

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第3区分

【発行日】平成20年6月26日(2008.6.26)

【公表番号】特表2008-500430(P2008-500430A)

【公表日】平成20年1月10日(2008.1.10)

【年通号数】公開・登録公報2008-001

【出願番号】特願2007-515193(P2007-515193)

【国際特許分類】

C 0 8 G 69/44 (2006.01)

A 6 1 L 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 39/06 (2006.01)

A 6 1 P 5/30 (2006.01)

A 6 1 K 31/727 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 31/565 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

【F I】

C 0 8 G 69/44

A 6 1 L 31/00 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 39/06

A 6 1 P 5/30

A 6 1 K 31/727

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 31/565

A 6 1 K 31/445

【手続補正書】

【提出日】平成20年5月1日(2008.5.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

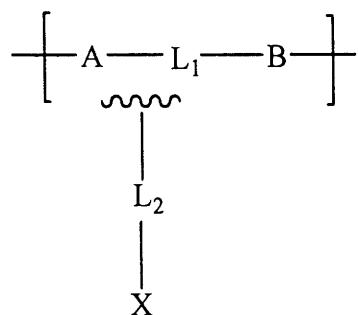
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

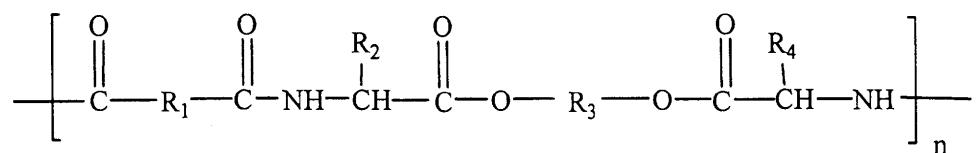
化学式：

【化1】

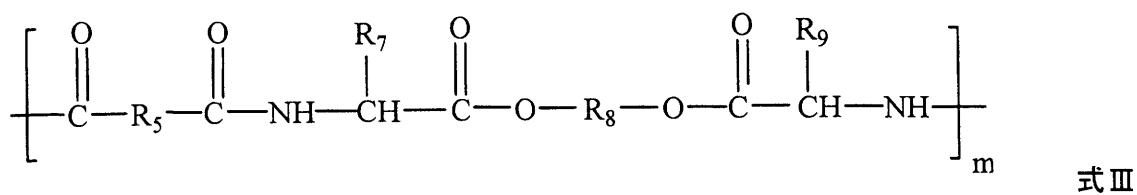
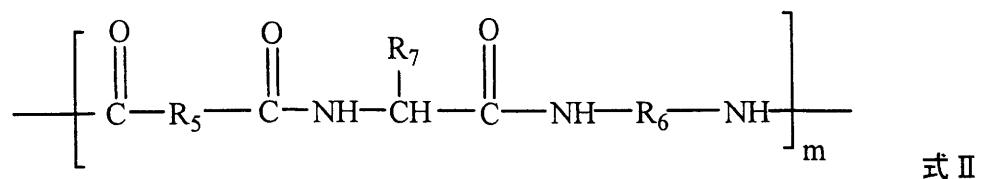
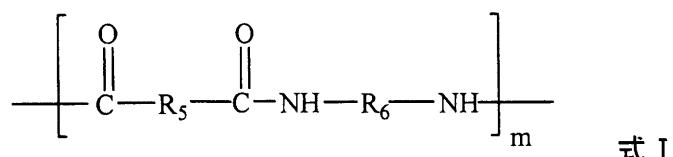


