

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5201486号
(P5201486)

(45) 発行日 平成25年6月5日(2013.6.5)

(24) 登録日 平成25年2月22日(2013.2.22)

(51) Int.Cl. F I
C O 8 F 297/00 (2006.01) C O 8 F 297/00
A 6 1 L 31/00 (2006.01) A 6 1 L 31/00 Z
A 6 1 F 2/06 (2013.01) A 6 1 F 2/06

請求項の数 20 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2009-518285 (P2009-518285)
(86) (22) 出願日 平成19年6月29日 (2007.6.29)
(65) 公表番号 特表2009-542335 (P2009-542335A)
(43) 公表日 平成21年12月3日 (2009.12.3)
(86) 国際出願番号 PCT/US2007/015097
(87) 国際公開番号 W02008/005317
(87) 国際公開日 平成20年1月10日 (2008.1.10)
審査請求日 平成22年6月7日 (2010.6.7)
(31) 優先権主張番号 11/480,023
(32) 優先日 平成18年6月29日 (2006.6.29)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507135788
アボット 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, サンタ クララ, 3200
レイクサイド ドライヴ
(74) 代理人 100128381
弁理士 清水 義憲
(74) 代理人 100124062
弁理士 三上 敬史
(74) 代理人 100107456
弁理士 池田 成人
(74) 代理人 100126653
弁理士 木元 克輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メトキシエチルメタクリレートの中ブロックを含むブロックコポリマー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

メトキシエチルメタクリレート (M O E M A) のミッドブロックと、A 及び B の末端ブ
ロックとを含み、一般式 A - [M O E M A]_n - B (式中、n は 1 ~ 1 0 0 0 0 0 の正の
整数である) を有し、

A 及び B ブロックが、疎水性モノマー又は親水性モノマーから形成され、
疎水性モノマーが、一般式 (R₁) (R₂) C = C H₂ (式中、R₁ 及び R₂ は非水素
基である) を有する第三級炭素を有するビニルモノマー、フッ化メタクリレートモノマー
、フッ化アクリレートモノマー、2 - フェニルアクリレート及び 2 - フェニルアクリルア
ミドから選択され、

親水性モノマーが、1 種若しくは複数の親水基を有するビニルモノマー、メタクリルア
ミド又はアクリルアミドであり、

親水基が、ピロリドン基 (複数可)、カルボン酸基 (複数可)、スルホン基 (複数可)
、スルホン酸基 (複数可)、アミノ基 (複数可)、アルコキシ基 (複数可)、アミド基 (複
数可)、エステル基 (複数可)、酢酸基 (複数可)、ポリ (エチレングリコール) 基 (複
数可)、ポリ (プロピレングリコール) 基 (複数可)、ポリ (テトラメチレングリコー
ル) 基 (複数可)、ポリ (アルキレンオキシド) 基 (複数可)、ヒドロキシル基 (複数可
)、又は置換基であり、

置換基が、コリン、ホスホリルコリン、2 - アミノエチルメタクリレート塩酸塩、N -
(3 - アミノプロピル) メタクリルアミド塩酸塩、2 - N - モルホリノエチルメタクリレ

ート、ビニル安息香酸、ビニルスルホン酸若しくはスチレンスルホネートを有する置換基、又は、ピロリドン基（複数可）、カルボン酸基（複数可）、スルホン基（複数可）、スルホン酸基（複数可）、アミノ基（複数可）、アルコキシ基（複数可）、アミド基（複数可）、エステル基（複数可）、酢酸基（複数可）、ポリ（エチレングリコール）基（複数可）、ポリ（プロピレングリコール）基（複数可）、ポリ（テトラメチレングリコール）基（複数可）、ポリ（アルキレンオキシド）基（複数可）若しくはヒドロキシル基（複数可）を有する置換基である、ブロックコポリマー。

【請求項 2】

ミッドブロックが、30 kDa ~ 100 kDa の数平均分子量（ M_n ）を有する、請求項 1 に記載のブロックコポリマー。

10

【請求項 3】

A 及び B の末端ブロックが、5 kDa ~ 40 kDa の数平均分子量（ M_n ）を独立して有する、請求項 1 に記載のブロックコポリマー。

【請求項 4】

ミッドブロックが、親水性ペンダント基を有するモノマー由来の単位を含む、請求項 1 に記載のブロックコポリマー。

【請求項 5】

親水性ペンダント基を有するモノマー由来の単位が、ミッドブロックの 15 重量% までを構成する、請求項 4 に記載のブロックコポリマー。

【請求項 6】

親水性ペンダント基が、ヒドロキシル基又はアミノ基である、請求項 5 に記載のブロックコポリマー。

20

【請求項 7】

親水性ペンダント基を有するモノマーが、ヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）又はアミノエチルメタクリレート（AEMA）である、請求項 5 に記載のブロックコポリマー。

【請求項 8】

ヒドロキシル基又はアミノ基を介してミッドブロックに結合したペプチド、薬物、活性化化合物、又は親水性側鎖をさらに含む、請求項 6 に記載のブロックコポリマー。

【請求項 9】

親水性ドメイン（複数可）と疎水性ドメイン（複数可）とを含む両親媒性コポリマーである、請求項 1 に記載のブロックコポリマー。

30

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のブロックコポリマーを含む、医療用具上のコーティング。

【請求項 11】

生理活性薬剤をさらに含む、請求項 10 に記載のコーティング。

【請求項 12】

パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、 $17-\beta$ -エストラジオール、一酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣体、4-アミノ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル（4-アミノ-TEMPO）、タクロリムス、デキサメタゾン、ラパマイシン、ラパマイシン誘導体、40-O-（2-ヒドロキシ）エチル-ラパマイシン（エベロリムス）、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-ラパマイシン及び40-O-テトラゾール-ラパマイシン、40-エピ-（N1-テトラゾリル）-ラパマイシン（ABT-578）、 γ -ヒリダン、クロベタゾール、モメタゾン、ピメクロリムス、イマチニブメシレート、若しくはミドスタウリン、又はこれらのプロドラッグ、コドラッグ、若しくは組合せから選択される生理活性薬剤をさらに含む、請求項 10 に記載のコーティング。

