

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-530239

(P2007-530239A)

(43) 公表日 平成19年11月1日(2007.11.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L 31/00 C	4 C 0 8 1
A 6 1 F 2/84 (2006.01)	A 6 1 L 31/00 Z	4 C 1 6 7
	A 6 1 L 31/00 T	
	A 6 1 M 29/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁)

(21) 出願番号	特願2007-506403 (P2007-506403)	(71) 出願人	504183388
(86) (22) 出願日	平成17年3月25日 (2005.3.25)		アドヴァンスト カーディオヴァスキュラ
(85) 翻訳文提出日	平成18年11月14日 (2006.11.14)		ー システムズ, インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/010186		アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
(87) 国際公開番号	W02005/097227		5054-2807, サンタ クララ,
(87) 国際公開日	平成17年10月20日 (2005.10.20)		3200 レイクサイド ドライブ
(31) 優先権主張番号	10/815, 421	(74) 代理人	100090033
(32) 優先日	平成16年3月31日 (2004.3.31)		弁理士 荒船 博司
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100093045
			弁理士 荒船 良男
		(72) 発明者	ホッセイニ, シード, エフ. エー.
			アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
			4555, フレモント, 34325
			チューペロ ストリート
		Fターム(参考)	4C081 AC09 CC03 DA03
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療用生体適合性ポリアクリレート組成物

(57) 【要約】

直鎖アクリルホモポリマー又は直鎖アクリルコポリマーを含む構造要素と、アクリレート成分及び生体有益性成分を有するコポリマーを含む生体有益性要素を含む組成物を開示する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 生物学的に適合性がある構造要素と、

(b) 生体有益性又は生理活性成分を有するコポリマーを含む生体有益性要素とを含む組成物。

【請求項 2】

前記生物学的に適合性がある構造要素が、直鎖アクリルホモポリマー又は直鎖アクリルコポリマーを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記生体有益性要素のコポリマーが、アクリレート成分を更に有する、請求項 1 に記載の組成物。 10

【請求項 4】

埋め込み型デバイスにコーティングされた請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記構造要素と生体有益性要素の質量比が約 99 : 1 ~ 約 1 : 1 である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記構造要素と生体有益性要素の質量比が約 19 : 1 ~ 約 9 : 1 である、請求項 1 に記載の組成物。

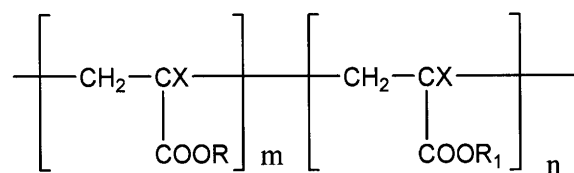
【請求項 7】

前記構造要素と生体有益性要素の質量比が約 3 : 1 である、請求項 1 に記載の組成物。 20

【請求項 8】

前記アクリルホモポリマー又は直鎖アクリルコポリマーが、構造：

【化 1】



30

(式中、

(a) X は水素又はメチル基であり；

(b) 各 R 及び R₁ は個別にメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、ラウリル又は 2 - ヒドロキシエチルであり；

(c) m は正の整数であり；

(d) n は 0 又は正の整数である) を有する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記アクリルホモポリマー又は直鎖アクリルコポリマーが、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(エチルメタクリレート)、ポリ(n - プロピルメタクリレート)、ポリ(イソ - プロピルメタクリレート)、ポリ(n - ブチルメタクリレート)、ポリ(n - ラウリルメタクリレート)、ポリ(2 - ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(メチルメタクリレート - co - 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(n - ブチルメタクリレート - co - 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート)又はその混合物である、請求項 2 に記載の組成物。 40

【請求項 10】

前記生体有益性要素が、ランダム、ブロック、グラフト又はブラッシュコポリマーを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記ブロックコポリマーが、A B - 、A B A - 、B A B - 、A B C - 又は A B C B A - 50

ブロックコポリマーを含む、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記生体有益性成分が、ポリ(アルキレングリコール)、スーパーオキシドジスムターゼ擬似体(SODm)、ジアゼニウムジオレート型酸化窒素供与体、ポリカチオン性ペプチド、多糖類、ピロリドン、ビタミンE、スルホン化デキストラン、 α -フェノキシエタノール、N,N-ジメチルアミノ-2-エタノール、マンノース-6-ホスフェート、スルホン酸、スルホン酸の誘導体又はその混合物に由来する断片を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記ポリ(アルキレングリコール)が、ポリ(エチレングリコール)、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)、ポリ(エチレングリコール-co-プロピレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド-co-プロピレンオキシド)又はその混合物である、請求項 12 に記載の組成物。

10

【請求項 14】

前記ポリカチオン性ペプチドが、ポリ(L-アルギニン)、ポリ(D-アルギニン)、ポリ(D,L-アルギニン)、ポリ(L-リジン)、ポリ(D-リジン)、ポリ(α -グアニジノ- α -アミノ酪酸)、ポリ(L-アルギニン)若しくはポリ(D-アルギニン)のラセミ混合物又はその混合物である、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記多糖類が、ヘパリン又はその誘導体、グリコサミノグリカン、ケラタン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸類又はその混合物である、請求項 12 に記載の組成物。

20

【請求項 16】

前記ヘパリンの誘導体が、ヘパリン類似物質、疎水性対イオンを有するヘパリン、ヘパリン硫酸、ヘパリン塩又はその混合物である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記ヘパリン塩が、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカリウム、ヘパリンリチウム、ヘパリンカルシウム、ヘパリンマグネシウム、アドレナリンナトリウム又はその混合物である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記スルホン酸の誘導体が、プロパンスルホン酸、2-メチル-1-プロパンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、3-メトキシ-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸又はその混合物である、請求項 12 に記載の組成物。

30

【請求項 19】

前記アクリレート成分と生体有益性成分の質量比が約 99 : 1 ~ 約 1 : 1 である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記アクリレート成分と生体有益性成分の質量比が約 19 : 1 ~ 約 9 : 1 である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 21】

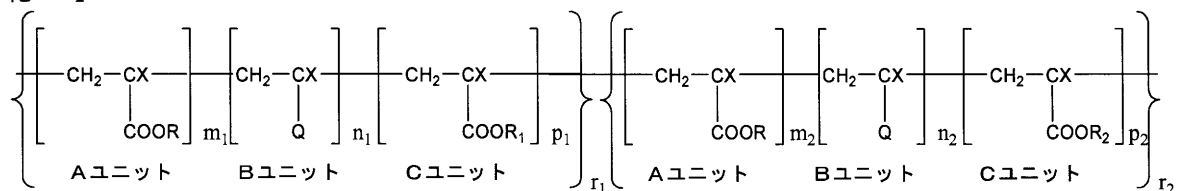
前記アクリレート成分と生体有益性成分の質量比が約 3 : 1 である、請求項 3 に記載の組成物。

40

【請求項 22】

前記生体有益性要素を含むコポリマーが、化学式：

【化 2】



(式中、

(a) $m_1, n_1, p_1, r_1, m_2, n_2, p_2$ 及び r_2 がすべて整数であり；

10

(b) $m_1 = 0, n_1 > 0, p_1 = 0, r_1 > 0; m_2 = 0, n_2 > 0, p_2 = 0, r_2 > 0$ であり；

(c)

(i) $m_1 = 0$ の場合、 $p_1 > 0$ であり；(ii) $p_1 = 0$ の場合、 $m_1 > 0$ であり；(iii) $m_2 = 0$ の場合、 $p_2 > 0$ であり；(iv) $p_2 = 0$ の場合、 $m_2 > 0$ であり；(v) r_1 と r_2 は同じであるか、或いは異なり；(vi) m_1 と m_2 は同じであるか、或いは異なり；(vii) n_1 と n_2 は同じであるか、或いは異なり；

20

(viii) p_1 と p_2 は同じであるか、或いは異なり；

(d) X は水素又はメチル基であり；

(e) 各 R 及び R_1 は個別にメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、ラウリル、2 - ヒドロキシエチルであり；

(f) Q はコポリマーに生体有益性又は生理活性成分を付与する断片である) を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記生体有益性要素を含むコポリマーが、ポリ(エチレングリコール) - ブロック - ポリ(n - ブチルメタクリレート) - ブロック - ポリ(エチレングリコール)又はポリ(n - ブチルメタクリレート) - ブロック - ポリ(エチレングリコール) - ブロック - ポリ(n - ブチルメタクリレート)である、請求項 1 に記載の組成物。

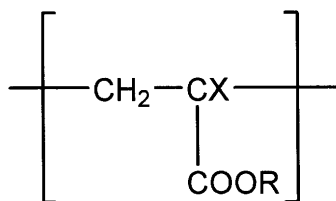
30

【請求項 2 4】

前記生体有益性要素が、

(a) 少なくとも1つの

【化 3】

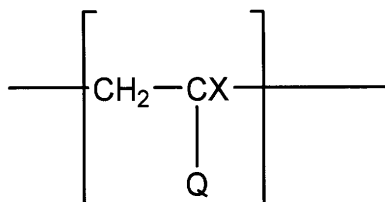


40

及び

(b) 少なくとも1つの

【化 4】



を含む、ランダム、ブロック、グラフト又はブラッシュコポリマーを含み、
式中、

10

(c) X は水素又はメチル基であり；

(d) R はメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、ラウリル又は 2 - ヒドロキシエチルであり；

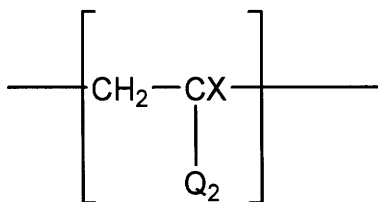
(e) Q はコポリマーに生体有益性を付与する断片である

請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記生体有益性要素コポリマーが、少なくとも 1 つの

【化 5】



20

を含み、

式中、Q₂ が Q と異なる場合、Q₂ はコポリマーに生体有益性又は生理活性成分を付与する断片である、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

Q がポリ(アルキレングリコール)、スーパーオキシドジスムターゼ擬似体(SODm)、ジアゼニウムジオレート型酸化窒素供与体、ポリカチオン性ペプチド、多糖類、ピロリドン、ビタミン E、スルホン化デキストラン、 α -フェノキシエタノール、N,N-ジメチルアミノ-2-エタノール、マンノース-6-ホスフェート、スルホン酸、スルホン酸の誘導体又はその混合物から誘導される、請求項 24 に記載の組成物。

30

【請求項 27】

前記ポリカチオン性ペプチドが、ポリ(L-アルギニン)、ポリ(D-アルギニン)、ポリ(D,L-アルギニン)、ポリ(L-リジン)、ポリ(D-リジン)、ポリ(α -アニジノ- γ -アミノ酪酸)、ポリ(L-アルギニン)若しくはポリ(D-アルギニン)のラセミ混合物又はその混合物である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記多糖類が、ヘパリン又はその誘導体、グリコサミノグリカン、ケラタン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸類又はその混合物である、請求項 26 に記載の組成物。

40

【請求項 29】

前記ヘパリンの誘導体が、ヘパリン類似物質、疎水性対イオンを有するヘパリン、ヘパリン硫酸、ヘパリン塩又はその混合物である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記スルホン酸の誘導体が、プロパンスルホン酸、2-メチル-1-プロパンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、3-メトキシ-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸又はその混合物である、請求項 26 に記載の組成物。

50

【請求項 3 1】

埋め込み型医療デバイス及び前記デバイスの少なくとも一部分に施したコーティングを含む医療用製品であって、前記コーティングが、

(a) 直鎖アクリルホモポリマー又は直鎖アクリルコポリマーを含む構造要素と、

(b) アクリレート成分及び生体有益性を有するコポリマーを含む生体有益性要素を含む医療用製品。

【請求項 3 2】

前記埋め込み型医療デバイスがステントである、請求項 3 1 に記載の医療用製品。

【請求項 3 3】

前記構造要素と生体有益性要素の質量比が約 99 : 1 ~ 約 1 : 1 である、請求項 3 1 に記載の医療用製品。 10

【請求項 3 4】

前記構造要素と生体有益性要素の質量比が約 19 : 1 ~ 約 9 : 1 である、請求項 3 1 に記載の医療用製品。

【請求項 3 5】

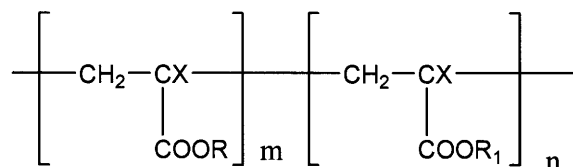
前記構造要素と生体有益性要素の質量比が約 3 : 1 である、請求項 3 1 に記載の医療用製品。

