

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5166423号

(P5166423)

(45) 発行日 平成25年3月21日(2013.3.21)

(24) 登録日 平成24年12月28日(2012.12.28)

(51) Int.Cl. F I
C O 8 G 64/16 (2006.01) C O 8 G 64/16
A 6 1 F 2/82 (2013.01) A 6 1 M 29/02
A 6 1 L 31/00 (2006.01) A 6 1 L 31/00 Z

請求項の数 64 (全 91 頁)

(21) 出願番号	特願2009-533490 (P2009-533490)	(73) 特許権者	507000316
(86) (22) 出願日	平成19年10月16日(2007.10.16)		レヴァ メディカル、 インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2010-507010 (P2010-507010A)		REVA MEDICAL, INC.
(43) 公表日	平成22年3月4日(2010.3.4)		アメリカ合衆国 92111 カリフォルニア州 サン ディエゴ スイート ビー
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/081566		コブレイ ドライブ 5751
(87) 国際公開番号	W02008/100346	(74) 代理人	100123788
(87) 国際公開日	平成20年8月21日(2008.8.21)		弁理士 宮崎 昭夫
審査請求日	平成21年6月11日(2009.6.11)	(74) 代理人	100106138
(31) 優先権主張番号	60/852, 471		弁理士 石橋 政幸
(32) 優先日	平成18年10月17日(2006.10.17)	(74) 代理人	100127454
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 緒方 雅昭

最終頁に続く

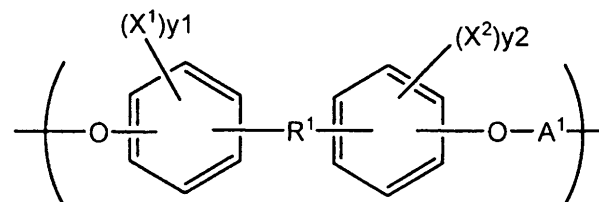
(54) 【発明の名称】 N-置換モノマーおよびポリマー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)で示される繰り返し単位を有するポリマー：

【化 1】



(I)

(ここで、

式(I)における X^1 および X^2 は、各々独立して、BrおよびIからなる群より選択され、式(I)における y_1 および y_2 は、各々独立して、0または1~4の範囲の整数であり、式(I)における A^1 は、

$$\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{—}, \text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{—R}^3\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{—}, \text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P—OR}^4, \text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P—R}^4 \text{ および } \text{—}\overset{\text{NH}}{\parallel}\text{—};$$

式(1)におけるR³は、C₁-C₃₀アルキル、C₁-C₃₀ヘテロアルキル、C₅-C₃₀アリール、C₆-C₃₀アリールおよびC₂-C₃₀ヘテロアリールからなる群より選択され、

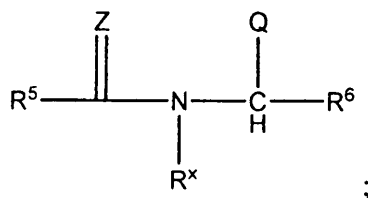
式(1)における R^1 は、

$$\begin{array}{c}
 \text{Z} \\
 \parallel \\
 \text{R}^5 - \text{N} - \text{CH} - \text{R}^6 \\
 | \quad | \\
 \text{R}^x \quad \text{H}
 \end{array}
 \quad \text{または} \quad
 \begin{array}{c}
 \text{Z} \\
 \parallel \\
 \text{R}^5 - \text{N} - \text{N} - \text{CH} - \text{R}^6 \\
 | \quad | \quad | \\
 \text{R}^y \quad \text{R}^x \quad \text{H} \\
 | \\
 \text{Q}
 \end{array}$$

式(1)における A^1 が

式(1)における R^1 が

【化 5】



であり、

式(I)におけるZがOであり、および

10

式(I)における R^5 および R^6 が、各々独立して、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ および $-(\text{CH}_2)_a-$ からなる群より選択される、請求項 1 に記載のポリマー。

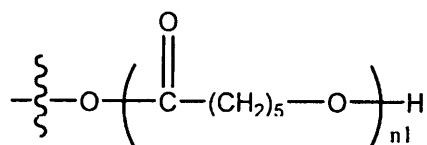
【請求項 3】

式(I)におけるQが20個～30個の炭素原子を含む、請求項 1 または 2 に記載のポリマー。

【請求項 4】

式(I)におけるQが、式(VII)：

【化 6】



20

(VII)

(ここで、式(VII)における $n1$ は、1～1000の範囲の整数である。)
を含む基である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載のポリマー。

【請求項 5】

式(I)における R^5 が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-(\text{CH}_2)_a-$ であり、式(I)における R^6 が $-(\text{CH}_2)_a-$ であり、および式(I)におけるQが20個～30個の炭素原子を含むエステル基である、請求項 1 に記載のポリマー。

30

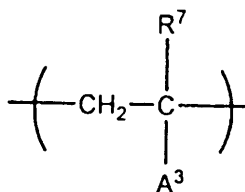
【請求項 6】

式(I)におけるZがOまたはSであり、および式(I)における J^1 および J^2 が、各々独立して、BrおよびIからなる群より選択される、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載のポリマー。

【請求項 7】

さらに、式(II)：

【化 7】



40

(II)

(ここで、式(II)における R^7 は、Hまたは CH_3 であり、式(II)における A^3 は、分子量が500以下である化学基であり、および式(II)における A^3 が、ポリマーに結合している少なくとも一つの原子番号が17以上である重原子を有する。)

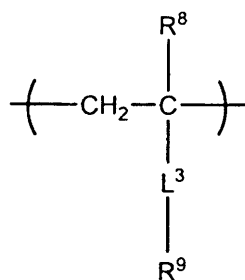
で示される繰り返し単位を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載のポリマー。

【請求項 8】

50

さらに、式(III)：

【化 8】



(III)

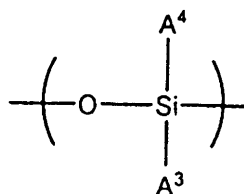
10

(ここで、式(III)における R^8 は、Hまたは CH_3 であり、式(III)における L^3 は、エステルまたはアミド結合であり、および式(III)における R^9 は、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{30}$ 炭化水素基を含む。)で示される繰り返し単位を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のポリマー。

【請求項 9】

さらに、式(IV)：

【化 9】



(IV)

20

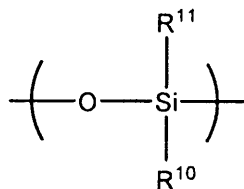
(ここで、式(IV)における A^4 は、Hまたは 1 個 ~ 30 個の炭素を含む化学基であり、式(IV)における A^3 は、分子量が 500 以下である化学基であり、および式(IV)における A^3 が、ポリマーに結合している少なくとも一つの原子番号が 17 以上である重原子を有する。)で示される繰り返し単位を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載のポリマー。

30

【請求項 10】

さらに、式(V)：

【化 10】



(V)

40

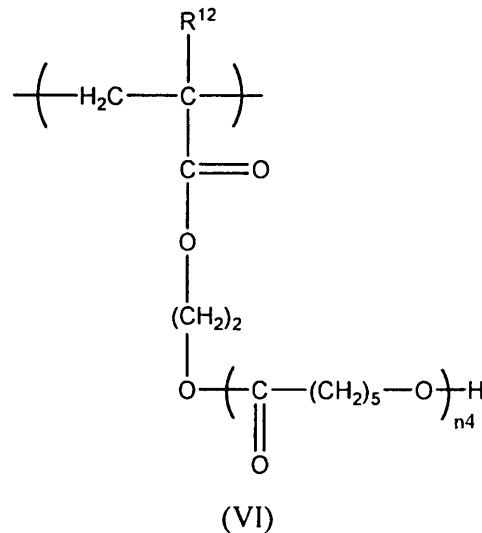
(ここで、式(V)における R^{10} は、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{30}$ 炭化水素基を含み、および式(V)における R^{11} は、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 炭化水素基を表す。)

で示される繰り返し単位を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載のポリマー。

【請求項 11】

さらに、式(VI)：

【化 1 1】



10

(ここで、式(VI)における R^{12} は、Hまたは CH_3 であり、および式(VI)における $n4$ は、1 ~ 10の範囲の整数である。)

で示される繰り返し単位を含む、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載のポリマー。

【請求項 1 2】

20

対応するモノマーの合成中にN-置換基を結合させることを含んでなる、請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載のポリマーを製造する方法。

【請求項 1 3】

対応するモノマーの重合後にN-置換基を結合させることを含んでなる、請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載のポリマーを製造する方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載のポリマーを含んでなる医療機器。

【請求項 1 5】

ステントを含む、請求項 1 4 に記載の医療機器。

【請求項 1 6】

30

ステントが、シートステント、編組ステント、自己拡張型ステント、ワイヤーステント、変形可能ステントおよびスライド-アンド-ロックステントからなる群より選択される、請求項 1 5 に記載の医療機器。

【請求項 1 7】

自己拡張型ステントが、温度依存膨張性である熱膨張性部分を含む、請求項 1 6 に記載の医療機器。

【請求項 1 8】

熱膨張性部分が、ポリマーの融点を超える温度において膨張可能である、請求項 1 7 に記載の医療機器。

【請求項 1 9】

40

ポリマーの少なくとも一部分が、ステントの表面に位置する、請求項 1 5 ~ 1 8 のいずれかに記載の医療機器。

【請求項 2 0】

ポリマーが、医療機器の少なくとも一部分の上に被覆を形成する、請求項 1 4 に記載の医療機器。

【請求項 2 1】

さらに、少なくとも一種の治療剤の有効量を含む、請求項 1 4 ~ 2 0 のいずれかに記載の医療機器。

【請求項 2 2】

治療剤が、抗増殖剤、抗炎症剤、抗マトリクスメタロプロテイナーゼ剤、脂質低下剤、

50

コレステロール修飾剤、抗血栓剤および抗血小板剤からなる群より選択される、請求項 2 1 に記載の医療機器。

【請求項 2 3】

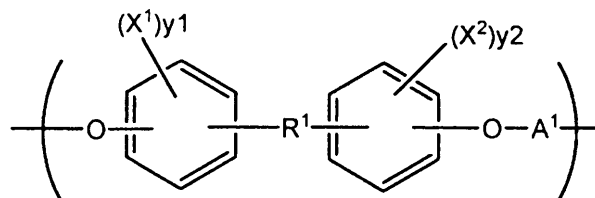
有効量が、再狭窄の阻止、血栓症の阻止、粥腫形成の阻止、粥腫崩壊の阻止、炎症の阻止、コレステロールの低減および治癒の促進からなる群より選択される効果を提供するのに十分な量である、請求項 2 1 に記載の医療機器。

【請求項 2 4】

式 (Ia) で示される一種または二種以上の繰り返し単位を含んでなる、固有放射線不透過性であり、生体適合性であり、生体吸収性である、ポリマー：

【化 1 2】

10



(Ia)

(ここで、

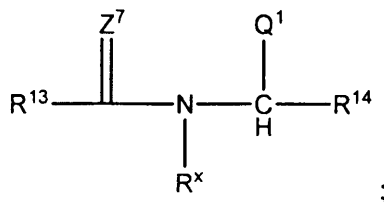
式 (Ia) における X¹ および X² は、各々独立して、Br および I からなる群より選択され、

20

式 (Ia) における y¹ および y² は、各々独立して、0 または 1 ~ 4 の範囲の整数、但し、式 (Ia) における y¹ と y² との合計は少なくとも 1 であり、

式 (Ia) における R¹ は、

【化 1 3】



;

30

であり、

式 (Ia) における Rˣ は、置換されていてもよい分岐または非分岐 C₇-C₃₀ アルキルおよび置換されていてもよい C₆-C₃₀ アリールから選択され、

式 (Ia) における R¹³ および R¹⁴ は、各々独立して、-CH=CH-、-(CH₂)_c-、-(CHJ¹)-、-CHJ²-CHJ³-、-CH=CH-(CHJ¹)- および -(CH₂)_c-(CHJ¹)- からなる群より選択され、

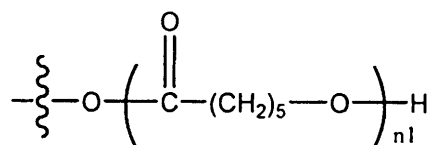
式 (Ia) における c は、0 または 1 ~ 8 の範囲の整数であり、

式 (Ia) における J¹、J² および J³ は、各々独立して、H、Br、I、-NH-Q² および -C(=Z⁸)-OQ³ からなる群より選択され、

式 (Ia) における Q¹、Q² および Q³ は、各々独立して、H、1 個 ~ 30 個の炭素を含む基、または式 (VIIa)：

40

【化 1 4】



(VIIa)

(ここで、式 (VIIa) における n₁ は、1 ~ 1000 の範囲の整数である)

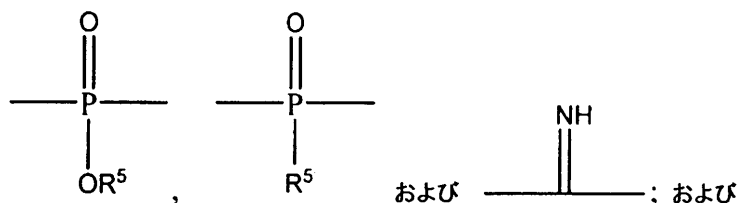
50

を含む基であり、

式(1a)における Z^7 および Z^8 は、各々独立して、OまたはSであり、

式(1a)における A^1 は、

【化 1 5】



10

からなる群より選択され、

および

式(1a)における R^5 は、H、 C_1 - C_{30} アルキルおよび C_1 - C_{30} ヘテロアルキルからなる群より選択される。)。

【請求項 2 5】

式(1a)における Q^1 、 Q^2 および Q^3 が、各々独立して、Hまたは、1個~30個の炭素を含む非結晶性基である、請求項 2 4 に記載のポリマー。

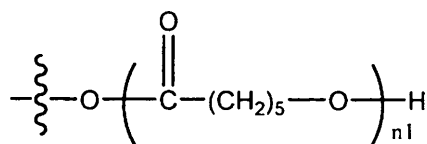
【請求項 2 6】

式(1a)における Q^1 、 Q^2 および Q^3 の少なくとも一つが、20個~30個の炭素を含む基である、請求項 2 4 または 2 5 に記載のポリマー。 20

【請求項 2 7】

式(1a)における Q^1 、 Q^2 および Q^3 の少なくとも一つが、式(VIIa)：

【化 1 6】



(VIIa)

30

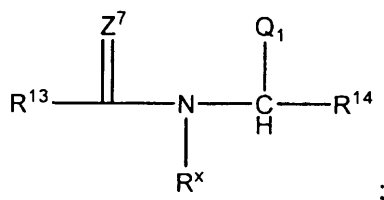
(ここで、式(VIIa)における $n1$ は、1~1000の範囲の整数である。)を含む基である、請求項 2 4 ~ 2 6 のいずれかに記載のポリマー。

【請求項 2 8】

式(1a)における X^1 および X^2 が、各々 I であり、

式(1a)における R^1 が、

【化 1 7】



40

であり、

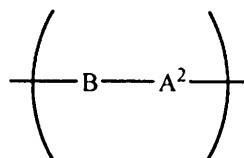
式(1a)における Z^7 がOであり、および

式(1a)における R^{13} および R^{14} が、各々独立して、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ および $-(\text{CH}_2)_c-$ からなる群より選択される、請求項 2 4 ~ 2 7 のいずれかに記載のポリマー。

【請求項 2 9】

さらに、式(IIa)：

【化 1 8】

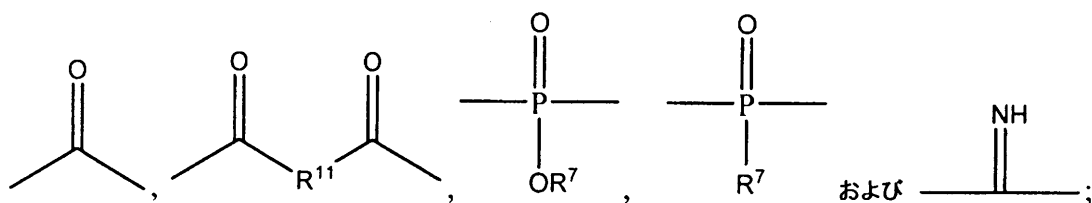


(IIa)

(ここで、

式(IIa)におけるBは、 $-\text{O}-((\text{CHR}^6)_p-\text{O})_q-$ であり、式(IIa)における R^6 は、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであり、式(IIa)におけるpおよびqは、各々独立して、1～100の範囲の整数であり、式(IIa)における A^2 は、

【化 1 9】



からなる群より選択され、

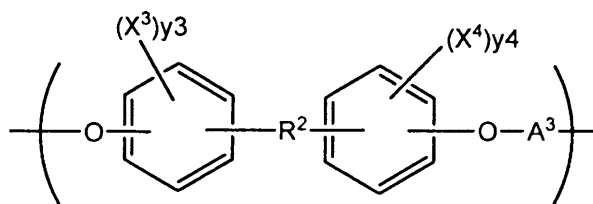
式(IIa)における R^7 は、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 炭化水素であり、および

式(IIa)における R^{11} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ アリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{30}$ アルキルアリールおよび $\text{C}_2 \sim \text{C}_{30}$ ヘテロアリールからなる群より選択される。)で示される一種または二種以上の繰り返し単位を含む、請求項 2 4 ～ 2 8 のいずれかに記載のポリマー。

【請求項 3 0】

さらに、式(1b)：

【化 2 0】



(1b)

(ここで、

式(1b)における X^3 および X^4 は、各々独立して、BrおよびIからなる群より選択され、式(1b)における y^3 および y^4 は、各々独立して、0または1～4の範囲の整数であり、式(1b)における R^2 は、

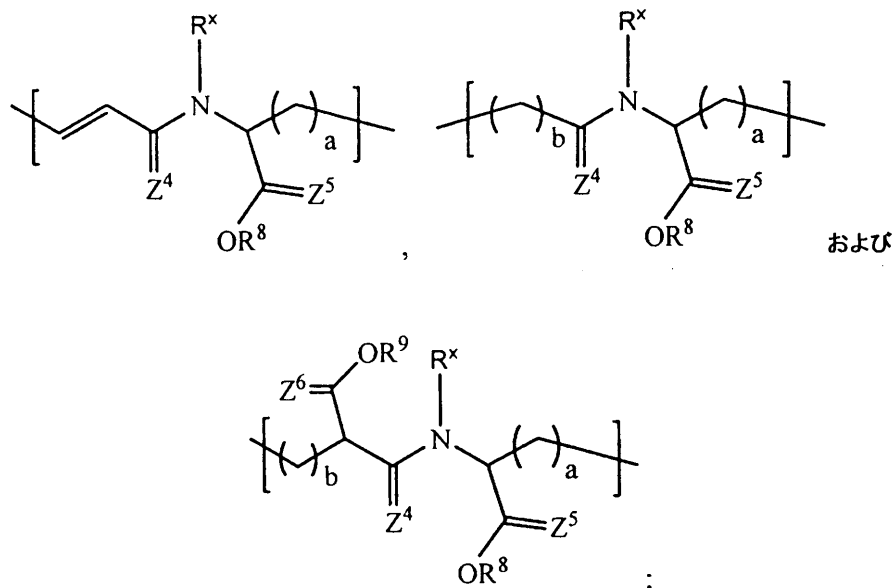
10

20

30

40

【化 2 1】



からなる群より選択され、

式(1b)における R^x は、置換されていてもよい分岐または非分岐 $C_7 \sim C_{30}$ アルキルおよび置換されていてもよい $C_6 \sim C_{30}$ アリールから選択され、

20

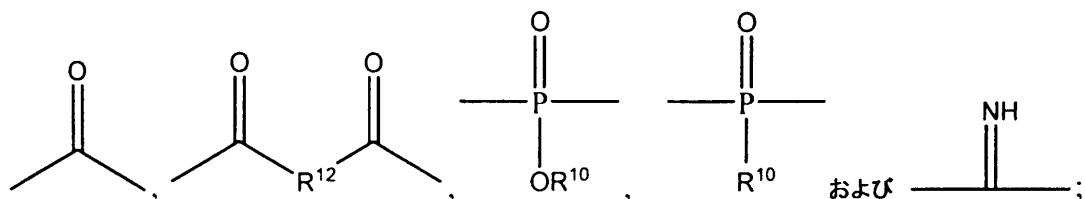
式(1b)における R^8 および R^9 は、各々独立して、Hまたは非結晶性 $C_1 \sim C_{30}$ 炭化水素であり、

式(1b)における Z^4 、 Z^5 および Z^6 は、各々独立して、OまたはSであり、

式(1b)におけるaおよびbは、各々独立して、1～8の範囲の整数であり、

式(1b)における A^3 は、

【化 2 2】



からなる群より選択され、

式(1b)における R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_{30}$ アルキルおよび $C_1 \sim C_{30}$ ヘテロアルキルからなる群より選択され、および

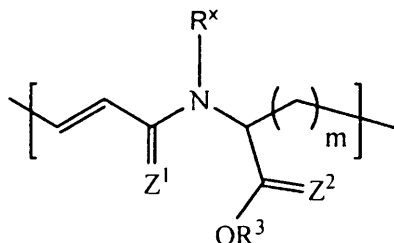
式(1b)における R^{12} は、 $C_1 \sim C_{30}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{30}$ ヘテロアルキル、 $C_5 \sim C_{30}$ アリール、 $C_6 \sim C_{30}$ アルキルアリールおよび $C_2 \sim C_{30}$ ヘテロアリールからなる群より選択される。)で示される一種または二種以上の繰り返し単位を含む、請求項 2 4 ～ 2 9 のいずれかに記載のポリマー。

40

【請求項 3 1】

式(1a)における R^1 が、

【化 2 3】



(ここで、

式(1a)における R^x は、置換されていてもよい分岐または非分岐 $C_7 \sim C_{30}$ アルキルおよび置換されていてもよい $C_6 \sim C_{30}$ アリールから選択され、

式(1a)における R^3 は、Hまたは非結晶性 $C_1 \sim C_{29}$ 炭化水素であり、

式(1a)における Z^1 および Z^2 は、各々独立して、OまたはSであり、および

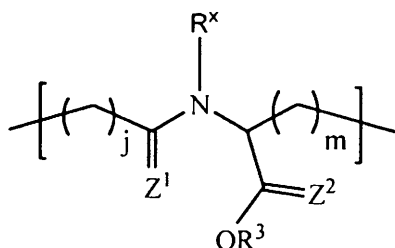
式(1a)における m は1～8の範囲の整数である。)

である、請求項24～27または請求項29～30のいずれかに記載のポリマー。

【請求項32】

式(1a)における R^1 が、

【化 2 4】



(ここで、

式(1a)における R^x は、置換されていてもよい分岐または非分岐 $C_7 \sim C_{30}$ アルキルおよび置換されていてもよい $C_6 \sim C_{30}$ アリールから選択され、

式(1a)における R^3 は、Hまたは非結晶性 $C_1 \sim C_{29}$ 炭化水素であり、

式(1a)における Z^1 および Z^2 は、各々独立して、OまたはSであり、および

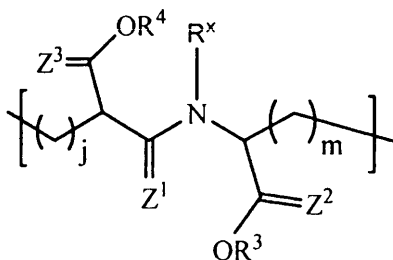
式(1a)における j および m は、各々独立して、1～8の範囲の整数である。)

である、請求項24～27または請求項29～30のいずれかに記載のポリマー。

【請求項33】

式(1a)における R^1 が、

【化 2 5】



(ここで、

式(1a)における R^x は、置換されていてもよい分岐または非分岐 $C_7 \sim C_{30}$ アルキルおよび置換されていてもよい $C_6 \sim C_{30}$ アリールから選択され、

式(1a)における R^3 および R^4 は、各々独立して、Hまたは非結晶性 $C_1 \sim C_{29}$ 炭化水素であり、

、

10

20

30

40

50

式(1a)における Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、各々独立して、0またはSであり、および式(1a)におけるjおよびmは、各々独立して、1～8の範囲の整数である。)である、請求項2 4～2 7または請求項2 9～3 0のいずれかに記載のポリマー。

【請求項 3 4】

対応するモノマーの合成中にN - 置換基を結合させることを含んでなる、請求項2 4～3 3のいずれかに記載のポリマーを製造する方法。

【請求項 3 5】

対応するモノマーの重合中にN - 置換基を結合させることを含んでなる、請求項2 4～3 3のいずれかに記載のポリマーを製造する方法。

【請求項 3 6】

対応するモノマーの重合後にN - 置換基を結合させることを含んでなる、請求項2 4～3 3のいずれかに記載のポリマーを製造する方法。

【請求項 3 7】

請求項2 4～3 3のいずれかに記載のポリマーを含んでなる医療機器。

【請求項 3 8】

ステントを含む、請求項3 7に記載の医療機器。

【請求項 3 9】

ステントが、シートステント、編組ステント、自己拡張型ステント、ワイヤーステント、変形可能ステントおよびスライド-アンド-ロックステントからなる群より選択される、請求項3 8に記載の医療機器。

【請求項 4 0】

自己拡張型ステントが温度依存膨張性の熱膨張性部分を含む、請求項3 9に記載の医療機器。

【請求項 4 1】

熱膨張性部分がポリマーの融点を超える温度において膨張性である、請求項4 0に記載の医療機器。

【請求項 4 2】

ポリマーの少なくとも一部がステントの表面に位置する、請求項3 8～4 1のいずれかに記載の医療機器。

【請求項 4 3】

ポリマーが、医療機器の少なくとも一部の上に被覆を形成する、請求項3 7に記載の医療機器。

【請求項 4 4】

さらに、有効量の少なくとも一種の治療剤を含む、請求項3 7～4 3のいずれかに記載の医療機器。

【請求項 4 5】

治療剤が、抗増殖剤、抗炎症剤、抗マトリクスメタロプロテイナーゼ剤、脂質低下剤、コレステロール修飾剤、抗血栓剤および抗血小板剤からなる群より選択される、請求項4 4に記載の医療機器。

【請求項 4 6】

有効量が、再狭窄の阻止、血栓症の阻止、粥腫形成の阻止、粥腫崩壊の阻止、炎症の阻止、コレステロールの低減および治療の促進からなる群より選択される効果を提供するのに十分な量である、請求項4 4に記載の医療機器。

【請求項 4 7】

式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマー：

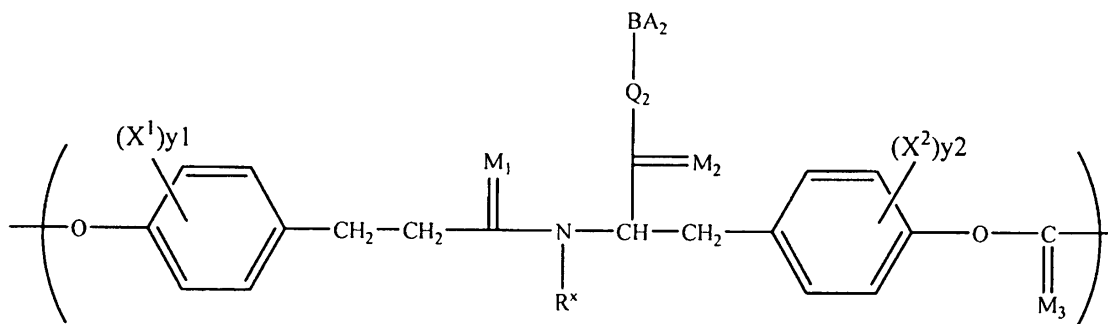
10

20

30

40

【化 2 6】



10

(XI)

(ここで、

式(XI)における X^1 および X^2 は、各々独立して、BrおよびIからなる群より選択され、式(XI)における y_1 および y_2 は、各々独立して、0または1～4の範囲の整数であり、式(XI)における M_1 、 M_2 および M_3 は、各々独立して、0またはSから選択され、式(XI)における Q_2 は、0または NR^y から選択され、式(XI)における R^x は、置換されていてもよい分岐または非分岐 C_7-C_{30} アルキルまたは置換されていてもよい C_6-C_{30} アリールであり、式(XI)における R^y は、水素、置換されていてもよい分岐または非分岐 C_1-C_{30} アルキルおよび置換されていてもよい C_6-C_{30} アリールから選択され、および

20

式(XI)における BA_2 は、置換されていてもよい分岐または非分岐 C_1-C_{20} アルキルまたはアリールである、または、ポリエチレングリコール(PEG)、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)、ジヒドロキシポリピニルピロリドン(PVP)、ジヒドロキシポリ(スチレンスルホネート)(HPSS)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)(HEMA)、ポリ(3-ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(3-ヒドロキシプロピルメタクリルアミド)(PHPMA)、ポリ(アルコキシメタクリレート)、ポリ(アルコシアクリレート)、ポリアルギニンペプチド(PAP)、ホスホリルコリン(PC)、デキストラン、デキストリン、スルホン化デキストラン、デルマタン硫酸、ヘパリン(HEP)、コンドロイチン硫酸、グリコサミノグリカン、キトサン、ヒアルロン酸ナトリウム、およびヒアルロン酸(HA)からなる群より選択される生物活性部分を含む。)。

30

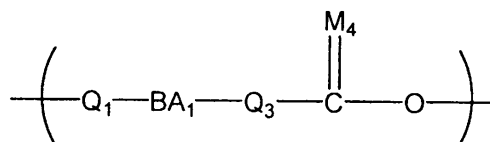
【請求項 4 8】

式(XI)における M_1 、 M_2 および M_3 が、各々独立して、0またはNHから選択される、請求項4 7に記載のポリマー。

【請求項 4 9】

さらに、式(XII)：

【化 2 7】



(XII)

40

(ここで、

式(XII)における M_4 は、0、NHまたはSであり、式(XII)における Q_1 および Q_3 は、各々独立して、0または NR^y から選択され、式(XII)における R^y は、水素、置換されていてもよい分岐または非分岐 C_1-C_{30} アルキル

50

および置換されていてもよい C_6-C_{30} アリールから選択され、および

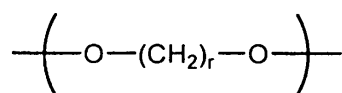
式(XII)における BA_1 は、置換されていてもよい分岐または非分岐 C_1-C_{20} アルキルまたはアリールである、または、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール(PPG)、ポリ(テトラメチレングリコール)、ジヒドロキシポリビニルピロリドン(PVP)、ジヒドロキシポリ(スチレンスルホネート)(HPSS)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)(PHEMA)、ポリ(3-ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(3-ヒドロキシプロピルメタクリルアミド)(PHPMA)、ポリ(アルコキシメタクリレート)、ポリ(アルコシアクリレート)、ポリアルギニンペプチド(PAP)、ホスホリルコリン(PC)、デキストラン、デキストリン、スルホン化デキストラン、デルマタン硫酸、ヘパリン(HEP)、コンドロイチン硫酸、グリコサミノグリカン、キトサン、ヒアルロン酸ナトリウム、およびヒアルロン酸(HA)からなる群より選択される生物活性部分を含む。)で示される一種または二種以上の繰り返し単位を含む、請求項47または48に記載のポリマー。

10

【請求項50】

さらに、式(XIII)：

【化28】



(XIII)

20

(ここで、

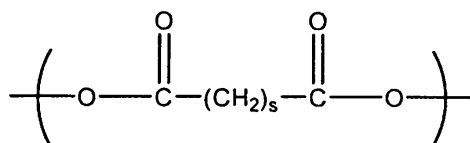
式(XIII)における r は、1~12の範囲の整数である。)

で示される一種または二種以上の繰り返し単位を含む、請求項47~49のいずれかに記載のポリマー。

【請求項51】

さらに、式(XIV)：

【化29】



(XIV)

30

(ここで、

式(XIV)における s は、2~30の範囲の整数である。)で示される一種または二種以上の繰り返し単位を含む、請求項47~50のいずれかに記載のポリマー。

【請求項52】

対応するモノマーの合成中にN-置換基を結合させることを含んでなる、請求項47~51のいずれかに記載のポリマーを製造する方法。

【請求項53】

対応するモノマーの重合中にN-置換基を結合させることを含んでなる、請求項47~51のいずれかに記載のポリマーを製造する方法。

【請求項54】

対応するモノマーの重合後にN-置換基を結合させることを含んでなる、請求項47~51のいずれかに記載のポリマーを製造する方法。

【請求項55】

請求項47~51のいずれかに記載のポリマーを含んでなる医療機器。

【請求項56】

ステントを含む、請求項55に記載の医療機器。

【請求項57】

40

50

ステントが、シートステント、編組ステント、自己拡張型ステント、ワイヤーステント、変形可能ステントおよびスライド-アンド-ロックステントからなる群より選択される、請求項 5 6 に記載の医療機器。

【請求項 5 8】

自己拡張型ステントが温度依存膨張性の熱膨張性部分を含む、請求項 5 7 に記載の医療機器。

【請求項 5 9】

熱膨張性部分がポリマーの融点を超える温度において膨張性である、請求項 5 8 に記載の医療機器。

【請求項 6 0】

ポリマーの少なくとも一部がステントの表面に位置する、請求項 5 6 ~ 5 9 のいずれかに記載の医療機器。

【請求項 6 1】

ポリマーが、医療機器の少なくとも一部の上に被覆を形成する、請求項 5 5 に記載の医療機器。

【請求項 6 2】

さらに、有効量の少なくとも一種の治療剤を含む、請求項 5 5 ~ 6 1 のいずれかに記載の医療機器。

【請求項 6 3】

治療剤が、抗増殖剤、抗炎症剤、抗マトリクスメタロプロテイナーゼ剤、脂質低下剤、コレステロール修飾剤、抗血栓剤および抗血小板剤からなる群より選択される、請求項 6 2 に記載の医療機器。

【請求項 6 4】

有効量が、再狭窄の阻止、血栓症の阻止、粥腫形成の阻止、粥腫崩壊の阻止、炎症の阻止、コレステロールの低減および治癒の促進からなる群より選択される効果を提供するのに十分な量である、請求項 6 2 に記載の医療機器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願への相互参照

本出願は、2006年10月17日に出願された「N-置換モノマーおよびポリマー (N-Substituted Monomers and Polymers)」という名称の米国仮特許出願第60/852,471号の優先権を主張するものであり、この出願の内容はその全体において参照として本明細書に組み入れられる。

発明の背景

(技術分野)

本発明は、N-置換モノマーおよびポリマー、そのようなモノマーおよびポリマーを製造する方法、および、医療機器のような種々の用途においてそれらを用いる方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

(関連技術の詳細)

血管ステントが、特に心臓疾患の治療を含む種々の用途において広く用いられている。約6千百万人の米国人が、何らかの形態の心臓疾患を患い、それは、略1990年以来、合衆国における死亡の一つの主要な原因であったことが、1998年に報告された。

【0 0 0 3】

心臓疾患の一つのタイプである冠動脈疾患 (CAD) は、少なくとも部分的に、動脈内における粥腫の堆積 (動脈硬化) に起因する心筋に血液を供給する動脈を通過する血流の障害を、特徴とする。CADは、合衆国において生じる死亡の5分の1を占められる。2001年において、約110万の人々が、新規または再発性の心筋梗塞 (冠動脈疾患に起因する心臓発作) を発症した。例えば、アメリカ心臓協会 (American Heart Association) の報告

10

20

30

40

50

である"Heart and Stroke Statistical Update," 2001, American Heart Association, Dallas, Texを参照されたい。近年、50万人を超えるアメリカ人が、毎年、閉塞冠動脈に対して治療を受けている。この数は、高齢化する人口を考慮すると次の10年間で2倍になると予想される。

【0004】

血管ステントは、通常、血管形成処置の過程にバルーンで引き伸ばされた後に動脈を開いた状態に保つために動脈内に挿入されるメッシュ管を含む。典型的には、大腿動脈を経由して挿入され、冠動脈の所望の位置まで押し進められるバルーンカテーテルの上に血管ステントが装着される。そこで、バルーンは膨張し、それによりステントを拡張し、血管壁に押し付け、所定の位置に固定する。

10

【0005】

大部分のステントは、例えば、ステンレス鋼またはニチノールを含む、金属から構築される。そのような金属ステントは、対象動脈を開いた状態に保持する十分な半径方向強度および放射線不透過性（埋め込まれたステントを、X線検査/蛍光透視により見ると共にモニターできるようにする）のような特定の望ましい特徴を有するが、金属ステントは、多くの重大な不利益も呈する。例えば、動脈内への金属ステントの挿入および拡張は、病気の血管をさらに傷つける傾向があり、それにより、血管内膜過形成を進行させ、ステント支柱を通過する平滑筋細胞およびマトリクス蛋白の内側方向成長により血管をさらに閉塞させる可能性がある。

【0006】

20

金属ステントの使用に関するもう一つの不利益は、一旦配備されると、実用性が経過した後に長く血管壁内に永続的に残ることである。事実、ステントの有用寿命は、約6~9ヶ月の範囲であると推定される。この時間後は、血管構造に負荷された慢性的応力および歪が、ステント内再狭窄を促進すると考えられる。

【0007】

金属ステントの使用に関わるもう一つの不利益は、血管内に複数の永続的金属ステントを配すると、その後の外科的バイパス手術が妨げられ得ることである。さらに、第一の金属ステントの配備は、同じ血管内の遠位部位における、第二の金属ステントのその後の送達に対する物理的障害となり得る。金属ステントと対照的に、生体吸収性ステントは、血管内におけるその有用期間より長く残ることはない。さらに、生体吸収性ステントは、薬および/または生物学的薬剤をステントの上に被覆することができ、また、装置そのものの中に埋め込むことができるので、より多くの量の治療剤を送達するように用いることができる。さらに、そのようなステントは、同時にまたはそのライフサイクルの種々の時間に、血管疾患の特定の局面または事象を治療するために、複数の薬および/または生物学的薬剤を送達することができる。さらに、生体吸収性ステントは、血管の略同じ領域を繰り返し治療することもできる。

