

【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

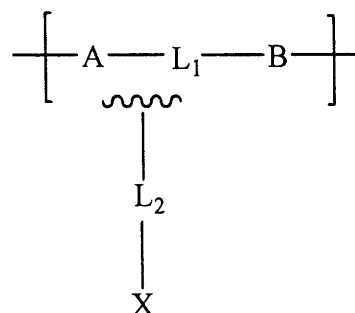
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

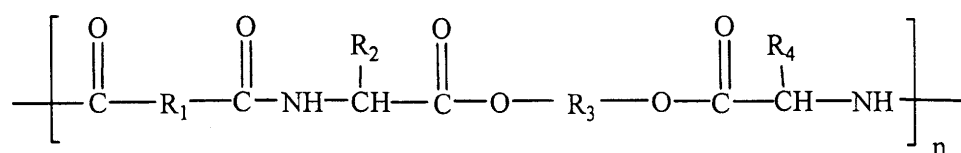
化学式：

【化 1】

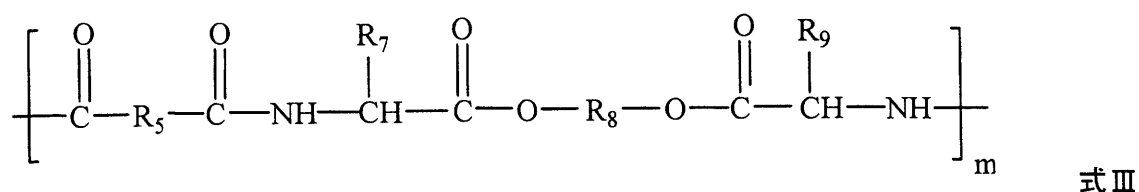
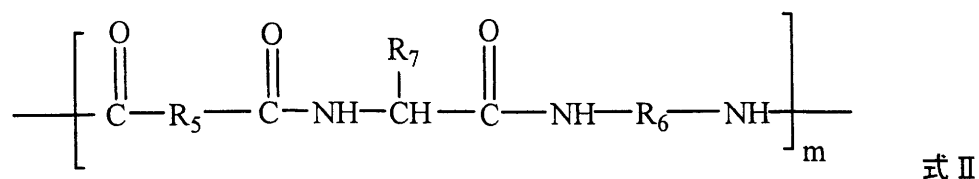
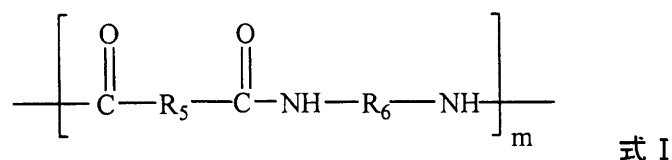