【請求項 3 6】

前記アクリルホモポリマー及び直鎖アクリルコポリマーが、構造：

【化 6】

20



を有し、

式中、

(a) X は水素又はメチル基であり；

(b) 各 R 及び R₁ は個別にメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、ラウリル又は 2 - ヒドロキシエチルであり； 30

(c) m は正の整数であり；

(d) n は 0 又は正の整数である

請求項 3 1 に記載の医療用製品。

【請求項 3 7】

前記アクリルホモポリマー又は直鎖アクリルコポリマーが、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(エチルメタクリレート)、ポリ(n - プロピルメタクリレート)、ポリ(イソ - プロピルメタクリレート)、ポリ(n - ブチルメタクリレート)、ポリ(n - ラウリルメタクリレート)、ポリ(2 - ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(メチルメタクリレート - co - 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(n - ブチルメタクリレート - co - 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート)又はその混合物である、請求項 3 1 に記載の医療用製品。 40

【請求項 3 8】

前記生体有益性要素が、ランダム、ブロック、グラフト又はブラッシュコポリマーを含む、請求項 3 1 に記載の医療用製品。

【請求項 3 9】

前記ブロックコポリマーが、A B -、A B A -、B A B -、A B C - 又は A B C B A - ブロックコポリマーを含む、請求項 3 8 に記載の医療用製品。

【請求項 4 0】

50

前記生体有益性成分が、ポリ(アルキレングリコール)、スーパーオキシドジスムターゼ擬似体(SODm)、ジアゼニウムジオレート型酸化窒素供与体、ポリカチオン性ペプチド、多糖類、ピロリドン、ビタミンE、スルホン化デキストラン、 α -フェノキシエタノール、N,N-ジメチルアミノ-2-エタノール、マンノース-6-ホスフェート、スルホン酸、スルホン酸の誘導体又はその混合物に由来する断片を含む、請求項31に記載の医療用製品。

【請求項41】

前記ポリ(アルキレングリコール)が、ポリ(エチレングリコール)、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)、ポリ(エチレングリコール-co-プロピレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド-co-プロピレンオキシド)又はその混合物である、請求項40に記載の医療用製品。

10

【請求項42】

前記ポリカチオン性ペプチドが、ポリ(L-アルギニン)、ポリ(D-アルギニン)、ポリ(D,L-アルギニン)、ポリ(L-リジン)、ポリ(D-リジン)、ポリ(α -グアニジノ- α -アミノ酪酸)、ポリ(L-アルギニン)若しくはポリ(D-アルギニン)のラセミ混合物又はその混合物である、請求項40に記載の医療用製品。

【請求項43】

前記多糖類が、ヘパリン又はその誘導体、グリコサミノグリカン、ケラタン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸類又はその混合物である、請求項40に記載の医療用製品。

20

【請求項44】

前記ヘパリンの誘導体が、ヘパリン類似物質、疎水性対イオンを有するヘパリン、ヘパリン硫酸、ヘパリン塩又はその混合物である、請求項43に記載の医療用製品。

【請求項45】

前記ヘパリン塩が、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカリウム、ヘパリンリチウム、ヘパリンカルシウム、ヘパリンマグネシウム、アルデパリンナトリウム又はその混合物である、請求項44に記載の医療用製品。

【請求項46】

前記スルホン酸の誘導体が、プロパンスルホン酸、2-メチル-1-プロパンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、3-メトキシ-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸又はその混合物である、請求項40に記載の医療用製品。

30

【請求項47】

前記アクリレート成分と生体有益性成分の質量比が約99:1~約1:1である、請求項31に記載の医療用製品。

【請求項48】

前記アクリレート成分と生体有益性成分の質量比が約19:1~約9:1である、請求項31に記載の医療用製品。

【請求項49】

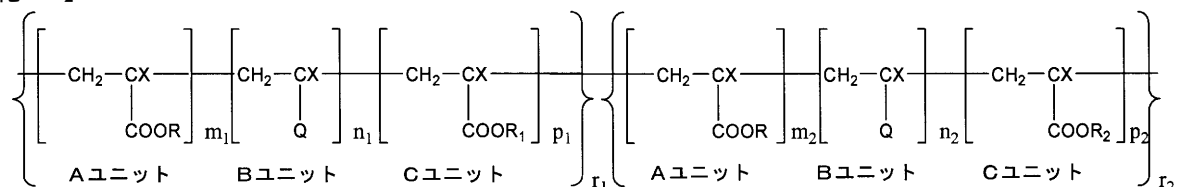
前記アクリレート成分と生体有益性成分の質量比が約3:1である、請求項31に記載の医療用製品。

40

【請求項50】

前記生体有益性要素を含むコポリマーが、化学式：

【化7】



(式中、

(a) m_1 , n_1 , p_1 , r_1 , m_2 , n_2 , p_2 及び r_2 がすべて整数であり；

(b) $m_1 = 0$ 、 $n_1 > 0$ 、 $p_1 = 0$ 、 $r_1 > 0$ ； $m_2 = 0$ 、 $n_2 > 0$ 、 $p_2 = 0$ 、 $r_2 > 0$ であり；

(c)

(i) $m_1 = 0$ の場合、 $p_1 > 0$ であり；

(ii) $p_1 = 0$ の場合、 $m_1 > 0$ であり；

(iii) $m_2 = 0$ の場合、 $p_2 > 0$ であり；

(iv) $p_2 = 0$ の場合、 $m_2 > 0$ であり；

(v) r_1 と r_2 は同じであるか、或いは異なり；

(vi) m_1 と m_2 は同じであるか、或いは異なり；

(vii) n_1 と n_2 は同じであるか、或いは異なり；

(viii) p_1 と p_2 は同じであるか、或いは異なり；

(d) X は水素又はメチル基であり；

(e) 各 R 及び R_1 は個別にメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、ラウリル、2 - ヒドロキシエチルであり；

(f) Q はコポリマーに生体有益性を付与する断片である) を有する、請求項 31 に記載の医療用製品。

【請求項 51】

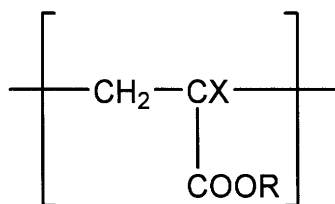
前記生体有益性要素を含むコポリマーが、ポリ(エチレングリコール) - ブロック - ポリ(n - ブチルメタクリレート) - ブロック - ポリ(エチレングリコール)又はポリ(n - ブチルメタクリレート) - ブロック - ポリ(エチレングリコール) - ブロック - ポリ(n - ブチルメタクリレート)である、請求項 31 に記載の医療用製品。

【請求項 52】

前記生体有益性要素が、

(a) 少なくとも1つの

【化 8】

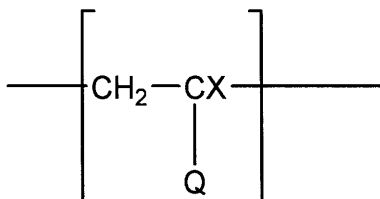


30

及び

(b) 少なくとも1つの

【化 9】



40

からなるランダム、ブロック、グラフト又はブラッシュコポリマーを含み、式中、

(c) X は水素又はメチル基であり；

(d) R はメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、ラウリル又は 2 - ヒドロキシエチルであり；

50

(e) Q はコポリマーに生体有益性を付与する断片である
請求項 3 に記載の医療用製品。

【請求項 5 3】

Q がポリ(アルキレングリコール)、スーパーオキシドジスムターゼ擬似体(SODm)、ジアゼニウムジオレート型酸化窒素供与体、ポリカチオン性ペプチド、多糖類、ピロリドン、ビタミンE、スルホン化デキストラン、 α -フェノキシエタノール、N,N-ジメチルアミノ-2-エタノール、マンノース-6-ホスフェート、スルホン酸、スルホン酸の誘導体又はその混合物から誘導される、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記ポリカチオン性ペプチドが、ポリ(L-アルギニン)、ポリ(D-アルギニン)、ポリ(D,L-アルギニン)、ポリ(L-リシン)、ポリ(D-リシン)、ポリ(α -グアニジノ- α -アミノ酪酸)、ポリ(L-アルギニン)若しくはポリ(D-アルギニン)のラセミ混合物又はその混合物である、請求項 5 3 に記載の組成物。

10

【請求項 5 5】

前記多糖類が、ヘパリン又はその誘導体、グリコサミノグリカン、ケラタン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸類又はその混合物である、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記ヘパリンの誘導体が、ヘパリン類似物質、疎水性対イオンを有するヘパリン、ヘパリン硫酸、ヘパリン塩又はその混合物である、請求項 5 3 に記載の組成物。

20

【請求項 5 7】

前記スルホン酸の誘導体が、プロパンスルホン酸、2-メチル-1-プロパンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、3-メトキシ-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸又はその混合物である、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 5 8】

(a) 生物学的に適合性がある構造要素と、

(b) 生体有益性又は生理活性成分を有するコポリマーを含む生体有益性要素とを含むポリマー混合物を埋め込み型医療デバイスの少なくとも一部に施すステップを含む、医療用製品を製造する方法。

【請求項 5 9】

前記埋め込み型医療デバイスがステントである、請求項 5 8 に記載の方法。

30

【請求項 6 0】

前記構造要素と生体有益性要素の質量比が約 99 : 1 ~ 約 1 : 1 である、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記構造要素と生体有益性要素の質量比が約 19 : 1 ~ 約 9 : 1 である、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 2】

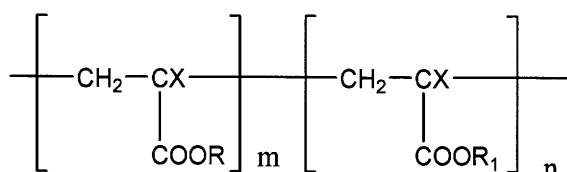
前記構造要素と生体有益性要素の質量比が約 3 : 1 である、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記アクリルホモポリマー及び直鎖アクリルコポリマーが、構造：

40

【化 1 0】



を有し、
式中、

50

(a) X は水素又はメチル基であり ;

(b) 各 R 及び R₁ は個別にメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、ラウリル又は 2 - ヒドロキシエチルであり ;

(c) m は正の整数であり ;

(d) n は 0 又は正の整数である

請求項 58 に記載の方法。

【請求項 64】

前記アクリルホモポリマー及び直鎖アクリルコポリマーが、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、n - プロピルメタクリレート、イソ - プロピルメタクリレート、n - ブチルメタクリレート、n - ラウリルメタクリレート、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート及びその混合物からなる群から選択されるモノマーを重合することにより合成される、請求項 58 に記載の方法。

10

【請求項 65】

前記ポリマー混合物を製造するステップが、生体有益性のランダム、ブロック、グラフト又はブラッシュコポリマーを合成することを含む、請求項 58 に記載の方法。

【請求項 66】

前記ブロックコポリマーが、A B - 、A B A - 、B A B - 、A B C - 又は A B C B A - ブロックコポリマーを含む、請求項 65 に記載の方法。

【請求項 67】

前記ブロックコポリマーを合成するステップが、開始 - 移動剤によるリビングマクロ鎖を停止するリビング遊離ラジカル共重合の方法により、アクリレートと生体有益性モノマーを共重合することを含む、請求項 65 に記載の方法。

20

【請求項 68】

前記アクリレートが、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、n - プロピルメタクリレート、イソ - プロピルメタクリレート、n - ブチルメタクリレート、n - ラウリルメタクリレート、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート又はその混合物である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 69】

前記生体有益性モノマーが、スーパーオキシドジスムターゼ擬似体のアクリロイル - 、メタクリロイル - 、ビニル又はアリル変性付加物 ; アクリロイル - 、メタクリロイル - 、ビニル又はアリル変性ジアゼニウムジオレート型酸化窒素供与体 ; 或いはアクリロイル - 、メタクリロイル - 、ビニル又はアリル変性ポリカチオン性ペプチドを含む、請求項 67 に記載の方法。

30

【請求項 70】

前記生体有益性モノマーが、2 - アクリルアミド - 2 - メチル - 1 - プロパンスルホン酸、ポリ (エチレングリコール) メタクリレート、3 - スルホプロピルアクリレート、3 - スルホプロピルアクリレートメタクリレート、N - ビニルピロリドン、ビニルスルホン酸、4 - スチレンスルホン酸又は 3 - アリルオキシ - 2 - ヒドロキシプロパンスルホン酸である、請求項 67 に記載の方法。