(式中、Aが、

【化2】

を含み、Bが式I、式IIまたは式IIIの構造を含み、

【化3】



式中、

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

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

R_2 、 R_4 、 R_7 及び R_9 が水素；置換、非置換、ヘテロ-、直鎖、分岐、環状、飽和及

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

R_6 が置換、非置換、ヘテロ-、直鎖及び分岐脂肪族ラジカルからなる群より選択され、 L_1 が前記 A と前記 B を結合する任意のリンクエージであり、

× が任意で薬剤であり、

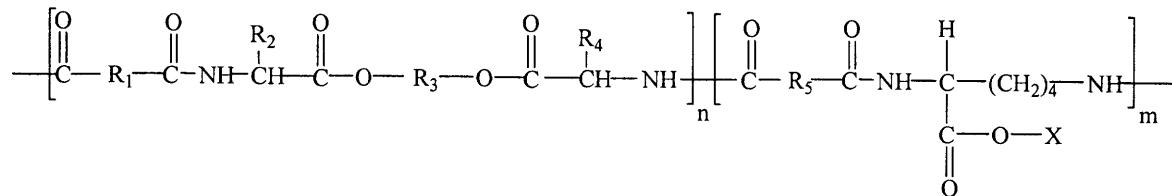
L_2 が任意で X と前記ポリマーを結合するリンクエージであり、 n 及び m が 0 に等しくない整数である) で表されるポリマー。

【請求項2】

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

但し、前記ポリマー生成物が、

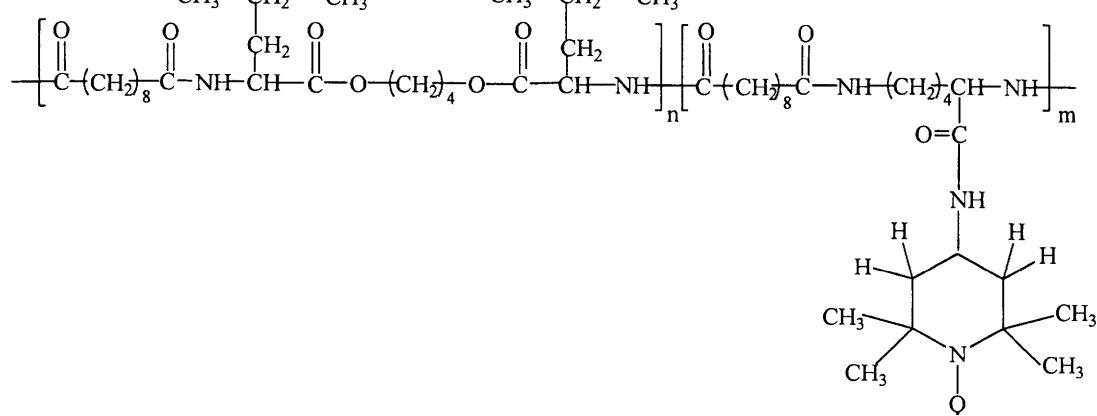
【化 4】



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

【化 5】

118



(式中、 n 及び m が 0 に等しくない整数であり、

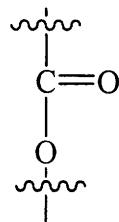
但し、更に、前記ポリカルボン酸が2,3-エポキシコハク酸、3,4-エポキシアジピン酸又はジエポキシアジピン酸ではなく、式中、前記Xと結合するように選択されるアミノ酸はリシンであり、前記Xが4-アミノ-TEMPO又はラバマイシンである)ではないポリマー。

【請求項 3】

B が式 I の構造

(但し、(i) 前記 R₁, R₃ 及び R₅ が独立して選択される、2~20 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルであり、(ii) 前記 R₂ 及び R₄ が独立して選択される、1~6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、2~6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの不飽和炭素-炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、2~6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6~10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(iii) 前記 R₆ がペンチレンラジカルであり、(iv) 前記 X が 1~6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6~10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(v) 前記 m 及び n が 0 に等しくない整数である場合、前記 L₂ が、

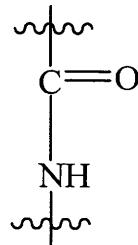
【化 6】



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

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

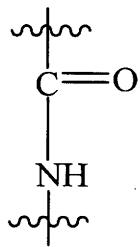
【化 7】



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

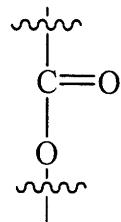
但し、更に、(i) 前記 R₁ 及び R₅ が直鎖ブチル又は直鎖ヘキシリラジカルであり、(ii) 前記 R₃ が 2~20 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルであり、(iii) 前記 R₂ 及び R₄ が独立して選択される、1~6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、2~6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの不飽和炭素-炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、2~6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6~10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式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