(式中、A が、

【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、

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、

R₃ 及び R₈ 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、

R₂、R₄、R₇ 及び R₉ 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ケージであり、

X 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ケージであり、

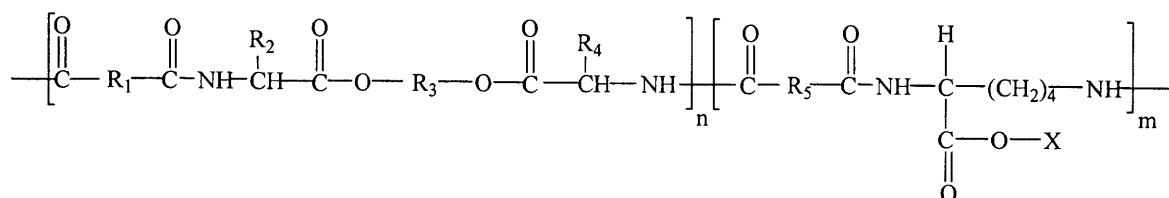
n 及び m が 0 に等しくない整数である) で表されるポリマー。

【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、

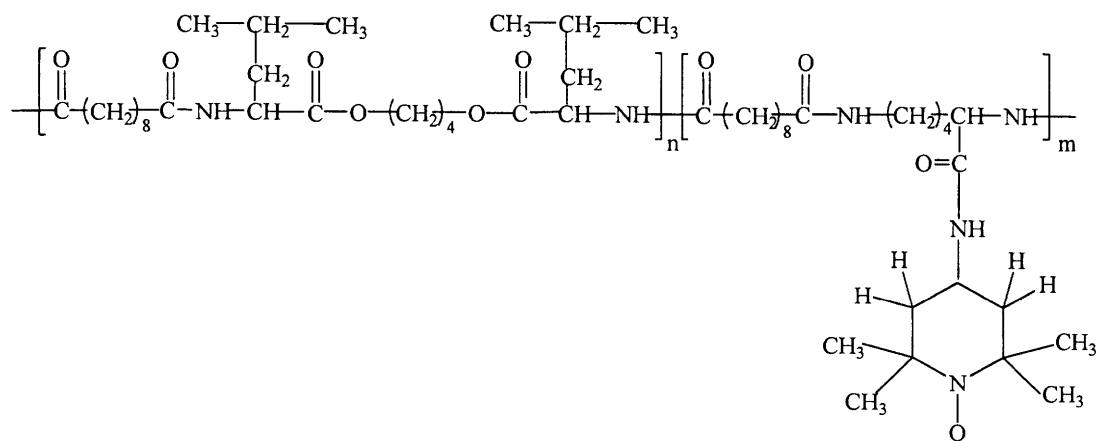
【化 4】



(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】



(式中、n 及び m が 0 に等しくない整数であり、

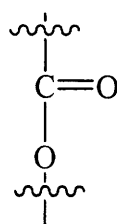
但し、更に、前記ポリカルボン酸が 2, 3 - エポキシコハク酸、3, 4 - エポキシアジピン酸又はジエポキシアジピン酸ではなく、式中、前記 X と結合するように選択されるアミノ酸はリシンであり、前記 X が 4 - アミノ - TEMP O 又はラパマイシンである) ではないポリマー。

【請求項 3】

B が式 I の構造

(但し、(i) 前記 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 L_2 が、

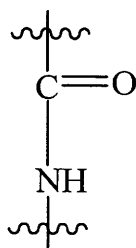
【化 6】



とはなり得ず、この場合、前記 L_2 の炭素はペンチレンラジカル R_6 の C_1 又は C_5 に結合し、

但し、更に、(i) 前記 R_1 及び R_5 が非置換直鎖オクチレンラジカルであり、(ii) 前記 R_3 が非置換直鎖ブチレンラジカルであり、(iii) 前記 R_2 及び R_4 が非置換 t - ブチルラジカルであり、(iv) 前記 R_6 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 L_2 が、

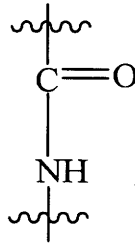
【化 7】



とはなり得ず、この場合、前記 L_2 の炭素はペンチレンラジカル R_6 の C_1 又は C_5 に結合し、前記 L_2 の窒素は TEMPO の C_1 に結合し、

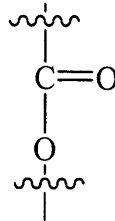
但し、更に、(i) 前記 R_1 及び R_5 が直鎖ブチル又は直鎖ヘキシルラジカルであり、(ii) 前記 R_3 が 2 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカルであり、(iii) 前記 R_2 及び R_4 が独立して選択される、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの不飽和炭素 - 炭素結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖又は分岐脂肪族ラジカル、フェニルラジカル、6 ~ 10 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの芳香族環を有する、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 がペンチレンラジカルであり、(v) 前記 X が TEMPO であり、 L_2 が、

【化 8】



であり、或いは前記 X がラパマイシンであり、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 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-ドキシル-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 - オキシ - 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。