40

【請求項 71】

前記生体有益性成分が、ポリ (アルキレングリコール) 、スーパーオキシドジスムターゼ擬似体 (S O D m) 、ジアゼニウムジオレート型酸化窒素供与体、ポリカチオン性ペプチド、多糖類、ピロリドン、ビタミン E 、スルホン化デキストラン、 - フェノキシエタノール、N , N - ジメチルアミノ - 2 - エタノール、マンノース - 6 - ホスフェート、スルホン酸、スルホン酸の誘導体又はその混合物に由来する断片を含む、請求項 58 に記載の方法。

【請求項 72】

前記ポリ (アルキレングリコール) が、ポリ (エチレングリコール) 、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) 、ポリ (エチレングリコール - c o

50

- プロピレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド-co-プロピレンオキシド)又はその混合物である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記ポリカチオン性ペプチドが、ポリ(L-アルギニン)、ポリ(D-アルギニン)、ポリ(D, L-アルギニン)、ポリ(L-リシン)、ポリ(D-リシン)、ポリ(- グアニジノ- - アミノ酪酸)、ポリ(L-アルギニン)若しくはポリ(D-アルギニン)のラセミ混合物又はその混合物である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記多糖類が、ヘパリン又はその誘導体、グリコサミノグリカン、ケラタン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸類又はその混合物である、請求項 7 1 に記載の方法。

10

【請求項 7 5】

前記ヘパリンの誘導体が、ヘパリン類似物質、疎水性対イオンを有するヘパリン、ヘパリン硫酸、ヘパリン塩又はその混合物である、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記ヘパリン塩が、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカリウム、ヘパリンリチウム、ヘパリンカルシウム、ヘパリンマグネシウム、アルデパリンナトリウム又はその混合物である、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記スルホン酸の誘導体が、プロパンスルホン酸、2-メチル-1-プロパンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、3-メトキシ-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸又はその混合物である、請求項 7 1 に記載の方法。

20

【請求項 7 8】

前記アクリレート成分と生体有益性成分の質量比が約 99 : 1 ~ 約 1 : 1 である、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記アクリレート成分と生体有益性成分の質量比が約 19 : 1 ~ 約 9 : 1 である、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

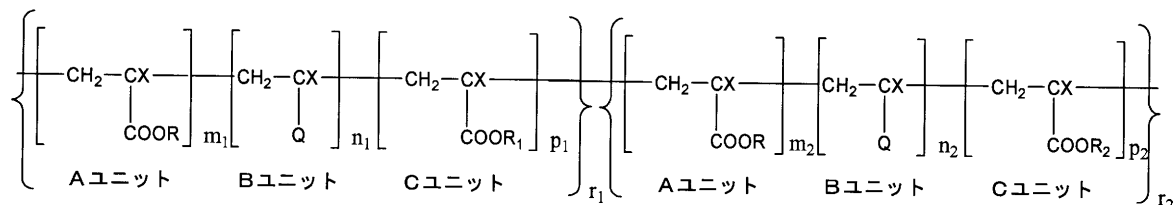
前記アクリレート成分と生体有益性成分の質量比が約 3 : 1 である、請求項 5 8 に記載の方法。

30

【請求項 8 1】

前記生体有益性要素を含むコポリマーが、化学式：

【化 1 1】



40

(式中、

(a) m_1 , n_1 , p_1 , r_1 , m_2 , n_2 , p_2 及び r_2 がすべて整数であり；

(b) $m_1 \geq 0$, $n_1 > 0$, $p_1 \geq 0$, $r_1 > 0$; $m_2 \geq 0$, $n_2 > 0$, $p_2 \geq 0$, $r_2 > 0$ であり；

(c)

(i) $m_1 = 0$ の場合、 $p_1 > 0$ であり；

(ii) $p_1 = 0$ の場合、 $m_1 > 0$ であり；

(iii) $m_2 = 0$ の場合、 $p_2 > 0$ であり；

(iv) $p_2 = 0$ の場合、 $m_2 > 0$ であり；

50

(v) r_1 と r_2 は同じであるか、或いは異なり；
 (vi) m_1 と m_2 は同じであるか、或いは異なり；
 (vii) n_1 と n_2 は同じであるか、或いは異なり；
 (viii) p_1 と p_2 は同じであるか、或いは異なり；
 (d) X は水素又はメチル基であり；
 (e) 各 R 及び R_1 は個別にメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、ラウリル、2 - ヒドロキシエチルであり；
 (f) Q はコポリマーに生体有益性を付与する断片である) を有する、請求項 58 に記載の方法。

10

【請求項 82】

前記生体有益性要素を含むコポリマーが、ポリ(エチレングリコール) - ブロック - ポリ(n - ブチルメタクリレート) - ブロック - ポリ(エチレングリコール)、ポリ(n - ブチルメタクリレート) - ブロック - ポリ(エチレングリコール) - ブロック - ポリ(n - ブチルメタクリレート) 又はその混合物である、請求項 58 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本出願は、その全体を参照して本明細書に組み込まれる米国特許出願第 10 / 317 , 435 号の一部継続出願である。

20

【0002】

(技術分野)

本発明は、医療デバイス又は移植可能な人工器官用のコーティングのような医療用途に使用されるポリマーに関する。

【背景技術】

【0003】

近年の医療における多くの進歩の中に外科医の技量を補助する医療デバイスの進展がある。この例には、他の方法では大手術によってのみ可能な循環系の遠隔部位を処置するのに使用可能な種々の血管カテーテル及びガイドワイヤーがある。別例には血管形成術後の再狭窄を遅延するデバイスであるステントがある。別例には白内障に罹患した高齢者に対して青年期の視力を回復させる眼球内レンズがある。心臓弁、人工ペースメーカー及び整形外科インプラントは長大なリストの中の一部である。

30

【0004】

前記デバイスのほぼすべては侵襲することを全く意図しなかったプラスチック及び金属から構成され、時には長期間人体に残留する。これらのデバイスは、概して親水性、スリップ性及び明らかに生体適合性の臓器の表面にほとんど或いは全く類似しない表面を呈する。生体適合性でない侵襲的デバイスが負う欠点は、人体の免疫系により異物と捉えられる傾向にあることである。炎症及び血栓が生じることが多い。

【0005】

このような材料から既に設計及び製造されたデバイスの表面は、適正に設計したコーティングにより生体適合性及び親水性及びスリップ性にすることができる。従って、特定の物理特性を有する従来のプラスチック及び金属から医療デバイスを作製し、次に、好適なコーティングを塗布し、その表面に所望の特性を付与する方法が開かれた。

40

【0006】

表面の生体適合性を改善することに加え、ポリマーは生物学的及び薬学的に活性な薬剤を処置部位に送達するのに使用することができる。例えば、ステントは治療物質の局所投与のためのポリマーにより改質されている。処置部位において有効濃度を付与すべく、薬剤の全身投与は患者に対して有害な或いは毒性の副作用を生じることが多い。局所送達は全身投与に比して少ない総薬物量が投与され、この薬剤が特定部位に集中するため、好ま

50

しい処置方法である。従って、局所送達は副作用を生じることが少なく、より良好な結果を達成する。簡潔に述べると、溶媒、この溶媒に溶解したポリマー及びこの混合物に分散した治療物質を含む溶液がステントに塗布される。次に、この溶媒を蒸発させ、ポリマー及びポリマーに含浸した治療物質のコーティングをステント表面に残す。ステントが処置部位に埋め込まれると、治療物質がポリマーコーティングから経時的に放出される。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

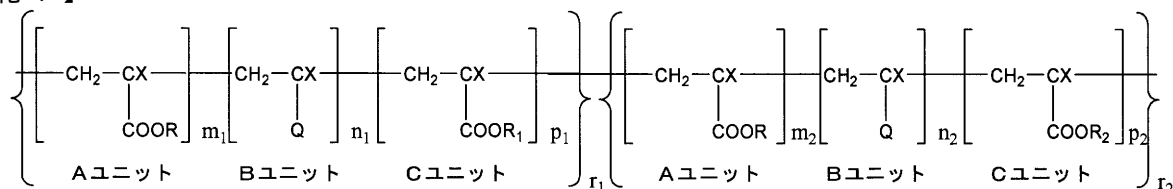
コーティングされたステントは患者の薬物治療を改善し、患者における医療デバイスの生体適合性を改善するが、コーティングは更に改善することが可能である。特に、クリー
10 プコンプライアントであって、コーティング全体の吸水率の増加により調節された薬剤放出速度を提供することが可能な生物学的に有益な（生体有益性）ステント用コーティングを有することが望ましい。本発明の実施形態はこれらの利点及び他の利点を有するステント用コーティングを提供する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

直鎖アクリルホモポリマー、直鎖アクリルコポリマー又はスチレンのような生物学的に適合性がある構造要素と、生理活性又は生体有益性成分を有するコポリマーを含む生体有益性要素を含む組成物を提供する。生体有益性要素はアクリレート成分も含み得る。この組成物はステント用のような医療用途におけるコーティングとして使用することができる
20 。この組成物は薬剤又は治療物質の送達に使用することもできる。構造要素と生体有益性要素の質量比は約 99 : 1 ~ 約 1 : 1、より厳密には約 19 : 1 ~ 約 9 : 1、例えば約 3 : 1 であり得る。構造要素を作製するのに使用可能なアクリルホモポリマー及び直鎖アクリルコポリマーの例には、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（エチルメタクリレート）、ポリ（*n*-プロピルメタクリレート）、ポリ（イソプロピルメタクリレート）、ポリ（*n*-ブチルメタクリレート）、ポリ（*n*-ラウリルメタクリレート）、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（メチルメタクリレート-co-2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（*n*-ブチルメタクリレート-co-2-ヒドロキシエチルメタクリレート）及びその混合物が含まれる。生体有益性成分を有するコポリマーの一例は、化学式
30

【化 1】



（式中、 m_1 、 n_1 、 p_1 、 r_1 、 m_2 、 n_2 、 p_2 及び r_2 はすべて整数であり、ここで各 m_1 、 m_2 、 p_1 及び p_2 は 0 又はそれ以上であり得る；各 n_1 、 n_2 、 r_1 及び r_2 は 0 超であり得て、 r_1 と r_2 は同じであるか、或いは異なり得る； m_1 と m_2 は同じ
40 であるか、或いは異なり得る； n_1 と n_2 は同じであるか、或いは異なり得る； p_1 と p_2 は同じであるか、或いは異なり得る；X は水素又はメチル基であり得る；各 R 及び R_1 は個別にメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソ-ブチル、*tert*-ブチル、ラウリル又は 2-ヒドロキシエチルであり得る；Q は生体有益性特性を供与する断片であり得る）を有するブロックコポリマーであり得る。Q 断片は、特にポリ（アルキレングリコール）、スーパーオキシドジスムターゼ（dismutase）擬似体（SODm）、ジアゼニウムジオレート型酸化窒素供与体、ポリカチオン性ペプチド、多糖類、ピロリドン、ビタミン E、スルホン化デキストラン、 α -フェノキシエタノール、N,N-ジメチルアミノ-2-エタノール、マンノース-6-ホスフェート、スルホン酸及びスルホン酸の誘導体から誘導され得る。
50

【 0 0 0 9 】

本発明は医療用製品の製造方法にも関する。本方法は、直鎖アクリルホモポリマー又は直鎖アクリルコポリマーを含む構造要素と、アクリレート成分及び生体有益性成分を有するコポリマーを含む生体有益性要素を含むポリマー組合物を製造するステップ、この組合物から医療用製品を形成するステップ又はこの組合物を医療用製品に付着させるステップを含む。この生体有益性要素は、ランダム、ブロック、グラフト又はブラッシュコポリマーを含み得る。ブロックコポリマーを作製する一方法は、リビング遊離ラジカル共重合を用いて開始 - 移動剤によるリビング鎖の停止によりアクリレートと生体有益性モノマーを共重合するステップを含む。

【 発明を実施するための最良の形態 】

10

【 0 0 1 0 】

(用語および定義)

以下の定義を適用する：

ブロックコポリマー」および「グラフトコポリマー」という用語は、国際純正・応用化学連合 (IUPAC) が用いる用語法に従う。「ブロックコポリマー」とは、ブロックの直鎖配置を有するコポリマーをいう。ブロックは、モノマー単位が隣接部分には存在しない、少なくとも1つの構造的或いは配置的特徴を有する、ポリマー分子の一部と定義される。「グラフトコポリマー」とは、1つ以上のブロック種が側鎖として主鎖に結合した高分子から成るポリマーをいい、この側鎖は主鎖とは異なる構造的或いは配置的特徴を有する。