【化8】



であり、或いは前記Xがラバマイシンであり、前記L₂が、

【化9】



である場合、前記R₁及びR₅がエポキシ基に置換され得ない)を有する、請求項1に記載のポリマー。

【請求項4】

前記Xが、ポリ(アルキレングリコール)、ポリ(N-ビニル-ピロリドン)、ポリ(アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸)、ポリ(スチレンスルホネート)、スルホン化デキストラン；ポリホスファゼン、ポリ(オルソエステル)、ポリ(チロシンカーボネート)、ヒアルロン酸、ヘパリン並びにこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー及び組合せからなる群より選択される生体有益性剤である、請求項1又は2に記載のポリマー。

【請求項5】

前記生体有益性剤が、ヒアルロン酸、ヘパリン、ポリ(エチレングリコール)又はこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー若しくは組合せである、請求項4に記載のポリマー。

【請求項6】

前記Xが、フリーラジカル捕捉剤、一酸化窒素供与体、ラバマイシン、エベロリムス、タクロリムス、パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、クロベタゾール、イドキシフェン、タザロテン並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される生物活性剤である、請求項1又は2に記載のポリマー。

【請求項7】

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

【請求項8】

前記フリーラジカル捕捉剤がTEMPO又はこの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項6に記載のポリマー。

【請求項9】

前記一酸化窒素供与体が、S-ニトロソチオール、亜硝酸、N-オキソ-N-ニトロソアミン、一酸化窒素シンターゼの基質、ジアゼニウムジオレート並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項6に記載のポリマー。

【請求項10】

前記生物活性剤が、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス又はこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項6に記載のポリマー。