30

【0008】

米国特許第6,475,477号（「477特許」）は、ポリマーの分解および吸収を促進するペンダント遊離カルボン酸基および加水分解的に不安定なポリマー骨格を有する放射線不透過性生体適合性ポリマーから形成される医療機器を開示しており、その全体を参照として本明細書に組み入れる。開示されたポリマーの多くがステントに用いるには理想的とならないのみならず、遊離カルボン酸基を有する種々のポリマーが、パラジウム触媒および水素の存在下の水素化分解によりポリマーから選択的に除去されるベンジルで保護された遊離酸部分を有するモノマーから調製される。そのような方法は、ポリマー骨格をほとんどまたは全く分解することなくベンジル保護基を除去するのに効果的であるが、そこで用いられるパラジウム触媒は比較的高価であり、微量のパラジウムをポリマー産物から除去することは困難である。

40

【0009】

477特許の前記不利益の一部は、「塞栓治療のための本質的に放射線不透過性のポリマー産物（Inherently Radiopaque Polymeric Products for Embolotherapy）」という名

50

称の米国特許出願公報番号2005/01061 19で取り組まれており、この出願の内容はその全体において参照として本明細書に組み入れられる。種々の他のアミド含有モノマーおよびポリマーが知られており、例えば、米国特許第5,099,060号、5,198,507号、5,587,507号、RE 37,160号、5,670,602号、RE 37,795号、5,658,995号、6,048,521号、6,319,492号、6,120,491号、6,475,477号、6,602,497号、6,852,308号、7,056,493号、6,284,862号、4,980,449号、5,140,094号、5,264,537号、5,194,570号および5,242,997号、米国特許公報番号2006-0204440、2006-0034769、2005- 01061 19、2005-0123481、2005-0165203、2004-0191175、2004-0086462および2004-0086458、および米国特許出願整理番号09/350,423を参照されたい。これらの全てが、その全体において参照として本明細書に組み入れられる。

10

【 0 0 1 0 】

しかしながら、種々の移植可能な医療機器の製造に用いるのに適応された有利な物理化学的特性を提供するさらなるポリマー組成物がなお必要とされている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 1 】

【 特許文献 1 】 米国特許第6,475,477号

【 特許文献 2 】 米国特許第5,099,060号

【 特許文献 3 】 米国特許第5,198,507号

【 特許文献 4 】 米国特許第5,587,507号

20

【 特許文献 5 】 米国特許第RE 37,160号

【 特許文献 6 】 米国特許第5,670,602号

【 特許文献 7 】 米国特許第RE 37,795号

【 特許文献 8 】 米国特許第5,658,995号

【 特許文献 9 】 米国特許第6,048,521号

【 特許文献 1 0 】 米国特許第6,319,492号

【 特許文献 1 1 】 米国特許第6,120,491号

【 特許文献 1 2 】 米国特許第6,475,477号

【 特許文献 1 3 】 米国特許第6,602,497号

【 特許文献 1 4 】 米国特許第6,852,308号

30

【 特許文献 1 5 】 米国特許第7,056,493号

【 特許文献 1 6 】 米国特許第6,284,862号

【 特許文献 1 7 】 米国特許第4,980,449号

【 特許文献 1 8 】 米国特許第5,140,094号

【 特許文献 1 9 】 米国特許第5,264,537号

【 特許文献 2 0 】 米国特許第5,194,570号

【 特許文献 2 1 】 米国特許第5,242,997号

【 特許文献 2 2 】 米国特許出願公開番号2006-0204440

【 特許文献 2 3 】 米国特許出願公開番号2006-0034769

【 特許文献 2 4 】 米国特許出願公開番号2005- 01061 19

40

【 特許文献 2 5 】 米国特許出願公開番号2005-0123481

【 特許文献 2 6 】 米国特許出願公開番号2005-0165203

【 特許文献 2 7 】 米国特許出願公開番号2004-0191175

【 特許文献 2 8 】 米国特許出願公開番号2004-0086462

【 特許文献 2 9 】 米国特許出願公開番号2004-0086458

【 特許文献 3 0 】 米国特許出願番号09/350,423

【 非特許文献 】

【 0 0 1 2 】

【 非特許文献 1 】 "Heart and Stroke Statistical Update," 2001, American Heart Association, Dallas, Tex

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

発明の要約

一つの態様は、N-置換アミド基を含むN-置換モノマーおよびポリマー、および、そのようなモノマーおよびポリマーを製造する方法を提供する。一つの態様において、N-置換はN-アルキル化である。一つの態様において、N-置換はN-メチル化である。

【0014】

ここに記載の用途および手順において、種々のアミド含有モノマーおよびポリマーが有用である。例えば、いずれも「Side-Chain Crystallizable Polymers for Medical Applications」という名称の米国特許出願公報番号2006/0024266および2006/0182779、「Inherently Radiopaque Bioresorbable Polymers for Multiple Uses」という名称の米国特許出願公報番号2006/0036316、および「Bioabsorbable, Biobeneficial, Tyrosine-Based Polymers for Use in Drug Eluting Stent Coatings」という名称の米国特許出願公報番号2006/0115449は、全て、種々のアミド含有モノマーおよびポリマーを開示している。

【0015】

前記特許出願公報の全てが、参照としてその全体が本明細書に組み込まれ、適用可能な場合は、特に、(1)ここに記載のN-置換が適用されるモノマーおよびポリマーを記載する目的で、(2)ここに記載のN-置換により修飾され得るモノマーおよびポリマーを製造する方法を記載する目的で、および(3)ここに記載のN-置換モノマーおよびポリマーにも適用され得るモノマーおよびポリマーを用いる方法(医療機器(例えば、ステント、塞栓治療産物)およびその構成成分(例えば、被覆)の製造のような種々の医療的使用および用途のための、そのようなN-置換モノマーおよびポリマーの使用を含むがこれらが限定されない。)を記載する目的で組み込まれる。

【0016】

一つの態様は、以下に示すような式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーを提供する。もう一つの態様は、式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーを含む医療機器を提供する。一つの態様において、医療機器は少なくともステントを含む。もう一つの態様は、体腔を少なくとも部分的に塞ぐのに効果的な量で哺乳動物の体腔内に医療機器を導入することを含む治療方法を提供する。この医療機器はポリマー材料を含み、そのポリマー材料は式(I)で示される繰り返し単位を含む。一つの態様において、この方法は、さらに、医療機器を通過する溝を形成することを含む。

【0017】

一つの態様は、以下に示すような式(Ia)で示される繰り返し単位を含むポリマーを提供する。もう一つの態様は、式(Ia)で示される繰り返し単位を含むポリマーを含む医療機器を提供する。一つの態様において、医療機器は少なくともステントを含む。もう一つの態様は、体腔を少なくとも部分的に塞ぐのに効果的な量で哺乳動物の体腔内に医療機器を導入することを含む治療方法を提供する。この医療機器はポリマー材料を含み、そのポリマー材料は式(Ia)で示される繰り返し単位を含む。一つの態様において、この方法は、さらに、医療機器を通過する溝を形成することを含む。

【0018】

一つの態様は、以下に示すような式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーを提供する。もう一つの態様は、式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーを含む医療機器を提供する。一つの態様において、医療機器は少なくともステントを含む。もう一つの態様は、体腔を少なくとも部分的に塞ぐのに効果的な量で哺乳動物の体腔内に医療機器を導入することを含む治療方法を提供する。この医療機器はポリマー材料を含み、そのポリマー材料は式(XI)で示される繰り返し単位を含む。一つの態様において、この方法は、さらに、医療機器を通過する溝を形成することを含む。

【0019】

一つの態様は、対応するモノマーの合成中にN-置換基を結合させることを含んでなる、

式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造する方法を提供する。一つの態様は、対応するモノマーの重合中にN-置換基を結合させることを含んでなる、式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造する方法を提供する。一つの態様は、対応するモノマーの重合後にN-置換基を結合させることを含んでなる、式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造する方法を提供する。

【0020】

一つの態様は、対応するモノマーの合成中にN-置換基を結合させることを含んでなる、式(Ia)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造する方法を提供する。一つの態様は、対応するモノマーの重合中にN-置換基を結合させることを含んでなる、式(Ia)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造する方法を提供する。一つの態様は、対応するモノマーの重合後にN-置換基を結合させることを含んでなる、式(Ia)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造する方法を提供する。

10

【0021】

一つの態様は、対応するモノマーの合成中にN-置換基を結合させることを含んでなる、式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造する方法を提供する。一つの態様は、対応するモノマーの重合中にN-置換基を結合させることを含んでなる、式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造する方法を提供する。一つの態様は、対応するモノマーの重合後にN-置換基を結合させることを含んでなる、式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造する方法を提供する。

20

【0022】

これらのおよび他の態様を、以下により詳細に記載する。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1は、一方向拡張を示すステントを提供するように下方に湾曲する湾曲性トウースを含む、本発明の一つの好ましい態様に従うスライド-アンド-ロックステント構造の詳細図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

好ましい態様の詳細な説明

ここで用いられる「ハロゲン原子」という用語は、元素周期表の第7段の放射線安定性元素のどれか一つ、例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味し、臭素およびヨウ素が好ましい。

30

【0025】

「エステル」という用語は、式-(R)_n-COOR'で示される化学基を表し、式中、RおよびR'は独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合）およびヘテロ脂環式化合物（環炭素を介して結合）からなる群より選択され、nは0または1である。「エステル結合」は、2つの化学基を互いに結合させるエステル基である。

【0026】

「アミド」は、式-(R)_n-C(O)NHR'または-(R)_n-NHC(O)R'で示される化学基を表し、式中、RおよびR'は独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合）およびヘテロ脂環式化合物（環炭素を介して結合）からなる群より選択され、nは0または1である。アミドは、本発明の分子に結合しているアミノ酸またはペプチド分子であり、それによりプロドラッグが形成される。「アミド結合」は、2つの化学基を互いに結合させるアミド基（-C(O)NH-）である。

40

【0027】

ここに開示の化合物上のアミン、ヒドロキシまたはカルボキシル側鎖は、エステル化またはアミド化することができる。本目的を達成するために用いられる手順および特定の基は当業者に知られており、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999、のような参考資料に容易に見出す

50

ことができ、その参考資料はその全体において参照として本明細書に組み入れられる。

【0028】

ここで用いられる「アルキル」は、直鎖または分岐炭化水素鎖で充分飽和した（二重または三重結合でない）炭化水素基を意味する。アルキル基は、それに係わる50個までの任意の数の炭素原子を有し得る。アルキル基は1~30個の炭素原子を有し得る（本明細書で現れる場合、「1~30」のような数値範囲はその所定範囲の各々の整数を表し；例えば、「1~30個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子などから、30個までの炭素原子からなることを意味するが、この定義は、数値範囲が表示されない「アルキル」という用語も包含する。）。化合物のアルキル基は、「C₁~C₃₀アルキル」または類似の表現で表される。単なる例であるが、「C₁~C₄アルキル」は、アルキル鎖中に1~4個の炭素原子があることを意味する、すなわち、このアルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチルからなる群より選択される。典型的アルキル基として、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、オクタデシル、エテニル、プロペニル、ブテニル等が挙げられるが、決してこれらに限定されない。

【0029】

アルキル基は置換または非置換であってよい。置換されている場合、置換基は、個々に一または二以上の基であり、独立して、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式基、アラルキル、ヘテロアラルキル、（ヘテロ脂環式）アルキル、ヒドロキシ、保護ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバモイル、N-カルバモイル、O-チオカルバモイル、N-チオカルバモイル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、保護C-カルボキシ、O-カルボキシ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンズルホニル、トリハロメタンズルホンアミド、および、一および二置換アミノ基を含むアミノ、並びにそれらの保護誘導体から選択される。置換基が「置換されていてもよい」と記載されている場合、置換基は、前記置換基の一つで置換されていてよい。

【0030】

ここで用いられる「ヘテロアルキル」は、一または二以上の炭素原子が、ヘテロ原子、すなわち、限定はされないが窒素、酸素および硫黄を含む炭素以外の元素で置換されているアルキル基を意味する。

【0031】

ここで用いられる「アリール」は、炭素環式（全炭素）環または、充分非局在化したパイ電子系を有する2以上の縮合環（2つの隣接炭素原子を共有する環）を意味する。アリール基としては、例えば、ベンゼン、ナフタレンおよびアズレンが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は置換または非置換であってよい。置換されている場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式基、アラルキル、ヘテロアラルキル、（ヘテロ脂環式）アルキル、ヒドロキシ、保護ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバモイル、N-カルバモイル、O-チオカルバモイル、N-チオカルバモイル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、保護C-カルボキシ、O-カルボキシ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンズルホニル、トリハロメタンズルホンアミド、および、一および二置換アミノ基を含むアミノ、並びにそれらの保護誘導体から独立して選択される一または二以上の基である置換基により、水素原子が置換される。置換されている場合、アリ

ール基上の置換基は、アリール基に縮合している非芳香族環、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよびヘテロシクリルを形成してよい。

【0032】

ここで用いられる「ヘテロアリール」は、一または二以上の炭素原子が、ヘテロ原子、すなわち、限定はされないが窒素、酸素および硫黄を含む炭素以外の元素で置換されているアリール基を意味する。

【0033】

「アルキルアリール」は、アルキレン基を介して置換基として結合しているアリール基である。アラルキルのアルキレンおよびアリール基は置換されていてもよく、置換されていなくてもよい。例えば、ベンジル、置換ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピルおよびナフチルアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。一部の場合には、アルキレン基は低級アルキレン基である。アルキルアリール基は、置換されていてもよく、置換されていなくてもよい。

【0034】

「アルキレン」基は、その末端炭素原子を介して分子断片を接続する結合を形成する、ビラジカル結合性基である。例えば、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)およびブチレン(-(CH₂)₄-)基が挙げられるが、これらに限定されない。アルキレン基は、置換されていてもよく、置換されていなくてもよい。

【0035】

特記しない限り、置換基が「置換されていてもよい」と見なされる場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバモイル、N-カルバモイル、O-チオカルバモイル、N-チオカルバモイル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、シリル、トリハロメタンスルホニル、および、一および二置換アミノ基を含むアミノ、並びにそれらの保護誘導体、から個々にかつ独立して選択される一または二以上の基で置換されていてもよい基である。前記置換基の保護誘導体を形成し得る保護基は、当業者に知られており、前述のGreene and Wutsの文献のような参考文献に見出すことができる。

【0036】

「重原子」は、ポリマーに結合したときにそのポリマーを、重原子を含まないポリマーと比較して、画像化技術により検出し易くする原子である。多くのポリマーが、水素、炭素、窒素、酸素、珪素および硫黄のような原子番号の比較的低い原子を含むので、殆どの場合、重原子は原子番号が17以上である。好ましい重原子は、原子番号が35以上であり、臭素、ヨウ素、ビスマス、金、白金、タンタル、タングステンおよびバリウムが挙げられる。

【0037】

「炭化水素」は、もっぱら水素と炭素とからなる有機化合物である。炭化水素としては、例えば、非置換アルキル基、非置換アリール基および非置換アルキルアリール基が挙げられる。炭化水素中のアルキル基、アリール基またはアルキルアリール基への置換は、炭素および/または水素原子のみからなる。

【0038】

本明細書で用いられる「精製された」、「実質的に精製された」および「単離された」という用語は、本発明の化合物がその天然状態において通常含んでいる他の異なる化合物を実質的に含まない化合物を意味し、従って、本発明のその化合物は、質量基準で所定のサンプルにおいて少なくとも0.5%、1%、5%、10%または20%、最も好ましくは少なくとも50%または75%を構成する。

【0039】

「非汚染部分」は、ステント表面上またはステント被覆上のタンパク質の変性層の堆積

10

20

30

40

50

を予防または少なくとも低下させる性能を化合物に付与することができる化学的化合物の一部である。

【0040】

N-置換モノマーおよびポリマー、特に、アミド基を含むN-置換モノマーおよびポリマーが提供される。一つの態様において、アミド含有ポリマー上におけるN-置換は、アミド結合の窒素原子上である。

【0041】

分子量および温度に依存するが、米国特許出願公報番号2006/0024266、2006/0182779、2006/0036316および2006/0115449（先に参照として組み入れられたもの）に記載されたポリマーは、熔融状態において比較的高い粘度を有するので、加工時に困難が生じる。操作の理論に拘束されることを望まないが、これらのポリマーが熔融状態において比較的高いのは、アミド結合の窒素原子に結合した水素原子と、ポリマー中の他のH-結合性基との間の分子間水素結合によると考えられる。

10

【0042】

その水素を、メチルまたはアルキル基、さらにはアリール基により置換することは、分子間水素結合を驚く程に効果的に低下させることができ、その結果、有利な加工特性が得られ、さらに、続いて優れた機械的特性が得られることが分かった。例えば、典型的アミド結合したアミノ酸系分解可能ポリマー組成物は、鎖の剛性および分子構造が、高い機械的強度および係数に最適化された場合、剪断力および/または温度による熔融加工時のプロセス分解限界に達する。N-置換により水素結合効果を低下させることにより、熔融粘度を低下させることができ、それにより、熔融加工を容易（低い温度および/または剪断力）にすることができる。これにより、プロセスに拘束される制限なく、分子の可能性の範囲を充分に利用することができる。

20

【0043】

同様に、溶液系における水素結合の軽減の効果も価値がある。ここに記載のポリマーの水素結合効果を制限することにより、比較的高い溶液粘度に達することなく、溶液中の固体濃度を高くすることができる。これにより、濃度の観点から広い加工範囲で、これらのポリマーを加工することができる。固体含量がより高い鑄造は、希薄溶液鑄造において一般的に見られる表面不具合を緩和する傾向があるので、高品質溶液鑄造部分を得ることができると考えられる。これらの特徴は、水素結合遮蔽剤、例えば、ポリマー-ジクロロメタン溶液中のトリフルオロ酢酸を用いることなく、ここに記載の方法に従って達成することができる。遮蔽剤の使用は、残留遮蔽剤を除去するための、負担になると共にしばしば達成不可能な工程を要する。

30

【0044】

以下に示す式(I)、式(Ia)および/または式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーのRx位置に、置換されていてもよい分岐または非分岐C₁-C₃₀アルキル基または置換されていてもよいC₆-C₃₀アリールのような非水素結合性置換基を提供することは、分子間相互作用の原因を驚く程に除去または著しく低減させることが分かった。その結果、これらのポリマーの熔融粘度が低下する。

【0045】

結果として、ポリマーのN-置換したものは、熱的/酸化的劣化をあまり起こすことなく、より低い（例えば、ポリマーのガラス転移温度すなわちT_gと比べて）温度で加工することができる。これにより、ポリマーのための加工温度域が開かれ、例えば、T_gのより高いポリマーを既存の加工温度で加工することができ、T_gが同程度のポリマーを、より低い温度で加工することができる。

40

【0046】

さらに、参照として先に組み入れられた特許出願公報に記載の一般型のポリマーのN-置換したものは、結果として、N-置換基のサイズに依存して、より大きな空隙率を有する傾向もある。空隙率は分子量の小さな化合物（例えば、治療剤）のポリマーからの溶出速度に著しく影響を与えるので、空隙率に対するそのような制御は有利に用いることができる

50

。ここに記載のN-置換ポリマーは、限定はされないが医療機器を含む種々の装置を作るのに有用である。一部の態様において、先に参照として組み入れられた特許および特許出願に記載の一般型のポリマーおよびモノマーのN-置換されたものは、生体吸収性である。「生体吸収性」という用語は、ここで、(化学的に分解する酵素および/または水の作用を介して)生物分解するポリマーを示すために用いられ、分解生成物の少なくとも一部は、除去されおよび/または人体により吸収される。

【0047】

ここに記載のポリマーのN-置換は、アミド結合の窒素原子に限定されない。さらに、式(1)、式(1a)および/または式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーのRx位置以外の他の位置に、置換されていてもよい分岐または非分岐C₁-C₃₀アルキル基または置換されていてもよいC₆-C₃₀アリアルのような非水素結合性置換基を提供することも考えられる。例えば、式(1)および/または式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーのRy位置に、置換されていてもよい分岐または非分岐C₁-C₃₀アルキル基または置換されていてもよいC₆-C₃₀アリアルのような非水素結合性置換基を提供することも考えられる。

【0048】

ここに記載のポリマーは、臭素またはヨウ素のような重原子を含むことにより放射線不透過性にしてもよい。「放射線不透過性」という用語は、ここで、限定はされないがX-線検査、蛍光透視、他の放射線、MRI、電磁エネルギー、構造画像化(例えば、コンピューターまたはコンピューター化断層撮影)および機能的画像化(例えば、超音波検査)のような画像形成用生体内分析技術により見ることができる目的物または目的物を含む材料を示すために用いられる。「固有放射線不透過性」という用語は、ここで、医学的画像化技術(例えば、X-線および/または蛍光透視)によりポリマーを検出し易くするために共有またはイオン結合によりそこに結合される、臭素またはヨウ素のような重原子の数が充分多いことによって固有放射線不透過性であるポリマーを示すために用いられる。従って、この用語は、放射線不透過性がハロゲン化種あるいは金属およびその錯体のような他の放射線不透過剤の配合のみに起因する非ハロゲン化ポリマーは包含しない。

【0049】

本発明者らは、特定の操作理論により拘束されることを望まないが、本発明者らは、本発明の医療機器に関わる有利な組み合わせの特性が、それらから装置が作製される式(1)、(1a)および/または(XI)で示される少なくとも一つの繰り返し単位を含むポリマーの特定の特徴に、少なくとも部分的に起因すると考える。

【0050】

ここに記載のポリマーは、本発明の好ましい局面に従って、均質ポリマーとして、コポリマーとして、および/またはポリマーブレンドとして使用し得ると解される。従って、ここで、式(1)で示されるポリマーに言及する場合は、式(1)で示される繰り返し単位を含むポリマーに言及すると解され、ホモポリマー、コポリマーまたはブレンドであってよい。また、ここで、式(1a)で示されるポリマーに言及する場合は、式(1a)で示される繰り返し単位を含むポリマーに言及すると解され、ホモポリマー、コポリマーまたはブレンドであってよい。また、ここで、式(XI)で示されるポリマーに言及する場合は、式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーに言及すると解され、ホモポリマー、コポリマーまたはブレンドであってよい。

【0051】

「コーム様」ポリマーと呼ばれることもある側鎖結晶性(「SCC」)ポリマー(「SCCP」)が良く知られており、N.A. Plate and V. P. Shibaev, J. Polymer Sci.: Macromol. Rev. 8: 117-253 (1974)が参照され、その開示内容が本明細書において参照として組み入れられる。一つのタイプのSCCPは、本質的に放射線不透過性の側鎖結晶性ポリマー(「IRSCCP」)である。もう一つのタイプのSCCPは、重原子含有側鎖結晶性ポリマー(「HACSCCP」)である。ここで、SCCポリマーと言う場合、特記しない限り、IRSCCPおよびHACSCCPの両方を含むと解される。ここに記載のSCCポリマーは、重原子を含み、放射線不透過性

となり得る。また、ここに記載のSCCポリマーは、重原子を実質的に含まず、非放射線不透過性となり得る。

【 0 0 5 2 】

IRSCCPおよびHACSCCPは、その本質的放射線不透過性が顕著な利点を提供する医療用途を含む種々の用途で用いることができる。特定の態様において、IRSCCPおよびHACSCCPは、例えば重原子をSCCポリマーに結合させることによりおよび/または重原子を含むモノマーを重合することによりIRSCCPまたはHACSCCPを作ることにより、重原子を含むように修飾されたSCCポリマーであってよい。IRSCCPおよびHACSCCPは、種々の構造、例えば、ホモポリマー、コポリマー（例えば、ランダムコポリマー、交互コポリマー、ブロックコポリマー、グラフトコポリマー）、種々の立体規則性（例えば、ランダム、イソタクチック、アタクチック、シンジオタクチック）等を有してよい。IRSCCPまたはHACSCCPは、それぞれ、2以上のIRSCCPまたはHACSCCPの混合物またはブレンドであってよく、混合物またはブレンド中の個々のIRSCCPまたはHACSCCPのそれぞれが、異なる構造、分子量、融点等を有する。結晶性側鎖がそこに結合されるIRSCCPまたはHACSCCPのポリマー骨格または主鎖は、種々の状態に、例えば、直鎖、分岐、架橋、樹状、一本鎖、二本鎖等に構成してよい。医療用途用の好ましいIRSCCPまたはHACSCCPは、生体適合性および/または生体吸収性である。重原子を、IRSCCPまたはHACSCCPの主鎖および/または側鎖に結合させてよい。

10

【 0 0 5 3 】

SCCPの結晶性側鎖は、好ましくは、結晶性領域を形成するように互いに結晶化するように選択され、例えば、 $-(CH_2)_n-$ および/または $-((CH_2)_m-O-)_n-$ 基を含んでよい。側鎖は、好ましくは、結晶化を容易にするように直鎖状である。結晶性側鎖に $-(CH_2)_n-$ 基を含むSCCの場合、 n は好ましくは約6～約30の範囲、より好ましくは約20～約30の範囲である。結晶性側鎖に $-((CH_2)_m-O-)_n-$ 基を含むSCCの場合、 n は好ましくは約6～約30の範囲であり、 m は好ましくは約1～約8の範囲である。より好ましくは、 m および n は、 $-((CH_2)_m-O-)_n-$ 基が約6～約30個の炭素原子、さらにより好ましくは約20～約30個の炭素原子を含むように選択される。しかしながら、 m と n の両方が上限に限定されるのではなく、 m または n のいずれかが、40、50、60、70、80、90、100またはそれ以上を含む30を超える数値をとることができる。

20

【 0 0 5 4 】

側鎖の間の間隔、および側鎖の長さおよび種類は、好ましくは、得られるSCCPに所望の融点を与えるように選択される。例えば、医療用途（例えば、塞栓治療）の場合、側鎖の間の間隔、および側鎖の長さおよび種類は、好ましくは、SCCP（および/または、SCCPが混入される材料）に、約30(C～約80(Cの範囲の融点を与えるように選択される。側鎖の間の間隔が増すと、側鎖が結晶性になる傾向が低下し易い。同様に、側鎖の柔軟性が増すと、側鎖が結晶性になる傾向が低下し易い。一方、側鎖の長さが増すと、側鎖が結晶性になる傾向が低下し易い。多くの場合、結晶性側鎖の長さは、結晶性側鎖の間の平均間隔の約2倍～約10倍の範囲であってよい。

30

【 0 0 5 5 】

SCCポリマーとしては、例えば、所望の融点得られるようにアルキル基が十分に長い（例えば、炭素数が約6を超える）ように選択される以下のポリマーが挙げられ、HACSCCPの場合は、重原子、例えば、ポリマーを放射線不透過性にするのに十分に重い原子を含むように修飾される：すなわち、ポリ（1-アルキレン）、ポリ（アルキルアクリレート）、ポリ（アルキルメタクリレート）、ポリ（アルキルビニルエーテル）およびポリ（アルキルスチレン）が挙げられる。SCCポリマーの例としては、さらに、結晶性側鎖を含む（または含むように修飾された）以下の参考文献に開示されているポリマーが挙げられ、HACSCCPの場合は、重原子、例えば、ポリマーを放射線不透過性にするのに十分に重い原子を含む：すなわち、米国特許第4,638,045号、4,863,735号、5,198,507号、5,469,867号、5,912,225号および6,238,687号、並びに米国仮特許出願番号60/601,526（2004年8月13日出願）が挙げられ、それら全てがその全体として参照として、特にSCCポリマーおよびそ

40

50

の製造方法を記載する目的で組み入れられる。

【0056】

一つの態様において、SCCポリマー（または、SCCポリマーがその中に組み込まれる材料）に制御可能な融点を与えるように、側鎖が選択される。好ましい態様において、ポリマー塞栓治療生成物は、X-線のような技術により塞栓治療生成物が検出可能になるように構成されたSCCPを含む。含まれるSCCPの側鎖は、ポリマー塞栓治療生成物が、その生成物が意図する哺乳動物の体温より高い融点を有するように選択することができる。そのようなポリマー塞栓治療生成物は、例えば、融点を越えて加熱することにより、より流動性にし、それにより標的血管系への送達を容易にすることができ、標的血管系においてその生成物は冷却され固化して血管系を閉塞することができる。放射線不透過性および制御された融点を提供するために本質的放射線不透過性SCCPを用いることは、医療用途において特に有利であるが、当業者はさらなる用途も理解する。すなわち、SCCポリマーの使用に関する本明細書の種々の記載は医療用途への優先を示唆しているが、医療領域以外の種々の技術も、SCCポリマーの使用により有利となり得ることが理解される。

10

【0057】

さらに、一部の態様において、種々の医療機器を開発するために本SCCポリマーを使用することができる。例えば、予め作製された直ぐに在庫から取り出せる装置、迅速に試作される装置、コンピューター技術を用いるリアルタイム試作装置である。さらに、本ポリマーは、人体の非内腔または非空隙に直接送達することができる。種々の医療機器としては、血管および人体内腔用途用のステントおよびステントグラフト、再建骨および軟組織用途用のピン、ネジ、縫合糸、アンカーおよびプレート、軟骨置換が挙げられるが、これらに限定されない。SCCポリマーは、人体組織、例えば、皮下および筋肉内組織に直接配してよい。

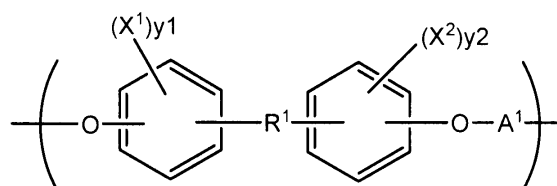
20

【0058】

一つの態様は、式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーを提供する：

【0059】

【化1】



(I)

30

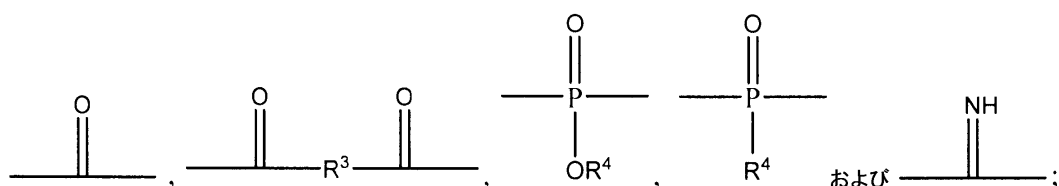
【0060】

(ここで、

式(I)におけるX¹およびX²は、各々独立して、BrおよびIからなる群より選択され、式(I)におけるy¹およびy²は、各々独立して、0または1~4の範囲の整数であり、式(I)におけるA¹は、

【0061】

【化2】



【0062】

からなる群より選択され、

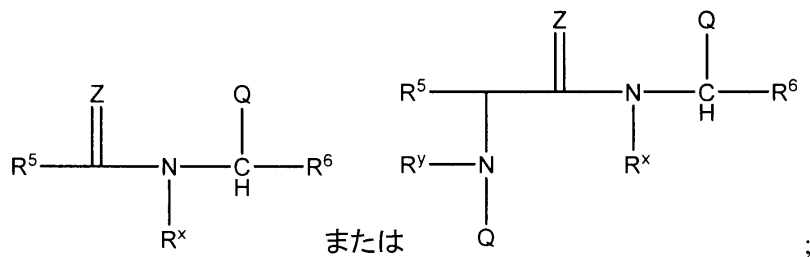
式(I)におけるR³は、C₁-C₃₀アルキル、C₁-C₃₀ヘテロアルキル、C₅-C₃₀アリール、C₆-C₃₀アルキルアリールおよびC₂-C₃₀ヘテロアリールからなる群より選択され、式(I)における

50

R^4 は、H、 C_1 - C_{30} アルキルおよび C_1 - C_{30} ヘテロアルキルからなる群より選択され、式(1)における R^1 は、

【0063】

【化3】



10

【0064】

であり、

式(1)におけるZは、OまたはSであり、式(1)における R^5 および R^6 は、各々独立して、-CH=CH-、-CHJ¹-CHJ²-および-(CH₂)_a-からなる群より選択され、式(1)におけるaは、0または1~8の範囲の整数であり、式(1)におけるJ¹およびJ²は、各々独立して、H、BrおよびIからなる群より選択され、式(1)におけるQは、約20個以上の炭素原子を含む基であり、式(1)における R^x は、置換されていてもよい分岐または非分岐 C_1 - C_{30} アルキルおよび置換されていてもよい C_6 - C_{30} アリールから選択され、および式(1)における R^y は、水素、置換されていてもよい分岐または非分岐 C_1 - C_{30} アルキルおよび置換されていてもよい C_6 - C_{30} アリールから選択される。)。

20

【0065】

一つの態様において、式(1)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、IRSCCPを含む。一つの態様において、式(1)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、HACSCCPを含む。一つの態様において、式(1)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、IRSCCPおよびHACSCCPの両方を含む。一つの態様において、式(1)における R^x はアルキル基である。一つの態様において、式(1)における R^x は分岐または非分岐 C_1 - C_6 アルキルである。一つの態様において、式(1)における R^x はメチルである。

【0066】

式(1)における X^1 および X^2 は、独立して任意のハロゲン原子に選択することができる。一つの態様において、式(1)における X^1 および X^2 はそれぞれIである。一つの態様において、式(1)における X^1 および X^2 はそれぞれBrである。

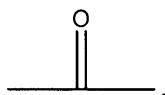
30

【0067】

一つの態様において、式(1)における A^1 は、

【0068】

【化4】



40

【0069】

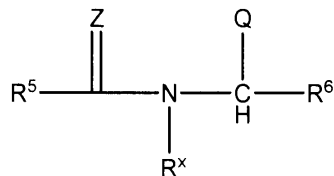
である。

【0070】

一つの態様において、式(1)における R^1 は、

【0071】

【化5】



【0072】

である。

【0073】

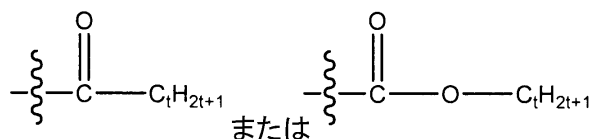
一つの態様において、式(1)におけるZはOである。一つの態様において、式(1)における R^5 および R^6 は、各々独立して、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ および $-(\text{CH}_2)_a-$ からなる群より選択される。

【0074】

一つの態様において、式(1)におけるQは、約20～約30個の炭素原子を含む。一つの態様において、式(1)におけるQは結晶性である。一つの態様において、式(1)におけるQは非結晶性である。一つの態様において、式(1)におけるQはエステル基を含む。一つの態様において、Qは

【0075】

【化6】



【0076】

(ここで、前記基中のtは、独立して、約1～約30の範囲の整数である。一つの態様において、前記基中のtは、独立して、約6～約30の範囲の整数である。一つの態様において、前記基中のtは、独立して、約20～約30の範囲の整数である。)

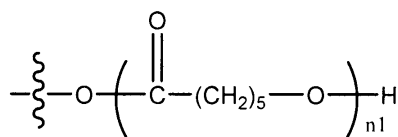
である。

【0077】

一つの態様において、式(1)におけるQは、式(VII)を含む基である。

【0078】

【化7】



(VII)

【0079】

(ここで、式(VII)における $n1$ は約1～約1000の範囲の整数である。一つの態様において、式(VII)における $n1$ は約1～約30の範囲の整数である。一つの態様において、式(VII)における $n1$ は約20～約30の範囲の整数である。一つの態様において、式(VII)における $n1$ は約30～約100の範囲の整数である。一つの態様において、式(VII)における $n1$ は約100～約500の範囲の整数である。一つの態様において、式(VII)における $n1$ は約500～約1000の範囲の整数である。)

【0080】

一つの態様において、式(1)における R^5 は $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-(\text{CH}_2)_a-$ であり、式(1)における R^6 は $-(\text{CH}_2)_a-$ であり、式(1)におけるQは約20～約30個の炭素原子を含むエステル基である。

【0081】

10

20

30

40

50

式(I)におけるQおよび/または R^4 は、結晶性側鎖を含んでよく、X、 J^1 および J^2 のそれぞれが重原子であってよく、yを、ポリマー中の重原子の数がポリマーを放射線不透過性にするのに充分であるように調節してよい、と解される。式(I)におけるQおよび R^4 は、各々独立して、 $-(CH_2)_{n1}$ -および $-((CH_2)_{m1}-O-)_{n1}$ (ここで、 $m1$ および $n1$ は、各々独立して、式(I)におけるQおよび/または R^4 が各々独立して約1~約30個の炭素原子、好ましくは約6~約30個の炭素原子、より好ましくは約20~約30個の炭素原子を含むように選択される。)からなる群より選択される単位を含んでよい。さらに、式(I)におけるQおよび R^4 は、エステルおよびアミドのような他の官能基、および/または、ヨウ素および臭素のような重原子を含んでよい。式(I)におけるQおよび R^4 の非限定的例としては、 $-C_{n1}H_{2n1+1}$ 、 $-CO_2-C_{n1}H_{2n1+1}$ 、 $-CONH-C_{n1}H_{2n1+1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-Br$ 、 $-(CH_2)_{n1}-I$ 、 $-CO_2-(CH_2)_{n1}-Br$ 、 $-CO_2-(CH_2)_{n1}-I$ 、 $-CONH-CO_2-(CH_2)_{n1}-Br$ および $-CONH-CO_2-(CH_2)_{n1}-I$ が挙げられる。一つの態様において、式(I)における R^5 は $-CH=CH-$ または $-(CH_2)_a-$ であり、式(I)における R^6 は $-(CH_2)_a-$ であり、式(I)におけるQは約10~約30個の炭素原子を含むエステル基である。