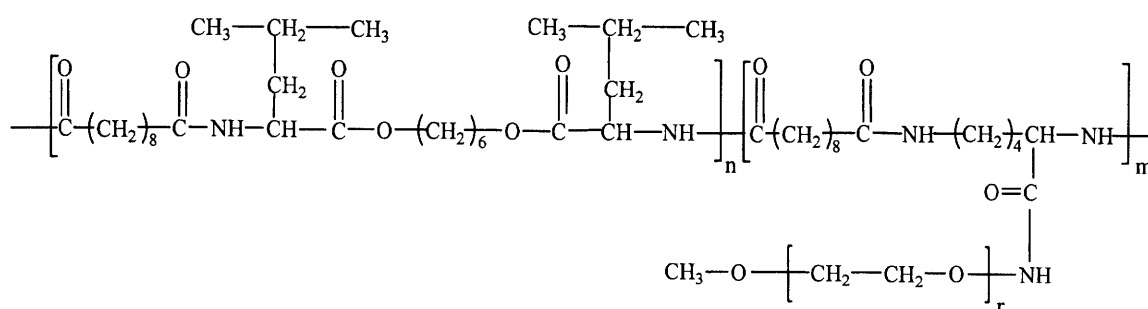
【請求項 11】

前記 L_2 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】

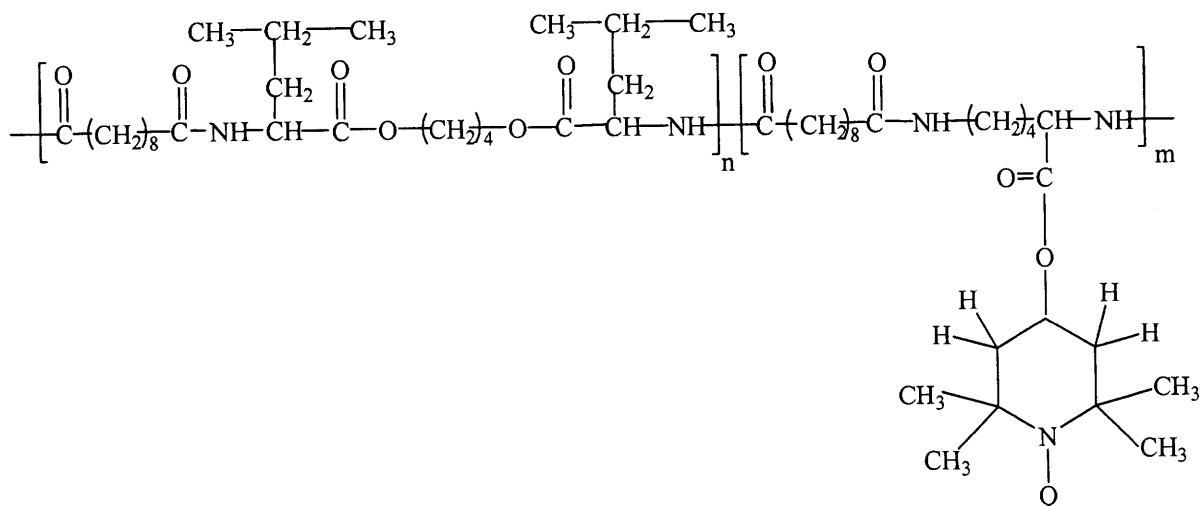
前記ポリマーが化学式：

【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：

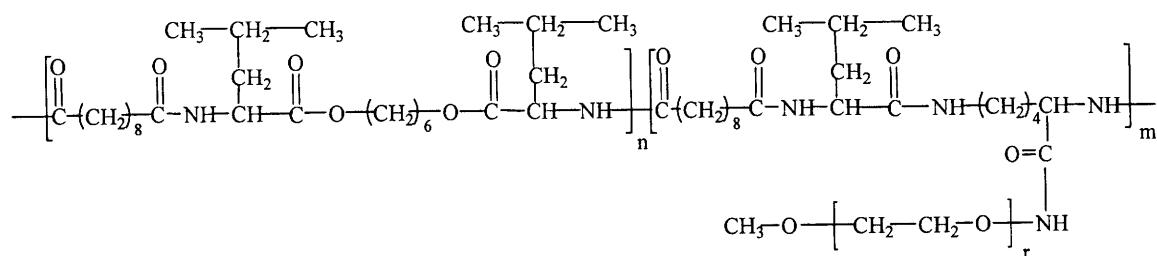
【化 11】



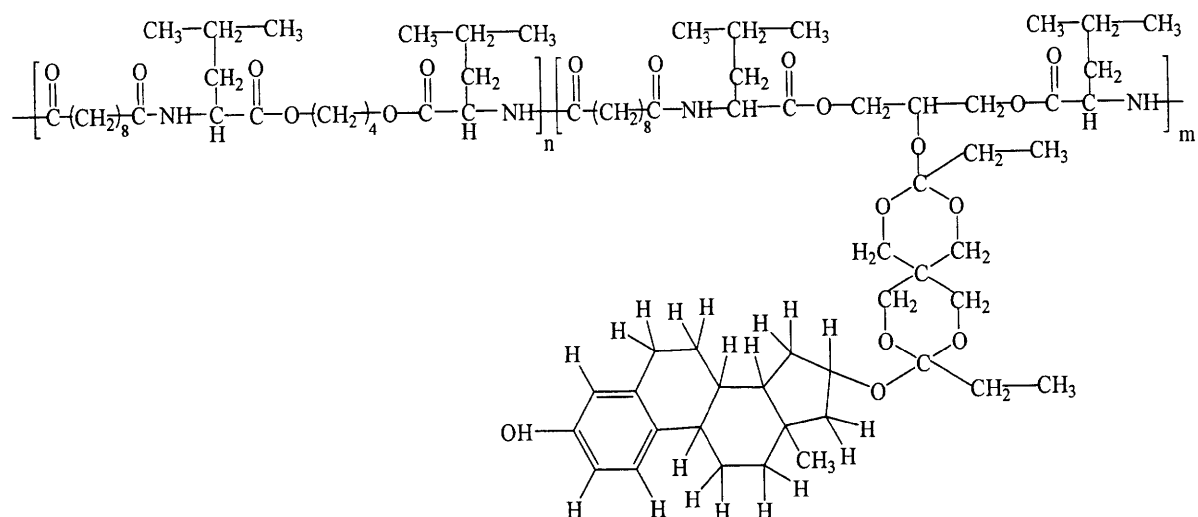
(式中、 n 及び m が0に等しくない整数である)、
化学式：

$$\left[\text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} (\text{CH}_2)_8 \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{NH} \begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{O} - (\text{CH}_2)_4 \text{O} - \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{CH} \begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{NH} \right]_n \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} (\text{CH}_2)_8 \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{NH} (\text{CH}_2)_4 \text{CH} \begin{array}{c} | \\ \text{O} = \text{C} \\ | \\ \text{O} = \text{C} \\ | \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{O} \right]_m$$

【化 1 3】



【化 1 4】



【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。

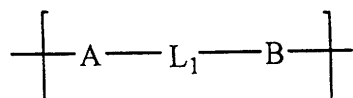
【請求項１５】

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】

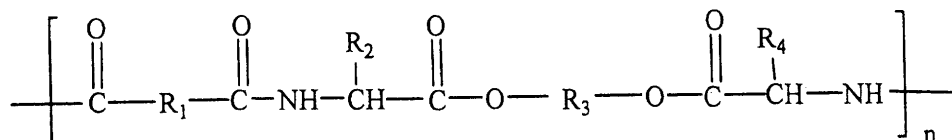
コーティングを含むステントであって、前記コーティングが化学式：

【化１５】



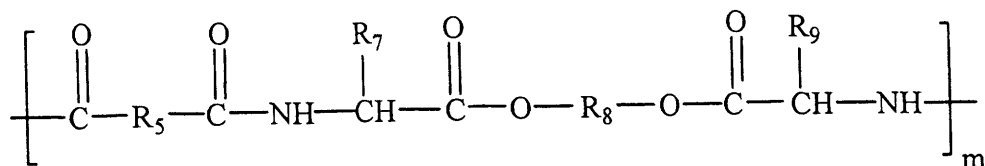
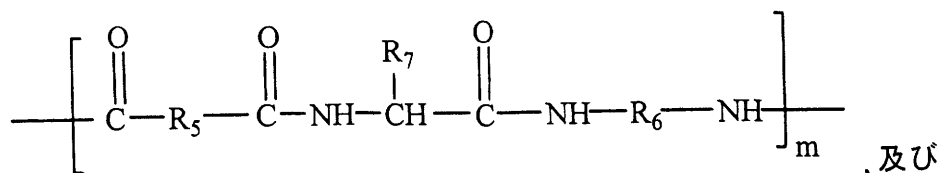
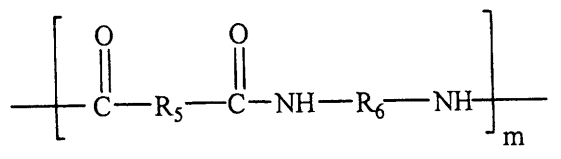
（式中、Ａが、