40

【請求項 13】

50

請求項 9 に記載の両親媒性ブロックコポリマーを含み、親水性薬物及び疎水性薬物をさらに含むコーティングであって、親水性薬物及び疎水性薬物の制御放出をもたらすコーティング。

【請求項 1 4】

親水性薬物が、ペプチド又は電荷を帯びた薬物である、請求項 1 3 に記載のコーティング。

【請求項 1 5】

親水性薬物が、R G D、c R G D 又はこれらの模倣剤である、請求項 1 4 に記載のコーティング。

【請求項 1 6】

医療用具がステントである、請求項 1 2 に記載のコーティング。

【請求項 1 7】

医療用具が生体吸収性ステントである、請求項 1 2 に記載のコーティング。

【請求項 1 8】

医療用具がステントである、請求項 1 3 に記載のコーティング。

【請求項 1 9】

医療用具が生体吸収性ステントである、請求項 1 3 に記載のコーティング。

【請求項 2 0】

医療用具が、アテローム性動脈硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の解離又は穿孔、血管動脈瘤、不安定プラーク、慢性完全閉塞、跛行、静脈グラフト及び人工グラフトの吻合部の増殖、胆管閉塞症、尿道閉塞症、腫瘍閉塞症、糖尿病の血管性疾患並びにこれらの組合せから選択される病状用である、請求項 1 0 に記載のコーティング。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

[発明の分野]

本発明は一般に、薬物溶出性ステントなどの移植可能な装具をコーティングするための、メトキシエチルメタクリレートのミッドブロックを含むブロックコポリマーに関する。

【0 0 0 2】

[背景技術の説明]

血管閉塞は通常、ステントの使用などにより、罹患血管の血流を機械的に増進させることによって治療する。ステントは、機械的介入ばかりでなく、生物学的治療を提供するための媒体としても用いられる。ステントによる薬物適用において、活性薬剤の制御送達を達成するために、生体適合性ポリマーコーティングでステントをコーティングすることができる。この生体適合性ポリマーコーティングは、薬剤の制御送達を可能にするための浸透性の層又は担体のいずれかとして機能できる。

【0 0 0 3】

ステントは、機械的にうまく作動するにもかかわらず、再狭窄と、発生頻度はより低いですが、ステント血栓症という慢性的問題が残っている。薬物送達ステントの形態での薬理的治療は、これらの問題に取り組むための実現可能な手段であるように思われる。ステント上のポリマーコーティングは、薬物の貯蔵所としての機能及び薬物放出の制御という機能の両方の役目を果たす。市販されているポリマーコーティング製品の 1 つが、B o s t o n S c i e n t i f i c が製造するステントである。例えば、B o s t o n S c i e n t i f i c C o r p o r a t i o n に譲渡された米国特許第 5 8 6 9 1 2 7 号、第 6 0 9 9 5 6 3 号、第 6 1 7 9 8 1 7 号、及び第 6 1 9 7 0 5 1 号は、医療用具をコーティングするための様々な組成物を記載している。これらの組成物は、これらの明細書中に記載したステントの生体適合性を強化するが、任意選択で生理活性薬剤を含んでもよい。S c i m e d L i f e S y s t e m s , I n c . への米国特許第 6 2 3 1 5 9 0 号は、生理活性薬剤、コラーゲン性物質を含むコーティング組成物、又は任意選択で、他の生理活性薬剤を含有する、若しくはコーティングされているコラーゲン性コーティングについ

10

20

30

40

50

て記載している。

【 0 0 0 4 】

コーティング用ポリマーの性質は、コーティングの表面特性を規定する上で重要な役割を果たす。例えば、コーティング用ポリマーの親水性 / 疎水性は、薬物放出を制御する上で重要な役割を果たす。例えば、疎水性コーティングは、コーティングの水の取り込みを減らすことによって、コーティング中の薬物の放出速度を低下させることができる一方、親水性コーティングは、コーティングの水の取り込みを増やすことによって、薬物の放出速度を上昇させることができる。

【 0 0 0 5 】

したがって、医療用具上のコーティングの必要性を満たすように調整することができるポリマー材料が必要とされる。

10

【 0 0 0 6 】

本明細書中に開示されるポリマー及びポリマーを作製する方法は、上記の問題を解決するためのものである。

【 0 0 0 7 】

[発明の概要]

本発明では、異なるモノマーからのポリマーブロックの逐次重合によるブロックコポリマーを提供する。このブロックコポリマーは、優れた分子量制御並びに目的に合わせた物理特性及び機械特性を有する。これらのポリマーは、多様な特性を有する生理活性薬剤の制御放出に使用することができる。例えば、本明細書に記載されているブロックコポリマーを使用して、移植可能な装具上にコーティングを形成することができ、このコーティングは生理活性薬剤を任意選択で含むことができる。