【0082】

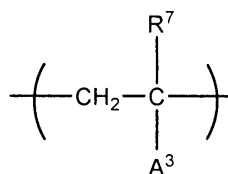
式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、任意の数の他の繰り返し単位と共重合させることができる。式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、コポリマー、例えば、さらに繰り返し $-R^2-A^2-$ 単位を含む式(I)で示されるポリマー (ここで、式(I)における R^2 は、 $-(CH_2)_{n2}$ -および $-((CH_2)_{m2}-O-)_{n2}$ からなる群より選択され、式(I)における $m2$ および $n2$ は、各々独立して、式(I)における R^2 が約1~約30個の炭素原子を含むように選択され、式(I)における A^2 は、前記式(I)における A^1 と同様に定義される。)であってよいと解される。

【0083】

一つの態様において、式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、さらに、式(II)で示される繰り返し単位を含む。

【0084】

【化8】



(II)

【0085】

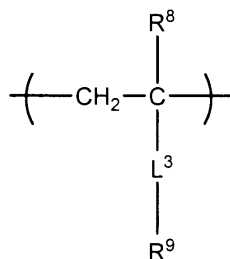
(ここで、式(II)における R^7 はHまたは CH_3 であり、式(II)における A^3 は、分子量が約500以下である化学的基であり、式(II)における A^3 は、ポリマーに結合した少なくとも一つの重原子を有する。)式(II)における A^3 の非限定的例としては、金属カルボキシレート (例えば、 $-CO_2Cs$)、金属スルホネート (例えば、 $-SO_4Ba$)、ハロゲン化アルキルエステル (例えば、 $-CO_2-(CH_2)_b-Br$)、ハロゲン化アルキルアミド (例えば、 $-CONH-(CH_2)_b-Br$)、およびハロゲン化芳香族 (例えば、 $-C_6H_4-I$) (ここで、bは約1~約4の範囲の整数である)が挙げられる。一つの態様において、式(II)における A^3 は、臭素およびヨウ素からなる群より選択される少なくとも一つのハロゲン原子を有する芳香族基を含む。もう一つの態様において、式(II)における A^3 は、式： $-L_1-(CH_2)_{n3}-L_2-Ar^1$ (L_1 および L_2 は、各々独立して、無(すなわち、存在しない)、エステル、エーテルまたはアミド基を表し、 $n3$ は0または約1~約30の範囲の整数であり、 Ar^1 は約2~約20個の炭素原子を含むハロゲン化芳香族基を含む)で示される化学的基を含む。式(II)で示される繰り返し単位を含むSCCPは、対応するモノマーの重合により、または、適当なポリマー前駆体の後反応(post-reaction)により形成することができる。式(II)で示される繰り返し単位を含むSCCPは、さらなる繰り返し単位を含むコポリマーであってよい。

【0086】

式(II)で示される繰り返し単位を含むSCCP中の側鎖 A^3 基は結晶性であってよい、および/または、式(II)で示される繰り返し単位を含むSCCPは、結晶性側鎖を含む第二の繰り返し単位をさらに含んでよい。結晶性側鎖を有する適切な第二の繰り返し単位としては、例えば、以下の単位が挙げられる：ポリ(1-アルケン)、ポリ(アルキルアクリレート)、ポリ(アルキルメタクリレート)、ポリ(アルキルビニルエーテル)およびポリ(アルキルスチレン)。前記例示的第二の繰り返し単位のアルキル基は、好ましくは、6個を超える炭素原子を含み、より好ましくは、約6～約30個の炭素原子を含む。例えば、一つの態様は、式(III)で示される第二の繰り返し単位である：

【0087】

【化9】



(III)

【0088】

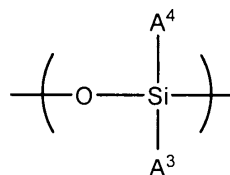
(ここで、式(III)における R^8 はHまたは CH_3 であり、式(III)における L^3 はエステルまたはアミド結合であり、式(III)における R^9 は $C_6 - C_{30}$ 炭化水素基を含む。)。式(II)で示される繰り返し単位および第二の繰り返し単位(例えば、式(III)で示される繰り返し単位)を含むSCCPは、対応するモノマーの共重合により、および/または、適当なポリマー前駆体の後反応により形成することができる。一つの態様において、式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、式(II)で示される繰り返し単位が存在しても存在しなくても、さらに、式(III)で示される繰り返し単位を含む。

【0089】

一つの態様において、式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、さらに、式(IV)で示される繰り返し単位を含む：

【0090】

【化10】



【0091】

(ここで、式(IV)における A^4 は、Hまたは約1個～約30個の炭素を含む化学基であり、式(IV)における A^3 は、分子量が約500以下である化学基であり、および式(IV)における A^3 は、ポリマーに結合している少なくとも一つの重原子を有する。)。式(IV)で示される繰り返し単位を含むSCCP中の側鎖 A^3 および/または A^4 基は結晶性であってよい、および/または、式(IV)で示される繰り返し単位を含むSCCPは、さらに、結晶性側鎖を含む第二の繰り返し単位を含んでよい。例えば、一つの態様は、式(V)で示される第二の繰り返し単位である：

【0092】

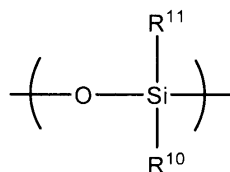
10

20

30

40

【化 1 1】



(V)

【0093】

(ここで、式(V)における R^{10} は、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{30}$ 炭化水素基を含み、式(V)における R^{11} は、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 炭化水素基を表す。)。一つの態様において、式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、式(VI)で示される繰り返し単位が存在しても存在しなくても、さらに、式(III)で示される繰り返し単位を含む。

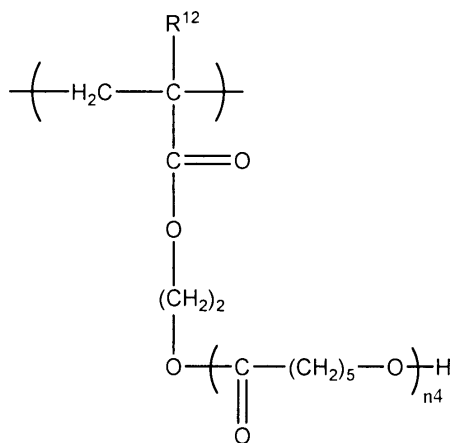
10

【0094】

一つの態様において、式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、さらに、式(VI)で示される繰り返し単位を含む：

【0095】

【化 1 2】



(VI)

20

30

【0096】

(ここで、式(VI)における R^{12} は、Hまたは CH_3 であり、式(VI)における $n4$ は、約1～約1000の範囲の整数である。)。一つの態様において、式(VI)における $n4$ は約1～約30の範囲の整数である。一つの態様において、式(VI)における $n4$ は約20～約30の範囲の整数である。一つの態様において、式(VI)における $n4$ は約30～約100の範囲の整数である。一つの態様において、式(VI)における $n4$ は約100～約500の範囲の整数である。一つの態様において、式(VI)における $n4$ は約500～約1000の範囲の整数である。

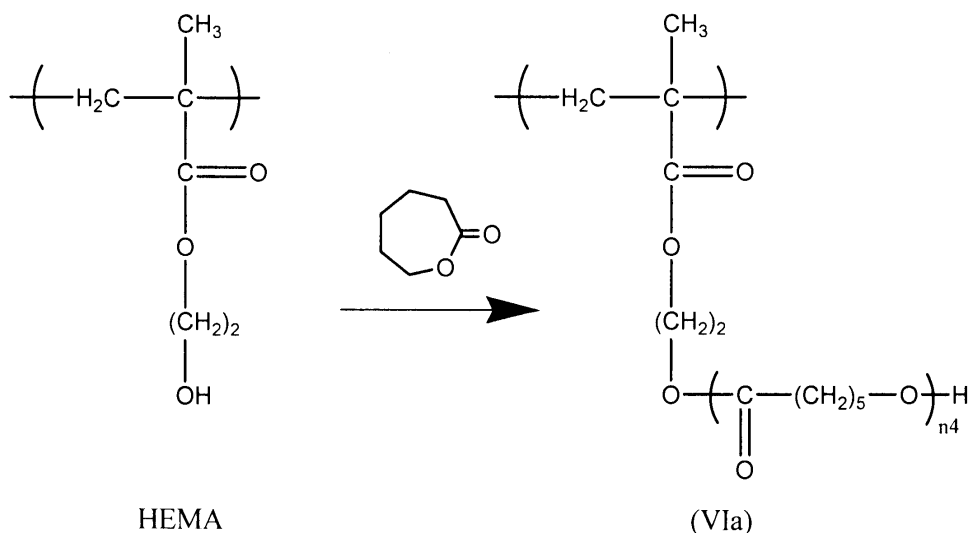
【0097】

式(VI)で示される繰り返し単位は種々の方法で形成することができる。例えば、以下のスキームAに示すように、繰り返しヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)単位を含む出発ポリマーを提供し、これら繰り返しヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)単位の少なくとも一部をカプロラクトンと反応させて、側鎖中に結晶性ポリ(カプロラクトン)(PCL)基を有する式(VIa)で示される繰り返し単位を形成することができる。

40

【0098】

【化 13】



スキーム A

【0099】

結晶性PCL基を形成するためのカプロラク톤の重合は、適切な触媒、例えば、オクタン酸錫を用いて行ってもよい。側鎖（およびSCCP）の融点は、PCL基の重合度（ n_4 ）を調節することにより、例えば、当業者に一般的に知られている方法で、重合中にHEMA繰り返し単位およびカプロラク톤モノマーの相対量を調節することにより制御してもよい。融点は、PCL基間のポリマー骨格に沿った間隔を調節することにより、例えば、出発ポリマー中のHEMA繰り返し単位の量を適切に選択することにより制御することもできる。一つの態様において、式(VI)における n_4 は、約2～約10の範囲の整数である。式(VI)で示される繰り返し単位を含むSCCPに、種々の方法で、重原子を含ませることができ、例えば、SCCPは、さらに、前述の式(II)で示される繰り返し単位を含んでよい。

【0100】

SCCポリマーは、前述したものに限定されず（例えば、式(I)～(VI)で示される繰り返し単位を含むSCCPに限定されない）、さらに、得られるポリマーを放射線不透過性にするために側鎖結晶性基および/または十分な重原子を含むように修飾された既知のポリマーを含む。当業者は、SCCPを種々の方法で調製することができること、例えば、SCCポリマーを製造するための既知の方法を修飾してそれにより重原子を得られるポリマーに組み込むための従来からの実験を用いることにより調製することができることを理解する。例えば、米国特許第5,469,867号に記載の本質的に放射線不透過性の側鎖結晶性ポリマーは、対応するモノマーを、重原子を含むモノマーと共重合させることにより調製することができる。米国特許第5,469,867号を、参照として、特にモノマー、ポリマーおよび重合方法を説明する目的で組み入れる。重原子を含む適切なモノマーの例が、Kruftらの「Studies On Radio-opaque Polymeric Biomaterials With Potential Applications To Endovascular Prostheses」Biomaterials 17 (1996) 1803-1812、およびJayakrishnanらの「Synthesis and Polymerization of Some Iodine-Containing Monomers for Biomedical Applications」J. Appl. Polym. Sci. 44 (1992) 743-748に開示されている。SCCPは後反応(post-reaction)により調製、例えば、米国特許第5,469,867号に記載のポリマーに重原子を結合させることにより調製することもできる。SCCPを作るために重原子で修飾することができるSCCポリマーの具体例としては、J. Poly. Sci. 10:3347 (1972); J. Poly. Sci. 10:1657 (1972); J. Poly. Sci. 9:3367 (1971); J. Poly. Sci. 9:3349 (1971); J. Poly. Sci. 9:1835 (1971); J.A.C.S. 76:6280 (1954); J. Poly. Sci. 7:3053 (1969); Polymer J. 17:991 (1985)に記載されているアクリレート、フルオロアクリレート、メタクリレートおよびビニルエステルポリマー；対応するアクリルアミド、置換アクリルアミドおよびマレイミドポリマー（J. Poly. Sci.: Poly. Physics Ed. 11:2197 (1980)）；J.

Poly. Sci.: Macromol. Rev. 8:1 17-253 (1974)および Macromolecules 13: 12 (1980)に記載のようなポリオレフィンポリマー ; Macromolecules 13:15 (1980)に記載のようなポリアルキルビニルエーテル、ポリアルキルエチレンオキシド ; Poly. Sci. USSR 21 :24 1, Macromolecules 18:2141に記載のようなアルキルホスファゼンポリマー、ポリアミノ酸 ; Macromolecules 12:94 (1979)に記載のようなポリイソシアネート ; アミンまたはアルコール含有モノマーを長鎖アルキルイソシアネート、ポリエステルおよびポリエーテルと反応させることにより得られるポリウレタン ; Macromolecules 19:611 (1986)に記載のようなポリシロキサンおよびポリシラン ; およびJ.A.C.S. 75:3326 (1953)およびJ. Poly. Sci. 60:19 (1962)に記載のようなp-アルキルスチレンポリマー、が挙げられる。前記SCCPポリマーは、種々の方法で重原子で修飾してSCCPを製造することができる。例えば、前記ポリマーを製造するために用いられるモノマーをヨウ素化および/または臭素化することにより、重原子を含むモノマーを調製することができる。これらの重原子含有モノマーを、次に、修飾されていないモノマーと共重合してSCCPを調製することができる。当業者は、従来の実験により、重原子含有モノマーおよび対応するSCCPを製造するための条件を認識することができる。

10

【 0 1 0 1 】

もう一つの態様において、SCCPは、側鎖結晶性ポリマーと重金属試薬とを、その側鎖結晶性ポリマーに複数の重原子を結合させるよう に選択された条件下に反応させることにより調製される。例えば、側鎖結晶性ポリマーを、臭素および/またはヨウ素を含む重金属試薬に晒すことができる。重金属試薬としては、例えば、臭素蒸気、ヨウ素蒸気、臭素溶液およびヨウ素溶液が挙げられる。側鎖結晶性ポリマーを、例えば、固体ポリマーを重金属試薬に晒すまたは混ぜることにより、および/または、側鎖結晶性ポリマーを溶媒に溶解または分散させ、重金属試薬と混ぜることにより、重金属試薬に晒すことができる。他の方法を用いることもできる。

20

【 0 1 0 2 】

SCCポリマーは、SCCポリマーに望まれる特性に依存して、種々の量の重原子および/または結晶性側鎖を含んでよい。結晶性側鎖の含量は、主鎖の結晶化を実質的に低減または防止するのに充分であることが好ましい。多くの場合、SCCポリマー中の結晶性側鎖の量は、ポリマー合計重量を基準にして約20重量% ~ 約80重量%の範囲であり、一部の場合には、同じ基準で約35重量% ~ 約65重量%である。SCCポリマー結晶性側鎖の長さは、好ましくは、結晶性側鎖間の平均距離の約2倍 ~ 約10倍の範囲である。SCCポリマーは、結晶性領域 (例えば、ポリマーの融点より低い温度で側鎖を結晶化することにより形成される) と非結晶性領域 (例えば、SCCポリマーの非結晶性部分により形成されるガラス質または弾性領域) とを含んでよい。一つの態様において、非結晶性領域は、哺乳動物の体温より高い、例えば、約37°Cより高いガラス転移温度を有し、もう一つの態様において、非結晶性領域は、哺乳動物の体温より低い、例えば、約37°Cより低いガラス転移温度を有する。特定のSCCポリマー中の重原子の量は、放射線不透過性の程度、および/または、望まれる材料 (機械的) 特性に基づいて選択することができる。例えば、医療用途において、SCCPは、好ましくは、SCCPの合計重量を基準に約1% ~ 約90%、より好ましくは約20% ~ 約50%の重原子を含む。一部の場合、SCCポリマーは、ポリマー材料に組み込まれる、および/または、以下に記載するような医療機器に形成される。SCCポリマーがHACSCCPおよび/またはIRSCCPである場合、HACSCCPおよび/またはIRSCCP中の重原子の量は、得られるポリマー材料および/または医療機器に所望の程度の放射線不透過性を与えるように調節することができる。

30

40

【 0 1 0 3 】

側鎖結晶性ポリマーに重原子を無差別に組み込むと、結晶性である側鎖の結晶化が中断または防止されることが多く、特に重原子取り込みの程度が高いと、側鎖が比較的短い、側鎖が比較的柔軟である、および/または、側鎖間の距離が比較的大きい。好ましくは、側鎖結晶性の崩壊を最少化または消滅させる方式で、重原子がSCCPに結合される。例えば、一つの態様において、重原子の少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約80%が、SCCP

50

の主鎖に結合される。もう一つの態様において、重原子の少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約80%が、SCCPの側鎖の末端に、例えば、結晶性側鎖の末端に、および/または、非結晶性側鎖に結合される。もう一つの態様において、重原子の少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約80%が、SCCPの主鎖または側鎖（結晶性および/または非結晶性）に結合される。もう一つの態様において、SCCPは、結晶性ブロックとアモルファスブロックとを含むブロックコポリマーであり、重原子の少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約80%が、アモルファスブロックに結合される。

【0104】

SCCポリマーの分子量は、ポリマーの意図する用途を考慮して選択してもよい。例えば、一部の医療用途、例えば、塞栓治療用途において、SCCポリマーが、ポリマーの融点より高い温度で流動すると共に、ポリマーの融点より低い温度で固体を形成することが望ましい。溶融SCCポリマーの粘度は、通常、ポリマーの分子量が大きくなるとともに増加し、すなわち、特定のSCCポリマーの分子量は、好ましくは、所望の溶融ポリマー粘度を提供するように選択される。例えば、塞栓治療生成物で用いられるSCCポリマーの適切な分子量範囲は、約2000～約250000の範囲、好ましくは約5000～約150000の範囲である。分子量は、光散乱検出を用いる高圧サイズ排除クロマトグラフィーにより決められる重量平均である。

【0105】

一部の場合には、SCCポリマーを第二の材料（例えば、第二のポリマー）と混合またはブレンドしてポリマー材料を形成することが望ましく、これを、その後、意図する用途で用いることができる。例えば、一つの態様は、SCCポリマー（例えば、HACSCCP、IRSCCP、または両者）と第二のポリマーを含むポリマー材料を提供する。好ましくは、第二のポリマーは、生体適合性および/または生体吸収性である。ポリマー材料を形成するためにSCCポリマーと混合またはブレンドするのに適した第二のポリマーとしては、例えば、米国特許第5,469,867号に開示されている本質的に放射線不透過性ではないポリマー、および2004年8月13日に出願された米国仮特許出願番号60/601,526に記載されている放射線不透過性ポリマーが挙げられ、両文献が参照として取り入れられる。意図する用途に依存して、ポリマー材料中のSCCポリマーと第二のポリマーの相対的量は、広範囲に変化し得る。例えば、一つの態様において、ポリマー材料は、合計重量に基づく重量基準で、約1%～約100%のSCCポリマーと、約99%までの第二のポリマーを含む。ポリマー材料はSCCポリマーのみからなってもよい。ここで用いられる「ポリマー材料」という用語はSCCポリマーを含むと解される。前述のように、SCCポリマーそのものは、それぞれが、例えば、異なる分子量、構造および/または融点を有する2以上の個々のSCCポリマーの混合物またはブレンドであり得る。

【0106】

SCCポリマーを含むポリマー材料は、種々の構造または予め形作られた形状、例えば、棒、粒子またはシートに形成することができる。棒は、直線、コイル、中空、長物（例えば、紐または糸）であってよく、種々の断面形状、例えば、実質的に円、実質的に楕円、実質的に三角、実質的に四角、不規則形状などを有してよい。粒子は球状粒子、幾何学的不均一粒子（例えば、フレークまたはチップ）、多孔質粒子、中空粒子、固体粒子などであってよい。粒子は、好ましくは、約10 μ ～約5000 μ の排除的直径を有する。

【0107】

ポリマー材料の構造は、意図する用途、輸送抑制、加工抑制などのような種々の因子に依存する。例えば、一つの態様は、ポリマー材料を含む医療機器を提供する。ポリマー材料は、SCCポリマーを含んでよい。SCCポリマーを含んでよい医療機器の非限定的例としては、例えば、ステント（例えば、拡張型ステント）、ステントグラフト、環状形成リング、血管グラフト、縫合糸、血管カフ、中隔欠損補修装置、心臓弁、心臓弁構成要素、心臓弁補修装置、閉鎖装置、血管系および結合組織増殖の誘発装置、カテーテル（例えば、ステントを送達するように構成されたバルーンカテーテル）および/または組織を加工したインプラントが挙げられる。種々の医療機器の態様を以下に詳細に記載する。医療機器は

、SCCポリマーのみからなるポリマー材料のみからなっており、と解される。例えば、一つの態様において、医療機器は、哺乳動物の体腔に送達可能（例えば、注射、カテーテル、物理的挿入、注入、加熱ロッド、スプレーおよび/または噴出による）であるように構成される。そのような装置は、例えば、SCCPを含むポリマー材料から主に形成される塞栓治療生成物であってよい。すなわち、以下の特定の記載は医療機器に対するものであるが、そのような記載は、特記しない限り、ポリマー材料およびSCCポリマーにも適用されると解される。同様に、ポリマー材料のおよびSCCポリマーのここでの記載は、特記しない限り、医療機器にも適用される。

【0108】

式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)で示される繰り返し単位および/または他の一般的に知られている繰り返し単位の任意の組み合わせと共重合することができる。

【0109】

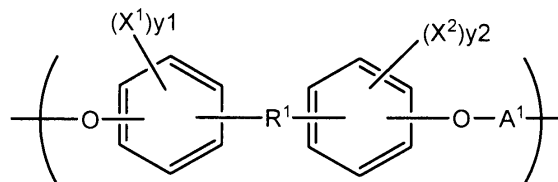
式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造する方法が、ここで提供される。一つの態様において、ポリマーを製造する方法は、対応するモノマーの合成中にN-置換基を結合させることを含む。一つの態様において、ポリマーを製造する方法は、対応するモノマーの重合中にN-置換基を結合させることを含む。一つの態様において、ポリマーを製造する方法は、対応するモノマーの重合後にN-置換基を結合させることを含む。式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造する方法を、さらに、以下に詳細に説明する。

【0110】

一つの態様は、式(Ia)で示される一または二以上の繰り返し単位を含む本質的に放射線不透過性で、生体適合性で、生体吸収性のポリマーを提供する。

【0111】

【化14】



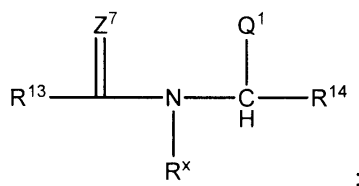
(Ia)

【0112】

（ここで、式(Ia)におけるX¹およびX²は、各々独立して、BrおよびIからなる群より選択され、式(Ia)におけるy¹およびy²は、各々独立して、0または1～4の範囲の整数、但し、式(Ia)におけるy¹とy²との合計は少なくとも1であり、式(Ia)におけるR¹は、

【0113】

【化15】



【0114】

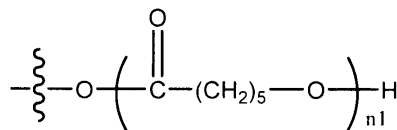
であり、

式(Ia)におけるRˣは、置換されていてもよい分岐または非分岐C₁-C₃₀アルキルおよび置換されていてもよいC₆-C₃₀アリールから選択され、式(Ia)におけるR¹³およびR¹⁴は、各々独立して、-CH=CH-、-(CH₂)꜀-、-(CHJ¹)-、-CHJ²-CHJ³-、-CH=CH-(CHJ¹)-および-(CH₂)꜀-(CHJ¹)-からなる群より選択され、式(Ia)における꜀は、0または1～8の範囲の整数であり

、式(1a)における J^1 、 J^2 および J^3 は、各々独立して、H、Br、I、 $-\text{NH}-Q^2$ および $-\text{C}(=\text{Z}^8)-\text{OQ}^3$ からなる群より選択され、式(1a)における Q^1 、 Q^2 および Q^3 は、各々独立して、H、約1個～約30個の炭素を含む基、または式(VIIa)：

【0115】

【化16】



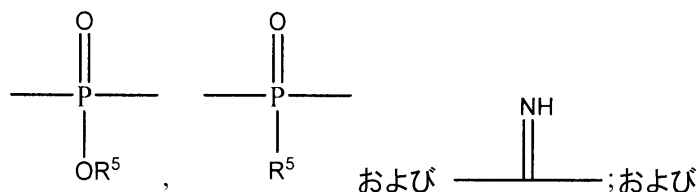
10

【0116】

(ここで、式(VIIa)における $n1$ は、約1～約1000の範囲の整数である)を含む基であり、式(1a)における Z^7 および Z^8 は、各々独立して、OまたはSであり、式(1a)における A^1 は、

【0117】

【化17】



20

【0118】

からなる群より選択され、

および

式(1a)における R^5 は、H、 C_1-C_{30} アルキルおよび C_1-C_{30} ヘテロアルキルからなる群より選択される。)。

【0119】

一部の態様において、式(1a)で示される繰り返し単位を含むポリマー上の X^1 および X^2 基は、ヨウ素である。本発明の他の局面において、ポリマーは、天然産ではない骨格を含む。その代わりにおよび/またはそれに加えて、ポリマーは、少なくとも一つのアミノ酸誘導体を含む骨格を含んでよい。

30

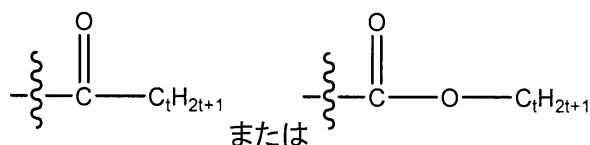
【0120】

一つの態様において、式(1a)における R^x は分岐または非分岐 C_1-C_6 アルキルである。一つの態様において、式(1a)における R^x はメチルである。一つの態様において、式(1a)における Q^1 、 Q^2 および/または Q^3 は、各々独立して、Hまたは約1個～約30個の炭素を含む非結晶性基である。一つの態様において、式(1a)における Q^1 、 Q^2 および/または Q^3 は、約20～約30個の炭素を含む基である。一つの態様において、式(1a)における Q^1 、 Q^2 および/または Q^3 は、エステル基を含む。一つの態様において、式(1a)における Q^1 、 Q^2 および/または Q^3 は、下記基である。

40

【0121】

【化18】



【0122】

(ここで、前記基における t は、独立して、約1～約30の範囲の整数である。)。一つの態様において、前記基における t は、独立して、約6～約30の範囲の整数である。一つの態様において、前記基における t は、独立して、約20～約30の範囲の整数である。

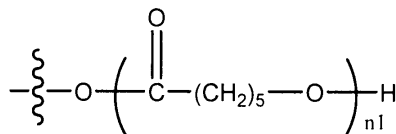
50

【 0 1 2 3 】

一つの態様において、式(Ⅰa)における Q^1 、 Q^2 および Q^3 は、式(VIIa)を含む基である。

【 0 1 2 4 】

【 化 1 9 】



(VIIa)

10

【 0 1 2 5 】

(ここで、式(VIIa)における $n1$ は約1～約1000の範囲の整数である。)。一つの態様において、式(VIIa)における $n1$ は約1～約30の範囲の整数である。一つの態様において、式(VIIa)における $n1$ は約20～約30の範囲の整数である。一つの態様において、式(VIIa)における $n1$ は約30～約100の範囲の整数である。一つの態様において、式(VIIa)における $n1$ は約100～約500の範囲の整数である。一つの態様において、式(VIIa)における $n1$ は約500～約1000の範囲の整数である。

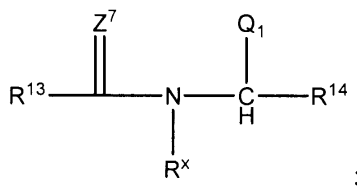
【 0 1 2 6 】

一つの態様において、式(Ⅰa)における X^1 および X^2 は、それぞれIであり、式(Ⅰa)における R^1 は

20

【 0 1 2 7 】

【 化 2 0 】



【 0 1 2 8 】

であり、

30

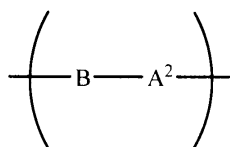
式(Ⅰa)における Z^7 は0であり、式(Ⅰa)における R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ および $-(\text{CH}_2)_c-$ からなる群より選択される。

【 0 1 2 9 】

式(Ⅰa)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、任意の数の他の繰り返し単位と共重合することができる。一つの態様において、式(Ⅰa)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、さらに、式(Ⅱa)で示される繰り返し単位を含む。

【 0 1 3 0 】

【 化 2 1 】



(IIa)

40

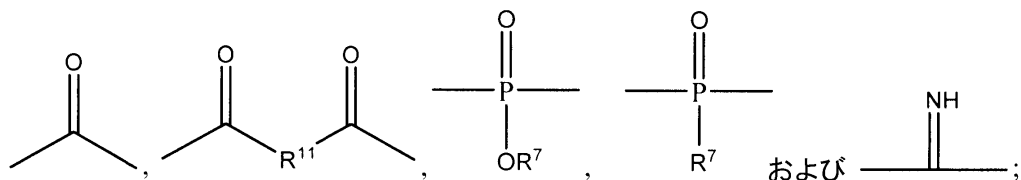
【 0 1 3 1 】

(ここで、式(IIa)における B は $-\text{O}-((\text{CHR}^6)_p-\text{O})_q-$ であり、式(IIa)における R^6 は H または $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり、式(IIa)における p および q は、各々独立して、約1～約100の範囲の整数であり、式(IIa)における A^2 は、

【 0 1 3 2 】

50

【化 2 2】



【 0 1 3 3】

からなる群より選択され、

式(IIa)における R^7 はHまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 炭化水素であり、式(IIa)における R^{11} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ アリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{30}$ アルキルアリールおよび $\text{C}_2 \sim \text{C}_{30}$ ヘテロアリールからなる群より選択される。

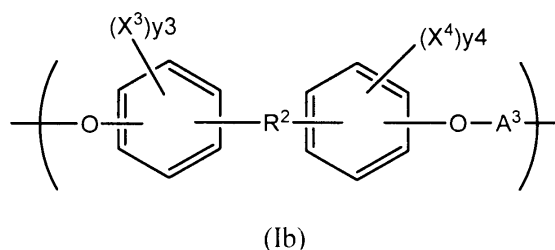
10

【 0 1 3 4】

一つの態様において、式(Ia)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、さらに、式(Ib)で示される一または二以上の繰り返し単位を含む。

【 0 1 3 5】

【化 2 3】



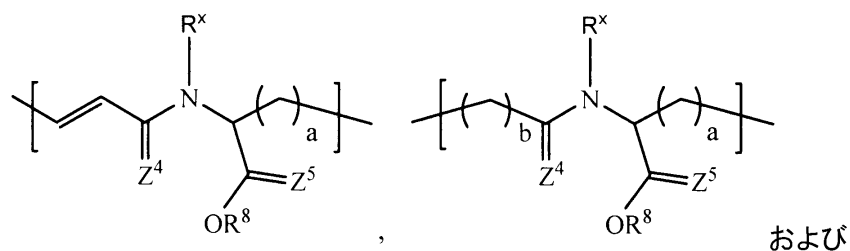
20

【 0 1 3 6】

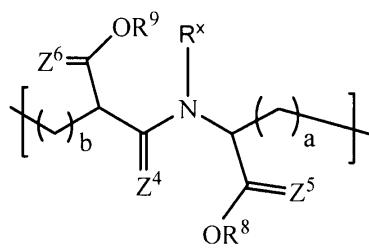
(ここで、式(Ib)における X^3 および X^4 は、各々独立して、BrおよびIからなる群より選択され、式(Ib)における y_3 および y_4 は、各々独立して、0または1~4の範囲の整数であり、式(Ib)における R^2 は、

【 0 1 3 7】

【化 2 4】



30



40

【 0 1 3 8】

からなる群より選択され、

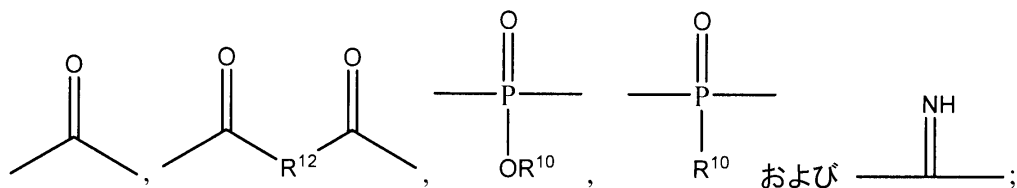
式(Ib)における R^x は、置換されていてもよい分岐または非分岐 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ アルキルおよび置換されていてもよい $\text{C}_6 \sim \text{C}_{30}$ アリールから選択され、式(Ib)における R^8 および R^9 は、各々独立して、Hまたは非結晶性 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 炭化水素であり、式(Ib)における Z^4 、 Z^5 および Z^6 は

50

、各々独立して、0またはSであり、式(1b)におけるaおよびbは、各々独立して、1~8の範囲の整数であり、式(1b)におけるA³は、

【0139】

【化25】



10

【0140】

からなる群より選択され、

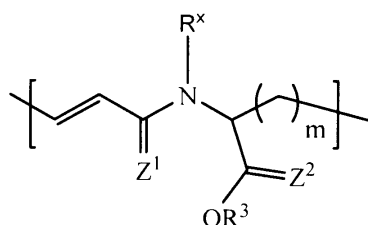
式(1b)におけるR¹⁰は、H、C₁~C₃₀アルキルおよびC₁~C₃₀ヘテロアルキルからなる群より選択され、式(1b)におけるR¹²は、C₁~C₃₀アルキル、C₁~C₃₀ヘテロアルキル、C₅~C₃₀アリール、C₆~C₃₀アルキルアリールおよびC₂~C₃₀ヘテロアリールからなる群より選択され。

【0141】

一つの態様において、式(1a)におけるR¹は、下記基である。

【0142】

【化26】



20

【0143】

(ここで、式(1a)におけるR^xは、置換されていてもよい分岐または非分岐C₁~C₃₀アルキルおよび置換されていてもよいC₆~C₃₀アリールから選択され、式(1a)におけるR³はHまたは非結晶性C₁~C₂₉炭化水素であり、式(1a)におけるZ¹およびZ²は、各々独立して、0またはSであり、式(1a)におけるmは、1~8の範囲の整数である。)。

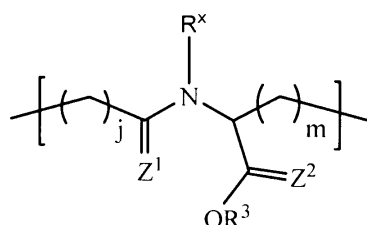
30

【0144】

一つの態様において、式(1a)におけるR¹は、下記基である。

【0145】

【化27】



40

【0146】

(ここで、式(1a)におけるR^xは、置換されていてもよい分岐または非分岐C₁~C₃₀アルキルおよび置換されていてもよいC₆~C₃₀アリールから選択され、式(1a)におけるR³はHまたは非結晶性C₁~C₂₉炭化水素であり、式(1a)におけるZ¹およびZ²は、各々独立して、0またはSであり、式(1a)におけるjおよびmは、各々独立して、1~8の範囲の整数である。)。

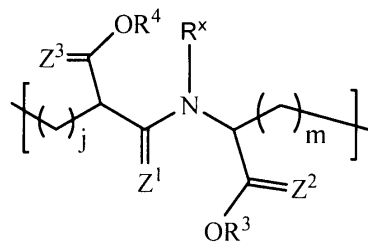
【0147】

一つの態様において、式(1a)におけるR¹は、下記基である。

50

【 0 1 4 8 】

【 化 2 8 】



【 0 1 4 9 】

(ここで、式(1a)における R^x は、置換されていてもよい分岐または非分岐 $C_1 \sim C_{30}$ アルキルおよび置換されていてもよい $C_6 \sim C_{30}$ アリールから選択され、式(1a)における R^3 および R^4 は、各々独立して、Hまたは非結晶性 $C_1 \sim C_{29}$ 炭化水素であり、式(1a)における Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、各々独立して、OまたはSであり、式(1a)におけるjおよびmは、各々独立して、1～8の範囲の整数である。)。

【 0 1 5 0 】

式(1a)で示される繰り返し単位を含む好ましいポリマーは、ステントを含む医療機器の作製におけるそれらの使用に調和する所望の物理機械的および物理化学的特性を示す、ジカルボン酸、デスアミノチロシル-チロシンのハロゲン化(例えば、ヨウ素化または臭素化)誘導体、およびポリ(アルキレングリコール)から選択される構造単位の誘導体の組み合わせを含む。例えば、本発明の好ましい態様に従って記載されるステントは、(a)従来のX-線蛍光透視により見えるように充分放射線不透過性であり、(b)動脈または周囲組織内における医療的半径方向圧縮水準を支持するのに充分な強度を有する、および/または(c)ステントの異なる時間の存在を必要とする用途の範囲の必要性に、または治療剤の溶出に対応するように調製することができ所望の吸収プロフィールを有する。

【 0 1 5 1 】

本発明者らは特定の操作理論によりまたは操作理論に拘泥することを望まないが、本発明者らは、本発明の医療機器に関わる特性の有益な組み合わせは、それから装置が作られる式(1a)で示されるポリマーの特定の特徵に少なくとも部分的に起因すると考える。

【 0 1 5 2 】

ここに記載のポリマーを、本発明の好ましい局面に従って、均質(homogeneous)ポリマーとして、コポリマーとして、および/またはポリマーブレンドとして用いることができると解される。従って、本明細書で式(1a)で示されるポリマーに言及した場合、ホモポリマー、コポリマーまたはブレンドであってよい式(1a)で示される繰り返し単位を含むポリマーを意味すると解される。