20

【 0 0 1 1 】

「A B - ブロックコポリマー」という用語は、一般式 - $\{ [A -]^m - [B]^n \}_x -$ (式中、各m、n及びxは正の整数であり、mは 2 であってnは 2 であり得る) に従って配置されたA及びB部分を有するブロックコポリマーと定義される。

【 0 0 1 2 】

「A B A - ブロックコポリマー」という用語は、一般式 - $\{ [A -]^m - [B -]^n - [A]^p \}_x -$ (式中、各m、n、p及びxは正の整数であり、mは 2 であって、nは 2 であって、pは 2 であり得る) に従って配置されたA及びB部分を有するブロックコポリマーと定義される。

【 0 0 1 3 】

「A B C - ブロックコポリマー」という用語は、一般式 - $\{ [A -]^m - [B -]^n - [C]^p \}_x -$ (式中、各m、n、p及びxは正の整数であり、mは 2 であって、nは 2 であって、pは 2 であり得る) に従って配置されたA、B及びC部分を有するブロックコポリマーと定義される。

30

【 0 0 1 4 】

ブロック長を決定する整数値が、個々のブロックが独立してポリマーであるようにするため、これらのブロックは末端で連結される必要はない。従って、A B A - ブロックコポリマーは、ポリA - ブロック - c o - ポリB - ブロック - c o - ポリA - ブロックコポリマーと命名することができ、A B C - ブロックコポリマーは、ポリA - ブロック - c o - ポリB - ブロック - c o - ポリC - ブロックコポリマーと命名することができ、A B - ブロックコポリマーは、ポリA - ブロック - c o - ポリB - ブロックコポリマーと命名することができる。ブロックA、B及びCは3つのブロックより長くなり得て、交互或いは不規則でよい。

40

【 0 0 1 5 】

「コポリマー」という用語は、本開示を目的として2つ以上の構成モノマーを包含し、2つのみのモノマーのポリマーを示唆するのではないことに留意されたい。

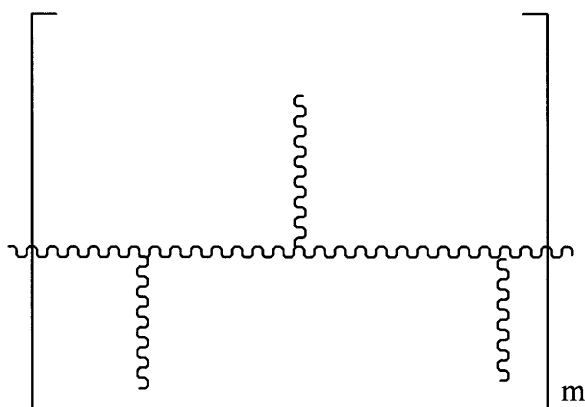
【 0 0 1 6 】

「ブラッシュコポリマー」という用語は2種類のコポリマーを含む。第一のタイプは一部に実施形態において3を超える官能価を有する幾つかの分岐点を持つポリマーを含む。第二のタイプは次の構造を含む。

50

【 0 0 1 7 】

【 化 2 】



10

構造 I

【 0 0 1 8 】

構造 I において、水平鎖はポリマー骨格鎖、例えばポリ（ n -ブチルメタクリレート）鎖を表し、垂直鎖は骨格鎖に結合した側鎖を表す。側鎖を形成することが可能なポリマーの一例はポリ（エチレングリコール）である。

20

【 0 0 1 9 】

「直鎖ポリマー」は 3 を超える鎖長を有する分岐を有さないポリマーである。

【 0 0 2 0 】

一部の実施形態において、熱可塑性ポリマーは架橋を形成し得ないポリマーであり、従って、架橋触媒の有無に関わらず加熱した際に架橋を形成しない。架橋断片を含む熱可塑性ポリマーは架橋することができる。このような断片の例には - 結合及びアミノ、エポキシ、ウレタンなどの官能基が含まれる。非架橋熱可塑性ポリマーは、加熱すると軟化して溶融し、冷却すると凝固する。この溶融 - 凝固周期はポリマーを実質的に化学的に変化させることなく、何回も反復可能である。また、溶媒溶解性熱可塑性ポリマーは何回もの溶融 - 凝固周期の後でも溶解性を維持する。

30

【 0 0 2 1 】

直鎖及び熱可塑性であるポリマーは「直鎖熱可塑性ポリマー」である。本出願を目的として、「直鎖ポリマー」又は「熱可塑性ポリマー」又は「直鎖熱可塑性ポリマー」という用語を用いる場合は、常時、一部の実施形態において、これらの用語は架橋を有するポリマーを特定の除外する。一部の実施形態において、「直鎖ポリマー」及び「熱可塑性ポリマー」は架橋断片を実質的に含まず、一部の実施形態では架橋断片を完全に含まない。

【 0 0 2 2 】

（実施形態）

本発明の実施形態に従って、当該組成物は、一部の実施形態において熱可塑性であり得る直鎖アクリルホモポリマー又はコポリマー又はスチレンを含む構造要素と、アクリレート成分及び生体有益性成分を有するコポリマーを含む生体有益性要素を含み得る。この構造要素と生体有益性要素は混合することができる。一部の実施形態において、この 2 つの部分は、例えば連結剤により結合、連結され、共役結合又は架橋結合され得る。この構造要素と生体有益性要素の質量比は約 99 : 1 ~ 約 1 : 1、より厳密には約 19 : 1 ~ 約 9 : 1、例えば約 3 : 1 であり得る。生体有益性要素において、アクリレート成分と生体有益性成分の質量比は約 99 : 1 ~ 約 1 : 1、より厳密には約 19 : 1 ~ 約 9 : 1、例えば約 3 : 1 であり得る。

40

【 0 0 2 3 】

（構造要素）

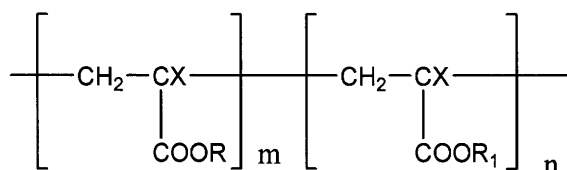
生物学的に適合性がある構造要素は、例えば直鎖アクリルホモポリマー又はコポリマー

50

を含み得る。一部の実施形態において、ホモ - 及びコ - ポリマーは熱可塑性であり得る。直鎖アクリルホモポリマー及びコポリマーの構造は一般的化学式 I により例示することができる。

【 0 0 2 4 】

【 化 3 】



10

化学式 I

式中、X は水素又はメチル基であり得る；各 R 及び R₁ は個別にメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、ラウリル又は 2 - ヒドロキシエチルであり得る；m は正の整数であり、n は 0 又は正の整数であり得る。n = 0 の場合、化学式 I により表されるポリマーはアクリルホモポリマーであり、n = 0 の場合、化学式 I により表されるポリマーはアクリルコポリマーである。

【 0 0 2 5 】

20

化学式 I に対応する直鎖アクリルホモポリマーは、一般的な技法を用いて 1 つのアクリルモノマー C H₂ = C X - M を重合することにより得られる。化学式 I に対応する直鎖アクリルコポリマーを得るには、2 つ以上のアクリルモノマー C H₂ = C X - M を共重合することができる。任意の組合せのアクリルモノマーを用いて化学式 I による直鎖アクリルコポリマーを製造することができる。使用可能な C H₂ = C X - M モノマーの例を表 1 に示す。

【 0 0 2 6 】

【表 1】

No.	モノマー	略記	X	M
1	メチルメタクリレート	MMA	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---C=O} \\ \\ \text{O---CH}_3 \end{array}$
2	エチルメタクリレート	EMA	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---C=O} \\ \\ \text{O---CH}_2\text{---CH}_3 \end{array}$
3	n-プロピルメタクリレート	PMA	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---C=O} \\ \\ \text{O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3 \end{array}$
4	i s o-プロピルメタクリレート	i-PMA	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---C=O} \\ \\ \text{O---CH---CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
5	n-ブチルメタクリレート	BMA	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---C=O} \\ \\ \text{O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3 \end{array}$
6	n-ラウリルメタクリレート	LMA	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---C=O} \\ \\ \text{O---(CH}_2\text{)}_{11}\text{CH}_3 \end{array}$
7	2-ヒドロキシエチルメタクリレート	HEMA	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---C=O} \\ \\ \text{O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH} \end{array}$

10

20

30

40

【0027】

構造要素に好適な直鎖アクリルホモポリマーの一例はポリ(n-ブチルメタクリレート)(PBMA)である。PBMAの構造は化学式Iに対応し、式中、X=CH₃、R=n-C₄H₉及びn=0である。PBMAは熱可塑性ホモポリマーである。構造要素に好適な直鎖アクリルコポリマーの例には、ポリ(メチルメタクリレート-co-2-ヒドロキシエチルメタクリレート)(PMMA-HEMA)及びポリ(n-ブチルメタクリレート-co-2-ヒドロキシエチルメタクリレート)(PBMA-HEMA)が含まれる。化学式Iに記載の他のホモポリマー又はコポリマー又はその混合物も使用できる。

【0028】

(生体有益性要素)

50

生体有益性要素は少なくとも1つのアクリレート成分及び少なくとも1つの生体有益性成分を有するコポリマーを含み得る。一部の実施形態において、ランダム、ブロック、グラフト又はブラッシュコポリマーを使用することができる。ランダムコポリマーではコポリマーの一部の構成ユニットはアクリレート成分を含み得て、他の構成ユニットは生体有益性成分を含み得る。

【0029】

有用なブロックコポリマーの例には、A B -、A B A -、B A B -、A B C - 又は A B C B A ブロックコポリマーが含まれる。A B -、A B A - 又は B A B - ブロックコポリマーでは、成分 A 又は B をアクリレート成分とすることができ、他の成分を生体有益性成分とすることができ、同様に、A B C ブロックコポリマーでは、成分 A、B 若しくは C 或いは A、B 及び C の任意の2つをアクリレート成分とすることができ、一方、残りの成分を生体有益性とする事ができる。

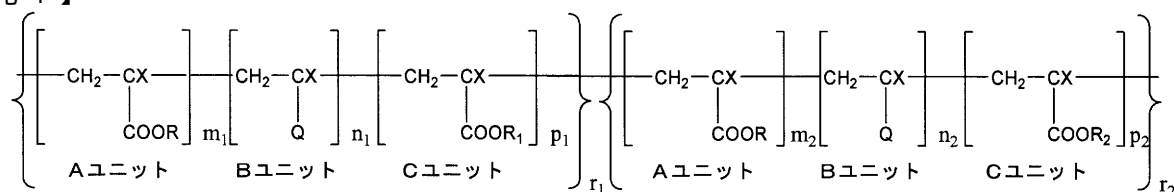
10

【0030】

使用可能なブロックコポリマーの一例を化学式 I I に示す。

【0031】

【化 4】



20

化学式 II

式中、

(a) m_1 , n_1 , p_1 , r_1 , m_2 , n_2 , p_2 及び r_2 はすべて整数であり、ここで $m_1 = 0$ 、 $n_1 > 0$ 、 $p_1 = 0$ 、 $r_1 > 0$ ； $m_2 = 0$ 、 $n_2 > 0$ 、 $p_2 = 0$ 、 $r_2 > 0$ ； $m_1 = 0$ の場合、 $p_1 > 0$ であり、 $p_1 = 0$ の場合、 $m_1 > 0$ である； $m_2 = 0$ の場合、 $p_2 > 0$ であり、 $p_2 = 0$ の場合、 $m_2 > 0$ である； r_1 と r_2 は同じであるか、或いは異なり得る； m_1 と m_2 は同じであるか、或いは異なり得る； n_1 と n_2 は同じであるか、或いは異なり得る； p_1 と p_2 は同じであるか、或いは異なり得る；

30

(b) X は水素又はメチル基であり得る；

(c) 各 R 及び R_1 はメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、ラウリル、2 - ヒドロキシエチルであり得る；そして

(d) B - ユニットは生体有益性成分であり、これは種々の方法で、例えばアシル基又はメチレン架橋によりブロックコポリマーの骨格に結合可能である。Q は B - ユニットを生体有益性にさせる。