20

【 0 0 0 8 】

本明細書に記載されているブロックコポリマーは、様々な物理特性及び機械特性を有するように調整することができる。例えば、ブロックコポリマーは、疎水性ブロック及び親水性ブロックを含む両親媒性コポリマーとすることができる。このポリマーを医療用具上のコーティングを形成するために使用する場合、相分離が生じて、これによって医療用具上に顕微鏡スケールでの均質なコーティングをもたらすことができる。この現象を利用して、1種又は複数の薬物の放出を制御することができる。例えば、相分離した両親媒性コポリマーは、疎水性薬物をこのコポリマーの疎水性ドメイン内に、親水性薬物をこのコポリマーの親水性ドメイン内に受け入れることができ、多様な特性を有する生理活性薬剤の同時制御放出を可能にする。一部の実施形態において、両親媒性ブロックコポリマーは、有機溶媒への親水性ペプチドの溶解を可能にすることができ、これはペプチドを含むコーティングをスプレーコーティングで形成するために重要である。

30

【 0 0 0 9 】

本明細書に記載されているブロックコポリマーを含むコーティングは、生理活性薬剤を含むことができる。いくつかの具体的な薬剤はバクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、一酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣体、4 - アミノ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - オキシル (4 - アミノ - T E M P O) 、 バイオリムス、タクロリムス、デキサメタゾン、ラパマイシン、ラパマイシン誘導体、40 - O - (2 - ヒドロキシ) エチル - ラパマイシン (エベロリムス) 、 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、及び40 - O - テトラゾール - ラパマイシン、40 - エピ - (N 1 - テトラゾリル) - ラパマイシン (A B T - 5 7 8) 、 クロベタゾール、ピメクロリムス、イマチニブメシレート、ミドスタウリン、これらのプロドラッグ、これらのコドラッグ、又はこれらの組合せが挙げられるが、これらに限らない。

40

【 0 0 1 0 】

本明細書に記載されている特徴を有する医療用具を使用して、アテローム性動脈硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の解離又は穿孔、血管動脈瘤、不安定プラーク、慢性完全

50

閉塞、跛行、吻合部の増殖（静脈グラフト及び人工グラフトの場合）、胆管閉塞症、尿道閉塞症、腫瘍閉塞症、及びこれらの組合せなどの病状を治療、予防、又は改善することができる。

【 0 0 1 1 】

[詳細な説明]

本発明では、異なるモノマーからのポリマーブロックの逐次重合によるブロックコポリマーを提供する。ブロックコポリマーは、優れた分子量制御並びに目的に合わせた物理特性及び機械特性を有する。これらのポリマーは、多様な特性を有する生理活性薬剤の制御放出に使用することができる。例えば、本明細書に記載されているブロックコポリマーを使用して、移植可能な装具上にコーティングを形成することができ、このコーティングは生理活性薬剤を任意選択で含むことができる。

10

【 0 0 1 2 】

本明細書に記載されているブロックコポリマーは、様々な物理特性及び機械特性を有するように調整することができる。例えば、ブロックコポリマーは、疎水性ブロック及び親水性ブロックを含む両親媒性コポリマーとすることができる。ポリマーを医療用具上のコーティングを形成するために使用する場合、相分離が生じて、これによって医療用具上に顕微鏡スケールでの均質なコーティングをもたらすことができる。この現象を利用して、1種又は複数の薬物の放出を制御することができる。例えば、相分離した両親媒性コポリマーは、疎水性薬物をこのコポリマーの疎水性ドメイン内に、親水性薬物をこのコポリマーの親水性ドメイン内に受け入れることができ、多様な特性を有する生理活性薬剤の同時制御放出を可能にする。一部の実施形態において、この疎水性薬物は、パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、17-β-エストラジオール、一酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣体、4-アミノ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド(4-アミノ-TEMPO)、タクロリムス、デキサメタゾン、ラパマイシン、ラパマイシン誘導体、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン(エベロリムス)、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、及び40-O-テトラゾール-ラパマイシン、40-エピ-(N1-テトラゾリル)-ラパマイシン(ABT-578)、γ-ヒリダン、クロベタゾール、モメタゾン、ピメクロリムス、イマチニブメシレート、若しくはミドスタウリン、又はこれらのプロドラッグ、コドラッグ、若しくは組合せのうちのいずれでもよい。一部の実施形態において親水性薬物は、ペプチド(例えば、RGD、cRGD若しくはその模倣剤)又は電荷を帯びた薬物であってよい。

20

30

【 0 0 1 3 】

一部の実施形態において、両親媒性ブロックコポリマーは、有機溶媒への親水性ペプチドの溶解を可能にすることができ、これはペプチドを含むコーティングをスプレーコーティングで形成するために重要である。

【 0 0 1 4 】

本明細書に記載される特徴を有するブロックコポリマーを含むコーティングを有する医療用具を使用して、アテローム性動脈硬化症、血栓症、再狭窄、出血、血管の解離又は穿孔、血管動脈瘤、不安定プラーク、慢性完全閉塞、跛行、吻合部の増殖（静脈グラフト及び人工グラフトの場合）、胆管閉塞症、尿道閉塞症、腫瘍閉塞症、及びこれらの組合せなどの病状を治療、予防、又は改善することができる。

40

【 0 0 1 5 】

一部の実施形態において、本明細書に記載されているブロックコポリマーは、メトキシエチルメタクリレート(MOEMA)のミッドブロックを含むことができる。そのようなブロックコポリマーは、一般式