【 0 1 5 3 】

本発明の好ましい態様に従って開示された生体吸収性で本質的に放射線不透過性のステントは、例えば、カテーテルを通した送達を通常含む従来の用途におけるように一時的に血管を治療するために用いることができる。

【 0 1 5 4 】

出願人は、生体適合性で生体吸収性で本質的に放射線不透過性のポリマーを、広範囲のアリールを含む生体適合性で生体吸収性のポリマーから製造し得ることを発見した。例えば、以下の表に記載の生体適合性で生体吸収性のポリマーの全てにおいて、本明細書に提供された開示を考慮して、過度の実験を行うことなく当業者により容易に用いられ得る良く知られた技術によりハロゲン化、特に臭素化およびヨウ素化することにより、芳香族環に放射線不透過性を導入することができる。米国特許第6,475,477は、このようにして製造される広範囲の本質的に放射線不透過性で生体適合性で生体吸収性のポリマーを開示している。同様に、例えば、それらからポリマーが作られるモノマーのハロゲン化により、および/または、ポリマーそのもののハロゲン化により、表1の他のポリマーに放射線不透過性を与えることができる。表1に列挙された特許の各々の全ての開示内容が、参

10

20

30

40

50

照として、および特に、種々のポリマーが製造される方法を記載する目的で組み入れられる。

【 0 1 5 5 】

【 表 1 】

表 1

米国特許	特許名称	教示内容
4,863,735	アジュバント活性を用いる生物分解性ポリマー薬剤送達システム (Biodegradable polymeric drug delivery system with adjuvant activity)	ポリ (イミノカーボネート) 合成
4,980,499	ポリイミノカーボネート合成 (Polyiminocarbonate synthesis)	ポリイミノカーボネート合成
6,238,687	生物分解性ポリマー、組成物、製品および、それらを製造および用いる方法 (Biodegradable polymers, compositions, articles and methods for making and using the same)	ポリマー骨格中に、リンとデスアミノチロシル L-チロシンの結合を調製する方法
5,912,225	生物分解性ポリ (ホスホエステル・コ・デスアミノチロシル L-チロシンエステル) 化合物、組成物、物品および、それらを製造および用いる方法 (Biodegradable poly(phosphoester-co-desaminotyrosyl L-tyrosine ester) compounds, compositions, articles and methods for making and using the same)	リンとデスアミノチロシル L-チロシンの結合を含むポリマーを調製する方法
4,638,045	非ペプチドポリアミノ酸生体分解性ポリマー (Non-peptide polyamino acid bioerodible polymers)	2 または 3 個のアミノ酸の複数のモノマー単位を有するポリマー

10

20

【 0 1 5 6 】

表 1 からの前記ポリマーの種々のハロゲン化組成物は、一般的に、式 (Ia) により、および本明細書に記載の他の式により表すことができる。式 (Ia) の繰り返し単位を含むポリマーについてここで記載された組成物の範囲は、表 1 に記載のものを超える。従って、本質的に放射線不透過性で生体適合性で生体吸収性のポリマーの好ましい例は、式 (Ia) で示される繰り返し単位を含むポリマーであり、式 (Ib) および / または式 (IIa) で示される繰り返し単位をさらに含むポリマーを包含する。

30

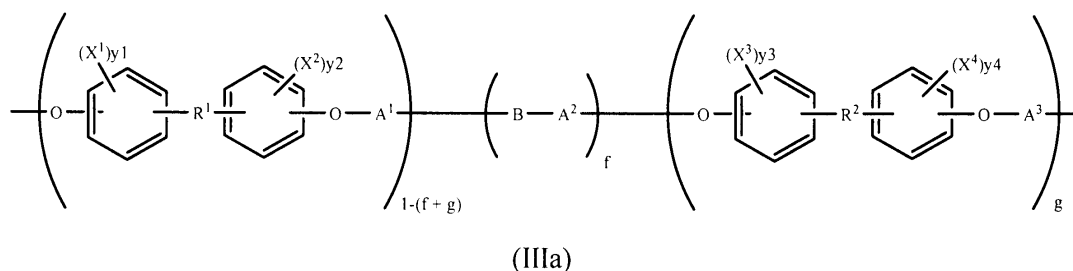
【 0 1 5 7 】

本発明の一つの好ましい態様によれば、均質ポリマー、コポリマーおよびそれらのブレンドを含む、本質的に放射線不透過性で生体適合性で生体吸収性のポリマーを含む医療機器が開示され、このポリマーは、式 (IIIa) で示される一または二以上の繰り返し単位を含む：

40

【 0 1 5 8 】

【 化 2 9 】



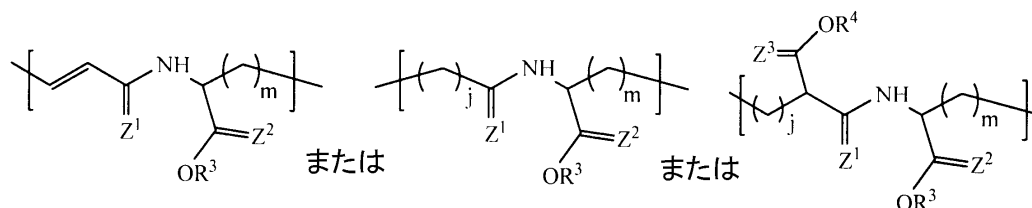
50

【 0 1 5 9 】

(ここで、式(IIIa)における X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、各々独立して、IまたはBrであり、式(IIIa)における y^1 、 y^2 、 y^3 および y^4 は、各々独立して、0、1、2、3または4であり、式(IIIa)におけるfおよびgは、0～1の範囲、但し、(IIIa)におけるfとgとの合計は1未満であり、 R^1 および R^2 は、独立して下式であり：

【 0 1 6 0 】

【 化 3 0 】



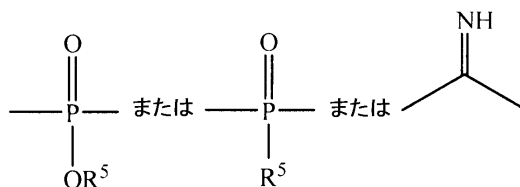
10

【 0 1 6 1 】

(ここで、式(IIIa)における R^3 および R^4 は、各々独立してHまたは非結晶性 $C_1 \sim C_{30}$ 炭化水素であり、式(IIIa)におけるjおよびmは、独立して、1～8の整数であり、式(IIIa)における Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、各々独立して、0またはSであり、式(IIIa)における A^1 は下記式あり：

【 0 1 6 2 】

【 化 3 1 】



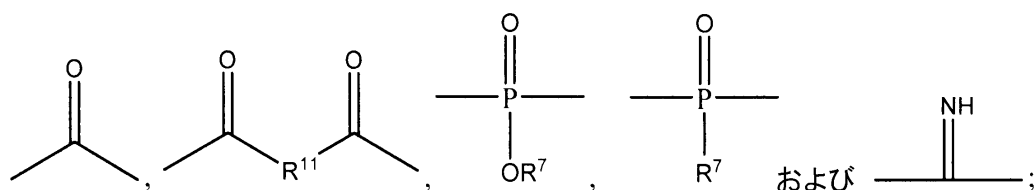
20

【 0 1 6 3 】

(ここで、式(IIIa)における R^5 は、Hまたは $C_1 \sim C_{30}$ 炭化水素であり、式(IIIa)における A^2 および A^3 は、各々独立して、下記基からなる群より選択され：

【 0 1 6 4 】

【 化 3 2 】



30

【 0 1 6 5 】

(ここで、式(IIIa)における R^7 は、Hまたは $C_1 \sim C_{30}$ 炭化水素であり、式(IIIa)における R^1 は、 $C_1 \sim C_{30}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{30}$ ヘテロアルキル、 $C_5 \sim C_{30}$ アリアル、 $C_6 \sim C_{30}$ アルキルアリアルおよび $C_2 \sim C_{30}$ ヘテロアリアルからなる群より選択され、式(IIIa)におけるBは、 $-O-(CHR^6)_p-O-$ であり、式(IIIa)における R^6 は、Hまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、式(IIIa)におけるpおよびqは、各々独立して、約1～約100の範囲の整数である。))))。

40

【 0 1 6 6 】

好ましくは、式(IIIa)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 y^1 、 y^2 、 y^3 および y^4 は、ポリマーを放射線不透過性にするのに効果的な量で X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 が存在するように選択される。例えば、一つの態様において、式(IIIa)における y^1 、 y^2 、 y^3 および y^4 の合計は少なくとも1である。もう一つの態様において、式(IIIa)におけるBは、脂肪族直鎖状または分岐ジオールまたはポリ(アルキレングリコール)単位である。式(IIIa)で示される繰り返し単位は、前述のような式(Ia)、(Ha)および(Ib)で示される繰り返し単位を含むと解される。すな

50

わち、式(IIIa)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、式(1a)で示される繰り返し単位を含むポリマーの一例である。

【0167】

芳香族環のハロゲン化は、以下の実施例に記載のように達成、および米国特許第6,475,477号に記載のような従来法により達成することができ、この文献をその全体として、参照としておよび特に、モノマーをハロゲン化する方法を説明する目的で本明細書に組み入れる。好ましいポリマーは、ポリマーを放射線不透過性にするために十分にハロゲン化され、例えば、式(1a)における y^1 および y^2 は、独立して0、1、2、3または4である。芳香族環のハロゲン化が好ましい。一つの態様において、 y^1 および y^2 の合計は少なくとも1である。ポリマー中の種々の他の基もハロゲン化してよい。

10

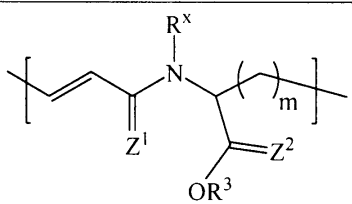
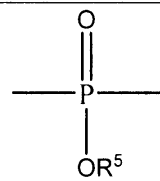
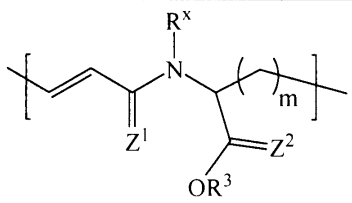
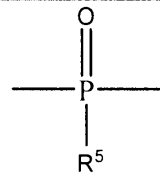
【0168】

式(1a)で表される繰り返し単位を含む広範囲のハロゲン化ポリマーにおいて、表2に示す R^1 および A^1 基を有するポリマーが好ましい。

【0169】

【表2 - 1】

表2

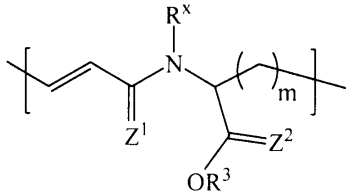
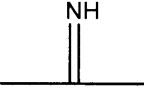
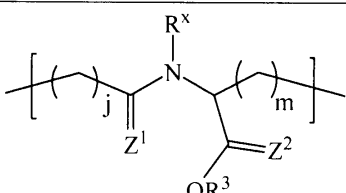
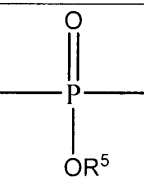
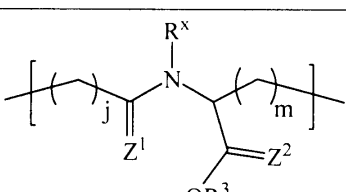
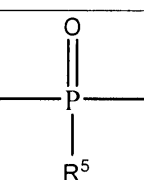
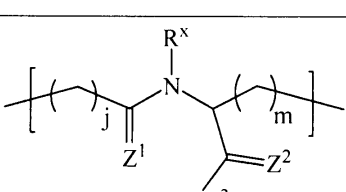
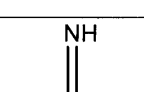
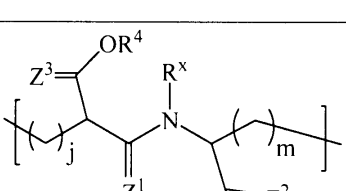
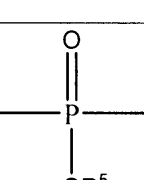
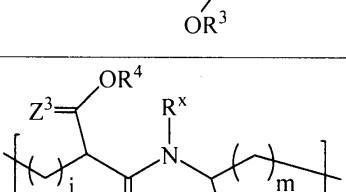
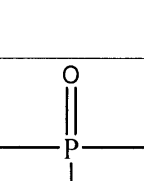
No.	R^1	A^1
1		
2		

20

30

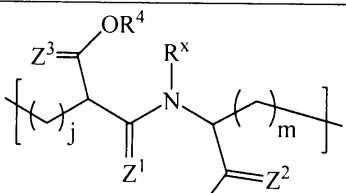
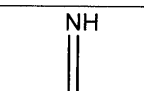
【0170】

【表 2 - 2】

3		
4		
5		
6		
7		
8		

【 0 1 7 1 】

【表 2 - 3】

9		
---	-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

【 0 1 7 2 】

本発明の一つの局面によれば、式(1a)で示される一または二以上の繰り返し単位を含む

10

20

30

40

50

ハロゲン置換ポリマーが提供される。ここに開示のハロゲン化モノマーの組成物も、本発明の好ましい態様に含まれる。特定の態様において、式(1a)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、結晶性基を含まない、例えば、結晶性側鎖を含まない。例えば、前述の特定の態様において、式(1a)における R^1 の式中の Q^1 、 Q^2 および Q^3 は、各々独立して、Hまたは約1～約30個の炭素を含む非結晶性基である。前述した他の態様において、式(1a)における R^3 、 R^4 、 R^8 および/または R^9 は、各々独立して、Hまたは非結晶性 $C_1 \sim C_{30}$ 炭化水素である。側鎖の結晶化は、側鎖の長さ、側鎖の種類、および側鎖間の間隔を制御することにより最小化または防ぐことができる。側鎖間の間隔が大きくなると、側鎖が結晶性になる傾向が低下する。同様に、側鎖の柔軟性が増すと、側鎖が結晶性になる傾向が低下する。側鎖の長さが大きくなると、側鎖が結晶性になる傾向が低下する。すなわち、式(1a)で示される繰り返し単位を含むポリマーの特定の態様は、側鎖結晶性ポリマーを含まない。

10

【0173】

モノマーおよびポリマーの合成：

本明細書に記載のポリマー（例えば、式(1a)で示される繰り返し単位を含むポリマーを含む）は、当該分野で知られている種々の従来からの反応により合成することができる。例えば、合成スキーム1～3は、式(1a)のポリマーの製造に有用なハロゲン化フェノール性モノマーの調製を説明している。以下の合成スキームは、アミド窒素のN-置換、例えばアルキル化またはアリール化の前に、式(1a)で示される繰り返し単位を含むポリマーを形成する反応スキームを説明している。本明細書の開示に誘導された当業者は、合成スキーム8～10に示すように、アミド基の窒素原子が置換された後の操作にこれらの合成スキームを容易に適合させ得ることを理解する。

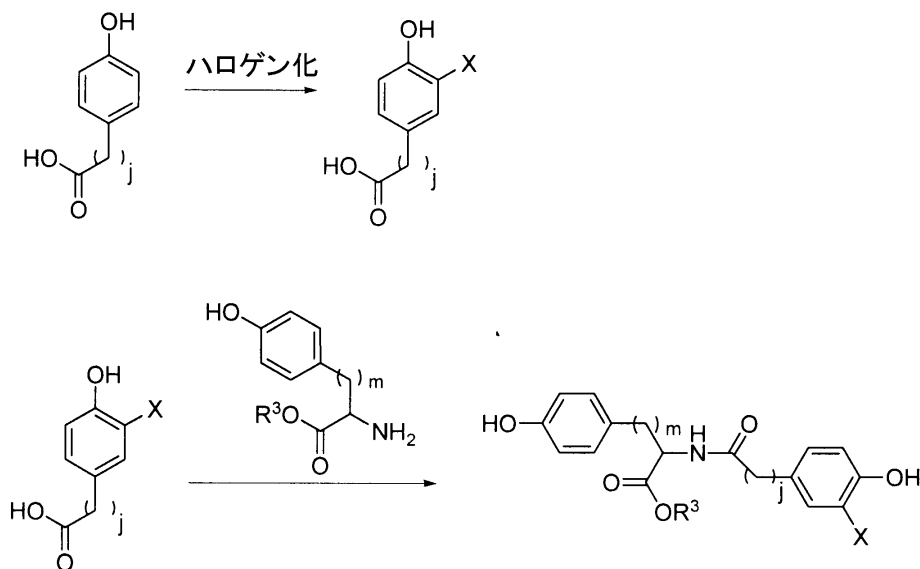
20

【0174】

合成スキーム1

【0175】

【化33】



30

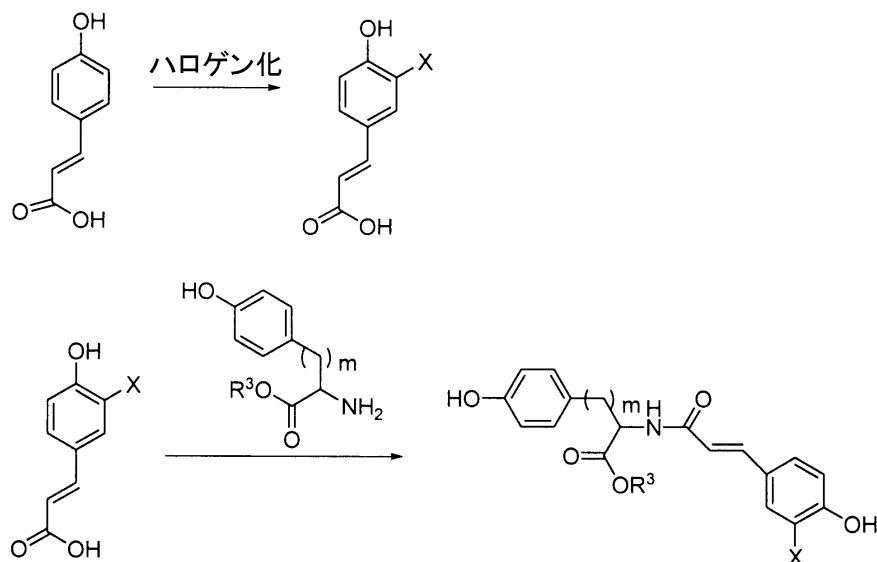
40

【0176】

合成スキーム2

【0177】

【化 3 4】



10

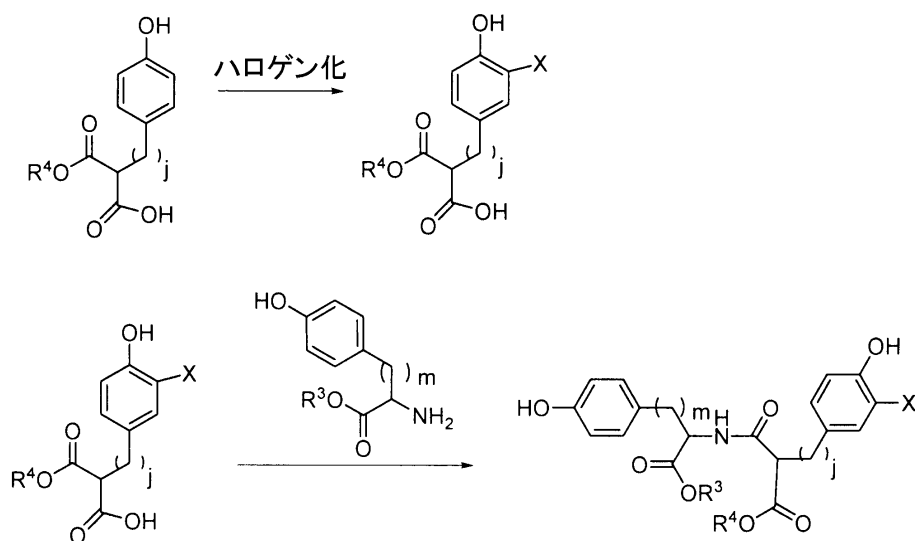
【 0 1 7 8 】

合成スキーム 3

【 0 1 7 9 】

20

【化 3 5】



30

【 0 1 8 0 】

前記合成スキーム 1 ~ 3において、Xはヨード、ブロモ、クロロまたはフルオロのようにハロゲンであってよい。好ましくは、ハロゲンはヨードまたはブロモである。ハロゲン化は、当該分野で知られている従来反応により行うことができる。例えば、銅塩の存在下に KI、ICl、IF、ベンジルトリメチルアモニウムジクロロアイオデートまたは I_2 で処理することにより、アリール環上でヨウ素化を行うことができる。同様に、鉄のような触媒の存在下に臭素で処理することにより、アリール環上で臭素化を行うことができる。他の臭素化試薬としては、HOBrおよびプロモアミドが挙げられる。合成スキーム 1 ~ 3に示す酸とアミンとのカップリングは、当該分野で知られている従来反応により行うこともできる。EDCI、HBTU、HOBt等を含む標準的カップリング試薬を、反応体の活性化のために用いることができる。

40

【 0 1 8 1 】

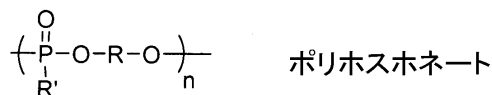
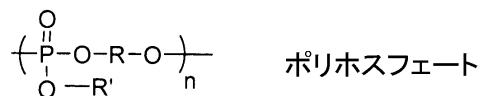
次に、得られるハロゲン化フェノール性モノマーを重合して種々の結合を形成する、例えば、ポリ(ホスフェート)およびポリ(ホスホネート)のようなリン酸結合を有するポ

50

リマーを形成することができる。これらのクラスのポリマーのそれぞれの構造であって、各々がリン原子に結合している異なる側鎖を有しているものは、以下のようなものである。

【0182】

【化36】



10

【0183】

これらのポリマーの多様性は、多くの反応について知られているリン原子の多様性から生じるものである。その結合は、3p軌道または種々の3s-3pハイブリッドを含み、spdハイブリッドも、d軌道を利用できるので可能である。すなわち、ポリ(ホスホエステル)の物理化学的特性は、RまたはR'基を変化させることにより容易に変化させることができる。ポリマーの生物分解性は、主に、ポリマーの骨格中の生理学的不安定ホスホエステル結合が原因である。骨格または側鎖を調節することにより、広範囲の生物分解性を得ることができる。

20

【0184】

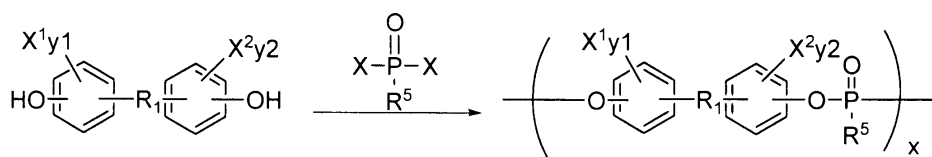
以下の合成スキーム4~5は、それぞれ、ポリ(ホスホネート)およびポリ(ホスフェート)の合成を説明している。

【0185】

合成スキーム4

【0186】

【化37】



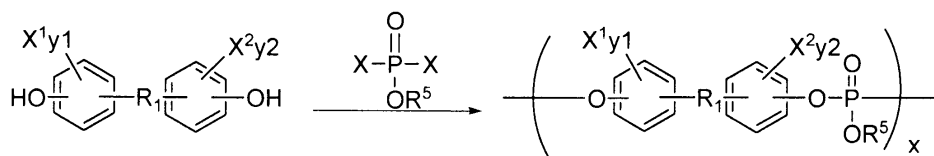
30

【0187】

合成スキーム5

【0188】

【化38】



40

【0189】

ポリ(ホスフェート)は、以下のスキームに従って、ホスホジクロリデートとジオールとの間の脱塩化水素により調製することができる。

【0190】

【化39】



50

【 0 1 9 1 】

ポリ（ホスホネート）は、適当に置換されたジクロリドとジオールとの間の同様の縮合により調製することができる。

【 0 1 9 2 】

ポリ（ホスファイト）は、グリコールから2段縮合反応により調製することができる。20モル%過剰のジメチルホスファイトが、グリコールとの反応に好ましく用いられ、続いて、高温でオリゴマー中のメトキシホスホニル末端基が除去される。溶融重縮合の利点は、溶媒および多量の他の添加剤の使用を回避し、精製をより簡素化することである。これは、合理的に高い分子量を有するポリマーを提供することもできる。重合は、溶液で行うこともできる。クロロホルム、ジクロロメタンまたはジクロロエタンのような塩素化有機溶媒を用いることができる。高い分子量を得るために、溶液重合が、好ましくは、等モル量の反応体および、より好ましくは、化学量論量の酸受容体またはルイス酸型触媒の存在下に行われる。有用な酸受容体としては、ピリジンまたはトリエチルアミンのような第三アミンが挙げられる。有用なルイス酸型触媒としては、例えば、塩化マグネシウムおよび塩化カルシウムが挙げられる。生成物を、非溶媒中で沈澱させることにより溶液から単離し、例えば希HClのような酸性水溶液で洗浄するような当業者に知られている従来技術により、精製して塩酸塩を除去することができる。

10

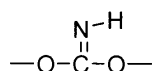
【 0 1 9 3 】

合成スキーム6に示すように、ハロゲン化フェノール性モノマーを重合してポリイミノカーボネートを形成することもできる。ポリイミノカーボネートは構造的にポリカーボネートと関連している。ポリイミノカーボネートは、ポリカーボネート中のカルボニル酸素により通常占められている場所にイミノ基を有する。すなわち、ポリイミノカーボネートは、下記式による結合を有する。

20

【 0 1 9 4 】

【 化 4 0 】



【 0 1 9 5 】

イミノカーボネート結合が含まれると、重大な加水分解不安定性がポリマーに付与される。ポリイミノカーボネートは、対応するポリカーボネートの機械的特性に類似の望ましい機械的特性を有する。

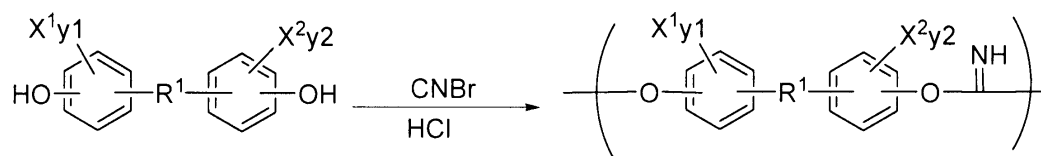
30

【 0 1 9 6 】

合成スキーム6

【 0 1 9 7 】

【 化 4 1 】



40

【 0 1 9 8 】

ポリイミノカーボネートを作成するために、溶液重合プロセスを用いることができる。例えば、溶液重合プロセスは、金属カルボキシド、金属水素化物および金属アルコキシドからなる群より選択される触媒の存在下に本質的に純粋な溶媒中の溶液においてジフェノールとジシアネートとを接触させる工程、および得られるポリイミノカーボネートを回収する工程を含み得る。溶媒は、好ましくは、アセトンおよびテトラヒドロフラン（「THF」）からなる群より選択される。最も好ましくは、溶媒は新しく蒸留されたTHFである。触媒は、好ましくは、ナトリウムヒドロキシドまたはカリウムtert-ブトキシドのようなアルカリ金属ヒドロキシドまたはアルコキシドである。

50

【0199】

溶媒純度、触媒選択および溶媒選択が、溶液重合反応において得られる結果に著しく影響を与え得る。すなわち、名目上純粋な試薬級または分析級溶媒も、および特にTHFは、残留水、ブチル化ヒドロキシトルエンおよびペルオキシドのような安定化剤を含んでよい。これらの汚染物質は、少量であっても、溶液重合反応を障害し得る。ポリイミノカーボネートの溶液重合合成に勧められる広範囲の触媒のうち、金属ヒドロキシド、金属アルコキシドおよび金属水素化物、および特に、アルカリ金属ヒドロキシドおよびアルコキシドが著しく優れた結果を提供する。THFおよびアセトンが好ましい溶媒である。

【0200】

界面重合プロセスも、ポリイミノカーボネートの製造に用いることができる。例えば、界面重合プロセスは、ハロゲン化フェノール性モノマーおよび塩基性触媒の水溶液と、水非混和性有機溶媒中に臭化シアンを含む溶液とを、有機溶媒中に臭化シアンを含むその溶液にその水溶液を混合下に徐々に添加することにより、混合する工程と、得られるポリイミノカーボネートを回収する工程とを含み得る。添加の順番が重要であり、添加の速度も重要である。

【0201】

前記合成スキームの反応は、非ハロゲン化物を用いて達成することができる。続いて、ポリマーのハロゲン化を行うことができる。ハロゲン化は、当該分野で知られている従来反応により行うことができる。例えば、銅塩の存在下にKI、ICl、IF、ベンジルトリメチルアンモニウムジクロロアイオデートまたはI₂で処理することにより、アリール環上でヨウ素化を行うことができる。例えば、鉄のような触媒の存在下に臭素で処理することにより、アリール環上で臭素化を行うことができる。他の臭素化試薬としては、HOBrおよびブロモアミドが挙げられる。ポリマーのハロゲン化は非選択的であり、本態様の範囲内のものである。

【0202】

本明細書に記載の出発材料は市販されている、既知である、または当該分野で知られている方法により調製することができる。さらに、本明細書に記載されていない出発材料は、市販されている、既知である、または当該分野で知られている方法により調製することができる。

【0203】

出発材料は、最終的に対応する置換基を有する所望の生成物を得るように、適切な置換基を有してよい。あるいは、置換基を、最終的に対応する置換基を有する所望の生成物を得るように、合成の任意の時点で添加してよい。

【0204】

合成スキームは、好ましい態様の化合物を調製するために用いることができる方法を示す。当業者は、好ましい態様の化合物を合成するために、多くの異なる合成反応スキームを使用し得ることを理解する。さらに、当業者は、匹敵する結果を得るために合成反応において、多くの異なる溶媒、カップリング剤および反応条件を使用し得ることを理解する。

【0205】

当業者は、好ましい態様の化合物を製造するための前記プロセスにおいて適切に使用することができる、示されたまたは既知の類似反応から、順番を変えることを理解し、さらに、適切な反応条件を変えることを理解する。

【0206】

好ましい態様の化合物を調製するための本明細書に記載された方法において、保護基に対する要求は、有機化学の当業者により一般的に十分に理解され、従って、適切な保護基の使用は、ここでのスキームのプロセスにより必ず示されるが、そのような基は明示されない。そのような適切な保護基の導入および除去は、有機化学の分野においてよく知られており、例えば、T.W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, Wiley (New York), 1999 が参照される。

【0207】

ここに記載の反応の生成物は、抽出、蒸留、クロマトグラフィー等のような従来手段により単離される。

【0208】

先に記載の合成スキームの化合物の塩は、適当な塩基または酸を、前記合成スキームの化学量論的当量の化合物と反応させることにより調製される。

【0209】

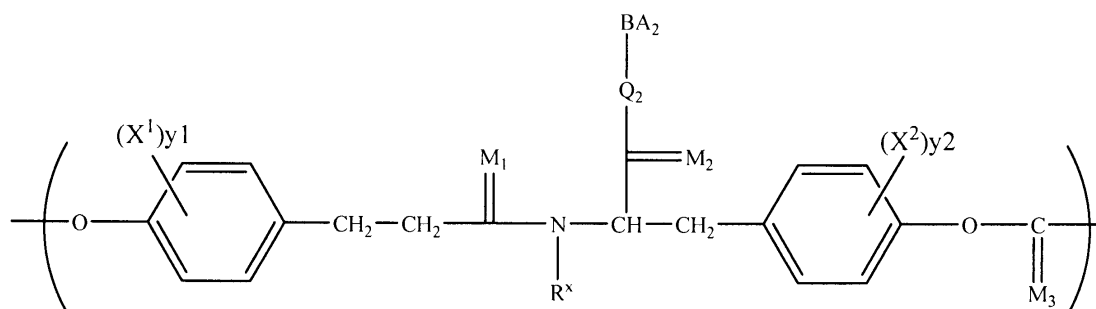
式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造するための方法を、ここに提供する。一つの態様において、ポリマーを製造する方法は、対応するモノマーの合成中にN-置換基を結合させることを含む。一つの態様において、ポリマーを製造する方法は、対応するモノマーの重合中にN-置換基を結合させることを含む。一つの態様において、ポリマーを製造する方法は、対応するモノマーの重合後にN-置換基を結合させることを含む。式(Ia)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造するための方法を、以下に詳細にさらに説明する。

【0210】

一つの態様は、式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーを提供する。

【0211】

【化42】



(XI)

【0212】

(ここで、式(XI)における X^1 および X^2 は、各々独立して、BrおよびIからなる群より選択され、式(XI)における y^1 および y^2 は、各々独立して、0または1~4の範囲の整数であり、式(XI)における M_1 、 M_2 および M_3 は、各々独立して、0またはSから選択され、式(XI)における Q_2 は、0または NR^y から選択され、式(XI)における R^x は、置換されていてもよい分岐または非分岐 C_1 - C_{30} アルキルまたは置換されていてもよい C_6 - C_{30} アリールであり、式(XI)における R^y は、水素、置換されていてもよい分岐または非分岐 C_1 - C_{30} アルキルおよび置換されていてもよい C_6 - C_{30} アリールから選択され、および、式(XI)における BA_2 は、置換されていてもよい分岐または非分岐 C_1 - C_{20} アルキルまたはアリールである、または、ポリエチレングリコール(PEG)、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)、ジヒドロキシポリピニルピロリドン(PVP)、ジヒドロキシポリ(スチレンスルホネート)(HPSS)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)(HEMA)、ポリ(3-ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(3-ヒドロキシプロピルメタクリルアミド)(PHPMA)、ポリ(アルコキシメタクリレート)、ポリ(アルコシアクリレート)、ポリアルギニンペプチド(PAP)、ホスホリルコリン(PC)、デキストラン、デキストリン、スルホン化デキストラン、デルマタン硫酸、ヘパリン(HEP)、コンドロイチン硫酸、グリコサミノグリカン、キトサン、ヒアルロン酸ナトリウム、およびヒアルロン酸(HA)からなる群より選択される生物活性部分を含む。)。

【0213】

ここに記載のハロゲン化方法を用いて、式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーをハロゲン化することができる。一つの態様において、式(XI)における R^x は、分岐または非分岐 C_1 - C_6 アルキルである。一つの態様において、式(XI)における R^x はメチルである。

【 0 2 1 4 】

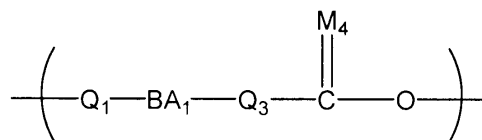
一つの態様において、式(XI)における M_1 、 M_2 および M_3 は、各々独立して、0またはNHから選択される。

【 0 2 1 5 】

式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーを、任意の数の他の繰り返し単位と共重合させることができる。一つの態様において、式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、さらに、式(XII)で示される繰り返し単位を含む。

【 0 2 1 6 】

【 化 4 3 】



(XII)

10

【 0 2 1 7 】

(ここで、式(XII)における M_4 は、0、NHまたはSであり、式(XII)における Q_1 および Q_3 は、各々独立して、0または NR^y から選択され、式(XII)における R^y は、水素、置換されていてもよい分岐または非分岐 C_1 - C_{30} アルキルおよび置換されていてもよい C_6 - C_{30} アリールから選択され、および式(XII)における BA_1 は、置換されていてもよい分岐または非分岐 C_1 - C_{20} アルキルまたはアリールである、または、ポリエチレングリコール(PEG)、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)、ジヒドロキシポリビニルピロリドン(PVP)、ジヒドロキシポリ(スチレンスルホネート)(HPSS)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)(PHEMA)、ポリ(3-ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(3-ヒドロキシプロピルメタクリルアミド)(PHPMA)、ポリ(アルコキシメタクリレート)、ポリ(アルコシアクリレート)、ポリアルギニンペプチド(PAP)、ホスホリルコリン(PC)、デキストラン、デキストリン、スルホン化デキストラン、デルマタン硫酸、ヘパリン(HEP)、コンドロイチン硫酸、グリコサミノグリカン、キトサン、ヒアルロン酸ナトリウム、およびヒアルロン酸(HA)からなる群より選択される生物活性部分を含む。)。

20

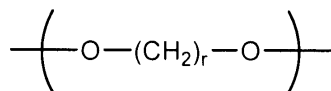
【 0 2 1 8 】

一つの態様において、式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、さらに、式(XIII)で示される繰り返し単位を含む。

30

【 0 2 1 9 】

【 化 4 4 】



(XIII)

【 0 2 2 0 】

(ここで、式(XIII)における r は、約1~約12の範囲の整数である。)。

40

【 0 2 2 1 】

一つの態様において、式(XIII)で示される繰り返し単位は、少なくとも一つのジオールを含む。ジオールは、2つのアルコール性官能基を有し、2~30個の炭素原子を有し、直鎖または分岐であり、場合により置換され得る有機分子である。一部の態様では、3~12個の炭素原子を含む分子からジオールが選択される。一部の態様において、直鎖または分岐で置換されていてもよい C_2 ~ C_{30} ジオールの一つまたは組み合わせを排除するようにジオールが選択される。一部の態様において、ジオールは、独立して、エチレングリコール、1,2-プロパングジオール、1,3-プロパングジオール、1,4-ブタングジオール、1,5-ペンタングジオール、1,6-ヘキサングジオール、1,7-ヘプタングジオール、1,

50

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および1, 12 - ドデカンジオールから選択することができる。一部の態様において、ジオールは1, 4 - ブタンジオールである。