【0032】

ランダムコポリマーが生体有益性要素として使用される場合、そのランダムコポリマーの構造は A -、B - を除き化学式 I I に示す構造に概して類似しており、ランダムコポリマーにおける C - ユニットはランダムに分布している。

40

【0033】

B - ユニットに生体有益性特性を付与する Q の例には、ポリ(アルキレングリコール)に由来する例、例えばポリ(エチレングリコール)、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)、ポリ(エチレングリコール-co-プロピレングリコール)又はポリ(エチレンオキシド-co-プロピレンオキシド)、スーパーオキシドジスムターゼ(dismutase)擬似体(SODm)、ジアゼニウムジオレート型酸化窒素供与体、ポリカチオン性ペプチド、多糖類、例えばヘパリン又はヘパリン誘導体、ピロリドン、ビタミンE、スルホン化デキストラン、-フェノキシエタノール、N,N - ジメチル

50

アミノ - 2 - エタノール、マンノース - 6 - ホスフェート、スルホン酸及びスルホン酸の誘導体、例えばプロパンスルホン酸、2 - メチル - 1 - プロパンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及び3 - メトキシ - 2 - ヒドロキシプロパンスルホン酸が含まれる。

【0034】

スーパーオキシジスムターゼ (dismutase) 擬似体 (SODm) は、銅、鉄又はマンガニカチオンを含有する酸化還元酵素ベースの複合体である。SODmは過酸化酸素及び過酸化水素に対してスーパーオキシド、ラジカル O_2^- を不均化することにより、細胞を酸素毒性から防御する主要細胞内酵素である。七配位マンガニベースのSODmであるマンガニ (II) ジクロロアミノエチル - チオール化ペンタアザテトラシクロヘキサコサトリエン (SOD - 40470) (ミズーリ州セントルイス、Metaphore Pharmaceuticals, Inc. により製造) が、B - ユニットにおいて使用可能なSODmの一例である。所望であれば他の種類のSODmも使用可能である。

10

【0035】

ジアゼニウムジオレート型酸化窒素供与体は求核性アミンを有する酸化窒素 (NO) の付加物である。ジアゼニウムジオレートはNONOエートとしても知られ、高度に生物学的に適合性があり、有益な薬効成分を有する。弱酸性媒体において、これは優れた治療特性を有するNOを自発的に放出する。B - ユニットを作製するのに使用可能なジアゼニウムジオレートの一例は、脂肪族NONOエート、1, 3 - プロパンジアミン、N - {4 - [1 - (3 - アミノプロピル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ニトロソヒドラジノ] ブチル} - ジアゼン - 1 - イウム - 1, 2 - ジオレートであり、スペルミン (speramine) ジアゼニウムジオレート (SDD) としても知られ、化学式 $NH_2 - (CH_2)_3 - N[N^+(O^-) - (N - OH)] - (CH_2)_4 - NH - (CH_2)_3 - NH_2$ を有する。

20

SDDはオレゴン州ユージーン、Molecular Probes, Inc. により製造されている。或いは、他のジアゼニウムジオレート型NO供与体を使用することが可能である。好適なジアゼニウムジオレート型NO供与体の一例は、化学式 $CH_3 - N^+H_2 - (CH_2)_6 - N(CH_3) - N^+(O^-) = N - O - (MAHMA - NO)$ を有する1 - {N - メチル - N - [6 - (N - メチルアンモニオ) ヘキシル] アミノ} ジアゼン - 1 - イウム - 1, 2 - ジオレートである。好適な代替のNONOエートの別例は、化学式 $O - N^+ [N(CH_2 - CH_2 - NH_2) CH_2 - CH_2 - N^+H_3] = N - O - (DETA - NO)$ を有するZ - 1 - [N - (2 - アミノエチル) - N - (2 - アンモニオエチル) アミノ] ジアゼン - 1 - イウム - 1, 2 - ジオレートである。

30

【0036】

B - ユニットを作製するのに使用可能なポリカチオン性ペプチドの例には、ポリ (L - アルギニン)、ポリ (D - アルギニン)、ポリ (D, L - アルギニン)、ポリ (L - リジン)、ポリ (D - リジン)、ポリ (- グアニジノ - - アミノ酪酸) 及びポリ (L - アルギニン) とポリ (D - アルギニン) のラセミ混合物が含まれる。「ポリ (L - アルギニン)」、「ポリ (D - アルギニン)」、「ポリ (D, L - アルギニン)」という用語は、ポリマー及びオリゴマー形態の双方でL - 、D - 及び/又はD, L - アルギニンを含む。

【0037】

ヘパリン誘導体もB - ユニットに使用することができる。ヘパリンはD - グルコサミンに基づく硫酸化多糖鎖とD - グルクロン酸 (glucuronic acid) 又はL - イズロン酸の混合物から誘導される。一部の実施形態において、「ヘパリン誘導体」はヘパリンの任意の機能的又は構造的な変形例を含む。代表的な変形例には、ヘパリン類似物質、疎水性対イオンを有するヘパリン、ヘパラン硫酸、ヘパリンのアルカリ金属又はアルカリ希土類金属塩、例えば、ヘパリンナトリウム (hepsal又はpularinとしても知られる)、ヘパリンカリウム (以前にはclarinとして知られていた)、ヘパリンリチウム、ヘパリンカルシウム (calciparineとしても知られる)、ヘパリンマグネシウム (cutheparineとしても知られる)、低分子量ヘパリン (アルデパリンナトリウムとしても知られる) 及びその混合物が含まれる。或いは、一部の実施形態では、ヘパリン類似物質、疎水性対イオンを有するヘパリン、ヘパラン硫酸、ヘパリンのアルカリ

40

50

金属又はアルカリ希土類金属塩、ヘパリンナトリウム（hepsal又はpularinとしても知られる）、ヘパリンカリウム（以前にはclarinとして知られていた）、ヘパリンリチウム、ヘパリンカルシウム（calciparineとしても知られる）、ヘパリンマグネシウム（cutheparineとしても知られる）又は低分子量ヘパリン（アルデパリンナトリウムとしても知られる）のいずれか1つ又は任意の組合せを特定の除外して「ヘパリン誘導体」を定義する。

【0038】

他のB-ユニットに好適な多糖類の例には、グリコサミノグリカン（又はムコ多糖類）、例えば、ケラタン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸（コンドロイチン硫酸Bとしても知られる）、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸類及びその混合物が含まれる。

10

【0039】

ランダム又はブロックコポリマーの一部を形成するアクリレート成分（化学式IIにおけるA-及び/又はC-ユニット）は、 $\text{CH}_2=\text{CX}-\text{M}$ アクリレートから誘導することができる。例えば、表1に示す任意のモノマーを使用することができる。

【0040】

ランダム又はブロックコポリマーを形成する生体有益性成分（化学式IIにおけるB-ユニット）は不飽和モノマー又はオリゴマーに由来する。モノマー又はオリゴマーの選択は所望の生体反応に依存する。例えば、生体有益性成分は抗再狭窄になり得て、或いはより良好な血液適合性を確実にし得て、或いは細胞接着を促進し得る。

【0041】

20

誘導可能な抗再狭窄成分を生成するモノマー又はオリゴマーの例には、SODmのアクリロイル-、メタクリロイル-、ビニル又はアリル変性付加物、アクリロイル-、メタクリロイル-、ビニル又はアリル変性させたNO供与体が含まれ、NO供与体の例にはDETA又はスペルミン（speramine）、ホスホリルコリンのアクリロイル-、メタクリロイル-、ビニル又はアリル変性付加物とアクリロイル-、メタクリロイル-、ビニル又はアリル変性させたポリ-L-アルギニンのようなポリカチオン性ペプチドが含まれる。

【0042】

生体有益性成分を形成可能なモノマーの例には、2-アクリルアミド-2-メチル-1-プロパンスルホン酸、ポリ（エチレングリコール）メタクリレート、3-スルホプロピルアクリレート、3-スルホプロピルメタクリレート、N-ビニルピロリドン、ビニルスルホン酸、4-スチレンスルホン酸及び3-アリルオキシ-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸が含まれる。スルホン酸に基づくモノマーはすべてアルカリ金属塩（例えば、 K^+ 又は Na^+ ）又は酸であり得る。

30

【0043】

化学式IIにより表されるポリマー構造に再び転じると、使用可能な当該構造を有する特定のコポリマーの一部の例には、ポリ（エチレングリコール）-ブロック-ポリ（n-ブチルメタクリレート）-ブロック-ポリ（エチレングリコール）（PEG-PBMA-PEG、ABAブロックコポリマー）又はポリ（n-ブチルメタクリレート）-ブロック-ポリ（エチレングリコール）-ブロック-ポリ（n-ブチルメタクリレート）（PBMA-PEG-PBMA、BABブロックコポリマー）が含まれる。PEG-PBMA-PEGとPBMA-PEG-PBMAの双方において、PEGユニットの分子量は約500~30,000ダルトンであり得て、PBMAユニットの分子量は約500~30,000ダルトンであり得る。

40

【0044】

化学式IIにより表されるランダム又はブロックコポリマーは、一般的な合成法、例えば、好適な開始剤を用いたバルク、溶液、懸濁液又は乳化液中にA-、B-及び/又はC-ユニットを形成するモノマーのラジカル共重合により得られる。

【0045】

ランダムコポリマーを製造するには標準的なラジカル重合開始剤を用いることができる。好適な開始剤の例には、アゾビス（イソブチロニトリル）及び2,2-ジメトキシ-2

50

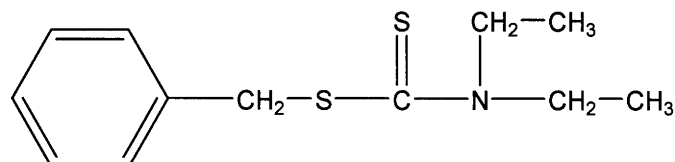
- フェノールアセトフェノンが含まれる。任意で光増感剤、ベンゾフェノンを2, 2 - ジメトキシ - 2 - フェノールアセトフェノンに加えることができる。

【0046】

リビング遊離ラジカル共重合と引き続いての開始 - 移動剤によるリビングポリマー鎖の停止（インファーター法（infter process））により、本発明のブロックコポリマーを生成することができる。インファーター法では遊離ラジカル熱 / 光分解を示す開始剤を用いる。この開始剤の例にはベンジル - N, N - ジエチルジチオカーバメート（BDC）又は p - キシリレン - N, N - ジエチルジチオカーバメート（XDC）がある。BDCはトルエン誘導体であり、化学式 III に示す化学式を有する。

【0047】

【化5】



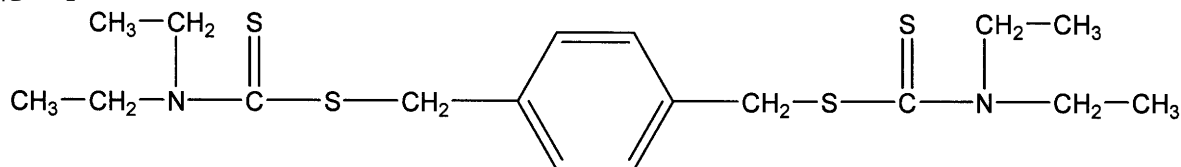
化学式 III

【0048】

XDCはp - キシリレン誘導体であり、化学式 IV に示す化学式を有する。

【0049】

【化6】



化学式 IV

【0050】

BDC又はXDC開始剤はナトリウムN, N - ジエチルジチオカーバメートとベンジルブロミドを結合することにより合成することができる。一部の実施形態では等モル比又は実質的に等しいモル比を用いる。この混合物をほぼ室温で約24時間攪拌し、BDC溶液を生成することができる。この溶液は減圧にてメタノールを蒸発させ、或いは真空蒸留により除去することができる。XDCの合成も同様であるが、例外として、-ジブロモ - p - キシリレンがベンジルブロミドを置換し、ナトリウムN, N - ジエチルジチオカーバメートと、-ジブロモ - p - キシリレンのモル比は約1 : 2 . 3まで高まる。こうしてXDCが生成され、これをメタノール中の再結晶化により精製することができる。

【0051】

（任意の構成部分）

一部の実施形態において、他のポリマーを組成物に加えることが可能である。これは単純な混合又は連結、共役結合又は結合工程の形態で可能である。代表例には、ポリ（エチレン - co - ビニルアルコール）、ポリ（ヒドロキシバレレート）、ポリ（L - 乳酸）、ポリカプロラクトン、ポリ（ラクチド - co - グリコリド）、ポリ（ヒドロキシブチレート）、ポリ（ヒドロキシブチレート - co - バレレート）、ポリ（ヒドロキシバレレート）、ポリ（ヒドロキシブチレート - co - ヒドロキシバレレート）、ポリ（ヒドロキシブチレート）、ポリジオキサノン、ポリオルソエステル、ポリ無水物、ポリ（グリコール酸）、ポリ（D, L - 乳酸）、ポリ（グリコール酸 - co - トリメチレンカーボネート

