

【0009】

本発明は、A p₄ A および / または A p₄ A アナログにより、単独で、または、他の医薬と組み合わせて被覆された医療デバイスを提供する。本発明による医療デバイスは、再狭窄および一部の薬物被覆ステントに関連する血栓形成を防止することが期待される。

30

【0010】

好ましい態様の詳細な説明

本発明は、A p₄ A および / または A p₄ A アナログにより、単独で、または、他の医薬と組み合わせて被覆された医療デバイスを提供する。本発明による医療デバイスは、再狭窄および一部の薬物被覆ステントに関連する血栓形成を防止することが期待される。

本明細書中で引用した特許および刊行物は、当該技術分野における知識のレベルを反映するものであり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。これらの参照物とこの明細書との間のあらゆる不一致は、後者を優先して解決するものとする。

【0011】

最初の側面において、本発明は A p₄ A および / または A p₄ A アナログで被覆された血管ステントを提供する。

40

本発明に関して、用語「ステント」は、医療デバイス技術における慣用の意味を有し、機械的に拡張可能なステントおよび自己拡張可能なステントの両方を含む。

【0012】

本発明に関して、用語「で被覆される」は、ステントが、A p₄ A または A p₄ A アナログと、A p₄ A または A p₄ A アナログが、血小板およびステントに接触しているか、またはこれのごく近傍にある他の細胞種と局所的に接触できるように、結合していることを意味する。かかる結合は、該分子のステントへの共有結合を含む。かかる共有結合は可逆的であっても不可逆的であってもよい。好ましい態様では、ステントへの可逆的結合は、*in vivo* で不安定な化学結合を介したものであってもよい。かかる不安定な結合は、リ

50

ン酸エステル結合を包含するエステル結合、ならびにアミドまたはペプチド結合を含む。

【0013】

ステントを被覆する多くの手段が当該技術分野で知られており、これは、ディップコーティング、スプレーコーティングまたはスピコーティング法を含む。例えば、US2006/0217801A1は、ポリマーと薬物との混合物のマイクロドロップをステントの管腔外面に堆積させることにより、管腔外面から広がる前記混合物を含む材料を有するよう処理された、処理管腔外面を有するステントを開示している。US2006/0229706A1は、20～80重量パーセントのポリマー基材と20～80重量パーセントの活性化合物とで構成される3～30ミクロンの厚さの薬物放出被覆を有するステントを開示しており、この被覆はステント部位での再狭窄を防止する量の活性化合物を放出するのに有効である。好ましい態様において、ステント体は金属製であり、ポリマーはポリメチルアクリレート、エチレンビニルアルコール、ポリラクチドポリマー（特にポリ-D,L-ラクチド）、ε-カプロラクトン、エチルビニルアセテート、ポリビニルアルコールおよびポリエチレンオキッドから選択される。US2006/0222756A1は、ステントを治療剤で被覆する方法であって、バッチ乳化重合法でフッ化ビニリデンとヘキサフルオロプロピレンとを用いてポリマーを作出する工程、ディップコーティング法でステントをポリマーで下塗りする工程、ポリマーと治療剤との混合物を作出する工程、ポリマーと治療剤との混合物をスピコーティング法で下塗り層に適用する工程、および被覆されたステントを真空オープン内で、約16時間、摂氏50～60度の範囲の温度で乾燥する工程を含む方法を開示している。US2006/0216431A1は、バルーンカテーテルに圧着固定されたステントの管腔外面を静電的に被覆する方法であって、ステント/バルーンアッセムブリの管腔にワイヤーを通し、ステントをアースしてワイヤーに電荷を印加すること、およびステント/バルーンアッセムブリに静電スプレーコーティングを適用することを含む方法を開示している。代替的に、ワイヤーに印加した電荷とは逆の電荷をステントに印加することができる。好ましい態様では、ワイヤーはガイドワイヤー管腔に通したカテーテル用ガイドワイヤーである。一般的に、被覆から血管壁への活性物質の送達は、塊状重合体を介した、高分子構造に形成された孔を介した、または生分解性の被覆の浸食による、活性物質の拡散による。