【0222】

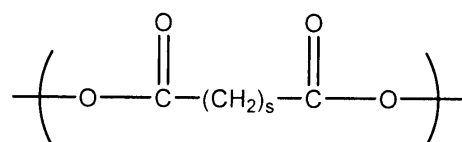
式(XIII)で示される繰り返し単位は、アミン基を末端とすることもできる。好ましいアミノ末端分子は、1, 2 - エタンジアミン、1, 4 - ブタンジアミン（ブトレシン）および1, 5 - ペンタンジアミン（カダベリン）である。しかしながら、式(XIII)で示される繰り返し単位は、2~16個の炭素原子を有する直鎖または分岐ジアミンでもあり得る。

【0223】

一つの態様において、式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、さらに、式(XIV)で示される繰り返し単位を含む。

【0224】

【化45】



(XIV)

【0225】

(ここで、式(XIV)におけるsは、約2~約30の範囲の整数である。)

【0226】

一つの態様において、式(XIV)で示される繰り返し単位は、二酸を含む。二酸は、2つのカルボン酸官能基を有し、2~30個の炭素原子を有する有機分子である。二酸は、直鎖または分岐であり、場合により置換され得る。一部の態様において、二酸は、2~30個の炭素原子のいずれか一つまたは組み合わせを含み、直鎖または分岐であり、場合により置換され得る。また、この開示の目的で、二酸は、二酸塩化物および、一端が酸官能基であり他端が酸塩化物官能基である分子も含む。一部の態様において、二酸は、独立して、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、アゼライン酸およびセバシン酸から選択することができる。一部の態様において、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、アゼライン酸またはセバシン酸のいずれか一つまたは組み合わせを排除するように二酸を選択することができる。一部の態様において、二酸は、セバシン酸、アジピン酸およびコハク酸から選択することができる。

【0227】

式(XI)および(XII)における $M_1 \sim M_4$ は、独立して、以下のものから選択することができる：OまたはS。一部の態様において、(XII)における M_4 は、さらにNHであり得る。

【0228】

式(XI)および(XII)における $Q_1 \sim Q_3$ は、独立して、N-、O-、S-、P-またはSe-含有部分、または、NH、NR'またはOのようなN-またはO-含有部分を含む任意の数の部分から選択することができる。ここで、R'は置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_{20}$ 直鎖または分岐のアルキルまたはアリールである。

【0229】

式(XI)および(XII)における BA_1 および BA_2 は、独立して、R基（置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_{20}$ 直鎖または分岐のアルキルまたはアリール）または生物活性部分から選択することができるが、但し、 BA_1 および BA_2 の両方の100%がR基であることはない。最も広い範囲の生物活性部分は、生物学的効果を提供または引き起こす少なくとも一つの置換基を含む。生物活性部分の例は、独立して、以下のものから選択することができる：ポリエチレングリコール（PEG）、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）、ジヒドロキシポリビニルピロリドン（PVP）、ジヒドロキシポリ（スチレンスルホ

10

20

30

40

50

ネット) (HPSS)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート) (PHEMA)、ポリ(3-ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(3-ヒドロキシプロピルメタクリルアミド) (PHPMA)、ポリ(アルコキシメタクリレート)、ポリ(アルコシアクリレート)、ポリアルギニンペプチド(PAP)、例えばR7、ホスホリルコリン(PC)、デキストラン、デキストリン、スルホン化デキストラン、デルマタン硫酸、ヘパリン(HEP)、コンドロイチン硫酸、グリコサミノグリカン、キトサン、ヒアルロン酸ナトリウム、またはヒアルロン酸(HA)。

【0230】

一部の態様は、 BA_2 を、1モル%を超える生物活性部分に制限する、または、99モル%を下回る生物活性部分に制限する。あるいは、一部の態様は、 BA_2 を、10モル%を超える生物活性部分および90モル%を下回る生物活性部分に制限する、または30モル%を超える生物活性部分および80モル%を下回る生物活性部分に制限する。

10

【0231】

一部の態様は、 BA_1 を、1モル%を超える生物活性部分に制限する、または、99モル%を下回る生物活性部分に制限する。あるいは、一部の態様は、 BA_1 を、10モル%を超える生物活性部分および90モル%を下回る生物活性部分に制限する、または30モル%を超える生物活性部分および80モル%を下回る生物活性部分に制限する。

【0232】

一部の態様において、式(XI)および(XII)における BA_1 および BA_2 は、PEG、PVP、HPSS、PAP、PC、HEP、PPG、ポリ(テトラメチレングリコール)、PHEMA、ポリ(3-ヒドロキシプロピルメタクリレート)、PHPMA、ポリ(アルコキシメタクリレート)、ポリ(アルコシアクリレート)、ポリアルギニンペプチド(PAP)、例えばR7、ホスホリルコリン(PC)、デキストラン、デキストリン、スルホン化デキストラン、デルマタン硫酸、ヘパリン(HEP)、コンドロイチン硫酸、グリコサミノグリカン、キトサン、ヒアルロン酸ナトリウム、またはヒアルロン酸(HA)のいずれか一つまたは組み合わせを排除するように選択することができる。一部の態様において、式(XI)および(XII)における $M_1 \sim M_4$ は、C、NHまたはSのいずれか一つまたは組み合わせを排除するように選択することができる。一部の態様において、式(XI)および(XII)における $Q_1 \sim Q_3$ は、N-、O-、S-、P-またはSe-含有部分の任意の組み合わせを排除するように選択することができる。あるいは、一部の態様において、式(XI)および(XII)における $Q_1 \sim Q_3$ は、NH、NR'またはOのようなN-またはO-含有部分のいずれかの一つまたは組み合わせを排除するように選択することができる。

20

30

【0233】

ポリマー中における式(XI)で示される繰り返し単位の割合は、広範囲に渡って変化することができる。一つの態様において、式(XI)で示される繰り返し単位は、他の繰り返し単位に対して約1%~約99%の量で存在する。一つの態様において、式(XI)で示される繰り返し単位は、他の繰り返し単位に対して約5%~約95%の量で存在する。一つの態様において、式(XI)で示される繰り返し単位は、約25%~約75%の量で存在する。

【0234】

ポリマー中における式(XII)で示される繰り返し単位の割合は、広範囲に渡って変化することができる。一つの態様において、式(XII)で示される繰り返し単位は、他の繰り返し単位に対して約1%~約99%の量で存在する。一つの態様において、式(XII)で示される繰り返し単位は、他の繰り返し単位に対して約5%~約95%の量で存在する。一つの態様において、式(XII)で示される繰り返し単位は、約25%~約75%の量で存在する。

40

【0235】

ポリマー中における式(XIII)で示される繰り返し単位の割合は、広範囲に渡って変化することができる。一つの態様において、式(XIII)で示される繰り返し単位は、他の繰り返し単位に対して約1%~約99%の量で存在する。一つの態様において、式(XIII)で示される繰り返し単位は、他の繰り返し単位に対して約5%~約95%の量で存在する。一つの態様において、式(XIII)で示される繰り返し単位は、約25%~約75%の量で存在する。

【0236】

50

ポリマー中における式(XIV)で示される繰り返し単位の割合は、広範囲に渡って変化することができる。一つの態様において、式(XIV)で示される繰り返し単位は、他の繰り返し単位に対して約1%～約99%の量で存在する。一つの態様において、式(XIV)で示される繰り返し単位は、他の繰り返し単位に対して約5%～約95%の量で存在する。一つの態様において、式(XIV)で示される繰り返し単位は、約25%～約75%の量で存在する。

【0237】

ポリマー中における生物活性部分の量は広範囲に渡って変化することができる。一つの態様において、ポリマーは、約1重量%～約75重量%のBA₁を含む。一つの態様において、ポリマーは、約5重量%～約50重量%のBA₁を含む。一つの態様において、ポリマーは、約1重量%～約75重量%のBA₂を含む。一つの態様において、ポリマーは、約5重量%～約50重量%のBA₂を含む。

10

【0238】

ポリマーの機械的特性は、(1)BA₁またはBA₂の分子量を変化させる、(2)BA₁またはBA₂に対するチロシンジペプチドの割合を変化させる、および(3)BA₁またはBA₂がR基である場合にR基を変化させることにより、調節することができる。BA₁またはBA₂の一部がR基であるように選択される態様の場合、エチルが、分解してエタノールになるので、特に適しているR基であり、そのような誘導体が非常に生体適合性であることが示された。K. Jamesら Biomaterials, 20, 2203-2212, 1999. K. Hooperら J. Biomed. Mater. Res, 41, 443-454, 1998. 生体内で、これらのポリマーはアモルファスであると想像されるが、優れた機械的特性を有する。カーボネート結合はホスゲンを用いて形成することができるが、これは非常に有害である。これらは、かなり毒性が低いが高価であるトリホスゲンまたはジホスゲンを用いて形成することもできる。その結果、ホスゲンは大規模の産業的合成に対して費用効果的であり、トリホスゲンおよびジホスゲンは、小さな実験室的規模および慣行的合成に有用である。さらに、ポリカーボネートへのもう一つの合成ルートは、ホスゲンの代わりにジフェニルカーボネートを用いることである。このプロセスは、水酸化リチウム触媒を用いて減圧下に熔融状態で行われ、フェノールを蒸留除去することにより熱力学的に促進される。これは、実験室でポリカーボネートを製造する安全な方法を示しているが、高い温度および長い反応時間を必要とする。有用な温度は、60～182の範囲であり得る。有用な反応時間は、0.5～24時間の範囲であり得る。

20

【0239】

一部の態様において、ポリマーは、チロシン-生物活性部分を有するポリ(エーテルカーボネート)を含む。デスアミノチロシル-チロシンジペプチドを、塩化メチレン中のPEGと組み合わせることができ、ホスゲンを、トルエン中の溶液として添加することができる。反応は、約9分間で完了する。一部の態様において、この反応は、1～60分間行われる。一部の態様において、ポリマーは、ポリ(チロシンカーボネート)ペンダント生物活性部分基を含む。一部の態様において、ポリマーは、骨格中に生物活性部分を有するポリ(エーテルカーボネート)チロシン-ジオールコポリマーを含む。一部の態様において、ポリマーは、ペンダント生物活性部分を有するポリ(エーテルカーボネート)チロシン-ジオールコポリマーを含む。一部の態様において、ポリマーは、ポリ(エーテルエステル)チロシン-生物活性部分-二酸コポリマーを含む。一部の態様において、ポリマーは、ポリ(イミノカーボネート)チロシン-生物活性部分コポリマーを含む。一部の態様において、ポリマーは、ペンダントPEG基を有するポリ(イミノチロシン)を含む。

30

40

【0240】

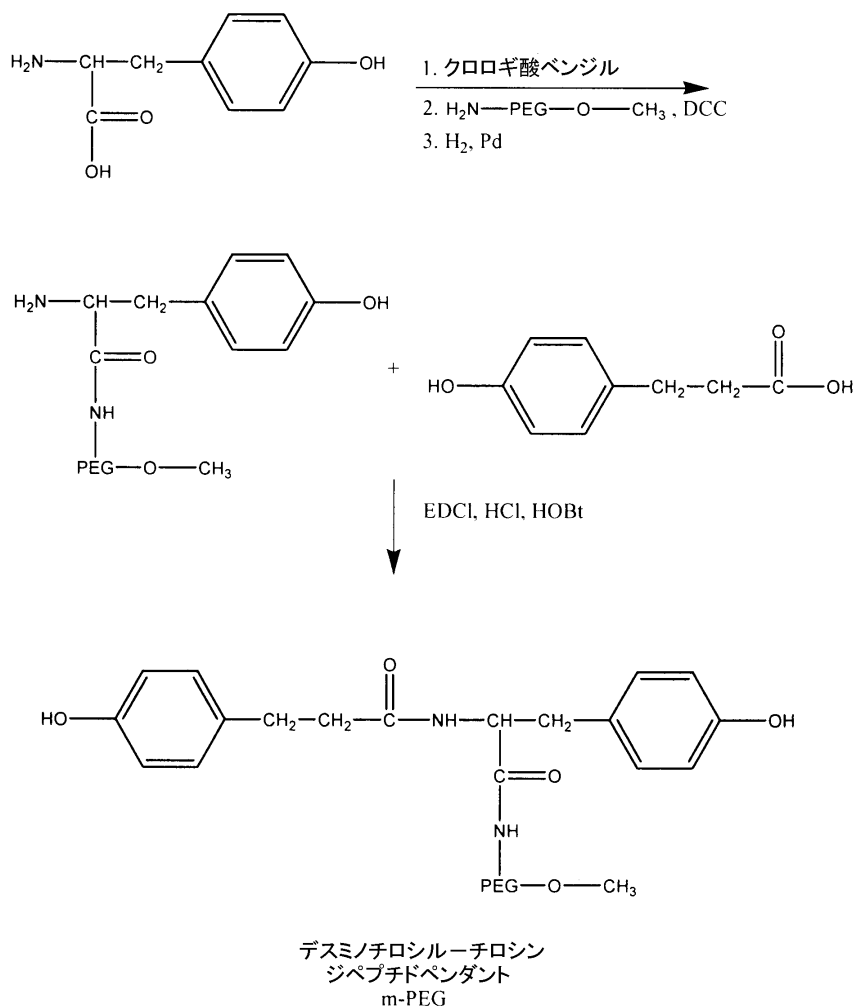
生物活性部分BA₁および/またはBA₂は、PEGまたはPEG誘導体ペンダント部分として選択され得る。生物活性部分の全体がPEGまたはPEG誘導体である必要はない。モノマーのPEG化は多くの方法で行うことができ、その一つを、以下の反応スキーム7により説明する。

【0241】

反応スキーム7

【0242】

【化 4 6】



10

20

【0 2 4 3】

上に説明するこの反応は、本明細書に記載のモノマーおよびポリマーに、任意のタイプの生物活性部分を添加し得るように調節することができる。本明細書の開示により誘導された当業者は、種々のタイプの生物活性部分を含むポリマーを製造することができる。一つの態様において、BA₁および/またはBA₂はヒアルロン酸を含む。一つの態様において、BA₁および/またはBA₂はポリビニルピロリドンを含む。

30

【0 2 4 4】

さらに、PEGまたはヒアルロン酸のような生物活性部分を、ポリマーの骨格中に提供することができる。骨格中にPEGまたは他の生物活性部分を組み込むことにより、別のタイプの生物学的に有益なポリマーが生成される。

【0 2 4 5】

一つの態様において、式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーは、非汚染部分(non-fouling)を含む。非汚染部分は、さらに、ポリ(プロピレングリコール)、PLURONIC(登録商標)界面活性剤、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)、デキストラン、デキストリン、ヒアルロン酸ナトリウム、およびポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)を含む。特許は、この成分の最大分子量を、この成分が腎臓を通して放出されるのに十分に小さくなるように十分に低くすべきことである。この点において、一部の態様においては40000ダルトンが最大分子量である。他の態様において、20000が最大分子量である。

40

【0 2 4 6】

他の生物活性部分としては、(ポリエチレングリコール(PEG)、ポリ(プロピレングリコール)、ポリ(テトラメチレングリコール)、ジヒドロキシポリビニルピロリドン(

50

PVP)、ジヒドロキシポリ(スチレンスルホネート)(HPSS)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(3-ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(3-ヒドロキシプロピルメタクリルアミド)、ポリ(アルコキシメタクリレート)、ポリ(アルコシアクリレート)、ポリアルギニンペプチド(PAP)、例えばR7、ホスホリルコリン(PC)、デキストラン、デキストリン、スルホン化デキストラン、デルマタン硫酸、ヘパリン(HEP)、コンドロイチン硫酸、グリコサミノグリカン、キトサン、ヒアルロン酸ナトリウム、またはヒアルロン酸(HA)が挙げられる。

【0247】

非汚染性被覆として有用であることに加えて、これらのポリマーは、その予想される調節可能水和特性が理由で、蛋白、ペプチドおよび他の生物学的分子の送達に用いることもできる。これらのポリマーは、むき出しの金属スtent上に被覆することができる、または、これらを、前記スtentの上に既に存在している薬剤溶出性被覆の最上部に被覆することができる。従来の治療剤、例えば小さな疎水性薬剤を、これらの生物吸収性で非汚染性のポリマーに加えて、それらを生物吸収性で薬剤溶出性の被覆にすることもできる。

【0248】

一部の態様において、式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーを、第二のポリマーと混合する。以下のポリマー群が、混合物の第二のポリマーの供給源となり得る：ABS樹脂；アクリル酸ポリマーおよびコポリマー；アクリロニトリル-スチレンコポリマー；アルキド樹脂；生体分子；セルロースエーテル；セルロース；コポリ(エーテル-エステル)(例えば、PEO/PLA)；ビニルモノマーの相互のおよびオレフィンとのコポリマー；シアノアクリレート；エポキシ樹脂；エチレン-オレフィンコポリマー；エチレン-メチルメタクリレートコポリマー；エチレン-酢酸ビニルコポリマー；ポリ(アミノ酸)；ポリ(無水物)；ポリ(エステルアミド)；ポリ(イミノカーボネート)；ポリ(オルトエステル)；ポリ(エステルアミド)；ポリ(チロシンアクリレート)；ポリ(チロシン誘導カーボネート)；ポリアルキレンオキサレート；ポリアミド；ポリ無水物；ポリカーボネート；ポリエステル；ポリエーテル；ポリイミド；ポリオレフィン；ポリオルトエステル；ポリオキシメチレン；ポリホスファゼン；ポリホスホエステル；ポリホスホエステルウレタン；ポリウレタン；ポリビニル芳香族；ポリビニルエステル；ポリビニルエーテル；ポリビニルケトン；ポリビニリデンフルオリド；シリコーン；澱粉；ハロゲン化ビニルポリマーおよびコポリマー；他の生物学的有益ポリマー；およびそれらの組み合わせ。一部の発明の態様は、第二のポリマーが、前記群から選択されるポリマーの任意の一つまたは組み合わせを排除するように定義される。

【0249】

以下のポリマーを、第二のポリマー、ポリマー混合物として用いることができる：ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリ(アルコシアクリレート)、ポリ(アルコキシメタクリレート)、カルボキシメチルセルロース、セロファン、セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸酪酸セルロース、酪酸セルロース、硝酸セルロース、プロピオン酸セルロース、コラーゲン、エチレンビニルアルコールコポリマー、ポリ(ビニルアルコール)、フィブリン、フィブリノーゲン、ヒアルロン酸、ナイロン66、ポリ(L-ラクチド)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(D-ラクチド)、ポリ(D-乳酸)、ポリ(D、L-乳酸)、ポリ(グリコリド)、ポリ(L-ラクチド-コ-グリコリド)、ポリ(D、L-ラクチド-コ-グリコリド)、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(L-ラクチド-コ-カプロラクトン)、ポリ(D、L-ラクチド-コ-カプロラクトン)、ポリジオキサノン、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリ(3-ヒドロキシバレレート)、ポリ(3-ヒドロキシブチレート)、ポリ(4-ヒドロキシブチレート)、ポリ(D、L-乳酸)、ポリ(D、L-ラクチド)、ポリ(D、L-ラクチド-コ-グリコリド)、ポリ(D、L-ラクチド-コ-L-ラクチド)、ポリ(ジオキササン)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(グリコール酸-コ-トリメチレンカーボネート)、ポリ(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-コ-ヒドロキシバレレート)、ポリ(ヒドロキシブチレート-コ-バレレート)、ポリ(ヒドロキシバレレー

10

20

30

40

50

ト)、ポリ(イミノカーボネート)、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(L-ラクチド)、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリアクリロニトリル、ポリカプロラクタム、ポリカプロラクトン、ポリジオキササン、ポリイソブチレン、ポリスチレン、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレントリブロックコポリマー、スチレン-イソブチレン-スチレントリブロックコポリマー、ポリ(ビニリデンフルオライド-コ-クロロトリフルオロエチレン)、ポリ(ビニリデンフルオライド-コ-ヘキサフルオロプロピレン)、ポリ(ビニルフルオライド)、ポリ酢酸ビニル、PEG、POLYACTIVE(生成物のポリブチレンテレフタレート-PEG基、IsoTis Corp. of Hollandから入手)、およびこれらの組み合わせ。タイプ2ポリマーが、先に列挙したポリマーのいずれか一つまたは組み合わせを排除するように、一部の発明の態様が定義される。

10

【0250】

以下の実施例は、本明細書に記載の種々の合成方法に関する非限定的説明を提供する。

【実施例1】

【0251】

ペンダント生物活性部分基を有するポリ(チロシンカーボネート)の合成

カルボベンゾキシ保護L-チロシンの合成:

氷浴および磁気攪拌機を備える1000mlフラスコに、メタノール(250 ml)、L-チロシン(100g、0.552モル)、トリエチルアミン(84.6ml、0.607モル)およびクロロ蟻酸ベンジル(94.2g、0.552モル)を加える。2時間攪拌後、溶液を氷水2リッターに注ぎ、ジエチルエーテル500mlで3回抽出する。エーテル抽出物を併せ、5%酢酸緩衝液250mlで1回洗う。エーテル相を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を回転式蒸発により除去し、得られるカルボベンゾキシ保護チロシンを減圧乾燥する。

20

【0252】

チロシンメトキシ-PEG5000アミドの合成:

氷浴、アルゴン入口および磁気攪拌機を備える500mlフラスコに、テトラヒドロフラン(200 ml)、カルボベンゾキシ-L-チロシン(2g、6.35ミリモル)、メトキシ-ポリエチレングリコール-アミン(MW 5000、入手元:Nektar, Huntsville, Ala.)(31.75g、6.35ミリモル)、およびヒドロキシル-ベンゾトリアゾール(0.946g、7ミリモル)を加える。溶解後、ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.44g、7ミリモル)を加え、反応液を0 で1時間攪拌し、次に、周囲温度で一晩攪拌する。氷酢酸(0.21g、3.5ミリモル)を加え、溶液を濾過してジシクロヘキシル尿素を除去する。回転式蒸発により溶液を濃縮後、塩化メチレン200mlに溶解し、0.1NのHCl水溶液200mlで1回抽出し、0.1N炭酸ナトリウム水溶液200mlで1回抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を回転式蒸発により除去し、カルボベンゾキシチロシンmPEGアミドを減圧乾燥する。

30

【0253】

カルボベンゾキシL-チロシンmPEGアミドの水素化分解:

アルゴン入口、真空ラインおよび水素ガス入口を備える500mlフラスコに、パラジウム(2g、0.019モル)を加え、真空を適用する。アルゴンでパージング後、エタノール(200 ml)を加え、水素を溶液に30分間吹き込む。カルボベンゾキシチロシンmPEGアミド(20g、3.78ミリモル)をアルゴン雰囲気下に加え、溶解し、一定速度で水素を吹き込みながら溶液を12時間攪拌する。濾過によりパラジウムを除去し、酢酸エチル1Lにエタノール溶液を滴下する。チロシンmPEGアミドを回収し、減圧乾燥する。

40

【0254】

デスアミノチロシルチロシンmPEGアミドの合成:

磁気攪拌機、アルゴンパージおよび氷浴を備える100mlフラスコに、テトラヒドロフラン(50ml)、デスアミノチロシン(0.29g、1.94ミリモル)、チロシンmPEGアミド(10g、1.94ミリモル)、およびヒドロキシルベンゾトリアゾール(0.284 g、2.1ミリモル)を加える。溶解後、ジシクロヘキシルカルボジイミド(0.433g、2.1ミリモル)を加え、溶液を0 で1時間攪拌し、次に周囲温度で一晩攪拌する。氷酢酸(50mg、0.83ミリモル)を加え、ジシクロヘキシル尿素を濾過により除去し、回転式蒸発により溶液を濃縮する。これ

50

を、塩化メチレン50mlに溶解し、0.1 N HCl水溶液50mlで1回抽出し、0.1N 炭酸ナトリウム水溶液50mlで1回抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に塩化メチレンを除去し、デスアミノチロシルチロシンmPEGアミドを得る。

【0255】

コポリ[[デスアミノチロシルチロシンmPEGアミド]_{0.0256} - [デスアミノチロシルチロシンエチルエステル]_{0.974}]の合成：

機械的攪拌機およびアルゴン入口を備える1000ml丸底フラスコに、デスアミノチロシルチロシンエチルエステル（27.3g、0.071モル）、デスアミノチロシルチロシンmPEGアミド（10g、1.87ミリモル）、無水塩化メチレン（200ml）、および無水ピリジン（21.62g、0.273モル）を加える。溶解後、周囲温度で、ホスゲン（9.01g、0.0911モルのホスゲン）をトルエン中20%溶液として攪拌下にゆっくり加える。さらに2時間攪拌後、テトラヒドロフラン（600ml）を加え、ヘキサン/酢酸エチルの75/25（w/w）ブレンド5Lをゆっくり添加することによりポリマーを沈澱させる。ポリマーを単離後、THF（400ml）に再溶解し、脱イオン水（4000ml）中で沈澱させる。最終的に塩化メチレン（800ml）に溶解後、テフロン（登録商標）フィルターを備えるドライディスク装置（Horizon Technology, Atkinson, N.H.）により溶液を濾過して水を除去し、溶媒を回転式蒸発により除去し、ポリマーを減圧乾燥する。これにより、分子量5000ダルトンのペンダントmPEG基を有するポリマーを得、ポリマー中のmPEGの重量割合は25%である。

【実施例2】

【0256】

骨格中に生物活性部分を有するポリ（エーテルカーボネート）チロシン-ジオールコポリマーの合成

機械的攪拌機およびアルゴン入口を備える1000ml丸底フラスコに、塩化メチレン（200ml）、デスアミノチロシルチロシンエチルエステル（25 g、0.07 mol）、無水PEG 300（15.3g、0.051 mol）およびピリジン（41.5 g、0.525 mol）を加える。溶解後、ホスゲン（17.31g、0.175モル）をトルエン中の20%溶液として、周囲温度で60分間かけて滴下する。無水1,4-ブタンジオール（1.71g、0.019 モル）を加え、溶液をさらに60分間攪拌する。これを、THF（700ml）で希釈し、ヘキサン/酢酸エチルの75/25（w/w）ブレンド5Lをゆっくり添加することによりポリマーを沈澱させる。単離後、ポリマーをTHF（400ml）に再溶解し、脱イオン水（4リッター）中に沈澱させる。最終的に塩化メチレン（800ml）に溶解後、テフロン（登録商標）フィルターを備えるドライディスク装置（Horizon Technology, Atkinson, N.H.）により溶液を濾過して水を除去し、溶媒を回転式蒸発により除去し、ポリマーを減圧乾燥する。これにより、ハードブロックおよびPEGを含むソフトブロックを有するポリマーを得、PEG300部分はポリマー骨格内にある。ポリマー中のPEGの重量割合は33%である。

【実施例3】

【0257】

ポリ（デスアミノチロシンチロシルヘキシルエステルスクシネート）の合成

機械的攪拌機およびアルゴンパージを備える1000ml丸底フラスコに、PEG 600（25 g、0.0417モル）、アジピン酸（12.23g、0.0838モル）、デスアミノチロシルチロシンブチルエステル（20.25 g、0.0421 mol）およびジメチルアミノピリジニウムp-トルエンスルホネート（9.858g、0.0335 mol）を加える。次に、塩化メチレン（500ml）を加え、反応体を溶解する。ジイソプロピルカルボジイミド（42.3g、0.335 モル）を加え、周囲温度でアルゴン雰囲気下に24時間攪拌する。反応混合物を濾過してジイソプロピル尿素を除去し、攪拌下にジエチルエーテル（5000ml）に添加してポリマーを沈澱させる。ポリマーを塩化メチレン（500ml）に再溶解し、さらに、ジエチルエーテル（5000ml）にゆっくり添加することにより精製し、その後、それを集め、減圧乾燥する。これにより、ポリマー骨格中にPEG 600部分を含みポリマー中のPEGの重量割合が50%であるポリ（エステルアミド）ポリマーを得る。

【0258】

ここで、式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造する方法が提供される。一つの態様において、ポリマーを製造する方法は、対応するモノマーの合成中にN-置換基を結合させることを含む。一つの態様において、ポリマーを製造する方法は、対応するモノマーの重合中にN-置換基を結合させることを含む。一つの態様において、ポリマーを製造する方法は、対応するモノマーの重合後にN-置換基を結合させることを含む。式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマーを製造する方法を、さらに、以下に詳細に説明する。

【0259】

ここで、式AA-1で示されるN-アルキル/N-アリールモノマー前駆体を製造する方法が提供される。本明細書の開示により導かれた当業者は、ここに記載されたモノマー前駆体を形成するN-アルキル化/N-アリール化工程を使用して、前記ポリマーに対応するN-アルキル化/N-アリール化モノマーを作ることができる。

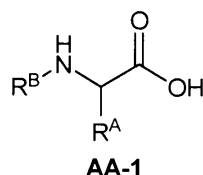
10

【0260】

(N-置換モノマー調製)

【0261】

【化47】



20

【0262】

式AA-1で示されるモノマー前駆体は、化合物調製の容易性、出発材料の市場での入手性などに対応して選択された特定の経路を有する幾つかの異なる合成経路により容易に調製される。一部の態様において、式AA-1で示される化合物は、Audiaらの米国特許第6,096,782号; Aurelioらの(Aurelio et al. 「Synthetic Preparation of N-Methyl- -amino Acids」, Chem. Rev., 2004, 5823-5846); フクヤマらの(Fukuyama et al. 「2,4-Dimotrpnezemesulfonamides: A Simple and Practical Method for the Preparation of a Variety of Secondary Amines and Diamines」, Tet. Lett., 1997, 5831-5834); およびMaらの(Ma et al., 「CuI-Catalyzed Coupling Reaction of -Amino Acids or Esters with Aryl Halides at Temperature Lower Than That Employed in the Normal Ullmann Reaction. Facile Synthes of SB-214857」, Org. Lett., 3(16), 2001, 2583-2586)に開示のように合成することができ、各文献の内容をその全体として本明細書において参照として組み入れる。例えば、式AA-1で示されるモノマー前駆体を、以下のスキーム8および9に示すように合成することができる。式AA-1で示される前駆体を合成するための他の非限定的方法を以下に示す。文献における修飾アミノ酸の多様性により、当業者は、N-修飾アミノ酸を調製するための種々のさらなる方法を知ることができる。

30

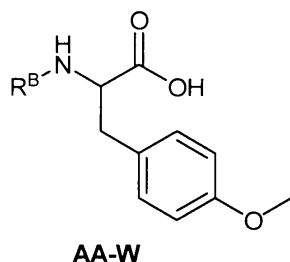
【0263】

一つの態様において式AA-1で示されるモノマー前駆体において、可変基R は、アミノ酸の保護または非保護側鎖であり得る。例えば、R は、アラニン、システイン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、フェニルアラニン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンの側鎖であり得る。一つの例示的態様において、R は、フェノール性ヒドロキシルが保護されているトリプトファンの側鎖であり得る。例えば、トリプトファンのフェノール性ヒドロキシル基は、以下の式AA-Wで示される前駆体に示すようにメチル基として保護することができる。

40

【0264】

【化 4 8】



【 0 2 6 5】

10

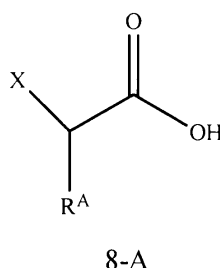
一つの態様において、式AA-1で示されるモノマー前駆体において、可変基 R^B は、置換されていてもよいアルキルまたはアリール置換基であり得る。例えば、 R^B は、分岐または非分岐 $C_1 \sim C_{30}$ アルキル、または置換されていてもよい $C_6 \sim C_{30}$ アリールであり得る。

【 0 2 6 6】

一つの態様において、式AA-1で示されるモノマー前駆体は、8-Aから合成される。

【 0 2 6 7】

【化 4 9】



20

【 0 2 6 8】

(ここで、8-Aにおける可変基Xは、Cl、Br、I、トシレート、メシレート、トリフレート等のような良脱離基である。)。

【 0 2 6 9】

合成スキーム：N-アルキルモノマー前駆体

30

スキーム 8 ルート 1

一つの態様において、モノマー前駆体AA-1のN置換基 R^B を置換反応により導入する方法 (R^A および R^B は前述のように定義され、Xは先に定義したようにCl、Br、トシレートまたはメシレートであり得る) は、スキーム 8 ルート 1 に示されるように行うことができる。例えば、化合物8-Aにおいて、可変基Xは良脱離基であり、米国特許第3,598,859号に記載のように適切なアリールまたはアルキルアミン (8-B) で置換してモノマー前駆体AA-1を提供することができ、これをその全体において参照として本明細書に組み入れる。

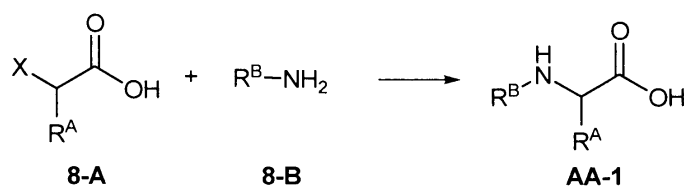
【 0 2 7 0】

【化 5 0】

スキーム 8

40

ルート 1



【 0 2 7 1】

一部の態様において、8-Aを、適当な条件下に、式8-Bで示される第一アリールまたはヘテロアリールアミンと結合させることにより、AA-1を得ることができる。この反応は、例

50

例えば、米国特許第3,598,859号に記載されている。一つの態様において、この反応は、水、ジメチルスルホキシド（DMSO）等のような適当な不活性希釈剤中で、略化学量論当量の8-A（ここで、XはCl、BrまたはIである）を8-Bと組み合わせることにより、進行する。この反応は、重炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等のような適当な塩基の過剰量を用いて、反応により生じた酸を除去する。この反応は、好ましくは、1～約24時間の範囲において典型的に生じる反応完了まで、約25～約100において行われる。反応完了時に、AA-1を、沈澱、クロマトグラフィー、濾過等のような従来法により単離することができる。

【0272】

スキーム8ルート2

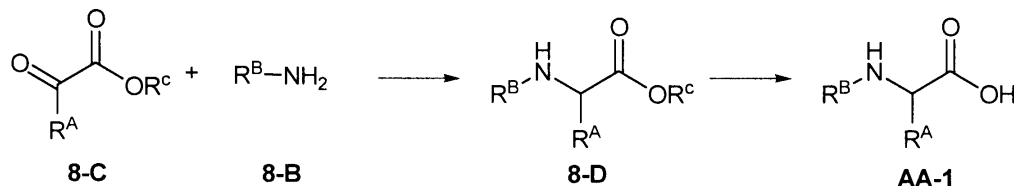
一つの態様において、モノマー前駆体AA-1のN置換基 R^B を導入する方法は、スキーム8ルート2に示すような還元性アミノ化反応により達成することができる（ここで、 R^A 、 R^B およびXは前述のように定義される）。 α -ケトエステル8-Cは、米国特許第3,598,859号に記載のように、還元性アミノ化条件下に適当なアリールまたはアルキルアミン（8-B）で処理して、AA-1を得ることができる。

【0273】

【化51】

スキーム8

ルート2



【0274】

例えば、一つの例示的態様において、略化学量論量の式8-Cで示される α -ケトエステルおよび式8-Bで示されるアルキルまたはアリールアミンを、メタノール、エタノール等の溶媒中で組み合わせ、イミン形成（図示せず）を提供する条件下に反応させることができる。その場で形成されたイミンを、次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、炭素上 H_2 /パラジウムなどのような適当な還元剤により従来条件下に還元して、N-アリールまたはN-アルキルアミノ酸エステル8-Dを形成することができる。典型的態様において、還元剤は炭素上 H_2 /パラジウムであり、これは初期反応媒体に組み込まれ、それによりイミンがその場でワンポット手順において還元されてN-アリールまたはN-アルキルアミノ酸エステル8-Dが得られる。続いて、エステル8-Dを加水分解することにより、モノマー前駆体AA-1を得ることができる。例えば、このエステルを、湿潤塩基性メタノールを用いて加水分解することができる。

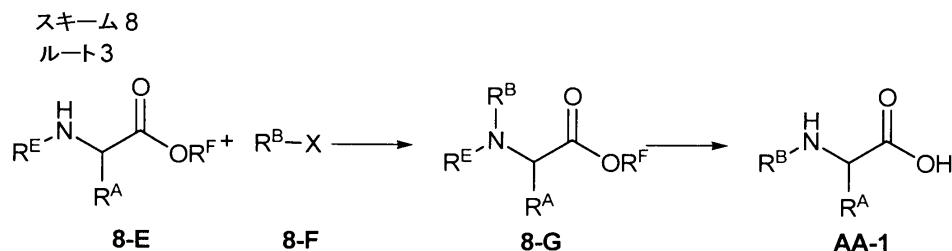
【0275】

スキーム8ルート3

一つの態様において、モノマー前駆体AA-1のN置換基 R^B を導入する方法は、スキーム8ルート3に示すように、式8-Eで示される化合物をアルキル化反応し、続いて転化することにより達成することができる。一部の態様において、 R^A およびXは先のように定義され、 R^B は分岐または非分岐 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ アルキルまたは置換されていてもよい $\text{C}_6 \sim \text{C}_{30}$ アリールであり得、 R^F はH、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルまたはアリール(CH_2)-であり得、 R^E は、 $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})-$ 、Cbz-（カルボベンジルオキシ）、Boc-（tert-ブトキシカルボニル）、トシル-（トルエンスルホンニル）またはノシル-（2-ニトロベンゼンスルホンニルまたは2-ニトロベンゼンスルホンニル）基、2,4-ジニトロベンゼンスルホンニル等からなる群より選択され得る。以下に示すように、式8-Eで示されるN-置換化合物を適当な条件下にアルキル化剤（8-B）で処理して8-Gを得ることができ、続いて、8-Gを転化することによりモノマー前駆体AA-1を得ることができる。

【0276】

【化 5 2】



【 0 2 7 7】

例えば、例示的態様において、Aurelioらは、N-メチルアミノ酸を調製する方法を開示しており、これらの方法は、通常、N-メチル、N-エチル、N-ベンジル等のようなさらなるN-置換アミノ酸を調製するために用いることができる。