(式中、A及びBは、同じでも異なってもよく、nは、約1～約100000、約10～約50000、約100～約10000、又は約200(例えば、208)～約50

50

0 (例えば、約486)の正の整数である)を有することができる。一部の実施形態において、ブロックコポリマーは、異なるブロックの逐次の組込み又は導入を介して形成することができる。ミッドブロックは、MOEMA以外のモノマー(非MOEMAモノマー)を含むことができる。例えば、親水性ペンダント基を有するモノマー、例えばペンダントのヒドロキシル基又はアミン基などを、MOEMAと共重合することによってミッドブロックを形成することができる。ペンダントのヒドロキシル基を有するモノマーのいくつかの例は、任意のヒドロキシルアルキル基、例えばヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)、ヒドロキシプロピルメタクリレート(HPMA)、ヒドロキシエチルアクリレート(HEA)、又はヒドロキシプロピルアクリレート(HPA)などであってよい。アミノ基を有するモノマーのいくつかの例は、任意のアミノアルキル基のもの、例えばアミノエチルメタクリレート(AEMA)、アミノプロピルメタクリレート(APMA)、アミノエチルアクリレート(AEA)、又はアミノプロピルアクリレート(APA)などであってよい。一部の実施形態においては、そのような非MOEMAモノマーが、ミッドブロックの15重量%までを構成することができる。

【0016】

ミッドブロック内での単位のペンダント基を使用して、生理活性薬剤を結合(attach)させることができる。例えば、ヒドロキシル基又はアミノ基などのペンダント基を使用して、ペプチド、薬物、活性化化合物、例えば一酸化窒素発生剤、又は親水性側鎖、例えばポリ(エチレングリコール)を、確立した手順を介して、例えばDCCカップリングケミストリを介して結合させることができる(例えば、Melanie Reich, Synthetic 129ページ(2001)、D. Sehgal, I. K. Vijay, Anal. Biochem. 218:87(1994); Riklinら, Nature, 376:672~675(1995)を参照されたい)。

【0017】

一部の実施形態において、MOEMAミッドブロックは、異なる分子量を有することができる。例えば、ミッドブロックは、約10kDa~約140kDa、又は約30kDa~約100kDa(例えば、約20kDa、約30kDa、約40kDa、約50kDa、約60kDa、約70kDa、約80kDa、約90kDa又は約100kDa)の数平均分子量(M_n)を有することができる。その末端ブロック(複数可)は、約1kDa~約50kDa、又は約5kDa~約40kDa(例えば、約2kDa、約3kDa、約4kDa、約6kDa、約7kDa、約8kDa、約9kDa、約10kDa、約15kDa、約25kDa、約30kDa、又は約40kDa)の数平均分子量(M_n)を有することができる。

【0018】

一部の実施形態において、式IのA及びBブロックは、親水性モノマー及び/又は疎水性モノマーから形成することができる。A及びBの両ブロックは、数として1~約100000、約10~約50000、約50~約10000、又は約100~約500(例えば、約400)個のモノマー由来の単位を含むことができる。A又はBブロックを形成するのに有用な疎水性モノマーは、例えば、一般式(R_1)(R_2) $C=CH_2$ (式中、 R_1 及び R_2 は非水素基である)を有する第三級炭素を有するビニルモノマーであってよい。一実施形態において、この疎水性モノマーは、任意のメタクリレート又はフッ化メタクリレートモノマーとすることができる。疎水性モノマーは、代わりにアクリレート又はフッ化アクリレートモノマーであってよい。別の代替として、疎水性モノマーは2-フェニルアクリレート又は2-フェニルアクリルアミドであってよい。これら疎水性モノマーのエステル基は、C1~C6の短鎖アルキル基を有することができる。フッ化メタクリレートモノマーの例は、1H, 1H, 2H, 2H-ヘプタデカフルオロデシルメタクリレート及び1H, 1H, 3H-ヘキサフルオロブチルメタクリレートである。親水性モノマーは1種又は複数の親水基を有する任意のビニルモノマー、メタクリルアミド又はアクリルアミドであってよい。親水基のいくつかの例は、ピロリドン基(複数可)、カルボン酸基(複数可)、スルホン基(複数可)、スルホン酸基(複数可)、アミノ基(複数可)、アル

10

20

30

40

50

コキシ基（複数可）、アミド基（複数可）、エステル基（複数可）、酢酸基（複数可）、ポリ（エチレングリコール）基（複数可）、ポリ（プロピレングリコール）基（複数可）、ポリ（テトラメチレングリコール）基（複数可）、ポリ（アルキレンオキシド）基（複数可）、ヒドロキシル基（複数可）、又は電荷及び／若しくは任意のピロリドン基（複数可）、カルボン酸基（複数可）、スルホン基（複数可）、スルホン酸基（複数可）、アミノ基（複数可）、アルコキシ基（複数可）、アミド基（複数可）、エステル基（複数可）、酢酸基（複数可）、ポリ（エチレングリコール）基（複数可）、ポリ（プロピレングリコール）基（複数可）、ポリ（テトラメチレングリコール）基（複数可）、ポリ（アルキレンオキシド）基（複数可）、及びヒドロキシル基（複数可）を有する置換基である。いくつかの具体的な親水性モノマーは、ビニルピロリドン、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルメタクリレート、メチルビニルエーテル、アルキルビニルエーテル、ビニルアルコール、メタクリル酸、アクリル酸、アクリルアミド、N - アルキルアクリルアミド、ヒドロキシプロピルメタクリルアミド、酢酸ビニル、2 - スルホエチルメタクリレート、3 - スルホプロピルアクリレート、3 - スルホプロピルメタクリレート、及びPEG - メタクリレートである。電荷を有するいくつかの具体的な置換基は、例えば、コリン、ホスホリルコリン、2 - アミノエチルメタクリレート塩酸塩、N - (3 - アミノプロピル)メタクリルアミド塩酸塩、2 - N - モルホリノエチルメタクリレート、ビニル安息香酸、ビニルスルホン酸、及びスチレンスルホネートであってよい。