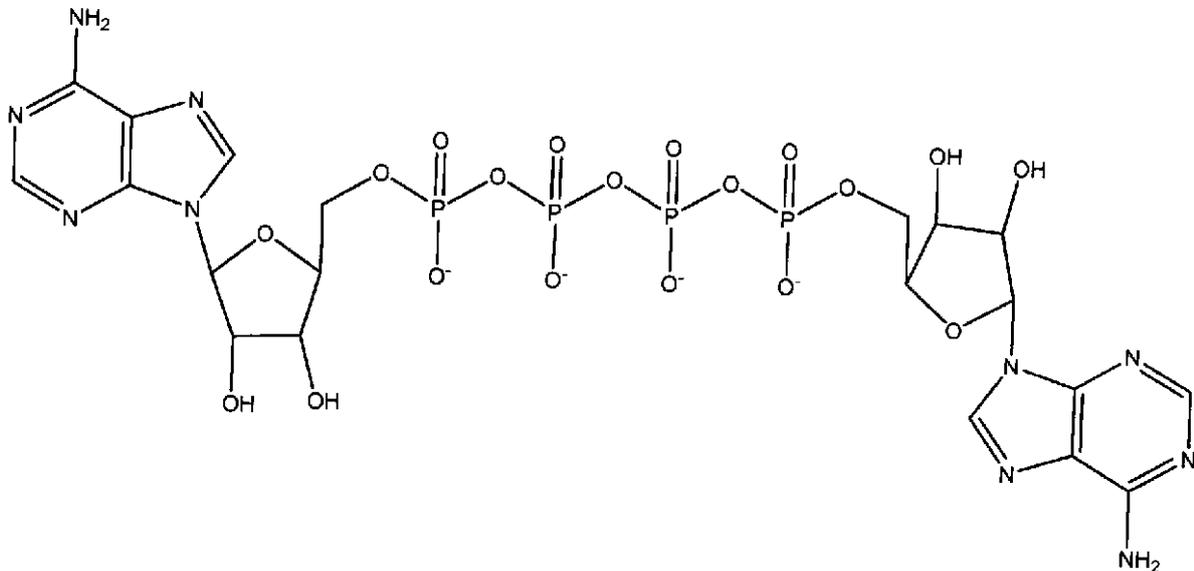
10

20

【0014】

本発明に関して、 Ap_4A は、構造式(I)：

【化1】



40

を有する、ジアデノシン5',5''',P¹,P⁴四リン酸を指す。

【0015】

本発明に関して、「 Ap_4A アナログ」は、 Ap_4A と同等か、またはこれより大きい抗血小板活性、および、1個もしくは2個以上の原子が他の1個もしくは2個以上の原子

50

または1個もしくは2個以上の化学結合で置換された、構造式(I)に由来する構造式を有する化合物である。例えば、式(I)中の1個または2個以上の架橋酸素原子は、メチレン、ハロメチレンまたはジハロメチレン基で置換されていてもよい。1個または2個以上の非架橋酸素原子は、硫黄原子で、低級アルキル基(メチル基を含む)で、O-低級アルキル基(O-メチル基を含む)で、アミノもしくはアミド基で、または、ボロン酸基で置換されていてもよい。1個または2個以上のリン酸基は、ペプチド結合で置換されていてもよい。一方または両方のリボシル基の一方または両方の水酸基部分は、水素で、または、ハロ基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよく、または固定された2', 4'環構造であってもよい。1つのアデニン部分は不在であっても、あるいは、プリンもしくは別のプリンアナログで、または、ピリミジンもしくは別のピリミジンアナログで置換されていてもよい。1つのアデノシル部分は不在であってもよい。これらの修飾、または、これらの修飾の任意の組合せも、得られる化合物がA_{p4}Aと同等か、またはこれより大きい抗血小板活性を示す限り、「A_{p4}Aアナログ」の意図された範囲内にある。「と同等」は、慣用の抗血小板アッセイ、例えば、Chan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 4034-4039 (1997)に教示されているものにおいて、A_{p4}Aの抗血小板活性の少なくとも約10分の1であることを意味する。

10

A_{p4}AまたはA_{p4}Aアナログは、ステント上またはステント被覆中に、ステント表面またはステント内における血小板凝集を防止するのに有効な量で存在すべきである。

当業者は、本発明を単独で、あるいは、他の薬物とともに、ステントを被覆するために用いることができることを認識する。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US07/82323
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61F 2/00(2006.01);A61K 31/70(2006.01) USPC: 424/423;514/47,48 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) U.S. : 424/423;514/47,48 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 practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/0122143 A1 (BOYER et al) 08 June 2006 (08.06.2006), Abstract, paragraph [0039], pages 16-18 (compounds 13-21).	1-2
Y	US 5,049,550 A (ZAMECNIK) 17 September 1991 (17.09.1991), Abstract, column 3.	1-2
Y	US 5,219,841 A (INABA et al) 15 June 1993 (15.06.1993), Abstract, column 3.	1-2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 02 June 2008 (02.06.2008)		Date of mailing of the international search report 05 AUG 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Sharon E. Kennedy Telephone No. 571-272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US07/82323

Continuation of B, FIELDS SEARCHED Item 3:

EAST

search terms: diadenosine tetraphosphate, stent, adenosine tetraphosphate, implant, medical device, coating, layer

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C081 AC06 BA01 BB07 BB08 BC02 CA022 CA052 CA082 CA132 CA172
CA182 CE03 CG02 CG03 CG05 CG06 CG07 CG08 DA03 DA06
DC03 EA06 EA14
4C167 AA50 BB06 CC09 EE08 FF05 GG16