10

【 0 2 7 8】

一つの態様において、8-E（ここで、R^EはCbz-またはBoc-、R^FはH、およびR^AはMeまたは-CH₂フェニルである）を、DMF中、Ag₂Oの存在下にヨウ化メチルで処理することにより、8-E（ここで、R^BはメチルおよびR^Fはメチルである）が得られる。続いて、メチルエステルを加水分解し、カルバネート型保護基を除去することにより、N-メチルアミノ酸AA-1が得られる。この方法を、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用いるように修飾して、式AA-1で示されるN-エチルアミノ酸を得ることができる。さらに、この方法を、Dasらの（Das, et al., 「N-methylation of -acyl oligopeptides」, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1967, 29, 211）の手順（この内容は参照として本明細書に組み入れられる）に従ってポリマーに適用して、N-メチルポリマーを得ることができる。

20

【 0 2 7 9】

一つの態様において、8-E（ここで、R^EはCbz-またはBoc-、R^FはH、およびR^AはMeまたは-CH₂フェニルである）を水素化ナトリウムで処理し、続いて、DMF/THF中、80 °Cでヨウ化メチルを24時間にわたって加えることにより、8-E（ここで、R^BはメチルおよびR^Fはメチルである）が得られる。続いて、メチルエステルを、メタノール/THF中、水酸化ナトリウムで加水分解し、次に、カルバネート型保護基を除去することにより、N-メチルアミノ酸AA-1が得られる。この方法を、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用いるように修飾して、式AA-1で示されるN-エチルアミノ酸を得ることができる。もう一つの態様において、この同じ手順を用いて、8-E（R^Fがメチルである）をアルキル化することができる。

30

【 0 2 8 0】

一つの態様において、Belagaliらの手順（Belagali et al., 「A Highly Efficient Method of N-Methylation For The Amino-Acid Derivatives」, Indian J. Chem. Sect. B, 1995, 34 (1), 45）（この内容はその全体において参照として本明細書に組み入れられる）に従って、8-E（ここで、R^EはBoc-、R^FはH、およびR^AはMeまたは-CH₂フェニルOHである）を、THF中、ナトリウムヘキサメチルジシラザンで処理し、続いて、ヨウ化メチルを加えることにより、8-E（ここで、R^BはメチルおよびR^Fはメチルである）が得られる。続いて、メチルエステルを加水分解し、次に、カルバネート型保護基を除去することにより、N-メチルアミノ酸AA-1が得られる。この方法を、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用いるように修飾して、式AA-1で示されるN-エチルアミノ酸を得ることができる。もう一つの態様において、この同じ手順を用いて、8-E（R^Fがメチルである）をアルキル化することができる。

40

【 0 2 8 1】

一つの態様において、Fukuyamaらの手順に従って、8-E（ここで、R^Eはノシル、R^Fはメチル、およびR^Aは-CH₂フェニルである）を、DMF中、K₂CO₃で処理し、続いて、R^B-X（ここで、R^B-Xはヨウ化プロピルである）を加えることにより、8-E（ここで、R^Bはプロピル、およびR^Fはメチルである）が得られる。続いて、メチルエステルを加水分解し、次に、カルバネート型保護基を除去することにより、N-プロピルアミノ酸AA-1が得られる。この方法を、ヨウ化プロピルの代わりにヨウ化エチルを用いるように修飾して、式AA-1で示され

50

るN-エチルアミノ酸を得ることができる。

【0282】

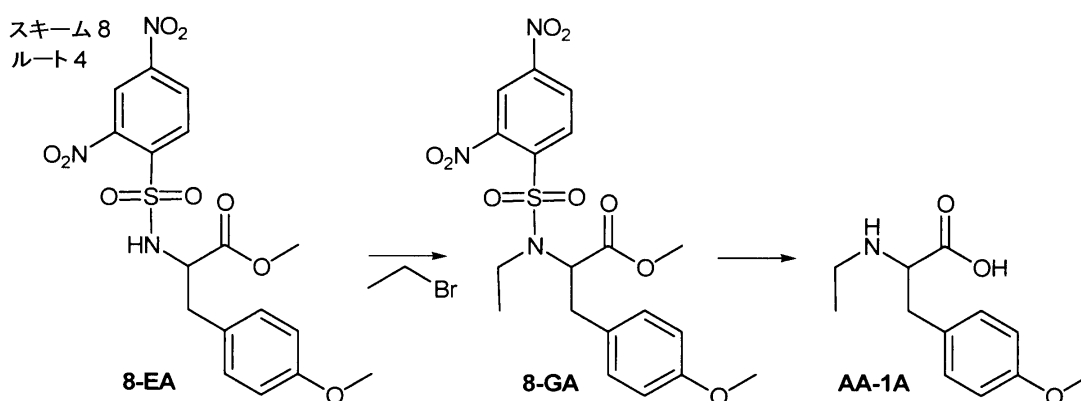
スキーム8ルート4

典型的態様において、Fukuyamaらの手順に従って、式(8-EA)で示されるアミノ酸エステルのDMF溶液を、 K_2CO_3 の存在下に臭化エチルで処理して、8-GAを得ることができる。続いて、2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基を除去し、エステル基を加水分解してAA-1Aを得ることができる。例えば、8-GAをDMF中、チオフェノールおよび K_2CO_3 で処理することにより2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基を除去し、続いて、メチルエステルを、メタノール/THF中、NaOHを用いて加水分解することによりAA-1Aを得ることができる。N-置換 - アミノ酸 (AA-1A) を、当業者に知られた方法によりN-置換 - アミノエステルに転化す

10

【0283】

【化53】



20

【0284】

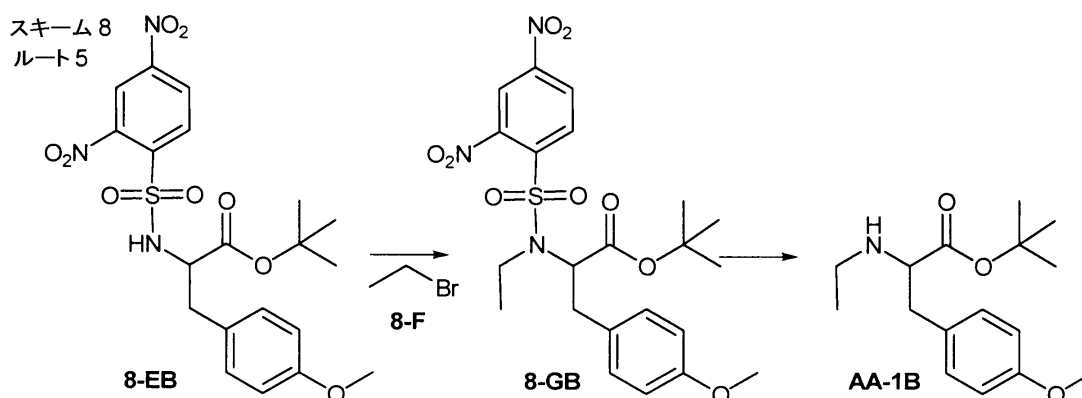
スキーム8ルート5

あるいは、例示的態様において、式(8-EB)で示されるtert-ブチルアミノ酸エステルのDMF溶液を、 K_2CO_3 の存在下に臭化エチルで処理して、8-GBを得ることができる。続いて、2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基を除去してtert-ブチルエステルAA-1Bを得ることができる。例えば、8-GBを、DMF中、チオフェノールおよび K_2CO_3 で処理することにより2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基を除去して、AA-1Bを得ることができる。

30

【0285】

【化54】



40

【0286】

スキーム8からの実施例

圧力容器内で、化合物8-EBを、 K_2CO_3 (2当量) と共に室温でDMFに溶解し、次に、注射

50

器から滴下される臭化エチル（1.1当量）で処理する。次に、圧力容器を密封し、反応液を60℃まで加熱し、30分間隔で、反応液を室温まで冷却させ、進行をTLC（薄層クロマトグラフィー）またはLC/MSでチェックする。反応液を水で急冷し、水層を抽出する。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して8-GBを得る。中間体8-GBを、過剰の K_2CO_3 の存在下にDMFに溶解し、次に、チオフェノールを加え、混合物を、TLCで示される反応の完了まで、室温で攪拌する。固形物を濾過により除去し、溶媒を減圧下に除去する。次に、粗混合物を、触媒量 NaOH の存在下に湿潤メタノール/THFに溶解し、エステルの加水分解の完了時に、溶媒を減圧下に除去する。残渣を水に溶解し、pH5に酸性化し、酢酸エチルで抽出してAA-1Bを得る。

【0287】

10

N-アリールモノマー前駆体

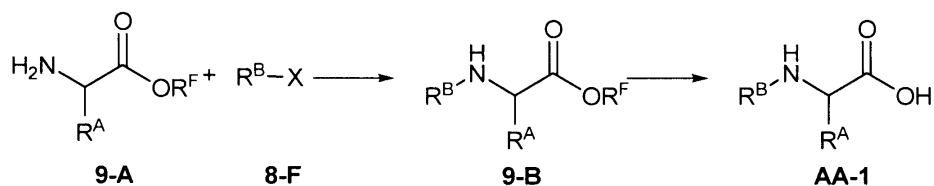
スキーム9

一つの態様において、スキーム9に示すように、 R^B がアリール基であり、Xが塩化物、臭化物またはヨウ化物であるモノマー前駆体AA-1を合成することができる。例えば、式AA-1で示されるモノマー前駆体は、Maらの手順のように、Ullmann反応により合成することができる。

【0288】

【化55】

スキーム9



$\text{R}^B = \text{aryl}$

20

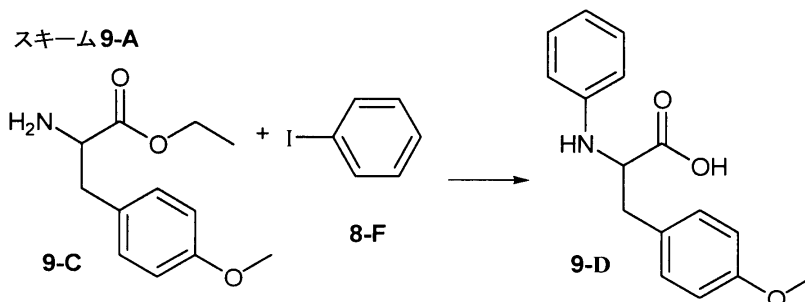
【0289】

例示的態様において、スキーム9に示すように、アミノエステル9-Aを9-Bに転化することができる。例えば、100℃でDMF中、ヨウ化フェニル、 CuI および K_2CO_3 の存在下。一つの態様において、スキーム9-Aに示すように、アミノエステル9-Cを、100℃でDMF中、ヨウ化フェニル（8-F）、 CuI および K_2CO_3 で処理して、9-Dを得ることができる。N-アリールアミノ酸（9-D）を、当業者に知られている方法により、N-アリールアミノエステルに転化することができる。例えば、N-アリールアミノ酸を、エタノールまたはメタノールのような溶媒中、 HCl で処理して、対応するエチルまたはメチルN-アリールアミノエステルを得ることができる。

30

【0290】

【化56】



40

【0291】

スキーム9からの実施例

DMF（5ml）中にヨウ化フェニル（1ミリモル）およびN-アミノエステル（9-C）（1ミリモル）を含む溶液に、窒素雰囲気下に、炭酸カリウム（2.5ミリモル）、水0.1ml、および

50

CuI (0.1ミリモル)を加える。混合物を窒素雰囲気下に100℃で48時間攪拌後、冷却された溶液を減圧下に濃縮する。残渣を水に溶解し、pH5に酸性化し、酢酸エチルで抽出する。併せた有機層を濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、対応するN-アリール - アミノ酸 (9-D) を得る。

【0292】

N-アリール - アミノ酸 (9-D) を、当業者に知られている方法によりN-アリール - アミノ酸に転化することができる。例えば、N-アリール - アミノ酸を、エタノールまたはメタノールような溶媒中、HClで処理して、対応するエチルまたはメチルN-アリール - アミノエステルを得ることができる。

【0293】

重合中および重合後のN-置換

当業者は、スキーム8およびスキーム9に例示したようなN-アルキル化反応およびN-アリール化反応を、重合中および重合後に行うこともできることを理解する。

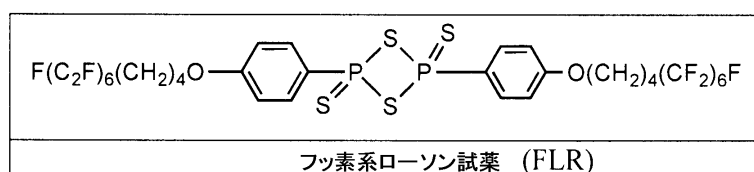
【0294】

スキーム10：チオアミド合成

一つの態様において、ここに記載の繰り返し単位は、チオアミド基を含む。チオアミドモノマーは、A. Kjaerにより記載された方法 (acta Chemica Scand. 1952, 6, 1374-83) を用いて調製することができ、この方法をその全体において参照として本明細書に組み入れる。モノマーまたはポリマー中のアミド基を、その構造が以下に示されるローソン試薬 (f6LR) のフッ素類似体を用いてチオアミド基に転化することもできる (Kaleta, Z., Makowski, B. T. Sobs, T. and Dembinski, R. Org. Lett. 2006, 8(8), 1625-1628、この内容はその全体において参照として本明細書に組み入れられる)。最初にモノマーおよび/またはポリマーを形成し、次に、アミド基をチオアミド基に転化することができるので、第2の方法が好ましい。

【0295】

【化57】



【0296】

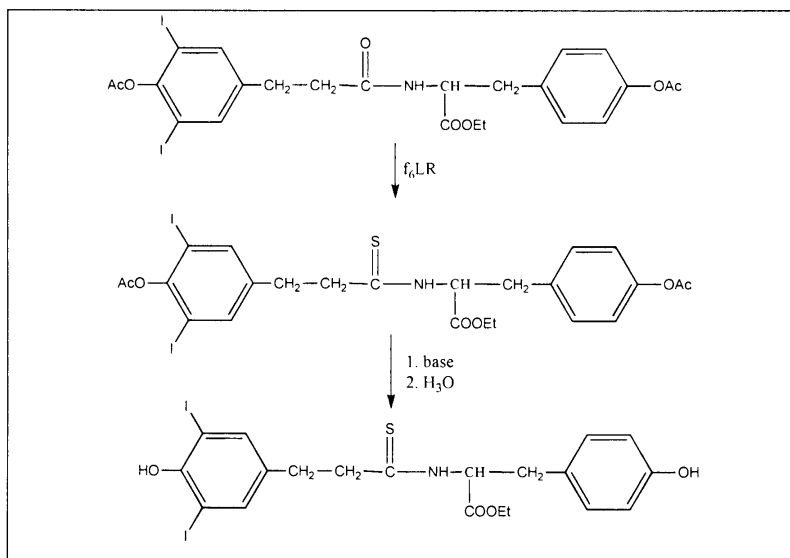
THF中、1:1のモル比でアミドをこの試薬で処理すると、クロマトグラフィーまたは他の手段により精製後、対応するチオアミドが88%を超える収率で得られる。

【0297】

チロシン誘導アミドモノマーを対応するチオアミドに転化するために、モノマーのフェノール基を、まず、Ac₂O / ピリジンで処理することにより、I₂DTEについて示すように、ジアセチルエステルに転化することにより保護する。次に、スキームに示すように、O-保護I₂DTEをf₆LRで処理し、続いて、塩基で加水分解してチオアミドI₂DTEを得る。類似の手順を用いて、ポリマー上で転換を行うこともできる。

【0298】

【化58】



10

【0299】

(スキーム10：モノマー中のアミド基の、チオアミド基への転化)

スキーム10からの実施例

20

シュレンク管内に、ジアセチル- I_2 DTE (693mg、1.0ミリモル)、 f_6 LR (1.13g、1.0ミリモル) およびTHF20mLを仕込む。シュレンク管を、55 の油浴中で4時間加熱する。次に、反応混合物にアルミナ10gを加え、溶媒を蒸発により除去した。粗生成物を、フッ素系逆相シリカを充填したショートカラムにより精製する。次に、生成物を、希水酸化ナトリウムを用いて加水分解し、続いて酸性化して I_2 DTEチオアミドを得る。

【0300】

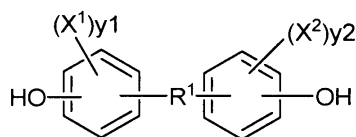
N-置換重合前駆体

いくつかの態様において、先に例示したN-置換アミノ酸およびアミノエステルからN-置換モノマーサブユニットを合成することができる。例えば、式Iで示される重合前駆体 (P P-I) :

30

【0301】

【化59】



PP-I

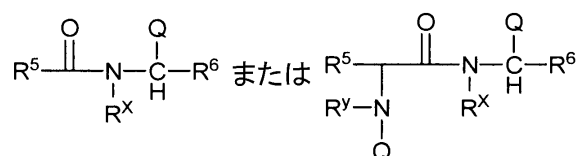
【0302】

(ここで、X¹およびX²は式(I)におけるように定義され、各々独立してBrおよびIからなる群より選択され、y¹およびy²は式(I)におけるように定義され、各々独立して0または1~4の範囲の整数であり、R¹は下記基である：

40

【0303】

【化60】



【0304】

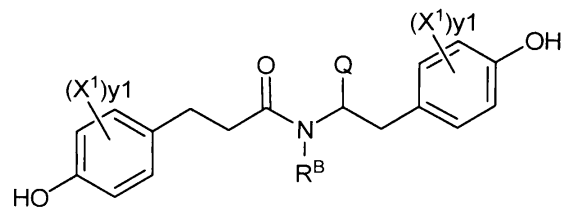
50

(ここで、 R^x は式AA-1に定義されるような R^B であり、Qはエステルであり、 R^5 および R^6 は式(1)におけるように定義される))

を、式AA-1で示されるモノマー前駆体から合成することができる。例示的態様において、重合前駆体(PP-1A)：

【0305】

【化61】



PP-1A

10

【0306】

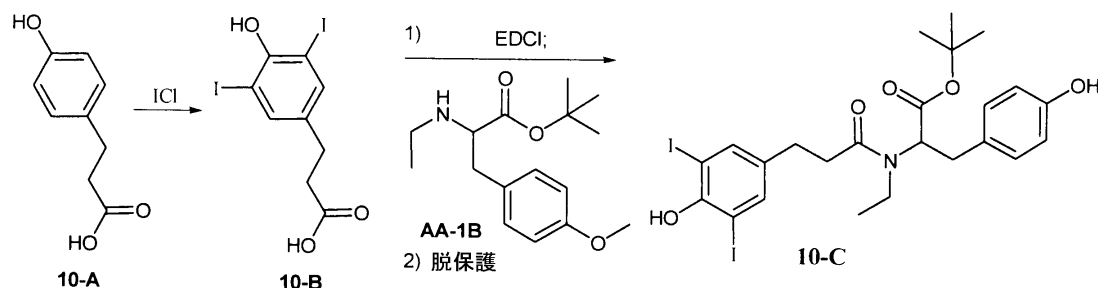
を、式AA-1で示されるモノマー前駆体から合成することができる。スキーム10に示すように、典型的態様において、重合前駆体10-Cを、AA-1Bから合成することができる。3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸(10-A)をヨウ素化することにより、3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードフェニル)プロパン酸が得られる。続いて、10-BをAA-1Bと結合させ、その後、フェノール保護基を除去することにより、重合前駆体10-Cを得る。例えば、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸(10-A)を塩化ヨウ化物で処理することにより、3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードフェニル)プロパン酸(10-B)を得る。N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)を用いて10-BをAA-1Bと結合させ、続いて、フェノール保護基を脱保護することにより、重合前駆体10-Cを得ることができる。メチル保護基の除去は、塩化メチレン(DCM)中、三臭化ホウ素(BBr_3)を用いて行うことができる。重合前駆体10-Cを、合成スキーム1~6に開示の方法に従って、ポリマー状に転化することができる。スキーム10の方法に従って、当業者が容易に理解できる適当な修飾を行うことにより、式AA-1で示されるモノマー前駆体から、さらなるモノマーサブユニットを合成することができる。

20

【0307】

【化62】

スキーム10



40

【0308】

当業者は、スキーム8およびスキーム9に例示するようなN-アリール化反応およびN-アルキル化反応を、重合中および重合後に行うことができることを理解する。

【0309】

これらの合成法において、出発材料はキラル中心を含むことができ(例えば、アラニン)、ラセミ出発材料を用いる場合、得られる生成物は、R,Sエナンチオマーのジアステレオマーの混合物である。あるいは、出発材料のキラル異性体を用いることができ、用いられる反応プロトコールがこの出発材料をラセミ化しない場合、キラル生成物が得られる。そのような反応プロトコールは、合成中にキラル中心の反転を含み得る。

50

【0310】

従って、特記しない限り、本発明の生成物は、ジアステレオマー（2以上のキラル中心が存在する場合）またはR,Sエナンチオマー（1つのキラル中心のみが存在する場合）の混合物である。しかしながら、好ましくは、キラル生成物が望まれる場合、キラル生成物はL-アミノ酸誘導体に相当する。あるいは、R,S混合物からジアステレオマーまたはエナンチオマーを分離して一つまたは他の立体異性体を与える精製技術により、キラル生成物を得ることができる。そのような技術は、当該分野で良く知られている。

【0311】

ここに記載のポリマー（例えば、式(I)で示される繰り返し単位を含むポリマー、式(Ia)で示される繰り返し単位を含むポリマー、および/または、式(XI)で示される繰り返し単位を含むポリマー）を、医療機器におけるような種々の用途において用いることができる。例えば、種々の好ましい態様が、式(I)で示されるポリマーを含む医療機器を提供する。さらに、種々の好ましい態様が、式(Ia)で示されるポリマーを含む医療機器を提供する。さらに、種々の好ましい態様が、式(XI)で示されるポリマーを含む医療機器を提供する。

10

【0312】

医療機器は、種々の状態でポリマーを含み得る。例えば、医療機器は全体的または部分的にポリマーから構築されてよく、ポリマーで被覆されてよく、ポリマー中に密封されてよく、および/または、装置がポリマーを含んでよい。式(I)、(Ia)および/または(XI)で示される少なくとも一つの繰り返し単位を含むポリマーを含んでよい医療機器の非限定的例としては、血管用途においては、ステント、ステントグラフト、輪状形成リング、血管グラフト、縫合糸、血管カフ、中隔欠損補修装置、心臓弁、心臓弁構成部品、心臓弁補修装置、閉鎖デバイス、血管系および結合組織増殖の誘発剤、カテーテル（例えば、ステントを送達するように構成されたバルーンカテーテル）、および/または、組織加工したインプラントが挙げられる。

20

【0313】

種々の医療機器の態様を、以下により詳細に記載する。医療機器は、ここに記載のポリマーのみからなるポリマー材料のみからなると考えられる。例えば、一つの態様において、医療機器は、哺乳動物の体腔に（例えば、注射、カテーテル、物理的挿入、注入、加熱ロッド、噴霧および/または噴出により）送達可能であるように構成される。そのような装置は、例えば、ここに記載のポリマーからなるポリマー材料から主に形成される塞栓治療生成物であってよい。すなわち、以下の特定の記載は医療機器に係わるものであるが、そのような記載は、特記しない限り、ここに記載のポリマー材料およびポリマーにも適用されると解される。同様に、ここに記載のポリマーおよびポリマー材料の記載は、特記しない限り、医療機器にも適用される。

30

【0314】

好ましい態様において、医療機器はステントを含む。ステントは、種々の構成、例えば、シートステント、編組ステント、自己拡張型ステント、ワイヤーステント、変形可能ステントおよびスライド-アンド-ロックステントからなる群より選択される構成を含み得る。

40

【0315】

好ましい態様において、ステントは、管状部材を形成するように配された少なくとも2つの実質的非変形性要素を含み、非変形性要素は、管状部材を潰れた径から拡張した径に広げさせるようにスライド可能に相互連結されている。もう一つの変形において、管状部材は、一連のスライド可能に嵌められた放射状要素、および第1の潰れた径から第2の拡張径になるように放射状要素を一方向にスライドさせる少なくとも一つのロック機構を含む。

【0316】

もう一つの態様は、ステントと、展開手段を有するカテントとを含んでなる、血管内の所定位置を治療するためのシステムを提供し、そのカテーテルは、前記所定位置にステン

50

トを送達するように適合され、前記展開手段はステントを展開するように適合されている。もう一つの態様は、血管内の所定位置に沿ってそのようなステントを展開すること（そのようなステントは、所定時間滞在する）、および、その後の時点において、血管が再治療されるように血管内の略同じ領域に沿って第2のステントを展開することを含んでなる、体腔を再治療する方法を提供する。

【0317】

カテーテル上のステントは、一般的にステントシステムと総称される。カテーテルとしては、オーバー・ザ・ワイヤーカテーテル、同軸迅速交換デザイン、および比較的新しい多交換送達プラットフォームであるMedtronic Zipper Technologyが挙げられるが、これらに限定されない。そのようなカテーテルとしては、例えば、米国特許第4,762,129; 5,232,445; 4,748,982; 5,496,346; 5,626,600; 5,040,548; 5,061,273; 5,350,395; 5,451,233および5,749,888号に記載のものが挙げられる。適切なカテーテルデザインのさらなる例としては、米国特許第4,762,129; 5,092,877; 5,108,416; 5,197,978; 5,232,445; 5,300,085; 5,445,646; 5,496,275; 5,545,135; 5,545,138; 5,549,556; 5,755,708; 5,769,868; 5,800,393; 5,836,965; 5,989,280; 6,019,785; 6,036,715; 5,242,399; 5,158,548; および6,007,545号に記載のものが挙げられる。前記特許の開示がその全体において参照として本明細書に組み入れられる。

【0318】

カテーテルを、超音波効果、電場、磁場、光および/または温度効果を発生させるような種々の目的に特化することができる。加熱カテーテルとして、例えば、米国特許第5,151,100; 5,230,349; 6,447,508および6,562,021号、およびWO 90/14046 A1に記載のものが挙げられる。赤外発光カテーテルとして、例えば、米国特許第5,910,816および5,423,321号に記載のものが挙げられる。前記引用特許および特許公報の開示を、その全体において参照として本明細書に組み入れる。

【0319】

もう一つの好ましい態様において、ステントは、さらに、選択された治療効果を発揮するのに十分な所定量の治療剤（例えば、医薬剤および/または生物剤）を含む。ここで用いられる「医薬剤」という用語は、特定の生理学的（代謝的）反応を刺激する疾患の緩和、治療または予防を意図した物質を包含する。ここで用いられる「生物剤」という用語は、限定はされないが器官、組織または細胞に基づく誘導体、細胞、ウイルス、ベクター、起源が天然、組み換えまたは合成であり任意の配列および寸法である核酸（動物、植物、微生物およびウイルス系）、抗体、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、cDNA、オンコジーン、蛋白、ペプチド、アミノ酸、リポ蛋白、糖蛋白、脂質、炭水化物、多糖類、脂質、リボソーム、または、他の細胞成分または細胞小器官、例えば、受容体および配位子を含む生物学的系において構造的および/または官能的活性を有する任意の物質を包含する。さらに、ここで用いられる「生物剤」という用語は、ヒトの疾患または障害の予防、治療または治療に適用可能な、ウイルス、血清、毒素、抗毒素、ワクチン、血液、血液成分または誘導体、アレルギー産物または類似産物、またはアルスフェナミンもしくはその誘導体（または、任意の三価の有機ヒ素化合物）を含む（Public Health Service Act（42 U.S.C. 262（a））のSection 351（a））。さらに、「生物剤」という用語は、以下ものを含む：1）本明細書で用いられる「生物分子」、例えば、天然産または組み換えの有機体、抗体、組織または細胞系あるいはそのような分子の合成類似体により生成される、またはそれらから精製される生物学的活性ペプチド、蛋白、炭水化物、ビタミン、脂質または核酸、2）本明細書で用いられる「遺伝物質」、例えば、核酸（デオキシリボ核酸（DNA）またはリボ核酸（RNA））、遺伝要素、遺伝子、因子、対立遺伝子、オペロン、構造遺伝子、調節遺伝子、オペレーター遺伝子、遺伝子構成成分、ゲノム、遺伝子コード、コドン、アンチコドン、メッセンジャーRNA（mRNA）、トランスファーRNA（tRNA）、リボソームの遺伝子外遺伝子要素、細胞質遺伝子、プラスミド、トランスポゾン、遺伝子突然変異物、遺伝子配列、エキソン、イントロン、および3）本明細書で用いられる「加工された生物製剤」、例えば、操作を受けた細胞、組織または器官。治療剤は、ビタミンまたは

ミネラル物質、または他の天然要素も含み得る。

【0320】

血管系内に配された装置の場合、治療剤の量は、再狭窄または血栓症を阻止するため、またはステントを置かれた組織の他の状態に影響を与えるため、例えば、脆弱粥腫を治療および/または破裂を防止、または内皮化を刺激するために充分であることが好ましい。治療剤は、本発明の好ましい態様に従って、抗増殖剤、抗炎症剤、抗マトリクス・メタロプロティナーゼ剤、および、脂質低下性、コレステロール変性性、抗血栓性および抗血小板性剤からなる群より選択され得る。ステントの一部の好ましい態様において、治療剤がポリマーとブレンドされるまたは当業者に知られている他の手段により混合される際に、ステント内に含まれる。ステントの他の好ましい態様において、ステント表面上のポリマー被覆から治療剤が送達される。もう一つの好ましい変形において、ポリマーでない被覆によって治療剤が送達される。ステントの他の好ましい態様において、ステントの少なくとも一つの領域または一つの表面から治療剤が送達される。ステントの少なくとも一部分の治療剤の送達に用いられるポリマーまたはキャリアに治療剤を化学的に結合することができる、および/または、ステント体の少なくとも一部分を含むポリマーに治療剤を化学的に結合することができる。一つの好ましい態様において、2種以上の治療剤を送達することができる。

10

【0321】

本明細書に記載のポリマーを含む医療機器は、ポリマーの少なくとも一部分がその表面に配置されている医療機器であり得る。医療機器の表面にポリマー（例えば、SCCポリマー）をそのように配置することにより、医療機器の表面特性を温度の関数として管理することができる、例えば、表面におけるSCCポリマーは、例えば一または二以上の他の医療機器および/または医療機器成分とのインターフェースにおいて、温度依存性潤滑剤および/または接着剤としての機能および/または生物学的適合性を増加させることができることがわかった。ポリマーは、種々の方法で、医療機器の表面に配置することができる。例えば、所定量のSCCポリマーを、医療機器の表面上の選択された位置に適用することができる；SCCポリマーを、医療機器の表面に被覆することができる；SCCポリマーのフィルムを、医療機器に適用することができる；および/または、医療機器を、SCCポリマーが表面に形成されるような方法で製造することができる。例えば、一つの態様において、例えば、放射線不透過性および/または結晶性基を、表面上の官能基と反応させることにより、および/または、表面上の開始部位からの放射線不透過性および/または結晶性モノマーを重合させ、それによりポリマー放射線不透過性および/または結晶性基を形成することにより、放射線不透過性および/または結晶性基を、ポリマー医療機器の表面上にグラフトすることができる。官能基および開始部位を、種々の方法で、ポリマー医療機器の表面上に形成することができる。例えば、酸素の存在下に電離放射線（例えば、e-ビームおよび/またはガンマ放射線）および/またはプラズマでポリマー表面を処理することにより、ポリマー表面上に-OH基が形成される。次に、そのような-OH基を、イソシアネート官能化放射線不透過性および/または結晶性基と反応させ、それによりこれらの基を、ウレタン結合の形成により表面に結合させることができる。適切な触媒（例えば、オクタン酸錫）の存在下に、カプロラクトンのような適当なモノマーの重合を-OH基から開始して、ポリマー表面に結合された結晶性PCL基を形成することができる。もう一つの例として、電離放射線および/またはプラズマでポリマー表面を処理することにより、光および/または放射線-感受性結晶性モノマー（約6～約30個の炭素を含む1-アルケン）の重合を開始することができる活性表面部位を生成し、それにより、側鎖結晶性ポリマーを、ポリマー医療機器の表面上にグラフトすることができる。表面に結合した基は、放射線不透過性および/または結晶性であり得る。一つの態様において、ポリマー医療機器は、その表面に結合したSCCポリマーを含む。

20

30

40

【0322】

医療機器の表面に配置された特定のポリマー（例えば、SCCポリマー）の温度依存性特性（例えば、接着性、潤滑性など）は、典型的には、表面の性質、ポリマーの性質、およ

50

びそれらの間の相互作用の性質に依存する。例えば、一部の場において、比較的分子量の低いSCCポリマーは、SCCポリマーの融点を超える温度において、融点を下回る温度におけるこれらのSCCポリマーの接着特性と比べて、より優れた接着特性を有する傾向がある。一方、一部の場において、比較的分子量の高いSCCポリマーは、融点を下回る温度において、融点を超える温度におけるよりも、より優れた接着特性を有する傾向がある。極度にフッ素化されたSCCポリマーのような比較的弱い分子間相互作用を形成することができる比較的無極性のSCCポリマーは、医療機器の表面の性質に依存して、比較的強い分子間相互作用を形成することができる比較的極性のSCCポリマーよりも、より優れた潤滑剤である傾向がある。医療機器の表面に温度依存的機能性を提供するための特定のSCCポリマーの使用は、ここに提供された指針に教示されるような当業者に知られた一般的接着原理を考慮して、おきまりの実験により決められることが好ましい。

10

【0323】

ここに記載のポリマーを含む医療機器の粘度および／または融点は、典型的には、ポリマーと、存在する場合、医療機器中に存在する他の成分との相対量に依存する。医療機器（または、医療機器中のポリマー材料）の粘度および／または融点は、医療機器中のポリマーの量を管理することにより、および、得られる医療機器に所望の粘度および／または融点を与えるポリマーを選択することにより制御してもよい。すなわち、例えば、40の融点を有するポリマー材料を提供するためには、混合したときにポリマーの融点を下げる傾向がある第二のポリマーまたは他の成分の存在を補償するために、ポリマー材料中に混入するものとして、やや高い融点、例えば約45の融点を有するポリマーを選択することが望ましい場合がある。一つの態様において、医療機器は、約30～約80の範囲の融点を有するポリマー材料を含む。

20

【0324】

医療機器のポリマー材料は、融点を超える温度において誘導するように構成されることが好ましい。融点を超える温度におけるポリマー材料の粘度は、意図する用途のような因子に依存して広範囲に変化し得る。例えば、塞栓治療生成物の場合、ポリマー材料は、注射器を通す注入および／またはカテーテルを通す流入のような従来技術により医療機器を標的血管系に送達させることができる、融点を超える温度における粘度を有することが好ましい。そのような場合、所定の粘度は、注射器の針またはカテーテルの直径に依存することが多く、例えば、小さな直径においては、典型的には低い粘度が好ましい。一方、粘度が低過ぎると、ポリマー材料は、冷却および固化の前に、標的血管系から離れて移動する。一つの態様において、医療機器のポリマー材料は、融点を超える温度において約50cP～約500cPの範囲の粘度を有する。もう一つの態様において、ポリマー材料は、融点を超える温度において約500cP～約5000cPの範囲の粘度を有する。もう一つの態様において、ポリマー材料は、融点を超える温度において約5000cP～約250000cPの範囲の粘度を有する。もう一つの態様において、ポリマー材料は、融点を超える温度において約250000cP～約1000000cPの範囲の粘度を有する。

30

【0325】

一つの態様において、ポリマー材料は、体腔に送達された時に固体塊を形成するように構成されている。固体塊は、体腔の内側寸法に完全にまたは部分的に一致し得る。例えば、ポリマー材料は、ポリマー材料に約40を超える融点を与える所定量のポリマー（例えば、SCCポリマー）を含むよう構成し得る。ポリマー材料は、さらに、体腔に送達可能であるように構成してもよく、例えば、ポリマー材料は、流動を容易にするために溶融状態に加熱することができる棒状であってよい。次に、溶融ポリマー材料を、溶融状態で送達装置を介して流動させることにより体腔に送達してもよい。体腔に到着したとき、溶融ポリマー材料は、体腔の内側寸法に少なくとも部分的に一致することができ、次に、冷却されて固体塊を形成してもよい。もう一つの例として、ポリマー材料は、水または塩水のような比較的粘度の低い生体適合性キャリア液体中に懸濁された小さな粒子の状態であってよい。次に、ポリマー材料を、送達装置を介して標的体腔に流すことができる。ポリマー材料の小さな粒子を、送達前、送達中および／または標識体腔内で加熱して、それにより

40

50

ポリマー材料を流動させ、体腔の内側寸法に一致させることができる。冷却すると、ポリマー材料は固体塊を形成し、これは体腔の内側寸法に一致し続ける。加熱前の種々の構造および組成のポリマー材料は、一旦温めると、体腔に一致する性能が変化し、従って、この理由から治療を調節するように選択することができると解される。さらに、ポリマー材料は、送達を達成するために完全に溶解する必要はないと解される。例えば、ポリマー材料を、コイルのような特定の形状に形成することができ、次に、予め形成された形状を保持しつつ標的体腔に埋め込むことができる。ポリマー材料（例えば、コイル）を、例えば、コイルをより弾性にし、それにより送達容易にするため、および／または、コイルを、それが埋め込まれる体腔により一致させ得るために、種々の理由から、埋め込みの前および／または埋め込み中に加熱することができる。ポリマー材料を、体の外側に流れさせ、次に流動状態で体腔に送達してもよい。