10

【0019】

本明細書に記載されているポリマーは、原子移動重合（ATRP）によって合成することができる（Perrierら、Tetrahedron Lett 58 4053（2002）；Joら、Polym Bull（Berlin）44：1（2002））。ATRPは逐次段階で行うことにより、異なるブロックを取り込むことができる（例えば、Hongら、Macromolecules、36（1）：27～35（2003）を参照されたい）。例えば、式Iのポリマーは、（1）ATRP触媒の存在下で、ブロックAのためのある量のモノマーを重合させて、Aブロックを作製するステップと、（2）Aブロックポリマー及びATRP触媒の存在下で、ミッドブロックのためのある量のモノマーを重合させて、Aブロック及びミッドブロックを含むポリマーを形成するステップと、（3）Aブロック及びミッドブロックを含むポリマー並びにATRP触媒の存在下で、Bブロックのためのある量のモノマーを重合させて、式Iのブロックコポリマーを形成するステップとにより調製することができる。それぞれのモノマーの量は、A、B及びミッドブロックのそれぞれの分子量により決定される。

20

30

【0020】

異なるブロックを形成する順序は、様々であってよく、当業者により決定することができる。様々なATRP触媒が文書により十分に立証されている。一般的にそのような触媒は、金属錯体を含む。好ましい金属錯体は、銅（I）触媒である。

【0021】

一部の実施形態において、本明細書に記載されているブロックコポリマーは、当分野で知られている方法で合成することができる（例えば、D. Braunら、Polymer Synthesis：Theory and Practice. Fundamentals, Methods, Experiments. 3rd ed., Springer、2001；Hans R. Kricheldorf、Handbook of Polymer Synthesis、Marcel Dekker Inc., 1992；G. Odian、Principles of Polymerization、3rd ed., John Wiley & Sons、1991を参照されたい）。例えば、フリーラジカル法を使用することによって、ポリマーを作製することができる（例えば、D. Braunら、Polymer Synthesis：Theory and Practice. Fundamentals, Methods, Experiments. 3rd Ed., Springer、2001；Hans R. Kricheldorf、Handbook of Polymer Synthesis、Marcel Dekk

40

50

er Inc.、1992を参照されたい)。

【0022】

(生体適合性ポリマー)

上述したブロックコポリマーを使用することによって、移植可能な装具、例えばステント上にコーティングを形成することができる。ブロックコポリマーは、単独で又は別のポリマーと組み合わせて使用することができる。そのような他のポリマーは、ホモポリマー又はブロックコポリマー若しくはランダムコポリマーであってよい。そのような他のポリマーは、生分解性(生体侵食性若しくは生体吸収性の両方)又は非分解性であってよい。代表的な生体適合性ポリマーは、ポリ(エステルアミド)、ポリヒドロキシアлкаノエート(PHA)、ポリ(3-ヒドロキシアлкаノエート)、例えばポリ(3-ヒドロキシプロパノエート)、ポリ(3-ヒドロキシブチレート)、ポリ(3-ヒドロキシバリレート)、ポリ(3-ヒドロキシヘキサノエート)、ポリ(3-ヒドロキシヘプタノエート)及びポリ(3-ヒドロキシオクタノエート)など、ポリ(4-ヒドロキシアлкаノエート)、例えばポリ(4-ヒドロキシブチレート)、ポリ(4-ヒドロキシバリレート)、ポリ(4-ヒドロキシヘキサノエート)、ポリ(4-ヒドロキシヘプタノエート)、ポリ(4-ヒドロキシオクタノエート)及び本明細書中に記載されている3-ヒドロキシアлкаノエート若しくは4-ヒドロキシアлкаノエートのモノマー又はそのブレンドのうちのいずれかを含むコポリマーなど、ポリ(D, L-ラクチド)、ポリ(L-ラクチド)、ポリグリコリド、ポリ(D, L-ラクチド-co-グリコリド)、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)、ポリカプロラクトン、ポリ(ラクチド-co-カプロラクトン)、ポリ(グリコリド-co-カプロラクトン)、ポリ(ジオキサノン)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリ(無水塩)、ポリ(チロシンカーボネート)及びこの誘導体、ポリ(チロシンエステル)及びこの誘導体、ポリ(イミノカーボネート)、ポリ(グリコール酸-co-トリメチレンカーボネート)、ポリリン酸エステル、ポリリン酸エステルウレタン、ポリ(アミノ酸)、ポリシアノアクリレート、ポリ(イミノカーボネート)、ポリウレタン、ポリホスファゼン、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 α オレフィンのコポリマー、アクリル系ポリマー及びコポリマー、ハロゲン化ビニルのポリマー及びコポリマー、例えばポリ塩化ビニルなど、ポリビニルエーテル、例えばポリビニルメチルエーテルなど、ポリハロゲン化ビニリデン、例えばポリ塩化ビニリデンなど、ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン、ポリビニル芳香族、例えばポリスチレンなど、ポリビニルエステル、例えばポリビニルアセテートなど、ビニルモノマー相互の及びオレフィンとのコポリマー、例えばエチレンメチルメタクリレートコポリマーなど、アクリロニトリルスチレンコポリマー、ABS樹脂、及びエチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリアミド、例えばナイロン66及びポリカプロラクタムなど、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、ポリ(セバシン酸グリセリル)、ポリ(フマル酸プロピレン)、ポリ(n-ブチルメタクリレート)、ポリ(sec-ブチルメタクリレート)、ポリ(イソブチルメタクリレート)、ポリ(tert-ブチルメタクリレート)、ポリ(n-プロピルメタクリレート)、ポリ(イソプロピルメタクリレート)、ポリ(エチルメタクリレート)、ポリ(メチルメタクリレート)、ヒドロキシルを有するモノマーのポリマー及びコポリマー、例えばHEMA、ヒドロキシプロピルメタクリレート(HPMA)、ヒドロキシプロピルメタクリルアミド、PEGアクリレート(PEGA)、PEGメタクリレート、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)及びn-ビニルピロリドン(VP)など、カルボン酸を有するモノマー、例えばメタクリル酸(MA)、アクリル酸(AA)、アルコキシメタクリレート、アルコキシアクリレート、及び3-トリメチルシリルプロピルメタクリレート(TMSPPMA)など、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、酢酸セルロース、酪酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、セロハン、硝酸セルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース、ポリエーテル、例えばポリ(エチレングリコール)(PEG)、コポリ(エーテルエステル)(例えばPEO/PLA)など、ポリアルキレンオキシド、例えばポリ(