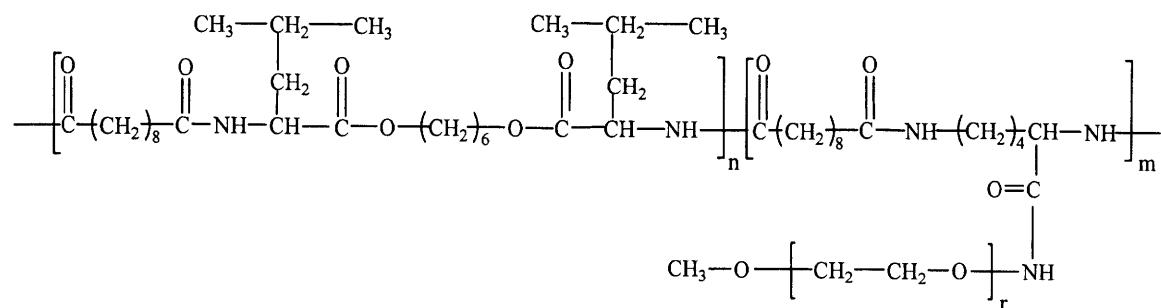
【請求項11】

前記L₂が、無水物、ケタール、アセタール、オルソエステル及び全芳香族炭酸エステルからなる群より選択される、請求項1又は2に記載のポリマー。

【請求項12】

前記ポリマーが化学式：

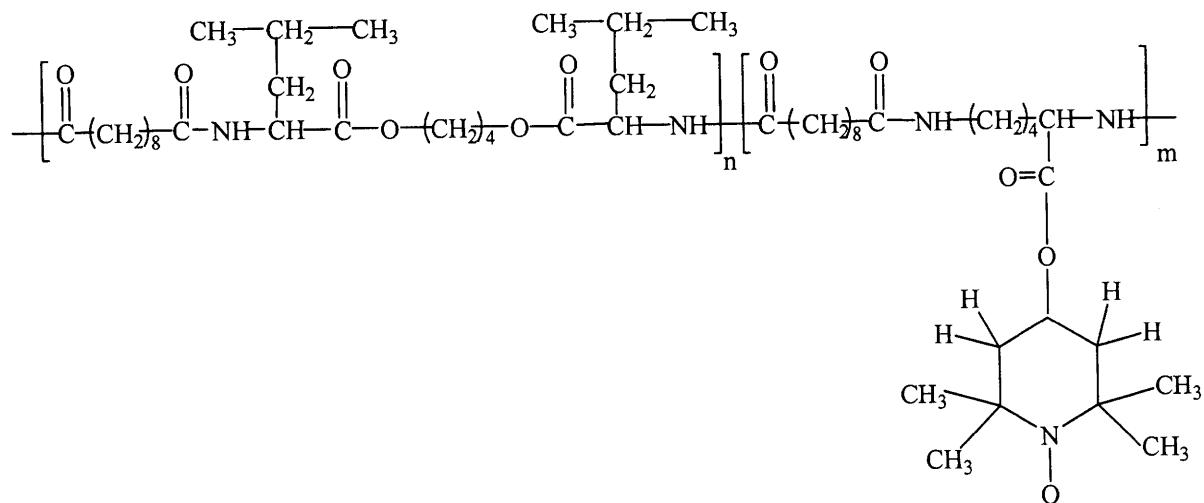
【化10】



(式中、n, m及びrが0に等しくない整数である)、

化学式：

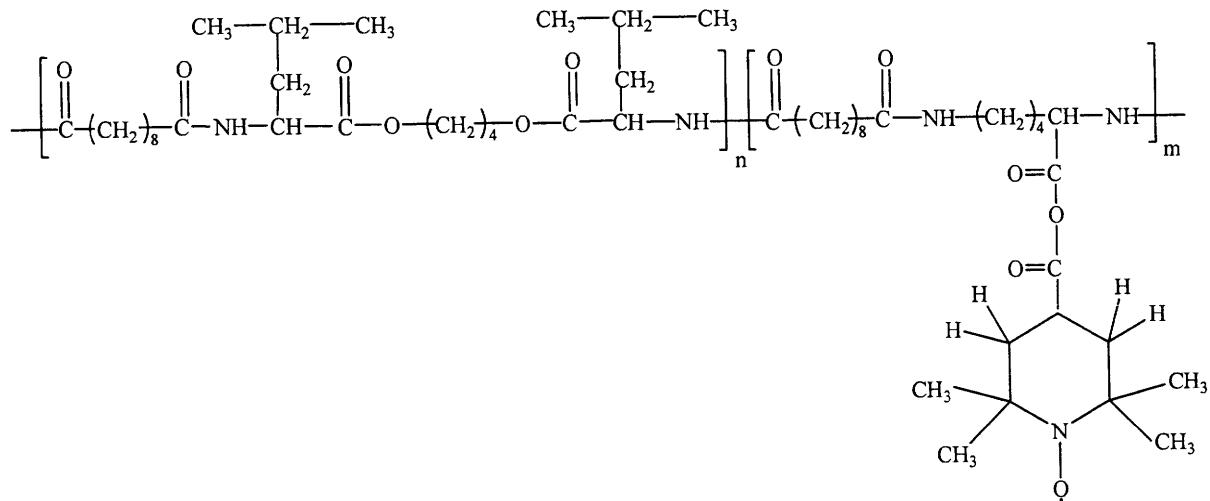
【化11】



(式中、n及びmが0に等しくない整数である)、

化学式：

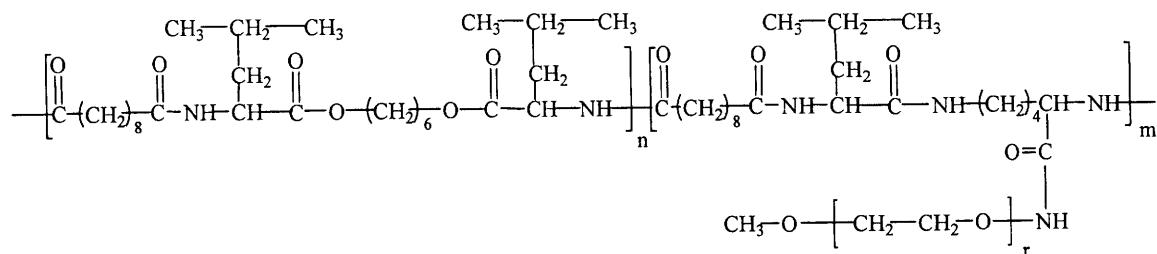
【化12】



(式中、m及びnが0に等しくない整数である)、

化学式:

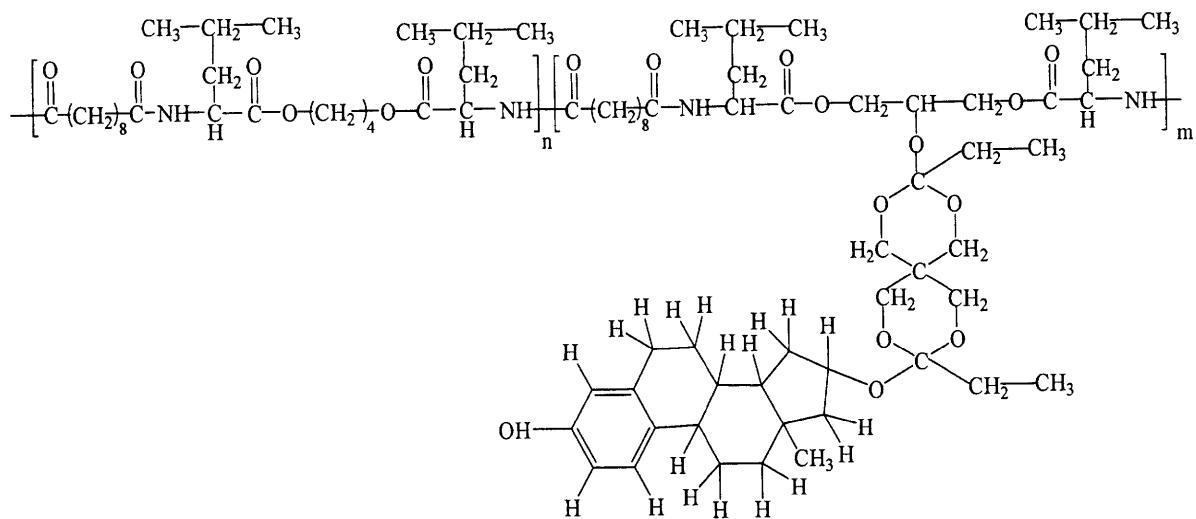
【化13】



(式中、n、m及びrが0に等しくない整数である)、又は

化学式:

【化14】



(式中、m及びnが0に等しくない整数である)で表される、請求項1又は2に記載のポリマー。

【請求項13】

コーティングを含む埋め込み型基材を含む医療用製品であって、前記コーティングが、

少なくとも1つのブロックのポリ(エステルアミド)と少なくとも1つのブロックのポリマー剤を含むブロックコポリマーを含む医療用製品。

【請求項14】

前記ポリマー剤が、ヘパリン、ヒアルロン酸、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(L-リシン)とポリ(エチレングリコール)のグラフトコポリマー並びにこれらのコポリマー及び組合せからなる群より選択される生体有益性剤である、請求項13に記載の医療用製品。