【化１６】



を含み、Ｂが、

【化１７】



からなる群から選択され、式中、

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、

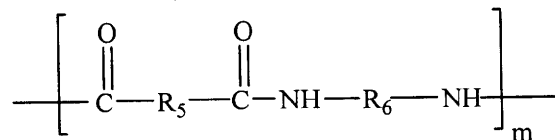
R_6 が置換、非置換、ヘテロ - 、直鎖及び分岐脂肪族ラジカルからなる群より選択され、

L_1 が前記 A と前記 B を結合する任意のリンケージであり、

n 及び m が 0 に等しくない整数であり、

但し、B が、

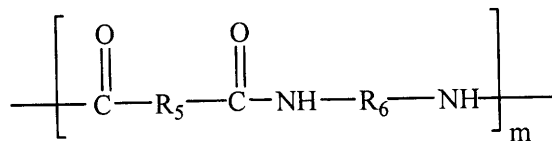
【化 18】



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ルラジカルであり、(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。

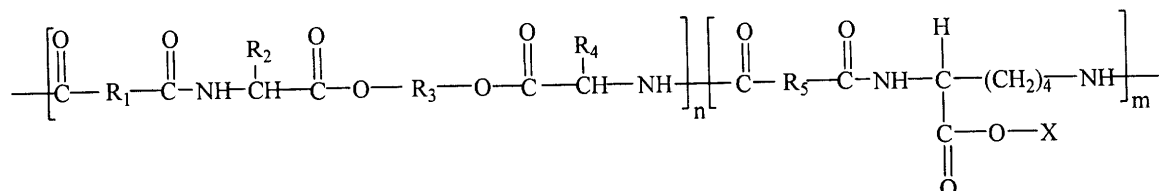
【請求項 20】

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、

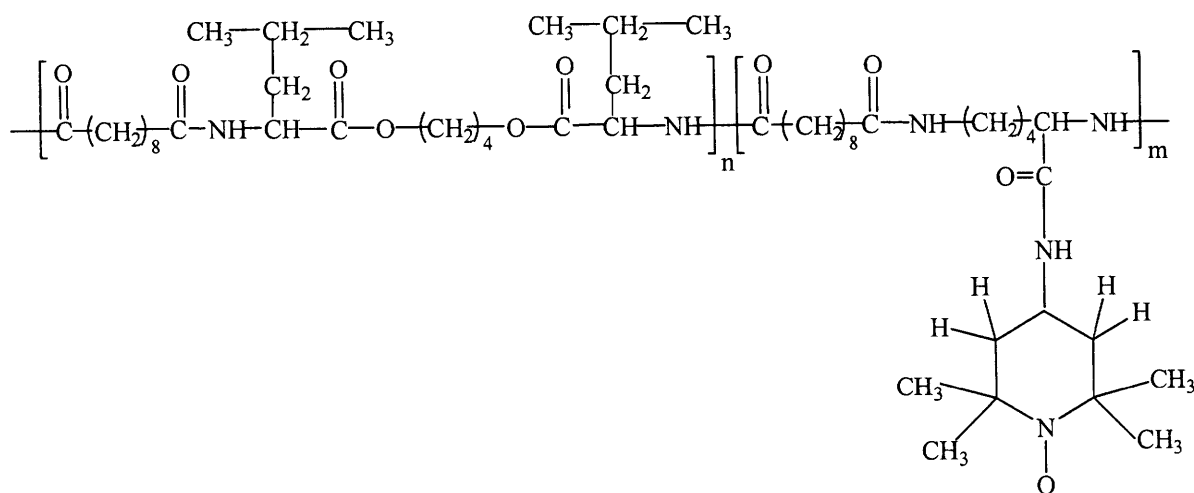
但し、前記ポリマーが、

【化 20】



(式中、(i) 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 - TEMP O 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 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 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 - ドキシル - 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。