10

20

30

40

50

)、ポリ(グリセロール-セバケート)、ポリホスホエステル、ポリホスホエステルウレタン; ポリ(アミノ酸)、シアノアクリレート、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリ(イミノカーボネート)、コポリ(エーテル-エステル)(例えば、PEO/PLA)、ポリアルキレンオキサレート、ポリホスファゼン、生体分子(例えば、フィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、テンブン、コラーゲン及びヒアルロン酸)、ポリウレタン、シリコーン、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリイソブチレン及びエチレン-アルファオレフィンコポリマー、ビニルハリドポリマー及びコポリマー(例えば、ポリビニルクロリド)、ポリビニルエーテル(例えば、ポリビニルメチルエーテル)、ポリビニリデンハリド(例えば、ポリビニリデンフルオリド及びポリビニリデンクロリド)、ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン、ポリビニル芳香族(例えば、ポリスチレン)、ポリビニルエステル(例えば、ポリビニルアセテート)、ビニルモノマー同士及びオレフィンのコポリマー(例えば、エチレン-メチルメタクリレートコポリマー、アクリロニトリル-スチレンコポリマー、ABS樹脂及びエチレン-ビニルアセテートコポリマー)、ポリアミド(例えば、ナイロン66及びポリカプロラクタム)、アルキド樹脂、他のポリカーボネート、ポリオキシメチレン、ポリイミド、ポリエーテル、エポキシ樹脂、他のポリウレタン、レーヨン、レーヨン-トリアセテート、セルロース、セルロースアセテート、セルロースブチレート、セルロースアセテートブチレート、セロファン、セルロースニトレート、セルロースプロピオネート、セルロースエーテル、可溶性フッ素化ポリマー並びにカルボキシメチルセルロースが含まれる。

10

【0052】

20

別のポリマーに加えて、或いはその代わりに薬剤又は治療剤が任意の構成部分として機能し得る。治療剤は患者に対して治療、診断又は予防効果を及ぼすことが可能な任意の物質を含み得る。治療剤は、低分子、ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチドなどを含み得る。治療剤は、例えば、血管平滑筋細胞の活性を阻害するように設計することが可能である。これは平滑筋細胞の異常或いは不適切な移動又は増殖を阻害することができる。使用可能な治療物質の例には、アクチノマイシンD又はその誘導体と類似体のような抗増殖物質が含まれる(ウィスコンシン州ミルウォーキーのSigma-Aldrich社製又はMerck社から市販されているCOSMEGEN)。アクチノマイシンDの同義語にはアクチノマイシン、アクチノマイシンIV、アクチノマイシンI1、アクチノマイシンX1及びアクチノマイシンC1が含まれる。活性剤は、抗腫瘍、抗炎症、抗血小板、抗凝固、抗フィブリン、抗トロンビン、抗有糸分裂、抗生、抗アレルギー及び抗酸化物質に分類される。このような抗腫瘍剤及び/又は抗有糸分裂剤の例には、パクリタキセル(例えば、コネチカット州スタンフォード、Bristol-Myers Squibb Co.によるTAXOL(登録商標))、ドセタキセル(例えば、ドイツ、フランクフルト、Aventis S.A.から市販されているタキソテル(登録商標))、メソトレキセート、アザチオプリン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、フルオロウラシル、ドキソルビシン塩酸塩(例えば、ニュージャージー州ピーバック、Pharmacia & Upjohnから市販されているアドリアマイシン(登録商標))及びマイトマイシン(例えば、コネチカット州スタンフォード、Bristol-Myers Squibb Co.から市販されているMutamycin(登録商標))が含まれる。このような抗血小板剤、抗凝固剤、抗フィブリン剤及び抗トロンビン剤の例には、ヘパリンナトリウム、低分子量ヘパリン、ヘパリノイド、ヒルジン、アルガトロバン、フォルスコリン、パピプロスト、プロスタサイクリン及びプロスタサイクリン類似体、デキストラン、D-ph

e - p r o - a r g - クロロメチルケトン(合成抗トロンビン剤)、ジピリダモール、糖蛋白質IIb/IIa血小板膜受容体アンタゴニスト抗体、組換えヒルジン並びにANGIOMAX(マサチューセッツ州ケンブリッジ、Biogen, Inc.)のようなトロンビン阻害剤が含まれる。このような細胞増殖抑制剤又は抗増殖剤の例には、アンギオペプチン、カプトプリル(例えば、コネチカット州スタンフォード、Bristol-Myers Squibb Co.から市販されているカポテン(登録商標))及びCapozide(登録商標))、シラザプリル又はリシノプリル(例えば、ニュージャージー州

30

40

50

ホワイトハウス・ステーション、Merck & Co., Inc. から市販されている
 プリニビル（登録商標）及びプリンザイド（登録商標））のようなアンジオテンシン変換
 酵素阻害剤、（ニフェジピンのような）カルシウムチャネル遮断薬、コルヒチン、線維芽
 細胞増殖因子（FGF）アンタゴニスト、魚油（オメガ3脂肪酸）、ヒスタミン拮抗薬、
 ロバスタチン（HMG-CoA還元酵素の阻害剤、コレステロール降下剤、ニュージャージー
 州ホワイトハウス・ステーション、Merck & Co., Inc. から市販され
 ている、商品名メバコール（登録商標））、（血小板由来増殖因子（PDGF）受容体に
 特異的であるような）モノクローナル抗体、ニトロプルシド、ホスホジエステラーゼ阻害
 剤、プロスタグランジン阻害剤、スラミン、セロトニン遮断薬、ステロイド、チオプロテ
 アーゼ阻害剤、トリアゾロピリミジン（PDGFアンタゴニスト）及び酸化窒素が含まれる。10
 抗アレルギー剤の一例にはペミロラスト（permirolast）カリウムがある。適切であ
 ると思われる他の治療物質又は治療剤には、アルファ-インターフェロン、遺伝子処理し
 た上皮細胞、タクロリムス、デキサメタゾン及びラパマイシン並びに40-O-（2-ヒ
 ドロキシ）エチル-ラパマイシン（Novartis社から市販されているEVEROL
 IMUSの商標名により公知）、40-O-（3-ヒドロキシ）プロピル-ラパマイシン
 、40-O-[2-（2-ヒドロキシ）エトキシ]エチル-ラパマイシン及び40-O-
 テトラゾール-ラパマイシンのような、その構造誘導体又は機能的類似体が含まれる。

【0053】

（医療デバイスの用途）

当該組成物から医療デバイスを製造し、或いは当該組成物を医療デバイスにコーティン
 グすることができる。このデバイスは任意の医療デバイス、好ましくはカテーテル、バル
 ーン、ガイドワイヤー、ステント、グラフト、ステントグラフト、眼球内レンズ、人工心
 臓弁、脳脊髄液シャント、ペースメーカー電極及び心臓内リード線のような埋め込み型医
 療デバイスを含み得る。デバイスの基礎構造はほぼ如何なる設計でも可能である。デバイ
 スは金属材料又は合金から製造することができ、例えば、コバルトクロム合金（ELGI
 LOY）、ステンレススチール（316L）、“MP35N”、“MP20N”、ELA
 STINITE（ニチノール）、タンタル、ニッケル-チタン合金、白金-イリジウム合
 金、金、マグネシウム又はその混合物があげられるが、これらに限定されない。“MP3
 5N”及び“MP20N”は、コバルト、ニッケル、クロム及びモリブデンの合金に対す
 る商標であり、ペンシルベニア州ジェンキンタウンのStandard Press S
 t e e l C o . から市販されている。“MP35N”はコバルト35%、ニッケル35
 30 %、クロム20%及びモリブデン10%から成る。“MP20N”はコバルト50%、ニ
 ッケル20%、クロム20%及びモリブデン10%から成る。生体吸収性又は生体安定性
 ポリマーから作製されるデバイスは、本発明の実施形態とともに使用することもできる。
 一実施例において、デバイスは生体吸収性又は腐食性である。

【0054】

（ステント）

本発明の実施形態はステント用コーティングとして使用することができる。ステントは
 プライマー層；薬剤-ポリマー層（「溜め」又は「溜層」とも称される）或いはポリマー
 非含有薬剤層；トップコート層；及び仕上塗布層を含み得る。トップコート層又はプライ
 40 マー層は如何なる薬剤も含有しないことが可能である。一部の薬剤は製造工程中又は製造
 工程後にこれらの層に移動し得る。本発明の組成物を溶媒又は溶媒混合物に溶解し、噴霧
 又は液浸によりこの溶液をステントに塗布することにより、ステント上に任意の1つ又は
 組合せのコーティング層を形成することができる。溶媒を除去することにより乾燥コー
 ティングを生成できる。温度を上昇させて乾燥を速めることができる。コーティングの熱安
 定性を向上させるため、完成したコーティングを約40～約150 で約5～約60分ア
 ニーリングすることができる。薬剤を溜層に組み込むため、この薬剤をポリマー溶液に混
 合することができる。

【0055】

前記コーティングを有するステントは種々の医療処置に有用であり、その例として胆管 50

、食道、気管／気管支及び他の生体通路における腫瘍に惹起される閉塞の処置が含まれる。前記コーティングを有するステントは、平滑筋細胞の異常或いは不適切な移動又は増殖により引き起こされる血管の閉塞部位、血栓及び再狭窄を処置するのに特に有用である。ステントは多様な血管、動脈と静脈の双方に留置し得る。代表的な部位の例には回腸動脈、腎動脈及び冠動脈が含まれる。

【 0 0 5 6 】

本発明の組成物は哺乳動物における種々の疾患の処置に使用することができ、これにはアテロ－ム性動脈硬化症、血栓症、再狭窄症、出血、血管の解離又は穿孔、動脈瘤、不安定プラーク、慢性全体閉塞、間欠性跛行、血管及び人工血管の吻合部の増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍による閉塞、癌並びに他の疾患が含まれる。

10

【 0 0 5 7 】

本発明の実施形態を次の実施例により更に示す。本実施例のセクション全体にわたり、また、本明細書及び特許請求の範囲全体にわたり、言葉の節約のため「溶媒」とは純粋溶媒及び溶媒の混合物系をいう。

【 実施例 1 】

【 0 0 5 8 】

(ランダムコポリマーの合成)

モノマー、熱開始剤及び溶媒の混合物を含む溶液を、次の成分を完全に混合することにより調製することができる：

20

(a) 約 25 質量 % の第一のモノマー、メチルメタクリレート (MMA) ；

(b) 約 19 質量 % の第二のモノマー、n - ブチルメタクリレート (BMA) ；

(c) 約 8 質量 % の第三のモノマー、ポリ (エチレングリコール) - メタクリレート (PEGMA) 、ここで PEG は重量平均分子量約 6 , 0 0 0 ；

(d) 約 0 . 5 質量 % ~ 約 3 . 0 質量 % 、例えば約 1 . 5 質量 % の熱開始剤、アゾビス - イソ - ブチロニトリル (AIBN) ；及び

(e) ベンゼンのような溶媒のバランス。

【 0 0 5 9 】

AIBN は有用な熱開始剤の一例である。当業者には、例えばペルオキシド型開始剤のような他の開始剤も既知である。

【 0 0 6 0 】

30

熱ラジカル共重合は約 50 ~ 約 60 で一定時間、例えば約 2 時間行うことができる。この工程は不活性雰囲気下で、例えば窒素又はアルゴンのような不活性ガスを約 30 分溶液に通してバブリングすることにより生成されるようにして、実施できる。50 ~ 60 で AIBN は分解し、窒素を放出し、遊離ラジカルを生成する。