10

【0326】

一つの態様は、本明細書に記載のポリマーを含む形状記憶ポリマー材料を提供する。例えば、ポリマー（例えば、SCCポリマー）を、標準的熱可塑性形成プロセスによりコイル形状のような第一の形状に構成し、第一の形状の記憶を固定するために架橋することができる。形成されたポリマーコイルを、次に、ポリマーを溶解させるために加熱し、棒状のような第二の形状に再構成させることができる。架橋は、ポリマーが溶解状態にあるときの熱可塑性流動を制限または防止する。第二の形状のままであるポリマーを、次に、ポリマーが再結晶する温度に冷却する。ポリマーの再結晶は、第二の形状（例えば、棒形状）が第一の形状（例えば、コイル形状）に戻ることを制限または防止する。ポリマーの融点を超える温度に再び加熱すると、第二の形状が第一の形状に戻り、例えば、棒が、コイルの記憶状態に戻る。ポリマーの架橋は、当業者に知られている種々の方法により行うことができる。

20

【0327】

一つの態様は、少なくとも部分的に体腔を塞ぐのに効果的な量で、本明細書に記載の医療機器を哺乳動物の体腔に導入することを含む治療方法を提供する。通常、そのような方法を、例えば、管、小管、導管、溝、穴、血管、空洞およびカナルと一般的に呼ばれることがある種々の体腔を含む任意のタイプの体腔を塞ぐために用いることができる。好ましい態様において、医療機器は塞栓治療生成物である。好ましくは、医療機器は、式(I)、(Ia)および／または(XI)で示される少なくとも一つの繰り返し単位を含むポリマーを含む。もう一つの好ましい態様において、体腔は血管系、例えば、動静脈奇形、または静脈瘤のような血管を含む。医療機器を、注射、カテーテル、および外科的埋め込みを含む種々の方法で体腔に導入することができる。特定の体腔の場合、ポリマーが体腔の通常温度で固体塊を形成するように充分高いと共に、軟化または溶解ポリマー材料が、それが導入される哺乳動物に対して損傷を殆どまたは全く与えることなく、体腔の寸法に一致するように充分低い融点をポリマー材料が有するように医療機器が選択されることが好ましい。すなわち、そのようなポリマー材料の体腔内への導入は、融点より高い温度にポリマー材料を加熱すること、および／または、それを、融点より低い温度に冷却することを含み得る。

30

【0328】

医療機器を体腔に導入するために、種々のタイプの送達装置、例えば、医療従事者に通常知られていると共に入手可能なプラスチック管、カテーテル、細いカニューレ、テーパカニューレおよび種々のタイプの注射器および皮下注射針を用いることができる。一つの態様は、ポリマー材料および送達装置を含む医療機器であって、このポリマー材料は、式(I)、(Ia)および／または(XI)で示される少なくとも一つの繰り返し単位を含み、このポリマー材料および送達装置は、送達装置による体腔へのポリマー材料の送達を容易にするように互いに構成されている医療機器を提供する。ポリマー材料は、塞がれる特定の体腔に、および望まれる閉塞の量およびタイプに依存して僅かに変化し得る量で、送達装置内に含まれることが好ましい。当業者は、患者の大きさ、解剖学の一般的知識、およびX-線およびMRIのような診断方法に基づいて、塞がれる体腔の寸法を知るであろう。当業者

40

50

は、送達装置内に含まれるポリマー材料の量を決めることができる。通常、特定の誤差の範囲を提供するために、過剰量のポリマー材料が送達装置に含まれるべきである。一つの態様において、医療機器は塞栓治療生成物および管を含み、塞栓治療生成物は本明細書に記載のポリマーを含み、管は、体腔への塞栓治療生成物の流れを容易化するように構成されている。例えば、管は、針、カニューレ、注射器および/またはカテーテルを含んでよく、塞栓治療生成物を融点を超える温度、例えば、約30 ~ 約80 の範囲の温度に加熱するように構成されたヒーターを備えて良い。ポリマー材料は、送達装置内に固体状態で含まれて良い、または、別々に加熱されて、送達装置内に流動状態で提供されてよい。一つの態様において、医療機器は、送達装置内に存在するポリマー材料と共に予備包装されてよく、従って、ポリマー材料を流動性にするために加熱してよい。加熱は、空気、水もしくは油浴または電気ヒーターのような外部供給源から適用することができ、その場合、送達装置とポリマー材料との両方を加熱することができる。加熱は内部供給源から、例えば、固体ポリマー材料の薄い棒がそこを通されるカテーテルの端部に小さな電気抵抗性要素を用いて、または、カテーテルの端部から現れるポリマー材料の棒の先端に向けられた小さなレーザーを用いて、適用することもできる。

10

【0329】

好ましくは塞がれる体腔の周囲の組織を重度に損傷しないように直径が比較的小さいが、ポリマー材料をノズルから容易に押し出すことができるように直径が充分大きいノズルを、送達装置が含んでよい。例えば、身体の溝の閉塞を含む用途において、ノズルの寸法は、通常、ノズルがその中に配される溝の内径に関係する。例えば、24ゲージ針が、典型的に、小管につながる点の開口内に適合する。2mmカテーテルが、典型的に、卵管内にポリマー材料を導入するのに適している。1/4インチカニューレが、成人上腕の内腔にポリマー材料を導入するのに適している。溶融状態で送達される場合、押し出しノズルを通るポリマー材料の通過を容易にする粘度を有するようにポリマー材料を選択することが好ましい。通常、比較的小さい直径のノズルには、比較的低い粘度が好ましい。

20

【0330】

送達装置は、一または二以上の送達口を有する押し出しノズルを含み得ると解される。ポリマー材料を、複数の口を通して、連続的または同時に分配することができる。この手段は、冷却されるポリマー材料の優れた包装および/または安定化を含み、より高分子量の材料を大表面積を通過して分配することができる。それら種々の構造および組成を、種々の送達口を用いて、同時に送達することができる。

30

【0331】

例えば、一つの態様において、二種以上のポリマー材料を、体腔に連続的に送達することができる。塞栓治療の態様において、第一のポリマー材料が血管構造に送達される。第一のポリマー材料は、コイルのような第一の構造を有し得る。コイルは予備成形してよく、例えば、棒状で送達される前述のような形状記憶コイル（送達時にコイルを形成する）が挙げられ、あるいは、適当な構造のダイを有する送達装置の送達口を通してポリマー材料を押し出すことにより送達中に形成されるコイルであってよい。第一のポリマー材料は、好ましくは、その融点より高い（例えば、第一のポリマー材料中の第一のSCCポリマーの融点より高い）温度で送達される。

40

【0332】

コイルは、血管構造を部分的に塞ぎ、血流を完全に停止させることなく低下させる、比較的開放的構造であってよい。そのような部分的閉塞は一部の場合には適しているが、他の場合には、さらなる閉塞が望ましいことがある。そのようなさらなる閉塞は、第一のポリマー材料と操作可能に近接して血管構造に第二のポリマーを送達することにより達成することができる。第二のポリマー材料は、好ましくは、その融点より高い（例えば、第二のポリマー材料中の第二のSCCポリマーの融点より高い）温度で送達される。好ましくは、第二のポリマー材料は、第一のポリマー材料より低い粘度を有し、それにより、第一のポリマー材料中のおよび/または第一のポリマー材料と血管構造の内側との間の隙間または割れ目を少なくとも部分的に充たすことができる。すなわち、例えば、第二のポリマー

50

材料は、送達中にその融点より高い温度においてペーストのコンシステンシーを有し、第一のポリマー材料コイルの空間を埋めることができる。

【0333】

第一および第二のポリマー材料に操作可能に近接した位置に、一または二以上のさらなるポリマー材料を送達することができる。第一および第二のポリマー材料は血管構造を部分的に塞ぐのみであるが、典型的には、第一のポリマーのみよりは閉塞程度が大きい。そのような場合、さらなる閉塞を提供するために第三のポリマー材料を送達することが望ましいことがある。第三のポリマー材料は、好ましくは、その融点より高い（例えば、第三のポリマー材料中の第三のSCCポリマーの融点より高い）温度で送達される。第三のポリマー材料は、好ましくは、第一のポリマー材料より低い粘度を有し、より好ましくは、第二のポリマー材料より低い粘度を有し、それにより、第一および第二のポリマー材料により形成されるポリマー塊中の、および/または、その塊と血管構造の内側との間の隙間または割れ目を第三のポリマー材料が少なくとも部分的に充たすことができる。

10

【0334】

当業者は、前述の態様の多くの変形を実行できることを理解する。例えば、単一ポリマー材料を、複数回投与剤として、または他の状態で、例えば、第一の送達においてコイルとしておよび第二の送達においてペーストとして、または、第一および第二の送達の両方においてペーストとして投与することができる。二種以上のポリマー材料を同時に送達することができ、例えば、コイル状の第一のポリマー材料を、ペーストまたは液状の第二のポリマー材料で被覆または混合して両方のポリマーを含む複合剤を形成し、得られる複合剤を、次に、体腔に送達することができる。種々の体腔を送達の標的とすることができる、および/または、種々のポリマー材料および形状を送達する順番を変えることができる。ここに記載のポリマーを含むポリマー材料の送達は、異なる材料、例えば金属塞栓症用コイルの送達と、連続的または同時に組み合わせることができる。すなわち、例えば、ポリマー材料を体腔に送達し、金属塞栓症用コイルを、そのポリマー材料と接触させて体腔に送達することができる。送達間に種々の時間が経過してよい、例えば、ポリマー材料コイルを送達して体腔を部分的に閉塞し、第二のポリマー材料ペーストを、数分、数時間、数日、数週間、数月または数年の後、そのコイルに操作可能に近接する位置に送達することができる。

20

【0335】

ポリマー材料を溶融状態で送達する態様において、一旦、ポリマー材料が送達装置内に含まれ流動状態まで加熱されると、送達装置のノズル（例えば、針、カテーテルおよび/または噴出ノズルの先端）を、塞がれる溝の開口内に（または、体腔の壁に沿って）挿入することができ、ポリマーをノズルから出して体腔内に分配することができる。所望の量の閉塞（例えば、血管閉塞）が得られるまで、注入を続けることが好ましい。一部の態様において、体腔の一部のみを塞ぐことが望ましいことがある。その後、送達装置のノズルを引き出すことができる。

30

【0336】

ポリマー材料を送達した後、この方法は操作者が関わることなく続けられる。例えば、塞栓治療の場合、哺乳動物の循環系は、典型的に、周囲組織への冷却効果を引き起こし、注入されたポリマー材料を冷却する。ポリマー材料は、少量のエネルギーを失ったのみで、冷却され固化する、すなわち、温度が数下がただけで硬化する。通常、冷却は数秒または数分間起こるが、冷却がもっとゆっくり起こることが望ましい時間がある。例えば、送達後に骨が整復される場合である。冷却が生じた後、ポリマーは、好ましくは、体腔の形状に一致するように体腔内で固化し、溝が少なくとも部分的に充填または閉鎖される。ポリマー材料は、体腔内の所定位置に長期間留まることができる。生体適合性で非免疫原性の材料を含む好ましい医療機器の場合、拒絶反応は殆どまたは全く起こらない。特定の態様において、ポリマーは生体吸収性であるので、時間がたてば減少し、その場合、先に塞がれた領域を周囲組織が充たす。

40

【0337】

50

本明細書に記載のポリマー材料と、種々の賦形剤を用いることにより、効果的体腔閉塞を達成することもできる。例えば、(1)光の使用により架橋する光重合性材料、(2)コラーゲンまたはトロンビンのような、凝固を刺激する血液反応性物質、および/または(3)造核剤、と一緒にポリマー材料を送達することができる。

【0338】

一つの態様において、正常に機能する体腔を再び提供するようにポリマー材料を容易に除去することができる。例えば、生殖能力を回復するために輸精管または卵管からポリマー材料を除去することが望ましいことがある。ポリマー材料は、種々の方法で除去することができる。例えば、ポリマー材料を、単純な機械的引き抜きにより除去することができる。特定の態様において、そこに結合された種々の突起を有するかん子および/またはカテーテルを、溝に挿入し、ポリマー材料に触れポリマー材料を体腔から引き出すために用いることができる、または、第二の体腔内まで押し込み、それにより第一の体腔がもはや閉塞されておらずポリマー材料が損傷を引き起こさないようにすることができる。あるいは、加熱ワイヤーのような装置を、固化したポリマー材料に接触させることができる。加熱ワイヤーでポリマー材料を加熱することにより、ポリマー材料の温度がポリマー材料の融点を超えて上昇され、再び流動性になる。溝(例えば、導管または静脈)の場合、流動性ポリマー材料が溝から流れ出て、溝が再び解放されて正常機能を提供するようになるまで、加熱を続けることができる。特定の環境においては、穏やかな減圧で吸引することにより、空気または塩水の流れにより作られる穏やかな圧力を用いることにより、および/または、捕捉および吸引を伴って機械的に破壊することにより、液状栓を溝から引き出し、吸い出したりは押し出すことができる。

【0339】

溝または他の体腔から固化ポリマー材料を除去する好ましい方法は、天然酸油または脂肪酸エステルのような親油性材料を、固化ポリマー材料を囲む領域における溝に注入することである。好ましくは、ポリマー材料中に拡散しそれによりその融点を下げる傾向がある親油性材料が選ばれる。ポリマー材料の融点を、ポリマーが流動性になる程度に、体温より低い温度まで下げるのに効果的な量でポリマー材料を加えることが好ましい。一旦、ポリマーが流動性になると、生物の溝で生じる自然の機械的動きが、ポリマーを溝から動かす傾向があり、それにより溝の正常機能が回復される。

【0340】

ポリマー材料を含む医療機器は、意図する用途に応じて、一または二以上のさらなる成分、例えば、可塑剤、充填剤、結晶造核剤、防腐剤、安定化剤、光活性化剤等を含んでよい。例えば、一つの態様において、医療機器は、有効量の少なくとも一種の治療剤および/または磁気共鳴向上剤を含む。好ましい治療剤の非限定的例としては、化学治療剤、非ステロイド性抗炎症剤、ステロイド性抗炎症剤および創傷治療剤が挙げられる。治療剤は、ポリマー材料と一緒に投与することができる。好ましい態様において、治療剤の少なくとも一部が、ポリマー材料中に含まれる。もう一つの態様において、治療剤の少なくとも一部が、医療機器の表面上の被覆中に含まれる。

【0341】

好ましい化学治療剤の非限定的例としては、タキサン、タキシニン、タキソール、パクリタキセル、ドキソルビシン、シスプラチン、アドリアマイシン、およびブレオマイシンが挙げられる。好ましい非ステロイド性抗炎症化合物の非限定的例としては、アスピリン、デキサメタゾン、イブプロフェン、ナプロキセン、およびCox-2阻害剤(例えば、ロフェクスコキシブ、セレコキシブおよびヴァルデコキシブ)が挙げられる。好ましいステロイド性抗炎症化合物の非限定的例としては、デキサメタゾン、ベルコメタゾン、ヒドロコルチゾンおよびプレドニソロンが挙げられる。一または二以上の治療剤を含む混合物を用いることができる。好ましい磁気共鳴向上剤の非限定的例としては、炭酸ガドリニウム、酸化ガドリニウム、塩化ガドリニウムおよびそれらの混合物のようなガドリニウム塩が挙げられる。

【0342】

造核剤は、ポリマーの存在下に、ポリマーの結晶化をより熱力学的に好ましくする材料である。例えば、造核剤は、所定の温度におけるポリマー結晶化を促進する、および/または、造核剤の不存在におけるよりも高い温度で（例えば、過冷却ポリマーの）結晶化を誘発することができる。好ましい造核剤の非限定的例としては、結晶化されるバルクポリマーより高い結晶化ピーク温度を有するSCCポリマーの低分子量類似体、カルボン酸塩（例えば、安息香酸ナトリウム）、無機塩（たとえば、硫酸バリウム）、および比較的高い表面積対体積比を有する種々の粒状材料が挙げられる。

【0343】

医療機器中に存在するさらなる成分の量は、意図する用途に効果的であるように選択されることが好ましい。例えば、医療機器を投与または埋め込まれる患者において所望の治療効果を達成するのに効果的な量で、治療剤が医療機器中に存在することが好ましい。そのような量は、通常の実験により決めることができる。特定の態様において、望ましい治療効果は生物学的反応である。一つの態様において、医療機器中の治療剤は、少なくとも一つの生物学的反応、好ましくは、血栓症、細胞接着、細胞増殖、炎症性細胞の誘引、マトリクス蛋白の沈着、血栓症の阻止、細胞接着の阻止、細胞増殖の阻止、炎症性細胞の抑制、およびマトリクス蛋白の沈着の阻止からなる群より選択される生物学的反応を促進するように選択される。医療機器中の磁気共鳴向上剤の量は、好ましくは、放射線画像形成を容易化するのに効果的な量であり、通常の実験により決めることができる。

10

【0344】

ステントの作製において用いるために最適化されたポリマーは、以下の基準の少なくとも一部を充たすべきである。

20

【0345】

・放射線不透過性は、診療所で用いられる標準的手段であるX-線蛍光透視によるヒト胸部のバックグラウンドに対するステント構造の視認性を確保するように、充分であることが好ましい。

【0346】

・本発明の局面によるステントは、小さな断面形状を与え、優れた長手方向柔軟性を与えるような壁を有して形成されることが好ましい。好ましい態様において、壁厚は、約0.0001インチ～約0.0250インチ、より好ましくは約0.0010～約0.0100インチである。しかしながら、壁厚は、少なくとも部分的に、選択された材料に依存する。例えば、厚さは、プラスチックおよび劣化性材料については約0.0060インチ未満であり、金属材料については約0.0020インチ未満である。より具体的には、3.00mmのステントの用途において、プラスチック材料が用いられると、厚さは、好ましくは約0.0040インチ～約0.0045インチの範囲である。しかしながら、胆管および他の末梢血管用途には、種々の直径のステントは、異なる厚さを有してよい。前記厚さ範囲は、組み立ておよび展開を含む装置の全ての局面において、好ましい特徴を提供することがわかった。しかしながら、前記厚さ範囲は本発明の範囲において限定的であってはならず、本発明の教示は、ここに記載していない寸法を有する装置に適用し得ると解される。

30

【0347】

・ステントは、急性血栓症を防止するように血液適合性であることが好ましい。従って、装置表面が、蛋白の吸着および血小板/単球付着に対して抵抗性であることが好ましい。さらに、装置は、内皮過形成を促進するが、平滑筋細胞（再狭窄発生の原因となる）の付着および成長は阻害することが理想的である

40

・ステントは、その機械的強度（例えば、フープ強度）を、好ましくは約1～24か月、より好ましくは約3～18か月、より一層好ましくは約3～12か月、最も好ましくは約3～6か月維持する。

【0348】

ステントが体腔内に所定期間残り、その後、生体吸収性または金属等のステントが、血管の略同じ領域を再治療するために用いられる、または血管バイパスのような他の形状の血管再インターベンションを提供させるように、ステントが、望ましい生物分解および生

50

物再吸収プロフィールを有することが好ましい。

【0349】

一つの態様において、医療機器はステントおよび／またはカテーテルを含み、よって、医療機器はステントであってよく、または、ステントおよび送達カテーテルを含むステントシステムであってよい。そのような医療機器に、種々の方法で、ポリマーを組み込んでよい。例えば、種々の態様において、ステントおよび／またはカテーテルの本体は、ここに記載のポリマーを含むまたは本質的にそのポリマーからなっており、ステントおよび／またはカテーテルを、ここに記載のポリマーで被覆してよく；医療機器の部品の間、例えば、ステントとカテーテルとの間の界面に、ここに記載のポリマーを配して良い。一部の医療機器の態様において、このポリマーは生体適合性であることが好ましく、約30 ～ 約80 の範囲の融点を有することが好ましい。

10

【0350】

血管内への適当な配置の前、その間および／またはその後、当業者に通常知られている方法により、拡張型ステントを融点を超える温度まで加熱し、例えばステント内に配されたバルーンカテーテルの使用により拡張することができる。場合により、拡張型ステントを加熱するために、加熱された液体をバルーンカテーテルを通して循環させることができる。拡張後、ステントを、周囲の血液および／または組織の温度まで放冷することにより、および／または、冷却液体をバルーンカテーテルを通して循環させることにより、冷却することができる。ポリマーの再結晶化温度（これは、融点と異なるまたは同じであり得る）を下回るまで冷却すると、ステントはより剛性になり、例えば血管の支持のような所望の機能を提供することができる。ステント中のポリマーの量およびタイプは、従来の実験により決められる、ステントに望まれる温度依存性柔軟性に基づいて選択することができる。

20

【0351】

一つの態様において、医療機器はカテーテルであり、例えば、前述のカテーテル設計のいずれかを有する装置である。そのようなカテーテルに、前述のような種々の方法で、ポリマーを混入することができる。一つの態様において、ポリマーの少なくとも一部を、カテーテルの表面に配置する。カテーテルの表面にポリマーをそのように配置することにより、カテーテルの表面特性を温度の関数として維持させることができ、例えば、ポリマーが前述のような温度依存性潤滑剤および／または接着剤として機能し得ることが発見された。

30

【0352】

一つの態様において、ポリマー材料を体腔内に導入し、次に、ポリマー材料を通過する溝を形成することにより、生体内で医療機器が形成される。例えば、塞栓について前述したものと同様の方法で、ここに記載のポリマー材料を血管内に導入し、次に、ポリマー材料を通過する溝を形成することにより、ステントを形成することができる。溝は、好ましくは、血管と実質的に同軸であり、それにより血液を溝を通して流すことができる。溝は種々の方法で形成することができる。例えば、一つの態様において、ポリマー材料を、円筒形型の周囲に形成する。ポリマー材料中のポリマーは、型とポリマー材料との間の接着が、ポリマーの融点より低い温度においてより大きくなるように、選択される。次に、型およびポリマー材料を、血管内に挿入し、血管を少なくとも部分的に塞ぐように配置する。次に、型を、ポリマー材料の融点を僅かに超える温度まで加熱し、それにより、ポリマー材料と型との間の接着を低下させる。次に、型を引き出し、ポリマー材料中に円筒形の穴を残す。ポリマー材料の望ましくない再配置を行うことなく型を引き出すことは、ポリマーの温度依存性接着特性によって容易となる。他の方法を用いて、ポリマー材料中に溝を形成することもできる、例えば、型の他の形状および構造により、および／または、ポリマーまたはポリマー材料の融点を超える温度にポリマー材料の一部を加熱することにより、形成することもできる。溝の寸法、形状、数および構造を、種々の方法で制御することができる。例えば、熱エネルギーを種々の水準および種々の形状で適用することができる、例えば、レーザーを用いる、および／または、ポリマー材料に加熱器具（例えば、加

40

50

熱ワイヤー)を挿入することができる。

【0353】

本発明の態様による好ましいハロゲン化ポリマーに関する高度に有利な特性の組み合わせは、ステント以外の種々の医療機器の製造において用いるのに良く適している、特に、治療、補修、再建、美容性向上および治癒するための装置および/または用途が好ましくは放射線不透過性、生体適合性および種々の生体再吸収時間を有する医療用途において用いるのに良く適している。本発明は、組織または器官の上、中または周囲において生体内で投与することができる。同様に、これを、生体外で、切除した組織および器官の表面に投与する、および/または、別の装置または装置成分と共に用い、次に、体内に配することができる。本発明は、他の合成基質および/または生物学的または加工された基質および/または治療剤と共に投与することができる。

10

【0354】

例えば、特定の態様において、ステントに加えて、ここに記載のポリマーが、治療剤を有するおよび有さない埋め込み型装置、他の心臓血管および末梢血管系(例えば、心臓、弁、動脈および静脈血管、および微小血管系、および心筋)のための治療剤を有するおよび有さない装置成分および/または被覆において用いるのに適していることを出願人は理解した。一部の好ましい態様において、環状形成リング、ステントグラフト、閉鎖装置、血管グラフト、縫合糸、および血管カフ(種々の再建、修復または治療に用いるための血管の外側)、中隔欠損補修装置、心臓弁成分、弁、弁補修装置、および/または心臓閉鎖装置(例えば、卵円孔開存)のための治療剤送達系を含む種々の生成物を作るために、本発明のハロゲン化ポリマーを有利に用いることができる。もう一つの態様は、幹細胞、遺伝材料および組織のような少なくとも一種の治療剤を送達するように構成された医療機器を提供し、この医療機器は、式(I)、(Ia)および/または(XI)で示される少なくとも一つの繰り返し単位を含むポリマーを含む。

20

【0355】

さらに、ここに記載のポリマーを、治療剤を有するまたは有さない埋め込み型の医療機器において、他の医療系において用いるための治療剤を有するまたは有さない装置成分および/または被覆において用いることができる:他の医療系としては、例えば、筋骨格または成形系(例えば、腱、靱帯、骨、軟骨、平滑筋);神経系(例えば、脊髄、脳、目、内耳);呼吸系(例えば、鼻腔および洞、気管、喉頭、肺);生殖系(例えば、男性または女性生殖系);泌尿系(例えば、腎臓、膀胱、尿道、尿管);消化系(例えば、口腔、歯、唾液腺、咽頭、食道、胃、小腸、結腸)、膵臓(外分泌機能、胆道、胆嚢、肝臓、虫垂、直腸-肛門管);内分泌系(例えば、膵臓/島、下垂体、副甲状腺、甲状腺、副腎および松果体)、造血系(例えば、血液および骨髓、リンパ節、脾臓、胸腺、リンパ管);および外皮系(例えば、皮膚、毛、爪、汗腺、脂腺)が挙げられる。

30

【0356】

式(I)、(Ia)および/または(XI)で示される少なくとも一つの繰り返し単位を含むポリマーを含む医療機器の非限定的例としては、その例が米国特許第6,689,153 B1および6,280,473 B1号に記載されている生体適合性整形装置が挙げられ、その両方がその全体において参照として本明細書に組み入れられる。ポリマーの態様を、生体適合性のピン、ネジ、縫合糸、タック、クランプおよびアンカー;骨再建用の人工股関節および補修成分、多孔質膜、プレートおよびレール(たとえば、顎顔面骨折、骨折および骨切り術)のために用いることができる。プレートは、通常、H-、O-、T-、L-、X-および/またはY-型のプレート、または三角形および楕円形のような他の形状のプレートであってよく、それらの全てが種々の輪郭および寸法であってよく、そのような態様の設計、輪郭および寸法がSarverらの米国特許第5,868,747号に記載されており、これはその全体において参照として本明細書に組み入れられる。プレートは、ファスナー開口を用いて予備形成してよい、または、使用時に穿孔または固定するように設計されてよい。同様に、生体適合性ポリマーを、身体における非塞栓用途で用いるための種々の寸法、形状および設計を有する膜、布、メッシュおよび線維として用いることができる。式(I)、(Ia)および/または(XI)で示され

40

50

る少なくとも一つの繰り返し単位を含むポリマーを含む医療機器の非限定的例としては、腱、靱帯、関節、耳、鼻、および他の軟骨系組織の再建用の装置、血管および止血閉鎖装置、皮膚補修および増加、並びに創傷治療、接着防止、などが挙げられる。さらなる態様は、美容用途（例えば、皺を減らすための組織充填剤）で用いるため、および例えば血管および歯指示におけるシーラーとしての、式(I)、(Ia)および/または(XI)で示される少なくとも一つの繰り返し単位を含むポリマーを含む。

【0357】

式(I)、(Ia)および/または(XI)で示される少なくとも一つの繰り返し単位を含むポリマーを含む医療機器は、一または二以上のさらなる成分を含んでよい。そのようなさらなる成分の非限定的例としては、例えば、以下の成分が挙げられる：例えば、ヨウ素、臭素、バリウム、ビスマス、金、白金、タンタル、タングステンおよびそれらの混合物からなる群より選択される補助量の放射線不透過性剤；磁気共鳴向上剤；および/または、意図する用途に応じて選択された治療効果（例えば、感染の治療（抗生物質、抗菌剤、および抗ウイルス剤）、局所麻酔の提供、創傷治療の向上などのための少なくとも一つの剤）を発揮するのに十分な効果的量の少なくとも一種の治療剤（例えば、医薬剤および/または生物剤）。好ましい態様において、治療剤の少なくとも一部が、ポリマー材料中に含まれる。もう一つの態様において、治療剤の少なくとも一部が、医療機器の表面上の被覆中に含まれる。

【0358】

さらに、身体の任意の器官および組織系における腫瘍の治療のために、ここに記載のポリマーを用いることもできる。（例えば、腫瘍除去の場合のように）治療された領域を追跡するための「マーカー」として、さらなる埋め込み可能な放射線不透過性のディスク、プラグおよび他の装置を用いることができる。一部の態様において、ここに記載のポリマーは本質的に放射線不透過性である。ポリマーの生物適合性と組み合わされた固有の放射線不透過性により、放射線不透過性によりその位置および存続時間をモニターするために、他のポリマー生成物への添加剤として用いることができる。例えば、放射線不透過性ポリマーを、カテーテル上のマーカーバンド、ガイドワイヤー上の被覆、ペースメーカーのリード、または放射線不透過性を必要とする他の装置として用いることができる。放射線不透過性ポリマーを、当業者に知られている方法により、非放射線不透過性ポリマーと混合して、放射線不透過性を有する複合ポリマーインプラントを形成することができる。

【0359】

ここに記載のポリマーは、外傷を受けた組織または器官、小さいものから大きいものまでであるバイオプシー手術穴、および、腫瘍組織切除によりおよび美容用途、胸部および陰茎拡大におけるような組織および器官拡大のために作られた領域、のような身体の空間または構造を充たすために用いることもできる。例えば、ハロゲン化ゲル、泡、粒子、繊維、または固体もしくは半固体により、多くの態様において、本発明のポリマーを用いて充填を行うことができる（例えば、種々のコンシステンシーで、または、少なくとも部分的または全体的に多孔質の装置、ラミネートおよび/または複合体として）。本発明のポリマーの生体適合性と組み合わされた固有放射線不透過性を有するポリマーは、注入可能ポリマーまたは埋め込み可能装置を用いて形成することができる損傷、破壊または除去構造を治療するために特に適しており、そのような生成物は、2つの例として、胸部の乳頭を、または癌患者におけるように外耳を再建するために用いることができる。

【0360】

ここに記載のポリマーの生体適合性と組み合わされた固有放射線不透過性を有するポリマーは、整形および脊髄用途に特に適している。これらの態様は、多くの形状、例えば限定はされないが、固体、半固体および/または非固体形状であってよい。これにより、硬直形が、隣接筋肉組織からの圧力に耐え崩壊しないための十分な固有の機械的強度を提供することができるが、柔軟性の変形は、軟質組織の修復または動きの領域にとってはより理想的である。ハロゲン化された成形可能または予め形成された装置、ゲル、スラリーパテおよびクレーとしては、例えば、内部および外部骨固定装置、骨ピン、ネジおよび干渉

10

20

30

40

50

ネジ、およびアンカー、創傷閉鎖止め具、びょう、縫合糸、薄膜等；めっき系、脊髄固定装置、骨置換材、人工軟骨／腱の補修および置換材、および、補修、増加などのために患者に特化された装置を作るためのコンピューター補助設計を用いる高度治療用の装置、例えば、頭蓋顔面プレート、顎インプラント、チェックボーン（check bone）等が挙げられる。他の態様の例は、椎骨形成のためのような注入性セメントとしてポリマーを使用することを含み、その場合、注入性材料が、骨の隙間を通してしみ出し、小柱の孔の間に埋め込まれて硬化し、それにより骨密度が上昇する。さらに、ポリマーをパテまたはペーストとして用いることができ、それにより、骨置換、再建および修復に有用であり得る治療剤（例えば、成長因子、骨形態形成蛋白、成長ホルモン、骨形成成長ペプチド等の少なくとも一種）を用いてまたは用いることなく、脱塩骨、ゼラチン、他の生物材料または物質とポリマーが混合される。

10

【0361】

本明細書に詳細に説明するように、本発明の態様の医療機器を作製または製造するために、種々の方法および技術を用いることができる。これらとしては、射出成形、レーザー機械加工、レーザー切断、レーザー焼灼、ダイカット、化学的エッチング、プラズマエッチング、または、成分を生成することができると共に、要すれば、得られる切断部分を集めて装置に入れることができる当該分野において知られている他の方法が挙げられる。記載された態様を、米国特許第5,490,962および6,530,958 B1号および参照として本明細書に組み入れられるby Hutmacherらの公報（2004）に記載された種々のラピッドプロトタイプ

20

ピング（RP）技術を用いて、装置に作製することができる。ポリマー装置の作製に適用されるRP技術は、単純および複合形状を達成することができる。RP法は、特定の用途および個々の患者のために調整された特別の寸法および形状を有する装置を製造するためのコンピューターで自動化され画像形成と組み合わせられた技術である。そのような装置は、治療中に細胞および組織を導くことができる。ここに記載のポリマーを用いて組織を加工した構造体を開発するための、ロボット組立てかつ自動化3D細胞カプセル封入技術を用いて土台を作成している間に、細胞を同時に添加することもできる。

【0362】

ここに記載のポリマーを用いて使用することができるRP技術としては、例えば、

1）コンピュータープログラムにより特定されるように、材料を層毎に選択的に加えることによりパーツを組み立てる固体非含有作製（SFF）（溶媒系、溶媒非含有、および水性系）。各層は、特定水準のモデルの断面の形状を表す。SFF技術は、マトリクス構造（寸法、形状、相互接続性、分岐、幾何形状および配向）を正確に制御する独自の技術を提供し、設計および材料組成が異なる生体模倣構造を提供し、それにより、土台の機械的特性、生物学的効果および分解速度に対する制御が向上する。SFFは、治療剤を含ませることもできる。

30

【0363】

2）立体リソグラフィー（SLA）は、粉末状ポリマー材料の薄層を焼結するためにCO₂レーザービームを使用する選択的レーザー焼結技術であり、固体3D目的物が形成される。

【0364】

3）3-D印刷（3DP）技術は、「インクジェット」印刷ヘッド、および、粉末床の上に沈降したバインダー溶液を用いて、層毎に装置を形成する。

40

【0365】

4）形状沈降製造（SDM）は、臨床画像形成データを加工し、それを、コンピューター-数値-制御切断機により所望の土台層に変形させることにより層状土台を作製することを含む。

【0366】

5）融合沈降モデリング（FGM）、3-Dプロットイング多相ジェット固化（MJS）および正確押出製造（PEM）のような押し出し技術系システムは、材料を層状に押し出して土台を形成する。

【0367】

50

6) 光二量化性基で化学的に修飾された生物マクロ分子の光化学的誘発ゲル化技術を用いることによる、装置の設計における固体粉碎硬化 (SGC)。この後者の場合、例えば、ここに記載のポリマー、および以下の光反応性剤の一または二以上を含む場合、医療機器は全体的よりも部分的に生物分解性である：ポリエチレングリコール系マクロマー、両方ともアクリロイル基で末端封止されているポリエチレングリコール-コ-ポリヒドロキシ酸ジアクリレートおよびポリエチレングリコール-ポリリシンジアクリレートを含むアクリル化ポリエチレングリコール誘導体。

【0368】

本明細書に詳細に説明するように、本発明の態様のために、装置送達の種々の方法および技術を用いてもよい。特定の態様において、ここに記載の医療機器は、2004年9月27日に出願された米国特許出願No. 10/952,274であって、米国特許公報No.2005/0106119 AIとして2005年5月19日に公開されたもの（これはその全体において参照として本明細書に組み入れられる）に記載している、塞栓装置を含まない非塞栓装置である。装置は、外科的挿入、カテーテル、注射、注入、スプレーおよび/または噴出により送達可能になるように構成してもよく、単一または複数の口を通して押し出されて哺乳動物の身体領域内に入る。さらに、装置を熱的に変化させ（例えば、コールドパック、水浴、マイクロ波、ホットプレート、ホットパック、および、米国特許第5,263,991号（参照として本明細書に組み入れる）に記載のような装置の使用）、型およびマンドレルの上で成形することにより形成および造形し、身体領域内で使用するためにトリミングしてもよい。同様に、全ての非塞栓態様の場合、ポリマーを、身体領域内に送達するために流動性にしてもよい。身体組織または器官の中または上に、例えば、皮下および筋肉内組織中に直接、装置を配置してもよい。

【0369】

細胞内側成長の促進または防止、または、土台の領域への細胞およびマトリクスの選択的統合は、土台設計により達成し得る。例えば、孔寸法は、どの細胞型が多孔質土台中に成長するかを管理してもよい。埋め込み可能装置または土台は、細胞および組織の内側成長について我々がここで定義するように、0ミクロン（非多孔質）からミクロ多孔質（例えば、1~200ミクロン）およびマクロ多孔質（例えば、200~1000ミクロン）の孔寸法を有してもよい。装置は、細胞および組織の相互作用および再構成のために、1~1000ミクロンの孔を有するチャンパー、および、かなり大きなチャンパー（マクロ多孔質チャンパーの孔は1000ミクロン以上）を用いて設計してもよい。さらに、装置は、全体的に多孔質、部分的に多孔質または両方である領域を有してもよい。Whangは、線維芽細胞の内側成長についての孔寸法が、成体哺乳動物皮膚の再生について20~125ミクロン、および骨の再生について100~250ミクロンであることを提案している（Whang et al., 1995）。平滑表面と粗表面との関係が、細胞代謝に影響を与えることが知られている（Saitouse and Matlaga）。さらに、細胞の接着、配列および地形、移動、結合および増殖、およびマトリクス生成を、多孔性、表面粗度および質感（例えば、頂上部、螺旋部、測地パターン、球、溝、突起、窪み（von Recumら, 1996; Curtis and Clark 1990））を変化させることにより修飾することができる。さらに、蛋白のような治療剤の放出を、独自のミクロ構造により制御してもよい（Whang et al., 1996）。通常、孔寸法が大きいと、例えば、直径が30ミクロン以上である場合、免疫細胞が別の土台にしみ込み、毛細管が形成される可能性がある。