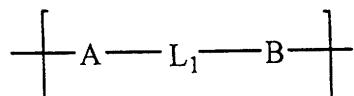
【請求項15】

請求項1から13の何れか一項に記載のポリマーを含む医療用製品用のコーティング。

【請求項16】

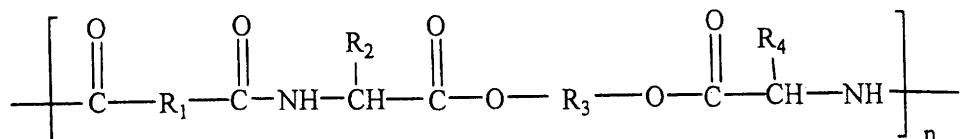
コーティングを含むステントであって、前記コーティングが化学式：

【化15】



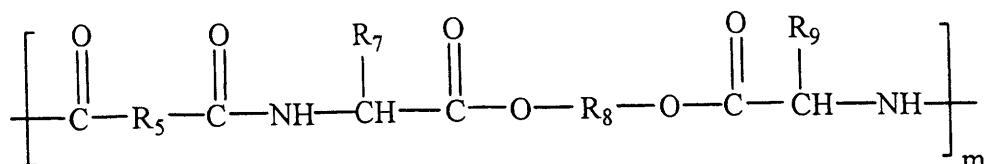
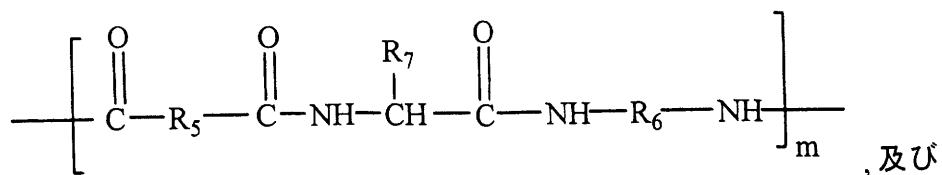
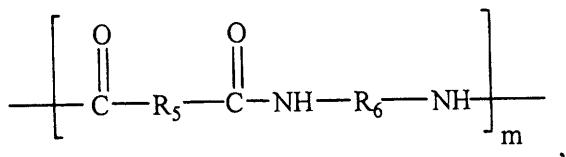
(式中、Aが、

【化16】



を含み、Bが、

【化17】



からなる群から選択され、式中、

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

して選択され、

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

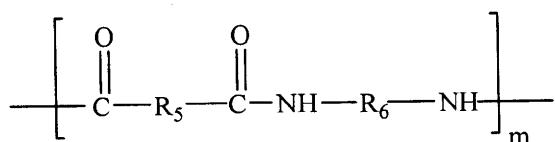
R_2 ， R_4 ， R_7 及び R_9 が水素；置換、非置換、ヘテロ-、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和脂肪族ラジカル；並びに置換、非置換及びヘテロ-芳香族ラジカルからなる群より独立して選択され、