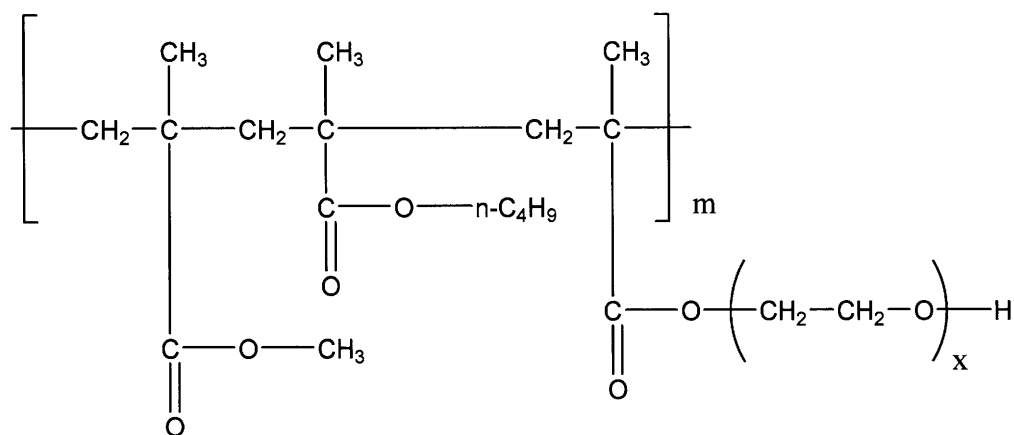
【 0 0 6 1 】

次に、これらの遊離ラジカルは混合物中に存在する MMA、BMA 及び PEGMA と反応し、ラジカル共重合を開始して促進し、ランダムコポリマー、ポリ (メチルメタクリレート - co - n - ブチルメタクリレート - co - ポリ (エチレングリコール) - メタクリレート) 又は P (MMA - BMA - PEGMA) を生成する。P (MMA - BMA - PEGMA) の 1 つの考え得る構造を化学式 V に示す。

40

【 0 0 6 2 】

【化 7】



10

化学式 V

【 0 0 6 3】

任意で P (MMA - BMA - PEGMA) は UV 開始法により得られる。この方法を実施するには、ベンゼン中の BMA、MMA 及び PEGMA の混合物を含む溶液を前記のように調製することができる。光開始剤、例えば 2, 2 - ジメトキシ - 2 - フェノールアセトフェノンを AIBN の代わりに溶液中に溶解することができる。2, 2 - ジメトキシ - 2 - フェノールアセトフェノンの量は前記と同様である。次に、この溶液を攪拌しながら波長 360 nm にて UV 線に約 10 分暴露し、P (MMA - BMA - PEGMA)、化学式 V を生成する。

20

【実施例 2】

【 0 0 6 4】

(ABA - ブロックコポリマーの合成)

第一のステップとして、n - ブチルメタクリレート (BMA) を 2 - ブタノンに溶解し、開始剤 XDC を加えることができる。成分量を表 2 に要約する。

【 0 0 6 5】

【表 2】

30

No.	成分	量	
		mmol	g
1	BMA	140.700	19.98
2	2 - ブタノン	-	59.41
3	XDC	0.287	0.1151

40

【 0 0 6 6】

2 - ブタノン中の BMA 及び XDC の溶液をハウケイ酸バイアルに入れ、乾燥窒素により約 30 分浄化し、バイアルを密封することができる。この内容物を約 310 及び約 400 nm の波長にて約 12 時間 UV 照射することができる。次に、このバイアルを開け、内容物を - 76 でエタノールに滴加することができる。この結果、ポリ (ブチルメタクリ

50

レート) - XDC - 付加物 (PBMA - XDC) を沈殿し、回収し、真空ファネルを用いて真空乾燥させることができる。

【0067】

次に、PBMA - XDCを表3に示す量にてアクリロイルポリ(エチレングリコール)(アクリロイル - PEG)及び2 - ブタノンと結合させることができる。

【0068】

【表3】

No.	成分	量	
		mmol	g
1	PBMA-XDC	0.0064	1.00
2	2 - ブタノン	-	12.40
3	Acryloyl-PEG	0.625	0.25

10

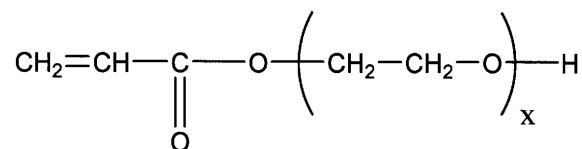
20

【0069】

アクリロイル - PEGはアクリル酸のエステル化生成物であり、化学式VIを有する。

【0070】

【化8】



30

化学式 VI

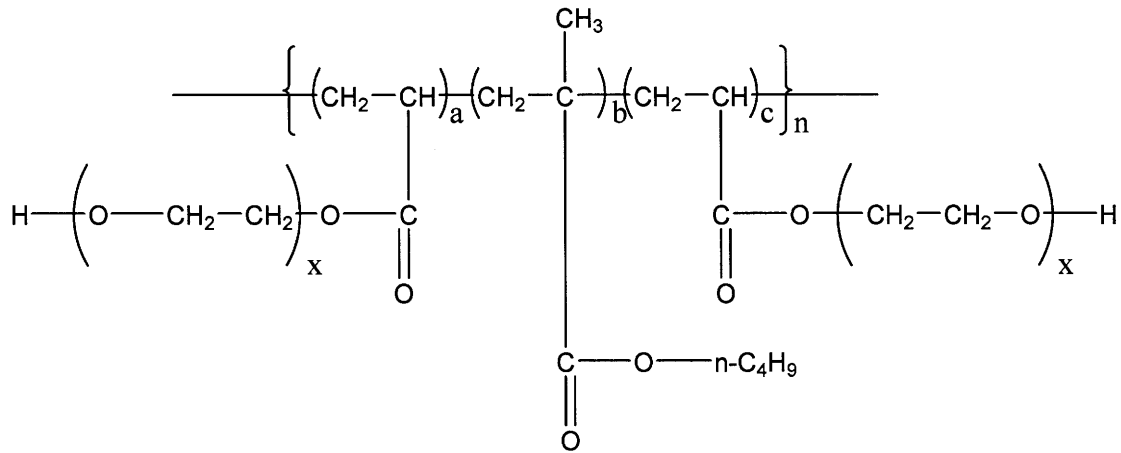
【0071】

数量平均分子量(Mn)約375を有する低分子量のアクリロイル - PEGオリゴマーを使用することができる。これは約7の化学式VIにおけるxの値に対応する。PBMA - XDC、アクリロイル - PEG及び2 - ブタノンの混合物を約310及び400nmの波長にて約12時間UV照射することができる。次に、このバイアルを開け、内容物を水に滴加し、約70℃で約2時間激しく攪拌し、2 - ブタノンを蒸発させ、ポリ(アクリロイル - PEG) - ブロック - n - ブチルメタクリレート - ブロック - アクリロイル - PEG) - XDCを懸濁することができる。この懸濁液を室温まで冷却し、沈殿物を回収し、真空ファネルを用いて真空乾燥させることができる。次に、この付加物を強塩基の存在下にて加水分解し、XDCを除去する。この結果、化学式VIIを有するABA - ブロックコポリマーであるポリ(アクリロイル - PEG - ブロック - n - ブチルメタクリレート - ブロック - アクリロイル - PEG)(PEG - PBMA - PEG)を沈殿させることができる。

40

【0072】

【化 9】



10

化学式 VII

【実施例 3】

【0073】

(A B ブロックコポリマーの合成)

第一に、PBMA-XDC 付加物を実施例 2 から得ることができる。第二に、PBMA-XDC を表 4 に示す量にてアクリロイルポリ(エチレングリコール)(アクリロイル-PEG)及び2-ブタノンに結合させることができる。

【0074】

【表 4】

No.	成分	量	
		mmol	g
1	PBMA-XDC	0.0032	0.50
2	2-ブタノン	-	12.40
3	Acryloyl-PEG	0.625	0.25

30

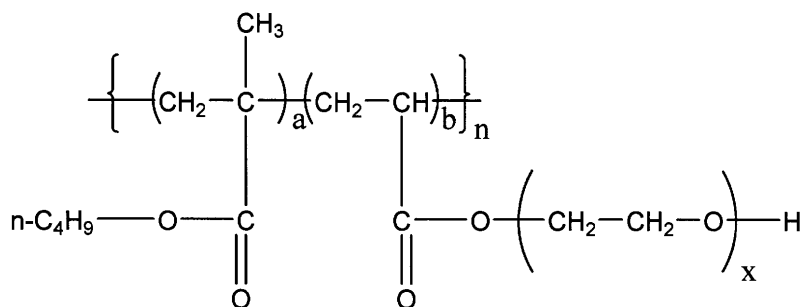
【0075】

数量平均分子量(Mn)約375を有する低分子量のアクリロイル-PEGオリゴマーを使用することができる。これは約7の化学式VIIにおけるxの値に対応する。PBMA-XDC、アクリロイル-PEG及び2-ブタノンの混合物を約310及び400nmの波長にて約12時間UV照射することができる。次に、このバイアルを開け、内容物を水に滴加し、約70℃で約2時間激しく攪拌し、2-ブタノンを蒸発させ、ポリ(n-ブチルメタクリレート-ブロック-アクリロイル-PEG)-XDCを懸濁することができる。この懸濁液を室温まで冷却し、沈殿物を回収し、真空乾燥させることができる。次に、この付加物を強塩基の存在下にて加水分解し、XDCを除去し、化学式VIIIを有するA B-ブロックコポリマーであるポリ(n-ブチルメタクリレート-ブロック-アクリロイル-PEG)(PBMA-PEG)を生成することができる。

40

50

【化 1 0】



10

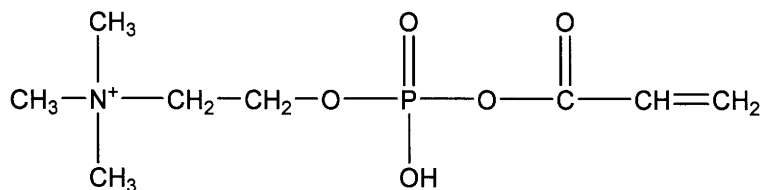
化学式 VIII

【 0 0 7 7 】

等モル比量の n -ブチルメタクリレート (BMA)、アクリロイル-PEG 及びアクリロイル-ホスホリルコリンを混合し、2-ブタノン中に溶解することができる。ホスホリルコリンは N,N,N -トリメチル-2-アミノエチル-ホスホネートとしても知られている。アクリロイル-ホスホリルコリンは化学式 IX を有するホスホリルコリンのアクリル誘導体である。

20

【化 1 1】



化学式 IX

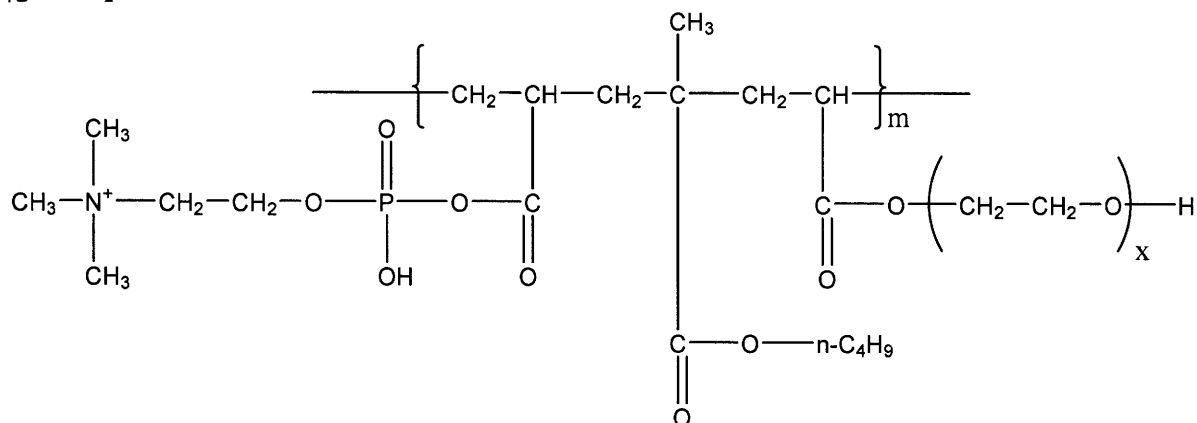
30

数量平均分子量（ M_n ）約 375 を有する低分子量のアクリロイル - PEG オリゴマーを使用することができる。これは約 7 の化学式 X における x の値に対応する。BMA、アクリロイル - PEG、アクリロイル - ホスホリルコリン及び 2 - ブタノンの混合物を約 310 及び 400 nm の波長にて約 12 時間 UV 照射することができる。次に、このバイアルを開け、内容物を水に滴加し、約 70 で約 2 時間激しく攪拌し、2 - ブタノンを蒸発させ、ポリ（n - ブチルメタクリレート - co - アクリロイル - PEG - co - アクリロイル - ホスホリルコリン）を懸濁することができる。この懸濁液を室温まで冷却し、沈殿物を回収し、真空乾燥させることができる。この結果、ポリ（n - ブチルメタクリレート - co - アクリロイル - PEG - co - アクリロイル - ホスホリルコリン）（PBMA - PEG - PC）を得ることができる。PBMA - PEG - PC の 1 つの考えられ得る構造を化学式 X に示す。