【0370】

ここに記載のポリマーのそのような装置は、領域を治癒するために欠陥箇所を通過および実質的に侵入する、隣接する硬質および軟質組織から誘導された結合組織細胞および血管系の増殖を許容および最適化するのに十分な寸法および分布を有する孔、チャンパーまたは開口を有してもよい。そのような装置は、初期埋め込みから約2か月以上の期間内に、身体内で生物分解されるように化学的に修飾および適合し得る。

【0371】

さらに、ここに記載のポリマーを、細胞（例えば、カプセル封入された島状細胞および

10

20

30

40

50

／または懸濁細胞)、他の材料(例えば、治療剤、生物剤)および／または組織を送達するためのキャリアまたはチャンバーとして、試験管内で組織加工インプラントを作るために、または身体領域に直接埋め込むために用いてもよい。

【0372】

さらに、ここに記載のポリマーを、軟質組織のために用いてもよい。一部の例として、心外膜、腹膜および骨盤の接着に対する抗接着バリアが含まれる。もう一つの好ましい態様において、ここに記載のポリマーは、軟質器官再構築(例えば、腸、肝臓、皮膚)のため、およびインプラントに用いる装置に適用されると共に切開および焼灼のために投与される局所シーラントのために、埋め込み可能メッシュまたは基質として用いてもよい。

【0373】

さらに、ここに記載のポリマーは、試験管内で、同様に、例えば、移植用に細胞および組織を生成および加工すること、冷凍保存、免疫修飾および免疫単離の試験管内細胞株研究、生物反応器において用いるための、細胞(成熟、分化、胎児性、多能性幹細胞)、遺伝子治療および形態形成の研究、細胞、組織、器官および加工装置の反応速度、移動および機構の研究、ポリマーおよび土台を用いる細胞相互作用研究、およびポリマー生物分解研究のために用いてもよい。さらに、ここに記載のポリマーを、試験管内診断試験のために用いてもよい。非限定的例として、反応性試験剤(例えば、治療剤、細胞および他の生物剤)用の支持表面としてポリマーを用いてもよい。

【0374】

本明細書の開示を参照して、当業者は、ここに記載のポリマー(例えば、式(I)、(Ia)および／または(XI)で示される少なくとも一つの繰り返し単位を含むポリマー)の一または二以上を含む種々の医療機器を容易に作製することができる。重合後、好ましい態様によるポリマーの適切な加工は、種々の用途に適した種々のステントまたは他の医療機器を製造するための種々の既知の方法のいずれかにより達成し得る。例えば、特定の好ましい態様において、本発明のポリマーは、押し出し、圧縮成形、射出成形、溶媒キャスト、スピんキャスト、それらの二種以上の組み合わせ等を含む方法により、ステントに造形される。さらに、ステントは、少なくとも一つの繊維材料、硬化性材料、ラミネート材料および／または織物材料からなっておりよい。

【0375】

そのような方法としては、さらに、レーザー切断、エッチング、機械的切断または他の方法によりポリマーの押し出しシートを切断し、得られるカット部分をステントに集めるような2次元作製法、または、固体状態から装置を三次元作製する類似の方法が挙げられる。特定の他の態様において、ポリマーは、埋め込み可能装置、特に、本発明のポリマーまたは、金属のようなもう一つの材料から作られたステントの表面上の被覆に形成される。そのような被覆を、ディッピング、スプレー被覆、それらの組み合わせ等のような技術により、ステントの上に形成してもよい。

【0376】

本発明の好ましい局面により製造されたステントは、所定の用途に適した任意のデザイン(例えば、スライド-アンド-ロックステント、シートステント(ジェリー-ロールステントと呼ばれることがある)、変形性ステント、および自己拡張型ステント)であってよい。好ましくは、本発明のステントは、ヒトのような哺乳動物の動脈または組織中に容易に埋め込み可能である、拡張可能である、および／または、血管形成のような医学的手順により動脈が開放された後に、動脈を開いた状態に維持するのに適しているように設計される。本発明において用いるための適切なステント設計の例としては、米国特許第6,033,436; 6,224,626および6,623,521号、および2004年12月17日出願の同時継続中の米国特許出願No. 11/016,269(全てが参照として本明細書に組み入れられる)に開示されているものを含む「スライド-アンド-ロック」ステントが挙げられる。

【0377】

ここで使用に適合した他の適切な設計としては、メッシュ、ゼリー-ロール、シート、ジグザグおよび螺旋コイル設計を含む金属およびポリマーステント、例えば、米国特許第

10

20

30

40

50

4,733,665号のようなPalmazによる変形可能ステント、および、拡張が制御可能で、弾性限界を超える力により変形するプロテゼ部分を有するその後継型が挙げられる。他のステント設計としては、以下の設計およびその後継型が挙げられる：Lauの米国特許第5,344,426号、Fordenbacherの米国特許第5,549,662および5,733,328号、Carpenterの米国特許第5,735,872および5,876,419号、Wijayの米国特許第5,741,293、Ryanの米国特許第5,984,963、Khosraviの米国特許第5,441,515および5,618,299号、Stackの米国特許第5,059,211、5,306,286および5,527,337号、Sigwartの米国特許第5,443,500号、Daytonの米国特許第5,449,382号、Boatmanの米国特許第6,409,752号、等。

【0378】

ここに記載のポリマーは、さらに、種々の治療剤送達装置の製造において有用である。前述のように定義されると共に生物分子、遺伝材料および加工された生物学的材料等を包含する医薬（すなわち、薬剤）および/または生物剤を含む種々の治療剤と共に用いるように、そのような装置を適合させることができる。癌、血管内問題、歯科的問題、肥満、感染、生殖制御などの治療における治療剤の送達のための装置を含む、治療剤を身体に送達することができる任意の数の輸送システムを作ることができる。特定の態様において、ここに記載の前記装置のいずれかを、（他の機能性に加えて）治療剤送達装置として用いるために適合させることができる。生物学的または製剤学的活性および/または受動的剤を、ポリマーマトリクス中に物理的に埋め込むまたは分散させる、または、本発明のポリカーボネートまたはポリアリーレートと物理的に混合する、制御された治療剤送達システムを調製することができる。これらのポリマーを被覆として用いることなく生体吸収性ステント装置（本発明のポリマーの少なくとも一つを含んでなる）の表面に治療剤を直接適用することにより、または、被覆のために他のポリマーまたは物質を用いることにより、制御された治療剤送達システムを調製することができる。

【0379】

治療剤送達用途における本明細書に記載の放射線不透過性で生体吸収性のポリマーを用いる主要な利点は、治療剤の放出のモニターの容易性、および埋め込み可能治療剤送達システムの存在である。ポリマーマトリクスの放射線不透過性は、共有結合したハロゲン置換基が原因であるので、放射線不透過性の水準は、埋め込み後の所定時間において埋め込み部位になお存在している分解性治療剤送達マトリクスの残留量に直接関係している。好ましい態様において、分解性治療剤送達システムからの治療剤放出速度は、ポリマー吸収速度に関連している。そのような好ましい態様において、放射線不透過性の残留程度を直接測定すると、担当医に、埋め込み治療剤送達システムからの治療剤放出水準をモニターする手段が提供される。

【0380】

生物学的反応を支持する官能性を有するポリマーを用いるステント表面被覆：治療剤を送達することができるステント、例えば、反発性ホスホリルコリンのような生物学的ポリマーを送達するステントに加えて、ステントを、特定の臨床的効果に望まれる血管腔における生物学的反応を促進すると予め決められている他の生体吸収性ポリマーで被覆することができる。被覆は広範囲の生体適合性で生体吸収性のポリマーから選択することができる、ハロゲン化および/または非ハロゲン化チロシン-誘導ポリカーボネート、チロシン-誘導ポリアリーレート、ポリ（エステルアミド）、ポリ（アミドカーボネート）、トリメチレンカーボネート、ポリカプロラクトン、ポリジオキサソラン、ポリヒドロキシブチレート、ポリ-ヒドロキシバレレート、ポリグリコリド、ポリラクチド、およびそれらの立体異性体およびコポリマー、例えば、グリコリド/ラクチドコポリマー、のいずれか一つまたは組み合わせが含まれる。好ましい態様において、陰性帯電赤血球外膜に反発し、それにより凝血形成の危険性を低下させる陰性帯電を示すポリマーでステントを被覆する。もう一つの好ましい態様において、治癒を促進するために細胞（例えば、内皮細胞）への親和性を示すポリマーでステントを被覆する。さらにもう一つの好ましい態様において、特性の細胞、例えば、再狭窄を低下させるための動脈線維芽細胞および/または平滑筋細胞、および/またはマクロファージのような炎症性細胞の増殖および/または付着に反発するポ

リマーでステントを被覆する。

【0381】

好ましい態様において、血管、筋骨/整形、神経、呼吸、生殖、泌尿、消化、内分泌、造血および/または外皮系の領域に置かれるように、医療機器が構成される。一つの態様において、子宮筋腫の治療以外で使用するために生殖系に置かれるように、医療機器が構成される。

【0382】

もう一つの態様において、医療機器は非ハロゲン化被覆を有する。

【0383】

生物学的反応を支持する官能性を達成するために被覆で修飾してもよい本発明の生体吸収性ポリマーステントが先に記載されている。同様に、生物学的反応を支持する官能性を達成するために、他の前記医療機器、および/または、本質的に放射線不透過性で生体吸収性のポリマーの成分を、前述のような被覆で修飾してもよい。

【0384】

(ステント設計)

本明細書に記載の本発明の好ましい態様は、概して、体腔の支持を維持するための拡張型医療インプラントに関する。長年に渡って、広範囲のステントタイプが提案されている。ステントの構造は実質的に変わり得るが、実質的に全てのステントが、直径の小さな崩壊状態から直径の大きな拡張状態へ拡張することができるように構成されている。崩壊状態において、ステントは、血管または他の体腔を通過するカテーテルを介して、治療部位に送達される。治療部位に到達すると、ステントは、血管壁を支持するための埋め込み可能寸法まで放射方向に拡張される。崩壊状態から拡張状態へのステントの拡張は、種々の異なる方法により達成することができる。構造および拡張のための手段に基づいて、種々のタイプのステントを以下に説明する。さらなる情報として、種々のステントタイプが、Balconらの「Recommendations on Stent Manufacture, Implantation and Utilization」, European Heart Journal (1997), vol. 18, pages 1536-1547、およびPhillipsらの「The Stenter's Notebook」, Physician's Press (1998), Birmingham, Michigan (これらの開示内容はその全体において参照として本明細書に組み入れられる)に記載されている。

【0385】

バルーン拡張型ステントは、崩壊状態で製造され、バルーンを用いて所望の直径まで拡張される。送達中、バルーン拡張型ステントは、典型的には、カテーテルの遠位末端部分に沿って配された拡張性バルーンの外側の上に設置されている。治療位置に到着後、バルーンを膨張させることにより、ステントが崩壊状態から拡張状態まで拡張される。ステントは、典型的には、体腔の内径に等しいまたはそれ以上の直径に拡張される。例えばPalmazの米国特許第4,733,665号に教示されるように、ステントの機械的変形により、拡張型ステント構造を拡張状態に維持することができる。あるいは、例えばKreamerの米国特許第4,740,207号、Beckらの4,877,030号、およびDerbyshireの5,007,926号に開示されているように、ステント壁を互いにかみ合わせることで、バルーン拡張型ステントを拡張状態に維持することができる。さらに、Stackらの米国特許第5,059,211号に示されるように、ステント内への内皮の成長と共に、ステント壁を一方向にかみ合わせることで、ステントを拡張状態に維持することができる。

【0386】

ここで用いられる「半径方向強度」という用語は、臨床的に重大な損傷を引き起こすことなくステントが耐えることができる外圧を意味する。半径方向強度が大きいために、バルーン拡張型ステントは、通常、血管の開通性を確保するために冠動脈内に用いられる。体腔内での展開中、ステントを所定の望ましい直径まで拡張させるように、バルーンの膨張を制御してもよい。従って、正確な配置および寸法調整が重要である用途において、バルーン拡張型ステントを用いてもよい。バルーン拡張型ステントは、ステント展開前に血管を予備拡張させない直接ステント設置のために用いてもよい。好ましくは、直接ステン

ト設置中、拡張型バルーンの膨張は血管を広げると共に、ステントも拡張させる。

【0387】

臨床的に用いられる第一の自己拡張型ステントの一つは、Wallstenの米国特許第4,954,126号に記載されている編組「WallStent」である。WallStentは、通常、チャイニーズ指カフの状態の金属メッシュを含む。このカフは、超弾性ではない編組ステントを提供するが、技術的には自己拡張型ステントファミリーの範囲である。自己拡張型ステントの一つの例が、Wallの米国特許第5,192,307号に開示されており、ステント様プロテーゼが、拡張性または配置のために収縮性であるポリマーまたはシート金属からなるものである。ステントは、開放状態ではゆがめてもよく、閉鎖状態では固定してもよい、あるいは、閉鎖状態までゆがめてもよく、開放状態で固定してもよい。前者の場合、ステントを崩壊状態に保持するためにピンを用いてもよい。このピンを除去すると、ステントが拡張状態になる。ステントを固定するために、一または二以上のフックを壁中に形成してもよい。フックは、対抗壁中に形成された相補的凹部をかみ合わせ、巻かれたシートを機械的に連結させてステントを形成する。

10

【0388】

熱拡張型ステントは、性質が自己拡張型ステントに似ている。しかしながら、このタイプのステントは、ステント構造の拡張を提供するために熱の適用を利用する。このタイプのステントは、ニチノールのような形状記憶合金から形成してもよい。さらに他のタイプの熱拡張型ステントは、錫被覆された熱拡張型コイルを用いて形成してもよい。熱拡張型ステントは、加熱液体を受け入れることができるカテーテルの影響領域であると考えられる。ステントが配置されているカテーテルの部分を通して加熱塩水または他の液体を通過させることができ、それにより、熱をステントに伝え、ステントを拡張させる。

20

【0389】

ステントが、治療部位における正確な配置および寸法調節を提供するように膨張することができるバルーンであることが望ましい。実質的外力に付されているときに体腔の開通性を維持するために、そのようなステントが十分な半径方向強度を有することも望ましい。そのようなステントが、放射方向拡張中に、長手方向の短縮を僅かにしかまたは全く示さないように構成することも望ましい。そのようなステント、体腔の曲面形状に一致するように長軸に沿って十分に柔軟性であることも望ましい。そのようなステントが、体腔の内側に一致する性能を有することも望ましい。

30

【0390】

限定はされないがシートステント、編組ステント、自己拡張型ステント、ワイヤーステント、変形可能ステントおよびスライド-アンド-ロックステントを含む種々のステント構造が当該分野で知られているが、これらの記載は単なる説明であり、本発明を制限するものと決して解すべきでない。実際、本明細書に記載の放射線不透過性で生体吸収性のポリマーを、当該分野で知られている種々の他のステント設計に適用してもよい。さらに、当業者が理解できる本発明の種々の用途およびそれらの修飾も、本明細書に記載の一般的概念に含まれ得る。

【0391】

一部の好ましい態様は、複数のモジュールを有する拡張型スライド-アンド-ロックステントに関する。モジュールは、放射方向要素を崩壊直径から拡張/展開直径になるように一方向にスライドさせるが、拡張直径からの放射方向コイルの移動は障害する、複数のスライドアンドロック要素を有する。一つの利点は、モジュールおよび連結のステント設計要素を、強度、コンプライアンス、展開時の曲率半径および拡張率の機能特徴を特化させるために、変化させ得ることである。一部の好ましい態様において、ステントが、時間と共に消えるように適合された放射線不透過性で生体吸収性の材料を含むように、ステントがここに記載のポリマーを含む。一部の態様において、ステントは、治療剤送達プラットフォームとして作用する。

40

【0392】

一部の態様は、体腔内の標的領域を開放または拡張するために用いられる放射方向拡張

50

型ステントに関する。一部の態様において、組み立てられたステントは、体腔に挿入するために適した寸法の、長手方向軸の長さや放射方向軸の直径を有する管状部材を含む。管状部材の長さおよび直径は、以下に記載の構成成分の数および構造に依存して、異なる選択された標的体腔において展開させるために、かなり変化させてもよい。管状部材は、少なくとも第一の崩壊直径から、少なくとも第二の拡張直径に調節することができる。一または二以上の停止およびかみ合わせ要素またはタブが、管状部材の構成成分中に組み込まれ、それにより、反動（すなわち、拡張直径から、より崩壊した直径への崩壊）が約5%未満に最小化される。

【0393】

一部の態様に従う管状部材は、崩壊または拡張直径において体腔内に突出している構造要素を有しないと定義される「通過体腔（clear through-lumen）」を有する。さらに、管状部材は、末端効果の傷を最少化するために平滑な端部を有する。管状部材は、好ましくは、小血管へのおよび曲がりくねった血管を通る送達を容易にするために、薄壁（選択される材料に依存して、約635 μm 未満から約100 μm 未満の範囲の壁厚）であり、柔軟性（例えば、約0.01ニュートン力/mm偏位を下回る）である。薄壁設計は、血液の乱流および血栓症の危険性も最少化する。一部の態様に従う展開管状部材の薄い外形は、ステントのより迅速な内皮化も容易にする。

【0394】

管状部材の壁は、一連のスライドアンドロック放射方向要素を含む少なくとも一つのモジュールを含み得る。好ましくは、隣接モジュール間において少なくとも一部の放射方向要素を結合させる結合要素を介して長手軸において複数のモジュールが接続される。放射方向要素は、管状部材の外周を定めるように、各モジュール中において構成されることが好ましい。モジュール中の各放射方向要素は、好ましくは、構造的に不連続の単一構造であり、これは、そのモジュール中の他の放射方向要素と物理的に離れており、放射方向軸側に曲がっている一または二以上の外周リブを含み、管状部材の全外周の一部を形成している。各放射方向要素におけるリブの少なくとも一つが、リブの長さに沿って配された一または二以上の停止部材を有する。放射方向要素の少なくとも一部は、隣接した円周方向に離れている放射方向要素からのリブをスライド可能にかみ合わせるための少なくとも一つの関節機構も有する。本発明の一つの局面において、関節機構は、スライド可能に噛み合わされた隣接リブに沿って配された停止部材をかみ合わせるためのタブを含む。一つの放射方向要素からのタブと隣接放射方向要素からの停止部材との間の関節は、ロッキングまたはラチェット機構を形成するものであり、それにより、隣接放射方向要素が互いに離れるように円周方向にスライドすることができるが、互いに近づくように円周方向にスライドすることは実質的に妨げられる。従って、管状部材は、小さな直径から大きな直径に放射方向に拡張してもよいが、小さな直径への反動は、ロッキング機構により最小化されることが好ましい。

【0395】

スライド-アンド-ロックステントの他の好ましい態様としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない：放射方向と軸方向の両方向に移動する定められた経路形状に従った放射方向要素を有する非動作性スライド-アンド-ロックステント；活性（スライド-アンド-ロック）および受動性放射方向要素の両方を含み、放射方向要素が、限定はされないが、バネ要素、壊れやすい展開制御機構および装置過拡張安全捕捉具を含む種々の特徴を有する、長手方向モジュールを有するスライド-アンド-ロックステント；向上した寸法調節のために非対称ロックアウト形状を有するスライド-アンド-ロックステント；積極的ロックアウト機構リターンを有する動作性スライド-アンド-ロックステント；活性ロックアウトシステムを有する動作性スライド-アンド-ロックステント；さらなる装置放射方向拡張および/または増加した装置安全性を提供する変形性スライド-アンド-ロックステント；両側ロックアウト特徴を有するスライド-アンド-ロックステント；送達バルーン上での保持性を向上させるために曲げることができるスライド-アンド-ロックステント；および、乱流を低下させ、通常層状の血液の流れを作るための最適化されたストラットまた

10

20

30

40

50

は壁構造を有するスライド-アンド-ロックステント。さらなる態様としては、支持のための高表面積領域を有する領域を有するスライド-アンド-ロックステント；側枝容器アクセスポートを有する領域を有するスライド-アンド-ロックステント；およびグラフト被覆を有するスライド-アンド-ロックステントが挙げられる。さらなる態様としては、層状材料および/または空間的に局在した材料を含むスライド-アンド-ロックステントが挙げられる。

【0396】

図1を参照して、放射方向要素320A(1)および320A(2)をスライド可能に連結した好ましいステントの態様320の一部を示す。各放射方向要素には、複数の弯曲性トゥース(teeth)326を有するレール(rail)328が提供されている。各トゥースは上方に曲げられており、下方に湾曲するように構成されている(すなわち、放射方向)。ロッキングタブ322および324が、弯曲性トゥース326に沿ってスライドするとき、トゥースが下方に湾曲されて、タブ322および324が、展開中にトゥース326を超えて通過させられる。しかしながら、トゥースの角度故に、ロッキングタブは、一方向にのみ移動する。より詳しくは、圧縮力が、放射方向要素320A(1)および320A(2)を崩壊状態まで押し戻すと、ロッキングタブ322および324が、トゥース326に対して隣接し、それにより、さらなる相対的動作が防止される。

10

【0397】

ステントのさらなる態様の一部の局面が、米国特許第6,033,436、6,224,626および6,623,521号、および2004年7月21日に出願された同時継続米国特許出願No. 10/897,235および2004年12月17日に開示されたNo. 11/016,269に開示されている(これらの公報の全てが、その全体において参照として本明細書に組み入れられる)。

20

【0398】

単一の一体要素から形成されたステントが、ステントを拡張状態に固定するための特定の機械的特徴を有するものとして前述されているが、種々の他の「スライド-アンド-ロック」機構を用いることができる。例えば、他の適切なロッキング機構を、Lauの米国特許第5,344,426号、Carpenterの米国特許第5,735,872および5,876,419号、Wijayの米国特許第5,741,293号、Ryanの米国特許第5,984,963号、Khosraviの米国特許第5,441,515および5,618,299号、Stackの米国特許第5,306,286号、Sigwartの米国特許第5,443,500号、Daytonの米国特許第5,449,382号、Boatmanの米国特許第6,409,752号、等に見ることができる。これらの参考文献の各々が、参照として本明細書に組み入れられる。さらに、前記特許に開示されたスライド-アンド-ロック機構の多くが、前述したタイプのスライド可能相互結合要素を含むステント態様で用いることに適している。

30

【0399】

治療剤を生体吸収性ステントに組み込むことができる、および/または、ステント表面の少なくとも一つの領域上に被覆して、それにより、そのような治療剤の局所的放出を提供してもよい。好ましい態様において、治療剤は、ポリマーとブレンドされ、または当業者に知られている他の方法により混合されて、ステント内に含まれる。ステントの他の好ましい態様において、治療剤は、ステント表面上のポリマー被覆から送達される。もう一つの好ましい変形において、治療剤は、非ポリマー被覆により送達される。ステントの他の好ましい態様において、治療剤は、ステントの少なくとも一つの領域または一つの表面から送達される。

40

【0400】

好ましい治療剤は、ステント設置した血管の内腔の中の再狭窄を制御する(新生内膜肥厚、内膜過形成およびステント内再狭窄を含む、または血管平滑筋細胞過形成を制限する)。血管ステント用途および他の身体用途は、異なる治療剤、または二種以上の治療剤を必要とする。

【0401】

血管再狭窄およびステント内再狭窄の制御において、種々の化合物が有用であると考えられる。血管開通性を向上させるこれらの好ましい剤の一部としては、パクリタキセル、

50

ラパマイシン、ABT-578、エベロリムス、デキサメタゾン、内皮機能用の酸化窒素修飾分子、タクロリムス、エストラジオール、ミコフェノール酸、C6-セラミド、アクチノマイシン-Dおよびエポチロン、および各々の誘導体および類似体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0402】

好ましい治療剤は、血栓症を制限または阻害する、または、ステント設置した組織の他の状態に影響を与え得る、例えば、脆弱粥腫 (plaque) を治療する、粥腫破壊を抑制する、内皮化を刺激する、または、他の細胞型が増殖することおよび細胞外マトリクス分子を生成および沈着させることを制限することでもできる。本発明の好ましい態様によれば、治療剤は、限定はされないが抗増殖剤、抗炎症剤、抗マトリクスメタロプロティナーゼ剤、および脂質低下剤、抗血栓剤および抗血小板剤からなる群より選択し得る。

10

【0403】

好ましいステント態様において、装置は、抗炎症剤、脂質低下/マトリクス変化治療剤、および/または抗増殖剤のような治療剤を、脆弱粥腫病巣を治療するために送達する。抗炎症剤としては、アスピリン、炎症の効果的中和剤、ロサルタン、アンジオテンシン受容体ブロッカーまたはプラバスタチン、3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリルコエンザイムA (HMG-CoA) レダクターゼ阻害剤が挙げられる。3-HMG-CoAレダクターゼ阻害剤であるプラバスタチンおよびフルバスタチンのようなスタチンのさらなる送達は、コラーゲン遺伝子発現に介入し、マトリクスメタロプロティナーゼ (MMP-1、MMP-3およびMMP-9) の発現を低下させて、脆弱粥腫病巣を効果的に安定化させる。脂質低下剤、例えば、プラバスタチンの局所ステント送達は、粥腫安定性も向上させ得る。

20

【0404】

好ましいステント態様において、糖タンパクIIb/IIIa受容体阻害剤により、または、限定はされないがアスピリン、ブラビックス (重硫酸クロピドグレル)、チクロピジン、インテグレリンおよびジピリダモルのような他の手段により作用する抗血小板剤を、装置が送達する。もう一つの好ましいステント態様において、トロンビン阻害剤により、または、ヘパリン、低分子量ヘパリン (LMWH)、硫酸デキストランおよびヘパリンがそこに共有結合しているポリアミン、留置型インプラント用のヘパリン含有ポリマー被覆 (STS BiopolymersによるMEDI-COAT)、ポリウレタン尿素/ヘパリン、R-ヒルジン、ヒルログ、ヒルジン/プロスタサイクリン、および類似体、アルガトロバン、エフェガトラン、およびダニ抗凝固ペプチドのような他の手段により作用する抗トロンビン剤を、装置が送達する。さらなる抗血栓物質および組成物としては、内皮-誘導弛緩因子、プロスタグランジン₁₂、プラスミノゲンアクチベーター阻害剤、組織型プラスミノゲンアクチベーター (tPA)、ReoPro: 抗血小板糖タンパクIIb/IIIaインテグリン受容体、フィブリンおよびフィブリンペプチドA、脂質低下剤、例えば、 ω -3脂肪酸、および、Chrysalis Vascular Technologiesによるクリサリン (Chrysalin) (aka TRAP-508) が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0405】

種々の化合物が、他の病理現象および/または血管疾患を取り扱う。これらの治療標的化合物の一部は、内皮傷害を治療する剤 (例えば、VEGF、FGF)、細胞活性化および表現型を修飾する剤 (例えば、MEF -2 & Gax調節剤、NFKBアンタゴニスト、細胞周期阻害剤)、無調節細胞成長用の剤 (例えば、E2Fデコイ、RBミュータント、細胞周期阻害剤)、無調節アポトーシス用の剤 (例えば、BaxまたはCPP32誘発剤、Bcl-2阻害剤、インテグリンアンタゴニスト)、および異常細胞移動用の剤 (例えば、インテグリンアンタゴニスト、PDGFブロッカー、プラスミノゲンアクチベーター阻害剤) である。

40

【0406】

本発明の態様のステントポリマー中に混入されるまたは被覆される治療剤は、ホスト中での作用の位置により分類することができる。以下の剤は、細胞外で、または特定の膜受容体部位において、その作用を発現すると考えられる。これらは、コルチコイドおよび他のイオンチャンネルブロッカー、成長因子、抗体、受容体ブロッカー、融合毒素、細胞外マ

50

トリクス蛋白、ペプチド、または他の生物分子（例えば、ホルモン、脂質、マトリクスメタロプロティナーゼ等）、放射線、抗炎症剤、例えば、サイトカイン、例えば、インターロイキン-1（IL-1）、および腫瘍壊死因子（TNF-）、インターフェロン（インターフェロン-）、および炎症反応を調節するトラニラストを含む。

【0407】

他の群の剤は、原形質膜においてその効果を発現する。これらには、信号伝達カスケードに含まれるもの、例えば、カップリング蛋白、関連する細胞膜、および細胞質蛋白キナーゼおよびエフェクター、チロシンキナーゼ、成長因子受容体、および接着分子（セレクチンおよびインテグリン）がある。

【0408】

一部の化合物は細胞質中において活性であり、例えば、ヘパリン、リボザイム、サイトキシン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、および発現ベクターが含まれる。他の治療手段は、細胞核に向けられている。これらとしては、遺伝子組み込み、プロトオンコジーン、特に細胞分裂に重要なもの、核蛋白、細胞周期遺伝子、および転写因子が挙げられる。

【0409】

ステント被覆として有用となり得る他の治療物質、および/または、生体吸収性ステントに組み込まれるデボー製剤としては：抗体、例えば、単球走化動員および接着、マクロファージ接着および関連事象の阻害のためのICAM-1抗体（Yasukawaら、1996、Circulation）；トキシン系治療剤、例えば、血管SMC増殖を制御するためのキメラトキシンまたはシングルトキシン（Epsteinら、1991、Circulation）；多数のFGF-2受容体を用いて細胞中のSMC増殖を選択的停止させるためのbFDF-サボリン（Chenら、1995、Circulation）、スラミンが、PDGF-誘発および/またはマイトゲン活性化蛋白キナーゼ（MAPK-AP-1）-誘発信号伝達を遮断することにより移動および増殖を阻害する（Huら、Circulation、1999）；化学的安定プロスタサイクリン類似体であるナトリウムベラプロスト（PGI₂）が、冠動脈の血管内膜肥厚および血管狭窄を抑制する（Kurisuら、Hiroshima J. Med Sci、1997）；ベラパミルが、新生内膜平滑筋細胞増殖を阻害する（Braunerら、J THまたはC Cardiovasc Surg 1997）、CD154またはCD40受容体を遮断する剤が、アテローム性動脈硬化の進行を制限することができ（E Lutgensら、Nature Medicine 1999）、せん断応力反応要素または機械的応力またはひずみ要素またはヒートショック遺伝子の反応を制御する剤；および、SMCおよび炎症性細胞に対する抗化学誘引物質、が挙げられる。

【0410】

追加的にまたは代替的に、細胞を生体吸収性ミクロスフィア中にカプセル封入することができる、または、ポリマーもしくはヒドロゲルと直接混合することができる。分子、例えば、サイトカインおよび成長因子を連続的に送達するために、生体細胞を用いることができる。本発明のこの局面に従って、任意の起源の細胞を用いることができる。さらに、非生体細胞を使用および保存し、再水和されたときにその目的を維持する脱水細胞を用いることができる。天然、化学修飾（加工）、および/または遺伝的加工細胞を、使用することができる。

【0411】

治療剤は、極性である、または純陰性または陽性または中性帯電を有することができ；疎水性、親水性または両性イオン性である、または、水への大きな親和性を有することができる。制御された放出機構、拡散、静脈内注射により送達された別の剤との相互作用、エアロゾル化、または経口的に、放出を行うことができる。磁場、電場の適用、または超音波の使用により、放出を行うこともできる。

【0412】

本発明のもう一つの局面において、ステントは、血液細胞、血液蛋白もしくは血液分子、細胞外マトリクスまたは他の細胞型の接着を防止するように作用する、ヒドロゲルまたはホスホリルコリン（PC）のような他の材料を組み込むまたは送達してもよい。ヒドロゲルは、治療剤を送達してもよい。

【0413】

選択された機能または化学的特性を有する合成、天然（植物、微生物、ウイルス、または動物起源）および組み換え剤を、相補的物質（例えば、抗血栓および抗再狭窄物質；核酸および脂質複合体）と混合してもよい。薬理剤は、ビタミンまたはミネラルの使用を組み込んでよい。例えば、アミノ酸、核酸（DNA、RNA）、蛋白またはペプチド（例えば、RGDペプチド）、炭水化物分子、多糖類、リポソーム、または、他の細胞成分もしくは細胞小器官、例えば、受容体および配位子を含む相互作用または機構を通して直接または間接的に機能する物質。

【0414】

再狭窄を制御するための遺伝的手段は、限定はされないが、以下の手段を含む：PDGF発現を制御するための、PDGFR-mRNAへのアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用；核抗原c-mybまたはc-mycオンコジーン用のアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用（Bautersら，1997，Trends CV Med）；血管平滑筋細胞の細胞周期を制御するための、cdk2キナーゼ（サイクリン依存性キナーゼ）に対するアンチセンスホスホロチオエートオリゴデオキシヌクレオチドの使用（Morishitaら，1993，Hypertension）；内皮形成のような再構築的創傷治癒を刺激、および新生内膜成長を減少させるためのVEGF遺伝子（またはVEGFそのもの）の使用（Asaharaら，1995）；血管平滑筋細胞増殖を減少させるための、酸化窒素合成酵素遺伝子（eNOS）の送達（Von Der Leyenら，1995，Proc Natl Acad Sci）；血管平滑筋細胞移動を減少させ、それにより再狭窄を減少させるための、アデノウイルス発現プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤-1（PAI-1）の使用（Carmelietら，1997，Circulation）；LDLおよびHDLの血清中水準のバランスを再びとるための、アポリポ蛋白A-1（ApoA1）の刺激；（例えば、平滑筋細胞の）細胞死を促進するためのアポトーシス遺伝子産物の使用、および細胞分裂を調節するための細胞走性遺伝子産物の使用（腫瘍サプレッサー蛋白p53、およびrasを抑制するためのGax homeobox遺伝子産物；p21過剰発現）；および、平滑筋細胞増殖を制御するための、NF- κ B活性化（例えば、p65）の抑制（Autieriら，1994，Biochem Biophys Res Commun）。

【0415】

治療剤を送達する本発明のポリマーステントが先に記載されている。同様に、他の前記医療機器、および/または、ここに記載のポリマーの装置成分も、前述したように、治療剤を送達することができる。

【0416】

医療機器中での有用性に加えて、ここに記載のポリマーは、細胞、組織および/または器官、および生物加工材料を用いる試験内試験、診断および生成にも有用である。

【0417】

一つの態様において、ステントは、シートステント、編組ステント、自己拡張型ステント、ワイヤーステント、変形可能ステントおよびスライド-アンド-ロックステントからなる群より選択される。一つの態様において、ステントは自己拡張型ステントを含む。一つの態様において、自己拡張型ステントは、温度依存膨張性の熱膨張性部分を含む。一つの態様において、熱膨張性部分は、ポリマーの融点を超える温度において膨張性である。

【0418】

ここに記載のステントを含む医療機器は、ここに記載のポリマーを組み込むことにより放射線不透過性にしてもよい。一つの態様において、ステントは生体吸収性かつ放射線不透過性である。本発明の好ましい態様に従って開示されたステントは、例えば、カテーテルを通した送達を通常含む従来の用途におけるように、一時的に血管を治療するために用いてもよい。

【0419】

一つの態様において、ポリマーの少なくとも一部が、ステントの表面に配される。一つの態様において、ここに記載のポリマーが、医療機器の少なくとも一部の上に被覆を形成する。一つの態様において、医療機器は、ここに記載のポリマーを含む。

【0420】

一つの態様において、医療機器は、さらに、有効量の少なくとも一種の治療剤を含む。

一つの態様において、治療剤は、抗増殖剤、抗炎症剤、抗マトリクスメタロプロテイナーゼ剤、脂質低下剤、コレステロール修飾剤、抗血栓剤および抗血小板剤からなる群より選択される。一つの態様において、有効量は、再狭窄の阻止、血栓症の阻止、粥腫形成の阻止、粥腫崩壊の阻止、炎症の阻止、コレステロールの低減および治癒の促進からなる群より選択される効果を提供するのに十分な量である。

【0421】

本明細書に引用された全ての参考文献は、その全体において参照として本明細書に組み入れられる。参照として組み入れられた公報および特許または特許出願が、本明細書に含まれる開示とある程度反駁する場合、本明細書が、そのような反駁内容に取って代わるおよび／または優位にあるとされる。

10

【0422】

ここで用いられる「含む (comprising)」という用語は、「含む (including)」、「含む (containing)」または「特徴とする (characterized by)」と同義であり、包括的または非限定的であり、さらなる記載されていない要素または方法工程を排除しない。

【0423】

本明細書および特許請求の範囲で用いられる成分、反応条件などの量を表す全ての数は、全ての場合、「約」という用語で修飾されると解される。従って、特記しない限り、明細書および添付の特許請求の範囲に前述された数値パラメーターは、好ましい態様により得ようとする所望の特性に依存して変化し得る近似値である。少なくとも、かつ、等価の概念の適用を特許請求の範囲に限定しようとすることなく、各数値パラメーターは、有効数字の数および一般的四捨五入手法を考慮すべきである。

20

【0424】

前記記載は、好ましい態様の幾つかの方法および材料を開示している。本発明では、方法および材料の修飾、並びに、作製方法および装置の変化を受けやすい。そのような修飾は、ここに開示の本発明の開示または実施を考慮して、当業者に明白となる。その結果、本発明が、ここに開示の特定の態様に制限されることは意図しておらず、添付の特許請求の範囲に具体化している本発明の真の範囲および精神に含まれる全ての修飾および変更が包含されるものである。

フロントページの続き

(72)発明者 バルーカ、 アーネスト ジー .
アメリカ合衆国 9 2 1 3 9 カリフォルニア州 サン ディエゴ ドニントン ウェイ 2 3 9
7

審査官 車谷 治樹

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 0 7 0 1 1 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 4 5 9 6 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 6 / 0 2 0 6 1 6 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
IPC C08G 63/00-64/42