10

20

30

40

50

エチレンオキシド)、ポリ(プロピレンオキシド)など、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、ペンダント基を有するポリマーがホスホリルコリン又はコリンを有する、ポリ(アスピリン)、ポリ(スチレン-イソプレン-スチレン)-PEG(SIS-PEG)、ポリスチレン-PEG、ポリイソブチレン-PEG、ポリカプロラクトン-PEG(ACL-PEG)、PLA-PEG、ポリ(メチルメタクリレート)-PEG(PMMA-PEG)、ポリジメチルシロキサン-co-PEG(PDMS-PEG)、ポリ(フッ化ビニリデン)-PEG(PVDF-PEG)、PLURONIC(商標)界面活性剤(ポリプロピレンオキシド-co-ポリエチレングリコール)、ポリ(テトラメチレングリコール)、ヒドロキシ官能性ポリ(ビニルピロリドン)、例えばコラーゲン、キトサン、アルギネート、フィブリン、フィブリノゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン、デキストラン、デキストリンなどの生体分子、ヒアルロン酸の断片及び誘導体、ヘパリン、ヘパリンの断片及び誘導体、グリコサミノグリカン(GAG)、GAG誘導体、多糖、エラスチン、キトサン、アルギン酸塩、又はこれらの組合せを含む。一部の実施形態において、本明細書に記載されているサブストレートコーティング(substrate coating)は、上述のポリマーのどれでも除外することができる。

10

【0023】

本明細書で使用する場合、ポリ(D, L-ラクチド)、ポリ(L-ラクチド)、ポリ(D, L-ラクチド-co-グリコリド)、及びポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)という用語は、それぞれポリ(D, L-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(D, L-乳酸-co-グリコール酸)、又はポリ(L-乳酸-co-グリコール酸)の用語と互換的に使用することができる。

20

【0024】

一部の実施形態において、サブストレートコーティング又はベースコート(base coat)は、フルオロポリマー、例えばSolef(商標)ポリマー(例えば、PVDF-HFP)などを含むのが好ましい。

【0025】

一部の実施形態において、サブストレートコーティングは生体に有利な物質をさらに含むことができる。生体に有利な物質は、ポリマー又は非ポリマーであってよい。生体に有利な物質は、実質的に非毒性、非抗原性、及び非免疫原性であることが好ましい。生体に有利な物質は、汚染されておらず、血液適合性であり、活発に血栓形成せず、又は抗炎症であることによって、医薬的に活性な薬剤の放出にすべて依存することなく、装具の生体適合性を強化するものである。

30

【0026】

生体に有利な代表的な物質は、ポリエーテル、例えばポリ(エチレングリコール)、コポリ(エーテルエステル)(例えばPEO/PLA)など、ポリアルキレンオキシド、例えばポリ(エチレンオキシド)、ポリ(プロピレンオキシド)、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、ホスホリルコリン、コリン、ポリ(アスピリン)、ヒドロキシルを有するモノマーのポリマー及びコポリマー、例えばヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)、ヒドロキシプロピルメタクリレート(HPMA)、ヒドロキシプロピルメタクリルアミド、ポリ(エチレングリコール)アクリレート(PEGA)、PEGメタクリレート、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)及びn-ビニルピロリドン(VP)など、カルボン酸を有するモノマー、例えばメタクリル酸(MA)、アクリル酸(AA)、アルコキシメタクリレート、アルコキシアクリレート、及び3-トリメチルシリルプロピルメタクリレート(TMSPMA)など、ポリ(スチレン-イソプレン-スチレン)-PEG(SIS-PEG)、ポリスチレン-PEG、ポリイソブチレン-PEG、ポリカプロラクトン-PEG(ACL-PEG)、PLA-PEG、ポリ(メチルメタクリレート)-PEG(PMMA-PEG)、ポリジメチルシロキサン-co-PEG(PDMS-PEG)、ポリ(フッ化ビニリデン)-PEG(PVDF-PEG)、PLURONIC(商標)界面活性剤(ポリプロピレン

40

50

オキシド - c o - ポリエチレングリコール)、ポリ(テトラメチレングリコール)、ヒドロキシ官能性ポリ(ビニルピロリドン)、生体分子、例えばフィブリン、ホスホリルコリン、コリン、フィブリノゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン、デキストラン、デキストリン、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸の断片及び誘導体、ヘパリン、ヘパリンの断片及び誘導体、グリコサミノグリカン(GAG)、GAG誘導体、多糖、エラスチン、キトサン、アルギン酸塩、シリコン、Poly Active(商標)並びにこれらの組合せを含むが、これらに限らない。一部の実施形態において、サブストレートコーティングは、上述のポリマーのどれでも除外することができる。