40

【 0 0 8 0 】

【化 1 2】



10

化学式 X

【実施例 5】

【0081】

次の成分を混合することにより第一の組成物を製造することができる：

(a) 約 2.0 質量%の PBMA)；及び

(b) バランス、質量比約 7：3 のアセトンとシクロヘキサノンの溶媒混合物。

20

【0082】

この第一の組成物をベア 13 mm TETRA ステント (Guidant Corporation から市販) の表面に噴霧し、乾燥させてプライマー層を形成することができる。0.014 ファンノズルを約 60 に維持し、約 0.2 気圧 (約 3 psi) の給圧及び約 1.3 気圧 (約 20 psi) の噴霧圧によりスプレーコーターを使用できる。このプライマー層を約 80 で 30 分焼成し、乾燥プライマー層を生成することができる。この乾燥プライマー層は約 60 μg の PBMA を含有し得る。

【0083】

次の成分を混合することにより第二の組成物を製造することができる：

(a) 約 1.5 質量% PBMA；及び

30

(b) 実施例 3 に記載のように得られる約 0.5 質量% PBMA - PEG ブロックコポリマー；

(c) 約 1.0 質量% EVEROLIMUS；及び

(d) バランス、溶媒として DMAC (或いは、シクロヘキサノンを溶媒として使用可能)。

【0084】

全体的にこの第二の組成物は約 600 μg の混合物を含有し得る。プライマー層の噴霧技法及び装置を用いて、その組成物を乾燥プライマー層に塗布し、溜層を生成できる。この後に乾燥、例えば約 50 で約 2 時間焼成することにより乾燥させ、乾燥溜層を生成する。

40

【0085】

次の成分を混合することにより第三の組成物を製造することができる：

(a) 実施例 3 に記載の約 2.0 質量% PBMA - PEG ブロックポリマー；及び

(b) バランス、溶媒として DMAC (或いは、シクロヘキサノンを溶媒として使用可能)。

【0086】

プライマー層及び溜層に塗布するのと同じ噴霧技法及び装置を用いて、この第三の組成物を乾燥溜層に塗布し、トップコート層を形成できる。この湿潤トップコート層は乾燥させ、約 50 で約 2 時間焼成することができる。この乾燥トップコート層は約 200 μg の PBMA - PEG ブロックポリマーを含有し得る。

50

【実施例 6】

【0087】

実施例 5 に記載のようにプライマー層を製造することができる。

【0088】

次の成分を混合することにより第一の組成物を製造することができる：

- (a) 約 1.5 質量 % の P B M A ；
- (b) 実施例 3 に記載のように得られる約 0.5 質量 % P B M A - P E G ブロックコポリマー；
- (c) 約 4,000 ~ 約 100,000 ダルトンの分子量を有する、約 0.05 質量 % P E G ；（この実施例において 0.06 質量 % までの P E G ）
- (d) 約 1.0 質量 % E V E R O L I M U S ；及び
- (e) バランス、溶媒として D M A C （或いは、シクロヘキサノンを使用可能）。

10

【0089】

全体的にこの第二の組成物は約 600 μ g の混合物を含有し得る。実施例 5 に記載のように、これを乾燥プライマー層に塗布し、溜層を形成できる。

【0090】

次の成分を混合することにより第三の組成物を製造することができる：

- (a) 実施例 3 に記載の約 2.0 質量 % P B M A - P E G ブロックポリマー；及び
- (b) バランス、溶媒として D M A C （或いは、シクロヘキサノンを使用可能）。

20

【0091】

実施例 5 に記載のように、この第三の組成物を乾燥溜層に塗布し、トップコート層を形成できる。

【実施例 7】

【0092】

実施例 5 に記載のようにプライマー層を製造することができる。

【0093】

次の成分を混合することにより第一の組成物を製造することができる：

- (a) 約 1.5 質量 % の P B M A ；
- (b) 実施例 3 に記載のように得られる約 0.5 質量 % P B M A - P E G ブロックコポリマー；
- (c) 約 4,000 ~ 約 100,000 ダルトンの分子量を有する、約 0.05 質量 % P E G ；（この実施例において 0.06 質量 % までの P E G ）
- (d) 約 0.06 質量 % N a ヘパリン；（2.5 質量 % までの N a ヘパリン）
- (e) 約 1.0 質量 % E V E R O L I M U S ；及び
- (f) バランス、溶媒として D M A C （或いは、シクロヘキサノンを使用可能）。

30

【0094】

全体的にこの第二の組成物は約 600 μ g の混合物を含有し得る。N a ヘパリンを用いる場合、N a ヘパリンは溶媒に対して完全には可溶性ではないため、組成物は必ずしも溶液である必要はない。実施例 5 に記載のように、これを乾燥プライマー層に塗布し、溜層を形成できる。

40

【0095】

次の成分を混合することにより第三の組成物を製造することができる：

- (a) 実施例 3 に記載の約 2.0 質量 % P B M A - P E G ブロックポリマー；及び
- (b) バランス、溶媒として D M A C （或いは、シクロヘキサノンを使用可能）。

【0096】

実施例 5 に記載のように、この第三の組成物を乾燥溜層に塗布し、トップコート層を形

50

成できる。

【実施例 8】

【0097】

実施例 5 に記載のようにプライマー層を製造することができる。

【0098】

次の成分を混合することにより第一の組成物を製造することができる：

- (a) 約 1.5 質量%の P B M A ；
- (b) 実施例 3 に記載のように得られる約 0.5 質量% P B M A - P E G ブロックコポリマー；
- (c) 約 4,000 ~ 約 100,000 ダルトンの分子量を有する、約 0.05 質量% P E G ；（この実施例において 0.06 質量%までの P E G ）
- (d) 約 0.06 質量%疎水性四級化ヘパリン；（2.5 質量%までの疎水性四級化ヘパリン）
- (e) 約 1.0 質量% E V E R O L I M U S ；及び
- (f) バランス、溶媒として D M A C （或いは、シクロヘキサノン溶媒として使用可能）。

【0099】

全体的にこの第二の組成物は約 600 μ g の混合物を含有し得る。実施例 5 に記載のように、これを乾燥プライマー層に塗布し、溜層を形成できる。

【0100】

次の成分を混合することにより第三の組成物を製造することができる：

- (a) 実施例 3 に記載の約 2.0 質量% P B M A - P E G ブロックコポリマー；及び
- (b) バランス、溶媒として D M A C （或いは、シクロヘキサノン溶媒として使用可能）。

【0101】

実施例 5 に記載のように、この第三の組成物を乾燥溜層に塗布し、トップコート層を形成できる。

【実施例 9】

【0102】

実施例 5 に記載のようにプライマー層及び溜層を製造することができる。

【0103】

次の成分を混合することにより組成物を製造することができる：

- (a) 約 2.0 質量%の P O L Y A C T I V E コポリマー；
- (b) バランス、1, 1, 2 - トリクロロエタンとクロロホルムの質量比が約 4 : 1 である 1, 1, 2 - トリクロロエタンとクロロホルムの溶媒混合物

【0104】

P O L Y A C T I V E はポリ（エチレングリコール）- ブロック - ポリ（ブチレンテレフタレート）- ブロック ポリ（エチレングリコール）コポリマー（P E G - P B T - P E G）であり、オランダの I s o T i s C o r p . から市販されている。使用可能な P O L Y A C T I V E のグレードは、P B T 由来の約 45 モル%単位及び P E G 由来の約 55 モル%単位を有し得る。P E G ユニットの分子量は約 300 ダルトンであり得る。P O L Y A C T I V E の全体的な重量平均分子量（Mw）は約 75,000 ダルトン ~ 約 125,000 ダルトンであり得る。

【0105】

実施例 5 に記載のように、この組成物を乾燥溜層に塗布し、トップコート層を形成することができる。

【0106】

本発明の特定の実施形態を示して説明したが、本発明から逸脱することなくより広範に変更および改変が可能であることは当業者には明らかであろう。従って、添付の特許請求の範囲はその範囲内に、本発明の真の精神および範囲内に含まれる、こうしたあらゆる変

10

20

30

40

50

更および改変を包含するものとする。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/010186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L31/10 A61P9/10 A61L31/16 A61L31/12 C08L33/10
C08L71/02 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C08L A61L A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, COMPENDEX, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2004/009145 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEMS, INC) 29 January 2004 (2004-01-29)</p> <p>page 6, lines 19-21 page 16, lines 2-15; examples 9-11,14</p> <p style="text-align: center;">----- -/-</p>	<p>1-12, 15-17, 19-22, 24,26, 28,29, 31-40, 43-45, 47-50, 52,53, 55,56, 58-69, 71, 74-76, 78-81</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 June 2005

Date of mailing of the international search report

08/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Escolar Blasco, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2005/010186

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 673 385 B1 (DING NI ET AL) 6 January 2004 (2004-01-06) column 4, lines 21-46 column 6, lines 5-25; claims 10,13; examples 2,3	1-12, 15-17, 19-22, 24,26, 28,29, 31-40, 43-45, 47-50, 52,53, 55,56, 58-69, 71,74, 76,78-81
P,X	WO 2004/101018 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEMS, INC; PACETTI, STEPHEN, D; TANG, YIWEN) 25 November 2004 (2004-11-25) page 2, lines 20-33 page 3, lines 12-10 page 8, lines 22-28 page 9, line 35 - page 10, line 35; claims 4,5,7,9; examples 1-3	1-13, 15-17, 19-24, 26,28, 29, 31-41, 43-45, 47-53, 55,56, 58-72, 74-76, 78-82
X	US 2002/133183 A1 (LENTZ DAVID CHRISTIAN ET AL) 19 September 2002 (2002-09-19) paragraph '0069! - paragraph '0071!; claim 22; figure 8 paragraph '0087! paragraph '0116! paragraph '0123!	1-12, 15-17, 19-22, 24-26, 28,29, 31-40, 43-45, 47-53, 55,56, 58-69, 71, 74-76, 78-81

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2005/010186

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004009145	A	29-01-2004	AU 2003249736 A1 EP 1523343 A1 WO 2004009145 A1	09-02-2004 20-04-2005 29-01-2004
US 6673385	B1	06-01-2004	NONE	
WO 2004101018	A	25-11-2004	US 2004224001 A1 WO 2004101018 A1	11-11-2004 25-11-2004
US 2002133183	A1	19-09-2002	US 2002165608 A1 US 2001029351 A1 AU 9486901 A CA 2424029 A1 EP 1322235 A1 JP 2004521668 T WO 0226139 A1 US 2003065377 A1 US 2003065345 A1 US 2003065346 A1 AU 1129902 A AU 1132102 A CA 2424038 A1 CA 2424049 A1 CA 2450962 A1 EP 1322351 A1 EP 1322342 A1 EP 1406682 A1 JP 2004524868 T JP 2004518458 T JP 2004531331 T WO 0226281 A1 WO 0226271 A1 WO 03000308 A1 US 2004102758 A1 US 2002111590 A1 US 2002051730 A1 AU 7730201 A AU 9316101 A CA 2357881 A1 CA 2425753 A1 CN 1477980 A EP 1192957 A2 EP 1335761 A1 JP 2002238994 A WO 0226280 A1 US 2004197372 A1 US 2002094440 A1 CA 2408754 A1 JP 2004504078 T WO 0187375 A1 US 2005004663 A1	07-11-2002 11-10-2001 08-04-2002 04-04-2002 02-07-2003 22-07-2004 04-04-2002 03-04-2003 03-04-2003 03-04-2003 08-04-2002 08-04-2002 04-04-2002 04-04-2002 03-01-2003 02-07-2003 02-07-2003 14-04-2004 19-08-2004 24-06-2004 14-10-2004 04-04-2002 04-04-2002 03-01-2003 27-05-2004 15-08-2002 02-05-2002 11-04-2002 08-04-2002 29-03-2002 04-04-2002 25-02-2004 03-04-2002 20-08-2003 27-08-2002 04-04-2002 07-10-2004 18-07-2002 22-11-2001 12-02-2004 22-11-2001 06-01-2005

フロントページの続き

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

Fターム(参考) 4C167 AA50 BB06 CC09 DD01 EE08 GG02 GG42 HH08