R_6 が置換、非置換、ヘテロ-、直鎖及び分岐脂肪族ラジカルからなる群より選択され、 L_1 が前記 A と前記 B を結合する任意のリンクエージであり、

n 及び m が 0 に等しくない整数であり、

但し、B が、

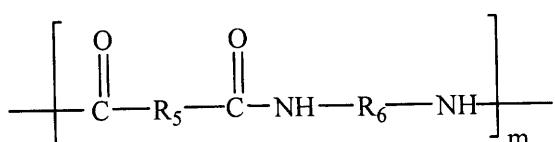
【化 18】



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

但し、更に、B が、

【化 19】



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

【請求項 17】

前記コーティングが、前記コーティングとブレンド或いは結合され得る薬剤を更に含む、請求項 16 に記載のステント。

【請求項 18】

埋め込み型基材を含む医療用製品を製造する方法であって、前記方法が、

(a) 請求項 1 から 13 の何れか一項に記載のポリマーを調製するステップと、

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

【請求項 19】

前記医療用製品がステントである、請求項 18 に記載の方法。

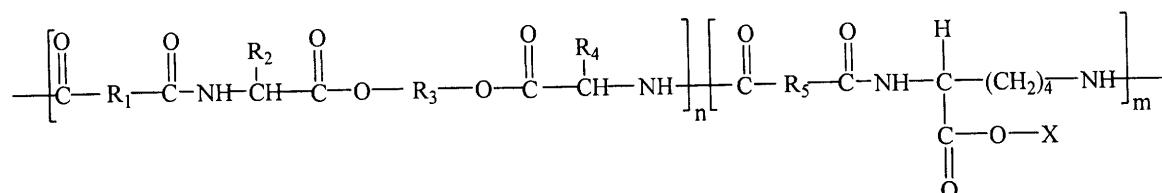
【請求項 20】

医療用製品を製造する方法であって、

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

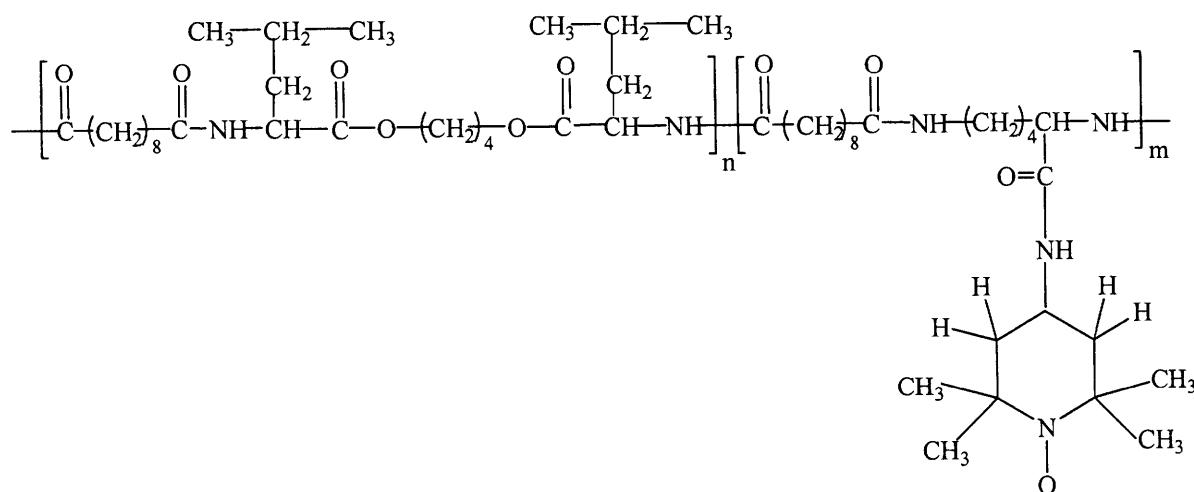
但し、前記ポリマーが、

【化 20】



(式中、(i) R₁、R₃ 及び R₅ が独立して選択される、2 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルであり、(ii) R₂ 及び R₄ が独立して選択される、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの不飽和炭素 - 炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6 ~ 10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(iii) X が 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6 ~ 10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、オルト融合した二環式炭素環ラジカル或いは水素であり、(iv) m 及び n が 0 に等しくない整数である)ではなく、
但し、更に、前記ポリマーが、

【化 21】



(式中、n 及び m が 0 に等しくない整数であり、

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

いステップと、

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

を含む方法。

【請求項 2 1】

前記調製するステップが、前記薬剤に結合させるための全アミノ末端基を有するポリ(エステルアミド)を生成するステップを更に含む、請求項2 0に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記調製するステップが、前記薬剤に結合させるための全カルボキシル末端基を有するポリ(エステルアミド)を生成するステップを更に含む、請求項2 0に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記医療用製品がステントである、請求項2 0に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記Xが、ポリ(アルキレンゲリコール)、ポリ(N-ビニル-ビロリドン)、ポリ(アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸)、ポリ(スチレンスルホネート)、スルホン化デキストラン；ポリホスファゼン、ポリ(オルソエステル)、ポリ(チロシンカーボネート)、ヒアルロン酸、ヘパリン並びにこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー及び組合せからなる群より選択される生体有益性剤である、請求項2 0に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記生体有益性剤が、ヒアルロン酸、ヘパリン、ポリ(エチレンゲリコール)又はこれらの任意の誘導体、類似体、相同体、同族体、塩、コポリマー若しくは組合せである、請求項2 4に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記Xが、フリーラジカル捕捉剤、一酸化窒素供与体、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス、パクリタキセル、ドセタキセル、エストラジオール、クロベタゾール、イドキシフェン、タザロテン並びにこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される生物活性剤である、請求項2 0に記載の方法。

【請求項 2 7】

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

【請求項 2 8】

前記フリーラジカル捕捉剤がTEMPO又はこの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項2 6に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記一酸化窒素供与体が、S-ニトロソチオール、亜硝酸、N-オキソ-N-ニトロソアミン、一酸化窒素シンターゼの基質、ジアゼニウムジオレート並びにこれらの任意の類似体、相同体、同族体、誘導体、塩及び組合せからなる群より選択される、請求項2 6に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記生物活性剤が、ラパマイシン、エベロリムス、タクロリムス又はこれらの任意のプロドラッグ、代謝産物、類似体、同族体、誘導体、塩若しくは組合せである、請求項2 6に記載の方法。