【0027】

Poly Active(商標)という用語は、フレキシブルなポリ(エチレングリコール)及びポリ(ブチレンテレフタレート)ブロック(P E G T / P B T)を有するブロックコポリマーを指す。Poly Active(商標)は、P E G及びP B Tなどのセグメントを有する、A B、A B A、B A Bのコポリマーを含むこと(例えば、ポリ(エチレングリコール)-ブロック-ポリ(ブチレンテレフタレート)-ブロックポリ(エチレングリコール)(P E G - P B T - P E G))を意図している。

【0028】

好ましい実施形態において、生体に有利な物質は、ポリエーテル、例えばポリ(エチレングリコール)(P E G)又はポリアルキレンオキシドなどであってよい。

【0029】

(生理活性薬剤)

一部の実施形態において、本明細書に記載されているブロックコポリマーを、任意選択で1種又は複数の生理活性薬剤と共に使用することによって、医療用具上にコーティングを形成することができる。これらの生理活性薬剤は、治療用、予防用、又は診断用の薬剤である任意の薬剤であってよい。これらの薬剤は、抗増殖性若しくは抗炎症の特性を有することができる、又は他の特性、例えば抗腫瘍性、抗血小板性、抗凝血性、抗フィブリン性、抗血栓性、抗有糸分裂性、抗生、抗アレルギー性、若しくは抗酸化性の特性を有することができる。さらにこれらの薬剤は、細胞分裂阻害剤、内皮の治癒を促進する薬剤、又は平滑筋細胞増殖を失活させながら内皮細胞の付着、移動及び増殖を促進する薬剤であってよい。適切な治療用及び予防用の薬剤の例は、治療用、予防用又は診断用の活性を有する、合成した無機化合物及び有機化合物、タンパク質及びペプチド、多糖類及び他の糖、脂質、並びにDNA及びRNAの核酸配列を含む。核酸配列は、遺伝子と、相補的DNAに結合して転写を抑制するアンチセンス分子と、リボザイムとを含む。生理活性薬剤のいくつかの他の例は、抗体、レセプターリガンド、酵素、細胞接着性ペプチド、凝血因子、阻害剤又は血栓溶解剤、例えばストレプトキナーゼ及び組織プラスミノゲンアクチベーターなど、免疫化のための抗原、ホルモン及び増殖因子、オリゴヌクレオチド、例えばアンチセンスオリゴヌクレオチド及びリボザイムなど、並びに遺伝子治療に使用するレトロウイルスベクターを含む。抗増殖性薬剤の例は、ラパマイシン及びその官能性又は構造上の誘導体、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン(エベロリムス)及びその官能性又は構造上の誘導体、パクリタキセル及びその官能性及び構造上の誘導体を含む。ラパマイシン誘導体の例は、40-エピ-(N1-テトラゾリル)-ラパマイシン(ABT-578)、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、及び40-O-テトラゾール-ラパマイシンを含む。パクリタキセル誘導体の例は、ドセタキセルを含む。抗腫瘍性及び/又は抗有糸分裂性の例は、メトトレキサート、アザチオプリン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、フルオロウラシル、塩酸ドキソルビシン(例えばPharmacia & Upjohn、Peapack N. J.からのアドリアマイシン(登録商標))、及びマイトマイシン(例えばBristol-Myers Squibb Co.、Stamford、Conn.からのMutamycin(登録商標))を含む。そのような抗血小板性、抗凝血性、抗フィブリン性、及び抗トロンピン性の例は、ナトリウムヘパリン、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

10

20

30

40

50

スト、プロスタサイクリン及びプロスタサイクリンの類似体、デキストラン、D - p h e - p r o - a r g - クロロメチルケトン（合成の抗トロンピン）、ジピリダモール、グリコプロテインIIb / IIIa血小板細胞膜レセプター拮抗抗体、リコンビナントヒルジン、トロンピン阻害剤、例えばAngiomax（Biogen, Inc., Cambridge, Mass.）、カルシウムチャネル遮断剤（例えばニフェジピン）、コルヒチン、線維芽細胞増殖因子（FGF）拮抗剤、魚油（ $\omega 3$ - 脂肪酸）、ヒスタミン拮抗剤、ロバスタチン（HMG - CoAレダクターゼ阻害剤、コレステロール低下薬物、Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJからMevacor（登録商標）という商品名で市販されている）、モノクローナル抗体（例えば血小板由来増殖因子（PDGF）受容体に特異的なもの）、ニトロプルシド、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、セロトニン遮断剤、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（PDGF拮抗剤）、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣剤、4 - アミノ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - オキシル（4 - アミノ - TEMPO）、エストラジオール、抗癌剤、栄養補助食品、例えば様々なビタミンなど、並びにこれらの組合せを含む。ステロイド性及び非ステロイド性の抗炎症剤を含む抗炎症剤の例は、バイオリムス、タクロリムス、デキサメタゾン、クロベタゾール、コルチコステロイド又はこれらの組合せを含む。そのような細胞増殖抑制性物質の例は、アンジオペプチン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、例えばカプトプリル（例えば、Bristol - Myers Squibb Co., Stamford, Conn.からのCapoten（登録商標）及びCapozide（登録商標））など、シラザプリル又はリシノプリル（例えば、Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJからのPrinivil（登録商標）及びPrinzide（登録商標））を含む。抗アレルギー薬剤の一例は、ペルミロラストカリウムである。適切であり得る他の治療用物質又は薬剤は、 α - インターフェロン、ピメクロリムス、イマチニブメシレート、ミドスタウリン及び遺伝子操作した上皮細胞を含む。前述の物質は、プロドラッグ又はコドラッグの形態でも使用できる。前述の物質は、その代謝物及び／又は代謝物のプロドラッグも含む。前述の物質は、例としてリストに挙げているが、これは制限するためのものではない。現在利用できる又は将来開発され得る他の活性薬剤が等しく応用可能である。

【0030】

好ましい治療効果を得るのに必要とされる生理活性薬剤の用量又は濃度は、生理活性薬剤が毒性を生じるレベルより低く、治療成果を失うレベルよりも上であるべきである。生理活性薬剤の用量又は濃度は、患者の特別な事情、損傷の性質、所望する治療の性質、投与する成分が血管の部位に留まる時間などの要素によって決めることができ、他の活性薬剤が使用される場合には、その物質又はその物質との組合せでの性質及び種類によって決めることができる。治療上有効な用量は、例えば適切な動物モデルの系からの血管に注入し、免疫組織化学法、蛍光法又は電子顕微鏡法を用いて薬剤とその効果を検出することによって、又は適切なインビトロ試験を行うことによって、実験的に決定することができる。用量を決定する標準的な薬理学的試験手順は、当業者により理解されている。

【0031】

（移植可能な装具の例）

本明細書で使用する場合、移植可能な装具は、ヒト又は獣医の患者に移植できる任意の適切な医療用基材であってよい。そのような移植可能な装具の例は、自己拡張できるステント、バルーン拡張できるステント、ステントグラフト、グラフト（例えば、大動脈グラフト）、心臓弁プロステーシス（例えば、人工心臓弁）又は血管グラフト、髄液短絡術、ペースメーカー電極、カテーテル、内心膜性のリード（例えば、Guidant Corporation, Santa Clara, CAから市販のFINE LINE及びENDOTAK）、並びに吻合部連結装置などの吻合を促進する装具を含む。装具の基礎をなす構造は、実質的にどのような設計でもよい。装具は、金属物質又は合金、例えばコバルトクロム合金（ELGILOY）、ステンレススチール（316L）、高窒素ステンレス

スチール、例えばBIODUR 108、コバルトクロム合金L-605、「MP35N」、「MP20N」、ELASTINITE（ニチノール）、タンタル、ニッケルチタン合金、白金イリジウム合金、金、マグネシウム、又はこれらの組合せを含むことができるが、これだけには限定されない。「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の商品名であり、Standard Press Steel Co.、Jenkin town、PAから市販されている。「MP35N」は、コバルト35%、ニッケル35%、クロム20%、及びモリブデン10%からなる。「MP20N」は、コバルト50%、ニッケル20%、クロム20%、及びモリブデン10%からなる。生体吸収性ポリマー又は生体安定性ポリマーで作製された装具であれば、本発明の実施形態で使用する事ができるであろう。そのような装具は、例えば、生体吸収性ステントであってよい。

10

【0032】

（使用の方法）

本発明の実施形態に従い、本明細書で使用する場合、医療用具は、例えばステントであってよい。1種又は複数の活性薬剤を含む装具では、装具を送達及び拡張する間、薬剤はステントなどの装具上に留まり、所望の速度で、所定時間の間、移植した部位で放出されるであろう。

【0033】

装具は、ステントが好ましい。本明細書に記載されているステントは、例えば、胆管、食道、気管/気管支及び他の生体の通路において腫瘍で引き起こされた閉塞の治療を含めた様々な医学的処置に有用である。上記のコーティングを有するステントは、平滑筋細胞の異常又は不適当な移動及び増殖、血栓症、並びに再狭窄により引き起こされた閉塞された血管領域を治療するために特に有用である。ステントは、動脈及び静脈の両方の、広範囲の血管に配置し得る。部位の代表的な例は、腸骨動脈、腎動脈及び冠状動脈を含む。

20

【0034】

ステントの移植のためには、まず血管造影を実行し、ステント治療の適切な位置決めを行う。血管造影は、X線撮影をしながら、動脈又は静脈に挿入したカテーテルを介して、X線不透過性対比剤を注入することによって通常行う。次いでガイドワイヤーを病変部位又は提案された治療部位へと進行させる。ガイドワイヤー上を送達カテーテルを通過させ、これによりつぶれた形状でのステントを通路へ挿入するのが可能となる。この送達カテーテルは、大腿動脈、上腕動脈、大腿静脈、又は上腕静脈に、経皮的又は外科的のいずれかにより挿入し、蛍光透視のガイダンスをもとに、血管系を介してカテーテルを操縦することによって、適切な血管へと進行させる。上記コーティングを有するステントは、次いで所望の治療領域で拡張し得る。挿入後の血管造影を利用して、適切な位置決めを確かめることもできる。

30

【0035】

〔実施例〕

本明細書に記載されているブロックコポリマーを使用して、アセトン/ジメチルホルムアミド(DMF)(4:1)中のブロックコポリマー2重量%溶液から、スプレーコーティングによりステント上にコーティングを形成することができる。

40

【0036】

本発明の特定の実施形態が明示及び記載されたが、当業者であれば、より広範な態様において本発明から逸脱することなしに、変更及び修正がなされることが可能であることが明らかであろう。したがって、付随する特許請求の範囲は、本発明の真の趣旨及び範囲内に入る、そのような変更及び修正のすべてをその範囲内に包含するものである。

フロントページの続き

(72)発明者 グラウサー, ティエリー
アメリカ合衆国, カリフォルニア州, レッドウッド シティ, クォーツ ストリート 40
8

審査官 原田 隆興

(56)参考文献 特開2003-252940(JP, A)
国際公開第2003/068836(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C08F 297/00

A61L 31/00

A61F 2/06